

高齢者神経疾患の診断・治療

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 神経内科医長

仙石 錬平

はじめに

神経変性疾患について考える時には、大脳基底核、大脳皮質、小脳が大事な3つの場所となります。これら3つがお互いに関係し合っているのは言うまでもありませんが、特に大脳皮質の一次運動野からBe 脊髄前角細胞へ至る経路（錐体路）が、運動系ではもっとも重要な経路であり、かつ神経系を理解する上での基本となっています。

大脳基底核の障害が主体となる疾患として、パーキンソン病、多系統萎縮症（MSA-P）、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症等がありますが、今日はパーキンソン病を中心に説明していきたいと思います。続いて、大脳皮質の障害が主体の病変の代表疾患として、アルツハイマー病に対する診療についてお話ししたいと思います。また、最後に当センターでのブレインバンクへの取り組みについても触れたいと思います。

§ 1 大脳基底核の障害が主体の疾患 ～パーキンソン病～

1) パーキンソン病の病態

パーキンソン病の患者数は人口10万人当たり100～150人、1,000人に1人程度と推定されています。神経変性疾患の中では最多で、日本では14万5千人（平成17年）程度とされますが、やはり加齢とともに増加する疾患であり、65歳以上の高齢者での有病率はその倍になるとされます。北海道岩見沢市の統計では、年齢別のパーキンソン病罹患数は65～69歳で一度ピークになり、80～84歳で再びピークになる二峰性の推移をとっています。高齢者を対象とする当センターでは、パーキンソン病の患者数は年々増加しております。



図1 正常な中脳とパーキンソン病の中脳

図1に示すのはヒトの中脳ですが、パーキンソン病では黒い部分（黒質）が薄くなってしまっています。顕微鏡学的には、メラニン含有細胞が障害され、レビー小体という封入体の発現が観察されます。メラニンが減少することで黒質の“黒さ”がなくなりますが、大事な点は、メラニン含有細胞がドパミンを産生しているということです。

図2はパーキンソン病の運動症状としての“4大症候”の関係を図示したものです。“振戦”だけが他の3症候とは離れた位置にあります。振戦が目立つタイプは予後が良いことが判明しており、一方、それ以外の“筋固縮、無動、姿勢反射障害”といった症状を呈すると、寝たきりに至るまでの年数が短くなります。

振戦（tremor）で有名な疾患として本態性振戦がありますが、本態性振戦とパーキンソン病の振戦との違いは、パーキンソン病においては振戦発現部位に“左右差”を認める、という点がまず挙げられます。また、静止時に振るえを認めることも特徴で

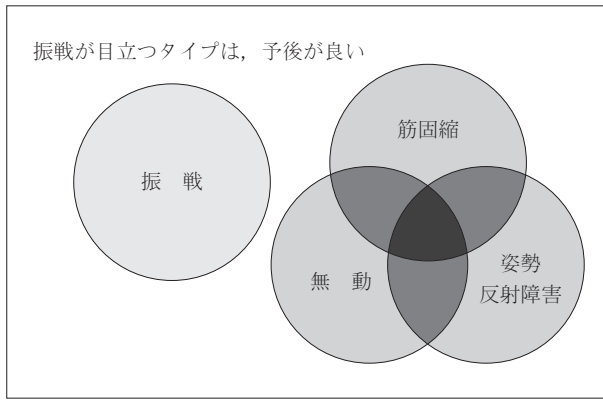


図2 パーキンソン病の4大症候の関係



図3 Striatal hand & foot

す。診断的価値が高い症状として、「ある姿勢を取らせると、その姿勢を取らせた直後には一時的に振戦が治まるが、しばらくすると振戦が増悪する」というタイプが、パーキンソン病においてかなり特徴的な振戦として知られています。これが“re-emergent tremor”で、この振戦パターンのあるときにはパーキンソン病を強く疑います。

また、パーキンソン病が原因で姿勢に異常が生じることがあります。手の指が曲がったり、足の親指が反り返り、小指以外の指が後ろに曲がるなどの変形が生じます (striatal hand & foot; 図3)。他の姿勢異常として、側彎 (scoliosis)、首下がり (antecolis)、円背 (stooped posture)、腰曲がり (camptocormia) など知られており、患者さんにとっては非常に大きな問題です。

