

2023年9月26日
難病支援センター講演会

多彩なパーキンソン病症状の 治療方法と付き合い方

筑波大学神経内科

齊木臣二

COI開示

齊木 臣二

演題発表に関連し、開示すべきCO I 関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------|-----------------------------|
| ①顧問： | なし |
| ②株保有・利益： | なし |
| ③特許使用料： | なし |
| ④講演料： | 武田薬品工業(株)、エーザイ(株)、小野薬品工業(株) |
| ⑤原稿料： | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦奨学寄付金： | なし |
| ⑧共同研究講座所属： | 報酬無し（住友ファーマ(株)、小野薬品工業(株)） |
| ⑨贈答品などの報酬： | なし |

当科スタッフと専門領域



・氏名： 齊木臣二
・専門領域：
パーキンソン病
パーキンソン病類縁疾患
睡眠障害



・氏名： 石井一弘
・専門領域：
認知症
神経免疫疾患



・氏名： 中馬越清隆
・専門領域：
神経眼科
神経変性疾患全般



・氏名： 富所康志
・専門領域：
認知症
神経変性疾患全般



・氏名： 保坂孝史
・専門領域：
筋萎縮性側索硬化症
重症筋無力症

アウトライン

- **パーキンソン病の運動症状とその治療**
- **パーキンソン病の非運動症状とその治療**
- **パーキンソン病に対する運動療法**
- **パーキンソン病の腸内細菌の変化**
- **事前にいただいた質問への回答**

PDの運動症状とその治療

パーキンソン病(PD)は全身疾患である

PD運動症状

PD非運動症状

筋固縮

寡動

脳

認知機能障害
幻視、不安
抑うつ、無気力
易疲労性、睡眠
障害

視力 複視

鼻 嗅覚低下

口 流涎、声量低
下、嚥下障害

心臓

起立性調節障害、
血圧変動

多彩な精神症状

脊髄・末梢神経?
痛み

胃 内容物貯留

小腸・大腸
蠕動不全・便秘

膀胱
頻尿、尿意切迫

生殖器
性欲減退、陰萎

振戦

自律神経機能が関与する症状

Nat Rev Neurosci 18:435, 2017

Lewy body

α Syn

→黒質ドパミン神経細胞減少による

→全身的な自律神経機能低下あり

PD病期と診断マーカー

100 %

率

黒質神経

0 %

神経変性

非運動症状

わずかな運動症状

神経細胞死は既に
10年以上前から始
まっている

- ・Serum metabolism changes in PD (*JNNP* 2016)
- ・FA β -oxidation (*Sci Rep* 2017)
- ・Caffeine metabolism (*Neurology* 2018)
- ・Metabolic changes in PARK2 (*Ann Clin Transl Neurol* 2019)
- ・Polyamine changes (*Ann Neurol* 2019)
- ・Oxidative albumin (*Ann Clin Transl Neurol* 2020)
- ・Caffeine changes in parkinsonian disorders (*Mov Disord* 2020)
- ・Changes in sebum mitochondrial RNA profile (*Sci Rep* 2021)
- ・Acrolein increase in PD (*EMBO J* 2022)
- ・Thyroid-liver axis in PD (*Ann Neurol* 2023)

不明らかな運動症状 (固縮を呈す)

便秘患者の日本人PD
発症相対危険度: 2-3
10年間

リスク期

前臨床期

前駆期

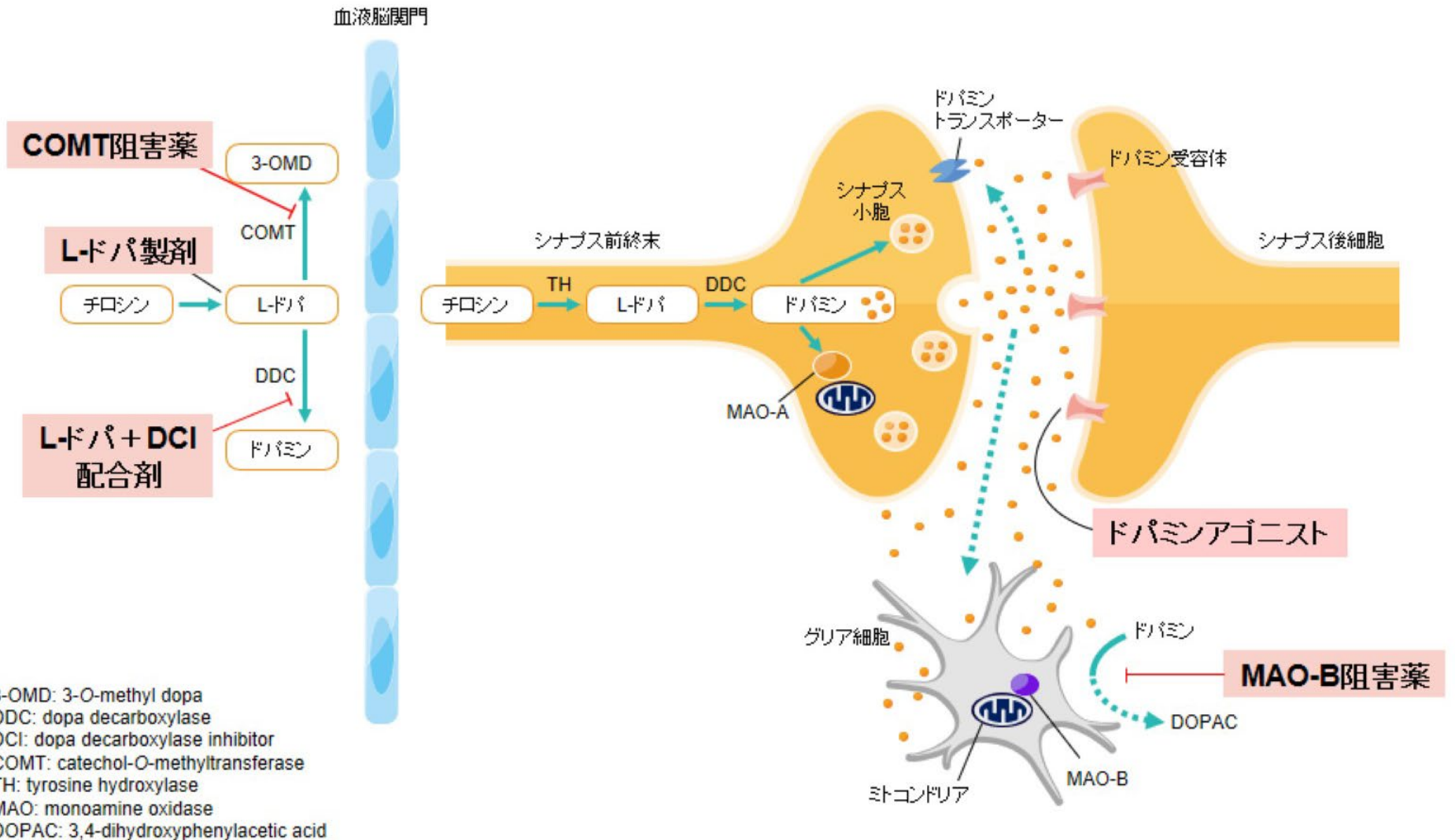
症状発現期

前臨床期：
神経変性始まる
も症状なし。

前駆症状期：
便秘、RBD、OH等。僅
かな運動症状のため、
診断基準を満たさず。

症状発現期：
寡動+振戦/固縮を呈し診断基準を
満たす。

パーキンソン病治療におけるドパミン系薬剤の作用点のまとめ



3-OMD: 3-O-methyl dopa
 DDC: dopa decarboxylase
 DCI: dopa decarboxylase inhibitor
 COMT: catechol-O-methyltransferase
 TH: tyrosine hydroxylase
 MAO: monoamine oxidase
 DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid

Youdim MB et al. Nat Neurosci 7:295, 2006

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 神経変性疾患領域における基礎的調査研究班
 パーキンソン病の療養の手引き, 51, 2016

PDの重症度: Yahr (ヤール) ステージ

I度:

症状は**一側性**で、機能障害はないか、あっても軽度である。

II度:

両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活・**就業は多少**の障害はあるが行う。

III度:

立ち直り反射に**障害あり** 活動制限あるが**職種により仕事が可能**。機能障害は軽くないし**1人で生活**できる。

IV度:

重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ**支えなしに立つこと、歩くこと**はどうか可能である。

V度:

立つことも不可能で、介助無しには**ベッドまたは車椅子**につきっきりの生活を強られる。

症状改善ニーズが大きい

内服治療

外科治療

早期PDの特徴

- **運動症状は軽度だが、改善ニーズは高い**

→しかし、6年間のlevodopa単剤治療で75%に運動合併症が生じる(Fahn S (1992) The Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's disease)。

- **非運動症状も少なくない**

早期パーキンソン病患者の治療はどのように行うべきか (第Ⅱ編 第2章 CQ1)

CQ1-2 早期パーキンソン病の治療はL-ドパとL-ドパ以外の薬物療法（ドパミンアゴニストおよびMAOB阻害薬）のどちらで開始すべきか

推 奨

- 運動障害により**生活に支障をきたす**場合、早期パーキンソン病の治療はL-ドパで開始することを提案する（**2C**弱い推奨/エビデンスの質「低」）。
- 付帯事項；概ね**65歳以下発症**など（L-ドパによる）運動合併症の発現リスクが高いと推定される場合は、L-ドパ以外の薬物療法（**ドパミンアゴニスト及びMAOB阻害薬**）を考慮する。抗コリン薬や抗インフルエンザウイルス薬も選択肢となりえるが十分な根拠がない。

運動合併症に対する治療について (第Ⅱ編 第3章 CQ2)

CQ2-1 ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者においてL-ドパ製剤にドパミンアゴニストを加えるべきか

推 奨

- ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病の治療にドパミンアゴニストを加えることを提案する(2A 弱い推奨/エビデンスの質「高」)。
- 付帯事項;これまでのRCTは60代前半が対象であり、高齢者に対する使用に関してエビデンスがないため、高齢者の使用に対しては注意を要する。現在本邦で使用可能なドパミンアゴニストはいずれもL-ドパ製剤との併用でオフ時間短縮の効果、L-ドパ製剤減量効果、UPDRS part Ⅲスコアの改善効果があり、副作用の発現に注意しながら使用することを提案する。

