

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

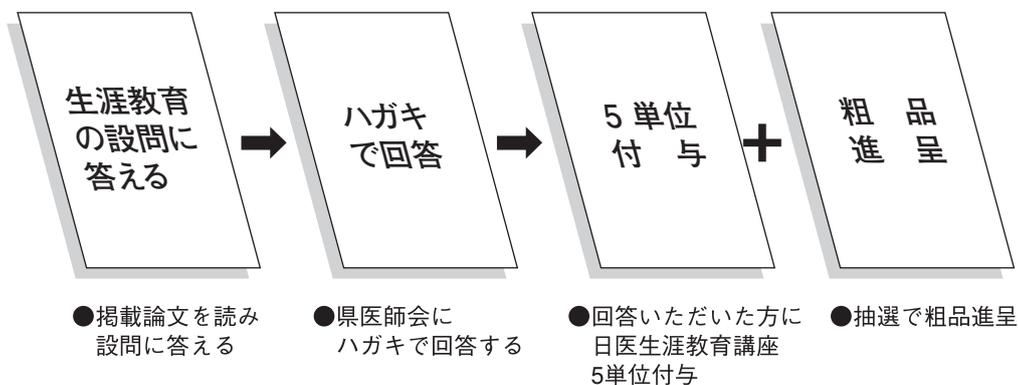
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



パーキンソン病治療の新しい展開

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 神経内科 神里 尚美

【要旨】

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は黒質緻密部のドパミン系細胞の脱落により線条体ドパミンが枯渇し、運動障害を生じる疾患である。運動障害を発症する数年前から発症早期に急激に細胞脱落を生じるので、この時期の細胞保護薬や抗PD薬による治療が重要である。

PD安定期を経て数年後より運動合併症を生じるようになり、脳深部刺激法 (DBS) が選択される場合がある。手術のリスクとベネフィットを考慮して手術適応を決定する。術後の刺激条件の管理により、術後長期に及ぶ有効性を得ることが可能である。

1) はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は潰瘍性大腸炎と共に、特定疾患受給者が経年的に増え続けている疾患である (図1)。沖縄県

