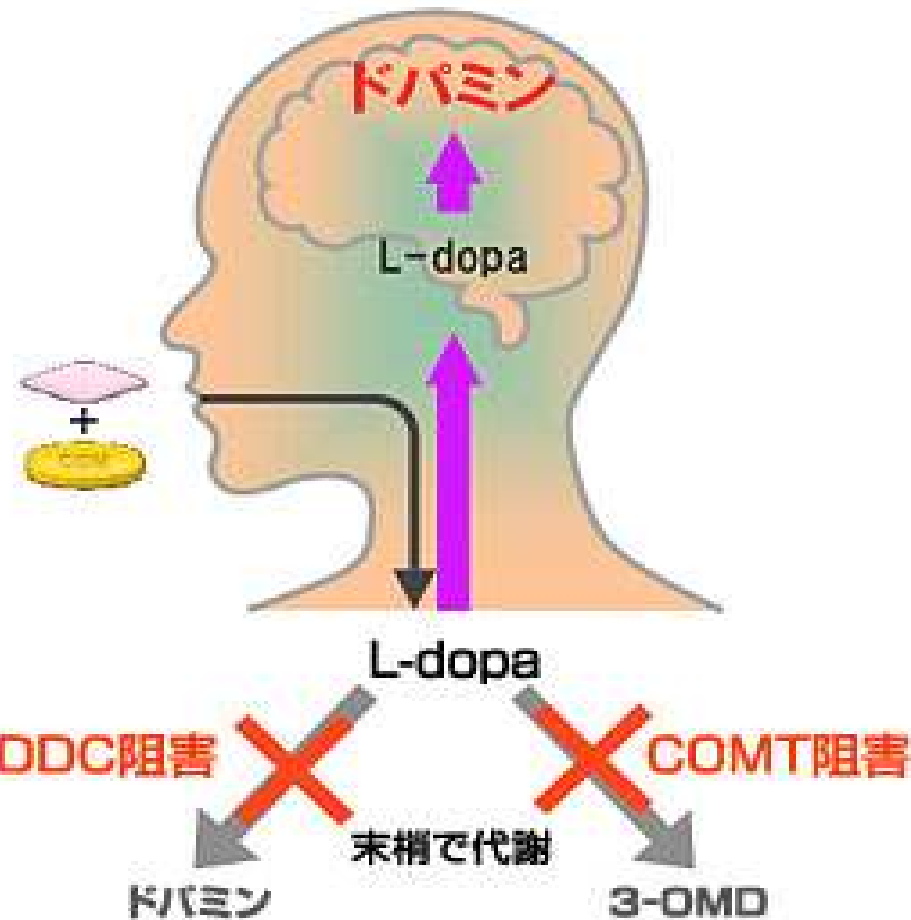
