

## 神経難病の理解 1

埼玉県難病医療連絡協議会



## はじめに

埼玉県難病医療連絡協議会も2年目を迎えました。当協議会は難病患者の在宅療養を支える在宅療養支援診療所や訪問看護ステーション、居宅介護サービス事業所に対して、ご質問があればお答えし、ご要望の多いテーマについて研修会開催などで情報を提供することを使命として活動しております。難病患者にかかわる多くの医療福祉の専門家は「難病医療」に関する知識と技術が不十分なのではないかという不安をかかえながらも、患者を支えるために毎日全力をつくしています。これらの皆様を支えていくことが当協議会に課せられた最も大切な仕事です。

しかしそれだけではなく、難病患者に対する日々のかかわりの中から、また協議会が開催する研修会を通じて中核医療施設、支援医療施設、事業所、保健所などの公的機関で構成される地域の難病医療ネットワークが形成されつつあります。これは難病医療にとって望ましいことでもあります。多くの難病患者はいかに困難な状況にあらうとそれまで生活してきたご自宅で療養することを望んでいます。そのためには専門医や専門医療機関だけではなく、ご自宅を訪問して診療して下さる家庭医の先生方や病状を適切に把握して医師へ情報を送ったり介護法や療養生活の指導をする看護師、不十分な介護力を補う介護福祉士、ヘルパー、訪問あるいは通所リハビリテーションのみなさまなど多くの専門職種の方がかわり、患者さまと家族を支えなければなりません。そのためには正確な知識と確実な技術が必要であるとともに、お互いの連携が求められます。顔が目に浮かび、気軽に電話がかけられる関係が必要なのです。埼玉県では、これまで一部の方はこのようなしくみをめざして長年努力してこられました。県が難病医療連絡協議会事業として公的にこれを支援するようになってからはまだ日が浅いと言わざるをえません。これから地域の支援ネットワークを関係者の努力で広げていかなければならないと思います。

このような流れの中で、昨年度（平成18年度）は「神経難病患者の呼吸管理の基礎」と題する研修会を開催し、その参加者を対象として県内3ヵ所でのたんの吸引の実技研修会を全部で5回開催しました。参加申し込みは受付を開始するとすぐに締め切らなければならないほどで、皆様の要望が非常に大きいことを実感しました。今年度（平成19年度）は「神経難病の理解」というタイトルで2回の中央の研修会を企画しました。神経難病とこれに密接に関係する病態8つを選び、2回に分けてわかりやすく解説するという企画です。この冊子は7月20日埼玉県県民健康センターで開催された第1回の研修会の内容を講師の先生方のご協力を得てテキストの形でまとめたものです。脊髄小脳変性症、多発性硬化症、認知症（認知障害）、パーキンソン病と関連疾患の4つがとりあげられています。研修会に参加を希望して参加できなかった皆様はもちろんのことですが、日常の仕事の中で疑問に思うことが多く難病に関して知識を深めたいと思っている皆様にも役立てていただける内容であると確信しております。当協議会はこれからも引き続き皆様のご要望に応えるべく、研修会の開催とマニュアルの発行を行うとともに、いろいろな形で皆様のご質問にお答えし、情報を提供してまいりたいと考えております。皆様のご支援をよろしくお願い申し上げます。

2007年10月1日

埼玉県難病医療連絡協議会事務局  
独立行政法人国立病院機構東埼玉病院  
川井 充

---

## 目 次

---

脊髄小脳変性症 .....	1
独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 神経内科 医長 尾方 克久	
多発性硬化症の診断と最近の治療 .....	15
埼玉医科大学総合医療センター 神経内科 教授 野村 恭一	
認知症（認知障害） .....	33
自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科 教授 植木 彰	
パーキンソン病と関連疾患 .....	48
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 神経内科 准教授 森 秀生	
<hr/>	
附録 1	
重症難病患者在宅療養支援ホットライン .....	66

# 脊髄小脳変性症

独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 神経内科

医長

尾方 克久

## 1. はじめに：脊髄小脳変性症とは

脊髄小脳変性症（SCD）とは、小脳性運動失調がおもな徴候となる神経変性疾患の総称です。SCDにはさまざまな病型があり、病型ごとに異なるさまざまな症状が小脳性運動失調のほかに生じます。症状はゆっくりと進行しますので、病期に応じ適切な医療と療養上の支援が必要です。

## 2. 小脳性運動失調

SCDのさまざまな病型に共通する徴候は、小脳性運動失調です。運動失調とは、身体の随意的な運動の協調性が障害された状態を言います。元来は、梅毒の進行期に生じる脊髄癆で、脊髄病変により深部感覚が冒されうまく歩けなくなることを指した用語でした（脊髄性運動失調、感覚性運動失調）。その後、小脳の病変でも運動失調と言える症状が生じることがわかりましたが、前述の脊髄癆での運動失調とは異なる特徴があったことから、区別するために「小脳性運動失調」と呼ばれるようになりました。現在では、梅毒患者が激減し、小脳に病変をもつ病気が多数知られるようになったため、小脳性運動失調の意味で「運動失調」という言葉が用いられることが多くなりました。

骨格筋による身体の運動は、大脳の運動中枢である中心前回の神経細胞（一次運動ニューロンと呼びます）が興奮することで命令されます。中心前回から脊髄まで

伸びる、一次運動ニューロンの線維の通り道を皮質脊髄路（錐体路）と呼びます。運動中枢の役割は、筋肉の活動のオン・オフを制御するスイッチのようなものです。スイッチしかなければ運動がぎこちなくなりますので、調節するための仕組みが必要です。運動の調節にかかわるのが、大脳基底核と小脳です。大脳基底核は、運動の円滑な開始やリズムの発現に関与しています（この働きが障害されるのがパーキンソン症状としての無動やすくみ足です）。一方、小脳は筋肉の動きの協調性や身体の平衡の維持、運動の記憶といった、運動のバランスにかかわる機能を担っています。俗に「運動神経がいい」と言うときの「運動神経」を担うのは、運動中枢ではなく小脳です。小脳は大脳の後下方にあります（図1）。

小脳性運動失調は、小脳による運動調節の不具合で生じる症状で、四肢の協調運動障害、さらに体幹失調を加えた姿勢・歩行の障害、構音障害、眼球運動障害、が生じます。身体の運動に関連する と の症状により、具体的には「歩いている、また立っていてふらつく」「手元がおぼつかず、うまくものをつかめない」「字を書きにくい、下手になった」「うまく力を加減できない」「ふるえる」「筋肉が弛む」といった訴えが聞かれます。また構音障害で「呂律が回らない」、眼球運動障害による眼振で「目が回る」「字幕などの動く字が読みづらい」といった訴えが聞かれます。

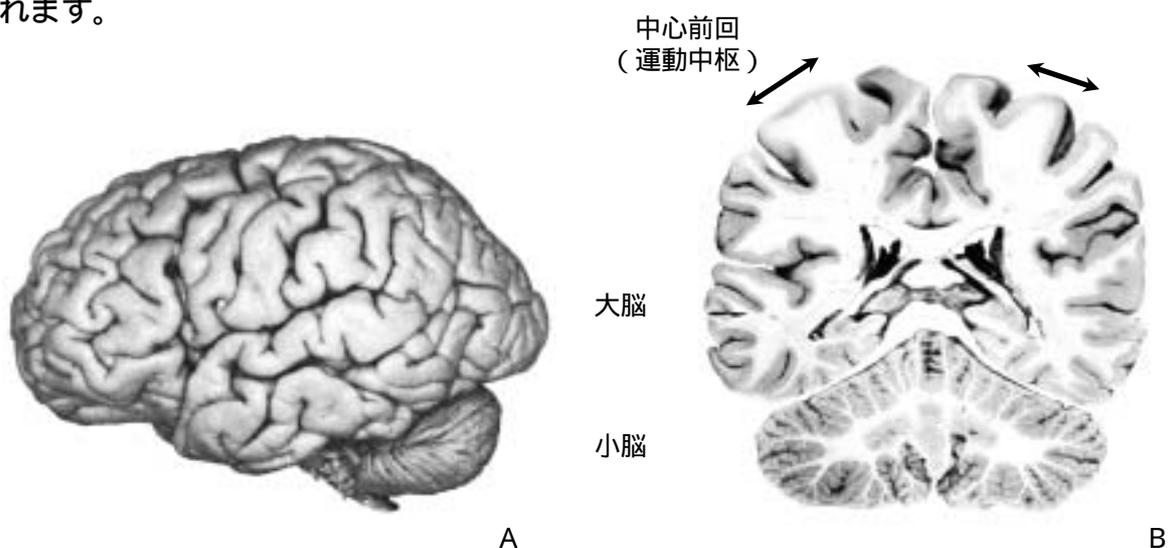


図1 小脳 A：側方からみた写真 B：小脳歯状核をとる冠状断面。写真は Structure of the Human Brain より。

### 3 . SCD の病因と病態

小脳性運動失調はさまざまな原因で生じます(表1)。これらのうち、特定の原因により二次性に生じた小脳性運動失調は、SCD に含まれません。

SCD は、神経変性疾患です。神経変性疾患とは、特定の系統に属する神経細胞が、一次的に変性する(進行性に機能が低下し細胞死する)ことが疾患の本質で、家族性に生じることはありますが、他に原因を見出せません。組織・細胞の変性は一過性ではなく進行性に生じますから、その変性による症状は徐々に生じ、ゆっくりと進行する経過をたどります。いわば「特定のグループに属する神経細胞の寿命が異常に短くなった」状態と理解できます。

脳血管障害	小脳梗塞, 小脳出血
感染性疾患	小脳炎, 小脳膿瘍
免疫性疾患	多発性硬化症, フィッシャー症候群, 傍腫瘍症候群, HIV 脳症
腫瘍性疾患	小脳腫瘍(原発性, 転移性), 後頭蓋窩髄膜腫
中毒性疾患	アルコール, 各種薬物, 有機溶剤
代謝性疾患	先天性甲状腺機能低下症, 脳腱黄色腫, ミトコンドリア病
栄養障害	ビタミン欠乏症
畸形	頭蓋底陥入症, 小脳低形成, アーノルド・キアリ症候群
外傷	
変性疾患	SCD, MSA
その他	プリオン病

表1 小脳性運動失調をきたすおもな疾患。

SCD と MSA のほかは、すべて二次性の小脳性運動失調である。

	孤発性	遺伝性
小脳性運動失調のみ	CCA	SCA6, 16q22-SCA など
小脳以外の系統にも障害あり	OPCA (MSA の一型)	MJD, DRPLA, SCA1, SCA2 など

表2 病態からみた SCD の分類。略語は本文参照。

SCD の病態を理解するには、孤発性か遺伝性か、小脳性運動失調だけか他の系統の障害もあるか、という2点に着目するとわかりやすくなります(表2)。わが国のSCDでは、約7割が孤発性、約3割が遺伝性です(図2)。

孤発性SCDのほとんどはオリブ橋小脳萎縮症(OPCA)でした。OPCAは小脳性運動失調のほかに、パーキンソン症状や自律神経障害など多彩な症状が生じます。パーキンソン症状をおもに呈する線条体黒質変性症(SND)と、自律神経障害が前景に立つシャイ・ドレーガー症候群(SDS)は、進行するとOPCAと共通の臨床所見が揃うようになり、さらにこの3つの疾患に共通する病理学的所見が解明され、現在ではこれら3疾患を多系統萎縮症(MSA)と総称されるようになりました。

小脳性運動失調のみを呈する孤発性SCDは、皮質性小脳萎縮症(CCA)と呼ばれています。CCAの中には、小脳性運動失調以外の症状が極めて軽微なOPCAや、家族例がわからなかった遺伝性SCDが含まれていると考えられ、CCAを特定の疾患概念としてよいかどうか今のところわかっていません。

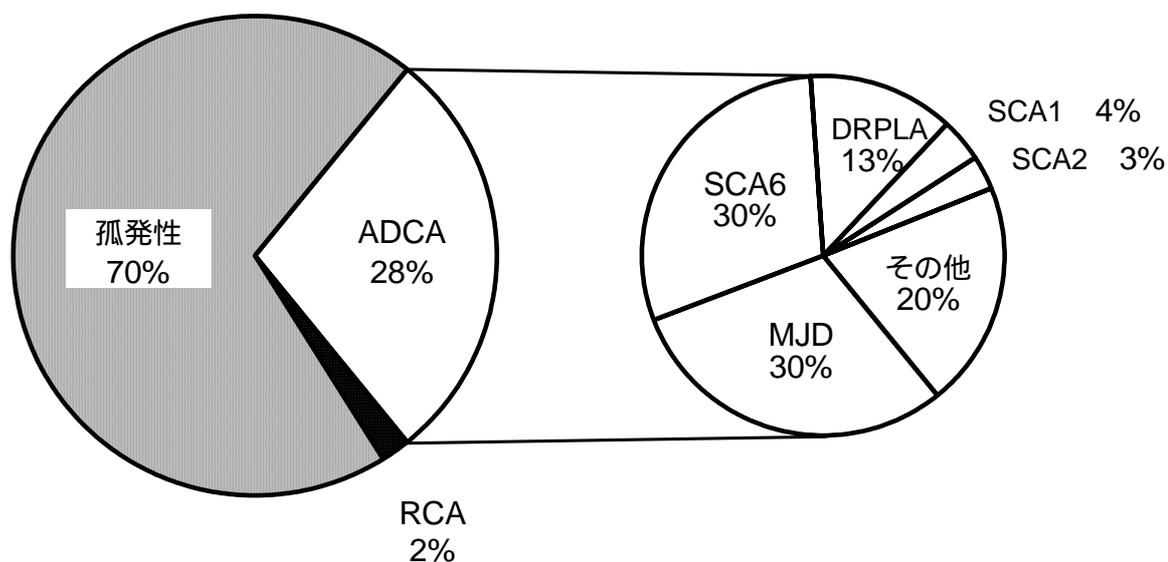


図2 SCDの病型ごとの割合。左はSCD全体での、孤発性・遺伝性の患者数の割合。右はAD-CAでの各病型の患者数の割合。略語は本文参照。厚生労働省特定疾患対策研究事業「運動失調症に関する調査および病態機序に関する研究」平成17年度報告書より。

遺伝性 SCD には常染色体優性小脳失調症 (ADCA) と、劣性遺伝性小脳失調症 (RCA) に大別されます。遺伝性 SCD の 9 割以上は ADCA で、脊髄小脳萎縮症 1 型 (SCA1) から同 29 型 (SCA29) まで登録され (2008 年 1 月末現在) ほかに歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) と 16q22 連鎖性脊髄小脳失調症 (16q22-SCA) があります。脊髄小脳萎縮症 3 型 (SCA3) とされていた疾患は、マシャド・ジョセフ病 (MJD) と同じであることがわかりました。患者数が比較的多い病型のうち、脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) と 16q22-SCA はおもに小脳性運動失調のみがみられ、MJD、DRPLA、SCA1、脊髄小脳失調症 2 型 (SCA2) は小脳以外の系統にも障害が生じます。16q22-SCA は 2005 年に石川らにより原因遺伝子が同定された病型で、わが国には少なからず患者がいると予想されており、今後の調査が待たれます。

RCA は稀であるため、本稿では省略します。またわが国の特定疾患の制度では脊髄小脳変性症の中に痙性対麻痺 (錐体路の障害でおもに脚がつっぱるようになる神経変性疾患) も含まれていますが、小脳性運動失調と異なる病態ですので、本稿では省略します。

2007 年 3 月 31 日の時点で、全国の SCD 認定患者は 19,948 人、MSA 認定患者は 9,779 人でした。また埼玉県 of SCD 認定患者は 878 人、MSA 認定患者は 472 人でした。わが国では MSA の約 6 割が OPCA と言われているから、SCD と OPCA をあわせた患者数は全国で約 2.5 万人、埼玉県で約 1 千人と考えられます。

#### 4 . SCD の病理

SCD に共通するのは、小脳の変性により生じる小脳性運動失調です。ですから SCD 患者の小脳は萎縮し、神経細胞が減っています。図 3 に SCA6 患者の小脳を示します。対照と比べて小脳が小さく、小脳の神経細胞が減っていることがわかります。小脳以外の系統も障害される病型では、症状に見合った部位に変性が生じます。

