

ERRATUM

Erratum: BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic ossification

Paul B. Via, Dongna Y. Deng, Carol S. Lee, Charles C. Hing, Gregory D. Cawley, Mary L. Rasmussen, Deborah W. Hing, Patrick M. McGeown, Takashi Katsuyuki, Christina Sakakima, Nobuhito Kamaya, Tomohiko Takahashi, Yoji Nakahara, Randall T. Peterson & Kenneth D. Bloch
Nature Medicine 14, 1385–1389 (2008); published online 30 November 2008; corrected after print 4 December 2008

In the revision of this article, initially published, the title included a misspelling—'heterotopic' should have been 'heterotopically'. Additionally, the fourth and fifth sentences of the abstract were incorrectly worded and have been corrected to state more clearly the role of ALK3. These changes also now affect the scientific content of the text. The errors have been corrected in the HTML and PDF versions of the article.

© 2008 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturemedicine>

巻頭連載

目で見る Bone Biology

第14回 BMPシグナルと骨疾患

片桐 昭博* 佐藤 尚之**
* 東京医科大学ゲノム医学研究センター * 北海道医科大学総合医療学研究所

キーワード: BMP, 骨形成, 変異, シグナル伝達

Summary

BMPは、細胞間に移行すると骨形成性を誘導する因子として骨組織から発見された。BMPシグナルは、骨形成の上流および骨形成のシグナル・スレック・シグナル・レセプターによって細胞内に伝達され、さらに、骨形成体による転写調節因子Smadのリン酸化によって細胞に伝達される。一連のBMPシグナルは、細胞膜上、細胞質、核内で、さまざまな因子との相互作用によって正および負に調節される。BMPシグナルの骨形成における重要性が示された。最近、BMPシグナルの骨形成調節因子の骨代謝における重要性が示された。骨で異所性骨化が進行する疾患が同定された。これらの疾患は、骨代謝におけるBMPおよびそのシグナル伝達因子・調節因子の重要性を示している。

BMP: Bone morphogenetic protein, **GDF:** Growth & differentiation factor, **ALK:** Activin receptor-like kinase, **ACVR1:** Activin receptor type 1

総論一篇

■ レビュー文獻 ■

- 1) Miyazawa T, Ogasawara S, Kamekura M, et al. Linkage of osteoporosis to chromosome 20q12 and association to BMP2. *Cell Mol Biol* 1: 351–360, 2005
- 2) Thomas JT, Kippenhan MW, Lee K et al. Disruption of human bone morphogenetic protein 2 promoter regulatory element in CDMR1. *Nat Genet* 17: 58–64, 1997
- 3) Lehmann K, Sorensen P, Sian F et al. A 4 kb subtype of heterotrophic type II caused by point mutations in the bone morphogenetic protein antagonist NOGGIN. *Am J Hum Genet* 81: 106–109, 2007
- 4) Xu MQ, Yoshida O, Le Merrer M et al. Linkage exclusion and positional analysis of the *rsmp1* gene in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Clin Genet* 58: 291–296, 2005
- 5) van den Berghe RL, Vermeir H, Feilcke D et al. Not the best BMP signaling is involved in the embryonic action of Gli3 on BMP-stimulated hair keratin. *J Invest Dermatol* 122: 1928–1930, 2007
- 6) Fukuda T, Kohda M, Kamezaki K et al. A constitutively activated BMP receptor, ALK3, induces heterotopic bone formation in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Res* 22 (suppl 1):S110, 2007
- 7) Weaver K, Wynn JL, Moseley J. On domain structure that constitutively activates TGF- β the *Alveolar* signaling component in the TGF- β receptor complex. *J Biol Chem* 273: 2386–2391, 1998
- 8) Shore EM, Noss, Feldman GJ et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes isolated and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 38: 325–327, 2006

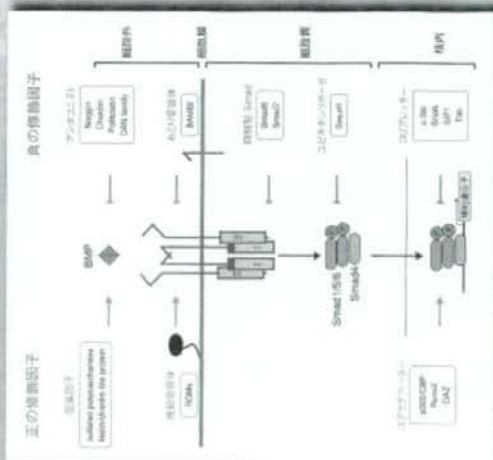


図1 BMPシグナルの伝達機構とその調節因子

解説

BMPシグナルを細胞内に伝達するのは、骨形成の場においてI型とII型の特異的受容体である。これらの受容体も細胞内にセリン・スレオニンキナーゼ構造をもち、それぞれII型受容体はI型受容体を、I型受容体は転写調節因子Smad1、Smad5、Smad8を基質としてリン酸化する。細胞内でリン酸化されたSmad1/5/8は、さらにSmad4と三量体複合体を形成し、核内へ移行してBMP標的遺伝子の発現を調節する。リガンド、受容体の結合からはじまる一連のBMPシグナル伝達は、細胞外、細胞膜上、細胞質、核内において、さまざまな因子との相互作用によって正または負に調節されていることが明らかとなっている。



図2 骨疾患との関連が明らかとなったBMPシグナル関連因子

解説

これまでに骨疾患との関連が示された因子は、BMPリガンド、BMPアンタゴニスト、BMPのI型受容体で、それぞれ複数の分子の変異が報告されている。これらの多くは機能型変異(失)で、BMPシグナルの減少や増加が発症の原因となっている。骨粗鬆症との関連が指摘されているBMP-2の変異は、黒田真の遺伝性骨粗鬆症に報告することが示されている²⁰⁾。GDF-5の骨質の低下は、変異の部位の差によって異なる(症状)が異なることが示されている²¹⁾。Nogginと進行性骨化性線維芽細胞症との関連を否定する報告もある²²⁾。また、Sclerostin/SOSTと骨硬化素の関連は、Wntシグナルを介するという報告もある²³⁾。一方、進行性骨化性線維芽細胞症で発見されたALK2/ACVR1受容体の変異は骨形成素(骨)であり、BMPシグナルの亢進が本疾患の発症原因となることが明らか²⁴⁾。

Table 1. ALS patients who developed TLS in Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

patient	sex	age of onset	age of death	El Escorial	locality
1	male	30	49	Clin probable Lab supported	-
2	female	53	66	Clin probable Lab supported	-
3	male	64	69	probable	-
4	female	38	66	Clin probable Lab supported	○ (CH1)
5	male	49	54	probable	-
6	female	36	49	Clin probable Lab supported	-
7	female	14	49	Clin supported	-
8	male	42	49	Clin probable Lab supported	-
9	female	41	49	Clin probable Lab supported	-
10	male	58	69	probable	○ (CH1)
11	female	65	68	probable	-

El Escorial denotes the El Escorial Revised diagnostic criteria for ALS in each patient. Case 4 and 10 had joint mutation in the SOD1 gene. Val11Leu and Cys119Arg, respectively, while case 7 had no gene other mutation in the SOD1 gene.

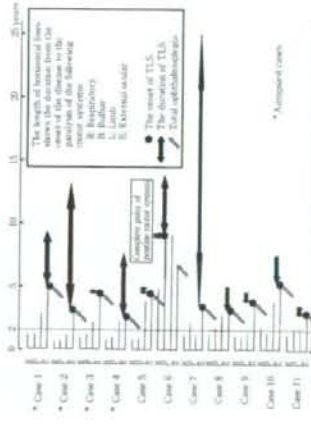


Fig. 2. Developmental patterns of complete palsy of the four motor systems (respiratory, postural and masticatory, limb and external ocular motor systems) in the ALS patients who showed TLS. Case numbers are the same as those in Table 1. The length of 4 horizontal lines in each patient indicates the time length from the onset of the disease to the time points when one of 4 motor systems were completely paralyzed. Filled circles shows the onset of TLS and the horizontal lines with arrows at the left ends represent the duration of TLS. The patients developed TLS when they showed complete palsy of respiratory system (indicated by integral circles), while case 6 developed TLS when they showed complete palsy of postural (filled) motor system (disappearance of pulling back movement of the left leg).

