

はじめに

COTZIAS¹⁾ら(1968年)による L-dopa の治療投与が開始されて以来, Parkinson 病の²⁾治療には多くの進歩が得られてきた。しかし, その治療中にジスキネジー³⁾を主とする不随意運動, On-Off 現象⁴⁾, あるいは精神症状を呈することもあり, また, 長期投与での抗パーキンソン剤(以下抗パ剤と略す)の効果減退もみられるなど, 日常臨床において治療の限界を感じることも少なくない。特に Parkinson 病の精神症状⁵⁻⁸⁾については, その存在が注目されながらも, 抗パ剤による副作用と考えられて処理される場合が多く, 精神病理学的見地からの研究や治療は未だ少ないようにみえる。

著者は今回, Parkinson 病患者の精神症状とその精神症状惹起因子に関して, 40例について分析し, 2例の剖検所見を加えて検討した。その結果, 若干の知見を得たのでここに報告する。

1. 対象と方法

対象は過去16年間(1966~1981年)に弘前大学医学部附属病院神経精神科(以下当科と略す)を受診した Parkinson 病32例と, 1981年に近隣の関連病院あるいは施設に入院していた Parkinson 病8例の計40例である。男性24例, 女性16例であり, Parkinson 病の発病年齢分布は40~69歳が85%を占め, 24~39歳の若年発症が5例と, 73歳の高年発症が1例であった。

大学病院受診例における発症から受診までの期間は3カ月~12年(平均3年6カ月)で, 身体症状は Yahr の臨床的症度分類(以下 Yahr 分類と略す)Ⅱ~Ⅴに相当した。受診目的は, 当科の性質上, (1)他科からの脳波依頼, (2)他科からの精神症状の確認と治療の依頼, (3)患者自らが精神神経症状に悩んでの受診, などに大別された(表1)。

他病院・施設入院例の身体症状は Yahr 分

表 1 Parkinson 病

受診目的		患者数	精神症状	追跡調査
弘前大学 神経精神科	① 脳波	12	6	0
	② 精神症状	11	11	7
	③ 神経・精神症状	9	9	9
他病院・施設	精神症状	8	8	8
症 例 数		40	34	24

類Ⅱ~Ⅴで, 発症から2カ月~11年を経過しており, いずれも精神症状が重症で持続するために入院したものである。したがって, 母集団としての Parkinson 病に偏りがあり, 精神症状発現率が他の報告例よりも高くかつ重症と思われる。

これら40例中, 抗パ剤投与の有無にかかわらず, 経過中に明らかな精神症状がみられたのは34例(85%)であった。まず, 40例を対象に抗パ剤投与前の精神症状の有無について検討した。次に, 精神症状がみられた34例中, 当科で治療観察(1~12年)された24例について, 抗パ剤投与中の精神症状を検討した。このうち1例の剖検を得, さらに他病院で死亡し病歴学的には不詳な1例をあわせて, 2例の神経病理学的所見からの考察を加えた。

II. 結 果

抗パ剤投与前の精神症状

抗パ剤による治療前, 身体の不調が次第に顕化する頃から, 40例中20例になんらかの持続性の精神症状がみられた。それらは, 記銘力障害(11例), 神経症状態(6例), 抑うつ状態(6例), 性格変化(4例), 幻覚(3例)などであり, 患者は病院を転々とし, 3例は祈禱師を訪れるに至っていた。

このうち, 記銘力障害は初期には軽~中等度で, その後の経過が追跡調査された6例では全例にせん妄状態または痴呆が観察された。

神経症状態と診断された6例はすべて中~高年の女性で, 家庭内で対人葛藤があること

表2 抗パ剤投与中にみら

症例	性	発症年齢	病歴期間	心 因	抗パ剤投与前精神症状	抗パ剤投与中の精神症状
1	女	65歳	8年	息子の嫁と対立 医師になおらないと言われた	神経衰弱状態	せん妄, 抑うつ, 自殺企図, 痴呆, 錯覚
2	女	63	2	夫の病氣→夫の死亡	不安状態→ 抑うつ状態	パレイドリア, 幻視
3	女	60	8	主婦の座を嫁にゆずる 祈祷師による暗示	心気症, 幻聴	偽幻覚, 幻聴, 独語, 不眠
4	女	47	5	祈祷師による暗示	神経衰弱状態, 体感幻覚	体感幻覚, 抑うつ, 自殺企図, 拒食, 痴呆, 失禁
5	女	47	7	大家族における嫁	神経衰弱状態	不安, 焦燥, 苦悶, 幻視, 痴呆 体感異常
6	女	52	10	息子の結婚	神経衰弱状態	神経衰弱状態, L-dopa・DCIの 離脱症状(抑うつ)
7	女	59	2	夫の女性問題	抑うつ状態	妄想反応, 抑うつ
8	女	68	7	夫の死亡, レイプ	抑うつ状態	幻視, 痴呆, せん妄, 過食
9	男	67	3	外傷, 職場の解雇	抑うつ状態	抑うつ, 記憶力障害
10	女	52	13		記憶力障害	幻視, 易怒, 脱抑制, 過食, 痴呆, 失禁, 軽躁
11	男	38	11		軽愚	易怒, 興奮, 痴呆, 過食, 多動
12	女	31	16	夫, 姑と対立	不明	不眠, 焦燥, 希死念慮, 易怒, 嫉妬妄想, 関係念慮, 痴呆
13	女	52	11		なし	幻視
14	男	52	10		なし	幻視, 不眠, 易怒
15	男	24	11		なし	痴呆, 性的行動異常, 過食, 脱 抑制, 失禁, 軽躁
16	男	73	4		記憶力障害	幻視, 痴呆, せん妄
17	男	59	3		記憶力障害	せん妄
18	男	62	9		記憶力障害	幻視, パレイドリア, せん妄, 痴呆, 易怒, 興奮, 錯覚
19	女	47	2		不明	神経衰弱状態
20	男	60	11		記憶力障害, 性格変化	せん妄, 幻視, 痴呆
21	男	50	11		記憶力障害	体感異常, 痴呆, せん妄
22	女	40	5		不明	多幸, 抑うつ, 記憶力障害, 計 算力低下
23	男	56	11		不明	痴呆, 性的行動異常, 放火, 軽 躁, 体感幻覚, 失禁
24	女	60	6		不明	せん妄, 痴呆, 過食

yahr 分類: 臨床的症度分類 (I~V), 病歴期間の最終時の障害度を記載

心理検査: 検査施行時は病歴期間の最終時とはかぎらない. WAIS (言語性 IQ), 長谷川 (長谷川式

が示唆された。性格的には、内向的、几帳面、神経質、勝気という傾向をもち、精神的柔軟性に欠け、被暗示性が高い者が多く、身体的不調に固執し、心気、抑うつ、不安、神経衰弱状態を呈していた。これらの症例にはその後抗パ剤に関係なく、反応性抑うつ状態(症

