

パーキンソン病に見られる認知症

石川 厚・横関 明男

脳神経センター阿賀野病院神経内科

Analysis of Dementia in Parkinson's Disease

Atsushi ISHIKAWA and Akio YOKOSEKI

Department of Neurology

Brain Disease Center Agano Hospital

要 旨

著者が30年間で経験した309例のパーキンソン病患者を対象にして、パーキンソン病に見られる認知症について検討した。その結果、認知症が見られる患者では、パーキンソン症状が出現してから認知症が出現するまでに平均11.5年かかることが分かった。合併症によらないパーキンソン病で死亡した患者62例で検討すると、死亡するまでの経過は17.4年で、死亡時29例、46.8%に認知症が見られた。平均経過年数が13.8年の外来患者では認知症が見られる頻度は17.4%であった。外来患者のほか死亡例、入院例を含めた全例の患者を対象にすると34.6%に認知症が見られた。パーキンソン病の発症年齢と認知症の発症までの期間は負の相関があり、年齢が70歳を過ぎると認知症の頻度が増すことが分かった。Hoehn & Yahr重症度と認知症の程度は相関した。高度の認知症患者の脳MRI/CT画像では大脳皮質や海馬の脳萎縮は軽度の例が多かった。また平均経過年数が12.4年の5例の患者において、平均10.2ヶ月の短期間で急速に認知症が進むことも示された。パーキンソン病患者の平均発症年齢は58.3歳で、60歳代の発症者が最も多く、80歳代になると新たに発症する患者数としては減少することが分かった。性差では女性が男性に比べて1.32倍多かった。

キーワード：パーキンソン病、認知症、レビー小体型認知症

はじめに

パーキンソン病 Parkinson's disease (PD) を最初に報告した James Parkinson はパーキンソン病に認知症は合併しないと記載したが、近年は経過が長くなると認知症を伴うことが多くなることが分かってきており、認知症はパーキンソン病の非運動症状の中で重要な位置を占めている。パー

キンソン病に見られる認知症の原因として一時はパーキンソン病にアルツハイマー病が合併しやすいと言われたこともあったが、抗ユビキチン抗体や抗 α シヌクレイン抗体を用いた染色法の進歩により病理学的に大脳皮質にレビー小体が確認しやすくなったことなどの理由により、レビー小体型認知症 Dementia with Lewy bodies (DLB)¹⁾²⁾ と病理診断できるようになり、パーキンソン病の進

Reprint requests to: Atsushi ISHIKAWA
Department of Neurology
Brain Disease Center Agano Hospital
6317 - 15 Yasuda Agano,
Niigata 959 - 2221 Japan

別刷請求先：〒959-2221 新潟県阿賀野市保田 6317-15
脳神経センター阿賀野病院 石川 厚

行期に認知症が見られるのは、大脳皮質にレビー小体が出現し、老人斑やときに神経原線維変化などのアルツハイマー病に見られる所見が加わることによることが分かってきた。

レビー小体型認知症は認知症の観点から見ると変性型認知症の中でアルツハイマー病に次いで頻度が多いと言われており、その中にはパーキンソン症状を伴わない症例があることも指摘されている。

今回我々はパーキンソン病に見られる認知症について、その頻度、認知症が出現するまでの期間、認知症の出現様式などについて、剖検例を含めた自験例による検討を試みた。

対象と方法

対象患者：対象は1982年から2011年までの30年間に著者が勤務した新潟大学医学部附属病院（現、新潟大学医歯学総合病院）、国立療養所西小千谷病院、国立療養所新潟病院（現、国立病院機構新潟病院）、脳神経センター阿賀野病院、竹田総合病院の5施設で一定期間以上診療し、記録を残している患者309例とした。臨床診断基準により、認知症が先行したり、パーキンソン症状の発症から1年未満に認知症が現れたレビー小体型認知症に該当する症例は13例見られ、今回の解析から除外した。