パーキンソン病の治療薬の1つである非麦角系のドパミンアゴニストの使用により、円背や腰曲がり等の姿勢異常を来すこともあります。この場合は、投与を中止することで改善する患者さんもおられます。パーキンソン病の治療薬は現在いろいろ存在しますが、なかには症状の悪化を伴うような副作用を起こす場合もあり、慎重な使い方が必要です。

2) パーキンソン病の発症機序

パーキンソン病の症候を理解するためには、随意運動のメカニズムの理解が必要です。大脳皮質からの入力に対して、黒質からのドパミンによる調節を受けながらブレーキの調節を線条体が行い、さらに淡蒼球内節でほどよくブレーキを掛けますが、ここで適度なブレーキが掛かることでスムーズな随意運動が可能になります。ところがパーキンソン病では、黒質の変性が起こり、ドパミンが減少します。

線条体は淡蒼球内節を抑制できなくなり、淡蒼球内節が必要以上に運動に抑制を掛けるので、動きが取りにくくなるのです。つまり、ブレーキの掛け過ぎで、運動が抑制され動けなくなるというのが、パーキンソン病の無動等の運動症状のメカニズムの1つです。

パーキンソン病患者の中脳黒質のメラニン含有細胞を数えた論文があります (Fearnley JM and Lees AJ: Brain 1991; 114: 2283-301)。横軸に年齢、縦軸に黒質細胞数を取ると、正常の群であっても30～40歳代以降には黒質細胞は徐々に減っていきます。一方、パーキンソン病患者の群で罹病期間を横軸に取ると、黒質細胞数は罹病後5年程度で急速に減少し、半分ぐらいになってしまいます。10年後では1/4以下となり、パーキンソン病患者においては黒質細胞数の減り方は、正常群と比してかなり早いと言えます。したがって、今後の治療ターゲットとして、黒質細胞が減ってしまう前に、パーキンソン病を早期に診断すること、ひいては早期に治療介入することが重要となります。

3) パーキンソン病早期診断のための嗅覚検査

パーキンソン病の運動症状として、前述の3徴 [振戦・固縮・無動 (寡動)], それに姿勢反射障害を加えた4徴がありますが、最近、上記運動症状以外の非運動症状 (non-motor symptoms) が注目されています。パーキンソン病の非運動症状としては、精神症状 (抑うつ・不眠), 自律神経症状 (起

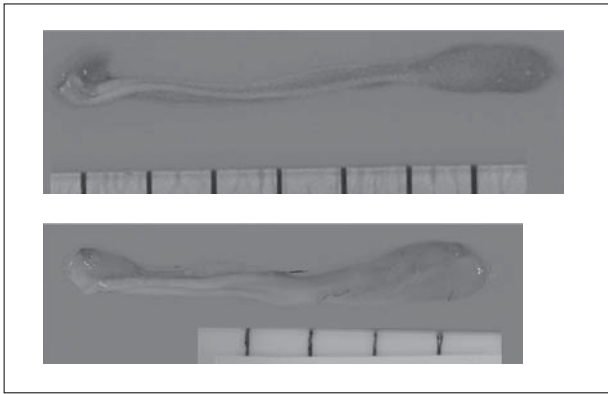


図4 正常な嗅球（上）とレビー小体型認知症患者の嗅球（下）

立性低血圧・便秘），そして嗅覚障害等が挙げられます。

近年，そのなかでも嗅覚障害がクローズアップされており，パーキンソン病患者の90%は，発症時に既に嗅覚症状を認めるとする報告があります。また，匂いの同定能や検知能の低下はパーキンソン病の病期や罹病期間，重症度，抗パーキンソン病薬使用に関係はなく，一方，匂いの識別能（これは何の匂いかの識別）が病状の進行と合致することが分かっています。また，嗅覚障害は，運動症状が一側にしか認められていないのに，両側で障害されることも明らかになっています。