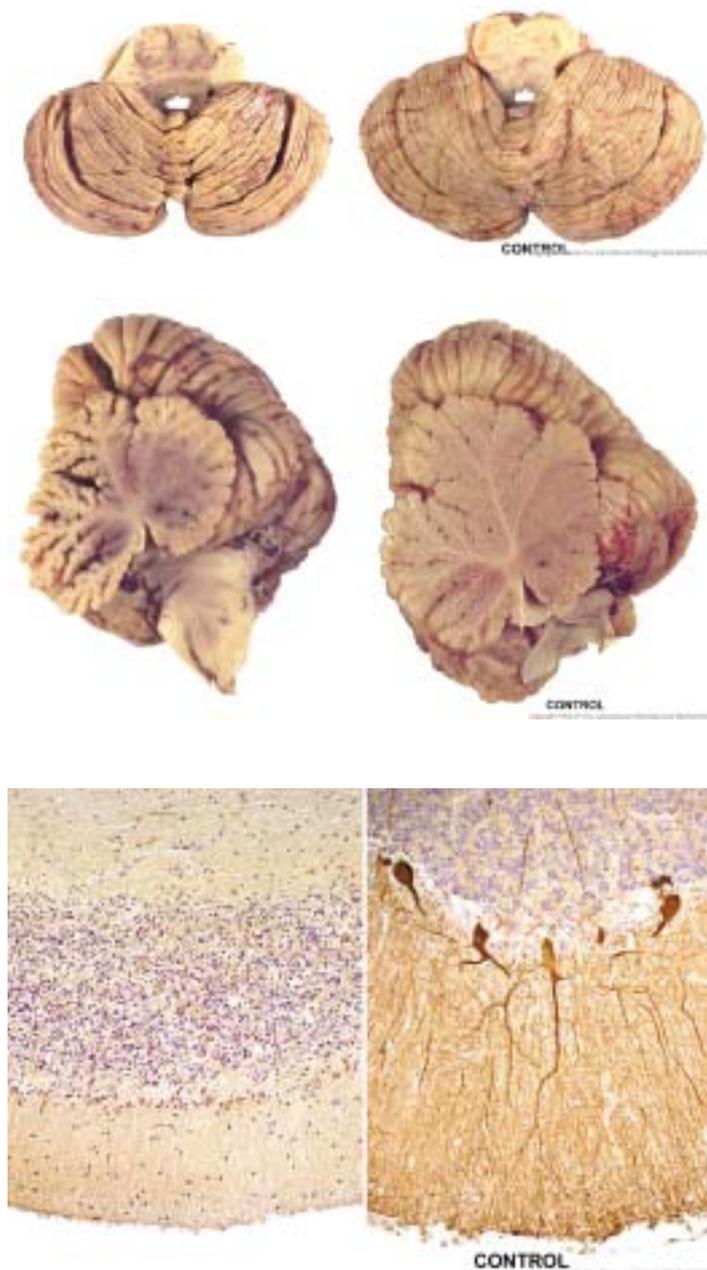


図3 SCA6患者の小脳．右は対照．Greenfield's Neuropathologyより．

## 5 . SCD の診断

SCD と診断するときの注目点は運動失調があるかどうかという点です。上述の、小脳性運動失調に起因する具体的な訴えを聞き、ほかに関連した症状があるか確認します。「しびれる」「麻痺した」といった、運動失調以外の症状を思わせる患者の

訴えが、実は運動失調を指していた、ということがあります。逆に「ふらつく」「呂律が回らない」といった小脳性運動失調を疑わせる訴えが、運動麻痺（筋力低下）やパーキンソン症状だった、ということもあります。

運動失調が確かにあるとわかったら、次にそれが小脳性運動失調かどうかを判断します。感覚性運動失調であれば、視覚情報で運動失調を補うことができますから、目をつぶった途端ふらつきが悪くなります。前庭性運動失調（平衡感覚に関連した内耳神経や半規管の障害による運動失調）では回転性めまいの訴えが強く、眼振が目立ちます。こういった、小脳以外に原因がある運動失調を除外しつつ、小脳性運動失調の所見を確認します。

さらに、受診までの時間的な経過を尋ねます。SCD は神経変性疾患ですから、ある日突然 SCD に罹る、ということは原則としてありません。薬剤性や中毒性など、問診でわかる二次性の小脳性運動失調がないのかも尋ねます。

小脳性運動失調があるかどうかの判断は、ここまでの問診と、訴えを確認する診察所見で決まるもので、検査で判断されるものではありません。ですから SCD の診断には、神経内科専門医への受診が不可欠です。

確かに SCD のようであれば、多数の病型のうちどれに当てはまりそうかを考えながら、小脳以外の系統に異常がないかどうかを診ます。表 2 がこの段階での診察の基本になります。

画像検査として、脳の形をみる MRI や CT と、脳の働きをみる SPECT が行われます。画像検査の目的の一つは、表 1 に示したような、二次性の小脳性運動失調がないかどうかの確認です。手術やほかの治療法が必要な病気を見逃さないためです。二つ目の目的は、SCD のそれぞれの病型に特徴的な画像所見がどれかないか、ということです。三つ目に、小脳そのものの変化をみる目的がありますが、病初期には診察所見に比べて画像所見が軽いことがよくあります。ですから、小脳の障害があるかどうかの判断は、検査よりも問診と診察が大切なのです。

小脳性運動失調の家族歴があれば、診断のために遺伝子検査が実施されることが

あります。おもなADCAの病型は、いくつかの大学で研究として遺伝子検査が行なわれていますが、残念ながらまだ健康保険では行なわれていません。これから生じうる症状への対策を検討するために、病型を確定する遺伝子検査は重要です。

## 6 . SCD で利用できる医療福祉制度

SCD と診断したら、その後の治療と療養生活のために、できるだけ早期に利用できる医療福祉制度を紹介します。おもに3つの制度が柱です。

### 6 - 1 . 特定疾患医療給付

いわゆる難病の施策に基づく医療給付事業です。指定の書式に医師が記入した臨床個人調査票を含む必要書類を揃え、住所地を管轄する保健所に申請します。認定は毎年更新する必要があります。詳しい案内は埼玉県保健医療部疾病対策課のウェブサイトに掲載されています。

### 6 - 2 . 身体障害者手帳

運動機能の障害の程度により、身体障害者手帳の交付を受けることができます。身体障害者福祉法第15条指定医(肢体不自由)が所定の書式に記入した診断書・意見書を含む必要書類を揃えて、住所地の市役所・町村役場の障害者福祉担当課に申請します。

### 6 - 3 . 介護保険

生活に必要な介護サービスを利用するために、介護保険の利用を申請します。通常は65歳以上でないと介護保険を利用できませんが、SCD患者は40歳以上ならば利用できます。まず住所地の市町村の介護保険担当窓口を利用申請します。要介護度の認定には主治医意見書が必要ですから、申請前にその旨を主治医に伝えておくとう滑です。

## 7 . SCDの症状、治療と経過

MSA の一型である OPCA については別章に譲り、本章ではおもに ADCA について記載します。

### 7 - 1 . 小脳性運動失調

小脳性運動失調の内容は既に解説しました。小脳性運動失調は、筋力や握力のよように、測定して評価することが難しいため、日常生活動作 (ADL) の程度で判断します。ですから外来診療で、日常の生活の様子を尋ねることがとても重要です。薬物など治療の効果を判断する目的で、国際協調運動評価尺度 (ICARS , 表 3 ) が作成されました。一部はわが国の特定疾患臨床個人評価票にも取り入れられており、小脳性運動失調の程度を評価する参考になります。

一般に SCD の小脳性運動失調の進行はゆっくりです。起立動作を例にとると、ある日突然立てなくなるのではなく、はじめは疲れたり体調が悪いときだけ自力で立てないのが、だんだんに自力で立てないことが多くなり、そのうちに常に独りでは立てなくなる、といった経過をとります。

小脳性運動失調にはさまざまな症状がありますが、日常生活の中では姿勢と歩行の障害が進行すると、必要な身体的介助の負担が大きくなりますから、とくに重要です。このことは、ICARS で姿勢と歩行の障害だけで 34 点、下肢の運動機能をあわせるとちょうど半分の 50 点と大きな配点がされていることからわかります(ほかに上肢の運動機能に 36 点、構音障害に 8 点、眼球運動障害に 6 点で合計 100 点)。姿勢・歩行障害の観点からみると、起立・歩行に見守りも用具も要らない時期 (ステージ 1)、見守りや援助、歩行のための用具が必要であるが歩行可能な時期 (ステージ 2)、介助や用具があっても歩行はできないが、車椅子などへの移乗はできる時期 (ステージ 3)、移乗も介助に依存するが座っていられる時期 (ステージ 4)、支えがなければ座ってられない時期 (ステージ 5) に分けることができ、概ねこの順に進行します (表 4)。ステージの進行は明確に線引きできず、次のステージに移行する時期があります。この移行期にはそれまでより介護負担が増大するため、患

者本人も家族も病気の進行に直面し現実として認識しなければならず、医学的のみならず精神的葛藤や社会的・経済的対策に迫られます。このような時期には、専門医療機関や在宅療養担当施設の支援がとくに重要です。

SCD の運動失調に対してわが国で適応が認められている薬剤は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）の誘導体である酒石酸プロチレリン（ヒルトニン<sup>®</sup>注）とタルチレリン水和物（セレジスト<sup>®</sup>錠）だけです。試す価値がある薬ですが高価ですから、正しい診断に基づいて特定疾患医療受給申請が認められた後に処方します。

小脳の障害に関連したふるえやミオクローヌスといった不随意運動が強く生じることがあり、これらの症状に対する薬が処方され、効果が得られることがあります。

リハビリテーションは小脳性運動失調に重要です。病期に応じADLの維持・向上と介助負担軽減のために、動作の工夫や上手な介助法を体得することで、生活の改善が期待されます。脳卒中のように、一定期間集中して訓練を行い症状の改善を図るリハビリテーションとは異なり、自宅でできるリハビリテーションのホームプログラムを指導してもらい、在宅療養で日々実践することで機能維持を図るのがSCDのリハビリテーションです。はじめのプログラム作成は、神経難病とくにSCDの診療に長けた専門病院に依頼するのがよいでしょう。また適切な補装具の検討と処方、生活環境の調整の相談もリハビリテーション科が担当します。

構音障害が進行すると、コミュニケーション手段を確保することが重要になります。症状がすっかり進行して、意思疎通が難しくなってから、新たなコミュニケーション手段を習得することは、患者さんにとって大きな負担です。そうなる前に、言葉以外のコミュニケーション手段を検討しておくのが望ましいです。運動失調のため文字板やキーボードの使用は困難なことが多く、進行期に自由な意思疎通を図ることはとても難しいのが実情です。排泄や食事など、日常生活の基本になる頼みごとは、何らかのシグナルで意思疎通が図れるよう準備するのがよいでしょう。

姿勢および歩行障害	(右) (左) 運動機能
<b>1. 歩行能力</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. ほぼ正常だが、継足歩行ができない <input type="checkbox"/> 2. 異常だが支持なしで自立歩行可能 <input type="checkbox"/> 3. 自立歩行可能だが著しく動揺，方向転換は困難 <input type="checkbox"/> 4. 伝い歩きで 10m 歩ける <input type="checkbox"/> 5. 一本杖で歩行可能 <input type="checkbox"/> 6. 歩行器（手押車，二本杖）で歩行可能 <input type="checkbox"/> 7. 介助歩行 <input type="checkbox"/> 8. 歩行不能	<b>8. 膝脛試験：運動分解と企図振戦</b> <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 1. 軸方向・側方のずれはないが運動は円滑でなく運動分解を認める <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 2. 軸方向にずれを認める <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 3. 側方へのずれを認める <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 4. 側方への大きなずれを認める，もしくは検査不能
<b>2. 歩行速度</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. わずかに遅い <input type="checkbox"/> 2. かなり遅い <input type="checkbox"/> 3. 著しく遅い <input type="checkbox"/> 4. 自力での歩行は困難	<b>9. 踵膝試験：動作時振戦</b> <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 1. 踵が膝に到達すれば速やかに振戦が止まる <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 2. 踵が膝に到達して 10 秒以内に振戦が止まる <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 3. 踵が膝に到達してから 10 秒以上振戦が続く <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 4. 踵が膝に到達したあと振戦が持続し止まらない，もしくは検査不能
<b>3. 開眼での立位保持</b> <input type="checkbox"/> 0. 10 秒以上片足立ち可能 <input type="checkbox"/> 1. 閉脚立位保持可能だが，片足立ちは 10 秒未満 <input type="checkbox"/> 2. 閉脚立位保持可能だが，Mann 試験では保持不能 <input type="checkbox"/> 3. 閉脚立位保持不能，閉脚立位は保持可能 <input type="checkbox"/> 4. 閉脚立位保持不能，閉脚立位は動揺するが可能 <input type="checkbox"/> 5. 自力立位保持不能，支え立ち可能 <input type="checkbox"/> 6. 支え立ち不能	<b>10. 指鼻試験：運動分解と測定異常</b> <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 1. 軽度の動揺 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 2. 相性の運動分解もしくは中等度の測定異常 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 3. 2 相性以上の運動分解もしくは著しい測定異常 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 4. 鼻に到達できないほどの強い測定障害
<b>4. 開眼立位での開脚度</b> <input type="checkbox"/> 0. 10cm 未満 <input type="checkbox"/> 1. 10cm 以上 25cm 未満 <input type="checkbox"/> 2. 25cm 以上 35cm 未満 <input type="checkbox"/> 3. 35cm 以上 <input type="checkbox"/> 4. 立位保持不能	<b>11. 指鼻試験：指の企図振戦</b> <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 1. 軽度の振戦 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 2. 振幅 10cm 未満の振戦 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 3. 振幅 10～40cm の振戦 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 4. 振幅 40cm 以上の振戦
<b>5. 開眼開脚立位での動揺</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. わずかに動揺 <input type="checkbox"/> 2. 頭部で 10cm 未満の動揺 <input type="checkbox"/> 3. 頭部で 10cm 以上の動揺 <input type="checkbox"/> 4. すぐに転倒	<b>12. 指指試験：動作時振戦と動揺</b> <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 1. 軽度の動揺 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 2. 振幅 10cm 未満の動揺 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 3. 振幅 10～40cm の動揺 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 4. 振幅 40cm 以上の動揺
<b>6. 閉眼閉脚立位での動揺</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. わずかに動揺 <input type="checkbox"/> 2. 頭部で 10cm 未満の動揺 <input type="checkbox"/> 3. 頭部で 10cm 以上の動揺 <input type="checkbox"/> 4. すぐに転倒	<b>13. 回内回外変換運動</b> <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 1. わずかに不規則で遅い <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 2. 明らかに不規則で遅いが，肘は動揺しない <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 3. 著しく不規則で遅い，肘が動揺する <input type="checkbox"/> ( ) <input type="checkbox"/> 4. 運動は完全にばらばら，もしくは不可能
<b>7. 座位の状態</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. 体幹のわずかな動揺 <input type="checkbox"/> 2. 体幹と両脚の中等度の動揺 <input type="checkbox"/> 3. 強い動揺 <input type="checkbox"/> 4. 座位保持不能	<b>14. アルキメデス螺旋の描画</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. パターンをわずかに外れるが，測定障害による急激な変化はない <input type="checkbox"/> 2. パターンを完全に外れ，測定障害や線の交叉が生じる <input type="checkbox"/> 3. 測定障害や運動分解による大きな障害がある <input type="checkbox"/> 4. ほとんど螺旋の形にならない，もしくは不能
<b>言語障害</b>	<b>眼球運動異常</b>
<b>15. 構音障害：発話の流暢度</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. わずかな流暢性の障害 <input type="checkbox"/> 2. 中程度の流暢性の障害 <input type="checkbox"/> 3. きわめて遅く強い構音障害 <input type="checkbox"/> 4. 話せない	<b>17. 注視誘発眼振</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. 一過性 <input type="checkbox"/> 2. 持続性だが中等度 <input type="checkbox"/> 3. 持続性で高度
<b>16. 構音障害：発話の明瞭度</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. 不明瞭発話を疑わせる <input type="checkbox"/> 2. 不明瞭発話であるがほとんどの語は理解可能 <input type="checkbox"/> 3. 強い不明瞭発話であり発話が理解できない <input type="checkbox"/> 4. 話せない	<b>18. 追視運動の異常</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. わずかに衝動性 <input type="checkbox"/> 2. 明らかに衝動性
	<b>19. 眼球運動での測定障害</b> <input type="checkbox"/> 0. 正常 <input type="checkbox"/> 1. 明らかな測定過大や測定過小がある

表 3 国際協調運動評価尺度 (ICARS). 無症状は 0 点で，最重症が 100 点。

---

ステージ 1	起立・歩行に見守りも用具も要らない
ステージ 2	見守りや援助，歩行のための用具が必要であるが歩行可能
ステージ 3	介助や用具があっても歩行はできないが，車椅子などへの移乗はできる
ステージ 4	移乗も介助に依存するが座っていられる
ステージ 5	支えがなければ座ってられない

---

表 4 姿勢・歩行障害の観点からみた，SCD における小脳性運動失調の障害度．

## 7-2. 嚥下障害

どの型の SCD でも、ものを飲み込むときの不具合を感じることがあります。しかし、純粋な小脳障害だけで誤嚥が生じることはほとんどありません。

小脳以外の系統にも障害が生じる病型では、パーキンソン症状、筋萎縮、認知症といったさまざまな要因で誤嚥が生じます。また舌の機能が低下して食べたものを奥に送り込めなくなり、食べるのにとても時間がかかってしまうため現実的に食事がとれなくなることもあります。

