

図1 Charcot-Marie-Tooth 病の病態別遺伝子分類 (文献19より改変)

で発見された注目すべき原因遺伝子に関する知見と、マイクロアレイDNAチップによる網羅的遺伝子診断法の特性と問題点についても概説する。

A. 原因遺伝子の多様性

CMTの原因遺伝子はすでに30を超えている(表1)。それらの遺伝子は病態別に、①ミエリン構成蛋白、②ミエリン関連蛋白転写因子、③ミエリン関連蛋白の輸送・代謝・処理、④細胞分化・維持、⑤ニューロフィラメント・蛋白輸送関連、⑥ミトコンドリア関連、⑦DNA修復・転写・核酸合成、⑧イオンチャネル、⑨アミノアシルtRNA合成酵素のおおよそ9つに分類できる。①～④はミエリン形成に関する遺伝子で、主に脱髄型CMTの原因に、⑤～⑨は神経細胞の形成・維持・活動に関連する遺伝子で、主に軸索型CMTの原因となる。図1に示すように、これら原因遺伝子によっては脱髄型と軸索型いずれの病型もとりうるため、数多くのCMTサブタイプが報告されている。

B. CMTの分子疫学

CMTは電気生理学的所見、病理学的所見、発症年齢、家族歴、進行経過、合併症などから原因遺伝子がある程度推定できるが、必ずしも想定した遺伝子に異常を認めないことも多い。

Saportaらは、遺伝子診断を行ったCMT患者787例の疫学解析を行い、CMT1が45% (354例)、CMT2が12.2% (96例)、CMTXが10.2% (80例)、CMT4が0.9% (7例)と報告している³⁾。CMT1が最多で、そのうち約82% (290/354例)がPMP22重複によるCMT1Aであった。CMT1Aについて、Szigetiらは米36施設で遺伝子診断されたCMTにおいて、脱髄型CMTの約70%がCMT1Aであると報告し⁴⁾、Onishiらはアジア/コーカシアンにおいても脱髄型CMTの約70%がCMT1Aであると報告している⁵⁾。これらの報告からは脱髄型CMTにおけるCMT1Aの割合は世界共通に約70～80%であると推定される。また、Boerkoelらは、商業的な遺伝子診断が開始される以前の検体について検討し、CMT患者153例

のうち、約半数 (79例) がCMT1Aであったと報告している⁶⁾。一方、近年Abeらは本邦での脱髄型CMT患者227例のうち、CMT1Aは約23% (53例) であったとし、本邦では世界的な比率より低い可能性を示唆した⁷⁾。実際には23%という頻度はこれまでの報告と比べ低すぎように見受けられる。本邦ではCMT1Aのみ商業的な遺伝子検査が行われている点や小児科領域からの報告であることなどのバイアスが存在する可能性は否定できない。CMT1A以外の脱髄型CMTについて、Saportaらの報告³⁾ではMPZ変異によるCMT1Bが約13% (45/354例) で認められた以外はいずれも0.3~1.4%と稀であった。Abeらの論文⁷⁾においてもCMT1Bが脱髄型CMTの約9% (20/227例) と多かった。筆者らによるCMT1A以外のCMT患者200例のマイクロアレイ法による網羅的遺伝子診断の結果⁸⁾では、CMT1A以外の脱髄型CMTの約12.8% (6/47例) がMPZ変異によるCMT1Bであった。CMT1Aを除いた脱髄型CMTにおけるCMT1Bの頻度は3つの報告^{3,7,8)}で同等であった。

軸索型CMTについて、Saportaらの報告³⁾では、約22% (21/96例) が*Mitofusin-2 (MFN2)* 変異によるCMT2Aであった。Abeらの報告⁷⁾でも約11% (14/127例) がCMT2Aであった。筆者らの報告⁸⁾においても軸索型CMTの約11.3% (8/71例) に*MFN2*変異を認め、Abeら⁷⁾とほぼ同様の結果であった。CMT2A以外の軸索型CMTは、3つの報告^{3,7,8)}において、いずれの遺伝子も5%未満と少なかった。Saportaらの報告³⁾は対象数が非常に多い点、Abeらの報告⁷⁾は日本人で評価した点が重要である。

一方、これら論文に共通する点として、原因遺伝子が特定できない症例が依然として多い点あげられる。Boerkoelら⁶⁾は約29% (44/153例) のCMT患者が原因不明だったとしているが、CMT1Aの79例を除くと実に約60% (44/74例)

が原因不明である。Abeらの報告⁷⁾でも、原因不明の脱髄型CMTは約49% (111/227例) であるが、CMT1Aを除くと約64% (111/174例) が原因不明である。さらに軸索型CMTの約79% (100/127例) の原因が特定できていない。Saportaらの報告³⁾では、原因不明の脱髄型CMTは約2% (8/354例) と低かったが、軸索型CMTは約66% (63/96例) が原因不明であった。筆者らの報告⁸⁾でも、CMT1Aを除いた脱髄型CMTの約81% (38/47例) が原因不明であり、既報告と同様あるいはそれ以上に多かった。軸索型CMTも約86% (61/71例) が原因不明であった。このように、脱髄型、軸索型CMTともにその多くはいまだ原因遺伝子が同定できていないのが現状である。

C. 新規原因遺伝子

以下に2007年以降に報告された、新規の原因遺伝子をあげる。

FIG4 homolog, SAC1 lipid phosphatase domain containing (FIG4), FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4 (FGD4) はミエリン関連蛋白の輸送・代謝・処理に関する蛋白である。FIG4はホスファチジルイノシトール代謝に関連し、CMT4J⁹⁾の原因遺伝子である。FGD4はシュワン細胞の分化調節に関連し、CMT4H¹⁰⁾の原因遺伝子である。

Hexokinase 1 (HK1) はミトコンドリア関連遺伝子で、ミトコンドリアの移動やグルコース代謝に関連し、CMT4G / HMSN-Russe¹¹⁾の原因遺伝子である。

Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1 (PRPS1) は、X染色体上にあるDNA修復・転写および核酸合成関連遺伝子で、プリン・核酸代謝に関連し、CMTX5¹²⁾の原因遺伝子である。*Mediator complex subunit 25 (MED25)* もDNA

修復・転写および核酸合成関連遺伝子で、RNAポリメラーゼIIを介する転写に関連する、AR-CMT2B¹³⁾の原因遺伝子である。

Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 (TRPV4) はイオンチャネル関連遺伝子で、Ca²⁺浸透圧性カチオンチャネルをコードし、浸透圧調整に関与する。2010年にCMT2C¹⁴⁾の原因遺伝子として同定された。

Alanyl-tRNA synthetase (AARS) と *Lysyl-tRNA synthetase (KARS)* はアミノアシルtRNA合成酵素をコードする遺伝子で、AARSはCMT2N¹⁵⁾の、またKARSはCMT-RIB¹⁶⁾の原因遺伝子として2010年に同定された。アミノアシルtRNA合成酵素は特定のアミノ酸とtRNAを結合させ、アミノアシル化させるために必要な酵素である。AARS、KARSの同定以前に、*Glycyl-tRNA synthetase (GARS)* はCMT2D¹⁷⁾の原因遺伝子として、*Tyrosyl-tRNA synthetase (YARS)* はCMT-DIC¹⁸⁾の原因遺伝子としてすでに同定されていた。これら以外にも各アミノ酸に対応するアミノアシルtRNA合成酵素は存在しており、今後、新たなCMT原因遺伝子として同定される可能性が高い。アミノアシルtRNA合成酵素異常による慢性的な蛋白供給不足が、転写要求が高い大型の神経細胞を傷害し、軸索型CMTを発症する機序は大変興味深い。

D. 網羅的遺伝子診断法

本邦では、FISH法によるPMP22遺伝子診断が保険適応となっており、外注委託検査で容易に診断可能である。一方、CMT1A以外のCMTは、各研究施設が個別に遺伝子解析を実施しているのが現状である。電気生理検査所見・末梢神経病理所見・家族歴などの患者情報から原因遺伝子を推測することは、一部の例では可能であるが、同じ原因遺伝子でも脱髄型あるいは軸索型を呈するこ

ともあり、また*de novo*変異も少なくない。したがって、患者情報から原因遺伝子を特定するのは困難である。これまでの網羅的遺伝子診断に関する報告で³⁻⁷⁾は、FISH法の他に、Sanger法シーケンス、denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC)法、multiplex ligation-dependent probe analysis (MLPA)法などを組み合わせてスクリーニングを行っている一方、個々の症例に対して、これらの方法で30を超す原因遺伝子全てをスクリーニングすることは労力的にもコスト的に困難である。特に一般的なSanger法では莫大な費用と時間を要し、現時点で、全ての原因遺伝子をスクリーニングすることは現実的に不可能である。

DHPLC法は、液体クロマトグラフィーと厳密な温度コントロール可能なオープンと特殊なDNA分離カラムを組み合わせ、遺伝子異常を同定する方法である。より簡便に実施できるように設計され、高感度、ハイスループット、比較的低ランニングコストという特徴がある。DHPLC法は、シーケンスの必要な検体を簡単に減らせられるという点で、有用なスクリーニング法の一つであろう。

一方、近年のマイクロアレイ法を用いたリシーケンス技術の発展により、高速かつ低コストで網羅的に遺伝子配列を決定することが可能となった。マイクロアレイ法は、目的遺伝子をPCR法で増幅し、それを断片化後標識し、あらかじめ配列がデザインされたDNAオリゴマーを配置したチップと反応させ、専用のスキャナで信号を読み、配列を決定する方法である。筆者らは2006年時点でCMT原因遺伝子として確認されていた27遺伝子と新規遺伝子候補10遺伝子を搭載したCMT-DNAチップを作成した¹⁹⁾。586本のPCR反応を32分割しmultiplex PCRにかけることで、時間と労力はかなり軽減でき、10万塩基の配列を決定するのに必要な時間は最短で2日間となっ

た。この手法を用いて、脱髄型CMTではFISH法でPMP22コピー数が正常だった症例を、また軸索型・中間型CMTでは全例を対象とし、2007年より網羅的遺伝子診断を行っている。

