

図 2 肝型糖原病の鑑別診断

※ phosphorylase b kinase

糖原病 0 型は稀な糖原病であり肝腫大はなく、肝にはグリコーゲンの貯蔵が不十分であるため乳児幼児期に絶食で容易に低血糖が生じ、ケトーシスを伴う。血中の乳酸やアラニン値は低く、またグルコース負荷後インスリン値が正常でありながら高血糖や高乳酸の状態が続く場合は 0 型を疑うことができる。ケトン性低血糖症のなかにはおそらく本症が存在していると思われる。

3 診断と検査、どのように進めていくか

肝型糖原病の主要症状は本章で記載された 4 例のうち 0 型を除いて肝腫大、低血糖、ビリルビン上昇を伴わない肝機能障害、高乳酸血症 (I 型)、高脂血症、肝臓エコーで bright echo、肝臓 CT では high intensity (ただし高脂血症の程度で肝臓にも脂肪の沈着が強い場合もある) が典型である。診断のアルゴリズムを図 2 に示すが、以前に比較すると肝生検の頻度は減少している。多くの肝型糖原病は I 型、III 型、VIII 型であり血球を用いた酵素測定、遺伝子好発変異の検索でほとんど診断が可能であるからである。フェルナンデスの負荷試験は有用であるも

の、乳幼児にはやや侵襲もあり、筆者らは図 2 のような手順で検査を進めている。

4 治療と予後のうえでの注意点

コーンスターチによる血糖の維持が基本的な治療になる。軽症肝型である III 型、VIII 型、VI 型の予後は良好で、年齢が長じるに従って肝腫大は軽快し肝機能も改善してくる。しかし、III 型で CK 高値を合併している場合は IIIa 型の可能性があり、将来的に筋力低下あるいは心筋症を起こしてくるので注意が必要である。I 型は肝臓に線腫が発生し、肝硬変、癌化することがあること、また腎不全への移行についても注意が必要である。

参考文献

- 1) Smit G, et al.: The glycogen storage diseases and related disorders. In: Fernandes J, et al. (eds), *Inborn metabolic diseases*. 4th ed, Springer, Heidelberg, 2006, 101-157
- 2) Shin YS: Glycogen storage diseases: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 115-120
- 3) Van Adel B, et al.: Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromusc Dis* 2009; 10: 97-121

自治医科大学小児科学教室 杉江秀夫

オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群

opsoclonus-myoclonus syndrome

【ICD-10】G25.3

■診断 以下の三主徴

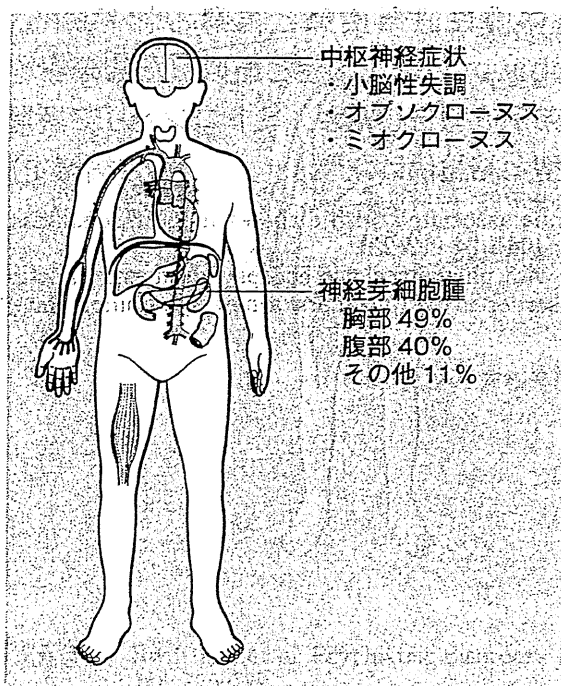
- (1) オプソクローヌス：水平方向，垂直方向などのあらゆる方向へのまったく不規則な眼球運動。dancing eye と呼ばれる。
- (2) ミオクローヌス：ミオクローヌスは活動，運動などで誘発され，啼泣，興奮などでさらに増悪する。本症にみられるミオクローヌスは非常に細かい不随意運動で，あたかもそのために患者は不安な表情を示し，乳幼児では非常に不機嫌となる。その症候から“mini-polymyoclonia”とも表現される特徴的な不随意運動である。
- (3) 小脳性失調症

■治療 免疫抑制治療として，副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾン，プレドニゾン），ACTH，免疫グロブリン製剤，シクロホスファミド，リツキシマブなどが使用されている。最近，経口デキサメタゾン大量療法（high dose dexamethasone pulse therapy）も報告され，臨床効果および長期効果に優れているとされている。

■関連語・同義語 Kinsbourne 症候群，opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome，myoclonic encephalopathy，dancing eye syndrome

■解説 1962年，Kinsbourne が急性・亜急性に発症した不規則なミオクローヌスおよび異常眼球運動を伴う6例の小児を，新しい疾患として“乳児のミオクローヌス性脳症”

■所見



(myoclonic encephalopathy of infants) として報告した。副腎皮質ステロイドが効果を示すことも併せて報告した。

本症は小児では神経芽細胞腫に伴う傍腫瘍性あるいはウイルス感染に続発して発症することから，何らかの免疫反応が小脳，脳幹への障害を引き起こすと考えられている。近年はグルタミン酸受容体，特にGluRδ2抗体の陽性例が報告されている。免疫抑制薬による治療が主流であるが，本症の予後としては半数以上に何らかの神経学的後遺症（知的発達の遅れ，運動障害など）がみられる。（杉江秀夫）

- 【文献】 1) Ertle F, et al: Treatment of neuroblastoma-related opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with high-dose dexamethasone pulses. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 683-687.
 2) Hayward K, et al: Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. *J*

ミトコンドリアは細胞内小器官であり、その主な機能は呼吸鎖（電子伝達系，ATP合成）による好氣的エネルギーの産生である。他にも脂肪酸やTCA回路に関連する代謝，ステロイド合成，アポトーシスなど多彩な機能がある。そのミトコンドリアの先天的（遺伝的），後天的機能異常がミトコンドリア病となる。近年では糖尿病などのメタボリックシンドローム，癌，老化，神経変性疾患などにミトコンドリア機能の異常が報告され，ミトコンドリア機能障害が多くの疾患で注目されている。ほぼすべての細胞に存在するミトコンドリアの機能異常は，多系統的な臨床症状に関与する可能性はあるが，脳，骨格筋，心筋などのエネルギー需要の高い臓器に中核症状を示すミトコンドリア脳筋症は，エネルギー産生に関わる呼吸鎖の異常に起因する狭義のミトコンドリア病である。ここではミトコンドリア脳筋症として主に呼吸鎖異常によるミトコンドリア病について概説する。

