

# 神経系指定難病の理解 ～よりよい支援を目指して～①



埼玉県のマスコット「さいたまっち」

埼玉県難病医療連絡協議会

## はじめに

平成30年10月23日に、第14回埼玉県難病医療連絡協議会講演会として、埼玉県県民健康センター大ホールにおいて、「神経系指定難病の理解～よりよい支援を目指して～①」を開催いたしました。380名の定員を大きく上回る参加希望をいただき、多くの皆様に参加できなかったことを申し訳なく思っています。初年度2回開催であった以外は、年1回開催ですので13年間続いてきたこととなります。今回は、まだ疾患自体の話聞いたことがない関係者も多くなり、そして進歩した診断や治療のアップデートをするためにも、もう一度原点に戻って神経系難病そのものの話を取り上げました。前回は5つの主要疾患を1回でまとめて行いましたが、それぞれの疾患をライフワークにして20年・30年と診療や研究を行っている先生に40分程度でお話ししていただくことが申し訳ない上に、参加者からもじっくりと聞きたかったとの声も多く、今年度と来年度の2回に分けて少しだけでも時間をかけて行うことといたしました。

最初に、埼玉医科大学神経内科教授の高橋一司先生に、「パーキンソン病の最新情報～診断から治療まで～」を講演していただきました。神経系指定難病では最も多い疾患であり、医療・看護・介護者が最も関わる可能性が高いため、開催後のアンケートでも多くの気づきや知識の確認ができたと述べられていました。2番目には、埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科教授高尾昌樹先生に「プリオン病について」を話していただきました。感染性をはじめ、正しい知識がよりよい看護・介護につながることを期待される内容でした。3番目に、自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科科長崎山快夫先生に「筋萎縮性側索硬化症」のお話をいただきました。神経難病の典型の一つで、重症の方も多くの疾患であり、参加者が真剣に聴講している姿が印象的でした。

とても興味深く、理解もできたというアンケート結果とともに、それでも時間が短くて理解が十分できなかった。スライドが手元資料と少し異なっていて内容についていくことが難しかったとの意見等もありました。このマニュアルが、参加された方にはさらなる知識の確認などに、希望されながら参加できなかった方にも自ら学ぶための参考にしていただければ幸いです。来年度は、「神経系指定難病の理解」の後半として重症筋無力症、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症、多発性硬化症を取り上げる予定です。

平成31年1月21日

埼玉県難病医療連絡協議会 会長  
独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 院長  
正田良介

## 目 次

パーキンソン病の最新情報～診断から治療まで～	3
埼玉医科大学 脳神経内科 教授 高橋 一司	
プリオン病について	28
埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科 教授 高尾 昌樹	
筋萎縮性側索硬化症	47
自治医科大学附属さいたま医療センター 脳神経内科 診療科長 崎山 快夫	

## パーキンソン病の最新情報～診断から治療まで～

埼玉医科大学 脳神経内科 教授  
高橋 一司

### [ 1 ] パーキンソン病に関する基礎知識

#### 1. パーキンソン病とは

##### (1) パーキンソン病はどのような病気でしょうか

- ・中脳黒質のドパミン神経細胞の変性によっておこる神経変性疾患です。四徴は、(1) 運動緩慢・無動、(2) 静止時振戦、(3) 筋強剛・筋固縮、(4) 姿勢保持障害で、(1)～(3)のうち2つ以上が緩徐進行性に出現し、(4)は中期から進行期になってからみられます。歩行障害、姿勢異常もみられます。
- ・神経変性疾患のうち、アルツハイマー病について頻度が高く、運動障害疾患としては最も多くなります。加齢とともに増加するため、高齢者に多く、65歳以上では約100人に1人とされます。
- ・ドパミン神経細胞の変性のため、脳内のドパミンの減少が運動症状を引き起こします。そのため、ドパミンを補充する治療によって、症状の改善、特にL-ドパ（ドパミンの原料で、脳内でドパミンに変換されます）の内服が有効です。現時点では、根本治療薬や進行を抑えるための治療薬は開発されていませんが、L-ドパの治療によって、予後、寿命は大幅に改善しました。
- ・パーキンソン病の中心になるのは運動症状ですが、ほとんどの患者さんで、多くの非運動症状がみられます。嗅覚障害、睡眠障害（レム睡眠行動障害、不眠など）、気分障害（うつ状態）、自律神経症状（便秘、起立性低血圧、頻尿、発汗障害）などがあり、進行期には精神・神経症状（幻覚・妄想、認知症など）もみられることがあります。

