

パーキンソン病 (Review Article) NEJM, Aug. 1, 2024

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2025.6

付けたり:ホトギスの声音、枕草子、ウツギ、平安京内裏、夕顔、ウルトラマン、サラリーマン、廻船問屋、パーキンソン病のヒラー、総統地下壕、ヒラー生地ブラウナウ、アドルフ、PSP のハミングバード、松本サリン事件、縮瞳は農薬臭に注意、猿の惑星

著者

Caroline M. Tanner, M.D.,PhD、 Jill L.Ostrem, M.D.

The Movement Disorders and Neuromodulation Center, Department of Neurology,
Weill Institute for Neuroscience, University of California, San Francisco

NEJM, Aug.1, 2024 に「パーキンソン病」の総説 (Review Article) がありました。

著者はサンフランシスコ、カリフォルニア大学の医師達です。

なお下記 [The Lancet, Jan.20, 2024](#) にも「パーキンソン病の治療」総説 (Series 3) がありました。

[conference_2024_05.pdf](#)

(パーキンソン病の治療 The Lancet, Jan.20, 2024、西伊豆早朝カンファ)

では NEJM では一体、どのようにまとめているのか気になりまとめてみました。

結論から言うと特に新しいことはありませんでした。

NEJM, Aug. 1, 2024, パーキンソン病 (Review Article) 最重要点は下記の 10 点です。

- ① DA は麦角製剤 (パーロテル, ペルマックス, カバサール) に弁膜症, 胸/腹膜線維症リスクあり不可, 非麦角を。
- ② パーキンソン病初期でもドパミン神経の 75% 消失しており薬剤で進行は止まらない。
- ③ DA (衝動制御障害注意) より L-dopa 優先。4 年で on 短縮。振戦の反応不良。パーキンソン定義。
- ④ Lドパは用量依存性に dyskinesia (シメトレル有用)。CDS に。DA, COMT-I, MAO-BI 併用で増強。
- ⑤ 認知症 rivastigmine, うつ SSRI/SNRI, 幻覚・妄想セロクエル, 起立性低血圧対処, REM メトヘル。
- ⑥ DBS は「日内変動と dyskinesia」に視床下核か淡蒼球内節、振戦に視床腹側中間核。
- ⑦ 運動症状/振戦は非対称多い。嗅覚 ↓, 起立性低血圧, REM 睡眠行動障害の数十年先行も。
- ⑧ パーキンソンは ¹²³I-ioflupane SPECT で本態性振戦区別。MRI で PSP, MSA 否定できる。
- ⑨ パーキンソンは安静時振戦が特徴。進行で姿勢/運動振戦もあり。酒・β拮抗薬無効。
- ⑩ 病理は神経細胞内の Lewy 小体 (α-synuclein) と黒質ドパミン神経消失。殺虫剤もリスク。

1. DA は麦角製剤 (パーロテル, ペルマックス, カバサール) に弁膜症, 胸/腹膜線維症リスクあり不可, 非麦角を。

ドパミン作動薬 (DA : dopamine agonist) は線条体のドパミン受容体を刺激しドパミンと同様の薬理作用があります。ただしその効果は L-ドパと比べると 1/100 から 1/10 に過ぎません。ドパミン作動薬は麦角 (エルゴタミン) 系と非麦角系の 2 種類に分類されます。

国内では麦角系(パーロデル, ヘルマックス、カハサル)は未だに使用されていますが、The Lancet、NEJM いずれのパーキンソン総説でも、dopamine agonist としては、もはや麦角製剤は一切扱われておらず非麦角製剤(ビシフロール/ミラペックス, レキップ, ニュープロ, アポカイン)のみになっていました。麦角製剤は弁膜症、胸膜・腹膜線維症を起こすリスクがあるため「非麦角系を推奨」です。麦角系を使うのなら心エコーのモニターが必要です。

【「非」麦角系トパミン作動薬 DA:Dopamine agonist】

- pramipexol (ビ・シフロール 0.125mg/錠, 0.5mg/錠) パーキンソン病に広く適用
- ropinirole(レキップ° 0.25 mg/錠,1mg/錠, 2mg/錠, ハルロピ° 8 mg/テープ°,24mg/テープ°) パーキンソン病に広く適用
- rotigotine(ニュープロ 2.25mg,4.5mg,9mg,13.5mg, 18mg/テープ°)パーキンソン病に広く適用
- apomorphine(アポカイン 30mg/3ml 皮下注)

The Lancet 総説によると off 時にアポカイン皮下注が器具使用で最も非侵襲的です。

Levodopa のワイアレブ皮下注も有用です。

麦角とはライムギ、オオムギなどイネ科植物の穂に寄生する麦角菌で黒い角のような形をしています。
[バツカクキン Claviceps purpurea Tulasne \(バツカクキン科\) 今月の薬草 社団法人日本薬学会](#)

麦角はウォーキングで歩いていると麦畑で時々見ます。

6月になり本日午後、小生歩いていたら山の本立の中から時鳥(ほととぎす)の音が聞こえました。時鳥は「トッキョキョカキョク(特許許可局)」と鳴き夏の訪れを知らせる象徴ですっかり嬉しくなりました。また道端に夕顔の白い美しい花もたくさん咲いていて感動しました。庭のウツギの白い花は既に咲き終わりました。