パーキンソン病症状も認知症状も認めない2,267名のホノルルの住民に嗅覚検査を実施し，8年間追跡調査した研究があります。その結果，パーキンソン病を発症した人が35名おり，嗅覚検査結果の悪い群での発症が多かったことが示されています。この2,267名中164名が剖検されています。いずれも剖検時にはパーキンソン病症状も認知症状も伴っていなかった症例ですが，このうち17名に黒質や青斑核にレビー小体が認められました（incidental LBD）。剖検によって判明したiLBD群と嗅覚の低下とが有意に相関したことから，嗅覚障害は，病理学的にiLBDのリスクファクターであると考えられています。

さて，嗅覚の通り道，嗅覚路について説明します。鼻から匂い刺激の情報が入ると，嗅上皮に存在する嗅覚受容体ニューロンで受容され嗅球へ送られます。この嗅球での病理をみるのがパーキンソン病診断の一助にならないかという試みが，1992年になされました（Daniel SE, Hawkes CH, Lancet

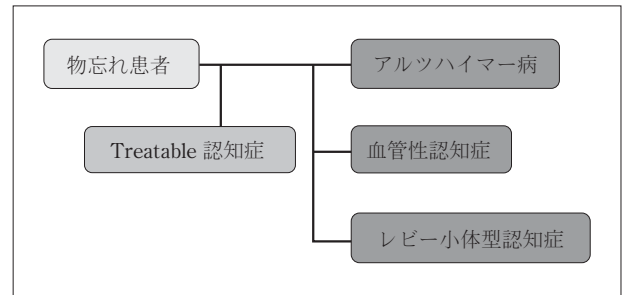


図5 認知症診断の流れ

1992; 8812: 186)。パーキンソン病の嗅球にレビー小体が認められたという報告です。私は6年前に，旧東京都老人総合研究所で村山繁雄博士の元，神経病理の勉強をさせて頂いていたのですが，その時の経験として印象深いものに，パーキンソン病患者の嗅球があります（図4）。正常な嗅球・嗅索はきれいなオタマジャクシ様の形をしています，レビー小体型認知症の患者さんでは，嗅球・嗅索は扁平化し，褐色調に変色し，長さも短くなっています。パーキンソン病では「形態学的に脳の萎縮は来さない」と言われていたのですが，嗅球・嗅索では明らかに萎縮が認められます。

われわれは，日本人になじみのある12種類の匂いをスティックに納めた“OSIT-J”という匂い検査キットを用いて嗅覚検査を行い，併せて嗅球・嗅索の体積を頭部MRIで測定しました。OSIT-Jは12点満点中8点以下で異常と判断するものです（Iijima M, Inter Med 2008; 47: 1887-92）。その結果，パーキンソン病においては嗅球・嗅索体積がMSA（多系統萎縮症）のような疾患に比して，小さくなっていることが分かりました。OSIT-Jの結果と嗅球・嗅索体積の相関をみると有意な相関がみられ，OSIT-Jと嗅球・嗅索体積のカットオフ値はそれぞれ，OSIT-J < 8（sensitivity ; 77%， specificity ; 84%），OB & T volume < 270 mm³（sensitivity ; 67%， specificity ; 92%）であることが分かりました。すなわち，パーキンソン病の鑑別診断に嗅覚検査と嗅球・嗅索体積を加えることで，診断精度が高まることが分かりました。

§ 2 大脳皮質の障害が主体の疾患 ～アルツハイマー病～

大脳皮質の障害が主体となる代表的な疾患に，ア

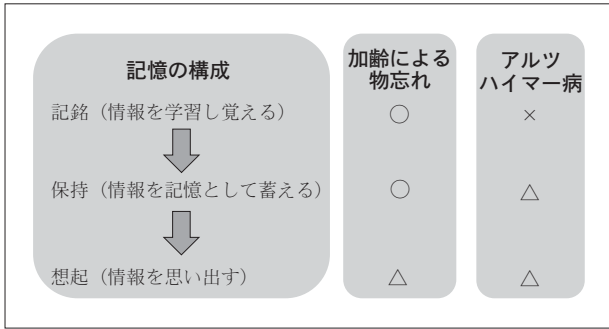


図6 アルツハイマー病の記憶の構成

ルツハイマー病やレビー小体型認知症があります。

図5は認知症診断の流れを大枠で示したのですが、一番重要なのは“treatable”な認知症を除外することです。甲状腺機能低下症や、最近増加している梅毒による認知症を血清学的検査等で除外します。残った中で一番頻度の高いのはアルツハイマー病で、血管性認知症、レビー小体型認知症が続きます。

