

パーキンソン病における精神病症状の薬物治療

岩田 真一

要 旨

パーキンソン病の精神病症状に対する薬物治療について考察した。精神病症状とは具体的には精神科では妄想と幻覚を意味するが、パーキンソン病の精神病症状ではさらに錯覚が含まれる。精神科疾患では病識がないことが精神病症状の必須条件であるが、パーキンソン病では病識がある場合でも精神病症状に含まれる。ドパミンアゴニストは精神病症状を誘発しやすいので、精神病症状がない段階でもドパミンアゴニストの使用は好ましくないと思っている。精神病症状が日常生活に影響を及ぼしている場合は迅速に治療を開始すべきであり、迅速な抗精神病薬の投与が望ましい。すべての抗精神病薬は運動障害を悪化させるが、その作用には強弱がある。基本的には錐体外路性有害作用が弱いクエチアピンから試みるべきである。抗パーキンソン病薬の減量が必要と判断される場合は半減期が短く、かつ、作用が強力なL-DOPA製剤から減量する。抗精神病薬の選択・用量と抗パーキンソン病薬の変更・減量とのバランスは運動症状と精神病症状との兼ね合いを患者や家族と相談しながら決定する。精神病症状出現は単純な薬の副作用ではなく、パーキンソン病の終末期症状の一つであることを患者、家族、医療者は認識すべきである。

薬理的には幻覚が強い場合は力価の高いリスペリドンの処方が考えられるが、運動症状の悪化は必発である。興奮を伴う場合は鎮静作用が強いクロルプロマジンが適している。幻覚がある場合は多少とも興奮をとまなうのでリスペリドンではなく、この場合でもクロルプロマジンの処方が良いと思われる。幻覚の発生機序については、伝達物質の観点からはドパミン過剰が考えられる。解剖学的には、中脳辺縁系ドパミン神経経路（精神病症状全般）と視覚連合野（幻視）が責任部位と考えられている。

キーワード：パーキンソン病、精神病症状、抗精神病薬

1. 緒 言

パーキンソン病は加齢に伴って発症率が上昇するため、近年の高齢化に伴ってその有病率が上昇している。高齢者は身体機能の予備能が少なく、薬物治療の有害作用が出やすかったり、体調不良でパーキンソン症状が悪化しやすかったりしてコントロールに難渋することもしばしばである。更に、幻覚や妄想といった精神病症状を示すことも多く、介護者の負担をさらに増加させる。精神病症状は患者の病前性格や生活史に影響される場合も多く、また、患者個々の薬物反応は様々であるので画一的には対処できない。つまり、精神病症状への対応はパーキンソン病の運動症状の状態、精神状態、介護上の条件などを総合判断してケースごとに個別対応しなくてはならない。精神病症状の出現は患者の尊厳に関わることも多く、対処に難渋する。

神経内科の成書には精神病症状にどの薬物を出したら良いかという解説が極めて簡単に記載されてい

るが、薬理学からの考察はない。そこで、かねてから疑問に思っていることを薬理学観点からの考察も交えて述べてみた。

2. パーキンソン病と診断することの大切さ

パーキンソン症状（パーキンソニズム）を呈する変性疾患として、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病などがあるが、その中で幻視を起こすものはパーキンソン病とレビー小体型認知症が多い。神経変性疾患の診断はときに難しく、病理解剖を行って初めて診断が確定することもある。すべての症例を病理診断することはできないので、臨床症状や補助検査でなるべく感度特異度よくパーキンソン病を診断し、的確な治療を行わなければならない。

パーキンソン病の診断は筋強剛、寡動、振戦などからなされるが、発症初期には寡動や振戦のみ示す例も多い。診断基準は症状の組み合わせを利用して診断するので、単一の症状のみを示す症例の診断は

難しくなる。パーキンソン病であると病理学的に診断された症例における、臨床症状から診断するパーキンソン病の診断基準（表1）が作成されたのは1992年であった（Hughes et al, 1992）。そして、つい最近までその診断基準が使用されていた。しかし、その診断基準（UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank clinical criteria）は新たな病理学的発見、遺伝性パーキンソン病の存在、認知症の意味付け、補助診断の

利用が可能となったことから時代にそぐわなくなった。そこで、2015年にMovement Disorder Society (MDS) によるパーキンソン病の臨床診断基準（表2）が発表された（Postuma et al, 2015）。2つの診断基準においてパーキンソニズムとは「筋強剛または振戦を伴った寡動」と定義されており、かつ、両者とも除外基準と支持基準からなっているので、診断の定義自体や診断アルゴリズムは変化していない。

本邦では厚生労働省の指定難病としてパーキンソン病の概要と診断基準（表3）が発表されている。指定難病の申請を行う場合は個人調査票の項目をチェックしなければならない。しかし、それは運動症状・非運動症状を含めた各症状を総合的に評価する方法として国際的に使用されているパーキンソン病統一スケール（Unified Parkinson’s disease rating scale, UPDRS）とは異なっている。

レビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病の鑑別は大切である。レビー小体型認知症はレボドパの有害作用（幻覚、低血圧、眠気など）や抗精神病薬への有害作用（過度の鎮静など）が出現しやすい。認知症を伴うパーキンソン病はパーキンソン病の経過中に認知症が出現するもので、前述のレビー小体型認知症に特徴的な薬物有害作用は目立たない。本論ではレビー小体型認知症は対象としていないが、認知症を伴うパーキンソン病は対象とする。

<p>表1 イギリスパーキンソン病協会 ブレインバンク臨床診断基準</p> <p>ステップ1：パーキンソン症候群の診断</p> <p>以下の2つの条件を満たすこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 寡動（随意運動開始の遅延：繰り返し動作の速度と振幅は徐々に減少する） 2. 以下の3つのうち、少なくとも1つが存在すること <ol style="list-style-type: none"> 1. 筋強剛 2. 4～6Hzの静止時振戦 3. 姿勢保持障害 <p>ステップ2：除外基準</p> <p>繰り返す脳卒中：パーキンソン症状が階段状に悪化する 繰り返す頭部損傷 脳炎の既往 発症時の向精神薬の投与 一人以上の血縁者の発症</p>

<p>表2 MDSによるパーキンソン病の臨床診断基準</p> <p>必須基準：寡動 + (安静時振戦または / かつ筋強剛)</p> <p>PDの臨床的確定例</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 絶対的な除外基準を満たさない 2. 相対的な除外基準が存在するが、支持基準によって相殺される <p>相対的な除外基準が1項目存在する場合、支持基準が1項目以上満たされる必要がある 相対的な除外基準が2項目存在する場合、支持基準が2項目以上満たされる必要がある</p> <p>支持基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ドパミン補充療法による明確かつ劇的な効果 2. レボドパ誘発性ジスキネジア 3. 診察で四肢の安静時振戦 4. 嗅覚消失またはMIBGシンチグラフィーによる心臓交感神経の脱落の所見 <p>絶対的除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小脳異常 2. 下方垂直性核上性注視麻痺、または下方垂直性サッケードの選択的緩徐化 3. 行動型前頭側頭型認知症、原発性進行性失語 4. 3年を超える下肢に限局するパーキンソン徴候 5. 明白な皮質性感覚消失、明らかな四肢観念運動失行、または進行性失語 6. シナプス前ドパミン作動系の機能的神経画像検査の正常所見 	<p>相対的な除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 発症から5年以内に車椅子の日常的使用が必要 2. 運動症状または運動徴候の進行が5年以上全くみられない 3. 早期の延髄機能障害：発症から5年以内に高度の発声障害または構音障害、あるいは高度の嚥下障害 4. 吸気呼吸障害：日中または夜間の吸気性喘鳴または頻回の吸気性ため息 5. 発症から5年以内の高度の自律神経障害 <ol style="list-style-type: none"> a) 起立性低血圧—立位後3分以内に収縮期血圧の少なくとも30 mmHgの低下または拡張期血圧の少なくとも15 mmHgの低下 b) 発症から5年以内に高度の尿閉または尿失禁 6. 発症から3年以内のバランス障害による反復性(>年1回)の転倒 7. 発症から10年以内の首下がりまたは手足の拘縮 8. 罹病期間が5年に達してもPDの一般的な非運動症状が全く認められない 睡眠障害（睡眠維持困難の不眠症、日中の過度の傾眠、REM睡眠行動障害の症状） 自律神経障害（便秘、日中の尿意切迫、起立時症状） 嗅覚低下 精神障害（抑うつ、不安または幻覚） 9. 説明のつかない錐体路徴候 10. 両側性で対称性のパーキンソニズム
---	---