マイクロアレイDNAチップは、その仕組み上、挿入変異、欠失変異、リピート配列、重複変異に関しては検出し難い。比較的大きな欠失のホモ接合体であれば欠失部分のシグナルが消失するため、検出可能である。我々が用いているAffymetrix社製マイクロアレイDNAチップは一度デザイン/製作すると容易には仕様を変更できない問題点がある。新たに原因遺伝子を搭載したい場合、マイクロアレイDNAチップのデザインそのものから変更する必要がある。また、著者らの報告でも診断率が約20%程度と十分とはいえず、今後新しい試みの検討が必要であろう。現時点では、新規遺伝子を追加搭載し、DNAチップを更新していく方法がコスト的には有効と考えられるが、将来的には次世代ゲノムシーケンスの導入が必要であろう。次世代シーケンス法は、数千万から1000億塩基の配列を一度に決定する方法で、1ランでヒトゲノム全体を決定できる能力をもつ機種も登場している。ランニングコストが高い点や、データ量が膨大すぎる点などの問題点があり、個々の症例に対して解析を行うにはもう少し時間を要する。最近になり、1ランあたりのコストが比較的安価な機種が登場しており、将来はゲノムシーケンス法が遺伝子診断の主力になる可能性が高い。根本的な遺伝子異常を明らかにし、病態の解明および治療法へつなげていくためにも、網羅的遺伝子診断をさらに発展させていく必要がある。

文献

1) Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, et al. Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med.*

- 2010; 362: 1181-91.
- 2) Roa BB, Garcia CA, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: molecular mechanisms of gene dosage and point mutation underlying a common inherited peripheral neuropathy. *Int J Neurol.* 1991-1992; 25-26: 97-107.
- 3) Saporta ASD, Sottile SL, Shy ME, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2011; 69: 22-33.
- 4) Szigeti K, Nelis E, Lupski JR, et al. Molecular diagnostics of Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *Neuromolecular Med.* 2006; 8: 243-54.
- 5) Ohnishi A, Li LY, Fukushima Y, et al. Asian hereditary neuropathy patients with peripheral myelin protein-22 gene aneuploidy. *Am J Med Genet.* 1995; 59: 51-8.
- 6) Boerkoel CF, Takashima H, Lupski JR, et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol.* 2002; 51: 190-201.
- 7) Abe A, Numakura C, Hayasaka K, et al. Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Hum Genet.* 2011; 56: 364-8.
- 8) 橋口昭大, 徳永章子, 高嶋 博, 他, シャルコー・マリー・トゥース病 200例のマイクロアレイDNAチップによる遺伝子診断. *Peripheral Nerve.* 2011; 22: 64-71.
- 9) Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature.* 2007; 448: 68-72.
- 10) Delague V, Jacquier A, Hamadouche T, et al. Mutations in FGD4 encoding the Rho GDP/GTP exchange factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4H. *Am J Hum Genet.* 2007; 81: 1-16.
- 11) Hantke J, Chandler D, King R, et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy -- Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 1606-14.
- 12) Kim HJ, Sohn KM, Shy ME, et al. Mutations in PRPS1, which encodes the phosphoribosyl pyrophosphate synthetase enzyme critical for

- nucleotide biosynthesis, cause hereditary peripheral neuropathy with hearing loss and optic neuropathy (cmtx5). *Am J Hum Genet.* 2007; 81: 552-8.
- 13) Leal A, Huehne K, Bauer F, et al. Identification of the variant Ala335Val of MED25 as responsible for CMT2B2: molecular data, functional studies of the SH3 recognition motif and correlation between wild-type MED25 and PMP22 RNA levels in CMT1A animal models. *Neurogenetics.* 2009; 10: 275-87.
- 14) Landouze G, Zdebik AA, Martinez TL, et al. Mutations in TRPV4 cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2C. *Nat Genet.* 2010; 42: 170-4.
- 15) Latour P, Thauvin-Robinet C, Baudelet-Mery C, et al. A major determinant for binding and aminoacylation of tRNA(Ala) in cytoplasmic Alanyl-tRNA synthetase is mutated in dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet.* 2010; 86: 77-82.
- 16) McLaughlin HM, Sakaguchi R, Liu C, et al. Compound heterozygosity for loss-of-function lysyl-tRNA synthetase mutations in a patient with peripheral neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2010; 87: 560-6.
- 17) Sivakumar K, Kyriakides T, Puls I, et al. Phenotypic spectrum of disorders associated with glycyl-tRNA synthetase mutations. *Brain.* 2005; 128(Pt10): 2304-14.
- 18) Jordanova A, Irobi J, Thomas FP, et al. Disrupted function and axonal distribution of mutant tyrosyl-tRNA synthetase in dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nat Genet.* 2006; 38: 197-202.
- 19) 橋口昭大, 高嶋 博. シャルコー・マリー・トゥース病の診断: 遺伝子診断. *Peripheral Nerve.* 2011; 22: 2-11.

Annual Review 神経 2012 ©

発行 2012年 1月25日 初版 1刷

編集者 鈴木 則宏
祖父江 元
荒木 信夫
宇川 義一
川原 信隆

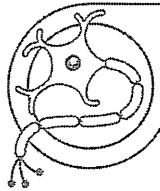
発行者 株式会社 中外医学社
代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62
電話 03-3268-2701 (代)
振替口座 00190-1-98814 番

印刷/東京リスマチック(株) <TO・HU>
製本/田中製本(株) Printed in Japan
ISBN978-4-498-12896-5

JCOPY <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.
or.jp) の許諾を得てください。



G20

Parkinson 病

野元 正弘

intro.

黒質の細胞が変性することにより、ドパミン産生が低下し、スムーズに体を動かせなくなる神経変性疾患である。

Words & terms

ゾニサミド [280頁]
もともとは抗てんかん薬であり、近年わが国でParkinson病に対する臨床効果が確認された。半減期が長く、L-dopaの効果持続時間を延長させる。振戦、wearing offなどの運動合併症に有効。

on-off現象 [283頁]
L-dopaの長期服用に伴う副作用の1つ。薬の投与に関係なく、急激に症状がよくなったり悪くなったりするまれな現象で、原因は不明。著明なwearing off [284頁]がon-off現象のように見えることもある。

青斑核
第四脳室近くの脳幹に位置する核で、ノルアドレナリンを多く含む。Parkinson病の経過中に、黒質と同様の変性を認めることがあり、すくみ足など一部の症状との関連が推定されている。これらの症状にはノルアドレナリンの前駆体であるドロキシドパが有効なことがある。

定位脳手術 [285頁]
頭蓋内の目的とする部位に正確に到達する手術方法を指す。患者頭部に定位脳手術装置とよばれる機械を固定し、CT、MRI、脳室造影などの画像診断をもとに目標点までの距離を計算し、電極や針を挿入する。定位脳手術は、Parkinson病における脳深部刺激療法や、不随意運動に対する電気凝固術、脳腫瘍の定位脳生検(415頁)など様々な疾患に応用されている。

MINIMUM ESSENCE

Parkinson disease

- ①好発：中高年期以降 (40~80歳代で発症、好発は50~70歳代)
- ②じっとしているときに手足のふるえが出現(一側上肢or下肢で発症)。 (安静時振戦)
- ③動作がゆっくりになる、字がだんだん小さくなる(動作緩慢)、
表情の変化が乏しくなる(仮面様顔貌)。 (無動) 四大症状
- ④前傾姿勢となり、転びやすくなる。 (姿勢反射障害)
- ⑤受動運動に対し、関節の歯車様または鉛管様の抵抗がみられる。 (筋強剛(固縮))
- ⑥歩こうとすると足がすくみ(すくみ足)、小刻みで歩く(小刻み歩行)、
歩き出すと前のめりになり、止まらなくなる(加速歩行)。 (歩行障害=無動+姿勢反射障害)
- ⑦便秘、排尿障害、起立性低血圧、脂漏性皮膚などがみられる。 (自律神経障害)

⇒ **Parkinson 病** を考える。

• MIBG心筋シンチグラフィでMIBGの取りこみ低下がみられる(補助診断)。

治療 薬物療法、運動療法が中心。

1. 薬物療法(多剤併用)：

- ①L-dopa(レボドパ)、②ドパミンアゴニスト、③抗コリン薬、
④アママンタジン、⑤MAO-B阻害薬、⑥COMT阻害薬、⑦ゾニサミド

2. 手術療法：脳深部刺激療法(DBS)など

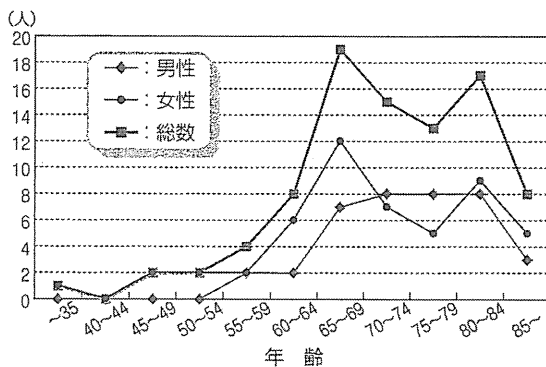
(薬物治療を行ってもコントロールが困難な場合)

発症と病態

高齢化に伴い増加

Parkinson 病の好発年齢

Parkinson 病の年齢別症例数



Parkinson 病の年齢別症例数(2000年、岩見沢市)：森若文雄ほか：Parkinson 病の疫学調査(第2報)：特定疾患神経変性疾患調査研究班、平成12年度報告書：p124-125、2001(引用改変)

• 患者数は、人口10万人あたり100~150人と推定されており、神経変性疾患の中では最も頻度が高い(厚生労働省平成17年患者調査の概況では患者数は14万5千人と報告されている)。

• 65歳以上の高齢者では、有病率はその数倍になる。

• 社会の高齢化により、今後さらに重要度が増す疾患といえる。

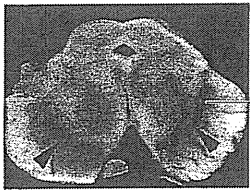
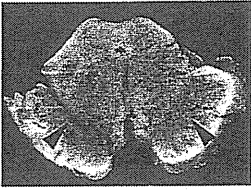
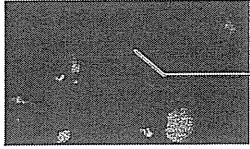