例2)や、祈祷師による暗示と関係のある内容の幻聴(症例3)あるいは体感幻覚(症例4)を生じた症例があった。上記の3症例の症状は持続性で、症例4では amantadine・HCl 投与後に拒食、自殺企図がみられた。症例1は医師になおらないと言われたこと

れた精神症状

合併身体症状	yahr 分類	心理検査	脳波 異常	C 異常	T 異常	定 位 手 術
	IV	WAIS 60 長谷川 9	+			
	III					
	III	長谷川 21				
神経因性膀胱	死亡	長谷川 2	+			
高血圧, 腱反射亢進	IV	記銘力 4.3 順 唱 5	+	-		
	III		-	-		
	III					
消化管の自律神経症状 低血圧	死亡					
	III		-	+		
ジスキネジー, 低血圧, ヒポトニ-	IV	WAIS 81 長谷川 11	+			右
ジスキネジー, ヒポトニ-, ヒヨ レア, 低血圧	IV		+			両
低血圧, ジスキネジー	IV	WAIS 75	+	-		両
	III		-	-		
	IV	記銘力 7, 長谷川 25, 順唱 5	+	+		
ジスキネジー, 消化管の自律神経症状 神経因性膀胱	V	鈴木ビネー 30 記名力 2	+	+		
	IV					
高血圧, 腱反射亢進	III	記名力 8.2	+	+		
神経因性膀胱	IV					
	III		+			
高血圧	V		+			
ジスキネジー	IV		+			
	IV		+			
高血圧, 冠不全	IV	記名力 5.3 長谷川 7.5	+	+		
腱反射亢進	IV	順 唱 3 長谷川 2	+			

簡易的精神機能評価スケール), 記銘力(順唱), 数の順唱(桁).

や, せん妄状態になったことを苦にし, 予期不安と家庭内孤立のために何度も自殺を企図した。症例 5, 6 は身体症状の軽減につれて, 一時的に小康状態を得たが, 長期経過の中で時々神経症状に陥っていた。

抑うつ状態を呈した 6 例(女性 3, 男性 3)

の抑うつ症状の特徴は, 抑うつ気分の他に不安, 焦燥, 心気症状がみられたが, 精神運動制止や自責傾向はめだたず, 妄想的となる症例もあった。症状の日内変動はみられなかった。この抑うつ症状の重症度は Parkinson 症状の重症度とは関係なく, 全例が Yahr 分類

Ⅱ～Ⅲの時期に発症していた。6例中4例が対象喪失、すなわち夫や子供の死亡とか職場の解雇などの事件後に顕化し、1例ではその抑うつ状態は夫の態度に対して反動的に増悪したと考えられた。また、6例中5例が家庭内または社会的に孤立していたか、一人暮らしの者であり、その症状発生の背景は了解可能で、反応性うつ病または神経症性うつ病とみなし得るものであった。

幻覚は3例でみられたが、1例は両眼失明者に認められた体感異常(心臓、腸、睾丸などの臓器から全身にしびれが拡がっていくというもの)であった。

2例は前述したごとく、祈禱師に暗示を受けた後に発症した体感異常(頭から虫がでる。蛇がついて頭や腹をかきまわすなどというもの)と幻聴(病気をなおしてもらえという神の声)であり、これらは抗パ剤と向精神薬による治療中も持続した。

性格変化として家族が訴えたものは、短気、気分易変であり、すべての症例が60歳以上であった。

抗パ剤投与中にみられた精神症状(表2)

24例において抗パ剤投与中に精神症状がみられたが、治療開始から精神症状発現までの期間は数日から6年と多様であった。この中には投与前にみられた症状が遷延したもの、変化したもの、または新たに出現したものが含まれていた。

精神症状は、意識障害を伴うもの(Ⅰ群)と意識障害を伴わないもの(Ⅱ群)に大別された。Ⅰ群は大多数が急性精神病の形をとり、せん妄状態を呈した。Ⅱ群は、幻覚、妄想、痴呆、抑うつ、不安、焦燥、不眠、性的行動異常、脱抑制、軽躁、多幸、過食、反社会的行動、人格障害などであり、大部分は慢性持続性に、一部は抗パ剤が過量投与された時のみに認められた。これらの症状は単独に出現するのではなく、いくつかの症状が重複してみられた。

以下、各症状について詳述する。

Ⅰ群：せん妄状態を呈した症例群(8例)の精神症状

主として夜間せん妄の形をとった。まず、落着きがなく不眠がちとなり、幻視、錯覚が活発となり幻聴を体験する場合もあった。さらに進むと、嫉妬、被害、迫害などの妄想をもつに至り、運動不穏は著明となり、徘徊し、両便失禁を呈した例もあった。

せん妄発現時年齢は60～74歳で、Parkinson病発症から第1回せん妄までの期間は1～14年と多様であった。全例にせん妄発症以前から記憶・記銘力障害がみられ、せん妄発現とは別に意識障害を伴わない幻視の体験をもつものが4例あった(症例8, 16, 18, 20)。8例の身体症状はいずれもYahr分類Ⅲ～Ⅳであった。そのうち6例が入院中に生じ、急性精神病の型をとった。他の1例(症例18)は幻視、錯視が慢性にみられ、外来治療中に挿間性に症状が出没した。残りの1例(症例24)は外来治療中に精神症状が発現したため入院し、抗パ剤を中止することによって軽快した。

入院中にせん妄がみられた上記6例中、5例では入院早期(4～7日)にせん妄が出現し、L-dopaの減量、またはamantadine・HClの投与中止あるいは退院によって精神症状は消退した。残る1例(症例20)では不安・焦燥感のために、自ら常用量の倍のL-dopa 4,500 mg/日を1日間服用した後にせん妄が生じた。この例では、抗パ剤の中止にもかかわらず症状は2カ月半持続し、各種向精神薬でも難治であり、軽快した時にはParkinson症状の増悪と高度の痴呆を残していた。また、全例にせん妄時の健忘がみられたが、軽症者においてのみ一部の記憶が保たれていた。

せん妄発現時に投与されていた抗パ剤は、4例が抗コリン剤、amantadine・HCl 200～300 mg および L-dopa (750～1,200 mg, 1例は 4,500 mg) の三者併用、2例が amantadine・HCl 200 mg と L-dopa (1,500 mg,