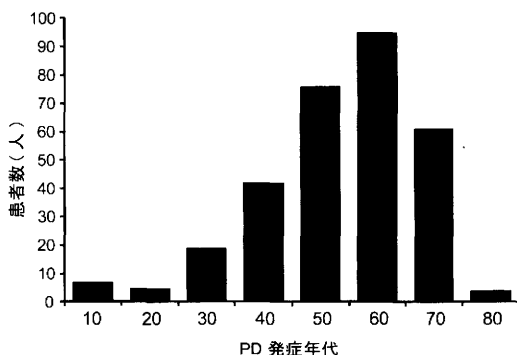


図1 パーキンソン病の発症年代と患者数

309例の中で、死亡例は剖検例15例を含めて76例、入院患者は95例、外来患者は138例である。

これらの患者の発症年齢は9歳から86歳までであり、平均発症年齢は58.3歳であった。80歳以上の発症者は4名のみであり、80歳を超えるとパーキンソン病の新規受診患者は少なくなることが示されている（図1）。40歳以下の若い発症年齢の症例が見られ、中でも20歳以下の発症例も見られる。それらの症例の一部は遺伝性あるいは家族性パーキンソン病の可能性が考えられる。男女差は、男性133例（43.0%）、女性176例（57.0%）であり、女性は男性の1.32倍であった。

認知症の重症度設定：研究方法として認知症の程度を以下のように分けた。正常（0）：物忘れが自他覚的に見られないか、例え物忘れの自覚があっても日常生活に支障が見られない。軽度認知症（1）：物忘れにより日常生活に支障が見られる。会話は可能で会話量も普通。中等度認知症（2）：会話量が少ないが、簡単な意思疎通はできる。高度認知症（3）：意思疎通がほとんどできないか、全くできない。パーキンソン病に見られる認知症の特徴として会話量の減少があると考え、認知症の程度を決めるキーワードとして、日常生活における支障の有無、会話の量、意思疎通の可否を挙げた。改訂長谷川式認知症スケールとの相関は検討しなかったが、軽度認知症（1）では20点前後になることが多く、この段階より高度なものが病的な認知症と思われた。

死亡例の解析：死亡例の中で合併症によらないパーキンソン病による死亡例を抽出した。悪性腫瘍や心筋梗塞、窒息を含む事故などは除外し、肺炎のほか突然死もパーキンソン病による死亡と考えた。

認知症に関する因子の解析：認知症が見られるパーキンソン病患者の中で、認知症が出現するまでの期間、認知症を発症した年齢、認知症を認める患者の年齢、死亡例を対象にしたパーキンソン