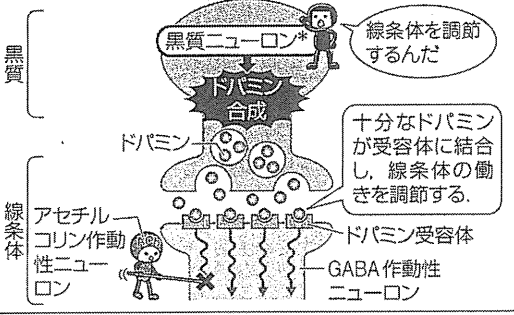
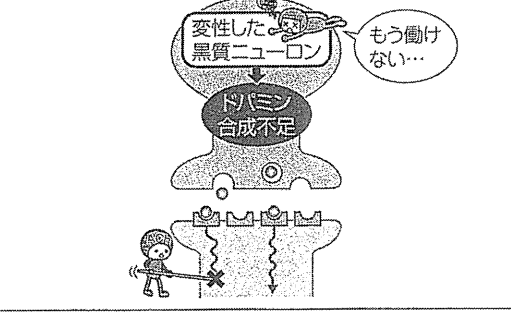
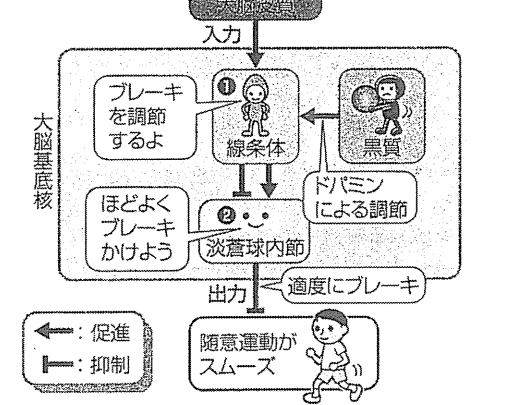
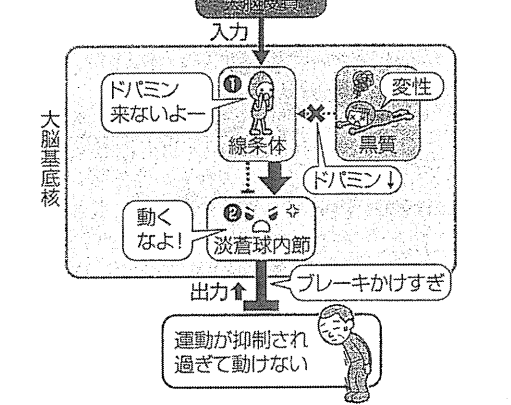
Parkinson病は介護保険制度でも「特定疾病」に指定されています。徐々に運動機能が障害されるだけでなく、最近は認知症をきたすともいわれており、介護上も重要な疾患といえます。



- 黒質：substantia nigra • ドパミン：dopamine • 安静時振戦：resting tremor • 仮面様顔貌：masked face • 無動(症)：akinesia
- 姿勢反射障害：postural instability • 筋強剛(固縮)：muscle rigidity • すくみ足：frozen gait • 小刻み歩行：short stepage
- 加速歩行：festinating gait • 便秘：constipation • 排尿障害：bladder dysfunction • 起立性低血圧：orthostatic hypotension
- MIBG：meta-iodobenzylguanidine • MIBG心筋シンチグラフィ：myocardial MIBG scintigraphy

Parkinson 病の病態

パーキンソン
 ○ Parkinson 病では、中脳の黒質が変性することでドパミンが欠乏し、これによって大脳基底核による運動の制御が障害され、スムーズな運動ができなくなる(大脳基底核の機能異常、錐体外路症状)。

	正常	Parkinson 病
中脳の肉眼所見	 <p>黒質はメラニン含有細胞により黒く見える。</p>	 <p>メラニン含有細胞の脱落により、黒質の色調が薄くなっている。</p>
ミクログラフ所見	 <p>正常のニューロン(神経細胞)がみられる。</p> <p>メラニン含有細胞</p>	 <p>Parkinson 病では残存したニューロン(神経細胞)内にLewy小体が出現する。</p> <p>Lewy小体</p>
病態イメージ	 <p>黒質ニューロン* 線条体を調節するんだ</p> <p>十分なドパミンが受容体に結合し、線条体の働きを調節する。</p> <p>ドパミン合成</p> <p>ドパミン</p> <p>アセチルコリン作動性ニューロン</p> <p>線条体</p> <p>ドパミン受容体</p> <p>GABA 作動性ニューロン</p>	 <p>変性した黒質ニューロン</p> <p>もう働けない...</p> <p>ドパミン合成不足</p> <p>線条体</p>
随意運動の調節	 <p>大脳皮質 入力</p> <p>① プレーキを調節するよ</p> <p>線条体</p> <p>黒質</p> <p>② ほどよくプレーキかけよう</p> <p>淡蒼球内節</p> <p>③ 適度にプレーキ</p> <p>出力</p> <p>随意運動がスムーズ</p> <p>← 促進</p> <p>→ 抑制</p> <p>① 随意運動の際に、線条体が 大脳皮質からの入力と黒質からのドパミンによる調節を受け、淡蒼球内節(と黒質網様部)の働きをほどよく抑制する。</p> <p>② 淡蒼球内節は、随意運動を強く抑制する機能をもつが、線条体にほどよく抑えられているため、過剰な運動のみを抑える。このため運動がスムーズに実行できる。</p>	 <p>大脳皮質 入力</p> <p>① ドパミン来ないよー</p> <p>線条体</p> <p>変性 黒質</p> <p>② 動くなよ!</p> <p>淡蒼球内節</p> <p>③ プレーキかけすぎ</p> <p>出力 ↑</p> <p>運動が抑制され過ぎて動けない</p> <p>① 線条体の働きを調節している黒質の変性が起こりドパミンが減少すると、線条体は淡蒼球内節を抑制できなくなる。</p> <p>② このため淡蒼球内節が必要以上に運動に抑制をかけてしまい、運動がスムーズにできなくなってしまう。</p>

*ドパミン作動性ニューロン、またはドパミン細胞ともいう。 写真提供：村山 繁雄

- Parkinson 病の病態の詳細は 286 頁を参照のこと。
- 図中のアセチルコリン作動性ニューロン(280頁)は、ドパミン系に対して抑制的に働く介在ニューロンである。正常ではドパミンとアセチルコリンのバランスによって線条体の働きが調節されている。Parkinson 病ではドパミンが欠乏するため、相対的にアセチルコリン系の活動が強まってしまう、結果的に運動の抑制はさらに増強されてしまう。

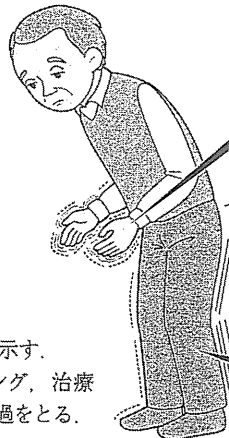
● MAO-B 阻害薬: monoamine oxidase B inhibitor ● COMT 阻害薬: catechol-O-methyltransferase inhibitor ● 脳深部刺激療法(DBS): deep brain stimulation ● 青斑核: locus coeruleus ● 中脳: midbrain ● 大脳基底核: basal ganglia ● 錐体外路症状: extrapyramidal symptoms ● アセチルコリン(ACh): acetylcholine ● ガンマアミノ酪酸(GABA): γ -aminobutyric acid ● 線条体: corpus striatum ● 淡蒼球: globus pallidus

症状

安静時振戦・無動・筋強剛・姿勢反射障害

Parkinson 病の四大症状

- Parkinson 病は右のような大脳基底核の機能が障害されたことによる症状(錐体外路症状)を主症状とする。
- Parkinson 病の診断, Parkinson 症候群との鑑別は 287 頁, MIBG 心筋シンチグラフィについては 288 頁を参照のこと。



四大症状

- ①安静時振戦
 - 手足がふるえる。
- ②無動 (277 頁)
 - 動けない。
 - 動作が遅い。
- ③筋強剛(固縮) (277 頁)
 - 筋肉がこわばる。
- ④姿勢反射障害 (278 頁)
 - 前かがみになりやすい。
 - 転びやすい。

臨床経過

- 以下に典型的な Parkinson 病患者の経過を示す。
- 実際には, 発症年齢や治療開始のタイミング, 治療効果, その他の個人の要因により様々な経過をとる。

発症 数カ月～数年 5～10年 15年以上

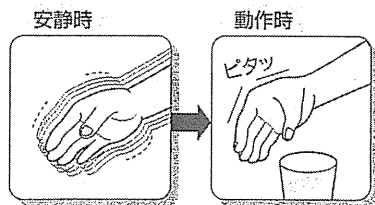
発症	機能の低下	機能の喪失	寝たきり
<ul style="list-style-type: none"> ● 一側の運動症状 <ul style="list-style-type: none"> ○安静時振戦 ○筋強剛* ○無動・寡動 ○仮面様顔貌 ○歩行障害 ●便秘や抑うつが先行することも。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 両側の運動症状 	<ul style="list-style-type: none"> ● 姿勢反射障害 ● 前傾姿勢 ● 嚥下障害 ● 不眠 ● 起立性低血圧 ● すくみ足 ● 構音障害 ● 流涎 ● 抑うつ 	<ul style="list-style-type: none"> ● 運動不能 ● 認知症
<ul style="list-style-type: none"> ● 一側の運動症状で発症することが多いが, 便秘や抑うつ症状が先行することもよくある。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 徐々に両側に症状が起こる。 ● 日常生活がやや不便になる。 	<ul style="list-style-type: none"> ● さらに進行すれば種々の機能が失われ, 自力での生活が難しくなる。 	<ul style="list-style-type: none"> ● ついには寝たきりとなる。 ● 全身が衰弱すれば, 褥瘡, 尿路感染, 肺炎の合併により死に至ることもある。

*筋強剛をみる診察(174頁)を行えば, 初期からとらえられる。

じっとしているときに手がふるえる

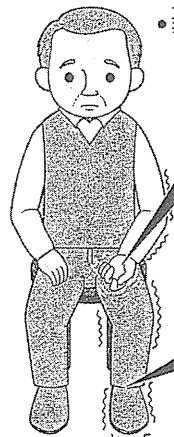
安静時振戦

- じっとしているときにふるえ(振戦)が生じ, 動作とともに消失する。
- Parkinson 病の初発症状として特徴的である。
- 安静時振戦は, Parkinson 症候群で見られることはまれである。