呼吸鎖はミトコンドリア内膜に5つの複合体として存在する。呼吸鎖異常の成因としては複合体を構成するサブユニットの異常，複合体修飾因子の異常，さらにミトコンドリア内での蛋白合成の異常，ミトコンドリア自体の維持・複製・移動に関わる蛋白の異常により活性低下が惹起され，エネルギー不足となる臓器に症状が現れる。これらの蛋白はミトコンドリアDNA (mtDNA) にコードされるものと核遺伝子にコードされているものがある（表1）。一般に小児期早期に発症する例では核遺伝子異常によるものが多く，より重症のことが多いが，成人でも核遺伝子の異常による症例が近年報告されている。逆にmtDNA異常でも早期に発症し，重症な例も存在し，症状と遺伝子変異は必ずしも相関しない。ミトコンドリア異常はどの臓器にも起こり得るが，個々の症例の症状は均一ではなく同じ遺伝子変異であっても症状には差がみられる。その要因がmtDNA異常の“組織特異性”である。ミトコンドリアは一細胞内に数

Topics

その他の治療

- a) Tarnopolsky MA : The mitochondrial cocktail : rationale for combined nutraceutical rherapy in mitochondrial cytopathies. *Adv Drug Deliv Rev* 60 : 1561-1567, 2008
- b) Komaki H et al : Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome C oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1800 : 313-315, 2010
- c) 衣斐 達ほか : ミトコンドリア脳筋症における水素水経口投与の臨床評価 (会議録). *神経眼科* 27 [増補1] : 74, 2010

その他の，いまだエビデンスは証明されていないが，ユニークな治療をいくつか紹介する。Tarnopolsky^{a)}はカクテル治療としてcreatine monohydrate, CoQ10, α リポ酸を使用し，ミトコンドリア異常症患者の乳酸値の低下，酸化ストレスの低下を報告している。日本ではTanakaら^{b)}がCCO欠損のLeigh症候群患児にピルビン酸ナトリウムを使用し運動機能の改善がみられたと報告し，衣斐ら^{c)}は活性酸素抑制を目的に水素水を使用し，検査データの改善を報告している。さらに有効な治療法が多角的に検討されることを期待する。

個から数千コピー存在し，患者では正常mtDNAと異常mtDNAが混在している。その割合が細胞毎，組織毎に異なり，異常mtDNAの割合が“閾値”を超えた臓器に障害が発生し，症状を呈するとされている。この組織特異性が症状の不均一さに加え，診断の困難さの要因にもなっていると考えられる。病態に関与する蛋白，遺伝子異常の解析は進んでいるが，根本的な治療法の開発には至っていない。呼吸鎖の活性の維持，活性酸素障害の抑制による病態の進行抑制が主体であるが，いくつかの新たな治療戦略が報告されており後述する。

表1◀ 病因遺伝子異常と表現型の例

機能	遺伝子	疾患
ミトコンドリア DNA 変異		
呼吸鎖複合体遺伝子	複合体 I-V サブユニット	LHON, MELAS, LS, NARP など
蛋白生合成遺伝子	tRNA	PEO, MELAS, MERRF など
	rRNA	難聴
	mtDNA 欠失	PEO, KSS, Pearson syndrome
核遺伝子変異		
呼吸鎖複合体関連遺伝子	複合体 (subunit, assembly)	LS, GRACILE など
	CoQ10 欠損症 (CABC1 など)	myopathy, encephalomyopathy
ミトコンドリア複製, 維持	POLG	PEO, MERRF, MDS, SANDO
	SLC25A4, PEO1, twinkle	PEO
	TK2, SUCLA2, DGUOK	MDS
	TYMP	MNGIE
ミトコンドリア移動	OPA1	PEO, 視神経萎縮, 失調, 難聴
	MFN2	CMT2
ミトコンドリア膜輸送	TIMM8A	難聴, ジストニア
	HSPD1	遺伝性痙性対麻痺, 白質ジストロフィー
ミトコンドリア翻訳	DARS2, RARS2	白質脳症
ミトコンドリア内膜脂質	TAZ	Barth syndrome

LHON: Leber's hereditary optic neuropathy, MELAS: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, LS: Leigh syndrome, NARP: neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa, PEO: progressive external ophthalmoplegia, KSS: Kerrns-Sayre syndrome, MERRF: myoclonic epilepsy with ragged red fibers, GRACILE: growth retardation, amino aciduria, cholestasis, ion overload, lactic acidosis and early death, MDS: mitochondrial depletion syndrome, SANDO: sensory ataxic neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia, MNGIE: mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, CMT2: Charcot-Marie-Tooth type2

A | 診断と検査

特異的な症状はなく、多彩であり、まずは疑うことが重要である。単一臓器の症状のみのこともあるが、他の要因で説明できない多臓器にまたがる症状があるときはミトコンドリア病を疑うきっかけになる。ミトコンドリア病でみられることの多い筋症状としては外眼筋麻痺、筋力低下、易疲労、横紋筋融解症、心筋伝導障害、心筋症などが、神経症状としては頭痛、嘔気・嘔吐、知的障害、認知障害、痙攣、失調、感音性難聴、網膜色素変性、脳卒中様発作、末梢神経障害などがある。それらに加え、低身長、糖尿病、肝機能障害、消化器症状、汎血球減少などがみられることがある。

検査所見では貧血、肝機能障害など非特異的な異常所見を呈することもあるが、異常のないことも多い。高アラニン血症を伴う高乳酸血症、特に乳酸/ピルビン酸比が20以上の場合、またケトン

体比 (3-OHB/acetate) が3以上のときも呼吸鎖異常が示唆される。

筋症状がみられる場合に筋生検は診断に有用である。筋病理ではGömöri trichrome 変法染色により異常ミトコンドリアが染色される ragged-red fiber (RRF)、コハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性染色で高SDH活性血管 (strongly SDH reactive vessels: SSV) の存在、チトクロームc酸化酵素 (COX) 活性染色による活性欠損像などが特徴的である。

遺伝子検査は既知の変異が同定されれば診断に結びつき、mtDNAの欠失、既知の頻度の高い点変異は保険適用ではないが、検査機関で受注可能なものがある。mtDNAの全周解析、核遺伝子の解析は研究室レベルであり、候補となる核遺伝子は多く、すべてを検索するのは現時点では困難である。また、検査施設が限られるが、罹患臓器あるいは培養線維芽細胞を用いた呼吸鎖酵素活性測

表2◀ミトコンドリア病治療薬

目的	薬品名	用法、用量
呼吸鎖補酵素、抗酸化	CoQ10(ノイキノン)	小児3~5 mg/kg/日, 成人160~400 mg/日
呼吸鎖補酵素 ビタミン補充 抗酸化	ビタミンB ₁ : thiamine ビタミンB ₂ : riboflavin ビタミンB ₆ : pyridoxine L-カルニチン α -リポ酸 ビタミンC ビタミンE ビタミンK ビタミンH: biotin 二水酸化リポ酸	小児10 mg/kg/日 小児30~100 mg/日 小児50~100 mg/日 小児30~60 mg/kg/日, 成人1,000 mg/日 小児10~50mg/kg/日 250~4,000mg/日 小児10 mg/kg/日
抗アンドーシス	重炭酸	
高乳酸血症治療	ジクロロ酢酸(医薬品ではない)	25 mg/kg/日, 末梢神経障害の副作用
欠乏物質, 基質の補充	クレアチン 葉酸 コハク酸 L-カルニチン	小児0.08~0.35 g/kg/日, 成人4.5~10 g/日 5~30 mg/日 3~6 g/日 小児30~60 mg/kg/日, 成人1,000 mg/日
血管拡張作用	L-アルギニン	脳卒中様発作時0.5 g/kg 静注 内服脳卒中様発作予防
ステロイド	prednisolone methylprednisolone	1~2 mg/kg/日, 脳卒中様発作時 20~30 mg/kg/日, 脳卒中様発作時
活性酸素スカベンジャー	edaravone	脳卒中様発作時

