

表3 二次性パーキンソニズムをきたす疾患

A. 続発性パーキンソニズム	
薬剤性パーキンソニズム (向精神薬, 消化器病薬, 降圧剤など)	
脳血管障害性パーキンソニズム (多発性脳梗塞, Binswanger 病を含む)	
中毒性パーキンソニズム (一酸化炭素中毒, マンガン中毒など)	
脳炎後パーキンソニズム (日本脳炎, エコノモ脳炎など)	
脳外科疾患に伴うパーキンソニズム (硬膜下血腫, 脳腫瘍, 正常圧性水頭症など)	
毒素 (マンガン, シアン化物, メタノール, 一酸化炭素, 二硫化炭素, N-ヘキサン, MTPT: 1-methyl-, 1,2,4,6-tetrahydropyridine など)	
その他 (拳闘家認知症)	
B. 神経変性疾患	
1) α -synuclein の病態に伴う疾患群 (α -synucleinopathies)	
多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA)	
線条体黒質変性症 (Striato-nigral degeneration: SND)	
オリブ・橋・小脳萎縮症 (olivo-ponto-cerebellar atrophy: OPCA)	
Shy-Drager 症候群 (; SDS)	
レヴィー小体病 (dementia with Lewy body disease: DLB)	
2) 一次性の tau の病態に伴う疾患群 (tauopathies)	
進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)	
皮質基底核変性症 (cortico-basal ganglionic degeneration: CBD)	
前頭側頭葉型痴呆 (Fronto-temporal lobar dementia FTLD)	
(近年, 運動ニューロン病変を伴うユビキチン陽性群は TDP-43pathies と呼ばれることもある)	
淡蒼球-黒質-ルイ体萎縮症 (pallido-nigro-Luysial atrophy: PNLA)	
Parikinson dementia ALS complex of Guam: PDC	
3) その他	
遺伝性脊髄小脳変性症 (Machado-Joseph 病 (IV型), SCA1, SCA3 など)	
Alzheimer 病	
Huntington 病	
その他	
C. 遺伝性疾患	
遺伝性パーキンソニズム	
瀬川病	
家族性パーキンソニズム (PARK シリーズ)	
GM1 ガングリオシドーシスなどのリポドーシス	
Hallervorden-Spatz 病	
Wilson 病	
その他 (Chediak-Higashi 病, DYT 3 ジストニア, Fragile X (premutation), 遺伝性プリオン病など)	

にメトクロプラミド metochlopramide) で生じる。その他, cisapride, domperidone などのピペリジン系薬物, cinnarizine, flunarizine, tiapride などのピペラジン系薬物などがあげられる。これらの薬剤はドパミン類似の構造を有することが多く, 構造式をみればパーキンソニズムを惹起する可能性の有無が推定できる。いずれも投与後, 数ヵ月でパーキンソニズムが発現することが多い。頻度は低いがバルプロ酸や, 最近ではフルオキセチン fluoxetine でもみられる。DIP は, 慢性的なレセルピン reserpine や α メチルドパ alphasethyl-

dopa の投与によっても生じる。DIP は抗コリン薬, アマンタジン, レボドパに反応する。なお, 薬剤により誘発されたパーキンソニズムの一部に, 特発性 PD が含まれている可能性について銘記すべきである。

2) 血管性パーキンソニズム vascular Parkinsonism

血管障害性パーキンソニズムの症例は無動-固縮型のパーキンソニズムで, 小股で小刻み歩行で振戦を欠く。左右差が少ない。固縮は鉛管様で, 立位は wide based であり, 加速現象が少ない点

に特徴があり、仮性球麻痺や感情失禁、尿失禁などを随伴することが多い⁶⁾。レボドパ療法への反応は乏しい。画像上は不均一で、基底核にラクナや多発性梗塞を認める。高血圧や糖尿病性微小血管障害、び慢性白質病変は典型的には散在性、融合性、び慢性に半卵形中心 centrum semiovale にみられる。

3) 中毒性パーキンソニズム

マンガンや一酸化炭素、二硫化物、シアン類、メタノールなどへの暴露でもパーキンソン状態を誘発する。パーキンソン症状の重症度は通常、薬物の用量もしくは毒素への暴露量と相関する。一般に無動が高度である。薬物による誘発である場合には、症状は誘発薬物を中止後、数日から数週で消失するが、持続することもある。症状が持続する症例では、PD発症の過程にあるともいえる。

