

Table 2 わが国でみいだされた Park9 の症例. 既報との比較.

	日本人家系	Chilean II : 8	Chilean II : 9	Chilean II : 10	Chilean II : 11	Jordanian V44	Jordanian V48	Jordanian V49	Jordanian V53
発症年齢 (years)	22	18	17	15	12	12	15	13	12
罹病期間 (year)	23	23	20	22	22	24	19	18	11
初発症状	E	A, B	A, C	A, B	D	A, BC	A, C	B, C	A, C
臨床症状									
健反射亢進	++	+++	+	+++	+++	++	++	+++	+++
Babinski's sign	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Palmomental reflex	+	+	-	+	+	/	/	/	/
振戦	+	+	+	+++	+	-	-	-	-
筋固縮	++	++	+	+++	+	++	+++	+++	+++
無動	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++
核上性眼球運動障害	+	+	-	+	+	++	+++	++	++
FFF-mini-myoclonus	+	+	-	+	+	++	++	+++	+
幻覚	+	++	+++	-	-	++	+	++	+
認知症 (MMSE)	15/30	N/A	19/30	15/30	9/28	14/30	2/30	13/30	2/30
Response to anti-PD drugs									
Trihexyphenidyl	N/A	++	++	+	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
levodopa	++	N/A	N/A	N/A	N/A	++	+++	+++	+++
Diffuse atrophy of brain (MRI)	++	N/A	N/A	N/A	N/A	++	++	++	++

Homo : Homozygous, Comp hetero : Compound heterozygous, Hetero : Heterozygous, B : Bradykinesia, M : Mental retardation, R : Rigidity, D : Developmental disturbance, G : Gait disturbance, FFF mini-myoclonus : facial-faucial-finger mini-myoclonus, MMSE : Mini Mental State Examination, PD : Parkinson disease, - : absent, + : present, N/A : not assessed.

いとしている。このことから封入体形成は神経保護的に作用している可能性が高い。

黒質神経変性におけるオートファジーの関与については、昨年 Park9 (Kufor-Raked syndrome) の原因遺伝子 ATP13A2 が単離されたことでその変性にもオートファジー・リソソーム系の関与が推定される¹⁰⁾。Park9 は痙性歩行と認知症がめだつ症候群で家族性進行性核上性麻痺のような病態をとる。この遺伝子は P-type の lysosome に関与していることがわかっている。この Park9 の変異型はプロテアソーム系で分解されている。このことは、先の 2 つの分解系が相互に作用していることが推定される。そしてこの変異を持つ日本人家系の存在も確認された (Ning et al. in press)。臨床症状のサマリーを Table 2 に示す。

おわりに

現在、単一遺伝子異常にともなう FPD の研究は、孤発型 PD の病態に大きく貢献しているといえる。現在、神経変性の多くが部位特異的に封入体を形成することから conformational diseases の概念が広がっている。そして 2 つの蛋白分解系の関与が封入体形成に関与しているとされており、そし

て封入体形成部位により核内と細胞質内封入体に大きく分けられる。この蛋白分解系にかかわる分子が、FPD の発症に関与していることより、FPD の研究は他の神経変性疾患の病態解明、特に封入体形成のメカニズムに大きなヒントをもたらすことが予想される。

文 献

- 1) Rocca WA, McDonnell SK, Strain KJ, et al: Familial aggregation of Parkinson's disease: The Mayo Clinic family study. *Ann Neurol* 2004; 56: 495—502
- 2) Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, et al: Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 298—309
- 3) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al: Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1151—1158
- 4) Hatano T, Kubo S, Imai S, et al: Leucine-rich repeat kinase 2 associates with lipid rafts. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 678—690
- 5) Funayama M, Li Y, Tomiyama H, et al: Leucine-rich re-

- peat kinase 2 G2385R variant is a risk factor for Parkinson disease in Asian population. *Neuroreport* 2007; 18: 273—275
- 6) Lim KL, Dawson VL, Dawson TM: Parkin-mediated lysine 63-linked polyubiquitination: a link to protein inclusions formation in Parkinson's and other conformational diseases? *Neurobiol Aging* 2006; 27: 524—529
 - 7) Lim KL, Chew KC, Tan JM, et al: Parkin mediates non-classical, proteasomal-independent ubiquitination of synphilin-1: implications for Lewy body formation. *J Neurosci* 2005; 25: 2002—2009
 - 8) Matsuda N, Kitami T, Suzuki T, et al: Diverse effects of pathogenic mutations of Parkin that catalyze multiple monoubiquitylation in vitro. *J Biol Chem* 2006; 281: 3204—3209
 - 9) Moore DJ, Zhang L, Troncoso J, et al: Association of DJ-1 and parkin mediated by pathogenic DJ-1 mutations and oxidative stress. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 71—84
 - 10) Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al: Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 38: 1184—1191
 - 11) Ning Y, Kanai K, Tomiyama H, et al: PARK 9-linked parkinsonism in Eastern Asia: Mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype *Neurology*. (in press)

Abstract

The pathogenesis of Parkinson's disease: A hint from insights of familial Parkinson's disease

Nobutaka Hattori, M.D. and Shin-ichiro Kubo, M.D.

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

Parkinson's disease (PD) is a progressive movement disorder characterized by resting tremor, rigidity, akinesia, and postural instability. In addition, PD is characterized by the appearance of Lewy bodies in the remaining neurons. The exact etiology for this disease is still unknown. However, genetic-environmental interaction could contribute the pathomechanisms of PD. Indeed, totally seven causative genes responsible for familial PD have been identified. Since discovery of familial PD (FPD), genetic PD models have been developed. Thus, we think that the research field of FPD provides us a good hint for the pathogenesis of nigral degeneration in not only familial but also sporadic form of PD.

(*Clin Neurol*, 47: 774—778, 2007)

Key words: ubiquitin-proteasome system, autophagy-lysosomal system, Lewy body, familial Parkinson's disease, PD gene product function

慢性骨髄増殖性疾患：診断と治療の進歩

III. 薬物副作用による神経・筋障害 2. 抗パーキンソン薬の副作用

服部 信孝

トピックス

III. 薬物副作用による神経・筋障害

2. 抗パーキンソン薬の副作用

服部 信孝

要 旨

パーキンソン病の生命予後は、levodopaの導入により劇的に改善している。一方で、levodopaの長期使用による運動合併症状も明らかにされ、特にwearing offやlevodopa-induced dyskinesiaの出現が問題になりドパミン作動薬が登場し、その運動合併症状を如何に抑えるかが治療上の中心となってきた。一方で、ELLDOPA Studyが報告され、levodopa自体における神経毒性は否定された。更にMAO(monoamine oxidase)阻害剤が登場し、進行阻止剤の可能性が近年頓に注目されてきている。しかしながら、完全無比なる治療薬は存在せず、臨床医はその副作用についても十分熟知する必要がある。治療薬のメリットデメリットを秤に掛けて治療することが最も重要と考える。

