

＜シンポジウム 7—3＞パーキンソン病の病因・診断・治療研究の進歩

パーキンソン病の病態：運動症候と非運動症候

武田 篤¹⁾ 馬場 徹¹⁾ 菊池 昭夫¹⁾ 菅野 直人¹⁾ 長谷川隆文¹⁾
糸山 泰人¹⁾ 石岡 俊之²⁾ 平山 和美²⁾ 森 悦朗²⁾

(臨床神経, 49 : 888—889, 2009)

Key words : 嗅覚, 扁桃体, Braak仮説, 機能画像, PET

パーキンソン病 (PD) は運動機能障害を主とする疾患であり、主要四徴候 (振戦, 固縮, 無動, 姿勢反射障害) はいずれも運動症候に関係している。しかしながら情動, 認知機能などの精神機能異常, 睡眠異常, 自律神経機能障害, そして嗅覚異常を代表とする知覚機能障害など様々な非運動症候もまた PD に高頻度にもともなうことがしだいに明らかとなって来た。さらに種々の疫学調査から, 便秘, 抑うつ, レム睡眠行動障害, 嗅覚低下などの主要な非運動症候が運動症候発現に先行する可能性が強く示唆されて来た。すなわちパーキンソン病の発症を運動症候発現時期とするならば, これらの非運動症候はそれに先行する前駆症状であることがしだいに明らかとなって来ている。

いわゆる Braak 説は α シヌクレインの凝集沈着を指標に PD の中枢病理進展を模式化することを試みた PD 病理進展仮説であり, PD においてはドパミン神経に留まらず広範な神経系がある規則性を持って障害されることを示唆している。それによれば, PD の病理は迷走神経背側核から始まり, その後に青斑核をふくむ橋被蓋へ進展, パーキンソン病の運動障害発現の主な責任病巣と考えられる黒質障害はその後のステージ 3 以降になってはじめて生じ, 次いで病理進展は大脳にいたるとされる。一方で嗅球も非常に早期から障害がみられるとされているが, その後の病態進展様式については詳細な記載がなされていない。

Braak 仮説で提唱された病変分布は運動症候とともに, あるいはそれ以前から非運動症候が出現する PD の病態を良く説明できる。たとえば, 迷走神経背側核は腸管運動に関連していると考えられ, その障害は便秘につながると考えられる。橋被蓋に存在する青斑核は PD 患者で特徴的にみられる抑うつ症状の責任病巣の一つとして知られているし, その近傍に存在する網様体の障害は, レム睡眠関連行動異常症との関連が示唆されている。嗅球の障害はもちろん嗅覚低下につながると考えられる。すなわち運動症状発現に先行すると考えられている非運動症候の多くが Braak 仮説によれば, 黒質に先立って障害される部位に起因すると考えられることになり, PD の病態進展を非運動症候から運動症候まで一貫して説明する上で非常に合理的であると考えられる。Braak 仮説は, 最

初から認知症合併例を除外した検討であるなどの限界も指摘されるものの, PD の運動・非運動症候を統一して理解する上できわめて有用であると考えられる。

一方で最近の病理学的再検討から Braak 仮説によらない病変分布を示す症例が少なからず存在することもまた示唆されて来た。たとえば Zaccai らの報告 (Neurology 70 : 1042-1048, 2008) によれば連続剖検脳の検討において, Braak 仮説に則した病変分布を示したものは約半数に過ぎず, 一致しなかったものの半数以上は扁桃体優位の分布を示したという。また同じく高齢者の連続剖検例を検討した Sengoku らの報告 (Neuropathol Exp Neurol 67 : 1072-83, 2008) によれば扁桃体にシヌクレイン関連病理変化を示した症例は, ほとんどのばあい, 嗅球にも同病理変化を呈していた。すなわち扁桃体はパーキンソン病および Lewy 小体関連病理変化における主要な障害部位の一つであり, Braak 仮説で初期病変の一つとして示されている嗅球の病理変化はその扁桃体の病理変化と密接に関連していることがしだいに明らかとなって来た。