しかし11名では、呼吸運動系の破壊は同位運動系でよく見られる。さらに胃腸への影響も認められる。また、呼吸運動系以外の運動系も破壊される。このことは、ALSの病態形成は、単一の運動系ではなく、複数の運動系が同時に破壊されることを示唆している。ALSの分子レベルでの生化学的障害を解明するには、

なると考えられる。

TLSの病態で、その認知機能や情動の領域に特異的な変化が認められることは、今日まで多くの研究で報告されている。しかし、今日まで報告された研究はほとんどが、ALS患者の認知機能や情動の領域に特異的な変化が認められることを示している。しかし、今日まで報告された研究は、ALS患者の認知機能や情動の領域に特異的な変化が認められることを示している。しかし、今日まで報告された研究は、ALS患者の認知機能や情動の領域に特異的な変化が認められることを示している。

文 献

- 1) 杉山元, 和田清, 伊藤寛昭ら. 脳神経変性疾患の診断と治療. 脳神経変性疾患の診断と治療. 脳神経変性疾患の診断と治療. 2006
- 2) Hayashi H, Kato S, Kawada A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, oculomotor function in respiratory. Neurology 1987; 37: 1413-1422
- 3) Hayashi H, Kato S. Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the family. J Neurol 1983; 230: 19-25
- 4) Kato S, Oda M, Hayashi H. Neurophysiology in amyotrophic lateral sclerosis patients in respiratory and family and diversity in DL cases. Neurologist 1993; 13: 259-266
- 5) Hayashi H. Japanese experience in palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. ed by (Ohta D, Horama GD, Walsh D. Oxford university press, London, 2000, pp 152-154
- 6) 田 幸明. ALSの呼吸運動系と呼吸器系一帯への考え方—今日までのALS療法から— 2003; 34: 46-48
- 7) Poiry ML, Lyah RA, Mankam J, et al. Respiratory aspects of neurological disease. J Hered Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 3-15
- 8) Bonaldi GD, Vekic B. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 1997; 234: Suppl 4: 511-517
- 9) 田 幸明, 加藤孝一, 清水英夫ら. ALSの呼吸運動系と呼吸器系一帯への考え方. ALS臨床分冊—呼吸運動系と呼吸器系— 1997; 40: 137-141
- 10) Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TIPPV. Totally locked in state: neurophysiological findings and ethical implications. Neurology 2003; 61: 135-137

総 説

福岡県重症神経難病ネットワークの現状と課題

九州大学大学院医学研究科 神経内科学分野
福岡県重症神経難病協議会

立石 貴久¹, 岩本 三保², 吉良 潤¹

はじめに

昭和47年に策定された「難病対策要綱」によると、難病とは(1)原因不明、治療法未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれのない疾患、(2)経過の慢性にわたり、単に経済的問題のみならず介護等における人手を要するための家庭の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾患と定義されている。とりわけ神経系を侵す神経難病では、全身の運動機能の低下により食事・排泄・言語・移動などの日常生活動作の障害が出現するため、障害度の悪化とともに生活および医療面での援助の必要性が著しく増加する。そのため神経難病患者の病状が悪化したり、在宅療養が困難になった場合には、速やかに適切な医療支援がなされること不可欠である。しかし、実際には特に重症難病慢性化率化などの神経難病では、在宅療養時の家族の負担がきわめて大きい一方、長期入院の介護費の目的としたネットワーク事業を通じて入院を受け入れる医療施設が不足している状況である。福岡県では平成10年にネットワーク事業を通じて病状悪化による重症神経難病患者の入院施設の円滑な確保を目的として開設し、10年間に渡って活動を行ってきた。ここでは、福岡県重症神経難病ネットワーク設立の経緯とこれまでの実績、さらに今後の展望について述べていく。

1. 国の難病対策

昭和47年に公表された「難病対策要綱」において国の難病対策は、

(1) 調査研究の進展 (特定疾患研究推進)

(2) 医療施設等の整備

(3) 医療費の自己負担の軽減 (特別疾患治療研究)

の3本柱であった。しかしながら、社会・経済状況や患者およびその家族のニーズの変化を踏まえて、平成9年度から(3)医療費の自己負担の軽減は、「医療費の自己負担の軽減」に変更された。また、(4)地域における医療連携の充実・連携(難病特別対策推進事業)、(5)QOLの向上を目指した福祉施策の実施(難病患者等民生生活支援事業)が追加された。多くの困難を抱えている難病患者、家族のQOLの向上への対応として、平成9年に難病対策専門委員会において「入院施設の確保や在宅療養の整備」が提言された。これを受けて平成10年度より国の施策として重症神経難病患者入院施設確保事業を含む難病特別対策推進事業がスタートし、総務府単任で推進されることとなった。

2. 福岡県重症神経難病ネットワークの概要

福岡県では重症神経難病患者の医療環境を改善するため、地域における医療連携の充実・連携の中心となる難病特別対策推進事業の一環として平成10年度に福岡県重症神経難病協議会を設立し福岡県神経難病患者入院施設確保事業を開始した。さらに、平成10年12月3日に日本で初めての難病医療専門員

¹ Takahira Tetsuo, Miko Inoue, and Junichi Kato, Graduate Department of Neurology, Nephrology, Internal Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan
² The Fukuoka Prefectural Medical Health Care Agency for Intractable Diseases, Fukuoka Prefectural Government, The Agency of the Fukuoka Medical Health Care Agency for Intractable Diseases, Shimizu-ku, Fukuoka

(以下、コーディネーター)を導入した「福岡県重症神経難病ネットワーク」(以下、ネットワーク)を設立した。

(1) ネットワークの構成

福岡県重症神経難病ネットワークは、福岡県全体を福岡ブロック、北九州ブロック、筑後ブロック、筑前ブロックの4ブロックに分け、入院施設の紹介や療養相談などをおこなっている。本ネットワークは九州大学病院神経内科を拠点病院、産業医科大学病院神経内科を準拠点病院としている。基幹協力病院として、神経内科医が活動する15施設が指定されている。さらに、基幹協力病院等からの要請に応じて、継続した入院患者が必要であるが、状態の安定した重症患者の受け入れに努める104施設の一環協力病院がある(図1)。

拠点病院・準拠点病院の役割は以下の通りである。

1. 協力病院等の要請に応じて神経難病患者の診断、治療の導入、急性増悪時の人工呼吸管理を含む治療を行う。
 2. 在宅療養、福祉施設等に対して最新の医学的指導及び助言を行う。
 3. 難病コーディネーターを置いて、全体の統括・調整を行う。
- 県内の精神科の協力の下、現在各ブロックに2-3ヶ所の精神科協力病院(紹介施設)を設定し、難病コーディネーターが相談を受けながら、相談内容により精神科協力病院に受診することが必要とされる方に対しては、重症の精神科協力病院を紹介している。
- 福岡市では在宅療養患者数に比べて、訪問診療・往診が可能な医師が少ない。そのため平成13年度より、

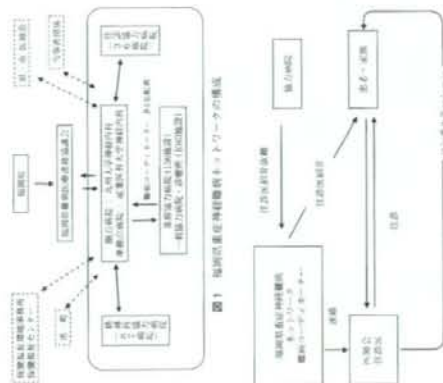


図1 福岡県重症神経難病ネットワークの構成

図2 福岡県重症神経難病ネットワークにおける医師に連携した在宅療養

図3 大規模病院に関するプロトコール

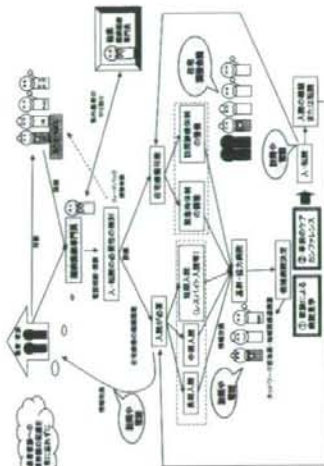


図3 大規模病院に関するプロトコール

され、実際に受け入れ決定に至ったのが22%程度であったが、平成19年度は受け入れ拒否は15%、受け入れ決定は78%にまで改善している(図5)。これらは本ネットワークの実質的な成果によるものと考えられる。

最近では介護者の休息を目的としたレスパイト入居の希望者が在宅介護推進の社会的背景を受けて増加している。レスパイト入居という入居形態については協力の認知度もまだ低く、当事者から十分な量の問い合わせが不足している。また神経難病患者は疾患の特性上介護面での要介護が高いため、初回のレスパイト入居時にはコーディネーターが看護上の問題点を明確看護医に情報提供できるように調整を行なっている。

(2) 神経難病に関する療養相談

神経難病患者の療養相談は、保健所などで行われているが、本ネットワークでも九州大学病院神経外科フラインクセンター内の療養相談センターおよび産業医科大学病院医療情報センターでコーディネーターが面接、電話、および電子メールなどによって療養相談を受けている。相談はネットワークの登録患者のみならず、多くの患者がネットワークを介して行なった療養相談の件数をサポートしている。平成19年度に本ネットワークが行なった療養相談の件数は1,651回、電子メールが692回、相談が75回と合計3,028回に達した。前半の相談件数は増加傾向にあったが、平成17年度をピークにして相談件数が減少している(図6)。これは療養相談支援



図5 平成17年度から19年度における大規模紹介(延べ)患者登録数



図6 平成17年度から19年度における大規模紹介(延べ)療養相談件数

図4 10年間の登録患者数



図4 10年間の登録患者数

され、実際に受け入れ決定に至ったのが22%程度であったが、平成19年度は受け入れ拒否は15%、受け入れ決定は78%にまで改善している(図5)。これらは本ネットワークの実質的な成果によるものと考えられる。

最近では介護者の休息を目的としたレスパイト入居の希望者が在宅介護推進の社会的背景を受けて増加している。レスパイト入居という入居形態については協力の認知度もまだ低く、当事者から十分な量の問い合わせが不足している。また神経難病患者は疾患の特性上介護面での要介護が高いため、初回のレスパイト入居時にはコーディネーターが看護上の問題点を明確看護医に情報提供できるように調整を行なっている。

(1) 入院施設の紹介業務(在宅往診の紹介業務)