パーキンソン病の正確な診断の重要性について論じたが、パーキンソン病に伴った精神病症状は罹病期間が長くなると発症しやすくなる (Sawada et al, 2013; Fénelon 2000) ので精神病症状が発現した段階ではある程度正確にパーキンソン病と診断されている場合がほとんどではある。

<p>表3 厚生労働省 指定難病 個人調査票 生活状況：移動，身の回りの管理，痛み / 不快感，不安 / ふさぎ込み</p> <p>診断基準に関する事項：</p> <p>A. 主要所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. パーキンソニズムの存在（典型的な左右差のある安静時振戦または歯車様強剛，動作緩慢，姿勢反射障害の3つのうちいずれか2項目以上該当） 構音障害，嚥下障害，腱反射正常，パピンスキー兆候なし，他人の手兆候 / 把握反射 / 反射性ミオクロヌースなし，四肢の症状の顕著な非対称性あり 2. 歩行，姿勢，協調運動 パーキンソニズムの要素による歩行異常 前屈姿勢の有無 姿勢の安定性（立ち直り反射障害と後方突進現象） 椅子からの立ち上がり 小脳症状（体幹失調・四肢失調）なし 3. 錐体外路症候 安静時振戦，筋強剛（歯車様強剛），体幹部や頸部に強い筋強剛 / 頸部後屈がない 4. 自律神経系 頻尿（排尿困難），頑固な便秘，発汗異常，起立性低血圧 5. 認知機能・精神症状 抑うつ症状，幻覚（非薬剤性）がない，肢節運動失行がない，失行がない，認知症 / 認知機能低下 <p>B. 検査所見</p> <p>脳 CT 又は MRI の特異的異常がない DAT イメージング MIBG 心筋シンチグラフィ</p>
--

3. 精神病症状とは何か

精神科領域では、精神病症状とは幻覚や妄想のこと (濱田, 2009) とある。しかし、American Psychiatric Association (米国精神学会) 作成の The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) (2013) では精神病症状の定義はなく、精神病症状の例として妄想と幻覚が挙げられているのみである。また、パーキンソン病に伴った認知症の項目はあるがパーキンソン病関連精神病症状という項目はない。物質・医薬品誘発性精神病性障害の中に抗パーキンソン病薬が含まれているのみである。さらに、診断的特徴として、「その人が物質・医薬品誘発性であると自覚している幻覚はここに含めない。」とあり、パーキンソン病に特徴的な病識のある minor hallucination

や minor delusion は含まれないとあり、DSM-5 ではパーキンソン病の精神病症状は無視されている。

NIH 後援によるワークショップがパーキンソン病以外の疾患で生じる精神病症状とパーキンソン病に由来する精神病症状を区別する診断基準を作成した (表4) (Ravina et al, 2007)。しかし、本邦のパーキンソン病ガイドラインでは「精神病症状」という語は使用せず、「幻覚・妄想状態」と記載している。これは、曖昧な用語である精神病症状 psychosis の使用を回避するためと思われるが、前述の NIH 後援によるワークショップが 2007 年に psychosis という用語の定義を行っているのに、本邦のパーキンソン病ガイドラインでは精神病症状という用語を使用しないのは腑に落ちない。実際、パーキンソン病ガイドラインの参考文献では hallucination や delusion という用語ではなく psychosis の使用頻度が最多である。更に、パーキンソン病の精神病症状は幻覚と妄想だけでなく、錯覚も含まれている (Ravina et al, 2007) のでパーキンソン病ガイドラインでは「幻覚・妄想状態」のタイトルではなく「精神病症状」をタイトルとして使用すべきであった。

話は変わるが、精神病症状は譫妄があるときには判定してはならない。譫妄とは「急性で変動する意識障害・認知機能障害」と定義される (DSM-5)。その意識障害は昏睡など重度のものではなく、軽度のものであり、軽度の意識障害の診断は難しい。余談であるが、認知症として紹介されてくる患者が軽度の意識障害 (例：肝性脳症，尿毒症，薬物過剰など) であるケースは多い。

<p>表4 パーキンソン病関連精神病症状の診断基準(案)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特徴的な症状 以下の症候のうち1つ以上の存在 錯覚，何かがあるような感覚，幻覚，妄想 2. パーキンソン病の診断はUKブレインバンクのパーキンソン病診断を満たすこと 3. 精神病症状はパーキンソン病の発症後に明らかになる 4. 精神病症状は1ヶ月間持続または出没する 5. 他の原因の除外 レビー小体型認知症，精神疾患（統合失調症，統合失調感情障害，妄想性障害，精神病特性を持つ気分障害），せん妄を含んだ一般的な医学的状态 6. 以下のことについて記載すること 病識の有無，認知症の有無，パーキンソン病が治療されているかどうか（薬物，定位脳外科手術など）

3.1. パーキンソン病における精神病症状 (総論としてFfytche等 2017など)

前述のように2007年にNIH後援によるワークショップ

プがパーキンソン病における精神病症状を定義した (Ravina et al, 2007)。これは DSM-IV-TR に沿って作成されたものである。錯覚、幻覚、妄想をまとめて陽性症状とした。従来はこの3つの症状は異なった意味を持っていると認識されていた。また、患者がその錯覚、幻覚、妄想が異常であるとの認識 (病識) を持っているならば治療の必要は少なく、逆にそれらが真に存在していると信じてしまっている場合は早急に治療する必要がある。そこで、米国国立神経疾患・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke : NINDS) と国立精神衛生研究所 (National Institute of Mental Health: NIMH) の合同ワークグループは周辺視野に何かを通った感じ (passage hallucination) や誰かがいるような感覚 (presence hallucination) を小幻覚 (minor hallucination) と名付けた。一方、病識のない幻覚を有構造幻覚 (formed hallucination) と名付け、重症 (悪性) の幻覚と定義した。幻覚も自覚している幻覚、自覚していない幻覚、幻視以外の感覚の幻覚 (幻聴, 幻臭, 体感幻覚など) でそれぞれ違う意味付けがされている。幻覚はまず、最初に、形を持っていない病識のある幻視が出現し、次に形のある幻視、病識の消失、幻視以外の幻覚 (幻聴, 幻触, 幻臭など) が時系列的に出現する (重症化)。

幻覚は統合失調症の主要症状であり、また、幻覚を起こす疾患として一番多いのは統合失調症である。統合失調症の幻覚は幻聴が多いが、パーキンソン病の幻覚は幻視が多い。その病理学的違いとして、統合失調症では左側頭葉の異常が認められる (最近の総論として Hugdahl, 2017) が、パーキンソン病で幻視の認められる患者は視覚連合野の異常が認められるという (Boecker et al, 2007)。また、パーキンソン病では早期から視覚空間情報処理が障害されており、それは精神病症状に関連していると報告されている (Bodies-Wollner et al, 2003; Diederich et al, 1998; Mosimann et al, 2004)。視覚を受容するだけの一次視覚野由来の視覚誘発電位 p100 の潜時の遅れが幻覚のあるパーキンソン病で報告されている (Matsui et al, 2004)。ドパミンと幻視の関係として網膜のアマクリン細胞はドパミン作動性である (Nguyen-Legros et al, 1996) が、パーキンソン病で網膜電位の潜時の遅れており、それは L-DOPA で正常化することが報告されている (Peppe et al, 1995)。

錯覚はパーキンソン病の精神病症状を特徴付ける症状であるにもかかわらず、軽視されている印象がある。DSM-5 によると錯覚とは「実際の外的な刺激を誤知覚したり誤解釈したりすること」とある。パーキンソン病の錯覚ではパレイドリアが認められることが多い。パレイドリアとは、「不完全な感覚材料か

ら明瞭な錯覚像が作り出されること (濱田, 2009) で、「壁のシミが人の顔に見える」などがある。意識を集中させても消えることはないと言われている。しかし、DSM-5 や代表的な精神医学のテキストであるカプランの臨床精神医学テキストにはパレイドリアの記載がなく、心理学で扱う事項と見なされている。

3.2. パーキンソン病の精神病症状の基準

NINDS-NIMH の合同ワーキンググループが 2007 年に発表したパーキンソン病関連精神病症状の診断基準の邦訳を行ってみた (表 4)。その中で、presence hallucination と presence illusion が精神病症状の中に含まれているのが特徴である。DSM-5 では、「幻覚は、外的刺激がないにもかかわらず起きる知覚様の体験である。幻覚は鮮明で、正常な知覚と同等の強さで体験され、意思によって制御できない。幻覚はどの感覚様態にも生じうる。幻覚は感覚が明瞭な状況で生じるものでなければならない。眠りに入るとき (入眠時) や目覚めるとき (出眠時) に起こるものは正常体験の範囲内とみなされる。」と定義されており、presence hallucination は DSM-5 では幻覚ではない。

