

＜企画講演1＞

パーキンソン病治療の現状と展望

葛原 茂樹

(臨床神経, 48 : 835—843, 2008)

Key words : ドパミンアゴニスト, 心臓弁膜症, 突発的睡眠, COMT阻害薬, 遺伝子導入治療

はじめに

2007年, わが国のパーキンソン病(PD)治療の転換点になった。まず, 麦角系アゴニストの心臓弁膜症, 非麦角系アゴニストの突発的睡眠などの重篤な副作用が認識されるようになり, これまでのアゴニスト中心の初期治療は見直しを迫られている。新薬としては, 2006年12月にropiniroleが, 2007年4月には我が国で最初のCOMT阻害薬であるentacaponeが上市され, ドパ治療の選択肢が広がった。このような事態を受けて, 日本神経学会では当面の対応を公表すると共に, 「パーキンソン病治療ガイドライン2002」の改定作業を開始した。一方, 2006年8月に我が国の山中伸弥教授が作成に成功した新型万能細胞(iPS細胞)は生命科学全体に大きなインパクトを与え, パーキンソン病の再生医療への応用研究が開始されている。原因と病態研究の分野では, 家族性パーキンソニズムの原因遺伝子がつぎつぎに発見され, その機能解明を通じて黒質神経細胞変性の分子機構がしだいに明らかになり, それらの知見に基づいた治療法の開発研究が発展している。本講演では, 最近のパーキンソン病研究からみた治療の現状と問題点, 新しい試み, 今後の展望を述べてみたい。

1. パーキンソン病(PD)の病態解明と疾患概念の変化

1) レビー小体病(Lewy body disease : LBD)とパーキンソン複合体Parkinson complex

PDは, James Parkinsonの原著には“shaking palsy”(振戦麻痺 : paralysis agitans)と記載されているように, 臨床的には振戦と運動機能低下を主徴とする疾患で, 精神や知能は障害されず, 病因・病態については, 原因不明で, 病理学的には黒質神経細胞がほぼ選択的に傷害され, 神経細胞の変性過程においてレビー小体(LB)の出現を特徴とする神経変性疾患と定義されていた。しかし, 大脳皮質にも広範に多数のLBが出現し, 臨床的には進行性認知症を主徴とする疾患があることが小阪らによってみだされ, レビー小体病(LBD)という概念が提唱された¹⁾。その後の研究によって, LBは中枢神経系から末梢自律神経系まで広範に出現する全身病であり, 主病変がどこにあるかによって臨床像が異なり, LBが脳

幹主体に出現するPD, 辺縁系と大脳に広範に出現するレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies : DLB), 末梢自律神経が主として侵される純粋自律神経不全(pure autonomic failure : PAF)などの臨床病型をとることが明らかになった。Langstonは, LBDの複雑な病態と臨床像を大きな氷山に喩えてパーキンソン複合体Parkinson complexと呼び, PDは海上に頭を覗かせているほんの一部であるとした(Fig. 1)。PDやDLBの患者を診るばあいには, 目前の症状だけでなく, その背後にはこれだけ広範かつ多彩な症状と病変が潜んでいることに留意しておく必要がある。

2) PDの原因と発症機構の解明, 新しい疾患概念

家族性パーキンソニズムでは, 単一原因遺伝子として, LBの主要構成蛋白である α -synuclein(SNCA)をコードするSNCA遺伝子, 常染色体劣性遺伝の中でもっとも頻度の高いparkin遺伝子²⁾, 優性遺伝の中でもっとも頻度の高いleucine rich repeat kinase 2(LRRK2)遺伝子などが発見された。とくにLRRK2遺伝子変異では, 同一遺伝子変異であっても病理学的所見がことなり, LB出現例, アルツハイマー神経原線維変化(NFT)出現例, いずれも出現しない単純萎縮例などが同一家系に出現する³⁾。このような病態と病因解明を通じてパーキンソン病の分子生物学的レベルでの病態と発症機構が明らかになり, PDの疾患概念と治療法開拓へのアプローチも大きく変わりつつある。

このような知見は, 古典的PDの病理学的標識とみなされてきたLBの診断価値をも揺るがす影響を与えた。最近, 孤発性か家族性かを問わず, 黒質ドパミン作動性神経細胞がほぼ選択的に傷害されL-ドパに反応するpresynaptic diseaseをPDと呼び, 病理学的にLBの有無は診断の必要条件にふくめない記述も見受けられる。今日では, PDは単一遺伝子の異常(変異か遺伝子過剰), あるいは内因(遺伝子)と外因の相互作用でおこる疾患であると考えられており(Fig. 2), 治療法の開発研究もこのような神経変性機構への介入実験を通じて進められている。

