

1 1/5 医療講演会 I

1. ドパミンとパーキンソン病

脳は約 140 億の神経細胞の集まりです。細胞と細胞の間のシナプスでは神経伝達物質という化学物質によって情報が伝わります。現在約 40 種類の神経伝達物質が見つかっていて、その 1 つが今日の主役のドパミンです。

このドパミンが減ると、いわゆるパーキンソン症状が起こります。健常の方も 20 歳ぐらいのときにピークです。したがってオリンピックに出場できるのは 20 歳前後の若者で、我々の年齢になるとドパミンは半分位に減っているのです、もうオリンピックには出られません。ドパミンが 20 歳のときの 20% まで減ると、いわゆるパーキンソン症状が起こります。健常の方も 100 歳まで生きていると、だいたい 20% になりますので、動きはパーキンソン病の患者さんのようになります。

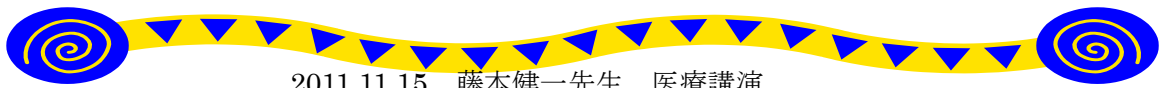
昔、テレビに出ていた金さん・銀さんを見ると、前傾姿勢で手が震えていて、歩くと小刻み歩行でした。でも、誰も「あの人パーキンソン病だ」とは言わずに「お元気ですね」と言っていたのは、105 歳、106 歳でしたから、まあしかたないと思っていたからです。ところが、パーキンソン病の方は、50 代、60 代にしてドパミンが 20% ラインを割って、100 歳の動きになってしまいます。

亡くなった方の中脳を輪切りにすると、肉眼的に黒く見えるところがあります。これを黒質と呼びます。健常な方は黒く見えますが、パーキンソン病の方は肉眼的にも色が薄くなっています。拡大してみると、中にメラニン色素を含んだドパミン細胞がたくさんあるのは健常人。パーキンソン病の方は、その細胞が減っています。さらに細胞の中にはレビー小体が溜っています。これがパーキンソン病の特徴です。レビー小体については、後でまたお話しますので、覚えていてくださいね。

さて、ドパミンを作る細胞は中脳に細胞体があって、線条体まで突起が伸びて、そこでドパミンを放出しています。ドパミンの原料はチロシンです（図 1）。チロシンはチーズやチョコレートにたくさん入っていますが、皆さんはいくらチーズを食べても、動けるようにはなりません。なぜならパーキンソン病では、チロシンからドーパを作る、チロシン水酸化酵素が無くなります。

最新の PET の技術を使うと、ドパミン細胞を直接見ることができます。フルオロメタチロシンを注射すると、ドーパ脱炭酸酵素によりフルオロメタチラミンになります。ドーパ脱炭酸酵素はドーパからドパミンを合成する酵素で、黒質のドパミン細胞から線条体に伸びた突起の先端にあります。PET によって合成されたフルオロメタチラミンを計測すると、ドーパ脱炭酸酵素がどれだけあるか、すなわち黒質から線条体に伸びた突起がどれだけあるかが判ります。

PET は、空間解像度があまりよくないので、MRI と PET の画像を重ね合わせると、どの場所にドーパ脱炭酸酵素の活性があるかが判ります。線条体の中でも運動に関係



する被殻という所を見ると、健常な方は真っ赤に見えます。ところが、パーキンソン病の方は、被殻の後方からだんだんに赤みが無くなってきます。これは、ドーパ脱炭酸酵素の活性が低下しているからです。すなわち黒質から伸びてくる突起が減っていることを意味します。

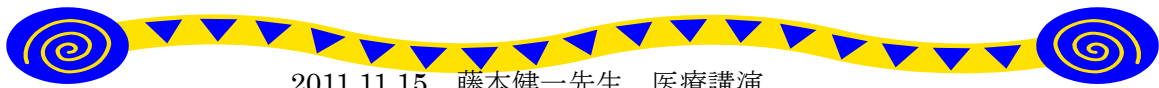
2. パーキンソン病の症状と診断について

さてパーキンソン病の症状は、教科書的には①動作が遅くなる、②関節が硬くなる、③静止時の震え、④転びそうになったときに足が出ない姿勢反射障害の4つです。このほかに⑤同時に2つの動作ができない、⑥自由な早さのリズムが作れないを加えて、6つの症状をもって、ほとんどのパーキンソン病の運動症状を説明できます。そして、この病気は、必ずどちらか片側から発症します。反対側まで症状が進展するのに早い人で1年位、遅い人ですと数年かかります。最後まで左右差があって、よく診るとどちら側から発症したのかが判ります。

初発症状は震えという人が一番多く、その次が動作の拙劣さです。例えばスリッパを脱ごうと思ったら、左足だけ脱ぎにくいと感じます。また、痛みで発症することも稀ではありません。五十肩だと思って接骨院に通っていたら、そのうちに震えが出てパーキンソン病だと診断がついたという人が結構多いと思います。しかし、1歩目が出にくいという「すくみ現象」、あるいは転びそうになったときに、さっと足が出ない「姿勢反射障害」で発症することはありません。もし、最初から「すくみ足現象」や「姿勢反射障害」があるときは、パーキンソン病以外でパーキンソン症状を呈する病気、すなわち、パーキンソン病症候群を疑うことになります。さて、ドパミンは誰でも年齢とともに減っていきます。したがって、パーキンソン病も歳とともに進行します。進行速度は個人差がありますが、震えで発症した人は進行が遅く、動作緩慢が目立つ人は進行がやや速い傾向があります。

すくみ足で困っている方も多と思います。ビデオでお見せする患者さんもそうですが、「歩いてください」といっても足がなかなか前に出ません。「はい、前に出してください」といっても、足がすくんでしまいます。全てのリズムが1秒間に4回の震えのリズムに収束します。1秒間に4歩は1分間に240歩ですから、そんなに速く足を出すことはできず、足がすくんでしまうのです。ところが、床に40cm間隔で横線を引いて、「はい、乗り越えてください」と言うと、足が前に出ます。これは、自分の脳の中で、自由な速さのリズムを作ることができないためです。しかし、外から与えられたリズム、例えば横に引いた線に従って歩くことはできるのです。

すくみ足の対策です。どうしても前に出ないときには「横歩き」をすると、案外足が出ます。横歩きは通常のリズムではないので、1秒間に4回のリズムが適用されないのでしょう。また、中には前には進めないけれども「後ろには歩けるよ」という人もいます。これも後ろ歩きには1秒間に4回のリズムが適用されないためでしょう。それから、どうしても前に歩きたければ、まず1歩を後ろに引いて、「よいしょ！」



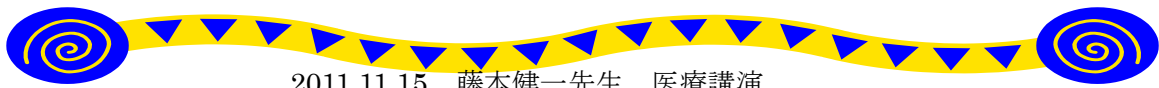
と思いきって掛け声をかけると、前に足が出ることがあるので、試してみてください。ところで、今ビデオで見ていただいた方は、実はパーキンソン病ではありません。発症初期から「すくみ足」を伴うのはパーキンソン症候群です。パーキンソン病で、「すくみ足」が出てくるのは、進行期になってからです。

■質問 1

さて、事前に聴衆の皆さんからいただいた質問です。「身近な人が進行性核上性麻痺になりました。パーキンソン病とは、どう違うのですか？ パーキンソン病がこの病気に移行することはありませんか？」

い〜い質問ですね。進行性核上性麻痺は、パーキンソン症候群のひとつで、パーキンソン病とは全く違う病気です。典型例はリチャードソン症候群と言います。1963年にリチャードソンという人が初めて報告しました。初期の症状は転び易さで、すくみ足や姿勢反射障害が目立ちます。パーキンソン病のような左右差は少なく、震えは伴わず、四肢の関節が硬くならず、性格変化が目立ちます。パーキンソン病の方はどちらかと言うと心配症で、「危ない」と言いなかなか歩き出しません。これに対して、進行性核上性麻痺の方は無鉄砲で我慢ができない性格になり、危ないから歩かないよう指示しても、勝手に歩いて転倒します。また、顔の表情にも特徴があり、ムククの「叫び」に似た、びっくりして恐れおののくような顔つきになることがしばしばです。もう少し進行すると、上下方向の眼の動きが出来なくなります。随意的には眼を動かさないが、一点を見つめた状態で頭を上下に動かすと、眼は動きます。よく、そのようなお人形があると思いますが、それになぞらえて「人形の眼現象」と呼ぶことができます。また、パーキンソン病では前屈傾向になるのに対して、進行性核上性麻痺では後屈姿勢になるのも特徴の一つです。

さて、難しいのが進行性核上性麻痺のパーキンソン型です。2005年にイギリスのウィリアムという人が発表しました。イギリスでは亡くなった患者さんの脳を、症状に合わせて系統的に保管するブレインバンクがあります。そこからの発表です。亡くなった後に病理解剖で確認された、進行性核上性麻痺の患者さん103人の、生前の臨床症状を解析した結果です。典型的な進行性核上性麻痺、すなわちリチャードソン症候群と思われた人は54%。一方、パーキンソン型、すなわち片側から発症し、初期に震えを認め、四肢の関節が硬く、性格変化も目立たず、初期にはパーキンソン病治療薬が有効だった型が32%だったということです。リチャードソン症候群は男性に多いが、パーキンソン型には性差がなく、発症から亡くなるまでの期間がリチャードソン症候群の5.9年に対して、パーキンソン型は9.1年でした。進行性核上性麻痺では、このほかに純粋無動型や小脳失調型もあります。ちなみに先ほど、すくみ足のビデオに出演していただいた患者さんは、純粋無動型の患者さんです。という訳で、お答えはパーキンソン病の方が進行性核上性麻痺になることはありませんが、進行性核上性麻痺のパーキンソン型は、初期にはパーキンソン病診断されることがあるということ



です。

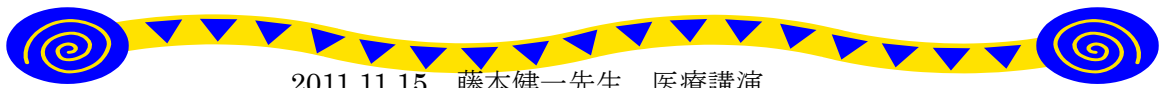
■質問2

もう1人の方の質問です。発病後5年になります。薬がよく効きません。オンとオフがはっきりしないで、薬を飲んでもシャキッとしません。オピニオンの先生はとても良いお薬を処方すると言いますが、服用すると気分が悪くなります。