主治医による入院施設の紹介が困難な患者に対して、協力病院の主治医によるネットワークへの患者紹介を受けて、コーディネーターが急病施設の空床情報と患者の情報をもとに入院施設の候補を提示する。主治医と協力病院の担当医師が直接話し合い入院の可否を決める。その上で主治医が患者、家族へ入院を提示し、了解を得られた時点で入院決定となる(図3)。その際にコーディネーターは入院の必要と在宅療養の可能性を評価し、入院が必要と判断した場合に協力病院より具体的な患者様をイメージで、検討し易いように情報提供を行う。また、入院前ケアプランを作成し、神経難病患者の家族には入院施設に訪問し患者・家族と病院側の双方に話を聞き、入院紹介に当たった際の自己評価、さらに将来的な確保医療や在宅療養への移行などについての検討を行っている。

平成19年度の登録患者数は29名であり、疾患別にみると51%にあたる15名が集積型神経難病(ALS)患者であった(図4)。またそのうち35%は介護型難病(TEPPV)を施行、30%は非侵襲的過呼吸療法(NIPPV)を施行していた。紹介の際は61%が病院側から受け入れ拒否

図4 10年間の登録患者数



図4 10年間の登録患者数

され、実際に受け入れ決定に至ったのが22%程度であったが、平成19年度は受け入れ拒否は15%、受け入れ決定は78%にまで改善している(図5)。これらは本ネットワークの実質的な成果によるものと考えられる。

最近では介護者の休息を目的としたレスパイト入居の希望者が在宅介護推進の社会的背景を受けて増加している。レスパイト入居という入居形態については協力の認知度もまだ低く、当事者から十分な量の問い合わせが不足している。また神経難病患者は疾患の特性上介護面での要介護が高いため、初回のレスパイト入居時にはコーディネーターが看護上の問題点を明確看護医に情報提供できるように調整を行なっている。

(1) 入院施設の紹介業務(在宅往診の紹介業務)

主治医による入院施設の紹介が困難な患者に対して、協力病院の主治医によるネットワークへの患者紹介を受けて、コーディネーターが急病施設の空床情報と患者の情報をもとに入院施設の候補を提示する。主治医と協力病院の担当医師が直接話し合い入院の可否を決める。その上で主治医が患者、家族へ入院を提示し、了解を得られた時点で入院決定となる(図3)。その際にコーディネーターは入院の必要と在宅療養の可能性を評価し、入院が必要と判断した場合に協力病院より具体的な患者様をイメージで、検討し易いように情報提供を行う。また、入院前ケアプランを作成し、神経難病患者の家族には入院施設に訪問し患者・家族と病院側の双方に話を聞き、入院紹介に当たった際の自己評価、さらに将来的な確保医療や在宅療養への移行などについての検討を行っている。

平成19年度の登録患者数は29名であり、疾患別にみると51%にあたる15名が集積型神経難病(ALS)患者であった(図4)。またそのうち35%は介護型難病(TEPPV)を施行、30%は非侵襲的過呼吸療法(NIPPV)を施行していた。紹介の際は61%が病院側から受け入れ拒否

図4 10年間の登録患者数



図4 10年間の登録患者数

され、実際に受け入れ決定に至ったのが22%程度であったが、平成19年度は受け入れ拒否は15%、受け入れ決定は78%にまで改善している(図5)。これらは本ネットワークの実質的な成果によるものと考えられる。

最近では介護者の休息を目的としたレスパイト入居の希望者が在宅介護推進の社会的背景を受けて増加している。レスパイト入居という入居形態については協力の認知度もまだ低く、当事者から十分な量の問い合わせが不足している。また神経難病患者は疾患の特性上介護面での要介護が高いため、初回のレスパイト入居時にはコーディネーターが看護上の問題点を明確看護医に情報提供できるように調整を行なっている。

(1) 入院施設の紹介業務(在宅往診の紹介業務)

主治医による入院施設の紹介が困難な患者に対して、協力病院の主治医によるネットワークへの患者紹介を受けて、コーディネーターが急病施設の空床情報と患者の情報をもとに入院施設の候補を提示する。主治医と協力病院の担当医師が直接話し合い入院の可否を決める。その上で主治医が患者、家族へ入院を提示し、了解を得られた時点で入院決定となる(図3)。その際にコーディネーターは入院の必要と在宅療養の可能性を評価し、入院が必要と判断した場合に協力病院より具体的な患者様をイメージで、検討し易いように情報提供を行う。また、入院前ケアプランを作成し、神経難病患者の家族には入院施設に訪問し患者・家族と病院側の双方に話を聞き、入院紹介に当たった際の自己評価、さらに将来的な確保医療や在宅療養への移行などについての検討を行っている。

平成19年度の登録患者数は29名であり、疾患別にみると51%にあたる15名が集積型神経難病(ALS)患者であった(図4)。またそのうち35%は介護型難病(TEPPV)を施行、30%は非侵襲的過呼吸療法(NIPPV)を施行していた。紹介の際は61%が病院側から受け入れ拒否

センターの設置に伴う業務分担の結果と想われる。相談内容の傾向は例年とは変わりなく、多いのは各機関の連絡調整と在宅医療に関する相談であった(表2)。連絡手段はインターネットの普及により、メールによる相談や情報交換が増加傾向にある。主訴は、保身職、ケアマネージャー、および訪問看護などの支援四職種に情報収集を行っているが、対応の方向性を一貫させるように心がけられている。

(3) 神経難症事業に関する情報提供

神経難症事業に関する情報提供として、療養相談、ホームページ、研修会等により関係、介護、医療情報の提供をおこなっている。平成19年度のホームページアクセス件数は56,579件/年(月平均4,714件)であった。さらに新しい試みとして、平成20年3月から本ネットワークが運営した難症に関する医療・福祉の情報を1月1～2回発行している。平成20年3月31日現在55名がメールアドレスに登録している。

(4) 医療従事者研修

毎年、福岡県ネットワークで1回ずつ計4回別の研修会を開催し、在宅医療の推進や難症事業に関する情報などの啓発を行っている。平成19年度は保体園、病院看護、訪問看護などを対象に「神経難症エキスパートナース養成講座」として、福岡県、北九州市の2ヶ所それぞれ2日間開催した。また平成20年4月には県内で難症事業に取り組んでいる保健所、福岡県難症支援センター、福岡県重症神経難症ネットワークの3機関がより効果よく連携していくことを目的に福岡合同連絡会を開催した。保健師がコーディネーターに対して求めている役割として「分らないことがあったときに気軽に相談でき、情報をもらえること」、「在宅管理や対応の方向性についての相談者・訪問者の役割」、「医療機関の内部の情報提供、特に医師間の連絡調整役」などが挙げられた。

(5) 神経難症事業に関する調査、研究

福岡県内のALS患者の人数、在宅医療者数などについての調査
福岡県内のALS患者数、NIPPV、TIPPVの普及状況に関する実態調査とネットワークがALS患者に対する実態調査を行い、過去の調査と比較を行った。平成19年度の福岡県内のALS患者は311人であり、入院療養する在宅療養はそれぞれ109名、203名在宅療養している患者が多いのに対して、TIPPV患者に関しては入院療養はそれぞれ45名、37名と入院療養の方が多かった。保健師と協力体制をとるよう求められているが今後の課題である。ネットワーク協力病院の実態について対象疾患患者数は増えているにも関わらず、協力病院の受け入れ体制は大幅に減少しており、入院受け入れ状況はますます厳しくなることが予想される。

b. 難症医療専門員による難症相談ガイドブックの発行

厚生労働省難症医療政策推進委員会難症研究事業「重症難症患者の地域医療体制の構築に関する研究」において、平成17年度からの3ヶ年で難症相談マニュアル作成プロジェクトとして、全国のコーディネ

ナーの業務の標準化を目的に、「難症医療専門員による難症患者のための難症相談ガイドブック」(九州大学神経内科内科第一班(職業)を出版した(図7)。本ガイドブックはコーディネーターが家族のケアマニュアルとして使用することを目的としているが、難症に関わる医療従事者として役立つものとも考えている。今後は実地で使用して生じた問題点や社会制度の変更などについて修正を加え、更新する予定である³⁾。

4. 現在の問題点と今後の展望

協力病院への調査結果からも、入院受け入れ状況はますます厳しくなることが予想される。また、受け入れることの出発点病院は様々であり、地域によっても違いがある。そのため県内下において、長期入院施設費の差は依然として高いが、紹介できる病院に限りがある。一方、在宅療養患者の増加・高齢化に伴い、レスパイト入居の需要も高くなってきている。しかし、レスパイトの意味する「介護からの一時的な開放」という考え方はそのものが浸透していないのが現状である。

平成20年4月の診療報酬改定による協力病院の対応の変化について、協力病院の費用を軽減していくことが必要である。さらに協力病院の中でも神経難症ケアの提供に乏しい病院に対しては、研修などを進めて提供を行う予定である。また地域ごとに異なる課題については保健師等との連携強化と共に実態把握に努め、問題点を共有して取り組みを進めていくことが必要である。特に難症病院・療養病棟から距離的に遠い地区においては、保健師との連絡を密にとっていくことが大切である。

おわりに

以上、福岡県重症神経難症ネットワークの活動状況について概説した。本ネットワークは設立10周年を過ぎるが、常に新しい試みを行いつつながら業務がマンネリ化せずに利用者ニーズに合ったものになるよう努力していきたい。

参 考 文 献

- 1) 厚生労働省難症医療政策推進委員会「重症難症患者のための難症相談ガイドブック」第1版、pp.1-40、2007
- 2) 立石真久、文石真久、若木三郎、坂田有希、岡本孝子、藤原久美子、坂本香織、上原美由子、中井三智子、林中原子、久保祐男、難症医療専門員による難症患者のための難症相談ガイドブックの作成、第4巻難症学研究機関会誌出版委員会報告書「重症難症患者の地域医療体制の構築に関する研究」、第4巻難症報告書、p.105-108、2006



図7 難症相談ガイドブック

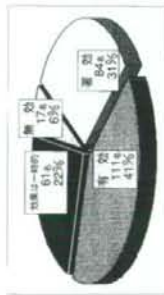


図1 DBS全体的効果
(A野子, ほか, 神経変性疾患に関する調査研究 2006年度研究報告書, 東京:厚生労働省; 2006, p. 2-4, 1263.)