2. 診断法の進歩

PDには診断的価値のあるbiomarkerやsurrogate markerがないために, 臨床診断は病歴と臨床症状に頼らざるをえな

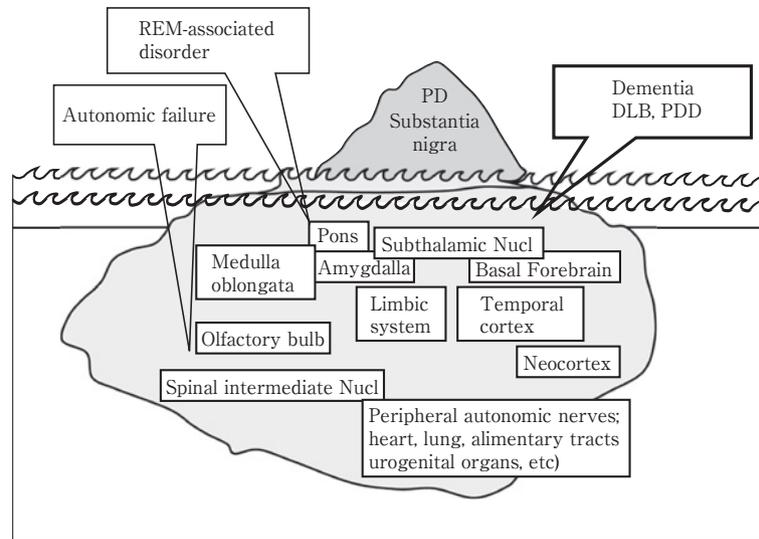


Fig. 1 Parkinson complex showing multisystem degeneration and clinical symptoms (Original illustration by Langston, modified by the author)

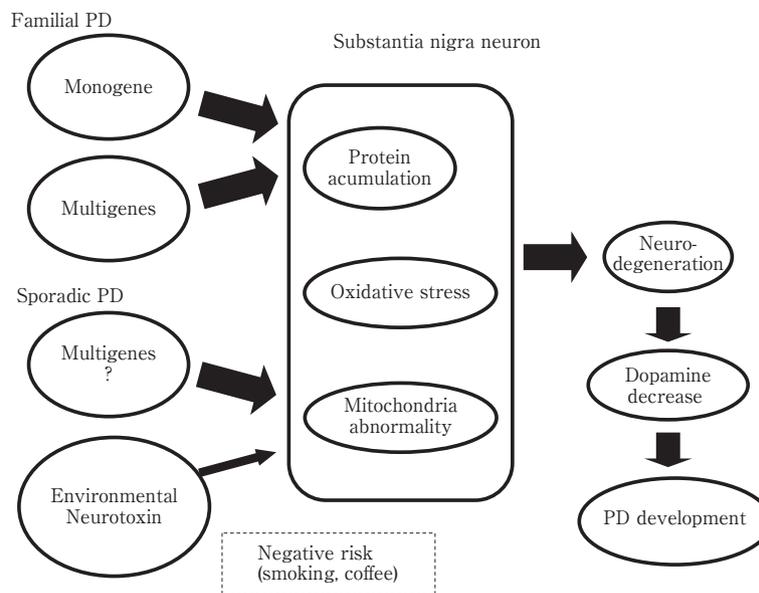


Fig. 2 Genetic and environmental causes, molecular pathomechanism and development of Parkinson's disease (PD)

い。欧米では dopamine transporter SPECT/PET が他のパーキンソニズムとの鑑別に実施されているが、我が国ではおこなわれていない。我が国で広く実施されているのは、心筋の交感神経機能をしらべる MIBG 心筋シンチであり、PD や DLB のような LBD では低値を示し、LB を欠く進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、アルツハイマー病などでは正常所見を示す。L-ドパが有効であっても、LB が出現しない家族性パーキンソニズムや瀬川病では正常所見を示す。したがって、この方法は LBD かどうかの鑑別の参考にはなるが、抗パーキンソ

ン病薬に反応するかどうかの鑑別には無力である。髄液中の SNCA 値を測定して、PD や DLB のような LBD を診断する研究も発表されている。

3. PD の疫学

厚生省特定疾患治療研究対策事業(いわゆる難病)の対象疾患の中で、PD は潰瘍性大腸炎と並んで申請者数が7万人(15%)を超えて首位を占める。全国の PD 患者数は15~20