一方、DSM-5 では「妄想とは、相反する証拠があっても変わることのない固定した信念である。その内容には多様な主題が含まれる。例:被害, 関係, 身体, 宗教, 誇大」と記載されており、NINDS-NIMH 基準と同一である。

3.3. パーキンソン病の精神病症状の評価方法

精神病症状を正確に記述し、その性状と重症度を記述し、そして、それらの症状に対する薬物の効果を判定するためには精神病症状を表すスケールが必要である。研究初期にはパーキンソン病専用のスケールは存在していなかったため、統合失調症用のものを援用していた。しかし、前述のように統合失調症とパーキンソン病では精神病症状の定義自体が異なっているので、パーキンソン病の精神病症状を的確に評価するスケールの必要性が高まった。MDS がパーキンソン病の精神病症状の評価に使用されている 11 種類のスケールを考察し、その中で推薦できるものを公表し、さらに、スケールを作る条件を提示した (Fernandez et al, 2008)。

スケールは信頼性と妥当性を持っていないといけない。信頼性とは同じ評価尺度を同じ対象に使えば一貫した結果が得られるかどうかを示す測定の正確さを表す概念であり、妥当性とはその評価尺度で得られた測定値が、実際に測定しようとしている現象をどの程度正確に反映しているかを示す測定の意義を問う概念である (脳科学辞典 <https://bsd.neuroinf>).

jp/wiki)。質問項目の信頼性の評価には内的整合性、評価者間信頼性 (interrater reliability) や試験 - 再試験信頼性 (test-retest reliability) を用いる。内的整合性とは、心理尺度を構成する各項目が、全体として同じ概念を測定しているといえるかどうかを表す指標で、クロンバックの α 係数を用いて評価することが多い。通常、 α 係数が 0.8 以上であれば内的整合性があり信頼性の高い尺度といえる。

併存的妥当性 (concurrent validity) とは過去に開発された類似の既存評価尺度を外的基準として、それとの相関を調べるものである。それが低ければ尺度として不適切であるのは言うまでもないが、併存的妥当性が高すぎると新たに開発した尺度の意味がなくなってしまう。

MDS は① Neuropsychiatric inventory (NPI) (Cummings et al, 1994) ② Brief psychiatric rating scale (BPRS) (Overall and Gorham, 1962) ③ Positive and negative syndrome scale (PANSS) (Key et al, 1987) ④ Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984) の 4 つを推薦している。以下、それら 4 つのスケールについて述べる。

① NPI (神経精神診断表) は認知症患者の精神病症状評価のために作成されたものである。調査項目は妄想、幻覚、興奮 / 攻撃行動、鬱 / 不快気分、心配 / 病的爽快感 / 多幸感、無気力 / 無関心、脱抑制、非刺激性、異常運動行動、夜間行動、食欲 / 摂食行動である。内的整合性は良好 (α :0.87 から 0.88) である。

② BPRS (簡潔精神病評価尺度) は統合失調症を対象として作成されたが、疾患を限定せずに幅広く精神症状を評価する場合に適した精神症状評価尺度であり、日本語版も存在し、インターネットからダウンロード可能である ([www.ych.pref.yamanashi.jp/kitabyo/pdf/BPRSmanual\(ver.1.1\)R1.pdf](http://www.ych.pref.yamanashi.jp/kitabyo/pdf/BPRSmanual(ver.1.1)R1.pdf))。評価項目としては心気症、不安、情動的引きこもり、概念の統合障害、罪責感、緊張、衝動性と不自然な姿勢、誇大性、抑うつ気分、敵意、猜疑心、幻覚による行動、運動減退、非協調性、不自然な思考内容、情動の平板化、興奮、失見当識 (*) の 18 項目からなり、それぞれの重症度は 7 段階で評価する。BPRS はパーキンソン病患者への抗精神病薬投与の研究において最も頻繁に使用されるスケールである。内的整合性は中位である (α :0.31 から 0.80)。しかし、陽性陰性症状項目の内的整合性は高い ($\alpha > 0.81$)。

③ PANSS (陽性陰性症候尺度) は BPRS に基づいて作られている。7 つの陽性症状と 7 つの陰性症状、そして 16 の一般的精神病理学的症状を評価する。そして、それらの症状には 7 段階の重症度が割り付けられている。具体的には妄想、概念の統合障害、幻

覚による行動、興奮、誇大妄想、猜疑心、敵意が陽性症状に含まれ、感情の平板化、情動的引きこもり、疎通性の障害、受動性 / 意欲低下による社会的引きこもり、抽象的思考の困難、会話の自発性と流暢性の欠如、常同思考が陰性症状に、そして、一般的精神病理学的症状として、心気症、不安、罪業感、緊張、衝動性と不自然な姿勢、抑うつ、精神減退、非協調性、不自然な思考内容、失見当識、注意の障害、判断力や病識の欠如、意欲の障害、衝動性の調節困難、没入性、自主的な社会回避 (*) が入っている。陽性症状だけを取り出してパーキンソン病の薬物誘発精神病の治療評価の研究に利用している研究もある。内的整合性は高い (α :0.73 から 0.87)。

④ SAPS (陽性症状評価尺度) は統合失調症の陽性症状の評価に用いるもので、幻覚、妄想、奇異行動、思考障害の 4 つの領域からなっている。それぞれの領域の重症度を 5 段階に評価するものである。幻覚は幻聴、注釈幻声、会話的幻声、身体幻覚 / 幻触、幻臭、幻視。妄想は被害妄想、嫉妬妄想、罪業 / 罪責妄想、誇大妄想、宗教妄想、身体妄想、関係念慮 / 影響妄想、被影響妄想、考想察知、考想伝播 / 考想化声、思考吹入、思考奪取。奇異な行動としては、衣服と外観、社会的 / 性的行動、攻撃的 / 焦燥的行動、儀式的または常同的行動。陽性の思考形式障害としては、話題の脱線 (連合弛緩)、的外れ応答、支離滅裂 (言葉のサラダ、分裂言語症)、非論理、迂遠、会話の促進、音韻固執 (*)。パーキンソン病の陽性症状は詳細に記載できるが、パーキンソン病の精神病症状で大切な錯覚が入っていない。全体の内的整合性は低い (α :0.48) が、4 つの領域ごとの内的整合性は中位から良好である (α :0.66 から 0.79)。Parkinson study group による研究 (1999) に使用されている。

上記 4 つは統合失調症用のスケールであるが、以下のスケールはパーキンソン病の精神病症状の評価に特化したものである。

① Parkinson Psychosis Rating Scale (PPRS) (Friedberg et al, 1998) は 6 つの症状と全体評価の重症度と頻度を評価するものである。6 つの症状とは幻視、錯覚、妄想様観念、睡眠障害、錯乱、性的とらわれである。幻覚は幻視しか評価できないし、実際の幻覚を評価する症状は 6 個のうち 3 つだけである。内的整合性や試験 - 再試験信頼性、併存的妥当性は高いが、評価項目は 6 個だけなので、利用価値はあまりないと思われる。

② Parkinson Psychosis Questionnaire (PPQ) (Brandstaedter et al, 2005) はパーキンソン病の精神病症状の初期スクリーニング用に開発されたものである。これはパーキンソン病における薬物誘発精神病

の早期発見スクリーニングと副題がついている。すべての精神障害で睡眠障害が早期症状として重要であるので、PPQでも睡眠障害の項が存在する。PPQは早期発見を目的としているのでこの項目は適当と思われる。また、見当識障害が項目として入っていることについては、軽度の意識障害の場合、見当識障害が出現するので意識障害がある場合は精神病症状とは判定できないので、これも適当な質問項目と思われる。内的整合性は中位である (α :0.68)。UPDRS Part IIIやMMSEとの拡散性妥当性(異なる構成概念を測定していると想定している変数間で実際に低い相関が観察されること)は良好である。

③ Rush Hallucination Inventory (RHI) (Goetz et al, 2001)は53個の質問項目があるが、yes noで答えない形式の質問(睡眠時間を答えるものなど)もある。最初の質問は睡眠に関するものが11問、2番目は錯視に関するものが7個。妄想が含まれていないなどの問題があり、利用は進められないと結論されている。

また、鳥取大学幻覚評価尺度(Tottori University Hallucination Rating Scale; TUHARS)(Wada-Isoe et al, 2008)と言うものもある。質問項目は7つで、幻覚の感覚器分類、頻度、感情を伴うか、日常生活障害度、幻覚は夜間かどうか、病識、鮮やかな夢を見るか、である。pubmed検索ではTUHARSを使用した報告が1例(Hirayama et al, 2011)のみ存在する。

