

1 | パーキンソン病の診断

パーキンソン病を確実に診断できる検査法は現時点で確立していないため、臨床診断は専ら症状に基づいて行われている。多くの診断基準がこれまでに提案されてきたが、世界的に最も使用されてきたのが英国ブレインバンク診断基準であり、これまでに多数の臨床研究がこれに基づいて行われてきた¹⁾。この診断基準では、できるだけ他疾患の可能性を除外したうえで、パーキンソニズムとして運動緩慢がみられることが診断上必須であり、加えて筋強剛、4~6 Hzの静止時振戦、姿勢保持障害のうちの少なくとも1つがみられること、そして症状に左右差がみられることやL-ドパに良い反応性がみられるなどいくつかの補助的な支持要素がみられることがパーキンソン病の基本的な診断条件とされている¹⁾。この基準による診断の陽性的中率は80~90%と報告されている^{1,2)}。本邦の指定難病に対する医療費助成制度で推奨されているパーキンソン病の診断基準も概ねこれに準拠しているが、①典型的な左右差のある安静(静止)時振戦(4~6 Hz)がある、または②歯車様(筋)強剛、動作(運動)緩慢、姿勢反射(保持)障害のうちの2つ以上が存在する場合をパーキンソニズムと定義しており、静止時振戦の存在に重点を置いている点が特徴であるといえる³⁾。

特に近年、新しい検査法が開発されたり病理学的な病態進展モデルが提唱されるなど、パーキンソン病に関する知見が集積されてきたことから、新規の診断基準作成を模索する動きが広がってきた⁴⁾。そうしたなかで2015年に新たな診断基準がInternational Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)から提唱され⁵⁾、今後世界的に広く使用されていくものと考えられる。

MDS診断基準は以下に示すように、診断の特異度が90%以上になることを目標とした厳格な診断基準(clinically established Parkinson's disease)と感度・特異度の両方が80%以上となることを目標とした実用的な診断基準(clinically probable Parkinson's disease)の2つのレベルから成っている。これによるとまずパーキンソニズムとして、運動緩慢がみられることが必須であり、加えて静止時振戦か筋強剛のどちらか1つまたは両方がみられるものと定義している。パーキンソン病の姿勢保持障害はほとんど進行期になってから出現し、早期の出現はむしろ他疾患を示唆することが考慮され、これまでの診断基準とは異なり姿勢保持障害を除外している点が注目される。また英国ブレインバンク診断基準では2名以上の家族内発症があると除外基準に抵触し、今日のパーキンソン病に関する遺伝学的研究の知見からも問題が指摘されてきたが、これも除外基準から削除された。表1にこの新しいMDS診断基準⁵⁾を抜粋して示す。

なお、画像診断については、**第三編 Q and A 1-2** (137頁)を参照。

文献

- 1) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(3): 181-184.
- 2) Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001; 57(8): 1497-1499.
- 3) 厚生労働省: 指定難病制度に於ける各疾患診断基準.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>
- 4) Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20(1): 16-34.
- 5) Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(12): 1591-1601.

表 1 | International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) 診断基準 (2015)

臨床的に確実なパーキンソン病 (clinically established Parkinson's disease)

パーキンソンニズムが存在しさらに、

- 1) 絶対的除外基準に抵触しない、
- 2) 少なくとも 2 つの支持的基準に合致する、
- 3) 相対的除外基準に抵触しない、

臨床的にほぼ確実なパーキンソン病 (clinically probable Parkinson's disease)

パーキンソンニズムが存在しさらに、

- 1) 絶対的除外基準に抵触しない、
- 2) 相対的除外基準と同数以上の支持的基準がみられる。ただし 2 つを超える相対的除外基準がみられてはならない、

支持的基準 (supportive criteria)

1. 明白で劇的なドパミン補充療法に対する反応性がみられる。この場合、初期治療の段階では正常かそれに近いレベルまでの改善がみられる必要がある。もし初期治療に対する反応性が評価できない場合は以下のいずれかで判断する。
 - 用量の増減により顕著な症状の変動 (UPDRS part III でのスコアが 30% を超える) がみられる、または患者または介護者より治療により顕著な改善がみられたことが確認できる。
 - 明らかに顕著なオン/オフ現象がみられる。
2. レードパ誘発性のジスキネジアがみられる。
3. 四肢の静止時振戦が診察上確認できる。
4. 他のパーキンソンニズムを示す疾患との鑑別診断上、80% を超える特異度を示す検査法が陽性である。現在この基準を満たす検査として以下の 2 つが挙げられる。
 - 嗅覚喪失または年齢・性を考慮したうえで明らかな嗅覚低下の存在
 - MIBG 心筋シンチグラフィによる心筋交感神経系の脱神経所見

絶対的除外基準 (absolute exclusion criteria)

1. 小脳症状がみられる。
2. 下方への核上性眼球運動障害がみられる。
3. 発症 5 年以内に前頭側頭型認知症や原発性進行性失語症の診断基準を満たす症状がみられる。
4. 下肢に限局したパーキンソンニズムが 3 年を超えてみられる。
5. 薬剤性パーキンソンニズムとして矛盾のないドパミン遮断薬の使用歴がある。
6. 中等度以上の重症度にもかかわらず、高用量 (>600 mg) のレードパによる症状の改善がみられない。
7. 明らかな皮質性感覚障害、肢節観念運動失行や進行性失語がみられる。
8. シナプス前性のドパミン系が機能画像検査により正常と評価される。
9. パーキンソンニズムをきたす可能性のある他疾患の可能性が高いと考えられる。