では約900人の患者が受給を受けている¹⁾。

加齢と共に有病率の増加する疾患であるが、若年発症のため就労しながら治療を継続している症例も多い。

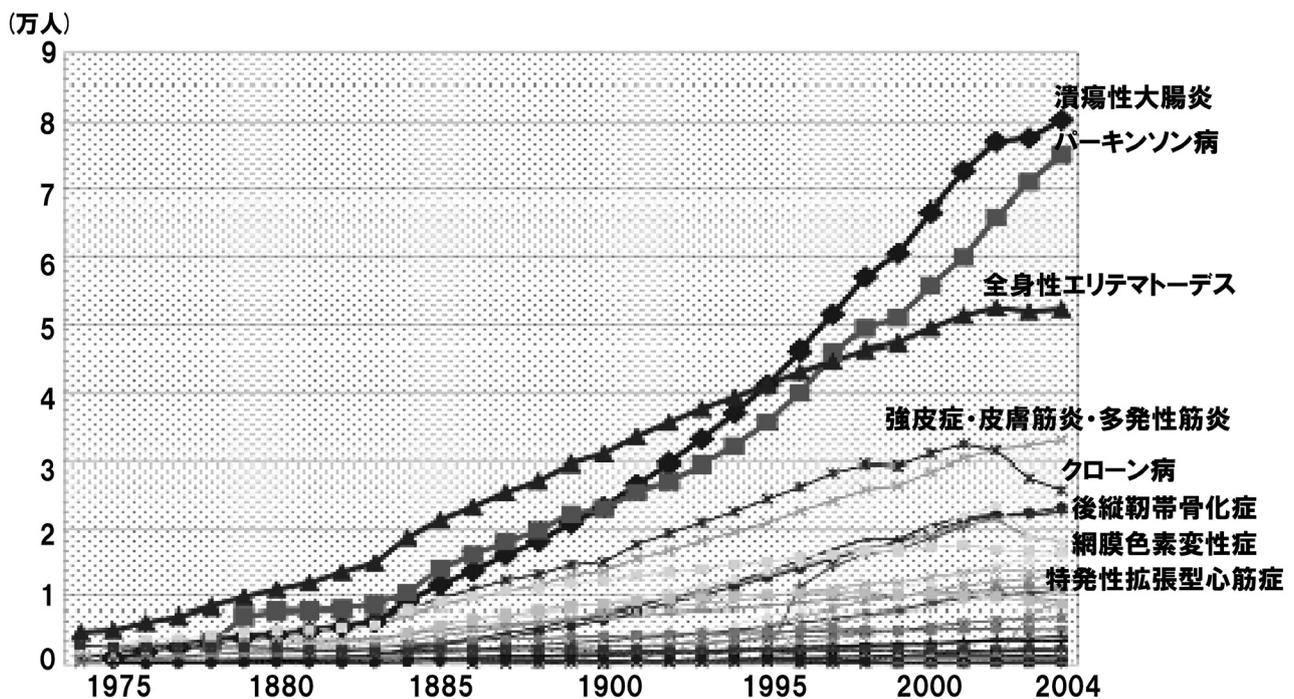


図1. 日本のパーキンソン病 (PD) 患者数の推移¹⁾。PD受給者数は、約8倍に増加している。沖縄県のPD受給者は909人 (2008年3月時点)。

パーキンソン症候を中核症状とする神経変性疾患には、PD以外にもレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB)、多系統萎縮症 (Multiple system atrophy: MSA)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) などがある。これらを異常蛋白の蓄積により分類すると、 α シヌクレインが神経細胞内に蓄積しレビー小体を形成するPDとDLB、 α シヌクレインがグリア細胞内に蓄積するMSA、タウ蛋白が神経細胞内に蓄積し神経原線維変化を形成するPSPとCBDに大別される。

PDでは、黒質緻密部 (SNc) の細胞が著明に脱落し残存神経細胞内にレビー小体出現する。変性の局在性がPDの神経病理の特徴で、線条体・淡蒼球・視床・視床下核に細胞脱落はみられない。PDの運動障害は主としてドパミン系の細胞脱落に起因する。

PDでは、青斑核や迷走神経背側核、交感神経節、背側縫線核などにも神経細胞脱落を生じ、自律神経症状や精神症状など、ノルアドレナリン系、交感・副交感神経系、セロトニン系の細胞脱落に起因する症状を呈する²⁾。

2) 大脳皮質基底核回路による運動調節、及び脳機能手術の治療メカニズム

随意運動開始の指令が前頭葉から発せられると、ハイパー直接路と呼ばれる大脳皮質から視床下核 (STN) への促通性投射路が活性化される。その結果、淡蒼球内節 (GPi) ・黒質網様部 (SNr) を経て視床や大脳皮質が広範に抑制され運動開始の準備が整う。続いて大脳皮質からの刺激により線条体からGPi/ SNrへ投射する直接路が活性化し、直接路は視床の特定の領域のみ脱抑制し、選択された運動プログラムのみが抑制から解除される。さらに線条体から淡蒼球外節 (GPe) やSTNを経由する間接路によりGPi/ SNrに抑制がかかり、拮抗する運動が抑制される。これらの一連の情報伝達により目的とする運動が適切に開始され円滑に遂行される (図2)³⁾。

PDでは黒質の変性により線条体ドパミンが枯渇し直接路への促通が低下し、間接路でも線条体から淡蒼球外節 (GPe) への抑制性線維の抑制が不十分となり、結果GPi/ SNrから視床への抑制が必要以上に増強する。PDでは随意運動の指令が発せられても、直接路・間接路を介して視床が不適切に抑制され大脳皮質の活動

