

エキスパートに聞く その3

「パーキンソン治療最前線」

久野貞子先生

(国立精神・神経センター病院 副院長)



聞き手

財団法人精神・神経科学振興財団
常務理事 埜中征哉

パーキンソン病とは？

パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患です。患者さんの頻度は人口10万人に150人程度とされていますが、高齢者ほど多く、70歳以上では1000人に7人つまり1%近くいるといわれています。パーキンソン病では手がふるえる、体の動きがゆっくりになる、歩きにくいなどの症状があります。

パーキンソン病については、1960年にすでに脳の黒質と呼ばれる部分の神経細胞の障害によりドパミンという神経の情報を伝達する物質が不足することで、この病気がおきることが分かっていました。それ以来様々な薬剤が開発されており、現時点ではこの不足するドパミンをなんらかの形で補充する治療が中心です。一方、現在世界中の研究室で、この障害された神経細胞を少しずつ元気にする薬剤や、これまでと全く異なる作用点をもつ薬剤などが日々研究され、動物実験などが行われています。近い将来このような薬剤が使えるようになるものと期待されています（国立精神・神経センターホームページ：神経内科 Q&A から引用）

パーキンソン病治療の革命は L-dopa の出現

埜中：本日はお忙しいところ、時間を割いて頂いてありがとうございます。本日はパーキンソン病の治療について、いろいろとお伺いしたいと思います。パーキンソン病の治療としてはどんなものがありますか？

久野：パーキンソン病治療としては、①薬物治療②外科治療③リハビリ療法があります。その中で中核をなすものは薬物治療です。脳の病気の中で、薬物治療がもっとも進歩したのがパーキンソン病です。治療法が見つかったのは、脳科学研究が進んでパーキンソン病の原因が明らかにされたからです。パーキンソン病は脳科学の発展の一里塚ともいえ、脳科学研究の中で最大のトピックスとなっています。すなわち、パーキンソン病の運動障害は神経伝達物質であるドパミンの欠乏によって生じますが、ドパミンの受容体には異常がないので欠乏しているドパミンを体外から補うと受容体は正常に反応して、顕著な効果を示すという機序が明らかになっているのです。

埜中：パーキンソン病ではドパミンが欠乏しているということはどうして分かったのですか？

久野：動物にレセルピンという物質を与えると動物は

運動が制限され、動きが鈍く体が硬くなります。それをカタプレキシーといいます。その動物の脳を調べると線条体というところが最も侵されていて、そこではドパミンが減少していることがわかりました。さらにその実験動物での症状がDL-ドーパという物質によって回復することがわかったのが、1957年です。DL-ドーパというのはドパミンの前駆物質です。

埜中：レセルピン中毒動物、それがパーキンソン病の最初のモデル動物というわけですね？

久野：そうです。次にパーキンソン病の患者脳を解剖して、線条体でドパミンが著減しているのを発見されたのが、大阪大学精神科教授であった故佐野勇先生、それに Ehringer と Hornykiewicz のお二人です。

埜中：黒質でなくて線条体ですか？

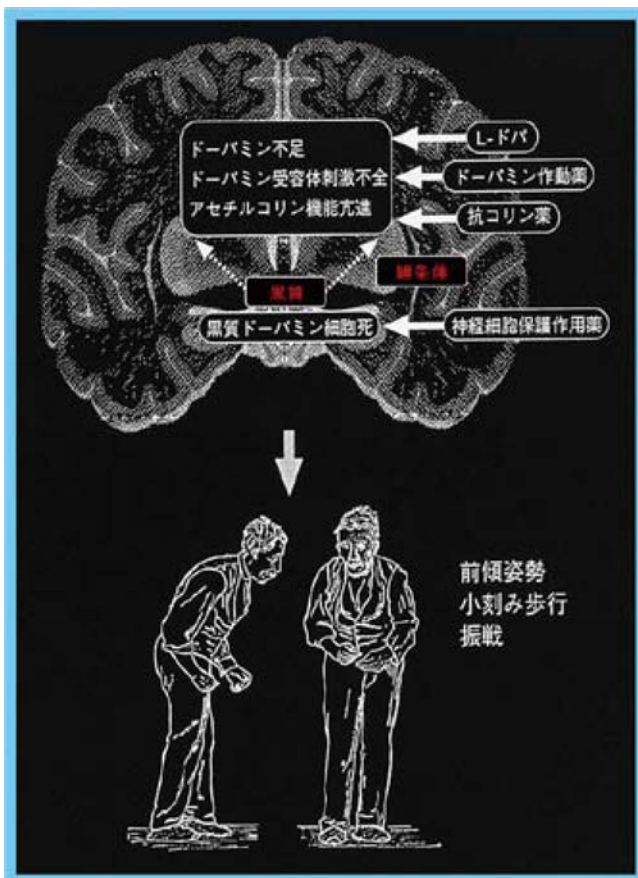
久野：基底核の線条体です。同時に黒質も調べられていますが、基底核は大きいので分かりやすかったのでしょうね。