##### (2) パーキンソン病の病態について

中脳黒質緻密層のドパミン神経細胞が変性・脱落し、残った神経細胞の細胞質にレビー小体と呼ばれる所見が出現します。レビー小体の主成分は、異常にリン酸化された蛋白（ $\alpha$ -シヌクレイン）で、パーキンソン病は異常な $\alpha$ -シヌクレインの蓄積によって生じると考えられています。

### (3) パーキンソン病の疫学について<sup>(1)</sup>

有病率は、人口10万人に対して100～150人で、加齢とともに増加します。日本では女性に多い傾向がありますが、海外では男性に多いとされます。家族性パーキンソン病が数%みられます。また、40歳未満の発症は若年性とされます。

## 2. パーキンソン病の運動症状について<sup>(2)</sup>

(1) **運動緩慢・無動**:四徴のうち、最も重要な症状で、運動の“速度の低下”と“振幅の減少”がみられます。表情の低下、小字症（書字の際に徐々に字が小さくなる）、小声、自然な嚙下運動の減少による涎（よだれ）、歩行速度の低下、小刻み歩行（歩幅が狭く、すり足になる）、歩行時の腕振りの減少、寝返りが難しい、などの症状もみられます。

(2) **静止時振戦**:初発症状として最も多いものです。上肢にみられる安静時の振戦(4～6Hz)で、指で丸薬をこねるような運動が特徴的です。動作時には消失・軽減し、睡眠時は消失するため、通常、日常生活動作には大きく影響しません。

(3) **筋強剛・筋固縮**:医師が診察の際に、患者さんの関節を曲げ伸ばした時にみられる筋肉の緊張で、“左右差”がみられます。筋強剛のうち、ガクガクと歯車が噛み合うような抵抗がある歯車現象を伴うものがパーキンソン病に特徴的な徴候とされています。

(4) **姿勢保持障害**:姿勢は前傾・前屈になります。診察の際に、立っている患者さんの両肩を後方へ引くと、患者さんは踏みとどまらず、小刻みなステップの“突進現象”が出現し、転倒しそうになります。パーキンソン病では後方突進現象が出現しやすい傾向があります。重症例では足が出せず、すくんだまま倒れるように転倒してしまうこともあります。症状が進行すると、最初の一步が出ない（すくみ現象）、歩行開始時にも“突進現象”が出現するため、転倒の危険性が高くなるので、注意が必要です。

## 3. 重症度の分類方法について

ホーン・ヤール（Hoehn & Yahr）重症度分類（表 1）が用いられます。III度以上が特定疾患として公費負担の対象になります。

表1 ホーン・ヤール (Hoehn & Yahr) 重症度分類

Stage I	症状は一側性で体幹障害なし、機能障害はないか、あってもごく軽度。
Stage II	症状は両側性であるが、姿勢保持障害なし。
Stage III	姿勢保持障害を伴う軽度～中等度の両側性障害、身体的には自立。
Stage IV	かなり進んだ障害、日常動作に著しい制限。介助なしになんとか起立歩行は可能。
Stage V	介助なしでは、車椅子あるいはベッド上の生活。