枕草子 105 段、「五月(現代の 6 月)の御精進の程・・・」で清少納言が「時鳥の声、尋ね歩かばや」と提案すると「我も 我も」と女官たち四人で牛車に乗り御所の北の朔平門(さくへいもん)から出て馬場(北野天満宮あたり)などを經由して、やかましい位に鳴き合う時鳥の声を耳にします。馬場ではちょうど競馬(くらべうま)をやっていました。

[時鳥の声 - Google 検索](#)

途中で卯の花(ウツギ)が咲き誇っていたので枝を折って従者たちも大笑いしつつ牛車の周囲に差し込んで飾り立てます。また枕草子 116 段では四月の終わりに奈良長谷寺に向かい牛車を舟に載せて宇治川を渡り川の菖蒲を引き抜く場面もあります。

端午の節句に菖蒲を軒に差す風習があったのでそれに使おうと思ったのでしょうか。

平安時代、四季折々、このように外出して花鳥風月を楽しんでいたのです。

[ウツギ - Wikipedia](#)

平安時代の内裏(だいら)は現在の京都御所ではありません。現在の京都御所は内裏が焼けたための仮御所(里内裏)です。本来の内裏は総合診療のメッカ、丸太町病院の北東あたりに広がっていました。現在、全くの市街地ですが至る所に大極殿、紫宸殿、清涼殿、承香殿跡等の石碑、立札があります。インバウンド客も皆無で想像力さえあれば最高に楽しめます。

特に感動したのは桐壺(淑景舎、しげいしゃ)跡です。これこそ光源氏の母、桐壺の更衣がいたところであり、また源氏物語の「雨夜の品定め」の舞台です。

清少納言も紫式部も間違いなくこの辺で暮らしていたのです。

また清涼殿では菅原道真が天皇から着物を賜り、紫宸殿では源頼政が怪鳥ぬえを射殺、紫宸殿前の庭では平重盛と源(悪源太)義平が右近の橘、左近の桜の周りを騎馬で駆けめぐって一騎打ちします。

平安京オーバーレイマップ

(京都旅行はこの地図が楽しいです。右上の小さなカーソルを操作すると現代と平安京の地図がオーバーラップで示されます。)

源氏物語の夕顔の巻では、下町の粗末な家の板塀に咲いた夕顔の花を光源氏の従者が採ろうとすると、その家の女主人が童を通して香を焚きこめた扇を差し出します。その扇に白い夕顔の花を載せて源氏に献上するのです。そしてその扇には歌が書いてあり、「心あてにそれかとぞ見る白露の 光そへたる夕顔の花 : 当て推量にあのお方(光源氏)かと見当をつけております。白露の美しさで夕顔の花もいっそう美しくなります」と書いてあるのです。ラブレターもぶしつけに E-mail を送り付けるのではなく、この方が成功確率はだいぶ高そうです。

なお抗パーキンソン製剤の L-ドパ^o換算用量相当量は下記の通りです。

ドパミン作動薬(DA:dopamine agonist)は L-ドパ^oに比し 1/100 から 1/10 程度の効果です。

COMT 阻害薬(コムタン)や MAO-BI(エフピー、アジレト)はドパミン作動薬ではなくドパミンの

分解を阻害してドパミン濃度を上げますが COMT 阻害薬で L-ドパ^oの 1/3 の効果、

MAO-BI で 1/10 から 1/100 程度の効果でがっかりです。いずれも焼石に水じゃん。

【L-ドパ^o換算用量相当量】 (パーキンソン病治療ガイドライン 2018, 医学書院)

L-ドパ^o(DDI と合剤) ×1

デュオドパ^o(L-ドパ^o+DDI:dopamine decarboxylase inhibitor、経腸液) ×1

エンタカホン(コムタン、COMT 阻害薬) L-ドパ^o×0.33

セレギリン(エフピー、MAO-BI) ×10

ラサジリン(アジレト、MAO-BI) ×100

プロモクリプチン(パーロデル、麦角系 DA) ×10

カベルゴリン(カバサル、麦角系 DA) ×66.7

ペルゴリト(ヘルマックス、麦角系 DA) ×100

Pramipexole (ビ・シフロール、非麦角系 DA) ×100
 Ropinirole (レキップ、非麦角系 DA) ×20
 Rotigotine (ニュープロ、非麦角系 DA) ×13.3
 Amantadine (アポカイン、非麦角系 DA) ×10
 Amantadine (シンメレル、ドパミン遊離促進) ×1

まとめますとドパミン作動薬(dopamine agonist)は麦角製剤と非麦角製剤がありますが、
麦角(エルゴタミン)製剤(パーロデル、ペルマックス、カハサル)は弁膜症、胸膜・腹膜線維症のリスクが
あるので避け、非麦角製剤(ビシフロール/ミラペックス、レキップ、ニュープロ、アポカイン)とします。
ただしこれらの効果はL-ドパの1/100 から 1/10 です。COMT 阻害薬、MAO-BI も L-ドパに
比べると非力です。

2. パーキンソン病初期でもドパミン神経の 75%消失しており薬剤で進行は止まらない。

がっかりするのは過去 40 年に亘り様々な薬剤のトライアルが行われましたが、パーキンソン病進行
を止める薬剤はありませんでした。MAO-BI(monoamine oxidase B 阻害薬:ドパミン分解を
止めてドパミン濃度を上げる)は当初その効果が期待されましたが保護効果はなかったのです。
関節リウマチなら DMARDs や生物学的製剤で進行を止められますがパーキンソン病ではそのような
疾患修飾薬(disease modifying drugs)がないのです。