こういった場合、まず食べ物の形態の工夫をします。状態に応じて、米飯を粥にする、おかずを刻んだりすりつぶす、水分にとろみをつける、といった工夫がされます。

食形態の工夫をしても飲食が難しくなると、流動栄養を導入します。流動栄養をとるには、経鼻胃管を留置するか、胃内視鏡を用いて胃瘻を造設するかのいずれかの方法がとられます。

嚥下機能は栄養摂取に影響し患者の体力を左右するだけでなく、味覚という楽しみにも関与します。さらに誤嚥は窒息や肺炎といった生命予後を規定する合併症の原因になり得ます。医学的にも ADL や生活の質 (QOL) の面からも、SCD 患者にとって嚥下機能の評価と対策は重要です。

### 7 - 3 . 痰喀出困難

SCD では、小脳性運動失調、パーキンソン症状、筋萎縮、認知症といったさまざまな要因で、自力での痰の喀出が難しくなることがあります。肺炎につながり、呼吸状態を悪化させたり、窒息をきたす恐れがあるため、生命予後を左右する重要な症状です。

自力での痰喀出が困難な場合は、吸引を行う必要があります。口や鼻からの吸引で不十分な場合は、痰吸引のために気管切開が必要になることもあります。

喉頭摘出術や気管食道分離術といった耳鼻咽喉科的手術により、痰が減少し吸引が少なくてすむようになった、という報告があります。

### 7 - 4 . 不随意運動とパーキンソン症状

MJD、DRPLA、SCA1、SCA2 といった、小脳以外の系統にも障害が生じる病型では、ジストニアや舞踏運動といった不随意運動が生じることがあります。これらの不随意運動は脳基底核と関連があり、治療には脳基底核に作用する薬剤が用いられます。

MJD では動作緩慢、無動といったパーキンソン症状が目立ち、病初期にパーキンソン病との鑑別が難しいことがあります。

### 7 - 5 . MJD の特徴：痙縮、筋萎縮

MJD では、錐体路障害の症状である痙縮（筋肉のつっぱり）が目立ちます。腱反射も亢進します。病期によっては脚のつっぱりやこむら返り、筋肉痛が主訴になることがあります。抗痙縮薬が用いられます。また MJD の神経原性筋萎縮は有名で、筋線維束攣縮がみられます。

### 7 - 6 . DRPLA の特徴：てんかん、認知症

DRPLA は小脳性運動失調、舞踏アテトーゼ、ミオクローヌス、てんかん、認知症といった多彩な症状を呈する疾患として、わが国で概念が確立しました。てんかんは若年発症例ほど重症かつ難治です。中年以後の発症例ではてんかん発作は比較的稀です。認知症は程度の差こそあれほぼ全例で生じます。

## 7 - 7 . 呼吸障害

OPCA では進行すると、脳幹の機能障害のため、声帯麻痺が生じて窒息をきたしたり、呼吸中枢の機能低下で中枢性低換気をきたします。小脳以外の系統にも障害が生じる病型では脳幹にも変性がみられますが、OPCA と同様の呼吸障害が生じるかどうか、まだ十分には解明されていません。

## 8 . SCD の予後

小脳性運動失調だけで生命が左右されることは本質的にはありません。SCD の予後を規定する重要な因子として、誤嚥性肺炎や褥瘡、尿路感染に由来する感染、誤嚥や痰詰まりによる窒息、肺炎といった呼吸の問題が挙げられます。経過が長期にわたる SCD では、このような問題が生じる前の適切な時期に、予測される問題とその対応策、療養方針について、患者本人、家族、在宅療養担当施設、専門医療機関がよく相談し選択することが重要です。

SCD は残念ながらまだ病気の進行を止めることができない神経変性疾患ですが、病型ごとに症状が異なり、その進行が比較的遅いことから、工夫によって療養生活に大きく変わります。専門医療機関の的確な診断と適切な助言、在宅療養担当施設の熱意と支援によって、SCD 患者によりよい療養生活を提供することができるのです。

# 多発性硬化症の診断と最近の治療

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

教授

野村 恭一

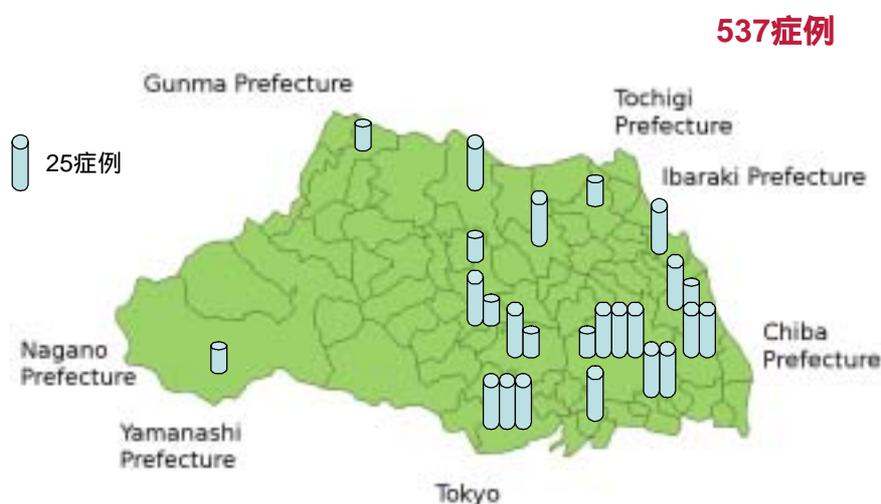
## はじめに

本日は、神経難病疾患の一つである多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）の診断と治療について紹介します。

はじめに、平成16年度の多発性硬化症患者の都道府県別の医療需給者証の交付件数を示します。全国のMS症例は10,756名、毎年350名ほど増加し、平成19年では13,000名になるものと推定されています。埼玉県のMS症例数は533名であり、東京都、北海道、神奈川、大阪について全国第5位の症例数を有し、今後さらに増加する傾向にあるようです。

また、埼玉県内の地域別（保健所管轄）MS認定患者数を棒グラフで示します（図1）。平成18年度のMS認定患者数は537名で、さいたま地区、所沢地区、川越地区など都市部に集中する傾向を認めています。

H18年度埼玉県地域別（保健所管轄別）MS認定患者数



## 多発性硬化症と診断するために

MSの診断について説明する前に、MSとはどんな病気かを紹介します。

### (1) 多発性硬化症とはどんな病気？(図2)

## 多発性硬化症(MS)とは



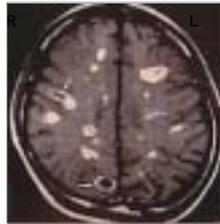
MSとは、中枢神経系である脳、脊髄の神経細胞の髄鞘（ミエリン）が傷害され、そのために手足の運動障害、感覚障害などを来す疾患で、その原因としては自分で自分の身体を攻撃してしまう「自己免疫性疾患」の一つであると考えられています。正常な有髄神経細胞では軸索の周囲にはミエリンが巻かれ、神経伝導が保たれていますが、このミエリンが何らかの原因により傷害（脱髄）されると正常な神経伝導が行われず運動障害、感覚障害などを呈します。

### (2) 多発性硬化症の診断、臨床経過のまとめ(図3)

MSの診断は、中枢神経系に2つ以上の病巣を認める（空間的多発性）、病状の寛解と再発がある（時間的多発性）、他の疾患を鑑別できる。以上の3つを満たす。これが厚生労働省特定疾患調査研究班の診断基準です。

典型的なMS症例では、頭部MRIで大脳皮質下白質に多巣性の病巣を認めます。MSの病巣は大脳白質に限らず、小脳、脳幹、脊髄さらには視神経など様々な部位に病変を認めます。

# 多発性硬化症



## 診断基準

厚生労働省特定疾患調査研究班

1. 中枢神経系に2つ以上の病巣がある。  
( 症状, 身体的所見, 検査所見をあわせて )
2. 病状の寛解・再発がある ( 時間的多発性 ) .
3. 他の疾患を鑑別できる .

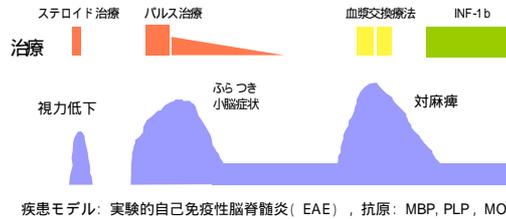


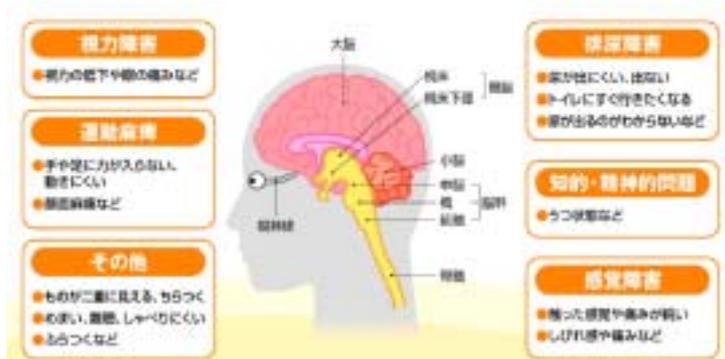
図3にMSの典型例を示します。ある日突然に右眼の視力低下を認め眼科を受診し、ステロイド治療を受け改善(完全寛解)。半年後に、ふらつき、小脳症状を呈し(再発)、神経内科を受診し、ステロイドパルス療法を受け軽快(不完全寛解)する。中枢神経系に2か所以上の病巣を認め、寛解と再発があることからMSと診断。その後、症状に変化をみなかったが、1年後に両下肢の脱力(対麻痺)、膀胱直腸障害を認め(2回目再発)再入院し、血漿浄化療法を受け症状改善(不完全寛解)。現在、再発抑制のためにインターフェロン療法を開始している。このような症例がMSの典型例です。

(3) MSではどのような症状を呈するのでしょうか(図4)

図4に神経障害部位と症状の関係をまとめました。

## 障害部位と症状の関係は?

病巣の部位によって症状が決まり、症状は多彩  
症状の出方や程度には個人差がある



- 1) 視神経が障害されると視力障害：視力低下、眼の痛みなど。
- 2) 大脳が障害されると運動障害：手足に力が入らない、動きにくい、脳幹が障害されるとものが二重に見える（複視）、顔面麻痺、顔面の痛み（三叉神経痛）など。
- 3) 脊髄が障害されると排尿障害：尿がでにくい、出ない、トイレにすぐ行きたくなる、尿がでるのが分からないなど。
- 4) 大脳、脊髄が障害されると感覚障害：触った感覚や痛みが鈍い、しびれ感や痛みなど。
- 5) 大脳が障害されると知的精神機能障害：うつ状態、認知症など。
- 6) その他：ふらつく（小脳性運動失調）、めまい、難聴、しゃべりにくい（構語障害）など。

神経病巣の部位によって症状が決まり、症状は多彩で、症状の出方や程度は個人差があります。

（４）MSではどのような検査をするのでしょうか。

MRI検査：MSの診断にあたりMRI検査は大切で、中でも頭部MRIは最も重要な検査です。2001年にはMcDonaldらによりMSのMRIの診断基準が作成されています（図5）。

## MRI上のMS診断基準

McDonald, 2001の診断基準の一部

以下の4項目のうち3項目を満たせば、MSである可能性が高い

- 1) Gd造影病巣1個、あるいはT2協調病巣9個
- 2) テント下病巣1個以上
- 3) 皮質近傍病巣1個以上
- 4) 脳室周囲病巣3個以上

注：脊髄病巣1個は脳病巣1個として計算する。



以下の4項目のうち3項目を満たせば、MSである可能性が高いと診断されます。

(1)Gd造影病巣1個、あるいはT2協調病巣9個、(2)テント下の病巣1個以上、(3)皮質近傍の病巣1個以上、(4)脳室周囲の病巣3個以上。なお、脊髄病巣1個は脳病巣1個として計算。図5に示した頭部MRI画像では、大脳(テント上)にT2協調画像で病巣を9個以上みとめ、皮質近傍の病巣が1個、脳室周囲病巣が3個以上であることからMSである可能性が高いと判断します。

次に脊髄MRIを示します(図6)。

### 脊髄のMRI



頸髄MRI(T2協調画像)

第3頸椎(C3)～第6頸椎(C6)にかけての長い脊髄病巣(LCL)を認めます(矢印)。

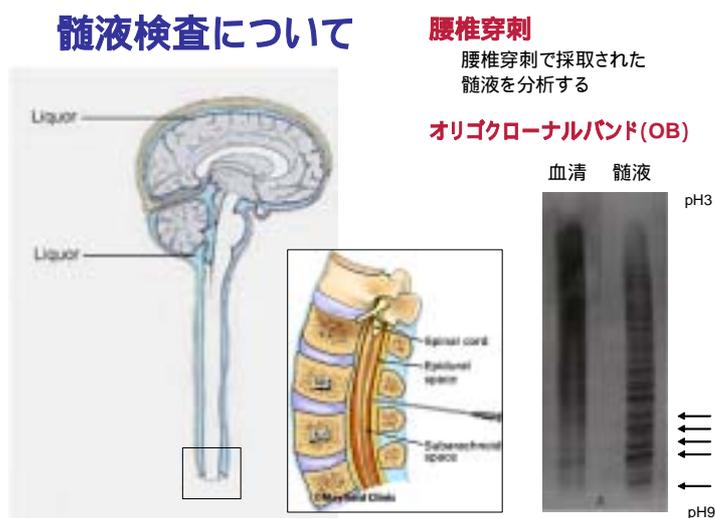
免疫吸着療法の施行後のMRI  
脊髄の腫脹は著明に改善され、  
神経症候も改善されている。

この症例は第3頸椎(C3)～第6頸椎(C6)にかけての腫脹を伴った長い脊髄病巣(long cord lesion: LCL)を認めます(矢印)。なお、この症例はステロイド治療に抵抗性でしたが、免疫吸着療法(IAPP)により神経症候は軽快し、脊髄の腫脹も著明に改善され退院されました。このMRI画像は日本人のMSに多くみられる脊髄病巣です。

脳脊髄液検査(図7): この検査を施行することによりMSの診断をより確実にします。

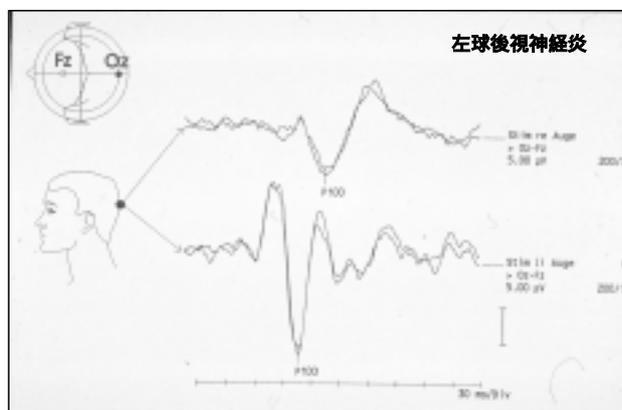
患者様の腰椎(L3～L4)に針を刺し、脳脊髄液(髄液)を採取し、脳脊髄圧、外觀、細胞数、蛋白、その他の特殊検査を施行することにより、他の疾患(髄膜炎、脳炎、脳腫瘍、脳膿瘍、膠原病、サルコイドーシスなど)を否定します。この検査の中でもオリゴクローナルバンド(OB)の検査はMSの診断確定に重要です。OBとは

血清中には存在せず、髄液にのみ存在する蛋白（矢印）で脳脊髄液で産生されたものと判断します。OBは進行性多巣性白質脳症（PML）などの一部の脳炎にも認められますが、MSの診断に特異性が高いものと判断します。日本人MSでのOBの陽性率は20～30%で、MSの全例に認められるものではありません。



電気生理学的検査（図8）：光刺激を当てて脳波をとる検査（視覚誘発電位 VEP）です。光やパターン視覚刺激によって生ずる網膜視神経細胞の興奮が視覚伝導路を経て大脳視覚領域に達し、その結果として得られる反応を視覚誘発電位といいます。MSにみられる視神経、視覚伝導障害の検索に有用な検査です。

### 神経生理学的検査

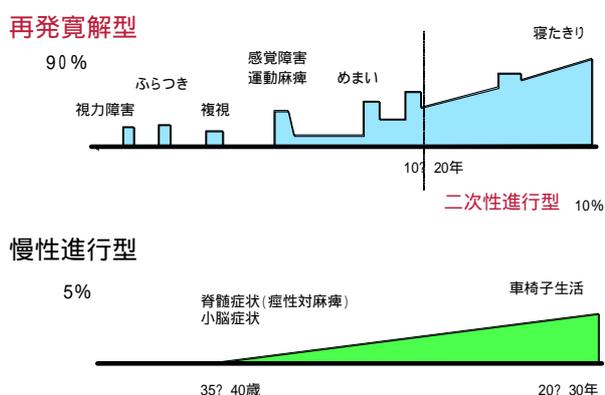


## 多発性硬化症の治療

MSの治療を紹介する前に、MSでは病型によりまたその病期により治療が異なります。

( 1 ) MSでは臨床病型により治療法が異なる ( 図 9 )