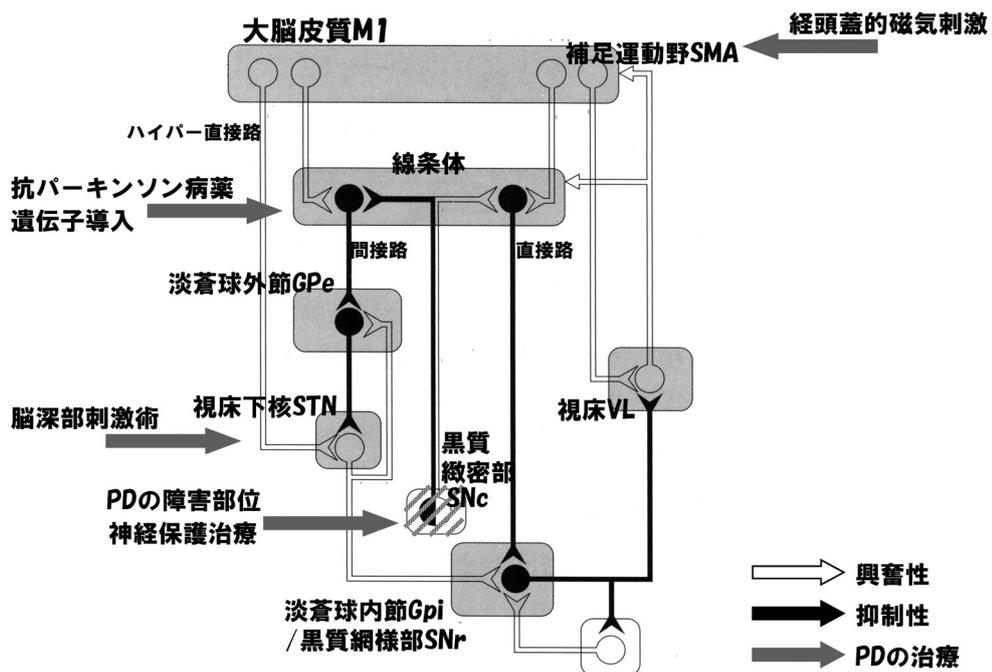


図2. 大脳皮質基底核路による運動調節³⁾。ドパミンは直接路優位に、アセチルコリン間接路優位にバランスを傾ける。

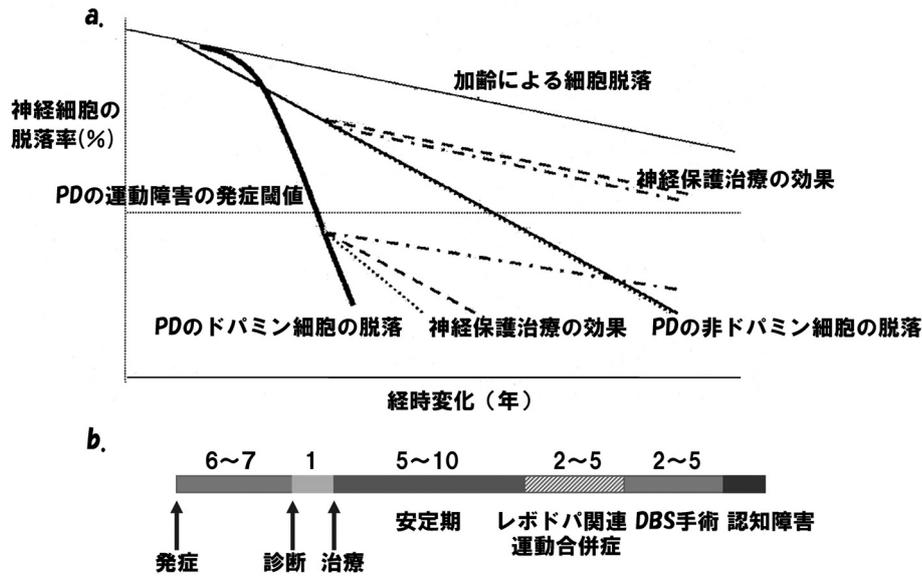


図3. パーキンソン病の発症と進行³⁾。ドパミン作動性神経は運動症状発現の数年前より急激に脱落する。

が適切に行われず、運動開始の遅れや運動量の減少を生じる。

PDでは黒質ドパミン細胞の約50%、または線条体ドパミン終末の約70%が脱落して初めて症状が発現する(図3a)⁴⁾。発症前の線条体のドパミン濃度を保つための代償機構として、STNやGPiの発火が上昇し、黒質緻密部ドパミン細胞への興奮性入力となっている可能性がPDモデル動物で示唆された⁵⁾。

大脳基底核内のニューロンは正常ではランダムに発火しているが、PDでは病的な同期発火を起こしており、レボドパの内服や脳深部刺激術(deep brain stimulation: DBS)により回路全体の同期放電を脱同期させて、機能回復を得るとされる。

3) 脳深部刺激法(DBS)の県内の治療状況

DBSは2000年にPDで保険適応が認可された。

脳深部の刺激電極と、胸部皮下に埋め込んだ刺激発生装置(implantable pulse generator: IPG)を連結し慢性刺激を行う。専用プログラマーにより刺激活性点や刺激条件を調節することにより、PDの運動障害の変化に対応する。

米国神経学会治療ガイドライン作成小委員会

による報告では、PDの運動機能の日内変動やジスキネジア、抗PD薬の服薬量の減少についてSTN-DBSは有効(Level C)とされ、有害事象についての危険性と有効性を判断のうえに行うとされる⁶⁾。