埜中：基底核でドパミンが減っていることをみつけられたのは、生化学的分析によってですか？

久野：生化学的分析によってです。

次に、HornykiewiczさんはL-dopaを大量に静脈注射したら、患者さんがよくなった。これは佐野先生もなさったと思うのですが。

ただ、静脈注射は大変です。Cotziasという方が、経口療法を見つけ出されたのです。それまでは成功しなかったようですけど、1967年にL-dopaの経口療法が確立されたということは画期的なことでした。痛い注射を毎日のように受ける必要がありませんからね。これをきっかけに、パーキンソン病の治療が爆発的に進歩してきたのです。



パーキンソン病・黒質・線条体・ドパミンの関係は？

脳の一番深いところに黒質と呼ばれる場所があります。この場所の神経細胞はメラニン色素を多く含むので肉眼でも黒く見えます。その神経細胞からドパミン（ドーパミンとも呼ばれます）という物質が放出され、脳の中心部にある線条体に到達し、身体の動きをスムーズに行うようになります。黒質の神経細胞が変性し、ドパミンの分泌が少なくなると身体の動きがぎこちなくなり図のような前傾姿勢・小刻み歩行・振戦（手などがふるえてとまらなくなる）などをとるようになります。ドパミンが不足するとドパミン受容体の異常など色々な二次的異常がおきます。それに対応する薬を太い矢印で示しています。

私は1968年に京都大学を卒業して大阪の北野病院で内科医として勤務し、1972年に大学病院に戻りました。その頃はまだL-dopaの試用品が大学に入ってきたという時代だったのです。L-dopaは単剤だったので、服用量も1日に2～3gと多く、そのために悪心、嘔吐などの消化器系副作用が強かったのです。かなり使いにくい薬でした。

埜中：それが、現在のように使いやすい薬になったのはどのようなきっかけがあったのですか。

久野：日本では1980年に脱炭酸酵素阻害剤(DIC)のcarbidopaやbenserazideが配合されたL-dopaが実用化されるようになったのです。私はこの薬の治験の時から、実用化まで関与してきましたが、この薬のお陰でL-dopaが大変使いやすくなったのです。

埜中：脱炭酸酵素阻害剤(DIC)が入ったL-dopaの効用とはどんなものなのですか？

久野：通常のL-dopaでは、脳内に移行する量は飲んだ量の0.5%以下でしかありません。ですから、L-dopaの効果を十分に発揮させようとすると、大量のお薬を飲む必要がありました。胃腸障害を起こして、吐き気を催すなど、副作用が強かったのです。脱炭酸酵素阻害剤が配合されたL-dopaは効率よく脳内に入るので、脳には血管脳関門という関所があります。薬とか、いろいろな物質が脳の中に入るのを防ぐ働きがあります。中毒物質などが脳内に入らないようにする利点もありますが、脳の中に入ってほしい薬を入れてくれない欠点もあります。この脱炭酸酵素阻害剤入りのL-dopaはこの血管脳関門を通過しやすくするためのものです。画期的な業績といえます。ただ、最初はとても高価でした。