特徴

- 1秒間に4～6回(4～6Hz)の規則正しい動き。
- 非対称性に出現。



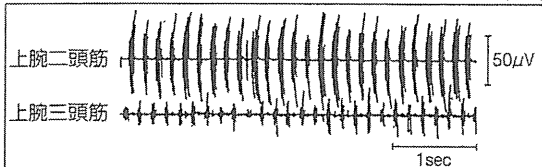
ピルローリング型 pill-rolling tremor

- 指先で丸薬(pill)を丸めているような動き。

タッピング様振戦 tapping 様振戦

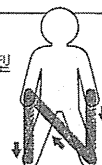
- 踵で床を打つような動き。

Parkinson 病の表面筋電図(安静時振戦) 第98回医師国家試験 C7～9



● 6Hz(1秒間に6回)の振戦がみられる。

N字型



安静時振戦は一側の upper 肢に始まり同側の lower 肢→反対側の upper 肢→lower 肢と N 字型(または逆 N 字型)に進行することが多いです。lower 肢から始まることもあります。



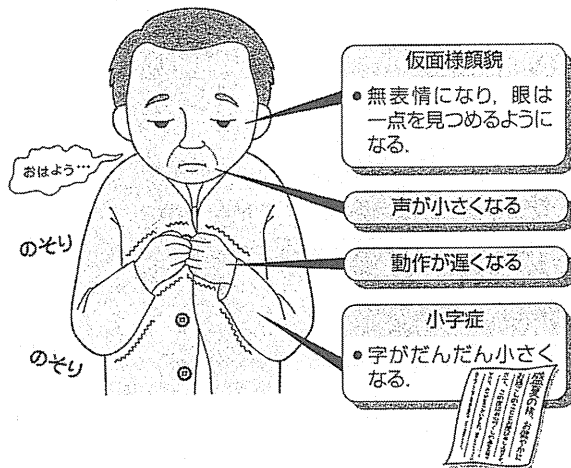
神経内科医

- 安静時振戦: resting tremor
- 無動(症): akinesia
- 筋強剛(固縮): muscle rigidity
- 姿勢反射障害: postural instability
- 錐体外路症状: extrapyramidal symptoms
- 寡動: hypokinesia
- 仮面様顔貌: masked face
- 歩行障害: gait disturbance
- 便秘: constipation
- 抑うつ: depression
- すくみ足: frozen gait
- 構音障害: dysarthria
- 嚥下障害: dysphagia
- 不眠: sleeplessness
- 起立性低血圧: orthostatic hypotension
- 認知症: dementia

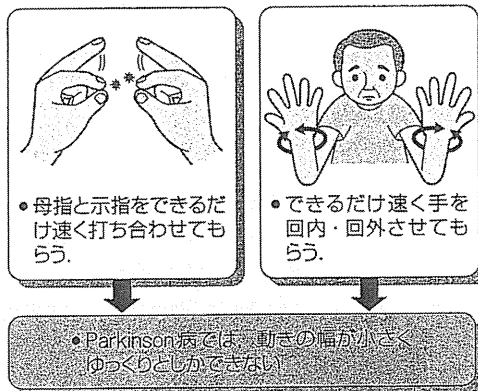
動作が乏しくゆっくりになる

無動

- 動作が乏しくなったり、動作がゆっくりになったりすることを無動という。無動より軽度の場合は寡動という。Parkinson病の中核症状で、動作の開始に時間がかかる点特徴である。



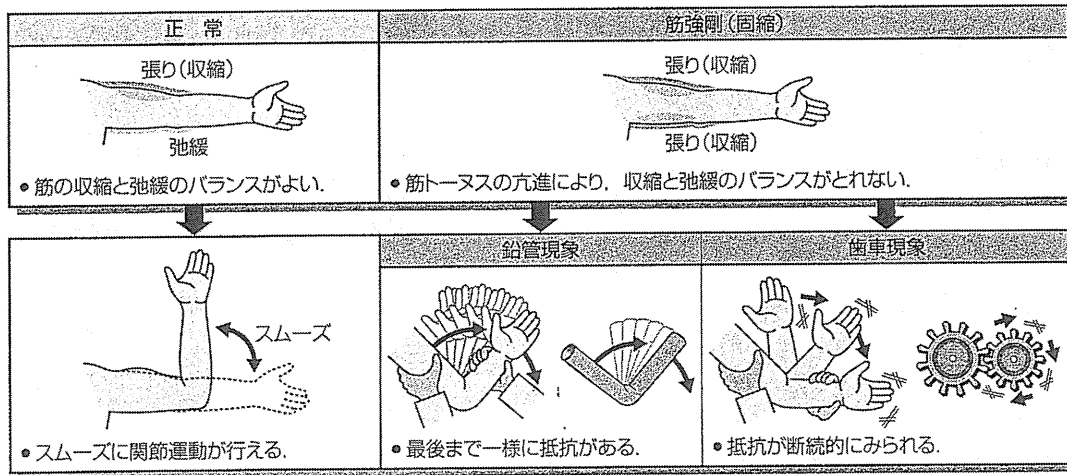
無動の診察



筋の緊張が亢進する

筋強剛(固縮)

- Parkinson病では、黒質の変性によって大脳基底核での運動の制御機構が障害され、筋トーン(筋緊張)が亢進する(173頁)。その結果、筋の収縮と弛緩のバランスがくずれ、関節が受動運動に対して抵抗を示すようになる(鉛管現象や歯車現象がみられるようになる)。このParkinson病による硬直を筋強剛(固縮)とよぶ。



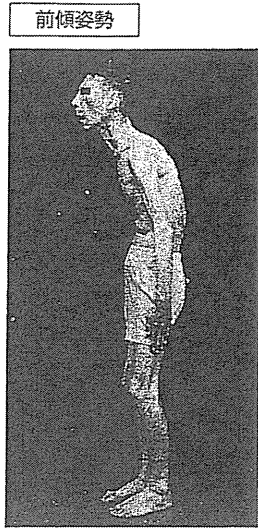
高齢者では上腕二頭筋は比較的に力を抜きにくい筋肉なので、まず手首の屈伸でみるといいですよ。

神経内科医

• 小字症 : micrographia • 筋トーン : muscle tonus • 鉛管現象 : lead-pipe phenomenon • 歯車現象 : cogwheel phenomenon

姿勢をうまく立て直せない
姿勢反射障害

- 体の位置の変化に対応して筋を収縮させてバランスをとり、姿勢を立て直す機能が障害される。
- このため、首を前方に突き出し、上半身が前かがみになり、膝を軽く曲げた前傾姿勢をとるのが特徴的である。

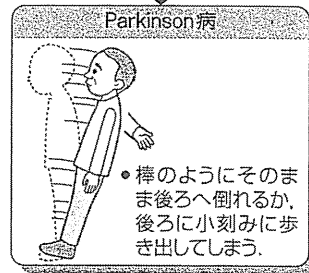
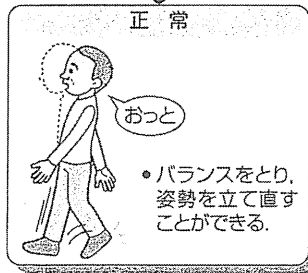
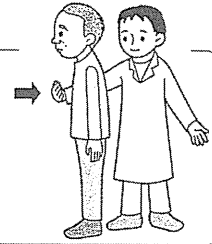


第84回医師国家試験 D21
• Parkinson病に特徴的な前傾姿勢。

姿勢反射障害の診察

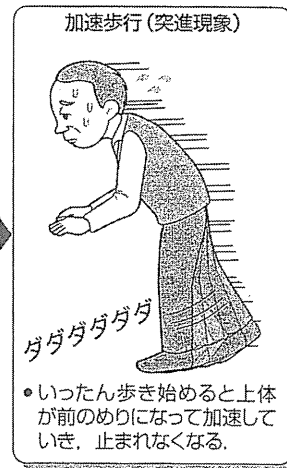
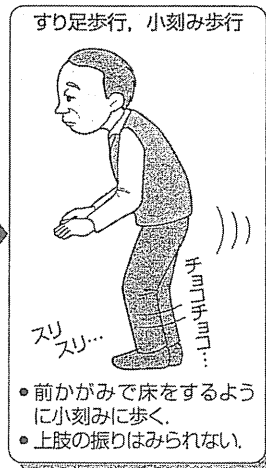
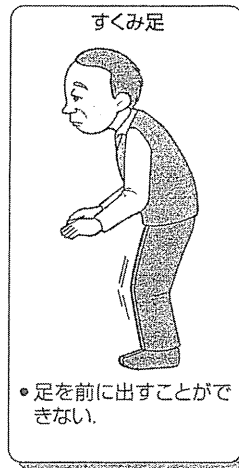
- 後方に向かって軽く押す、または引く。

患者さんが倒れてもすぐに支えられる体勢で診察しましょう。



小刻み歩行など
歩行障害

- 無動や姿勢反射障害に伴い、歩行時にも様々な障害が生じる。Parkinson病でよくみられる歩き方には、右図のようなものがある。



すくみ足改善の工夫

- Parkinson病の患者は、何らかの外部刺激(視覚やリズム)があるとすくみ足が改善され歩行のリズムが整うことが多い。
- これは脳の中で運動を組み立て実行するのは困難であるのに対し、外部からの刺激に反応して運動を実行するのは比較的たやすいことを示している。

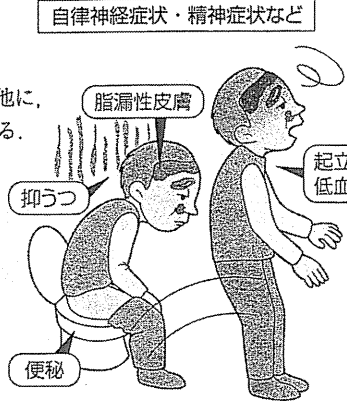
	視覚による工夫	聴覚による工夫
特徴	• 横断歩道や敷石など目印になるものをまたくようにすると歩きやすい。	• メトロノームのリズム音などに合わせるように歩くと、歩行に集中でき歩きやすくなる。
日常生活での応用	<ul style="list-style-type: none"> • 家の床に歩幅に合わせて太いビニールテープを貼る。 	<ul style="list-style-type: none"> • 携帯音楽プレーヤーなどで自分の歩行に合った速さの音楽やリズム音を聴きながら歩く。

