

特 集

—脳研究の最前線—

## パーキンソン病の最新治療を含めて

獨協医科大学 内科学 (神経)

藤田 裕明 鈴木 圭輔

**Key Words** : パーキンソン病, motor fluctuation, ジスキネジア, 非運動症状, Disease-Modifying Therapy, 細胞移植療法

### はじめに

パーキンソン病 (Parkinson disease : PD) は, 1817年に James Parkinson により “An Essay on the Shaking Palsy” で初めて記載がなされた運動障害疾患である。50-60歳以上で多く発症し, 患者数は年齢とともに増加する。現在日本における有病率は人口10万人当たり約150人であり, 65歳以上では100人に一人がPDとされる。全世界でPD患者は急増しており, 2015年での患者数は620万人と推定され, これは1990年時点での患者数の2倍にあたる。2040年にはPD患者数は世界で1290万人に至ると推定されている<sup>1)</sup>。PDにおいて適切な治療が行われないと患者のQOLを大きく損なうことが知られ<sup>2)</sup>, 早期に診断し適切な治療介入することが重要である。

### PDの臨床像

PDは動作緩慢, 静止時振戦, 固縮(筋強剛)などの運動症状で特徴付けられるが, 多くの非運動症状を呈する全身疾患である<sup>3,4)</sup>。PDの病理学的指標として $\alpha$ シヌクレインを主要構成成分とするLewy小体の出現がある。PDの病態進展仮説であるBraak仮説では, PDの初期病理変化は嗅球, 延髄, 橋被蓋に生じ(Stage 1-2), 徐々に上行して中脳に達し(Stage 3), 最終的には大脳皮質に到達する(Stage 4-6)とされる<sup>5)</sup>。この病態進展モデルでは中脳の黒質にLewy病理が進展し, 神経細胞脱落を来すと運動症状が出現する(Stage 3)。さらに嗅球や延髄の迷走神経背側核, 橋の縫線核, 巨大細胞性網様核, 青斑核, 青斑下核等の障害により嗅覚低下, 便秘, レム睡眠行動異常症(rapid eye movement sleep behavior disorder : RBD)などの非運動症状が, しばしば運動症状に先行するPDの臨床経過を説明可能である。非運動症状はPDの臨床診断においても重要で

あり<sup>6)</sup>, 後述する2015年のMovement Disorder Society (MDS)のPD臨床診断基準では嗅覚障害が支持的基準に, 睡眠障害や自律神経障害, 精神症状, 認知機能障害などの非運動症状を認めないことが相対的除外基準に含まれている<sup>7)</sup>。非運動症状の一つであるRBDは夢内容の行動化を特徴とする睡眠時随伴症であり, PDを含む $\alpha$ シヌクレインopathyへ進展する特異度の高い前駆状態として広く認識されている<sup>8)</sup>。睡眠ポリグラフ検査により診断されたRBD 1280例を対象とした国際的多施設研究では, カプランマイヤー法の解析における神経変性疾患への移行率は年間6.3%, 12年間の追跡では73.5%であった<sup>9)</sup>。RBDは, 将来の疾患修飾治療の適用の際の候補となり得る点においても注目を集めており, RBDから神経変性疾患への移行を予測する因子としてdopamine transporter (DAT) シンチグラフィなどの神経画像によるシナプス前ドパミン神経障害や経頭蓋超音波による黒質高輝度所見等が報告されている<sup>10,11)</sup>。PDの代表的な症状を表にまとめた(Table 1)<sup>3,4,6,7)</sup>。

### PDの診断

2015年に国際パーキンソン病・運動障害疾患学会(International Parkinson and Movement Disorder Society : MDS)から新しいPD臨床診断基準が提唱され<sup>7)</sup>, パーキンソン病診療ガイドライン2018においても採用された。MDS診断基準では診断の特異度が90%以上になることを目標とした厳格な診断基準(臨床的に確実なパーキンソン病 : clinically established Parkinson's disease)と, 感度・特異度の両方が80%以上となることを目標とした実用的な診断基準(臨床的にほぼ確実なパーキンソン病 clinically probable Parkinson's disease)の2つのレベルから成っている。パーキンソンニズムは動作緩慢がみられることが必須であり, 加えて静止時振戦または固縮のどちらか一方または両方がみられる

**Table 1** Motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease (created based on refs<sup>3,4,6,7</sup>)

	Representative symptoms/signs	Features
Motor symptoms	Bradykinesia	Slowness of movement and decrement in amplitude or speed
	Rigidity	Involuntary, velocity-independent resistance to passive movement of a joint, lead-pipe
	Rest tremor	A 4- to 6-Hz tremor in a fully resting limb
Nonmotor symptoms	Olfactory loss	Decreased or absent sense of smell (hyposmia)
	Sleep disorders	RBD, EDS, insomnia RBD : parasomnia characterized by dream-enacting complex behaviors and REM sleep without atonia
	Autonomic dysfunction	Constipation, delayed gastric emptying, urinary urgency and frequency, ED, OH
	Psychiatric disturbances	Depression, anxiety, apathy, anhedonia
	Cognitive impairment	MCI or dementia, often initially affecting attention, executive, and visuospatial functions
	Others	Fatigue, hypophonia (softening of the voice), sialorrhea, trouble swallowing

