5 | パーキンソン病の認知機能障害

Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

池田将樹*

Masaki Ikeda

Key words : パーキンソン病／認知機能障害／レビー小体型認知症／軽度認知障害／バイオマーカー

要旨

パーキンソン病 (PD) の進行期において、認知機能障害は頻繁にみられる問題である。近年、PD における軽度認知障害 (MCI) を含めた認知症発症前期に関して研究の焦点が向けられ、MCI は PD における認知症の前兆である知見が示されている。MCI での認知機能障害は進行性であるが、一部では健常な認知機能に戻ることもある。PD の認知機能障害は、レビー小体の病理が辺縁系と大脳皮質に拡散することが原因と考えられるが、他の機序も推定されている。脳画像の研究では、認知症関連蛋白を分子レベルで視覚化する手法が開発された。PD の認知機能障害を阻止する決定因子は明らかではなく、さらなる病態の解明と創薬の開発が期待される。

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) はアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) に次いで頻度の高い神経変性疾患である。PD は静止時振戦、筋強剛、寡動そして姿勢反射障害が主要症候であり、病理学的には、黒質線条体系のドパミン産生神経細胞の変性と脱落であり、 α シヌクレイン凝集体からなるレビー小体の病理が特徴とされる。神経伝達システムに関係するドパミン関連運動障害とともに、セロトニン、ノルアドレナリン、コリンなど他の神経伝達系システムの障害が PD の発生に関与していると考えられている。非運動系症状 (non-motor symptoms) の中では、認知機能障害は最も頻度が高く、PD の診断後 12 年で 60% に認知症を認め、20 年後には 80% に認知症を

認める¹⁾。PD の認知症は、運動症状発症後に顕著になることが多く、QOL 維持、介護負担、厚生関連費用の重要性も認識されており、超高齢社会である日本においては、PD の認知機能障害は大きな問題となり得る。

PD の各病期における認知機能障害

1. 主観的認知機能低下 (SCD)

近年、主観的認知機能低下 (subjective cognitive decline : SCD) に注目が集まっている。認知機能障害は患者、家族構成員、医療従事者に確認されるが、SCD の場合、認知機能神経心理検査では正常範囲を示す。PD における SCD の報告では、認知機能低下の前兆であると考えられている²⁾。生前に PD の運動症状のなかった剖検例でレビー小体を確認される incidental Lewy body disease では、生前の Trail Making Test B のスコアが低下しており、初期の段階での前頭葉機能低下が特徴である³⁾。Honolulu-Asia Aging Study では、PD 発

* 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学
(〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22)
E-mail : miked@gunma-u.ac.jp
DOI : 10.2490/jjrmc.56.199

表 1 PDD の診断基準 (International Parkinson and Movement Disorder Society 2007) (文献 5 より抜粋)

I. 中核的な徴候	
1.	Queen Square Brain Bank による Parkinson 病の診断がある
2.	認知症はパーキンソン病の臨床経過と関連して徐々に出現、悪化する <ul style="list-style-type: none"> ・1つ以上の認知機能領域が障害される ・病前に比べて認知機能が低下する ・認知機能低下のため日常生活や社会活動、職業が障害される
II. 関連する臨床的徴候	
1.	認知機能の臨床的特徴 <ul style="list-style-type: none"> ・注意障害 (しばしば、日内、あるいは日差変動がみられる) ・遂行機能障害 (発動、計画、概念形成の障害、精神活動の緩慢化 (bradyphrenia)) ・視空間認知障害 (視空間の見当識、知覚または構成を必要とする課題の障害) ・記憶障害 (最近の出来事の再生、新しい課題の学習の障害) ・言語障害 (基本的な言語機能は保たれるが、喚語障害や複雑な文章の理解が障害)
2.	行動の臨床的特徴 <ul style="list-style-type: none"> ・アパシー (自発性の低下、動機、興味、努力を要する行動の喪失) ・人格の変化、抑うつや不安を含む気分の変化 ・幻覚 (主として幻視；人物、動物、物品など、複雑な像) ・妄想 (被害妄想、幻の同居人妄想など) ・日中の過眠