埜中先生は「レナードの朝」という有名な映画をご存知でしょうか？

埜中：存じ上げません。パーキンソン病に関係がある映画なのですか？

久野：これは実際にあった話が映画化されたものです。一人の若い神経科医がニューヨークの病院に勤務することになりました。その病院には嗜眠性脳炎の後遺症の患者さんが沢山いました。ある時、ふだんは顔にまったく表情がなく、反応がないのに落としかけたためがねをさっと拾う女性患者さんに遭遇します。さらに、ボールを投げるとすばやくキャッチできるのです。とても不思議な病気だと思い、同じような症状をもつ患者さんを集めて、L-dopaを試みることにしたのです。当時は非常にL-dopaが高価でしたので、寄付などでやっと手に入れて患者レナード・ロウ(ロバート・デニーロ)

や他の患者に飲ませます。レナードは30年間ほとんど無反応状態だったのに、L-dopaで奇跡的に病気が回復し、ほとんど正常となったのです。でも、薬の効果は長時間続きません。また、無反応な状態に逆戻りします。今はL-dopaが安く手に入ります。映画の時代とくらべると夢のようです。

壺中：L-dopa剤単独では限界があるのですか？現在はドパミン受容体を刺激する薬（アゴニスト）も広く使われていますが、アゴニストについておはなしてください。

パーキンソン病の治療には 専門的知識と経験が必要

久野：最初に導入されたドパミン受容体アゴニスト（プロモクリプチン）が日本で認可されたのは、1985年です。プロモクリプチンが最初のアゴニストです。

壺中：じゃあ、L-dopa/DCI合剤が使用されるようになり、間もなくアゴニストが使用できるようになったのですね？

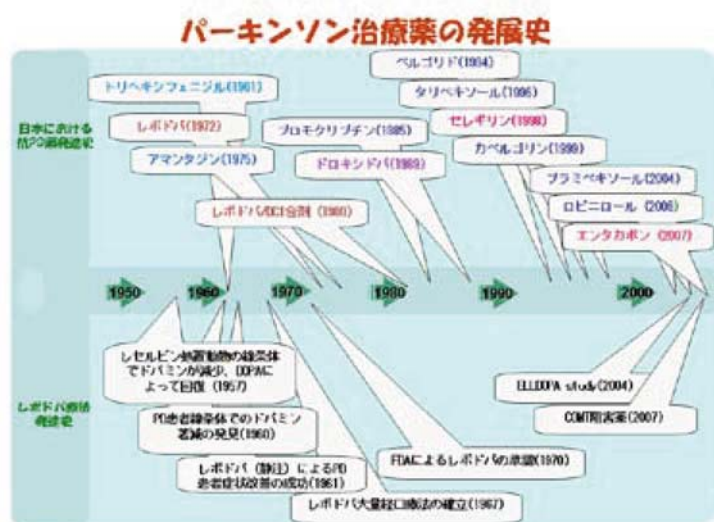
久野：L-dopa/DCI合剤をどんどん使い出したのは、1980年～1985年ぐらいです。ただ、L-dopa/DCI合剤だけですと4.5年経過しますと、副作用としてジスキネジア（体の自由がきかず踊っているように、体が反ったり返ったり、首が曲がったままになる）が出現する患者が出てきました。またL-dopaが効いているときは動作は良好ですが、効果が切れたら動けなくなるという日内変動が出てきました。その頃、プロモクリプチンが日本で初めて承認されました。

私はプロモクリプチンの治験を1980年頃から始めています。日本では、治験から発売まで5年以上かかるので、認可されたのが1985年ということです。その後、日本で開発された殆どのパーキンソン病薬の治験に関わってきましたので、薬の開発に関する思い出や苦労話はたくさんあります。昔はパーキンソン病の治療にはアーテン（トリヘキシフェニジル塩酸塩）などの抗コリン薬という症状を少し和らげる薬しかなかったのです。

壺中：そこにL-dopaが出てきて、アゴニストが出てきて、先生が書かれた本の題名のように「パーキンソン病はこわくない」ということになったのですね。

先生は最初に治療するときは、L-dopaとアゴニストをどのように使い分けられるのですか？その患者さんの状態によって違うんですか？

久野：70歳から75歳以上の高齢者には、L-dopaの方が安くてよく効くので、最初からL-dopaで治療を



開始致します。副作用が出る前に天寿を全うされる人が多いからです。それよりお若い人には、L-dopaで開始しますとジスキネジアとか、運動に影響する副作用が出やすいので、アゴニストから開始します。標準治療に関しては2002年に日本神経学会でガイドラインを出しました。それがパーキンソン病治療ガイドライン2002です。（http://www.neurology-jp.org/guidelinem/neuro/parkinson/parkinson_index.html）