REM : rapid eye movement

RBD : rapid eye movement sleep behavior disorder

EDS : excessive daytime sleepiness

ED : erectile dysfunction

OH : orthostatic hypotension

MCI : mild cognitive impairment

ものと定義している。その上で、4つの支持的基準、9つの絶対的除外基準 (absolute exclusion criteria)、10の相対的除外基準 (red flags) の組み合わせにより診断される。PDの疾患早期においては、多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) や進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) を含むパーキンソン症候群 (parkinsonian syndrome : PS) との鑑別はしばしば困難であり、さまざまな臨床診断補助検査が提唱され<sup>12,13</sup>、その一部はMDS診断基準にも含まれる (Table 2)<sup>7,13~15</sup>。1) DATシンチグラフィは黒質線条体ドパミン作動性神経の前シナプスの機能を評価するものであり、正常であることがMDS診断基準における絶対的除外基準に含まれている。しかしPDとPSとの鑑別に用いることは困難である。2) iodine-123-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy (MIBG) 心筋シンチグラフィは心臓交感神経節後線維の脱神経を反映し、レビー小体病 (PDやレビー小体型認知症) において集積が低下する<sup>16</sup>。MDS診断基準において支持的診断に含まれるが、陳旧性心筋梗塞や糖尿病の合併があると偽陽性をきたすことに留意すべきである。3) 嗅覚について、前述のBraak仮説によると嗅球を含む嗅

覚路は早期に障害され、早期PDでも90%で嗅覚異常がみられるとされる<sup>14</sup>。嗅覚低下はMDS診断基準において支持的基準に含まれるが、問題点として認知機能の低下した患者や副鼻腔炎を有する患者では評価が困難である。4) MRIは主に血管性パーキンソニズムなどの二次性パーキンソン症候群の除外に用いるが、MSAでは橋の萎縮を、PSPでは中脳の萎縮をきたすことが知られている。これらは視覚的な評価であり、客観的な指標として中脳と橋の面積の比をとるmidbrain to pontine ratio (M/P ratio)<sup>17</sup>や中小脳脚や上小脳脚の幅を検討に加えたMagnetic Resonance Parkinsonism Index (MRPI)<sup>18,19</sup>などの画像検査上の測定値の有用性が報告されている。しかし疾患早期やPSP亜型におけるevidenceは不十分である。5) 経頭蓋超音波は側頭骨窓から中脳を観察する検査であり、超音波のビームが透過するPD患者においては、約90%で黒質が高輝度に描出される<sup>15</sup>。我々の検討ではPD患者の53%に黒質高輝度変化を認めた<sup>12</sup>。黒質高輝度の原因は判明していないが、鉄や重金属の沈着等が想定されている。黒質高輝度面積は疾患の進行とともに変化せず、黒質の脆弱性を示す静的なマーカーと考えられている。経頭蓋超音波の

**Table 2** Additional clinical markers to diagnose Parkinson disease (created based on refs<sup>7,13-15</sup>)

	Implicated structures	Disadvantage (positioning in criteria)
DAT scintigraphy	Nigrostriatal presynaptic dopamine neuron	difficult to differentiate from PS (absolute exclusion criteria)
<sup>123</sup> I-MIBG myocardial scintigraphy	Cardiac postganglionic sympathetic nerve fibers	False positive under the condition such as OMI and diabetes (supportive criteria)
Olfactory test	Olfactory bulb, amygdala, piriform cortex, entorhinal cortex	Impossible to assess under the condition of cognitive dysfunction and sinusitis (supportive criteria)
MRI (M/P ratio, MRPI)	Brainstem (MSA : pontine atrophy, PSP : midbrain atrophy)	Insufficient evidence in clinical early stage and atypical PSP patients
Transcranial sonography	Substantia nigra	Impossible to assess in patients with narrow bone window

PS : parkinsonian syndrome

DAT : dopamine transporter

MIBG myocardial scintigraphy : iodine-123-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy

M/P ratio : midbrain to pontine ratio

MRPI : Magnetic Resonance Parkinsonism Index

MSA : multiple system atrophy

PSP : progressive supranuclear palsy

欠点として側頭骨窓の状態によっては超音波の透過性が低くなり中脳の観察ができず、特にアジア人の高齢女性において中脳の観察困難例が多い。現時点でPD診断の上で確定的な検査は存在せず、いずれの検査にも問題点があることから、臨床所見と複数の臨床診断補助検査の結果を総合的に判断する必要がある。

### PDの運動症状の治療

PDの運動症状の治療の主体は薬物療法である。1960年代初めにPDに対するレボドパ治療が開始された。現在PDの治療にはレボドパを中心にドパミンアゴニスト、monoamine oxidase-B (MAO-B) 阻害薬、アマンタジン、抗コリン薬、catechol-O-methyltransferase (COMT) 阻害薬、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンなど多彩な経口薬を用いることができる。それぞれの特徴を簡潔に解説する。

1) レボドパは体内で芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の作用でドパミンに変換され、減少している内因性ドパミンを補うことで抗パーキンソン病効果を示す。現在はレボドパ/末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (dopa decarboxylase inhibitor : DCI) 配合剤が主流であり、末梢でのレボドパのドパミンへの代謝が抑制されるためレボドパの必要量が75-80%削減され、消化器系副作用も減少した。本邦ではレボドパ/カルビドパ配合剤とレボドパ/ベンセラジド配合剤の2種類が使用できる。レボドパ/DCI製剤は現在PDの運動症状改善について最も強力な

