

第83回愛知学院大学モーニングセミナー

パーキンソン病を 知っていますか？ ～パーキンソン病の発症と治療法～

名古屋市立大学名誉教授

大同病院総合内科・研修センター

小鹿 幸生



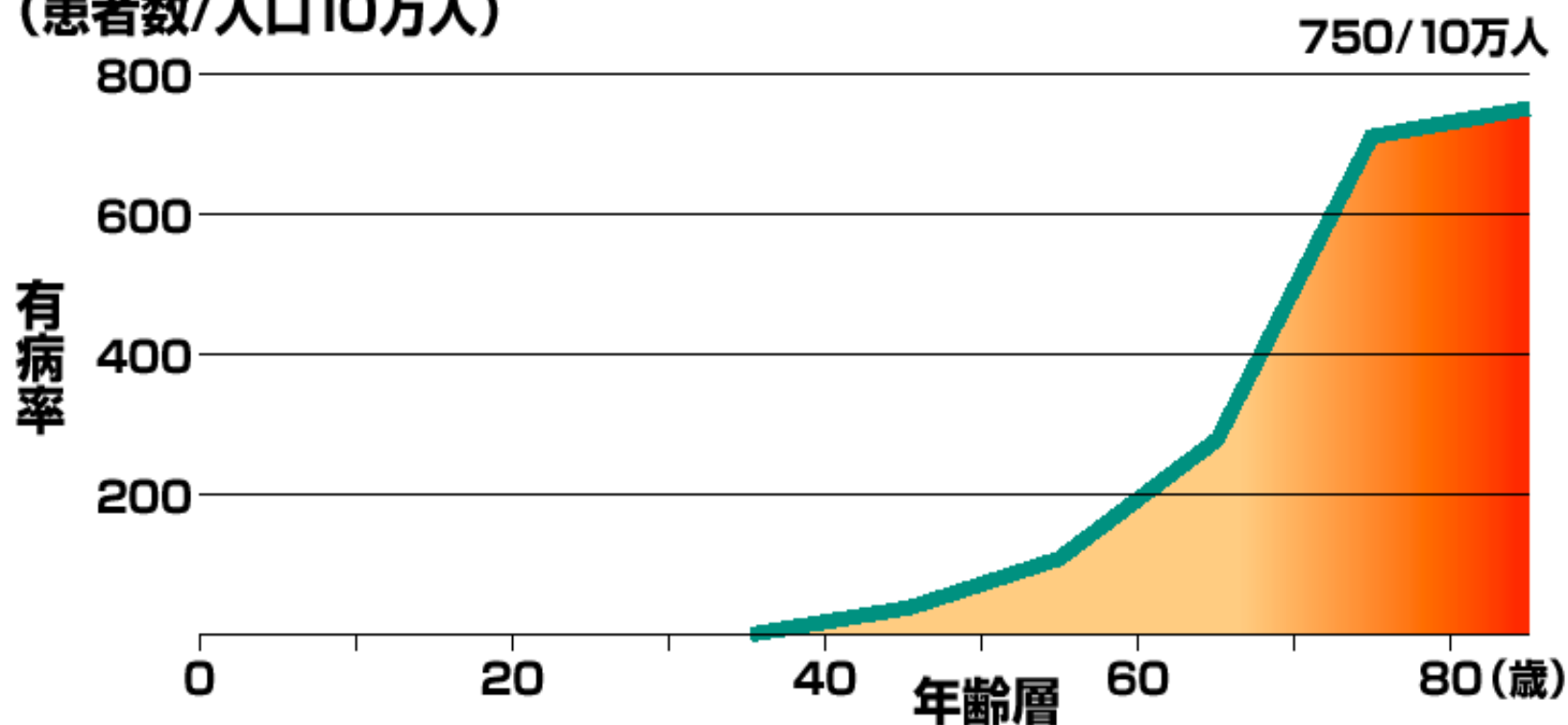
2013年2月12日

パーキンソン病の疫学(1)