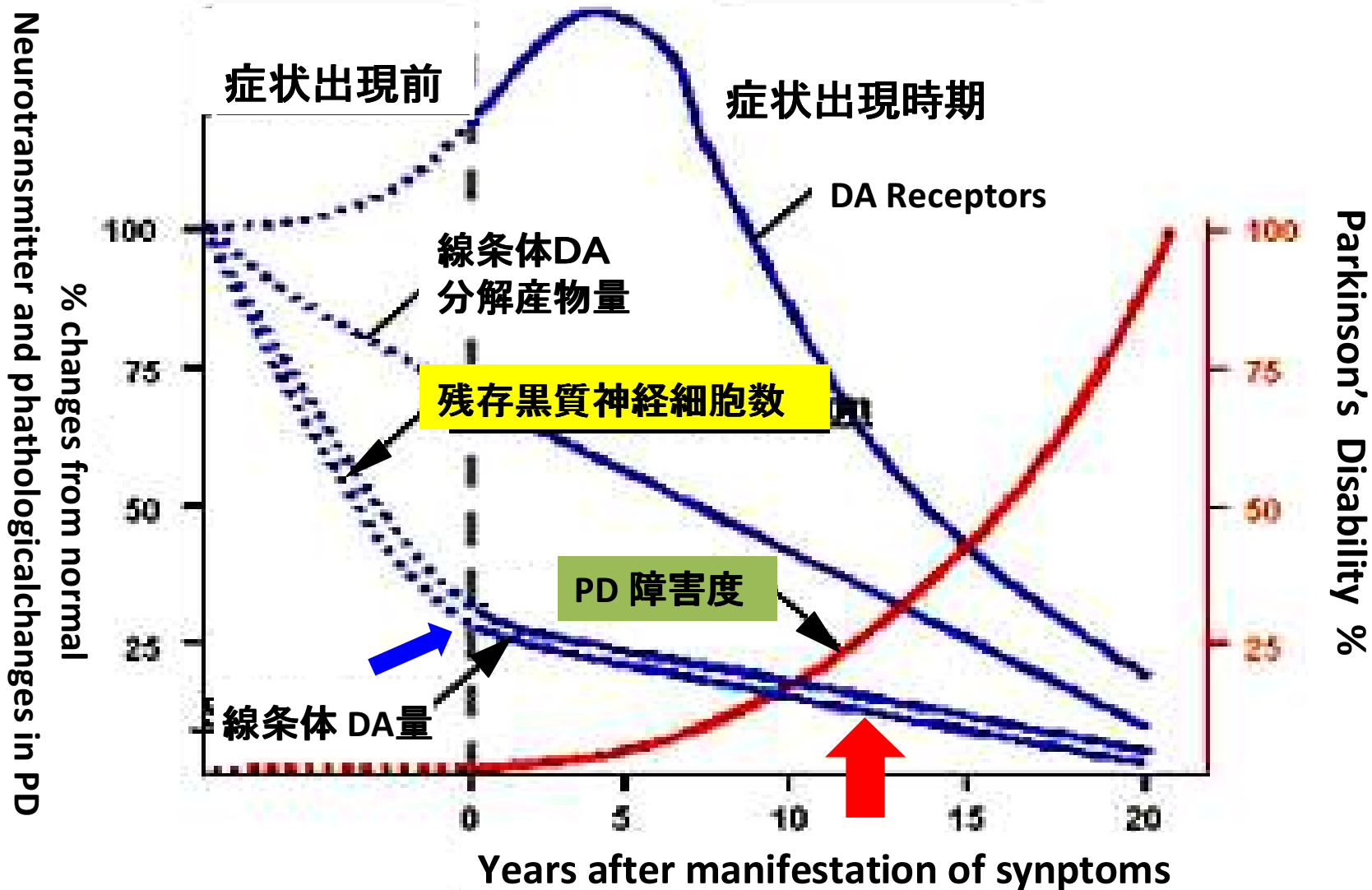