効果を示すが、一方で半減期が短いことが最大の欠点であり、ドパミン神経脱落の進行に伴い出現するウェアリングオフ現象やジスキネジアなどの運動合併症発現の大きな要因となる。進行期PDの運動合併症を改善する目的で、後述するCOMT阻害薬を配合したレボドパ/DCI/COMT阻害剤配合剤や、空腸投与用レボドパ/カルビドパ製剤 (レボドパ持続経腸療法) が用いられる。

2) ドパミンアゴニストは線条体のドパミン受容体に結合するドパミン受容体刺激薬であり、レボドパより長い半減期を有するため、より持続的なドパミン受容体刺激をもたらす。二重盲検試験では5年間の観察期間においてドパミンアゴニスト (ロピニロール) で治療を開始した群はレボドパで治療を開始した群と比較して運動合併症で不随意運動を呈するジスキネジアの発症を遅らせたが<sup>20)</sup>、14年の観察研究では、ドパミンアゴニスト (プロモクリプチン) 開始群とレボドパ開始群でジスキネジアの発現頻度に差はなかった<sup>21)</sup>。ドパミンアゴニストには麦角系 (ergot) と非麦角系 (non-ergot) があるが、麦角系ドパミンアゴニストは心臓弁膜症など線維症の副作用が生じるため、非麦角系ドパミンアゴニストが第一選択である。しかし非麦角系ドパミンアゴニストでは日中過眠、特に突発的睡眠に注意する必要がある。自動車運転や危険作業に従事する患者には原則として投与しない。その他非麦角系ドパミンアゴニストでは下腿浮腫、腰曲がり、Pisa症候群などの姿勢異常、衝動制御障害などの副作用が報告されている。

**Table 3** Anti-parkinsonian drugs and action (created based on refs<sup>4,21,23)</sup>)

Category	Specific Agents	Site and main action	Adverse effect
Levodopa preparations	L-dopa/DCI (carbidopa/benserazide)	Increase dopamine in the brain	Motor fluctuation, dyskinesia Gastrointestinal symptoms Psychotic symptoms
Dopamine agonist	Bromocriptine (ergot) Pergolide (ergot) Talipexole (non-ergot) Cabergoline (ergot) Pramipexole (non-ergot) Ropinirole (non-ergot) Rotigotine (non-ergot) Apomorphine (non-ergot)	Acting directly on dopamine receptors and mimicking the effect of dopamine	Gastrointestinal symptoms Psychotic symptoms  Ergot : Valvular heart disease, pleural effusion Non-ergot : Sleep attack, edema, impulse control disorders
Anticholinergics	Trihexyphenidyl Biperiden	Blockade of the muscarinic acetyl-choline receptor in the striatum	Dry mouth, constipation, tachycardia, dysuria, amnesia, psychotic symptoms
Prodrug of norepinephrine	Droxidopa	Increase of norepinephrine in the brain	Gastrointestinal symptoms
MAO-B inhibitor	Selegiline Rasagiline Safinamide	Inhibition of dopamine metabolism in the brain	Dyskinesia, psychotic symptoms
COMT inhibitor	Entacapone	Inhibition of L-dopa metabolism before blood-brain barrier	Dyskinesia, gastrointestinal symptoms, urine discoloration
Others	Amantadine	Accelerated dopamine release from dopamine nerve terminal (low dose) /NMDA antagonist (high dose)	Edema, gastrointestinal symptoms Psychotic symptoms
	Zonisamide	Blockage of sodium and T-type calcium channels	Somnolence, gastrointestinal symptoms
	Istradefylline	Adenosine A2A receptor antagonist	Dyskinesia, gastrointestinal symptoms psychotic symptoms