進行期治療

• 運動合併症

ウェアリングオフ、ON/OFF

levodopa誘発性ジスキネジア

ドパミン作用平均（均一）化

ドパミン作用平均（均一）化

L-dopa濃度：COMT-I使用時

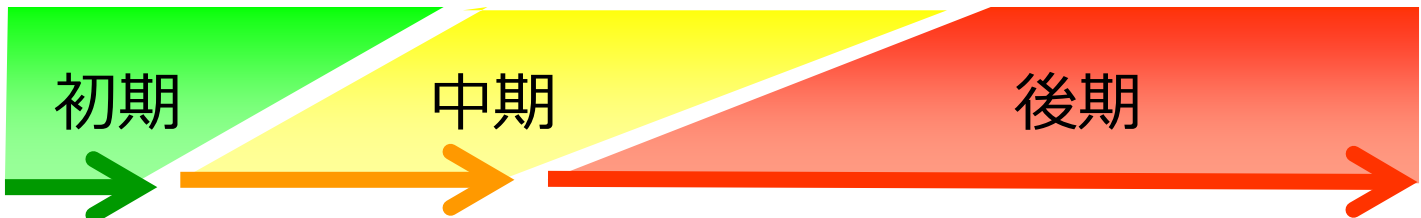
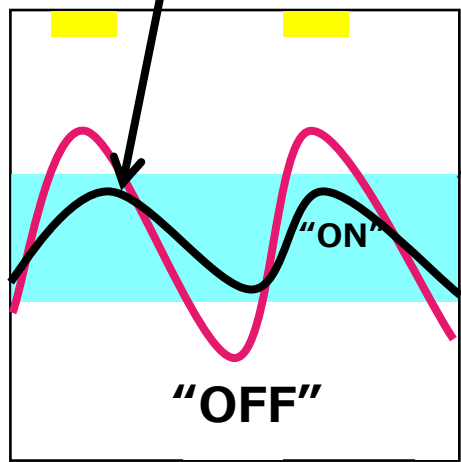
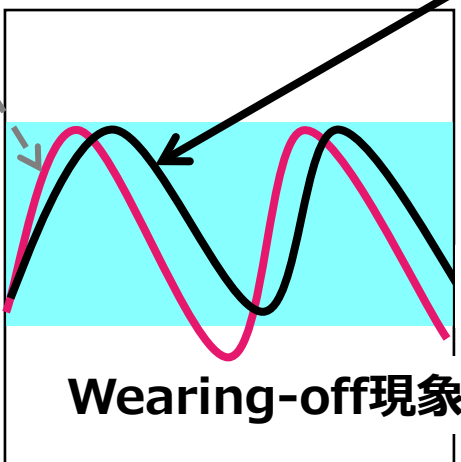
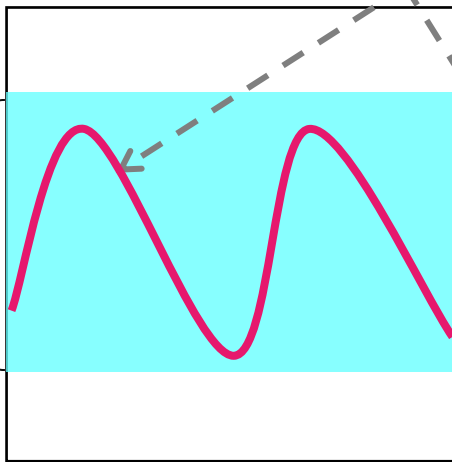
L-dopa濃度：l-dopaのみ内服時

ジスキネジア

ジスキネジア
発現閾値

効果
発現閾値

血中L-dopa濃度
治療域



パーキンソン病の進行

運動合併症に対する治療について

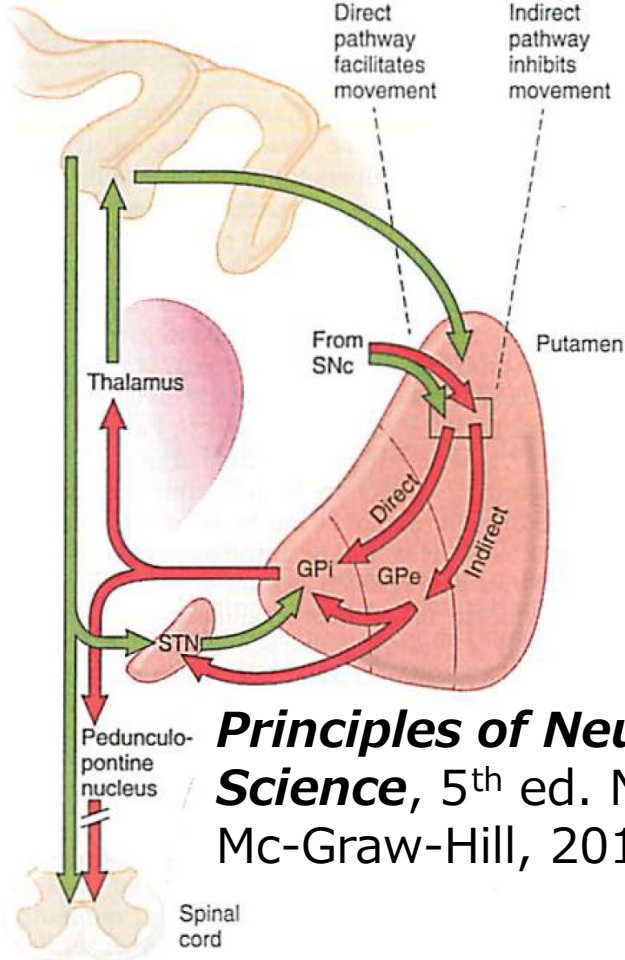
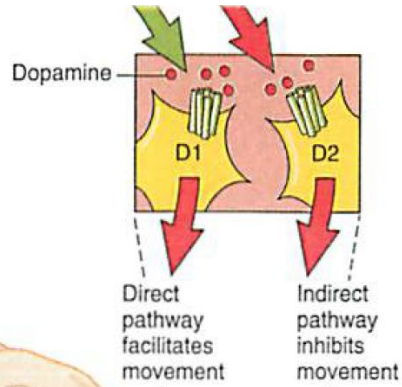
(第Ⅱ編 第3章 CQ2)

CQ2-1 ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者においてL-ドパ製剤にドパミンアゴニストを加えるべきか

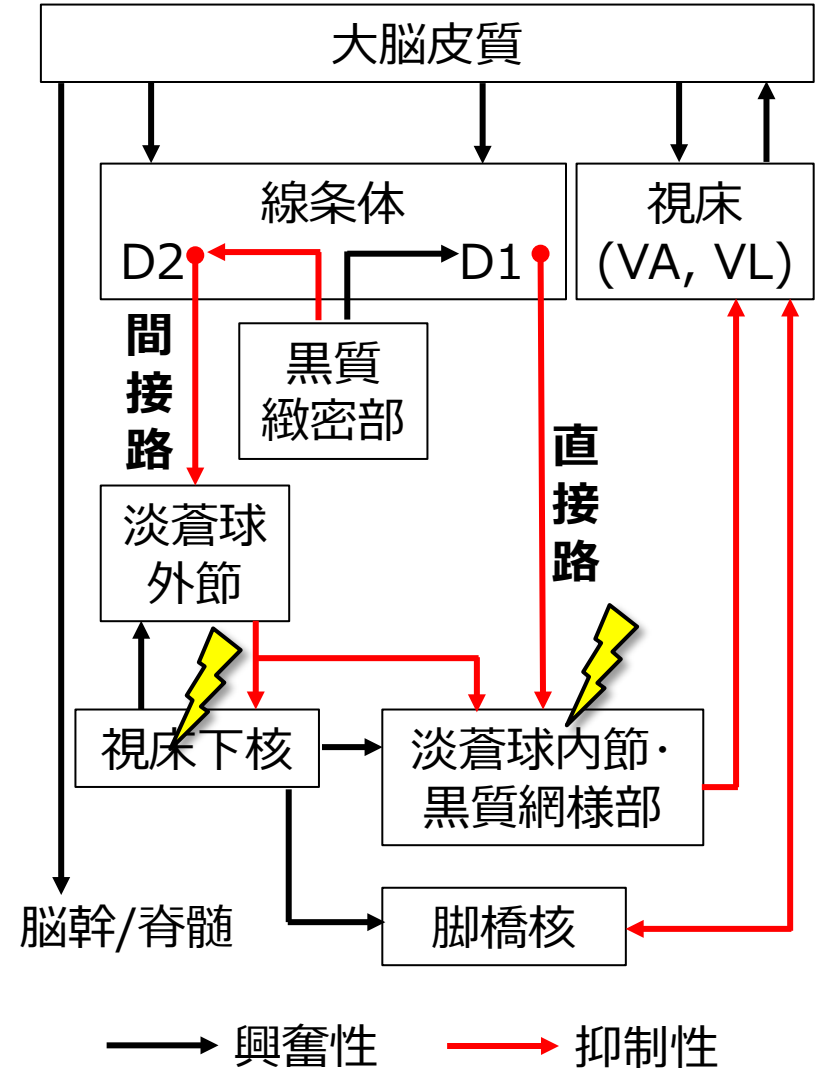
推 奨

- ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病の治療にドパミンアゴニストを加えることを提案する(2A 弱い推奨/エビデンスの質「高」)。
- 付帯事項;これまでのRCTは60代前半が対象であり、高齢者に対する使用に関してエビデンスがないため、高齢者の使用に対しては注意を要する。現在本邦で使用可能なドパミンアゴニストはいずれもL-ドパ製剤との併用でオフ時間短縮の効果、L-ドパ製剤減量効果、UPDRS part Ⅲスコアの改善効果があり、副作用の発現に注意しながら使用することを提案する。

進行期治療: DBSのストラテジー

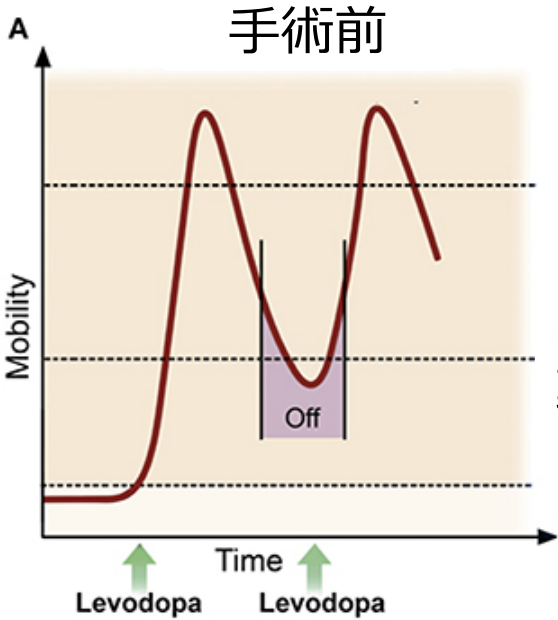


Principles of Neural Science, 5th ed. New York, Mc-Graw-Hill, 2013



進行期治療: デバイス補助療法(DBS)

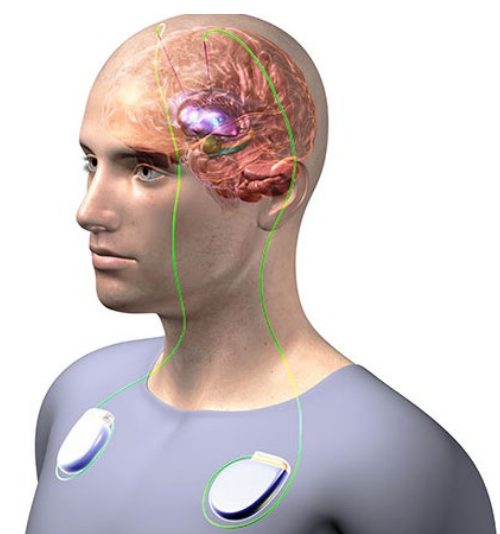
手術前



動ける状態 (ジスキネジアあり)