相対的除外基準 (red flags)

1. 5 年以内に車椅子利用となるような急速な歩行障害の進展がみられる。
2. 5 年以上の経過で運動症状の増悪がみられない。
3. 発症 5 年以内に重度の構音障害や嚥下障害などの球症状がみられる。
4. 日中または夜間の吸気性喘鳴や頻繁に生じる深い吸気^{注 1}など、吸気性の呼吸障害がみられる。
5. 発症から 5 年以内に以下のような重度の自律神経障害がみられる。
 - 起立性低血圧：立位 3 分以内に少なくとも収縮期で 30 mmHg または拡張期で 15 mmHg の血圧低下がみられる。
 - 発症から 5 年以内に重度の尿失禁や尿閉がみられる。
6. 年間 1 回を超える頻度で繰り返す発症 3 年以内の転倒。
7. 発症から 10 年以内に、顕著な首下がりが (anterocollis) や手足の関節拘縮がみられる。
8. 5 年の罹病期間のなかで以下のようなよくみられる非運動症状を認めない。
 - 睡眠障害：睡眠の維持障害による不眠、日中の過剰な傾眠、レム睡眠行動障害の症状
 - 自律神経障害：便秘、日中の頻尿、症状を伴う起立性低血圧
 - 嗅覚障害
 - 精神症状：うつ状態、不安、幻覚
9. 他では説明のできない錐体路症状がみられる。
10. 経過中一貫して左右対称性のパーキンソンニズムがみられる。

(Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 ; 30(12) : 1591-1601.)

注 1 : inspiratory sighs. 多系統萎縮症で時にみられる呼吸障害の 1 つで、しばしば突然不規則に生じる深いため息様の吸気。

2 | パーキンソン病の疫学

パーキンソン病に関してこれまでに多くの疫学調査が行われてきた。診断基準や調査方法の相違もありそれらを一概に同一基準で比較はできないが、比較的信頼度の高い診断基準・調査方法を用いた欧米の報告によると、パーキンソン病の罹患率は概ね 14~19 人/10 万人・年、有病率は概ね 100~300 人/10 万人と推定されている¹⁾。年齢とともに患者数は増えることが知られており、65 歳以上に限定すると罹患率は概ね 10 倍の 160 人/10 万人・年、有病率も 950 人/10 万人程度と高い数値を示す一方で、40 歳未満での罹患率は極めて低く、概ね 10 万人・年あたり 1 人未満であると推計されている¹⁾。主に経済・医療水準の発展により、ほとんどの国・地域において平均寿命は延びており高齢者が増加しているため、必然的にパーキンソン病の罹患率と有病率は年々増加していると推定される。性差に関するこれまでの検討によると、罹患率は女性に比して男性のほうが高いとする報告が多いが、有病率については性差がないとする報告が多い¹⁾。これは一般に女性に比して男性の平均余命が短いことに起因していると考えられる。一方で、本邦では女性のほうが罹患率・有病率ともに高いとする報告もある²⁾。

これまでの検討結果を比較すると、欧米に比してアジアやアフリカにおける有病率は低いとする報告が多い。しかしながら地域の年齢構成や医療環境などの社会的要因を補正すると、人種間での罹患率や有病率に大きな差異はないとする考えもある。実際これまでの複数地域での疫学調査の結果から、本邦での罹患率は 10~18 人/10 万人・年、有病率は 100~180 人/10 万人程度であると推定されており、欧米での報告と大きな差異はないと考えられる²⁾。年齢・性差を補正した有病率は 2004 年で 166.8 人/10 万人と推計されており²⁾、これに基づいて推計すると現在の本邦のパーキンソン病患者数は概ね 20 万人程度と予想される。日本の総人口は 2008 年をピークとして次第に減少している一方で、その後も高齢者人口の増加が続いている。65 歳以上の人口について見ると、1980 年に 1 千万人程度であったが現在は 3 千万人以上となり、さらに今後も増加傾向が継続すると予想されている³⁾。これに伴ってパーキンソン病患者数は今後さらに増加していくと推定され、少なくとも 65 歳以上の高齢者人口の増加が続く今後 20 年程度は、患者数の増加が続いていくと予想されている。

これまでの疫学調査結果から、いくつかの環境因子がパーキンソン病の発症に関係していることが示唆されてきた。例えば、除草剤や殺虫剤など農薬への曝露や乳製品の摂取は発症を促進し、喫煙の習慣、アルコール飲料やカフェインの摂取、抗酸化効果のあるとされる食品やサプリメントの摂取、運動の習慣などが発症を抑制することを示唆する調査結果が報告されている¹⁾。しかしながらこれらが影響しないとする報告もあり、また特に嗜好品の摂取についてはいわゆる病前性格との関連を論じる意見もある。また、こうした環境因子を示唆するこれまでの報告の大部分が後方視的研究であり、介入研究を含む前方視的研究はほとんど報告されていない。以上から、発症リスクと関連することが確実に証明された環境因子は、今のところないといえる。

■文献

- 1) Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease : a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011 ; 26(Suppl 1) : S1-S58.
- 2) Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, et al. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. *Neuroepidemiology* 2009 ; 32(4) : 263-269.
- 3) 内閣府. 平成 27 年版高齢社会白書.

