

I. 総論

この家系は本邦の某地方に見出された遺伝性PDであり、臨床的にはDLBを呈する大家系であり、それ以外の家系のメンバーも同様にDLB様の臨床像を呈している。40歳前後で発症しており、典型的なDLBとは発症年齢は大きく異なる。ほぼ全員がrigid-akinesia parkinsonismを呈する。このためSNCA duplicationはDLBの原因遺伝子の一つと考えられている。また我々はSNCA duplicationの一例から脳の神経病理像を報告している。この症例の病理所見は、McKeithらが提唱するDLBの診断基準に当てはまるものであり、広範囲に分布するLewy小体を認め、海馬C3/4領域の神経細胞の脱落を認める。

これまでの報告されたSNCAの重複家系を見ていると、SNCAのコピー数が増える程Lewy小体の出現が多くなり、また臨床像もよりsevereになる。また常染色体優性遺伝形式を取り、これらはalpha-synucleinの過剰発現が起き、gain-of-toxic functionのメカニズムにより細胞死が誘導されると考えている。Lewy小体の毒性に関しては、過剰な細胞毒性があるか否かは不明であるが、病的状態であることは間違いない。これらSNCA重複を持つ患者の脳から解析を行い、SNCAのmRNAもタンパクであるalpha-synucleinも過剰に発現していることが示されている。

PARK2

PARK2は常染色体劣性遺伝形式をとり、本邦の家族性PDの一家系から我々の研究グループにおいて同定された⁽⁵⁾。若年発症のPDの原因遺伝子としてもっとも頻度が高い。PARK2は6q25.2-q27に存在する全長1.3Mbの巨大遺伝子であり、12個のexonが存在し465個のアミノ酸から構成される。常染色体劣性遺伝性PD (ARPD) のうち約50%に認められる。N末端にユビキチンと約30%の相同性をもつubiquitin-like domain; UBL、C末端に2つのRING-finger domain、その間にIn-between-RING domain; IBRをもつRing box構造からなる。その遺伝子型としては、ヘテロ接合体、ホモ接合体、複合ヘテロ接合体があり、変異型としては欠失、重複 (duplication、triplication)、点変異が上げられる⁽⁶⁾。Exon5-12が機能発現に関与する領域と推定されている。

Parkin蛋白はユビキチン・プロテアソーム系のE3リガーゼであり、ミトコンドリアの品質管理との関連が知られている。その特徴的な臨床像としては、50歳以下の発症が大部分であり、レボドパへの反応性が非常に良好であり、少量で比較的安定した状態で長期にわたり経過すること、体幹や四肢のジストニアは、比

較的頻度の高い症状である。睡眠により症状の改善が得られる sleep benefit、レボドパ誘発性のジスキネジアが治療早期から発現しやすい。稀な症状としては、高齢発症、認知機能障害、下肢の振戦、両側性の rigid-akinesia parkinsonism、書痙や頸部の局所性ジストニア、末梢神経障害、小脳症状がある。MIBG心筋シンチグラフィーは取り込み低下を呈さない正常例が多く、レム睡眠行動異常症も認めない症例が多い。深部腱反射の亢進は、早期には出現し、経過と共に低下する傾向があり、報告に関しては腱反射低下・亢進と両者の報告がある。その臨床像はPARK6とほとんど区別がつかないとされている。また先述したPARK1とはまったく異なる病像を呈している。病理学的な所見では、一般にLewy小体の出現は認めない。比較的高齢で発症したケースでは、一部その存在を認める報告もある。中脳黒質のドパミン細胞の著明な脱落を認める。孤発型PDでは必発である青斑核の脱落を認めないこともその特徴といえる。Lewy小体の出現が乏しいことや上記のような特有の臨床症状からは、これら parkin 遺伝子により規定される患者群は、孤発型PDとは異なる性質を持つグループとして位置付けられる。Parkinson's diseaseではなく parkin disease と呼ばれることもある。

PARK 6

2001年に Valente らは parkin に変異を持たない若年性PDを呈するシシリー系の家系に関して連鎖解析を行い、1番染色体単腕 (1p35-p36) に原因遺伝子座があることを報告した。続いて parkin に変異がない AR-EOPD 4家系についても同遺伝子座に連鎖していることが確認された。本邦からも我々グループが、parkin および *DJ-1* に変異がない AR-EOPD の39家系について解析したところ8家系において同部位に連鎖していることを報告した⁽⁸⁾。本邦から連鎖解析のデータが報告された直後に Valente らは PTEN-induced kinase 1 (PINK1) を原因遺伝子として単離し⁽⁷⁾、我々も連鎖している6家系から PINK1 変異を見出している⁽⁸⁾。Kilarski らは過去の遺伝性PDの頻度に関する論文を系統的レビューしたところ、PINK1 変異をもつ EOPD は約3.6%であり、比較的アジアに多いと報告している⁽⁹⁾。

ホモ接合体と複合ヘテロ接合体で臨床症状に差異は無く、孤発性PDと比較すると若年発症であり、レボドパの有効性が高い、ジスキネジアが出やすい特徴がある。腱反射亢進、発症早期のジストニア、睡眠効果はあまり目立たない⁽¹⁰⁾。しかし、ジストニアも腱反射亢進も parkin 変異に伴う症例と同様の頻度でみと

I. 総論

められたとする報告もあり、*parkin*変異と*PINK1*変異を臨床症状のみで区別することは困難である。一家系に関してのみ質問表とポリソムノグラフィーを用いて睡眠障害に関する検討がなされているが、レム睡眠行動異常やrestless legs syndromeなどは認められていない。多くの疫学的検討においてヘテロ接合体でもPD発症に関連している可能性が示唆されている。 $[^{11}\text{C}]$ -CFTを用いたPET解析ではホモ接合体の症例では非対称性に両側ともに線条体で取り込み低下を認めており、興味深いことにヘテロ接合体でも軽度の取り込み低下を認めている。実際に、ホモ接合体*PINK1*変異で発症する症例と比較するとより孤発性PDに類似した臨床症状を示し、発症年齢も高い傾向がある。ホモ接合体の*PINK1*変異を持つ症例では ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィーで心筋への取り込み低下はないが、ヘテロ接合体の*PINK1*変異を持つ症例では取り込みが低下している。