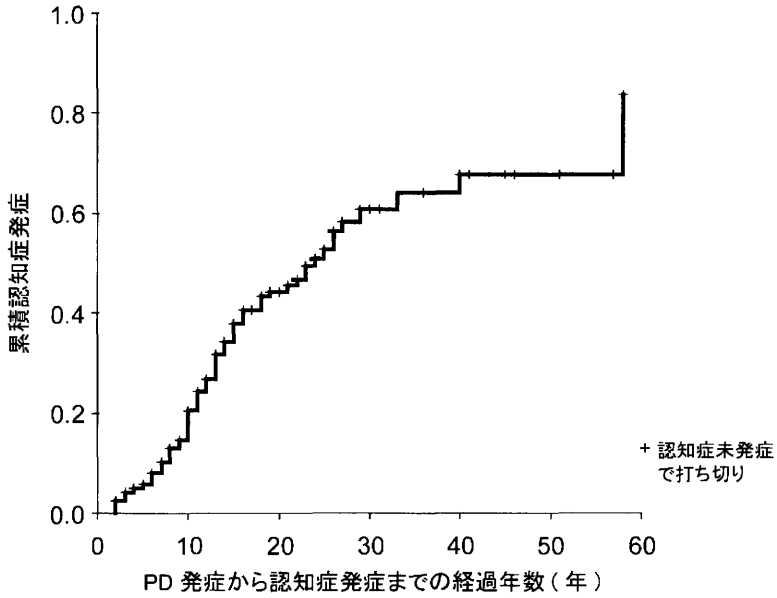


図2 パーキンソン病発症から認知症発症までの経過年数の Kaplan - Meier 曲線

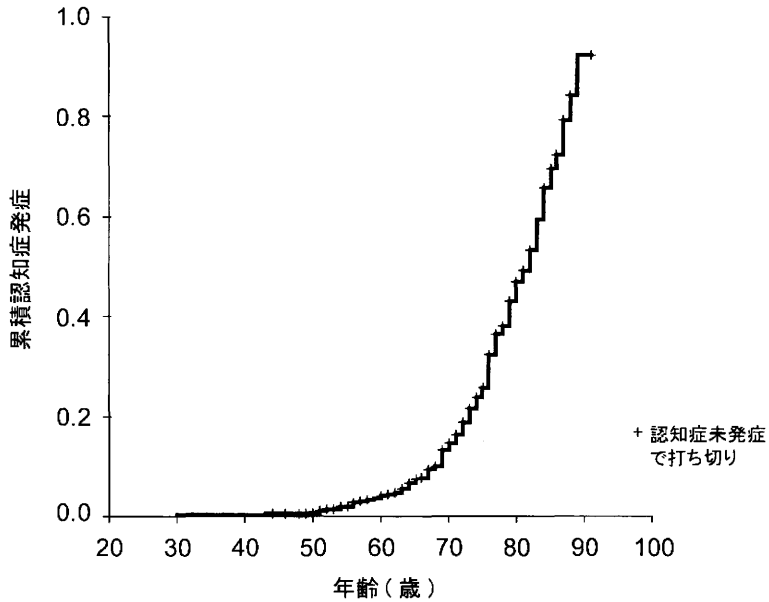


図3 認知症発症年齢の Kaplan - Meier 曲線

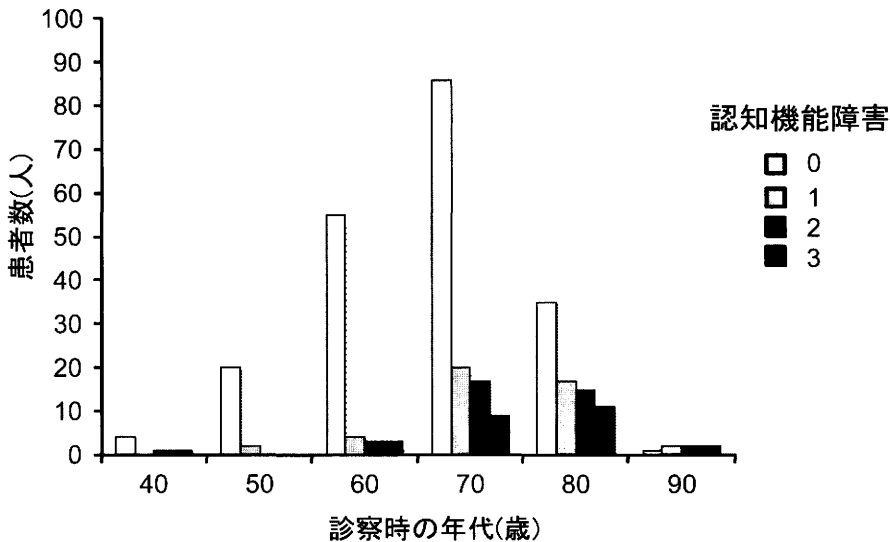


図4 パーキンソン病患者の各年代における認知症の分布

病の発症年齢と認知症の重症度、パーキンソン病による死亡例の認知症の頻度、パーキンソン病の発症年齢と認知症発症までの期間、認知症発症までの期間と認知症の重症度、幻覚の出現時期と認知症出現時期、Hoehn & Yahr 重症度と認知症の重症度、死亡例・入院例・外来例ごとによる認知症の頻度と重症度、高度認知症患者の解析、認知症が急速に出現し進行する症例の解析などを検討した。