#### 4. 診断基準について (表2<sup>③</sup>)

2015年に新たな臨床診断基準が提唱され、パーキンソン病診療ガイドライン2018にも記載されています<sup>③</sup>。まず「運動緩慢が必須」であり、加えて「静止時振戦か、筋強剛のどちらか1つ」がみられるものと定義されています。パーキンソン病の姿勢保持障害はほとんど進行期になってから出現するので、発症早期から「年間1回を超える頻度で繰り返す発症3年以内の転倒」がみられる場合、むしろ他の疾患の可能性が疑われます。

#### 5. パーキンソン病の診断に役立つ検査について

- ・血液検査:通常行われる検査項目では、特に異常を認めません
- ・どのような画像検査があるのでしょうか

(1) <sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィ：レビー小体が関連する疾患（パーキンソン病とレビー小体型認知症）では、心臓交感神経の変化が生じるため、心臓への集積が低下します。その他のパーキンソン症候群では集積正常のため、鑑別に有用です。ただし、パーキンソン病の初期には正常のこともあるので、注意が必要です。

(2) ドパミントランスポーターシンチグラフィ：脳内のドパミン神経終末にあるドパミントランスポーター（DAT）に結合する物質を用いる検査で、健常者では両側の線条体が勾玉状に描出されます。パーキンソン病患者さんでは、線条体の集積が後部から低下し、コマ状になります。

(3) 頭部MRI：基本的に正常で、他の疾患の鑑別を目的として補助的に行います。

(4) 脳血流シンチグラフィ：特異的な異常所見はありませんが、他疾患の鑑別に補助的に行います。

表2 国際パーキンソン病・運動障害疾患学会 (International Parkinson and Movement Disorder Society : MDS) による診断基準 (2015) 文献 3 引用改変

<p><b>臨床的に確実なパーキンソン病 (clinically established Parkinson's disease)</b>                  パーキンソニズムが存在しさらに、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 絶対的除外基準に抵触しない。</li> <li>2) 少なくとも2つの支持的基準に合致する。</li> <li>3) 相対的除外基準に抵触しない。</li> </ol> <p><b>臨床的にほぼ確実なパーキンソン病 (clinically probable Parkinson's disease)</b>                  パーキンソニズムが存在しさらに、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 絶対的除外基準に抵触しない。</li> <li>2) 相対的除外基準と同数以上の支持的基準がみられる。ただし2つを超える相対的除外基準がみられてはならない。</li> </ol> <p><b>支持的基準 (supportive criteria)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 明白で劇的なドパミン補充療法に対する反応性がみられる。この場合、初期治療の段階では正常かそれに近いレベルまでの改善がみられる必要がある。もし初期治療に対する反応性が評価できない場合は以下のいずれかで判断する。                         <ul style="list-style-type: none"> <li>・用量の増減により顕著な症状の変動 (UPDRS part III でのスコアが30%を超える) がみられる。または患者または介護者より治療により顕著な改善がみられたことが確認できる。</li> <li>・明らかに顕著なオン/オフ現象がみられる。</li> </ul> </li> <li>2. レドバ誘発性のジスキネジアがみられる。</li> <li>3. 四肢の静止時振戦が診察上確認できる。</li> <li>4. 他のパーキンソニズムを示す疾患との鑑別診断上、80%を超える特異度を示す検査法が陽性である。現在この基準を満たす検査として以下の2つが挙げられる。                         <ul style="list-style-type: none"> <li>・嗅覚喪失または年齢・性を考慮したうえで明らかな嗅覚低下の存在</li> <li>・MIBG 心筋シンチグラフィによる心筋交感神経系の脱神経所見</li> </ul> </li> </ol> <p><b>絶対的除外基準 (absolute exclusion criteria)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 小脳症状がみられる。</li> <li>2. 下方への核上性眼球運動障害がみられる。</li> <li>3. 発症5年以内に前頭側頭型認知症や原発性進行性失語症の診断基準を満たす症状がみられる。</li> <li>4. 下肢に限局したパーキンソニズムが3年を超えてみられる。</li> <li>5. 薬剤性パーキンソニズムとして矛盾のないドパミン遮断薬の使用歴がある。</li> <li>6. 中等度以上の重症度にもかかわらず、高用量 (&gt;600 mg) のレドバによる症状の改善がみられない。</li> <li>7. 明らかな皮質性感覚障害、肢節観念運動失行や進行性失語がみられる。</li> <li>8. シナプス前性のドパミン系が機能画像検査により正常と評価される。</li> <li>9. パーキンソニズムをきたす可能性のある他疾患の可能性が高いと考えられる。</li> </ol> <p><b>相対的除外基準 (red flags)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 5年以内に車椅子利用となるような急速な歩行障害の進展がみられる。</li> <li>2. 5年以上の経過で運動症状の増悪がみられない。</li> <li>3. 発症5年以内に重度の構音障害や嚥下障害などの球症状がみられる。</li> <li>4. 日中または夜間の吸気性喘鳴や頻繁に生じる深い吸気<sup>注1</sup>など、吸気性の呼吸障害がみられる。</li> <li>5. 発症から5年以内に以下のような重度の自律神経障害がみられる。                         <ul style="list-style-type: none"> <li>・起立性低血圧：立位3分以内に少なくとも収縮期で30 mmHg または拡張期で15 mmHg の血圧低下がみられる。</li> <li>・発症から5年以内に重度の尿失禁や尿閉がみられる。</li> </ul> </li> <li>6. 年間1回を超える頻度で繰り返す発症3年以内の転倒。</li> <li>7. 発症から10年以内に、顕著な首下がり (anterocollis) や手足の関節拘縮がみられる。</li> <li>8. 5年の罹病期間のなかで以下のようなよくみられる非運動症状を認めない。                         <ul style="list-style-type: none"> <li>・睡眠障害：睡眠の維持障害による不眠、日中の過剰な傾眠、レム睡眠行動障害の症状</li> <li>・自律神経障害：便秘、日中の頻尿、症状を伴う起立性低血圧</li> <li>・嗅覚障害</li> <li>・精神症状：うつ状態、不安、幻覚</li> </ul> </li> <li>9. 他では説明のできない錐体路症状がみられる。</li> <li>10. 経過中一貫して左右対称性のパーキンソニズムがみられる。</li> </ol>
---

[Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015 ; 30(12) :1591-1601.]

注1 : inspiratory sighs. 多系統萎縮症で時にみられる呼吸障害の1つで、しばしば突然不規則に生じる深いため息様の吸気。

## 6. パーキンソン病と鑑別する必要がある疾患について (表3)

鑑別すべき疾患は多岐にわたりますが、病初期に特に重要なのは薬剤性パーキンソン症候群です。鑑別が難しい疾患には、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症候群などの神経変性疾患があります。

表3 パーキンソン病の鑑別疾患

神経変性疾患	多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA、特にMSA-P) 進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症候群 (CBS) レビー小体型認知症、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病 Parkinsonism-dementia complex (パーキンソン認知症複合：グアム島) など
中枢神経の後天性疾患	正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、頭部外傷後遺症、腫瘍性パーキンソン症候群など
薬剤性疾患・中毒性疾患	薬剤性パーキンソン症候群 マンガン中毒、一酸化炭素中毒、二硫化炭素中毒、水銀中毒など
脳血管障害	脳血管性パーキンソン症候群
炎症性疾患	嗜眠性脳炎 (von Economo脳炎)、日本脳炎など

### (1) 薬剤性パーキンソン症候群について

- ・ 線条体のドパミン受容体を遮断する作用のある薬剤は、どれもパーキンソン症状を引き起こす可能性があります (表4)。疑わしい薬剤を中止後、徐々に改善しますが、数週から数か月かかることがあります。パーキンソン病と異なる特徴は以下の通りです。
- ・ 経過が早い (数週から数か月にて進行します)。
- ・ 運動緩慢と筋強剛が、振戦より目立ちます。振戦がみられる場合も安静時よりも、姿勢時や動作時に目立ちます。
- ・ ドパミントランスポーターシンチグラフィーが正常です。