DCI 合剤 750 mg), 1例が trihexyphenidyl 6 mg, 1例は不明であった。

II群：意識障害を伴わない症例の精神症状

幻覚. 幻視が主であり, 12例がこれを体験していたが, その中の6例で一過性に意識障害がみられたことがあった(前述). 意識障害を伴わない場合の幻視の初期あるいは軽症時には, 要素的な幻視を訴える場合が多く, 糸屑, 蜘蛛の巣状などの幾何学的模様がみられたり, 閉眼時に赤や青の色彩を帯びた不鮮明な形状が一過性に出現するものもあった. これら幻視は L-dopa の投与開始や増量時に好発したが, その投与量には必ずしも関係せず, 少量投与を受けた例にもみられた(症例13, 14). さらに幻視が重症になると複合幻覚となった. すなわち, 夕暮れになると小さい虫, 犬, 人形などが現われて動きまわるといいうものであった. 初期にはこの幻視に対して批判力を持っているが, 慢性になるにつれてパレイドリアや錯視も加わり, 異常体験に対する批判力も失われ, せん妄状態を経験する者もいた(症例18).

体感異常は次の4例にみられた. それらは抗パ剤投与前に祈禱師に暗示を受けた後に生じたもの(症例4. 治療後も症状は持続している), 投与中に一過性に体がふくれあがると訴えたもの(症例5, 21), および L-dopa を服用させると「頭に釘がささって流血する. 頭の中にガスがでてきた」と訴え, L-dopa の中止によってこの異常体感が消失した1例(症例23)であった.

せん妄時以外に幻聴がみられたのは症例3のみであった.

妄想. 内向的性格の女性2症例にみられた(症例7, 12). 内容は嫉妬妄想や関係念慮であった. 両者の夫の態度は妻に対して冷淡であり, 症例12は家庭内で孤立した結果, 病院や施設を転々としていた. 妄想的発症年齢は42歳と60歳で, 症状は持続性であった.

抑うつ状態. 6例で抑うつ気分が強く, 1例のみ抗コリン剤投与中にやや多幸になるこ

とがあった. 抑うつ症状の特徴は, 前記した抗パ剤投与前にみられたものと同様であった. 抗パ剤投与前に抑うつ状態を呈した6例のうち, 抗パ剤投与後も追跡調査されたのは4例で, いずれも症状は持続性であったがその中でも2例(症例7, 9)で抑うつ症状が強く, 他の2例は幻視, 痴呆などの他の精神症状におおわれて抑うつ性がめだたなくなる傾向がみられた. また, 初期に神経症状と診断されていた2例(症例1, 4)は自殺企図をくりかえした. 症例6では感冒時に抗パ剤を休薬し, 1週間後に離脱症状と考えられる神経症状(特に振戦)の悪化に伴って, 不安・焦燥感の著明な抑うつ状態を呈し, 抗パ剤投与によって身体症状の軽快とともに精神症状は消失した.

痴呆. Parkinson 病の経過につれて, 進行性の記憶・記銘力障害, 思考・判断力の低下, 状況把握困難などを指摘された者が多かった. 抗パ剤投与前に記銘力障害を訴えた11例中6例が追跡調査されたが, 抗パ剤投与によって記銘力障害が軽快した者はいなかった. また, 経過観察された24例中14例(56.6%)に軽～重度の知的水準の低下が認められた. それらの症例の心理学的検査には, WAIS, 鈴木ビネー, 記銘力テスト, 長谷川式簡易的精神機能評価スケールが用いられた.

痴呆があるとみられた症例は, 40歳以下(1例), 40～59歳(4例), 60歳以上(9例)であり, 痴呆の重症分類¹⁰⁾では軽症6, 中等症4, 重症4例であった. この重症例の中には, 24歳で発症し10年後の鈴木ビネー知能テストでIQ 30(身体症状が最も良い時間帯に, 時間因子を無視した方法で検査を施行した)という値を示した若年性 Parkinson 病の1例(症例15)が含まれている.

性格変化. 多くの症例で, 多少とも情動の変化が強く, より敏感になるかあるいは鈍麻化する傾向があった. しかし, 周囲の人から特に苦情がでたり, その他に社会的問題を生

じた例は定位脳手術を受けた3例のみで、共通した傾向は易怒性の変化であった。

その他. 少数の症例にみられた特異な症状として、過食(5例)があり、嚥下障害が著明にもかかわらず食物を要求した。これらの症例(症例8, 10, 11, 15, 24)はすべて痴呆がみられ、抑制が欠如していた。また、4例においてL-dopaが過量に投与されていて(L-dopa 3,000 mg, L-dopa・carbidopa (DCI) 500 mg, 750 mg, 1,500 mg) そのうち2例では定位脳手術を受けていた。残りの1例では、投与されていたL-dopaとtrihexyphenidylは少量であった。さらに、性的行動異常がみられたのは34歳と67歳の痴呆男性(症例15, 23)で、女性を追いかけたり抱きついたりした。67歳の例では夜這いに入り、追いかえされると3回にわたる放火を試みている。この2症例では、L-dopa投与によって軽躁状態となる傾向が認められた。

合併身体症状

24例中、高血圧症や低血圧症で治療を要したのは、おのおの4例であった。ジスキネジーが認められた者は5例で、そのうちの2例がヒポトニーを呈した。L-dopa・DCI 1,500 mgが投与されていた者(症例11)には、重症のヒョレア様不随意運動も加わっていた。

そのほか、四肢の腱反射亢進2例、著明な消化管の自律神経症状2例、神経因性膀胱3例、冠不全1例がみられた。

検査所見

脳波は精神症状が認められた34例中20例で検査され、5例が正常範囲、15例が異常と診断された。この異常例中、11例が痴呆例であった。また、異常例の中には初診時正常脳波であったが、数年後に異常を指摘された者が3例あった。異常脳波の共通所見は全汎性の徐波化所見とdisorganizationであり、加えて、特に前頭葉または側頭葉領域に限局性の徐波の増加がみられた例が6例あった。

CT スキャンは9例で施行されたが、4例では異常がなく、4例で軽度の大脳皮質萎縮と側脳室の拡大、1例で中等度の皮質萎縮と側脳室および第三脳室の拡大がみられた。

定位脳手術例について(症例10, 11, 12)

3例中、2例は1年間の間隔をおいて両側のthalamotomyを、1例は右側(劣位側)のみのthalamotomyを受け、それぞれ術後5, 7, 8年を経過していた。3例とも術後に増強した中～高度の構音障害がみられた。