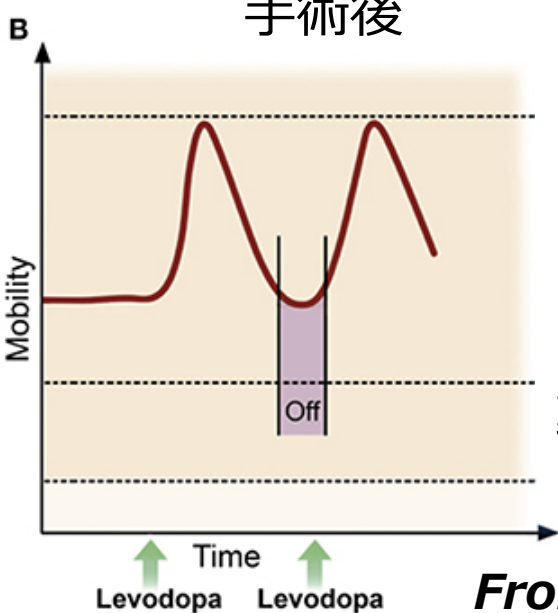
動ける状態

動けない状態



クリーブランドクリニックHPより転載

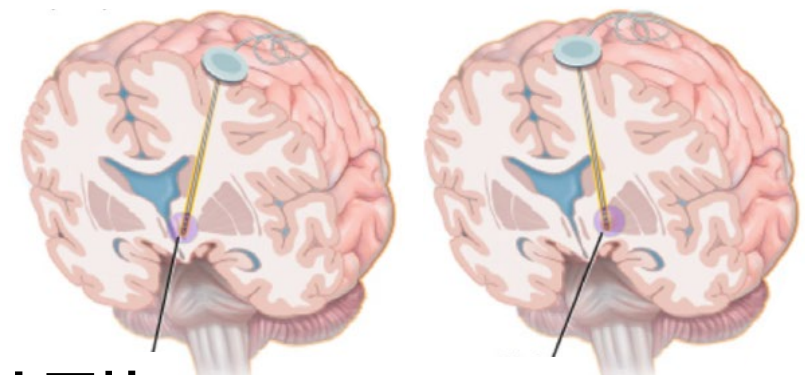
手術後



動ける状態 (ジスキネジアあり)

動ける状態

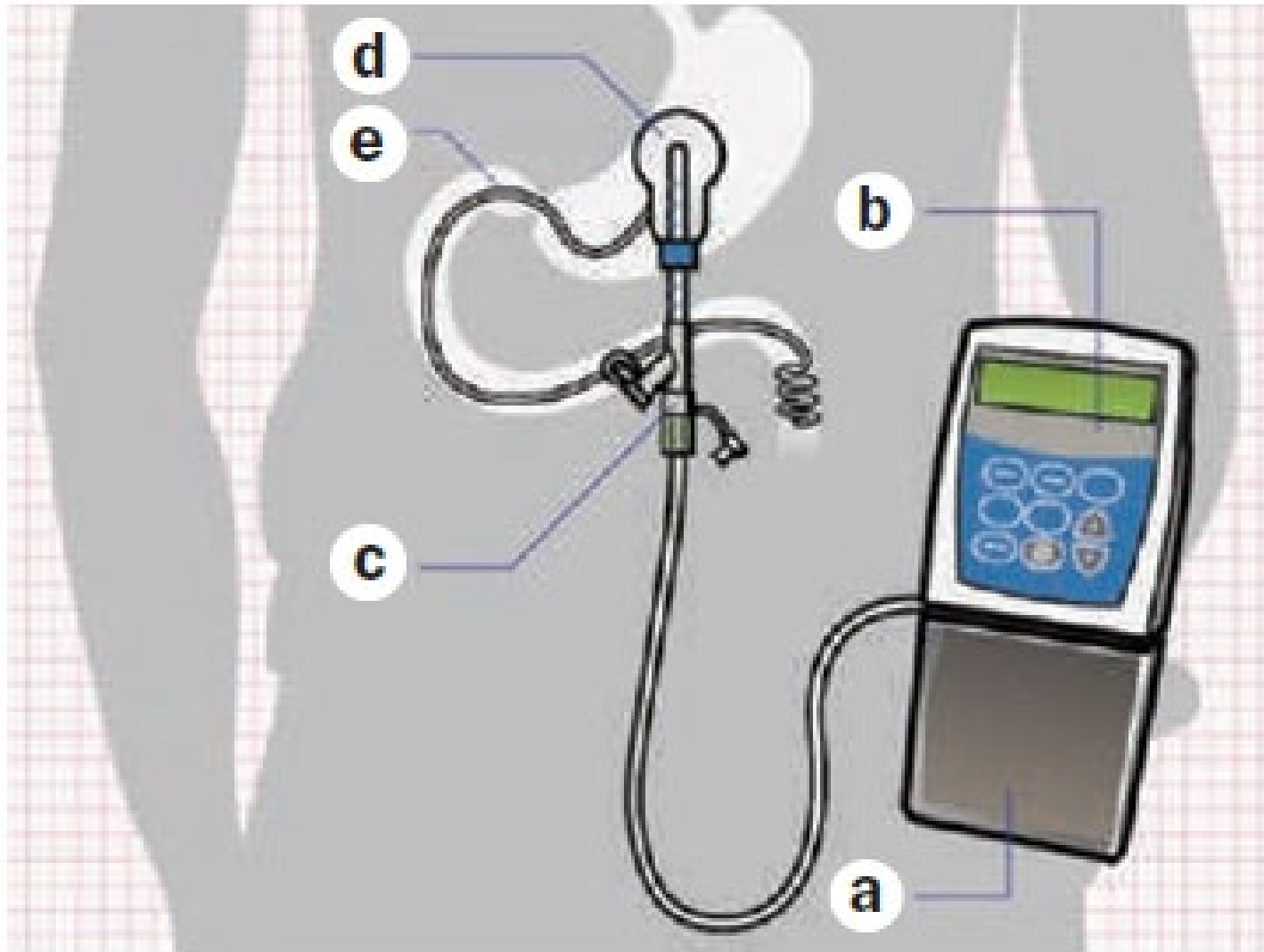
動けない状態



視床下核

淡蒼球内節

進行期治療: デバイス補助療法(LCIG)



約500グラム
(専用ポンプ+カセット)

PDの非運動症状とその治療

非運動症状(1)-痛み

1. 黒質→線条体路でのドパミン作用障害

ドパミン作用減少による閾値低下(=感知障害)が想定。

そのため、オフ時に痛みは増強しやすい(dystonic painの混在?)。

2. 痛み関連構造物障害(青斑核、大縫線核、扁桃体、視床)

これらの神経細胞は減少し、下行性鎮痛作用が低下

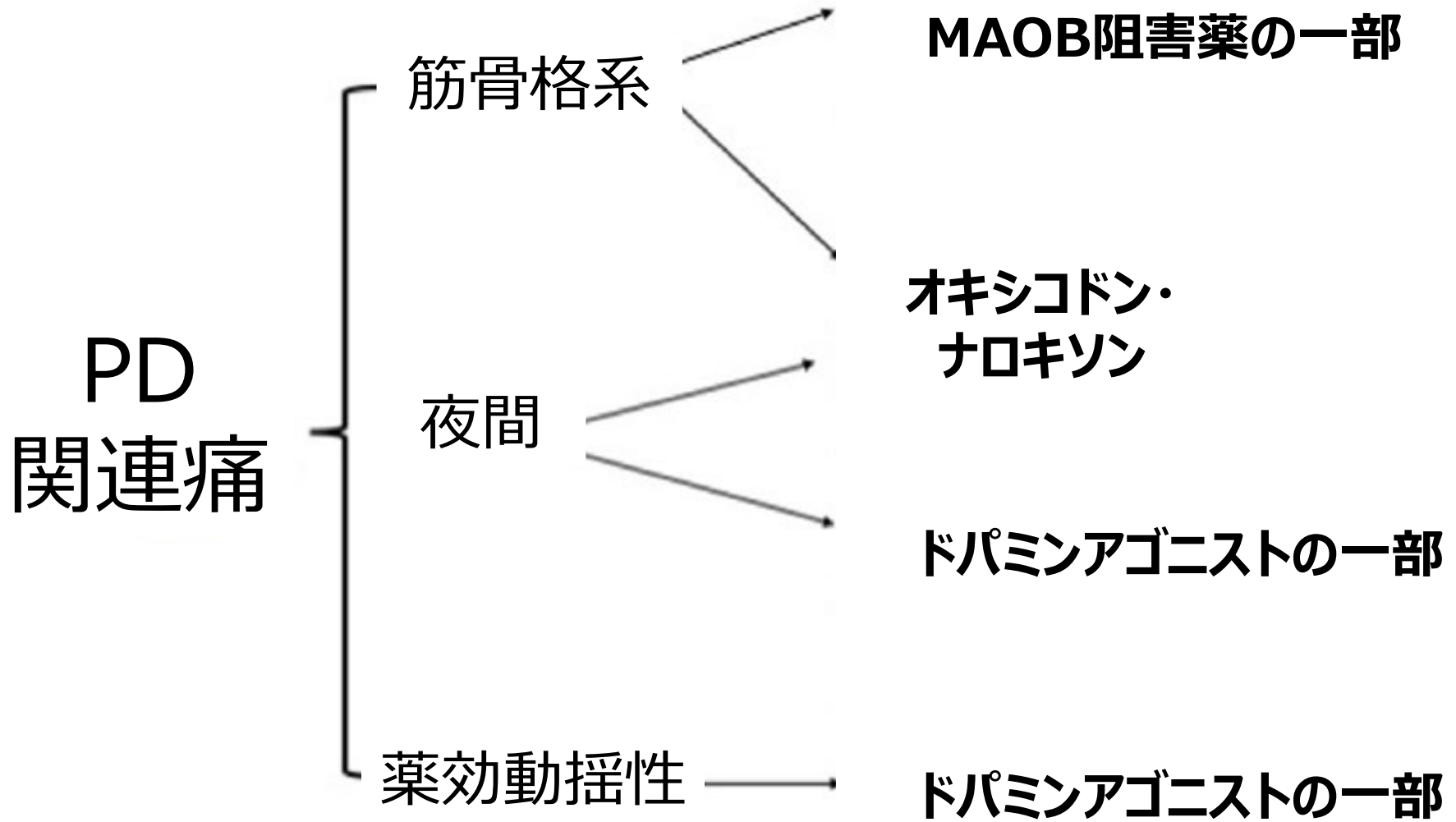
3. 後角神経細胞障害(後角lamina I、大縫線核からのセロトニン線維を受ける)