- 姿勢反射障害: postural instability
- すくみ足: frozen gait
- 小刻み歩行: short stepping
- 加速歩行: festinating gait
- 突進現象: pulsion

自律神経症状や精神症状
その他の症状、徴候

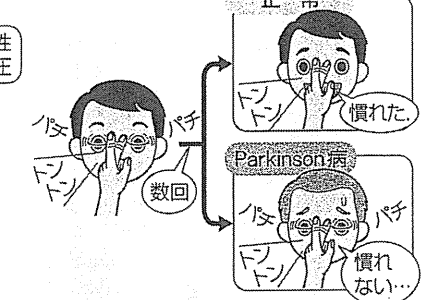
● Parkinson病では錐体外路症状の他に、自律神経症状や精神症状が出現する。

	症状・徴候
自律神経症状	● 便秘(211頁)・排尿障害(210頁) ● 起立性低血圧(208頁) ● 脂漏性皮膚 など
精神症状	● 抑うつ・不安 ● 認知症 ● 睡眠障害
その他	● Myerson徴候



マイアーンソン Myerson徴候

● 眉間を繰り返し叩打すると、健康人では瞬目反射が数回で停止するが、Parkinson病患者では長時間持続する。



生活への影響から分類する

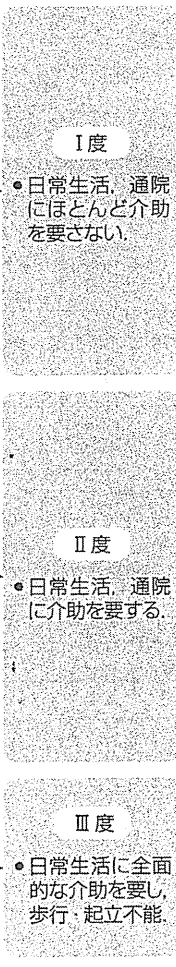
Hoehn & Yahrの重症度分類

● Hoehn & Yahrの重症度分類は、Parkinson病の臨床症状の重症度を示したもので、臨床の場でよく使われている。

ホーン ヤール Hoehn & Yahrの重症度分類

stage	症状	生活への影響
I	● 症状は一側のみ。 	● 日常生活にはほとんど影響なし。
II	● 症状が両側にある。 	● 日常生活はやや不便だが可能。
III	● 姿勢反射障害がみられ、活動が制限される。 	● 自力での生活がなんとか可能。
IV	● 重篤な障害がみられるが歩行はどうか可能。 	● 生活に一部介助が必要。
V	● 立つことが不可能。 	● ベッド上または車椅子生活。

生活機能障害度 (厚生労働省研究班)



特定疾患治療研究事業の対象範囲

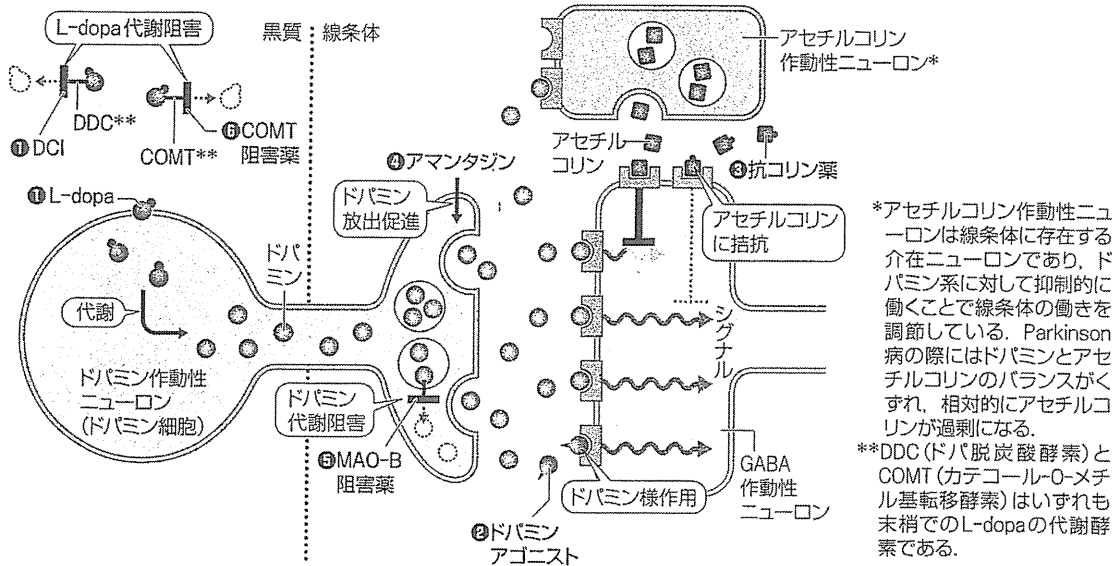
● 診断基準によりParkinson病と診断された者のうち、Hoehn & Yahr重症度Ⅲ度以上で、かつ生活機能障害度Ⅱ～Ⅲ度の者とする(厚生労働省Parkinson病診断基準2003年)。
● 生活機能障害度とは、症状を生活レベルに照らし合わせて評価する指標であり、Parkinson病以外の疾患にも用いられる。

● 起立性低血圧: orthostatic hypotension

治療

L-dopaが代表的 Parkinson病の治療薬

●抗Parkinson病薬の種類と主な作用部位を以下の図・表に示す。



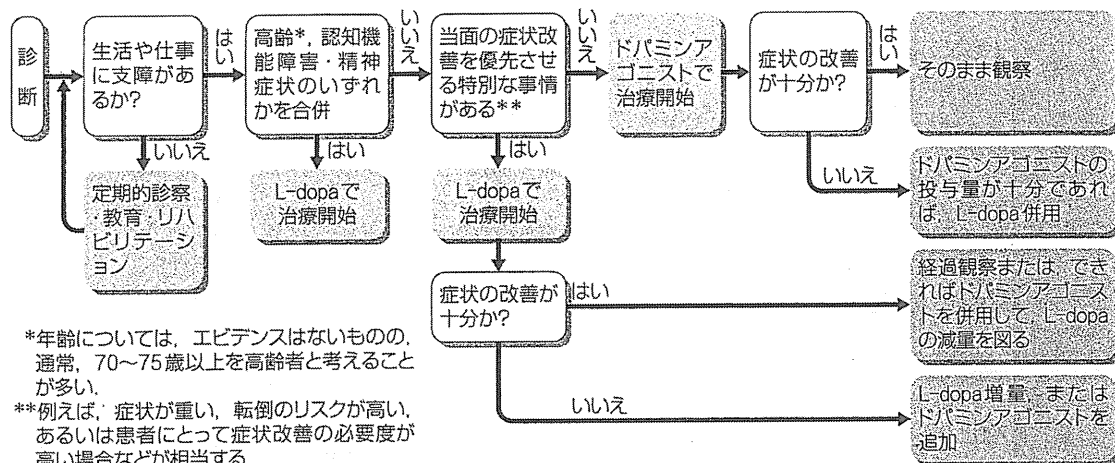
種類	主な一般名	主な商品名	症状改善の効果	作用
① ドパミン前駆物質 (+ DCI 合剤)	● L-dopa	ドパール	★★★	● ドパミン細胞やグリア細胞などでドパミンに代謝され、不足したドパミンを補充する。 ● (DCI合剤の場合)末梢でL-dopaを代謝するDDCを阻害し、脳内に移行するL-dopaを増やす。
	● L-dopa・ベンセラジド合剤	マドパー		
	● L-dopa・カルビドパ合剤	ネオドパゾール ネオドパストン メネシット		
② ドパミンアゴニスト	● プロモクリプチン	パーオデル	★★	● ドパミン受容体に結合し、ドパミン様作用を示す。
	● ベルゴリド	ベルマックス		
③ 抗コリン薬	● カベルゴリン	カバサル	★	● アセチルコリン受容体を遮断し、ドパミン欠乏により相対的に過剰となったアセチルコリンの作用を抑える。
	● プラミペキソール	ビ・シフロール		
	● ロピニロール	レキップ		
	● トリヘキシフェニジル	アーテン		
④ ドパミン遊離促進薬	● ビペリデン	アキネトン	★	● 詳細は不明だが、線条体でのドパミン放出を促すと考えられている。
	● ピロヘプチン	トリモール		
	● プロフェナミン	パーキン		
	● アマンタジン	シンメトレル		
⑤ MAO-B阻害薬	● セレギリン	エフビー	★	● 細胞内でドパミンを代謝するMAO-Bを阻害し、放出できるドパミンを増やす。
⑥ COMT阻害薬	● エンタカボン	コムタン	★	● 末梢でL-dopaを代謝するCOMTを阻害し、脳内に移行するL-dopaを増やす。
⑦ L-dopa賦活薬	● ソニサミド	トレリーフ	★	● 詳細は不明だが、ドパミン合成の亢進やMAO-B阻害作用が考えられている。

● 脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) : dopa decarboxylase inhibitor ● ドパ脱炭酸酵素 (DDC) : dopa decarboxylase ● アマンタジン : amantadine hydrochloride ● MAO-B阻害薬 : monoamine oxidase B inhibitor ● COMT阻害薬 : catechol-O-methyltransferase inhibitor ● 抗コリン薬 : anticholinergic agent ● カルビドパ : carbidopa ● プロモクリプチン : bromocriptine mesilate ● ベルゴリド : pergolide mesilate ● カベルゴリン : cabergoline ● プラミペキソール : pramipexole ● ロピニロール : ropinirole

L-dopaかドパミンアゴニストか 抗Parkinson病薬の使い方

- 診断が済んだら、下記のガイドラインなどを参考に、薬物治療を開始する。
- L-dopaは最も強力な抗Parkinson病薬だが、長期服用でwearing offなどの運動合併症(283頁)が起こりやすいため、70~75歳以下で認知機能障害などの合併がない場合は、ドパミンアゴニストで治療を開始する。

Parkinson病初期(未治療患者)の治療のアルゴリズム



*年齢については、エビデンスはないものの、通常、70~75歳以上を高齢者と考えることが多い。

**例えば、症状が重い、転倒のリスクが高い、あるいは患者にとって症状改善の必要度が高い場合などが相当する。

パーキンソン病治療ガイドライン改訂・作成合同小委員会：日本神経学会 パーキンソン病治療ガイドライン2011(引用改変)

