

パーキンソン病の 基礎知識

岡山旭東病院 脳神経内科

定金 秀爾



パーキンソン病とは

- ふるえ（安静時振戦）、筋肉のこわばり（筋強剛）、ゆっくりとした動き（動作緩慢）、バランスや歩行の維持の困難（姿勢反射障害）といった症状を呈する病気。
- 10万人に100人～180人くらい（1000人に1人～1.8人）で、50歳以上で起こることが多い。65歳以上では100人に約1人（10万人に1000人）で、高齢者では多くなる。
- 通常は具体的な原因を特定することができない。90～95％は孤発性である。一方で5～10％は遺伝性で、いくつかの遺伝子変異が特定されている。



歴史

- 1817年にイングランドのジェームズ・パーキンソンにより初めて報告された。ジェームズは、現代でいうパーキンソン病の症状を呈した6症例を、振戦麻痺（shaking palsy）という名で紹介した。
- ジェームズの報告は長い間評価されなかったが、1888年になってフランスのジャン＝マルタン・シャルコーによって再評価された。彼の提唱により本疾患はパーキンソン病と呼ばれるようになった。シャルコーが改名を提唱した理由は、本当の意味での「麻痺」は見られないためと、全ての患者に必ずしも振戦が見られるわけではないためであった。
- 罹患した著名人：アドルフ・ヒトラー、マイケル・J・フォックス、江戸川乱歩、永六輔、みのもんた、美川憲一など。

Wikipediaより



主な症状

- 安静時振戦、筋強剛、運動緩慢、姿勢保持障害が4大症状。
- 動作は全般的に遅く拙劣となるが、椅子からの起立時やベッド上での体位変換時に目立つことが多い。歩行は前傾前屈姿勢で、前後にも横方向にも歩幅が狭く、歩行速度は遅くなる。進行例では、歩行時に足が地面に張り付いて離れなくなり、いわゆる「すくみ足」が見られる。方向転換するときや狭い場所を通過するときに障害が目立つ。
- 表情は変化に乏しく（仮面様顔貌）、言語は抑揚と声量が低下して、なにげない自然な動作が減少する。
- 運動症状に加えて、意欲の低下、認知機能障害、幻覚、妄想などの多彩な非運動症状が認められる。このほか睡眠障害（昼間の過眠、REM期睡眠行動異常症）、自律神経障害（便秘、頻尿、発汗異常、起立性低血圧）、嗅覚の低下、痛みやしびれなど様々な症状を伴うことが知られる。
- 運動症状として、初発症状は振戦が最も多く、次に動作の拙劣さが続く。姿勢保持障害やすくみ足で発症することはない。中には痛みで発症することもあり、五十肩だと思って治療していたが良ならず、そのうち振戦が出現して診断がつくこともある。



パーキンソン病における振戦の特徴

- 粗く律動的
- 通常は安静な状態にした片方の手で起こる（安静時振戦）
- 小さな物体を転がすように手首と指を動かす（丸薬丸め運動）
- 手を意図的に動かしているときにはあまり起こらず、睡眠中はまったく起こらない
- 精神的ストレスや疲労によって悪化することがある
- 最終的には、もう一方の手、腕、脚にも起こるようになる



診断基準

1. パーキンソニズム（安静時振戦、筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害）がある。
2. 脳CT又はMRIに特異的異常がない。
3. パーキンソニズムを起こす薬物・毒物への曝露がない。
4. 抗パーキンソン病薬にてパーキンソニズムに改善がみられる



Hoehn-Yahr重症度分類

- 1度 障害は体の片側のみで、日常生活への影響はほとんどない
- 2度 障害が体の両側にみられるが、日常生活に介助は不要
- 3度 明らかな歩行障害が現れ、バランスを崩して転倒しやすくなる。
何とか介助なしで日常生活は可能
- 4度 日常生活の動作が自力では困難で、その多くに介助が必要
- 5度 車椅子またはベッドで寝たきりで、日常生活では全介助が必要



生活機能障害度

- 1 度 日常生活、通院にほとんど介助を要しない。
- 2 度 日常生活、通院に部分的介助を要する。
- 3 度 日常生活に全面的介助を要し、独立では歩行起立不能。