**パーキンソン病の有病率は10万人あたり100人
加齢とともに有病率は上昇
65歳以上では10万人あたり200人前後**

●パーキンソン病の年齢別頻度

(患者数/人口10万人)



パーキンソン病の主な症状

運動症状(4大徴候)

1. 寡動、無動 Akinesia
2. 振戦 Tremor
3. 筋固縮 Rigidity
4. 姿勢反射障害 Poor balance

非運動症状

1. 自律神経症状 Autonomic disturbance
 - ・便秘
 - ・排尿障害
 - ・起立性低血圧
2. 精神症状
 - ・抑うつ
 - ・遂行機能障害
 - ・精神障害
 - ・認知障害
 - ・その他
3. その他の症状
 - ・脱力
 - ・手足の変形
 - ・睡眠障害

パーキンソン病の病理変化 運動症状の中核病変

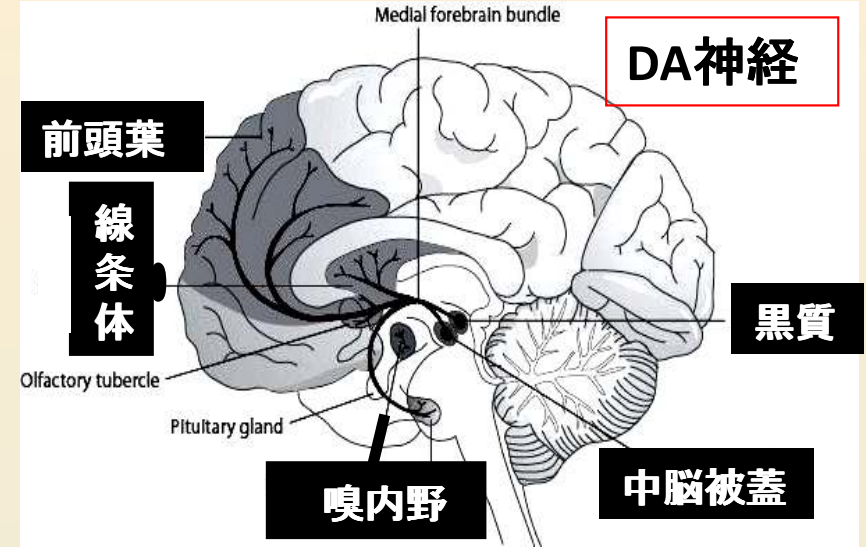
- ・黒質—線条体経路
- ・中脳被蓋—皮質・辺縁系経路



Normal

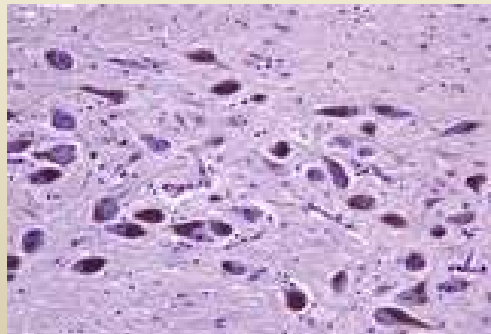


Parkinson's Disease

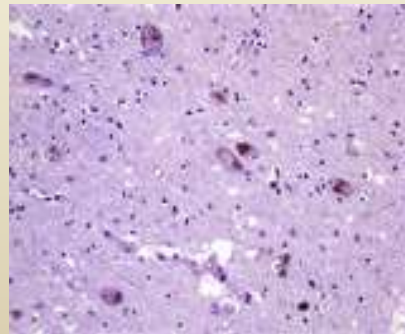


黒質の病理変化

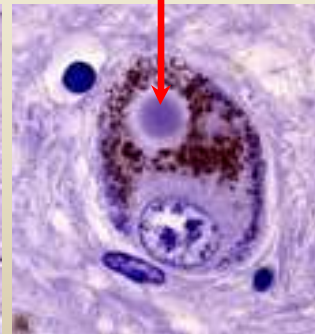
Lewy body ⇒ 主要構成タンパク
; α -シヌクレイン
(α -synuclein)



