

＜シンポジウム (1)-1-1＞パーキンソン病の初期診断

Premotor phase の非運動症状

高橋 一司¹⁾

要旨：パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床診断は運動症状によってなされるが、発症時にほとんどの患者で多彩な非運動症状が出現している。疫学研究から非運動症状の一部が運動症状以前 (premotor phase) からみとめられるというエビデンスが示され、Braak らの病理進展仮説とともに注目を集めている。将来の PD 発症の risk に関して便秘と嗅覚障害では感度は高いが特異度は低いとされる一方、REM 睡眠行動異常では感度は低いが特異度が高いことが知られる。PD の初期診断における premotor phase の非運動症状の位置付け、その有用性に関しては今後も精緻な研究が必要である。

(臨床神経 2013;53:974-976)

Key words：パーキンソン病, 非運動症状, 診断, REM 睡眠行動異常, 嗅覚障害

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は運動障害をきたす神経変性疾患としてはもっとも頻度が高い。その臨床診断は運動症状によってなされるが、発症時すでに多彩な非運動症状が出現している¹⁾。さらに多数の疫学研究から非運動症状の一部が、運動症状出現以前 (premotor phase) からみとめられるというエビデンスが示され、Braak らの病理進展仮説とともに premotor phase の非運動症状に注目が集まっている。PD は神経変性疾患の中でもっとも対症療法が充実している。現時点で、神経変性の進行を阻止する根治療法 (disease modifying therapy) は開発されていないが、近年、早期からの適切なドパミン補充療法の重要性が指摘されている。適切な治療の前提は、正しい診断である。PD の臨床診断は運動症状によってなされ、典型例での診断は難しくないとされるが、非典型例では注意も必要である。PD の初期診断において、これらの非運動症状の有用性を検討する。

便秘

便秘は PD できわめて頻度の高い自律神経症状で、その発症機序には末梢性・中枢性の両者が関与する。非 PD 例における前向き研究 (24 年間) では、排便回数が 1 日 1 回未満群では、PD 発症の相対危険度は 1 日 1 回群の 2.7 倍、1 日 2 回群の 4.1 倍と有意に高かった²⁾。さらに PD 発症リスクに対する排便回数調査の診断有用性については、感度 79%、特異度 31%、陽性的中率 1.6%、陰性的中率 99.1% であり、特異度と陽性的中率が低いことが示された³⁾。

嗅覚障害

嗅覚障害は PD の 8 割以上にみとめられ、嗅球の病理変化 (Braak stage 1) が嗅覚障害の責任病巣のひとつと考えられている (嗅覚伝導路のより中枢側の病変を示唆する報告もある)。PD の血縁者の前向き研究では、嗅覚低下群では 2 年間で 10% の PD 発症が予測できたが、嗅覚正常群では PD 発症リスクはきわめて低かった⁴⁾。また、非 PD 例における追跡調査 (8 年間) では、嗅覚障害がもっとも重症な群で PD 発症が有意に多く、スコア下位の 1/4 群を上位 1/2 群と比較すると、PD 発症のオッズ比は 5.2 であった³⁾。さらに PD 発症リスクに対する嗅覚検査の診断有用性に関する解析では、感度 97%、特異度 53%、陽性的中率 1.4%、陰性的中率 99.6% であり、特異度と陽性的中率が低いことが示された³⁾。

REM 睡眠行動異常

REM 睡眠行動異常 (REM sleep behavior disorder; RBD) は、正常な REM 睡眠期にみられる筋トーンスの低下が障害され、そのため睡眠中に夢とともに異常な行動を呈する病態である。中脳橋被蓋核 (pedunculopontine nucleus; PPN)、副青斑核、青斑核、巨細胞網状核などの下位脳幹神経核の変性が関与すると考えられ、Braak stage 2 に関連する可能性が示唆されている。RBD screening questionnaire をもちいた、われわれの多施設共同研究では、PD 患者 469 例中 146 名に probable RBD (pRBD) をみとめ、そのうち 53 名 (pRBD をみとめた群の 39.0%) では pRBD が PD の運動症状発症に先行して出現していた⁵⁾。先行期間の中央値は 17.5 年で、その先行期間の分布を Fig. 1 に示した⁵⁾。特発性 RBD における

¹⁾ 東京都立神経病院脳神経内科 [〒 183-0042 東京都府中市武蔵台 2-6-1]

(受付日：2013 年 5 月 29 日)

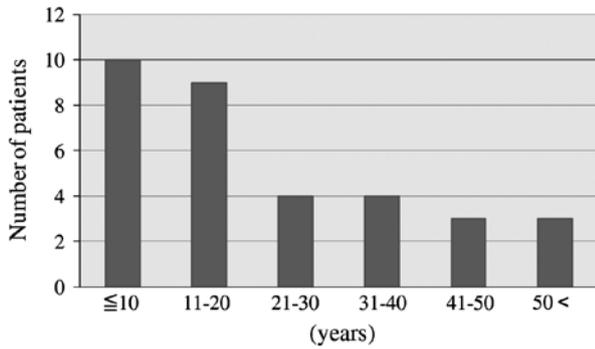


Fig. 1 The interval from the onset of preceding pRBD to the appearance of PD motor symptoms.