→Hoehn-Yahr重症度分類 3 度以上かつ生活機能障害度 2 度以上が厚生労働省が認定する指定難病の対象となる。



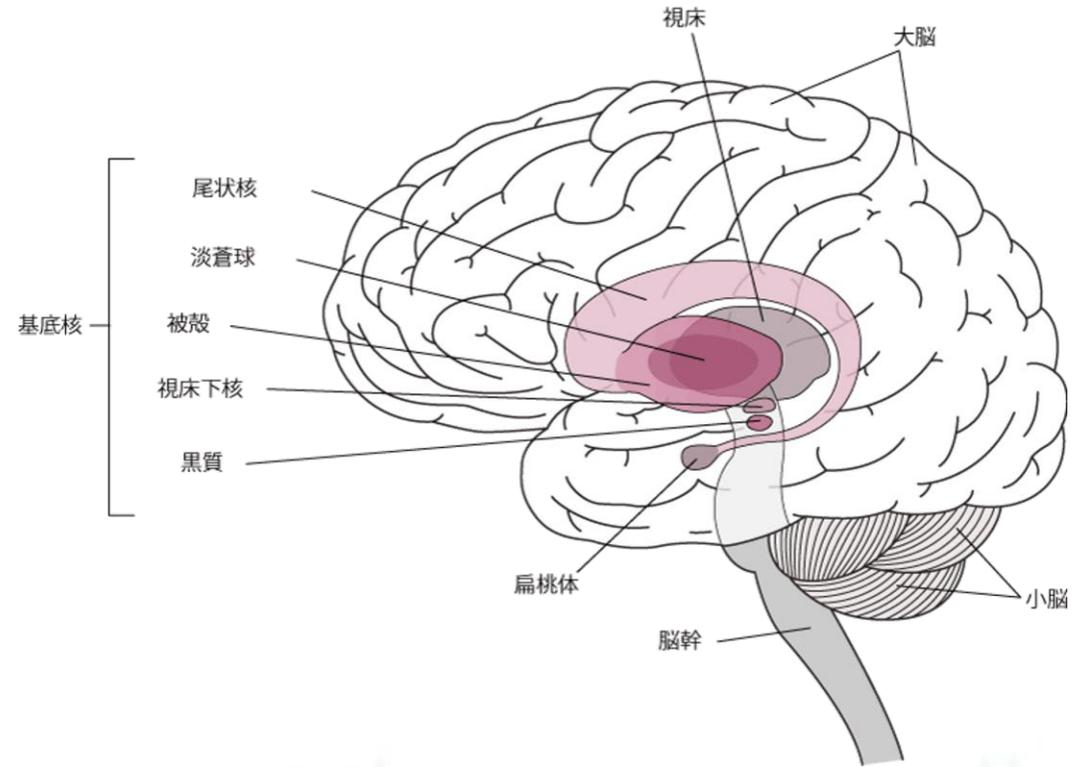
予後

- パーキンソン病自体は進行性の疾患である。進行の速さには幅があるが、一般的に振戦が主症状だと進行は遅く、運動緩慢が主症状だと進行が速いこともある。
- 生命予後は決して悪くなく、平均余命は一般より2～3年短いだけである。高齢者では、脱水、栄養障害、悪性症候群に陥りやすいので注意する。生命予後は臥床生活となつてからの合併症に左右され、誤嚥性肺炎などの感染症が直接死因になることが多い。



原因

- 脳から筋肉を動かすための信号（腕を上げるなど）が出ると、その信号は大脳基底核を通る。他の神経細胞と同様に、大脳基底核の神経細胞も化学伝達物質（神経伝達物質）を放出して、隣の神経細胞を刺激することにより信号を伝達する。大脳基底核の主要な神経伝達物質はドパミンである。ドパミンは、筋肉を動かそうとする指令に対し、アクセルとブレーキを微調整して、動作を滑らかにする潤滑油のような役割を担っている。
- パーキンソン病では、大脳基底核の黒質と呼ばれる部位の神経細胞が変性する。大脳基底核の神経細胞が変性すると、ドパミンの生産量が減るとともに、大脳基底核の神経細胞同士をつなぐ接続の数が減少する。すると、筋肉の動きを制御するという大脳基底核の正常な働きが損なわれて、脳からの運動指令がスムーズに伝わらなくなり、運動機能に障害が現れる。
- ドパミン神経細胞が減少する理由はわかっていないが、現在はドパミン神経細胞の中にアルファ-シヌクレインというタンパク質が凝集して蓄積し、ドパミン神経細胞が減少すると考えられている。