3 | パーキンソン病と遺伝子

パーキンソン病のほとんどは孤発型であるが、5～10%は家族内発症者が存在する遺伝性パーキンソン病が存在する。パーキンソン病の診断は、臨床症状からなされるが、同じ臨床症状であっても病態が異なることは明らかである。事実、単一遺伝子異常に伴うパーキンソン病には最低でも22遺伝子座が存在する。最近では、本邦から *CHCHD2* 遺伝子が、優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子として同定された(表1)。原因遺伝子が同定されるケースは、たかだか20%であり、残りの80%の遺伝子は不明である。なぜ、遺伝子解析が重要かは、原因遺伝子の機能解析はパーキンソン病の発症機序にかかわるカスケードを明らかにする鍵を握っていると考えられているからである。現時点では、病態は明らかにされていないが、遺伝性パーキンソン病の研究から、複数のカスケードが存在することは明白である。このためパーキンソン病の進行を抑制するような *disease modifying therapy* は実現していない¹⁾。これは遺伝性パーキンソン病にかかわる原因遺伝子が最低でも22個以上存在し、複数の病態が複雑にかかわっているためと考えられている。病理で α -シヌクレインの沈着が観察されてもパーキンソン病の原因は様々であり単一でない。また、 α -シヌクレインの沈着がなくてもドパミン神経細胞死が起こる症例もある。言い換えれば、 α -シヌクレインの沈着の有無に関係なくドパミン神経細胞死は惹起されるといえる¹⁾。

表1 | 遺伝性パーキンソン病

遺伝子シンボル	遺伝子座	遺伝形式	遺伝子名	発症年齢	レヴィ小体の有無
<i>PARK1</i> (<i>SNCA</i>), <i>PARK4</i>	4q21	優性遺伝	<i>α-synuclein</i>	40歳前後	+
<i>PARK2</i>	6q25.2-27	劣性遺伝	<i>parkin</i>	<40歳	-(+の患者もいる)
<i>PARK3</i>	2p13	優性遺伝	?	35~89歳	+
<i>PARK5</i>	4p14	優性遺伝	<i>UCH-L1</i>	<50歳	?
<i>PARK6</i>	1p35-36	劣性遺伝	<i>PINK1</i>	50歳前後	+
<i>PARK7</i>	1p36	劣性遺伝	<i>DJ-1</i>	27~40歳	?
<i>PARK8</i>	12q12	優性遺伝	<i>LRRK2</i>	65歳前後	+/-
<i>PARK9</i>	1p36	劣性遺伝	<i>ATP13A2</i>	11~16歳	?
<i>PARK10</i>	1p32	孤発症例	?	中高年齢	?
<i>PARK11</i>	2q36-37	優性遺伝	<i>GIGYF2</i>	中高年齢	?
<i>PARK12</i>	Xp21-q25	孤発症例	?	中高年齢	?
<i>PARK13</i>	2p12	孤発症例	<i>HtrA2/Omi</i>	中高年齢	?
<i>PARK14</i>	22q13.1	劣性遺伝	<i>PLA2G6</i>	20~25歳	+
<i>PARK15</i>	22q12-q13	劣性遺伝	<i>FBXO7</i>	10~19歳	?
<i>PARK16</i>	1q32	孤発症例	?	中高年齢	?
<i>PARK17</i>	16q12	優性遺伝	<i>VPS35</i>	中高年齢	-
<i>PARK18</i>	3q27	優性遺伝	<i>EIF4G1</i>	中高年齢	+
<i>PARK19</i>	1p31.3	劣性遺伝	<i>DNAJC6/HSP40</i>	10~20歳	?
<i>PARK20</i>	21q22.11	劣性遺伝	<i>SYNJ1</i>	若年齢	?
<i>PARK22</i>	7p11.2	優性遺伝	<i>CHCHD2</i>	中高年齢	+
<i>GBA</i>	1q21	孤発症例	<i>Glucocerebrosidase</i>	52±7歳	+

神経変性疾患で唯一、対症療法が可能なこの疾患は、ドパミン機能異常に基づいているといえる。しかしながら、進行を阻止する治療法の解決が重要な課題として残っている。孤発型パーキンソン病は、他の神経変性疾患同様、遺伝的因子と環境因子の相互作用で発症すると考えられている。環境因子では、性差、喫煙の習慣、カフェインの消費量が重要な環境因子として検討されている。他にも農薬への曝露、職業、血清尿酸値、抗炎症薬の使用、頭部外傷の既往、運動量の低下など様々な因子が危険因子として報告されているが、これらは限定的であり、はっきりと危険因子といえるかは結論付いていない²⁾。パーキンソン病における遺伝子変異の検討では、優性遺伝性パーキンソン病では、浸透率は100%ではなく、加齢とともに浸透率が上昇することから、やはり環境因子の関与は無視できないということになる。つまり環境因子と遺伝的因子の相互作用の程度によって、発症を説明することが可能と考えられている。またゲノム科学からわかってきたことは、パーキンソン病のレヴィ小体形成のメカニズム、ドパミン神経細胞死の機序などであり、現時点でわかっていることは以下の5点に絞ることができる。①ミトコンドリア機能障害、②神経炎症、③蛋白分解系障害、④リソソーム障害、⑤ α -シヌクレインの沈着の5要素である¹⁾。