薬用量については報告により幅があり, 保険適用量などとの考慮が必要

定は生化学的診断に有用である。酵素活性低下が証明されれば候補遺伝子検索にもつながりやすい。

これらの血液検査, 病理, 遺伝子変異の検査は異常がみられれば診断に結びつくが, 異常が同定されなくても否定はできない。

B 治療の一般方針

現時点では支持療法, 対症療法が主体となる。抗痙攣薬として valproate sodium はミトコンドリアの酸化リン酸化を抑制するとされ, できれば使用しないほうが良いとされている。同様に barbital, tetracycline, chloramphenicol, aminoglycoside も避けたほうが良いとされている。ミトコンドリア病として治療適応のある薬剤はないが, 表2のような治療薬がある。呼吸鎖の基質や補酵素, 不足物質の補充, 活性酸素の抑制が主な治療薬の作用機序である。これらは個々の症例で有効性が報告されるが, 効果は一定せず,

小規模のコントロールスタディが施行されているが, 有効性は確立されていないものがほとんどである。しかし, ミトコンドリア障害が疑われる際には各種ビタミンや補酵素の使用は試みて良いと考えられる。CoQ10欠損症におけるCoQ10の補充, MELAS脳梗塞様発作におけるL-アルギニン療法などの知見は蓄積されているが, 近年の新たな治療としてMNGIEにおける同種幹細胞移植がある。MNGIEはチミジンホスホリラーゼをコードした核遺伝子の異常であり, チミジン生合成の障害であり, これまで酵素活性改善のために血小板輸注などが行われたが, 効果が一時的であった。幹細胞移植が小規模であるが施行され有効性が確認されてきている¹⁾。また, いまだ研究レベルであるが, PPAR/PGC-1 α 経路の活性化薬の有効性が報告されている。PGC-1 α は転写共役因子でミトコンドリア生合成を促進する機能が確認され, マウスや患者筋細胞で呼吸鎖活性の上昇や症状発現の遅延が報告されている^{2,3)}。

C | 生活指導

多臓器にまたがる疾患であり，包括的な医療が必要となる。筋症状のある患者でも有酸素運動は筋力改善，維持に有効であるとされる。

文 献

- 1) Halter J et al : Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MN-GIE) : a consensus conference proposal for a standardized approach. Bone Marrow Transplant 46 : 330-337, 2011
- 2) Wentz T et al : Activation of the PPAR/PGC-1 α pathway prevents a biogenetic deficit and effectively improves a mitochondrial myopathy phenotype. Cell Metab 8 : 249-256, 2008
- 3) Srivastava S et al : PGC-1 α/β induced expression partially compensate for respiratory chain defects in cells from patients with mitochondrial disorders. Hum Mol Genet 18 : 1805-1812, 2009

7. パーキンソン病精神病・総論

和田健二, 北山通朗, 今村恵子, 中島健二
Kenji Wada, Michio Kitayama, Keiko Imamura, Kenji Nakashima

■A. パーキンソン病精神病の定義

これまで、精神病 (Psychosis) という用語に対しては複数の異なった定義が与えられてきたが、普遍的に受け入れている定義はない。DSM-IVにおける精神病の最も狭い定義としては「妄想」と「幻覚」に限定され、やや広げた定義は幻覚的体験を含む、更に広義の精神病として「まとまりのない会話やひどくまとまりのない行動 (緊張病性行動を含む)」を含むとされている。パーキンソン病 (PD) における精神病 (PD 精神病) は最も頻度の高い非運動症状の一つであるが、これまで標準的な診断基準はなく DSM-IV の中では「一般身体疾患による精神病性障害」や「物質誘発性精神病性障害」として扱われていた。また、PD には典型的な幻覚の他に、実際の外的刺激に対する illusion (錯覚), misperception (誤認) などのいわゆる “minor” phenomenon があり、先にあげた DSM-IV の基準に合致しない問題点がある。そのような中、NINDS & NIMH 作業グループにより PD 精神病の診断基準が提案された (表1)。この診断基準によると、存在しない感覚を認識する異常感覚は hallucinations (幻覚) と定義され、あらゆる種類の感覚でみられる。実際の知覚刺激に対する異常感覚は illusions (錯覚) と定義され、視覚的刺激が多いとされる。Delu-

表1 パーキンソン病精神病の診断基準

A. 特徴的症状 (次のうち、少なくとも一つ)	D. 期間 症状は再発性か1カ月持続
・錯覚	E. 他の原因を除外
・実態的意識性	レビー小体型認知症
・幻覚	統合失調症
・妄想	妄想性障害
B. 原疾患の診断 UK ブレインバンク基準	気分障害
C. 時間配列 症状は PD 発症後に出現	せん妄
	F. 関連症候
	洞察性の有・無
	認知症の有・無
	PD 治療の有・無

表2 パーキンソン病精神病の頻度

著者	年	患者集団	患者数	精神病 (%)	研究期間
Sanchez-Ramos JR ³⁾	1996	クリニック	214	26	記載なし
Graham JM ⁴⁾	1997	クリニック	129	25	現在/過去
Inzelberg R ⁵⁾	1998	クリニック	121	37	現在/過去
Fénelon G ⁶⁾	2000	クリニック	216	40	現在/過去
Holroyd S ⁷⁾	2001	クリニック	98	29	1 週間
Paleacu D ⁸⁾	2005	クリニック	276	32	現在/過去
Pacchetti C ⁹⁾	2005	クリニック	289	30	6 カ月間
Williams DR ¹⁰⁾	2007	クリニック	115	75	カ月間
Wada-Isoe K ¹¹⁾	2008	クリニック	41	34	1 カ月間
Papapetropoulos ¹²⁾	2008	クリニック	70	44	記載無し
Aarsland D ¹³⁾	1999	地域	235	16	15 日間
Schrag A ¹⁴⁾	2002	地域	124	23	現在/過去
合計			1928	32	

sions (妄想) は架空の事実を持続的に認識し、誤って固定された特有の信念と定義される。更に、実際には存在しない何かがあるという感覚の種類が不明なもの (sense of presence) や視覚の端のみえる過ぎ去る漠然とした像 (passage hallucinations) も含まれる。以上に示した症状を総称して Psychosis (精神病) と呼ぶ¹²⁾。PD 自体の診断は UK ブレインバンク基準に従うとしているが、PD と精神病症状の時間配列として PD 発症後に精神病症状が出現することや症状が再発性あるいは 1 カ月持続するなどの期間や経過についても診断の必須項目としてあげられ、その他には除外診断、関連項目が含まれている。