こういう方は、パーキンソン症候群を疑う必要があります。進行性核上性麻痺のパーキンソン型でも、初期にはパーキンソン病の薬が効くことがあります。ところが、5年も経つと、薬は効かなくなります。また、パーキンソン症候群の中には多系統萎縮症のパーキンソン型も含まれます。この病気も、初期にはパーキンソン病の薬がよく効くことがあります。ところが、2~3年するとだんだん効果がなくなってきて、どこかで診断が間違っているのが分かります。ときに我々も陥る間違いなので、他の先生を責めることはできませんが、人間は一度診断を下すと、それに引きずられる傾向があります。薬の効果が無いと、薬が不十分だと考えて薬を追加します。副作用は出ますが、診断が間違っているため症状は良くなりません。どうもおかしいなと思ったら、初心に帰って診断を見直すことが重要です。

最初にパーキンソン病と診断した医者はヤブ医者かという、決してそんなことはありません。パーキンソン症候群のいくつかは、発病初期にパーキンソン病と区別することが不可能です。最初の数年間は薬が効いていたのであれば、それはそれで良かったのでしょう。たとえパーキンソン症候群と判っても、直接効果のある薬は無いので、我々はパーキンソン病の薬を使ってみます。効けばラッキーといった感じです。ただし、効果が無くなったら速やかに服薬を中止して、薬害を防ぐことも大切な医療行為です。

症例をお見せします。73年の男性です。55歳のときに動作緩慢と右手の震えで発症しました。60歳のときに近くの神経内科で、パーキンソン病と診断をされ、最初はパーキンソン病治療薬で良くなりました。65歳のときに、パーキンソン病の手術を希望して、東大病院で検査を受けました。その結果、進行性核上性麻痺が疑われ、手術は見送りになりました。69歳の時に、転倒による頭部外傷で、東京北社会保険病院に搬送されてきました。服薬はビ・シフロール4錠、アーテン2錠、ドプス3錠でした。姿勢反射障害を認めましたが、レボドパを追加して歩行は改善しました。その後71歳で上下方向への目の動きの障害、72歳でもの忘れや我慢できない性格変化が出現。73歳で嚥下障害のため胃瘻が必要になりました。症状の進行とともに、効かなくなったお薬は減量し、現在、パーキンソン病治療薬は中止しています。パーキンソン病では通常取り込みが低下するMIBG心筋シンチをすると、発症後13年経過しているにも関わらず、取り込み低下は認めませんでした。この患者さんはパーキンソン病ではなく、進行性核上性麻痺のパーキンソン型です。



3. パーキンソン病に対するドパミン補充の夜明け

さて、ここから治療について話を進めたいと思います。ドパミンを補充してパーキンソン病を治療する試みは、1958年にカールソンという人が、大脳基底核でドパミンを発見したことに始まります。カールソンはその業績で1990年のノーベル医学生理学賞を受賞しています。そして、3年後の1961年には、ベルクマイヤーとホルンキービッツというオーストリアの薬理学者が、パーキンソン病の患者さんの線条体でドパミンが減っていることを発見し、レボドパを点滴すると、パーキンソン症状が良くなることを報告しました。そして、1969年にジョージ・コチアスが、レボドパの内服薬を開発しました。

パーキンソン病では、チロシンからドーパを作るチロシン水酸化酵素が無くなります(図1)。残念ながら、分子量の大きいドパミンは、血液から脳内に移行することができません。そこで、その1つ上流にあるドーパを補うということが試みられました。ドーパにはL体とR体がありますが、L体(レボドパ)だけが脳内に入ります。胃の表面あるいは、血液の中にはドーパ脱炭酸酵素がありますので、せっかく飲んだレボドパは分解されてドパミンになり、吸収できなくなります。そこで、末梢のドーパ脱炭酸酵素を阻害して、レボドパの状態で脳に入るようにした、レボドパとドーパ脱炭酸酵素阻害薬の合剤が使われるようになりました。1980年のことです。重症度分類で有名なハーンとヤールが、レボドパが使える前の1967年と、レボドパとドーパ脱炭酸酵素阻害薬の合剤が使えるようになった1983年に、パーキンソン病の予後調査をしたものを比較します。レボドパが無い時代、5年で約30%弱、10年で60%、15年で80%強の患者さんが寝たきりになるか、亡くなっていました。ところが、レボドパ合剤が使えるようになると、5年で数%、10年で20%強、15年でも40%弱になり、パーキンソン病の予後はレボドパによって非常に良くなったのです。

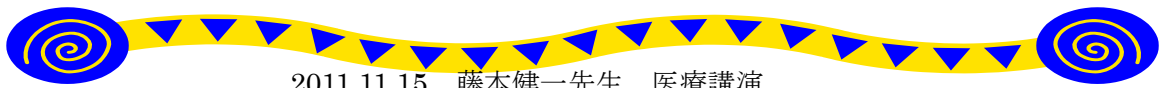
■質問3

ここで質問です。最近、急に腰が曲がって、歩行開始時の第1歩が出なくなりました。これがパーキンソン病の普通の経過でしょうか。これを止める方法はないのでしょうか。

残念ながら今のところ、病気自体の進行を止める方法はありません。しかし、お薬でドパミンを補うことができるので、症状を元に戻すことは可能です。そして、症状を維持するためには、お薬を少しずつ増やしながらか、飲み続ける必要があります。

■質問4

次の質問です。お薬の効果を見極めるポイントを教えてください。効いているかどうか不安になるのですが、振り返ってみると、症状が進んでいないようです。



これは治療が上手くいっているということでしょう。症状が進んでいないのであれば、お薬の量も適切で、安心して良いということです。

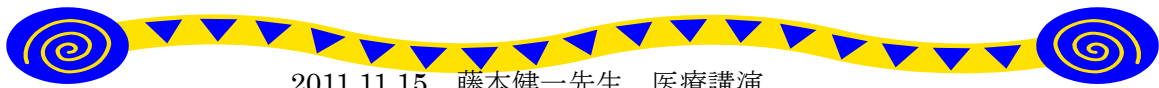
4. レボドパ (L-dopa) 製剤服薬の注意

レボドパとドーパ脱炭酸酵素阻害薬の合剤は、具体的な商品名で言うとイーシードパール、マドパー、ネオドパゾール、メネシット、ネオドパストンなどです (表 1)。ピンク色だったりブルーだったりするお薬ですね。実はこれにも 2 種類あって、レボドパとドーパ脱炭酸酵素阻害薬のひとつであるベンセラシドを 4 : 1 で含有するイーシードパール、マドパー、ネオドパゾールと、レボドパとドーパ脱炭酸酵素阻害薬のひとつであるカルビドパを 10 : 1 で含有するメネシットとネオドパストンがあります。

さて、レボドパは万能のお薬ではありません。生物学的利用率が低く、服薬したレボドパは、胃の壁にあるドーパ脱炭酸酵素によって 9 割が分解されます。さらに、血液中に入ったレボドパの 9 割が血液中のドーパ脱炭酸酵素や COMT によって分解され、結局、脳に入るのは服薬したレボドパの 1% に過ぎないと言われています。ドーパ脱炭酸酵素阻害薬との合剤だと、うまくいけば服薬したレボドパの 10% 位が脳内に入りますが、消化管での吸収が遅れると、それが 2~3% に減少します。最近、血液中でレボドパを分解する COMT という酵素を阻害するコムタンというお薬が使えるようになり、脳内に入るレボドパが増えましたが、それでも脳内への移行が不安定であることに変わりありません。パーキンソン病の治療では、レボドパを上手に服薬することが、とても大切です。

まず、レボドパは胃では吸収されません。腸まで進んで初めて吸収されます。胃の壁にはドーパ脱炭酸酵素がたくさんありますので、十分な水分で服薬して、早く腸まで送り込まないと、吸収されずに終わってしまいます。ですから、レボドパを服薬するときは、同時にお水をたくさん飲む必要があります。一般に食後は胃の通過が悪くなるので、レボドパの吸収が低下します。だからと言って、空腹で服薬すると、今度は急速に血液中の濃度が上昇して、問題を引き起こすこともあります。さらに、ドーパはアミノ酸です。アミノ酸は蛋白質の構成成分ですので、蛋白質と一緒に服薬すると、競合してドーパの吸収が悪化します。蛋白質の多い飲み物、例えば牛乳やヨーグルトで服薬すると、吸収が悪くなります。また、バナナに含まれるチロシナーゼという酵素は、ドパミンを分解するので、一緒に食べるとレボドパの脳内移行が低下します。朝ご飯はヨーグルト・バナナという方は、その後に服薬したレボドパが効きにくい可能性があります。その他に注意が必要なのは、ビタミン B6 です。ビタミン B6 はリポビタンなどのドリンク剤に含まれています。やはりレボドパの吸収を阻害するので、ドリンク剤と同時にレボドパ製剤を服薬するのは止めた方がよいでしょう。

もう 1 つ問題なのは、レボドパの血中半減期、すなわち服薬したお薬が血液の中で半分になるまでの時間は、60 分から 90 分です。したがって、1 度服薬してもその効果は 2 時間位で切れてしまいます。これを、お薬の効果がすり切れるように無くなる



という意味の英語で、ウェアリング・オフ現象と呼びます。そのビデオをご覧くださいませ。今、患者さんはオフ状態で、自分独りでは起き上がることができません。そして、両手でのお星様キラキラが非常に遅いです。また、後方への突進現象があります。ところが、ビデオを撮影している最中にレボドパが効いて来ます。患者さんは「あ、きた、きた！」と叫びます。薬が効いてきたというのです。そして先程できなかったお星様キラキラが、急に出来るようになります。後ろに引いても足がサッと出て転ばなくなります。こういうときは嬉しいですね。でも、急に薬の効果が切れるときは悲惨です。トイレにサッサッサッと入って行って、いつまで経っても出てこないの、どうしたのかと思って行ってみると、中で固まって動けなくなっていたということが起こります。

オフになると困るので、レボドパ製剤をまとめて2錠服薬すると、今度はピークの血中濃度が高くなりすぎて、ジスキネジアが出現します。ジスキネジアとは異常、キネジアとは動きという意味で、ジスキネジアとは不随意運動を指します。ウェアリング・オフやジスキネジアは病気が重症の方、1日にレボドパ製剤を3~6錠以上服薬している方、そして何よりも、発症年齢が若い方に多いと言われております。ウェアリング・オフやジスキネジアがなぜ起こるのかと言いますと、例えば、作用時間の短いレボドパを1日3回服薬したら、ドパミン受容体は3回パルス状に刺激されます。毎日それを繰り返すと、ドパミン受容体にも変化が起こります。また、本来ドパミンは、中脳の黒質から線条体伸びたドパミン細胞の突起の先端部分に保存され、必要に応じて放出されていますが、ドパミン細胞の数が減ると保存する場所が無くなり、服薬したレボドパは服薬したときに全て使われます。そのために服薬すると急に効果を示し、時間が経つと効果が失われるようになります。