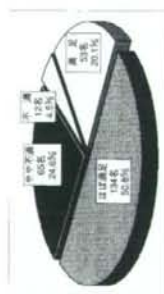


図2 患者満足度
(A野子, ほか, 神経変性疾患に関する調査研究 2006年度研究報告書, 東京:厚生労働省; 2006, p. 2-4, 1263.)

に改善がみられ、この改善は手術開始後5年間にわたって維持された。脳深部刺激療法がPD症状を改善することは疑いない。しかし、すべての症状が改善されるわけではなく、多くの患者では運動機能改善が徐々に見られ、時に、この治療の開始後に進行性運動障害の発症がみられた例もある。

全国患者調査によるDBS術後合併症・後遺症について

著者は、2006年に厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業「神経変性疾患に関する難治性疾患克服研究」を受けて、PD患者名(Apple)と共同で脳深部刺激療法の実施的効果と副作用見直しに関する調査を行った。その調査では、患者の本音を聞くためにアンケート用紙は1回医師から直接手渡し、回答は郵送で返却とし、患者

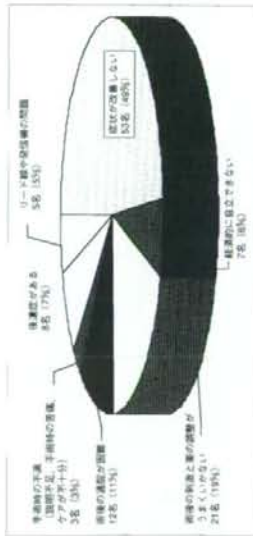


図3 不満の理由(調査回数)
(A野子, ほか, 神経変性疾患に関する調査研究 2006年度研究報告書, 東京:厚生労働省; 2006, p. 2-4, 1263.)

ところ、症状が改善しないが満足で53名(40%)、手術後の利便と薬の調整が上手く行かないが21名(19%)、手術後の認知が困難が12名(11%)、後遺症ありが8名(7%)、経済的に自立できないが7名(6%)、手術時の不満足(説明不足、手術時の苦痛、ケアが不十分)が3名(3%)であった。

まとめ

Parkinson病(PD)の外科的治療による神経・精神障害(合併症)については、文献および患者会と連携して行った現段階外科的治療の有用性と患者満足度に関するアンケート調査の結果から患者の手術後の合併症、後遺症に関して記載した。外科的治療のうち、脳深部刺激療法は術後精神障害(認知症)や小脳、視覚野が比較的顕著な副作用は少ないが、それでも少数ながら術後精神障害(認知症)や小脳、視覚野をきたすという報告があった。これはPDの自然経過でも出現する症状であり、今後さらに長期的経過が安定的と思われる。

文 献

- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease: a surgical approach. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130-43.
- Cabe IR. Treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1021-7.
- Cooper IS. Surgical treatment of parkinsonism. *Ann Rev Med* 1995; 16: 393-50.
- Cotzias GC, Papavasiliou DS, Goetzke R, et al. Modification of parkinsonism—chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969; 280: 337-45.
- Cooper IS. Anterior choroidal artery occlusion for involuntary movements. *Science* 1953; 118: 101.
- Obeso JA, Garrido J, Delgado M. Surgery for Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1997; 62: 2-8.
- Blond S, Caparros-Lekyere D, Parker F, et al. Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotaxic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg* 1992; 77: 62-8.
- Bonaldi AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403-6.
- Abbay P. What does stimulation in the brain actually do? *Prog Neurol Surg* 2000; 15: 236-43.
- The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 956-63.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 451-7.
- Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, et al. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 1: 72-82.
- Bonaldi AL, Pollak P, Gao D, et al. Chronic electrical stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84: 203-14.
- Toro MD, Takahashi H, Yokochi F, et al. Hemorrhagic complication of stereotaxic surgery in patients with movement disorder. *J Neurosurg* 2003; 99: 1241-6.
- Dewey RB. Management of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62 Suppl 4: S287.
- Albani A, Lozano AM. Pallidotomy for Parkinson disease: a review of contemporary literature. *J Neurosurg* 2001; 94: 43-6.
- Romita LMA, Scerrati M, Contarino MF, et al. Long-term follow-up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1546-50.
- Krause M, Fogel W, Mayer P, et al. Chronic inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2004; 219: 119-24.
- Krack P, Blair A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-34.
- Lang AE. Subthalamic stimulation for Parkinson's disease—Living better electrically? *N Engl J Med* 2003; 349: 1888-91.
- A野子 T, 村田若也, 神谷純也. 脳深部刺激による運動障害—2006年度研究報告書—. 東京:厚生労働省; 2006, p. 2-4, 1263.

特集 パーキンソン症状の理解と対応



パーキンソン症候群の分類と原因疾患

久野貞子

抄録

パーキンソン症候群は大脳基底核やその関連する部位の障害によって生ずることが知られており、原因疾患が特定されているものは二次性パーキンソン症候群、そうでないものは一次性パーキンソン症候群（パーキンソン病）と呼ばれている。パーキンソン病は安眠時振戦、動作緩慢、固縮小刻み歩行、姿勢保持障害が特徴であり、数か月から数年の経過で緩徐に進行するが治療法の開発の進歩により、AUXOOLの改善が得られてきた。しかし、原因が特定可能な二次性パーキンソン症候群は重層性パーキンソン症候群を除けば治療法が不十分で治療の開始が期待されている。

Key words: パーキンソン病、進行性上肢固縮、線条体黒質変性症、原質型基底核変性、血腫性パーキンソン症候群

はじめに

緩慢な動作、歩行、姿勢保持障害、振戦などのパーキンソンズム（パーキンソン症候群）と呼ばれる運動障害は、大脳基底核やその関連する部位の障害によって生ずることが知られている。このうち、原因疾患が特定されているものを二次性パーキンソンズム、そうでないものを一次性パーキンソンズム（または特発性パーキンソン症候群：パーキンソン病）と呼ばれている。後者の代表疾患であるパーキンソン病は、脳血管障害、アルツハイマー型認知症とともに高齢者の三大神経疾患のひとつとされており、わが国では少子高齢化と薬物治療の進歩によって、有病率は人口10万あたり約50から150へと過去20年間で急増している。本誌は四肢の安眠時振戦、緩慢な動作、固縮小刻み歩行、姿勢保持障害が特徴であり、数か月から数年の単位で緩徐に進行し治療を行わない

Shoko Kuno: 脳心神経科、神経センター病棟神経科6病棟
〒117-8551 東京都小平市が丘3-6-1-1

ムに対しては、薬物の副作用による一過性のものを除けば、治療法は未開発のままであり通常10年以内に臥床状態から死の転帰をとることが少ない。

本稿では、パーキンソン症候群の分類と原因疾患的として、パーキンソン症候群の分類と原因疾患について記載する。

1) パーキンソン症候群の分類

パーキンソン病の四大症候（安眠時振戦、運動、筋固縮、姿勢反射障害）の3つ以上を有する場合はパーキンソン症候群（パーキンソンズム）と定義し、表1に、日常臨床で遭遇するパーキンソン症候群の分類を提示する。

1) 一次性パーキンソンズム

アメリカの教科書ではパーキンソン症候群を呈する患者の約80%はパーキンソン病であると記載されており、治療法がある程度確立しているパーキンソン病の重症が高いのは、臨床医として遭遇すべきことである。パーキンソン病の重症は、①安眠時振戦、②無動・運動、③筋固縮（筋固縮）、④姿勢反射障害の4つである。安眠時振戦

表1 パーキンソン症候群の分類

1. 一次性（特発性）パーキンソンズム
 - 1) パーキンソン病
 - 2) 多発性パーキンソンズム
 - 3) 女性性パーキンソンズム
2. 二次性パーキンソンズム
 - 1) 薬剤性パーキンソンズム
ドパミン受容体拮抗作用を有する抗精神病薬、新薬、抗コリン薬、抗けい光薬など
 - 2) 血管性パーキンソンズム
ラット毒、ヒンズワムガン毒など
 - 3) 脳性疾患
多発脳梗塞、進行性上肢固縮、びまん性レビー小体病、変異型プリオン病
 - 4) 正常圧水頭症
 - 5) 正常圧水頭症、マングソン中等など
 - 6) 脳腫瘍
 - 7) 頭部外傷後遺症
 - 8) 脳外傷後パーキンソンズム