MAO-B : monoamine oxidase-B

COMT : catechol-O-methyltransferase

NMDA : N-methyl-D-aspartate

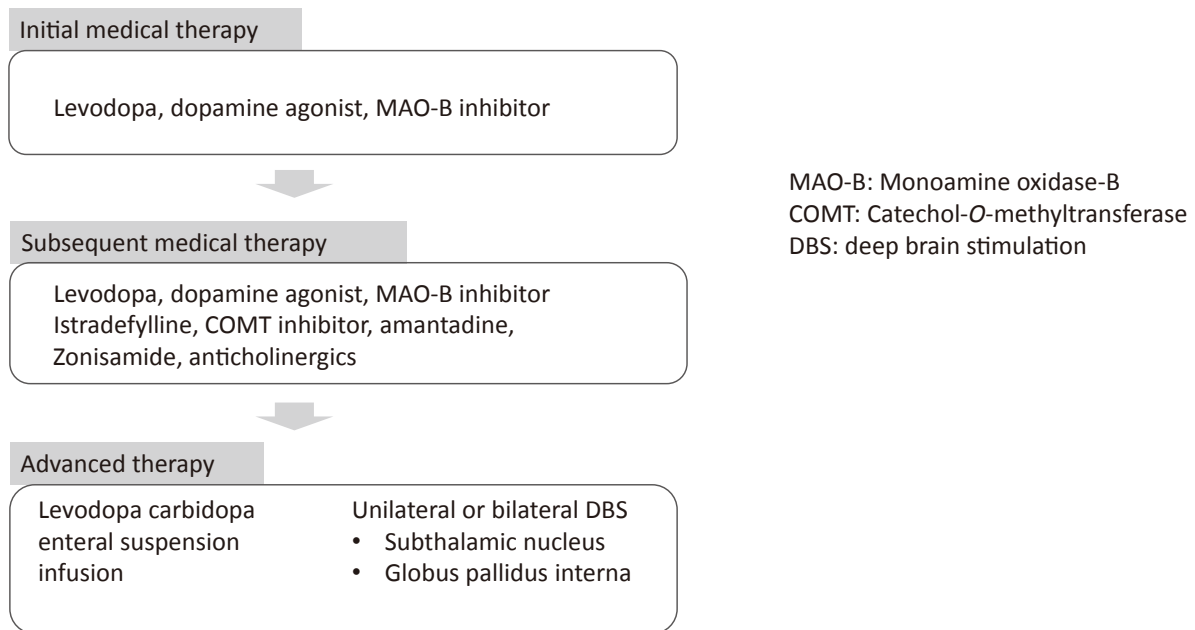
DCI : dopa decarboxylase inhibitor

3) MAO-B 阻害薬はドパミンの分解酵素である MAO-B を阻害することにより、脳内のドパミン濃度を上昇させ、パーキンソニズムを改善する。レボドパ、ドパミンアゴニストとともに初期治療の際の第一選択薬である。本邦においてはセレギリン、ラサギリン、サフィナミドの3種類が使用できる。三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI)、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonin antidepressant : NaSSA)、トラマドール

との併用はセロトニン症候群の誘発等の可能性があり禁忌である。

4) 線条体にはコリン系の介在ニューロンがあり、ドパミン受容体を持つシナプス後膜側の細胞の働きを、ムスカリン M1 受容体を介して活性化する。PD ではドパミンの減少で抑制が減り、過活動となっている。抗コリン薬はムスカリン M1 受容体を遮断し、コリン介在性ニューロンによる刺激を抑制して過活動状態を是正する。副作用として口渇、消化器症状、緑内障、認知機能低下等に注意が必要である。

5) 進行した PD では脳内においてドパミンだけではなくノルアドレナリンも減少する。ドロキシドパはノル



**Figure** Treatment strategy for motor symptoms of PD (created based on Ref<sup>4,21)</sup>)

アドレナリンの前駆物質であり，体内でアミノ酸脱炭酸酵素によりノルアドレナリンとなり，すくみ足や立ちくらみに対し有効である。

6) レボドパの主な代謝酵素はドパ脱炭酸酵素であるが，レボドパと DCI の配合剤においては副経路であるカテコール-O-メチル基転移酵素 catechol-O-methyl transferase (COMT) 系が末梢のレボドパ代謝に重要な役割を担う。また，COMT によるレボドパ代謝産物である 3-methyldopa は半減期が長く，血液脳関門通過においてレボドパと競合する。COMT 阻害薬はレボドパの末梢での代謝を抑制しレボドパの持続時間を延長するため，運動症状の変動に対して有効であり<sup>22)</sup>，進行期 PD 患者のウェアリングオフ時の on 時間を 1.4 時間延長するが，ジスキネジアの発症予防効果は認めない (STRIDE-PD study<sup>23)</sup>)。

7) ゾニサミドはもともと抗てんかん薬であるが，偶然，PD にも効果があることが発見され，PD が効能に追加された。その機序として，ナトリウム，カルシウムチャネル阻害作用，チロシン水酸化酵素の発現，活性上昇，モノアミン酵素阻害作用等が考えられている。

8) アマンタジン は，200 mg までの低用量ではドパミン放出促進効果，300 mg の高用量では N-methyl-D-aspartate (NMDA) 阻害作用を持つことが示されており，抗ジスキネジア効果を有する<sup>22)</sup>。

9) イストラデフィリンはアデノシン A2A 受容体拮抗作用を有する。アデノシン A2A 受容体は，線条体から淡蒼球外節に投射し間接路を形成する GABA 作動性

の線条体出力細胞に特異的に発現している。イストラデフィリンはアデノシン A2A 受容体を遮断することにより，間接路神経細胞の活動性を低下させ，運動を促進させることにより抗 PD 作用を示す。レボドパ治療中の PD におけるウェアリングオフ現象の改善に適応があり，20 mg 内服で 1.31 時間の off 時間を短縮し，40 mg 内服で on 時の UPDRS part III (運動) スコアを 5.7 改善した<sup>24)</sup>。抗パーキンソン病薬の特徴について表にまとめた (Table 3)<sup>4,22,24)</sup>。

PD の治療の流れの概略を示す (Figure)<sup>4,25)</sup>。PD の初期治療として，レボドパ製剤，MAO-B 阻害薬，ドパミンアゴニストの単剤投与の有効性が示されている<sup>25)</sup>。PD は進行疾患であり，5 年以内に半数以上の症例でレボドパ内服に関連した運動合併症が出現する。運動合併症の多くはレボドパの血漿濃度と関連し，最も多い運動合併症である早朝の off は PD 全体の 60% でみられる<sup>26)</sup>。ウェアリングオフ現象とはレボドパの効果持続時間の減弱であり，レボドパ内服下においても薬効の得られない状態である。多くの症例でみられるが，日中のオフに対する割合はレボドパ内服後の効果発現の遅延 (delayed on) の方が大きいとされる<sup>26)</sup>。運動合併症が生じるメカニズムは完全には解明されていないが，レボドパの吸収，輸送，中枢の薬物学的構造変化などが関連すると考えられる。「貯蔵仮説」はシナプス前のドパミン作動性神経の脱落により，線条体のドパミンの貯蔵能力が低下し，血漿ドパミン濃度が変動するとするもので，運動合併症発現の背景として広く受け入れられている<sup>27)</sup>。ま