同部位に α Syn沈着あり(*Acta Neuropathol* 113:421, 2007)。

4. 皮膚末梢神経脱落によるneuropathy

(*Brain* 131:1903, 2008; 総説*Nat Rev Neurol* 18:435, 2017; *Lancet Neurol* 5:235, 2006を参照のこと)

非運動症状(1)-痛み



非運動症状(2)-便秘

1. 消化管自律神経に蓄積したalpha-synucleinが腸管の運動を抑える。
2. l-dopaなどのドパミン作動薬が、消化管蠕動運動を抑える。

→パーキンソン病患者さんの大規模二重盲検試験にて、

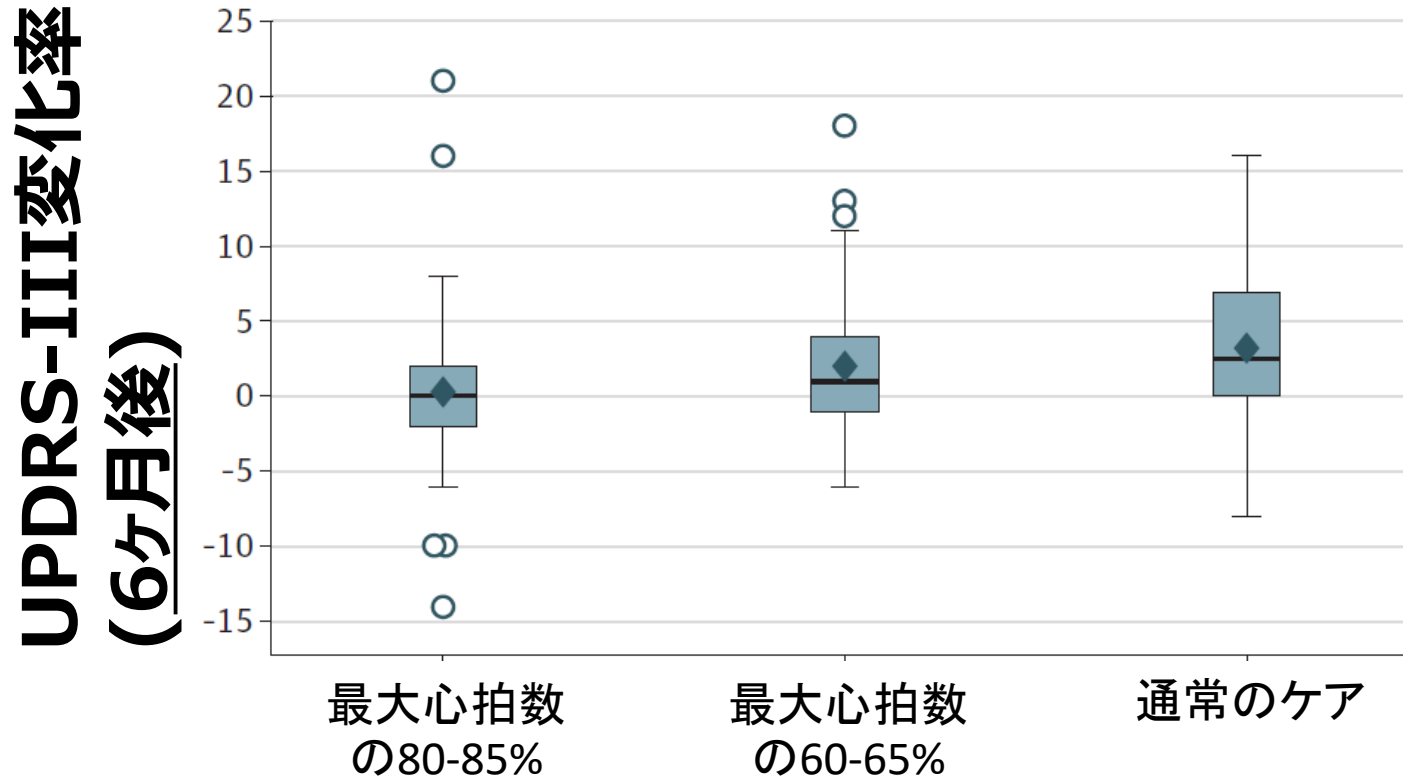
- a) ポリエチレングリコール
 - b) クロライドチャンネルアクチベーター
- の有用性が確認されている

(*Mov Disord* 22:1239, 2007; *Neurology* 78:1650, 2012)

パーキンソン病の運動療法

疾患修飾：運動療法

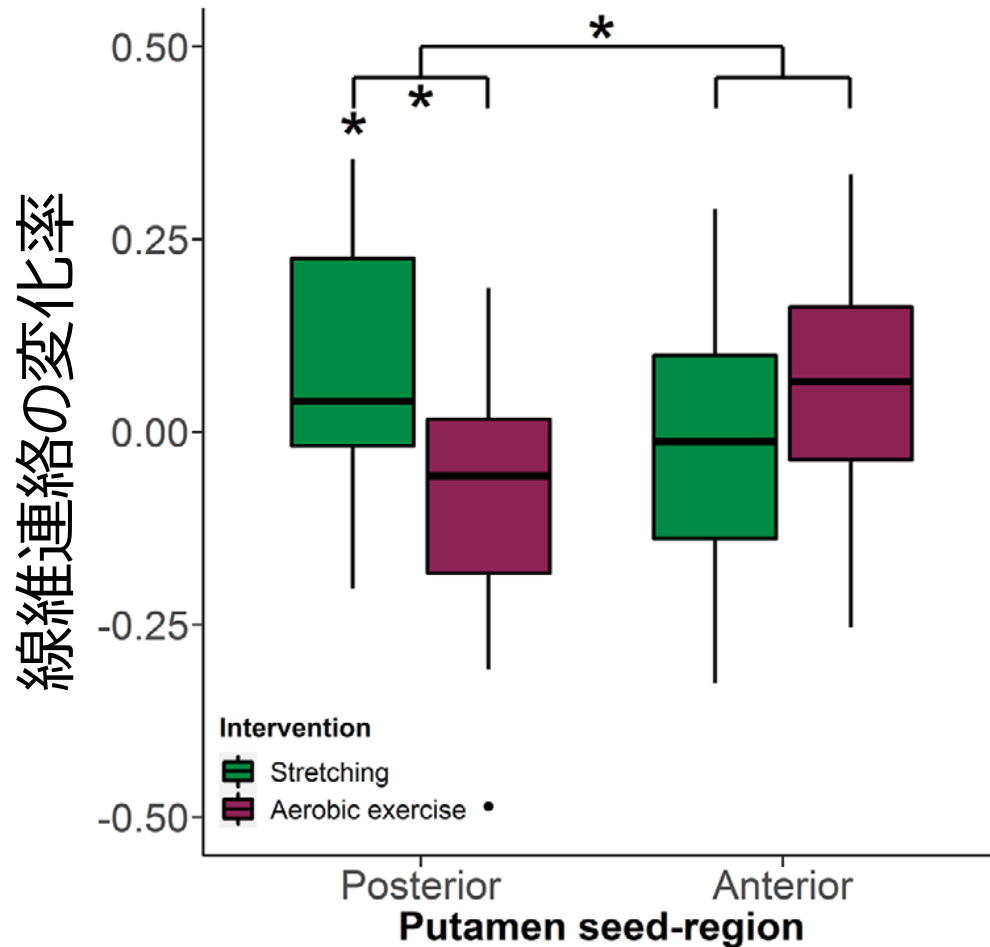
Effect of high-intensity treadmill exercise on motor symptoms in patients with *de novo* PD (*JAMA Neurol* 75:219, 2018)



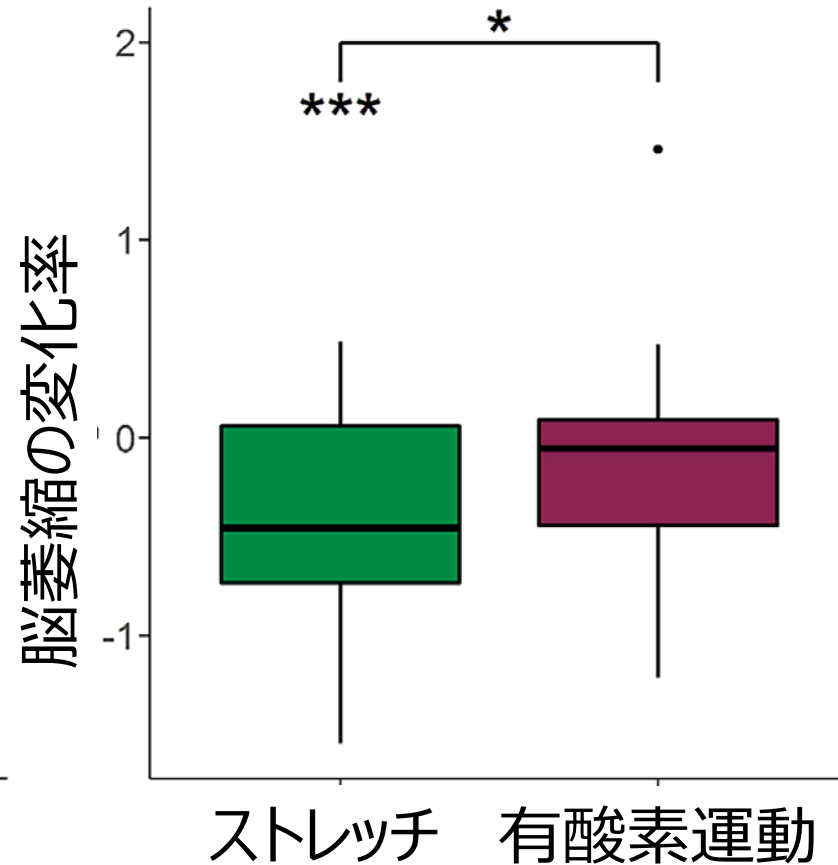
- 週3回、1回30分間、最大心拍数の80-85%のトレッドミル走行又は自転車エルゴメーター運動
- 6ヶ月間の継続で、運動症状の進行が10分の1に