1. 一卵性双生児におけるパーキンソン病罹患率

第一度近親者におけるパーキンソン病の相対リスク比は2.9倍と、近親者にパーキンソン病をもたないケースに比べると高いことが報告されている。きょうだい間で発症している場合の相対リスク比は4.4倍であり、親子間で発症している場合の相対リスク比は2.7倍と高い。50歳以前に発症する場合と50歳以降で発症する場合では、相対リスク比は、それぞれ4.7倍と2.7倍と解析されている。これらの結果は、2007年までにpublicationされたものを分析・解析している³⁾。この解析では、遺伝性パーキンソン病と同じ生育環境を区別できていない問題点がある。このような点を考慮すると一卵性双生児と二卵性双生児におけるパーキンソン病罹患率の解析は、生育環境を統一でき、遺伝子の関与をある程度明らかにできるメリットがある。Tannerら⁴⁾によれば、一卵性双生児におけるパーキンソン病発症の一致率は15.5%であり、二卵性双生児の一致率は11.1%であるため、全体での解析では遺伝因子は少ないと考えられる。一方、50歳以前に発症する若年性パーキンソン病では、遺伝因子の関与は大きいと考えられる⁴⁾。2011年にスウェーデンで同様な研究が検討された。その結果によればパーキンソン病発症の一致率は、一卵性双生児は11%で、二卵性双生児は4%と、遺伝因子の関与は肯定的であるといえる⁵⁾。しかしながら、その影響は、遺伝性パーキンソン病の頻度が10%内外であることと浸透率がさほど高くないことから遺伝因子は重要であるものの、必ずしも大きくないといえる⁶⁾。

2. 遺伝性パーキンソン病の存在

1997年に α -シヌクレイン遺伝子の単離・同定に始まり、20世紀後半から21世紀にかけて単一遺伝子異常に伴う遺伝性パーキンソン病の報告は、相次いでいる。特に50歳以前に発症する若年性パーキンソン病に関しては、遺伝子の関与はあると判断されている。表1に示すようにPARK22まで多くの遺伝子座が単離・報告されている。各論的な遺伝性パーキンソン病に関しては参考文献に譲るとして、PARK22まで単一遺伝子による遺伝性パーキンソン病が存在する。このことは遺伝子の関与はあると判断できるし、単一遺伝子によるパーキンソン病の原因遺伝子が、同時に孤発型パーキンソン病の感受性遺伝子であることも遺伝子の関与を示す。Genome Wide Association Study (GWAS) による検討では、人種の違いはあるものの、少

	アジア人種	白人種	
<i>α-synuclein</i> <i>LRRK2</i> <i>PARK16</i>	陽性 陽性 陽性	陽性 陽性 陽性	→ 同じ結果を再現 人種を超えて共通の 感受性遺伝子
<i>MAPT(tau)</i> <i>BST1</i>	陰性 陽性	陽性 陰性	→ 同じ結果を再現できず 人種によって結果が異なる

図 1 | アジア人種と白人種におけるゲノムワイド関連分析

アジア人種と白人種でそれぞれ感受性遺伝子多型について評価した。α-シヌクレイン、*PARK16*、*LRRK2* は白人種でも結果を再現できたが、*BST1* と *MAPT* では人種を超えた共通感受性遺伝子ではなかった。

[Satake W, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009 ; 41(12) : 1303-1307. ; Simón-Sánchez J, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009 ; 41(12) : 1308-1312. より作図]

なくとも α-シヌクレイン、*LRRK2*、*PARK16* 遺伝子に関しては、人種の違いを超えて感受性遺伝子であることがわかっている。一方、*MAPT*、*BST1* 遺伝子に関しては、*MAPT* 遺伝子は白人種で、*BST1* 遺伝子はアジア人種で感受性遺伝子だと報告されており (図 1)^{7,8)}、人種によつての違いが存在する。さらにメタ解析で新たに 28 個の遺伝子多型が見出されているが、リスクは高いものではない⁹⁾。遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子が感受性遺伝子であることも、単に遺伝子だけでは発症するメカニズムは考えにくく、環境因子の関与も無視できないと結論付けることができる。

文献

- 1) Korczyn AD, Hassin-Baer S. Can the disease course in Parkinson's disease be slowed? *BMC Med.* 2015 ; 13 : 295.
- 2) Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease : evidence for environmental risk factors. *Mov Disord.* 2013 ; 28(1) : 8-13.
- 3) Thacker EL, Ascherio A. Familial aggregation of Parkinson's disease : a meta-analysis. *Mov Disord.* 2008 ; 23(8) : 1174-1183.
- 4) Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins : an etiology study. *JAMA.* 1999 ; 281(4) : 341-346.
- 5) Wirdefeldt K, Gatz M, Reynolds CA, et al. Hereditary of Parkinson disease in Swedish twins : a longitudinal study. *Neurobiol Aging.* 2011 ; 32(10) : 1923.e1-8.
- 6) Trinh J, Guella I, Farrer MJ. Disease penetrance of late-onset parkinsonism a meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2014 ; 71(12) : 1535-1539.
- 7) Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 ; 41(12) : 1303-1307.
- 8) Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 ; 41(12) : 1308-1312.
- 9) Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2014 ; 46(9) : 989-993.

