パーキンソン病

順天堂大学神経学講座主任教授
服　部　信　孝
（聞き手　池脇克則）

パーキンソン病について以下の点をご教示ください。
1．高齢者に多い理由
2．大脳基底核変性の機序
3．ドーパミン補充療法が奏効する機序
4．画像診断の有用性の有無
5．パーキンソン病と他のパーキンソン類似運動症状の鑑別診断において MIBG心筋シンチが有用と聞いたが、その詳細

＜岡山県開業医＞

池脇　服部先生、まずパーキンソンの疫学、病態について、簡単に教えていただけますか。

服部　パーキンソン病というのは、基本的に加齢が重要な危険因子であるということがいわれていますので、近年、高齢社会になるに従って、患者数は増えることが予想されます。パーキンソン病の患者数は日本全体で見ると、15万人あるいは20万人いるということがいわれています。10万人当たり150人ぐらいの頻度といえます。

発症年齢で考えると、アルツハイマー病に比べると、仕事が現役の世代に発症する、いわゆる初発年齢が50～60歳に多いということがいわれています。

池脇　アルツハイマー病は記銘力障害から始まるというのが一般的だとすると、パーキンソン病は一般的にはどういう症状から始まるのでしょうか。

服部　基本的に動作が緩慢になるとか、震えなどがだいたい初発症状の60％ぐらいあるといわれています。あとは歩行障害、転びやすいなどの運動症状が主体です。アルツハイマー病が記憶や記銘力中心の病気だとすれば、パーキンソン病はまさしく運動障害疾患の代表格になります。

池脇　原因は、中脳黒質でのドーパミンが枯渇するということのようですけれども、そのあたりも教えてほしいのですが。

服部　従来、ドーパミンを中心にした考え方でパーキンソン病は説明されてきましたし、現時点でもドーパミンを中心とした治療薬が主体になっているのは事実ですが、最近の考え方としては、セロトニンあるいはアセチルコリン、ノルアドレナリンと、多岐にわたって変性が起こるということがいわれています。

なぜドーパミン神経細胞が落ちるのかということに関しては、ミトコンドリアの機能が低下、酸化的ストレスなどの関与が推定されています。最も顕著に出る症状がドーパミンという、中脳黒質にある神経細胞の脱落に伴う症状です。ドーパミンを補充すると、劇的に症状が改善されるということから、中核症状がドーパミン欠乏であるといえます。

池脇　そういったドーパミン産生細胞が消えていくという原因は、基本的に不明ということですが、何かヒントになるような報告はあるのでしょうか。

服部　1980年代にMPTPというヘロインの代謝産物によるパーキンソニズムが報告されました。通常のパーキンソン病と全く同じような症状が生まれたということから、どうも自然界にある神経毒がパーキンソン病の原因になっているのではないかということで、多くの神経科学者が神経毒を探したのですけれども、決定的な神経毒は見つかりませんでした。

ただし、MPTPのパーキンソニズムの報告から、MPTPがミトコンドリアに対してかなり選択性を持って毒性を発揮するということから、パーキンソン病とミトコンドリアという関連性がクローズアップされ、実際に患者さんの脳でもミトコンドリアの電子伝達系、複合体１の酵素活性が低下することがわかりました。

池脇　さて、パーキンソン病は孤発性と家族性、家族性ということは何か遺伝的な背景がありそうな気がするのですけれども、そのあたりはどの程度解明されているのでしょうか。

服部　最初にJames Parkinson先生が報告したときは、遺伝性パーキンソン病の位置づけというのはほとんど考えられていなかったのですけれども、1997年に単一遺伝子異常で起こる優性遺伝性の家族性パーキンソン病が報告されて以来、2011年までにおよそ18個の遺伝子座が報告されました。報告者によっては約20％が遺伝性パーキンソン病ではないかというふうに発言される先生もいらっしゃいますが、少なくとも５～10％は遺伝性パーキンソン病によって起こるということが、21世紀に入ってから明らかになっています。