病理に関してはヘテロ接合体および複合ヘテロ接合体の変異による症例が報告されている。ヘテロ接合体の変異をみとめた4症例の病理では孤発性PDと同様に脳幹や新皮質にLewy小体を認めている⁽¹¹⁾。複合ヘテロ接合体の1症例の病理学的検討では、黒質、Meynert基底核、新皮質にLewy小体を認めたが、青斑核には細胞脱落もLewy小体も認めなかった⁽¹²⁾。*Parkin*変異を持つ症例の多くはLewy小体を認めないため、臨床症状は類似しているにも関わらず病理学的に異なる点は興味深い。*PINK1*症例の方が、一般に発症年齢が*parkin*変異症例と比較すると高い傾向にあり、Lewy小体形成には単に年齢が関与している可能性もある。

*PINK1*は癌抑制遺伝子であるPTENを導入した細胞で発現が上昇する遺伝子として同定された。この遺伝子がコードする蛋白は581個のアミノ酸で構成されており、N末端にミトコンドリア移行シグナルを持つセリン/トレオニンキナーゼである。*PINK1*をノックアウトしたショウジョウバエモデルでは、筋肉や精子のミトコンドリア異常がみとめられる。このモデルは*parkin*のノックアウトモデルと酷似しており、さらに*PINK1*ノックアウトモデルに*parkin*蛋白を過剰発現すると症状およびミトコンドリア異常が改善する。つまり、*parkin*と*PINK1*は同じpathwayを通じてミトコンドリア機能に関わることが予想された。興味深いことに膜電位が障害されたミトコンドリアのオートファジー（ミトファジー）による分解機構に*PINK1*と*parkin*が相互作用する事が重要であることが明らかとなった。脱共役剤であるCCCPを用いてミトコンドリアの膜電位を消失させると*PINK1*は外膜に集積し、引き続き*parkin*がミトコンドリアに集積する⁽¹³⁾。そ

ここで parkin の E3 リガーゼとしての機能が活性化し mitofusins、VDACs、Miroなどをユビキチン化する。このユビキチン化された蛋白に p62/SQSTM1 が結合し LC3 と相互共同してミトファジーが惹起される。ミトコンドリアの膜電位が保たれている状態であれば、PINK1 は TOM 複合体に認識され速やかに分解されるが、電位が下がると分解されずミトコンドリア外膜に蓄積する。外膜に蓄積された PINK1 は 228 番目と 402 番目の serine を自己リン酸化し parkin をミトコンドリアに引き寄せることが示されている。その他、この pathway は異常ミトコンドリアの輸送の調整や、膜に局在している呼吸鎖関連蛋白を比較的選択的な分解に関与することが示唆されている⁽¹⁴⁾。

PARK8

1978 年本邦より 5 世代 10 人のパーキンソン病 (PD) 患者と 26 人の推定発症者を含む相模原地域の大家系が報告され⁽¹⁵⁾、2002 年連鎖解析により Funayama らにより 12 番染色体 (12p11.2-q13.1) への連鎖が明らかになり、この遺伝子座は PARK8 とされた⁽¹⁶⁾。2004 年には常染色体優性遺伝性 PD (ADPD) のドイツ-カナダ家系とアメリカ Western Nebraska 家系もこの PARK8 領域に連鎖していることが報告され、PARK8 に連鎖する PD (本稿では PARK8 と記載) は相模原家系だけでなく世界に広がっていると考えられた。

2004 年にスペイン Basque 地方、ドイツ-カナダ、アメリカ Western Nebraska の家系から、PARK8 の責任遺伝子として LRRK2 が同定された^(17,18)。

LRRK2 は Roco protein family に属し、全長約 144Kb、51 exon からなり、2527 のアミノ酸をコードし複数の多機能ドメインをもつ大きな遺伝子である。この LRRK2 のミスセンス変異が病因となる。遺伝形式とホモ接合体のデータから toxic gain of function が考えられる。(G2019S ホモ変異例とヘテロ変異例で表現型に明らかな差はなく、疾患の重症度が遺伝子の発現量により規定される gene dosage effect は否定的であり、LRRK2 重複変異など遺伝子量の異常による症例の報告もない。)

LRRK2 の同定以降、病態解明に向けた機能解析が精力的に行われている。LRRK2 は 280 k Da と巨大な蛋白であり、ROC と呼ばれる Rab like GTPase ドメインと MAPKKK ドメインが含まれており、これらのドメインはシグナル伝達や細胞内輸送に関連しているとされている。LRRK2 exon 41 内の I2012T や G2019S 変異による患者は一般に典型的な PD の臨床像を呈しているが、これらの変異は

I. 総論

MAPKKKドメインの非常に狭い部分にhot spotとして集積しており、MAPKKKの活性部分にあることで異常なキナーゼ活性がPARK8、PDの発症に関与し、治療のターゲットになる可能性も考えられている。しかしながら病態については十分にわかっていないのが現状である。

世界的に遺伝子解析が進んだことにより、LRRK2変異例は、アラブ人、ユダヤ人、白人、日本人等から人種を超え多数報告されている。人種差があるが、LRRK2変異の頻度はADPDにおいて2～13%、孤発性PDにおいて0.5～3%と報告され、家族性PDの中で常染色体劣性遺伝性PD（ARPD）の責任遺伝子のparkin変異とともに頻度の高いものである。浸透率が完全ではないため、未発症キャリアの存在により孤発例として発症している家系がある可能性も十分にある。疾患の原因となる変異の多くは機能的ドメイン内に集中している。この他スプライシング異常をおこす変異も含め、20個以上の変異が疾患の原因として報告されている。

R1441G変異はスペインのBasque家系、R1441CはアメリカのWestern Nebraska家系、Y1699Cはイギリスの家系及びドイツ-カナダ家系で最初に報告された変異であり、臨床病理像は多様であるとも報告された。次いで相模原家系はI2020T変異によることが報告された⁽¹⁹⁾。