■B. パーキンソン病精神病の頻度

今まで報告された代表的な PD 精神病の頻度を表 2 にまとめた³⁻¹⁴⁾。対象・調査方法などの違いによりその頻度にはばらつきがあるが、クリニックを基盤とした調査では PD 患者の 25~40% 前後に、地域基盤研究による調査結果では 16~23% に精神病が認められる。クリニックを基盤した調査の頻度がやや高い。これらの結果を平均すると PD 患者全体の 32% に精神病を認め、横断的検討においては PD 患者のおよそ 1/3 に精神病がみられることになる。また、臨床病理学的検討では PD 患者の一生における幻視体験の頻度は 50% と報告されている¹⁵⁾。

■C. パーキンソン病精神病の症候

1. 幻覚の種類とその割合

PD 患者における幻覚はあらゆる種類の感覚に対して見られ、幻視、幻聴、幻触、幻臭、体感幻覚などが報告されている^{5,6,11,12,16)}。図 1 に PD 患者における幻覚の種類とその割合について示した。幻覚中では幻視が最も頻度が高く、幻覚の 70~90% を占める。次いで幻聴が 20~40% と

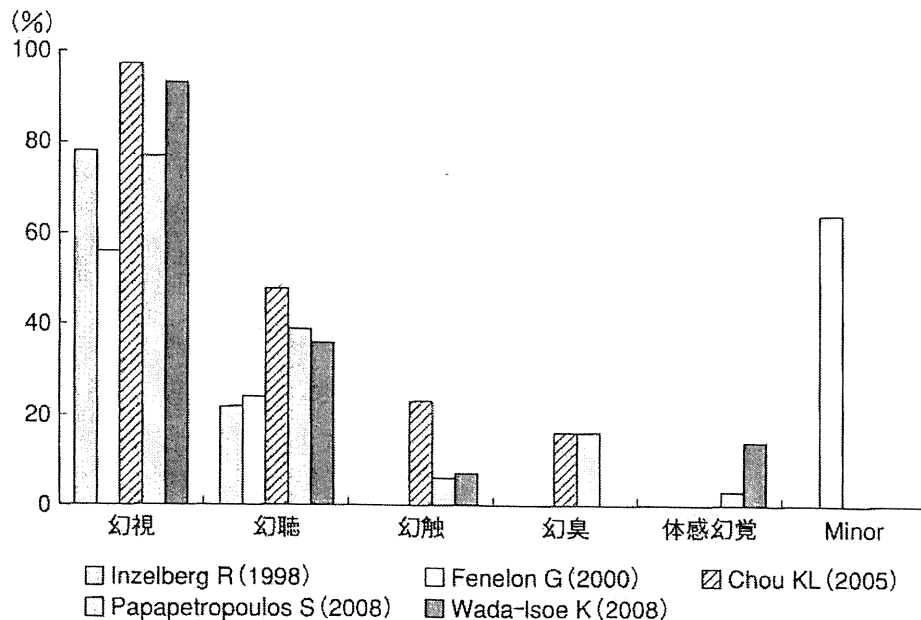


図1 パーキンソン病患者に認められた幻覚の種類とその割合

高く、幻触や幻臭の頻度は幻視や幻聴より低く、それらを全く認めない報告もある。体感幻覚は体内部臓器の異常感覚で、少数であるがPD患者で認められる。幻覚を有するPD患者の1/2～1/3には複数の幻覚が併存しており、種々の幻覚体験が組み合わさっているが、幻視に他のモダリティーの幻覚を合併することが多い^{11,12)}。

2. 幻覚の内容

a. 幻視

幻視は最も頻度の高い幻覚であるが、PD患者の幻視にはヒトや生き物が多い。ヒトは「死んだ家族」、「友人などの親しい人」など既知の場合もあるが、中には「見知らぬ人」の場合もあり、「子供が周りで遊んでいる」など kinetic scenes といわれ幻視の人物が動いている場合がある。生き物は猫や犬など害のない柔毛に覆われた動物や小さな昆虫や爬虫類が多い。幻視は数秒から数分持続し、カラーあるいは白黒であり、大きさは縮小 (miniature) のこともある。幻覚を直視する、近寄る、瞬きをする、触ろうとすると消失する。幻視は夜間に多いといわれるが、実際にはいつでも起こり、季節性はなく冬の薄暗さには関連がない。はじめのうちは幻視に対して好意的であるがやがて現実感が減少し、幻覚の内容が変化し脅威を感じることもある。更に、幻覚が実在すると主張し、例えば幻視の虫に対して殺虫剤を巻くなど患者の行動に変化をもたらす。

b. 幻聴

幻聴は幻視に伴って現れることが多いが、幻聴の内容は同時に起こっている幻視とは無関係の事が多く、幻視のヒトなどは黙っていることが多い。幻聴はパーティー会場の背景音やノック音あるいは映画のサウンドトラックのような音楽が多いが、統合失調症様の脅迫的な幻聴の報告もある¹⁷⁾。

表3 妄想性誤認症候群

種類	内容
Capgras 症候群	人物が「瓜二つの替え玉」にすり替えられてしまったと確信する妄想。
Fregoli 症候群	複数の他人がある特定の人物の変装であると確信する妄想。
重複記憶錯誤	1つしかないはずの場所や人物が複数存在すると確信する妄想
相互変身症候群	人々がお互いに入れ替わっていると確信する妄想。急速に出現し一時的であることが多い。

c. その他の幻覚

幻触は誰かに触られた、小動物と接触したなど不快感として自覚される事が多く、幻臭は不快な臭いで持続時間が長いとされる。体感幻覚は「腸管がねじれたような感覚」「おなかを撃たれた感覚」などの内臓器に関連した異常感覚を経験する。

d. 錯覚 (illusion)

錯覚は実際の知覚刺激に対する歪んだ誤認であり錯視が多い。具体的には、繰り返し模様が顔に見えたり、カーテンが風にゆれているのをヒトが動いたと感じたり、机の上のくずを小さな虫と間違える。錯視は幻視を有する患者によく見られる。Fénelon らの検討では、“minor” phenomenon としてその頻度が高いと報告されている⁶⁾。

e. パーキンソン病患者でまれな幻覚

PD 患者の幻覚では、mind altering drug により誘発される幻覚のような閃光、凝った模様や時空間の奇妙なねじれなどはなく、「音が色のように見える」などの synesthesia は見られない。