● 副作用・禁忌については代表的なもののみ示した。詳細は成書を参照のこと。

主な副作用	主な禁忌	特徴
<ul style="list-style-type: none"> ● 悪心、嘔吐、ジスキネジア、幻覚など(283頁)。 ● 長期使用によりwearing off現象が起こりやすい(284頁)。 ● 急な中断により悪性症候群が起こりやすい(285頁)。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 閉塞隅角緑内障 	<ul style="list-style-type: none"> ● Parkinson症状に対し最も有効だが、wearing offを起こしやすい(284頁)。
<ul style="list-style-type: none"> ● 嘔気、食欲不振などの消化器症状 ● 浮腫、幻覚など 	<ul style="list-style-type: none"> ● 麦角アゴニストでは心臓弁膜症が生じることがある。 ● 非麦角アゴニストでは眠気、突発的睡眠が起こりやすい。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 麦角製剤過敏症 ● 閉塞隅角緑内障 ● 心臓弁膜疾患
<ul style="list-style-type: none"> ● 口渇、排尿困難、めまい、ふらつきなど ● 高齢者では、認知症が出やすい。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 閉塞隅角緑内障 ● 服用中は自動車運転、高所作業などは行わないよう注意 	<ul style="list-style-type: none"> ● L-dopaより効果は弱い、wearing offを起こしにくい。しばしばL-dopaに併用される。 ● また、70歳以下で認知症のない早期Parkinson病に対しては本剤の単独投与から始める。
<ul style="list-style-type: none"> ● 口渇、排尿困難、めまい、ふらつきなど ● 高齢者では、認知症が出やすい。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 緑内障 ● 尿路閉塞性疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ● 薬剤性Parkinson症候群によく用いられる。 ● 軽症のParkinson病にも用いられる。 ● 認知症を悪化させることがある。
<ul style="list-style-type: none"> ● 幻覚、せん妄、網状皮斑 	<ul style="list-style-type: none"> ● 三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI投与中 	<ul style="list-style-type: none"> ● もとはA型インフルエンザの抗ウイルス薬。 ● 即効性があり、筋強剛、無動・寡動、姿勢反射障害には有効だが、振戦への効果には乏しい。
<ul style="list-style-type: none"> ● 幻覚、せん妄、ジスキネジア 	<ul style="list-style-type: none"> ● 三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI投与中 	<ul style="list-style-type: none"> ● L-dopaの作用を高めることができ、しばしば併用される。
<ul style="list-style-type: none"> ● 便秘(下痢)、着色尿 	<ul style="list-style-type: none"> ● 三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI投与中 	<ul style="list-style-type: none"> ● L-dopaによるwearing off現象を起こしにくくすることができる。しばしば併用される(285頁)。
<ul style="list-style-type: none"> ● 副作用は少ない。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI投与中 	<ul style="list-style-type: none"> ● L-dopaに併用される。 ● 振戦、wearing offに有効。

● トリヘキシフェニジル：trihexyphenidyl hydrochloride ● ピペリデン：biperiden hydrochloride ● ピロヘプチン：piroheptine hydrochloride ● プロフェナミン：profenamine hydrochloride ● セレギリン：selegiline hydrochloride ● エンタカポン：entacapone ● ソニサミド：zonisamide ● 選択的セロトニン再取りこみ阻害薬(SSRI)：selective serotonin reuptake inhibitor ● セロトニン・ノルアドレナリン再取りこみ阻害薬(SNRI)：serotonin noradrenaline reuptake inhibitor

ドーパミンの前駆物質

L-dopa (レボドパ)

- ドーパミンは水溶性であり、血液脳関門 (BBB) (59頁) を通過できないため、前駆物質であり脂溶性のL-dopaを経口投与する。
- L-dopaが脳内に移行する前に代謝されるのを防ぐために、カルビドパなどのDCI合剤を併用する。

	解説	血液中	BBB	黒質	線条体	効果
ドーパミン	• ドーパミンはBBBがあるため脳内に入れない。		通過できない			×
L-dopa	• L-dopaはBBBを通過するが、末梢を循環している間に代謝され、線条体で放出されるドーパミンは不十分となる。					△
L-dopa + カルビドパ	• カルビドパは末梢でL-dopaを代謝するドーパ脱炭酸酵素 (DDC) を阻害する。 • これにより、線条体では十分なドーパミンが放出される。					○

• カルビドパの併用によりL-dopaの必要量を1/4~1/5に減量することができ、L-dopa投与による副作用(悪心・嘔吐、不整脈)の程度を減らすことができる。ただし、L-dopa単独投与よりも中枢性副作用のジスキネジアや精神症状が強くなることもあるため注意する。



『レナードの朝』(Parkinson症候群)

制作年：1990年(アメリカ)
監督：ペニー・マーシャル
出演：ロバート・デ・ニーロ、ロビン・ウィリアムズ

原題は「Awakenings」。少年レナードはvon Economo脳炎にかかり、外からの刺激に対し無反応な状態になってしまう…。それから30年後、新任の医師セイヤーは当時Parkinson病の治療薬として開発されたばかりのL-dopaをレナードに投与することを思いつく。投与するも効果がない日々。しかし1000mgまで増量したある夜、レナードはまるで長い眠りから「目覚め」るように起き上がる…。実話に基づく映画。

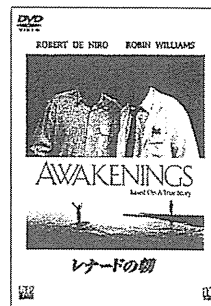
学生の方に薦めたい「病気の映画」とはどういうものなのでしょう。私が考えた条件は次の三つです。まず、勉強に役立つこと。その病気の特徴が映画のストーリーに大きく関わっていること。そして勉強に役立つというレベルを超えて、純粹に、ずっと心に残る完成度があること。この意味で『レナードの朝』は最高峰の「病気の映画」といえるのではないのでしょうか。

レナード役のロバート・デ・ニーロや患者役達が演じるパーキンソン症候群は、専門家も唖然とするほどリアルです。無動、すくみ足、仮面様顔貌や振戦はもちろん、後半のジスキネジアの演技には目を見張るものがあり、間違いないパーキンソン症候群の学習につながるでしょう。

またストーリーと病気の関係も、登場人物の設定の一つとして少々病気が描かれるというようなレベルではありません。L-dopaという薬によって目覚め、人生を取り戻し、そしてそのL-dopaがだんだん効かなくなっていくという、物語の根幹となる構成が、wearing offという医学的なテーマそのものなのです。

そして、この映画をどうしても忘れることができないのは、ロバート・デ・ニーロとロビン・ウィリアムズという二人の名優が、患者と医師との間に奇跡的に生まれたドラマを、互いに高め合うような演技で描きだしているからなのだと思います。

医療情報科学研究所



発売・販売元：
(株)ソニー・ピクチャーズ エンタテインメント

- 血液脳関門 (BBB) : blood-brain barrier
- カルビドパ : carbidopa
- 脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) : dopa decarboxylase inhibitor
- ドーパ脱炭酸酵素 (DDC) : dopa decarboxylase
- ジスキネジア : dyskinesia

消化器症状、不随意運動、精神症状の頻度が高い
L-dopa (レボドパ) の副作用

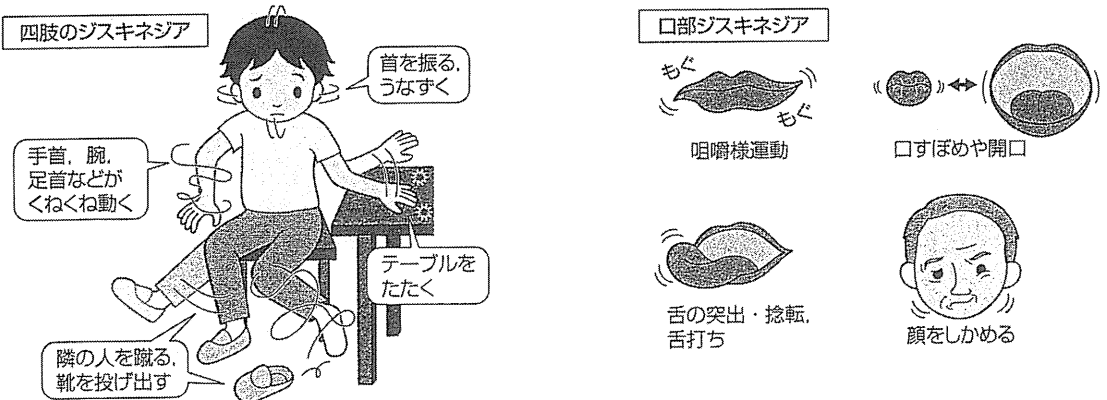
○L-dopaの服用により、下記のような副作用が出現することがある。症状に合わせてL-dopa量の調節などの対策をとる。

	症 状	機 序	主な対策
ドパミン過剰によるもの	消化器症状	●悪心・嘔吐 ●食欲不振 など	●L-dopaが末梢でドパミンになってしまい、胃のドパミン受容体を刺激することによる。 ●服薬を食直後にする。 ●食前に制吐薬を服用する。 ●DCI合剤を併用する。
	不随意運動 (ジスキネジア)	●舞踏運動 ●口部ジスキネジア ●全身性ジストニア など	●線条体でのドパミン過剰による。 ●L-dopaの量を調節する。 ●少量頻回投与にする。 ●アマンタジンを服用する。
	精神症状	●幻視(小動物、虫など) ●せん妄 など	●詳細は不明だが、ドパミン神経伝達の亢進と考えられている。 ●L-dopaを減量する。
	循環器症状	●動悸・不整脈 ●起立性低血圧 (立ちくらみ) など	●L-dopaが末梢でドパミンになってしまい、心臓のドパミン受容体を刺激することによる。 ●DCI合剤を併用する。 ●低血圧治療薬を併用する。
長期服用に伴うもの	wearing off 現象 (284頁)	●ドパミン細胞の変性が進行し、ドパミンの保持能力が低下するためと考えられている。	●L-dopaを分割投与する。 ●ドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬、COMT阻害薬、ソニサミドなどを併用する。
	on-off現象 (274頁)	●原因は不明だが、wearing offの病態やL-dopa吸収障害などの複合的要因が関与している可能性が考えられる。	●確実な方法はないが、L-dopaの分割投与やMAO-B阻害薬、COMT阻害薬を用いることもある。
中断によるもの(感染など)	●高熱 ●意識障害 ●筋強剛 ●ミオグロビン尿 (横紋筋の融解による) など	●原因は不明だが、ドパミン神経系の急激な機能低下が関与していると考えられている。	●少量の輸液 ●ダントロレンナトリウムの投与 ●体の冷却