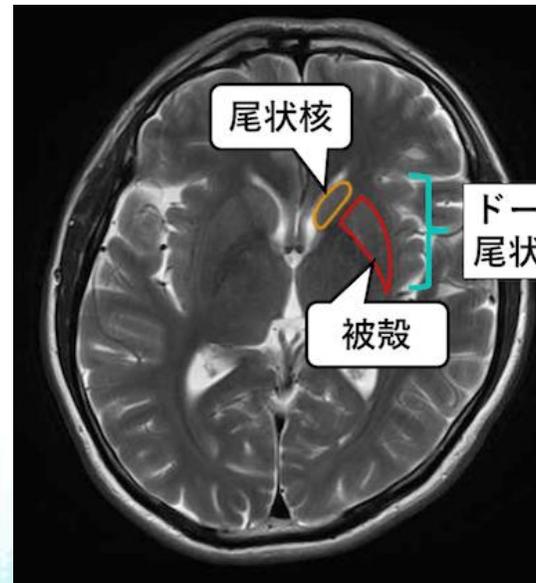
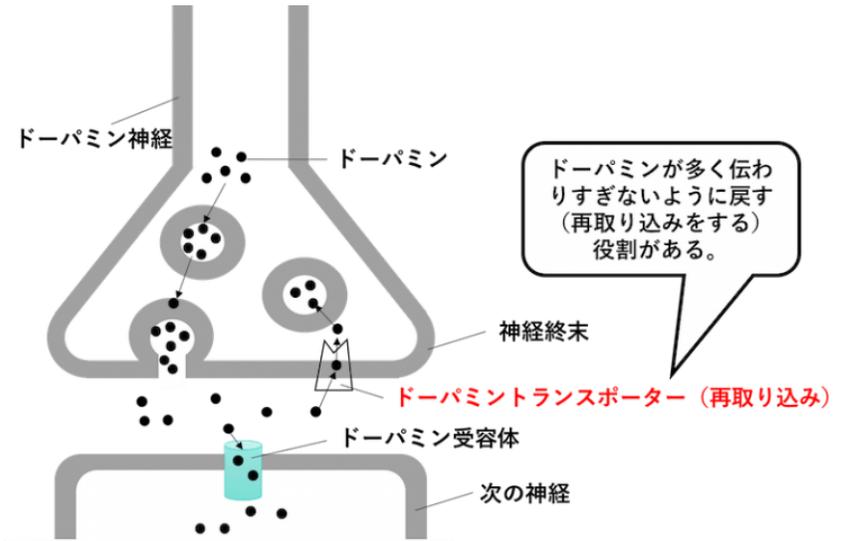
検査

- パーキンソン病の診断を直接確定できる検査や画像診断法は確立されていない。構造的な異常が原因で症状が起こっていないかを調べるために、CT検査やMRI検査が行われることがある。
- SPECT検査とPET検査では、パーキンソン病に典型的な脳の異常を検出できる。しかし、現在のところSPECTやPETの装置は限られた施設でしか利用されておらず、またこれらの検査では、パーキンソン病と、同じ症状を引き起こすその他の病気（パーキンソン症候群）とを鑑別することは難しい。
- 岡山旭東病院では、DaTスキャンやMIBG心筋シンチグラフィーといったSPECT検査を行っている。



検査 (DaTスキャン)

- ドーパミントランスポーター (DaT) とは、神経終末の細胞膜に存在する細胞膜型のトランスポーターであり、ドーパミンが多く伝わりすぎないように戻す (再取り込みをする) 役割がある。
- このDaTは、主黒質線条体ドーパミン神経終末部が存在する尾状核や被殻 (合わせて線条体という) に発現している。