記憶の構成における、アルツハイマー病と“加齢による物忘れ”との違いを図6に示しますが、一番異なる点は“記銘 (情報学習)”です。情報を記憶として蓄えることを“保持”，また、試験勉強をして試験の時に情報を思い出すことを“想起”と呼び、これら3つが記憶の構成の大事な要素です。加齢による物忘れでは、記銘、保持は保たれるものの、想起に問題が生じます。一方、アルツハイマー病では記銘に大きな問題が生じるのが一番の特徴です。記銘力が障害されると、例えば「孫の結婚式に行って楽しかった」というエピソードがあったとしても、「孫の結婚式に行った」ということ自体を忘れて、まるまるその記憶が欠落します。これがエピソード記憶の障害です。それにより、「知らないうちに嫁が財布を取った」というような“物盗られ妄想”が起こります。

認知症において介護者を最も悩ますのがBPSD (周辺症状) です。アパシー、暴力、徘徊等々で、認知症診療において最も大事と言っていいぐらい重要な症状です。このBPSDを評価する方法はいくつかあります。“NPI (Neuropsychiatric Inventory)”は介護者から聴取するもので、妄想、幻覚、異常行動等の10項目に関して、3段階の重症度と頻度を尋ねるものです。簡便なものとしては、岡山大学神経内科教授 阿部康二博士が考案された、“阿部式

質問項目	殆どない	たまにある	時々ある	しょっちゅうある
1) 家内外を徘徊して困る	0	3	6	9
2) 食事やトイレの異常行動	0	3	6	9
3) 幻覚や妄想がある	0	2	4	6
4) 攻撃的で暴言を吐く	0	2	4	6
5) 昼夜逆転して困る	0	2	4	6
6) 興奮して大声でわめく	0	1	2	3
7) やる気が無く何もしない	0	0	1	2
8) 落ち込んで雰囲気暗い	0	0	0	1
9) 暴力を振るう	0	0	0	1
10) いつもイライラしている	0	0	0	1

図7 阿部式 BPSD スコア

BPSD スコア”があります (図7)。これは「室内外を徘徊して困る」などの10項目について、「殆どない」～「しょっちゅうある」の4段階で評価してもらうものです。NPIとの相関が得られており、外来で簡単にできますから、有用な方法の一つと思われれます。

§ 3 当センター神経内科の取り組み

1) 高齢者ブレインバンク

当センターには“ブレインバンク”，つまり“脳”を保存している場所があります (図8)。ご提供いただいた脳を半分に切り、半分はホルマリン固定、半分は凍結し保存します (図9)。脳凍結は、4℃のフリーザーにドライアイス板を敷き、超低温槽で冷やした銅板の上にアルミホイルを敷いて脳をならべ、粉末ドライアイスをかけ迅速凍結します (東大解剖廣川研方式)。この方法で凍結すると、mRNA、生化学的解析のすべてに使用可能となります。

現在、世界的に剖検数が減っているなか、こうした蓄積は非常に大切かつ貴重なものであり、多数の研究者に標本を提供することで、今後の医療の発展に貢献するものと考えています。当バンクではドナー登録をお願いし、登録者にカードを発行させていただいております。

2) 他科との協調

われわれ神経内科の外来は1階にあり、脳神経外科、循環器内科、血管外科、心臓外科とともに“血管病センター”として (図10)、前述のパーキンソン病を代表とする、いわゆる神経内科領域変性疾患だけでなく、他科と一丸となって血管に障害を来す