パーキンソン病の初期であっても既に黒質のドパミン神経のなんと 75%は消失しているため薬剤
トライアルの効果がないようです。運動症状発症前、あるいはバイオマーカーで陽性の時から開始
すれば効果があるのかもしれませんが。

パーキンソン病ではどんな段階でも規則正しい運動、健康的食事、高い質の睡眠、ストレス回避
(avoidance of adverse exposures)は基本であり死亡率が軽減するのだそうです。

Lewy 小体の成分である α -synuclein の除去治療は GBA1 や LRRK2 などの遺伝子疾患で
行われましたが、ばらつきのある結果(mixed results)でした。

パーキンソン病の進行は個人によって異なるので治療は個別化しなければなりません。

まとめますとパーキンソン病初期でも既にドパミン神経の 75%は消失しており薬剤で進行は
止まりません。

3. DA(衝動制御障害注意)より L-dopa 優先。4 年で on 短縮。振戦の反応不良。パーキンソン定義。

昔、ウルトラマンは情けなくて on の時間が 3 分と極端に短く怪獣との格闘も 3 分が過ぎると胸の
赤ランプが点滅しはじめ格闘を中断して無責任にシュワッチと去っていきました。

昔、長男に「サラリーマンで強いが？」と聞かれたことがありました。
「芸能人って火の用心のこと？」という質問もありました。
以前、隣町で「この辺りには廻船問屋が何軒もあったんですよ」と言われて長女が
「うん、おいしいからね」と応えていました。長女に廻船問屋なんて語彙などあるはずが
なく海鮮丼屋だと思ったようです。

パーキンソン病では levodopa の経口製剤が運動症状治療の主流です。次のような薬剤です。

【Levodopa 製剤】

●levodopa

・トパストン/トパゾール (250mg カプセル, 200mg 錠, 25mg/10ml, 50mg/20ml)

●levodopa+carbidopa:

(carbidopa は levodopa/dopa 脱炭酸酵素阻害剤で末梢の脱炭酸化抑え中枢 Ldopa ↑)

・ネオトパストン/メネシット(配合錠 levodopa 100 mg、200 mg)、

・トパコール(levodopa 50mg)

・デュオトパー(経腸用液 levodopa2000mg/100ml)

●phoslevodopa+phosphocarbidopa

・ヴィアレブ(持続皮下注,phospholevodopa2400mg/10ml)

●levodopa+benserazide (末梢での levodopa 分解を阻害)

・マトパー/イーシートパール/ネオトパゾール:配合錠 L50 (levodopa50mg)、L100 (levodopa100mg)

●levodopa+carbidopa+entacapone(COMT-I)

・スタレボ:配合錠 L50:levodopa50mg,entacapone100mg、

配合錠 L100:levodopa100mg, entacapone100mg

Levodopa は動作緩慢 (bradykinesia) や筋固縮 (rigidity) に比べ振戦 (tremor) の反応は悪いのだそうです。もし levodopa で患者の運動症状が反応しない場合、パーキンソン病の診断は疑わしくなります。

頻繁な off の場合はオンデマンド戦略 (on-demand strategy) として皮下注射

(トパストン・トパゾール点滴、ヴィアレブ持続皮下)、アポモルフィン舌下・皮下注、レボトパ吸入 (国内未) などがあります。

パーキンソン病進行例では levodopa の腸管内注入 (デュオトパー:レボトパ+カルビトパをポンプで空腸に持続投与)、アポモルフィン皮下注入、レボトパ皮下持続注入 (ヴィアレブ皮下注) も使用されます。全ての症例で有用な方法はありません。

Dopamine agonist はその副作用のために以前ほど用いられなくなりました。副作用には用量依存性の嘔気、傾眠、睡眠発作、衝動制御障害 (impulse-control disorders)、末梢性浮腫があります。

衝動性制御障害とは若年発症で自分または他人に危害を与えるような行為に至る強い内的欲求に抵抗できない、自己制御の障害だ そうです(コエー！)。 MAO-BI や COMT 阻害薬にもあるようです。

The Lancet 総説でも「パーキンソン病初期治療はドパミン作動薬 (DA : dopamine agonist) でなく levodopa から開始する」ことが強調されています。前記のように DA は levodopa に比べて随分非力ですからもつともです。小生はパーキンソン病治療は、DA で開始して効果がなければ levodopa を使うものとはばかりずっと思い込んでおりました。

なおパーキンソン病定義は生物学的定義 (biologic definition) も可能かもしれませんが主に臨床症状によります。

【パーキンソン病定義】

パーキンソン病とは以下の診断基準を満たすものを対象とします (Probable は対象としない)。

- 1) パーキンソニズムがある。パーキンソニズムとは次のいずれかに該当する時
 - i) 典型的な「左右差のある」安静時振戦 (4~6Hz) がある。
 - ii) 歯車様強剛、動作緩慢 (bradykinesia)、姿勢反射障害 (postural reflex impairment、押すと姿勢を立て直せず突進) のうち 2つ以上が存在する。
- 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 (DA または L-ドパ) にてパーキンソニズムに改善がみられる。

以上4項目を満たした場合、パーキンソン病と診断します (Definite)。

なお、1、2、3は満たすが、薬物反応を未検討の症例は、パーキンソン病疑い症例 (Probable) とします。まとめますと、パーキンソン病の定義は、左右差のある安静時振戦と、強剛・緩慢・姿勢反射障害 のうち 2つがあり、画像正常、薬物歴無し、抗パ剤が有効の時です。