G2019S変異はアラブ系やユダヤ系人種および白人に多く、この変異のみで白人の家族性PDの5%、ADPDの6.6%、孤発性PDの1.6%と高い頻度を占め⁽²⁰⁻²²⁾、実に北アフリカのADPDの41%を占めると次々に報告された⁽²³⁾。ロシアでの解析ではG2019S変異はユダヤ人家系にしか認めなかった。それらの患者のハプロタイプは全て一致し、共通祖先に基づく創始者効果が考えられた。一方、アジアでは稀で本邦では3家系の報告があるが、上記人種と同じ創始者効果は否定的であった。G2019S変異はその分布、頻度からも人類遺伝学的には約2250年前に北アフリカで一人の創始者より生じ中東、ヨーロッパ、北アメリカへと民族の移動とともに世界に広がったと推測されている⁽²⁴⁾。

I2020T変異例はドイツ人家系、相模原家系および他の相模原地域周辺の2家系からも認められており、日本人家系間では推定ハプロタイプが一致し創始者効果が考えられているが、ドイツ人家系とは異なっていた。R1441G変異も創始者効果によりスペイン人に頻度が比較的高いと報告された。このようにLRRK2変異は創始者効果による人種による違いをもちながら世界に広がっており、人類そしてPDの歴史を考える上でも大変興味深い。

遺伝子多型に関し、最近アジア人に特異的に孤発性PDの危険因子となる一塩基多型 (SNP) G2385Rが見つかり、日本人でも孤発性PD患者は正常人に比べ約2倍の頻度でこのSNPをもっており、このSNPをもっていると約2.6倍の危険率で発症しやすくなると推定された⁽²⁵⁾。

PARK8のオリジナル家系である相模原家系の臨床像は孤発性PDと差異を認め難い。あえて言えば、発症年齢がやや早い (平均54歳)、無動による歩行障害で発症することが多いこと、自律神経障害が軽度であることなどである。有意な認知障害を示す症例もほとんどなく、強いうつ症状も今のところ一例のみである⁽²⁶⁾。

相模原家系以外の症例も含め、PARK8の臨床像は、基本的にはレボドパに対する反応性の良好な典型的なパーキンソニズムを呈し、片側発症が多く、孤発性PDと区別が困難である。しかしながら、症例によって多様な臨床像や病理像をとり得ることは大変興味点である。発症年齢は20歳代のearly-onset PDもあり広範囲に及ぶが、50～60代以降のlate-onset PDが多い。91歳での未発症G2019Sキャリアも報告され、浸透率は年齢とともに上昇するものの不完全とされている(60歳で15%、70歳で21%、80歳で32%で、90歳代でも50%以下と報告されている)。PARK8の発症には他の遺伝的因子や環境因子が保護的に又は促進的に影響している可能性もある。経過は一般に比較的緩徐で姿勢反射障害の出現までも比較的長く、レボドパの反応性も保たれ良好な経過をたどり、天寿を全うする症例が多い。Wearing-off現象やジスキネジアは様々な程度で認めるが、脳深部刺激治療(DBS)の適応となる症例もある。

睡眠障害は85%に認めたという報告があるが、嗅覚障害はparkin変異例同様比較的稀とされる。Restless legs syndromeの合併の報告も今のところ稀である。長い経過においても自律神経障害は少なく、あっても軽度であることが多い。精神症状や認知機能障害の合併は種々の頻度で報告されている。ジストニアは稀である。R1441C変異例でPDから進行性核上性麻痺(PSP)に進展した症例も報告されているが、核上性眼球運動障害や錐体路障害、遠位筋萎縮及び筋力低下、fasciculation、lymphoedema、書痙のような症候、非典型的パーキンソニズムは稀な報告である。

検査所見としては、頭部MRIは一般に正常であるが大脳萎縮を認める症例もある。G2019S変異例の18F-dopa PETでは被殻、尾状核に取り込み低下を認め、典型的なPD同様シナプス前のドパミンニューロンの障害が示唆され、孤発性

PDと区別が困難な所見であった。¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチで変異または同一家系でも症例ごとに取り込み低下の有無に差があることは、Lewy小体の有無を反映している可能性がある。一般のPDと異なり、長い経過でもMIBGの取り込み低下がない症例は心臓交感神経が変性脱落せず、Lewy小体が存在しない可能性がある。経頭蓋超音波検査で片側または両側の中脳の高輝度を認めたとする報告もあるが、孤発性PDの73～79%が著明に高輝度を示すのに比べ所見が強くなく、中脳での鉄の沈着の様相が孤発性PDと少し異なる可能性も報告されている。

病理像に関し、Lewy小体がないものからび慢性Lewy小体病までLewy小体の出現は多様である。嗅覚障害とともに嗅球にLewy小体を認めている症例も報告されている一方、長い経過にも関わらず嗅覚障害や自律神経障害の頻度がPDと比べ低いことは、必ずしもBraakの仮説に基づいたLewy小体の広がり、stagingで説明できない進展様式を示唆しているかもしれない。さらに多様な病理像として、R1441C変異家系ではLewy小体型認知症 (DLB) の病理およびneurofibrillary tangles (NFTs) を認めたPSPが報告され、Y1699C変異家系ではLewy小体を認めず、ユビキチン陽性封入体を伴う非特異的黑質変性、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 及びアルツハイマー病の病理像が報告された。G2019S変異例でPSPのようなtauopathyやユビキチン陽性封入体を伴うfrontotemporal lobar degenerationの病理報告もあるが稀である。G2019S変異例はLewy小体を伴うことが多い一方、キナーゼ活性の違いによるのかキナーゼドメイン内の隣のアミノ酸に位置するI2020T変異をもつ相模原家系症例ではLewy小体がないことが多く、剖検8例中6例でpure nigral degenerationであった。さらに相模原家系ではLewy小体やLewy neuriteが多数存在する1症例と、glial cytoplasmic inclusion (GCI) を認めた線条体黒質変性症 (多系統萎縮症) の1症例が記載されている。