は最も目立つ症候ではあるが、振戦のない患者も1-2割あり必ずしも必須徴候ではない。一方、筋固縮と無動・運動は発病後の時期を問わず必須徴候である。通常一側のアリキソン振戦や動作緩慢で始まり、小刻み歩行、前傾姿勢などが加わり数か月から数年の経過で緩徐に進行し、顔CTや脳MRI画像で多発脳梗塞、進行性上肢固縮、脳血管障害などの二次性産物ではないことが明らかであればは診断は確実である。確診が得られない場合はL-dopaを投与し、劇的な改善が見られればパーキンソン病と診断して問題はない。最近、脳血管MIBG心筋シンチグラフィ検査を行い、心筋への交感神経機能障害を有するパーキンソン病と診断されるようになりつつある。治療はパーキンソン病と診断され、日常生活上で支障が生じた時点で薬物治療が開始されることになる。通常治療開始後の数年は完治したかと思えるほどに改善するが、7-8年経過すると運動と姿勢反射障害は再び増悪することが多い。これは本症が進行性であり根治治療法が未開発であることによる。

□特集

脳系基底核系の障害である。パーキンソン病は、高度の進行性自律神経障害、認知症、常時性発作や小脳症状などを伴うのが特徴である。

a) 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA)

脳系基底核変性症 (MSA), striatonigral degeneration (SND), 孤発性オリブ・核・小脳萎縮症 (MSA), olivopontocerebellar atrophy (OPCA), Shy-Drager 症候群 (Shy-Drager Syndrome; SDS) は、多系統萎縮症 (MSA) として分類されている。病因は不明であるが、1989年に Popper⁸⁾ は MSA の oligodendroglia の細胞質内に共通して嗜銀性封入体 (glial cytoplasmic inclusion, GCI) を発見した。現在では、SND, OPCA, SDS は同一疾患として、MSA に Adams⁹⁾ によって報告された。SND は、L-dopa が効果しないこと以外は早期パーキンソン病との鑑別はきわめて困難である。病理学的にも、前述の GCI の存在に加え、黒質のみならず、被殻に高度の小型神経細胞脱失、グリアシグナルがみられ、黒質は緻密で、網状部の変性が高度である。レヴィ小体、アルファシグナル神経線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) は認められない。患者によっては、生前小脳症状を示していないことも小脳皮質、橋核、下オリブ核、自覚神経核 (脚橋脚核、延髄神経脚核) に神経性を伴うことも少なくない。GCI はパーキンソン病にはみられず、MSA に特徴的所見とされてきたが、最近、進行性上肢麻痺、皮膚基底核変性症でも認められた報告もある。臨床的特徴として、発症1-2年の早期では、典型的な4-6Hzの安神時振戦を欠く、抗コリン薬、悪酔アマンタジン、L-dopa が部分的に有効なこともあるが、パーキンソン病に比べると明らかになる。また、進行が速く、起立性低血圧、排汗障害 (尿閉など) など、自律神経障害に加え、不眠、高度のいびき、睡眠時呼吸時、構音障害が高頻度で出現する。MRI画像で、被殻の背外側にL型低吸収を認める。この部位は病理学的な神経変性部位一致してお

2) 若年性パーキンソン病
欧米では20歳未満の患者でハンチントン病、ウイリス病によるものを指すが、日本では40歳未満の多くは遺伝性パーキンソン病を指すことが多く、とくにパーキンソン遺伝子異常を有する常染色体劣性遺伝の患者の報告が多い。

2. 二次性パーキンソンニズム

1) ドパミン受容体遮断作用はいは、ドパミンの枯渇を生ずる薬物によるものが多く、神経症候学的には、パーキンソン病と差異はないが、悪性の進行をきたし阿片性の症状が連の単位で出現する特徴がある。鑑別は、患者の常用薬を調べ、該当する薬物の中止によって全快すれば確定である。高齢者では、薬の副作用を中止しても完全には回復せず、パーキンソンニズムが疑われることが少なからずある。この場合は、すでにドパミン欠乏が始まっているものの運動障害が未発現であったものが、ドパミン受容体遮断薬で顕在化したと解釈すべきである。

2) 血管性パーキンソンニズム

1939年に Critchley¹⁾ によって、動脈硬化性パーキンソンニズムとして報告されたのが最初である。かつては、二次性パーキンソンニズムでは最も頻度が高いとされていたが、最近はその管理が改善したためか、薬物性より少ない傾向がある。鑑別は発症初期から歩行は上半身を伸ばして、左右の足幅を広げた小刻み歩行となる。また、姿勢反射障害、すくみ足、仮性強直麻痺症状と体軸を中心とした振盪が強いこと、仮直前屈が少くないこと、頭CTスキャンや脳MRIによって基底核の多発性脱失病巣があれば確実である。L-dopa の効果はほとんどなく、甚微アマンタジンやL-dops が若干有効なことがある。

3) 脳変性疾患による二次性パーキンソンニズム
パーキンソンニズムが基底核の一部をなすもので、パーキンソン病に比べて有効な治療法がなく10年以内に死亡したり衰弱状態となることも多い。

り、主に三偏振が沉着している。また、被殻外縁に線状の高倍率を認めることがあり、これらは細胞体の萎縮を反映するものと考えられている。これらの変化はパーキンソン病では認められず鑑別点となる。

b) 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP)

1964年に Steele, Richardson, Olszewski²⁾ が報告した一疾患単位である³⁾。PSP はパーキンソン症候群を示す疾患の3-7%を占めるとされている。発症年齢は50-60歳代が多く、男女差はなく、家族性もなパーキンソン病に類似した背景をもつことが多い。ごく初期ではパーキンソン病との鑑別は困難であるが、比較早くから暴転倒、四肢、屈肘に筋固縮と無動をきたすのに対して、頭部の筋固縮と無動が軽いこと、直立位眼球運動障害のため下方視覚的な垂直性眼球運動障害、忘れっぽさ、思考の緩慢、うつ状態や頑固さといった性格変化、獲得された知識の活用能力の低下など、皮質下認知症に分類される知的機能障害が特徴である。病因は不明である。病理は、両眼的に中間および橋核の萎縮と黒質、青斑核の脱色素を認め、前頭では、淡蒼球内部・外側、ルイ体の萎縮が存在する。ミクロ所見では前述の各部位および被殻、上丘、中脳中心灰白質、橋核、歯状核、下オリブ核などに神経細胞脱失、グリアシグナルが明らかである。小脳皮質ではグルコース変性が認められ、さらにこれらに前述の各部位および striatum を中心に広範囲に NFT が出現する。特徴的な臨床像が備わってはいれば診断は容易である。血管障害性パーキンソンニズムや淡蒼球・黒質・ルイ体萎縮症 (galatoprotomy atrophy; PNLA) との鑑別はかたや困難で、患者らの PNLA と併発例も3例中、2例が血管性、1例は PSP と生前診断されていた。

c) body disease; DLB)

若年発症患者では、L-dopa によく反応しジスキネジーや薬效の波動が強いのが当初はパーキンソン

ン病との鑑別が困難なことがある。高年発症では認知症が先行し、これにパーキンソンニズムが後で出現することが多い。起立性低血圧や明後暗昏などの自律神経障害の合併が多く、ドパミン受容体遮断薬に対する過敏性があり、パーキンソンニズムと精神症状が併存することも多く、悪性循環に陥りやすいので注意が必要である。

d) 皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD)

1968年、Rebeira⁴⁾ が報告した疾患で、左手の失行症、他人の手触感などの右大脳半球症状に加え、無動、筋固縮、姿勢反射障害、小刻み歩行、振戦などのパーキンソンニズムのほか、高度のジストニア症状や認知症を伴うことがある。病理学的には前頭葉、頭頂葉に高度の脳萎縮を認め、皮質の神経細胞中に数体の膠化した細胞を認める。パーキンソンニズムに加え、特徴的な上肢の失行と抗パーキンソン薬が無効な場合、本症を考慮する。

e) その他

その他、正常圧水頭症 (NPH)、中毒性パーキンソンニズム (一酸化炭素中毒、マンガン中毒、MPTP など)、脳腫瘍、頭部外傷後遺症、脳炎後パーキンソンニズムによるものが報告されているが頻度は低い。

文 献

1) Adams RD, Van Bogaert L, van der Eecken H: Striatonigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*, 21: 584-608 (1964).
2) Critchley M: Artetericlerotic parkinsonism. *Brain*, 52: 23-83 (1929).
3) Popper M, Kahn JE, Lantos PL: Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci*, 94: 79-100 (1989).
4) Rebeira JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr: Corticobasal degeneration with neural architecture. *Arch Neurol*, 18: 20-33 (1968).
5) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J: Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*, 10: 333-359 (1964).