術後4～5年を経て知的荒廃が明らかとなり、症例11は軽愚であったものが高度障害となり、他の2例は比較的軽度の痴呆を呈していた。しかし、構音障害が強く、意志伝達に困難を生じる場合が少なくなかった。3例とも易怒的な情動反応を呈しやすく、周囲の人と協調できず、人格面での問題がその社会的、家庭的孤立化を促進しているように見えた。

剖検例について

剖検例I(症例8), 73歳, 女性

68歳時に、夫の死亡および強姦されるといふ事故を契機として抑うつ状態に陥り、また、些細なことに怯えるようになった。この頃から、振戦、寡動、筋固縮が著明となり、Parkinson病が発症した。当初、trihexyphenidyl 6 mg, imipramin 30 mg, 脳代謝賦活剤などの投与を受けていたが、数カ月後に某病院に入院した。入院1週間後に特に薬剤の変更なしに、幻視、不安、不眠、夜間せん妄を呈して当科を受診した。痴呆、抑うつ状態を伴ったParkinson病として、少量の鎮静剤の投与を受け、せん妄状態は軽快し退院した。死亡前の2～3年間はL-dopa 3,000mg, trihexyphenidyl 6 mg, amantadine・HCl 200 mgが投与された。時々、幻視を訴え、健忘、過食、抑うつ状態などが持続的にみられていたが、死亡数日前から脱力、嚥下困難の増強をみ、食事中に呼吸困難を呈して死亡し

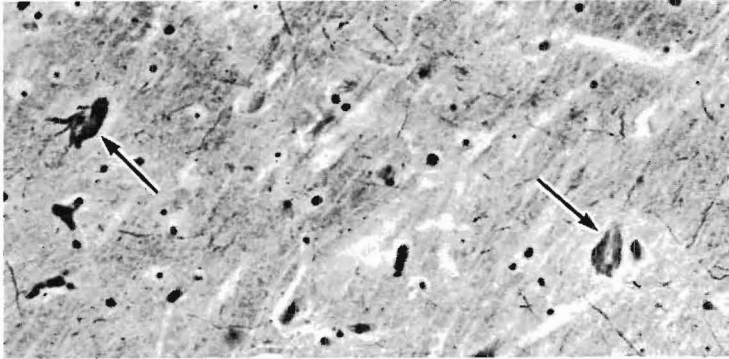


図 1 剖検例 I, 旁海馬回, アルツハイマー神経原線維変化を示す.
(Holmes 染色, $\times 360$).

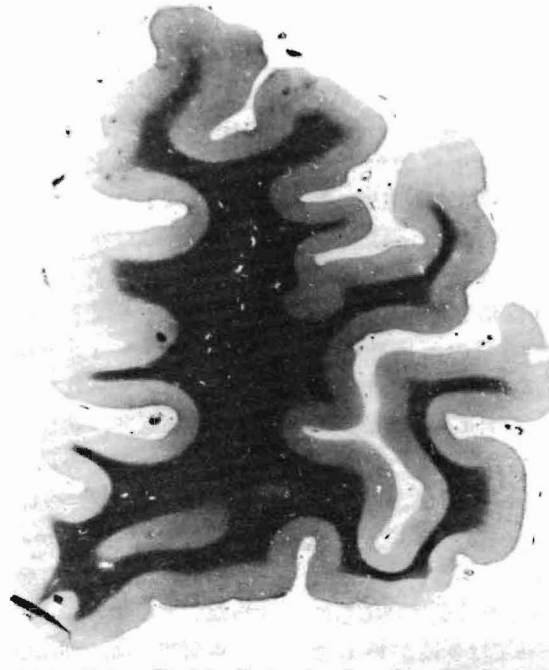


図 2 剖検例 II, 前頭葉前額断, 皮質の萎縮が明瞭である. (KB 染色).

た.

病理解剖の結果, 食道アカラジアのため, 食塊が全般的に拡張した食道腔を充満して喉頭部を閉塞したための窒息死と判明した. 脳重は 1,200 g で, 前頭葉と側頭葉の前方部へ向うほど明瞭なび漫性的大脑皮質萎縮がみられた. これらの部位的大脑皮質および淡蒼球では, 神経細胞の数は減少しており, 残存

するものの多くは顕著な消耗色素の増加を伴い, 明瞭な萎縮を呈していた. また, Ammon 角, 旁海馬回に限られてはいたが, かなり多数のアルツハイマー原線維変化が観察された (図 1). 一方, 視床下部, 無名値, 黒質, 青斑核, 迷走神経背側核, 脳幹網様体の諸核, 交感神経節では Lewy 小体を伴う神経細胞の変性が明瞭であり, 脊髓中間外側角も変性し

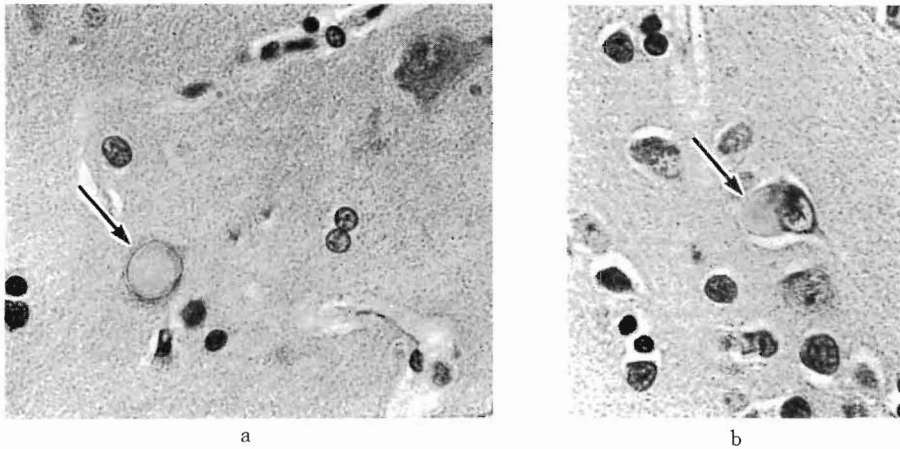


図3 剖検例II, a前頭葉皮質, b側頭葉皮質. 神経細胞内にみられた Lewy 小体.
(HE染色, $\times 720$).