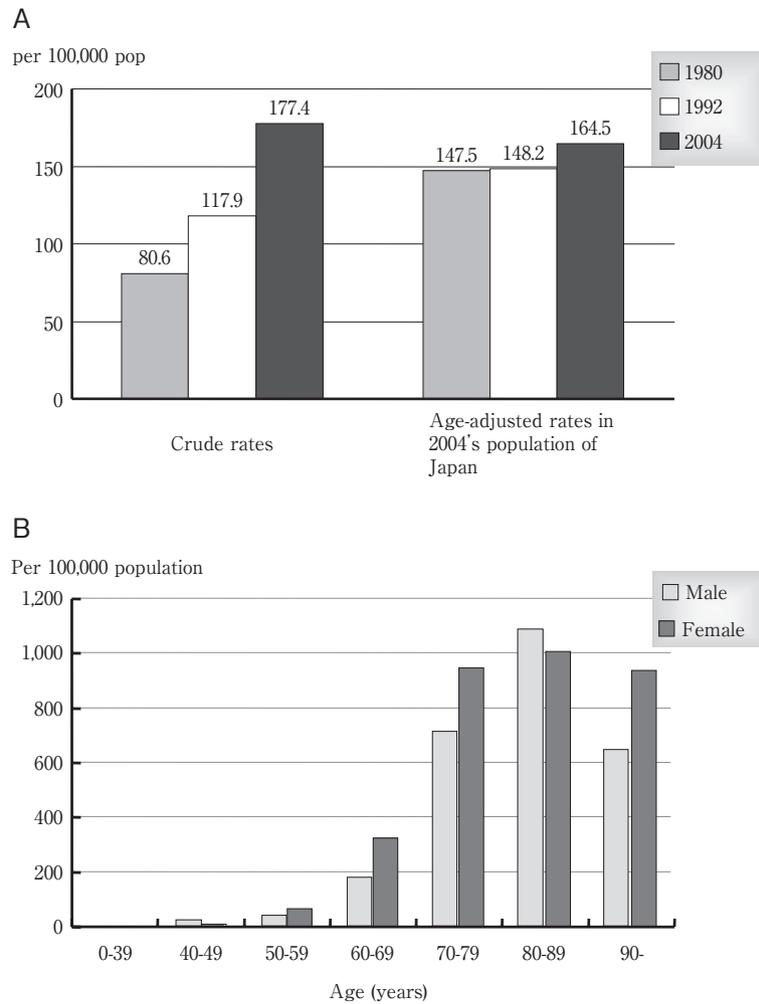


Fig. 3 Prevalence rates of Parkinson's disease in Yonago per 100,000 population (Courtesy of Drs. Kusumi and Nakajima from Department of Neurology, Tottori University)
 A. Crude and age-adjusted prevalence rates in 1980, 1992 and 2004
 B. Prevalence rates of PD in 2004 by age in men and women separately

万人と推定されている。PD患者が実際に増加しているのかどうかについて、わが国では数少ない地域単位での疫学的研究である鳥取大学の米子市での研究によれば、1980年、1992年、2004年の12年ごとの調査において、人口10万人当たりの粗有病率は、80.6、117.9、177.4と50%ずつの増加を示し、24年間で2倍以上に膨らんでいた。しかし、これを2004年の全国人口に年齢補正した訂正有病率は、それぞれ147.5、148.2、164.5とほとんど変化していなかった (Fig. 3A)。2004年の年齢別有病率 (Fig. 3B) では、60代から急激に増加し始めて、70歳代~90歳代では、800~1,000となり、とくに女性において有病率が高い。これはわが国の人口の高齢化、とくに70歳以上の人口増加、とりわけ女性人口の増加と符合している。したがって、高齢者の増加にともないPDは今後も増加が見込まれる。

厚労省神経変性疾患調査研究班において、厚労省から提供された平成15年度のPD患者の約23,000人の特定疾患調査

個人票のデータを男女別に集計した登録時年齢 (Fig. 4A) と発症年齢 (Fig. 4B) を示す。発症は20歳代から80歳代まで幅が広いこと、罹病期間は数十年にわたる患者が多く、70歳以上の高齢患者が多数を占め、女性の方が多数であることがわかる。特定疾患の申請対象者はHoen & Yahrの運動機能重症度が3度以上の中等症以上となっていることに加え、老人医療や身体障害などの受給者は特定疾患に申請していない可能性があるためにかなりバイアスがかかっている可能性があるが、先に示した米子市の成績と共通点が多いので、実態をかなりよく反映していると考えられる。

4. 治療薬の歴史と、利用可能な治療薬と副作用

我が国で現在使用可能な薬物について、特性 (Table 1)、作用部位 (Fig. 5)、主な副作用 (Table 2) を示す。最近保険収載された新薬は、非麦角系アゴニストのropinirole (2004年