特集 パーキンソン症状の理解と対応



パーキンソン症候群の分類と原因疾患

久野貞子

抄 録

パーキンソン症候群は大脳基底核やその関連する部位の障害によって生ずることが知られており、原因疾患が特定されているものは二次性パーキンソン症候群、そうでないものは一次性パーキンソン症候群（パーキンソン病）と呼ばれている。パーキンソン病は安静時振戦、動作振戦、前駆小刻み歩行、姿勢保持障害が特徴であり、数か月から数年の単位で徐々に進行するが治療法の進歩により、ADL/QOLの改善が得られてきた。しかし、原因が特定可能な二次性パーキンソン症候群は薬剤性パーキンソン症候群を除けば治療法は不十分で治療法の開発が期待されている。

Key words: パーキンソン病、進行性根上性麻痺、姿勢固直型変性症、薬剤性パーキンソン症候群

はじめに

緩慢な動作、歩行・姿勢保持障害、振戦などのパーキンソンズム（パーキンソン症候群）と呼ばれる運動障害は、大脳基底核やその関連する部位の障害によって生ずることが知られている。このうち、原因疾患が特定されているものを二次性パーキンソンズム（または特発性パーキンソン症候群）パーキンソン病）と呼んでいる。後者の代表疾患であるパーキンソン病は、脳血管障害、アルツハイマー型認知症とともに高齢者の三大神経疾患のひとつとしており、わが国では少子高齢化と薬物治療の進歩によって、有病率は人口10万あたり約50から150へと過去20年間で急増している。本症は四肢の安静時振戦、緩慢な動作、前駆小刻み歩行、姿勢保持障害が特徴であり、数か月から数年の単位で徐々に進行し治療を行わないと重症化する。近年は治療法の開発が期待されている。しかしながら、パーキンソン病とよく似た運動症状を呈する二次性パーキンソンズム

表1 パーキンソン症候群の分類

1. 一次性（特発性）パーキンソンズム
1) パーキンソン病
2) 亜急性パーキンソンズム
3) 慢性パーキンソンズム
4) 二次性パーキンソンズム
1) 薬剤性パーキンソンズム
2) ドパミン受容体拮抗作用を有する抗精神病薬、制吐薬、抗潰瘍薬、α1拮抗薬など
3) 高血糖性パーキンソンズム
4) ラクト酸中毒、ヒンズワナー病など
5) 脳血管性疾患
6) 多系統変性症、進行性根上性麻痺、ギヤムレストリニール病、反常運動性変性症
7) 正常圧水頭症
8) 中枢性パーキンソンズム
9) 中枢性パーキンソンズム
10) 慢性硬膜下血腫、マングソン中等など
11) 慢性硬膜下血腫
12) 脳挫外傷後変性症
13) 脳炎後パーキンソンズム

ムに対しては、薬物の副作用による一過性のものを除けば、治療法は未開発のままであり通常10年以内には臥床状態から死の転落をとることが少なくない。

本稿では、パーキンソン症状の理解と対応を目的として、パーキンソン症候群の分類と原因疾患について記載する。

1 パーキンソン症候群の分類

パーキンソン病の四大症状（安静時振戦、無動、筋固直、姿勢反射障害）の2つ以上を有する場合はパーキンソン症候群（パーキンソンズム）と定義し、表1に、日常臨床で遭遇するパーキンソン症候群の分類を提示する。

1. 一次性パーキンソンズム
 - 1) パーキンソン病
- アメリカの教科書ではパーキンソン症状を呈する患者の約80%はパーキンソン病であると記載されており、治療法がある程度確立している。パーキンソン病の頻度が高いのは、臨床薬に敏感な患者が多いことである。パーキンソン病の重症化は、①安静時振戦、②無動・暴動、③筋固直（筋固直）、④姿勢反射障害の4つである。安静時振戦

は最も目立つ症状ではあるが、振戦のない患者も1〜2割あり必ずしも必須症状ではない。一方、筋固直と無動・暴動は発病後の時期を問わず必須症状である。通常一側の安静時振戦が動作振戦で始まり、小刻み歩行、前駆姿勢などが加わり数か月から数年の経過で重症に進行し、脳CTやMRI画像で多系統変性症、進行性根上性麻痺、脳血管障害などの二次性疾患ではないことが明らかであればは診断は確実である。重症が得られればはL-dopaを投与し、新しい改善が得られればパーキンソン病として問題はない。最近、遺伝性パーキンソン病のサロゲートマーカーとしてMRB100心筋シンチグラフィ検査を行い、心筋へのトレーサーの取り込み低下が認められればパーキンソン病と診断され、日常生活上で支障を生じた時点で薬物治療が開始されることになる。通常治療開始後の数年は安定的かと思えるほどに改善するが、7〜8年経過すると無動と姿勢反射障害は再び増悪することが多い。これは本症が進行性であり根治法が未開発であることによる。

□特集

基底核系の病態である。パーキンソン病のほかに、高度の進行性自律神経障害、認知症、運動性痙攣や小脳症候などを伴うのが特徴である。

- a) 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA)

線状体黒質変性症 (MSA_L), 脳脊髄変性症 (MSA_C), olivopontocerebellar atrophy (OPCA), Shy-Drager 症候群 (Shy-Drager Syndrome; SDS) は、多系統萎縮症 (MSA) として分類されている。病因は不明であるが、1989年に Papp らは MSA の oligodendroglia の細胞質内に共通して嗜銀対入体 (glial cytoplasmic inclusion; GCI) を発見した。現在では、SND, OPCA, SDS は同一疾患で臨床的症候の差異は軽微とされている。とくに1964年に Adams らによって報告された SND は、L-dopa が著効しないこと以外は早期パーキンソン病との鑑別はきわめて困難である。病理学的にも、前述の GCI の存在に加えて、黒質のみならず、基底核に高度の小脳神経細胞脱失、グリアーシスがみられ、黒質は線状部、線状部の萎縮が高度である。レビー小体、アルツハイマー神経原線状変化 (neurofibrillary tangle; NFT) は認められない。患者によっては、生後小脳症候を示していなくても小脳皮質、嗅球、下オリーブ核、自律神経核 (網膜神経、迷走神経節群) に神経変性を伴うことも少なくない。GCI はパーキンソン病にはみられず、MSA に特異的所見とされており、最近、進行性核上性麻痺、皮膚萎縮変性症でも認められたとの報告もある。臨床的特徴として、発症1~2年の早期で、典型的な4~6Hrの安静時振戦を欠く。抗コリン薬、塩酸アマンタジン、L-dopa が部分的に有効なことがあるが、パーキンソン病に比べると明らかになる。また、進行が速く、起立性低血圧、排尿障害 (尿閉など) など自律神経障害に加えて、不眠、高度のいびき、睡眠時無呼吸、構音障害が高頻度に出現する。MRI 画像で、基底核の背外側に、低密度を認める。この部位は神経学的な神経変性部位に一致してお

- 2) 若年性パーキンソン病
欧米では20歳未満の患者がハンチントン病、ウィルソン病によるものを指すが、日本では40歳未満の多くは遺伝性パーキンソン病を指すことが多く、とくにパーキンソン遺伝子異常を有する常染色体劣性劣性遺伝の患者の割合が多い。
- 2. 二次性パーキンソン病
- 1) 薬剤性パーキンソン病
ドパミン受容体遮断作用あるいは、ドパミンの枯渇を生ずる薬物によるものが多い。神経症候群の中には、パーキンソン病と差はないが、悪急性の進行をきたし両側の症候が速く出現する特徴がある。薬剤は、患者の使用量を調べ、該当する薬物の中止によって全快されれば確実である。高齢者では、疑いのある薬物を中止しても完全には回復せず、パーキンソン病が現れることが少なからずある。この場合は、すでにドパミン欠乏が始まっているものの運動障害が未出現であったものが、ドパミン受容体遮断薬で顕在化したと解釈するべきである。
- 2) 血管性パーキンソン病
1939年に Concluey⁹⁾によって、動脈硬化性パーキンソン病として報告されたのが最初である。かつては、二次性パーキンソン病では最も頻度が高いとされていたが、最近では血圧の管理が改善したためか、薬物性より少ない傾向がある。鑑別は発症初期から進行は上半身を伴って、左右の足指を広く広げ歩行も多歩行となる。また、姿勢反射障害、すくみ足、飲性球麻痺など体軸を中心とした障害が強いこと、尿閉頻尿が少なくないこと、上肢の機能は比較的よく保たれていることである。脳 CT スキャンや脳 MRI によって基底核の多発性梗塞病巣があれば確実である。L-dopa の効果はほとんどなく塩酸アマンタジン L-dopa が若干有効なこととなる。
- 3) 脳変性疾患による二次性パーキンソン病
パーキンソン病に比べて有効な治療法がなく10年以上以内に死亡したり脳死状態となることが多い。

り、主に三脳核が沈着している。また、被殻外縁に線状の高倍号減を認めることがあり、これらは線状体の萎縮を反映したものと考えられる。これらの変化はパーキンソン病では認められず鑑別点となる。

- b) 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP)

1964年に Steele, Richardson, Olszewski らが報告した一疾患単位である。PSP はパーキンソン症候を示す疾患の3~7%を占めるとされている。発症年齢は50~60歳代が多く、男女差はなく、家族性もよくパーキンソン病に類似した背景をもつことが多い。ごく初期ではパーキンソン病との鑑別は困難であるが、比較的早くから暴転、頭部の筋固縮と無動をきたすのに対して、四肢の筋固縮と無動は軽いこと、核上性眼球運動障害のため下方視位変性性眼球運動障害、忘れっぽさ、思考の遅延、うつ状態や頑固さといった性格変化、維持された知識の活用能力の低下など、皮質下認知症に分類される知的機能障害が特徴である。病因は不明である。病理は、肉眼的に中国および韓国の患者と黒質、基底核の脱色素を認め、顕微鏡では、淡着球内節・外節、ルイ体の萎縮が存在する。ミクログラフでは前述の各部位およびオリーブ核などに神経細胞脱失、グリアーシスがみられる。さらにこれら部位に NFT が出現する特徴的な臨床像が描かれていれば診断は容易である。血管障害性パーキンソン病と区別する。黒質・ルイ体萎縮症 (galatoseptolysin atrophy; PNLIA) との鑑別はかなり困難で、筆者らの PNLIA と類似した3例中、2例が血管性、1例は PSP と生剖診断された。

- c) びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease; DLBD)