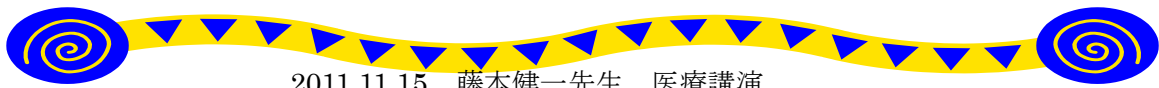
■質問5

次の質問です。イーシードパール、コムタン、ビ・シフロールなどのお薬を飲むと、4~5時間後に、右足の親指だけが地に付くようになってしまいます。左側は正常です。どうしてですか？

多分この方は、右側から発症したのですね。右足の親指だけが地に付くようになるのは、薬効が切れてオフになったときの症状でしょう。レボドパを服薬してから4~5時間も効果が持続しているので、逆によく効いてますねと言いたいくらいです。服薬して2~3時間で薬効が切れて、困っている方が多いと思います。

■質問6

次の質問です。メネシット5錠、ペルマックス3錠、（これはドパミンアゴニストというお薬です：表1参照のこと）それから、コムタン3錠、（これは先程お話しした末梢性のCOMT阻害薬です）そしてエフピー、（MAO-B阻害薬です）そしてアーテン、シンメトレルを服薬しています。1日に5回に分けて服薬しています。発症後、



16年経っています。今は安定していますが、メネシットが効かなくなったときに、レボドパは何を使えば良いですか。

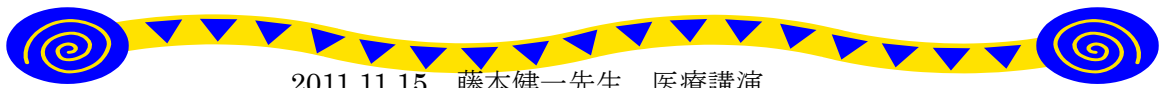
レボドパ製剤は、先ほどお話ししたように、大きく分けて2種類しかありません。その使い分けは、1日のレボドパ製剤が3錠以下のとき、ドーパ脱炭酸酵素阻害薬がある程度存在しないと、末梢でのドパミンへの変換を十分阻止できないので、イーシードパール、マドパー、ネオドパゾールなど4:1製剤を使った方が良いと言われていいます。一方、1日3錠以上のレボドパ製剤を服薬すると、ドーパ脱炭酸酵素阻害薬は十分なので、メネシットやネオドパストンなど10:1製剤でも問題ありません。質問された患者さんは既にメネシットを5錠飲んでいますが、したがって、今さらこの4:1製剤にする必要はありません。メネシットが効かなくなると、もう手がないですね、ということになります。レボドパ製剤は量を増やせば必ず効きますので、その心配はまず必要ないと思います。

5. レボドパの欠点を補うためのお薬

それから、現在ゆっくりと溶けて吸収されるレボドパ製剤が開発されてきています。これが使えるようになると、服薬回数も減らせるのではないかと思います。さらに、レボドパをセルロースに溶いて液体とし、チューブを使って徐々に十二指腸に送り込む、デュオドーパというシステムも開発されてきています。わが国でも臨床治験が予定されていますので、将来はそういう方法も可能になると思います。

作用時間が短くて、服薬方法が難しいレボドパ製剤に代わって出てきたのがドパミンアゴニストというお薬です。ドパミン受容体に直接作用するお薬で、レボドパよりも作用時間が長いのが特徴です。1985年にパーロデル、その後、ペルマックス、ドミン、カバサール、ビ・シフロール、レキップと、現在6種類のドパミンアゴニストが使えるようになりました(表1)。また、ビ・シフロールにはゆっくり溶けるタイプのミラペックスLAがありますし、レキップも来年にはゆっくり溶けるタイプが発売になる予定です。さらに多分、再来年には、ロチゴチンという皮膚から吸収するタイプのドパミンアゴニストが発売になると思います。なお、ドパミンアゴニストは、パーロデル、ペルマックス、カバサールなど麦角製剤と、ドミン、ビ・シフロール、レキップなど非麦角製剤に分けられます。

ドパミンアゴニストは、消化管での吸収が安定していて、食事や蛋白質の影響を受けません。作用時間が長いので、ウェアリング・オフ現象やジスキネジアを起こしにくいのも利点です。すごくいいお薬ですが、もちろん問題もあります。ドパミンアゴニストはレボドパと比べると、飲み始めに吐き気が出やすいし、高齢者や認知症のある人が服薬すると、レボドパより幻覚や妄想が出やすいのも問題です。そして価格です。レボドパ製剤は100mg錠が1980年には1錠100円くらいでしたが、薬価切り下げの結果、今では1錠40円くらいです。ドパミンアゴニストは新薬が多いので、



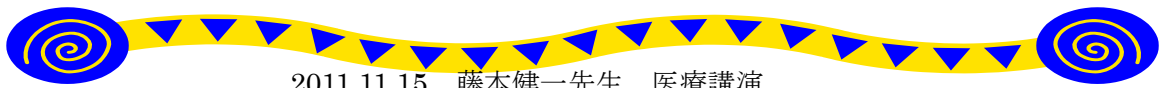
かなり高価です。同じ治療効果を得るのにレボドパの10~40倍位かかります。

では、レボドパとドパミンアゴニストとの使い分けはどうするのでしょうか？ パーキンソン病では最終的には、最も強力なレボドパが必要です。しかし若年発症の患者さんがレボドパで治療を開始すると、早期からウェアリング・オフ現象やジスキネジアが出現して困ります。したがって、年齢の若い方はドパミンアゴニストで治療をしたほうがよいと言えます。一方、70~75歳を超えると、ウェアリング・オフ現象やジスキネジアは起こりにくくなります。この年齢だとドパミンアゴニストで幻覚や妄想が起こりやすくなることもあり、レボドパで治療した方がよいと言えます。

6. ドパミン補充の問題点. 脱抑制性の精神症状を中心に

さて、少し難しい話をしたいと思います。ドパミンの受容体はD1~D5型まで5種類あります。運動に関係しているのは、主としてD2型です。ドパミンは運動系のみならず、精神系でも使われていて、こちらは主としてD3型が関与しています。それぞれのドパミンアゴニストは、D2型とD3型への結合のし易さが異なります(図2)。たとえば麦角製系のパーロデル、ペルマックス、カバサルなどは、D3型つまり精神系にあまり作用しません。一方、非麦角系のドミン、ビ・シフロール、レキップは、D3型つまり精神系に作用しやすいお薬です。中でもビ・シフロールはD3型に強く作用し、精神系に対する影響の強いお薬です。

パーキンソン病の患者さんは、几帳面でコツコツ仕事をして羽目を外さず、先のことを心配しては取り取り越し苦労をし、いろいろ考えたあげく決断できない、石橋を叩いて渡らない性格の人が多いとされています。このような患者さんが、D3型に強く作用するお薬を服薬すると、性格がガラッと変わり、アクティブになって、あまり悩まず決断するようになります。性格が明るくなったと喜ばれることも多いですが、行き過ぎると脱抑制状態に陥ります。買い物依存症や、病的賭博、ハイパーセクシュアリティ、そして、過食症などの衝動制御障害です。急にパチンコに熱中したり、アダルトビデオに熱中したりします。もともと、脳内のドパミンは、生殖に関係していて、人間が恋をするときにはドパミンがたくさん放出されます。若い頃はドパミンが豊富なので、異性を見るとときめきます。ところが、歳を経るにしたがって、異性を見てもあまりときめかなくなりますよね。これはドパミンの出が悪くなってきた証拠です。ところがパーキンソン病になったので、お薬でD3型受容体を刺激すると、急に気持ちが若返ってしまう訳です。買い物依存症は女性に多いようです。ブランド品ばかり買い漁るとお金が続かないので、庶民はダイソーに行って、安い物を山ほど買います。買うことが目的になり、箱も空けずに放置します。過食症も女性に多く、間食が増えるのが特徴です。お菓子の袋を空けると空になるまで、食べ続けます。何かの1つの主張をはじめると、そればかり主張して、他のことを考えられなくなることがあります。爆発的攻撃行動と呼ばれます。たとえば、ある介護施設に入所した患者さんは夜になると「体位を換えてくれ」とか「排尿の介助をしてくれ」と、しばし



ば介護者をコールします。あまりに頻回なので、介護者がコールを無視したところ、自分でベッドから降りて介護士の詰め所までやってきて、「なんで、俺が呼んでいるのに来ないんだ！」怒鳴ったと言います。なァーんだ、動けるじゃん！ と言うことになる訳ですが、患者さんは「ベッドから起こして欲しい」と介護士を呼ぶことが目的となり、そればかり主張しているうちに、何のために呼んでいるのか判らなくなるのです。

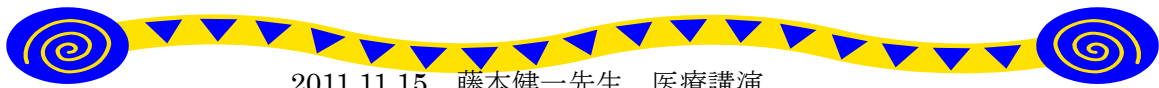
それから、パンディングと呼ばれる行動を認めることもあります。パンディングは北欧のスラングで「愚か者」という意味だそうです。日本語では、反復常同行動と訳します。元々はコカインやアンフェタミン、いわゆる覚醒剤をやっている人が、他人から見て、やらなくていいようなことに没頭することをパンディングと呼んだそうです。コカインやアンフェタミンは、脳内のドパミンの放出を増やす薬です。覚醒剤と同じ現象がパーキンソン病の治療薬でも起こるということが分かってきて、問題になっています。他人から見て、何も今やる必要がないことに没頭してしまう。その結果、本当に必要なこと、例えば、食事や、睡眠、排泄まで我慢して、それをやり続けます。草取りやガーデニング、家のリフォームやタンスの整理、手芸や日曜大工、くだらない物の収集、若い年齢層ですと、夜中ネットサーフィンをして眠らないなどです。

さらに、もっとドパミン受容体を刺激して欲しくなり、パーキンソン病治療薬に対する依存症を起こすこともあります。主治医の指示を守らずに、どんどんお薬を飲んでしまう状態です。主治医がストップを掛けると、余所の医者から薬を貰おうとします。これをドパミン調整異常障害と呼びます。薬を過剰に服薬しては衝動制御障害や反復常同行動を起こし、薬が切れると不安が強まりパニック障害を起こします。男性、発症年齢が若い、レボドパの服薬を自己調整している人でリスクが高いと言われています。欲しくなるお薬は即効性のレボドパです。薬が切れたときに自己注射するアポモルフィンというドパミンアゴニストも対象薬になると言われています。アポモルフィンは日本でも来年あたり発売になるので、依存症にならないように注意しましょう。