Normal

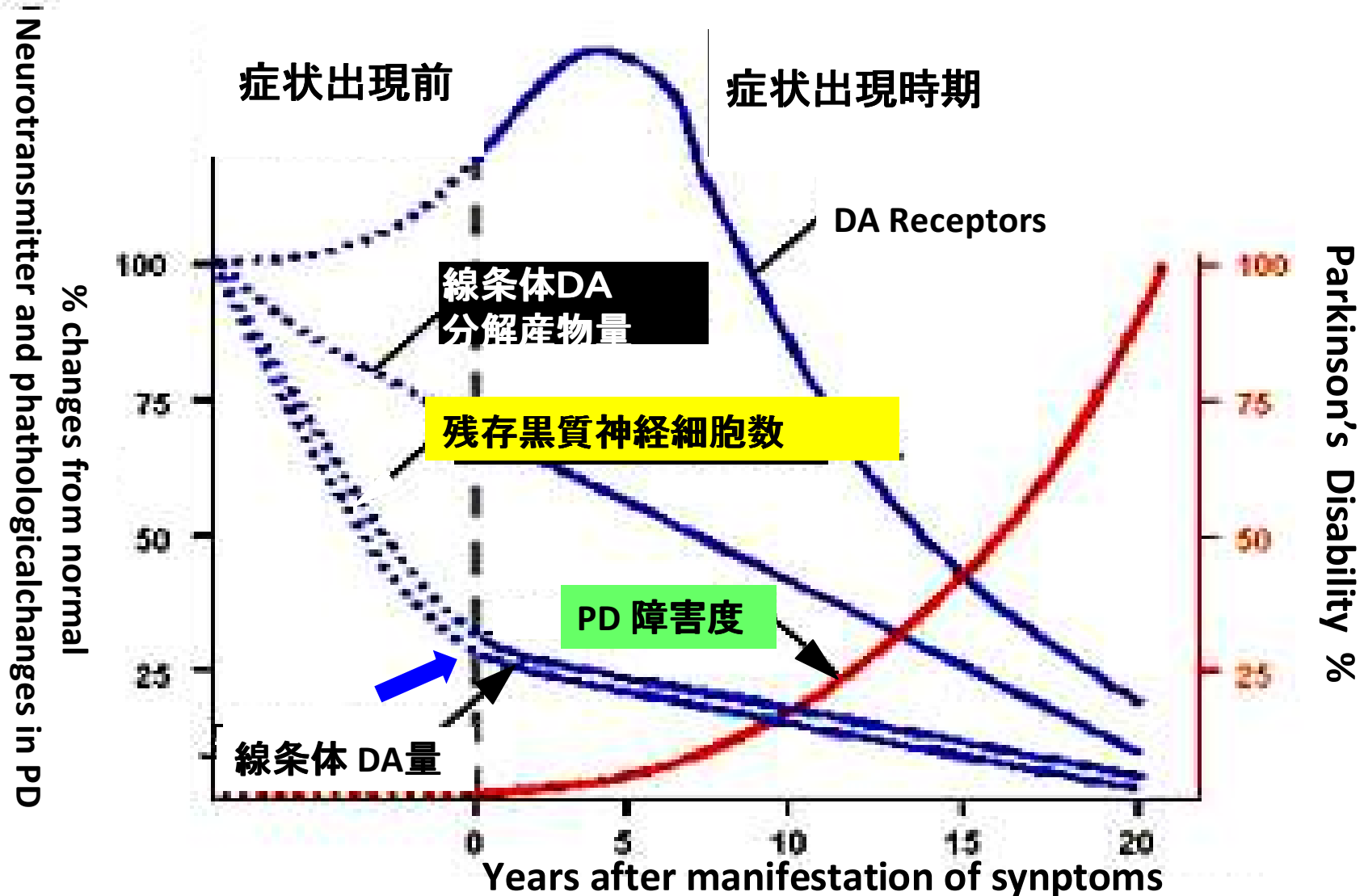


Parkinson's disease



パーキンソン病の変性した細胞には抗 α -シヌクレイン抗体陽性物質を認める

パーキンソン病の症状は黒質の神経細胞が25%以下になって出現する



特発性パーキンソン病の神経変性機序(仮説)