4 | パーキンソン病と環境因子

パーキンソン病の発症原因についてはいまだ完全に解明されたわけではないが、大きく分けると遺伝因子と環境因子の関与が示唆されている。

1. 年齢・人種・性別

パーキンソン病の有病率は高齢になるほど高くなることが一般的に知られている^{1,2)}。有病率・罹患率いずれも年齢とともに増大し、80歳以降がピークである¹⁾。パーキンソン病の有病率はアフリカやアジア・アラブに比して欧州や北米・南米で高い。また人種別ではヒスパニック系、非ヒスパニック系白人、アジア人、黒人の順に高く、人種がパーキンソン病の危険因子である可能性がある¹⁾。性別に関しては、メタ解析によると世界的には女性よりも男性で有病率が高い傾向であるが、アジアでは他の地域よりも男女差が少ない傾向にあり、全体的には有意差が認められなかった¹⁾。このようにパーキンソン病の発症には人種や地理的な影響が関係している可能性があるが、これを否定する意見もある。

2. メタ解析でエビデンスレベルが高い因子

2012年のNoyceらによる202研究の大規模メタ解析³⁾によると、パーキンソン病発症のリスクを増加させる因子は、遺伝的な関与が強く考えられる因子を除くと、関連の強い順に便秘、気分障害、殺虫剤への曝露、頭部外傷の既往、農村生活、 β ブロッカーの使用、農業従事、井戸水の飲用であった。リスクを低下させる因子は、関連の強い順に喫煙歴、コーヒー摂取、高血圧症、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の使用、カルシウム(Ca)チャンネルブロッカーの使用、アルコール摂取であった。特に便秘と喫煙歴の有無の2つの因子はパーキンソン病発症のリスクが少なくとも2倍も異なる結果であった。ただしこれらの因子には環境因子のみならずパーキンソン病の運動症状発症前の前駆症状も混在・関与している可能性がある(例:便秘や気分障害、低血圧症など)。また農村生活や農業従事、高血圧症、Caチャンネルブロッカーの使用に関しては、コホート研究では95%信頼区間がnull valueをまたいでおり、エビデンスレベルとしては低いものとなっている。またこの研究には近年注目されてきている運動習慣や血清尿酸値などが解析に含まれていなかった。

上記のNoyceらの解析も含んだ、2016年に報告されたBellouらによるメタ解析のumbrella review⁴⁾では、38報75項目のメタ解析について最もエビデンスレベルが高かった危険因子[1,000例以上、small-study effectなし(症例数が少ない研究ほど高い関連性を示している)、過度に明らかなバイアスがない、95%予測区間にnull valueが含まれていない、不均一性が大きくない]は、便秘と身体活動性であった。ただし便秘はパーキンソン病の前駆症状である可能性があり、身体活動性もパーキンソン病発症前から抑制されている可能性がありうることに留意する必要がある。ノルウェーでの43,368名の平均12.6年の前方視的追跡研究によると、中等度の身体活動はパーキンソン病発症のリスクを減少させた⁵⁾。

次にエビデンスレベルが高かった危険因子(1,000例以上、 $p < 10^{-6}$ 、最大の研究がnull valueを含まない)は、うつまたは不安、 β ブロッカーの使用、頭部外傷の既往、血清尿酸値、および喫煙歴であった。しかしこの5つの危険因子は大きな不均一性を有していたり、95%予測区間がnull valueを含んでいたりsmall-study effectや過度に有意なバイアスをほのめかしていた。また β ブロッカーの使用、頭部外傷の既往、血清尿酸値の3つは前方視的コホート研究

がなく、喫煙は不均一性が大きく95%予測区間が null value を含んでおり、うつや不安は前方視的コホート研究が2つのみであり95%予測区間が推定できなかった。前述のとおり、うつ・不安はパーキンソン病の前駆症状である可能性がある。また喫煙に関しては最近の症例対照研究によると、パーキンソン病患者は対照群よりもより容易に禁煙できるらしく⁶⁾、これは前駆症状期のパーキンソン病患者ではニコチンに対する反応性が減少することによる可能性があることが示唆されている。

3. 協働的に作用する因子

協働的にパーキンソン病の発症に影響する環境因子の存在も知られてきている。例えば症例対照研究の結果によると、殺虫剤パラコート (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride) と外傷性脳損傷とは協働的にパーキンソン病の発症リスクを増加させる⁷⁾。

4. 遺伝子型と関連する因子

さらに環境因子と遺伝子多型による遺伝的修飾との関連性が近年知られてきている。例えば、コーヒー消費と関連したパーキンソン病発症リスクの減少は、*CYP1A2* (カフェイン代謝に最も関与しているチトクローム P450 アイソフォームをエンコードしている)⁸⁾ や *GRIN2A* (N-methyl-D-aspartate receptor のサブユニットをエンコードしている)⁹⁾ の単一ヌクレオチドの遺伝子多型により影響を受ける。

5. 今後の検討が必要な事項

パーキンソン病の発症に関係すると考えられる環境因子は、促進因子、抑制因子の従来カテゴリーに加え、近年では性差や協働的に作用する因子や遺伝子多型と関連する因子などが判明してきている。元々パーキンソン病の発症には多因子が関与していることが知られているが、それぞれの因子同士の関連性はより複雑化してきており、より多面的かつ大規模での検討が真の病態解明のために期待される。

文献

- 1) Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29(13): 1583-1590.
- 2) Kieburtz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord.* 2013; 28(1): 8-13.
- 3) Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012; 72(6): 893-901.
- 4) Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 23: 1-9.
- 5) Yang F, Trolle Lagerros Y, Bellocchio R, et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.* 2015; 138(Pt 2): 269-275.
- 6) Ritz B, Lee PC, Lassen CF, et al. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology.* 2014; 83(16): 1396-1402.
- 7) Lee PC, Bordelon Y, Bronstein J, et al. Traumatic brain injury, paraquat exposure, and their relationship to Parkinson disease. *Neurology.* 2012; 79(20): 2061-2066.
- 8) Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, et al. Coffee, ADORA2A, and CYP1A2: the caffeine connection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2011; 18(5): 756-765.
- 9) Hamza TH, Chen H, Hill-Burns EM, et al. Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene GRIN2A as a Parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. *PLoS Genet.* 2011; 7(8): e1002237.