若年発症患者では、L-dopa によく反応しジスキネジアや薬物の量が増え強いため当初はパーキン

ソン病との鑑別が困難なことがある。若年発症では認知症が先行し、これにパーキンソン病が後で出現することが多い。起立性低血圧や閉塞性腎臓病との自律神経障害の合併が多く、ドパミン受容体遮断薬に対する感受性があり、パーキンソン病と精神症状が併存することも多く、悪性症候群に陥りやすいのに注意が必要である。

- d) 皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD)

1968年、Rebeuz¹⁰⁾が報告した疾患で、左手の失行症、他人の手を握るなどの右大脳半球症状に加えて、無動、筋固縮、姿勢反射障害、小脳歩行、振戦などのパーキンソン病のほか、高度のジストニア症状や認知症を伴うことがある。病理学的に前頭葉、頭頂葉に高度の脱色素を認め、皮質の神経細胞中に細胞の顕微鏡化した細胞を認める。パーキンソン病に加えて、特徴的な上肢の失行と肢 e) その他

- その他、正覚性水頭症 (NPH)、中毒性パーキンソン病 (一酸化炭素中毒、マンガン中毒、MPTP など)、脳腫瘍、頭部外傷後遺症、頭外傷後パーキンソン病によるものが報告されているが頻度は低い。

文 献

- 1) Adams RD, Van Bogart L, van der Ecken H: Striatonigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*, 23: 584-608 (1964)
- 2) Concluey M: Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain*, 52: 23-83 (1929)
- 3) Papp MI, Kahn JK, Lantos PL: Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci*, 74: 79-100 (1989)
- 4) Rebeuz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr: Corticobasal degeneration with neural achromasia. *Arch Neurol*, 18: 20-33 (1968)
- 5) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J: Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*, 10: 333-359 (1964)

ソン病との鑑別が強い。また、被殻外縁に線状の高倍号減を認めることがあり、これらは線状体の萎縮を反映したものと考えられる。これらの変化はパーキンソン病では認められず鑑別点となる。

- b) 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP)

1964年に Steele, Richardson, Olszewski らが報告した一疾患単位である。PSP はパーキンソン症候を示す疾患の3~7%を占めるとされている。発症年齢は50~60歳代が多く、男女差はなく、家族性もよくパーキンソン病に類似した背景をもつことが多い。ごく初期ではパーキンソン病との鑑別は困難であるが、比較的早くから暴転、頭部の筋固縮と無動をきたすのに対して、四肢の筋固縮と無動は軽いこと、核上性眼球運動障害のため下方視位変性性眼球運動障害、忘れっぽさ、思考の遅延、うつ状態や頑固さといった性格変化、維持された知識の活用能力の低下など、皮質下認知症に分類される知的機能障害が特徴である。病因は不明である。病理は、肉眼的に中国および韓国の患者と黒質、基底核の脱色素を認め、顕微鏡では、淡着球内節・外節、ルイ体の萎縮が存在する。ミクログラフでは前述の各部位およびオリーブ核などに神経細胞脱失、グリアーシスがみられる。さらにこれら部位に NFT が出現する特徴的な臨床像が描かれていれば診断は容易である。血管障害性パーキンソン病と区別する。黒質・ルイ体萎縮症 (galatoseptolysin atrophy; PNLIA) との鑑別はかなり困難で、筆者らの PNLIA と類似した3例中、2例が血管性、1例は PSP と生剖診断された。

- c) びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease; DLBD)

若年発症患者では、L-dopa によく反応しジスキネジアや薬物の量が増え強いため当初はパーキン

以上、進行期PDでは、長期間療の期間が多数出現し、その効果が次第となるため治療も複雑になる。さまざまな病状に応じたための適切な薬物治療が必要になる。

薬物治療を成功させるための食事上の注意

一般的には、食事には制限する必要がある。薬を少しでも早くするため、空腹時水分を十分に摂るとよい。ただし、L-Dopaを飲んでから30分以上経っても飲めてこない場合には、胃の中の食物がL-Dopaの吸収を阻害していることがあるため、次の空腹時にL-Dopaを飲むと早く飲むことになる。また、L-Dopaをより効果的に作用させるために、薬を飲む直前の調剤が必要になることもある。特に、ミルプラ、ローザルトなど消化管に含む食品によって薬の吸収が弱くなることであるので、このような場合は量を減らす、タイミングを早らすなど、摂取の仕方にも注意が必要である。

参考文献

1) Mearns CD, Palfrey JD: Success and problems of drug therapy in Parkinson's disease (Lancet) 1: 345-348, 1977
 2) 大野清子: パーキンソン病の治療、薬物治療の進展と展望 49: 18-23, 1996
 3) 大野清子: 抗Parkinson薬による非運動症状の増悪と治療 5: 118-15, 2004, 1997
 4) Gnanou OC, Van Wier MJE, Scholte LM: Aromatic amino acid modification of levodopa. N Engl J Med 276: 151-152, 1967
 5) 藤田 隆雄: 抗Parkinson薬の副作用 4: 105-110, 1997
 6) 藤田 隆雄: 抗Parkinson薬の副作用 4: 105-110, 1997
 7) 藤田 隆雄: 抗Parkinson薬の副作用 4: 105-110, 1997

参考文献

1) Eusei DK, Barone P, Chiusa C, et al: Catecholins in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first 100 patients treated with levodopa. The 1925200 Collaborative Study Group. Neurology 48: 302-306, 1997
 2) Parkinson Study Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. JAMA 284: 1611-1620, 2000
 3) Eusei DK, Barone P, Chiusa C, et al: A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with pramipexole or levodopa. Mov Disord Study Group. N Engl J Med 342: 1469-1476, 2000
 4) Olanow WH, Reiter J, Szejda C, et al: Pramipexole versus levodopa in the treatment of early Parkinson's disease patients: The PRAMIPLEX study. Mov Disord 17: 335-333, 2002
 5) Yamamoto M, Utsugi T, Nakayama T: Dopamine agonists and cardiac vulnerability in Parkinson disease: a case-control study. Neurology 47: 1229-1230, 2006
 6) Dawson VL: Challenging mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Arch Neurol 67: 1414-1416, 1997
 7) Schwarz KJ, England AC Jr, Finkbeiner DC, et al: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. JAMA 298: 1188-1190, 2005
 8) Vekstein M, Marmel L, Doolittle F, et al: Reserpine treatment of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. Neurology 60: 1322-1326, 1998
 9) Kishiyama T: Levodopa-DOPS in advanced parkinsonism. Adv Neurol 60: 509-515, 1995
 10) Galle LJ, Lofthouse AN, Manton MG, et al: Depress in the treatment of levodopa fluctuations in advanced Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 11: 105-108, 1988
 11) Kishiyama T, Marmel L, Marmel L, et al: Levodopa-DOPS in Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. Adv Neurol 62: 747-755, 1997
 12) Olanow SW, Koller WC: An apomorphine (Xenon) trial for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. American Academy of Neurology. Neurology 60: 21-27, 2003
 13) 藤田 隆雄: パーキンソン病治療の最新知識 4: 105-110, 1997
 14) Fernández RH, Friedman RJ, Jacques C, et al: Quetiapine for the treatment of drug-induced problems in Parkinson's disease. Mov Disord 14: 801-802, 1999

Chapter III

治療薬の現状と将来

2 薬物治療のコツ

パーキンソン病は、中脳黒質から線条体に投射するドーパミン(DA)神経の細胞死によって、振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害が生じる疾患であり、治療は基本的に、不足している神経伝達物質のドーパミンを補充するが、ドーパミン受容体機能を促進する薬物治療が中心となる。治療がいつたんだら始まれば、ほぼ一生薬を飲まなければならないため、高質線条体病変の進展とあいまって長期の薬物服用により、種々の副作用・問題症状が出現する。

そこで、過去の治療経験や先人の結果を検証して、できるだけ併発症状の出現を軽減し、患者のQOLを低下させないような治療法を開発していくことが求められている。すなわち、"Evidence based medicine (EBM)"の理念を尊重して治療を行うのが基本である。しかし、パーキンソン病患者の症状進行は均一ではなく、薬物に対する反応も一律ではない。したがってパーキンソン病治療のコツは、多様な症状や薬物治療に対する反応に応じた、きめ細かい治療を行うことである。

本項では、パーキンソン病の薬物治療の現状と将来について、筆者の経験を中心に述べる。

2 パーキンソン病の薬物治療

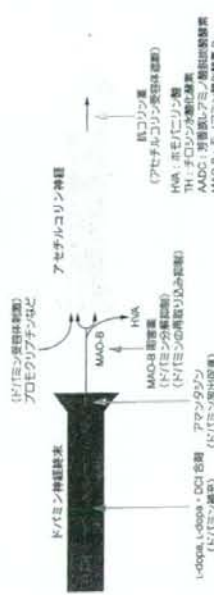
わが国で用いられている抗パーキンソン病薬は多数あるが大きく分けると、ドーパミンのプロドラッグ(L-dopa)、ドーパミン受容体刺激薬(アロモクリプロチン、ベルゴリド、カベルゴリン、タリベネツォール、プラミベキソール、ロビニロール)、ドーパミン放出促進薬(塩酸アママンタジン)、中枢性抗コリン作用薬(トリヘキサフェニジル、ほか)、ノルアドレナリンのプロドラッグ(エルエドネフリン製剤: フロロキチン)、MAO-B(モノアミン酸化酵素B)阻害薬、COMT(カテコール-O-Methyltransferase: フロラセ)阻害薬などに分類される。図1と図2に上記薬物の種類と主な薬理作用を示した。この中で最も効果的治療効果を示すのはL-dopaであり、これを最も重要な薬物として扱ってはいけない。以下、抗パーキンソン病薬について概説する。