本邦では約3,000人の患者がDBS手術を受けており、沖縄県では14症例がDBS手術を受けている(図4)。14症例の平均年齢は49歳(34~72歳)、平均罹病期間は12±5年(7~23年)、平均レボドパ投与量は770±590mg/日(250~2,000mg)であった。

手術は東京や福岡のDBSセンターに依頼し、手術後のIPG管理を当科で行っている。

手術前の運動スコア(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)は30点以上と重度で日常生活動作(activity of daily living, ADL)自立度も低いが、術後1年で個人差はあるが改善している(図5 a,b)。

手術の適応は、60歳以前にPDを発症し治療5~10年でレボドパ反応性の運動合併症を生じた場合である(図3b)。パーキンソン症候群を除外、認知症は絶対禁忌、脳画像で萎縮性変化や動脈硬化のある症例は手術のリスク/ベネフィット比は良好でない。70歳以上の症例や、治療コントロールされた精神症状を伴う症例については、個人毎に決定している⁷⁾。

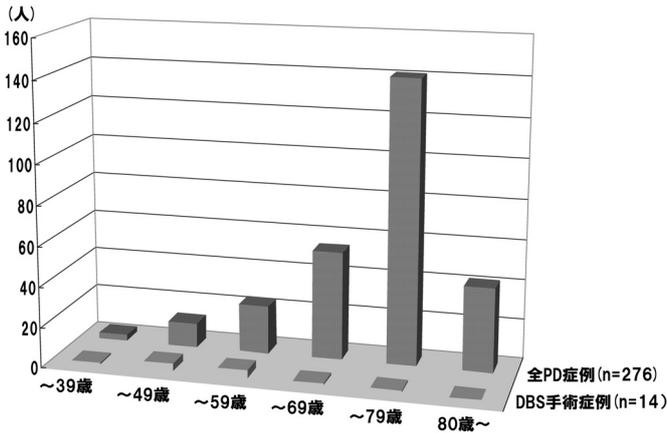


図4. 当科のパーキンソン病患者の年齢分布。
DBS手術を受けた14例の平均年齢は49歳（34～72歳）。

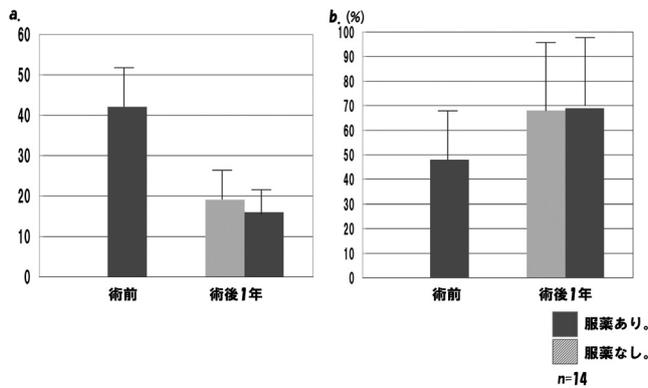


図5. DBS手術後の治療効果。
a.運動スコア（UPDRS[‡] part 3）。
b.ADL自立度（Schwab and England Scale of ADL score）。
DBS手術前の服薬ありの運動スコアは30点以上で重度であった。
DBS手術後にADL自立度は改善しているが、個人差がある。
[‡]UPDRS, Unified Parkinson's disease rating scale

STN-DBSの長期予後については、術後5年後も運動機能が術前に比較して有意に維持されており、前頭葉機能の若干の低下はPDの疾病自体の進行によるものが大きいと報告される⁸⁾。

STN-DBSの神経保護の可能性については、PDモデル動物においてSTN-DBSを施行し、黒質ドパミン含有細胞が保たれていたと報告された。現在、早期PD例におけるSTN-DBSの神経保護効果について臨床試験が開始されている⁹⁾。

4) 抗パーキンソン病薬による神経保護、PD治療の今後の展開

ドパミン作動性神経は、運動障害の発現する数年前から発症早期に急激に低下する（図3a）。早期PD症例でレボドパを投与した群は、12カ

月後にレボドパを休薬した後も、無治療のプラセボ群に比較し有意に運動機能が保たれていた（ELLDOPA study、Level A）。

一方、ドパミン作動薬は早期PD症例においてジスキネジアの発現を有意に抑えたが（Level A）、数年で約半数が脱落しレボドパ併用になっている。

黒質の細胞死抑制、または神経幹細胞の新生を促進する神経保護治療の開発や臨床研究が進められる中で、ドパミン作動薬の神経保護作用がin vivoで示され、将来的な展開が待たれている¹⁰⁾。