### (2) 認知症を伴うパーキンソン病とレビー小体型認知症の関係について

認知症を伴うパーキンソン病とは、運動症状にてパーキンソン病と診断された症例の進行期

表4 薬剤性パーキンソン症候群をきたす薬物

---

1) ドパミン受容体遮断作用をもつ薬

- (1) ブチロフェノン系薬剤；ハロペリドール、スピペロンなど
- (2) フェノチアジン系薬剤；クロルプロマジン、フルフェナジン、レボメプロマジン、ペルフェナジンなど
- (3) ベンザミド誘導体；スルピリド、塩酸チアプリド、メトクロプラミド、ドンペリドン、シサプリド、マレイン酸トリメブチンなど
- (4) 非定型的抗精神病薬；オランザピン、リスペリドン、ペロスピロン、アリピプラゾール、クエチアピン、ピモジド
- (5) カルシウム拮抗薬；塩酸フルナリジン、シンナリジン（本邦では2剤とも発売中止）

2) 抗うつ薬

- (1) 三環系、四環系抗うつ薬（モノアミン再取り込み阻害作用による）
- (2) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）；フルボキサチン、パロキセチンなど
- (3) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）；ミルナシプランなど

3) ドパミン枯渇薬：レセルピン

4) その他

- (1) 抗癌剤（白質脳症など大脳に広範な器質障害をきたす）；  
メトトレキサート、5-フルオロウラシル、カルモフル、テガフル
  - (2) 抗真菌薬、抗ウイルス薬（白質脳症など大脳に広範な器質障害をきたす）；  
アムフォテリシンB、インターフェロン
  - (3) 抗不整脈薬；塩酸アプリンジン
- 

に、認知症が生じた病態をさします。健忘症状などの認知症状の前に、実行機能障害（計画を立てて、それを成し遂げることができない；例えば、必要な食材を買って、食事を作ることが苦手になる、など）、視空間認知障害（車の車庫入れが上手にできない、など）などから始まることが多いとされます。基本的にはレビー小体型認知症と同じ病態と考えられています。はじめに、

幻覚や認知症状にて発症し、その後に運動症状が出現するのがレビー小体型認知症とされています。

## 7. パーキンソン病の治療について

治療の目標は、できる限り運動症状を改善して、日常生活がこれまでと変わらず維持できるようにすることです。現在、神経変性の進行を抑制できる根治療法は開発されていませんが、対症療法としてL-ドパなどのドパミンの補充療法が非常に有効で、神経変性疾患の中でも治療薬の選択肢が充実しています。ドパミン系と非ドパミン系作用機序をもつ薬剤があります（表5）。L-ドパ製剤（ドパ脱炭酸酵素阻害薬との合剤）やドパミンアゴニストによるドパミン補充療法が治療の中心になります。運動症状の十分な改善とともに、ウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症の発現をできる限り抑制するように、治療方針を立てます。

## 8. パーキンソン病の治療・療養を続けていく際の注意点について

- ・ パーキンソン病は穏徐進行性の神経変性疾患で、現時点で根治療法は開発されていません。しかし、ドパミン補充療法を中心とした抗パーキンソン病薬の内服治療によって、症状の改善が可能です。そのためには、内服治療を継続する必要があります。罹病期間が長くなれば、徐々に内服量や内服薬の種類（薬剤によって作用機序が異なるため）が増えていく可能性があります。その点も主治医からしっかり説明を受けることをお勧め致します。
- ・ 開腹手術などの外科手術、イレウスや誤嚥性肺炎などの全身状態の悪化に伴い絶食しなくてはならない時は、脳神経内科医、外科医、麻酔科医が十分な連携を取ります。経口摂取困難な際には、L-ドパ注射剤を経静脈内に点滴投与することができます。