Anterior putamenと皮質のネットワーク改善

有酸素運動の「被殻-感覚運動野線維連絡」への影響

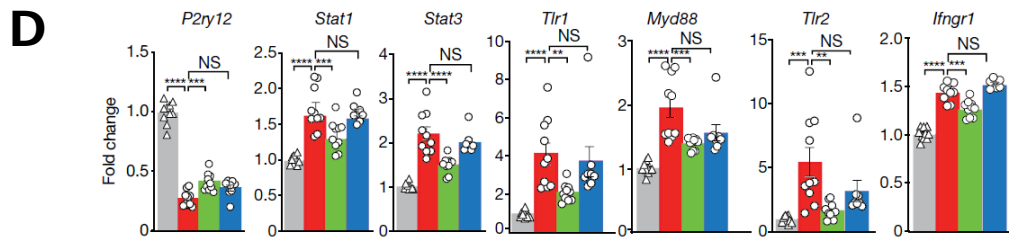
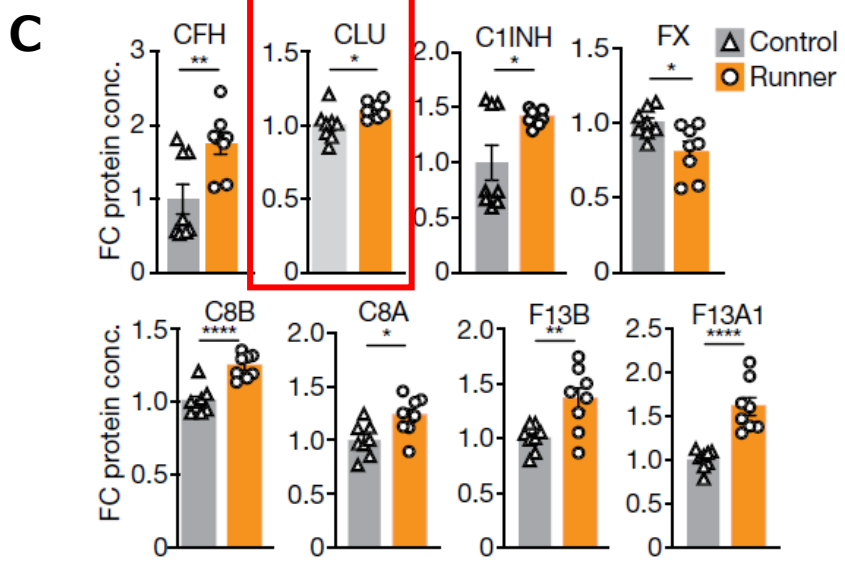
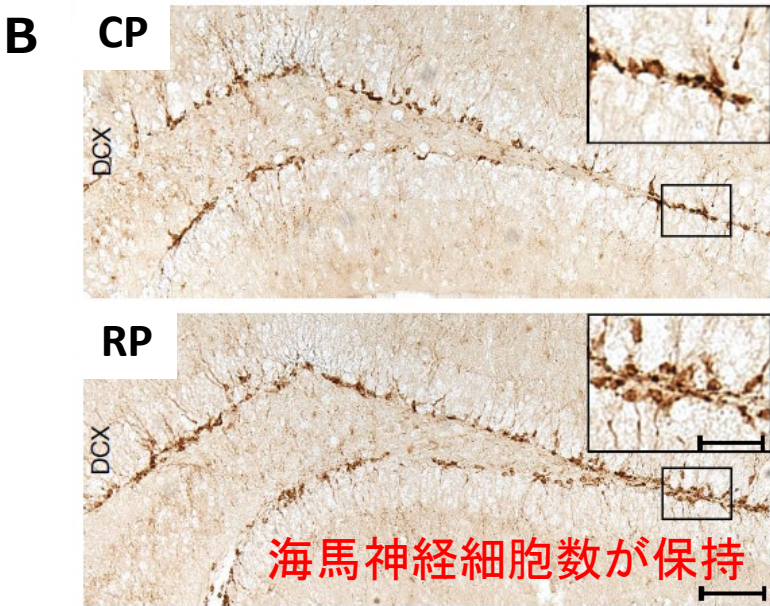
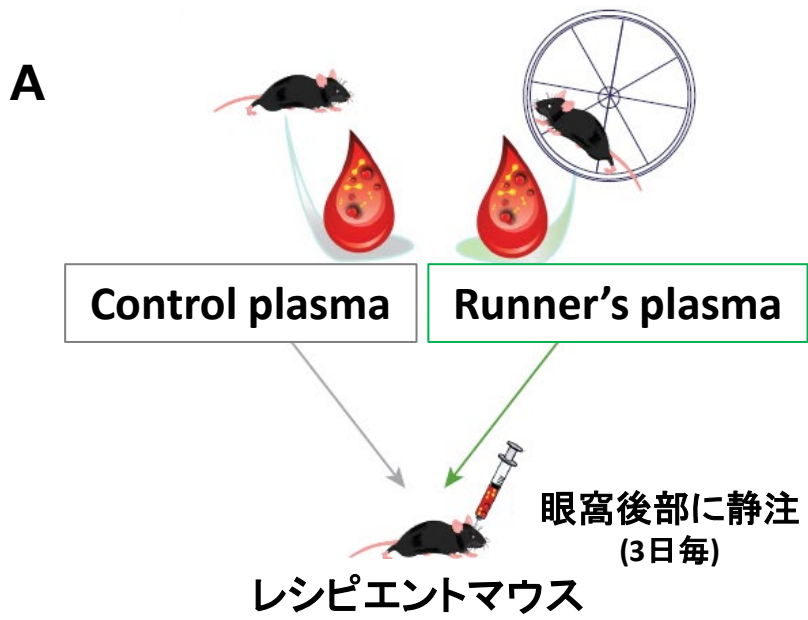


有酸素運動の脳萎縮抑制効果



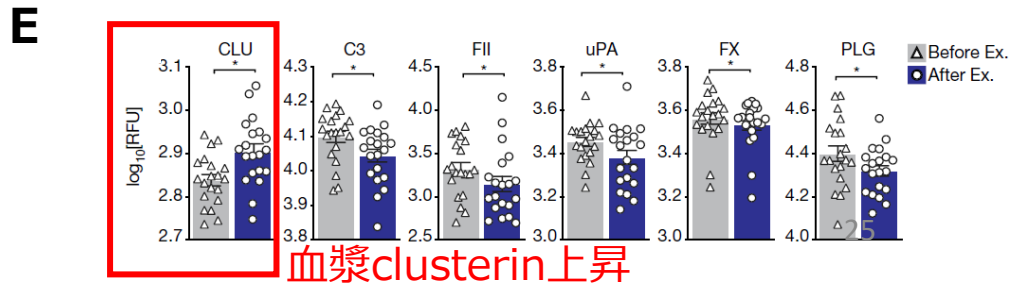
sensorimotor cortexへの被殻からの線維連絡が、後部から前部にシフトする。

Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via **clusterin** (*Nature* 600:494, 2021)



Runner plasmaからclusterinを除去すると、炎症指標が元に

■ 生食 ■ 生食・LPS ■ 生食・LPS・RP ■ 生食・LPS・RP-CLU



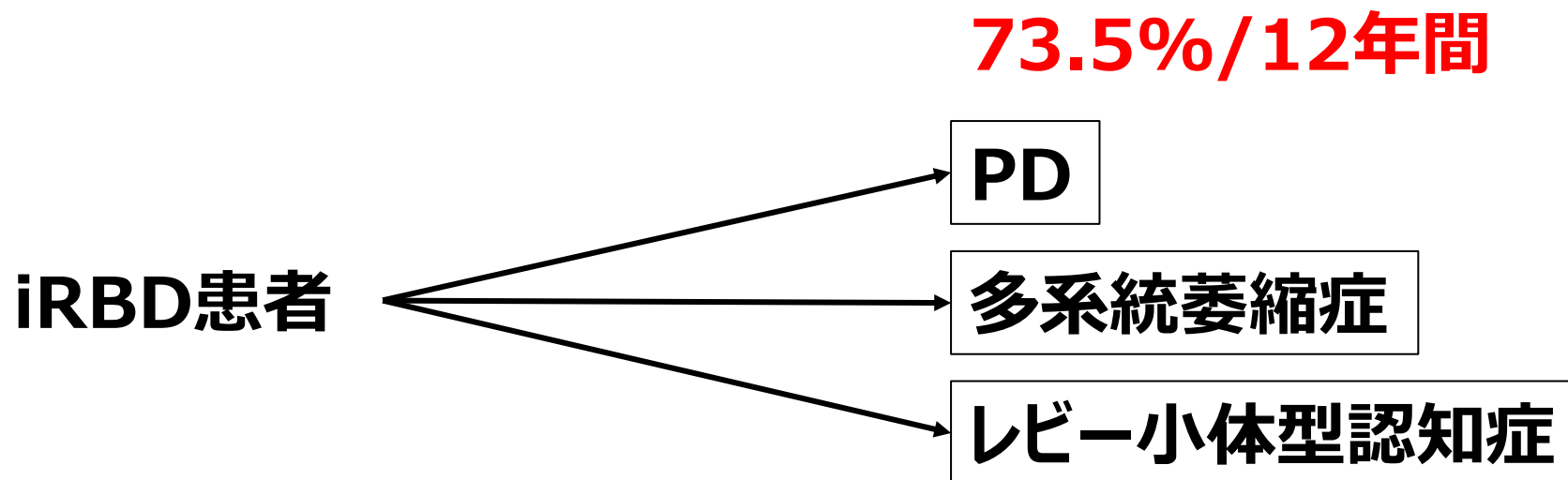
血漿clusterin上昇

パーキンソン病の腸内細菌叢の変化

予備知識-1: RBDからPDへの移行

Brain 142:744, 2019

Isolated RBD (iRBD)は高率に α -Synucleinopathyを発症
(α -Synucleinopathy: 病理学的にニューロン又はグリアに α Syn蓄積を特徴とする疾患群)

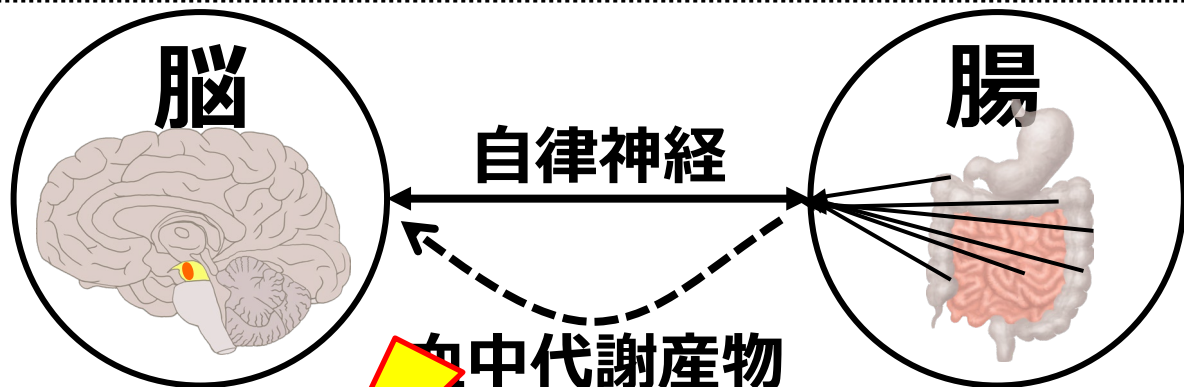


表現型変化(Phenoconversion)を防ぐ = 究極的な先制医療

PDの2グループへの層別化 (Brain 143:3077, 2020)