平均 4 年で levodopa の作用時間 (on) は数時間から短縮し始めます。

on の時間に off 時間が現れはじめます。これは levodopa の半減期が短いこと、胃腸からの吸収が一定しないこと、ドパミン神経の進行性変性などによります。

反応が悪い時は Levodopa の徐放剤に変えたり投与回数を増やして対応します。

The Lancet 総説によると levodopa は小腸近位で吸収され蛋白摂取で吸収低下するので食事とずらし off 時間帯は炭水化物を摂ると良いとのことです。

炭水化物は肥満、血糖上昇に目の仇にされていますがパーキンソンでは別のようです。

まとめますと DA(ドパミン作動薬)よりも L-dopa 優先です。

L-dopa は平均 4 年で on 時間が短縮しはじめます。動作緩慢・筋固縮に比し振戦の反応は不良です。パーキンソン病定義を示しました。

4. Lドパは用量依存性に dyskinesia(シメトレル有用).CDS に. DA,COMT-I,MAO-BI 併用で増強.

Levodopa は「用量依存性」に不随意運動(dyskinesia)や過運動性不随意運動(hyperkinetic involuntary movement)、幻覚(hallucinations)、行動異常(behavioral problems)、起立性低血圧、嘔気を起こします。

ですから 1 回投与量を減らして分服して持続的ドパミン刺激(CDS:continuous dopaminergic stimulation)となるようにします。

運動症状や変動(fluctuations)に対しては dopamine agonist の単独使用または levodopa との併用療法、持続性 levodopa を使用します。

levodopa 効果増強には COMT 阻害薬(catechol-o-methyltransferase inhibitors: コムタン、オンジエンテイス)、MAO-B 阻害薬(アジレクト、エフピー、エクフィナ)でドパミンの末梢での分解を阻止します。

●COMT 阻害薬(levodopa 分解を抑制して levodopa 濃度↑)

- entecapone(コムタン 100mg/錠) 変な名前!
- opicapone(オンジエンテイス 25mg/錠)

●MAO-B 阻害薬(levodopa 分解を抑制して levodopa 濃度↑)

軽症なら単独でも併用でも有効。MAO-B 阻害薬と SSRI 併用でセロトニン症候群を起こすことがあります。

[conference_2023_07_02.pdf](#) (セロトニン症候群,NEJM, March17, 2005, 西伊豆早朝カンファ)

- selegiline(エフピー 2.5mg/錠):levodopa の1/10 の効果、運動症状変動、wearing off に。
- rasagiline(アジレクト 0.5mg/錠、1mg/錠):パーキンソン病に広く適応、levodopa の1/100 の効果
- safinamide(エクフィナ 50mg/錠):levodopa の wearing off や運動症状変動に。

●NMDA 受容体拮抗剤(ドパミン遊離促進)

- Amantadine(シメトレル):パーキンソン病に広く適応、dyskinesia に適応外使用(off-label use)。
Lancet によると Dyskinesia を減らす証拠のある唯一の薬ですが、幻覚が悪化することがあります。

●Adenosine A_{2A} antagonist

- istradefylline(ノリアスト 20mg/錠):lovodopa と併用、wearing-off と運動症状変動に。

●Anticholinergic agent

- trihexyphenidyl(アーテン 2mg/錠、1%散):

振戦 (tremor) に対して抗コリン薬 (アテン、アキネトン、トリモール) は認知能悪化を起こすことがあるので以前ほど使用されません。

まとめますとLドパは用量依存性に dyskinesia 等を起こします。ですから1回量を増やさず分服して持続性ドパミン刺激 (CDS: continuous dopaminergic stimulation) とします。

Dyskinesia にシンメレルが有効です。Lドパ増強に DA, COMT-I, MAO-BI を併用します。

5. 認知症 rivastigmine, うつ SSRI/SNRI, 幻覚・妄想セロクエル, 起立性低血圧対処, REM メラトベル。

それではパーキンソン病の非運動性症状に対する治療です。

パーキンソン病関連認知症は acetylcholine esterase inhibitor (アリセプト、レミニール、イクセロン、リアバスタッチ) や NMDA 受容体拮抗薬 (メマリ) が使用されますが the International Parkinson and Movement Disorder Society で「有効と認められたのは rivastigmine (イクセロン、リアバスタッチ) のみ」です。

うつや不安に対しては SSRI (レキサプロ、ジェゾロフト、パロキセチン、パキシル、デプロメール、ルボックス) や SNRI (サインバルタ、イフェクサー、トレドミン) が使われます。時に dopamine agonists の pramipexole (ヒシフロール、ミラベックス)、ropinirole (レキップ、ハルロピ)、rotigotine (ニュープロ)、apomorphine (アポカイン) が使われることもあります。セロトニン症候群に注意が必要です。

なおセロトニン症候群については下記の NEJM 総説をご覧ください。

[conference_2023_07_02.pdf](#) (セロトニン症候群, NEJM, March 17, 2005, 西伊豆早朝カンファ)

幻覚 (hallucination) や妄想 (delusion) などに pimavanserin (?) や非定型向精神薬の clozapine (クロザリル) や quetiapine (セロクエル) が使用されます。

その他の dopamine D2 receptor-blocking antipsychotic agents (ドパミン受容体を部分的阻害) の aripiprazole (エビリファイ)、brexpiprazole (レキササルティ) はパーキンソン病を悪化させる危険があるので 使用しません。