脳 MRI 撮影は水平断、冠状断、矢状断で行い、脳 CT 撮影は水平断で行った。

統計学的解析：各認知機能障害ごとのパーキンソン病の発症年齢は、患者分布が正規分布を示さなかったため、Kruskal-Wallis test で検定した。パーキンソン病発症年齢と認知症発症までの期間との相関は Spearman の順位相関係数 r_s で評価した。統計については、 $P < 0.05$ 未満を統計学的有意と判定した。また、認知症発症までの期間を Kaplan-Meier 曲線で検討した。

結 果

認知症発症までの経過：認知症発症者を対象にすると、パーキンソン病発症から認知症発症までの期間は平均 11.5 年であった。また全症例を対象として、パーキンソン病発症から認知症発症までの期間を Kaplan-Meier 曲線で検討した。パーキンソン病発症から 10 年以上経過すると認知症発症者数が増加するが、パーキンソン病発症後 40 年を経過すると認知症を発症する率が低下することが分かった (図 2)。

また、認知症が発症する年齢は 70 歳ころから増加し、年齢が高くなるにつれて頻度が増すことが分かる (図 3)。

各年代ごとの認知症患者の分布を図 4 に示した。70 歳代、80 歳代に多いことが分かる。

死亡例の解析：死亡例を対象にしたパーキンソン病の発症年齢と認知症の重症度を図 5 に示す。認知症を認めない患者群ではパーキンソン病の発症年齢が低い傾向が見られたが、統計学的な有意差は認めなかった。

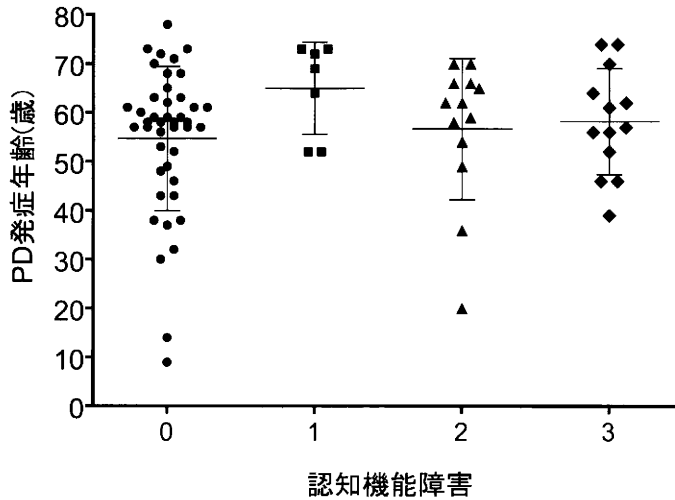


図5 死亡例における認知症の重症度とパーキンソン病発症年齢
 エラーバーは平均±標準偏差を示す。Kruskal - Wallis test,
 $P = 0.278$.

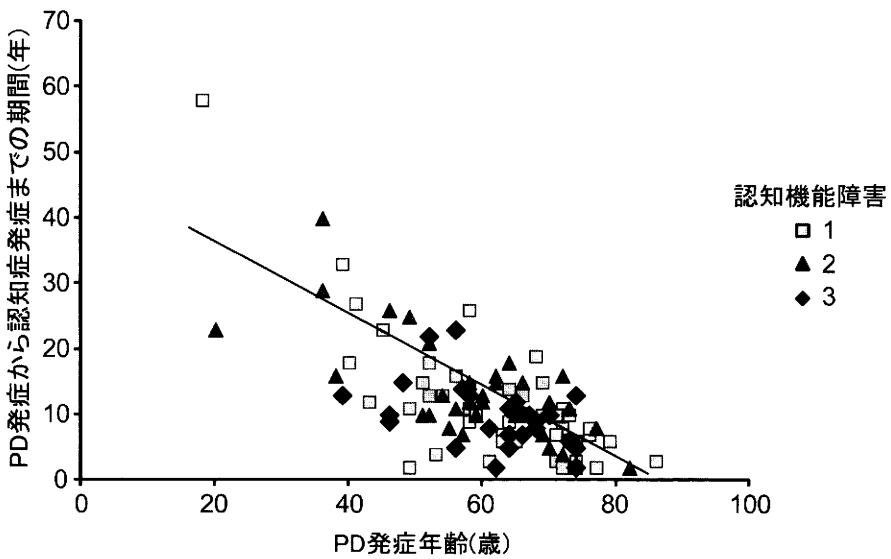


図6 パーキンソン病と認知症の発症年齢の相関
 Spearman の順位相関係数 $r_s = -0.628$, $P < 0.001$. 回帰直線は, $y = -0.4197x + 37.252$,
 決定係数 $R^2 = 0.4077$.