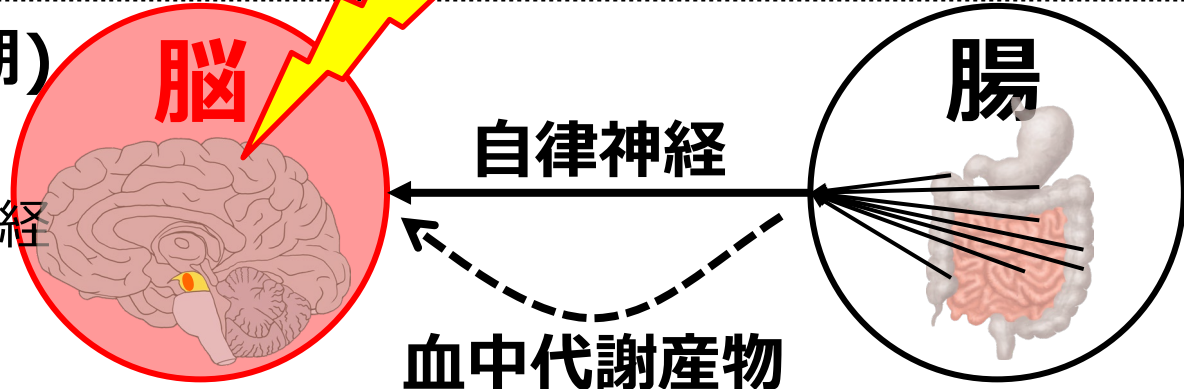
健常者

自律神経も、血液成分も正常に機能



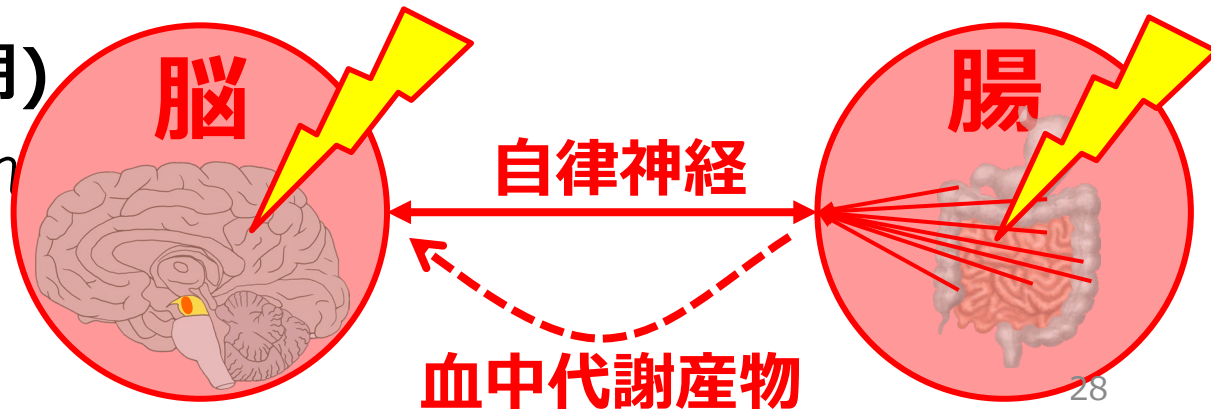
PD Brain-first型(初期)

- ・嗅球・扁桃体から脳へ
- ・心臓/腸管へ分布する自律神経は保たれている



PD Body-first型(初期)

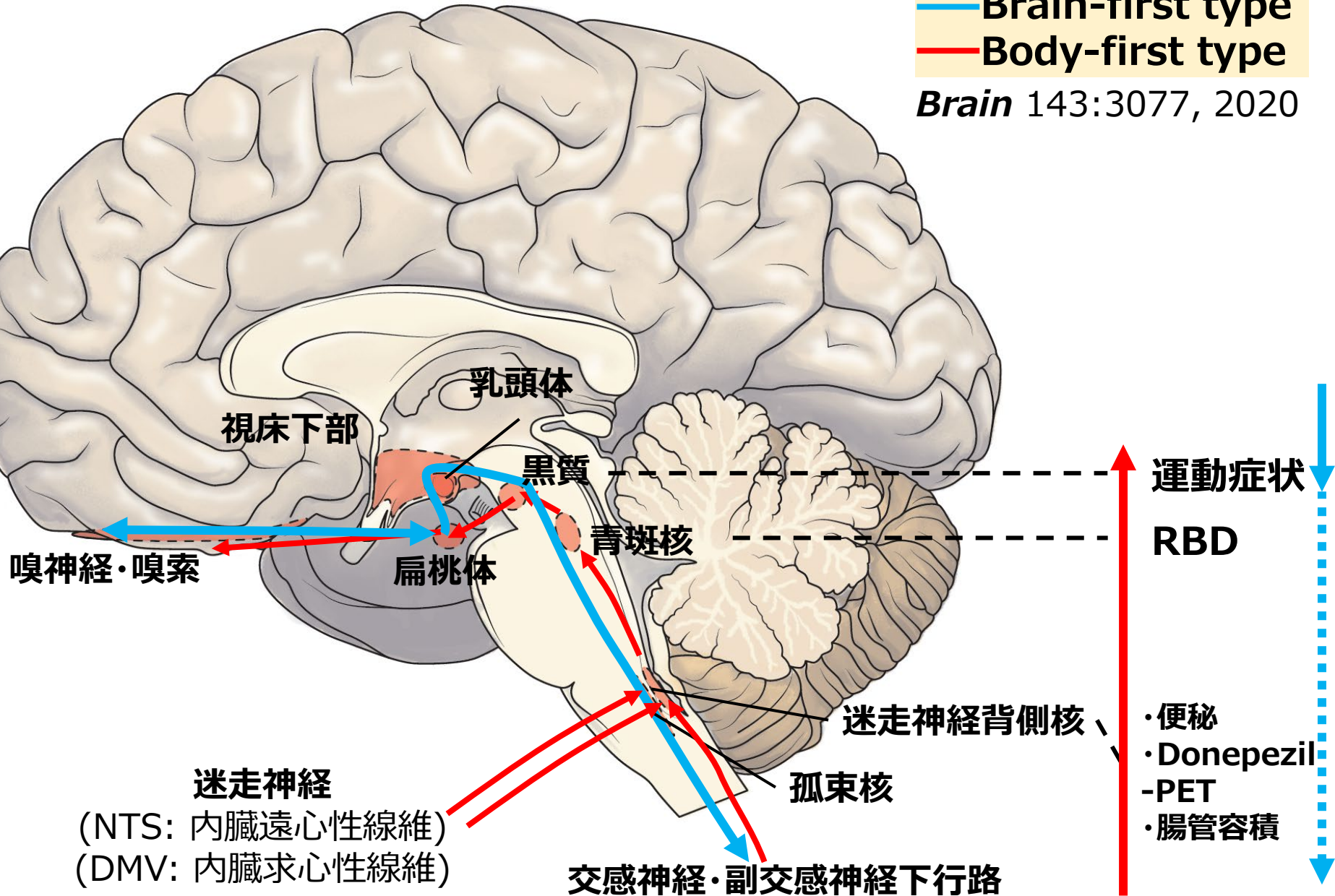
- ・脳も腸管自律神経も障害されている
- ・腸管蠕動不全を検出可能



予備知識2-iRBD罹患と α Syn病態進展

— Brain-first type
— Body-first type

Brain 143:3077, 2020



予備知識-3: 腸内細菌叢とPD

Mov Disord 35:1626, 2020

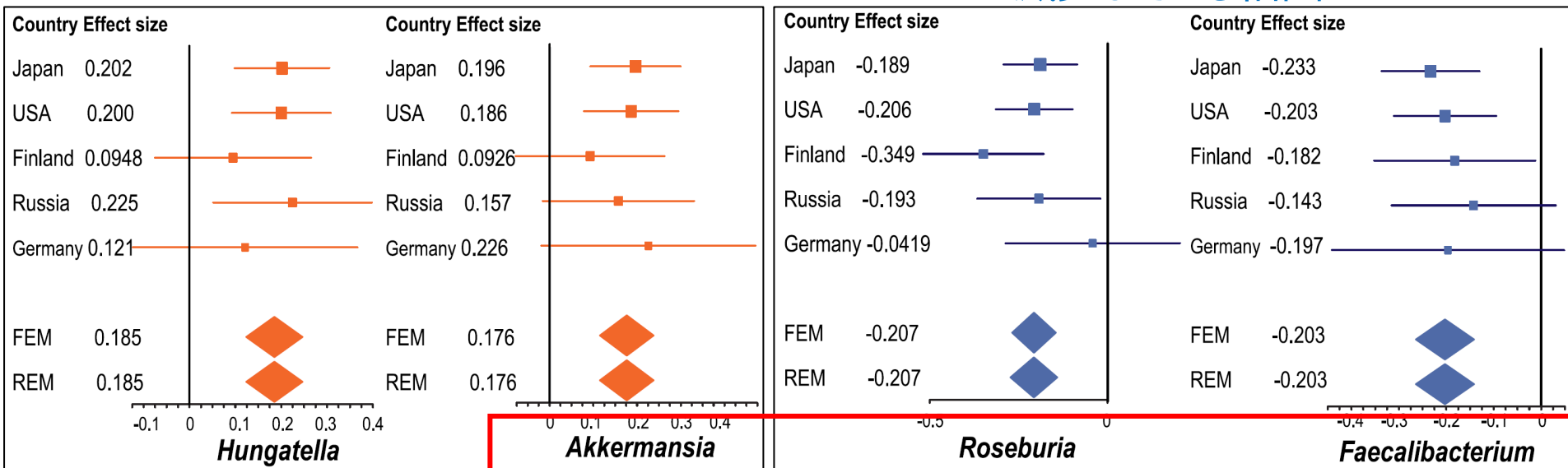
1. 腸内細菌叢データ (16S rRNAシーケンス)

(5つの研究論文で発表された223人のPD患者糞便を解析)

→BMI、便秘の有無、性別、年齢、COMT阻害薬の有無も変数として重回帰分析を実施

増加している細菌

減少している細菌



2. 他の12報の報告での検証→赤枠

Levodopa反応性に乏しいPDの比率

A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson's Disease

Andrew J. Hughes, FRACP; Susan E. Daniel, MD; Siobhan Blankson; Andrew J. Lees, MD

Arch Neurol 50:140, 1993

The Levodopa Response Varies in Pathologically Confirmed Parkinson's Disease: A Systematic Review

Vanessa Pitz, MRes,^{1,*} Naveed Malek, MD,² Edward S. Tobias, PhD,^{3,4} Katherine A. Grosset, MD,^{1,5} Steve Gentleman, PhD,⁶ and Donald G. Grosset, MD^{1,5}

Mov Disord Clin Pract 7:218, 2020

	Total (n=100)
Mean (±SD) age at onset of disease, y	62.5±9.2
Mean (±SD) duration of disease at death, y	13.1±6.3
Mean (±SD) age at death, y	75.6±6.7
Mean (±SD) No. of years from 1st symptom to starting levodopa therapy	3.2±3.7
Clinical features	
Initial response to levodopa, No.	
None to poor (<30%)	6
Moderate (30%-50%)	16
Good (50%-70%)	50
Excellent (>70%)	23