起立性低血圧に対しては水分摂取推奨、食塩摂取追加、下肢弾性ストッキング、昇圧剤として Midodrine (メリジン)、droxidopa (ドプス)、fludrocortisone (フロネフ) 等を用います。

流涎 (りゅうぜん、drooling、よだれを垂らす) は atropine 舌下 (国内未、アトロピン未あり) です。

REM 睡眠行動障害に認知行動療法、melatonin (メラトベル: メラトニン製剤で小児の入眠困難に使用)、低量 clonazepam (リボトリール、ランドセン) 等があります。

REM 睡眠行動障害とは次のような動きです。

[REM behavior disorder](#)

REM 睡眠行動障害: 突然起き上がり周りを叩く。

まとめますとパーキンソン病の認知症は rivastigmine のみ有効、うつに SSRI/SNRI、幻覚・妄想にセロケル、起立性低血圧の各種対処法を掲げます。REM 睡眠行動障害にメトヘル(メトニン製剤)です。

6. DBS は「日内変動と dyskinesia」に視床下核か淡蒼球内節、振戦に視床腹側中間核。

過去に行われた片側 thalamotomy(視床切除), pallidotomy(淡蒼球切除)は稀にしか行われません。

小生が中学生の頃、「猿の惑星」というアメリカ映画があり大ヒットしました。宇宙旅行をして冷凍睡眠から覚めると猿の惑星に到着していました。同僚の 1 人はサルに脳の切除(ablative neurosurgery)をされて廃人になりしゃべれなくなっています。小生、脳切除ってなにかそういう恐ろしい手術かと思うておりました。映画の最後で主人公(チャールトン・ヘストン)が海岸で馬を走らせていると突然、倒壊した自由の女神の 廃墟を眼にします。そこで主人公は猿の惑星は核戦争後の地球だったことを初めて知り泣き崩れる のです。しかし、猿たちが流暢な英語を話していた時点で、なぜ地球に帰ったことに気が付か なかったのか小生素朴に疑問に思いました。

薬剤でコントロールできぬような運動症状で脳深部刺激療法 (DBS:Deep brain stimulation)は特に視床下核(subthalamic nucleus)や淡蒼球(globus pallidus)に刺激針を置きます。ペースメーカーの様に鎖骨下の皮下にデバイスを置きます。

DBS の原理ははっきりしませんが運動症状を起こす基底核での異常刺激を阻害すると思われま。DBS により on time が 3-4 時間/日増加し QOL が上がります。また視床下核刺激では術後 3-6 か月後に投薬量が 50%減少します。手技による脳卒中や感染などのリスクが低いことから運動症状の変動が始まった時は DBS が認可されました。効果は 15 年程度持続します。電池は再充電ができない電気寿命 3-5 年程度のものと、再充電可能で 15 年以上持つものがあります。

ただし非運動症状の認知障害、情動変調(mood change)、無気力(apathy)、自律神経症状などは DBS では改善しません。

DBS の合併症としては不随意運動(dyskinesia)、情動変化、スピーチ・歩行・平衡の悪化があります。

MRI や高周波エコー下での片側の視床腹側中間核(ventral intermediate nucleus)刺激は振戦治療に最近行われるようになりましたが時間と共に効果は減弱し、またパーキンソン病の他の症状には無効です。

下記の動画は手指のひどい振戦に対して DBS が行われ 2 週後、娘さんの結婚式でこの父親がシャンパンを手を持ちスピーチと乾杯をしています。

[Deep Brain Stimulation \(DBS\) for Movement Disorders | Penn Medicine](#)

(手指振戦に対する脳深部刺激の効果 Princeton Medical Center、YouTube 4分49秒。
4分10秒から片手にシャンパンを持つ場面)

被殻(putamen)や黒質(substantia nigra)への遺伝子を介するウイルスベクターの定位的注入などは認可されていません。被殻への幹細胞によるドーパミン産生細胞移植などが考えられています。

まとめますとDBSは「日内変動と dyskinesia」に視床下核か淡蒼球内節、振戦に視床腹側中間核です。

7. 運動症状/振戦は非対称多い。嗅覚↓,起立性低血圧,REM睡眠行動障害の数十年先行も。

ヒラーはパーキンソン病だったと言われます。下記の動画と写真をご覧ください。

ヒラーは左手の振戦があったのですが当時のナチの宣伝映画では左手の映像は隠されていました。しかし1970年代にこのノカットのフィルムが東ドイツで発見されたのです。

[This Video Exposes Hitler's Secret Illness](#)

ヒラー青年隊への勲章授与の動画(YouTube 2分57秒)。

ヒラーの後ろに回した左手の振戦に注目。

振戦は1分05秒、前傾姿勢の数年間の比較は2分00秒から始まります。

[ナチス・ドイツによるフランス占領 - Wikipedia](#)

シャヨー宮よりエッフェル塔を背にするヒラーの写真。震える左手を右手で抑えています。

小生、家内とノルマンジー戦跡ツアーに参加した時はこの場所に11月の朝まだ真っ暗な7AMに集合でした。

ヒラーは左手の振戦がありそれを隠すためにいつも左手首を右手で抑えるか、左手を背中に回していたのです。すなわち「左右差のある安静時振戦」です。パーキンソン病ではこれはよくある格好だそうです。Parkinson病はN字型あるいは逆N字型進展(例えば左手、左下肢、右手、右下肢の順)で進行することが多く同時に両手の振戦は始まりません。