■質問7

患者さんのご家族からの質問です。お母さんは、発症してから、12年です。気分のむらが大きく、同じ動作、物や金の出し入れなどを繰り返すようになりました。家族は、どう対処したらいいのでしょうか。

反復常同行動なのか、衝動制御障害なのか判りませんが、おそらくパーキンソン病の治療薬による脱抑制行為だと思います。内服薬に問題がありそうです。家族の対応としては、主治医に問題行動が起きていることを伝えることだと思います。患者さんが異常行動を主治医に訴えることは、まずありません。患者さんは、異常とは思っていないので、それで困ることは無いのです。困るのはご家族です。ご家族が主治医に伝えないと、主治医は事態を把握できず、処方を見直すことが出来ません。



7. パーキンソン病における幻覚や妄想について

次は幻覚と妄想の問題です。パーキンソン病では幻視が多いです。夕方から夜間、現実の物が見えにくくなるとしばしば経験されます。白内障などがあると、昼間でも見えることがあります。虫や、ゴミが見えることが多いですが、人間が見えると妄想に発展しやすくなります。幻聴は比較的少ないですが、「玄関に誰かが来ている気配を感じるのを見てきて欲しい」と言うことがあります。中には本当の幻聴のこともあります。その内容は、誰かが自分の悪口を言っているなど、被害妄想的なものが多いのが特徴です。妄想はネガティブな内容が多くて、誰かが家の財産を狙っているとか、あるいは、配偶者が浮気をしているという妄想も多いです。先程お話ししたように、ドパミンはもともと生殖行動に強く関係している物質です。自分が動けないときに、奥さんが買い物に行くと、外で逢い引きをしているんじゃないかと邪推します。まあ、80歳にもなって、逢い引きなんかする訳ないと思いますけれど-----。

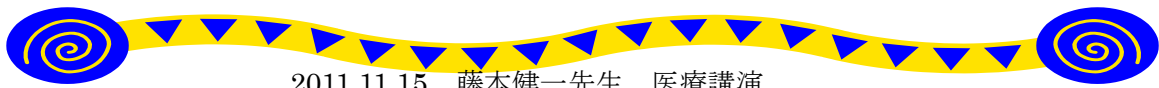
■質問8

患者さんからの質問です。最近、急に眼の調子が悪くなりました。視力も落ち、動いていない、ちょっとしたものが動いているように見えます。眼科も受診していますが、パーキンソン病のせいなのか、薬の副作用のためなのかを教えてください。

まず、眼科の病気ではないのは確かです。しかし、これがお薬のせいなのか、パーキンソン病そのもののせいなのかを決めるのは、実は、なかなか難しいことです。図3に脳内の主なドパミン細胞を示します。パーキンソン病では、①の黒質から線条体に行く運動系のドパミンが減ります。しかし、同じ中脳の②腹側被蓋野から前頭葉、あるいは、③側坐核に行く系は、思考や感情に関係しています。④は吐き気の中樞です。パーキンソン病で①のドパミンが減ったのでお薬で補うと、②や③も刺激され、無い物が見えたり、無い感情が湧き起こったりして、幻覚や妄想が出現します。

また、最初にパーキンソン病では中脳黒質のドパミン細胞にレビー小体が溜まるとお話ししました。これが脳全体に広がると、レビー小体型認知症という病気になります。レビー小体型認知症は、認知症の約10%を占めると言われています。鮮やかな幻視、意欲の低下、意識レベルの変動、パーキンソン症状が特徴です。レビー小体型認知症では、後頭葉の血流が低下しています。血流が低下するというのは、細胞が働いていないということです。後頭葉は視覚野あるいは視覚連合野で、見た物の情報を処理する所なので、幻覚が出現すると考えられています。パーキンソン病の患者さんも、進行すると徐々にレビー小体が広く出現するようになり、レビー小体型認知症に近い状態になることがあります。そうすると鮮やかな幻視が出現します。

ということで、「幻視の理由は薬剤なのですか、それとも、パーキンソン病なのですか」という質問の答えは、両方の可能性があり難しいのです。ある1カ月に私の外来を受診したパーキンソン病の患者さん212人に、幻覚や妄想について尋ねました。



過去に経験した人を含みますが、幻視を信じているか妄想がある人が39人、幻視はあるが本物でないのが分かっている人が29人でした。年齢を5歳刻みで分類すると、70歳を超えると約40%の患者さんが、幻覚か妄想を経験しているのが判りました。すなわちパーキンソン病の患者さんは、高齢になるとかなり高頻度に、幻覚や妄想を経験するという事です。

8. エフピーとコムタンについて

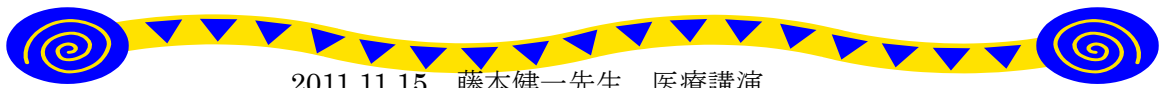
続いて、エフピーとコムタンのお話にいきたいと思います。これらは、レボドパの補助薬と言われているお薬です。図1を見て下さい。血管内でレボドパがCOMTによって分解されると、3-O-メチルドパになってしまい、吸収できなくなります。また、線条体で分泌されたドパミンは、MAO-BあるいはCOMTによって分解されて、ホモバニリン酸になって尿中に捨てられます。末梢性COMT阻害薬のコムタンはレボドパが血液中で分解されるのを防ぎ、レボドパを脳内に入りやすくします。一方エフピーは脳内のMAO-Bを阻害して、線条体で分泌されたドパミンが分解されるのを抑制し、効果時間を延ばします。

エフピーの利点は1日1回で効果が持続する点です。しかしドパミンのピークの濃度を上昇させるため、ジスキネジアを伴う患者さんには向きません。また、幻覚や妄想を誘発することもあるので、注意が必要です。コムタンは脳内ドパミンのピークを上げずに作用時間を延ばすのが利点です。ジスキネジアは起きにくく、幻覚や妄想も誘発しにくいですが、ただし作用が短いので、レボドパを服薬するたびに同時に服薬する必要があります。また、効果のある人とない人の差が大きく、個人差の大きなお薬です。これは元々COMTという酵素がたくさんある人もあまり無い人もいて、コムタンはCOMTが多い人にしか効かないためです。コムタンによるレボドパの効果延長効果は、1回あたり30分程度のことが多いため、1日3回ではオフの解消にならず、1日数回の服薬が必要です。ただし、コムタンの服薬回数が増えると、夕方ドパミンの濃度が上昇してジスキネジアが出現することがあります。それから、コムタンの副作用で便秘の悪化が知られています。パーキンソン病では元々便秘の人が多いため、注意が必要です。

■質問9

患者さんからの質問です。昭和60年発症。最初の症状は手の指の震えでした。途中で圧迫骨折のため、背骨を2つ潰しました。最近はオフの症状がひどく、突然ガックンと首が垂れてしまいます。薬を替えましたが、症状は変わりません。

まず、お薬の中にナウゼリンがあります。これは、吐き気止めです。先ほど④吐き気の受容体はドパミン受容体とお話ししましたが、ナウゼリンはドパミン受容体を遮断するお薬です。あまり脳には入らないので、薬剤性パーキンソンニズムの心配は少



ないと言われていたますが、長期服薬により、パーキンソン症状を悪化させる可能性もあります。今、吐き気が無ければ、ナウゼリンは止めたほうがよいでしょう。胃腸の動きをよくして、ネオドパストンの吸収を改善するという説もありますが、短期的には良くても、長期的にはどうかなと私は思っています。

この方は、ネオドパストン 3錠、エフピーも 3錠、シンメトレルも 3錠と、お薬が全て 1日 3錠なのです。昭和 60 年発症ですから、20 年経過しています。多分自分の脳で作るドパミンはかなり少ないので、1日 3回のレボドパではオフが出て当然だと思います。突然首がガクンと垂れるのは、オフということでしょう。まず、ネオドパストン 3錠を 5~6錠に増やして、5~6回に分けて服薬することをお勧めします。レボドパの作用は 2~3 時間ですから、1日 3回の呪縛に囚われず、服薬回数を増やすことを考えましょう。

■質問 10

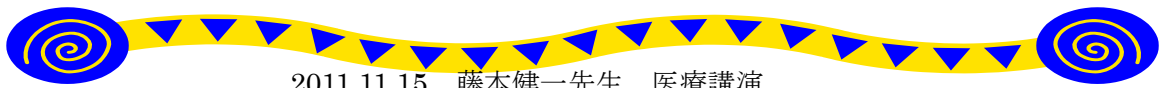
次の患者さんからの質問です。70 歳の女性で、発症して 7 年です。ネオドパゾール 6錠とセロクエル 1錠で、悪いながらも安定しています。もう少しネオドパゾールなどを増やして、動きを良くしたいのですが、昔、幻覚が出て困ったので心配です。

以前、幻覚が出たときは、ネオドパゾールが 3錠、ビ・シフロールが 4錠、エフピーが 1錠だったのです。ビ・シフロールもエフピーも幻覚を出しやすいお薬です。それを止めてネオドパゾール 6錠にしたのは良い選択です。

一方、セロクエルはドパミン受容体の遮断薬です。パーキンソン病治療薬の逆の薬ということになります。幻覚を抑えるために服薬したのでしょうか。ただし、セロクエルの副作用は薬剤性パーキンソンニズムです。動きを良くしたいのなら、ドパミンの補充を増やすより、まず、セロクエルを止めて、ドパミンが受容体に結合するのを邪魔させないことが先決ですね。パーキンソン病治療ガイドラインには、幻覚にはセロクエルを使えと書いてあります。短期的にセロクエルを使うのは良いのですが、飲み続けると薬剤性パーキンソンニズムが起こる可能性があります。パーキンソン症状が悪化したとき、それがパーキンソン病の悪化なのか、セロクエルの副作用なのか分からなくなるので、私は長く服薬してはいけない薬の代表に挙げています。3 カ月以上は飲み続けられないほうが良いでしょう。残念ながらパーキンソン病治療ガイドラインには短期的なことしか書いてないため、幻覚が消失してからも処方され続けることがよくあります。この患者さんに関しては、まず、セロクエルを止めましょう。それでも症状が改善しないときは、ネオドパゾールを増やすのが一番安全です。これ以上服薬回数を増やしたくなければ、コムタンを追加するという選択も有りだと思います。

