

2. パーキンソン病の病態理解と治療の最前線

京都大学大学院医学研究科臨床神経学

高橋 良輔

Key words : α シヌクレイン, プリオン仮説, L-ドパ, 持続的ドパミン刺激, デバイス補助治療

はじめに

Parkinson病(Parkinson's disease : PD)は1817年, イギリスの内科医ジェームズ・パーキンソンによって記載された神経変性疾患である。Alzheimer病に次いで頻度の高い神経変性疾患でも増加傾向にあり, 2015年に全世界の患者数は690万人であったものが, 2040年には1,400万人以上に増加すると予想され, 「パーキンソン・パンデミック」と呼ばれ, 警鐘が鳴らされている。200年以上に及ぶ研究史のなかで, PDの主要な運動症状である運動緩慢, 振戦, 筋強剛がドパミンの欠乏によることを1950年代から60年代にかけて明らかにしたのはアルビド・カールソン(スウェーデン, 2000年ノーベル生理学・医学賞), 佐野 勇(大阪大学), オレー・ホルニキーヴィクツ(オーストリア)らであった。しかし現在, PDは運動症状のみならず, 感覚障害, 自律神経症状, 精神症状, 認知機能低下, 睡眠障害等の非運動症状によっても特徴づけられる末梢・中枢神経をともに障害する多系統変性疾患と理解されている。さらに現代のPDの臨床経過(図1)の理解はPDが運動障害疾患であるとの古典的概念を脱して大きく変貌した¹⁾。図1で注目すべきなのは運動症状の発症が臨床経過の中間点に置かれていることである。運動症

状発症の10~20年前から便秘, 睡眠障害, うつ, 嗅覚低下等の非運動症状で特徴づけられる前駆期があり, 運動症状発症後は早期, 進行期, 後期と進行していく。前駆期は神経変性が始まっているが, まだPDと診断されるに至らない状態を指し, この時期に疾患修飾療法(disease-modifying therapy : DMT)を開始することでPDの発症や進行の遅延ができるとの期待がもたれている。本講演ではまず, 現在PDの臨床経過が病態生理学的にどのように理解されているか述べ, それぞれの病期に応じた最新の運動症状の治療について解説する。

1. PDの病態生理と臨床経過

PDの細胞病理学的特徴はLewy小体と呼ばれる細胞質内封入体である(図2)。Lewy小体は黒質ドパミン神経細胞や青斑核等PDで変性するニューロンにみられることから神経変性との関係が注目されていたが, 原因か結果かが明確でなかった。その主成分が1997年非常にまれな常染色体優性遺伝性のPDの病因遺伝子として同定された α シヌクレインであることが明らかになった。 α シヌクレインは前シナプス領域の細胞質に豊富に存在するが, その生理的役割はいまだに不明である。 α シヌクレインは可溶性タンパクで一定の構造をとっていないが, 遺伝子変異や環境要因によって β 構造を持つ病的構造に変化するとオリゴマー, プロトフィブリルという小さな

略歴は141頁に記載



Prof. Lorraine Kalia

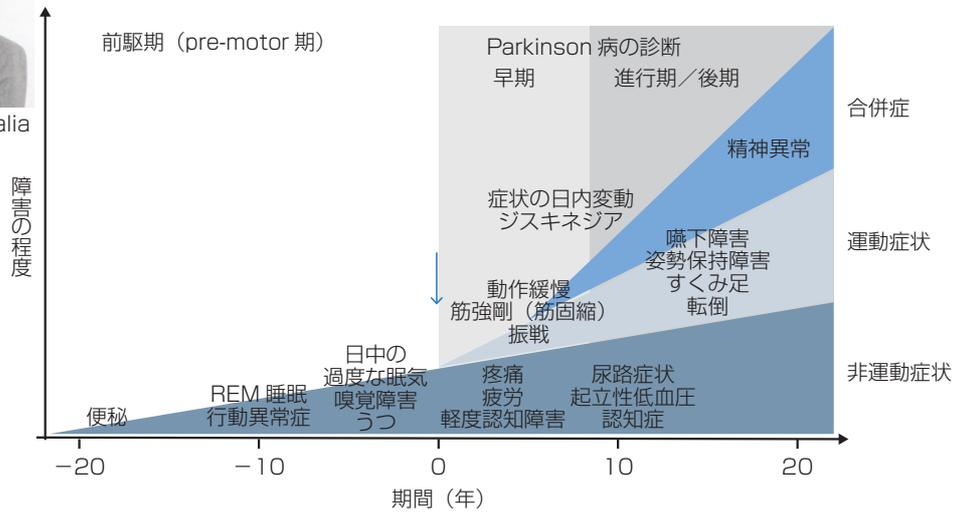


図 1. Parkinson病 (PD) の臨床経過 (Kalia LV and Lang AE : Lancet 386: 896-912, 2015.)