同一家系、同一変異でも α -synucleinやtauopathyのような多様な病理像をとりうることは神経変性機序を考える意味でも大変興味深い。その後多数例につきPSP (progressive supranuclear palsy; 進行性核上性麻痺)、アルツハイマー病、ALS、多系統萎縮症でLRRK2変異解析が行われ、少なくとも頻度の高い原因ではないことが確認されているが、LRRK2変異例の病理報告はまだそれ程多くななく、さらなる遺伝子解析例の蓄積が期待される。

診断は上記の臨床検査所見、あるいは病理所見に基づくが、確定診断は遺伝子

検査によるLRRK2変異の確定による。鑑別診断はパーキンソニズムを引き起こす疾患群で広範に渡るが、特に典型的パーキンソニズム、比較的若年性や家族性など遺伝的背景を疑うパーキンソニズムを呈す疾患が鑑別のより上位にくる。遺伝性PDの中ではADPDであるSNCA (PARK1,4) やVPS35 (PARK17) 変異例が鑑別の上位となる。家族歴の聴取が重要であるのは言うまでもないが、通常PARK8は典型的パーキンソニズムを呈し臨床像からは特発性PDと区別が困難であり、家族歴がない症例ではLRRK2の遺伝子検査をしない限り、孤発性もしくは特発性PDと臨床診断をされ見逃される可能性がある。またADPD家系のみでなくARPDに見える家系や孤発例にも比較的頻度が高い可能性がある。そのため全てのPD症例に加え、場合によっては非典型的パーキンソニズムにもLRRK2遺伝子検査を行う価値がある。

基本的には一般的なPDの治療に準じる。LRRK2変異例には多様性がありまだ治療に関してのエビデンスが確立しているわけではないが、一部変異により臨床像、予後、進行の程度、認知症や精神症状などの合併の有無の違いにより治療の考え方が少し異なってくることも考えられる。すなわち、遺伝子診断をすることで疾患の進行具合や病態、合併症の起こしやすさを予測しつつ薬剤の選択を考慮することも可能である。例えば頻度の高いG2019S変異例は基本的に比較的経過が長く、Lewy Body Diseaseの病理像をとることがわかっているため、認知症や幻覚を起こしやすい薬剤はなるべく避け、一方I2020T変異例では一般にLewy小体の蓄積は稀で、pure nigral degenerationの病理像を呈し進行も緩徐であることから、抗コリン薬やドパミンアゴニストが比較的使いやすいこともある。また欧米で報告されたN1437H変異例は比較的急速に進行し、重症型で予後の悪い可能性があり、薬剤も比較的早期から十分量投与し、短期間でも慎重に経過観察していく必要があるかもしれない。

以上のように、PDの病態は、これら遺伝性PDからのアプローチが盛んに行われている。Induced pluripotent stem cell (iPSC) の技術により、患者iPSC由来神経細胞を*in vitro*で観察が可能となり、病態解明が一気に進む可能性がある。またiPSCを使った創薬も可能となり、まさしくDisease Modifying Therapyの実現に向けて進歩していくものと考えられる。

一方、遺伝性PDは、未発症者キャリアの問題もでてくるためその対応には慎重が必要である。診断・治療・予後を考える上で説明と同意、遺伝カウンセリ

1. 総論

ングに基づいた遺伝子検査は有用であり、今後さらに知見が蓄積され臨床に生かされていくことが期待される。

3) PDの治療

パーキンソン病の治療は病気を予防するというよりも、日々の生活に直接影響を与える症状を改善することに主眼を置く必要がある。しかしながら、この疾患は運動症状だけでなく非運動症状も多く、他種類の問題を考えなければならない。そのため、より良い治療を行うにはライフ・スタイル、進行度、症状が出現している部位、運動症状が悪いのか非運動症状が悪いのかなど、患者それぞれが抱えている問題点を正確に抽出することが重要である。問題点を抽出したらそれに対する治療を選択するが、他種類の抗パーキンソン病薬や手術療法を組み合わせる必要があるため迷うことが多い。そこで、アルゴリズムを参考にエビデンスのある治療から順に試してみることを勧める。しかし、一つの問題点にかたよらず全体像から判断して治療を選択する必要がある。例えばウェアリングオフの治療をしたら幻覚が出現してしまったなど一つのアルゴリズムにこだわると他の因子に影響を与えてしまうことがある。そのためアルゴリズムは症状に対する治療の参考として捉え、患者一人一人にオンデマンドの治療法を組み立てるのが良いと思われる。

以下に基本的な治療方針を示す。

早期で治療がなされていない場合は①年齢（70歳より若いかどうか）、②認知症や精神症状の有無、③当面の症状を改善させる必要があるかどうかの三点を考慮して治療薬を選択する。進行期の場合はウェアリングオフ症状が困ることが多いため、オフ症状の治療を優先する。ジスキネジアは本人が気にしていなければ治療の必要は無いが、気になる場合はpeak doseなのかdiphasicかを判断して治療する。認知機能障害が進行したり幻覚が目立ったりする場合はレボドパ中心とした治療を行う。