■質問 11

次の患者さんは、パーキンソン病を発症してから 8 年、80 歳の女性です。服薬はマドパーが 3錠、ビ・シフロール 2錠です。お薬を増やしたいと思い、コムタンを主



治医にお願いしようと思いますが、いかがでしょうか。

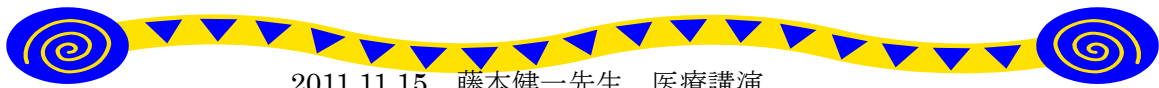
良いかもしれませんが、まず、服薬回数を5回に増やしたらどうですか？ コムタンは便秘を起こす可能性があるのも、それが心配です。また、他に鬱病の合併があり、デパケン3錠、眠剤として、ハルシオン、メルドレン、そして、ジプレキサザイデイスを服薬されています。

まず、デパケンは抗てんかん薬です。躁うつ病の治療、特に躁状態の予防に使われますが、副作用に薬剤性パーキンソニズムがあります。服薬期間が1~2年と長くなると、急にパーキンソン症状が悪化することがあります。ひょっとすると精神科の先生はご存じないかもしれません。デパケンはパーキンソン病では出来るだけ使わない方が良いお薬になります。そして、ジプレキサザイデイス錠。これは一般名がオランザピンと言う薬で、セロクエルと同じくドパミン受容体の遮断薬です。セロクエル以上に薬剤性パーキンソニズムを起こし易いので、パーキンソン病治療ガイドラインでも使わないよう勧告されています。ドパミン受容体遮断薬を服薬するという事は、ドパミン受容体に蓋をしてドパミンが結合できなくすることですから、いくらドパミン補充薬を増やしても効果は期待できません。パーキンソン病のお薬を追加するよりも、パーキンソン病を悪化させるお薬を止めるのが先決でしょう。ドパミン受容体遮断薬は、精神科以外にも消化器内科などの先生が処方する場合がありますので、注意が必要です。

9. パーキンソン病の手術治療

手術のお話をしたいと思います。実は、パーキンソン病の最初の治療法はお薬ではなくて手術でした。1947年に淡蒼球凝固手術が始まっています。当時、まだレボドパはありませんでしたので、1950年代は手術の世紀だと言われていました。たくさんの方が手術を受けました。当時はまだMRIもCTもないですから、現在と比べると手術はとても危なかったのですが、お薬も無く、5年で寝たきりになる病気だったので、患者さんはいくつか手術を受けて生き延びようとした訳です。1969年までに世界中で3万7千人が手術を受けたという記録が残っています。

ところが、1969年にレボドパが使えるようになりますと、手術を受ける人は激減しました。しかし、レボドパも万能ではなく、長期服薬による運動合併症や、幻覚・妄想が出るということで、1980年代になると後腹側淡蒼球凝固術という、ジスキネジアに対する手術がリバイバルしました。さらに1990年代になると脳深部刺激が開発され、わが国でも2000年の4月から保険適用になりました。脳深部刺激というのは、従来から行われていた、脳に細い針を刺入して、先端の温度を高くして熱凝固してターゲットを破壊する凝固手術とは異なり、脳の深部に刺激電極を留置して、通常前胸部に植え込む刺激装置により、持続的に高頻度刺激します。手術のターゲットになるのは、視床、淡蒼球、視床下核という脳の深い所にある構造体です。それぞれの場所

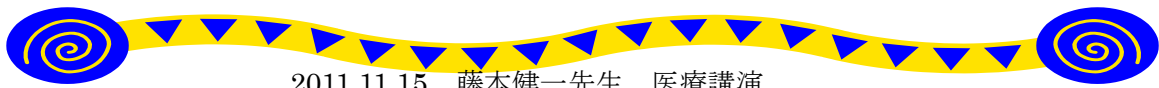


によって、どういう症状に効果があるのかは、少しずつ違います。脳深部刺激では、視床下核をターゲットにすることが多く、わが国における約9割は、視床下核に電極を挿入しています。

1例をご紹介します。現在45歳のこの女性は、32歳の時にパーキンソン病を発病しました。39歳でウェアリング・オフ、40歳でジスキネジアが出てきました。44歳のときには激しいジスキネジアのため、半年で体重が8kgも減少しました。激しいジスキネジアか、オフで完全に動けないかのどちらかで、丁度良いときがありません。止むを得ず2002年に両側の視床下核の脳深部刺激を開始しました。手術する前は、イーシードパールを1回0.5錠で1日6回、カバサール(1mg)4錠、ペルマックス(50 μ g)6錠、エフピー4錠、シンメトレル3錠を服薬していましたが、術後は全ての薬を止めることができました。お薬全く飲んでいないので、刺激装置のスイッチは常に入れたままですが、NHKの『今日の健康』という番組に出てくれるということで、外来でスイッチを切ってみました。全然動けなくなります。テレビのリモコンのような装置を、前胸部に植え込んだ刺激装置に向け、スイッチを入れます。スイッチを入れると、だんだん効果が出てきます。2~3分も経つと、動きが力強くなるのがわかります。本人は「ロボットになったみたいな気持ちだ」と言いますが、確かにスイッチを入れると動けるのは不思議です。スイッチが入ると仮面様だった顔もにこやかになり、オフでは出来なかった片足足踏みができるようになります。歩行はスムーズで、本当にパーキンソン病なのかと思うほど自然です。ただし、会話だけは良くはなりませんでした。もともと小声でぼそぼそ話していましたが、そのままでした。

10. 手術はなぜ効くのか？

ここは少し難しい話になります。脳の奥深いところに、大脳基底核という神経細胞の集団があります。ここではグルタミン酸という興奮性の神経伝達物質と、GABAという抑制性の神経伝達物質が、複雑な神経ネットワークを作っています(図4)。実は私は、1980年代の後半、米国に留学中に、この回路網の研究をしていました。中脳の黒質にあるドパミン細胞は、線条体に突起を伸ばして、線条体でドパミンを放出しますが、ドパミンは興奮性なのか抑制性なのか、1980年代には判りませんでした。実験をすると、両方の結果が出るのです。なぜかと言うと、線条体から淡蒼球内節に連絡する直接路には興奮を、線条体から淡蒼球外節を経て視床下核に連絡する間接路には抑制を与えていたのです。1990年にそれが解明され、この回路図が完成しました。パーキンソン病ではドパミンが減少し、興奮と抑制のバランスが崩れて、視床下核は過剰興奮します。その結果、最終的に大脳皮質への興奮性の入力が減って、動きが遅くなるのです。さて、手術で視床下核に電極を挿入し、高頻度刺激すると、視床下核の活動は抑制されます。その結果、興奮と抑制のバランスが元に戻り、大脳皮質の活動は元にもどります。



11. 手術と精神症状

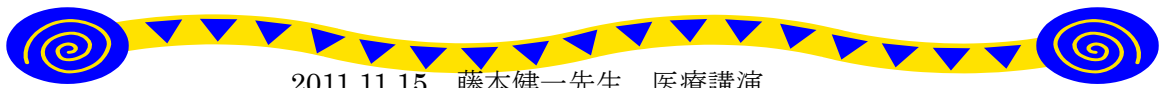
さて、もう1例、67歳の患者さんをご紹介します。46歳のときに右手の震えで発症し、その後いろいろなお薬を使いましたが、66歳のときに幻覚・妄想が出現しました。薬の量が増えると、幻覚・妄想は出やすくなります。そこで、お薬を減らしたところ、幻覚・妄想は良くなったのですが、動きが悪くなりました。この方は、我々が手術をした中で、術前のオンの歩行がいちばん悪かった方です。それでも何とか独りで歩いています。歩けなくなってから手術をしても、決して歩けるようにはなりません。骨や関節がだめになってしまうと、いくら脳から運動命令が出るようになっても手遅れです。手術にはタイミングがあるということです。

術後は術前と比べて、動きが良くなっています。右手の震えは完全に消えています。脳内の刺激点を少し浅い所にすると、手の震えは取れるのですが、足の動きがだめになります。視床下核の中でも、場所によってどこに効くのが少しずつ違います。この患者さんは、手の振るえはご飯を食べるときは止まるので、我慢できる。足の動きを良くして欲しいとのご希望でした。そこで、足の領域を中心に刺激しています。実は、この方の刺激装置の電池が最近切れて、動けなくなりました。電池を交換したところ、また元気に歩き出しました。術後10年、パーキンソン病を発症して30年経過しますが、徹底的に治療すれば、30年経っても歩ける出来る時代が来たのです。

さて、視床下核の脳深部刺激の前後で、幻覚や妄想はどうなのでしょう。私たちの施設で両側視床下核の脳深部刺激を施行した患者さん、最初の51例に関するデータです。術前に悪性の幻覚か妄想があった人が10人、良性の幻視のみ認められた人が10人でした。それが、術後不幸にして1人で妄想、2人で良性の幻視が残りましたが、多くの患者さんは幻覚や妄想から解放されました。理由は脳深部刺激によって、内服薬を減らすことができたからです。レビー小体が広がっていて、元々幻覚を伴う人はだめですが、薬剤性の幻覚や妄想であれば、脳深部刺激によって運動系だけを刺激し、内服薬を減らすことで良くすることが可能です。

その一方で、厄介なのは脱抑制状態です。1例を示します。患者さんは50歳の女性です。37歳で発症。最初は、名医を訪ねて東京の病院に行っていたのですが、45歳のときにウエアリング・オフとジスキネジアが強くなって戻ってきました。いろいろ薬を調節しましたが、薬でのコントロールは困難と判断し、47歳の時に両側の視床下核の脳深部刺激を開始しました。動きは非常に良くなりました。運動症状は薬が要らないくらい良くなったのですが、本人は「心が寂しい」と言います。で「薬が欲しい」と言っているのです。私は、必要はないと言って、拒否しました。そうしたら、また東京の名医のところに戻って行きました。

しばらくして、刺激装置の電圧を調整して欲しいと、患者さんがやってきました。車椅子で診察室に入り、「もう全然動けないの」と言います。この日は、電圧調子のために、朝から薬を飲んでいません。午後の4時位です。ところが、おだてると結構歩けます。「怖い、怖い」と言うのですが、薬が欲しいからそう言っているのです、実