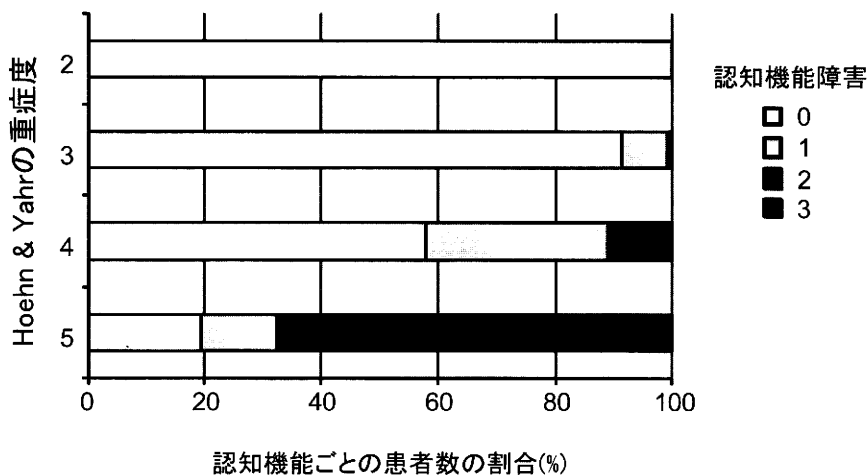


図7 パーキンソン病重症度と認知症の重症度

表1 パーキンソン病による死亡例の認知症の頻度と重症度

		剖検例	剖検未実施例	総数
症例数(人)		15	47	62
PD発症から死亡までの経過(年)	全例	19.4	16.7	17.4
	認知症合併例	21.6	16.3	18.4
各認知機能別の症例数(人)	0	4	29	33
	1	3	4	7
	2	4	7	11
	3	4	7	11
	1-3	11	18	29

パーキンソン病により死亡した62例の中で、認知症を認めない群は33例、軽度認知症群は7例、中等度認知症群は11例、重度認知症群は11例で、認知症を認めた例は29例、46.8%となった(表1)。またパーキンソン病による死亡例の平均経過年数は17.4年となり、認知症を伴う症例に限定した経過は18.4年であった。剖検例は19.4年と経過が長く、認知症の合併は73.3%と高率であった。

認知症症例の臨床的特徴：パーキンソン病の発症年齢と認知症発症までの期間の相関は図6に示すように負の相関を示している。

認知症の発症までの期間と認知症の重症度を見ると、40年以上経過しても認知症を認めない症例が見られ、高度認知症群は認知症発症までの期間が短い傾向が見られた(データ未掲載)。

幻覚の出現から認知症出現までの期間を見ると、どの重症度でも幻覚が出現して5年以内に認知症が出現しやすいことが示された(データ未掲

表2 死亡例, 入院例, 外来例における認知症の頻度と重症度

		死亡例	入院例	外来例
認知機能別の	0	43	45	114
症例数(人)	1	7	21	17
	2	13	17	6
	3	13	12	1
	1-3 (認知症合併の割合, %)	33 (43.4)	50 (52.6)	24 (17.4)
PD発症から最終診察までの平均経過(年)		17.6	14.7	13.8
症例数の合計		76	95	138

表3 高度認知症を伴うパーキンソン病患者の解析

		剖検・死亡例 (12例)	入院・外来例 (11例)	合計 (23例)
最終診察時の年齢(歳)		76.1	78.5	77.3
PD発症から最終診察までの経過(年)		18.0	16.8	17.4
PD発症から認知症発症までの経過(年)		11.7	8.1	10.0
最終診察時のHoehn & Yahr重症度		5.0	4.9	5.0
CT/MRIによる萎縮				
萎縮部位	萎縮の程度	症例数(人)		
大脳皮質	高度	1	2	3
	軽度	7	8	15
	なし	1	1	2
海馬	高度	2	2	4
	軽度	5	9	14
	なし	0	0	0
中脳	高度	0	0	0
	軽度	5	2	7
	なし	2	9	11

載).