壺中：すると、みなさん大体このガイドラインにそって、治療を行っているのが現状ですね。

久野：少なくとも神経学会会員はそうですね。

壺中：けれど、個々の症例によって症状は異なります。素人的発想ですが、実際にはいわゆる「さじ加減」が非常に難しいのではないですか？

久野：はい、易しくはないと思います。L-dopaが好きな医師は、L-dopaから開始しますし、L-dopaが嫌いな医師は、余計に病気が悪化すると心配し、少量しか使わない方もおられるようです。

ドパミンアゴニストもプロモクリプチン、ペルゴリドやカベルゴリンは麦角製剤です。頻度は大変少ないですが、麦角製剤では大量に使用すると心臓弁膜症を起こしやすいので、非麦角製剤から始めたほうが良いとか、非麦角製剤は眠気が問題とか、薬の選択には色々なことを考慮して選ぶ必要がありますね。

各種のドパミンアゴニストができ、最後にCOMT阻害剤が発売されました。COMT阻害剤というのはコムタンという商品名で発売されている一種のL-dopa作用増強剤です。L-dopaの欠点は、血中濃度の半減期が大変短くそのために末梢でL-dopaからドパミンに変わるのを抑えるDCIを配合したり、3-O-methyl-dopaに変わるのを抑えるCOMT阻害剤を使用すると日内変動が減るし、都合がよいことが多いのです。

埜中：ですと、パーキンソン病の治療は、かなり患者さんに対して主治医側の勘や経験がものをいうのではないのでしょうか？

久野：知識と経験がいるのは事実です。あと患者さんに対して、病気のこととか、薬のこと、日常生活の送り方などの教育を早めに始める必要があるのです。ですからパーキンソン病の患者さんは、少なくとも最初は出来る限り、パーキンソン病の専門医に行った方が有利です。薬の調合ができて、症状が安定したら近くの医師でもよいのです。ただ病気が進行したら、薬の副作用も出ますし、ときには精神症状が出たりするので、専門医を定期的に受診する必要はあるでしょうね。

日内変動が出て、幻覚が出て、となると、コントロールはとても難しい。副作用が出だすと、既に脳の中で色々なことが起こっているのでしょう。ジスキネジアはL-dopaを減らすと消えるけれど、また増やせばすぐ出てきます。多分、蛋白レベル、遺伝子レベルで脳が記憶しちゃうのですよね。

埜中：まず患者さんにとっては、専門医にかかって治療方針を決めてもらうということが大切ですね。

パーキンソン病はこわくない

久野：余命の長い人であればあるほど、若い人ほど、その方がいいですね。

65歳以上であれば、100人に1人はパーキンソン病が出ます。リタイアして65歳越えて発病したとします。まず最初にL-dopaで、次にアゴニストをと上手く使っていけば、20年ぐらいいは大丈夫、天寿は全うできるでしょう。

あと、もう一つ興味深いのが、ドパミンは感情とか認知の方にも関係しているのです。それで、パーキンソン病とうつ病と痛みは、医師の言動に非常に左右されるといいます。とくにパーキンソン病はその傾向がつよいのです。

埜中：主治医の一言一言がものすごく患者さんの状態に影響するのではないのでしょうか？

久野：はい、それはものすごく違ってきます。私のところに来られた患者さんで、きちんと説明して納得できるようにパンフレットなどをお渡ししたりしますと、すごくよくなる方がおられます。

埜中：では久野先生にかかる薬はいらない？（笑）

久野：残念ながら、そういうわけにはいきませんが・・・

埜中：主治医の言葉が、本当にそれぐらい効果があるのですね。

久野：ええ、本人と家族を納得させるのが、非常に大切です。今の多くの若い医師はパーキンソン病は簡単に治ると思い込んで、「パーキンソン病、それだったら薬でいいですよ」とあまり病気の説明もしないで簡単に片付けてしまうので、多くの患者さんは不信感もってしまうのですね。