4段階評価

Variables	PD Cases, n = 445
Age at onset, y	64.0 (9.6)
Disease duration at death, y	13.0 (6.5)
Age at death, y	77.1 (7.2)
Symptom onset to starting levodopa treatment, y	3.1 (3.6)
Levodopa motor response reported	399/445 (89.7%)
Graded	280/399 (70.2%)
Excellent (>70%)	105 (37.5%)
Good (50-70%)	128 (45.7%)
Moderate (30-50%)	34 (12.1%)
None-to-poor (<30%)	13 (4.6%)
Binary	119/399 (29.8%)
Responsive	87 (73.1%)
Unresponsive	32 (26.9%)

2段階評価

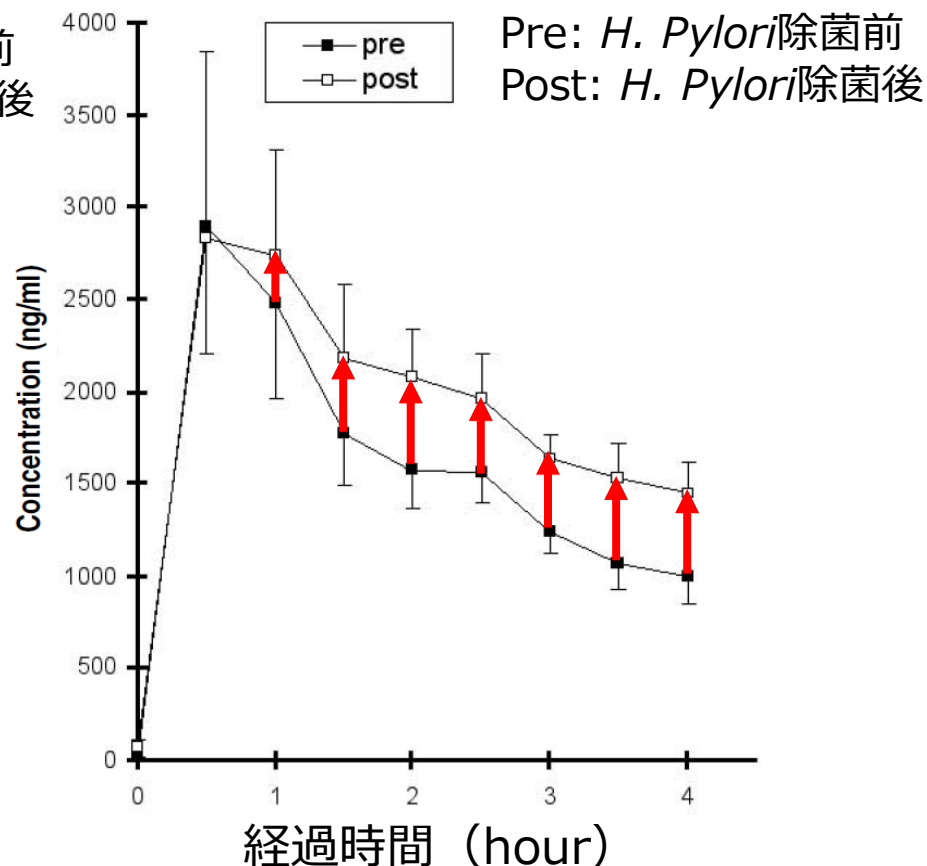
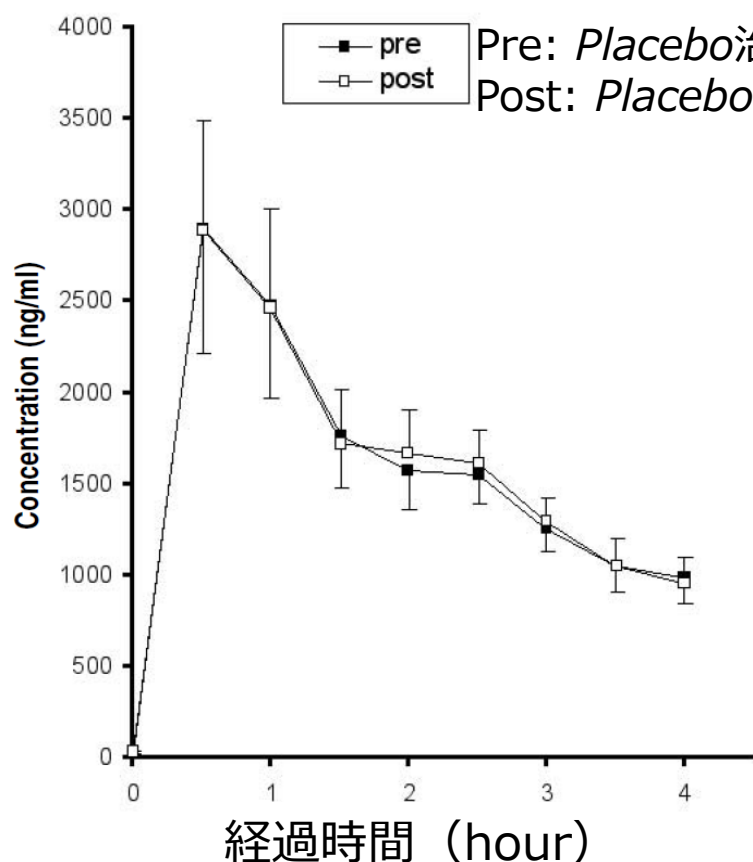
None to poor (<30%): 6/95
(=6.3 %)

Moderate (30-50%): 16/95
(=16.8%)

Unresponsive: 32/119
(=26.9 %)

H. Pylori感染とlevodopa吸収障害

Pierantozzi, M. et al. *Neurol Sci* 22:89, 2001

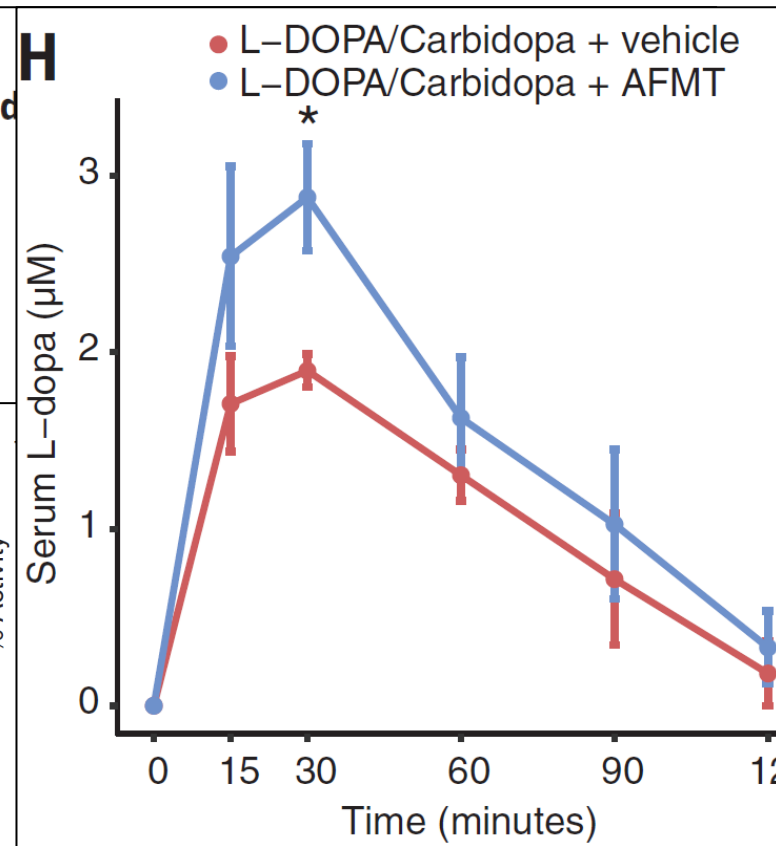
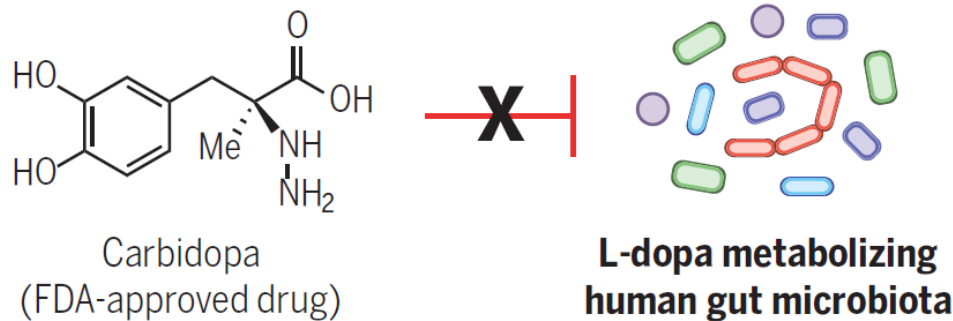
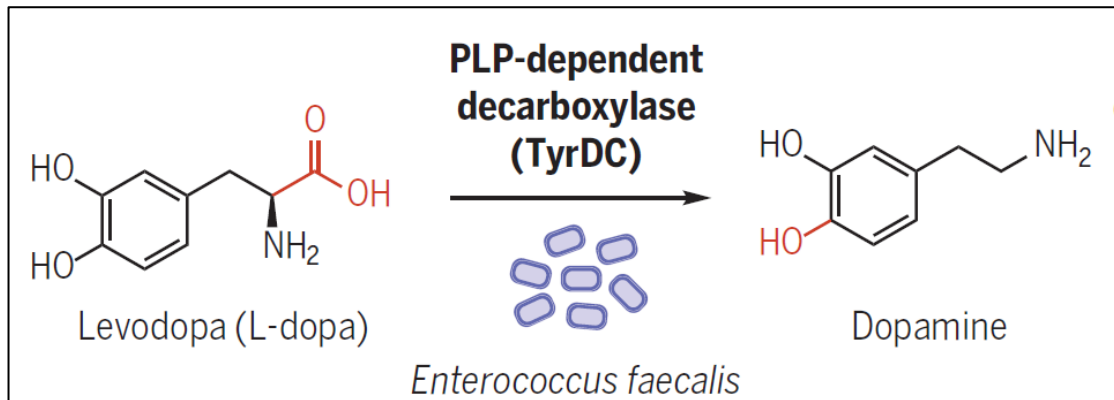


H. Pylori陽性患者はL-dopa吸収が不良で、levodopa血中濃度の同様による運動合併症を呈しやすい (*Neurology* 66:1824, 2006)。

腸内細菌によるlevodopa分解促進機構の存在

Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism

Science 364:eaau6323, 2019



PD治療に経皮吸収剤を考慮する必要あり

IBDはPD発症リスクを上昇させる (JAMA Neurol 75:939, 2018)