素因:

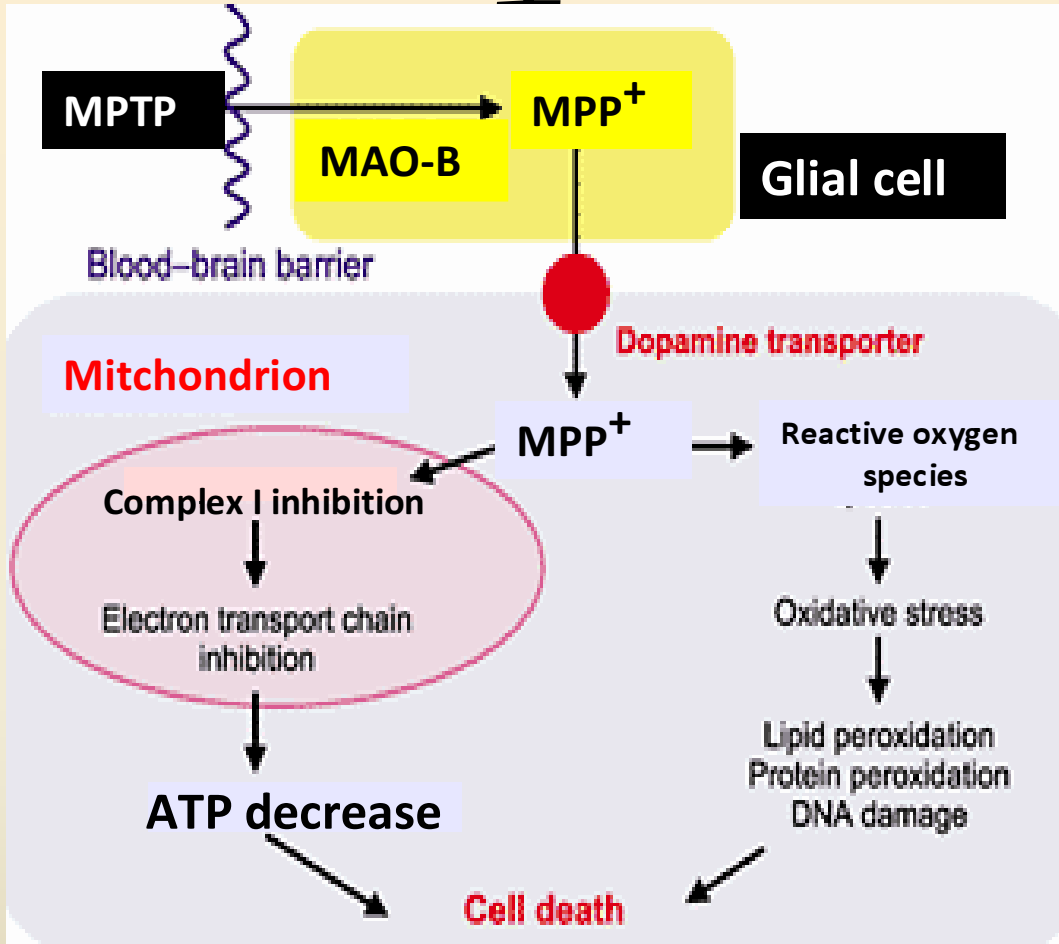
1. 加齢と神経細胞死(神経細胞には物質が蓄積する)
 - ・神経細胞は分裂、再生しない
2. 遺伝性パーキンソン病と間接的な関連遺伝子(8遺伝子)
(α -synuclein、パーキン、UCH-L1、DJ-1遺伝子異常)
(Ubiquitin-proteasom系障害、ミトコンドリア、酸化ストレス)

環境因子:

1. 過剰興奮と神経細胞死
 - ・MPTPによるパーキンソン病モデル実験(ミトコンドリア)
(過剰興奮とエネルギー代謝)
 - ・Guamパーキンソン-痴呆研究
2. フリーラジカルと神経細胞死
 - ・MPTPによるパーキンソン病モデル実験
 - ・MAOによるドパミン代謝と過酸化水素産生

2. 過剰興奮と神経細胞死

• MTPT の DA 神経障害機



過剰興奮による神経細胞のエネルギー消費増大は神経細胞障害を来す

MTPT: methyl-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

• Guamパーキンソン・痴呆研究



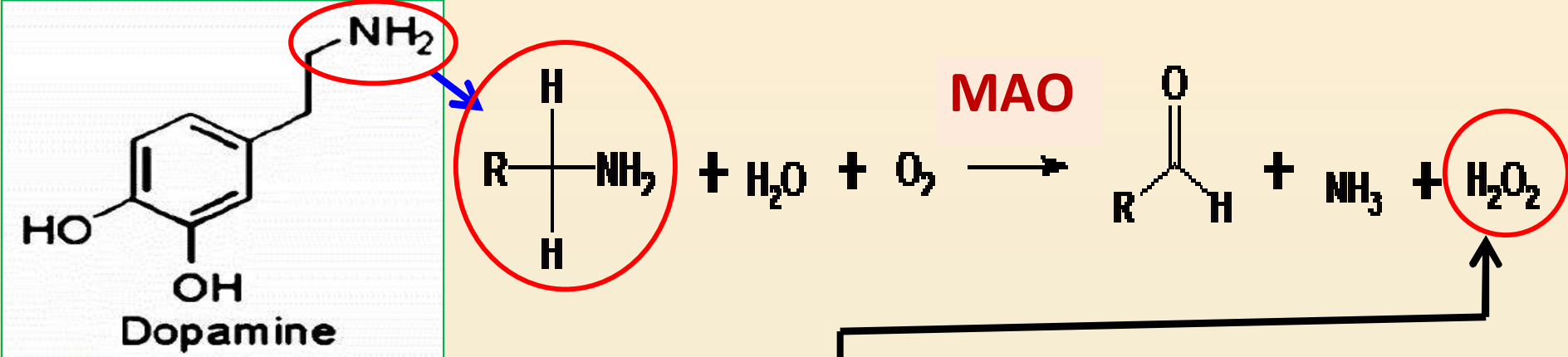
海馬や黒質に神経原線維変化、顆粒空胞変性、神経細胞数減少などを認める
(Hirano et al: 1968)

- ソテツの実の神経興奮毒 (BMAA) が患者と類似病変を動物に起こす
(Spencer, Science, 1987)