4) その他

慢性硬膜外血腫に伴うパーキンソニズムがある。亜急性に発症し、軽度の意識障害を伴うことが多い。転倒などの病歴とともに、画像診断により診断は容易である。多くは手術療法により軽快する。同様に治癒しうる認知症として歩行障害、パーキンソニズムを呈する疾患として正常圧性水頭症がある。タッピングテストが有効である場合には本症を考慮し、手術療法を行う。また、繰り返す頭部外傷に伴ったパーキンソニズム(拳闘家痴呆)も時にみられる。

2. 神経変性疾患に伴うパーキンソニズム

神経変性疾患に伴うパーキンソニズムでは、多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の頻度が高い。

1) 多系統萎縮症 multiple system atrophy : MSA

MSAはさまざまな程度のパーキンソニズムと小脳症状、皮質脊髄路症状、自律神経症状を示す孤発性疾患である。平均発症年齢は50歳で平均罹病期間は6～9年である。オリーブ・橋・小脳萎縮症(OPCA)とShy-Drager症候群(SDS)は付随症状により診断が容易であるが、線条体黒質変性

症(SND)では診断に苦慮することも少なくない。臨床的なSNDの診断は、原因の明らかでない転倒、発症早期からみられる自律神経症状、抗パーキンソン薬の有効性に乏しいこと、画像所見などにより行う。画像所見については拡散強調画像のほうが被殻部病変の描出の感度がよい。

2) 進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy : PSP

PSPは孤発性の神経変性疾患で、タウ病理を伴っている疾患として知られている。60～70歳代に発症し、PDよりも経過が早く、5～10年で死亡する。PSP類似の病態を呈する状態として、頭部外傷、血管障害、ベンジルテトラヒドロイソキノリン benzyl-tetrahydroisoquinoline (TIQ, レティキュリン reticuline)、そしてベーターカルボリン(西インド諸島で報告)の食事性暴露が知られている。

PSPはいわゆるtauopathyの一疾患であるが、タウ遺伝子変異とはリンクしていないが、H1タウ遺伝子ハプロタイプを過剰発現している。PSPの診断は、特徴的な核上性眼球運動麻痺や項部ジストニア、両側性障害、bradyphreniaを含む無動、易転倒性があれば容易である。核上性の眼球運動障害ははじめに下方視から障害され、ついで上方、水平方向のさまざまな程度の眼球運動制限となっていく。前庭眼反射(“人形の目”の手技)やベルBell反射(閉眼しようとするとき眼球が上、外転することは正常である)は正常であるので、これらの異常は核上性麻痺と定義される。神経学的検査ではしばしば、凝視した眉をひそめ、体軸(とくに項部)や近位、遠位の固縮とジストニア、同時に上位運動ニューロン徴候、時に小脳症状を認める。実際的にはほとんどの症例では前頭葉型認知障害を呈し、多くの症例では独特な皮質下症状(例えば無為、精神面の柔軟さの欠如、記憶想起障害など)を伴った認知症となる。眼球運動麻痺が明らかでない場合には左右差がなく、抗パーキンソン薬の有効性に乏しく、画像所見で中脳被蓋の萎縮と第三脳室の拡大を認めた場合に本症と臨床診断する。

3) 皮質基底核変性症 corticobasal degeneration : CBD

CBD も tauopathy の一つで、PSP よりもまれで、より臨床的に多彩である。多くの非典型 PD と同様に、60~70歳代で緩徐に発症し、皮質性感覚障害の有無に関わらず、非対称性の進行性失行、固縮、ジストニア、無動、そしてミオクローヌスをさまざまな程度に示す。異邦人の手現象 Alien limb phenomena は多くの症例で特徴的な症候である。これらの障害は2~5年で両側性となり、最終的に屈曲性対麻痺を伴った完全廃疾状態となる。多くの症例では前頭側頭葉型認知症か進行性の失語を示し、次いで書画感覚や立体失認を含む非対称性の皮質性感覚症状を示す。頭部 MRI では局所性症状に対応する部位の対側上前頭、頭頂葉の皮質萎縮をみ、PET ではこれに対応した部位の低代謝 hypometabolism を示す。同時に、大脳白質のシグナルの増強と、ときに脳梁の萎縮をみる。治療はおおむね無効である。

4) その他

パーキンソニズムをきたす疾患では、前頭側頭葉型痴呆 (Fronto-temporal lobar dementia FTLD) のうち、FTDP-17⁷⁾ およびユビキチン陽性封入体を伴う FTLD で TDP-43 陽性の疾患群が注目されている。FTDP-17 は家族性パーキンソニズムとして報告されていた家系の遺伝子解析から、微小管随伴タンパク質の一つであるタウタンパクの遺伝子異常が明らかにされた疾患で、さまざまな表現型が報告されている。遺伝子異常と表現型との間の関連が明らかでなく、この点の解析が待たれている。