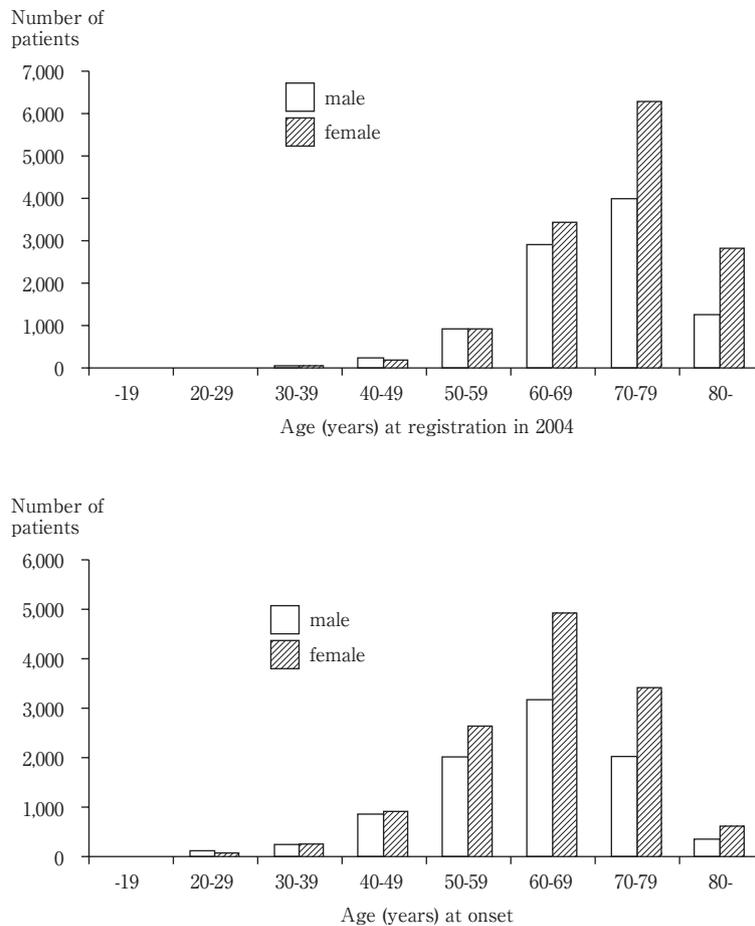


Fig. 4 Age at registration (top) and age of onset (Bottom) of the 23,000 patients with Parkinson's disease registered in 2004 at the data bank of the Specified Disease Treatment Research Program of Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Referred from Taniguchi et al, Rinsho Shinkeigaku 2008; 48: 106-113)

Table 1 Anti-parkinsonian drugs and action

Type of drugs	Name	Site and action
Prodrug of dopamine	L-dopa·DCI (carbidopa/benserazide)	Increase dopamine in the brain
Dopamine agonist	Bromocriptine	D2 receptor (Ergot)
	Pergolide	D1, D2 receptor (Ergot)
	Talipexole	D2 receptor (Non-ergot)
	Cabergoline	D1, D2 receptors (Ergot)
	Pramipexole	D2 receptor (Non-ergot)
	Ropinirole	D2 receptor (Non-ergot)
Dopamine release	Amantadine	Accelerated dopamine release from dopamine nerve terminal
Anti-choline esterase	Trihexyphenidil	Blockade of the muscarinic acetyl choline receptor in the striatum
Prodrug of norepinephrine	Droxidopa	Increase of norepinephrine in the brain
MAO-B inhibitor	L-Deprenyl	Inhibition of dopamine metabolism in the brain
COMT-inhibitor	Entacapone	Inhibition of L-dopa metabolism before blood-brain barrier (in the gut and blood)

1月)とCOMT阻害薬のentacapone(2007年3月)である。PDの薬物治療の基本的事項は、すでに日本神経学会治療ガイドラインなどで詳しく解説されているので、本講演では最