症 8 年前から遂行機能障害は認められるが、運動症状の出現前に認知機能障害が指摘されている⁴⁾。

2. 軽度認知障害 (MCI) と認知症を伴う PD (PDD) 発症リスク

国際パーキンソン病および運動障害学会 (International Parkinson and Movement Disorder Society) による、認知症を伴う PD (dementia associated with Parkinson's disease : PDD) の診断ガイドライン (2007) では、PD に罹患しており、認知機能低下により日常生活が障害される状態であると規定される (表 1)⁵⁾。PD と診断を受けた時点で、約 10~20% が軽度認知障害 (mild cognitive

impairment : MCI) を有すると報告されている⁶⁾。MCI から PDD に移行するのは、98.9/1,000 人/年の割合であり、一方で、健常な状態に逆戻りする報告例もある (2.3/1,000 人/年) が、3~5 年のうちに MCI のほとんどが PDD に移行する⁷⁾。先行研究である Sydney Study では、PD 診断後の認知症発症までの期間は 10.9 年、認知症併存が 83.3% と報告された²⁾。その後の研究でも、PD 発症 10 年後の有病率は 15~20%、20 年後の有病率は 46% であり、認知機能正常な PD 患者に限った研究では、PD 発症 6 年後に、約 50% が認知機能低下を呈した⁸⁾。前頭葉機能に基づく障害だけでなく、後部脳機能による記憶障害、言語機能障害は、認知症の高い危険性を有し、PD の認知症の “dual syndrome hypothesis” の可能性が示唆される。

PD における認知機能障害と臨床的課題

MCI と PDD の区分は、日常生活に支障をきたす認知機能の障害の有無が要点であり、臨床的な判断を要する。他の臨床的課題は、臨床的病理的に重複する PDD とレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) の区分である。第 4 回国際レビー小体型認知症コンソーシアムによる DLB の診断基準 (2017) における「one-year-rule」では、PDD は PD の運動症状発症 1 年以降に認知症が発症する場合と規定されており、PD 発症前からの認知症、あるいは PD 発症と同時にあるいは PD 発症 1 年以内に認知症発症の場合には DLB と分類される。認知症発症前駆期 (prodromal) の PD では、レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder : RBD) が発症に先行し、30~50% の PD 患者に症状として現れる⁹⁾。視覚的幻覚 (幻視、錯視、変形視などを含める) は、PD 患者において、8 年間で認知症発症はオッズ率 (OR) 3.1 であると報告されている¹⁰⁾、他の研究で

は、PD の経過 4~5 年において、視覚的幻覚が OR 10.1, 妄想が OR 8.2 と発表されている¹¹⁾。さらに、視覚的幻覚は認知機能障害の以前に存在している可能性があるとの報告もある。PD の運動症状として、姿勢反射障害、歩行障害による postural instability and gait difficulty (PIGD) スコアが高いほど脳アミロイド沈着が高率であり、PIGD 型 PD は振戦優位型 PD に比して認知症発症リスクが高いことが明らかにされている¹²⁾。

PD の認知機能障害は、遂行機能障害、注意障害、思考速度低下/精神緩慢 (bradyphrenia)、視空間認知能力の低下が特徴とされる。また、アパシーは意欲、興味の減退の結果、動作、目的をもった行動の低下、感情の平坦化を伴い、約 40% の PD に合併し、運動機能障害に関係なく認知機能障害と併存する¹³⁾。PD では、幻視が最も頻度が多く、幻聴、体感幻臭、妄想を伴うこともあり、認知機能低下を認めなくても、2 割には何らかの精神症状がみられる¹⁴⁾。精神症状としての病的賭博を伴う PD 患者では、腹側被蓋野-側坐核ドパミン投射系のドパミントランスポーターの低下とシナプスのドパミンの増加が認められ、前頭葉機能の視覚認知障害、認知機能の可逆性が障害されていると示唆されている。

病理学的知見

PD の病理学的研究では、 α シヌクレイン病理が、下位脳幹あるいは嗅球から発生し拡散し、あるいは大腸など消化管、または迷走神経にかかわる部位から、中脳、前脳、辺縁系構造に波及し、新皮質部位に到達するものと考えられている¹⁵⁾。さらに、大脳皮質のアミロイド病理の程度が、認知症発症に有意に関連し、早期の認知症発症には大脳皮質の NFT の密度が有意に関連した¹⁶⁾。重要なこととして、 α シヌクレイン、 $A\beta$ 、タウの 3 つの蛋白病理が、相加的あるいは相乗的効果を有している