〔日内会誌 96：1614～1620, 2007〕

Key words : パーキンソン病, dopamine dysregulation syndrome, 心臓弁膜症, 運動合併症状

はじめに

パーキンソン病(PD)は、1) 安静時振戦、2) 無動、3) 筋固縮、4) 姿勢反射障害を4徴とした神経変性疾患である。神経難病の1つであるが、levodopa治療の導入以来、その生命予後は劇的に改善している。一方、PDは、単に運動障害だけでなく精神症状や認知症など非運動症状も注目されており、現在ではneuropsychiatric disorderの1つとして認識されている。PDは氷山に例えられるのだが、海面上に出ているのは黒質の障害であるが、コリン系やセロトニン系の障害もあり、ドパミン欠乏症などたった1つの系のみで証明出来ないことが明らかになっている。従って運動症状のみならず非運動症状に対

しても治療の必要があり、治療はドパミン欠乏のみならず多岐に渡って行う必要があり、そのために進行期になればなるほど様々な薬物を使用する機会が増える。本稿では、薬物を使用する際に注意しなければいけない薬物の副作用について解説したい。

1. Levodopa (L-dopa)

levodopaは、最も抗PD作用効果の高い薬剤であることは間違いない。一方で、長期使用に伴う運動合併症状が問題となり、日本神経学会のガイドラインでも70歳を目途にlevodopaの早期開始時期を考慮すべきとしている¹⁾。発症年齢によるがドパミン作動薬で開始することで、ある程度運動合併症状を予防したり、発現を遅らせることが可能となっている。Levodopaによる問題となる副作用は、この運動合併症状である。

はっとり のぶたか：順天堂大学脳神経内科

表 1. 5,000 人以上の早期 PD 患者を含む, DA 治療に関する 28 の無作為化試験が特定された.

DA (±LD) vs プラセボまたは LD			
DA 群では, LD 群に比べて運動合併症は少なかった. しかしながら, 非 DA 群に比べて副作用は明らかに増加し, また有害事象による試験からの脱落も多かった.			
	オッズ比	95% 信頼区間	有意差
死亡率	1.03	0.84-1.26	P = 0.8
ジスキネジア *	0.48	0.40-0.57	P < 0.00001
運動変動 *	0.74	0.62-0.89	P = 0.002
ジストニア *	0.64	0.49-0.84	P = 0.001
*レボドパ治療群と比較			
有害事象	オッズ比	95% 信頼区間	有意差
浮腫	2.90	2.01-4.21	P < 0.00001
眠気	2.73	2.12-3.51	P < 0.00001
幻覚	2.21	1.50-3.27	P = 0.00007
悪心	1.89	1.53-2.35	P < 0.00001
便秘	1.81	1.35-2.41	P = 0.00006
めまい	1.58	1.23-2.01	P = 0.0003
不眠	1.41	1.07-1.87	P = 0.01
有害事象による中止	2.77	2.26-3.40	P < 0.00001

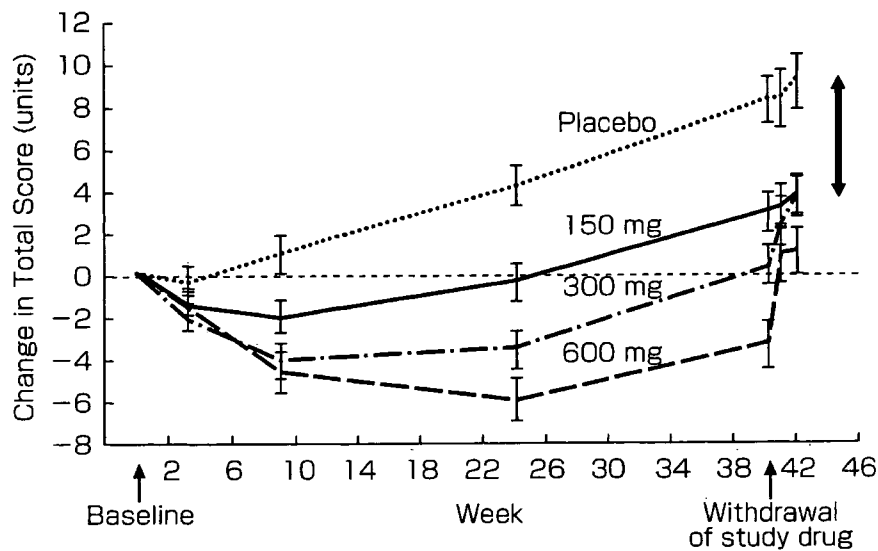
Movement Disorders, Vol.19, Suppl.9, 2004

Ives らによる早期パーキンソン病に対するドパミン作動薬の治療試験に関する公表文献のシステマティックレビューを実施し, より信頼できるようなリスクとベネフィットの定量化を示している. 運動合併症状に関してはドパミン作動薬の方が成績が良いが, 副作用に関しては levodopa の方が優れている.

投与量によることは, 明白であり, ELLDOPA Study²⁾でも, 短期間の検討であるが 300mg まではあまり運動合併症状は問題ないと考えられるが, 600mg だとやはり運動合併症状が問題となる¹⁾. 一方で, 最近のエビデンスに基づく研究では, 少なくとも神経に対し, 毒性がないとされている. 運動合併症状に影響を及ぼす因子としては, 発症年齢が第一の要因である. 若年であれば, 早期に運動合併症状が出現する. Levodopa 開始後 5 年で, 40 歳未満の若年発症であれば wearing off が, 80~91% であり, dopa-induced dyskinesia (DID) も, 91~96% に観察されたとしている. おそらく 40 歳未満の若年性 PD の場合, かなりの部分で遺伝性 PD を占めることが予想される. Levodopa 治療上, 最も問題となる点は, 運動合併症状であり, その発現に投与量, 発症年齢が大きく影響していることが分かっている.

Levodopa を考える上で重要な点は, この薬剤

がもっとも効果があり使い易い点である. 後述するドパミン作動薬は, 運動合併症状を抑制するが, それ以外の副作用に関しては levodopa の方が優れている (表 1). Levodopa の使用を否定するものではなく, 如何に旨く使用するかが大きなポイントである. 現在, わが国には二種類の levodopa 合剤がある. 芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 阻害剤 (Dopa Decarboxylase Inhibitor: DCI) を使った合剤は, ドパミンそのものによる消化器症状を抑えるために開発された. DCI には二種類あり, カルビドーパとベンセラジドである. わが国ではその比率が, 前者は 1/10, 後者は 1/4 と DCI の種類により違うために効力についても異なることが予想される. 理論的には 1/4 の比率の合剤の方が, 血中濃度は高くなると報告されている³⁾. 二種類の levodopa 製剤の薬効については十分なエビデンスはないが, 私見としてカルビドーパの合剤で効力が低下している