池脇　次に、ドーパミンの補充療法

ということに関して、いろいろな治療薬があると思いますし、それがどういう機序でパーキンソン病に対して効果があるのか、まとめていただきたいのですけれども。

服部　大きく分けると、レボドパと呼ばれるL-ドーパですね。ドーパミンが足りない病気なので、本来でしたらドーパミンを補充したいところですが、ドーパミンは脳の中に入りませんので、L-ドーパを投与します。L-ドーパを投与すると、L-ドーパが脳内でドーパミンに変換されることを大前提として、われわれはL-ドーパ治療を行っているわけです。

もう一つ、ドーパミン作動薬という、パーキンソン病の２大薬物療法の一つになるのですけれども、ドーパミン作動薬は、ドーパミン受容体を刺激して、あたかもL-ドーパを投与したような現象をつくってくれる。大きく分けると、L-ドーパを中心とした治療と、ドーパミン作動薬を使った治療、この２つに分けられます。

この２つに関しては、それぞれのベネフィットをうまく使いながら治療します。治療選択に関しては、ある程度発症年齢が重要だということがいわれていますので、70～75歳で初発した患者さんに関してはL-ドーパ治療から始めてもいいとされています。若くして、40歳とか50歳で発症している患者さんに関しては、ドーパミン作動薬から使ったほうがいいとされています。

その理由は、L-ドーパ治療を長期にわたって行っていると、L-ドーパは非常に効果はいいのですけれども、３～５年すると、ウェアリングオフやジスキネジアといった運動合併症状をきたします。運動合併症状は、若くして発症した患者さんに出やすいので、ある程度発症年齢を考慮して治療選択する必要があります。

池脇　今いわれた２つがいわゆる基本薬ということで、それ以外の薬も、もしあれば、簡単に教えてほしいのですけれども。

服部　一つは、ウェアリングオフを改善する治療薬に、COMT阻害剤あるいはMAO-B阻害剤、そして最近日本を中心に開発されたてんかんの薬、ゾニサミドという薬があります。そういった薬はあくまでも補助剤です。さらには、抗コリン剤といった薬は振戦に効果があるとのデータもあって、これら補助剤と、２つのメジャーな薬剤をうまくコンビネーションで使うことで、さじかげんの治療を可能にしているといえます。

池脇　質問の最後の画像診断ともちょっと関連するかもしれませんけれども、ドーパミンが欠如しますと、ノルエピネフリンも下がってくるということで、それを補充するという治療もあるのでしょうか。

服部　DOPSという、L-threo-DOPS

という薬があるのですけれども、このDOPSはノルエピネフリンの前駆体といわれていて、これが脳の中に入ると、ノルエピネフリンに変換される。ノルエピネフリンは、特に進行期のパーキンソン病患者さんで、すくみ足に対して治療効果が期待できるといわれています。

池脇　最後に画像診断ということで、一般的な画像診断のパーキンソン病に関する有用性、中でも、これはMIBGという、自律神経、交感神経でしたか、心筋シンチの有用性ということですが、これはどういうことなのでしょうか。

服部　従来、パーキンソン病というのは脳の黒質の選択的な神経変性疾患といわれていたのですけれども、MIBG心筋シンチグラフィで示されたように、交感神経系の障害も存在していることがわかり、つまり、脳にとどまることなく、全身疾患という考え方に変わってきています。MIBG心筋シンチグラフィの検査をすると、パーキンソン病においてははっきりとした異常を見いだすことができます。したがって、パーキンソニズムがあるMIBG心筋シンチグラフィが異常を呈した場合は、典型的なパーキンソン病と診断ができます。

池脇　ちょっと外れた質問になるかもしれませんけれども、そうするとパーキンソン病に対する治療をすると、こういった画像診断での評価も改善してくるということなのでしょうか。

服部　改善はしないのです。あくまでも異常値を呈するということだけで、もうすでに心筋にいっている神経終末の脱落があります。特に、TH陽性線維が減少しているというデータがありますので、それは治療によって改善はしません。

池脇　ありがとうございました。