埜中：なるほど。患者さんはいろいろな症状があるので不安な気持ちで一杯でしょうね。そこで主治医がきちんと説明してくれることでずいぶん安心感がわくでしょう。

久野：結局患者さんの身になって考えられる人じゃないと、治療は難しいのでしょうか。といっても患者さんが多くて、次々と待っておられると、なかなかそうはいかないのでしょうかね。

埜中：それで先生の座右の銘は「人間愛」なんですね。それをいつも心がけていらっしゃる。

久野：いやいやそれほど大それたことではないのですが、夫の父でもある恩師から患者さんに無限の同情をするのが医道だと学びましたので。

埜中：色々薬の話をお聞かせいただきましたが、この病気の予後についてはいかがですか？

久野：最近では、天寿を全うされる方も増えています。完全な天寿とは言えないけれど、長生きできるようになってきたと思います。最近では、患者さんはガンとか別の病気でなくなる方が多いですね。

埜中：そうすると、ますます先生がいつもいわれる「パーキンソン病はこわくない」という言葉が生きてきますね。

久野：でも、そう簡単ではないのです。薬を大量に飲んだり、食事にも注意したりする必要があります。あまり蛋白質を多く摂ると血中のアミノ酸が増えて、L-dopaが脳に入るのを邪魔するので、朝夕は低蛋白の食事にしたりしなければなりません。病気がすすんだら、バナナを食べるとL-dopaが早く分解されてしまうのでダメとか・・・。

L-dopaは血中濃度の半減期が60分から90分と大変短いのです。病気が進行しますと、脳内でL-dopaを貯蔵できないので、血中濃度が下がると薬効が切れてパーキンソン症状が再現するので、それをコントロールしなければなりません。やっぱり上手く付き合うには根気がある病気だと思います。だから、遺伝子治療とか、幹細胞治療とか、ドパミン細胞死を抑える根本的な治療薬が開発されることを願っているのです。

パーキンソン病の外科治療、 リハビリテーション

埜中：それでは、外科治療の適応についてお聞かせいただけますか？

久野：外科治療（脳深部刺激療法：DBS）の適応は、一応は、70歳より若くて、認知症がない患者さんであることが大前提です。さらにL-dopaが有効なことが必要条件です。なぜL-dopaが効くのに、手術するのか。それはジスキネジアとか日内変動があって、L-dopaが効くんだけど、効きムラがあって生活が出来ないという人に効果があるからです。外科手術は直径1mmの大変細くてしなやかな電極を脳の深部にある視床下核というところに挿入して、電気刺激を与えるものです。もし、効果が全くなければ電極を別の場所に移したり、抜くことも可能です。パーキンソン病の患者さんで薬を飲まなくても、まれに幻覚妄想がでる人がいます。そのような人では、DBSによって精神症状が出る場合がありますので、この治療法は推奨できません。

埜中：順天堂大学名誉教授の榎林先生が行っておられた定位脳手術は、現在は行われなないのですか？

久野：あれは、視床のV L核というところを破壊する手術なので、一回の手技で終わるので、とってもいい方法だと思っています。電気刺激のように中に電極も入れてないので後が楽です。しかし、片方だけの振戦や固縮には有効ですが、パーキンソン病は両側にいずれ広がりますので、DBSのように手術の安全性が高い治療法が好まれるようになったのでしょうか。

埜中：脳の視床内の場所をきちんと決めて手術をする。高度な技術が必要なので、榎林先生とか、限られた人にしか出来なかったのでしょうか。

次に治療の3番目、リハビリについてお聞かせ下さい。パーキンソン病において、どのようなリハビリがあるのでしょうか？

久野：二つありますが、一つは、作業療法です。パーキンソン病患者さんは、ちょっとウツっぽくなったりします。認知症は初期にはないので、集団で物を作ったり、歌ったり、ダンスをしたりして、やる気を出させる。というのが一つです。

二つ目は、病気が進むと、歩き方がおかしくなり、すくみ歩きになります。バランスをとって歩くように訓練とか理学療法をします。しかし、パーキンソン病患者がリハビリのためだけに入院する必要は無く、むしろ自宅で、毎日、NHKの体操番組にあわせて運動していただき、そのあとに散歩に行ったり、家事を