*評価項目の和訳は「稲田俊也, 岩本邦弘, 山本暢朋(著) OPRS-W 客観的精神科評価尺度ガイド: 観察者による精神科領域の症状評価尺度ガイド第4版」に依った。

3.4. パーキンソン病の精神病症状の疫学

パーキンソン病の有病率は10万人に150人である。幻覚であるという認識が保たれているような軽度の幻覚が生じる頻度は40~60%と高い(Fénelon, 2010)。危険因子としては長期の罹患期間、認知症の存在(Goetz et al, 2001; Merims et al, 2004; Forsaa et al, 2010; Papapetropoulos and Mash, 2005)、鬱の存在(Giladi et al, 2010)、高齢発症(Giladi et al, 2010)、アゴニスト使用、昼の眠気存在(Zhu et al, 2013)、重度のヤール(Sawada et al, 2013)、体軸の障害(Fénelon, 2000)が報告されている。

Fénelonらによるaxial symptoms(体軸の障害)とはUPDRS IIIに入っている項目のうち、話し方、椅子からの立ち上がり、姿勢の状態、姿勢の安定性、歩行を示しているが、進行性核上性麻痺の症候である頸部の拘縮も体軸の障害の重要な症候であると個人的には思っている。

4. 神経伝達物質の観点からのパーキンソン病における精神病症状の考察

4.1. ドパミン

覚醒剤中毒では統合失調症と区別の付かない精神病症状が起きる。パーキンソン病における精神病症状はドパミン中毒なのであろうか。ドパミン補充療法を行わない症例では末期でも精神病症状は発現しないのであろうか。幻覚はレボドパやドパミンアゴニストがキンドリングを起こしたためとの考えは古くから存在する(Moskovitz et al, 1987; Wolters et al, 1999)。そのような記録はあるのであろうか。ドパミン補充療法が行われるより以前は、パーキンソン病の治療として抗コリン薬や定位脳手術が行われていた。抗コリン薬は常用量使用しても高齢者のパーキンソン病では精神病症状、記憶障害、意識障害が起きる。そのことは当時から問題になっていた(Agid et al, 2003)。さらに、この当時のパーキンソン病患者の平均余命は7年と言われており、その程度の長さの罹病期間では精神病症状が出現する以前に死亡したと考えられる。さらに、幻覚のあるパーキンソン病の報告があったとしても、レビー小体型認知症という概念は1976年に提唱されたものであり(Kosaka et al, 1976)、パーキンソン病患者における幻覚の報告はレビー小体型認知症であった可能性がある。つまり、文献を調べてもよくわからない可能性が高い。幻覚が生じた場合、抗パーキンソン病薬を減量すれば幻覚は消失するので、幻覚は薬剤性と考えられる。

パーキンソン病患者の精神病症状発現の独立した危険因子の一つは高齢発症である(Papapetropoulos and Mash, 2005)。実際、高齢発症のパーキンソン病患者に初めてレボドパを処方した当日の夜間に、精神病症状が発現した経験はある。つまり、ドパミン補充療法は長期でなければ精神病症状を誘発しないという訳ではない。しかし、パーキンソン病を全体として見てみれば、精神病症状はパーキンソン病罹患期間が長くなれば出現しやすくなる(Fénelon, 2000)。これは長くドパミンに暴露されていたためであるのか、それとも病期が進行したのが原因であるのか不明である。ドパミンアゴニストやL-DOPAは覚醒剤と同様に逆耐性現象を形成するので(Ando et al, 2014; Calabresi et al 2015)、抗パーキンソン病薬の繰り返し投与が幻覚の原因である可能性はある。

パーキンソン病であることが精神病症状の原因ではない、脳の機能低下が精神病症状の原因である(Giladi et al, 2010)。つまり、パーキンソン病の運動症状の責任部位である黒質線条体路以外の部位が精神病症状の責任部位である。ドパミン神経系経路は

黒質線条体経路，中脳辺縁経路，中脳皮質経路の3種類がある。統合失調症の陽性症状（幻覚，妄想）の責任部位は中脳辺縁経路である（ストール）。このアナロジーからパーキンソン病における幻覚や妄想の責任部位も中脳辺縁経路であると考えられている。陽性症状は，それが統合失調症という疾患の一部であろうと，薬物誘発性の精神病の一部であろうと，躁病，うつ病あるいは認知症に伴うものであると，中脳辺縁ドパミン経路の過活動によって説明される（ストール）。この中脳辺縁ドパミン経路の過活動が何によってもたらされるのかについては知られていないが，前頭前皮質および海馬におけるグルタミン酸神経の活動の異常に引き続き生じた結果であるとされている（ストール）。

4.2. ノルアドレナリン

パーキンソン病ではドパミン以外のカテコラミンニューロンも変性する。脳内のカテコラミンはドパミン以外にノルアドレナリンが存在する。

ノルアドレナリンは主として細胞体が青斑核に存在し，脳内の広い範囲の部位に軸索を送っている。パーキンソン病における黒質緻密層の神経細胞の特徴的かつ著明な減少を報告したのは1925年であるが（Foix and Nicolesco, 1925），その後，Hassler (1938) 並びに Greenfield と Bosanquet (1953) が青斑核の変性も報告した。これ以来，パーキンソン病では青斑核も変性すると認識されている。それを確認する報告として，Golgi 法でカウントした青斑核の細胞数は減少していたとの報告（Patt and Gerhard, 1993）。ニッスル染色して細胞をカウントすると対照の30%程度に減少していたとの報告（Bertrand et al, 1997）がある。生化学的には，パーキンソン病では青斑核のノルアドレナリン含量はコントロールの57%に減少していたという報告（Farley and Hornykiewicz, 1976）。パーキンソン病の患者3例のうち2例でノルアドレナリン合成酵素であるドーパ脱炭酸酵素活性の低下の報告がある（Nagatsu et al, 1979）。これらの報告から，ノルアドレナリンの減少度はドパミンに比して小さく，パーキンソン病ではドパミン神経の障害が主で，ノルアドレナリンの減少はパーキンソン病が進行してから明らかになるという理解であった。ところが，Braak 仮説（Braak et al, 2003）が有力になるとパーキンソン病では黒質よりも青斑核の細胞数減少度が強い（Zarow et al, 2003），ノルアドレナリンの減少度はドパミンよりも激しい（Espay et al, 2014）という考えが優勢となった。両者の不一致を説明するデータとして dementia の有無を考慮しないで研究したのが原因であるという考えがある。dementia を伴

わないパーキンソン病ではノルアドレナリンとその代謝物である 3-methoxy 4-hydroxyphenylethyleneglycol (MHPG) と homovanillic acid (HVA) 含量は変化がなく，かつ， ^3H -desmethyylimipramine binding で評価したノルアドレナリン神経終末量と ^3H -rauwolscine binding で評価した後シナプス α_2 受容体容量も変化なかった。しかし，dementia を伴ったパーキンソン病ではそれらは減少していた。また，ノルアドレナリン神経系の変性があれば起立性低血圧などの自律神経症状が出現するはずである。しかし，初期のパーキンソン病では起立性低血圧は示さないで，ノルアドレナリン神経性の変性はドパミン神経系よりも軽度であると結論づけられる。

ノルアドレナリンは多くの脳部位に投射し，気分，認知，覚醒などを司っている（ストール）。ノルアドレナリンなどのモノアミンが欠乏するとうつ病を発症する仮説は有名であるが，精神病症状との関連は言われていない。

4.3. セロトニン

パーキンソン病ではセロトニンも減少している（Pagano et al, 2017）。5-HT_{1a}, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₆ 受容体は錐体外路疾患の運動に関与しており，5-HT_{1a}, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ 受容体はパーキンソン病の精神病症状に関係していると言われている（Ohno et al, 2015）。

幻覚薬はセロトニン神経に作用して幻覚を起こす。幻覚薬中毒の症状として，錯視的な「痕跡」（視覚イメージに視覚的痕跡が横切ったとき，視覚イメージににじんだ細長い筋が残ってしまう），大視症と小視症，色が聞こえ，音がみえるという感覚がある（ストール）。パーキンソン病による幻覚は幻視が多く，幻覚薬による幻覚は幻視が多いことと共通点がある。つまり，セロトニン機能過剰が原因の可能性がある。