ていた。

剖検例II 70歳, 男性

50歳頃から Parkinson 病として治療を受けていた。また, 死亡の数年前から痴呆に気づかれていた。死亡の40日前より, 発熱, 嚥下困難, 歩行不能となり意識障害もみられた。入院加療により嚥下困難と意識障害は軽快したが, 嚥下性肺炎の増悪のため死亡した。この症例では, 精神症状と治療内容の詳細が不明なので, 本研究の対象症例の40例中には含めていない。

脳重は減少し (1,100 g), 大脳皮質はび漫性の萎縮性所見を示し (図2), 神経細胞の萎縮, 脱落と Lewy 小体を伴う神経細胞変性像が前頭葉, 側頭葉および島皮質に認められた (図3)。黒質と青斑核では変性が最も強く,メラニン含有細胞は Lewy 小体の形成を伴い, 著明な変性を呈していた。

同様の変化は, 視床下部, 無名質, 迷走神経背側核, その他の脳幹網様体の諸核に認められた。

考 案

PARKINSON は著書 "Essay on shaking palsy" の中で, shaking palsy の末期には軽度のせん妄や嗜眠傾向を呈することはあって

も, 知覚と知能は侵されないと述べた。¹¹⁾しかし, その後, 多くの研究によって, 痴呆その他の精神症状を呈する Parkinson 病症例が少なくないことが明らかにされてきた。^{12, 13)}これら精神症状は抗パ剤の副作用であると主張するものも多いが, 最近では, Parkinson 病本来の症状としてみられる場合も少なからずあって, モノアミン系物質の代謝障害によるであろうと考えられている。^{6, 19)}

ことに近年, 新しい抗パ剤や神経伝達物質の研究・開発は著しく進み, 薬剤による Parkinson 病の治療学は大きな進歩をとげてきた。しかし, それだからといって, "病む人" を理解しようとする努力が稀薄になってはならないと信ずる。

本研究では, Parkinson 病患者の精神症状について個々の症例を詳細に検討した。

初めに述べたように, 扱った対象には, 精神科の治療が求められたという特徴がある。したがって, 精神症状発現率は他の報告よりも高く85%であり, その症状も重篤な者が多い。いわば, 内科あるいは神経内科的治療から脱落した症例群であり, このような症例群こそが Parkinson 病の臨床病理像の全貌を示すものと考えられる。

個々の症例の観察を通して, 明らかになっ

た Parkinson 病患者の精神症状発現に関与するであろう要因を、以下の①～④について検討することにする。

①心理的、環境的因子について。

まず、心理的、環境的因子として重要と考えられることは、患者は Parkinson 病による運動障害により、長期間身体的に閉じこめられた状態にあり、一種の感覚遮断の状態にあると言ってよい患者もいるであろう。また、初老期、老年期に身体的不自由を強いられる場合の老人の心性も無視できない。このような場合の対象喪失、環境の変化、家庭的・社会的葛藤あるいは孤独は大きな意味を持つと言わねばなるまい。なぜならば、環境の変化に適応できずに、入院早期にせん妄状態を呈したり、あるいはまた、対象喪失、家庭内緊張、孤独によって抑うつ状態や神経症状へ発展する場合があるからである。

従来、Parkinson 病に特徴的な症状として抑うつ性と欲動の障害があげられてきた。特にその抑うつ性に関しては、モノアミン系代謝障害の結果として、発症前期に内向的、抑うつ的方向への性格変化が生ずるか、あるいは L-dopa 投与の結果として説明されていることが多い。しかし、SELBY はその総説において、身体的不自由、活動範囲の狭小化、言語障害などの状況下において、うつ病の高頻度の発生は驚くに値しないとしている。また、精神病理学的見地から、MÜLLER-FAHRBUSCH はその病後歴研究例における日内生活分析の結果、脳疾患の結果として生じるのではなく、多くの付随的事実に基づいて了解される反応性抑うつと考えられるとした。心身医学的立場からは、印東ら²¹⁾が抗パー剤治療前後で不安指数と抑うつ指数を検索し、治療前から不安・抑うつ状態に陥っているものが多く、L-dopa 治療中にも持続し、治療とはあまり関係しないことを指摘している。一方、MINDHAM は感情障害の治療として、抗うつ剤の効果が得られることを示した。

本研究において、その性格変化として指摘

されたのは、易怒、短気、気分変動などであり、抑うつ性へと向った変化ではなかった。そして、初期に明らかに性格変化を指摘された症例は、むしろ痴呆へと移行する傾向を示した。一方、病初期に神経症あるいは抑うつ状態を呈した症例の性格は、若年時より神経質であり、この性格を核として身体症状の発現と同期して、家族内葛藤、社会的孤立、喪失体験、老齡への不安、適格に診断されないことへの不満のために医師や祈祷師を転々とする。そして、神経症あるいは反応性うつ病の病像ができあがり、その後の Parkinson 病治療にも抗して精神症状の持続あるいは悪化、変遷がみられた。なぜならば、患者をとりまく付随因子は決して良い方へと向っておらず、むしろ時とともに身体症状が悪化し、この身体症状の増悪が一方では心理的にも増悪因子として作用するようになるからである。抗パー剤投与前に神経症状あるいは抑うつ状態を呈した症例の症状は、むしろ複雑、重症化する例が多く、自殺企図も2例にみられている。また、これらの症例は、被暗示性が高く、初期に祈祷師による暗示を受けて幻覚を得た2症例の症状は向精神薬にも抵抗性を示し、抗パー剤によって悪影響を受けるようであった。医師の不用意な言葉によって抑うつ傾向を強める場合もあり、注意を要する。

また、せん妄を呈した8例中、5例が入院早期に抗パー剤の大きな変更なしに意識障害を呈したことは、治療学的にみて重要である。このことは、抗パー剤のみが意識障害の原因となるのではないことを示している。奥村らは32例の老年期せん妄状態例を検討した結果、性格的素因、予備機能の低下、心因、身体因をあげている。これらの因子は Parkinson 病患者においてもあてはまる。Parkinson 病という身体的不自由があり、加齢と Parkinson 病の脳変化を併有し、脳および身体の予備機能は著しく低下していると考えられる。それ故、環境の急変には適応しがたく、また、入院自体が家族から見離されたという阻害・失

望感を抱かせるようにみえる。それらの症例の幻覚・妄想内容が、嫉妬、被害、迫害に関したもので多くを占められているのもその心理的裏づけといえよう。したがって、家族から切り離して治療する場合、特に注意が必要である。また、意識障害が生じた場合、それが長びけば長びくだけ痴呆の程度を増強し、あるいは心理的負担を感じさせる一因ともなる場合がある。早急に適切かつ十分な処置を講ずるべき所以といえよう。