ドーパミントランスポーターは尾状核・被殻に存在する。

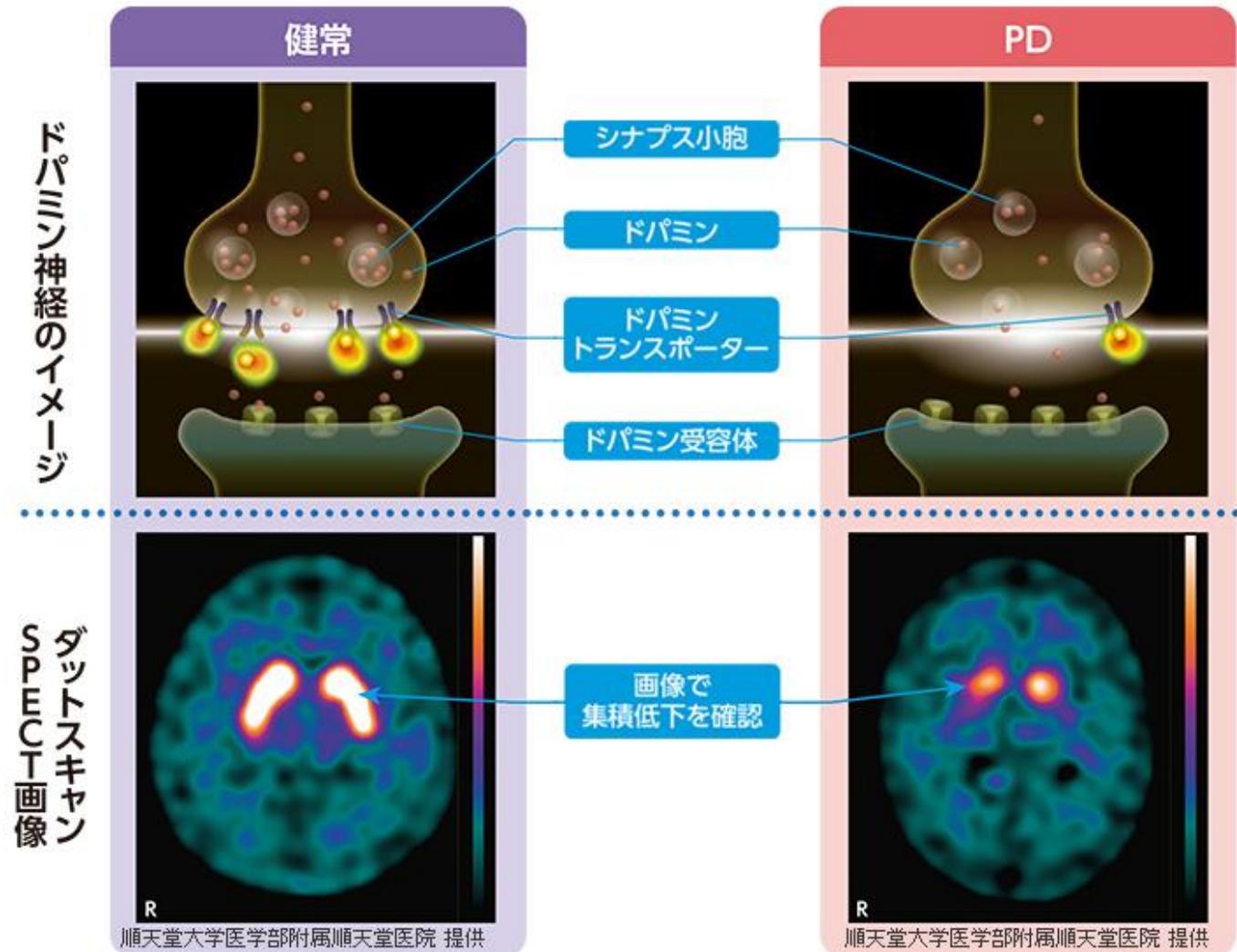
※イオフルパン(DATスキャン)はこのドーパミントランスポーターに高い結合親和性がある。

検査（DaTスキャン）

- 123Iイオフルパン（商品名ダットスキャン）という物質は、ドーパミントランスポーターに高い結合親和性があるため、脳内のドーパミントランスポーターの分布を描出することができる。
- このダットスキャンを静脈注射し、3時間後に薬が取り込まれたら脳の撮影を行う。
- 正常ではコンマ(,)のような集積。異常例はドット(・)のように集積したり、全体の集積が落ちたりする。線条体の中でも後方で集積が低下しているということである。



検査 (DaTスキャン)



検査（MIBG心筋シンチグラフィー）

- メタヨードベンジルグルアニン（MIBG）という放射線同位体を注射して、心臓の交感神経の働きを画像で調べる検査である。MIBGは生体内でノルエピネフリンと同様の働きをする物質であり、交感神経終末に取りこまれ、貯蔵、放出される。
- 123I-MIBGを静脈注射し、その15-30分後(早期像)と3～4時間後(後期像)の2回、画像を撮影する。心筋カウントと縦隔カウントを比較(心/縦隔比：H/M)および洗い出し率（WR）で心臓交感神経機能を評価する。

- 算出式：

$$WR(\%) = \frac{\text{早期心筋カウント} - \text{後期心筋カウント}}{\text{早期心筋カウント}} \times 100$$