進行期パーキンソン病の治療

L-dopa/DCI
+コムタン



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



進行期パーキンソン病の症状と病態

パーキンソン病で障害される神経は黒質のドーパミン神経だけではない

1. ドーパミン神経は黒質以外にもあり
2. ドーパミン以外の神経も障害される；
パーキンソン病ではチロシン水酸化酵素活性が低下し、この酵素を持つ神経に早期からレビー小体
が出現する
3. 一部の神経が死滅すると、この神経と関連する神経
が変性・死滅する (Transneuronal death)
4. 内服を中止したり向精神病薬を併用した際に、悪性
症候群を呈する

進行期パーキンソン病

既にレボドパを十分使用して、さらに治療上の諸問題が起きた状態のパーキンソン病(多くは治療開始5年前後)

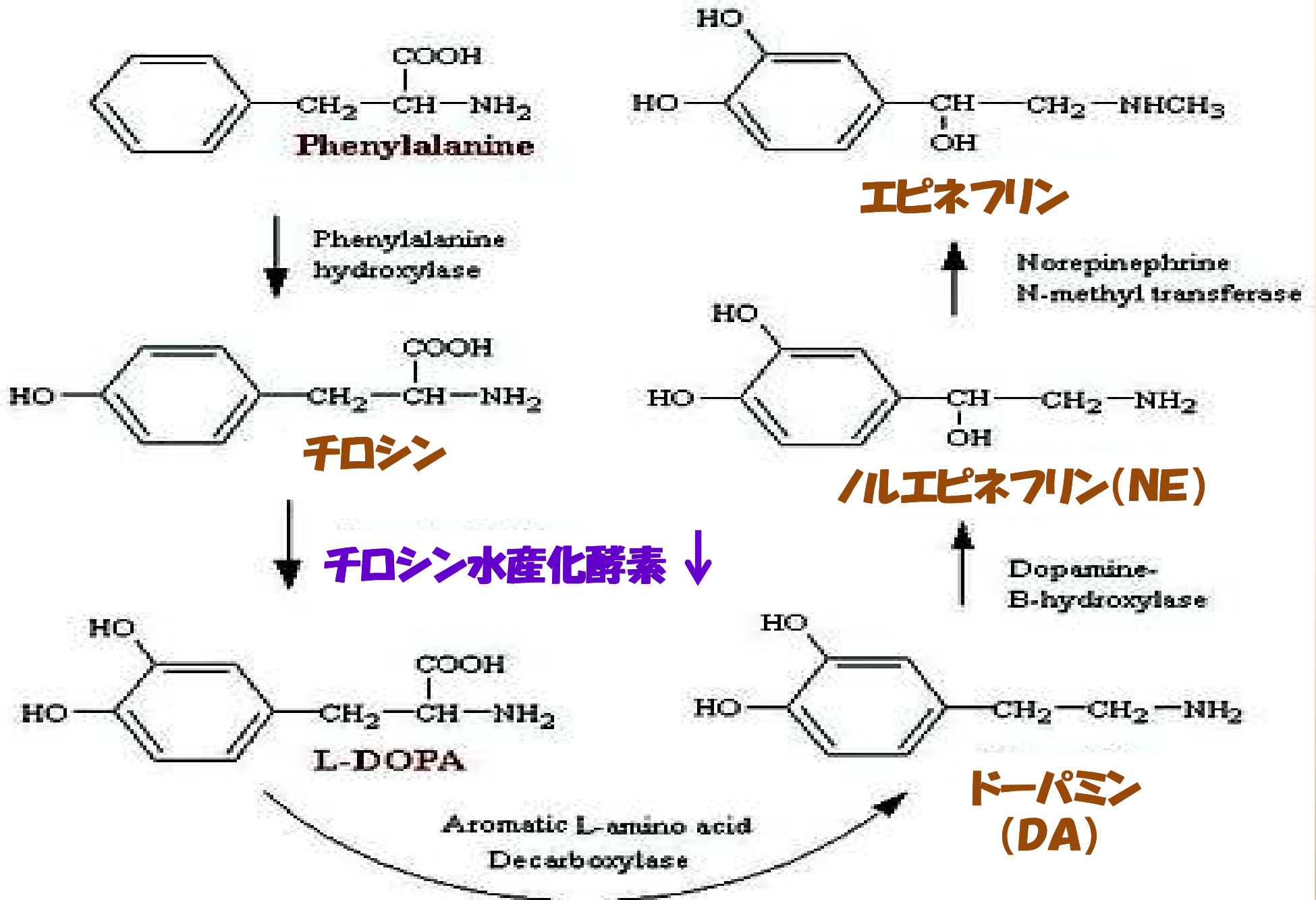
A. 黒質線条体系の神経障害が進行した症状

1. 薬効減弱 (wearing off): 切れの良い効果がなくなる(4年で30%)
2. 日内変動: 一日の中で調子の良い時間と悪い時間(5年で44%)
3. on-off現象: 突然症状が悪化、休息すると突然回復(6年で10%)
4. ジスキネジア: 手足が勝手に動いてしまう(5年で60%)