と考えられ、レビー小体病理とアミロイド病理の重複病理を有する患者では、認知症の早期発症と重症化する知見として臨床的に確認されている。

遺伝子学的バイオマーカー

α シヌクレイン遺伝子 (SNCA) 点変異 (A53T) は、常染色体優性遺伝を呈する原因遺伝子として最初に発見され、認知機能を悪化させる因子と考えられている¹⁷⁾。SNCA 三重重複変異では、PD の早期発症とともに認知症が発症することが報告されている¹⁸⁾。LRRK2 遺伝子では G2019S 変異が高頻度であるため、臨床研究されてきたが、LRRK2 遺伝子変異の稀少性から生じる研究検体数の限界があり、認知機能障害について否定することはできていない。Glucosylceramidase (GBA) 変異を有する Gaucher 病患者と GBA 遺伝子変異保有非発症者では、正常者に比べ、2 年間の経過で、嗅覚低下、うつ、運動機能、Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアがいずれも低下した¹⁹⁾。APOE 遺伝子型と PD の認知症に関するメタ解析では、有意な相関結果を得た報告がされており、PD と AD の遺伝子学的共通的基盤の存在が示唆されている²⁰⁾。過去の知見より、孤発性 PD 発症の候補遺伝子として、4 つの遺伝子 (GBA, microtubule-associated protein tau [MAPT], apolipoprotein E [APOE] E4 アレル, catechol-O-methyltransferase [COMT]) が PD での認知症発症に関連していると考えられている。

脳脊髄液バイオマーカー

PD における認知機能低下のバイオマーカーとして、脳脊髄液アミロイド $A\beta$ 1-42 の低値が、将来の認知症発症の予測因子となっている²¹⁾。一方、近年の解析では、PD 発症 2 年後の予測因子として CSF の総タウ/ $A\beta$ 1-42 の低値は有意な変化であったが、総タウ、リン酸化タウの増加は有意ではな

かった²²⁾。シナプス関連蛋白 neurogranin は AD において増加しており、同様の報告も認知機能低下を有する PD および DLB において、明らかにされてきた²³⁾。このように、シナプス関連蛋白の髄液レベルの変化は、将来的に PDD の予測バイオマーカーとして期待されている。

PDD の脳画像

アミロイド Aβ の PET 画像では、PD-MCI 症例の Aβ 蓄積は、将来的に認知機能低下の危険因子になることが報告されている。PDD 症例については、同部位での Aβ 蓄積を呈する頻度は 15～20% であり、大脳皮質でのアミロイド病理単独に比して、線条体と大脳皮質の両部位の Aβ 蓄積で、認知機能悪化に相関していた²⁴⁾。タウ PET の研究では、下側頭回と楔前部に集積が亢進しており、認知機能低下と相関している。タウの皮質集積が PDD においても認められ、認知機能障害のリスク因子になることを示している²⁵⁾。

PDD の治療

PDD では、抗コリン薬の使用は望ましくない。幻覚、妄想などの精神症状がみられた場合には、抗コリン薬、アマンタジン、セレギリンの順に中止し、改善しない場合には、ドパミンアゴニスト、エンタカボン、ゾニサミド、イストラデフィリンも減量ないしは中止し、レボドパ中心の治療にする²⁶⁾。現在、PD の認知症に対する治療薬として保険収載されている薬剤はないが、DLB に対してはドネペジルの効果が期待される²⁷⁾。リバスチグミンは海外では、PD の認知症に有効性が報告され認可されており、注意反応時間を改善させ、AD よりも PD での ADAS-cog sub scale を改善した²⁸⁾。非認知症者が対象であるが、ベンゾジアゼピン系薬物は認知機能低下を起こしやすい報告があり²⁹⁾、PD 患者への処方にも注意が必要とされる。

おわりに

PD における認知機能障害は、十分に解明されたとはいえないが、辺縁系および大脳皮質でのレビー小体病理が主要な原因と考えられている。アミロイド病理やタウの病理も PD の認知機能低下の原因になり、脳脊髄液バイオマーカーや脳機能画像は将来の認知症発症を予測することができる。PD は早期から遂行機能障害を呈し、PD 発症年齢、随伴症状により、認知症の予測は可能であり、PD の治療とともに、福祉サービスの利用や生活環境の整備を行うことが重要である。

文献

- 1) Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG : The Sydney multicenter study of Parkinson's disease : the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008 ; **23** : 837-844
- 2) Erro R, Santangelo G, Barone P, Picillo M, Amboni M, Longo K, Giordano F, Moccia M, Allocca R, Pellecchia MT, Vitale C : Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014 ; **27** : 276-281
- 3) Adler CH, Connor DJ, Hentz JG, Sabbagh MN, Caviness JN, Shill HA, Noble B, Beach TG : Incidental Lewy body disease : clinical comparison to a control cohort. *Mov Disord* 2010 ; **25** : 642-646
- 4) Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, White LR : Pre-motor features of Parkinson's disease : the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord* 2012 ; **18** Suppl 1 : S199-202
- 5) Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B : Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 ; **22** : 1689-1707
- 6) Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D : Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease : diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol* 2012 ; **11** : 697-707
- 7) Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G : Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease : the Norwegian Park West