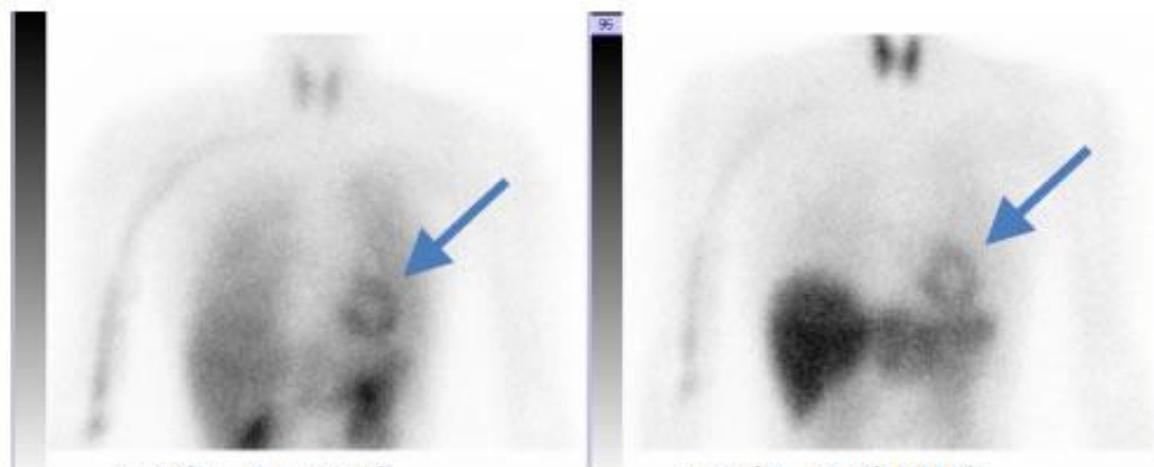


検査（MIBG心筋シンチグラフィ）

- パーキンソン病では心臓のMIBGの取り込みが落ちたり、洗い出しが亢進したりするが、健常人やパーキンソン症候群ではMIBGの取りこみの低下や洗い出しの亢進はほとんどみられないため、パーキンソン病の補助診断や、パーキンソン症候群との鑑別のための検査として有用である。
- パーキンソン病では、心臓交感神経へのアルファ-シヌクレインの沈着による交感神経の脱神経が、MIBG集積の低下を引き起こすと考えられている。
- パーキンソン病の発症早期には異常が出ないことがある。また、糖尿病や心筋虚血、心不全でも心臓の交感神経が障害され、MIBG取り込みに影響するため、解釈に注意が必要である。

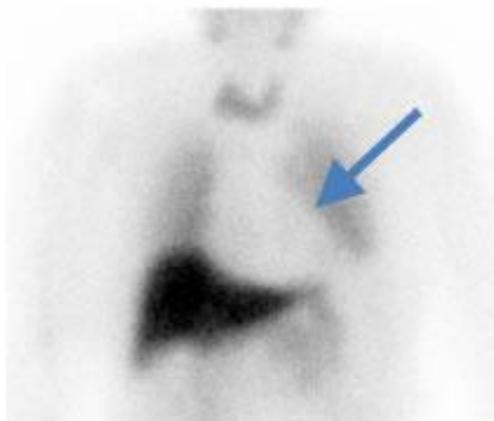


検査 (MIBG心筋シンチグラフィ)

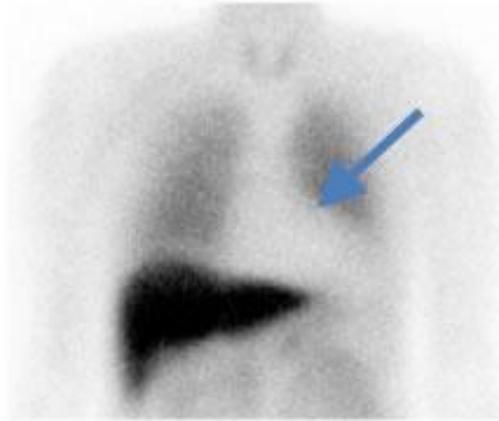


正常: 15分後

正常: 3時間後



低下例: 3時間後
パーキンソン病



低下例: 3時間後
拡張型心筋症



治療（薬物療法）

- 根治できる治療法はなく、病勢の進行そのものを止める治療法も現在までのところ開発されていない。全ての治療は対症療法であるので、症状の程度によって適切な薬物療法や手術療法を選択する。
- パーキンソン病の本質は脳内のドーパミン欠乏なので、治療は薬によるドーパミンの働きを補うことが主体になる。治療薬は大きく以下の3グループに分けて考えることができる。
- ドーパミンの原料：レボドパ（L-ドパ）
- ドーパミンの代わりをするもの：ドーパミンアゴニスト
- その他の薬：補助薬、非ドーパミン系治療薬