5 | パーキンソン病の運動症状と非運動症状

1 | 運動症状

パーキンソン病の運動症状は、無動 akinesia（もしくは運動緩慢 bradykinesia）を主要症状とし、振戦 tremor と（筋）強剛 rigidity で3大症状とする¹⁾。姿勢保持障害 loss of postural reflexes を加えて4大症状と呼ぶ場合や、前傾姿勢 flexed posture とすくみ現象 freezing を加えて6大症状とする場合もある^{2,3)}。振戦、無動、（筋）強剛については多くの患者で左右差が認められ、優位側は病歴を通じて不変であることが多い⁴⁾。

1. 無動

パーキンソン病患者では運動の開始が遅れ（開始遅延）、運動自体が少なくなり（運動減少）、動作が遅くなる（運動緩慢）。狭義には運動の減少を無動とし、運動の開始や遂行の遅れを運動緩慢とするが⁵⁾、実地臨床での厳密な区別は困難であり、無動として広義に使用することも多い。無動は患者のADL障害に最も影響する。病初期には書字の拙劣さや小字症 micrographia、箸の使いにくさなど上肢の巧緻運動の障害として現れ、後に歩行、寝返り、着替えなど大きな動作に障害が進展する。不明瞭で声量の低下した発語や瞬目の減少、仮面様顔貌 (hypomimia, mask-like face)、流涎なども無動の部分症状である。全般的な無動は診察室での所作を時間をかけて観察し、部分症状としての無動は、歩行時の手の振りや足の引きずり、示指と母指のタップ運動、手掌の開閉、前腕の回内回外などにより評価する。

2. 振戦

振戦の多くは4~6 Hzの規則的な静止時振戦である。病理学的な裏付けのあるパーキンソン病患者100例の臨床症状を検討した報告によると、振戦を初発症状として発症した者は69%であり、全経過中に振戦を呈したものは75%であった¹⁾。動作時振戦が混在する場合や、少数ながら動作時振戦のみの場合もある。母指と示指・中指をすり合わせるような動きは、丸薬を丸める動作に喩え pill-rolling tremor と呼ばれている。歩行時によく出現し、精神的緊張や計算負荷などで増強がみられるが、睡眠時には消失する。また手指だけでなく、上肢全体、頸部、顔面、下肢にも認められることがあるが、頸部や頭部の振戦は本態性振戦よりも少ない。両手を前方水平に挙上すると振戦がいったん消失し、数秒~数十秒の潜時の後に再び現れるものを re-emergent tremor と呼び、潜時がみられない本態性振戦との鑑別に有用である⁶⁾。他覚的な振戦が観察できなくても、患者は内的なふるえを訴える場合がある。振戦は目立ちやすく心理的な負担を伴いやすいが、筆記や箸を使う場合などには消失・軽減するため、実際のADLには影響が少ないことが多い。

3. (筋)強剛

強剛(筋強剛)は関節を他動的に動かした際、筋トーンの亢進により抵抗が増強している状態である。パーキンソン病の症状としての rigidity に対する訳語としては、従来「固縮」が汎用されてきたが、現在は「強剛」が用いられる⁷⁾。強剛の有無や程度は他動的運動の速度には関係がなく、痙縮 spasticity と鑑別される。関節可動域を通じて抵抗がほぼ一定である場合

は、鉛管様強剛 lead-pipe rigidity と表現される。小刻みで規則的なひっかかりを伴う場合を歯車現象 cogwheel phenomenon と呼び、共存する振戦のためであるとされるが、振戦がなくても歯車様強剛がみられることもある。上肢では肘関節や手関節、下肢では股関節や膝関節の他動的関節運動により評価することが多い。体幹の強剛は、頸部の前後側屈や回旋、あるいは立位での体幹の回旋などにより評価する。対側の手の開閉や腕の挙上などの運動を行わせることにより手関節の強剛が増強・誘発されることがあり、通常の手技で強剛の評価が困難な場合に有用である。これを手首固化徴候と呼ぶこともあるが、原法では非評価側で机の上の物品をつかませることで評価側の強剛を評価している (Froment 徴候)⁸⁾。

4. 姿勢保持障害

姿勢保持障害は病初期にみられることはほとんどなく、疾患の進行に従って出現してくる症状で、患者は安定した姿勢を保つことが困難となる。他動的な姿勢の動揺を評価するためにプルテスト pull test が汎用され、立位の患者に対して外力を加えると、押された方向に容易に転倒し、特に後方に転倒してしまう現象を後方突進現象 retropulsion と呼ぶ。