- study. *JAMA Neurol* 2013 ; **70** : 580-586
- 8) Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, Morley JF, Chahine LM, Dahodwala N, Akhtar RS, Siderowf A, Trojanowski JQ, Weintraub D : Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology* 2015 ; **85** : 1276-1282
 - 9) Schenck CH, Boeve BF : The strong presence of REM sleep behavior disorder in PD : clinical and research implications. *Neurology* 2011 ; **77** : 1030-1032
 - 10) Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P : Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease : an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003 ; **60** : 387-392
 - 11) Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, Montplaisir J, Postuma RB : Predictors of dementia in Parkinson disease : a prospective cohort study. *Neurology* 2014 ; **83** : 1253-1260
 - 12) Baumann CR, Held U, Valko PO, Wienecke M, Waldvogel D : Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson's disease are linked to motor and nonmotor progression. *Mov Disord* 2014 ; **29** : 207-213
 - 13) Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A, Defebvre L : Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 ; **22** : 778-784
 - 14) Lee AH, Weintraub D : Psychosis in Parkinson's disease without dementia : common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord* 2012 ; **27** : 858-863
 - 15) Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, Lee VM, Leverenz JB, Montine TJ, Duda JE, Hurtig HI, Trojanowski JQ : Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012 ; **72** : 587-598
 - 16) Ballard C, Ziaabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, Perry E, Aarsland D : Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology* 2006 ; **67** : 1931-1934
 - 17) Puschmann A, Ross OA, Vilarinho-Güell C, Lincoln SJ, Kachergus JM, Cobb SA, Lindquist SG, Nielsen JE, Wszolek ZK, Farrer M, Widner H, van Westen D, Hägerström D, Markopoulou K, Chase BA, Nilsson K, Reimer J, Nilsson C : A Swedish family with de novo alpha-synuclein A53T mutation : evidence for early cortical dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 ; **15** : 627-632
 - 18) Ross OA, Braithwaite AT, Skipper LM, Kachergus J, Hulihan MM, Middleton FA, Nishioka K, Fuchs J, Gasser T, Maraganore DM, Adler CH, Larvor L, Chartier-Harlin MC, Nilsson C, Langston JW, Gwinn K, Hattori N, Farrer MJ : Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism. *Ann Neurol* 2008 ; **63** : 743-750
 - 19) Beavan M, McNeill A, Proukakis C, Hughes DA, Mehta A, Schapira AH : Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a GBA mutation-positive cohort. *JAMA Neurol* 2015 ; **72** : 201-208
 - 20) Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, Foltynie T, Compston DA, Sawcer SJ, Barker RA : Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009 ; **256** : 493-498
 - 21) Mollenhauer B, Parnetti L, Rektorova I, Kramberger MG, Pikkarainen M, Schulz-Schaeffer WJ, Aarsland D, Svenningsson P, Farotti L, Verbeek MM, Schlossmacher MG : Biological confounders for the values of cerebrospinal fluid proteins in Parkinson's disease and related disorders. *J Neurochem* 2016 ; **139** Suppl 1 : 290-317
 - 22) Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, Weintraub D, Schott JM : Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease : a cohort study. *Lancet Neurol* 2017 ; **16** : 66-75
 - 23) Bereczki E, Francis PT, Howlett D, Pereira JB, Höglund K, Bogstedt A, Cedazo-Minguez A, Baek JH, Hortobágyi T, Attems J, Ballard C, Aarsland D : Synaptic proteins predict cognitive decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Alzheimers Dement* 2016 ; **12** : 1149-1158
 - 24) Shah N, Frey KA, Müller ML, Petrou M, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJ, Albin RL, Bohnen NI : Striatal and cortical β -Amyloidopathy and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016 ; **31** : 111-117
 - 25) Gomperts SN, Locascio JJ, Makarets SJ, Schultz A, Caso C, Vasdev N, Sperling R, Growdon JH, Dickerson BC, Johnson K : Tau positron emission tomographic imaging in the Lewy body diseases. *JAMA Neurol* 2016 ; **73** : 1334-1341
 - 26) パーキンソン病診療ガイドライン作成委員会編, 日本神経学会 監 : パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 医学書院, 東京, 2018 ; pp 254-255
 - 27) Mori E, Ikeda M, Kosaka K : Donepezil-DLB Study Investigators : Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012 ; **72** : 41-52
 - 28) Possin KL, Kang GA, Guo C, Fine EM, Trujillo AJ, Racine CA, Wilhelm R, Johnson ET, Witt JL, Seeley WW, Miller BL, Kramer JH : Rivastigmine is associated with restoration of left frontal brain activity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013 ; **28** : 1384-1390
 - 29) Goldman JG, Holden SK, Litvan I, McKeith I, Stebbins GT, Taylor JP : Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Mov Disord* 2018 ; **33** : 503-510