ガイドラインを参考に病型分類i) ~vi) によって治療方針を決定する。具体的な処方例を示す。

i) 薬を内服していない早期パーキンソン病（早期PDの治療、ガイドライン図1）
60歳代で認知症や幻覚を伴っていない場合

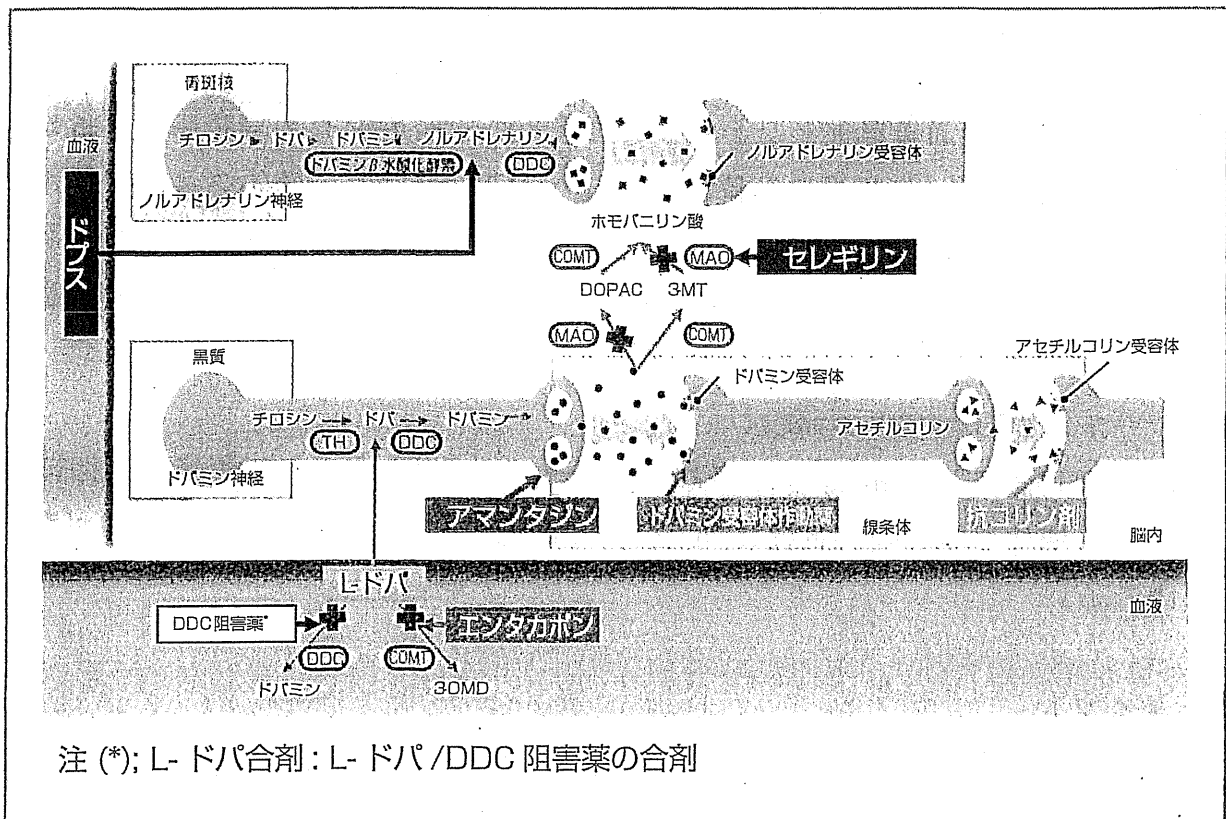


図1
処方例

第一選択薬 非麦角系

ドパミン受容体作動薬

ミラペックス®LA錠

0.375 mg × 1回/日より開始、2週目に0.75mg × 1回/日、以降1週間毎に0.75 mg/日ずつ増量。4.5 mg/日まで。

レキップ®CR錠

2 mg × 1回/日より開始、以降1週間毎に2 mg /日ずつ増量。16 mg/日まで。

ニュープロ®パッチ

4.5mg一枚/日より開始。以降1週毎に4.5mgずつ増量。36mg 1枚/日まで。

ポイント

速崩錠よりは徐放製剤の方がアドヒアランスがよい。貼付製剤は皮膚症状が問題になることがあり、保湿を保つ、皮疹が出たら副腎皮質ステロイド軟膏で対応する。日中過眠症や突発睡眠に注意する。

I. 総論

第二選択薬 麦角系

ペルマックス[®]50 μ g・250 μ g錠

50 μ g \times 1回/日より開始し、2から3日ごとに50 μ g/日ずつ増量し一週目までに50 μ g \times 3回/日へ増量。2週目は100 μ g \times 3回/日より開始。2～3日ごとに150 μ g/日ずつ増量し、第二週目までに200 μ g/日まで増量。維持量は750～1250 μ g/日。日本では保険適用外であるが、1日3mg以上だと心臓弁膜症が問題となる。

カバサール[®]0.25mg・1.0mg錠

0.25mg \times 1回/日より開始。2週目は0.5mg \times 1回/日として以降1週間毎に0.5mg/日ずつ増量する。維持量は3mg/日。4mg以上になると心臓弁膜症が問題となる。

ポイント

麦角系は心臓弁膜症や肺線維症などが問題となるため、心臓エコー検査を導入時もしくは投与後、定期的に検査をする必要がある。しかし、日中過眠症が少ないため高所作業や自動車運転をする患者は適応がある。

ドパミンアゴニストでコントロールが不良の場合、あるいは仕事に支障がある場合はレボドパを開始して良い。レボドパ/DCI合剤（メネシット[®]配合錠、ネオドパストン[®]配合錠、マドパー[®]配合錠、イーシー・ドパール[®]配合錠）などを50～100mg \times 3回/日で開始して、症状をみながら増量。ただし、600mg/日ではジスキネジアの発現リスクが上がるため比較的若い症例で初期に使用する場合は無理に増量しない。以下補助剤の使い方についても解説する。

エフピー[®]OD錠

2.5mg \times 1回/日朝食後で開始し、2週間毎に2.5mg/日ずつ増量。10mg/日まで増量可能

ポイント

保険適応はレボドパと併用しなければならないが、進行を抑制できる可能性があり欧米では最初に投与する薬として位置づけられている。単剤投与について現在治験が行われている。不眠の原因となる可能性があり、朝、昼で投与する。

シンメトレル[®]錠

50mg × 2回/日より開始。100mg × 3回/日まで増量可能。ただし抗パーキンソニズム作用を期待する場合は200mg/日、ジスキネジアを治療する場合は300mg/日で処方する。

アーテン[®]錠・散

2mg × 1回/日より開始。2～10mg/日、3回に分服。

ポイント

若い症例ではシンメトレル[®]錠やアーテン[®]錠・散など非ドパミン系の薬剤で加療してもよい。アーテン[®]錠・散などの抗コリン剤は幻覚、便秘、排尿障害（尿閉）、緑内障の出現に注意。シンメトレル[®]錠は精神症状、ミオクローヌス、網状皮斑などに注意。特にシンメトレル[®]錠は腎排泄であるため腎機能障害がある症例に対しては投与量を注意。特に透析で除去されないためなるべく投与しない。

ii) 70～75歳以上の高齢者もしくは認知症、幻覚を伴う場合

処方例

レボドパ/DCI合剤（メネシット[®]配合錠、ネオドパストン[®]配合錠、マドパー[®]配合錠、イーシー・ドパール[®]配合錠）50～100mg × 3回/日で開始して、症状をみながら増量。通常300～600mg/日で加療。幻覚やジスキネジアなどの副作用がなければ900mg/日まで増量する。