Parkinson 病では日中の眠気を生じる場合が稀でなく，およそ3分の1の患者にみられ，眠気の程度が強いものでは幻視が生じやすいことが示されている。眠気は，ノルアドレナリン作動神経，コリン作動神経，あるいはセロトニン作動といった覚醒に関与する神経系の変性が背景にあると考えられていることから，これらの神経変性が幻視の病理学的な背景になっている可能性がある（澤田，2014）。

幻視のあるパーキンソン病患者では下外側側頭葉（＝腹側視覚路）の5-HT_{2a} 受容体結合能が増加していることが PET や死後脳のオートラジオグラフィで報告されている（Ballanger et al, 2010; Huot et al, 2010）。

5-HT₂ 受容体抑制によりパーキンソン病のドパミン系薬物による精神病症状を抑制できたとする報告が

ある (Goldeman et al, 2014)。5-HT_{2a} 逆アゴニストのピマバンセリン (Nuplazid®) が初めてのパーキンソン病の精神病症状治療薬として 2016 年 4 月に FDA(The Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局) に認可された。ピマバンセリンは強力な 5-HT_{2a} 受容体拮抗作用とその 40 分の 1 の 5-HT_{2c} 受容体拮抗作用を持っている。用量の点から考察すると抗精神病作用は 5-HT_{2a} ではなく 5-HT_{2c} 受容体を介したものらしい (Stahl, 2016)。そして、ピマバンセリンはドパミン受容体に作用しないので、パーキンソン病の運動機能は悪化させない。ドパミン受容体をブロックしなくても精神病症状を抑制できるのは画期的な知見である (Cummings et al, 2014; Meltzer et al 2010)。

5-HT_{2c} 受容体は後シナプスに存在し、ドパミンとノルアドレナリンの放出を抑制している。その作用は黒質線条体経路よりも中脳辺縁経路で強く作用する。5-HT_{2c} 受容体を遮断すると前頭前皮質でのドパミンやノルアドレナリンの放出が促進された。三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬のミルタザピン、クエチアピン、オランザピン、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルオキセチンがその作用を持っている (スタール)。

L-DOPA の繰り返し投与によりセロトニンの軸索の発芽が起きるとの報告がある (Rylander et al, 2010)。つまり、L-DOPA の長期用途によりセロトニン神経系の機能亢進が生じ、これが幻視の原因である可能性がある。

4.4. アセチルコリン

脳のアセチルコリン神経路は投射系と介在系に存在していて、投射系は Meynert 基底核を含む前脳基底部から大脳皮質に投射する系と橋被蓋背外側部から視床などへ投射する系の 2 つが存在する。介在系は大脳基底核や嗅結節に介在ニューロンとしてドパミンの放出を抑制している。アセチルコリンは線条体ではドパミン神経系とシソー関係になっているので、パーキンソン病では相対的にアセチルコリン神経系優位になっている。更に、パーキンソン病ではアセチルコリン神経の脱神経が一貫して報告されている (Perry et al, 1985)。アルツハイマー病ではアセチルコリン神経系の機能低下がいわれており、アセチルコリンを増加させる薬物により記憶障害が改善するといわれている。パーキンソン病の精神病症状の危険因子として認知症が挙げられる。パーキンソン病の精神病症状の治療としてコリンエステラーゼ阻害薬の効果が言われているが、その機序は不明である。抗コリン薬を使用すると認知症や意識障害が起きるが、幻覚は起きないようである。つまり、アセ

チルコリン低下は脳機能を低下させ、間接的に幻覚を誘発する可能性がある。

4.5. グルタミン酸

NMDA 受容体を遮断するケタミンやフェンサイクリジンは精神病症状を誘発する。両薬物は NMDA 受容体の PCP 結合部位に結合してカルシウムイオンの流れを遮断する。

前述のように統合失調症の中脳辺縁ドパミン経路の過活動は前頭前皮質および海馬におけるグルタミン酸神経の活動亢進の結果である。そのような経路の第 1 は、大脳皮質から腹側被蓋野のドパミン神経細胞にグルタミン作動性神経経路が連絡しているもので、グルタミン酸はドパミンの放出を促進する。つまり、グルタミン酸の異常放出が起きると中脳辺縁系ドパミン神経の過活動が起こり、陽性症状が誘発される。第 2 の経路は腹側海馬側坐核グルタミン酸経路で、それは側坐核淡蒼球 GABA 経路、淡蒼球腹側被蓋野 GABA 経路、中脳辺縁ドパミン神経経路に連絡する。側坐核からグルタミン酸が過剰に放出されると淡蒼球から GABA が過剰に放出される。すると淡蒼球腹側被蓋野 GABA 経路が抑制され、その結果腹側被蓋野での GABA 放出が抑制される。腹側被蓋野での GABA 放出が抑制されると腹側被蓋野のドパミン神経の GABA による抑制が弱まり、中脳辺縁系ドパミン経路のドパミン放出が過剰になる。

4.6. アデノシン

アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬がパーキンソン病治療薬として上市された。進行期のアンダーメディケーションでない症例 (自験例) では、全例に幻覚が誘発された。

プリン受容体は P₁ と P₂ に分類され、P₁ はアデノシンを P₂ は ATP をリガンドとする。P₁ 受容体はアデノシン受容体と呼称される場合が多い。アデノシン受容体は A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃ の 4 つのサブタイプに分類される。

A₁ 受容体は G_{iα} を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、G_{iβγ} を介してホスホリパーゼ C_β を活性化する。A_{2A} および A_{2B} 受容体は G_s を介してアデニル酸シクラーゼを活性化する。A_{2B} 受容体は G_{q/11} を介してホスホリパーゼ C_β を活性化する。A₃ 受容体は G_i を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、G_{q/11} を介してホスホリパーゼ C_β を活性化する。

線条体には後シナプス D₂ 受容体を持った GABA 神経があり、淡蒼球外節に軸索を送っている (抑制)。淡蒼球外節の GABA 神経は視床下核に軸索を送っている (抑制)。視床下核のグルタミン作動性神経は淡

蒼球内節 / 黒質網様部に軸索を送っている (興奮)。淡蒼球内節 / 黒質網様部の GABA 作動性神経は視床に軸索を送っている (抑制)。視床皮質経路のグルタミン作動性神経は、大脳皮質のグルタミン作動性神経を興奮させる (間接経路)。パーキンソン病では線条体の D₂ 受容体を活性化できない⇒淡蒼球外節の GABA 神経の抑制が不十分⇒視床下核のグルタミン神経の抑制が不十分⇒淡蒼球内節 / 黒質網様部の GABA 作動性神経が興奮する⇒視床のグルタミン神経が増加した GABA により抑制され、大脳皮質の錐体細胞のグルタミン酸による興奮を低下⇒パーキンソン症状出現となる。

一方、淡蒼球外節と視床下核を経由しないで直接、線条体から淡蒼球内節 / 黒質網様部に連絡する直接経路というものがある。線条体には後シナプス D₁ 受容体を持った淡蒼球内節 / 黒質網様部へ向かう GABA 経路がある。ドパミンは D₁ 受容体を興奮させるので、パーキンソン病では線条体での D₁ 受容体を介した線条体 - 淡蒼球内節 / 黒質網様部 GABA 経路の興奮が減少する (淡蒼球内節 / 黒質網様部で GABA 放出が減少) ⇒淡蒼球内節 / 黒質網様部の視床に向かう GABA 神経の GABA による抑制が効かなくなる⇒視床で GABA の放出が増加⇒視床のグルタミン神経が増加した GABA により抑制され、大脳皮質の錐体細胞のグルタミン酸による興奮を低下⇒パーキンソン症状出現となる。

A_{2A} 受容体は線条体淡蒼球外節経路の GABA 神経の神経終末に存在して、GABA 放出を抑制している。前述のようにパーキンソン病ではドパミンの欠乏により D₂ 受容体を介した線条体淡蒼球外節経路の GABA 神経を十分に抑制できていない。しかし、A_{2A} 受容体遮断薬のイストラデフリンはその GABA 放出低下作用を前シナプス性に解除することができる。もう一つの作用機序として A_{2A} 受容体は線条体の D₂ 受容体と同じ細胞に共存していて、アデノシンは A_{2A} 受容体を介してドパミンの作用を抑制している。そこで、A_{2A} 受容体遮断薬を投与すればドパミンへの抑制作用

が低下すると考えられている。これらがイストラデフリンの抗パーキンソン病作用と考えられている。

イストラデフリンの添付文書に、有害作用として幻視 (4.5%), 幻覚 (3.2%), 妄想 (0.8%) が出現するとの記載がある。A_{2A} 受容体の精神病症状誘発作用の機序は不明である。また、パーキンソン病の精神病症状への関与も現時点では不明である。