B. 変性が他の神経系に及び出現する症状

1. 自律神経症状: 起立性低血圧、便秘(50, 90%; Visser M, *Mov Disorde* 2004, 19, 1306)
2. うつ症状、意欲減退(約40%)
3. 遂行機能障害: 物事をする手順が悪くなる(約12. 1%)
4. 認知障害: 記憶形成障害や見当識障害(約20-40%)
5. 幻覚、妄想(30%; Wint DP, *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:127)
6. 疼痛(50%; Sage JJ, *Curr Treat Options Neurol.* 2004 May;6(3):191)
7. 睡眠障害(レム睡眠行動異常症、restless legs syndrome ;10-20%)
8. 悪性症候群

ドーパミン・ノルエピネフリン産生経路



**ドーパミン神経が少なくなると、
残存ドーパミン神経とその受容体に変化が
起き、レボドパに対する反応が変わってくる**

A. 黒質線条体系の神経障害が進行した症状

1. 薬効減弱(*wearing off*): 切れの良い効果がなくなる

- ・ドーパミン神経が少なくなり、レボドパを内服しても十分なドーパミンが産生できず、分泌も少なくなった。
- ・残存ドーパミン神経に続く、次の神経にあるドーパミン受容体の活動性が低下する(同じ神経を使っていると数が少なくなる、*down regulation*)

2. 日内変動: 一日の内で調子の良い時間と悪い時間

- ・ドーパミン神経が弱り、ドーパミンを大量に作り貯えることが出来なくなるので、効果の持続が短くなり、効果がある時間帯とない時間帯が現れる。

B. 変性が他の神経系に及び出現する症状

1. 自律神経症状:起立性低血圧、便秘、発汗・体温調節障害

交感神経節の神経細胞にレビー小体出現、アドレナリンを神経伝達物質とする節後線維が障害される
特に食後と入浴時の血圧変動に注意

2. うつ症状、意欲減退

青斑核のノルアドレナリン神経が障害され、脳内のノルアドレナリンが著明に低下する

3. 遂行機能障害:物事をする手順が悪くなる

4. 認知障害:記憶形成障害や見当識障害

3, 4、両者とも、腹側被蓋野のドーパミン神経が障害され、前頭葉や海馬などの辺縁系が障害されたことによる

5. 幻覚、妄想：人や動物が見えることが多い

- ・中脳性幻覚(ドーパミン神経障害)；鮮明な色彩の物体が見える、また薬剤L-DOPAでも誘発される
- ・後頭葉障害；人や動物が見えると訴える
- ・妄想：状況判断の誤り、誤認による認知障害

6. 疼痛

- ・運動障害による筋・関節の血流障害
- ・姿勢異常による脊椎の変形
- ・ドーパミン神経の障害による疼痛閾値の低下
(アンフェタミン、ヒロポンはドーパミンと同様の作用を示し、疼痛や苦痛を無くす)

7. 睡眠障害(レム睡眠行動異常症)

- ・脳幹部にある運動制御中枢(まだ不明な点多い)の障害

3. on-off現象:突然症状が悪化、休息すると突然回復

残存ドーパミン神経のドーパミン産生機能も低下しているため、運動で必要とするドーパミンが欠乏し症状が突然悪化する。暫く休息すると、神経内のドーパミン産生が必要量に回復し、突然運動が回復する。

4. ジスキネジア:手足が勝手に動いてしまう

ドーパミン神経が減少し、ドーパミンの分泌が無くなった神経の後シナプスでは少しのドーパミンでも反応しようとする受容体が増加している。このような状態で、L-DOPAの効果も乏しくなったため、投与量を増やすと、増加して過敏となった受容体に作用して不随運動が起きる。