②Parkinson 病固有の器質的脳障害

特に、Parkinson 病固有の症状として、痴呆を生じ得るかどうかがあげられる。近年の文献例によると、約15～30%の Parkinson 病患者に痴呆化がみられるとされることが多い。^{8,12,13,22)} その病理学的裏づけの一つとして、²⁶⁾ HAKIM らが34例の Parkinson 病剖検例(19例に痴呆が認められていた)から、年齢相応の対照脳に比して Parkinson 病脳では脳重が少なく、Parkinson 病としての所見の他に、アルツハイマー病的所見が対照脳より優位に出現していたことを示した。しかし、²⁷⁾ 飯塚らも指摘したように、Parkinson 病では仮面様顔貌とその身体症状、言語障害、抑うつその他の精神症状や抗パー剤の影響のために、正確に知的水準を測りがたい側面を持つ。加えて、脳動脈硬化症やその他の加齢脳変化も生じている可能性がある。したがって、その判断に関しては、きわめて慎重でなくてはならない。

今回の研究資料における痴呆の判定は、患者の診察に加えて、家族や看護者からの情報もあわせ、思考・判断力障害、見当識障害、健忘や情動変化の有無、行動の変化などの主に長期間にわたる臨床症状の推移から判断されたものである。補助的に WAIS その他の知能検査を行った症例もある。そして、明らかに知的荒廃が認められる場合に痴呆とした。結果として、24例中14例に明らかな荒廃状態がみられた。60歳以上の一般人口における老化性痴呆の出現頻度は4%前後とされて

^{10,28)} いるので、Parkinson 病の痴呆発生率は明らかに高度と言わなくてはならない。

対象例14例中、9例は60歳以上で痴呆を指摘できたが、5例は60歳以下であった。60才以下の場合の3例が Parkinson 病若年発症例で、発症後10年余を経過していた。2例は40歳代の発症で、発症5年後には痴呆を指摘された。若年発症例では、経過年数を経るにつれて、特に6～8年後から知的障害が目立ってくる傾向がみられた。60歳以降の発症例では、知的荒廃の重症度は Parkinson 病の経過年数や重症度とは関係しないようである。また、若年発症の3例中2例が定位脳手術を受けているのでこれから除外しても、24歳発症例で、10年後には IQ 30 と著明に知能が低下していた。L-dopa が著効したこの症例は経過中に L-dopa を1年間あまり休薬した期間があったが、その間も痴呆化は進行していた。したがって、痴呆化は加齢変化あるいは抗パー剤の作用のみによるものとは考えにくい。それ故、Parkinson 病本来の一症候として、痴呆が存在しえることの証左となりえる一症例といえよう。

これら痴呆と判定された症例の特徴は、多少とも人格障害を伴っていて、状況把握の困難、判断力や思考力の低下、記憶・記銘力障害がみられた。重症例では高度の計算障害や構成行為の障害がみられたが、概して、失語・失認・失行などの単症状が前景に出てこないことが特徴であった。

Parkinson 病に比較的高率に痴呆がみられる以上、今後の問題として、なぜ痴呆化を生じるのかという問題の解明が必要かつ重要となるであろう。

²⁶⁾ 病理学的見地からみれば、HAKIM が Parkinson 病脳にアルツハイマー病的変化が同時に生じえる可能性を示唆したことをすでに述べた。また、古典的 Parkinson 病の所見のほかに、大脳皮質にも Lewy 小体を多数認め、加えてアルツハイマー病あるいはピック病的所見を併せもつという報告がある。^{29～32)}

これらの非定型初老期痴呆あるいは非定型 Parkinson 病の疾患の位置づけは未だ確立されていないが、小坂らはこれを Dementia-Parkinsonism Syndrome (DPS) と命名し、古典的 Parkinson 病も含めて、“Lewy 小体病”³³⁾として一括できるとした。一方、吉村らは、古典的 Parkinson 病といわゆる DPS とは、Lewy 小体の分布様式から 3 群に分類しえるとし、またこれらの 3 群の間には直線的移行がないもの³⁴⁾と考えられると述べている。³⁵⁾ LIEBERMAN³⁵⁾らは520例の臨床例を分析した結果、痴呆を伴う Parkinson 病と痴呆を伴わない Parkinson 病は異なった疾患単位であると推測している。しかし、本研究対象の40症例からは、痴呆の有無によって2つの疾患単位に分けることは困難であった。むしろ直線的移行を呈した症例あるいは中間的症例とでもいうべき事例が存在したのである。すなわち、症例15はその臨床像と経過から、前半は典型的な Parkinson 病像を呈し、その後は経過とともに高度の痴呆を呈するに至っている。したがって、その病理像を推測すれば、古典的な脳病理像を呈する Parkinson 病から、前記の特殊な病態へと移行したものと推測される。また、本研究の2剖検例の病理所見からみると、2例とも前葉頭と側頭葉の神経細胞の変性脱落がみられ、剖検例Ⅰでは年齢に比してやや高度な神経原線維変化が、剖検例Ⅱでは大脳皮質にもかなりの量の Lewy 小体^{36,37)}がみられた。したがって、痴呆を呈する Parkinson 病と呈さない場合の移行型を想定する立場に立てば、この2症例ともそれに近い状態といえよう。このような症例が存在することは、Parkinson 病の痴呆の発生病理を考える上で興味深く、今後の症例集積による新たな解明が必要である。

Parkinson 病脳では、黒質・線状体系を主とし、視床、視床下部、青斑核、無名質、脳幹網様体の諸核も障害されている。^{36,37)}したがって、これら相互間あるいは大脳皮質との伝導路は機能不全に陥っているといえよう。それ

故、古典的 Parkinson 病の変性病変のみによっても痴呆化を呈しえるものと考えられる。しかし、上記剖検例の大脳病変、あるいは臨床例の CT スキャン上の大脳皮質萎縮、脳波異常などからも示唆されるように、Parkinson 病の大脳病変に関しては今後とも十分に注目されるべきである。このことは、従来ややもすれば、Parkinson 病の病理像の中で、痴呆の問題が見逃されてきただけに重要な課題であると考えられる。

③加齢・退行性脳変化

無論、症例によっては、上記の痴呆化を促進する因子として、血管性脳変化やその他の老人性変化、抗パ剤が及ぼす非可逆的変化が存在する場合もありえるであろう。しかし、多くの場合、Parkinson 病脳では病理組織学的にみて動脈硬化性変化は軽く、血管病巣を認めることは少ない。それ故、これらは環境の刺激減弱という要素とともに、付加的促進因子ではあっても、Parkinson 病の痴呆のすべてを説明する因子とはなりえないと考えられる。