近注意が喚起されているアゴニストの重篤な副作用と、我が国でははじめてのCOMT阻害薬であるentacaponeについて触れる。

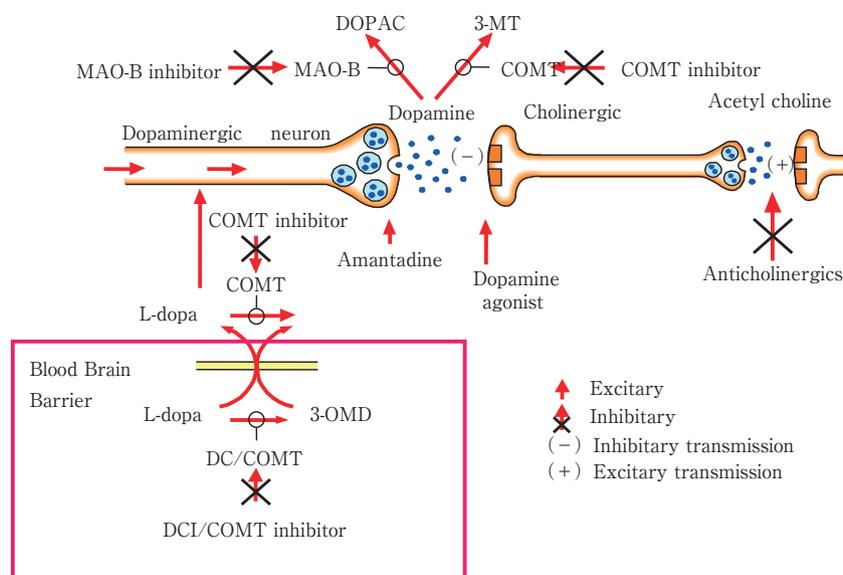


Fig. 5 Sites of action of anti-parkinsonian drugs

Table 2 Adverse effects of anti-parkinsonian drugs

L-dopa・DCI	Movement disorders: dyskinesia, chorea, athetosis, fluctuation (wearing-off, on-off) Gastrointestinal symptoms: nausea, anorexia Psychotic symptoms: hallucination, delirium, illusion
Dopamine agonists	Gastrointestinal symptoms: nausea, vomiting, anorexia Cardio-vascular symptoms: orthostatic hypotension, palpitation Psychotic symptoms: hallucination, illusion, confusion, delirium Valvular heart disease, edema, pleural effusion Sudden onset sleep attack, dopamine dysregulation syndrome
Amantadine	Edema, psychosis
Anti-cholinergics	Dry mouth, constipation, tachycardia, dysuria Dyskinesia, Delirium, hallucination, amnesia

1) 非麦角系ドパミン作用薬 (アゴニスト) による線維症と心臓弁膜症

麦角系アゴニストでは、浮腫や全身水腫、線維症の副作用が2002年以降報告されていた⁴⁾が、心臓弁の線維症による重症心臓弁膜症の発生増加を受けて、米国では pergolide が市場から撤退した。米国では cabergoline は上市されていない。わが国で心エコーを多数例について検討した Yamamoto ら⁵⁾の成績では、同年齢の対照例の10~20%に異常がみられ、pergolide では対照と有意差はなく、cabergoline では有意に高く心エコー検査異常例が出現していること、しかし実際に心不全をおこすような重篤副作用例はきわめてまれであった (Fig. 6)。Cabergoline の方に副作用の頻度が高い理由は、常用量が欧州各国と同じ (2~4mg) であるために、pergolide (0.75~1.25mg) に比較して服用量が相対的に多いためと考えられた。

欧州各国ではアゴニストの第一選択薬は非麦角系に変更されていたが、2008年6月26日、最終的に cabergoline については「投与前と投与中には定期的に心エコー検査をすること」

と「1日最高推奨量を3mgにすること」と決められた (欧州医薬品庁 EMEA : European Medicine Agency)。これを受けて、我が国でも cabergoline の常用量の上限が欧州のそれ以下に引き下げられる予定である。

2) 非麦角系アゴニストで頻度が高い副作用

(a) 突発的睡眠 (突然で不可抗力の睡眠発作 : sudden and irresistible sleep attack) と眠気

非麦角系アゴニスト共通の副作用として、強い眠気の頻度が高いことが知られているが、眠気の前駆症状をとまわずに突然に睡眠に陥ってしまう突発的睡眠が、ドライバーの交通事故や危険作業従事者の事故防止との関係で注目されるようになった。これは、ドライブや食事、家事などの覚醒時の動作中に突然に眠り込んでしまうもので、発生時の状況によっては大きな事故や災害に発展する危険性のある副作用である。欧米では現実に交通事故が報告されている。著者の患者も、反対車線を運転し対向車が避けてくれてからうじて衝突をまぬがれたという経験をし、以後は運転を止めてもらった (事例紹介)。突発的睡眠は、どのような患者に発生するか予測

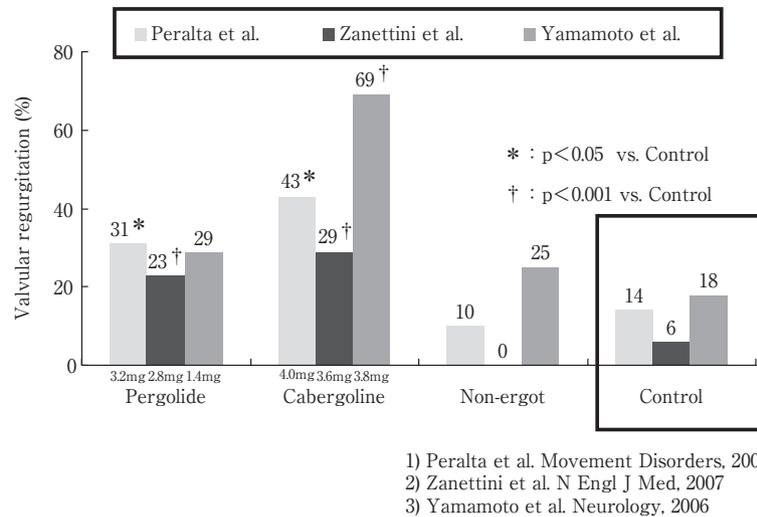


Fig. 6 Valvular regurgitation rates on echocardiogram in patients with Parkinson's disease treated with dopamine agonists in Japan and abroad

困難といわれているので、とくに自動車運転や危険作業に従事せざるをえない患者には原則として投与しないように注意する必要がある。また、麦角系アゴニストやL-Dopaでも頻度は低いが発生することが報告されている⁶⁾。