たレボドパの効果には短期効果と長期効果があるが、PDの進行に伴う長期効果の減衰により、その効果は短期効果に依存するようになり、運動合併症を生じやすくなる<sup>27)</sup>。レボドパ誘発性ジスキネジアはレボドパに関連する運動合併症(運動症状の変動)の一つである。舞踏運動やジストニア、その複合など様々な不随意運動を含む。ジスキネジア発症のメカニズムは完全には明らかにされていないが、多くは血漿ドパミン濃度上昇時に生じる(peak dose dyskinesia)。前述の運動合併症を引き起こすシナプス間隙のドパミン濃度の変動が繰り返されると、刺激を受けるドパミン受容体、それ以降のシグナル伝達系にも変化が生じ、神経回路網の可塑性に影響を与え、過剰な興奮を獲得することでジスキネジアが生じると考えられる。また基底核へのセロトニン神経の投射もジスキネジア発症に関連すると考えられ、動物実験や剖検例では線条体のセロトニン神経終末の発芽を伴う不適切なセロトニン神経の可塑性との関連が指摘されている。ジスキネジアに関連する後シナプスの受容体として、D1 dopamine 受容体、NMDA 受容体、metabotropic glutamate receptor (mGluR) 5 受容体が推定されている<sup>28)</sup>。皮質線条体や淡蒼球の過剰なグルタミン酸活動はジスキネジアの背景となる基底核、視床、皮質のネットワークに関連しており、抗ジスキネジア効果があるアマタジンや脳深部刺激療法の治療ターゲットと考えられる<sup>26)</sup>。運動合併症抑制のための治療概念として、持続的ドパミン受容体刺激(continuous dopaminergic stimulation: CDS)がある。CDSの目標は血中濃度を安定化させることで線条体のピークとトラフの差を極力小さくすることであり、レボドパの分割投与、血中半減期の長い薬剤の投与、薬剤の持続投与などが行われる。ウェアリングオフ現象に対する治療としてはレボドパの頻回投与の他、ドパミンアゴニスト徐放剤、貼付剤、COMT 阻害薬、MAO-B 阻害薬の併用や後述するレボドパの持続腸管注入(levodopa carbidopa intestinal gel infusion: LCIG)、深部脳刺激術(deep brain stimulation: DBS)等がある。日常生活に支障をきたすジスキネジア(troublesome dyskinesia)に対しては、レボドパの頻回投与やその他の内服薬中止を行った上で、アマタジンの追加やLCIG、DBSが選択肢となる。

### デバイス治療(Device aided therapy)

進行期PD病の定義は確立していないが、一般的には、レボドパの服用回数が5回以上でありながら、off時間2時間、問題となるようなジスキネジア(troublesome dyskinesia)が1時間ある場合、device aided therapyが考慮される。

#### 1) DBS

DBSの適応としては、①レボドパに反応することが前提で、②振戦、③薬物効果が不安定、および④on期に出現するジスキネジアや精神症状などのレボドパ減量によって軽減が期待できる運動合併症等がある。一方で75歳以上の症例や、認知機能低下例、レボドパに反応しない症状(歩行障害、バランス障害)に対してはDBSの効果が得られにくいとされる<sup>29)</sup>。メタアナリシスではDBSは最善の薬物療法Best Medical Therapy(BMT)と比べてon時のUPDRS part III(運動スコア)を4.56点、off時のUPDRS運動スコアを15.50点、運動合併症スコア(Part IV)を3.50点改善させた<sup>30)</sup>。刺激部位は主に視床下核と淡蒼球で、それぞれ視床下核刺激術subthalamic nucleus deep brain stimulation(STN-DBS)、淡蒼球刺激術globus pallidus interna deep brain stimulation(GPi-DBS)と呼ばれる。両者の比較では、運動症状改善効果と薬剤節約効果はSTN-DBSが勝る一方で<sup>31)</sup>、認知・精神合併症はGpi-DBSの方が少ない傾向がある<sup>32)</sup>。また体幹機能についてはDBSによる改善が期待できず、STN-DBSでは側方への動揺への反応は手術後増悪するとの報告がある<sup>33)</sup>。On時の運動機能やADLが保たれており、抑うつ症状や認知機能低下がみられない症例においてはSTN-DBSの効果がGpi-DBSを上回り、薬剤も減量でき精神合併症も少ない<sup>34)</sup>。Gpi-DBSを検討すべき場合として、①on時の運動機能やADLが損なわれている、②すくみ足や姿勢反射障害などの体幹機能の低下が認められる<sup>35)</sup>、③抑うつ傾向を認める、④軽度の認知機能障害や遂行機能障害を認める際などが挙げられる。薬剤を減量せずにジスキネジアを改善する場合にはGpi-DBSが有効である。