治療（薬物治療：レボドパ）

- パーキンソン病の治療として最も基本になる薬で、最も効果がある薬でもある。1970年代に登場し、それまで発症後5年で寝たきりだったのが、10年経っても歩けるようになった。
- ドパミンは血液中から脳内に入らないため、ドパミンの前駆体でアミノ酸の一種であるレボドパを服用する。レボドパは脳内に入ってドパミンに変換されて作用する。
- 欠点としては作用時間が短いため、初期の患者さんでも1日3回程度、進行期になると1日6回もしくはそれ以上服用が必要になる事である。



治療（薬物治療：ドパミンアゴニスト）

- レボドパの副作用を克服するために開発されたのが、作用時間の長いドパミン受容体刺激薬（アゴニスト）である。ドパミンアゴニストは、化学的に合成されたドパミンによく似た物質である。
- ドパミンよりも効果は落ちるが、長時間作用する長所がある。長くのみ続けても、薬効の変動（ウェアリングオフ現象）やジスキネジアが生じにくいことがわかっている。
- レボドパに比べて、吐き気、低血圧などの副作用をもたらしやすいのが欠点である。また、強い眠気や急に眠ってしまう突発性睡眠発作のリスクがあるため、服用している場合は車の運転や危険を伴う作業はできなくなってしまう。



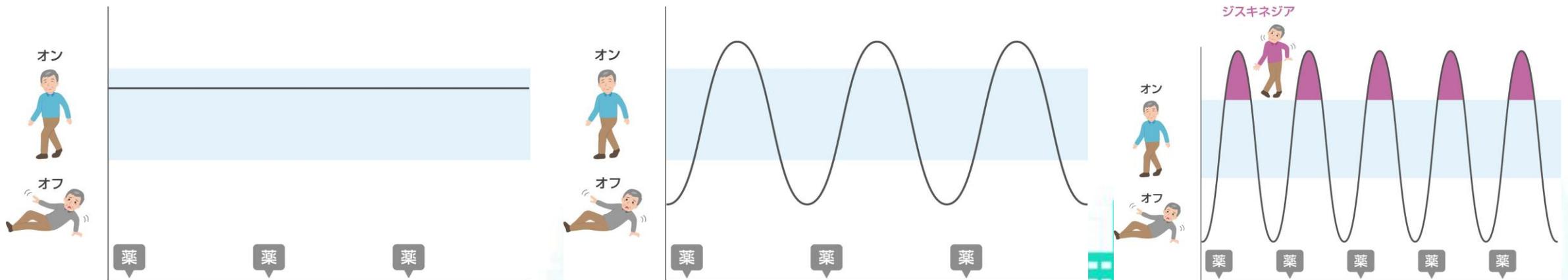
治療（薬物療法）

- その他の薬としては、レボドパの吸収を助けたり、体内のドーパミンの分解を抑えて薬の効果を増強する補助薬がある。
- その他に、直接ドーパミンの働きは補わないものの、ドーパミン不足による脳の神経回路の働きを補正する非ドーパミン系治療薬がある。
- 初期の患者さんの標準的な治療は、レボドパかドーパミンアゴニストのどちらかで開始する。その後、症状の進行に合わせてもう片方のドーパミン補充薬を加え、さらに病状に合わせて補助薬や非ドーパミン系治療薬を組み合わせて治療を続けていく。
- 今のところ単一の薬で生涯を通して治療できることはほとんどなく、むしろ多くの薬を組み合わせて薬同士の短所を補い合うように治療していく。