最近われわれはとくに嗅覚異常に注目し, 脳機能画像をもちいてその中枢神経系との関連を検討して来たが, PD における嗅覚異常が単に嗅球に留まらず, それ以降の中枢病変の拡がりにも関連し, とくに扁桃体をふくむ辺縁系の機能障害と密接にかかわることを示唆する結果をえた。こうした結果は, 最近の病理学的検討結果とも良く一致するものであり, 嗅覚低下が単に嗅球の病理変化に由来するものではなく, 扁桃体をふくむ中枢神経系の障害を基盤として生じていることを示している。PD の初期症状の一つとして Phantosmia が最近報告されている (Arch Neurol 65 : 1237, 2008) が, これも嗅覚の情報処理システムを担う中枢病変がきわめて初期から出現していると考えると理解しやすいと思われる。またこうした結果は, Braak 仮説によらない病理進展様式として, 嗅球から扁桃体へとつながる新たな病態進展パターンが存在することを強く示唆していると考えられる。さらにわれわれは最近, 運動症状の初発症状により嗅覚障害の頻度がことなることを示唆する結果をえた。こうした結果は, 運動症状の出現様式もまた非運動症候と関連していること, そして両者を合わせた PD の病態進展様式に複数のパターンがあることを示唆して

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 [〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1—1]

²⁾ 同 機能医科学講座高次機能障害学分野

(受付日 : 2009 年 5 月 22 日)

いるのではないかとと思われる。これまで積み上げられて来た運動症候, 非運動症候に関する豊富な知見を, その両面から捉

え直すことで, 新たな側面からPDの病態を解明できる可能性があるとわれわれは考えている。

Abstract

Pathophysiological process underlying Parkinson's disease: Motor & Non-motor symptoms

Atsushi Takeda, M.D.¹⁾, Toru Baba, M.D.¹⁾, Akio Kikuchi, M.D.¹⁾,
Naoto Sugeno, M.D.¹⁾, Takafumi Hasegawa, M.D.¹⁾, Yasuto Itoyama, M.D.¹⁾,
Toshiyuki Ishioka, M.D.²⁾, Kazumi Hirayama, M.D.²⁾ and Etsuro Mori, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Tohoku University, Graduate School of Medicine

²⁾Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University, Graduate School of Medicine

It is proposed that α -synucleinopathy initially affects the medulla oblongata and then progresses to more rostral brain areas ("Braak hypothesis"). According to this hypothesis, substantia nigra is affected in the later stages of PD. Another region affected in the earlier stages was reported to be olfactory bulb, although the following processes were not described in detail. On the other hand, several lines of evidence suggest that non-motor symptoms including constipation, depression, REM-sleep behavior disorder (RBD) and hyposmia may be prodromal symptoms in PD. The pathological staging postulated by the Braak hypothesis is in good agreement with the fact that these non-motor symptoms precede motor symptoms in PD, because affected brain areas in the early stages, such as dorsal vagal nucleus, locus ceruleus and olfactory bulb, are related to these non-motor features. Recently, it was reported that although half of brains corresponded to the Braak hypothesis, there were a high proportion of cases which did not fit the Braak's staging system and majority of the latter demonstrated amygdala-predominant α -synucleinopathy. It was also demonstrated that the Lewy pathology in olfactory bulb was closely related to the presence of alpha-synuclein pathology in amygdala. The amygdala is one of the main systems in odor perception and in PD, cortical neurons in corticomедial complex of amygdala, which have major olfactory connections, are selectively affected even in the early stages of the disease. We recently obtained the data suggesting that metabolic changes in the amygdala were associated with low scores in odor identification test. These data suggest that not only the olfactory bulb, but also the amygdala is also responsible for hyposmia in PD and that there may be another pathological process, which starts from the olfactory bulb and involves the amygdala.

(Clin Neurol, 49: 888—889, 2009)

Key words: hyposmia, amygdala, Braak hypothesis, functional imaging, PET