N Engl J Med 2004;351:2498-508

図 1. What dose? UPDRS scores in the ELLDOPA study

プラセボ群と levodopa 150mg, 300mg, 600mg で比較検討している。投与開始 40 週で levodopa を wash out して levodopa 投与群での wash out 後 2 週間後の UPDRS を比較している。42 週での UPDRS では levodopa 投与群は何れもプラセボ群と比較して UPDRS が良い。このことは levodopa に進行阻止作用の可能性を示す。

場合、ベンセラジドの合剤に変更するのもオプションの 1 つと考える。またベンセラジド合剤を使用して精神症状や DID が出現しているケースではカルビドーパに変更することもオプションの 1 つと考えている。

Levodopa の主な副作用は、悪心、吐き気などの消化器症状が多い。これはこの薬に特有なことではなく、ドパミン作動薬にも共通している。また進行期になれば薬剤誘発性の精神症状も出現するが、これもドパミン作動薬や他の抗パーキンソン病薬にも見られるものである。従って、levodopa を使う上で最も困る点がこの運動合併症状である。一方で、ELLDOPA study が、発表され、levodopa の保護作用の可能性が示された(図 1)。この点については議論のあるところで、wash out 期が 2 週間と短かったために levodopa の長期作用によりプラセボ群に比して Unified Parkinson's Disease rating Score (UPDRS) が良かった可能性が論じられている。しかしながら、この study で、levodopa が進行を促進させる可能性は少なくなった。最近の American Academy of

Neurology の review でも、levodopa が神経変性を促進させる可能性については、はっきりと否定している。

2. ドパミン作動薬

先に触れたように levodopa 治療に伴う運動合併症状の出現のため早期特に若年発症の場合、ドパミン作動薬で開始することが大事であることが示されており、わが国の治療ガイドラインも 70 歳以下で発症した場合は、ドパミン作動薬で開始することを推奨している。更にドパミン作動薬に神経再生作用の可能性や神経保護作用も指摘されており、早期からドパミン作動薬で治療することのメリットも提唱されている。一方で麦角製剤での心臓弁膜症の問題や非麦角製剤の睡眠発作の問題もありメリットとデメリットのバランスを考慮しながら使う必要がある。

その副作用であるが、便秘、悪心、嘔吐などの消化器症状、下肢の浮腫、眠気(睡眠発作)、そして最近特に問題になってきているのが心臓

弁膜症である。さらにドーパミン調節障害症候群 (Dopamine Dysregulation Syndrome : DDS) も問題になっている (図2)。消化器症状, 下肢の浮腫については, ドーパミン作動薬全てに共通しているのでここでは, 1) 睡眠発作, 2) 心臓弁膜症, 3) DDSについて解説したい。

睡眠発作であるが, 当初非麦角系に特徴的であるとされていたが, その後の検証では, 全てのドーパミン作動薬に共通して見られる問題であるとされている。睡眠発作はおそらくどのドーパミン作動薬にも出現するものであるが, 経験的には眠気に関しては, 非麦角製剤で頻度が高い

ように思う。ドーパミン作動薬と眠気や睡眠発作に関しては, 今後の更なる検討が必要であろう。唯一, はっきりしているのは, levodopa含むドーパミン作動薬の総量依存的に生じることである。眠気に関しては, 耐性が得られる可能性がある。外来で説明して根気よく使いそれでも眠気が強くて日常レベルが低下するような場合は, 他のドーパミン作動薬に変更することが望ましい。

心臓弁膜症に関しては, Van Campらの報告により麦角製剤であるpergolideによる心臓弁の線維化による拘束性心弁膜症の症例報告が相次いで報告された⁴⁾。もともとダイエットを目的とした食欲抑制剤である麦角製剤のFenfluramineとPhentermineで, 心臓弁膜症の報告があり, 麦角製剤ドーパミン作動薬の弁膜症の可能性があった。この弁膜症であるが, セロトニン2b受容体の親和性に依存していることが示されている (表2)。事実, 同じ麦角製剤であるlisurideは, セロトニン2b受容体に対し, 拮抗的に作用するため弁膜症の頻度は少ない。最近では, Schadeらは, 1988年から2005年の間に抗パーキンソン病薬を投与された11,417人について新規の心臓弁膜症の発生を検討している。Pergolide, Cabergolineを服用したPD患者の19%で心臓弁の障害があったとしている。同剤を服用していない患者の5~7倍リスクが高いとしている⁵⁾。わが国では, Yamamotoらが日本人のデータを報告している⁶⁾。

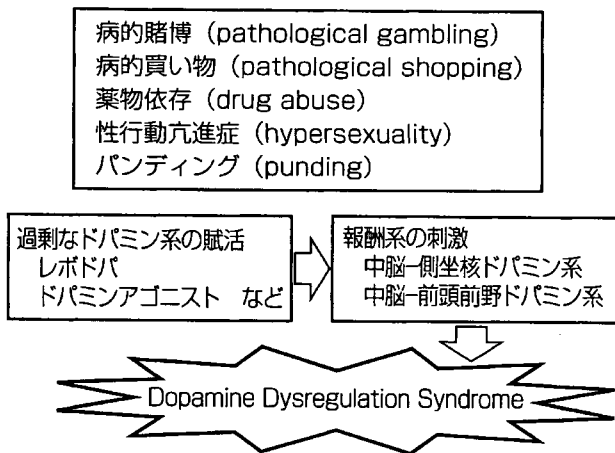


図2. Dopamine Dysregulation Syndrome Dopamine dysregulation syndrome (DDS) を示す。DDSは, 過剰なドーパミン刺激がトリガーになっており, 報酬系が活性化され様々な症状が出現する。

表2. ドーパミンアゴニストとセロトニン受容体サブタイプとの親和性

	5-HT1A	5-HT1B	5-HT1D	5-HT2A	5-HT2B	5-HT1C
Bromocriptine	7.89±0.04	6.45±0.12	7.97±0.03	6.97±0.15	7.25±0.07	6.13±0.04
Cabergoline	7.70±0.17	6.32±0.09	8.06±0.08	8.21±0.08	8.93±0.01	6.16±0.02
Pergolide	8.72±0.13	6.55±0.10	7.88±0.11	8.08±0.06	8.15±0.04	6.53±0.06
Pramipexole	6.16±0.02	5.08±0.05	5.78±0.10	< 5	< 5	< 5
Ropinirole	6.54±0.07	< 5	5.86±0.07	< 5	5.42±0.15	< 5
Talipexole	5.77±0.04	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5

麦角系 非麦角系

(JPharmacol Exp Ther 2002; 303: 791-804.)