3. 妄想

PD 患者に認められる妄想は物盗られ妄想、被害妄想、不義妄想、見捨てられ妄想、嫉妬妄想などがあり、複数の妄想が混在する¹⁶⁾。妄想は入院や時々自殺企図に繋がり、患者や医師等にとって深刻な問題となることがある。PD 患者における妄想の頻度は 1~6% であり^{7,8)}、幻覚に比べその頻度は低い。妄想性誤認症候群 (delusional misidentification syndromes) (表 3) は、神経変性疾患ではレビー小体型認知症 (DLB) やアルツハイマー病 (AD) でみられる妄想性障害である。関連ある人物が「瓜二つの替え玉」にすり替えられてしまったと確信する Capgras 症候群や、多くの他人がある別の他者の変装であると確信する Fregoli 症候群の他に、人物や場所が重複心存在する reduplicative paramnesia (重複記憶錯誤) や人々がお互いに入れ替わっていると確信する妄想 intermetamorphosis (相互変身症候群) が含まれる。Pagonabarraga らの検討では、認知症を伴う PD (PDD) 患者 30 名の 5 名 (17%) に妄想性誤認症候群が認められたと報告されている¹⁸⁾。Cotard 症候群とは、ものが存在しないという「身体性の否定」妄想をいい、30 歳で発症した 51 歳・女性に「自分は死亡し治療の必要性がない」という同症候群が認められた PD の 1 例が報告されている¹⁷⁾。

表4 パーキンソン病精神病の危険因子

・薬剤	・うつ状態
・認知機能・認知症	・視力障害
・睡眠障害	・認知症の家族歴
・加齢	・体軸性パーキンソニズム
・PD重症度	・左側優位パーキンソニズム
・罹病期間	・自律神経障害

■ D. 病態解明と危険因子

PD 精神病には表 4 にまとめたように複数の危険因子が報告されている。

1. 抗パーキンソン病薬と神経伝達物質の関連性

PD 患者に対してレボドパ製剤など薬剤の使用や増量を契機に幻覚が出現する症例があり、薬剤性幻覚と言われてきた。Sweet はレボドパ治療の 6 年間の追跡調査により精神症状が治療前は 10%であったが治療後には 60%に増加したと報告した²⁵⁾。また、レボドパ治療の他にもドパミン (DA) アゴニスト^{4,6)}やコリン薬とアマンタジン²⁶⁾などの薬剤と幻視の関連性を指摘した報告がある。多症例の臨床病理学的検討においてもセレギリン、麦角系 DA アゴニストと幻視の関連性が指摘されている¹⁵⁾。一方、レボドパ導入前時代における PD 患者の幻覚の報告やレボドパ静注により幻覚は誘発されないとする報告²⁰⁾など、薬剤の関連性を否定する報告があり、抗 PD 薬と幻覚発現の関連性はないとする複数の調査結果が報告されている^{3,5,9,13,21-24)}。最近では、PD 患者にみられる幻覚は複数の要因を背景に出現すると理解されるようになった。薬剤は単独の原因ではなく幻覚の危険因子の 1 つとして理解されるようになり、「薬剤性幻覚」あるいは「薬剤誘発性幻覚」という用語を避ける傾向にある。PD 患者における幻覚については、古くから神経伝達物質の側面からの PD 精神病の病態を説明する複数の仮説が提唱されている。

a. Simple dopamine intoxication 仮説

Cocaine や amphetamine などの DA アゴニストが幻覚を誘発することが知られ、ドパミン受容体への刺激により幻覚を発現する仮説がある。さらに PD 患者に対するレボドパ製剤の減量や抗ドパミン作用のある抗精神病薬の治療は幻視に効果的である症例を臨床的に経験する。このことについてはドパミン受容体への慢性的刺激によりドパミン作動性神経の kindling が誘導され精神症状が出現する仮説²⁷⁾やドパミン作動薬治療による後シナプスのドパミン受容体の過敏性 (ドパミン受容体過感受性)²⁸⁾が提唱されている。

b. コリン系の関与

抗コリン薬により幻視が誘発され²⁹⁾、さらに抗コリン薬の中止により幻覚が軽減することを臨床的に経験し、幻覚とコリン系の関連性が指摘されている。また、DLB や AD 剖検脳での検討においては、幻視とコリン欠乏の有意な関連性が報告されている³¹⁻³³⁾。アセチルコリンは神経細胞

のシグナル/ノイズ比を増強する作用があり、アセチルコリン減少は正常であれば無意識レベルでプロセスされる刺激をも不適切な内因的な情報として意識化させ幻覚として認識させる仮説が提唱されている³³⁾。

c. セロトニン系の関与

セロトニン系と幻覚の関連性については、古くは、猫を使った実験で縫線核の障害やセロトニン枯渇が REM の脱抑制と共に幻覚を誘発することが報告されている³⁴⁾。その後、セロトニンの前駆物質である L-トリプトファン投与は PD 患者の幻視を軽減することが報告され、PD 患者における幻覚においてもセロトニン系の関与が指摘された³⁵⁾。ドパミン系薬剤の治療は脳内のセロトニンレベルを低下させ幻覚を発生させる仮説が提唱され³⁶⁾、後にはレボドパ長期投与によりセロトニン欠乏が起こり、後シナプスのセロトニン受容体の過敏性が誘導されるためセロトニン投与よりセロトニン受容体阻害が幻覚治療に効果的とするセロトニン受容体過敏説が提唱されている³⁷⁾。セロトニン受容体への過剰刺激については、外因性レボドパによるセロトニン神経における非生理的に産生された外因性ドパミン分子がセロトニン神経終末の内因性セロトニン分子を外部に押し出し、過剰なセロトニン受容体刺激を誘発する仮説がある。また、クロザピンらは、長期的なドパミン刺激が背側縫線核 (DNR) を活性化し、セロトニンレベルの上昇と 5-HT_{2a} 受容体の活性化が誘導され、GABA 神経を介するグルタミン酸神経が抑制されるため腹側被蓋野 (VTA) のドパミン神経に影響をもたらす辺縁系の興奮と前頭葉皮質の抑制が幻覚を誘発する仮説を提唱している³⁸⁾。セロトニン受容体過敏説は 5-HT_{2a} 受容体拮抗薬作用のあるクロザピンおよび 5-HT₃ 受容体拮抗作用のある ondansetron が幻視に効果的である事象により支持される^{39,40)}

d. グルタミン酸系の関与

NMDA 拮抗作用を有するアマンタジンにより幻覚が誘発され、NMDA 受容体拮抗薬選択性がより高い memantine による幻視が悪化した DLB 患者が報告⁴¹⁾されており、幻覚とグルタミン酸系との関連性も考えられている。

2. 認知機能および認知症との関連性

PD 精神病と認知機能および認知症との関連性が報告されている。表 5 に示したように PDD 患者では認知症のない PD 患者より精神病有病率が高いことが報告されている^{6,42,43)}。また、幻視の発現時期は認知症発症時期と密接な関係が示され⁴³⁾、PDD 患者の幻覚は認知症のない PD 患者の幻覚に比べると頻度、種類および程度がより重症化していることが示されている⁴⁴⁾。更に、幻視を認める PD 患者では幻視のない PD 患者より種々の認知機能障害を呈することが報告され、遂行機能⁴⁵⁻⁴⁷⁾、言語機能⁴⁶⁾、言語性および非言語性記憶^{45,46,48,49)}、非言語論理的能力⁴⁸⁾、持続的注意力⁵⁰⁾、視覚機能^{46,49)}や視空間機能⁵¹⁾など多領域にわたる認知機能スコアが有意に低下している (表 6)。特に視覚-視空間機能に関しては、幻視を有する PD 患者において視覚情報処理に関連する部位の異常が脳血流 SPECT⁵²⁻⁵⁴⁾、PET^{55,56)}、fMRI⁵⁷⁻⁵⁹⁾、MRI⁶⁰⁾などの複数手法で報告 (表 7) されており、PD 患者における幻視は、視覚情報処理過程において Bottom-up 機構が低下し前頭葉からの Top-down 機構が亢進しているという仮説を支持している。