当科管理のPD 276例の運動機能予後 Kaplan-Meier分析を行ったところ、発症より約15年でHoehn & Yahr stage 4に至り、ADL自立度を失っていた。抗PD薬や神経保護薬によりPD安定期を維持する医療者の努力と、患者の疾病との共生、希望や意欲の維持により、良好な疾病コントロールを目差したい。

DBS治療などの機能外科治療や遺伝子導入などの再生医療の進展を目前にしなが、我々は日々の患者管理を地道に行っていく必要がある。

文献

- 1) 神里尚美. 沖縄県の神経難病治療と支援ネットワークの歩み.
全国難病センター研究会 第11回研究大会報告集.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「重症難病患者の地域支援体制の構築に関する研究班」2009年度.
- 2) 伊藤秀文. パーキンソニズムに対する脳機能手術の神経病理.
薬物治療と機能外科の融合PDシンポジウム.2008、26: 6-15.
- 3) Bear M.F., et al. Brain control of movement.
In: Neuroscience, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, 452-478.
- 4) Lang, AE. The progression of Parkinson disease.
Neurology 2007, 68: 948-952.
- 5) 下 泰司. パーキンソン病における視床下核の役割と薬物療法.
薬物治療と機能外科の融合PDシンポジウム.2008、26: 46-51.
- 6) Pahwa R., et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) .
Neurology 2006, 66: 983-995.



- 7) Lang AE., et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Movement Disorder* 2006, 21 (Suppl 14): S171-237.
- 8) 鈴木 裕. パーキンソン病に対する視床下核刺激療法の長期効果. 薬物治療と機能外科の融合PDシンポジウム.2008、26: 41-45.
- 9) Charles PD., et al. Is deep brain stimulation neuroprotective if applied early in the course of PD? *Nature clinical practice Neurology* 09/17/2008
- 10) Höglinger GU., et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci.* 2004, 7: 726-735.

著者紹介



沖縄県立南部医療センター・
こども医療センター
神経内科 副部長
琉球大学医学部非常勤講師
神里 尚美

出身大学：
琉球大学医学部医学科
1990年卒業

専攻・診療領域

神経難病・ボツリヌス治療・免疫性神経疾患・頭痛の専門外来。
琉球大学医学部・沖縄県看護協会・県立消防学校・リハビリテーション関連の非常勤講師。
沖縄県の難病訪問診療事業を2000年度から担当。

学会・資格

日本神経学会認定専門医・指導医。
日本頭痛学会専門医。
日本神経生理学学会認定脳波・筋電図専門医。
日本内科学会認定医・指導医。
厚生労働科学研究事業 神経難病相談支援ドクター。
医学博士

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題：パーキンソン病で黒質緻密部のドパミン細胞内に蓄積するレビー小体を構成するタンパク質を以下より選択してください。

- ①タウ蛋白
- ②パーキン蛋白
- ③αシヌクレイン
- ④アミロイドβ蛋白



5月号 (Vol.45)
の正解

感染性胸部大動脈瘤の外科治療

—人工血管の大網被覆による人工血管

感染予防効果—

問題：感染性胸部大動脈瘤について正しいのはどれか。

- a. 細菌性心内膜炎を伴っており、弁膜症を合併する。
- b. 臨床的に慢性に経過するため感染を制御してから、当該専門へ紹介する。
- c. スtentグラフトによる治療を行ってはない。
- d. 感染瘤であるため、瘤切除し非解剖学的再建を行う。
- e. Mycotic aneurysmは感染性大動脈瘤の意味である

正解 なし

解説：いずれも×である。感染性大動脈瘤のなかで、細菌性心内膜炎が初発でその後細菌性塞栓子により動脈瘤が発症するものを、Mycotic aneurysmと称している。その臨床経過は急激であり、破裂の危険性を常にはらんでいるため診断が確定した時点で、心臓血管外科へ転科すべきである。腎動脈以下腹部大動脈の感染瘤であれば、瘤切除非解剖学的再建が可能であるが、胸部大動脈では通常行われていない。In situの再建を余儀なくされる。最近はステントグラフトによる治療も試みされている。これも、感染性胸部大動脈瘤に対する外科治療成績がまだ不良なためである。ステントグラフトは、その低侵襲性は魅力であり、一時的に使用して循環動態を改善した後に手術による人工血管置換術をおこなったとの報告も認める。