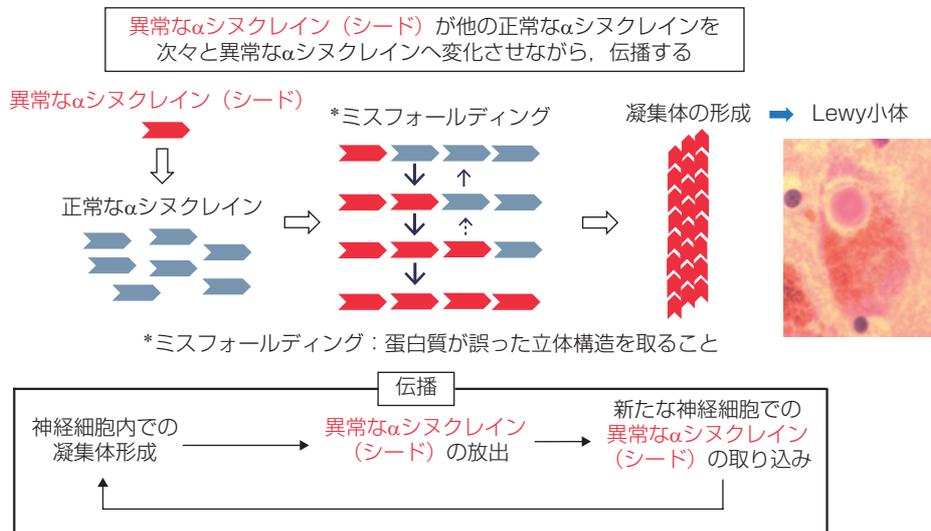


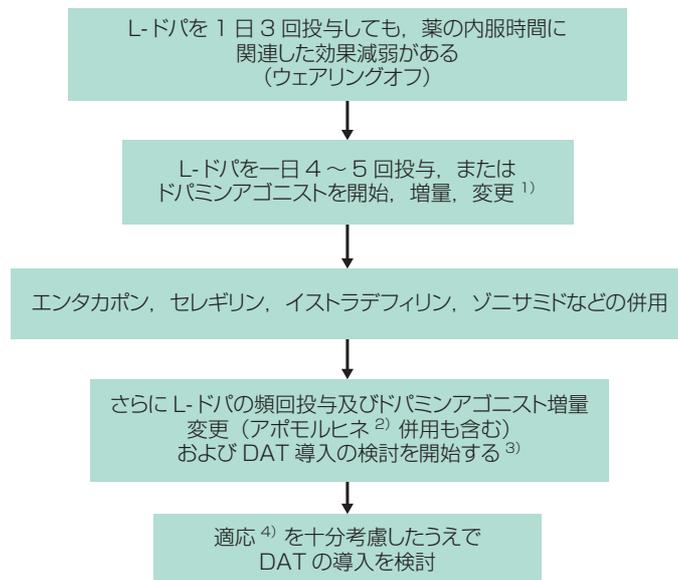
図 2. α シヌクレインの「伝播」様式とLewy小体の形成

凝集体を形成するようになり、やがて不溶性の線維構造をとってLewy小体を形成することが、試験管内の実験をもとに想定されている。成熟した線維は強い細胞毒性はもたず、オリゴマーやプロトフィブリルといった中間産物が毒性を発揮するのではないかと考えられているが、その詳細な分子機構は明らかになっていない。2008年、PDにおける α シヌクレインの役割に関して新たに大きな発見があった。胎児の黒質細胞移植を受けて10年以上を経た患者の脳の剖検で、移植片の胎児ドーパミン細胞にLewy小体が形成されているのが明らかになったのである。動物実験の結果、 α シヌクレインは典型的な分泌タンパクではないにも関わらず、細胞から細胞へと伝播することが示された。さらにミスフォールディングを起し病的構造をもつ α シヌクレインは野生型の α シヌクレインの鋳型(シード)になって病的構造に変えてしまう、プリオン様の性質を持つことが判明した(図2)。この α シヌクレインのプリオン仮説はPDにおける α シヌクレインの病理の拡がり、及び臨床経過をうまく説明する。Braakらは多数の剖検例の検討をもとにLewy小体病理の進展様式について以下のような仮説を提唱した。すなわちLewy小体の最初期病変は延髄の迷走神経背側核及び嗅球に形成される。前者は連続的に橋、中脳へと上向き、後者は辺縁系を経て新皮質に至るというものである。これは運動症状発症前の前駆期に便秘(迷走神経)、REM(rapid eye movement)睡眠行動障害(橋または延髄)、うつ(橋の縫線核)あるいは嗅覚障害(嗅球)等の非運動症状が出現することと合致する。連続的に病変が広がるのはプリオン仮説で説明できることから、 α シヌクレインのプリオン仮説は広く受け入れられている。さらに迷走神経背側核は食道から横行結腸まで消化管の広い範囲を支配するが、その消化管の粘膜下及び筋層内神経叢にもLewy小体病理がみられること、大規模な疫学研究で迷走神経切断術によってPD発症のリスクが減少すること等が報告され、

