

トピックス レビー小体型認知症

## アセチルコリンとドパミンの バランス説について

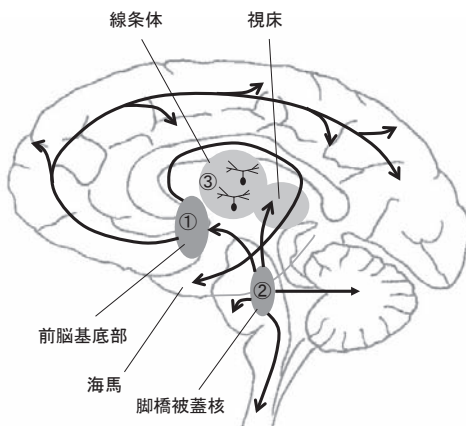
田中洋康  
武田篤\*

### 「バランス説」および「レビー小体型病」の概念

パーキンソン病 (Parkinson's disease: 以下 PD) では、黒質緻密部から投射するドパミン (dopamine: 以下 DA) 作動性ニューロン終末が進行性に減少するために、背側線条体 (尾状核・被殻) 内で相対的にアセチルコリン (acetylcholine: 以下 ACh) が優位になり、DA と ACh のバランスが崩れているとする概念が表題の「バランス説」である。実際、抗コリン薬は、レボドパが開発される前の 1960 年代から抗 PD 薬として広く用いられ、振戦を含む運動症状に有効であることが証明されている。

一方で、多くの PD 症例では運動症状のみならず、緩徐に進行する認知機能障害を呈することが知られ、パーキンソン病認知症 (Parkinson's disease dementia: 以下 PDD) と呼ばれている。約 20 年の経過で 80% の PD が認知症にいたるとの報告もある<sup>2)</sup>。レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy body: 以下 DLB) もパーキンソニズムと認知症の両者がみられる疾患であり、パーキンソニズムと認知症が出現する順序から PDD と DLB が区別されてきた。しかし両疾患の病理像は全く区別がつかないこと、また症候的にも両者を明確に区別するのは不可能である。

## 中枢神経系のアセチルコリン作動性ニューロンの主な3系統



- ①マイネルト基底核を含む前脳基底部から大脳新皮質全体、海馬などへの広範な投射  
 ②脚橋被蓋核を含む脚橋被蓋背外側部から視床・基底核・脊髄などへの投射  
 ③線条体内のインターニューロン

(筆者作成)

ことから、PDも含んだ「レビー小体病」という概念が提唱されてきた。<sup>3)</sup>

### PD・PDD・DLBに関する近年の報告 (1) ③系統のACh作動性ニューロンと

それらの機能低下

中枢神経のACh系神経には大きく3系統がある(図)。線条体内にはACh作動性のインターニューロンが存在する。近年の研究によって、DA作動性ニューロン終末と互いに密に連絡し、複雑な制御によって行動学習の強化に関わっていることが明らかになった。<sup>4,5)</sup> 未だ不明な点は多いものの、PDの線条体ではACh作動性インターニューロンからのACh放出が増加している。<sup>4,5)</sup> つまり線条体内では「バランス説」がある程度正しいと言える。

しかしながらACh作動性ニューロンの他の2系統は、中枢神経全体に極めて広範囲に投射しており、DA系と直接関係しているわけでは

ない。一つはマイネルト基底核を含む前脳基底部から、大脳新皮質全体および扁桃核・海馬などの辺縁系に投射する系<sup>6)</sup>、もう一つは脚橋被蓋核を含む橋被蓋背外側部から、視床・大脳基底核・視床下部・延髄網様体・脊髄などに投射する系である<sup>7)</sup>。

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : 以下AD) では前脳基底部のACh作動性ニューロンが脱落しており、コリンエステラーゼ阻害薬が治療に広く用いられてきた<sup>8)</sup>。一方、近年のPETを用いた *in vivo* での検討などから、PDD・DLBでも、さらに認知症を合併していないPDですら、広範に中枢神経系のACh神経の機能が低下していることが確認され、むしろADよりもその程度が大きいことが示された<sup>9)</sup>。ADでは、脚橋被蓋核-視床の系は比較的保たれるが、PDD・PDD・DLBではACh神経のすべての系で、早期から機能が低下していることが明らかになりつつある<sup>10)</sup>。なかでも前脳基底

部-大脳皮質の投射の障害が認知機能低下と関連すること<sup>13)</sup>、また脚橋被蓋核-視床の系が歩行障害や転倒に関連し<sup>14)</sup>、その機能低下の程度が歩行スピードの低下と相関する<sup>15)</sup>、といった報告が相次いでいる。

## (2) 新たな治療法—ACh神経系の賦活

このため、DLBにおいても、ACh神経系の賦活が治療のターゲットとして注目されている。ドネペジルを用いた臨床研究報告では、DLBに対して12週間投与した無作為化対照試験で、5および10mg/日を投与された群で認知機能、行動異常が有意に改善したことが示されている<sup>16)</sup>。これらの知見から、2014年9月本邦でドネペジルのDLBへの適応拡大が承認された。