ポイント

幻覚や認知症を伴わなければドパミン受容体作動薬などを追加投与も検討するが、加齢に従い認知症のリスクが高くなるため、基本的にはレボドパ中心に治療を組み立てる。

病型分類

iii) ウェアリングオフを合併する患者（ガイドライン、図2）の場合

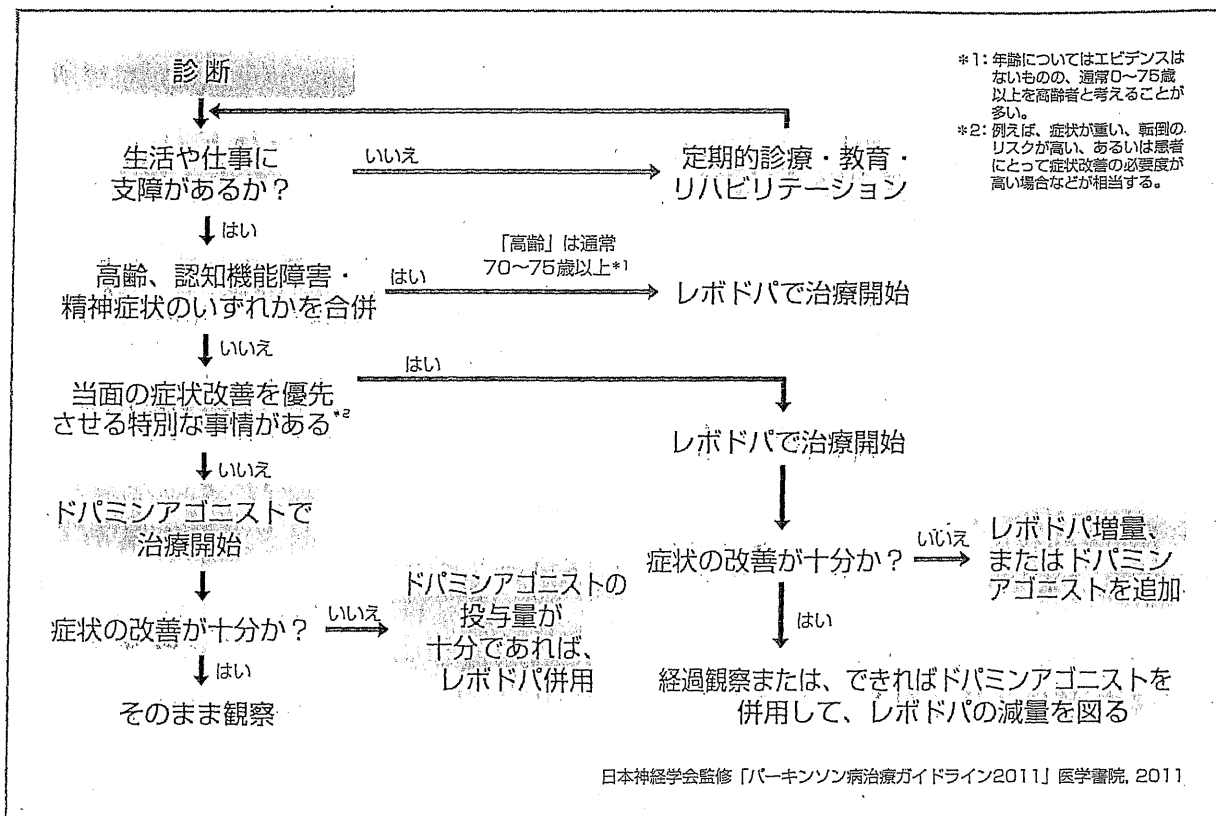


図2 パーキンソン病初期（未治療患者）の治療アルゴリズム

処方例

以下の順番に試してみる

①メネシット® 配合錠、ネオドパストン® 配合錠、マドパー® 配合錠、イーシー・ドパール® 配合錠

100mg × 4～5回/日と症状に併せて細かく投与する。

②ドパミン受容体作動薬の追加もしくは増量

ミラペックス® LA錠、レキップ® CR錠、ニュープロ® パッチ、カバサール® 錠、ペルマックス® 錠を追加もしくは増量する。

③コムタン® 錠 1回100～200mgをレボドパ製剤と併用

ポイント

ジスキネジアがある場合はレボドパ1回量を減量する。

④エフピー® 錠2.5mg × 1回/日から開始し適宜増量。10mg/日まで増量可能

ポイント

ジスキネジアを伴う場合は、ジスキネジアを悪くするため併用する場合は注意する。

⑤トレリーフ[®]錠25mg × 1回/日から開始し50mg/日まで増量可能（アドバンスド）

ポイント

ジスキネジアには比較的影響しにくく、副作用も少ない。

⑥ノウリアスト[®]錠20mg × 1回/日から開始し40mg/日まで増量可能

ポイント

治験でのデータでは困るジスキネジアの発現は比較的少ないとされている。

⑦アポカイン[®]皮下注によるレスキュー療法。アポモルフィンとして1～6mg × 5回/日まで。

ポイント

効果が充分出る量を最初に設定する必要がある。導入は専門医に任せたほうが良い。

病型分類

iv) ジスキネジアを合併した患者の場合

処方例

以下の順に試してみる。

①コムタン[®]錠、エフピー[®]OD錠を中止。

②メネシット[®]配合錠、ネオドパストン[®]配合錠、マドパー[®]配合錠、イーシー・ドパール[®]配合錠

100～150mgを4時間おきに5～6回/日として症状に併せて細かく投与する。

③メネシット[®]配合錠、ネオドパストン[®]配合錠、マドパー[®]配合錠、イーシー・ドパール[®]配合錠を減量して、ドパミン受容体作動薬を追加

レボドパ製剤50～100mg × 1回。3～4回/日およびミラペックス[®]LA錠 1.5～4.5mg/日もしくはレキップ[®]CR錠 8～16mg/日もしくはニュープロ[®]パッチ13.5～36mg/日追加