「Parkinson病腸管起源説」も唱えられるようになった。 α シヌクレインのフィブリルをマウス、ラットに投与する実験でも「 α シヌクレインのプリオン様伝播」が確認されている²⁾。このような α シヌクレインの病態生理の理解に基づいて、 α シヌクレインの抗体療法や α シヌクレインの伝播を阻害する治療がPDのDMTとして期待されている。一方で、早期PDを対象とした α シヌクレイン抗体治療法は効果がみられなかったことから、PD発症以前の前期PDを診断し、運動症状発症以前に治療を開始することが重要との考えが提唱されている。

2. 早期PDの治療

早期PDの治療はL-ドーパかそれ以外のドーパミンアゴニスト(dopamine agonist: DA)やモノアミンオキシダーゼB型(monoamine oxidase-B: MAO-B)阻害薬で開始すべきかまでこれまで議論が戦わされてきた。L-ドーパは最も効果と安全性が高い薬剤であるが、3~5年以上長期服用すると薬効が短縮するウェアリングオフ、身体が勝手に動くジスキネジア等の運動合併症が出現し、患者のQOL(quality of life)を著しく低下させる。運動合併症のメカニズムと予防・治療を考えるうえで有効なのが持続的ドーパミン刺激(continuous dopaminergic stimulation: CDS)という概念である。動物実験の結果から、線条体のドーパミン濃度はほぼ一定であることがわかっている。一方、L-ドーパは半減期が60~90分と短いため、一日に3回服用するとドーパミンのパルス状の刺激が一日3回、ドーパミン受容体を強く刺激し、それによって線条体以下の基底核の運動回路に病的な可塑性が生まれ、運動合併症が出現すると考えられている。PDの初期治療に半減期が長い(最近では24時間以上の製剤が主流の)DAを使用すると、運動合併症、特にジスキネジアの出現が顕著に遅延することがランダム化比較試験で示されており、DA及びL-ドーパを節約する初期治療が運動合併症の予防に有効という強い



- 1) ウェアリングオフ出現時には投与量不足の可能性もあるので、L-ドパを1日3~4回投与にしていけない、あるいはドパミンアゴニストを十分加えていない場合は、まずこれを行う。
- 2) アポモルヒネに関しては出典元文献内第1章を参照
- 3) DAT : Device Aided Therapy (本邦ではDBSおよびL-ドパ腸管内持続投与療法がこれに該当する)
- 4) それぞれの治療方法の適応については出典元文献内第1編の各項、CQ2、第III編第4章および添付の表を参照

図3. 進行期(ウェアリングオフ時) Parkinson病治療アルゴリズム

(パーキンソン病診療ガイドライン2018, 医学書院, 2018年)

エビデンスが存在する。ところがDAはL-ドパに比べて安全性に問題が多い。眠気や突発性睡眠、消化器症状、浮腫、幻覚に加え、最近問題視されているのは病的賭博や性的逸脱等の衝動制御障害で、非服用者に比べて2倍以上の頻度があり、注意しなければならない。また、運動合併症はL-ドパの投与期間によらず、ドパミン神経変性の進行程度によって出現時期が決まるという研究結果により、L-ドパの使用開始を遅らせる正当な理由はないと考えられるようになった。さらに1,500名以上の患者を対象にL-ドパ、DA、MAO-B阻害薬で治療を開始し、7年後の患者のQOLを患者への質問紙法で評価するというデザインのパラドキシカル・PD-MED試験の結果、運動機能に関わるQOLはL-ドパが優れており、服用中止に至った例はL-ドパが最も少なかったことからL-ドパを初

期治療に用いることが再評価されている¹⁾。ただし、大規模試験の解析結果から運動合併症の出現はL-ドパの用量に依存し、400 mg/日以上でリスクが高まるとの結果にも留意する必要がある。このような最近の研究結果を踏まえて、我が国の「パーキンソン病診療ガイドライン2018」では、65歳以下の比較的若い患者等運動合併症の発現リスクが高い患者を除き、原則的にL-ドパで治療を開始し、運動合併症の発現リスクが高い場合はL-ドパ以外の薬物療法で開始することを推奨している^{3,4)}。一方、最近はりハビリテーションや太極拳等の非薬物治療の有用性も着目されているが、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