一方、PD患者に対する抗コリン薬の長期にわたる投与は、記憶障害・実行機能障害を惹起することがあるとされ<sup>17)</sup>、最近では避けられてきている。

最初に述べた「バランス説」からはコリンエステラーゼ阻害薬によるパーキンソニズムの悪化が懸念され、実際ドネペジルはDLBのパーキンソニズムの増悪や易怒性といった症状を誘発しやすい、とする意見もある。しかしながら、これまでのドネペジルを投与した臨床研究では有意な運動症状の悪化は示されていない。<sup>17)19)</sup>

### (3) PD 症例における嗅覚障害と認知症の発症

ドパミン補充法の発展により、PDの予後は大幅に改善されたが、多くの例では最終的に認知症を併発し、その後急速にADL (Activity of Daily Living) が低下する。<sup>20)</sup> 近年注目を集めているPDの非運動症状の中でも、嗅覚障害は早期から合併の頻度が高く、さらに重度の嗅覚障害を合併したPD症例は、数年以内に認知症を発症する可能性が高いことがわかってきた。<sup>21)</sup> その原因として、大脳辺縁系におけるACh神経系の機能低下が、嗅覚低下と有意に相関することが示されている。<sup>22)</sup>

そこで現在、重度の嗅覚障害を示すPD症例に対して早期からコリンエステラーゼ阻害薬を投与することによって、認知症の発症を抑制できるかを検証する臨床試験 (Donepezil Application for Severe Hyposmic-Parkinson Disease (DASH-PD) Study) が全国で施行中である。

### おわりに

近年の研究によって、PDにおける中枢神経系の変化は、黒質線条体DA作動性ニューロンの減少だけにとどまらないことが明らかになった。従来、あたかも天秤の釣り合いのような、AChとDAのバランス説は、PD・PPD・DLBの脳全体の変化には合致せず、過去の概念となったように思われる。PDの予後に大きく影響する認知症の問題に対して、抗PD薬とコリンエステラーゼ阻害薬の組み合わせによる新たな治療戦略の展開に多くの期待が寄せられている。

(独立行政法人国立病院機構仙台北西多賀病院

神経内科 医長)

\* (独立行政法人国立病院機構仙台北西多賀病院

院長)

## 文献

- ① Fearnley JM, et al: Ageing and Parkinson's diseases: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114, 2283-2301 (1991)
- ② Hely MA, et al: The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23, 837-844 (2008)
- ③ 武田 篤: Parkinson's disease with dementia (PDD) 日本臨牀' 99 (増刊①)' 3350-3359 (2001-1)
- ④ Pisani A, et al: Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci*, 30, 545-553 (2007)
- ⑤ Aosaki T, et al: Acetylcholine-dopamine balance hypotheses in the striatum: An update. *Geriatr Gerontol Int*, 10, S148-S157 (2010)
- ⑥ Selden NR, et al: Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*, 121, 2249-2257 (1998)
- ⑦ Lee MS, et al: The pedunculopontine nucleus: Its role in the genesis of movement disorders. *Yonsei Med J*, 41, 167-184 (2000)
- ⑧ 松本隆司: Meynert 基底核とアセチルコリン神経伝達' 日本臨牀' 69 (増刊⑧)' 2100-2113 (2001-1)
- ⑨ Bohnen NI, et al: Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 60, 1745-1748 (2003)
- ⑩ Tiraboschi P, et al: Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 946-951 (2002)
- ⑪ Kotagal V, et al: Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to Parkinsonian disorders. *Neurosci Lett*, 514, 169-172 (2012)
- ⑫ Muller MLTM, et al: Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13, 377. doi: 10.1007/s11910-013-0377-9 (2013)
- ⑬ Bohnen NI, et al: History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*, 73, 1670-1676 (2009)

- 14) Bohnen NI, et al: Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia. *J cereb blood flow metab*, 32, 1609-1617 (2012)
- 15) Bohnen NI, et al: Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology*, 81, 1611-1616 (2013)
- 16) Mori E, et al: Donepezil for Dementia with Lewy bodies: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Neurol*, 72, 41-52 (2012)
- 17) 日本神経学会監修、「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011、医学書院、東京(2011)
- 18) 河野和彦: レビー小体型認知症 即効治療マニユアル、フジメデイカル出版、大阪(2011)
- 19) Ikeda M, et al: Long-term safety and efficacy of Donepezil in patients with Dementia with Lewy bodies: Results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 36, 229-241 (2013)
- 20) Kempster PA, et al: Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*, 133, 1755-1762 (2010)
- 21) Baba T, et al: Severe olfactory dysfunction is a

prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain*, 135, 161-169 (2012)

22) Bohnen NI, et al: Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 133, 1747-1754 (2010)