Hoehn & Yahr重症度と認知症の重症度を比較すると、両者に相関が見られた。Hoehn & Yahr 2度では認知症は全く見られなかった(図7)。

死亡例・入院例・外来例に分けて認知症の発症率、重症度を検討した(表2)。死亡例では高度認知症患者が多かった。入院例でも高度認知症患者が多かったが、軽度認知症患者の数も22.1%(21

例)と多かった。一方、外来患者では認知症の割合が17.4%と低かった。全例を対象にすると34.6%が認知症を呈していた。

高度認知症患者23例の臨床背景と脳画像所見を検討した。死亡例と入院・外来例に分けたが、それぞれパーキンソン病の経過は18.0年と16.8年、パーキンソン病発症から認知症の発症まで11.7年と8.1年であり、Hoehn & Yahr重症度は

表4 パーキンソン病の経過中に認知症が急速に出現し進行した5症例の解析
PSP：進行性核上性麻痺

症例	1	2	3	4	5
臨床診断	PSP	PDD	PDD	PDD	PDD
病理診断	PD	DLB	なし	なし	
生死	死	死	死	死	生
性	女	女	女	男	女
最終診察時の年齢(歳)	73	70	75	81	80
PD発症から最終診察までの経過(年)	16	9	23	11	12
PD発症から認知症発症までの経過(年)	14	8	21	10	9
認知症発症から高度認知症までの経過(月)	7	10	13	8	13
認知症の重症度	3	2	2	3	3
PD発症から幻覚出現までの経過(年)	なし	7	12	6	9
最終診察時の Hoehn & Yahr 重症度	5	5	5	5	5

5.0と4.9であった。MRIまたはCT画像による所見では、大脳皮質と海馬の萎縮は軽度のものが多く、2例では大脳皮質の萎縮は見られないと判断した。また脳幹の矢状断撮影により中脳の軽度の萎縮が見られる症例もあった(表3)。

パーキンソン病の経過中、認知症が急速に出現し急速に進行する症例群が見られ、その5例の臨床背景を表4にまとめた。これを見ると認知症発症まで8年から21年かかり、認知症が出現して中等度ないし高度の認知症に至るまでの期間は7か月から13ヶ月と短かった。全例ともHoehn & Yahr 5度に至っていた。

考 察

パーキンソン病に見られる認知症の存在について、最初に病理所見を報告したのは1961年のOkazakiらによるものと思われる³⁾。1980年、小阪らはレビー小体病の概念を提唱し⁴⁾、1983年、YoshimuraはDiffuse Lewy body disease(びまん性レビー小体病)の名称を提唱し⁵⁾、翌1984年にはKosakaらがDiffuse type of Lewy body diseaseと提唱した⁶⁾。このように小阪を始め本邦の研究者がパーキンソン病に見られる認知症の疾患

概念の確立に関わっている。1996年、小阪らを含めた国際会議を経てMcKeithらによりレビー小体型認知症の臨床・病理診断基準が作られた。この中で臨床診断としては、レビー小体型認知症は認知症で発症した症例とパーキンソン症状で発症した後1年以内に認知症が加わった症例を指すこととされ、パーキンソン症状の発症から1年以上経って認知症を発症するものを認知症を伴うパーキンソン病 Parkinson's disease with dementia(PDD)とすることになった¹⁾。2005年にMcKeithらにより改訂診断基準が示され、現在はそれに従って臨床・病理診断することになっている²⁾。しかし、認知症を発症するまでの期間を1年と規定した、いわゆる「1年ルール」が適当か疑問が指摘されており、病理学的にはレビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病に境界はないとの考え方が一般的である⁷⁾。