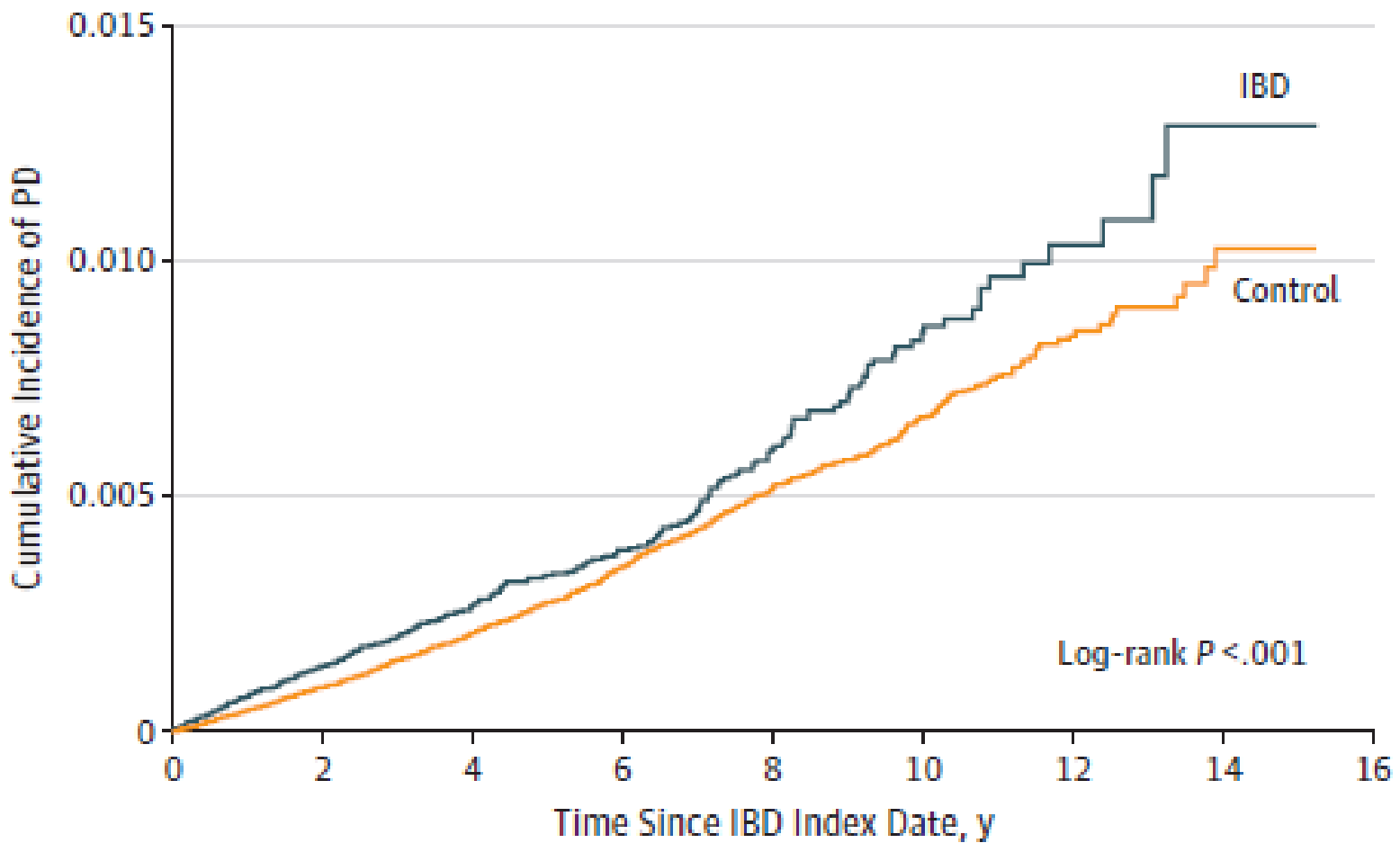
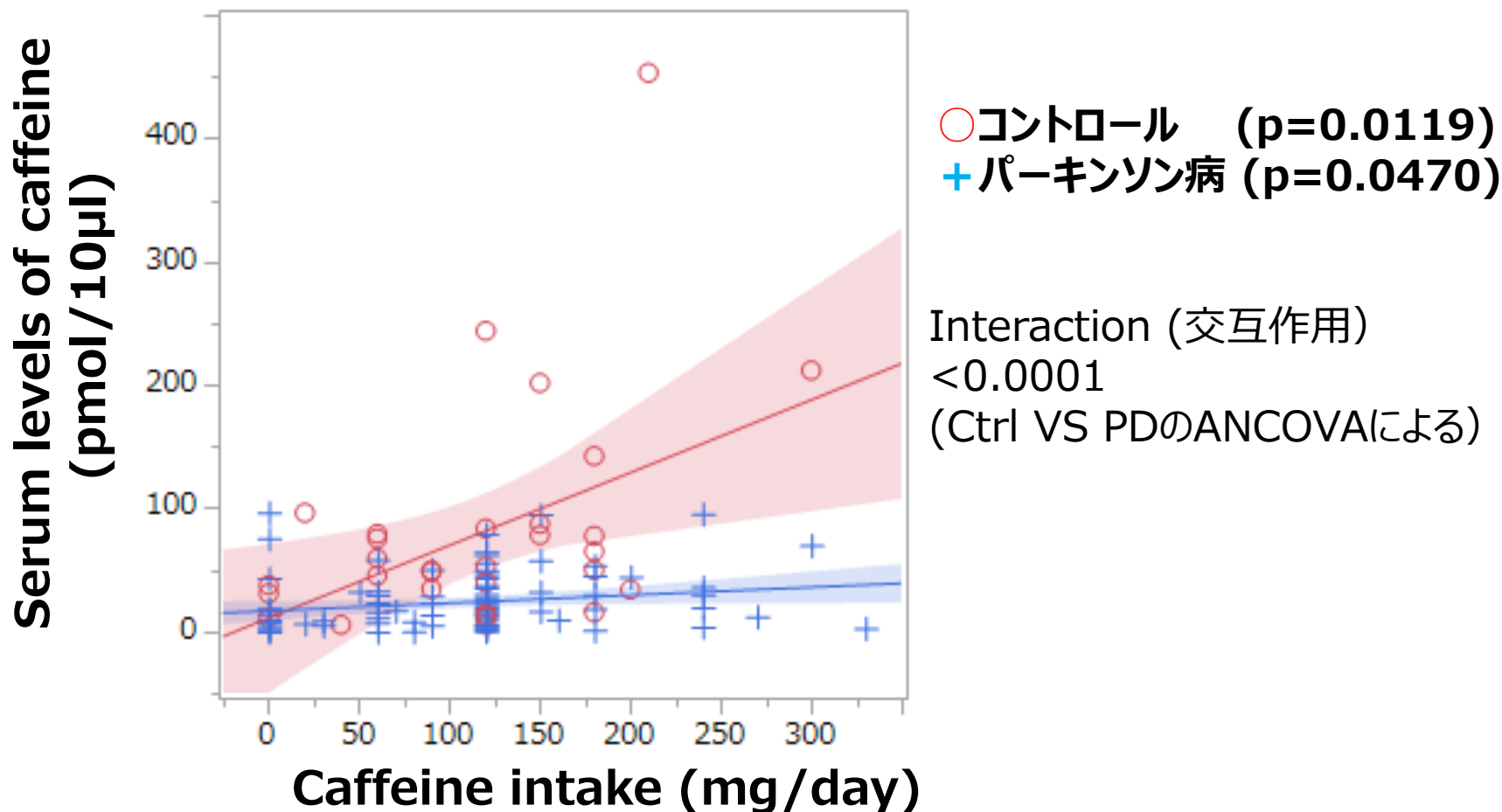


Table 3. Incidence Analysis of PD Among Patients With IBD by Anti-TNF Exposure

Anti-TNF Exposure ^a	PD Event	Person-years	Rate ^b	Univariate Poisson Model ^c		Multivariate Poisson Model ^d	
				Crude IRR (95% CI)	P Value	Adjusted IRR (95% CI)	P Value
Yes	2	23 610	0.08	0.11 (0.03-0.45)	.002	0.22 (0.05-0.88)	.03
No	369	484 423	0.76	1 [Reference]		1 [Reference]	

カフェイン摂取量と血清レベルの相関



PDではカフェイン吸収が低下している。

Take home messages!

- 腸内細菌叢を変える治療がPDに対して有効であるかは不明である。
- しかし、便秘が腸内細菌叢変化の要因になっているので、できるだけ便秘対策(水摂取、運動、食物繊維摂取)を行う。

事前質問内容

- ・初期段階で発見するときの症状の見方についてご教示ください。
- ・専門外の開業医がパーキンソン病を疑った時にどのタイミングで神経内科に相談したらよいでしょうか。
- ・パーキンソン病の診断が確定していない時点で、試しにレボドパ含有製剤を使用してもよいでしょうか。
- ・パーキンソン病による嚥下障害の症状とその対策について

初期段階で発見するときの症状の見方についてご教示ください

→「初期段階＝運動症状発現初期」として回答します。

1. 静止時振戦を過信しないこと（40-50%に出現）
2. 無動は必ず認める。
3. 無動は、「表情の乏しさ」、「歩行時の腕振りの少なさ」、「声の小ささ、抑揚の無さ」が捉えやすい。
4. 非運動症状（特に、便秘、たちくらみ、嗅覚低下、RBD様症状）を問診する

専門外の開業医がパーキンソン病を疑った時にどのタイミングで神経内科に相談したらよいでしょうか。

→下記の場合は、すぐにご紹介ください。

a. ADL低下のため他者の介助が必要な場合

・ヤールIVと考えられ、早期の薬物治療を要するため

b. 明らかな認知機能低下・幻視を伴う場合

・DLBの可能性があり、進行が速い可能性があるため

c. 頻回に転倒（1ヶ月に1回以上）する場合

・PSPの可能性があり、慢性硬膜下血腫合併のリスクも高いため

d. L-dopa製剤が無効の時

・早期にPD類縁疾患との鑑別が必要であるため

L-dopa効果の安定的獲得に3ヶ月程度かかります。持ち時間が長い方、L-dopaトリアルができる方は、当面の加療が可能です。

パーキンソン病の診断が確定していない時点で、試しにレボドパ含有製剤を使用してもよいでしょうか。

→PDを疑う場合、トライアルは良いと思います。

1. 孤発性PDのL-dopa有効率は75-80%前後。
2. ピロリ菌陽性で、薬効が減弱。
3. PPI内服、MgO内服で胃酸中和により薬効が減弱。
4. 以上を踏まえ、
 - a. L/C or L/Bを150mg分3毎食前から開始
 - b. 同時にモサプリドまたはドンペリドンの内服
 - c. 少なくとも300mg分3毎食前まで増量（できれば、450mg分3まで）
 - d. 無動・筋固縮の軽減で薬効評価する。

パーキンソン病による嚥下障害の症状とその対策について

→薬物療法としてはl-dopa製剤の用量調節、およびリハビリテーションが重要です(日本神経学会 PD診療ガイドライン2018)。

1. PD進行期のほぼ全例に嚥下・構音障害を認める。
2. 原因は関連筋の無動・固縮＋廃用性萎縮による。
3. 首下がり（前屈）が顕著な症例は特に注意
4. 食事摂取に支障をきたす場合、速やかに専門医に相談し、l-dopa最適化、嚥下造影検査、STによる嚥下リハビリを調整する。