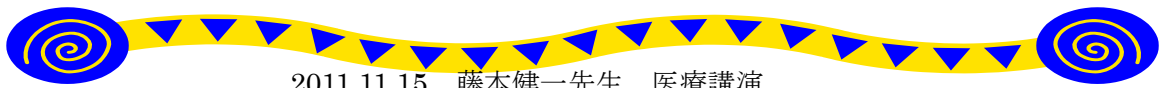


は、運動症状はそんなに悪くありません。おだてるとスキップも出来ます。この患者さんは、術前は大量のドパミンを補っていたので、精神系のドパミン受容体も強い刺激を受けていました。手術に成功して薬が必要なくなると、精神系のドパミン受容体に対する刺激が不足し、物足りないと感じるのです。それで、またドパミン補充薬を飲み始めるのです。先ほどお話した「ドパミン調整異常症候群」です。レボドパに対する依存症です。薬が切れると不安になり、パニック障害を起こして絶叫します。「オフになると薬も飲めないから、常にそばに誰かがいて欲しい」と言います。ご主人は非常に優しい方で、会社を退職して介護に専念しています。ご主人に、「とにかくレボドパから離脱させないとだめだ」と言っても、奥さんが「薬をくれ」と言うと、どこからか薬を手に入れてきて、与えてしまいます。「犬の躑と 同じだ、ワンワン吠えるからといって、餌をやったら、吠えればもらえると思ってますます吠えますよ」と言ったら、「それは、まずいなァ～。うちでは犬の躑でも失敗していますから」と言います。まあ、そういう問題ではないと思いますが-----。ある日、ご主人は意を決して、レボドパを渡さなかった。そうしたら患者さんが、カッターナイフでリストカットをしたと、今度はご主人がパニック状態です。結局、入院していただいて、8ヶ月かけてレボドパから離脱させました。現在はどんな状態かというと、指示されれば動くが、全く意欲がなくて自ら動こうとしない状態です。ドパミンが切れると、心の動きも止まってしまうのですね。

視床下核の脳深部刺激は、確かに運動症状を良くする。しかし、社会生活はそれほど良くしないかもしれない。フランスのパリのグループが、自分達が両側視床下核の脳深部刺激を行った29例について、術前と術後を比べたところ、仕事や夫婦関係は良くなった人より悪くなった人が多かったと言っています。術前に結婚していた24組みのうち、17組みが離婚の危機にあったと言います。大統領も離婚・再婚するフランスですから、離婚は簡単なのかもしれませんが-----。視床下核は脳に抑制をかけています。脳深部刺激でその抑制を取ると、動きが良くなります。視床下核はおそらく精神系にも抑制をかけています。人間は子供の時はわがままですが、だんだん成長するに連れて、我慢を覚えて協調的になりますよね。ところが視床下核の脳深部刺激で精神系にまで影響が及ぶと、その抑制が取れて元に戻ってしまいます。結婚している方は、夫婦生活は我慢の連続であることはお分かりだと思いますが、お互いに一切我慢しなかったら、生活は成り立ちません。私たちのところで、視床下核の脳深部刺激を受けた方は100人くらいになります。今のところ離婚された方はおりませんが、それに近い状態の方がいるのは事実です。それから、フランスからの報告でな、動きが良くなったにも関わらず、専門職についていた16例のうち、仕事に復帰できたのは9例だけでした。専門的な仕事というのも、ある程度我慢しなければいけないところがあるのだと思います。

■質問12

質問です。視床下核の脳深部刺激の手術を受けて、何年かになります。動きが改善



したことにより、心が不安定で、喧嘩が絶えません。人格がこうも変わるのかと思いますと、少し切ない思いです。主人にはこの質問を書いたことは内緒です。

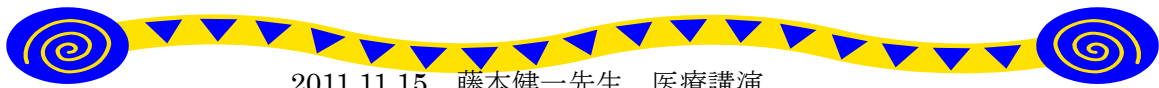
こういうことは、よく起こる現象です。ですから、手術をする前に、覚悟を決める必要があります。脳深部刺激を開始して、脱抑制状態になった患者さんのご家族から、「とにかく刺激を止めて欲しいと」という依頼を受けることがあります。しかし、患者さんは絶対に刺激を止めさせてくれません。刺激のお陰で動けるのですから。動いてやりたい放題にするので、周囲は非常に困るといことが起こり得ます。

12. パーキンソン病の遺伝子治療

遺伝子治療についてのご質問がありましたので、ちょっとだけお話しします。遺伝子を導入して、病気を治そうというのは、DNA上の遺伝情報の異常が分かっている病気で、その異常を修復する治療として始まりました。しかし、若年性の特殊なタイプを除くと、パーキンソン病では特定の遺伝子異常が見つかりません。では、どうするのというと、導入した遺伝子が作る蛋白質の生理的な作用を利用することになります。例えば、パーキンソン病では、黒質から線条体に突起を伸ばすドパミン細胞が無くなるわけですが、その細胞を再生するのではなく、線条体の細胞にドパミンを作る酵素の遺伝子を入れて、線条体でドパミンを作らせます。細胞の中に遺伝子を入れるのは、実験室ですと、物理的に細胞膜に穴を開けて入れることもできます、しかし、脳の中では無理です。そこで、ウィルスが細胞に感染する性質を利用します。いわゆるウィルス・ベクターです。ベクターとは運び屋という意味です。ウィルスに遺伝子を結合させ、そのウィルス・ベクターを使って遺伝子を細胞の中に入れます。それに適したものとして、アデノ随伴ウィルス・ベクターやレンチウィルス・ベクターが開発されました。

現在、パーキンソン病に関して、世界中で4種類の遺伝子導入の臨床研究が行われています。まず、新薬が発売されるまでの経過を簡単にお話しします。最初に、動物を使った前臨床試験をして、お薬として使えそうな物質を見つけます。次に健康人を使った安全性試験を行います。これを第1相臨床試験と言います。安全性が確認されると、今度は患者さんを対象として、治療に適切な用量を決める試験、すなわち第2相臨床試験を行います。最終的には既存薬、あるいは偽薬と比較する第3相臨床試験を経て、ようやく新薬が生まれます。現在、パーキンソン病の遺伝子治療は、第2相臨床試験が終了したのがあります。

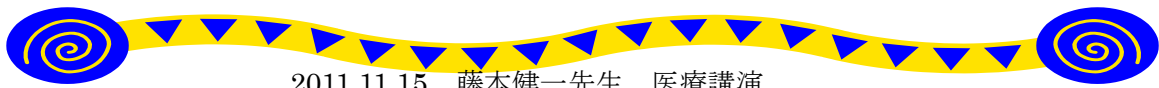
一つ目は、GAD 遺伝子を視床下核に導入し、視床下核の活動を抑制する方法です。脳深部刺激では、視床下核に電極を挿入し、高頻度刺激することで視床下核の活動を抑制しました。GAD 遺伝子は、抑制性の神経伝達物質の GABA を合成する酵素の遺伝子です。GABA によって視床下核の活動を抑制するのが、この遺伝子治療の目的です。2003年に、ニューヨークのコーネル大学で第1相試験が始まりました。12例の



患者さんの片側の視床下核にアデノ随伴ウィルスベクターを用いて、GAD 遺伝子を入れたのです。その結果、安全であることは分かりましたが、パーキンソン症状は良くなりませんでした。遺伝子導入したのが片側だったからだろうと言われていました。そこで、2008 年から、今度は施設を 7 つに増やして、45 例について両側の視床下核に GAD 遺伝子を導入しました。6 カ月後、パーキンソン症状が少し改善していました。現在、第 3 相試験に向けて準備が進んでいます。

二つ目が、線条体に神経栄養因子を入れる方法です。神経細胞が生存するためには、微量なタンパク質である神経栄養因子が必要です。これが枯渇すると、神経細胞に勢いがなくなり、細胞死が起こります。そこでドパミン細胞に対する神経栄養因子を、アデノ随伴ウィルスベクターを使って線条体に導入し、黒質から線条体に突起を伸ばしているドパミン細胞を蘇らせるのが目的です。あるいは、蘇らないまでも、細胞死が止められれば良いのです。2005 年に、ユニバーシティー・オブ・カリフォルニア・サンフランシスコ校とシカゴのラッシュ大学で第 1 相試験が開始されました。12 例の患者さんの両側の被殻（線条体の一部です）に神経栄養因子のニューロトリンを導入しました。そうしたら、症状がすごく良くなったというのです。で、これはすごいぞということになりました。2007 年から、症例数を 58 例に増やして、第 2 相試験が行われました。58 例を 2 群に分けて、実際にニューロトリン遺伝子を導入した人と、手術だけして遺伝子を導入しなかった人を比べる試験です。治療して 1 年後、遺伝子導入を受けた人も受けなかった人も、とても良くなったというのです。つまり、偽物でも、症状が良くなるという結果でした。ドパミンは脳内の報酬系でも使われる神経伝達物質です。おだてられると、それだけで放出が増える傾向があります。実際には遺伝子を導入しなくても、「遺伝子導入してもらった」と考えるだけで、ドパミンの放出が増えて動きがよくなったのでしょ。

三つ目、我々が取り組んでいるのが、線条体にドパミンを作る酵素の遺伝子を入れる方法です。ドパミンは先程お話したようにチロシン水酸化酵素、ドーパ脱炭酸酵素、そして、チロシン水酸化酵素の補酵素であるバイオプテリンを作る GCH というこの 3 つの酵素によって合成されます。3 つの酵素を同時に導入すると、自動的にドパミンができますが、大量にできるとジスキネジアが誘発されることが危惧されます。そこで最初はドーパ脱炭酸酵素の遺伝子だけを導入することにしました。実際には、脳深部刺激と同じように、頭蓋骨に小さな穴を開け、ここから両側の被殻に、アデノ随伴ウィルスベクターに結合した遺伝子を注入します。全体に広がるように、片側の被殻の 2 ヶ所に、それぞれ 50 分かけて注入しますので、4 ヶ所で約 4 時間かかります。最初の治療は、2007 年の 5 月にはじまり、取りあえず国の認可の得られた 6 例が終了しました。遺伝子導入後 3 年までの経過では、治療後 6 ヶ月、12 ヶ月と少しずつ症状が良くなっています。しかし 2 年経過すると、再び症状が悪化する症例が出てきました。1 例は意欲の低下が目立ち、レビー小体型認知症的になりました。もう 1 例はドパミン調整異常症候群になり、薬をどんどん服薬して脱抑制行為を繰り返しました。やむを得ず、ドパミン受容体を遮断薬するセロクエルを使って、気持ちを落ち着