<突発的睡眠で交通事故をおこした63歳男性>

H13年1月(59歳):右手足の振るえとこちなさが出現し、H14年6月(61歳)に初診した。安静時振戦、筋強剛、無動をみとめ、パーキンソン病と診断した。cabergolineを3mg/日まで増量したが症状の改善が不十分で、14年11月にマドパ300mg/日を追加して症状が改善した。H15年12月に高度の浮腫と頻尿が出現したので、cabergolineを中止し、pramipexole 2mg/日に変更して浮腫、振戦、無動は改善した。

ところが、H16年4月、運転中に気づいたらセンターラインを越えて走行していた。眠気は感じていなかった。pramipexole 誘発性突発的睡眠をうたがい、運転や危険作業は禁止した。その後も、食事中に茶碗を持ったまま眠って椅子から落ちたり、結婚式で眠っていた、などのエピソードがあった。H16年11月に近くに行くのに運転中に眠っていたらしく、センターラインを越えて対向車線を走って対向車と接触事故をおこした。相手が避けてくれたので正面衝突をまぬがれた。cabergolineにもどしたが胃腸症状が強くて服用できず、本人の希望にしたがってpramipexole 継続とし、大事故の危険があるので以後は車の運転を完全に止めさせた。

(b) Dopamine dysregulation syndrome

Dopamine 依存性の脳内報酬系の刺激によって発生すると考えられている。L-Dopa、アゴニストなどで出現するが、非麦角系アゴニストで頻度が高い。快感をえられるためにその行為が自制できなくなり、日常生活や社会生活に問題を生じるものとしては、病的ギャンブル(日本ではパチンコが多い)や病的ショッピング、過食、性行動亢進(hypersexualism)などがある⁷⁾。本人の自覚が乏しく、大金を浪費して財政破綻の原因になることもあるので、本人だけでなく家族にも注意と確

認をする必要がある。

<病的ネットショッピングに陥った45歳男性例>

H14年(40歳)に左半身が固まり、左手振戦、左すり足歩行が出現。H17年2月(43歳):初診。左半身に高度のPDで上肢関節拘縮をみとめた。マドパ開始、400mg/日まで増量して著効し、関節拘縮も治りスポーツもできるようになった。H17年10月、症状が変動するのでカベルゴリン2mg/日追加。H18年6月、深夜までかかる仕事にoff状態になるので、マドパ1~2錠を自己判断で追加し始めた。H19年8月、毎晩徹夜で仕事をするのに必要とマドパの増量を要求。Dopa依存症をうたがい、家族に確認したところ、H18年から次のようなネット購買で大金を浪費していることが判明した。

イ) ピンク系ゲーム(女性の服脱がせ)を毎晩徹夜で遊び、合計で300万円支払った。ただし、実際の性生活は勃起不全状態であった。

ロ) ネット書店のホームページで仕事関係の情報システムの本を冊単位で注文をくりかえし、毎回、7万円程度の購買をし、自宅の書斎と会社の仕事場はおびただしい本で埋まっている。

対策として、夜間のパソコン操作とマドパの夜間服用を禁止し、抗パーキンソン病薬を減量して早めに就床するように指導した。

3) 現時点で推奨されるアゴニストの適切な使用法と薬物療法の再検討

死亡例をふくむ重症心臓弁膜症出現という事態を受けて、欧米ではアゴニストの第一選択薬は非麦角系に変更された。わが国でも厚労省の指導でメーカーから使用上の注意が出された。このような新事態を受けて、日本神経学会では特別委員会でアゴニストの使用について検討し、平成19年5月27日に「ドパミンアゴニスト使用上の注意」として日本神経学会ホームページ http://www.neurology-jp.org/news/0704_dopamin/index.html に公表した。その要点は、①はじめてア

ゴニストを使用するばあいには、第一選択薬は非麦角系とする。②ただし、非麦角系の副作用や認容性で問題があると判断されたばあい(たとえば、突発的睡眠が発生したばあいに大事ゆえに発展する可能性のある運送業や危険作業の従事者)には、心エコー検査で弁膜症のないことを確認した上で麦角系の使用を考慮する。③すでに麦角系を使用中で副作用がないばあいには、定期的に心エコー検査で異常がないことを確認して継続してよい、というものである。

EBM に依拠して登場してきたアゴニストを筆頭とする新薬の副作用出現を機に、PD の薬物治療の見直しが必要との見解も出てきている⁸⁾。とくに、大規模二重盲検臨床試験実施前から使用されている古典的薬物の再評価や、高価な新薬の費用対効果の観点からの再評価など、数十年にわたる長期の治療が必要な PD 患者の最良の医療とは何かを、QOL と医療経済の視点も入れて再検討する必要がある。