#### 2) レボドパ持続経腸療法

経胃瘻空腸内レボドパ持続投与療法は前述のCDSを実現するために開発された治療方法である。Percutaneous endoscopic gastrostomy(PEG)によって挿入された腸管チューブを通して、ゲル状となったレボドパとカルビドパの合剤を持続的に空腸に注入されることにより、レボドパの血中濃度を安定させ、ウェアリングオフ現象やジスキネジアなどの運動合併症の発症を防ぐ。進行期PD患者を対象とした12週間のレボドパ持続経腸療法と経口レボドパ製剤の二重プラセボの二重盲検試験では、レボドパ持続経腸療法群はレボドパ経口内服群と比較して、off時間を1.91時間短縮させ、troublesome dyskinesiaのないon時間を1.86時間延長させた<sup>36)</sup>。PDの運動症状に対する治療戦略について表にまとめた(Table 4)<sup>4,22,25)</sup>。

**Table 4** Treatment of motor symptoms in different stages and motor complication of PD (created based on refs<sup>4,21,24</sup>)

Initial treatment	Levodopa, non-ergot DA, MAO-B inhibitor
Early/stable PD (Adjunct therapy to levodopa)	Ergot/non-ergot DA, MAO-B inhibitor, zonisamide, anticholinergics, amantadine
Motor fluctuation	More frequent levodopa administration, Non-ergot DA (ER, patch), COMT-inhibitor, MAO-B inhibitor, LCIG, DBS
Troublesome dyskinesia	Amantadine, LCIG, DBS

DA : dopamine agonist

MAO-B : monoamine oxidase B

ER : extended release

COMT : catechol-O-methyl transferase

LCIG : levodopa carbidopa intestinal gel infusion

DBS : deep brain stimulation

### 非運動症状に対する治療

前述の通り PD では多くの非運動症状を呈し、患者の QOL を貶める原因となることから、治療介入が必要である。International Parkinson and Movement Disorder Society は 2019 年、PD の非運動症状の治療について Evidence-Based Medicine Committee の recommendation を update し、それぞれの非運動症状について治療薬を clinically useful (有用)、possibly useful (おそらく有用)、investigational (調査中)、not useful (有用でない) に分類した<sup>37)</sup>。有用、おそらく有用に分類された薬剤について以下にまとめる。抑うつ症状ではドパミンアゴニストのプラミペキソール、SNRI のベンラファキシンの 2 剤を有用とし、SSRI のシタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、fluoxetine (本邦未承認)、及び三環系抗うつ薬のノルトリプチリン、デシプラミン、アミトリプチリンをおそらく有用とした。アパシーについてはドパミンアゴニストの piribedil (本邦未承認) とコリンエステラーゼ阻害薬のリバスチグミンをおそらく有用とした。衝動制御障害とその関連症状に対しては有効な薬剤はなく認知行動療法のみおそらく有用とした。認知症に対してはコリンエステラーゼ阻害薬のうちリバスチグミンを有用、ドネペジルとガランタミンをおそらく有用とした。リバスチグミンは二重盲検試験で認知症を伴う PD において Alzheimer Disease Assessment scale をプラセボと比較し有意に改善し<sup>38)</sup>、76 週間のオープンラベルランダム化試験においても安全性が確認されている<sup>39)</sup>。なお、認知症でない認知機能低下患者において有効であった薬剤はなかった。精神症状の治療ではまずコリンエステラーゼ阻害薬、アママンタジン、ドパミンアゴニスト、MAO-B 阻害薬、レボドパなど精神症状に

関連している可能性のある薬剤の減量を試みるが、運動症状の治療のために減量はしばしば困難である<sup>4)</sup>。精神症状に対する薬剤としてはクロザピンと pimavaserin (本邦未承認) が有用、クエチアピンはおそらく有用であった。不眠に対してはドパミンアゴニストのロチゴチン、睡眠剤ではエスゾピクロン、及び melatonin (本邦未承認) がおそらく有用であった。日中の過度の眠気に対してはモダフィニルがおそらく有用であった。我々の 3 ヶ月のオープンラベル試験ではイストラデフィリンは運動症状や運動合併症の改善のほか、日中の眠気を有意に改善した<sup>40)</sup>。閉塞型睡眠時無呼吸症候群を合併する PD においては持続陽圧呼吸療法が不眠、日中の過度の眠気ともにおそらく有用であった。起立性低血圧に対してはフルドロコルチゾン、ミドドリン、ドロキシドパの 3 剤がおそらく有用であった。勃起不全に対してはシルデナフィルが有用であった。便秘は非運動症状の中でもとりわけ頻度が多く、実臨床においてしばしば治療に難渋する。便秘に対しては腸内細菌のバランスを整える probiotics and prebiotics fiber が有用、マグコロールとルビプロストンがおそらく有用であった。レボドパやドパミンアゴニストに関連した消化器症状にはドンペリドンがおそらく有用であった。流涎には A, B 型ボツリヌス毒素が有用、グリコピロニウム (本邦での適応は慢性肺疾患のみ) がおそらく有用であった。頻尿に対してはソリフェナシンのみがおそらく有用であった。疲労には MAO-B 阻害薬のラサギリンがおそらく有用であった。疼痛については oxycodone naloxone prolonged release (本邦未承認) がおそらく有用であった。上記のうち日本国内で使用可能な薬剤について表にまとめた (Table 5)<sup>37)</sup>。