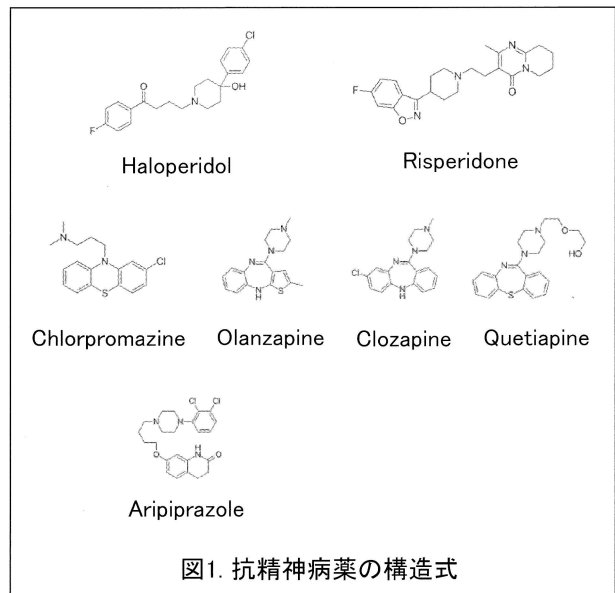


図1. 抗精神病薬の構造式

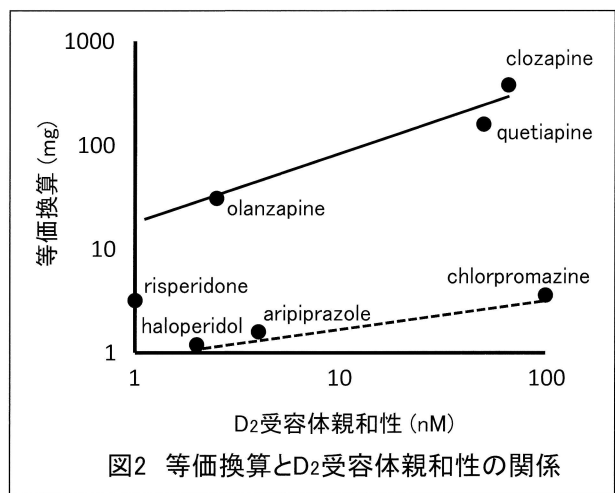


図2 等価換算とD₂受容体親和性の関係

表 5 抗精神病薬のプロファイル

	等価換算 ^a	受容体親和性 ^b (nM)			
		D ₂	M ₁	H ₁	5-HT _{2a}
Chlorpromazine	100	3.6	32	3.1	3.6
Clozapine	50	160	6	1.1	5.4
Quetiapine	66	380	37	6.9	640
Olanzapine	2.5	31	3	2.2	3.7
Haloperidol	2	1.2	nd	1700	57
Risperidone	1	3.2	nd	20	0.2
Aripiprazole	4	1.6	6800	28	8.5

^a Inada and Inagaki, 2015. ^b Meyer, 2017

5. 治 療

5.1. 抗精神病薬の薬理学的考察

抗精神病薬の等価換算表と言うものがある。これは統合失調症患者に処方している抗精神病薬を別の抗精神病薬に変更する場合に利用するものである。抗精神病作用を基準としている。Seeman の有名な図では抗精神病薬の力価は D₂ 受容体遮断作用（親和性）と正の相関をすることが示されている（1981）。そこで、クロルプロマジン、クエチアピン、クロザピン、オランザピン、ハロペリドール、リスペリドン、アリピプラゾールの7つの抗精神病薬を選んで等価交換表を作成した（Inada and Inagi, 2015）。クエチアピン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールの5つはパーキンソン病ガイドライン2011の「CQ4-5 幻覚・妄想の治療はどうするか」に記載があり、他の抗精神病薬は記載されていない。クロルプロマジンとハロペリドールは抗精神病薬のプロトタイプとして言及した（表5）。

等価換算表から解ることとして、クロルプロマジン、クロザピン、クエチアピンは低力価であり、その他は高力価であるということである。構造式から（図1）オランザピンとクロザピンは類似しているにも関わらず力価は20倍も異なることが印象的である。また、非定型抗精神病薬であるリスペリドンはハロペリドールよりも力価が高い。この点は低力価である multi-acting receptor targeted antipsychotic (MARTA) と高力価である serotonin dopamine antagonist (SDA) は同じ非定型抗精神病薬でも区別ははっきりつけるべきである。

次に Seeman に倣って抗精神病作用と D₂ 受容体遮断作用をプロットした（図2）。7つすべての抗精神病薬の相関を見てみると弱い相関しか示さなかった。そこで、定型的抗精神病薬であるハロペリドールとクロルプロマジンは Seeman の図では直線で結ばれているので、本図でもこの2つの薬物を直線で結ぶと、アリピプラゾールが直線状に載った。このことからアリピプラゾールの抗精神病作用は主として D₂ 受容体遮断作用によると判明した。もう一本の線は非定型抗精神病薬を結んだものとなった。この直線から非定型抗精神病薬も抗精神病作用は D₂ 受容体遮断作用によると考えられた。この直線はクロザピン、クエチアピン、オランザピンを結ぶように引き、リスペリドンは考慮しなかった。なぜならリスペリドンは前述のように SDA であり MARTA ではなく、他の3つとは構造が明らかに異なっているからである。

抗ムスカリン作用のある抗精神病薬は錐体外路性副作用を抑制するが、意識障害、認知症悪化、更に

は幻覚が誘発される場合がある。表5から各抗精神病薬の M₁ 受容体への親和性を見てみると、ハロペリドール、リスペリドン、アリピプラゾールは抗コリン作用がない。しかし、ハロペリドール、リスペリドンはカタレプシー誘発作用が強いのでアリピプラゾールが良いとの結論になる。しかし、アリピプラゾールは使用経験がなく、唯一処方したのはパーキンソン病で統合失調症様の症状を呈した器質性精神病にクエチアピンは効果がなく、アリピプラゾールを使用した症例があるだけである。その症例ではアリピプラゾールによりパーキンソン病症状の悪化が生じた。文献上もアリピプラゾールはパーキンソン症状を悪化させる（Wickeremaratchi et al, 2006; Schönfeldt-Lecuona and Connemann, 2004）。

その他に抗精神病薬を選択する際に考慮すべき点として、心血管系への悪影響である。統合失調症の患者は心血管系の障害を起こしやすいと言われている。それは、不摂生な生活や運動不足などが原因である場合もあるが、長期に渡って服用する抗精神病薬の影響も考えられる（ストール）。実際、クロルプロマジン系ものは肥満や耐糖能異常を引き起こし、耐糖能異常の患者には MARTA は禁忌である。

5.2. 文献による治療法の評価と

その評価に対する私見

メタアナリシスをするために症例数を多くするが、パーキンソン病は若年発症と老年発症で臨床症状は異なるのは明らかであるし、振戦を主症状とするものと寡動を主症状とするものでは異なった疾患という印象である。メタアナリシス文献だけから考察すると真の姿を見誤る可能性もある。薬物効果を比較する場合は同じ症例で異なった薬物の効果を見るべきである。

また、臨床研究では、幻覚を軽度にすれば効果があったと報告されるが、満足度という評価尺度が必要と思われる。なぜならば、「少しはましになったが、やはり困っている」場合でも重症度尺度が軽度となれば、改善と判断されるが、満足度は変化ないと評価される。パーキンソン病の幻覚スケールに満足度を加えたほうが良いと思う。そして、総合評価の満足度も加えるべきである。それは、少しぐらいパーキンソン病症状が悪化しても精神病症状がなくなったほうが良いと判断するケースや少しでもパーキンソン病症状が悪化するのを忌避するケースなどと考えられるからである。

5.3. パーキンソン病診療ガイドラインについて

幻覚・妄想の治療はどうするかの項目において、

幻覚・妄想の治療アルゴリズムとして基本的な考え方は幻覚・妄想（精神病症状）が生じた場合はドパミン補充を減じるというものである。つまり、精神病症状は抗パーキンソン病薬の有害作用という位置づけである。抗パーキンソン病薬を減らすので運動症状の悪化は必発である。言い換えると、「精神病症状が出てしまったら、もう運動症状のコントロールは十分にできないで諦めてください。」というものである。