レビー小体型認知症に見られる認知機能障害の特徴として、記憶、注意、実行機能、視空間機能障害が指摘され、中核的な所見として認知機能の変動と系統だった幻覚が挙げられている。我々は認知症が進行していく過程で会話が少なくなる無言症が特徴と考え、認知症の重症度において日常生活における支障の有無、意思疎通の可否とともに

会話の量をキーワードにして分類を試みた。

その結果、全例を対象にすると34.6%の患者に認知症が見られることが分かった。平均経過年数13.8年の外来例138例で検討すると17.4%となり、外来中心の診療を行っている施設でのパーキンソン病における認知症の頻度を示すものと思われる。平均経過年数17.4年のパーキンソン病の自然経過で死亡した患者62例で検討すると29例、46.8%に認知症が見られ、自然経過を見ると半数近くの患者に認知症が現れることが想定される。これまでの報告では対象が外来患者の場合、認知症の合併は30%前後の報告が多いが⁸⁾⁹⁾、経過観察期間が20年の報告では83%¹⁰⁾、死亡例の報告では81.8%¹¹⁾と経過観察期間が長くなると認知症の頻度が増加している。100例の剖検例による検討では44%の頻度として報告されている¹²⁾。検討の対象が死亡例を含めて長期間観察したものは認知症の頻度が増えることが考えられ、我々の結果と似ている。

認知症が発症するまでの期間については11.5年という結果であり、これまでの9.1年¹²⁾、10.9年¹⁰⁾、13.0年¹¹⁾という報告と似ている。図6に見られるように長いものは数十年経過して認知症が出現するものもあり、発症1年目で線引きすることは困難と思われる。「1年ルール」によって認知症を主徴とする臨床病型とパーキンソン症状を主徴とする臨床病型に分けて臨床的に検討することは意味があることかもしれないが、それ以上の意義づけは難しいと思われる。

図3・4を見ると、患者の年齢が70歳を超えると認知症が起り易いことが分かる。またパーキンソン病の発症年齢と認知症発症までの期間を見ると、若年の発症患者ほど認知症発症までの期間が長い傾向がうかがえる(図6)。発症年齢や経過年数より患者の年齢が認知症の発症に関わることが示唆される。また高度認知症は認知症発症までの期間が短い傾向があり、幻覚が出現すると5年前後で認知症が発症しやすいことが示唆された。認知症とHoehn & Yahr重症度は明らかな相関がみられた(図7)。長期間の入院患者に高度認知症のほか軽度認知症患者が多く見られ(表2)、

例えば軽度であっても認知症により日常生活での障害が現れ、在宅療養の継続が困難になることが示唆されている。

意思疎通が困難になった高度認知症患者の脳MRI/CT所見では、大脳皮質の萎縮が見られないものもあり、高度認知症患者でも大脳皮質と海馬の萎縮は必ずしも高度になっていないことが分かった。

今回の解析で、パーキンソン症状を発症した後、長い経過中、安定した病状を示していた患者が、急速に認知症を発症し、1年前後で高度の認知症に至る症例群があることが判明した(表4)。その5例は認知症の発症までの期間が平均12.4年、認知症を発症して高度の認知症に至る期間が平均10.2ヶ月であった。認知症を発症する臨床的なきっかけは見られず、安定した経過の患者でも急速に認知症が出現し進行する症例が見られることが分かった。同様の症例報告として、発症10年後に急激に認知症が進行し約3か月で死亡した症例がFulminant Lewy body diseaseとして報告されている¹³⁾。