セロトニン2受容体に対する親和性を示す。麦角系では親和性が高い傾向にある。

表 3. 病的賭博と抗パーキンソン病薬

Source, Year	Number of cases	Age	Levodopa	Dopamine Agonist	Selegiline	COMT Inhibitor	Other
Seedat et al, 2000	1	59	Yes	Pergolide	Yes		
Gschwandtner et al, 2001	2	50 62	Yes Yes	Pergolide Ropinirole			
Driver-Dunckley et al, 2003	9	30 43 72 68 69 51 69 68 45	Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes	Pramipexole Pramipexole Pramipexole Pramipexole Pramipexole Pramipexole Pramipexole Pergolide Pramipexole	Yes Yes	Tolcapone	Amantadine Amantadine Trihexyphenidil Amantadine, Amitriptyline Citalopram
Montastruc et al, 2003	1	61	Yes	Bromocriptine			Citalopram
Kurlan, 2004	2	48 53	Yes Yes	Pramipexole Pramipexole			Fluoxetine
Avanzi et al, 2004	2	64 60	Yes Yes	Ropinirole Cabergoline		Entacapone Tolcapone	

(M. Leann Dodd, et al: Arch Neurol 62, 1377-81, 2005)

病的賭博と抗パーキンソン病薬の報告. 十分な因果関係が証明されているわけではないが, pramipexole で報告が多いようだ. しかしながら, 十分なエビデンスがあるとは言えず, 今後の検討が必要である. ただ併用薬が多いと誘発される傾向はある.

それによればcabergolineは心臓弁膜症のリスクが高いとしている. 一方, pergolideに関しては, 日本での投与量が少ないこともあり (最大1.25 mg), リスクは少ない. 順天堂大学でのデータでも同じような結果が得られている (Yamashiro et al, 論文投稿中). 高用量になればリスクが高くなるので, 両薬剤とも3mgがリスクの閾値となる. また心臓弁膜症は, たとえ低容量でも心臓弁膜症が発現する可能性はあるので年1回は, 心臓超音波検査をすることが重要である. 最新の両薬剤の添付書類には心臓超音波検査が義務づけられている. 麦角製剤でないと耐用できない患者もおり, 絶対使用しないなどと言ったネガティブな姿勢より個々の患者の症状に併せて使用することが大事である.

DDSであるが, これはドパミン刺激剤であれば, どれもその可能性を持っている (図2). D3

受容体刺激が強いドパミン作動薬でその報告が多いとするものもあるが, 十分なエビデンスは存在しない. D3 刺激作用の強いドパミン作動薬は抗うつ作用が期待されており, その点がDDSの誘発要因になっているのかもしれない. DDSのリスクとしては, i) 男性の若年発症のPD患者, ii) 大量の飲酒歴の患者, iii) 非合法ドラッグの常用者, iv) 過去に常道障害の既往がある患者が, DDSの発現リスクが高いとされている. DDSには, 病的賭博, 病的買い物, 薬物依存, 性行動亢進症, パンディングがある. 表3に病的賭博に関する報告を示す. 薬を減量すれば症状が軽減されるが, 薬剤減量のためパーキンソンニズムも悪化する. 従ってDDSは, 脳深部刺激療法により薬物量を減量することにより症状を軽減または消失することができる⁶⁾. このことは, 脳深部刺激療法自体はDDSの要因にはならないこ

とを示している。勿論、DDSによる精神症状もあるので、深部刺激療法の適応に関しては、精神症状などが薬物誘発性であり、非薬物誘発性でないことを確認することが大事である。

3. MAO-B阻害剤（セレギリン）、COMT阻害剤（エンタカポン）

何れの薬剤も wearing offなどの運動合併症状に対し、levodopaと併用して使われる。従って副作用に関しては、levodopaの副作用に関連したものが多。Monoamine oxidase (MAO) は、消化管、肝臓、血管内皮細胞などに広く分布する。ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンやチラミンなどのアミン類の酸化脱アミノ反応を介在する。MAOにはA、Bの2型が存在し、線条体ではMAO-Bが多いことから、PDではMAO-B阻害剤であるセレギリンが用いられる。セレギリンの副作用としては、幻覚、DID、嘔気、起立性低血圧がある。起立性低血圧は、比較的高齢のPDに頻度が多い傾向がある。また頻度は少ないが、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤との併用でセロトニン症候群などの重要な副作用が報告されているので併用禁忌となっている。セレギリンは、選択的MAO-B阻害剤なので、チーズ効果などは高用量でない限り問題とならない。チーズ効果とは、チーズに含むチラミンが交感神経終末でノルエピネフリンと置換することで、ノルエピネフリンの放出を誘導し血管収縮を惹起させることを言う。セレギリンは保険適応内である10mg/日で使用している限り、このチーズ効果は起こらない。一時、セレギリンに関しては、UKで死亡率が増加するとの報告があったが、その後メタアナリシスで否定されている。セレギリン自体は、単独で用いることで神経保護作用が存在する可能性がDATATOP studyにより報告された。その後、この神経保護作用に関しては、セレギリンの持つ抗パーキンソン作用によることが指摘さ

れており、議論の余地を残した。

COMT阻害剤であるエンタカポンも、わが国で使用が可能になった。Wearing offの治療に関しては高いエビデンスで有効性が確認されている。COMTは末梢では肝臓、腎臓、腸管に存在する。Levodopaを3-O-メチルドパに代謝させる。DCIは、levodopaのドパミンへの代謝を抑制するが、一方で末梢ではCOMTがあるために3-O-メチルドパに代謝される。この3-O-メチルドパは血液脳関門でlevodopaと競合する。従ってこの3-O-メチルドパの産生を抑制することで効率よくlevodopaの脳内移行を促すのが、エンタカポンの薬理学的作用である。従って単独使用では、末梢のみに作用するのでlevodopaとの併用ではじめて効果が期待できる。また半減期がlevodopa同様短く、そしてこの抑制効果は可逆的であることもlevodopaとの毎回併用の必要性を示している。この薬剤では、最高血中濃度を高めることなく半減期の有意な増加を可能としている。一言で言えば、levodopaを使った持続的ドパミン刺激を可能にするものである。よって、副作用はlevodopaに準じており、ジスキネジアの増強などがある。着色尿も副作用として知っておくべき点である。今後、使用経験が増えていけば詳細なメリット、デメリットなどが明らかにされるであろう。

4. 塩酸アマンタジン、抗コリン剤（塩酸トリヘキシフェニジルなど）

アマンタジンは、元々はA型インフルエンザの薬剤として合成された。その抗パーキンソン病作用は、偶然にもこの薬剤をインフルエンザ予防のために服用したPD患者のパーキンソニズムが改善されたことによる。アマンタジンの抗パーキンソン病作用は、ドパミン放出促進、ドパミン受容体刺激、ドパミン再吸収阻害、ドパミン合成促進、グルタミン酸受容体阻害が想定されている。最近では、グルタミン酸受容体阻害が注

目されている。視床下核の異常興奮が、PD患者では観察されるが、この視床下核のニューロトランスミッターはグルタミン酸である。アマンタジンはこの視床下核を抑制することで抗パーキンソン病作用を示している可能性がある。またアマンタジンは、パーキンソニズムを悪化させることなくジスキネジアを改善させることが報告されている。副作用であるが、精神症状、不眠、悪夢、小動物視症、めまい、ふらつき、口渇そして網状皮斑 (livedo reticularis) が見られる。また血中濃度が高くなるとミオクロームスが登場することが報告されている。また特徴的な幻覚としては小動物を見ることである。“虫が這っている”などの表現を訴えている場合もアマンタジンの副作用である可能性が高い。