両手で同時に振戦が始まったら普通 Parkinson は考えません。

上記の動画は生前のヒラーが確認できる最後のものです。1945年4月20日にベルリンの総統地下壕(Führerbunker、フューラーブunker、ブunkerはゴルフのバンカーと同じ)の外でヒラーユーゲント(ヒラー青年隊)に十字勲章を与える場面です。ヒラーが56歳で自殺する10日前です。

ソビエト軍がベルリンに侵攻し既にドイツ国防軍(Wehrmacht、ヴェアマハト)は弱体化、少年たちのHitlerjugend(ヒラーユーゲント、14歳以上のヒラー青年隊)や老人たちのVolkssturm(フォルクスシュトゥルム、民族前衛)がパンツァーファウスト(携帯用対戦車砲)を持ってソビエト軍戦車に立ち向かったのです。

小生、この場所に家内と行ってみましたが現在、ここはネオナチの聖地にならぬよう駐車場にされ地下壕入口がどこにあったのかも全くわかりません。ヒラーやゲッペルス夫妻もこの辺りでガソリン焼却されました。

パーキンソン病は黒質線条体のドーパミン神経減少により動作緩慢 (bradykinesia) な運動症状、安静時振戦 (resting tremor)、筋固縮 (rigidity)、姿勢反射障害 (postural reflex impairment) を起こします。

また「非」運動症状、すなわち不眠、認知障害、精神変調、自律神経障害 (便秘、泌尿器症状、起立性低血圧)、感覚障害 (嗅覚低下、疼痛) などみられます。非運動症状、とりわけ嗅覚低下 (hyposmia)、REM 運動障害 (走ることを真似たり、flailing: 手足を振り回す) は運動症状に何十年も先駆けて起こることがあります。神経内科の先生に「コーヒーの匂いが分らなくなった」のが初発症状のパーキンソン患者がいたとお聞きしました。起立性低血圧もパーキンソン病の前兆を疑う必要もあります。

まとめますと運動症状/振戦は非対称が多いのが特徴です。嗅覚低下、起立性低血圧、REM 睡眠行動障害が数十年先行することがあります。

8. パーキンソンは ^{123}I -ioflupane SPECT で本態性振戦区別。MRI で PSP、MSA 否定できる。

小生 1975 年、学生の時、ヨーロッパ旅行でヒラーの生地、オーストリアの Braunau を訪れました。ドイツとの国境の町です。国境の検問所で「ヒラーの生家を見に来た」と言ったところ、「Sind Sie Faschist? あんたファシスト?」と聞かれました。ヒラーの生家はそのまま残っているのですが驚いたのは説明板などが一切なかったことでした。ネオナチの聖地にならぬようにしているのです。夜旅館の一階がパブになっていたのでそこでビールを飲んでいたら精神科の医師に話しかけられ美味な白ワインを御馳走してくれました。

そのお父さんも一緒だったのでヒラー時代のことを尋ねたところ、ヒラーのことをアドルフと言うのです。そして「Damals war gut. Damals konnte ich alles verstehen. Jetzt kann ich nicht. (あの頃は良かった。あの頃はなにもかも理解できたが今は全然だめだ)」と言うのには驚愕しました。

画像診断でパーキンソン病の確定はできませんが線条体のドーパミン系を ^{123}I -ioflupane SPECT (single-photon-emission computed tomography) や ^{18}F -labeled fluorodopa positron emission tomography で描出することによりパーキンソン病と本態性振戦を鑑別できます。

[パーキンソン病、I123 SPECT - 検索 画像](#)

イオフルパン ^{123}I は線条体領域のシナプス前のドーパミン輸送体 (DAT: dopamine transporter) に高い結合親和性を持つ。

^{123}I -ioflupane SPECT による感度、特異度は 90% 以上で検査患者の 31% で診断に至り、54% で治療の変更がされました。

また MRI ではパーキンソン病を診断はできませんが、MRI で基底核、テント下構造を確認すればパーキンソン類似疾患の進行性核上性麻痺 (PSP, progressive supranuclear palsy) や多系統萎縮症 (MSA: multiple system atrophy) を鑑別できます。

小生、長いこと進行性核上性麻痺 (PSP) の humming bird sign がよく分かりませんでした。正常でも中脳の矢状断は小鳥の頭にみえます。

下記のオランダの Radiology Assistant の PSP の絵を見て初めて理解できました。

小鳥の頭から嘴にかけて下方へ凹んでいるのが PSP なのです。

正常では下方へ凹んでいないのです。

また多系統萎縮 (MSA) の hot cross bun sign も訳がわからなかったのですが十字の印のついたパンのことでした。橋部に T2 強調画像で十字状の高信号が見られます。

[The Radiology Assistant : Dementia – Role of MRI](#)

まとめますとパーキンソンは ¹²³I-ioflupane SPECT で本態性振戦と区別できます。

MRI でパーキンソンは診断できませんが PSP、MSA を否定できます。

9. パーキンソンは安静時振戦が特徴。進行で姿勢/運動振戦もあり。酒・β拮抗薬無効。

振戦については下記の JAMA の総説が秀逸です。

これを読んで小生やっと、特発振戦、パーキンソンの振戦が区別できるようになりました。

[conference-26_08.pdf](#)

振戦 Tremor (Ground Rounds) JAMA March 5, 2014 西伊豆早朝カンファ

上記の Ground Rounds とは総回診のこのようです。

以前ロサンゼルスにいる親戚に何をしているのか聞いたところグラント・マネージャーだと言うので運動場でローラーを引っ張って整地しているのかなと思ったら総支配人のことでした。