今回の解析は著者が経験したパーキンソン病の全例を対象にした。所属した施設が研究機関や長期入院が可能な病院であり、また剖検も必要に応じて行った。このため若年発症例が多いことなど解析の対象とした患者の内容に影響があったことも考えられる。今回の解析の中で、パーキンソン病の自然経過が17.4年であったことや、平均発症年齢が58.3歳であり、女性が男性に比べ1.32倍の発症であることを示した。発症年齢において80歳を超えると新規に病院を受診する患者数が急に減少することが示された。一般的に黒質神経細胞は加齢とともに減少すると考えられるため、加齢とともにパーキンソン病の頻度は増えると考えられる。我々の結果の解釈として、高齢になると典型的なパーキンソン症状が揃わなくなったり、症状があっても老化現象と考えられて受診する機会が減っていることなども考えられるが、高齢になるとパーキンソン病の発症が減る可能性も考えられる。パーキンソン病の臨床経過はこれまで12.4年¹⁰⁾、13.1年¹²⁾、16.2年¹¹⁾という報告があるが、

これらの報告に比べると我々の結果は少し長かった。

パーキンソン病に見られる認知症の内容など細かい分析は行わなかったが、今回の解析により、パーキンソン病における認知症の頻度、認知症が出現するまでの期間、認知症の程度などが示された。その中で意思疎通が困難になるような高度の認知症を呈す患者が少なくないことも示された。一方、レビー小体型認知症にはパーキンソン症状を伴わないものも少なくないことが指摘されており、今回パーキンソン病の側面からの検討を行ったが、認知症の側面からの解析も必要と思われ、それによってレビー小体型認知症の全容がより明らかになっていくことが期待される。

おわりに

著者が30年にわたって診療した309例のパーキンソン病患者を認知症に焦点を絞って検討した。レビー小体型認知症として疾患概念ができて16年経過したが、パーキンソン病に見られる認知症を検討したことによってパーキンソン病の側面から見た認知症の一面が観察されたと思われる。今回の解析結果が今後のパーキンソン病の診療の参考になり、かつより詳細な検討の資料になれば幸いである。

謝辞

患者の情報収集にご協力いただいた脳神経センター阿賀野病院近藤 崇先生、副院長近藤 浩先生、竹田綜合病院元神経内科科長相馬芳明先生、科長石田義則先生に感謝します。また病理解剖による検討をお願いした新潟大学脳研究所病理学分野生田房弘名誉教授、高橋 均教授に感謝します。

本論文の趣旨は第41回新潟神経学夏期セミナーにおいて発表した。

参考文献

- 1) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen ENH, Ballard C, de Vos RAI, Wilcock GK, Jellinger KA and Perry RH: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47: 1113 - 1124, 1996.
- 2) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez - Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova - Landinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ and Yamada M: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65: 1863 - 1872, 2005.
- 3) Okazaki H, Lipkin LE and Aronson SM: Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 20: 237 - 244, 1961.
- 4) 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, Mehraein P: "Lewy小体病"の臨床神経病理学的研究. *精神神経誌* 82: 292 - 311, 1980.
- 5) Yoshimura M: Cortical changes in the parkinsonian brain: a contribution to the delineation of "diffuse Lewy body disease". *J Neurol* 229: 17 - 32, 1983.
- 6) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K and Budka H: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree - A new disease? *Clin Neuropathol* 3: 185 - 192, 1984.
- 7) 小阪憲司: Lewy小体型痴呆研究の進歩. *日老医誌* 42: 475 - 482, 2005.
- 8) Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G,

- Förstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P, Trenkwalder C, Dodel R and Wittchen HU: Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 257: 1073 - 1082, 2010.
- 9) Aarsland D and Kurz MW: The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 289: 18 - 22, 2010.
- 10) Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM and Morris JG: The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23: 837 - 844, 2008.
- 11) Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP and Ballard C: Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: A prospective, community-based study. *Ann Neurol* 58: 773 - 776, 2005.
- 12) Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S and Lees AJ: A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 50: 140 - 148, 1993.
- 13) Momjian - Mayor I, Pizzolato GP, Burkhardt K, Landis T, Coeytaux A and Burkhard PR: Fulminant Lewy body disease. *Mov Disord* 21: 1748 - 1751, 2006.

(平成24年11月22日受付)