4) COMT 阻害薬の登場

欧米から約 10 年遅れて、2007 年 4 月に我が国でもようやく COMT 阻害薬が上市された。経口摂取された L-ドパは、腸管や血液中でドパ脱炭酸酵素と COMT の 2 つの経路によって分解される。欧米では L-ドパにドパ脱炭酸酵素阻害薬と COMT 阻害薬を加えた配合剤が市販されているが、わが国では、ドパ脱炭酸酵素阻害薬だけの配合剤である carbidopa 配合剤と benserazide 配合剤が承認されていた。COMT 阻害薬を併用することによって L-ドパの血中濃度の上昇と下降はより緩くなり、on 時間は約 1 時間延長することが報告されている。これの併用によって、L-ドパ効果不安定の改善が期待できるが、約 30% の症例は服用によっても効果がない non-responder といわれている。

5. パーキンソン病の外科的治療

現在は、視床下核の電気刺激が一般的である。外科的治療の対象になるのは、①まず、薬物が著効している症例であることが前提で、電気刺激が有効なのは、②振戦、③薬物効果が不安定、および④ on 期に出現するジスキネジアや精神症状などの、電気刺激による L-ドパ減量によって軽減が期待できる副作用である。薬物無効例、認知症合併例、すくみ足や体幹バランス障害例には効果がないとされている。

村田、久野ら⁹⁾は、深部脳刺激手術の効果と満足度についてのアンケート調査を、パーキンソン病患者会の協力をえて実施した(全回答数:287名,平均年齢:62.8歳[42歳~84歳],男性145名,女性136名)。症状が持続的に改善したのは、ふるえ、不随意運動、筋のこわばりであったのに対し、発話、流涎、記憶力低下には効果がなかった。手術の満足度は、不満:12(4.5%)、やや不満:65(24.6%)、だいたい満足:134(50.8%)、とても満足:53(20.1%)と、満足が70%を超えていたので、短期的効果ではあるが深部脳刺激は満足度の高い成績を示した。

6. 新しい治療法の展望

現在はまだ実用化されていないが、臨床試験段階、あるいは実験段階にある新しい治療について、紹介する。

1) 経頭蓋磁気刺激

当初は、生理学的刺激検査法として考案された方法であるが、近年は様々な精神・神経疾患に対する治療として試みられ、少数例で有効性が報告されている。わが国でも、厚労省研究班においてパイロットスタディが実施され、一定の有効性が確認された。現在、より多数例を対象に臨床試験が進行中である。

2) Monoamine oxidase B (MAO-B) 阻害薬による神経細胞保護

MAO-B 阻害薬の selegiline と rasagiline は実験的には MTPT による黒質変性を阻止し、神経保護作用があるとして、パーキンソン病患者においても病気の進行を予防する効果が期待されている。しかし、その後の研究で、この効果はヒトでは証明されず、PD 症状改善は、MAO-B 阻害による脳内ドパミン増加によるものと考えられている。早期 PD 患者を対象に実施された抗アポトーシス作用薬の CEP-1347 も無効であった。

3) AAV ベクター (adeno-associated virus vector) を利用した遺伝子治療

パーキンソン病における現行の遺伝子治療は、AAV をベクターにもちいて、酵素や栄養因子を産生する遺伝子をドパミンニューロン終末がある線条体に導入し、ドパミン産生を増やしたり、直接・間接にドパミンニューロンを活性化させるものである。ヒトを対象とした試験が始まっており、少数例ではあるが顕著な臨床症状改善が報告されている。細胞療法に比較して、倫理的問題や免疫学的拒否反応が生じないので、今後の非薬物治療として有望視されている。概略、次のような 3 つの方向がある¹⁰⁾。

(1) ドパミン合成酵素遺伝子導入: tyrosine hydroxylase (TH) や aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) のような、ドパミン合成経路に関与する酵素の遺伝子を導入することにより、線条体ドパミンニューロン終末シナプス部のドパミンを増加させて症状を改善させる。わが国では自治医大グループによって AADC 遺伝子導入治療が申請され、厚労大臣、環境大臣の承認を受けて 2007 年 5 月 7 日に第一例が実施された。今日までに数例が終了し、いずれも顕著な改善がえられたと報告されている。

(2) 神経栄養因子遺伝子導入: glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) や、そのアナログである human neurturin (NTN) を導入して、TH を活性化しドパミン産生を増加させる。

(3) 視床下核を促通系から抑制系に変換する: 視床下核に興奮性アミノ酸のグルタミン酸を脱炭酸化する glutamic acid decarboxylase の遺伝子を注入し、抑制系の GABA を活性化して視床下核機能を促通系から抑制系に変換することにより、間接的にドパミン系を賦活するものである。