④抗パ剤の影響

次に、抗パ剤がどの症状に対してどこ迄作用しているのかを論ずることは非常に難しい問題といえる。一般に、抗パ剤の副作用としての精神症状は約10~50%に発現するといわれる。そして、confusion, delirium, delusion, hallucination, depression, hypomania, over activity, dementia, restlessness, agitation, paranoid, hypersexual behavior^{5,15,16,18,38)}その他の症状があげられている。しかし、これらのすべてが抗パ剤の作用によるものと限らないことは、今まで述べてきたことから十分推察されよう。薬剤に対する感受性は個々の症例で差があり、経過の時期においても異なっている。たとえば、trihexyphenidyl 6 mgのみで意識障害を呈しても、その後他剤を併用することで意識障害を示さなかった症例もある(症例8)。しかし、一般に高齢者ほど意識障害を生じやすく、特に多剤併用時や

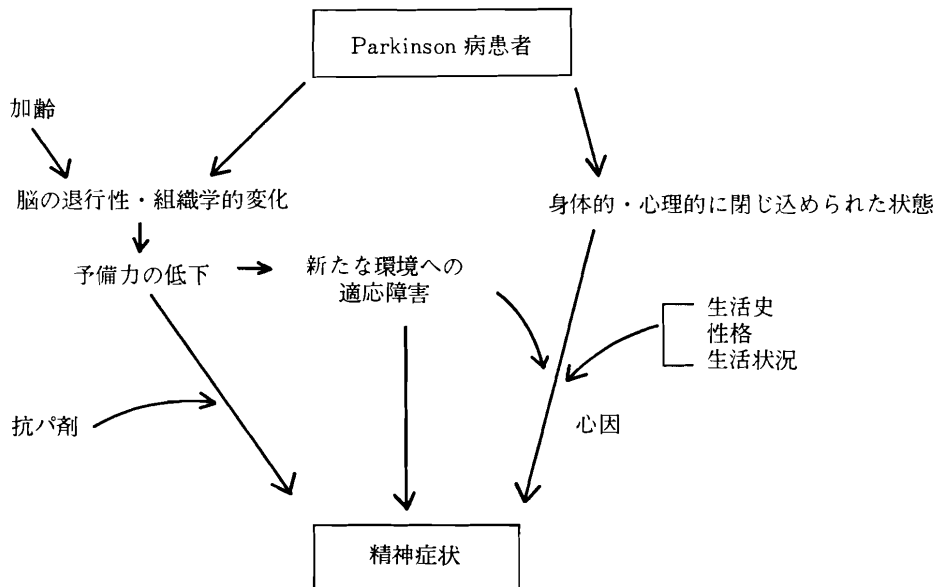


図4 Parkinson病の精神症状発現因子。

多量投与時にその危険性が高い。副作用発現のためには Parkinson 病あるいはそれに併発する脳障害が必要条件と考えられる。器質的脳障害における欲動障害や脱抑制が L-dopa の過量によって賦活され、また、行動を容易ならしめることによって、過食、性的行動異常あるいは社会的逸脱行為にまでも及ぶようにみえる。このことは、特に前頭葉および側頭葉障害が脳波あるいは CT スキャンで示唆された症例で認められた。身体的には、抗パ剤の過量によって一時的あるいは持続的にジスキネジーやヒポトニーを生じた、いわゆる levodopa psychosis-dyskinesia complex^{39,40)} が4例にみられた。この場合の psychosis もすべてを抗パ剤の副作用で説明するわけにはいかないと考える。

一方、L-dopa・DCI を休薬した場合の反応として、1週間後に著明な全身の振戦を主とした Parkinson 病症状の急性増悪と、激しい不安・焦燥を呈した事例があった(症例6)。

何らかの理由で休薬する場合には、身体症

状のみならず精神症状にもとくに留意すべきであろう。

以上に述べた4つの要因は相互に関連しあって働き(図4)、その結果、Parkinson 病の精神症状が発現するものと考えられる。

そしてその精神症状を大別すると、(1)心理的問題を核として生じた神経症状や抑うつ状態など、(2)痴呆、(3)器質的脳障害に抗パ剤が作用して発現する中毒性精神症状、に要約される。

それ故、この三者が複雑に相互に関連しあって、Parkinson 病の精神病理像が形成されていると言ってよいであろう。この中で、早期の治療を最も必要とされながらもなおざりにされ、以後の治療に困難を生じるようになるのが(1)の問題である。

したがって、最後に強調したい点は、Parkinson 病の治療に際して患者と患者をとりまく生活環境をよく理解し、心理学的要因に関しても十分に注意を払いながら長期治療に臨むことの必要性である。それと同時に、抗パ剤の投与量は、可能なかぎり必要最少限度

にとどめておくことが望ましいと考える。

なお、定位脳手術施行例は3例のみなので、その長期影響について論じることは困難であった。3例とも Parkinson 病が重症であり、手術の影響を除いても種々の精神症状を呈しえると考えられるからである。しかし、印象としては、非手術例とは異なった重症の構音障害がみられ、情動反応を呈しやすく周囲の人々から孤立しやすい傾向がうかがわれた。

結 論

Parkinson 病患者40例中34例にみられた精神症状を、抗パ剤投与前後の個々の症状について、症候学的、病歴学的に検討した。

その結果、精神症状発現には、抗パ剤の副作用あるいは器質的脳障害による以外に、心理的因子も重要であることが明らかになった。また、Parkinson 病における痴呆発生率が比較的高いこと、脳障害が高度の場合には少量の抗パ剤でも副作用が発現しやすいこと、60歳以上の場合に意識障害を呈しやすく、その際にも心理的因子が強く作用する場合が少なくないことが明らかとなった。

さらに、Parkinson 病の痴呆発生病理において、大脳皮質病変も無視できないことを2例の剖検例の所見から呈示した。

本論文の要旨を、第30回日本神経学会東北地方会(1982年3月17日、仙台市)において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導を頂きました弘前大学神経精神医学教室佐藤時治郎教授、福島 裕助教授、ならびに研究の機会を与えて下さいました青森県立さわらび園佐々木淳園長に御礼申しあげます。

また、研究に御協力を頂きました弘前精神病院桜田 高院長、青森県立つくしが丘病院後藤 昭院長、西北中央病院敷島分院村本幸栄分院々長、大館市立総合病院神経精神科林進科長に深謝します。

文 献

1) COTZIAS, G. C., PAPAVALIOU, P. S. and GELLEN, R. : Modification of Parkinsonism. chronic treatment with L-DOPA. N. Engl. J. Med., **280** : 337-345, 1969.