1) L-dopa の作用機序と薬物動態

生体アミンは血脳関門 (BBB) を通過しないので、線条体ドーパミンを補充するために、末梢からドーパミンを投与しても脳内に到達しない。また、ドーパミン生成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の欠乏があるため、L-dopaの前駆物質のチロシンを補充しても脳内ドーパミン量は増加させることはできない。一方、L-dopa からドーパミンへの代謝に関与するドーパミン代謝活性は比較的保たれている

抗パーキンソン病薬の種類と主な薬理作用

一般名 (商品名)	薬理作用
l-dopa・DCI合剤 (ネオドパミン、メネシット、マドパー、イーサードパー、ルミゴ)	脳内ドパミンの補充
アロピロリジン (パロピロアルコイド)	DA受容体の阻害作用 (作用アルコイド)
ベレゴリド (ベルネタックス)	D1, D2受容体の阻害作用 (作用アルコイド)
カベルゴリン (カバゲール)	D1, D2受容体の阻害作用 (作用アルコイド)
クワンピキソール (クミン)	D2受容体の阻害作用 (作用アルコイド)
アミベキソール (レキソプロール)	D2受容体の阻害作用 (作用アルコイド)
ロビニドール (ルキナ)	D2受容体の阻害作用 (作用アルコイド)
シモアンタジン (シマンタレルなど)	DAニューロン経路よりDAの放出を促進?
トリハキソエジニタセド (アーチンセド)	神経伝達物質トランスミッターアセチルコリン受容体拮抗
ドロキサイドバ (ドパズ)	脳内アセチルコリン補充
モネリドレキリン (エプリー-2.5)	脳内DAの代謝阻害
COMT阻害薬	レボドパ作用の増強効果



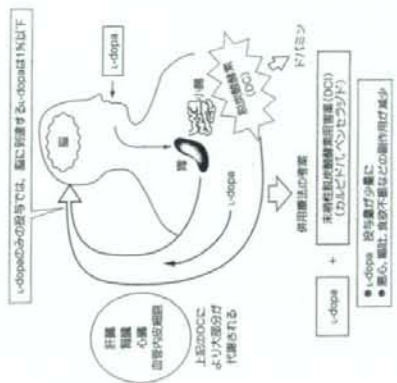
主なパーキンソン病治療薬の作用部位 (仮説)

服用されたl-dopa (またはl-dopa・DCI合剤)は脳内で吸収され、アセチルコリン (神経伝達物質)でドーパミン神経終末に取り込まれる。ドーパミン神経終末ではMAO-Bによってドーパミンに酸化の後、vehicle (小胞)内に貯蔵された神経シナプスに貯蔵されて分泌される。そしてシナプス性ドーパミン受容体と結合し、パーキンソン症と関係する運動障害を改善する。シモアンタジンは、神経終末においてドーパミン分泌を促進する可能性がある。ドーパミン合剤は、ドーパミン受容体を薬理的に刺激してドーパミン神経作用を促進する。MAO-B阻害薬は神経終末でドーパミンの分解を抑制し、シナプスへの再取り込みを抑制することにより、運動障害を改善する。アセチルコリン性アセチルコリン受容体拮抗薬は、パーキンソン症を改善する。

ので、ドーパミンの直接の前駆体であり、血液脳関門を透過するl-dopaの内服 (または経静脈)投与が、パーキンソン症状の改善に最も有効である。経口投与されたl-dopaは、胃および小腸上部粘膜で脱炭水素薬 (DCI)の作用を受けて一環ドパミンに変化する。

パミンに代謝されるため脳内に移行せず、投与量の1%以下しか脳内に入らないとされている。併用療法が考慮され、l-dopa、薬剤、心臓、血管内皮細胞などのDCIにより大部分がドパミンに代謝される。l-dopa、薬剤と併用して投与量が少量で済むことから、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器系作用が減少し、導入が容易になった (図2)。

しかしDCIを併用すると、l-dopaの代謝にあたる酵素の中でCOMTの作用が残り、3-O-メチルドーパ (3-OMD)が大量に産生されることになる。3-OMDは食物由来の大型中性アミノ酸と共に血液脳関門でl-dopaと結合し、l-dopaの脳内移行量はさらに減少する。これらは、遂に巡るl-dopa効果の日内変動の原因の一つとも推定されている。これに對して、3-OMDの産生を阻害する目的でCOMT阻害薬が開発され、2007年4月からエンタカポン (コムタンク) という商品名で市販されている。



l-dopaのみでの投与量が多くなることからDCIとの併用療法が効果的。酸化阻害作用が減少し導入が容易になった。

パーキンソン病患者の臨床実用に入ったL-dopaの主作用については、未だ明らかにされていない。実験動物モデルを用いた研究や、LRF-dopaを用いたサルMPTP(L-MPTP)-メチル-L-フェニル-エチラミン(2,3,6-テトラヒドロピリジン)パーキンソニズムに対するPET(オシトロントCT[閉電子放射断層]スキャン)の結果から、取り込まれたL-dopaは既存黒質線状ドパミン神経に吸収されると考えられる。次に、その神経末梢に存在するDCによってドパミンに変わり、小胞体内で貯蔵または前駆型ドパミンシナプス空間に放出されて、線状体の神経細胞上のドパミン受容体と結合することにより作用すると推測される。

パーキンソン病患者では、大多數の黒質線状体ドパミンニューロンは急性・脱層しているが、既存するドパミンニューロンではドパミンの産生および放出能が促進し、さらに脱神経性過剰のため、ドパミン受容体の結合部位が増加するなどの代償現象が観察すると推定されている。またラットを用いた研究から、黒質線状体ドパミン神経をほぼ完全に破壊しても、なお線状体内存在神経線や他の efferent 神経にはDCが残存し、末期の患者ではこの残存DCによってドパミンに変換される可能性が示唆されている。

2. L-dopa 療法とその問題点

L-dopa 単剤 (経口薬) としては、ドバネドン® (カザセル 250 mg)、ドバネドン® (錠 200 mg) などの商品名で発売されている。L-dopa とDCIの合剤としては、カルビドパが10%含まれているもの、ベンセラジドが25%含まれているものの2種類がある。前者ではネオドバネドン®, メネシット®, 後者ではマドバネ®, イージー・ドバネドン®などが市販されている。L-dopa としての力価はいずれのDCI合剤でも大差はなく、単剤の4~5倍の力価がある。なおL-dopaの含量は、前者は100 mgと250 mgがあるが、後者では100 mgのみである。

投与方法については、服用の場合表1に示すような、胃症状や黒質線状体といった末梢性副作用

表1 抗パーキンソン病薬の主な副作用

ドパミンの プロドパミン L-dopa・DCI	神経症状としての各種ジスキネジー (特異的なものとして二期性ジスキネジー、早期/スラスト一過) L-dopa 単剤に比し肩こり、黒質線状体減少は少ないが、神経症状は明瞭
ドパミン受容体拮抗薬	胃症状(悪心、嘔吐、食欲不振) 黒質線状体(注口性)脱層、動悸 精神症状(幻視、妄想、錯乱) ジスキネジー(少ない)
ドパミン放出促進薬	下痢、頭痛、顔面皮膚、黒質線状体(注口性)脱層、鼻痛、痒み、吐瀉、悪心、動悸
抗コリン薬	口渇、便秘、排尿、ジスキネジー(特に口舌ジスキネジー)、幻視、せん妄、眩暈、頭眩、頭重、頭暈、視物ぼやき、顔面潮熱

を避けるために少量から開始し、増量には2~4週間程度をかける必要がある。DCIとの合剤では、最高量に達するには約2週間程度でよく、導入はきわめて容易である。

L-dopaの開始時期については、相反した論争がなされている。長期使用に伴う副作用の問題であることから、使用開始はできるだけ遅く方がよいと主張する研究者が存在する一方で、L-dopa治療の開始期と病態の進行には相関がなく、障害が軽いうちに開始した方がより効果的であり、また、発病2年以内開始した患者の方が死亡率が低い傾向が示されたことなどから、明らかに運動障害が出現した段階から開始すべきとする考え方もある。患者の経験からも後者の主張が正しいように思われる。

しかし、L-dopa由来のドパミンが、キノンやフリーラジカルなど毒性物質の産生を増加させる可能性があり、運動性L-dopaの投与は進むべきと思われ、実際、L-dopa療法開始後数か月後、ドパミンシナプス、運動性状態の日内変動(wearing-off現象、on and off現象)、幻覚性神経症状などの問題症状が出現する。これらの問題点を生じる原因は、L-dopaの長時投与によるフリーラジカル産生が引き起こす神経毒性も否定できないが、元来この治療法は代謝療法に過ぎず、黒質線状体そのものは薬行性であるために外来性のドパミンの保持が不可能となり、結果として効果の持続・安定性が減少して日長変動が激しくなると推測されている。

またL-dopaは、黒質大脳線状体に投与されるのではなく全身投与であるため、線状体以外の部位にも余分のドパミンが到達し、起立性低血圧や幻覚性神経症状などを誘発することが予想され、開腹の大部分は本症の病態の進行に加重が加わることによって出現すると推定される(図3)。ただ



図3 L-dopa 療法の問題点のプロチャート
L-dopaの長期投与により、ジスキネジー、黒質線状体の日内変動、幻覚性神経症状などの問題症状が出現する。L-dopaの長期投与は副作用を伴う。