●wearing off現象やジスキネジアなどの不随意運動をあわせて運動合併症という。

体が勝手に動いてしまう
不随意運動 (ジスキネジア)

- ジスキネジアとは、自分の意志とは無関係に体が動いてしまう現象である。症状の出方と程度は個人によって異なる。若年者では四肢のジスキネジアが、高齢者では口部ジスキネジアがみられることが多い。痛みを伴うものもある。
- 長期にわたってL-dopa (レボドパ) 治療を行っている人に出現しやすい。L-dopaが最も効いている時間に起こるものが多いが、L-dopaの効果切れるときに現れるものもある。



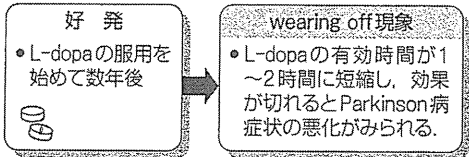
- 気にならない程度の動きであれば、放置して構わない。日常生活に支障をきたす場合は、①L-dopaの量を加減する、②少量頻回投与にする、③アマンタジンを服用するなどの対策を行うが、完全にジスキネジアを消失させる必要はない。

●不随意運動：involuntary movement ●舞踏運動：choreic movement ●口部ジスキネジア：oral dyskinesia ●全身性ジストニア：generalized dystonia ●幻視：visual hallucination ●せん妄：delirium ●悪性症候群：malignant syndrome ●筋強剛(固縮)：muscle rigidity

L-dopaの効く時間が短くなる

wearing off現象

◦ wearing off現象とは、L-dopaの長期服用に伴う副作用(283頁)の1つであり、L-dopaの有効時間が1~2時間に短縮し、次の服用までに効果が切れ、症状の悪化がみられることをいう。



◦ wearing off現象の機序は多様だが、次に示すドパミン細胞の変性が関与している。

wearing offなし(病初期)		wearing offあり(進行期)	
内服1時間後	内服4時間後	内服1時間後(on時)	内服3~4時間後(off時)
<p>再取りこみ</p>	<p>再利用</p>	<p>ドパミン細胞の変性 一気に放出 アストロサイト、セロトニン細胞</p>	<p>ドパミンが枯渇</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 病初期には黒質の変性は軽度にとどまる。 • L-dopaはドパミン細胞(280頁)でドパミンに変換されて貯蔵され、一部は放出される。 	<ul style="list-style-type: none"> • 内服後時間が経過しても、貯蔵されたドパミンが利用されるため、L-dopaの効果は長く続く。 	<ul style="list-style-type: none"> • 黒質の変性が進み、ドパミン細胞でドパミン産生ができなくなる。 • 代償的にアストロサイトなどでL-dopaがドパミンに変換される。しかしアストロサイトなどには貯蔵の機能はなく、ドパミンは一気に放出され、作用してしまう。 	<ul style="list-style-type: none"> • 内服後時間が経過すると、ドパミンが貯蔵されていないため、L-dopaの効果は長く続かず途切れてしまう。
<p>前回のL-dopa投与による</p> <p>L-dopa投与</p> <p>安定して改善</p>		<p>頻回のL-dopa投与が必要となる</p> <p>濃度の変動が大きくなり、それに伴ってジスキネジアや無動が起こる。</p> <p>ジスキネジア 改善 無動</p>	
<p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> • 初期にはL-dopaの効果が長時間続き、1日2~3回の投与で安定した症状の改善を認める。 		<ul style="list-style-type: none"> • 進行期にはL-dopaの効果持続時間が短くなり、頻回の投与が必要となる。 • L-dopaの効果が安定せず、過剰になるとジスキネジア*(283頁)が、切れるとParkinson症状の悪化がみられる。 	

*ジスキネジアは、血中濃度の上昇期と下降期に2相性に現れることもある(biphasic dyskinesia)。

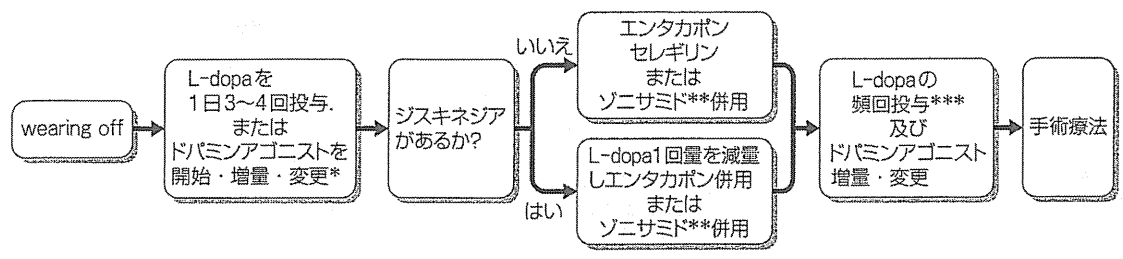
◦ wearing off現象の原因としては、上記の他に、末梢におけるL-dopaの血中濃度の変動(血中半減期の短縮化)や、ドパミン受容体の変化が関連していると考えられる。

◦ ドパミンアゴニストのみでもwearing off現象がみられることがある(その場合には上記の機序ではなく、生体側の反応が関与すると考えられる)。

◦ 無動(症): akinesia ◦ ジスキネジア: dyskinesia

ジスキネジアに注意し薬の調整を行う wearing off現象の治療

• wearing off現象の治療は、薬効が切れる(off)時間の短縮と、off時の症状の改善を目的として行われる。副作用としてジスキネジアの出現・増悪に注意が必要である。

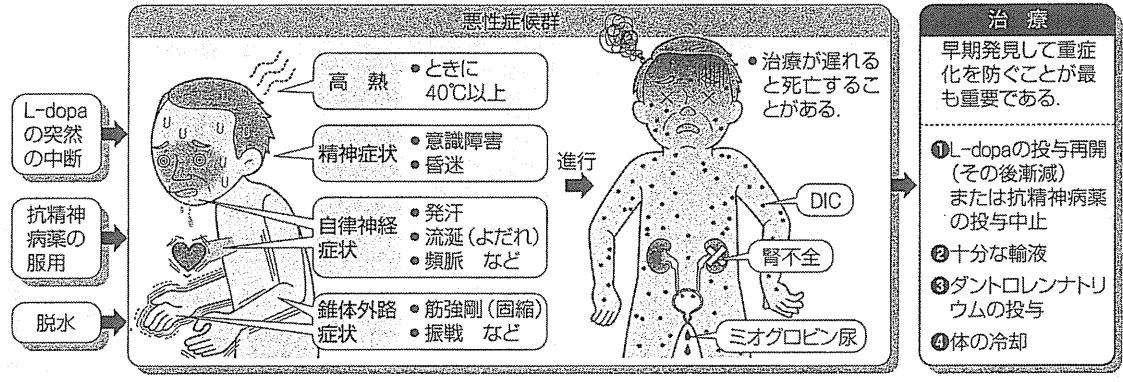


*wearing off出現時は、投与量不足の可能性もあるので、L-dopaを1日3~4回投与に
していない、あるいはドパミンアゴニストを充分加えていない場合は、まず、これを行う。
**ソニサミド25mgではオフ症状の改善を、50~100mgでオフ時間の改善を認めた。
現在保険で認められているのは25mgのみである。
***1日4~8回程度。

パーキンソン病治療ガイドライン改訂・
作成合同小委員会：日本神経学会
パーキンソン病治療ガイドライン2011：
(引用改変)

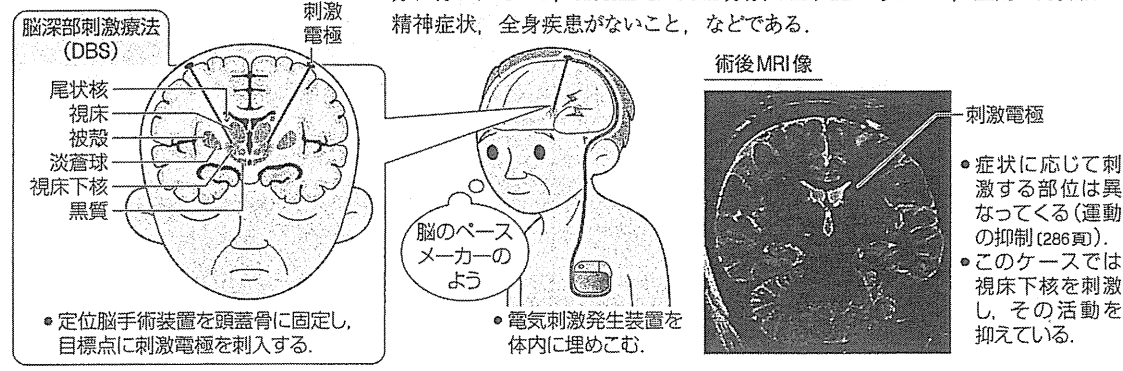
L-dopaを急に中断すると 悪性症候群

• L-dopa (レボドパ)の急な中断、あるいは抗精神病薬(ドパミン受容体遮断薬)の投与や脱水などによって、発熱、発汗、尿閉などの自律神経症状、振戦、筋強剛(固縮)などの錐体外路症状、および意識障害などの精神症状を示す症候群のことを悪性症候群という。
• 重症例では死亡することがあるため、迅速で適切な処置が必要である。
• 原因は不明だがドパミン神経系の急激な機能低下が関与していると考えられている。



大脳基底核を刺激する 脳深部刺激療法 (DBS)

• Parkinson病の手術療法としては、脳深部刺激療法(DBS)が代表的であり、定位脳手術(274頁)という方法によって行われる。
• 手術適応は、L-dopaによる症状の改善がみられる例で、薬物療法がすでに行われたこと、Hoehn & Yahr分類でⅢ以上であること、重篤な認知症や精神症状、全身疾患がないこと、などである。