しかし、別の考え方としてパーキンソン病患者に精神病症状が出現した場合、パーキンソン病と関連のない精神病が合併したと考えれば、抗パーキンソン病薬を減量することなく、抗精神病薬を投与するという理論的根拠になる。どのように治療すればよいかを判断する材料として、統合失調症にパーキンソン病 (idiopathic PD) が合併した症例の治療について自験例と文献から考察してみる。文献を渉猟したが、統合失調症にパーキンソン病を合併した場合の薬物療法としてはエビデンスの高いものはなかった。非定型抗精神病薬でさえもパーキンソン病の症状は悪化させる場合がほとんどであり、クロザピンとケチアピンを推奨する程度である。しかし、自験例ではケチアピンでは精神病症状は改善せず、アリピプラゾールを使用して精神症状は改善したが、パーキンソン病症状は悪化した。文献ではクロザピンはパーキンソン病症状を悪化させないとあるが、悪化している報告もある (Orr et al, 2001)。結論として、統合失調症にパーキンソン病を合併した症例では精神病症状を改善させるのが第一で、どの抗精神病薬ならばパーキンソン病症状の悪化がより少なくて済むかというレベルの話になる。

抗パーキンソン病薬の中でドパミンアゴニストは精神病症状を誘発しやすい (Antonini et al, 2009)。それは、アゴニストが D₃ 受容体への親和性が高いことが (Seeman, 2015) 原因と考えられている。しかし、ガイドラインでは「ドパミンアゴニストで治療を開始したほうが、運動合併症を生じるリスクは少ない (グレード A)」と記載されている。しかし、ドパミンアゴニストも逆耐性を形成するので、アゴニスト投与が精神病症状誘発のリスクになるのではないかと危惧している。最近の報告で、ロピニロールを用いた長期試験において、L-DOPA が中途併用された症例群における L-DOPA 併用後のジスキネジア発現率は、L-DOPA 単独治療開始群と差がなかったと報告されている。また、プロモクリプチンもしくは L-DOPA 単独で治療開始され、その後 14 年間経過観察した報告によると、当初プロモクリプチン群で運動合併症頻度が少なかったものの、14 年目での

運動合併症の頻度には有意差がなかったとされている (パーキンソン病治療マニュアル 2011)。以上、2 つの報告から進行期におけるジスキネジア予防のために発症初期にはアゴニストを処方するメリットはないのではないかと考えている。むしろ、精神病症状抑制のためには、アゴニストを使用しない処方が好ましいと考える。

ガイドラインには「幻覚・妄想が客観視できず、日常生活に悪影響を及ぼすようになった時点で治療を開始する」とあるが、そのような場合、アルゴリズムにあるような抗パーキンソン病薬の減量だけで幻覚・妄想の治療ができた経験がなく、抗精神病薬を必要とした。病識のない精神病症状の出現は緊急性が高い。アルゴリズムに従ったのんびりした治療はあまりにも実際の臨床とかけ離れている。まず、抗精神病薬を投与すべきとアルゴリズムを改定すべきと思われる。

表 6 ドパミンアゴニストのレボドパ相当量*

アゴニスト名		レボドパ相当量
一般名	先発薬	(100mgDCI 含有製剤)
プロモクリプチン	パーロデル	10mg
ペリゴリド	ペルマックス	1mg
カベルゴリン	カバサル	1.5mg
タリペキソール	ドミン	データなし
プラミペキソール	ビ・シフロール	1mg
ロピニロール	レキップ	5mg
ロチゴチン	ニュープロパッチ	7.5mg
アポモルヒネ	アボカイン	10mg

*Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:2649-53.

5.4. 実際の治療について

基本的にはドパミン過剰であるのでドパミン製剤を減量する。特に、ドパミンアゴニストが原因となっている場合があるので、まずそれを中止してみる。中止した場合は運動症状が悪化するので、中止したアゴニストのレボドパ相当量 (表 6) を精神病症状が治まってから加える。

パーキンソン病治療薬はレボドパ製剤 (単剤, ドーパ脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) 含有, DCI とカテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) 阻害薬含有), ドパミンアゴニスト, COMT 阻害薬, モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬, アデノシン受容体阻害薬, アマンタジン, ゴニサミド, 抗コリン薬などがある。治療薬の単純化は大切なことである (Goldman et al, 2014)。基本的にはレボドパ製剤は DCI 含有製剤を使用し、その他の薬は中止し、レボドパ等価換算表を利用してレボドパに変更するのが適切であると思う。

幻覚や妄想があり、それが原因で興奮状態にある

場合、一般的に考えれば根本原因である幻覚や妄想を抑える力価の高い抗精神病薬を使用すべきと思われるが、高力価の抗精神病薬ではパーキンソン病の運動症状は悪化するので、低力価で鎮静作用の強い抗精神病薬を使用すべきである。しかし、低力価といえどもほとんどすべての抗精神病薬はパーキンソン病症状を悪化させるとあるが、神経内科領域での使用は難しい。

幻覚と妄想の治療はD₂受容体遮断作用によるが、それらから2次的に発症する興奮の治療は、ドパミン受容体遮断作用に依らない。なぜならば、抗精神病薬による鎮静作用はM₁, H₁, α₁受容体のうち1つ以上が遮断されると引き起こされうるとされている(スタール)からである。その他ベンゾジアゼピン系薬物も鎮静に使用される。

当然であるが、体調悪化など精神病症状が出現した誘因を優先して治療すべきなのは言うまでもない。

注 釈

dementia は長年、痴呆と和訳しており、senile dementia は老年痴呆と和訳していたが、現在は老年期認知症と呼び変えている。その経緯は平成16年の厚生労働省の「痴呆」に替わる用語に関する検討会の報告書(www.mhlw.go.jp/shingi/2004/12/s1224-17.html)に述べられている。その中で、言葉の正確性は求めなかったとある。ここで、用語の混乱が生じた。老年期認知症は記憶障害が中核症状である。一方、従来から精神科領域で使用されている認知と言う用語は英語の cognition を指している。統合失調症では cognition が障害されると言う言葉を医療者間でも使用しているようであるが、その会話を聞くと memory disturbance のことを指しているようで、誤用である。認知症と認知障害は異なる。更に悪いことに、アルツハイマー病に代表される認知症はDSM-IVでは「健忘障害」(Amnesic Disorder)に分類されたが、DSM-5ではもっと広い意味である Neurocognitive disorder に分類された。そして、dementia という分類もなくなってしまった。精神科領域の用語の定義が曖昧となり混乱を極めていく。用語の安易な変更は有害である。

文 献

• Agid Y, Arnulf I, Bejjani P, Bloch F, Bonnet AM, Damier P, Dubois B, François C, Houeto JL, Iacono D, Karachi D, Mesnage V, Messouak O, Vidailhet M, Welter ML, Yelnik J (2003) Parkinson's Disease Is a Neuropsychiatry Disorder. In: *Parkinson's Disease:*

Advances in Neurology, Vol. 91 (eds) Gordin A, Kaakkola S, Terdvindinen H: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p365-70.

- Ando K, Inoue T, Itoh T. L-DOPA-induced behavioral sensitization of motor activity in the MPTP-treated common marmoset as a Parkinson's disease model. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;127:62-9.
- Andreasen NC: Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, University of Iowa, 1984
- Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009;8:929-37.
- Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, Zurowski M, Rusjan PM, Houle S, Fox SH. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67:416-21.
- Bertrand E, Lechowicz W, Szpak GM, Dymecki J. Qualitative and quantitative analysis of locus coeruleus neurons in Parkinson's disease. *Folia Neuropathol.* 1997;35:80-6.
- Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D, Conrad B, Forstl H, Haussermann P. Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol.* 2007;64:984-8.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24:197-211.
- Brandstaedter D, Spieker S, Ulm G, Siebert U, Eichhorn TE, Krieg JC, Oertel WH, Eggert K. Development and evaluation of the Parkinson Psychosis Questionnaire A screening-instrument for the early diagnosis of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005;252:1060-6.
- Calabresi P, Ghiglieri V, Mazzocchetti P, Corbelli I, Picconi B. Levodopa-induced plasticity: a double-edged sword in Parkinson's disease? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370.
- de Chazeron I, Pereira B, Chereau-Boudet I, Brousse G, Misdrahi D, Fénelon G, Tronche AM, Schwan R, Lançon C, Marques A, Debilly B, Durif F, Llorca PM. Validation of a Psycho-Sensory hAllucinations Scale (PSAS) in schizophrenia and Parkinson's disease. *Schizophr Res.* 2015;161:269-76.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in

- dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-14.
- Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, Dhall R, Ballard C. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383:533-40.
 - Diederich NJ, Goetz CG, Raman R, Pappert EJ, Leurgans S, Piery V. Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21:289-95.
 - Ellis T, Cudkovic ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:364-9.
 - Espay AJ, LeWitt PA, Kaufmann H. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. *Mov Disord*. 2014;29:1710-9.
 - Farley J and Hornykiewicz O (1976) Noradrenaline in subcortical brain regions of patients with Parkinson's disease and control subjects. In: *Advances in Parkinsonism* (eds) Birkmayer W and Hornykiewicz O: Editions Roche, Basel, p178-85.
 - Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123 (Pt 4):733-45.
 - Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord*. 2010;25(6):763-6.
 - Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2008;23:484-500.
 - Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, Aarsland D. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:81-95.
 - Foix C and Nicolesco J (1925). Les noyaux gris centraux et la région mésencephaloso-optique. Masson, Paris.
 - Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, Alves G. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67:996-1001.
 - Friedberg G1, Zoldan J, Weizman A, Melamed E. Parkinson Psychosis Rating Scale: a practical instrument for grading psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21:280-4.
 - Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Simon ES, Korczyn AD. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000;107:59-71.
 - Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:2078-82.
 - Goldman JG, Holden S. Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:281.
 - Greenfield JG. and Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953;16:213-226.
 - Guy W (ed). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, 1976.
 - Hassler R. Zur Pathologie der Paralysis Agitans und des post-encephalitischen Parkinsonismus. *J Psychol Neurol (Lpz.)* 1938;48:387-476.
 - Hirayama M, Nakamura T, Watanabe H, Uchida K, Hama T, Hara T, Niimi Y, Ito M, Ohno K, Sobue G. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:46-9.
 - Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
 - Huot P, Johnston TH, Darr T, Hazrati LN, Visanji NP, Pires D, Brotchie JM, Fox SH. Increased 5-HT_{2A} receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2010;25:1399-408.
 - Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69:440-7.
 - Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.
 - Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A. Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol*. 1976;36:221-33.
 - Matsui H, Udaka F, Tamura A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Kameyama M. The relation between visual hallucinations and visual evoked potential in Parkinson

- disease. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28:79–82.
- Meyer JM (2017) Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition* (eds) Brunton L, Knollmann B, Hilal-Dandan R: McGraw-Hill Education / Medical, p284.
 - Meltzer HY, Mills R, Revell S, Williams H, Johnson A, Bahr D, Friedman JH. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:881–92.
 - Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, Peretz C, Weizman N, Giladi N. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2004;111:1447–53.
 - Morgante L, Epifanio A, Spina E, Di Rosa AE, Zappia M, Basile G, La Spina P, Quattrone A. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2002;23:S89–90.
 - Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, Basile G, Di Raimondo G, La Spina P, Quattrone A. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27:153–6.
 - Moskowitz C, Moses H 3rd, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry.* 1978;135:669–75.
 - Nagatsu T, Kato T, Numata Y, Ikuta K, Sano M. Phenylethanolamine N-methyltransferase and other enzymes of catecholamine metabolism in human brain. *Clin Chim Acta.* 1977;75:221–32.
 - Nguyen-Legros J (1996) Retinal Dopamine: Basic Mechanisms and Clinical Implications. In: *CNS NEUROTRANSMITTERS AND NEUROMODULATORS DOPAMINE* (ed) Stone TW: CRC Press, p233–50.
 - Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K, Kunisawa N, Sasa M. New insight into the therapeutic role of the serotonergic system in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2015;134:104–21.
 - Orr G, Munitz H, Hermesh H. Low-dose clozapine for the treatment of Parkinson's disease in a patient with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:117–9.
 - Overall JE and Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports.* 1962; 10:799–812.
 - Pagano G, Niccolini F, Fusar-Poli P, Politis M. Serotonin transporter in Parkinson's disease: A meta-analysis of positron emission tomography studies. *Ann Neurol.* 2017;81:171–180.
 - Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol.* 2005;252:753–64.
 - Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:757–63.
 - Patt S, Gerhard L. A Golgi study of human locus coeruleus in normal brains and in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1993;19:519–23.
 - Peppe A, Stanzione P, Pierelli F, De Angelis D, Pierantozzi M, Bernardi G. Visual alterations in de novo Parkinson's disease: pattern electroretinogram latencies are more delayed and more reversible by levodopa than are visual evoked potentials. *Neurology.* 1995;45:1144–8.
 - Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, Blessed G, Fairbairn A, Tomlinson BE, Perry RH. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48:413–21.
 - Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591–601.
 - Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, Aarsland D, Babcock D, Cummings J, Endicott J, Factor S, Galpern W, Lees A, Marsh L, Stacy M, Gwinn-Hardy K, Voon V, Goetz C. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007;22:1061–8.
 - Rylander D, Parent M, O'Sullivan SS, Dovero S, Lees AJ, Bezard E, Descarries L, Cenci MA. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol.* 2010;68:619–28.
 - Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Umemura A, Tomita S, Hayashi R, Kohsaka M, Kawamura T. Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: a retrospective cohort study. *BMC Neurol.* 2013;13:145.
 - Schönfeldt-Lecuona C, Connemann BJ. Aripiprazole and Parkinson's disease psychosis. *Am J Psychiatry.* 2004;161:373–4.

- Seeman P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 1981;32: 229-313.
- Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse*. 2015;69:183-9.
- Shotbolt P, Samuel M, Fox C, David AS. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:327-32.
- Stahl SM. Mechanism of action of pimavanserin in Parkinson's disease psychosis: targeting serotonin 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptors. *CNS Spectr*. 2016;21:271-5.
- Tada M, Shirakawa K, Matsuoka N, Mutoh S. Combined treatment of quetiapine with haloperidol in animal models of antipsychotic effect and extrapyramidal side effects: comparison with risperidone and chlorpromazine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176:94-100.
- Wada-Isoe K, Ohta K, Imamura K, Kitayama M, Nomura T, Yasui K, Nakaso K, Nakashima K. Assessment of hallucinations in Parkinson's disease using a novel scale. *Acta Neurol Scand*. 2008;117:35-40.
- Wickremaratchi M, Morris HR, Ali IM. Aripiprazole associated with severe exacerbation of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:1538-9.
- Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology*. 1999;52:S10-3.
- Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol*. 2003;60:337-41.
- Zhu K, van Hilten JJ, Putter H, Marinus J. Risk factors for hallucinations in Parkinson's disease: results from a large prospective cohort study. *Mov Disord*. 2013;28:755-62.
- 澤田秀幸 (2014) Parkinson 病における幻視. *神経内科* 81, 262-267.
- *Stahl SM(2015)Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications Fourth Edition*, Cambridge, Cambridge University Press (ストール SM, 仙波純一・松浦雅人・太田克也 (監訳) (2015) 精神薬理学エッセンシャルズ第4版 メディカル・サイエンス・インターナショナル)
- ノウリアスト 医薬品インタビューフォーム image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=1169016F1020
- 濱田秀伯 (2009) 精神症候学 第2版 弘文堂

Psychosis in Parkinsonian Patients

Shin-ichi Iwata, MD

Key words : Parkinson's disease, Psychotic symptoms, Anti-psychotics

Abstract

Psychosis is an ambiguous word. Although it means delusion and hallucination in psychiatry, Parkinsonian psychosis contains illusion in addition to delusion and hallucination. Furthermore, insight to psychosis is not necessary to define psychosis in a Parkinsonian patient. When the patient has psychosis with the insight that the psychosis is not real, the psychosis is considered to be benign. On the contrary, in the case that the patient considers the psychosis real, it is regarded to be malignant.

Dopamine agonists should not be prescribed to Parkinsonian patients, because they will induced psychosis rather than L-DOPA, though a handbook of medical care for Parkinsonian patients by Japanese Society of Neurology recommends that dopamine agonists should be used first in a young patient.

Whenever malignant psychosis occurs, antipsychotics should be prescribed soon. Quetiapine exacerbate Parkinsonism little, but all antipsychotics exacerbate Parkinsonism more or less. When quetiapine cannot ameliorate the psychosis or the psychosis is accompanied with agitation, chlorpromazine should be used. Chlorpromazine is effective to sedate both agitation and hallucination. After prescribing an antipsychotic, anti-parkinsonian drugs can be diminished if needed. Among all antiparkinsonian drugs, L-DOPA is first reduced because it has short $t_{1/2}$. Then dopamine agonist should be switched to L-DOPA using L-DOPA equivalent dose table.

Psychosis in Parkinsonian patients is an indicative of poor prognosis of the disease. It is not merely an adverse effect of drugs.

Dopaminergic hyper-activity in the mesolimbic dopaminergic system is responsible for psychosis. Visual hallucination, which is specific to parkinsonian psychosis may be induced by impairment of visual association cortex. Inhibition of 5-HT receptors may be potent candidate to suppress the psychosis in a Parkinsonian patient.