表5 PDD 患者における幻視の頻度

著者	報告年	患者集団	患者数	基準	幻視 (%)
Fenelon G ⁶⁾	2000	外来・連続	44	DSM-IV	70 (10)
Aarsland D ⁴²⁾	2001	入院患者	48	DSM-III-R MMS, MDRS	50 (8)
Kitayama M ⁴³⁾	2007	入院患者	67	DSM-IV CDR \geq 1	87 (15)

() は認知症のない PD 患者における頻度

表6 幻視を有するパーキンソン病患者にみられる認知機能障害

認知機能	検査	報告
遂行機能	Verbal fluency test	Grossi D (2005) ⁴⁵⁾
	Verbal fluency test	Ramírez-Ruiz B (2005) ⁴⁶⁾
	Verbal fluency test, Stroop test	Imamura K (2008) ⁴⁷⁾
言語	Boston Naming Test, Token Test	Ramírez-Ruiz B (2005) ⁴⁶⁾
言語性記憶	Rey-Auditory Verbal Learning Test	Grossi D (2005) ⁴⁵⁾
	Rey-Auditory Verbal Learning Test	Ramírez-Ruiz B (2005) ⁴⁶⁾
	Logical memory test	Sinforiani E (2006) ⁴⁸⁾
視覚性記憶	Source memory task	Barnes J (2004) ⁴⁹⁾
非言語性論理的能力	Raven's Progressive Matrices	Sinforiani E (2006) ⁴⁸⁾
持続的注意	Test of Attentional Performance	Meppelink AM (2008) ⁵⁰⁾
視知覚機能	Visual Object and Space Perception	Barnes J (2004) ⁴⁹⁾
	Benton Facial Recognition Test	Ramírez-Ruiz B (2005) ⁴⁶⁾
	Visual Form Discrimination Test	
視空間機能	Vistech Contrast Sensitivity Chart, Self-report questionnaire	Daividsdottir S (2005) ⁵¹⁾
	Block Tapping Test	Sinforiani E (2006) ⁴⁸⁾

3. 睡眠との関連性

PD 患者における幻覚と夢・睡眠との関連性については古くから検討されている。Moskovitz は、精神病症状は鮮明な夢から発症し幻覚、妄想、せん妄へ繋がる continuum hypothesis を提唱した²⁶⁾。しかし、Goetz らは縦断研究において鮮明な夢と幻覚の関連性はないという結果を報告している⁶¹⁾。近年ではレム睡眠と幻覚との関連性が注目され、病態解明に向けて複数の検討がなされている。幻覚を有する PD 患者は睡眠効率が低く、レム睡眠が減少していることが報告された⁶²⁾。さらに幻視を有する PD 患者において日中にレム睡眠が挿入されており REM overflow dream phenomenon 仮説が提唱されている⁶³⁾。Nomura ら⁶⁴⁾は幻視を有する PD 患者において

表7 幻視を有するパーキンソン病患者における脳画像検査

著者 (報告年)	患者数 幻視 (有/無)	方法	幻視を有する PD 患者の変化
Okada K (1999) ⁵²⁾	12/21	HMPAO-SPECT	左側頭葉の血流低下
Oishi N (2005) ⁵³⁾	24/41	IMP-SPECT	右紡錘状回の血流低下 右上・中側頭回の血流増加
Matsui H (2006) ⁵⁴⁾	31/39	IMP-SPECT	両側下頭頂葉, 下側頭回, 楔前部, 後頭葉の血流低下
Nagano-Saito A (2004) ⁵⁵⁾	8/11	FDG-PET	左上前頭回の代謝亢進
Boecker H (2007) ⁵⁶⁾	8/11	FDG-PET	後頭極を除く後頭-側頭-頭頂部の 代謝低下
Stebbins GT (2004) ⁵⁷⁾	7/7	fMRI Stroboscopic stim. Kinematic stim.	V5/MT, 頭頂葉, 帯状回の活性低下 下前頭回の活性亢進
Holroyd S (2006) ⁵⁸⁾	3/3	fMRI Kinematic stim.	視覚連合野の活性亢進 一次視覚野の活性低下
Ramirez-Ruiz B (2008) ⁵⁹⁾	10/10	fMRI Face cognition task.	右前頭前皮質の活性低下
Ramirez-Ruiz B (2007) ⁶⁰⁾	18/20	MRI	舌状回の灰白質ボリューム低下, 上頭頂葉のボリューム低下

REM without atonia が有意に上昇していることを報告し, Pacchetti ら⁶⁵⁾は縦断研究においてレム期睡眠行動異常症 (RBD) は幻覚発症リスクを増大するとしており, 幻覚とレム睡眠異常の関連性が示唆されている。

4. その他の症状との関連性

a. うつ・うつ状態

うつ病の既往と幻覚の関連性³⁾, 幻覚を有する PD 患者では Geriatric Depression スケールが有意に高値⁷⁾, 大うつ病の存在と UPDRS-思考の障害の高得点¹³⁾などの報告により PD 精神病とうつ病・うつ状態との関連性が示されている。

b. 視覚機能

PD 患者では網膜細胞のドパミン細胞の欠乏によりコントラスト感度や色覚識別能が低下しており視力低下が幻視に関連する仮説がある。幻視を認める PD 患者は幻視のない PD 患者に比べ視力低下をきたしており, 幻覚と視力障害との関連性が報告されている^{6,7)}。また, 眼疾患は幻覚発現の予測因子とする報告もある⁶⁵⁾。

c. パーキンソン病症候

患者年齢 (加齢)^{3,6,13,66)}, PD 重症度^{3,6,7,9,13,21)}, PD の罹病期間^{3,6,9,66)}と PD 精神病との関連性を指摘する報告があるが, 反対にこれらの因子との関連性を見いだせなかった結果も報告されている。パーキンソニズムの特徴として体軸パーキンソニズムを呈する患者^{6,23)}や左側優位パーキンソニ

ズム⁶⁷⁾に PD 精神病が多いとする報告がある。

d. 自律神経機能異常

心臓交感神経機能低下の指標である MIBG 取り込み低下と PD 患者における幻視との関連性が報告されている⁶⁸⁾。

おわりに

PD 精神病について臨床症状ならびに PD 精神病の関連する因子について概説した。PD 精神病は頻度の高い非運動症状であり、患者のみならず周りの介護者の QOL を損なう症状である。治療法や介護の発展による PD 患者の高齢化の中、PD 精神病の病態解明と共に安全な薬物療法の確立が期待される。