2) 安藤一也：抗パーキンソン剤。 脳神経, **32** : 743-757, 1980.

3) 野口真子, 西谷 裕, 吉田一秀：ジスキネジー。 神経内科, **4** : 383-393, 1976.

4) 安藤一也, 印東利勝：Up and Down 現象と On and Off 現象。 神経内科, **4** : 477-485, 1976.

5) 井手下久登, 森田博方, 好永順二, ほか：Parkinson 病治療中出現した精神症状について。 脳神経, **32** : 941-947, 1980.

6) 植林博太郎：錘体外路疾患。現代精神医学体系 13B。中山出版, 東京, 107-116, 1975.

7) MOSKOVITZ, C., MOSES, H., KLAUANS, H. L. : Levodopa-Induced Psychosis : A kindling phenomenon. Am. J. Psychiat., **135** : 669-675, 1978.

8) SWEET, R. D., MCDOWELL, F. H., FREIGENSON, J. S. et al. : Mental symptoms in Parkinson's disease during chronic treatment with levodopa. Neurology, **26** : 305-310, 1976.

9) HOEHN, M. M. and YAHR, M. D. : Parkinsonism : onset, progression, and mortality. Neurology, **17** : 427-442, 1967.

10) 長谷川和夫：老年期痴呆の臨床 一疫学と診定上の問題一。精神医学, **21** : 814-823, 1979.

11) PARKINSON, J. : An Essay on the Shaking Palsy. 豊倉康夫, 萬年 徹, 高須俊明, ほか訳：三共株式会社, 東京, 1976.

12) MINDHAM, R. H. S. : Psychiatric symptoms in Parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., **33** : 189-191, 1970.

13) POLLOCK, M. and HORNABROOK, R. W. : The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. Brain, **89** : 429-448, 1966.

14) DUVOISIN, R. C. and YAHR, M. D. : L-Dopa 療法中のパーキンソニズムにみられる行動異常。保崎秀夫監訳：L-Dopa と行動, 53-67, 国際医書出版, 東京, 1876.

15) GOODWIN, F. K. : Psychiatric side effects of levodopa in man. J.A.M.A., **218** : 1915-1920, 1971.

16) BARBEAU, A. : Dopamine と精神機能。保崎秀夫監訳：L-Dopa と行動, 1-27, 国際医書出版, 東京, 1976.

17) BARBEAU, A. : L-Dopa therapy in Parkinson's Disease. A critical review of nine

- year's experience. *Can. Med. Assoc. J.*, **101** : 59-68, 1969.
- 18) 両宮克彦, 亀山正邦: パーキンソニズムの L-dopa 治療中の精神症状について. *神経内科*, **4** : 395-401, 1976.
- 19) ROBINS, A. H. : Depression in patients with parkinsonism. *Br. J. Psychiatry*, **128** : 141-145, 1976.
- 20) 堀 浩: 感覚遮断状況と幻覚. *臨床精神医学*, **5** : 1735-1741, 1976.
- 21) PATRIC, H. T. and LEVY, D. M. : Parkinson's disease. A clinical study of one hundred and forty-six cases. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **7** : 711-720, 1922.
- 22) SELBY, G. : Parkinson's Disease. VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W. (eds.) : *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 6, 173-211, Amsterdam, North-Holland 1968.
- 23) MÜLLER-FAHLBUSH, H. : Parkinsonismus の精神病理学に関する特殊問題. 飯田 真, 市川 潤訳: *精神医学*, **17** : 226-231, 1975.
- 24) 印東利勝, 内藤明子: Parkinson 病の心身医学的研究. *心身医学*, **22** : 190-194, 1982.
- 25) 奥村二吉, 田辺研二, 河野基樹: 老年期せん妄状態. *精神経誌*, **69** : 1066-1070, 1967.
- 26) HAKIM, A. M. and GORDON, M. : Dementia in Parkinson disease. A neuropathological study, **29** : 1209-1214, 1979.
- 27) 飯塚礼二, 森 洋二: Parkinsonismus と痴呆. *精神医学*, **15** : 413-418, 1973.
- 28) 金子仁郎: 老年期痴呆患者の実態と環境. *日本老年医誌*, **1** : 103-105, 1964.
- 29) 稲田理喜, 芳野照雄, 船田信顕, ほか: 大脳皮質に Lewy 小体の多発を認め, 痴呆と無動・無言症を呈した Parkinson 病の一部検例—痴呆の機序に関する考案—. *脳神経*, **34** : 761-767, 1982.
- 30) 吉村 剛, 加藤秀明, 池田研二, ほか: 多数の Lewy 小体が大脳灰白質に認められた特発性パーキンソニズムの 1 例. *臨床神経*, **17** : 425-430, 1977.
- 31) 門間好道, 高松幸作, 伊藤智子, ほか: 大脳皮質にも Lewy 小体の出現を見た非定型な初老期痴呆の 1 剖検例. *精神医学*, **23** : 267-275, 1981.
- 32) 小坂憲司, 松下正明, 小柳新策, ほか: "Lewy 小体病" の臨床神経病理学的研究. *精神経誌*, **82** : 292-311, 1980.
- 33) KOSAKA, K., MEHRAEIN, P. : Dementia-parkinsonism syndrome with numerous Lewy bodies and senile plaques in cerebral cortex. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **226** : 241-250, 1979.
- 34) 吉村正博, 朝長正徳: パーキンソン病と Lewy 小体—Lewy 小体の分布よりみた新しい分類の試み—. *現代医療*, **14** : 699-705, 1982.
- 35) LIEBERMAN, A., DZIATOLOWSKI, M., KUPERSMITH, M. et al. : Dementia in Parkinson Disease. *Ann. Neurol.*, **6** : 355-359, 1978.
- 36) TURNER, B. : Pathology of Paralysis Agitans. VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W. (eds.) : *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 6, 212-217, Amsterdam, North-Holland 1968.
- 37) 大浜栄作: Parkinsonism における Lewy Bodies の分布と Monoamine Neuron System. *神経進歩*, **19** : 493-505, 1975.
- 38) YAHR, M. D., DUVOISIN, R. C., SCHEAR, M. J. et al. : Treatment of Parkinsonism with levodopa. *Arch. Neurol.*, **21** : 343-354, 1969.
- 39) CELESIA, G. G. and BARR, A. N. : Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch. Neurol.*, **23** : 193-200, 1970.
- 40) 池田久男, 馬場 修, 石野博志: L-Dopa induced psychosis-dyskinesia complex. *脳神経*, **24** : 275-280, 1972.