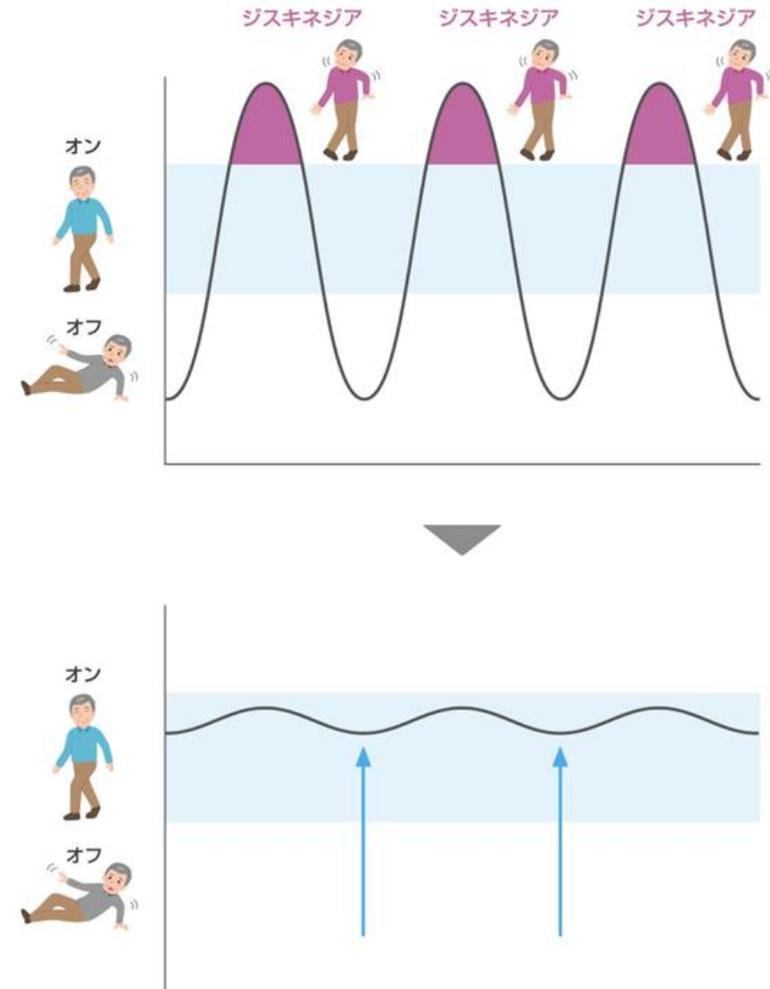
治療（薬物治療）

- 薬物治療を適切に行うと、パーキンソン病の運動症状を大きく改善することができる。特に初期の患者さんではほぼ不自由なく日常生活を送ることができる期間が数年続くことが多く、ハネムーン期と呼ばれる。
- しかしその後、少しずつ症状が進行して薬の効果の不足を感じるようになる。1日3回から4回十分な量のレボドパを服用しても効果の切れ目を感じるようになった状態をウェアリング・オフといい、その時の薬が効いた状態を「オン」、薬が切れた状態を「オフ」と呼ぶ。レボドパの増量、頻回投与や各種補助薬の併用で対処するが、身体が勝手にくねくねと動く症状が出るようになり、これを「ジスキネジア」という。薬が効き過ぎた時に出現しやすい症状で、長期服薬による薬の副作用ともいえる。この時期になると薬の増量はジスキネジアをさらに悪化させ、また薬の減量は無動、固縮などのオフ症状を悪化させることから薬剤調整が非常に難しくなる。



治療（DBS）

- パーキンソン病の手術治療として、脳深部刺激療法（DBS）が普及している。DBSは脳に植え込んだ電極で電気刺激をすることで、パーキンソン病の症状を抑える治療である。
- 効果としては、オフを軽くすることと、ジスキネジアを抑えることである。
- DBSでは、1日24時間作動して常に一定した効果を発揮するので、薬に比べて効き目が非常に安定しており、症状の変動が少なくなる。特に夜中でも効いているので、夜間の無動症状などでお困りの患者さんには特に有用である。



治療（DBS）

- DBSでもすべての症状が改善されるわけではなく、例えば、発声、嚥下、バランス障害など体軸症状という身体を中心の症状は薬でもDBSでも改善しにくい症状である。また、薬が効いていても出ている症状も改善されないのでレボドパの効き目の悪い患者さんや、最も良い状態でも寝たきりのような患者さんにはあまり効果は期待できない。
- DBSの治療合併症として最も心配なことは、脳内に電極を埋め込む際に脳の微小な血管を傷つけて脳内出血を起こすことである。出血の可能性は低く（1%以下）、たとえ発症しても重篤なことはほとんどないが、それでももし起こった場合には麻痺などの後遺症を残すこともある。
- また、手術により感染の可能性があり、その場合には埋め込んだ装置を一旦取り外して再手術になることがある。
- パーキンソン病の運動症状に対する効果をより高めようとして刺激を強めていくと周囲組織にも刺激が波及して副作用となる。刺激による副作用としては、構語障害やしびれなどがある。
- 術後早期に気分の変化（軽躁状態）を示す患者さんがあるが、ほとんどの場合一過性である。