かせました。当然、薬剤性パーキンソニズムが起こります。つまり、遺伝子治療も万能の治療法ではありません。遺伝子治療をしたからといって、病気が完全に治る訳ではありません。パーキンソン病の歴史を思い返してください。我々は次々に新しい発見をし、治療法は進歩してきました。その結果、動きは良くなりましたが、さまざまな精神的な問題が出てきました。夫婦喧嘩が絶えなくなったなんていうのも、その一つです。遺伝子治療も1つの治療手段ではありますが、全てを解決する治療法ではありません。これは最初にお見せしたフロオロメタタイロシンのPETです。赤みがなかった被殻に遺伝子を導入すると、再び赤いところが見えるようになります。これは被殻の中にドーパ脱炭酸酵素の活性が蘇ったことを示しています。

■質問 1 3

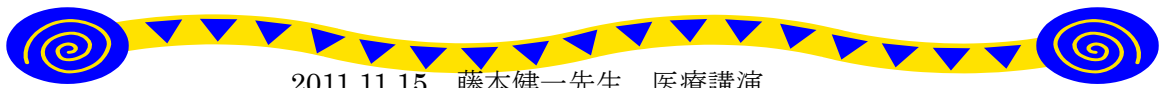
遺伝子治療に使われる遺伝子を入れた細胞は、自己増殖はしないとのことですが、細胞の寿命はあるのでしょうか。そして、自己増殖しないというのは、癌化しないという保証なののでしょうか。それから、移植が安定すると、効果は一様でしょうか、それとも、個人個人違いがありますか。

遺伝子は、被殻にある自分の細胞の中に導入されます。その細胞の寿命は、被殻の細胞のもともとの寿命と同じだと思います。それから、自己増殖しないというのは、細胞ではなく、ウィルス・ベクターが自己増殖しないということです。ウィルス・ベクターが自己増殖しないというのは、癌化しないための最低条件ですね。効果に関しては、お示したように、運動症状はどの患者さんでも、ある程度良くなるのですが、そのほかの症状は個人差が大きいと思います。ジェームス・パーキンソンが、この病気を報告してもうすぐ200年になります。治療に関して、最も大きな発見はレボドパだったと思います。その後、ドパミンアゴニストや脳深部刺激が開発されました。もうすぐ遺伝子治療も可能になるでしょうが、これも最後の切り札ではなくて、1つの選択肢です。では、話題のES細胞やiPS細胞の移植ですが、あっ質問がありました。

■質問 1 4

ES細胞やiPS細胞の移植は、いつ出来るようになるのですか？

新薬の開発のところでお話したように、まず、動物を使った前臨床試験が必要です。最初はネズミで実験し、最終的にはサルで確認する必要があります。ES細胞やiPS細胞の移植は、まだネズミを使った実験も成功していません。遺伝子導入では、我々がサルでの前臨床試験をしたのは1990年代の後半です。それでようやく2007年に臨床試験に漕ぎつけました。ということは、動物での安全性が確認されて、ES細胞やiPS細胞の移植の臨床試験が出来るのは、どう考えても今から10年以上先、健康保険が通り、皆さんが自由に移植を受けられるのは、まだまだ遠い未来の話と考えた方が良さそうです。



13. パーキンソン病と姿勢異常

質問が多くあった姿勢の異常の件です。パーキンソン病ではしばしば異常姿勢を経験します。その結果、バランスを崩して転んで骨折する、腰痛や背部痛がでる、肺活量が減る、腹圧が上がって逆流性食道炎が起こる、便秘になる、頻尿になる、さらに足の静脈環流が悪くなり足がむくむ、下肢に静脈瘤ができるなど、様々な合併症につながります。姿勢異常の原因は様々ですが、その一部に薬に関係した姿勢異常があります。私が経験した中には、カバサルを増量したところ、急に首下がりが出現、服薬を中止したところ2週間で元に戻った例、ペルマックスをビ・シフロールに変更したところ、急に首下がりが出現、ペルマックスに戻したら首下がりも良くなった例、カバサルをレキップに替えたら、急に体が傾いて痛くなり、レキップを止めたら真っ直ぐに戻った例などがあります。このように、お薬を開始する、あるいは増量することで、急に姿勢異常が起こることがあるようなので、厚生労働省の研究班で、そのような事例がどの位あるのか調査しました。まず、1次調査で全国の医療機関にアンケート用紙を送りました。回答率が22,6パーセントで、ちょっと悪かったのですが、283の施設から回答がありました。そのうち、薬による姿勢異常に該当する患者さんがいるという回答は、59施設でした。2次調査では、各症例を細かく検討しました。その結果、135例が薬剤性の姿勢異常の可能性が高いということになりました。対象施設で診療を受けたパーキンソン病の患者さんは6,482例でしたので、2.08パーセントに薬剤性の姿勢異常を認めたこととなります。原因となった薬は、ほとんどがドパミンアゴニストでした。ビ・シフロールが最も多く、ついでレキップ、ペルマックス、カバサルです。ビ・シフロールは最も多く使われているので、頻度が多いのだと思います。したがって、どの薬に多いとは言えませんが、ドパミンアゴニストの服薬開始によって、急激に姿勢異常が起こり、止めると元に戻ることがあるのは確かなようです。皆さんも、急に姿勢が悪くなったときは、お薬の変更や増量をしていないか、確認してください。

■質問15

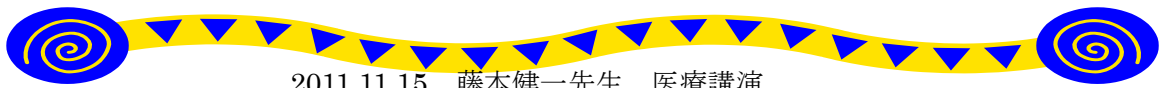
患者さんからの質問です。骨粗鬆による圧迫骨折と、パーキンソン病による腰曲がりが出て、痛みが強くて困っています。リハビリも圧迫骨折が怖いので、休んでいます。何とかして腰曲がりを治したいです。

■質問16

次の方、腰曲がり腰痛に悩まされております。これさえ改善すれば、もっと積極的な生活ができると思います。

■質問17

椅子に座っていても、急に体が右に傾くようになりました。体が右に傾くので、右手でいつも体を支えています。右肩が痛く、腰も痛いです。少しでも良い状態にでき

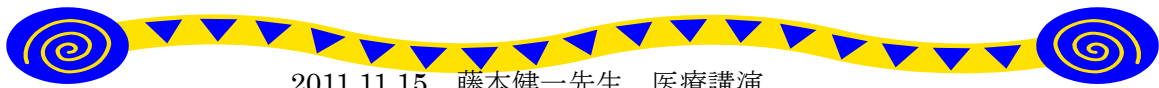


ないでしょうか

■質問 18

発症後 12 年になる 81 歳の方からのご質問です。腰掛けた時に体が右側に倒れます。右側を支える介護用具を使い、バスタオルを巻いたものを挟んでいます。この状態は治らないのでしょうか。

腰曲がりや側屈に関する質問は多いですね。対策は少しずつ運動をすることです。私がお勧めしている運動は、①仰向けに寝てお尻を持ち上げ、腹筋と背筋を鍛えます。お尻を挙げた状態で 3~5 秒間保持するのがコツです。②仰向けに寝て、空中自転車こぎをします。腹筋の運動になり、腸も動くので、便秘にも効果があります。③重要なのは次の 4 番ですが、いきなりやると、ぎっくり腰になるので、まず仰向けに寝て肩を固定し、両膝を揃えて左右に動かして腰のストレッチをします。④次に腹這いになって、手を後ろに組んで、状態を反らして背筋を鍛えます。④ができれば、最初は ⑤四つん這いになり、背中を反らして天井を見る運動から始めて下さい。そしてもう一つ、安全に立っていることが出来る方は、⑥壁に向かって立ち、手を高く伸ばし、お腹を壁に付けるようにします(図 5)。この動作を 3 回するだけです。一度にたくさんやらないのがコツですね。①~④(⑤)は全部まとめて、どんなに長くても 3 分以上はやらないこと。長くやると痛みが出て、長続きしなくなります。ただし、1 回あたり 1~2 分でよいから 1 日に 3 回はやって欲しいですね。食後はやる気が出ないことが多いので、毎食前がお勧めです。⑥の運動は、トイレから出たら毎回やるというですよ。壁に 3 回お腹を付けるだけです。運動にかかるのは 10 秒位でしょう。手を洗ったら必ず⑥の運動をする習慣をつけると良いと思います。運動の詳細については、マックスの第 37 号に載っていますので、参考にしてください。なお、⑥の運動は転倒のリスクがありますので、マックスには書きませんでした。姿勢反射障害のある方は注意して実施してください。(※マックスは、ペルマックスの発売元だった、イーライリリー社が作成し、担当医を通して患者さんに配布していた、パーキンソン病の情報誌です。その後ペルマックスの発売元が協和発酵キリンに移管され、マックスも同社に引き継がれました。マックスの第 37 号は最新号なので、かかりつけの先生にお願いすると、入手可能だと思います。) この運動で姿勢が改善した患者さんの例です。71 歳の時にパーキンソン病を発症。79 歳のときに、急に姿勢が悪くなったということで、紹介されてきました。腰痛が強く、3 カ月位の間にとんどん前屈みになって、歩くときは地面を見ながら歩く感じです。仰向けに寝ても、体は真っ直ぐに伸びず、体が硬いため、枕を取っても頭は空中に浮いたままです。我々はエアークッションを呼んでいます。今ご紹介した運動を、自宅でやってもらいました。2 カ月後、姿勢は変わりませんが、仰向けになると頭がベッドに付くようになりました。10 カ月続けて、ようやく腰が伸びてきました。患者さんの話では、最初④はできず、四つん這いになって天井を見る練習をしていました。腹這いになって④ができるようになったら、めきめき姿勢が良くなったそうです。16 カ月後、もうほとんど真っすぐです。



81 歳になりましたが、背筋も伸び、腰痛もなくなって、大変お元気にされています。

最後に、回答が難しい質問を集めました。

■質問 19

呂律が回りにくくなった。言葉に力が入らない。相手に伝わりにくい。リハビリはどうやったらいいでしょう。

リー・シルバーマン法というトレーニング法が開発されています。「彩」の 22 号に会長の野田泰男さんが報告されているので、参考にしてください。指導をするには、資格が必要で、米国で直接訓練を受けてきた有資格者は、国内にはわずかしきかおりません。関東では国立精神・神経医療研究センター病院にご相談ください。4 週間のトレーニングで、発語は著明に改善するようですが、その後もトレーニングを継続しないと、元に戻ってしまうようです。