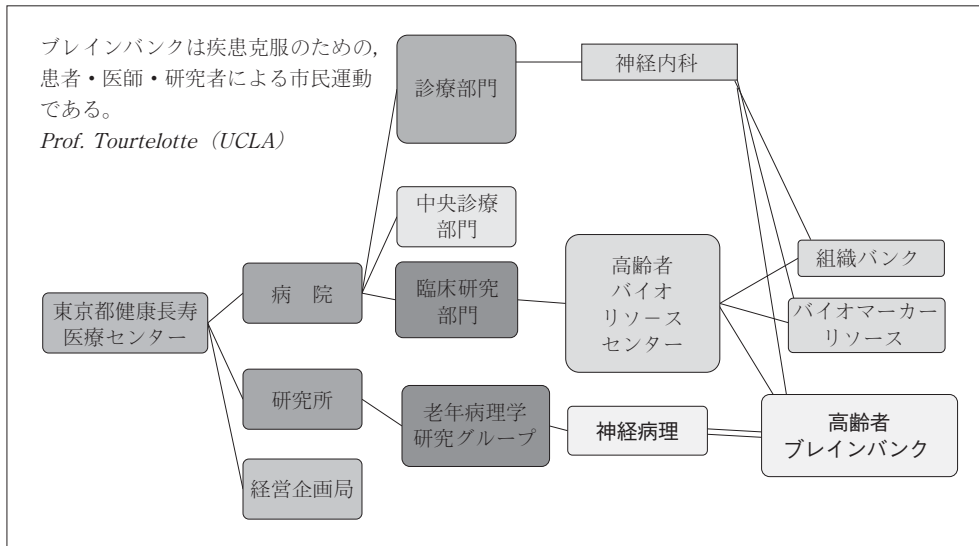


図8 高齢者ブレインバンク (東京都健康長寿医療センター/国立長寿医療研究センター)

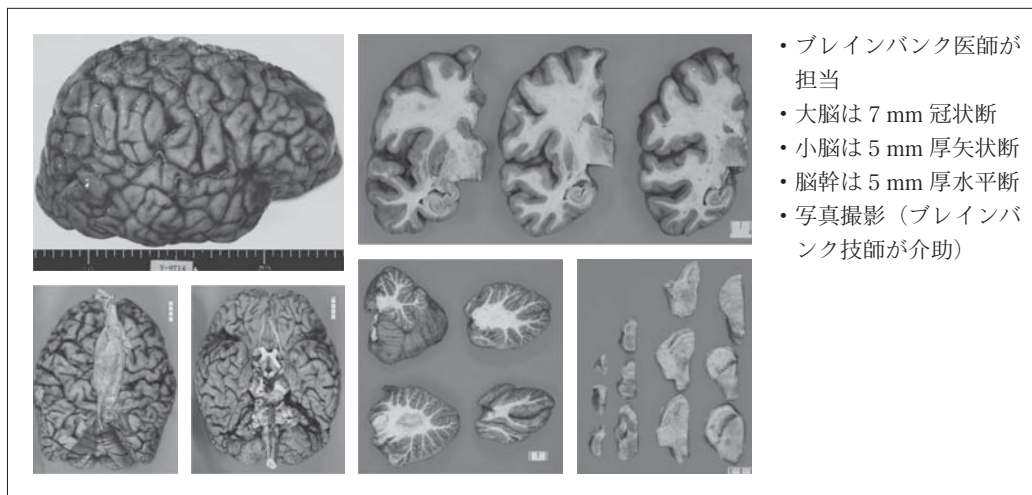


図9 脳の蒐集



図10 当センター外来のブース



図11 血管内治療の様子 (脳神経外科病棟：高梨成彦医師)

疾患を克服する努力を行っています。

急性期脳梗塞の診療において，“ペナンプラ”をいかに救うかが重要な点です。ペナンプラとは完全虚血部位である梗塞巣にまでは陥っていない，回復

する可能性がある「不完全虚血部位」のことをいいます。このペナンプラを救済するためには，早期の治療介入が必須です。現在，発症4.5時間以内であればt-PA（アルテプラゼ）を使用することがで

きますが、いかに早く迅速に診療し、t-PAを投与するまでの時間を短くするかが一番重要なポイントです。

t-PAが効果を示さないと判断した際には、当センターでは速やかに血管内治療に移行する努力を、日々行っております(図11)。内頸動脈および近位中大脳動脈閉塞症例に対し、t-PAのみと、それに血管内治療を加えた場合とを比較した検討では、再

開通率、自立退院ともに、血管内治療を加えた群で良好であったことが報告されています(Khatri P, et al; IMS III Trial: Lancet Neurol 2014; 13: 567-74)。

以上のように、当センター神経内科は、他科と協力しながら、専門の枠にとらわれることなく、高齢者がかかえるさまざまな疾患に、日々全力でアプローチしております。