ポイント

ジスキネジアが激しく出るときはover doseになっていることがあり、幻覚に注意する。幻覚がある場合はドパミン受容体作動薬をなるべく使用しない。

④シンメトレル[®]錠100mg × 3回/日を追加する。

ポイント

I. 総論

幻覚の出現に注意する。ジスキネジアの治療としてシンメトレル[®]錠を内服している場合はやめることで強いジスキネジアが出現することがある。

病型分類

v) 薬物療法でうまく調整できない日内変動を認める場合

脳深部刺激術 視床下核もしくは淡蒼球内節

ポイント

認知症、精神症状、高齢者は避ける。脳深部刺激療法はレボドパが有効な症状に効果があるため、薬物療法でオン時はYahr III度より悪い症例は適応にならない。

病型分類

vi) 幻覚および認知症を認める症例

処方例

以下の順に試す。

①薬剤誘発性の場合、最後に追加した薬物を中止する。

②アーテン[®]錠・散、シンメトレル[®]錠、エフピー[®]OD錠は中止する

③ドパミン受容体作動薬、コムタン[®]錠、トレリーフ[®]錠を中止する。

④レボドパ製剤のみに変更する。

⑤コリンエステラーゼ阻害薬が有効な場合がある。アリセプト[®]D錠 3mg × 1回/日から開始し2週間で5mg × 1回へ増量、10mg × 1回/日まで可能。レミニール[®]錠 4mg × 2回/日 4週間毎に4mg × 2回/日ずつ増量、12mg × 2回/日まで可能。イクセロン[®]パッチ4.5mg/日から開始して4週間毎に4.5mgずつ増量、18mg/日まで増量可能

ポイント;ガイドラインでは有効性について記載はあるが保険適応はない。また、副作用として振戦が増悪する症例がある。

⑥抑肝散1包 × 3回/日が有効な場合がある。

ポイント

不安症状、アパシー、幻覚、易怒性、妄想などに有効である。低カリウム血症に注意

⑦セロクエル[®]錠25mg × 1回/日就眠前で開始。25 ~ 150mg × 1から3回/日程度で維持する。

ポイント

パーキンソン病やレビー小体型認知症は抗精神病薬への感受性が高くなっており必ず少量から開始。セロクエル[®]錠はD₂受容体の拮抗作用が少ないため比較的副作用は少ない。

専門医へのコンサルト

- 初期の段階でパーキンソニズムを来す疾患を鑑別することが非常に難しい症例がある。薬剤に反応性が低いもしくはあってもあまり良くならない場合や1～2年の経過で歩けなくなるなど非常に病気の進行が速い場合は多系統萎縮症などが鑑別となるため専門医へ紹介する。
- 運動の日内変動により一日の動きを安定させることが難しくなった場合、薬剤が複雑になるため専門的な治療が必要である。また最近のデータでは、脳深部刺激療法はより早期に行った方が効果が高いと報告されており、希望があれば手術療法の適応の有無について専門医へ紹介する（アドバンスド）。
- ジスキネジアが困る場合はpeak doseなのかdiphasicなのかを判断する必要がある。区別が難しい場合も多く、治療には薬の調整もしくは脳深部刺激療法の適応を検討するため専門医へ紹介する。
- 症状が比較的改善しているにもかかわらず薬の増量を希望する場合や病的な賭博、買い物、性欲亢進などが有る場合は治療薬に伴うドパミン調節障害や衝動性調節障害の可能性があり、専門医へ紹介する。

以下に各薬剤の特徴に関して解説を示す。

1. 抗パーキンソン病薬（図1）

① レボドパ

レボドパ単剤；ドパストン[®]散、ドパゾール[®]錠など

レボドパ合剤（レボドパ／ドパミン脱炭酸酵素阻害剤；DCI）

レボドパ／カルビドパ；ネオドパストン[®]配合錠、メネシット[®]配合錠など

レボドパ／ベンセラジド；イーシー・ドパール[®]配合錠、マドパー[®]配合錠

など

● 有効性

- レボドパ単剤は末梢血管でドパミン脱炭酸酵素やカテコール-O-メチル転位酵素により速やかに分解されるため、効果が短く末梢でのドパミンの副

I. 総論

作用（起立性低血圧や吐き気など）が目立つため、通常合剤を用いる。合剤は二種類あり、基本的には効果は同等であるがレボドパ/ベンセラジド製剤ではレボドパ4に対してベンセラジド1であり、カルビドパ製剤はレボドパ10に対してカルビドパ1でドパミン脱炭酸酵素の含有量が異なる。

- ▶ レボドパは最も有効な治療薬であり、精神症状などの副作用は少ない。2004年に発表された初期の患者に対するレボドパの有効性に関する大規模臨床試験では40週間投与し、薬を2週間 wash-out した時点で評価したところプラセボ群と比較して治療群では有意に症状が改善していた。この結果は2週間の休薬は短かった可能性はあるが、レボドパの進行抑制効果の可能性やレボドパで治療をすることで脳の機能が正常化し、脳の可塑性により症状が改善した状態を保てた結果（disease modifying effect）と考えられている。どちらの効果という事については論争があるが、現状では後者の disease modifying effect であると考えられている。

● 副作用

- ▶ レボドパの有効性に関する大規模臨床試験では600mgの高容量投与された患者では有意にジスキネジアやウェアリングオフといった運動合併症が出現していた。つまり、レボドパは長期使用で運動合併症が出現するリスクがある。また、一部の患者では依存症状が問題となり、ドパミン調節障害と呼ばれる。