淡蒼球-黒質-ルイ体萎縮症 (PNLA) はきわめてパーキンソン病と鑑別が困難な疾患で、半数は典型的なパーキンソン病の臨床像を示す。臨床的な差異としては固縮が少なく、姿勢制御障害が高度であること、発症早期以外は左右差が明らかでなくなること、薬剤の有効性に乏しい点などがあげられる。

Lewy 小体型認知症 (DLB)⁸⁾ は進行性の認知機

能障害、体系的な幻覚、自律神経症状が固縮、無動とともに認める場合に考慮すべき疾患である。DLB では抗パーキンソン病薬の効果は一般には乏しく、抗精神病薬に過敏である。早期には純粹自律神経失調症 primary autonomic failure : PAF の病態を示すものもある。認知症を認める PD 症例 (PD-dementia : PDD) は典型的な無動/固縮型 PD であるが、振戦は特発性 PD よりも目立たない。PDD の経過はより増悪が速く、PD よりもとくに抗コリン薬やアマンタジンなどの抗 PD 治療薬の認知面への副作用の頻度が高いため、治療は困難である。なお、DLB と PDD との異同については論議のある点であるが、同一疾患の表現型の差異と考える研究者が多い。

その他、若年発症のハンチントン病 Huntington 病 ; HD や SCA2, Machado-Joseph 病でも時にそれぞれの疾患の典型像を示さずパーキンソン病の病像を示すことがある。これらの場合は家族歴の聴取、遺伝子診断、画像診断が有用である。

パーキンソン病の病像はしばしば Alzheimer 病 : AD でもみられるが、この場合は認知機能、行動異常などのほうがより高度である。ここで PD と AD との関連について述べると、AD と PD という加齢により有病率が増加する疾患であり、かつ頻度の高い2つの疾患の併発することは容易に推察できる。現に、両者の病理変化の共存は多く、PD で死亡した剖検組織では AD 型の所見は40%近くにみられる。一方、25%の AD 症例は少なくとも軽度の臨床的な固縮や無動といった PD の病像を示し、60%以上の症例では大脳皮質に α -シヌクレインの病理が並存している。

3. その他

本態性振戦 essential tremor ; ET はしばしば PD の静止時振戦と混同されるが、パーキンソン病の他の症候がないこと、症状が両側性であること、より周波数が高いこと (8~10Hz)、ET では振戦の強度が位置に依存的であること、さらにアルコールにより症状が軽快すること、位置を変え

た場合でも time lag なしで振戦が生じることが、PD との鑑別に有用である。

まれではあるが、40歳以下の症例では Wilson 病の鑑別が重要である。



おわりに

PD は薬物療法やリハビリテーション、手術療

法などの対症療法によりある程度、病態のコントロールが可能な神経疾患の一つである。近い将来に病因の究明がなされ、原因療法が開発されることが期待される。新しい治療法が開発された際に、有効性が得られるかは、PD をよりよいコントロール状態にして行くことが重要である。そのためには診断を確実にしていくことが必要であり、拙文を参考としていただければ幸甚である。

文 献

- 1) 柳澤信夫：厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班 1995年度研究報告書：対象疾患診断基準. p22,1996.
- 2) Hughes AJ, et al : Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinico-pathological study of 100cases J Neurol Neurosurg Psychiatry 55 : 181-184, 1992.
- 3) Paulson H, et al : Clinical manifestation of Parkinson's disease.in Movement Disorders neurologic principles and practice, pp183, ed by Watts RL and Koller WC, McGraw-Hill, 1996.
- 4) Berbeau A : Parkinson's disease : clinical features and etiopathology. in Handbook of Clinical Neurology 49 : pp87, ed by Vinken PJ, Bruyn GW and Klawans HL ed Elsevier Cience Publishers BV, 1986.
- 5) Narabayashi H : Akinesia in parkinsonism. in Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry. 2nd ed, pp185, ed by Joseph AB and Yang RR, Blackwell Science, 1999.
- 6) Stern MB, et al : Olfactory function in Parkinson's disease. Neurology 44 : 266, 1994.
- 7) Kawase Y, et al : in preparation.
- 8) Critchley M : Arteriosclerotic parkinsonism. Brain 52 : 23, 1929.
- 9) Wilhelmsen KC, et al : Chromosome 17-linked dementia. In neuropathology of dementing disorders ed by Markesbery WR, Arnold London, 1998.
- 10) McKeith IG, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB)-report of the consortium on DLB International workshop-. Neurology 47 : 1113, 1996.