■質問 20

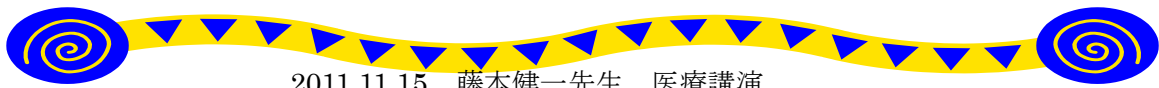
パーキンソン病は便秘が多いと聞いています。良い薬を教えてください。

薬はいろいろありますが、効果は人によって違います。基本は便を軟らかくする酸化マグネシウム系のお薬。水分を含んで腸内で膨れます。同じに十分な水分を摂らないと効果がありません。もう一つは腸粘膜を刺激するセンナ、センノシドやラキソベロンのようなお薬です。保険適用外ですが、ラクツロース（モニラック）が効くこともあります。また、十分な水分補給、野菜類の多い食事、適度な運動、定期的な排便習慣（便意がなくても朝食後トイレに行く）、腹部マッサージ、起床時に冷たい水をコップ 1 杯飲むなど生活を工夫も大切です。それから、パーキンソン病の治療薬の中では抗コリン薬のアーテンと COMT 阻害薬のコムタンは、便秘を悪化させることが多いですから、便秘の原因になっているときは、他の薬で代用できないか、検討する必要があります。

14. 診察ご希望の方は

最後にちょっと宣伝になりますが、私は栃木県の自治医科大学と、赤羽にある東京北社会保険病院で外来診療をしています。東京北社会保険病院は、北赤羽駅から徒歩 5 分、赤羽駅からはシャトルバスが出ています。診療は土曜日の午前中のみです。全て予約制になっていますので、予約センターに電話をして、予約をとってください。「パーキンソン病で、私が直接診ると言っていた」と言えば大丈夫だと思います。なお、ホームページに私の名前は出ていません。患者さんがあまりたくさん来られると対応しきれないので、内緒でやっています（笑）。

もう一つは自治医科大学です。外来は月・水・金ですが、新患は月曜日の午前中の



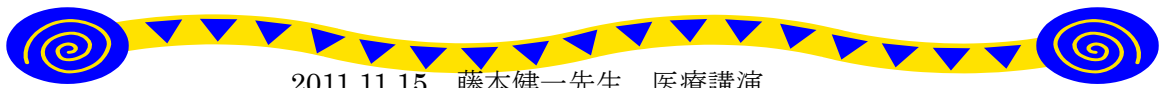
み受け付けています。自治医科大学は JR 宇都宮線で、大宮から約 60 分です。自治医大駅というのがあり、降りると病院が見えます。外来診療とは別に、「パーキンソン病の手術治療に関する説明会」というのを、毎月 1 回、脳外科の先生と一緒に開催しています。今すぐ手術を受けるつもりはないが、どんなことか知りたいという方、あるいは余所の施設で手術を受けるつもりの方でも、参加は自由です。1 時間半ほどかけて、パーキンソン病治療における手術の位置づけ、ビデオで手術の実際を説明、そして手術の前後で症状はどのように変化するかを説明しています。開催予定日は自治医科大学神経内科のホームページでも確認できますし、神経内科の医局に電話でお問い合わせいただいても結構です。説明会の後に診察を希望される方も、先着 2 名に限り受け付けています。電話番号は 0285-58-7352 です。相談してください。

外来診療を希望される時は、現在診ていただいている先生に紹介状を書いていたいただけると良いのですが、紹介状なしでも診察は可能です。その場合は、いつ、どのような症状で発症したのか、薬は効いたのか、現在どのような症状で困っているのか、どんなお薬を服薬しているのか、生活時間と服薬タイミングはどうなのかなど、できるだけ細かい情報を教えていただくと助かります。

それでは、本日の講演がみなさんの生活の一助になることをお祈りし、講演を終了したいと思います。

表 1 パーキンソン病の治療薬一覧

分類	一般名	主要商品名
L-dopa + ドーパ脱炭酸酵素 阻害薬	L-dopa+ 塩酸ベンセラジド	イーシードパール, マドパー, ネオドパゾール
	L-dopa+カルビドパ	メネシット, ネオドパストン
MAO-B 阻害薬	塩酸セレギリン	エフピー
末梢性 COMT 阻害薬	エンタカポン	コムタン
ドパミンアゴニスト (麦角系)	① プロモクリプチン	① パーロデル
	② ペルゴリド	② ペルマックス
	③ カベルゴリン	③ カバサール
ドパミンアゴニスト (非麦角系)	④ タリペキソール	④ ドミン
	⑤ プラミペキソール 上の緩徐放出錠	⑤ ビ・シフロール ミラペックス LA
	⑥ ロピニロール	⑥ レキップ
抗コリン薬	トリヘキシフェニジール	アーテン
塩酸アマンタジン	塩酸アマンタジン	シンメトレル
L-threo-DOPS	ドロキシドパ	ドプス
ゾニサミド	ゾニサミド	トレリーフ



図の説明

図1 ドパミンの代謝と、治療薬の作用部位

黒質にあるドパミン細胞は、線条体に突起を伸ばし、ここでドパミンを放出する。ドパミンの原料はチロシン。チロシン水酸化酵素（TH）でドーパに、ドーパ脱炭酸酵素（DDC）でドパミンになる。分泌されたドパミンはMAOあるいはCOMTにより分解されて、ホモバニリン酸となり尿中に捨てられる。最も強力な治療薬はレボドパである。レボドパは血液や腸管壁にあるDDCやCOMTによって、それぞれドパミンや3-O-メチルドパ（3-OMD）に変換されると、吸収できなくなる。現在多くのレボドパ製剤は、末梢でDDC阻害薬との合剤である。また、近年COMT阻害薬（コムタン）も発売された。MAO-B阻害薬のエフピーは、分泌されたドパミンの分解を抑制して、効果を長くする。ドパミンアゴニストは直接ドパミン受容体に結合して効果を示す。抗コリン薬のアーテンは、線条体内でドパミンとアセチルコリンのバランスを正常化して、特に震えを改善する。アマンタジン（シンメトレル）はドパミンの放出を促進する。ドロキシドパ（ドプス）はドパミンから作られるノルエピネフリンを増やす。

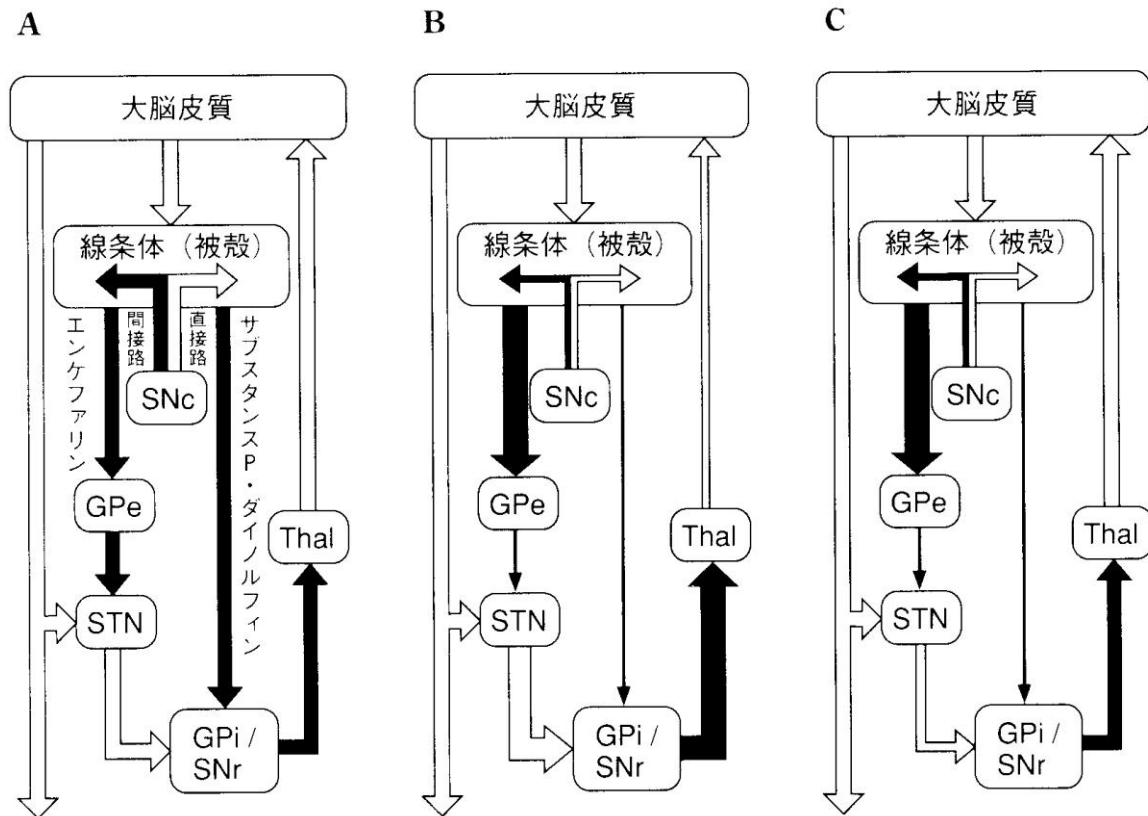
図2 ドパミンと各ドパミンアゴニストのD2型受容体とD3型受容体に対する結合比

ドパミンアゴニストは、薬によって、ドパミン受容体の種類による結合が異なる。D3型に結合し易い薬は（ドミン、ビ・シフロール、レキップ）は精神系への影響が強い。特にビ・シフロール（緩徐放出型のミラペックスLAも同じ）は精神系への影響が強い。

図3 脳内でドパミンが使われているところ

②の中脳皮質路や、③の中脳辺縁系路が刺激されると、幻覚・妄想や、脱抑制性の精神状態が誘発される。④は吐き気の中枢で、ここが刺激されると吐き気を催す。

図4 パーキンソン病に関係する脳内の回路網



Aは健常人、Bはパーキンソン病患者、Cは視床下核の脳深部刺激後を示す。白の矢印は興奮性の神経伝達物質を示す。黒の矢印は抑制性の神経伝達物質を示す。SNcは黒質、GPeは淡蒼球外節、STNは視床下核、GPI/SNrは淡蒼球内節、Thalは視床を示す。黒質から線条体に突起を伸ばすドパミン神経は、線条体から淡蒼球内節に直接下降する直接路には興奮を、淡蒼球外節や視床下核を経て下降する間接路には抑制を与える。ドパミンが無くなると、バランスが崩れて、視床下核は強い興奮状態となり、その結果視床から大脳皮質への興奮が減って、動きが遅くなる(B)。視床下核に電極を挿入して、高頻度刺激すると、これが元に戻る(C)。

図5 姿勢を良くするための運動⑥

壁の前に立ち、手を高く伸ばして、お腹を壁に付けるようにします。これを3回繰り返して終わりです。かかる時間は10秒位でしょう。3回で終わりにするのがコツです。やりすぎると、腰痛の原因になりますよ。壁の近くに立った方が楽にできますが、転倒のリスクがあるので、姿勢反射障害のある患者さんは注意して実施してください。トイレから出て手を洗ったら、必ずこの運動をするよう習慣付けると良いと思います。