**Table 5** Treatment of nonmotor symptoms in PD (created based on ref<sup>35)</sup>)

Depression	Dopamine agonist (pramipexole) SNRI (venlafaxine) SSRI (citalopram, sertraline, paroxetine) Tricyclic antidepressants (nortriptyline, desipramine, amitriptyline)
Apathy	Dopamine agonist (piribedil) Acetylcholinesterase inhibitor (rivastigmine)
Impulse control disorders	cognitive-behavioral therapy
Dementia	Acetylcholinesterase inhibitors (rivastigmine, donepezil, galantamine)
Psychosis	Clozapine, quetiapine
Insomnia	Dopamine agonist (rotigotine) Hypnotics (eszopiclone)
Excessive daytime somnolence	Modafinil
Orthostatic hypotension	Fludrocortisone, midodrine, droxidopa
Sexual dysfunction	Sildenafil
Constipation	Probiotics and prebiotic fiber, macrogol, lubiprostone
Anorexia, nausea, vomiting (associated with levodopa and/ or dopamine agonist)	Domperidone
Drooling	Botulinum Toxin A, B
Urinary frequency	Solifenacin
Fatigue	MAO-B inhibitors (rasagiline)

SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor

SSRI : selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitor

MAO-B : monoamine oxidase B

## 疾患修飾治療 (Disease-Modifying Therapy) の現況

現在 PD の発症を予防する、あるいは進行を抑制する治療薬は存在しない。International Parkinson and Movement Disorder Society は 2018 年の recommendation の中で、PD を予防ないし進行を遅らせる治療について、ドパミンアゴニスト (ロピニロール)、レボドパ-DCI 製剤、MAO-B (セレギニン、ラサギリン)、サプリメント (ビタミン D)、運動療法を“調査中”とし、ドパミンアゴニスト (プレミペキソール、ペルゴリド)、サプリメント (コエンザイム Q<sub>10</sub>、クレアチン) を“有用でない”とした<sup>22)</sup>。最近のトレッドミルを用いた高強度の運動に関する 2 つのランダム化臨床試験では、新規発症 PD において強度の高い運動群では通常群と比較し運動症状の増悪が少なかった<sup>41)</sup>。運動療法が PD の進行を抑制するかどうかについてはさらなる検討が必要である。

## 細胞移植療法

PD では前述の通りレボドパを中心としたドパミン補充療法が治療の主体である。しかし疾患の進行によりドパミン神経が変性・減少するとレボドパの効果が減弱し、運動症状の変動などの運動合併症が顕著となる。細胞移植療法は黒質線状体系を根本的に回復させることを目標とした治療である。胎児中脳黒質細胞を用いた移植治療は 1980 年代より欧米を中心に行われてきた。しかし二重盲検試験では、移植群と非移植群で有意差を認めず、ドナー細胞にセロトニン細胞など不純細胞が含まれると移植片にジスキネジア等の合併症が生じることが判明した<sup>42,43)</sup>。また、移植片に患者脳由来の  $\alpha$ -synuclein の蓄積が認められ、 $\alpha$ -synuclein のプリオン仮説が生まれるきっかけとなった<sup>44-46)</sup>。

2006 年にマウス<sup>47)</sup>、2007 年にヒトで樹立された人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell : iPSC cell)<sup>48)</sup> は胚性幹細胞と比較し倫理的な問題以外に拒絶



反応に対する利点が挙げられる。サルの iPS 細胞から誘導したドパミン神経をサルの線条体に移植する実験では、自家移植では主要組織適合抗原不適合同種移植と比較しドパミン神経の生着数が多く、グリア活性化やリンパ球浸潤などの炎症反応が有意に少なかった<sup>49)</sup>。しかし個々の患者から iPS 細胞を作成する自家移植は時間とコストがかかり、また患者自身の遺伝子を持つ iPS 細胞を使うことで疾患感受性が高い可能性がある。そのため実用的な方法として HLA 適合移植がある。HLA-A, B, DR という 3 つの遺伝子座の型が一致している場合に拒絶反応が発生しにくく<sup>49)</sup>、京都大学 iPS 細胞研究所では HLA 3 座がホモ接合体のドナー（国民の約 2%）から複数の iPS 細胞株を樹立し、将来の細胞移植に利用可能な iPS 細胞ストックを確立することを計画している。HLA (3 座) ホモドナー由来の iPS 細胞を 50 株樹立し、ストックとして供給できれば日本国民の 7 割へ 3 座一致により拒絶反応のリスクを低減した移植が可能と試算される<sup>50)</sup>。将来 iPS 細胞から純度の高いドパミン神経細胞が作成され、安全性が確認できれば有用な治療アプローチとなる可能性がある。

### 終わりに

PD の臨床像、診断、運動症状や非運動症状の治療、将来の疾患修飾療法や細胞移植の可能性について概説した。PD は運動症状のみならず自律神経や高次脳機能障害なども含めた全身病である。多くの治療選択肢を組み合わせ、個々の患者の症状に合わせた個別化医療を行うことが重要である。