### 多発性硬化症の臨床病型

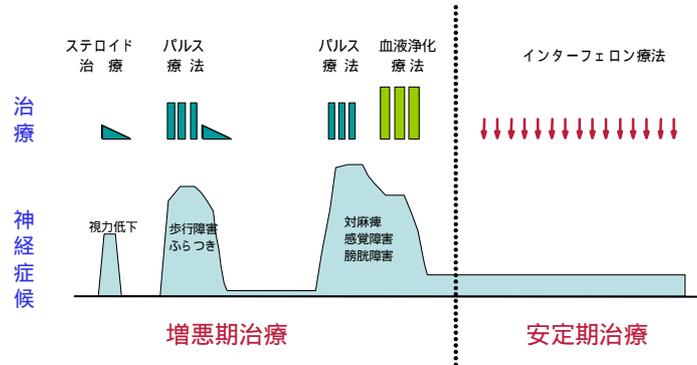


一般に、MSは再発寛解型と慢性進行型に分けられます。再発寛解型は、MS症例の約90%を占め、病初期は視力障害、ふらつき、複視などの再発を認めますが、多くは回復します。しかし、重度の運動麻痺、感覚障害を呈し治療によっても十分な回復が得られず、後遺症を残すこともあります。また10～20年と罹病期間が長くなる症例（約10%）では二次性進行型となり、車いす生活、さらには寝たきり状態になることもあります。

慢性進行型は、MSの約5%で、35～40歳頃から小脳症状あるいは痙性歩行ではじまり、明らかな再発と寛解がなく慢性に進行し20年～30年で車いす生活となるタイプです。

( 2 ) 再発寛解型MSの基本的な治療法 ( 図10 )

## 再発寛解型MSの治療



再発寛解型MSの治療は、急性増悪期と安定期治療に対するものに分けられます。急性増悪期の治療は、主に活動性の神経症候を改善するために施行するもので、ステロイド治療：経口ステロイド療法、パルス療法があり、血液浄化療法：免疫吸着療法、単純血漿交換療法など特別な装置を用いる治療。その他：対症療法として、痙縮、神経因性膀胱、発作症状、慢性疼痛などに対するものがあります。

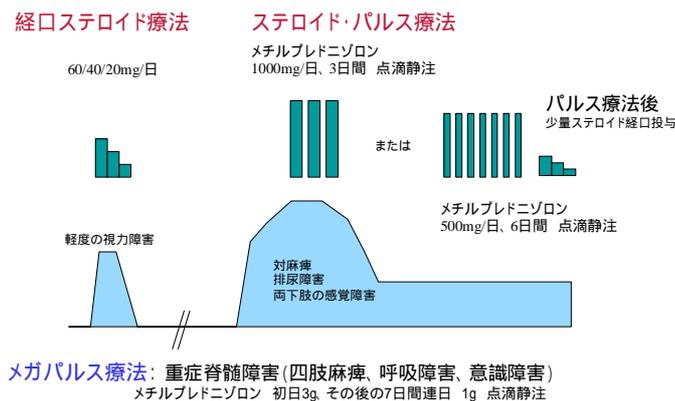
安定期の治療は、主に再発抑制、進行抑制を目的として、本邦ではインターフェロン療法（ベタフェロン、アボネックス）が用いられております。

( 3 ) 再発寛解型MSの急性増悪期の治療法

ステロイド治療 ( 図11 ): MSの急性増悪期の治療としては、ステロイド治療が最も一般的です。ステロイド治療には経口ステロイド治療、ステロイド・パルス療法があります。

## ステロイド治療

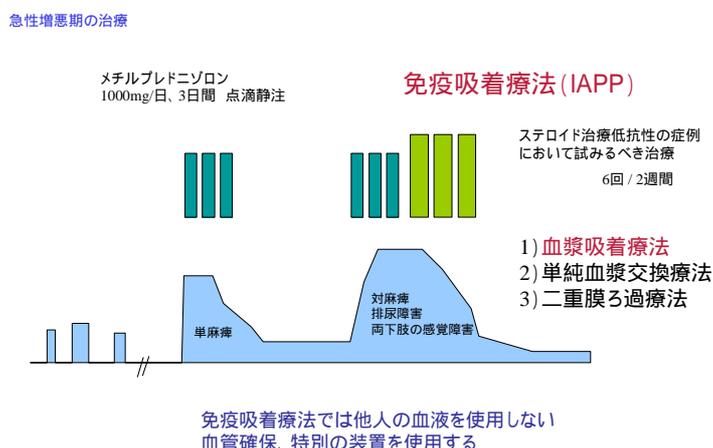
急性増悪期の治療



経口ステロイド治療は0.5mg/kg/日程度のプレドニンを経口内服する治療です。ステロイド・パルス療法はメチルプレドニゾン1,000mg/日、3日間、点滴静注する方法で、主に運動麻痺、感覚障害、排尿障害などの神経症候の急性増悪時に施行します。症例によってはメチルプレドニゾン500mg/日、6日間、点滴静注する方法も用いられます。さらに、四肢麻痺、呼吸困難、意識障害などの重症脊髄障害の症例ではメチルプレドニゾンを初日3,000mg/日、その後7日間連日1,000mg/日点滴静注する方法（メガパルス療法）も行われます。また、ステロイド・パルス療法後の後療法として少量のステロイド経口投与が行われることもあります。

血液浄化療法(図12): ステロイド治療を行っても神経症候に明らかな改善を認めない症例では血液浄化療法が行われます。血液浄化療法には(1)単純血漿交換療法(PE)、(2)二重膜ろ過療法(DFPP)、(3)血漿吸着療法(IAPP)があり、これらの治療はステロイド治療抵抗性症例において試みるべき治療で、急性増悪期の第一選択治療ではありません。

## 血液浄化療法



血液浄化療法には3種類が認められていますが、中でもIAPPは献血由来の血漿アルブミン製剤を補充することがないため、未知の病原体に感染する可能性がなく安全な治療法です。しかし、血液浄化療法はステロイド点滴治療と異なり、太い血管確保と特別な装置を必要としますので、いつでもどこでも行える治療法ではなく、特別な診療チームが必要となります。

#### (4) 再発寛解型MSの安定期の治療

安定期治療の主眼は再発抑制、進行抑制です。現在、本邦で認められている治療法はインターフェロン療法です。インターフェロン療法の詳細な適応、治療法は後に示します。

再発寛解型MSの安定期の治療としての新しい治療法：既に、インターフェロン療法は保険適応を受けていますが、近年、免疫グロブリン療法（IVIg）の治験が開始され、さらにFTY、natalizumabなどの治験が計画されています。その他の治療法として、海外ではGlatiramer acetate、mitoxantroneが認可されていますが、本邦では適応がありません。さらに開発中の治療薬では合成糖脂質、アトルバスタチン、免疫吸着療法、漢方療法などがあります。

#### (5) 慢性進行型MSの治療

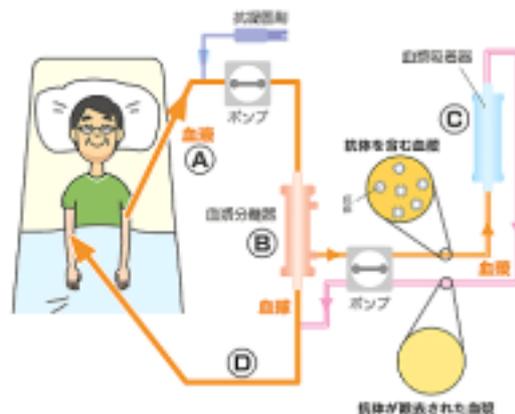
慢性進行型MSに対する有効な治療法は現在のところ確立されていません。

### 多発性硬化症に対する血液浄化療法

#### (1) 血漿吸着療法とはどんな治療法ですか（図13）

ここではMSで最も多く使用されている血漿吸着療法（IAPP）について紹介します（図13）。

#### 血漿吸着療法の方法



A : ベッドに寝ている患者さんの腕または大腿の静脈に針を刺し、血液を体の外に出す準備をします。血液はチューブを通して体外に出されます。 B : 血漿分離器で、血液を血球成分と血漿成分に分離し、血漿を血漿吸着器に送ります。 C : 血漿吸着器で、病気の原因となっている「抗体」などを吸着し、血漿から取り除きます。 D : 抗体が除去された血漿と血球成分とを一緒にして体に戻します。

吸着法としては生物学的吸着と物理学的吸着があり、主に物理学的吸着法が用いられます。トリプトファン (TR)、フェニルアラニン (PH) などの疎水性アミノ酸の疎水基を活性基として結合させるもので、活性基のもつ疎水結合、静電結合によって自己抗体などの免疫グロブリンを比較的選択的に吸着する治療法です。本邦では TR-350、PH-350 (旭メディカル) が用いられます。

( 2 ) MSに対する血液浄化療法の治療効果は再発寛解型MSと慢性進行型MSとで異なります

再発寛解型MS : Weinschenkerら ( 1999 ) は、血漿交換療法 ( PE ) はPSL大量療法が無効であった重症MSに対してPE群 8 / 11例、対照群 1 / 11例で有効であり、中等度以上の改善を認めなかった無効例に対してcross-over trialを施行したところPE群では42% ( 8 / 19例 ) に中等度以上の改善、対照群では6%のみの改善であったと報告し、血漿交換療法は急性増悪期の治療として用い、パルス療法の効果が不十分な症例において積極的に用いる治療法としています。

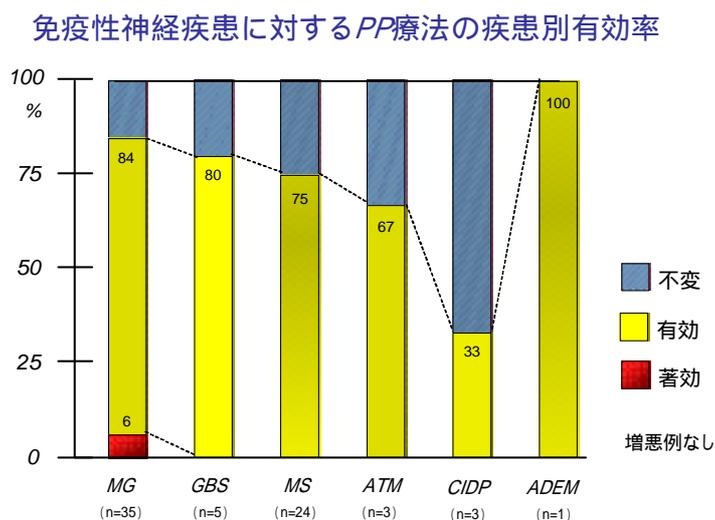
慢性進行型MS : Canadian Cooperative MS study Group ( 1991 ) では168例の慢性進行型MSを対象とし、30か月間の大規模比較対照試験を行い、CTX静注・経口PSLの併用群、PE単独治療群、Placeboとsham PE群の3群間に明らかな有意差を認めず、慢性進行型MSに対する血液交換療法は無効と結論しています。

免疫吸着療法 ( IAPP ) の有効性 : MSに対するIAPP療法に関する二重盲検試験はありません。渋谷ら ( 1985 ) は初めてMS症例に対してIAPP療法が有効であると報告し、その後、現在までに多くの有効症例の報告がありますが、Schmittら ( 1990 ) は血漿

交換療法とIAPP療法とは同等の治療効果を有することを示し、IAPPは副作用が少ないことからMSの治療としてIAPPを推奨しています。

(3) 血液浄化療法は神経内科疾患のどのような疾患に用いられ、どれくらい有効ですか(図14)。

2004年から2006年12月までの約3年間、埼玉医大総合医療センター神経内科に入院、血液浄化療法を受けた患者さんの疾病は、重症筋無力症(MG)、多発性硬化症(MS)、ギラン・バレー症候群(GBS)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、急性横断性脊髄炎(ATM)など多彩です。血液浄化療法を行う3大疾患は、MG、MS、GBSでおおよそ90%を占めます。



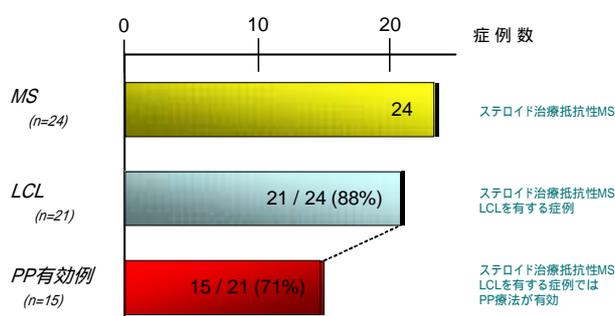
各種神経疾患に対する有効性の検討では、MG 28/35例(80%)、GBS 4/5例(80%)、MS 18/24例(75%)、ATM 2/3例(67%)、CIDP 1/3例(33%)、ADEM 1/1例(100%)で明らかな改善(著効・有効を含む)を認めます(図14)。三大疾患であるMG、MS、GBSでは70%以上の有効性を認めています。

(4) どのようなタイプのMSに血液浄化療法を用いますか。

MSの急性増悪期では、第一にパルス療法を施行しますが、ステロイド治療に抵抗

性の症例では血液浄化療法を行います。当センターでは24例のMS（ステロイド治療抵抗性）において血液浄化療法が行なれ、21 / 24例（88%）では脊髄に3椎体以上の長い病変( 図6 ) ( long cord lesion: LCL )を有し、これら症例では15 / 21例( 71% )において血液浄化療法（ここでは主にIAPP）の有効性を認めています（図15）。ステロイド治療抵抗性MSで、脊髄にLCLを有する症例では血液浄化療法が有効であることがわかります。

### MSのLCLに対するPP療法の有効性



MS 24症例のうち21症例(88%)が3椎体以上の脊髄病変(LCL: Long Cord Lesion)  
 これら症例では15 / 21例(71%)において有効、 AQP4抗体  
 その他、視神経炎1例、テント上病変を有する2例のいずれにおいても有効

最近、脊髄にLCLを有する症例ではアクアポリン-4抗体（自己抗体）を有することが報告され、血液浄化療法によりこれら抗体が除去され、神経症候が改善されるのではないかと推測されています。今後のさらなる研究が期待されます。

その他、視神経炎、テント上の大きな病巣を有する症例においても血液浄化療法は有効です。

#### (5) MSにおける血液浄化療法の適応と方法

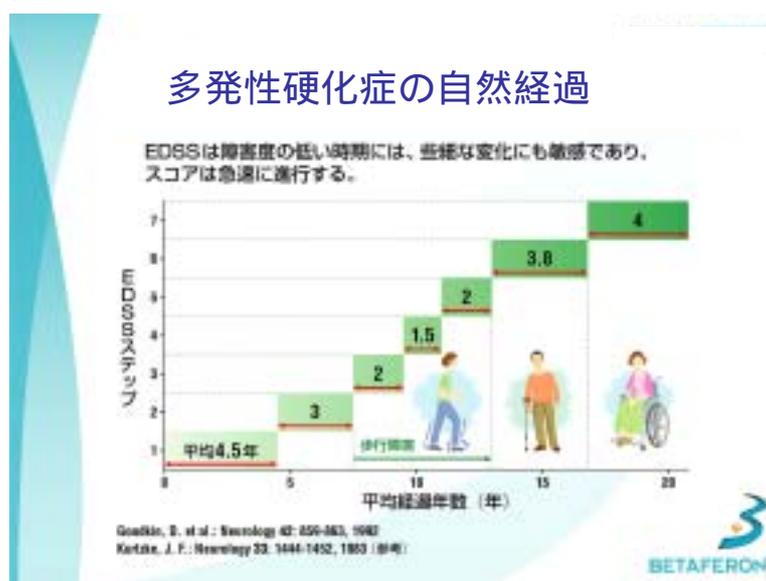
MSに対する血液浄化療法（PP）の適応と方法をまとめてみました。対象は慢性進行型MSを除き、再発寛解型MSの増悪期の症例で、合併症などによりステロイドパルス療法が使用できない症例、すでに増悪期の治療としてパルス治療を行ったが、明らかな改善を認めない症例において積極的に血液浄化療法を行うことをおすすめします。血漿交換療法（PE）と免疫吸着療法（IAPP）とも有効ですが、置換液による副作用

などを考慮しますとIAPPが第一選択とされ、IAPPが無効な場合ではPEを施行します。

MSに対する血液浄化療法の施行回数については十分なエビデンスがないのですが、2回/週以上が望ましいと考えます。本邦の保険適応では一連につき7回を限度とし、3か月間に限り施行が許されています。以上の治療を試みても効果が認められない場合は、パルス治療、免疫抑制剤との併用療法を考慮することをすすめます。