③ドパミン受容体作動薬

内服薬

麦角系；パーロデル[®]錠、ペルマックス[®]錠、カバサール[®]錠

非麦角系；速崩錠と徐放剤がある。速崩錠；ビ・シフロール[®]錠、レキップ[®]錠

徐放剤；ミラベックス[®]LA錠（ビ・シフロールの徐放剤）、レキップ[®]CR錠（レキップの徐放剤）（アドバンスド）

最近注射剤や貼付剤も用いる事ができる（アドバンスド）

貼付剤 非麦角系；ニュープロ[®]パッチ

注射剤 非麦角系；アポカイン[®]皮下注

● 有効性

- ▶ ドパミン受容体は興奮系のD₁ファミリー（D₁、D₅）と抑制系のD₂ファミリー（D₂、D₃、D₄）に分かれている。D₁受容体は直接路に作用し運動の実行や

学習などに関与し、D₂受容体は間接路に作用し運動抑制に関係する。D₃受容体は脳辺縁系のなかで側坐核に主に存在し精神症状に関係するといわれている。パーキンソン病ではドパミンが欠乏することで直接路の活動が低下し、間接路の活動性が亢進している。

- ▶ ドパミン受容体作動薬は主にD₂受容体に作用し、間接路の活動性を低下させることでパーキンソニズムを良くする。安定してドパミン受容体に作用するため、ドパミン受容体作動薬で治療を開始した場合レボドパで問題となるジスキネジアの運動合併症の発現を遅らせる効果がある。ドパミン受容体作動薬は速崩錠と徐放錠があるが、有効性と安全性に大きな違いはない。しかしながらアドヒアランスを考えると徐放錠の方が使いやすい。
- ▶ レキップ®CR錠はレボドパを内服している症例に追加投与した場合でもジスキネジアの発現を抑制できるとされている。
- ▶ ビ・シフロール®錠はD₃受容体への作用が強く、パーキンソン病に伴う抑うつ症状に効果があることが示されている。
- ▶ ニュープロ®パッチとレキップ®CR錠はパーキンソン病の睡眠障害に対して有効であることが示されている。
- ▶ アポカイン®皮下注は投与すると5～20分程度で速やかに症状が改善するためウェアリングオフが発現した際のレスキュー療法として有効である。

● 副作用

- ▶ 非麦角系は突発睡眠や日中過眠症などの副作用があり、高所作業をする人や車の運転には注意が必要である。
- ▶ 若い男性で競馬など賭け事が好き、覚醒剤などの薬物使用歴がある症例はドパミン受容体作動薬により衝動性調節障害が出現するリスクがあるため注意する。
- ▶ 非麦角系と比較して日中仮眠の副作用の頻度は低いという利点があるが、肺や心臓弁膜に線維症をおこす副作用がある。特に心臓弁膜症は容量依存性に発症リスクが上がるため、心臓エコー検査を年一回、定期的に行う必要がある。非麦角系が内服出来ない症例に心臓超音波、心電図などで心弁膜症が無いことを確認してからsecond lineとして使用する。
- ▶ アポカイン®皮下注は投与後の眠気、起立性低血圧等に注意する必要がある。
- ▶ ニュープロ®パッチ（貼付製剤）、アポカイン®皮下注は皮膚反応が問題に

I. 総論

なることがあり、リンデロン®V軟膏などステロイド含有の軟膏で対応が必要である。

④ カテコラミン-O-メチル転位酵素 (COMT) 阻害剤

コムタン®錠

● 有効性

- レボドパは末梢でCOMTとドパミン脱炭酸酵素により速やかに分解されるため、コムタン®錠を併用することでレボドパの半減期が延長する。そのため、本薬剤はレボドパ製剤と同時に内服する必要がある。ウェアリングオフに対する治療においてエビデンスレベルの高い薬として位置づけられている。

● 副作用

- ジスキネジアの発現を有意に増加させる。運動合併症を軽減させるには持続したドパミン治療が有用であるというコンセプト (continuous dopaminergic stimulation) から早期よりコムタン®錠を併用する方がジスキネジアの発現を遅らせるかどうかを検討されたが、予想に反してジスキネジアの発現は有意に増加した。

⑤ MAO-B阻害剤 セレジリン

エフピー®OD錠

● 有効性

- 未治療のパーキンソン病に対しての有効性が示されており、レボドパ開始の時期を遅らせるが、現在のところ単剤での投与は保険適応がない。進行抑制やすくみ足の発症抑制の可能性が示唆されているが、十分なエビデンスはない。
- エフピー®OD錠ではオフ時の症状は緩和するが、オフ時間の短縮効果については明らかなエビデンスはない。

● 副作用

- オフ症状を改善するがジスキネジアを増悪させることがある。三環系抗うつ薬、SSRI、SNRIとの併用はセロトニン症候群を引き起こすことがあるので併用は禁忌

⑥ アマンタジン

シンメトレル[®]錠

● 有効性、副作用

- 200mgの投与量でパーキンソン症状に対して有効であり、300mgの大量投与でレボドパ誘発性ジスキネジアに効果がある。また、エビデンスレベルは低いがすくみ足に有効という報告もある。精神症状、ミオクローヌス、網状皮斑など様々な副作用があり、注意が必要である。腎排泄であるため腎機能障害がある症例に対しては投与量を注意する。特に透析で除去されないためなるべく投与しない。

⑦ 抗コリン剤

トリヘキシフェニジル（アーテン[®]錠・散）、ピペリデン（アキネトン[®]錠・細粒）、プロフェナミン（パーキン[®]錠）

● 有効性、副作用

- 非ドパミン系の薬であり、振戦に対して有効性が比較的高い。副作用として幻覚、認知機能障害の増悪、口渇などがあるため比較的若く、認知機能障害の無い症例が適応になる。

⑧ ゾニサミド

トレリーフ[®]錠

● 有効性、副作用

- 抗てんかん薬であるが、25～50mgでパーキンソン病の全般的な症状の改善し50～100mgでウェアリングオフ症状を改善させる。2013年8月から50mgも保険適応になった。（アドバンスド）25mgでは問題となる副作用はないが、50mg以上で日中過眠に注意する。

⑨ アデノシン阻害剤

ノウリアスト[®]錠

● 有効性

- アデノシンA_{2A}受容体は間接路に特異的に発現し過剰興奮に関わる。これを選択的に阻害することでパーキンソニズムを改善させる。効果はオフ時間を減少させ機能的オン時間も増加する。