5. その他

a. 姿勢異常

立位静止時あるいは歩行時に体幹を前屈させてしまう姿勢異常がみられ、病期の進行に従って悪化する。体幹は前屈位となるが、頸部は後屈し、顎を突き出し、肘関節と手関節を屈曲させた独特の姿勢となる。胸椎下部あるいは腰椎で強い前屈を呈する体幹屈曲（腰曲がり）campocormia⁹⁾ や側方への屈曲を呈する Pisa 症候群¹⁰⁾ がみられる場合もある。

b. すくみ現象

発語や手指のタップ運動、あるいは歩行などにおいて動作速度が加速してしまう加速現象や、動作の開始時や途中で停止してしまうすくみ現象も特徴的であり、特に歩行時にみられる場合はそれぞれ加速歩行 festination gait、すくみ足 freezing of gait と呼び、姿勢保持障害もあわせて歩行時の易転倒性の原因となる。すくみ足は方向転換時や歩行開始時、狭路通過時、目標地点到着直前などに生じやすい¹¹⁾。すくみ足は敷石や等間隔線をまたいで歩くなどの視覚刺激や、メトロノーム音などを聞くなどの聴覚刺激によって解除されることがあり、矛盾性歩行（奇異性歩行）kinésie paradoxale と呼ばれている。すくみ足には、ウェアリングオフのオフ時に出現する治療不十分のため出現するものとオン時にも出現する治療抵抗性のタイプが存在する。

文献

- 1) Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch Neurol. 1993; 50(2): 140-148.
- 2) Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(4): 368-376.
- 3) Fahn S, Kang UJ. Parkinson's disease. In: Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, editors. Merritt's Neurology, 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016: pp.704-721.
- 4) Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006; 5(9): 796-802.
- 5) 柳澤信夫. 大脳基底核の機能とその障害. 山本光利(編). パーキンソン病臨床の諸問題. 中外医学社, 2006: pp.2-27.
- 6) Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 67

(5) : 646-650.

- 7) 日本神経学会用語委員会(編). 神経学用語集, 改訂第三版. 文光堂, 2008 : p.20.
- 8) Broussolle E, Krack P, Thobois S, et al. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord.* 2007 ; 22(7) : 909-914.
- 9) Srivanitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease : definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 ; 87(1) : 75-85.
- 10) Castrioto A, Piscicelli C, Pérennou D, et al. The pathogenesis of Pisa syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 ; 29(9) : 1100-1107.
- 11) Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2003 ; 10(4) : 391-398.

2 | 非運動症状

パーキンソン病の中核症状は運動症状であるが、ほとんどの患者で非運動症状（表1）がみられ¹⁾、その疾患概念は、多彩な非運動症状を包括し、大きな変貌を遂げた。病理学的にも神経変性は、黒質線条体系のドーパミンニューロンを越えて、非ドーパミンニューロン系（ノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系など）へ広がり、非運動症状の出現に関与している²⁾。また非運動症状は、パーキンソン病の病期によっても、発症前駆期/発症時にみられるもの、ウェアリングオフに伴って変動を呈するもの（nonmotor fluctuations³⁾）と、L-Dopa治療に抵抗性のものに大別される²⁾。さらに非運動症状の一部は、抗パーキンソン病薬投与に関連して惹起・増悪する点にも十分な注意が必要である⁴⁾。

非運動症状は、運動症状の重症度と独立してQOL低下をきたす。

表1 | パーキンソン病の非運動症状

睡眠障害			自律神経障害	
覚醒障害	日中過眠 (excessive daytime sleepiness : EDS)		心血管系症状	起立性低血圧 食事性低血圧
	突発的睡眠 (sudden onset of sleep : SOOS)		排尿障害	頻尿 尿意切迫・ 切迫性尿失禁
夜間の睡眠障害	夜間不眠		消化器症状	消化管運動障害(便秘) 流涎 嚥下障害
	レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder : RBD)		性功能障害	勃起障害
	下肢静止不能症候群(むずむず脚症候群) (restless legs syndrome)		発汗障害その他	発汗発作(発汗過多) 発汗低下 脂漏
	周期性四肢運動障害 (periodic legs movement disorder : PLMD)		感覚障害	
	睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS)		嗅覚障害	
精神・認知・行動障害			痛み	筋骨格性疼痛 末梢神経-根性疼痛 ジストニア関連痛 中枢性疼痛 アカシジアに関連した 不快感
気分障害	うつ 不安 アパシー(apaty:無感情) アンヘドニア (anhedonia:快楽の消失)		視覚異常	
幻覚・妄想	幻覚 妄想・せん妄	幻視 幻聴 体感幻覚	その他	
行動障害	衝動制御障害	病的賭博 性欲亢進 買いあさり むちゃ食い 常同反復動作(punding)	体重変化	体重減少 体重増加
	ドーパミン調節障害		疲労	
認知機能障害	遂行機能障害 注意障害 視空間認知障害 記憶障害			

1. 睡眠障害

a. 日中過眠 excessive daytime sleepiness (EDS)

EDS は、パーキンソン病罹病期間の長い患者、男性、自律神経障害や認知機能障害のある患者で多く、内服治療（高用量のドパミンアゴニストの内服、L-ドパとドパミンアゴニストの併用）も誘発因子となる。

b. 突発的睡眠 sudden onset of sleep (SOOS)

前兆（眠気など）の有無にかかわらず、食事・会話、運転などの活動時に突発性に眠り込む病態である。EDS と同様の因子が関与する。

c. 夜間不眠

睡眠障害は多岐にわたり頻度が高い。夜間不眠の症状としては、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒がみられる。

d. レム睡眠行動障害 REM sleep behavior disorder (RBD)