3. 進行期PDの治療

進行期PDの問題点は運動症状の日内変動とジスキネジアに代表される運動合併症である。ジスキネジアの治療についてはアマントジンが有効であるが、それ以外にエビデンスをもって有効性が示されている薬剤はない。一方、運動症状の日内変動、特にその主たる原因となるウェアリングオフについてはさまざまな薬剤が開発されてきた。オフ時間の短縮効果でみれば最も強力なのはDA、次いでMAO-B阻害薬とCOMT (catechol-O-methyltransferase)阻害薬、さらに非ドパミン系薬剤に分類されるゾニサミド、イストラデフィリンが有用であり、「パーキンソン病診療ガイドライン 2018」が推奨するウェアリングオフの治療アルゴリズムもその考えに沿っている(図3)。薬物療法が限界に達するとデバイス補助治療(device aided therapy: DAT)の出番になる。現在我が国で利用可能なのは脳深部刺激療法(deep brain stimulation: DBS)とL-ドパ持続経腸療法(levodopa-carbidopa continuous infusion gel: LCIG)である。

DBSは視床下核また淡蒼球内節に電極を挿入し、130ヘルツの高頻度刺激を行うことで大脳基底核の運動回路の電気活動を修飾し、症状を改善する画期的治療法である。視床下核のDBS(STN (subthalamic nucleus)-DBS)は運動症状の改善に優れ、L-ドパ等の薬剤減量効果がある。一方淡蒼球のDBS(GPi (globus pallidus internus)-DBS)はジスキネジアの改善に優れており、認知機能低下のリスクもSTN-DBSに比べると少ない⁵⁾。DBSの症状改善メカニズムの詳細はいまだ不明であるが、最近有力な考えとなっているのはβオシレーションが運動症状発現のバイオマーカーとする仮説である。これによれば11~30ヘルツのβオシレーションが視床下核に出現すると運動症状が悪化することが観察されており、DBSはβオシレーションを停止させることによって効果を発揮すると考えられる⁶⁾。2020年、我が

国でもβオシレーションを検知し、それに応じて電流が流れるアダプティブDBSが保険診療で認可された。

LCIGは胃瘻を増設し、それを通じて先端が空腸に到達するPEG-J (percutaneous endoscopic gastro-jejunoscopy)チューブでL-ドパ/カルビドパのゲルを直接、L-ドパ吸収部位の空腸に送り込むという治療である。PD進行期には自律神経症状のために胃の運動が低下し、服用したL-ドパが空腸まで運ばれないために効果が発現しないか遅れるno-on, delayed-onと呼ばれる現象で患者が苦しめられる。LCIGは胃をバイパスし、空腸から直接かつ持続的にL-ドパを吸収させることでCDSを実現する。この結果、数時間の単位でオフ時間が短縮するとともに日常生活の支障になるジスキネジア(troublesome dyskinesia)を伴わないオン時間が延長する。DATとしてDBSかLCIGかは個別のケースで得失を考えて選択する⁵⁾。

上記以外に視床を破壊する集束超音波視床破壊術は片側性の振戦には顕著な効果を発揮する。さらに今後、臨床試験が進行中のiPS細胞(induced pluripotent stem cells)由来ドパミン神経前駆細胞移植や遺伝子治療の進行期PDの治療への臨床応用も期待される⁵⁾。

今後の展望

本稿では触れなかったが、感覚障害、自律神経症状、精神症状、認知機能低下、睡眠障害等のPDの非運動症状の治療も患者のQOLを向上させるうえで進歩が期待される。またPDの発症予防及び運動症状、非運動症状を含めてのDMTは今後の最も重要なアンメットニーズである。その実現のためには運動症状発症以前の前駆期、あるいはそれに先行する超早期のバイオマーカーを見出し、前駆期・超早期の臨床試験を可能にしなければならない。そのためには基礎研究者と臨床研究者が緊密に連携してPDのさらなる病態解明を進めていく必要がある。

謝辞：図を作成して下さった京都大学臨床神経学・山門穂高先生，上田潤先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Kalia LV, Lang AE: Parkinson's disease. *Lancet* 386:896-912, 2015.
- 2) 澤村正典, 他: パーキンソン病における末梢から脳への異常タンパク質の伝播. *実験医学* 37:878-882, 2019.
- 3) 日本神経学会監修, 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 医学書院, 2018.
- 4) 武田 篤: パーキンソン病の初期治療を改めて考える—私見を交えた新規ガイドラインの解説. *BRAIN and NERVE* 71:857-867, 2019.
- 5) 宇川義一編: パーキンソン病—New concept? *CLINICAL NEUROSCIENCE* 38:809-919, 2020.
- 6) 日本神経治療学会治療指針作成委員会編: 標準的神経治療: Parkinson病のdevice aided therapy. *神経治療* 35:641-660, 2018.