■文献

- 1) Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007; 22: 1061-8.
- 2) Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008; 23: 484-500.
- 3) Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1996; 53: 1265-8.
- 4) Graham JM, Grünwald RA, Sagar HJ. Hallucinoses in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63: 434-540.
- 5) Inzelberg R, Kiperavasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64: 533-5.
- 6) Fénelon G, Mahieux F, Huon R, et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000; 123: 733-45.
- 7) Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 734-8.
- 8) Paleacu D, Schechtman E, Inzelberg R. Association between family history of dementia and hallucinations in Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64: 1712-5.
- 9) Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20: 1439-48.
- 10) Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 652-5.
- 11) Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, et al. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand.* 2008; 117: 35-40.
- 12) Papapetropoulos S, Katzen H, Schrag A, et al. A questionnaire-based (UM-PDHQ) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2008; 8: 21.
- 13) Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol.* 1999; 56: 595-601.
- 14) Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol.* 2002; 249: 419-23.
- 15) Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 605-10.
- 16) Chou KL, Messing S, Oakes D, et al. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology

- and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28: 215-9.
- 17) Factor SA, Molho ES. Threatening auditory hallucinations and Cotard syndrome in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004; 27: 205-7.
 - 18) Pagonabarraga J, Llebaria G, García-Sánchez C, et al. A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.* 2008; 23: 443-8.
 - 19) Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology.* 2006; 66: 93-8.
 - 20) Goetz CG, Vogel C, Tanner CM, et al. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *Neurology.* 1998; 51: 811-4.
 - 21) Klein C, Kömpf D, Pulkowski U, et al. A study of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 1997; 244: 371-7.
 - 22) Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, et al. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2004; 111: 1447-53.
 - 23) de Maindreville AD, Fénelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord.* 2005; 20: 212-7.
 - 24) Papapetropoulos S, Argyriou AA. Administration of selegiline is not associated with visual hallucinations in advanced Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11: 265-6.
 - 25) Sweet RD, McDowell FH, Feigenson JS, et al. Mental symptoms in Parkinson's disease during chronic treatment with levodopa. *Neurology.* 1976; 26: 305-10.
 - 26) Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, et al. Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999; 14: 117-21.
 - 27) Moskowitz C, Moses H 3rd, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry.* 1978; 135: 669-75.
 - 28) Klawans HL, Goetz CG, Nausieda PA, et al. Levodopa-induced dopamine receptor hypersensitivity. *Ann Neurol.* 1997; 2: 125-9.
 - 29) Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry.* 1982; 139: 494-7.
 - 30) Perry EK, Marshall E, Kerwin J, et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem.* 1990; 55: 1454-6.
 - 31) Perry EK, McKeith I, Thompson P, et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 640: 197-202.
 - 32) Ballard C, Piggott M, Johnson M, et al. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol.* 2000; 48: 868-76.
 - 33) Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.* 1995; 28: 240-58.
 - 34) Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *CR Soc Biol* 1965; 159: 895-9.
 - 35) Rabey JM, Vardi J, Askenazi JJ, et al. L-tryptophan administration in L-dopa induced hallucinations in elderly Parkinsonian patients. *Gerontology* 1977; 23: 438-44.
 - 36) Birkmayer W, Birkmayer JD. Dopamine action and disorders of neurotransmitter balance. *Gerontology* 1987; 33: 168-71.
 - 37) Nausieda PA, Tanner CM, Klawans HL. Serotonergically active agents in levodopa-induced psychiatric toxicity reactions. *Adv Neurol* 1983; 37: 23-32.
 - 38) Svensson TH, Mathé JM, Andersson JL, et al. Mode of action of atypical neuroleptics in relation to the phencyclidine model of schizophrenia: role of 5-HT₂ receptor and alpha 1-adrenoceptor antagonism [corrected]. *J Clin Psychopharmacol.* 1995; 15 (Suppl 1): 11S-8S.
 - 39) Zoldan J, Friedberg G, Goldberg-Stern H, et al. Ondansetron for hallucinosis in advanced Parkinson's

- disease. *Lancet*. 1993; 341: 562-3.
- 40) The French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*. 1999; 353: 2041-2.
 - 41) Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, et al. The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis*. 2005; 7: 285-9.
 - 42) Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16: 528-36.
 - 43) Kitayama M, Wada-Isoe K, Nakaso K, et al. Clinical evaluation of Parkinson's disease dementia: association with aging and visual hallucination. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116: 190-5.
 - 44) Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, et al. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand*. 2008; 117: 35-40.
 - 45) Grossi D, Trojano L, Pellecchia MT, et al. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20: 668-73.
 - 46) Ramírez-Ruiz B, Junqué C, Martí MJ, et al. Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2006; 21: 1483-7.
 - 47) Imamura K, Wada-Isoe K, Kitayama M, et al. Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations. *Acta Neurol Scand*. 2008; 117: 255-9.
 - 48) Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21: 462-6.
 - 49) Barnes J, Boubert L, Harris J, et al. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003; 41: 565-74.
 - 50) Meppelink AM, Koerts J, Borg M, et al. Visual object recognition and attention in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2008; 23: 1906-12.
 - 51) Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Res*. 2005; 45: 1285-96.
 - 52) Okada K, Suyama N, Oguro H, et al. Medication-induced hallucination and cerebral blood flow in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1999; 246: 365-8.
 - 53) Oishi N, Udaka F, Kameyama M, et al. Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology*. 2005; 65: 1708-15.
 - 54) Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Hypoperfusion of the auditory and prefrontal cortices in Parkinsonian patients with verbal hallucinations. *Mov Disord*. 2006; 21: 2165-9.
 - 55) Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord*. 2004; 19: 801-6.
 - 56) Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D, et al. Haussermann P Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol*. 2007; 64: 984-8.
 - 57) Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology*. 2004; 63: 1409-16.
 - 58) Holroyd S, Wooten GF. Preliminary FMRI evidence of visual system dysfunction in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18: 402-4.
 - 59) Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, et al. Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's patients with hallucinations: a functional magnetic resonance imaging study. *Mov Disord*. 2008; 23: 2335-43.
 - 60) Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol*. 2007; 14: 750-6.
 - 61) Goetz CG, Wu J, Curgian LM, et al. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology*. 2005; 64: 81-6.

- 62) Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, et al. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 51: 526-9.
- 63) Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*. 2000; 55: 281-8.
- 64) Nomura T, Inoue Y, Mitani H, et al. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 18: 812-7.
Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, et al. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001; 57: 2078-82.
- 65) Lepore FE. Visual loss as a causative factor in visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1997; 54: 799.
- 66) Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70: 727-33.
- 67) Stavitsky K, McNamara P, Durso R, et al. Hallucinations, dreaming, and frequent dozing in Parkinson disease: impact of right-hemisphere neural networks. *Cogn Behav Neurol*. 2008; 21: 143-9.
- 68) Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, et al. Association of visual hallucinations with reduction of MIBG cardiac uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2008; 264: 22-6.