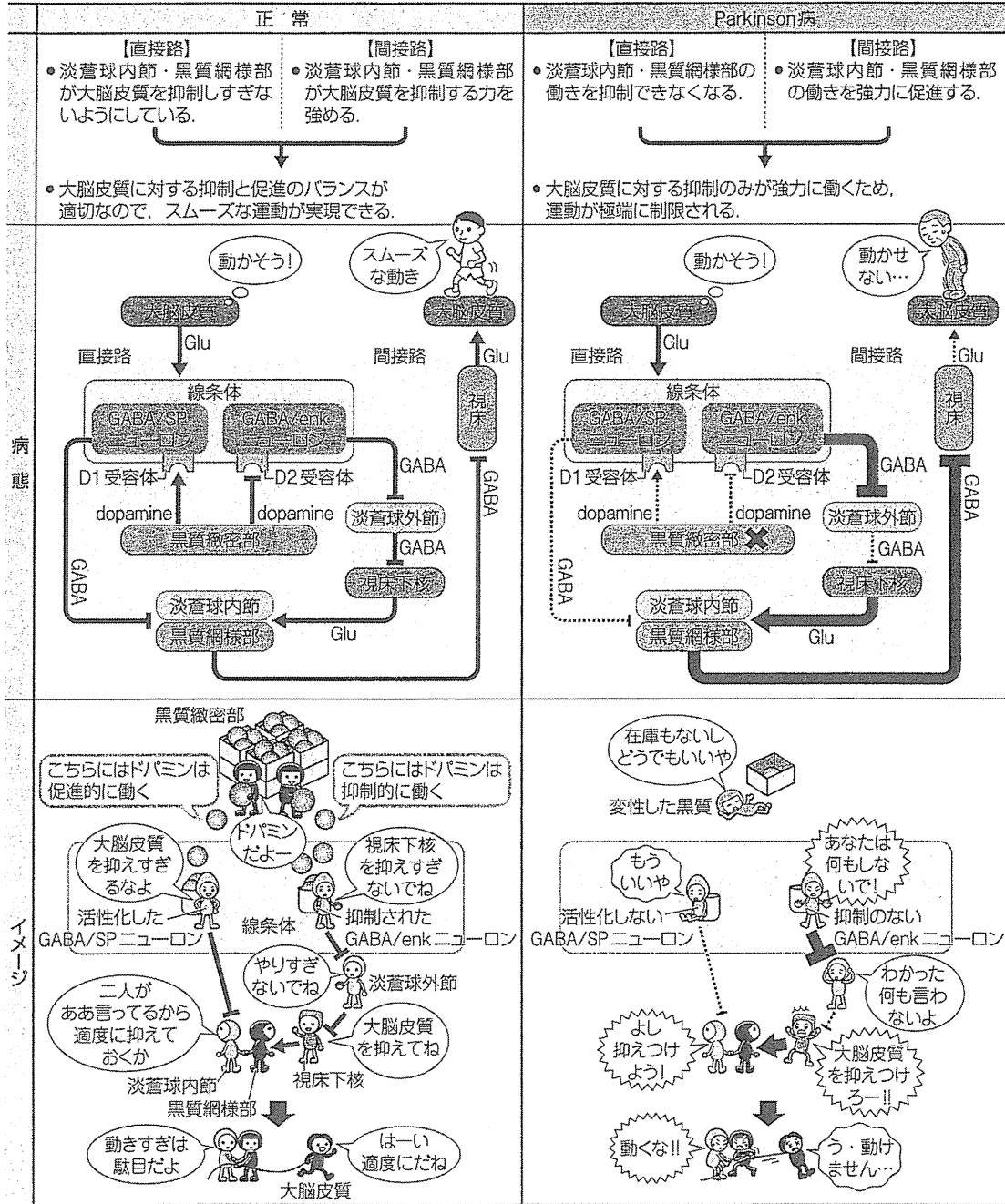
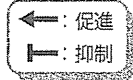


• 悪性症候群：malignant syndrome • 脳深部刺激療法(DBS)：deep brain stimulation • 定位脳手術：stereotactic surgery (stereotactic surgery)

Advanced Study

運動抑制のメカニズムとParkinson病の病態の詳細

● 大脳皮質から大脳基底核への入力部は線条体で、大脳基底核からの出力部は淡蒼球内節・黒質網様部である。正常では、大脳基底核内の直接路と間接路のバランスによって、大脳皮質が適切に制御されているが、Parkinson病ではこのバランスがくずれ運動が過剰に抑制される。



● ドパミンはGABA/SPニューロンに対しては促進的に、GABA/enkニューロンに対しては抑制的に働くことに注意する。
 ● 上記の図は大脳基底核回路仮説を簡略化したものであり、これで本症の病態の全てを説明できるわけではない。

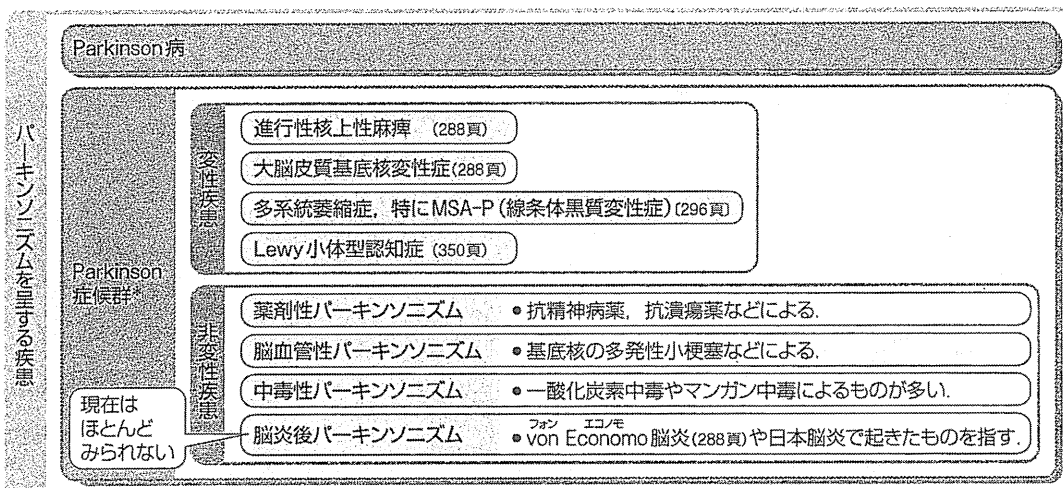
● 線条体 : corpus striatum ● 淡蒼球内節 : internal segment of globus pallidus ● 黒質網様部 : pars reticularis of substantia nigra ● グルタミン酸 (Glu) : glutamate ● ガンマアミノ酪酸 (GABA) : γ -aminobutyric acid ● サブスタンスP (SP) : substance P ● エンケファリン (enk) : enkephalin ● 視床下核 : subthalamic nucleus ● Parkinson症候群 (パーキンソン病) : parkinsonism ● 進行性核上性麻痺 (PSP) : progressive supranuclear palsy ● 大脳皮質基底核変性症 : corticobasal degeneration

Parkinson症候群

Parkinson病に似た症状

Parkinson症候群の概念

- 安静時振戦，筋強剛，無動，姿勢反射障害などの症状をパーキンソニズムという。
- パーキンソニズムをきたす疾患でParkinson病以外のものをParkinson症候群という。
- 同じパーキンソニズムでも，Parkinson病の症状（あるいは病態）と，Parkinson症候群とは様々な違いがみられる。
- 原因によって治療法が異なるため，まずParkinson病との鑑別，そしてParkinson症候群の原因の検索が重要である。

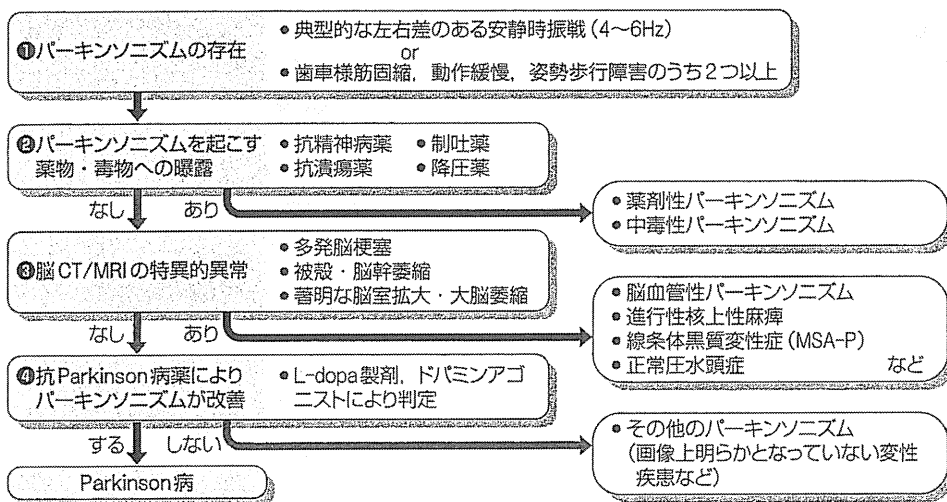


*Parkinson病も含めて広義のParkinson症候群とよぶこともある。また，Parkinson症候群と同様の意味でパーキンソニズムという言葉を用いることもある。

Parkinson病が否か

Parkinson病とParkinson症候群の鑑別

- Parkinson病は，検査所見に乏しく，診断は特有の症状（パーキンソニズム）の有無と他疾患の除外によって行う。



- 最近ではMIBG心筋シンチグラフィの有用性が認められ，補助診断として用いられている(288頁)。
- 詳しくはParkinson病の診断基準(厚生労働省2003)を参照のこと。

◦ 多系統萎縮症(MSA) : multiple system atrophy ◦ MSA-P : MSA with predominant parkinsonism ◦ 線条体黒質変性症(SND) : striatonigral degeneration ◦ 薬剤性パーキンソニズム : drug-induced parkinsonism ◦ 脳血管性パーキンソニズム : arteriosclerotic parkinsonism ◦ 中毒性パーキンソニズム : toxic parkinsonism ◦ 脳炎後パーキンソニズム : postencephalitic parkinsonism ◦ 歯車様筋固縮 : cogwheel rigidity ◦ 正常圧水頭症(NPH) : normal pressure hydrocephalus