抗コリン剤は、その歴史は古くスコポラミンの抗パーキンソン病作用効果が発見されて以来、19世紀当初からPD患者に使用されている。現在では、新しい合成副交感神経遮断剤として塩酸トリヘキシフェニジルが開発された。振戦に効果があるという報告もあるが、十分なエビデンスはない。レベルの高い検討では、振戦に対する効果は、levodopaと比較して同等あるいはそれ以下である。また、この薬剤の問題点として、認知機能の低下がある。早期の中止により認知機能の低下は改善するが、長期に渡って認知機能が低下しているようなケースでは不可逆的変化を起こす。知的機能の低下に関しては、脳血流低下、酸素代謝低下も示唆されている。この薬剤の対象は若年で認知機能が正常であることが求められる。また経過中認知機能低下が出現したら中止し、その変化が可逆的であることを確認する必要がある。

まとめ

抗パーキンソン病薬の副作用について解説した。中枢神経系に作用するためその副作用も精

神症状や幻覚など中枢神経系に関連したものが重要な副作用である。一方で、これら精神症状はPDそのもので起こることもあり、PDの内的要因に伴うのか薬剤性に伴うのかを判断するのが大事である。もし薬剤性であれば薬剤の減量、中止により症状は消失する。しかしながら、薬剤の中止、減量はパーキンソニズムの増悪に繋がるため如何に投与薬の種類を減らしコントロールするかが重要になる。ここでは、詳細は触れなかったが精神症状が出現した場合、リスペリドン、クエチアピン、オランザピンなどの非定型向精神病薬を投与する。この向精神病薬に高い感受性を示すレビー小体型痴呆もあり、薬剤の反応性は多様性を示す。またこれら薬剤では痙攣発作や高血糖を誘発する可能性もある。勿論、これら薬の使用でパーキンソニズムは増悪する可能性がある。リスペリドン>オランザピン>クエチアピンの順で症状を増悪させることがドパミン受容体への親和性から推定されるし、経験的にもパーキンソニズムの増悪は、薬理学的プロフィールに従っていると言える。進行期になれば薬の種類が増えるため副作用により細心の注意が必要となる。

文 献

- 1) パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会：パーキンソン病治療ガイドライン総論. 臨床神経 42 (5):460-467, 2002.
- 2) Fahn S, et al: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 351 (24): 2498-2508, 2004.
- 3) 加世田俊, 他: L-DOPA製剤の血中濃度の比較検討. 臨床薬理 32 (1): 65s-66s, 2001.
- 4) Van Camp G, et al: Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet 363 (9416): 1179-1183, 2004.
- 5) Schade R, et al: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med 356(1): 29-38, 2007.
- 6) Yamamoto M, et al: Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. Neurology 67 (7): 1225-1229, 2006.

最新医学・第62巻・第7号 (2007年7月号 別刷)

特集 パーキンソン病 —最近の進歩—

序 論

服部 信孝

最新医学社

序 論

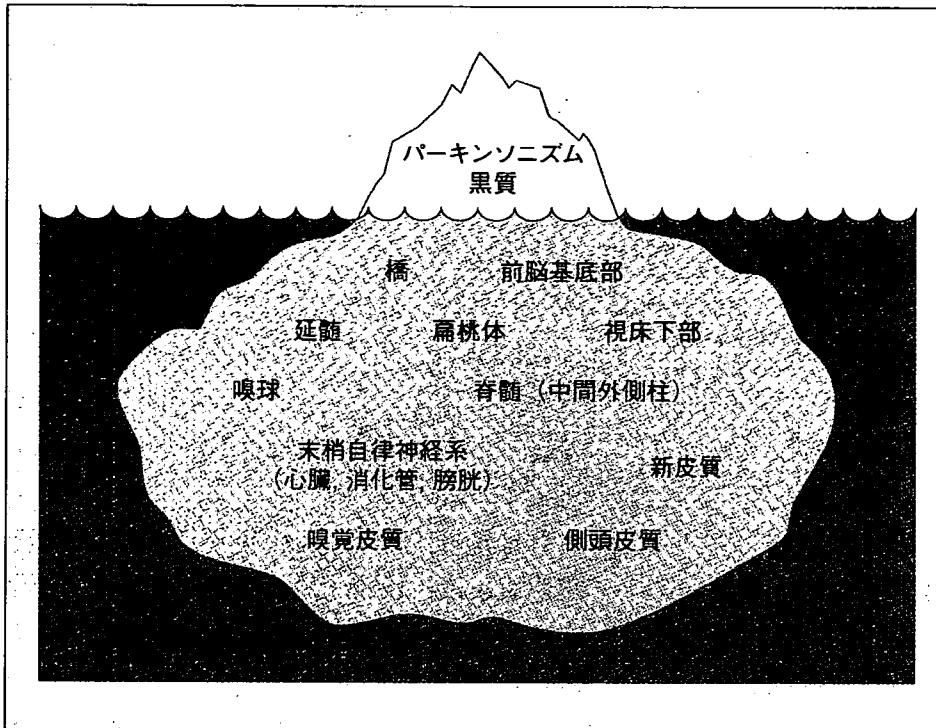
服部 信孝*

1817年にJames Parkinsonによって、“An Essay on the Shaking Palsy”が刊行された。その中で彼は、「不随意に起こる振戦は、筋力の低下を伴い、動いていないときも支えているときも出現する。体幹も前屈した姿勢をとり、歩き始めると小走りになる。感覚と知能は正常である」と記述している。現在のパーキンソン病のほぼ全貌を詳細に記述している。その後、19世紀にCharcotによりさらに詳細な観察がなされ、筋力低下はなく筋固縮が存在し、末期には痴呆症状を呈することが加えられている。1912年には詳細な病理学的観察により、Lewy博士による封入体を伴う黒質病変の記載があり、1919年にはその封入体がTretiakoffによりレビー小体と命名された。そして最近の臨床病理学的検討では、その病変は黒質のみならず多岐にわたっていることが示されている。2006年に発表されたLangstonの総説でも、パーキンソン病は氷山にたとえられ、パーキンソニズムの4徴である無動、安静時振戦、筋固縮、姿勢反射障害は氷山の海面上に出ている部位であり、多くの他の変性部位は海面下にあることを示している(図1)¹⁾。彼の表題にある“Parkinson’s complex”が示すように、今やパーキンソン病はneuropsychiatric disorderとして認識されており、最近では運動症状より非運動症状が注目されている。なぜ非運動症状が注目されるか？パーキンソン病の治