野村 哲志¹⁾

Takashi Nomura

中島 健二²⁾

Kenji Nakashima

鳥取大学医学部附属脳神経医学講座脳神経内科分野¹⁾, 教授²⁾

Q 1 パーキンソン病と病的賭博にはどのような関連がありますか？

A 病的賭博とは持続的に繰り返される賭博であって、貧困になる、家族関係が損なわれる、個人生活が崩壊するなど不利な社会的結果を招くにもかかわらず持続し、増強することが診断基準とされている(表1)¹⁾。これは衝動制御障害に分類されている。

病的賭博の生涯有病率は北アメリカの成人で1.6%と報告²⁾があるのに対して、パーキンソン病(PD)では3.4~13.3%であるとする多くの報告がある(表2)^{3)~8)}。Avanziらは健常成人では0.3%であるのに対してPDでは6.1%と病的賭博が高頻度であったと報告している³⁾。また、Wicksらは筋萎縮性側索硬化症(ALS)では3%であるのに対して、PDでは13%と有意に病的賭博が多かったと報告している⁸⁾。この点からPDにおける病的賭博は単なる

合併というよりはPDに賭博を生じやすい何らかの要因があることを示している。

PDではL-ドーパやドパミンアゴニスト(DA)などのドパミン作動薬による補充療法を行うが、ドパミン過剰による問題であるドパミン調節異常症候群(dopamine dysregulation syndrome: DDS)が出現することもある。DDSは強迫的薬物使用を主症状とするが、薬が効いているときには病的賭博、買物依存症、性行動亢進、摂食亢進などの衝動制御障害やpundingと呼ばれる反復的な常同行動を伴う⁹⁾。このようにPDではドパミン補充療法によりDDSが出現し、その一症状として病的賭博を伴っている。さらにPDではpundingも伴うことが多く、パチンコやスロットマシンの病的賭博が多いこともあてはまる。

表1 病的賭博診断の手引き
(文献1より引用)

- A 以下のうち5つ以上によって示される持続的かつ反復的な不適切な賭博行為
1. 賭博にとらわれている。
 2. 興奮を得たいがために、掛け金を増やして賭博をしたいという欲求がある。
 3. 賭博を減らす、やめるなどの努力を繰り返したが成功しなかった。
 4. 賭博を減らしたり、やめたりすると落ち着かなくなる、あるいはイライラする。
 5. 問題から逃避する手段として、または無力感、罪悪感、不安感、抑うつを解消する手段として賭博をしている。
 6. 賭博で失ったものを取り戻すために、再び賭博をしに戻ることが多い。
 7. 賭博にのめり込んでいることを隠すため、家族や治療者をはじめ、他人に嘘をつく。
 8. 賭博の資金を得るために偽造、詐欺、窃盗、横領などの非合法的手段に手を染めたことがある。
 9. 賭博のために大切な人間関係や仕事、教育の機会を危険にさらし、または失ったことがある。
 10. 賭博によって引き起こされた絶望的な経済状況を脱するため、他人に金を出してくれるように頼る。
- B その賭博行為は、躁病のエピソードではうまく説明されない。

機序としては、PD では前頭葉機能障害のため、概念の変換が困難となっていることが指摘されており¹⁰⁾、病的賭博のあるPD ではさらに Frontal Assessment Battery を中心とした前頭葉機能低下が強く、関連が考えられる¹¹⁾。病的賭博のあるPD 患者では腹側線条体ドパミン放出能が一般的に低下しており、ギャンブル中には有意な増加がみられる。これはドパミン放出能の亢進を示している¹²⁾。さらに、眼窩前頭回、扁桃体を中心として右半球が活性化するという報告もあり¹³⁾、こうした報酬系の活性化の影響や、病的賭博のあるPD では行動面での機能残存があり¹⁴⁾、これらを背景として病的賭博が出現していると考えられる。

病的賭博にはDDS に随伴するものだけでなく、DDS に随伴しないものがある。Voon らはDA 服用例の病的賭博経験率は7.2%と高く、L-ドーパ単剤服薬例では認めなかったと報告している⁵⁾。Avanzi らは6例の病的賭博中2例はプラミベキソール、1例はカベルゴリン、1例はプラミベキソールとカベルゴリンの両方を服薬しており、ドパミン作動薬の用量(L-ドーパ換算量)やプラミベキソールとも病的賭博との関連はみられなかったと報告している³⁾。また、Grosset らは病的賭博17例全員がDA を服用中で、8例はDA のみ、9例はDA とL-ドーパの併用で、L-ドーパ単剤の症例はなく、DA の内訳ではプラミベキソール9例、ロピニロール7例、ベルゴリド1例であり、病的賭博合併例ではプラミベキソールの用量が多かったが、ロピニロール、L-ドーパでは差はみられなかったと報告している⁴⁾。

病的賭博の発症には特に大脳辺縁系側坐核に位置するドパミン D3受容体への特異的刺激が関与していると考え

られている¹⁵⁾。プラミベキソールはドパミン D3受容体との親和性があるが、病的賭博はすべてのDA で発現する可能性がある。

このようにPD ではPD 自体の病態によって病的賭博が出現することに加えて、ドパミン補充療法を行うことにより病的賭博が出現することがあり、注意を要する。

REFERENCES

- 1) International Classification of Mental and Behavioral Disorders. 10th ed. Geneva: World Health Organization; 1992
- 2) Shaffer HJ, Hall MN, Vander Bill J: Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health* 89: 1369-1376, 1999
- 3) Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, et al: Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 2068-2072, 2006
- 4) Grosset KA, MacPhee G, Pal G, et al: Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity. *Mov Disord* 21: 2206-2208, 2006
- 5) Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al: Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 66: 1750-1752, 2006
- 6) Crockford D, Quickfall J, Currie S, et al: Prevalence of problem and pathological gambling in Parkinson's disease. *J Gambli Stud* 24: 411-422, 2008
- 7) Ondo WG, Lai D: Predictors of impulsivity and reward seeking behavior with dopamine agonists. *Parkinsonism Related Disord* 14: 28-32, 2008
- 8) Wicks P, MacPhee GJ: Pathological gambling amongst Parkinson's disease and ALS patients in an online community (PatientsLikeMe.com). *Mov Disord* 24: 1085-1088, 2009
- 9) Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al: Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 19: 397-405, 2004
- 10) Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, et al: A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 16: 193-210, 2003
- 11) Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al: Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 899-905, 2009
- 12) Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, et al: Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain* 132: 1376-1385, 2009
- 13) Cilia R, Siri C, Marotta G, et al: Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 65: 1604-1611, 2008
- 14) Siri C, Cilia R, De Gaspari D, et al: Cognitive status of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *J Neurol* 257: 247-252, 2010
- 15) Garcia RF, Ordacgi L, Mendlowicz MV, et al: Treatment of Juvenile Parkinson disease and recurrent emergence of pathological gambling. *Cog Behav Neurol* 20: 11-14, 2007

表2 PD における病的賭博の有病率

報告者(発表年)	患者数 (人)	病的賭博 (人)	頻度 (%)
Avanzi, et al. (2006) ³⁾	98	6	6.1
Grosset, et al. (2006) ⁴⁾	388	17	4.4
Voon, et al. (2006) ⁵⁾	297	10	3.4
Crockford, et al. (2008) ⁶⁾	140	13	9.3
Ondo, et al. (2008) ⁷⁾	211	28	13.3
Wicks, et al. (2009) ⁸⁾	208	26	13