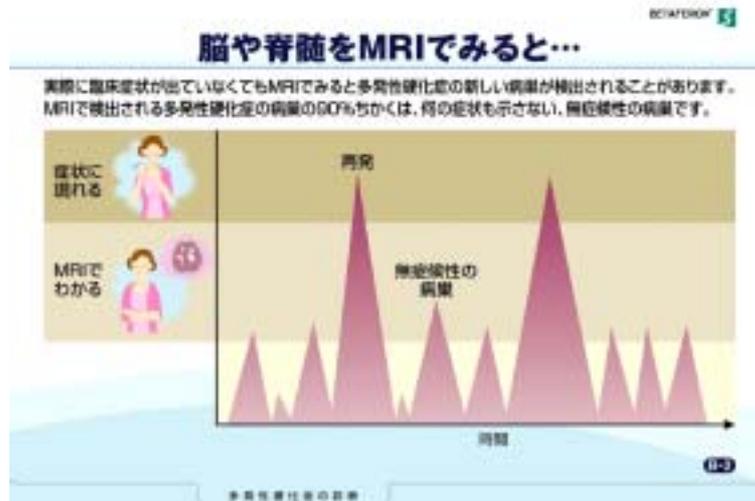
### 多発性硬化症に対するインターフェロン療法

(1) インターフェロン療法の導入以前の多発性硬化症の自然経過を示します(図16)。



横軸に経過年数を、縦軸にEDSS (MSの重症度スコア) を示します。発症初期には症状はほとんど進行しませんが、一旦その時期を過ぎると徐々に神経症候は進行し、平均20年の経過で車いす生活を余儀なくされる状態になることが分かります。

脳、脊髄をMRIで定期的に検査してみますと、実際に臨床症状がなくてもMRIで見るとMSの新しい病巣が検出されることがあります(図17)。



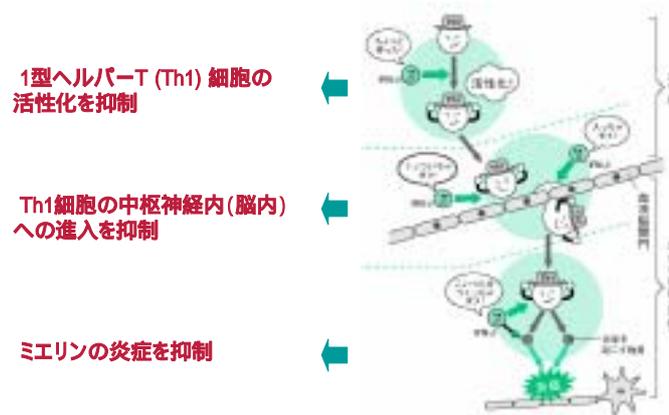
MRIで検出されるMSの病巣の90%近くは何の症状も示さない、無症候性の病巣であることが分かります。症状に現れないから再発していないのではなく、症状のある再発はMRIで認められる再発より少なく、さらに脳内では小さな再発が生じています。以上より、症状安定期においても再発抑制をすることが大切であることが分かります。

MSの治療で最も大切なことは、再発を予防し、進行を抑制して重症な神経障害にならないようにすることです。インターフェロンの早期からの治療により神経症候の重症化を防いだり、遅らせたりすることができます。

## (2) インターフェロン療法の作用機序と実際

インターフェロンの作用機序(図18): MSでは、(1)免疫系に関係する 型ヘルパーT細胞(Th1)と呼ばれる細胞が刺激され、ミエリンを破壊する免疫反応が開始されます。インターフェロンはこのTh1の活性化を抑制します。(2)活性化されたTh1は中枢神経内(脳内)に入り、他の細胞がミエリンを破壊するのを助けます。インターフェロンはTh1が脳内に入るのを抑制します。(3)MSの脳内でインターフェロンはミエリンに炎症を起こす様々な物質の産生を抑制します。抗炎症性サイトカインの産生を亢進させます。これらの作用によりMSの再発、進行を抑制するものと推察されています。

## インターフェロンの作用機序



インターフェロン療法の種類と適応:本邦で認可されているインターフェロンは、INF -1b(ベタフェロン)とINF -1a(アボネックス)があります。ベタフェロンは隔日、皮下注射。アボネックスは週1回、筋注。適応は再発寛解型MS、二次性進行型MSです。治療効果は、(1)再発頻度の減少、(2)MRI上の病巣増加抑制、(3)QOLに対する効果、(4)障害度進行の抑制が認められています。

インターフェロン(ベタフェロン)療法の治療効果を示します(図19)。MS約200症例にINF療法を施行、800万国際単位投与群(n=95)の年間再発率は、160万国際単位投与群(n=93)に比べ年間再発率を有意に低下させ、また発症2年以内での再発回数が4回以上の場合、再発回数と症状が進行するまでの期間との間に強い相関を認めであります。

## インターフェロン療法の治療効果

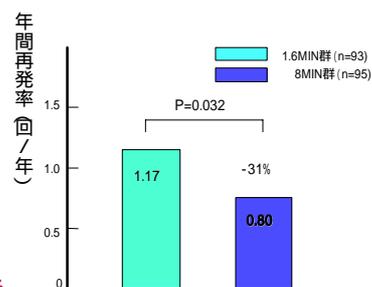
安定期の治療

ベタフェロンは再発寛解型MSの再発率を減少させる

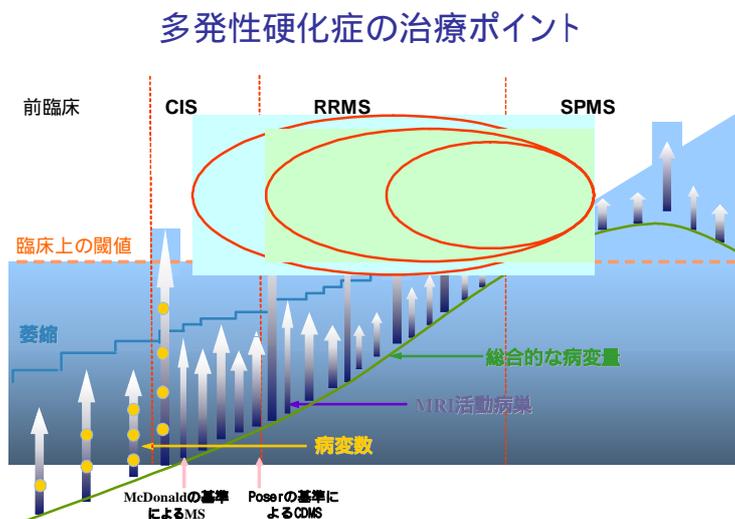
800万国際単位投与群の年間再発率は、160万国際単位投与群に比べ有意に低下

発症2年以内での再発回数が4回以上の場合、再発回数と症状が進行するまでの期間との間に強い相関を認めた

二次性進行型MSの症状進行を抑制する



(3) 多発性硬化症に対するインターフェロン治療のポイント (図20)



横軸に経過、縦軸に臨床症状を、中央の点線は臨床上の閾値、CISは1回目の神経症候のみを呈する状態、RRMSは再発寛解型MS、SPMSは二次性進行型MSを意味します。

従来、MSでは中枢神経系内に2つ以上の神経病巣を示し、Poserの診断基準を満たした時点でRRMSと診断され、その後に数回の再発を繰り返してはじめてインターフェロン治療をはじめていたのですが、MRIの活動性病巣数、病巣数はRRMSと診断された時点で既に多くの病巣を認めており、早期からの治療の必要性が指摘されています。最近ではMRIの検査によりCISの時点で、McDonald診断基準によりMSの早期診断が可能となり、早期からのインターフェロン治療が欧米で行われています。

インターフェロン治療開始前の再発回数：国際的なマーケット調査会社による2004年の集計結果によりますと、米国ではMSの治療開始時期は従来の3.8回から平均再発回数が1.8回の時点で始められていることが分かりました。EUおよび米国ともに年々IFN療法の治療時期が早まっています。

MS症例のインターフェロン使用患者数：2005年2月現在、全国のMSでは22.2%にIFNが使用されています。愛知県では39.1%、東京都では30.0%、埼玉県では23.4%において使用されています。疾患の性質、進行の程度からみてさらに多くの患者さまの治療が必要です。

## まとめ

本日は多発性硬化症の診断と治療を紹介しました。MSの治療は病型(再発寛解型、慢性進行型)、疾患活動性(急性増悪期、症状安定期)によって異なります。再発寛解型MSの急性増悪期ではステロイド治療、血液浄化療法があり、症状安定期では再発抑制、進行抑制のためにインターフェロン療法を行います。インターフェロン療法は早期導入を推奨します。一方、慢性進行型は現在まで有効な治療法がありません。

# 認知症（認知障害）

自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科

教授

植木 彰

## 介護保険申請の基礎疾患のほとんどは神経疾患

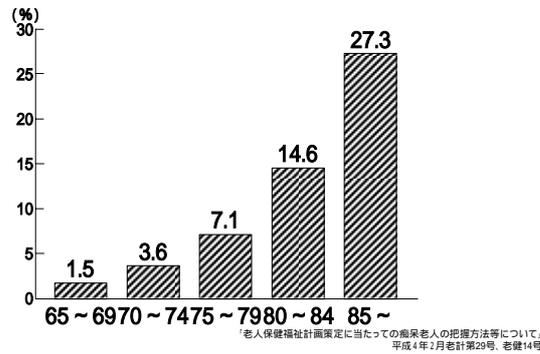
高齢社会を迎えた日本で介護保険を申請する基礎疾患のほとんどは身体障害と認知症に基づくものです。身体障害の原因としては脳卒中、骨粗しょう症、パーキンソン病があり、認知症の基礎疾患はアルツハイマー病と脳血管性認知症です。ほとんどが脳の病気に関係しています。いかに脳を守ることが重要であるかがわかります。

特に700万人とも言われる団塊世代が定年を迎え、少子高齢化がますます進む日本においては高齢者問題は最重要課題の一つになっています。

## 認知症の最大の危険因子は加齢

認知症を有する高齢者の割合は65～70歳では1.5%程度ですが、加齢とともに約5年で2倍ずつ指数関数的に増加します（図1）。85～90歳では25%と約4人に1人の割合で発症します。すなわち、加齢が認知症の最大の危険因子であることがわかります。2005年の段階では65歳以上の高齢者が2539万人で人口の13.4%を占めています。この段階でわが国の認知症患者の数は189万人と推定されています。高齢者は今後とも増え続け、国立社会保障・人口問題研究所の推定によりますと2025年には3473万人とピークに達します。この時には認知症の患者数は323万人にもなると推定されています。医療費の増大を考えますと今から対策を立てておかなければ間に合いません。

図1 痴呆を有する高齢者の割合



### 認知症の原因疾患は？

最も多いのはアルツハイマー病で60万人と推定されています。かつては日本人で最も頻度の高かった脳血管性認知症は50万人くらいですが、最近はどんどんアルツハイマー病の比率が高まっています。血圧の管理によって脳梗塞そのものが減っただけでなく、生活習慣の欧米化に伴い、欧米並みにアルツハイマー病の比率が高まってきたと考えられます。アルツハイマー病と脳血管性認知症の混合型が20万人くらいですが実際はアルツハイマー病だろうと考えられています。その他の認知症としては、幻視とパーキンソン症候群が特徴のレビー小体型認知症、性格変化が特徴的な前頭葉側頭葉型認知症があります。

### アルツハイマー病の診断

アルツハイマー型認知症の診断には肝機能検査のような便利な生物学的マーカーがありません。臨床診断が中心ですので、困難が伴います。診断基準としては米国精神医学協会のものを用いています（DSM- ）。記憶障害は絶対に必要な項目で、その他に失語、失行、失認、実行機能障害のどれかの障害に該当することです。徐々に進行し、社会生活に支障をきたすレベルの障害であることが重要です。また、改善可能な認知症、すなわちビタミン欠乏症や内分泌疾患など他の内科疾患や、パーキンソン病などの神経疾患、また硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍などの脳外科疾患などではないこと、高熱などによる一過性のせん妄状態ではないこと、うつ病

などの精神疾患ではないことが除外診断に入っています。

これらのことからわかるように、アルツハイマー病の臨床診断は基本的には除外診断なので、診断を正確にするには1回だけの診察では困難だということです。また、上記のように治る認知症もありますのであきらめずに必ず専門医を受診することが大切です。

補助検査として画像検査があります。頭部MRIの検査を行いますと、進行例では短期記憶を司る海馬や側頭葉内側面の萎縮が著明になります。しかし、病初期には萎縮がほとんど目立ちませんのでMRIだけでは早期診断は困難です。脳血流量を測るSPECTという装置では頭頂葉後部の脳血流が低下します。

### 認知症の中核症状と周辺症状

中核症状は記憶障害、見当識障害、判断力低下など認知機能そのものの障害によるもので、神経細胞の脱落による能力の喪失・低下をあらわしています。抗認知症薬と承認されるためには中核症状に有効であることが必須です。

周辺症状は妄想、幻覚、睡眠障害、興奮暴力、徘徊、抑うつなどで、残存している神経細胞による防御反応と考えられています。介護者にとっては記憶障害よりも周辺症状の方がはるかに深刻な問題になっています。周辺症状に対しては向精神薬、抗ドパミン薬、抗てんかん薬などを用いてコントロールすることができます。しかし、暴力など手に負えない問題行動が起こると入院が必要になります。

### アルツハイマー型認知症の症状と経過

もの忘れから始まることもありますが、不安・抑うつ、物事に対する興味の喪失などはっきりしない症状のこともあり、家族でも気づかないことが多くあります。

初期には記憶・記銘力障害、時間に対する失見当があらわれ、家族や職場の同僚もようやく気づくことになります。中期になりますと失語、失行、失認実行機能障害が出ます。この段階では社会生活は困難になります。また、前述の妄想、幻覚、

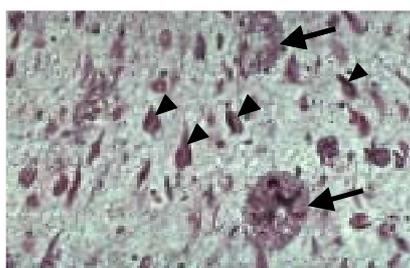
徘徊などの問題行動が最も出やすいのもこの時期です。末期になりますと人格変化、無言・無動が顕著となり、日常生活は全面的に介助を要するようになります。全経過は大体10年くらいです。

## 脳病理学

アルツハイマー病の脳病変の3つの特徴は、老人斑、細胞内に蓄積するアルツハイマー神経原線維変化、および神経細胞脱落です（図2は金沢大学医学部神経内科の山田正仁教授の提供）。老人斑にはアミロイド・蛋白、神経原線維変化には過剰にリン酸化されたタウ蛋白が蓄積していることが生化学的に明らかにされています。

図2 アルツハイマー型認知症の脳病変の特徴

老人斑:アミロイドβ蛋白 ←  
神経原線維変化:異常リン酸化タウ蛋白 ←  
神経細胞の脱落

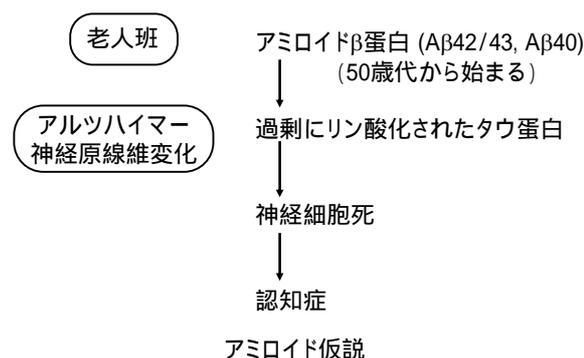


山田正仁

## アミロイド仮説

アルツハイマー病の病理過程としては、まずアミロイド・蛋白が蓄積し、次に過剰にリン酸化されたタウ蛋白が蓄積し、最後に神経細胞死に至って認知症を発症するというアミロイド仮説が最も有力です（図3）。アミロイド・蛋白の蓄積は50歳代から始まると推定されていますが、もっと早くから始まっているかもしれません。

図3 アルツハイマー病の病理過程

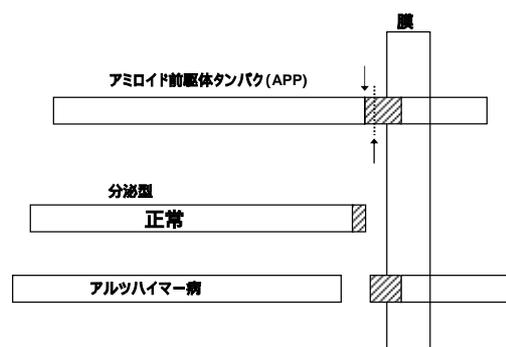


アミロイド仮説の根拠としては、老人斑はアルツハイマー病に特異的であること、アルツハイマー病の最も早い時期に出る変化であること、老人斑の分布とアルツハイマー病変の分布がほぼ一致すること、家族性アルツハイマー病遺伝子であるアミロイド前駆体タンパク（APP）やプレセニリン遺伝子（PS-1, PS-2）変異はアミロイド・蛋白産生を増強すること、アルツハイマー病の遺伝的危険因子 ApoE-4は老人斑形成を促進することなどがあげられています。