療成績が上がり、現在ではその生命予後は一般人口における平均寿命と大差ないレベルまで改善している。それに伴って認知症をはじめとするような非運動症状が問題化しているとも言える。また、パーキンソン病の神経保護作用を目指した薬剤の開発において、運動症状出現前の非運動症状に注目されている。Braak博士により、パーキンソン病の進行過程が下部脳幹の迷走神経背側核や嗅球の変性を経て黒質に病変が及ぶことが提唱され、レム睡眠行動障害(RBD)や嗅覚障害が発症前段階における重要な症候として注目されている。

パーキンソン病は医学専門語としては1つの言葉であるが、アルツハイマー病より多様性の高い疾患と言える。事実、レビー小体型認知症の臨床病理学的な広がりや、パーキンソン病の臨床徴候においても振戦を全例で認めず振戦優位型と固縮優位型に分類されることもあり、実に複雑な疾患であると言える。頻度もアルツハイマー病に次いで高く、運動障害のみだけでなく認知症の問題もあり、患者自身のみならず介護にも大きな負担となっている。苟もトムソンサイエンティフィック社のEssential Science IndicatorsSMによるパーキンソン病研究の被引用回数の解析結果が2007年4月に発表になった(<http://esi-topics.com/parkinson/index.html>)。我が国は6位にランクされた。まさしく本特集企画はタイムリーであり、今後我が国の臨床および基礎的研究で世界をリードする方々に

* 順天堂大学医学部 脳神経内科 教授

図1 The Parkinson's Complex (文献¹⁾より改変引用)

ご執筆をお願いした。パーキンソン病の臨床では、高齢化社会における頻度は今後どうなるのか？また PDD と DLB は同じ疾患なのか？基底核は何をしているのか？早期診断の可能性はあるのか？新規治療薬の開発の可能性は？非運動症状をどうとらえるか？機能的な外科手術の広がりや適応は？遺伝子治療の可能性は？と興味は尽きない。一方、基礎的な方面では、ここ数年日進月歩の発展が著しい遺伝性パーキンソン病に焦点を当てた。10年前は α -synuclein, parkin, UCH-L1 が同定されているのみであったが、その後10年間に PINK1, DJ-1, LRRK2, そして昨年は PARK9 の原因遺伝子 ATP13A2

が単離・同定された。しかも parkin は我が国がリードして単離・同定されたものであり、PINK1 と DJ-1 は日本人の手によりすでに見いだされていた遺伝子である。まさに遺伝性パーキンソン病の研究領域は我が国が世界をリードしていると言っても過言ではない。これからの10年、臨床においても基礎的研究においても重要な研究成果が期待され、目が離せない領域となることは間違いない。

文 献

- 1) Langston JW: The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 59 (4): 591-596, 2006.

パーキンソン病の振戦

服部 信孝

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 25 No. 3 2007年3月1日発行

中外医学社

パーキンソン病の振戦

服部 信孝

パーキンソン病の振戦

パーキンソン病 (PD) は、黒質ドパミン神経脱落による神経変性疾患であり、その頻度は欧米では 329 人/10 万人であり、わが国でも 120~130 人と増加の傾向にある。原因は黒質ドパミン神経細胞死であるが、ドパミン神経のみならずコリン系、セロトニン系の関与も指摘されている。診断は非対称性の発症で筋固縮、安静時振戦、無動、姿勢反射障害が四徴とされている。初期診断としては、約 10% は診断ミスとされている。いい換えれば 10~20% は他の神経変性疾患と誤診されていることになる。PD の臨床徴候では振戦は他の神経変性疾患ではその頻度が高くないこともあり、重要な徴候といえる。PD の振戦は 4~9 Hz の安静時振戦を特徴とする¹⁾。その典型的振戦は、動作時には消失する。しかしながら、振幅の小さい 8~12 Hz の動作時あるいは姿勢時振戦も多く PD 患者で観察されることより、他の振戦との鑑別は振戦のみで判別することは困難である。しかしながら、安静時振戦を含むパーキンソニズムが観察された時は、他の疾患との鑑別は比較的容易かもしれない。鑑別では、本態性振戦 (ET) との鑑別が問題となるが、levodopa やドパミン作動薬に対する反応がはっきりすれば問題ない。この振戦に対する levodopa 反応性は、必ずしも認められるわけではなく、無動、筋固縮と比べるとその効果は弱いとされている。levodopa 反応性と更に最近では MIBG 心筋シンチグラフィの取り込み低下があれば PD の可能性が高いといえる²⁾。

振戦のメカニズム：モデルから推定されること

振戦に関しては、作動筋と拮抗筋の相反性の活動化変化がその発現に関わっているが、振戦のリズムは異なる骨格筋群でも同じことより、たった 1 つのリズム形成の oscillator が存在することが推定されている³⁾。一方で、最近の

はっとり のぶたか 順天堂大学教授/脳神経内科

詳細なコヒーレンスによる研究では、同じ body part では同じリズムであるが、部位が異なるとリズムが違うことから異なる複数の oscillator の存在も示唆される。

多くの PD の動物モデルでは、筋固縮、無動、姿勢反射に関してはヒト PD の臨床症状を再現できるが、振戦に関しては殆ど出現しない⁴⁾。PD の代表的モデルである 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) の検討では、rhesus monkey は振幅の小さい 10~12 Hz の振戦が誘導されたと報告されている。一方、vervet monkey では、ヒト PD の振戦に近い 5~7 Hz の振戦が観察されたと報告されている⁵⁾。従来 MPTP に関しても、神経メラニンの有無により毒性に関する感受性が異なることより、用いる種や同種の系統の違いでも振戦の質に違いがおこることと考えられる。

一方、MPTP 以外を用いたモデルでは、ventral tegmentum の破壊性病巣で寡動や振戦を発現させることができる^{6,7)}。このタイプのモデルでは、姿勢時振戦であったり安静時振戦であったりする。これら振戦の発火リズムは、thalamocortical と corticospinal level で記録される。またコリン作動性薬物も動物に振戦を誘導する。この場合、安静時振戦とは異なり、8 Hz 以上の頻度を示すことが多い。このタイプの振戦は、線条体のコリン作動性の脱神経の関与が推定されており、PD 患者の姿勢時振戦の機序に類似性が見出されている。

振戦発現の起源

PD の発症に黒質線条体が関与していることは疑いの余地はないが、筋固縮や振戦の生理学的機序については未解決な部分を残している。振戦の発症機序には oscillatory spinal reflex と central pathophysiology の関与が指摘されている。

PD の振戦は、後根の求心性入力を遮断しても消失しないことが分かっている。しかしながら、振戦の振幅を減少

し、頻度の変化をもたらすことが分かっている⁸⁾。また局所麻酔で筋固縮や伸長反射を消失させても振戦は消失しないことが分かっている⁹⁾。また Ia 線維から直接電気活動を記録しても、振戦の筋活動が伸長反射由来しないことが示されている¹⁰⁾。従って spinal reflex の振戦発現の関与は少ないものと考えられている。末梢の要素に変化を加えても振戦そのものは消失しないが、振戦の頻度や振幅の変化をもたらすことよりモジュレーターの役割をしていると推定される。