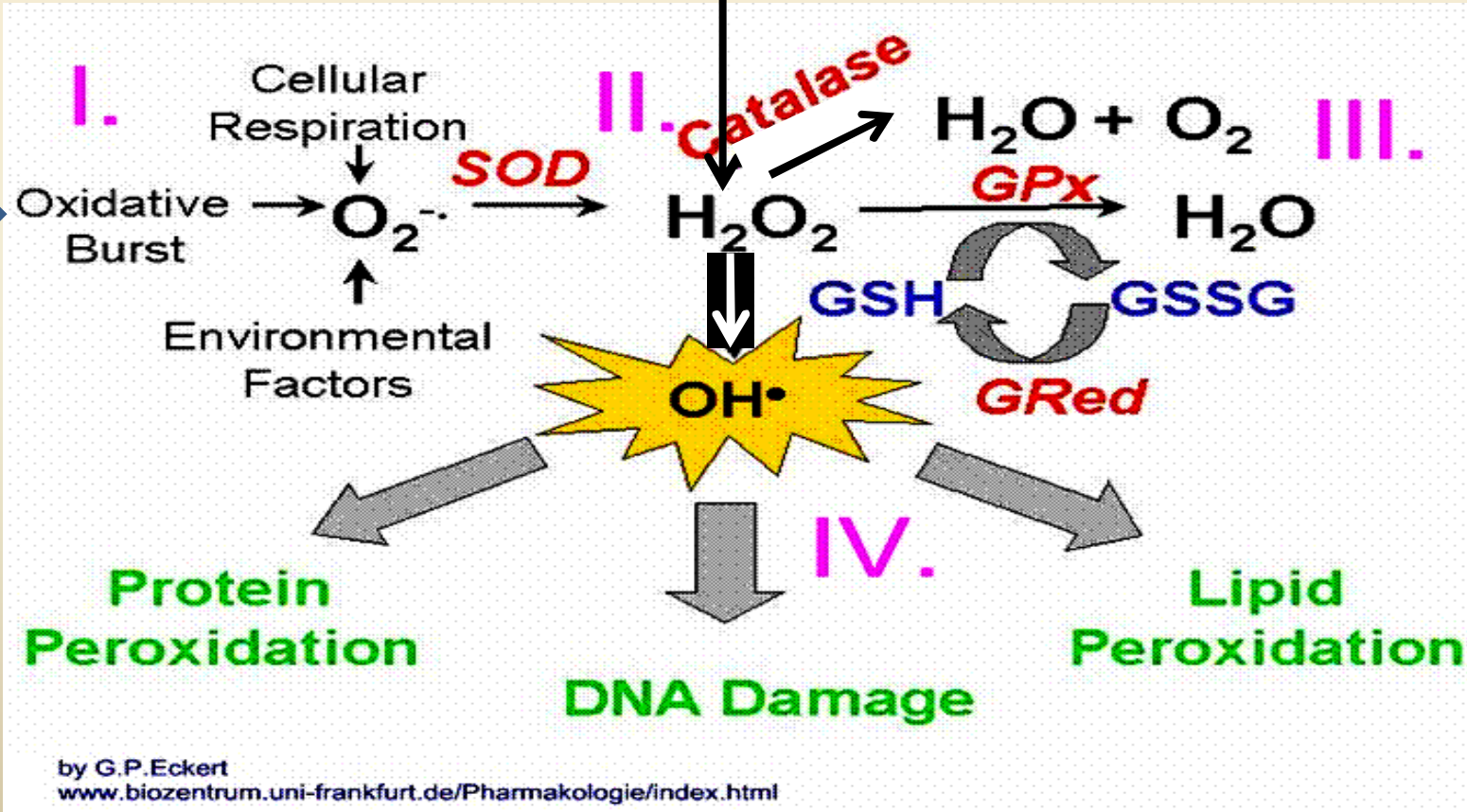


神経の興奮性グルタミン酸受容体 (NMDA受容体) の発見と過剰興奮死

3. MAO によるドーパミン代謝と過酸化水素産生



過剰興奮とエネルギー産生増大



治療

- 1. パーキンソン病は中脳の黒質にあるドーパミン神経障害による運動障害が中心**
- 2. ドーパミンの元になるレボドパ(L-DOPA)を補充すると、残存神経がドーパミンを産生して神経機能改善して症状を改善する**

1. 確かにレボドパはパーキンソン病の治療に最も効果がある

2. しかし劇的な効果期に続いてレボドパに抵抗する時期が出現

- ・運動症状(姿勢異常、すくみ足現象、発声障害)
- ・非運動症状(自律神経症状、情動や認知機能障害など)

さらに増量によるレボドパ関連の副作用

- ・精神症状、on and off 現象、dyskinesias、dystonias

3. 動物実験から

- ・レボドパ増量による、DAの波状分泌



- ・シナプス後GABA神経刺激で
NMDA受容体の発現が亢進

(Thanvi BR et al, Postgrad Med J 2004)

- ・再取り込みしたDAとCa⁺⁺、α-synucleinが共役して神経細死

(Mosharov EV et al, Neuron, 2009)

4. 臨床治験から、未だ薬剤が神経を保護する証拠は得られてない

(Suchowersky O et al, Neurology 2006)