### 老人斑アミロイドの形成機序

アミロイド前駆体タンパク（APP）は750位のアミノ酸を持つ大きな膜蛋白で細胞の外側に向かって図4のように伸びています。老人斑に蓄積しているアミロイド・蛋白はAPPの膜貫通部分がベータセクレターゼとガンマセクレターゼという酵素で切り出された、アミノ酸数が40ないしは42/43の蛋白です。正常状態ではAPPはアルファセクレターゼという酵素で切り出され、水に容易に溶けます（分泌型）が、ベータセクレターゼとガンマセクレターゼで切られたアミロイド・蛋白は水にきわめて不溶です。

図4 老人斑アミロイドの形成機序



### 薬物療法の最先端研究

アミロイド仮説に従えば、アミロイドを除去したり、産生させなくすることが根本治療につながる可能性があることとなりますから、現在最先端の研究はほとんどアミロイドに集中しています。

第1は、免疫療法です。アミロイドワクチン療法とも言います。アミロイド・蛋白を産生しやすくしたマウスにアミロイド・蛋白を皮下注射すると脳のミクログリア/マクロファージが賦活化されて脳に蓄積されたアミロイド・蛋白を除去するという実験結果に基づいています。ヒトでは一部に髄膜脳炎を起こしたため注射は断念されましたが、現在経口摂取によるワクチンが開発中です。第2は、ベータセクレターゼやガンマセクレターゼの阻害薬の開発によってアミロイド・蛋白の産生を押さえようとするものです。第3は蓄積したアミロイド・蛋白を分解する薬の開発です。

どの方法も魅力的ですがそれぞれ難問もあるようです。いずれにせよ根本的な治療薬が出る日も近いのではないかと思います。

### アリセプトの効果

現在日本で唯一抗認知症薬として認可されているのが塩酸ドネペジル（アリセプト）です。ADAS-cogという認知機能検査で有効な結果が出されました。認知機能は自然経過では右下がりに悪化していきますが、アリセプトを投与すると38週までは現状を維持します。残念ながらそれ以降は自然経過に平行に低下してしまいます。

この意味ではアリセプトは症状を治す薬というよりは、進行を遅らせる薬といえます。それでも認知症に対する薬ができたことの意味は大きく、それまでは認知症はなすすべもなく放置することが多かったのですが、アリセプトのお蔭で早期介入という積極的な考え方が出てきました。

### 軽度認知機能障害 (MCI)

早期介入のためには、アルツハイマー病のように日常生活に支障が出る前に何とか診断出来ないかという問題がクローズアップされてきました。記憶だけが障害されていて他の認知機能が保たれていて日常生活に支障がない状態を軽度認知障害 (MCI) といいます。しかし、もの忘れ程度で長年経過する運の良い人は約5%程度

しかいません。大部分の患者さんはMCIの段階でも詳しく検討するとさまざまな認知機能が障害されていることが明らかになってきたのです。しかも、MCIの患者がアルツハイマー病に移行する率は年に10～15%と通常の人よりも約7倍も早いことがわかってきました。

MCIの段階でも病理学的にはすでにアルツハイマー病の病理学的変化があらわれていることがあきらかにされており、MCIはアルツハイマー病の予備軍と位置づけられるようになりました。

それでは、早期発見早期治療の考えより、MCIの段階でアリセプトを使えばよいのではないかという発想が当然出てきます。外国のデータですが3年くらいまでは効果がありそうです。しかし、その後に関しては早期介入した群としなかった群とでは認知機能に差が無くなってしまいます。なかなか一筋縄ではいきません。

### アルツハイマー病の原因遺伝子

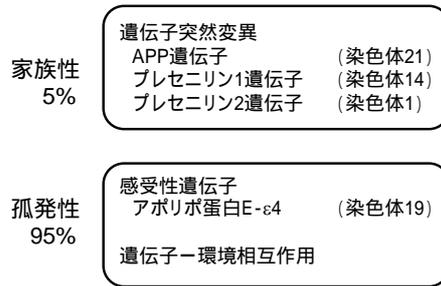
アルツハイマー病のうち遺伝性のはっきりした家族性は多く見積もっても5%程度と考えられ、残りのほとんどは孤発性です。遺伝子に突然変異があると必ず発症しますので決定因子とも呼ばれます。

これに対して孤発性の場合には原因遺伝子は見つかっていません。アルツハイマー病になりやすくなるアポリポ蛋白E-4という遺伝子型がわかっているだけです。このような遺伝子は感受性遺伝子または遺伝的素因と呼ばれます。現在のところ、孤発性アルツハイマー病は複数の遺伝的素因と環境因子とが複雑に絡み合いながら発症に関係するのだろうと考えられています。

孤発性アルツハイマー病の発症に環境因子（後天的因子）が関係していることは移民の研究などで明らかにされてきています。遺伝的背景が同じ人種で住む環境が例えば米国とアフリカなどのように違う場合に、アルツハイマー病の発症頻度は米国在住の方が2倍以上高いことが報告されています。後天的因子の影響が強いほど介入への期待が高まることを意味します。

図5

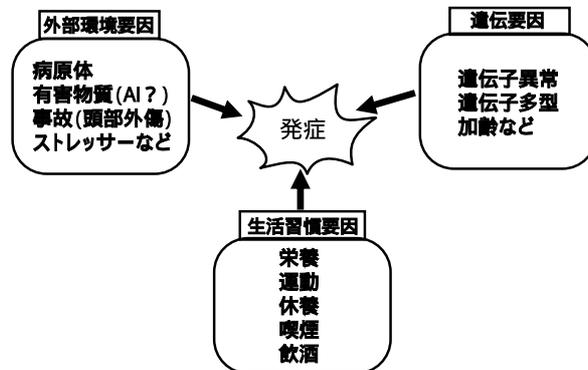
アルツハイマー病の原因



生活習慣病の発症に関連する3要因

がん、脳卒中、心筋梗塞など多くの生活習慣病の発症要因としては図6のように、遺伝的要因、外部環境要因、生活習慣要因が複数関係します。同様なことがアルツハイマー病の発症にもあてはまることが明らかにされてきました。これまでは遺伝子の研究が中心でしたが、最近は栄養、運動、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣（ライフスタイル）に関心が集まっています。ライフスタイルならば積極的に変えることによって予防につながる可能性に期待が集まっているからです。

図6 生活習慣病の3要因



アルツハイマー病の危険因子と防御因子

アルツハイマー病の最大の危険因子は老化です。その他の危険因子として頭部外傷、低教育歴、社会的交流の不足、運動不足、喫煙、過量の飲酒が知られています。高脂血症、糖尿病など心血管系の危険因子がアルツハイマー病の危険因子でもあることが多くの疫学研究の結果明らかにされ、アルツハイマー病が急に身近なものになってきました。これまでの結果では、中年期から老年期にかけての肥満、高血圧、

糖尿病、老年期の心疾患、高インスリン血症、メタボリックシンドローム、高ホモシステイン血症、また中年期の高コレステロール血症があげられています。つまり、動脈硬化と共通の病態がアルツハイマー病の基礎にあることがわかってきたのです。

一方、防御因子としては運動のほかに豊富な社会的交流、適度な運動や知的刺激を伴う余暇活動などがあげられています。

### 食事・栄養因子

最近、アルツハイマー病の発症に関連する食事因子がかなり詳しく調べられてきました。脳の病気に食事が関与するというのは一見とっぴに聞こえますが、前述のようにアルツハイマー病にも心血管系の危険因子が関係することになれば食事や運動が関与することは理解できます。

まず、危険な食事因子としては、カロリー摂取過剰、総脂肪や飽和脂肪酸の摂取過剰、トランス型不飽和脂肪酸やコレステロールの摂取過剰、逆にビタミンEや葉酸の摂取低下などがあげられています。

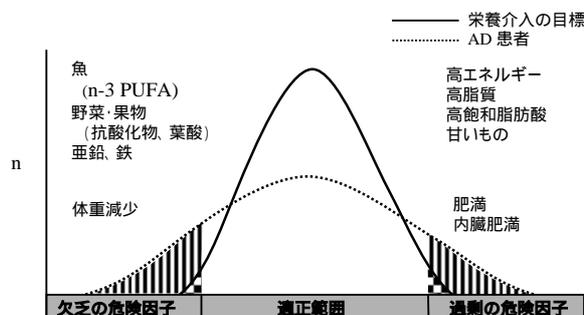
一方、防御因子としては食品由来のビタミンC、ビタミンE、葉酸の高摂取、魚（n-3系多価不飽和酸脂肪）の高摂取、地中海風食事などが上げられています。ここでわざわざ食品由来のとことわっている理由は、ビタミンCやビタミンEのサプリメントでは効果がないことが報告されているからです。やはり食事が最も基本になるのです。食生活を見直さないで一部のサプリメントのみアンバランスに大量に摂ると却って危険なので注意しましょう。

### 目に見えにくい欠乏型に注意

図7はこれまでに報告された食事因子をまとめたものです。過剰の危険因子と、欠乏の危険因子があることに注意してください。どちらも重要です。これまで欧米から主として報告されているエネルギー摂取過剰や飽和脂肪酸、総脂肪の摂取過剰などは必ずしも日本人には当てはまりません。むしろ、日本人の場合には欠乏型の

方が多く、特に、75歳以降の後期高齢者の場合にはあまり極端に食事制限を行わず、肉も含めてできる限り多種類の食品を摂取する必要があります。まず生活が楽しくなければなりません。

図7 アルツハイマー病患者と食事栄養



後期高齢者では欠乏の方が重要になる

### 高齢者の栄養状態、陥りやすい食行動

高齢者では単調な食事内容の繰り返しから偏食や食欲不振（小食）になり、低栄養に陥りやすいのです。また、食事を作るのが困難な場合や面倒な場合にも次第にエネルギーのほとんどを甘い菓子類、ケーキなどに頼るようになってしまいます。

この結果、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロテンなどの抗酸化物の欠乏、ビタミンB6、B12、葉酸などの不足によって動脈硬化の原因となる高ホモシステイン血症が起きやすくなっている、亜鉛、鉄などのミネラルの不足が起こってくるのです。一方、脂質に関しては総脂質、飽和脂肪酸の摂取が高くなってきます。また、健康に良いからといって牛乳を大量に飲んでいる患者さんがいますが、脂質の摂取過剰になってしまいます。

### 野菜の重要性

野菜と果物はアルツハイマー病を予防する食品の中では最も重要な食品です。野菜にはビタミンC、ビタミンE、ベータカロテンなどの抗酸化ビタミン、および葉酸が多いため動脈硬化の原因となる高ホモシステイン血症を予防する作用があります。先ほどの高齢者の陥りやすい食事のまさに逆作用をもっていることがわかりま

す。なお、アルツハイマー病の進行を遅らせる作用は緑黄色野菜の方が果物よりもすぐれていることがわかっています。ビタミンの量の違い、果物の中の問題などが関係していると思われます。

老化はアルツハイマー病の最大の危険因子です。老化の原因である酸化ストレスはアルツハイマー病だけでなく、がん、脳梗塞、黄斑変性症など老化に関係しているすべての疾患に関連しています。フリーラジカルによる酸化ストレスは遺伝子、蛋白、脂質（過酸化脂質）の酸化を起こします。

図8は抗酸化物の種類とそれらを含む野菜を示しています。これを参考に積極的に食べるようにしましょう。

#### 図8 抗酸化物を含む食品

**βカロテン:** ケール(チリメンキャベツ)、ニンジン、ブロッコリ、ホウレンソウ

**フラボノイド:** ツルコケモモ、緑茶、紅茶、豆類

**ビタミンC:** かんきつ類、キウイ、芽キャベツ、ブロッコリ、キャベツ

**ビタミンE:** 穀物、ナッツ、ミルク、卵黄

#### 効果的な野菜の摂り方

1日あたり必要な野菜は350グラムで、そのうち1/3(120グラム)は緑黄色野菜である必要があります。しかし、高齢者だけの家庭ではこれだけの野菜を毎日購入したり料理することは必ずしも容易ではありません。

幸いなことに、野菜ジュースでもアルツハイマー病が予防されることが報告されています。私たちは野菜を中心にした市販のジュースを毎日2本(400ミリリットル)飲むことをお勧めしています。そのうちの1本は豆乳でもよいと思います。

#### 魚によるアルツハイマー病の予防

野菜と並んで魚にもアルツハイマー病の予防効果が報告されています。日本

人では1日約90グラムの魚を食べますが、欧米人ではわずか18.5グラム程度の摂取でも予防効果があると報告されています。また、フランスの研究では毎日1回食べる群が最もアルツハイマー病になりにくいとされています。

魚油にはドコサヘキサエン酸（DHA）やエイコサペンタエン酸（EPA）などのn-3系多価不飽和脂肪酸が多く含まれます。EPAには抗炎症作用、抗不整脈作用、抗血小板凝集能亢進作用、抗動脈硬化作用、血清脂質の改善作用などがあり、血管系を通じてADを予防すると推定されています。DHAの場合には直接脳に対する作用もあります。

肉に多く含まれるのがn-6系多価不飽和脂肪酸で、生物活性としてはn-3系多価不飽和脂肪酸と逆の作用を持ちますが、日本人の場合には欧米人と比較して肉の摂取量はきわめて低いので、極端に過剰摂取を行わない限り危険ということはありません。良質なたんぱく質やビタミンB群の供給源という意味では肉の摂取も必要で、前述したように特に後期高齢者にとっては肉も必要です。

### 食べすぎに注意

動物実験ではエネルギー制限（約60%に）を行うと寿命が長くなることが知られています。エネルギーの摂取過剰は酸化ストレスを増加させることから、糖尿病、高血圧、だけでなくがんの予防にも腹八分目が推奨されています。酸素が燃えるとそのうち2%程度は活性酸素となります。残念ながら、生体が本来持っているフリーラジカルへの防御機構は脳では弱いのです。その意味でもやはり緑黄色野菜の摂取が欠かせません。

しかし、欠乏の危険因子の項で説明したとおり、高齢者の認知機能の維持には極端な制限は却って危険のようです。われわれの縦断的調査では認知機能を維持する群はまんべんなくよく食べています。

## 甘いものの過剰摂取を抑えましょう

糖尿病がアルツハイマー病の危険因子であることが多くの疫学調査の結果明らかにされています。また、血糖を下げる作用のインスリンが過剰に分泌されてしまう高インスリン血症がアルツハイマー病に高頻度に見られることもわかってきました。過剰なインスリンは脳にとっては却って害があるのではないかと考えられています。糖尿病を起こさないように、あるいは過剰なインスリン分泌を抑えるためにも甘いもの、特に精製された砂糖の過剰摂取を抑えましょう。

脳は特殊な臓器です。脳重量は体重の2～3%に過ぎませんが、消費エネルギーは総エネルギーの20%も使ってしまいます。しかも、脳はブドウ糖だけしかエネルギー源として利用できず、脂肪や蛋白を燃やすことは出来ません。ブドウ糖が重要だからといって甘いものだけで補っていると危険なのです。

## 水分の補給

私たちは以上をまとめて、「食事で防ぐ脳の病気 - 5つのポイント - 」として図9のような簡単な目標を作っています。この中でまだ説明していなかったのが水です。栄養というとビタミン、ミネラルなどを思い浮かべ、水のことを忘れがちですが、ある意味では水が最も重要かもしれません。

高齢者では脱水傾向になっているひが多く見られます。トイレに頻回に行くこと嫌って自主規制してしまうことが多いのです。脱水は脳梗塞の危険因子になっています。米国の研究ではアミロイド・蛋白が蓄積している段階でまだ臨床的には認知症が出ていない場合でも、小さな脳梗塞が加わるだけで認知症が表面化するとデータが報告されています。出来る限り脳梗塞を防ぐことが認知症の予防につながるのです。

図9 食事で防ぐ脳の病気  
—5つのポイント—



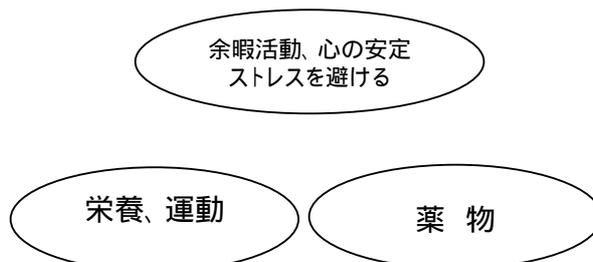
### お酒について

過剰な飲酒は認知機能を低下させます。面白いことに、グラス2～3杯程度の量のワイン、ビールなどが最もアルツハイマー病の発症を低くし、全く飲まない場合には少し危険度が高まるとの報告があります。お酒の好きなひとには朗報ですが、だからといって今まで飲めないひとが無理をして飲む必要はありません。

### アルツハイマー病に対する総合的取り組み

アルツハイマー病への取り組みは図10のように栄養や運動だけでなく、余暇活動、心の安定、ストレスを避けるなどの精神的な健康の維持も重要です。さらには薬物の助けなど、総合的な取り組みが必要で、どれかひとつだけでは今のところ完全なものはありません。