患者さんに振戦があるときはまず両手を膝の上に置いて振戦を観察します (安静時振戦)。

次に子供がわーんと鳴くように両手を患者さんの顔の前で広げてもらいます (姿勢時振戦: 手の筋肉は緊張している)。最後に指鼻試験をします (運動時振戦)。

本態性振戦 (essential tremor) は姿勢時振戦と運動時振戦があります。

ただし重症では安静時振戦も見られます。酒を飲むと振戦は小さくなります。

本態性振戦の出現は二峰性で若い時と 60 歳以上で半数は家族歴があります。

治療は propranolol (インデラル) と primidone (プリミドン) です。

小生は arotinol (アロチノール、α遮断: β遮断 = 1:8、本態性振戦に適応) を使っています。

パーキンソン病の振戦は安静時振戦 はもちろんありますが、進行すると姿勢時振戦 (postural tremor:両手を重力に抵抗して前に伸ばして振戦)もあるし動作時振戦 (kinetic tremor:指鼻テストで振戦) もあるのです。小生以前はパーキンソンって安静時振戦 だけだと勘違いしていました。また水をコップに注ぐとか、書字などの 「coordinated task」で 動作時振戦は増強します。

安静時振戦のあることはパーキンソン の最大の特徴ですが進行すれば姿勢時振戦も 動作時振戦もあるのです。またパーキンソンの振戦は酒で軽減しません(never)。
β 拮抗薬も効きません。

本態性振戦は進行しなければ安静時振戦はありません。また酒、β 拮抗薬が有効です。

まとめますとパーキンソン病は ¹²³I-ioflupane SPECT で本態性振戦を区別できます。MRI でパーキンソン病は分かりませんが類似疾患の PSP、MSA を否定できます。

パーキンソン病は安静時振戦が特徴ですが進行すれば姿勢時・運動時振戦もあり酒、β 拮抗薬が無効です。本態性振戦は姿勢・運動時振戦が特徴ですが進行により安静時振戦も起こり、酒・β 拮抗薬で抑制されます。

10. 病理は神経細胞内の Lewy 小体 (α-synuclein) と黒質ドパミン神経消失。殺虫剤もリスク。

殺虫剤がパーキンソンのリスクの一つであるというのには驚きました。

小生、バラの栽培で有機リン剤は普通に庭に散布しております。

殺虫剤なしで、ろくなバラはできません。殺虫剤はミトコンドリア機能に干渉して選択的
ドパミン神経減少、運動障害を起こします。

また酪製品の過剰摂取はパーキンソン病のリスクとなりますがこれはミルクにより脳中の有機
塩素系農薬の heptachlor の生物濃縮(bioconcentration)によると思われます。

以前小生、夏休みに家内と長野の蓼科(たてしな)と上高地に行きました。

その後、松本に出て、松本城とオウム真理教のサリン散布の現場を見てきました。

オウムは教団に不利な判決をした松本地方裁判所に恨みを持ち、ここにサリン散布を
企てました。松本地裁は松本城の北側、堀を隔てた道路際にあります。

天守閣の北から地裁はよく見えます。

1994 年 6 月 27 日、オウム真理教は当初ここでサリンを撒く予定でした。

しかし山梨県上九一色の 教団本部からここまで来るのに高速道路だと記録が残るので、一般道を使ったため到着 が遅れました。到着時既に夕方でゲートが閉まっていたためここから 500m 北の北深志 1 丁目 13 番地の裁判所宿舎を狙い新見智光と村井英夫は 120 のサリンを宿舎横に散布、周辺の アパート、マンションの 8 名が死亡、重軽症 660 人を数えました。100m×70m 位の範囲です。

この死者の中には信州大学医学部の女子学生と経済学部の学生もいました。彼らが住んでいたアパートは現存しています。サリン被害者は近くの信州大学医学部に搬入され、縮瞳から有機リン農薬中毒を疑われました。その後、サリンと判明しましたが、第1通報者だった近くの一軒家の河野義行氏(奥様はサリンで後に死亡)が自宅に有機リン農薬数点を持っていたことから犯人と疑われました。当時、新聞で河野氏の庭の池で死んだザリガニが載っていました。

農薬を混合してサリンを作ったと思われたのです。大宮の自衛隊化学学校教官によると「素人が農薬調合の失敗で偶然にサリンができることは有り得ない。例えばサルにワープロを持たせて偶然に短編小説が出来るのと同じ位の確率だ」とのことです。しかしこんな普通の住宅街でサリンを疑うなんておよそ奇想天外な話です。

以前外来に昏睡で縮瞳した患者が搬入されました。小生、橋出血かなと思っていたら検査技師が「縮瞳」の一言でChE(コリンエステラーゼ)を測定してくれて有機リン中毒と判ったことがありました。優秀な技師に感謝感謝です。しかし農薬の臭いに気付けば診断できたはずなのです。皆様、縮瞳患者を診たら必ず農薬臭に注意しましょう。

パーキンソン病の病理は患者の90%でニューロン内に misfolded α -synuclein protein (Lewy bodies と Lewy neurites、併せて Lewy pathology と言う) が特に脳幹 (dorsal motor nucleus of the vagus 迷走神経背側運動核, locus coeruleus 青斑核, substantia nigra 黒質) や末梢自律神経の myenteric plexus (消化管筋層神経叢 = Auerbach's plexus), sympathetic ganglia, skin autonomic nervous system、更に脳辺縁系や新皮質に見られます。