中枢性の責任部位としては大脳皮質、視床運動核、大脳基底核、小脳が考えられている。少なくとも脊髄より上位が重要である。運動野(4野とかなりの部分の6野)の切除や内包の病巣により振戦を消失させることができるが¹¹⁾、これらは一方で臨床応用とするには有害事象の問題があり不可能である。視床運動核については中間腹側核 ventralis intermedius (Vim) の破壊術が振戦に有効であることが分かっている¹²⁾。Vim は小脳深部核からの入力を受け、運動野に投射する。この Vim の破壊術だけでなく淡蒼球破壊術でも消失する。また最近では淡蒼球、視床下核の脳深部刺激でも振戦が消失する。また視床核群には PD の振戦と同期する細胞活動が観察されている。視床には淡蒼球からの入力を受け、大脳皮質運動野や前運動野に投射する。視床から大脳に振戦リズムが伝達され、それが末梢の骨格筋群に伝達されると考えられている。視床下核での振戦治療効果では、小脳の血流が低下し、皮質の血流には何ら変化をもたらさないことが PET での解析で判明している¹³⁾。このことは PD の振戦に小脳-視床経路の関与を示唆させる。

一方、脳磁図の検討では、PD の振戦に先行して、一次運動野、帯状回皮質/補足運動野、運動前野、間脳で形成された異常な周期性神経活動が確認されている。このことは基底核-視床-前頭葉(補足運動野、運動野)が振戦を駆動していることが示唆されている。おそらく振戦に先行して間脳が活動し、続いて外側運動前野、感覚運動野、運動野、一次感覚野の順に活動が推移することが示されている。つまり先の小脳の関与と併せて PD の振戦の発現には、基底核-視床-皮質(補足運動野、運動野)と小脳-視床-皮質の2系の関与が重要であるといえる。spinal reflex の関与は大きくないが振戦の修飾作用に関与している。

PD の臨床的症狀は基底核が主体であることは間違いな

い。一方で、PD の振戦の機能的外科手術の効果は極めて顕著である。何故 Vim が有効なのか。Vim は基底核のループの標的核には属さず、小脳-視床-皮質ループに関与している。この系がより振戦に関わっているのか。おそらく淡蒼球視床経路の線維が一部 Vim に投射を出しているか、淡蒼球視床経路が Vim を経由しているかが推定される。このことは小脳-視床-皮質ループをブロックすることで PD の症状を軽減できることを示している。いい換えれば小脳-視床-皮質ループと基底核-視床-皮質ループの両経路との相互作用で、Vim の破壊術あるいは刺激術が有効である可能性が示唆される。この2系の相互作用はどこでおきているのか。視床内で両経路が相互作用を示している可能性は少ない。皮質内で相互作用している可能性が指摘されている。MPTP サルでは、同期した細胞興奮が皮質内で確認されている¹⁴⁾。もしそうだとすれば、基底核と小脳-視床-皮質ループと基底核-視床-皮質ループに連絡のある皮質を刺激することで PD の症状を軽減できることが予想される。実際に皮質の刺激により振戦を誘発することができる^{15,16)}。

振戦を伴う PD の特徴

振戦を持つ PD の一部の患者は、levodopa に反応しないことがある。また PD の臨床徴候では、筋固縮、無動は levodopa の反応は振戦より効果的である。この筋固縮、無動の levodopa 反応性は、PET による検討ではシナプス内におけるドパミンの増加が関与していることが指摘されている¹⁷⁾。一方、振戦や体幹の症状に関しては、levodopa 治療によっても効果がないことがある。これはドパミン以外の関与を示すものである。興味深いことに PET による検討では、PD の振戦の重症度は median raphe の結合能の低下と相関があると報告されている。dorsal raphe 神経細胞の脱落を支持する所見である。更に MRI による検討で、体幹の症状は前頭葉の萎縮と相関があることが指摘されている¹⁸⁾。このことは振戦についてもいえるかもしれない。黒質線条体以外の経路の関与が推定される。

一般に現時点では、振戦については levodopa やドパミン作動薬が選択肢として考えられる。また MAO-B 阻害剤も有効との報告もある。以前は振戦に関しては抗コリン剤の投与が有効かもしれないとされていたが、十分な確証があるわけではない。抗コリン剤の場合は、認知症を誘発す

る可能性もあるので高用量による治療については、注意が必要である。

最近の検討では、PDには振戦が認められず筋固縮で発症した場合と振戦で初発したPD患者の比較検討が行われているが、振戦で初発した場合、認知症の頻度は低く、また認知症に至るまでの期間が遅いことが報告されている¹⁹⁾。また振戦を伴う患者は、伴わない患者と比較検討するとlevodopaの半減期は年ごとの短縮時間が、振戦を伴う場合が11分、振戦を伴わない場合は28分と違いが観察されている。このことは振戦がPDの予後判定のよい因子になることを示している。つまり振戦で初発したPDの場合、伴わない場合と比較して予後が良好であるといえる。

PDは遺伝性の伴わない孤発型が90%を占めるが、最近のデータでは少なからずの遺伝性PDが存在することが分かった。その中で、Park 8に連鎖する家系は振戦が比較的目的立つタイプとして認識されている。バスク地方にもこのタイプが存在し、原因遺伝子dardarinがこの家系で見出された。dardarinとはバスク地方の言葉で「ふるえ」を意味する²⁰⁾。優性遺伝性でかつ振戦が目立つ遺伝性PDの場合は、LRRK2を念頭に遺伝子スクリーニングを行うべきであると考えられる。

むすび

PDの振戦について最近のデータを中心に解説した。最近、PDとETの振戦の対称性について検討した論文が発表されたが、PDの振戦はより非対称性の要素が強いようである²¹⁾。PDは単に運動障害だけの神経疾患ではないことが分かってきており、現在ではneuropsychiatric disorderとして認識されるに至っている。振戦だけについて解説したが、その振戦すら複雑な経路の関与が推定されており、依然PDの生理学的特徴は明確にされていないといってもいい。