### REFERENCES

- 1) Dorsey ER, Bloem BR : The Parkinson Pandemic—A Call to Action. *JAMA Neurol* **75** : 9–10, 2018.
- 2) Grosset D, Taurah L, Burn DJ, et al : A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78** : 465–469, 2007.
- 3) Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P : Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* **18** : 435–450, 2017.
- 4) Armstrong MJ, Okun MS : Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease : A Review. *Jama* **323** : 548–560, 2020.
- 5) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al : Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* **24** : 197–211, 2003.
- 6) Postuma RB, Berg D : Prodromal Parkinson's Disease : The Decade Past, the Decade to Come. *Mov Disord* **34** : 665–675, 2019.
- 7) Postuma RB, Berg D, Stern M, et al : MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* **30** : 1591–1601, 2015.
- 8) St Louis EK, Boeve BF : REM Sleep Behavior Disorder : Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc* **92** : 1723–1736, 2017.
- 9) Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al : Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder : a multicentre study. *Brain* **142** : 744–759, 2019.
- 10) Miyamoto T, Miyamoto M, Numahata K, et al : Reduced dopamine transporter binding predicts early transition to Lewy body disease in Japanese patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol Sci* **414** : 116821, 2020.
- 11) Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, et al : Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder : a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* **9** : 1070–1077, 2010.
- 12) Fujita H, Suzuki K, Numao A, et al : Usefulness of Cardiac MIBG Scintigraphy, Olfactory Testing and Substantia Nigra Hyperechogenicity as Additional Diagnostic Markers for Distinguishing between Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *PLoS One* **11** : e0165869, 2016.
- 13) Sakuramoto H FH, Suzuki K, Matsubara T, et al : Combination of midbrain-to-pontine ratio and cardiac MIBG scintigraphy to differentiate Parkinson's disease from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders* **2** : 20–24, 2020.
- 14) Doty RL : Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* **8** : 329–339, 2012.
- 15) Berg D, Godau J, Walter U : Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* **7** : 1044–1055, 2008.
- 16) Takahashi M, Ikemura M, Oka T, et al : Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **86** : 939–944, 2015.

- 17) Oba H, Yagishita A, Terada H, et al : New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* **64** : 2050-2055, 2005.
- 18) Morelli M, Arabia G, Messina D, et al : Effect of aging on magnetic resonance measures differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord* **29** : 488-495, 2014.
- 19) Nigro S, Antonini A, Vaillancourt DE, et al : Automated MRI Classification in Progressive Supranuclear Palsy : a Large International Cohort Study. *Mov Disord* 2020.
- 20) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al : A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* **342** : 1484-1491, 2000.
- 21) Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al : Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* **71** : 474-480, 2008.
- 22) Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al : International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review : Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* **33** : 1248-1266, 2018.
- 23) Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al : Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease : the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* **68** : 18-27, 2010.
- 24) Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, et al : Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease : a randomized, controlled study. *Mov Disord* **25** : 1437-1443, 2010.
- 25) Gray R, Ives N, Rick C, et al : Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED) : a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* **384** : 1196-1205, 2014.
- 26) Ray Chaudhuri K, Poewe W, Brooks D : Motor and Nonmotor Complications of Levodopa : Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Mov Disord* **33** : 909-919, 2018.
- 27) Chou KL, Stacy M, Simuni T, et al : The spectrum of "off" in Parkinson's disease : What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord* **51** : 9-16, 2018.
- 28) Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, et al : Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease : filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol* **9** : 1106-1117, 2010.
- 29) Moro E, Schüpbach M, Wächter T, et al : Referring Parkinson's disease patients for deep brain stimulation : a RAND/UCLA appropriateness study. *J Neurol* **263** : 112-119, 2016.
- 30) Bratsos S, Karponis D, Saleh SN : Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease : A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus* **10** : e3474, 2018.
- 31) Xie CL, Shao B, Chen J, et al : Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms : A multiple-treatments meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* **6** : 25285, 2016.
- 32) Liu Y, Li W, Tan C, et al : Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* **121** : 709-718, 2014.
- 33) St George RJ, Carlson-Kuhta P, King LA, et al : Compensatory stepping in Parkinson's disease is still a problem after deep brain stimulation randomized to STN or GPi. *J Neurophysiol* **114** : 1417-1423, 2015.
- 34) Sako W, Murakami N, Miyazaki Y, et al : On-period unified Parkinson's disease rating scale before surgery correlates with differences in outcomes between pallidal and subthalamic stimulation : a meta-analysis. *Neurol Sci* **37** : 135-137, 2016.
- 35) Bonenfant J, Drapier S, Houvenaghel JF, et al : Pallidal stimulation in Parkinson's patients with contraindications to subthalamic target : A 3 years follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* **34** : 20-25, 2017.
- 36) Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al : Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease : a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* **13** : 141-149, 2014.
- 37) Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al : Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* **34** : 180-198, 2019.
- 38) Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al : Rivastig-

- mine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* **351** : 2509-2518, 2004.
- 39) Emre M, Poewe W, De Deyn PP, et al : Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia : an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol* **37** : 9-16, 2014.
- 40) Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al : Istradefylline improves daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease : An open-label, 3-month study. *J Neurol Sci* **380** : 230-233, 2017.
- 41) Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, et al : Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease : A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* **75** : 219-226, 2018.
- 42) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al : Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* **344** : 710-719, 2001.
- 43) Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al : A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* **54** : 403-414, 2003.
- 44) Li JY, Englund E, Holton JL, et al : Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* **14** : 501-503, 2008.
- 45) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al : Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* **14** : 504-506, 2008.
- 46) Angot E, Steiner JA, Hansen C, et al : Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol* **9** : 1128-1138, 2010.
- 47) Takahashi K, Yamanaka S : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* **126** : 663-676, 2006.
- 48) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al : Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* **131** : 861-872, 2007.
- 49) Morizane A, Kikuchi T, Hayashi T, et al : MHC matching improves engraftment of iPSC-derived neurons in non-human primates. *Nat Commun* **8** : 385, 2017.
- 50) Okita K, Matsumura Y, Sato Y, et al : A more efficient method to generate integration-free human iPSC cells. *Nat Methods* **8** : 409-412, 2011.