Total number of patients: 33, Median interval: 17.5 years, Mean age of pRBD onset: 48.0 ± 16.7 years, Maximum interval: 53 years. pRBD; probable REM Sleep Behavior Disorder, PD; Parkinson's Disease.

前向き研究では、5年以内に19~38%、10年以内に40~65%で神経変性疾患を発症し、そのうち半数がPDであった⁶⁾。最近の前向き研究でも、特発性RBDにおけるPD発症の相対危険率は5年で17.7%、10年で46.6%、12年で52.4%であった⁷⁾。将来のPD発症のriskに関して、嗅覚障害と便秘では感度は高いが特異度は低いとされる一方、RBDでは感度は低いが高特異度が高い可能性が指摘されている (Table 1)⁸⁾。

気分障害 (うつ, 不安)

PDにおけるうつの頻度は通常、約4割とされる。中脳腹側被蓋野 (ドパミン系) とともに、セロトニン系 (縫線核・網様体巨大細胞部) やノルアドレナリン系 (青斑核) の障害も関与しており、Braak stage 2に関連した病態である可能性が示唆されている。前向き研究では不安をみとめる患者でのPD発症の相対危険率は1.5であった⁹⁾。またうつ、不安のある患者群の症例対照研究では、PD発症のオッズ比は各々2.2、1.9で、その両者をもとめた患者群では2.4であった¹⁰⁾。しかしながら、PD発症のriskに関しては感度、特異度ともに低い。

PD発症の high risk 群の screening と、PD 初期診断における premotor phase の非運動症状の有用性

前述の如く、嗅覚検査や排便回数調査を単独で実施しても、high risk 群の screening には不十分である。これらの報告をふまえ、すでに海外では複数の非運動症状 (嗅覚障害、便秘、RBD、うつなど) とともに、侵襲性の低い検査 (経頭蓋超音波検査、嗅覚検査、自律神経機能検査、認知機能検査、視覚機能検査など) を組み合わせて、high risk 群の screening の精度を高める検討がなされている。Premotor phase の非運動症状を primary screening に利用した、multi-step approach による enriched-risk cohort 研究が今後、非常に注目される。PD の初期診断における、premotor phase の非運動症状の有用性に関しても、これらの大規模前向き研究とともに、今後、精緻な研究が必要である。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013;80:276-281.
- 2) Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456-462.
- 3) Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167-173.
- 4) Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-181.
- 5) Nihei Y, Takahashi K, Koto A, et al. REM sleep behavior disorder in Japanese patients with Parkinson's disease: a multicenter study using the REM sleep behavior disorder screening questionnaire. *J Neurol* 2012;259:1606-1612.
- 6) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-393.
- 7) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk

Table 1 Summary of Clinical Markers of Premotor PD.

Marker	Level of evidence	Sensitivity	Specificity
Olfaction	High	High (>80% of early PD)	Low
REM sleep behavior disorders	High	Low (50% of PD have RBD)	High (up to 65% risk of disease at 10 years)
Autonomic symptoms	High for constipation	Moderate-high	Low
Cardiac autonomic markers	Low	High for MIBG	Unknown
Depression	Moderate	Low	Low
Visual abnormalities	Moderate for color vision	Unknown	Unknown
Cognitive impairment	Low	Unknown	Unknown

- of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009 14;72:1296-1300.
- 8) Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:617-626.
- 9) Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:646-651.
- 10) Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15:669-677.

Abstract

Non-motor symptoms in premotor phase of Parkinson disease

Kazushi Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

Non-motor symptoms are common in patients with newly diagnosed Parkinson's disease (PD), and some even predate the emergence of the classic motor features. The premotor phase of PD is characterized by several important non-motor features, including constipation, olfactory dysfunction, REM sleep behavior disorder (RBD), depression, etc. The basis of this prodromal stage is that the pathological process related to Lewy bodies, may start outside of the substantia nigra. We investigated 469 Japanese PD patients in our multicenter study, using the Japanese version of the RBD screening questionnaire. Probable RBD was detected in 146 patients (31%) and the RBD symptoms of 53 patients preceded the onset of PD motor symptoms. With the probable exception of RBD, non-motor clinical markers can be sensitive for an impending diagnosis of PD, but these features are common and non-specific. The combination of non-motor clinical markers and more specific markers (e.g., imaging or genetic markers) may achieve sufficient utility in PD diagnosis and prediction in future. Being able to diagnose that a patient has PD at an earlier time point than is currently possible, would be allowed to introduce potential disease-modifying therapies at a time when it could have fundamental and long-lasting effects.

(*Clin Neurol* 2013;53:974-976)

Key words: Parkinson disease, non-motor symptoms, premotor, REM sleep behavior disorder, olfactory dysfunction