4) 細胞療法

パーキンソン病においては、副腎や交感神経節などの自己移植から始まり、ヒト胎児脳黒質移植では生着と有効性が確認されたが、倫理的問題から実施は一部の国に限定されてい

る。近年は、ヒト ES 細胞から分化させたドパミン細胞移植が有望視されているが、やはり倫理的問題と免疫学的拒否反応の問題が横たわっていた。2006 年に我が国の山中伸弥教授によって作成された新型万能細胞 (iPS 細胞) は、患者自身の体細胞からドパミン産生細胞を作成することが理論的には可能である点で、これまでの細胞療法に付きまっていた問題のいくつかは解決された。報道(2008 年 6 月 30 日日本経済新聞朝刊)によれば、米国ではすでにパーキンソン病や ALS のような神経変性疾患患者自身の体細胞から iPS 細胞の作成に成功したという。細胞のガン化や安全性、ドパミン産生の制御など難しい技術的問題はあるが、再生医療は新しい時代を迎えて、パーキンソン病治療への応用の日も近いと期待される。

おわりに

パーキンソン病治療の現状と展望を、最近の疫学知見、新しい治療薬、重篤な副作用、外科的治療の現況、病態と発症機構に関する最近の分子生物学的研究成果を応用した開拓的治療の試みと関連付けて述べた。とくにアゴニストの副作用である心臓弁膜症と突発的睡眠の出現、COMT 阻害薬の登場は、治療ガイドラインの内容にまで影響を与えるものであった。一方、ヒトへの応用が始まっている遺伝子導入治療や、再生医療への応用が期待される iPS 細胞確立は、パーキンソン病治療の未来に明るい光を照らしている。最近の疫学研究によれば、パーキンソン病患者の有病率は人口の高齢化とともに上昇し、治療法の進歩を反映して生存期間と罹病期間は延長している。また、パーキンソン病は、単に運動系だけでなく自律神経機能や認知機能にまで障害がおよぶ全身病でもある。したがって、パーキンソン病治療には、目先の症状への対応だけでなく、ほぼ平均年齢に匹敵する寿命を前提に、ADL だけでなく QOL 向上をも念頭に置いて、個々の患者の状態に合わせた手づくり医療が必要とされる。

謝辞：本講演にご協力いただいた次の方々へ深謝する。国立精神・神経センター神経内科：久野貞子先生、村田美穂先生。自治医科大学神経内科：中野今治先生、藤本健一先生、村松慎一先生。香川県立中央病院神経内科・山本光利先生、循環器科・上杉忠久先

生、鳥取大学神経内科・楠見公義先生、中島健二先生、三重大学神経内科・谷口 彰先生、高島慎吾先生、厚労省神経変性疾患調査研究班分担研究者各位 (氏名省略)

文 献

- 1) Kosaka K, Iseki E: Clinicopathological studies on diffuse Lewy body disease. *Neuropathology* 2000; 1: 1—7
- 2) Burke RE: α -Synuclein and parkin: coming together of pieces in puzzle of Parkinson's disease. *Lancet* 2001; 358: 1567—1568
- 3) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al: Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44: 601—607
- 4) Schade R, Andersohn F, Suissa, et al: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29—38
- 5) Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T, et al: Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2006; 67: 1225—1229
- 6) Homann CN, Wenzel K, Suppan K, et al: Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *Br Med J* 2002; 324: 1483—1487
- 7) Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al: Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423—428
- 8) Lees AJ: Drugs for Parkinson's disease. Oldies but goodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 83: 607—610
- 9) 村田美穂, 久野貞子: パーキンソン病における外科治療の有効性と患者満足度調査。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)神経変性疾患に関する調査研究班(主任研究者 葛原茂樹)2006年度研究報告書, 2007, pp 120—123
- 10) Stoessl AJ: Gene therapy for Parkinson's disease: early data. *Lancet* 2000; 369: 2056—2058

Abstract**Treatment of Parkinson's disease at present and in the future**

Shigeki Kuzuhara, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

The year of 2007 was a turning point of the treatment of Parkinson's disease (PD) in Japan. Severe adverse effects of dopamine agonists including valvular heart disease induced by ergots and sudden onset of sleep attacks induced by non-ergots, were disclosed, and treatments with agonists were reassessed. Good news were marketing of ropinirole, a new non-ergot agonist, in December 2006 and entacapone, the first catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitor in Japan in April 2007. Having faced these new situations, Japanese Neurological Association has started revising "the Guideline 2002 for the treatment of Parkinson's disease".

Clinical trials of translational gene therapy for Parkinson's disease with adeno-associated virus (AAV) vector are now going on in four approaches; restoring dopamine synthetic capacity, protecting against cell death with trophic factors, interfering with the aberrant protein aggregation, and converting the subthalamic nucleus into an inhibitory, rather than an excitatory, structure. In Japan, gene delivery of the dopamine synthesizing enzyme aromatic amino acid decarboxylase (AADC) to the striatum of PD patients is going on in Jichi Medical University. New findings of the causative genes, environmental factors and molecular mechanism of PD have provided with new tools for developing new treatments. The big success of induction of induced pluripotent stem (iPS) cells from fibroblast has given an impact on cell therapy research of PD.

(Clin Neurol, 48: 835—843, 2008)

Key words: dopamine agonists, valvular heart disease, sleep attack, COMT inhibitor, gene delivery therapy