治療（FUS）

- MRガイド下集束超音波治療（FUS）とは、MRI画像を用いて、神経活動が異常な脳の一部を超音波で破壊することにより症状を改善する治療法。FUSは頭を切開する手術は行わないため、従来の凝固術に比べて入院期間が短く、身体への負担が少ないことが特徴。
- 治療の対象となるのは、①本態性振戦やパーキンソン病による薬が効かない「ふるえ」で困っている患者さん、②パーキンソン病の運動症状や運動合併症のために生活に不自由を感じている患者さん、である。いずれも、薬物だけの治療では十分な効果が得られないことに加えて、パーキンソン病の場合はDBSが不適合の患者さんに限りFUSが適合となる。
- すべての患者さんが適合となる訳ではなく、FUSの場合は頭蓋骨密度比（SDR）が最も重要な条件となる。SDRが低い（骨密度のばらつきが大きい）と超音波が通りにくく、治療の効果を十分に得られない可能性があり、CT検査などの結果をふまえて適合を判断する。



治療（FUS）

- 事前準備として、FUSの超音波を通しやすくするために、髪の毛を全て剃る。そして、治療用フレームをピンで頭に固定する。頭が痛くならないよう局所麻酔を使用するが、動いたり、話したりすることは問題なくできる。その後、フレームとFUSの治療装置を頭に固定した状態でMRIの治療台の上に横になる。
- 超音波を脳内の目的部位に正確にあてるため、術前・術中のCT画像とMRI画像を用いて位置を確認する。目的部位に超音波があたり温度が上昇すると、その反応として症状の改善が見られるため、MRI画像だけでなく、患者さんの症状の変化も観察しながら進めていく。
- FUSの治療自体は3～4時間ほどで、早ければ翌日には通常の生活に戻ることができる。
- 岡山旭東病院では、2021年4月に中国地方で初めてFUSを導入し、岡山大学病院（脳神経外科・脳神経内科）や倉敷平成病院と連携して治療を行っている。

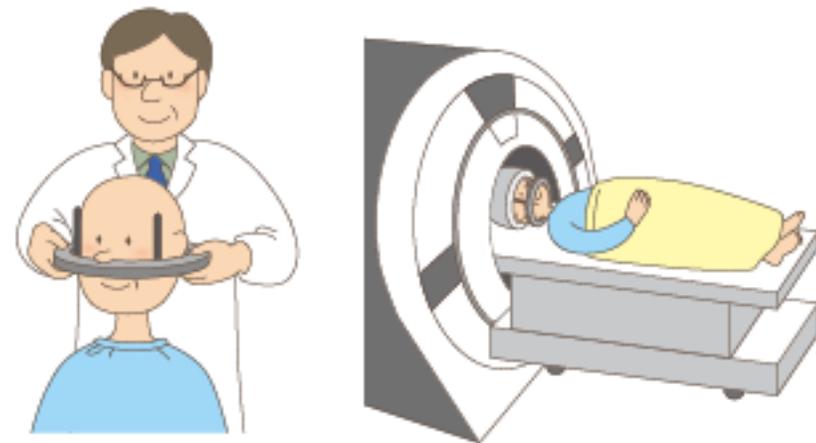


図1 FUSの様子



治療（FUS）

- FUSは、頭を切開することなく治療ができるため、従来の凝固術等と比べて入院期間が短く、身体の負担が少ないことが特徴である。
- MRIでリアルタイムに正確な位置と温度を確認しながら治療が可能で、治療中も医師と状況に対話確認しながら超音波照射や効果判定ができる。
- 狙った部位よりも広い範囲で凝固をしてしまうと周辺の組織も破壊してしまうため、合併症が生じるということがあり得る。主な合併症としては、筋力が弱まったり、指先が非常に敏感になったり、など。また、一時的に歩行が不安定になったり、一時的にうまく力が入らないことがある。



まとめ

- ふるえ、筋肉のこわばり、動きにくさ、歩きにくさなどを呈する病気である。
- ドパミンの不足に由来する病気で、その原因ははっきりしていない。
- 進行性の病気で、根治的な治療や進行を遅らせる治療法はない。
- 直接診断を確定できる検査法はないが、岡山旭東病院ではSPECT検査を用いて特徴的な異常を検出できる。
- 薬物治療が主体となるが、進行すると効果が弱くなったり、ジスキネジアなどの副作用が顕著となる。
- 進行期には、症状に応じてDBSやFUSなどの治療を行うことがある。