したりなさるのが丁度いいリハビリだと思います。

埜中：パーキンソン病の人は体が硬いです。硬くなった筋肉を努めてほぐすことが大切なのです。

久野：病気が進んだ方は、体が硬くなってきますし、腰が曲がってきます。老化が早くなると考えられます。だから乾布摩擦とかして自律神経機能を高めたら、パーキンソン病でなくても、長生きできると思います。



久野貞子先生（左）と聞き手の埜中征哉常務理事（右）

パーキンソン病の根治治療をめざして： ブレインバンクが不可欠

埜中：今まで、薬物治療・外科・リハビリと治療のことなど現況について、お話いただきました。次に、今後の治療法はどのように発展していくとお考えですか？

久野：パーキンソン病についていうと私自身としては、黒質のドパミンニューロンが変性していかないような予防的な薬が開発されるといいなと思っています。パーキンソン病を軽いうちに見つけて、病気の進行を抑える治療をする。困る症状があったらL-dopaだけ加えてもいいですね。いっぱい山のような薬を飲まなくても良くなります。

埜中：予防的な薬となるもので候補となるような薬はすでに考えられているのですか？

久野：今候補は色々あるのです。例えば、パーキンソン病とリュウマチとの合併症の患者さんがある種の免疫抑制剤を飲んでると進行が遅いとか、たまたまガンの患者で抗がん剤の副作用を抑える薬を使用したら、パーキンソン病が進行せず、むしろ良くなったとかね。

今、病気の進行を抑えるというのが本筋治療なので、その開発を試みると良いと考えています。京都大学の山中教授が開発に成功されたiPS細胞からドパミン神経細胞を作って、それを移植していく方法なども予防というか、根本治療に結びつきそうですね。ただ、移植した細胞の癌化が完全には抑えられないとか・・・実用には問題は残っているようですが・・・

埜中：研究には研究資源（検体）が必要だ。それにはブレイン（脳）バンクが必要だと先生はいつも力説されておられますが、それについてお話し下さい。

久野：根本的な根治療法を見つけるにはまだまだ基礎医学研究が必要です。その研究には患者さんが不幸にして亡くなった後の脳、特に凍結した脳組織が必要なのです。脳の蛋白がどのように変化したかを生化学的に調べたり、さらに分子生物学的に mRNAなどを調べなくては病気の本当の原因はわからない。ところがそのような基礎研究のための検体（脳）が日本では手に入らないのです。それで、ヨーロッパなどのブレインバンクから脳を分けてもらっているのが実情です。それでは、日本でのパーキンソン病の治療研究がすごく遅れてしまうことになります。ですから、パーキンソン病の人はもちろん、そうでない人でも生前に「死亡したら是非次の世代のパーキンソン病の患者さんのために脳を寄付します」との承諾をしていただきたいのです。ということは死後の解剖の承諾をしていただくことになります。



その窓口は私たち国立精神・神経センターにあり (<http://www.brain-bank.org/shiryoku.html>)

パーキンソン病ブレインバンク (Parkinson Disease Brain Bank: PDBB) とよび、研究資源の確保に努力しているのです。そしてそのプロジェクトを Gift of Hope (希望の贈り物) と呼んでいます。患者さんから脳の提供という贈り物は、次の世代の治療法開発に大きな希望を与えてくれることになります。

埜中：バンクのことですが、現在先生方が働きかけているのはパーキンソン病の患者会が中心ですか？

久野：わたしはまずパーキンソン病のブレインバンクをめざしています。しかし、本当は色々な神経の病気にこの様な研究資源が必要なので、次は多発性硬化症のブレインバンクを考えています。次第に研究資源を充実させ、世界の研究者と共有できるようになれば素晴らしいと思います。世界どこかの、ある研究者がパーキンソン病の脳を研究用に欲しい。では、国立精神・神経センターのバンクから提供しましょう。というようなことになったら素晴らしいではないですか。現在までPDBBの登録者は、30名と少ないですが、これから数を増やしていきたいと思っています。実はわたしもコントロールとして登録しております。埜中先生も出来ましたら登録して下さいと有難いです。

埜中：わかりました。わたしも早速登録させて頂きます。今日は、パーキンソン病の治療を中心にいろいろお話しいただきありがとうございました。

収録 2008年9月11日