睡眠随伴症状で、レム期の筋緊張低下の機構が障害され、夢内容に一致した異常行動（夢の行動化）が出現する。RBD はパーキンソン病の発症前/発症初期から出現していることが指摘されている。

e. 下肢静止不能症候群（むずむず脚症候群）restless legs syndrome

夜間、特に入眠時に下肢の不快感、堪えがたい運動欲求（下肢を静止していると症状は増悪し、運動により改善する）を呈する病態である。

2. 精神・認知・行動障害

a. 気分障害

うつ病の頻度は、定義や診断の問題があるが、通常、約4割程度とされ、パーキンソン病の発症前/発症初期からみられる。パーキンソン病では、うつのみならず、アパシー apathy（無感情、意欲の低下）、アンヘドニア anhedonia（快感の消失、喜びが得られるような事柄への興味の減退）や不安なども含め、非常に幅の広い病態が「気分障害」と総称されている。

b. 幻覚・妄想

パーキンソン病患者での頻度は、通常、約3～6割程度とされ、「誰かが通ったような気がした」、「床の上のほこりが動いて虫のように見えた」など、軽度の症状から始まり、明瞭な幻視、さらに妄想へと徐々に進行する。

c. 行動障害

衝動制御障害 impulse control disorder (ICD) は男性患者では病的賭博や性欲亢進、女性患者では買いあさり、むちゃ食いとなって出現することが多い。常同反復動作 punding やドパミン調節障害 dopamine dysregulation syndrome (DDS) も知られる。

d. 認知機能障害

パーキンソン病の病初期から遂行機能障害、注意障害、視空間認知障害などを呈する。その

後、記憶障害が出現しADLに支障をきたすと、認知症を伴うパーキンソン病 Parkinson's disease with dementia (PDD) を呈する⁵⁾。また、PDDへ進展する危険因子は、高齢、運動症状が重症である、振戦のない無動強剛型の運動障害、軽度認知機能低下 mild cognitive impairment (MCI) などであり、最近では重度の嗅覚障害やRBDの存在も危険因子とされる。またコリン作動性神経の障害はアルツハイマー型認知症よりも重篤であることが知られる。

3. 自律神経障害

a. 起立性低血圧

病初期からみられることもあるが、高齢者・長期パーキンソン病罹患例・重症例で頻度が高くなる。

b. 排尿障害

蓄尿障害と排出障害に大別されるが、パーキンソン病では蓄尿障害が主体で、頻尿、尿意切迫、切迫性尿失禁など、いわゆる過活動膀胱の臨床症状を呈する。

c. 消化管運動障害

極めて多彩な自律神経症状が出現するが、最も頻度が高いのは便秘である。発症前/発症初期から出現していることも多い。

d. 性機能障害

男性患者の勃起障害など、外来診療では顕在化しにくい症状である。

e. 発汗障害

発汗過多、発汗低下の両者がみられる。発汗発作は、進行期患者のオフ時や、ジスキネジアが出現しているオン時に出現することが多い。

f. 流涎

パーキンソン病の進行に伴い流涎の頻度が上昇する。唾液の嚥下回数の減少、姿勢異常（前傾姿勢や側弯）、無動の増悪に伴う開口などが関与している。

4. 感覚障害

a. 嗅覚障害

パーキンソン病患者の約7～8割に嗅覚障害がみられる。パーキンソン病の診断以前にほぼ完成しており、前駆期 prodromal stage に出現する重要な非運動症状で、パーキンソン病病期の進行の影響は受けないと考えられている。多くの患者は嗅覚低下を自覚していない。嗅覚喪失または低下の存在は、MDSの診断基準〔[序章 1](#)（3頁）参照〕でも支持的基準の1つとして取り上げられた⁶⁾。

b. 痛み

パーキンソン病における痛みの頻度は約6～7割とされ、その病因は多彩かつ複数の要因が関与している。多くの症例でL-ドパ治療に伴う運動症状の変動に並行して出現する。

5. その他の非運動症状

a. 体重減少

「やせ」（体重減少）は患者からの訴えがあることも多く、その頻度は約5～6割とされる。

b. 疲労

約4～6割と高率にみられるが、発症機序はほとんど明らかにされていない。

6. パーキンソン病の発症時/発症前駆期の非運動症状

パーキンソン病の発症初期、さらに運動症状が顕在化する以前（前駆期）から、多彩な非運動症状が出現していることが明らかとなってきた。なかでも高いエビデンスをもつのは、①嗅覚障害、②RBD、③便秘、④気分障害（うつ、不安）の4つである⁷⁾。症状の先行期間 lead time の検討もなされているが、今後の課題である⁸⁾。

文献

- 1) Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study : A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 ; 24(11) : 1641-1649.
- 2) Lim SY, Fox SH, Lang AE. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009 ; 66(2) : 167-172.
- 3) Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease : frequent and disabling. *Neurology.* 2002 ; 59(3) : 408-413.
- 4) Lim SY, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an overview. *Mov Disord.* 2010 ; 25(Suppl 1) : S123-S130.
- 5) Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 ; 22(12) : 1689-1707.
- 6) Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 ; 30(12) : 1591-1601.
- 7) Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease : concepts and definitions. *Mov Disord.* 2012 ; 27(5) : 608-616.
- 8) Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 ; 30(12) : 1600-1611.