図10 アルツハイマー病に対する総合的取り組み  
Integrated treatment approach, Combination therapy



本講演ではアルツハイマー病の予防を中心にお話しましたが、健康なライフスタイルを維持することはすでにアルツハイマー病になってしまったひとに対しても有効であることがわかってきています。毎日30分の散歩を欠かさないこと、食事指導を良く守ることによって認知機能が2年間以上維持することが明らかにされてきていますし、私たちの患者さんの中には良くなってきた例もあります。あきらめないことと、家族の絶対的な協力が欠かせません。

# パーキンソン病と関連疾患

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 神経内科

准教授

森 秀生

## パーキンソン病と関連疾患

### (1) パーキンソン病の症状

パーキンソン病は運動の障害をきたす疾患で4つの主な症状からなっています。それは振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害です。振戦というのは震えのことです。手足に震えがみられますが、パーキンソン病の患者さんの震えは特徴があり、静止時振戦といって手足を膝の上に置いているなどに見られます。震えは規則的に1秒間に4から6回ぐらいの頻度で見られます。こういう震えを見れば、まず私どもはパーキンソン病ではないかと疑うぐらい特徴的です。

2つ目の無動は、動きがゆっくりになることです。手足の身振りも少なくなってじっと座っているようになります。寝た位置から起き上がるのも動作がゆっくりになったりします。時には寝返りが難しくなったりもします。それから、パーキンソン病の患者さんで表情が少なくなることがありますが、それも「無動」の一種と考えられています。そういう表情が少なくなった表情を「仮面様顔貌」と言うことがあります。それから、話し声が小声になってきます。これも、「無動」の1つと考えられています。

3つ目は、「筋強剛」と言って筋肉が硬くなります。これは患者さん自身が感じることは少ないのですが、診察で患者さんをリラックスさせて手を曲げたり伸ばしたりすると、普通の人だとそう硬くはありませんが、パーキンソン病の患者さんは硬さをそのときに感じます。そういうのを、筋強剛と言います。

4つ目は、「姿勢反射障害」、これは平たく言うとバランスが悪くなることです。具体的には、歩いているときに倒れやすくなる。姿勢反射障害はパーキンソン病で進んだ段階で出てきます。

こういう症状のために、パーキンソン病の患者さんというのは歩行障害、特徴的な姿勢を示します。その歩行を、小刻み歩行とか、すり足歩行と言います。歩幅が狭くなります。足があまり持ち上がらなくなる。足がすくんでしまう。体も前かがみになります。

## (2) パーキンソン病の頻度

パーキンソン病の患者さんは日本ではだいたい人口10万人に対して100人の割りでみられると言われています。これは1,000人に対して1人です。これは、赤ちゃんからお年寄りまで入れて1,000人に対して1人ということです。パーキンソン病は中高年に多い病気なので欧米では60歳以上に限ると100人に1人と言われています。

## (3) 発症年齢

発症年齢は50歳後半から60歳前半がピークで、先ほど述べたように中高年に多い病気ですが、中には30歳代での発症もみられます。40歳以下で発症した場合「若年性パーキンソン病」と呼ばれることもあります。

## (4) パーキンソン症候群

パーキンソン病と似た症状を示す病気が幾つかありますが、そういうのをまとめて「パーキンソン症候群」と言います(表1)。

## 表1 パーキンソン症候群

薬剤性パーキンソン症候群  
脳血管性パーキンソン症候群  
正常圧水頭症  
進行性核上性麻痺  
大脳皮質基底核変性症  
多系統萎縮症  
など

### a) 薬剤性パーキンソン症候群

薬剤で起こるパーキンソン症候群は特に抗精神病薬で見られやすい。この中でスルピリドというお薬は「ドグマチール」という商品名で売られていますが、胃潰瘍とか、食欲低下などでもわりとよく使われます。ご高齢の方でこれを飲まれるとパーキンソンと似たような症状、動きにくくなったりすることがありますので、注意をしたほうがいいです。

それから、割と多いものとして脳血管性パーキンソン症候群があります。これは脳の動脈硬化がもとで脳の血液の循環がわるくなっておこるものです。これはCTやMRIで診断することができます（図1）。

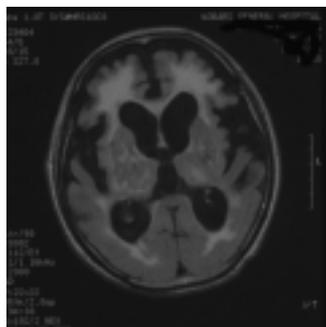


図1. 脳血管性パーキンソン症候群 の頭部MRI

#### b)特発性正常圧水頭症

これは3つの特徴的な症状が見られます。一つは歩行障害、二つ目は認知機能の低下、三つ目は尿失禁です。これも、CTで見ると脳室というところに髄液という水が溜まっていますが、髄液は流れて、最後には脳の表面にある膜から吸収されるのです。特発性正常圧水頭症では髄液の吸収が悪くなります。そうすると脳室が大きくなってしまいます。手術でチューブを入れて、髄液の流れをつくってやると症状が改善します。

#### c)進行性核上性麻痺

パーキンソン病では進行するとバランスが悪くなるということを述べましたが、この病気ときは初期からバランスが悪くなって転びやすくなります。

それからもう1つ、目の動きが特に下を向くのが動きにくくなります。次第に他の方向への目の動きも悪くなって目を動かさなくなります。進行性核上性麻痺ではパーキンソン病と比べて薬が効きにくく進行が早いです。またパーキンソン病よりも、脳のやられる範囲が広いです。

#### d)大脳皮質基底核変性症

これは片側から症状がでて、片側の手足が使いづらいということが起きてきます。非常に左右差がはっきりして、右なら右から症状が出てしばらく右が非常に使いづらくて徐々に徐々に進行していきます。この病気の場合も、パーキンソン病に比べて割と脳の広い場所がやられてきます。

#### e)多系統萎縮症

多系統萎縮症というのもやはり進行性の病気ですが、この場合は自律神経障害とって立ちくらみとか、起立性低血圧とって立つと血圧が下がってしまって立ちくらみになる。あるいは、尿失禁の症状がみられことがあります。また小脳がやられるときもあります。特に、小脳というところが先にやられるとふらつきが目だってきます。多系統萎縮症ではMRIを撮ると、特徴的な所見があって、MRIによってこの病気が診断できます。進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症、それに

多系統萎縮症はパーキンソン病と同じように原因がよくわかっていなくて、徐々に進む病気で「変性疾患」と呼ばれる病気の一つです。またこの3つの病気は国の「特定疾患」という制度でパーキンソン病とともに指定されています。

#### (5) パーキンソン病の脳の変化

パーキンソン病というのは脳の病気であるわけですが、脳のどこがやられるかというと、脳の黒質というところが主にやられます。黒質というのは、脳の中心のところに脳幹がありますが、脳幹は脳と脊髄をつないでいます。脳幹の上のところに中脳がありますが、そこに黒質があります。この黒質は、大脳基底核という部位と繋がっています。大脳基底核というのは、脳の奥のほうにある神経細胞です。特に大脳基底核の中の線条体と、まずつながっています。黒質とか大脳基底核というのは、運動をスムーズにするような働きをしています。だから、黒質がやられるとこの運動が障害されてくるというのがパーキンソン病です。

パーキンソン病の中脳黒質をもうちょっとよく見てみると、中脳というのは脳の中心部になります。どうして「黒質」と言うかということ、目で見ると黒っぽく見えるからです。これは黒質の神経細胞が、メラニンという黒い色素を持っていることによります。パーキンソン病の患者さんではこの黒質の神経細胞が少なくなるため黒い色が落ちてしまいます。

それからもう1つ、パーキンソン病の患者さんの脳の神経細胞を顕微鏡で見ると、レビー小体という赤い玉みたいなのがたまっています。このレビー小体というのはパーキンソン病に特徴的だと言われていますが、これはどういうものからできているのだろうかというのは長い間わかりませんでした。10年ぐらい前に「 $\alpha$ -シヌクレイン」という蛋白からできていることがわかりました。

先ほど、黒質がやられて黒質と線条体が連絡しているということを述べましたが、この連絡はドパミンという物質が担っています(図2)。

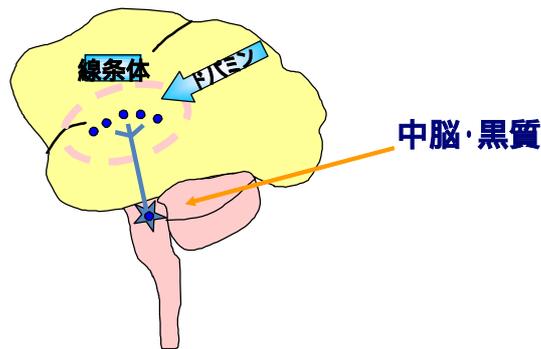


図2 中脳にある黒質は線条体に線維を送っていてドパミンという物質を線条体に出すことによって情報を伝えている。

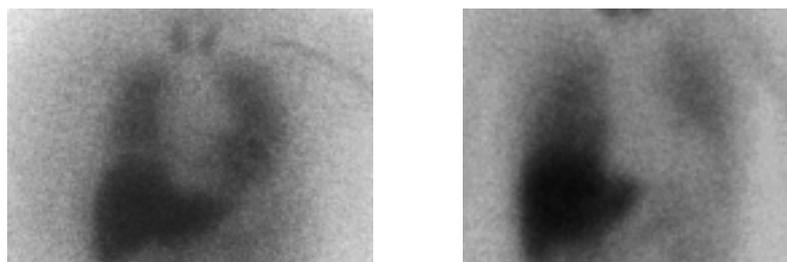
このドパミンは黒質でつくられて、黒質の線維の末端から放出されて線条体の細胞に受け取って情報が伝わるわけです。パーキンソン病の患者さんでは黒質がやられてしまいますから、ドパミンという物質が足りなくなります。これが、パーキンソン病の症状を出す1つのポイントです。

要するに、パーキンソン病はドパミンというガソリンが足りなくなった状態だと考えられます。後でお話しますが、ドパミンという物質を補うために、そのもとになる「エルドopa」を投与するのが治療の基本になります。ドパミンが足りないののでドパミンを投与すればいいのですが、ドパミンを投与しても脳の中に入っていきません。その前の段階のエルドopaを投与すると、脳の中でドパミンになってドパミンを補充します。

#### (6) パーキンソン病の診断

パーキンソン病の診断は先に述べた4大症状がみられるかなどの症状とその経過に基づいてなされます。またエルドopaが効くかどうかも参考になります。診断のための検査としては血液検査では変化が出るものはなく、血液検査では診断はできません。脳の画像検査であるCT, MRIも変化がみられません。CT, MRIはパーキンソン症候群では変化がみられることが多いので、パーキンソン症候群と区別するために行います。それではパーキンソン病の診断に直接役立つ検査はないかと

いうと、いくつかあります。最近日常の診療にも利用されているもので「M I B G 心筋シンチグラフィー」という検査があります。これは、静脈からアイソトープをつけたM I B Gという物質を注射すると、心臓にある交感神経に取り込まれて心臓の影が映ります（図3）。



**正常**

**パーキンソン病**

図3  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィー

ところが、パーキンソン病の患者さんだと心臓の交感神経が落ちてM I B Gという物質は取り込まれなくて心臓の影が出てきません。だからといって、パーキンソン病の患者さんの心臓の働きが悪くなることはありません。

パーキンソン病かどうか診断に迷うときに行うことがあります。

#### （7）パーキンソン病の進行度

パーキンソン病は進行性の病気で進行の度合い程度がいろいろあってその程度を表すのに「ヤールの重症度分類」というのがあります（表2）。

**表2 ヤールの重症度分類**

---

ステージ 1	症状が一侧のみ
ステージ 2	症状が両側
ステージ 3	姿勢保持障害がみられる (倒れやすくなる)
ステージ 4	歩行は介助なしである程度はできる
ステージ 5	介助なしには歩けない

---

これはステージ1からステージ5まで分かれています。この分類は割とよく知られています。国の制度で「特定疾患」というのがあります。特定疾患の補助を国が助成するには、パーキンソン病では「ステージ3」で、生活機能障害度2以上だと特定疾患の医療補助の対象になるという国の決まりがあります。ヤールの重症度分類のステージ1というのは症状が片側だけです。ステージ2というのは症状が両方、要するに、最初的时候は右なら右の手足に症状があるけれども、もう少し進むと両方に見られる。「ステージ3」というのは、さっき言いましたバランスが悪くなるという姿勢反射障害が見られます。だから、パーキンソン病の患者さんというのは最初からこのバランスが悪くなるのではなくて、「ステージ4」だと、歩行が1人だとちょっと大変である。「ステージ5」だと、歩くのに介助が必要な段階です。

「ステージ3」というのは1つの区切りですが、病気になってどのくらい経ってから「ステージ3」になるのかは、うちの教室で1,700人の患者さんで調べたものですが、全体の男性・女性で分けていますが、全体の率で見ると、大体半分ぐらいの方が「ステージ3」になるのが13年くらい経ってからです。これは薬が一番効いた状態で見ているわけですが、思ったよりもそんなにどんどん進みません。20年くらい経っても、まだ4割ぐらいの人は状態が「ステージ3」までいきません。

#### (8) パーキンソン病の治療

パーキンソン病の治療の中心はお薬です。いまの薬は症状を軽くするためのもので、病気の進行を抑えるとか治すのではありません。パーキンソン病のお薬というのは、大きく分けるとエルドパ薬と、ドパミンアゴニスト(ドパミン受容体刺激薬)と、それ以外の薬があります(表3)。

表3 パーキンソン病の治療薬

<p><b>エルドパ製剤</b></p> <p>(+カルビドパ)      (+ベンゼラジド)  メネシット          イーシー・ドーパール  ネオドバストン      ネオドバゾール  マドパー</p>	<p><b>MAO-B阻害薬</b></p> <p>エフピー</p> <p>塩酸アマンタジン  シンメトレル</p> <p>抗コリン薬  アーテン</p> <p>ナルアドレナリン製剤  ドプス</p>								
<p><b>ドパミン アゴニスト  (ドパミン受容体刺激薬)</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">麦角系</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">非麦角系</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">パーロデル</td> <td style="padding: 2px;">ドミン</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">ベルマックス</td> <td style="padding: 2px;">ピ・シフロール</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">カバサール</td> <td style="padding: 2px;">レキップ</td> </tr> </tbody> </table>	麦角系	非麦角系	パーロデル	ドミン	ベルマックス	ピ・シフロール	カバサール	レキップ	
麦角系	非麦角系								
パーロデル	ドミン								
ベルマックス	ピ・シフロール								
カバサール	レキップ								

これだけたくさんあるわけですが、基本的に大事なものはエルドパ薬とドパミンアゴニストという薬と、あと最近今年になって発売されたコムト阻害剤、この辺の種類を抑えておけばまず間違いないと思います。

先に述べたように、パーキンソン病というのはドパミンというガソリンが足りなくなった状態です。そのドパミンを補うためにエルドパを投与するのがパーキンソン病のお薬の基本になります。エルドパは切れ味がいい薬です。最近のエルドパ薬は、吸収をよくする薬が加わっています。1つはカルビドパという吸収をよくする薬が加わっている群 それにはメネシットとかネオドーパストンというお薬があります。もう1つは、ベンゼラジドという吸収をよくする薬が加わっているものがあります。それはイーシー・ドーパールとかネオドーパゾールとかマドーパとかです。もう1つの重要な群がドパミンアゴニストです。これはエルドパと似たような作用をします。切れ味という点では、エルドパに比べるとちょっと劣ります。その中にも2つの系統があって、麦角系と非麦角系があります。麦角系の中にはパーロデルとかベルマックスとかカバサールがあります。非麦角系にはドミン、ピ・シフロール、レキップがあります。

その他に、パーキンソンの薬といってエフピーとかシンメトレルとかドプスとかアーテンとかがあります。

**表4 各製剤の特徴**

種類	効果	治療域までに要する期間
エルドパ製剤	著明	2-5週
ドパミンアゴニスト	中等度	4-8週
塩酸アマントジン	軽度	直ぐに～数週
マオ B阻害薬	軽度	直ぐに
抗コリン薬	軽度	1-3週
ドロキシドパ	軽度	

7

これだけ薬もいろいろあるわけですが、特徴を簡単にみてみますと(表4)先ほど述べたようにエルドパの効果が一番はっきりします。ドパミンアゴニストはその次ぐらいで、あとの薬はもうちょっと軽くなります。それから、ドパミンアゴニストは治療域までゆっくりと増量していきますのでそこまでいくのに時間がかかります。

#### (9) パーキンソン病薬の長期服用にみられる問題点

##### ウェアリング オフとジスキネジア

エルドパが一番効果があらわれる薬ですが、エルドパを長く飲んでいるといろいろと問題が出ることがあります。それは「ウェアリング オフ」と「ジスキネジア」とよばれるものです。