文献

- 1) Koller WC, Huber SJ. Tremor disorders of aging : diagnosis and management. *Geriatrics*. 1989 ; 44 : 33-6, 41.
- 2) Orimo S, et al. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 ; 67 : 189-94.
- 3) Hunker CJ, Abbs JH. Uniform frequency of parkinsonian resting tremor in the lips, jaw, tongue, and index finger. *Mov Disord*. 1990 ; 5 : 71-7.
- 4) Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord*. 1999 ; 14 : 557-71.
- 5) Bergman H, et al. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol*. 1994 ; 72 : 507-20.
- 6) Ward AA, McCullough WS, Magoun HW. Production of alternating tremor at rest in monkeys. *J Neurophysiol*. 1948 ; 11 : 317-30.
- 7) Poirier LJ. Experimental and histological study of midbrain dyskinesias. *J Neurophysiol*. 1960 ; 23 : 534-51.
- 8) Pollock M, Davis L. The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Arch Neurol Psychiatry*. 1930 ; 23 : 303-19.
- 9) Walsh EG. Muscles—masses and motion. The physiology of normality, hypotonicity, spasticity and rigidity. Mac Keith Press ; 1992. p. 617-26.
- 10) Hagbarth KE, et al. Muscle spindle activity in alternating tremor of parkinsonism and in clonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975 ; 38 : 636-41.
- 11) Bucy PC. Surgical treatment of extrapyramidal diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1961 ; 14 : 108-17.
- 12) Ohye C, Narabayashi H. Physiological study of presumed ventralis intermedius neurons in the human thalamus. *J Neurosurg*. 1979 ; 50 : 290-7.
- 13) Deiber MP, et al. Thalamic stimulation and suppression of parkinsonian tremor. Evidence of a cerebellar deactivation using positron emission tomography. *Brain*. 1993 ; 116(Pt 1) : 267-79.
- 14) Goldberg JA, et al. Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2002 ; 22 : 4639-53.
- 15) Alberts WW. A simple view of Parkinsonian tremor. Electrical stimulation of cortex adjacent to the Rolandic fissure in awake man. *Brain Res*. 1972 ; 44 : 357-69.
- 16) Topka H, et al. A cerebellar-like terminal and postural tremor induced in normal man by transcranial magnetic stimulation. *Brain*. 1999 ; 122(Pt 8) : 1551-62.
- 17) Pavese N, et al. Clinical correlates of levodopa-induced dopamine release in Parkinson disease : a PET study. *Neurology*. 2006 ; 67 : 1612-7.
- 18) Durif F, et al. Relationship between levodopa-independent symptoms and central atrophy evaluated by magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1992 ; 32 : 32-6.
- 19) Suchowersky O, et al. Practice parameter : diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006 ; 66 : 968-75.
- 20) Paisan-Ruiz C, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK 8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004 ; 44 : 595-600.
- 21) Farkas Z, et al. Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 ; 12 : 49-55.

〈座談会〉

パーキンソン病治療のこれから

服部 信孝 村田 美穂 佐藤 健一 鈴木 正彦

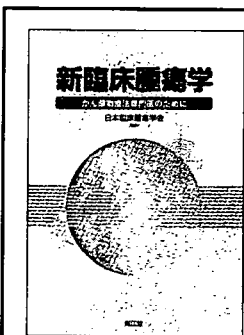
特集 内科医のためのパーキンソン病診療

臨床雑誌「内 科」第99巻 第5号 [2007年5月号] 別 刷

南 江 堂

文 献◎

- 1) 藤本健一：パーキンソン病の遺伝子治療. Brain Medical 17 : 207, 2005
- 2) Muramatsu S et al : Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associate viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes. Hum Gene Ther 13 : 345, 2002
- 3) Bergman H et al : Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science 249 : 1436, 1990
- 4) 藤本健一：パーキンソン病に対する脳深部刺激治療. 日医会誌 135 : 61, 2006
- 5) Doring MJ et al : Subthalamic GAD gene transfer improves brain metabolism associated with clinical recovery in Parkinson's disease. Society of Neuroscience 36th Annual Meeting Abstract : Oct 17, 2006
- 6) Marks JW et al : Trophic factor gene transfer in Parkinson's disease : preliminary outcomes from the phase I CERA-120 study. Ann Neurol 60 : S71, 2006



新臨床腫瘍学 —がん薬物療法専門医のために

●編集 日本臨床腫瘍学会

臨床腫瘍学を学ぶための教科書であり、日本臨床腫瘍学会「臨床腫瘍学コアカリキュラム」をベースとしている。同学会「がん薬物療法専門医」試験に出題される内容を含み、専門医をめざす方々のテキストとして、また、わが国におけるがん診療全般にわたる専門研修のための標準的なテキストである。

■B5判・824頁 定価15,750円(本体15,000円+税5%) 2006.10.

南江堂

座談会

パーキンソン病治療のこれから*

服部 信孝^{司会}

村田 美穂

佐藤 健一

鈴木 正彦^{**}

パーキンソン病の鑑別

服部 本日は、お忙しい中をお集まりいただきまして、ありがとうございます。最初に、パーキンソン病の診断についてですが、パーキンソン病の診断はむずかしいのか、簡単なのかと聞かれることがよくあります。村田先生、いかがでしょうか。

村田 典型的な患者さんですと、診察室に入ってきたときの雰囲気、パーキンソン病と診断できることも多いと思いますが、たくさんの症例を診ていると、非常にむずかしい場合もあります。

臨床的にパーキンソン病としか思えないけれども、L-dopa (levodopa) の効きが今一つである症例や——このあと MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチグラフィのお話が出るとありますが、MIBG が正常であるとか、途中から進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) を疑わせる垂直性眼球運動障害が出現する症例もあります。最近、PSP とパーキンソン病の合併例 (PSP-P) があるという病理報告もあり、奥が深いなあと考えております。

服部 PSP-P というのは、われわれも最近は何回診のたびに、「これは PSP なのだけれども、パーキンソン病としてもよいような症例」があると思うことがあります。いわゆる (drug response)——

L-dopa の反応性がよい症例もあり、本当に PSP-P という概念というのは、存在しうると考えてよいのでしょうか。

村田 むずかしいですね。多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) の場合ですと、MRI 上で被殻の萎縮を認めても、ドパミン神経終末の障害がより優位なのか、L-dopa の効果がかなりよい症例もあると思うのですが、PSP でパーキンソン病と思えるほど L-dopa の効果がよい症例は、普通はなくて、仮にパーキンソン病との合併例としても、あとから PSP になるに違いないと思います。

服部 パーキンソン病の診断で、1年ぐらいするとわかるというような症例もあると思いますが、初期はパーキンソン病だけれども、しばらく経過を追うと別の疾患だという症例はありますか？ 佐藤先生が経験している中では、こういった疾患が初期において間違えやすいといえるのでしょうか。

佐藤 最初は、それぞれパーキンソン症候群を起こす病気はすべて、間違えてしまう可能性が十分にあると思います。とくに、パーキンソン病の診断が簡単かどうかということですが、症状がもっとも大事だという意味で、一般内科の先生には意外にむずかしいと感じられることが多いのではないかと思います。典型的な患者さんであっても、われわれが診ているのは、症状だけなのです。「この症状があったからパーキンソン病だ」ということはあっても、画像上に何かがあったからパーキンソン病だということはないですね。

* 2007年1月19日(金)

** N. Hattori (教授) : 順天堂大学脳神経内科 ; M. Murata (部長) : 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 ; K. Sato (講師) : 順天堂練馬病院脳神経内科 ; M. Suzuki (診療医長) : 東京慈恵会医科大学附属病院神経内科。