<https://scienceofparkinsons.com/2018/10/20/lewy/>

(Lewy 小体)

異常 α -synuclein をバイオマーカーとすることでパーキンソン病、レビー小体型認知症、REM 睡眠運動障害を高感度、高特異度で検出できます。
また嗅覚減退のみの患者でも検出できます。

また黒質のドパミンを産生するニューロンの消失はパーキンソンのもう一つの大きな特徴です。
パーキンソン病の初期では剖検は28%しか一致しませんが最終的には89%一致します。

パーキンソン病の罹患率は男対女は2:1、発生率(incidence: 新たな発症)は45歳以上で47-77例/10万人、65歳以上で108-212例/10万人です。黒人、アジア人より白人に多いようです。しかしLewy小体がパーキンソン病の特色ですが解剖の結果では黒人、白人同様に見られます。有病率(prevalence: 既に発病している患者+新発生)は45歳以上で572例/10万人です。

パーキンソン病は 20%で遺伝性素因があります。遺伝子 LRRK2は常染色体優性で不完全浸透性 (incomplete penetrance) でパーキンソン病の 1-2%、家族例の 40%で見られます。GBA1 は glucocerebrosidase をコード (encode) しますが 5-15%で見られとくに Ashkenazi Jew (ドイツ系ユダヤ人) や北アフリカで見られます。GBA1 はアフリカ例の 39%を占めます。BPS35 と SNCA は少なく <1%です。

劣勢遺伝のパーキンソン病は PRKN, PINK1, DJ1 など特に若年発生のほとんどです。優性遺伝の場合、SNCA, GBA1, LRRK2 等では異常 α -synuclein が見られますが、劣勢遺伝の場合、 α -synuclein は稀で非運動症状も少なく dystonia が主体のことが多いそうです。GBA1 では認知脳低下はよくありますが PRKN では稀です。

遺伝子研究により 90 の遺伝子座が見つかりましたがその影響は小さく、またその遺伝子座は主要なパーキンソン原因遺伝子座の近くに位置することが多いようです。

強い遺伝子座のリスク因子のないパーキンソン患者でも遺伝性が 20-30%に見られ遺伝子以外の原因が考えられます。パーキンソン病の発症には遺伝子に加えて何等かの環境因子が加わった複数の要因によると思われる。

驚くのは殺虫剤の paraquat (パラコート: 除草剤で国内は 1999 年生産中止), rotenone (テリス粉剤、パラデルル、ツハトキシン等、国内では制限), 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (ジクロロフェノキシ酢酸: 選択的除草剤)、organophosphates (有機リン剤)、塩素系溶剤 (chlorinated solvents) の trichloroethylene や perchloroethylene も多くの研究で用量依存性に 40%以上でリスクとなります。

これらの薬物はミトコンドリア機能に干渉して選択的ドパミン神経減少、運動障害を起こします。また酪製品の過剰摂取はパーキンソン病のリスクとなりますがこれはミルクにより脳中の有機塩素系農薬の heptachlor の生物濃縮 (bioconcentration) によると思われる。

またある研究では軽症から中等症の脳損傷により数十年後にパーキンソン病や REM 睡眠行動障害のリスクが 31%-400%に増加しました。

金属、2 型糖尿病、炎症性疾患、感染もパーキンソン病に関連があると言われます。パーキンソン病のリスクを減じるのは喫煙、カフェイン、運動です。

認知脳低下、軽度認知障害は毎年患者の 10%で見られます。臨床的パーキンソン病の 38%、Lewy 型認知症の 89%はアルツハイマー関連病理が見られます。

まとめますとパーキンソン病の病理は神経細胞内の Lewy 小体 (α -synuclein) と黒質ドパミン神経の消失です。殺虫剤も発症リスクになります。

それでは皆様 NEJM, Aug. 1, 2024, パーキンソン病 (Review Article) 要点 10 の怒涛の反復です。

- ① DA は麦角製剤 (パーロデル, ペルマックス, カバサル) に弁膜症, 胸/腹膜線維症リスクあり不可, 非麦角を。
- ② パーキンソン病初期でもドーパミン神経の 75% 消失しており薬剤で進行は止まらない。
- ③ DA (衝動制御障害注意) より L-dopa 優先。4 年で on 短縮。振戦の反応不良。パーキンソン定義。
- ④ Lドパは用量依存性に dyskinesia (シメトレル有用)。CDS に。DA, COMT-I, MAO-BI 併用で増強。
- ⑤ 認知症 rivastigmine, うつ SSRI/SNRI, 幻覚・妄想セロクエル, 起立性低血圧対処, REM メトヘル。

- ⑥ DBS は「日内変動と dyskinesia」に視床下核か淡蒼球内節、振戦に視床腹側中間核。
- ⑦ 運動症状/振戦は非対称多い。嗅覚 ↓, 起立性低血圧, REM 睡眠行動障害の数十年先行も。
- ⑧ パーキンソンは ¹²³I-ioflupane SPECT で本態性振戦区別。MRI で PSP、MSA 否定できる。
- ⑨ パーキンソンは安静時振戦が特徴。進行で姿勢/運動振戦もあり。酒・β 拮抗薬無効。
- ⑩ 病理は神経細胞内の Lewy 小体 (α-synuclein) と黒質ドーパミン神経消失。殺虫剤もリスク。