最初は、このエルドパ薬で例えばメネシットというお薬を1日3回、飲みます。そうすると、最初のころは1日中効いているのですが(図4a)これが、5年とか10年とか経ってくると、効いている時間が3時間とか4時間とかになってきます。要するに、メネシットを飲んで効いてくるけれども、3時間ぐらいすると薬が切れてきて動きにくくなってしまふ(図4b)。そしてまたメネシットを飲むと動けるよ

うになるが3時間ぐらいすると薬が切れてしまう。これが 「ウェアリング オフ」  
です。

図4 a エルドバが一定に効いている状態

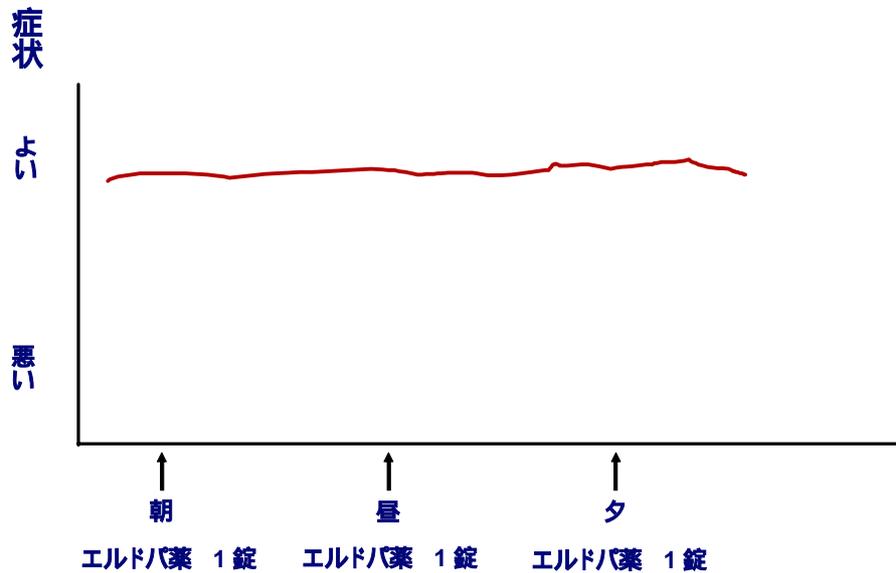
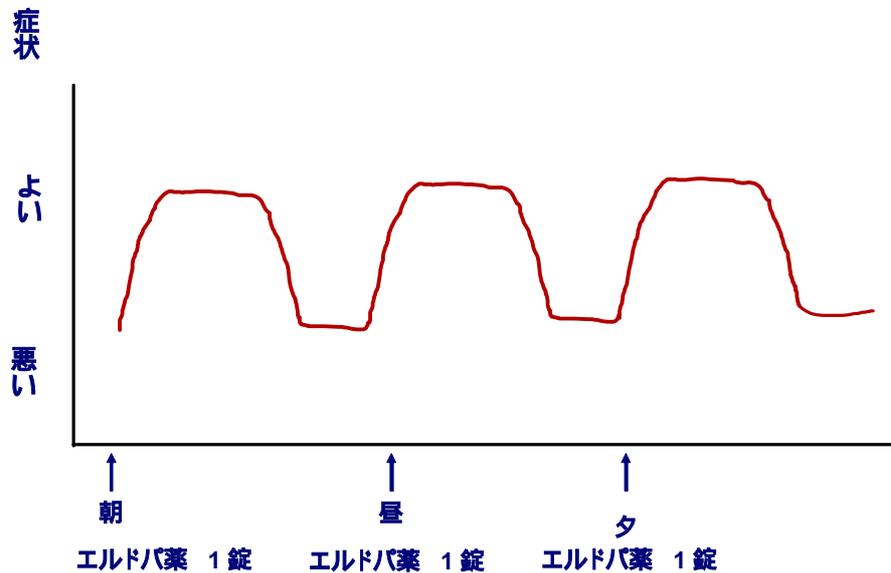


図4 b ウェアリング オフ



では、ウェアリング オフが出たときどうすればいいかというと、1つはエル  
ドバを頻回に飲む。または、ドパミンアゴニストを使っていく。あるいは、コムタ  
ンという新しい薬を飲む。途切れる前にメネシットを追加します。そうすると、切  
れそうになるのがまた飲んで持ち上がって、平均的に効いてくる、これが1つの手

です。それから、アゴニストを投与するというのは、ウェアリング オフがあったときにアゴニストというのは全体的に持ちあげるという感じです。それによって、オフの切れている時間の症状を軽くするというのもう1つの手です。

それから最近、欧米では何年か前に出ていますが、日本では商品名「コムタン」という名前です。だされたお薬があります(一般名はエンタカポン)。これを使うというのが3つ目の手です。エルドパ製剤というのは脳に行く前に結構分解されて壊れていきます。一部だけが脳にいった効くわけです。この分解するのを、さっきはメネシットとかマドパーとかいうお薬は吸収をよくするお薬が入っているということをお話ししましたが、その場合はエルドパを分解する酵素「ドパ脱炭酸酵素(DDC)」を抑えるわけです。コムタンの場合はもう一方のエルドパを分解する酵素である「コムト」の働きを抑えます。「コムト」の働きをブロックして、脳にエルドパをいっぱい行きやすくするのがコムタンというお薬です。普通だと、このエルドパの血液中の濃度は割と早く下がってしまいますが、コムタンというお薬を飲むことで血液の中のエルドパが下がるスピードが緩やかになります。コムタンというお薬は、注意点としては単独ではパーキンソンに効く作用はありません。必ずそのエルドパと一緒に飲む必要があります。だからエルドパを3回飲んでいけば、3回飲む。6回飲んでいけば、6回飲むとか一緒に飲むことが大事です。

もう1つ長期服用時にみられる問題点は、「ジスキネジア」です。これは体がクネクネと勝手に動いてしまうことをいいます。ジスキネジアはどういうときに起こるかという、ウェアリング オフは体の中のエルドパの濃度が下がっているときにおこりますが、ジスキネジアは反対にエルドパの濃度が高くなってピークに達したときにみられることが多いです。ジスキネジアは体に対して薬が効きすぎていると考えられます。若い人とご高齢の人と見ると、若くしてパーキンソン病を発症したほうがジスキネジアは出やすいです。

ジスキネジアは軽ければ放っておいてもいいですが、強くなりますと動作をするのに支障になってきます。ジスキネジアを減らすにはどうしたらいいかというと、

「エフピー」とか「コムタン」を飲んでいれば中止する、あるいは、それでもダメだったらエルドパを減量するという手順がしめされています。大事なのは振戦、震えとジスキネジアというのは違うということです。というのは振戦であればパーキンソンの症状ですから、薬を増やすということになります。ジスキネジアであれば、薬が体に対して多いので薬を減らすということをしなければならない。そうすると、さっきエルドパとドパミンアゴニストというのが2つ大きく使われる薬だとお話しましたが、エルドパというのは確かに切れ味がいいのですが、ただ、ジスキネジアとか、ウェアリング オフが起こしにくいのはアゴニストのほうです。

いまでは、若くしてパーキンソン病、若くと言っても50歳代でパーキンソン病になった方は最初にドパミンアゴニストから飲んでいくというのが世界的な主流です。でも、ある程度年齢が経った人だと、ジスキネジアとかウェアリング オフとか出ることが少ないのでエルドパから始めていく、それが大きな流れです。ただ、この中間60歳から70歳だと、どちらから始めるというのはその時々状況によります。あと、幻覚を起こしやすい人とか、認知症を起こしやすい人はエルドパから始めます。

#### (10) パーキンソン病薬の注意点

パーキンソン病の薬の注意しなければならない点として、パーキンソン病の薬というのは、もしなんらかの理由でやめる場合、基本的にはどの薬も徐々に減らして止めたほうがいいということです。これは特にエルドパ薬ではそうです。というのは、急に止めると悪性症候群というのを起こすことがあります。それは高い熱が出たり、筋肉が硬くなったりします。あと、血液のCKが高くなったりすることがあります。口からお薬が飲めなければ、エルドパ製剤は点滴でやる方法もあります。ですから、口から飲めなければ点滴で投与することが大事です。

#### (11) パーキンソン病薬の副作用

パーキンソン病薬の副作用はどういうのがあるかというと、最初の飲み始めのころに見られる副作用は割と軽くて吐き気が出ることが多いです。ただ、この吐き気はしばらく飲むと大体慣れてしまって取れます。

問題なのは、眠気がでることがあります。あと起立性低血圧といって立ったときに血圧が下がることや、幻覚が見られることがあります。長く飲むときの1つの大きな問題は幻覚です。パーキンソンのお薬というのは、量は思ったよりも増やせませんが、幻覚が出てくるとなかなか量が増やしにくくなってきます。幻覚はほとんどが“ ないものが見える ” という幻視です。子供がいるとか、赤ちゃんがいるとか、そこに猫がいるとか、あと何かゴミが虫に見えるとか患者さんは多いです。

幻覚も、軽くて本人もこれは幻覚だとわかっていて恐怖になることがなければそんなに問題はありません。そういう場合はそのまま見過ごしてもいいのですが、本人がもう幻覚かどうかわからなくなって、わけがわからなくなってしまうときには幻覚をとるようにします。このときの基本はパーキンソン病の薬を減らしていくということが基本です。

この場合も、減らす順番があるのです。まず、アーテンとかシンメトレルとかエフピーとかの薬を飲んでいれば、1種類ずつ減らしていきます。それでも幻覚がなくならなければ、ドパミンアゴニストを減らしていく。最終的にそれでダメだったら、エルドパ製剤ですが、このエルドパ製剤は、完全に切ることはできません。減らしはするけれども、これは残しておくということです。エルドパだけにしても、幻覚が出て困るという場合はセロクエルという薬を少量から使っていくことがあります。そうすれば、大体幻覚を取ることができます（セロクエルは保険での使用は統合失調症にしかみとめられていません）。

#### (12) パーキンソン病の非運動症状

パーキンソン病というのは主に運動の障害の病気ですが、パーキンソン病という

のはまた様々な運動以外の症状も出ます（表5）。

### 表5 パーキンソン病の非運動症状

- 
- 便秘
  - 起立性低血圧
  - 睡眠障害
  - 認知症
  - うつ症状
  - 嚥下障害
  - 嗅覚(におい)の低下
- しびれ、痛み
- 

#### a)便秘

パーキンソン病の患者さんというのは非常に便秘が多いのです。その原因は何かというと、幾つかの要因があります。1つはパーキンソン病というのは手足だけではなくて消化管を動かす自律神経系も障害されます。だから、腸の動きも悪くなってくる可能性があります。それから、体の動きが鈍くなるので腹筋に力が入りにくいことも関係します。しかも、体の動きが鈍くなるので運動が少なくなってそれでも便秘になります。パーキンソン病のお薬でも便秘をきたすことがあります。こういう要因が絡まって便秘になりやすいです。だから、パーキンソン病の患者さんにとっては排便というのは非常に大事です。あまりひどいと、腸閉塞になったりすることがあります。ですから、水をたくさん取ったり、それから、野菜や果物をよく摂って繊維成分の多い食物を摂る、あと、プルーンとかの果物をとって運動をすることが大切です。だから、これを基本にしてダメであったらお薬を使う。2、3日に1回はお通じを出すことが大事ですから、そのために下剤を飲むのがよいでしょう。それでも便が出なければ、浣腸をするということが大切です。

もう1つは、起立性低血圧が起こります。これは、立ち上がると血圧が下がってしまいます。大体上の血圧が20以上下がってしまうと問題となります。軽い場合は頭痛とか、疲れやすいということですが、ちょっとひどくなるとめまいや立ちくら

みになります。もっとひどいと、意識がなくなることがあります。だから、時々立ったりして血圧を測ることが大事です。これも原因としては、パーキンソン病により血管の働きを調節している自律神経がやられるので起立性低血圧になることがありますし、パーキンソン病のお薬でも起立性低血圧をきたすことがあります。起立性低血圧の対策としては、起き上がる時はゆっくりと起き上がる、それから弾性ストッキングを履くとか、「メトリジン」という薬を使う場合もあります。

#### b) 睡眠障害

睡眠障害には、不眠と、眠いという両方のタイプがあります。不眠にはなかなか眠れないとか、途中で目が覚めてしまう、それから、朝早く目が覚めてしまうなどのタイプがあります。これは、うつ症状と関連しているのではないかとされています。それから逆に、昼間でもよく眠ってしまう。それから、突然眠ってしまう。突然というのは、眠くなったなという気がしないで突然眠ってしまうことがあります。これはパーキンソン病の治療薬、特に「ビ・シフロール」とかの非麦角系のアゴニストで起こしやすいと言われています。睡眠不足の翌日は動きが悪いことが多いです。だから、パーキンソン病の患者さんにとって大事なことは十分なよい睡眠を取ることが動きにとっても大事になります。

#### c) 認知症

パーキンソン病の方はご高齢の方が多いですから認知症を伴っていることがあります。パーキンソン病の患者さんの中で30 - 40%位は認知症を伴っているといわれています。パーキンソン病の経過が長くなると認知症を伴いやすいです。

#### d) うつ状態

報告によって数字は異なりますが、大体うつ状態というのがパーキンソン病の40%ぐらいあるのではないかとされています。うつというのはどういうのかというと、症状としては食欲がないとか、興味がわかないとか、物悲しくなるとか、こういう症状がみられます。

#### e)嚥下障害

パーキンソン病ではあまり飲み込み、嚥下の障害が初期からくるというのは稀です。むしろ、初期から嚥下障害が見られる場合は進行性核上性麻痺とかのパーキンソン症候群のほうが多いです。だから、そんなには嚥下障害というのはあまり問題にならないと思います。ただ、飲み込みが悪いなと思ったとき、対策としては誤飲をしないようにすることが大切です。そういうときは、食事のときはパーキンソンの人は前かがみになりますから、姿勢を真っ直ぐにして取ることが大切です。それから、飲み込むときはやや顎を引き気味にして食べるとか、それから小さくして食べるとか、食事のときはゆっくり食べる。それからゼリー状のものとか、とろみをつけたり、あるいはプリンとかゼリーとか、飲み込みやすい食材をとる工夫も大切です。

#### (13)寝たきりにならないために

患者さんにとって寝たきりになるかどうかは大きな問題です。寝たきりになるきっかけというのは、大体は合併症です。だから、この合併症を防ぐということが大きな1つのポイントだと思います。

合併症にはどういうのがあるかということ、転んで骨折するとか、あるいは、飲み込みが悪くて肺炎を起こしてしまって寝たきりになってしまった。それから、薬を急に止めて悪性症候群になった。それから、幻覚が強くなって沈静作用のあるお薬を飲んで動きが悪くなってしまった。あるいは、便秘が強くなって腸閉塞になった、こういうふうになって臥床状態が長く続いて、しかも、そこに廃用症候群といって筋肉を使わなくなって筋肉が痩せてしまうと、寝たきりになる可能性があります。だから、こういう合併症にならないようにすることが寝たきりになることを防ぐことになります。

#### a) 転倒

転ばないためには、どういうときに転びやすいかという状況を知ることが大切です。患者さん自身もご家族の方も。転びやすいのは、大体歩き初めです。それから方向、向きを変えるとき、それから椅子に座るとき、こういうときは気をつけなければいけない。それから、歩くときは歩くことに集中する。歩きながら何かをしない。先ほどちょっとお話しましたけれども、パーキンソンの患者さんというのは何か同時に2つのことをやっていくのが難しい場合があります。だから、歩くときは歩くことに集中していく、そういうことが大事です。

#### b) すくみ足

それからすくみ足というのがあります。足がすくんでしまうわけです。すくみ足は転倒と同じで、歩き始めとか、狭いとか、向きを変えるときに起きやすいです。足がすくむと、倒れやすいです。こういうときに気をつけることが大事です。

すくみ足というのはちょっとコントロールするのに難しい症状ですが、パーキンソンの薬の効果が切れている時間帯に、要するにウェアリング オフのときに見られるすくみであれば、オフの時間帯をなくすようにパーキンソンの薬を調整して増やしていくということで対処します。そうでないときにすくみ足が出たときは、落ち着いて、1、2、1、2、と声を出して踵から着くような気持ちで足を出す。あるいは、すくみ足が起こりやすいところに線を引くとか、介護者の足を前に出して患者さんにまたがせるとか、こういう方法が対症的にあります。

## 附録 1

---

### 重症難病患者在宅療養支援ホットライン

---

筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症などの難病患者さまの入院を受け入れている医療機関や、在宅療養を支える医療機関、訪問看護ステーション、居宅サービス事業所から、在宅療養に関する相談を F A X でお受けしております（ F A X の様式は次頁に掲載）。



---

埼玉県難病患者医療支援事業  
難病患者支援マニュアル2  
神経難病の理解1

2007年10月

発行 独立行政法人国立病院機構東埼玉病院内  
埼玉県難病医療連絡協議会事務局  
〒349-0196  
埼玉県蓮田市黒浜 4147  
TEL 048 - 768 - 1161 (代表)  
FAX 048 - 768 - 2305  
<http://www.hosp.go.jp/~esaitama/>

印刷 文進堂印刷株式会社

---