## 9. 専門医を受診するタイミングについて

(1) 診断、初期治療薬の選択：パーキンソン病が疑われる時には、脳神経内科医による診察や検査にて、パーキンソン病の診断を確認することをお勧め致します。また、最初の治療薬の選択も脳神経内科医によって行われることが望ましいと考えられます。症状の経過にもよりますが、内服にて症状のコントロールが良好な時期にも、半年～1年に1回程度の脳神経内科医の診察

表5 パーキンソン病の治療薬

<p>(1) ドパミン前駆体の補充 (L・ドパ)</p>	<p>L・ドパとL・ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (カルビドパ、またはベンセラジド) の合剤</p>	<p>最も効果が高く、ドパミン補充療法の中核を担う。L・ドパは血液脳関門を通過後、脳内のL・ドパ脱炭酸酵素で、ドパミンへ変換される。長期間の内服に伴い、運動合併症状が出現してくる。</p>
<p>(2) ドパミンアゴニスト</p>	<p>① 非麦角系：プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン；貼付剤、アポモルヒネ；皮下注製剤 ② 麦角系：プロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリン</p>	<p>線条体のドパミンD<sub>2</sub>受容体に結合して、ドパミン作用を示す。L・ドパに比べて効果は弱い、作用時間が長く、L・ドパの総量を減らし、運動合併症状の発現を遅らせる。</p>
<p>(3) ドパミン分解酵素阻害薬</p>	<p>① モノアミン酸化酵素 (MAO) B阻害薬：セレギリン、ラサギリン ② カテコール-O-メチル転移酵素 (COMT) 阻害薬：エンタカポン</p>	<p>①MAOB阻害薬：ドパミンの分解を阻害する。L・ドパに比べて効果は弱い、L・ドパの総量を減らし、運動合併症状の発現を遅らせる。 ②COMT阻害薬：末梢性の作用をもつ。L・ドパと同時に内服し、L・ドパ血中濃度半減期を延長し、中枢への移行を高める。</p>
<p>(4) ドパミン放出促進薬</p>	<p>塩酸アマンタジン</p>	<p>ドパミン神経終末からドパミン遊離を促進する。NMDA受容体への拮抗作用をもち、ジスキネジアの抑制効果も示す。</p>
<p>(5) ドパミン賦活薬</p>	<p>ゾニサミド (抗てんかん薬)</p>	<p>MAOB阻害作用、ドパミン合成亢進、T型カルシウムチャネル阻害作用、線条体の間接路の神経細胞のδ<sub>1</sub>受容体刺激作用などをもち、ウェアリングオフを改善する。</p>

(6) アデノシンA2A受容体拮抗薬	イストラデフィリン	アデノシンA2A受容体の拮抗作用により、線条体の間接路の過剰興奮を抑制し、ウェアリングオフを改善する。
(7) 抗コリン薬	塩酸トリヘキシフェニジル	ムスカリン作動性アセチルコリン受容体を阻害し、線条体でのコリンとドパミンの不均衡を是正する。高齢者では、幻覚や認知機能低下に注意が必要。
(8) ノルアドレナリン前駆物質	ドロキシドパ	起立性低血圧、すくみ足への治療薬として使用される。

を受けることが望ましいと考えられます。症状の進行が早い（発症後早期の易転倒性など）、L-ドパ製剤の治療効果の著明な低下など、パーキンソン病として非典型的な経過が疑われた際にも、脳神経内科医の診察を検討しましょう。

(2) 進行期：ウェアリングオフが出現してきた際には、治療薬の調整のため、脳神経内科医の判断を求めることが勧められます。

(3) L-ドパ治療抵抗性の症状や新たな非運動症状の出現：既存の運動症状の増悪や新たな運動症状（姿勢保持障害や姿勢異常など）が出現した際、また非運動症状の出現や増悪の際にも脳神経内科医の診察を受ける必要があります。

(4) 抗パーキンソン病薬の副作用が疑われる時は、すぐに主治医、あるいは脳神経内科医の診察を受けましょう。

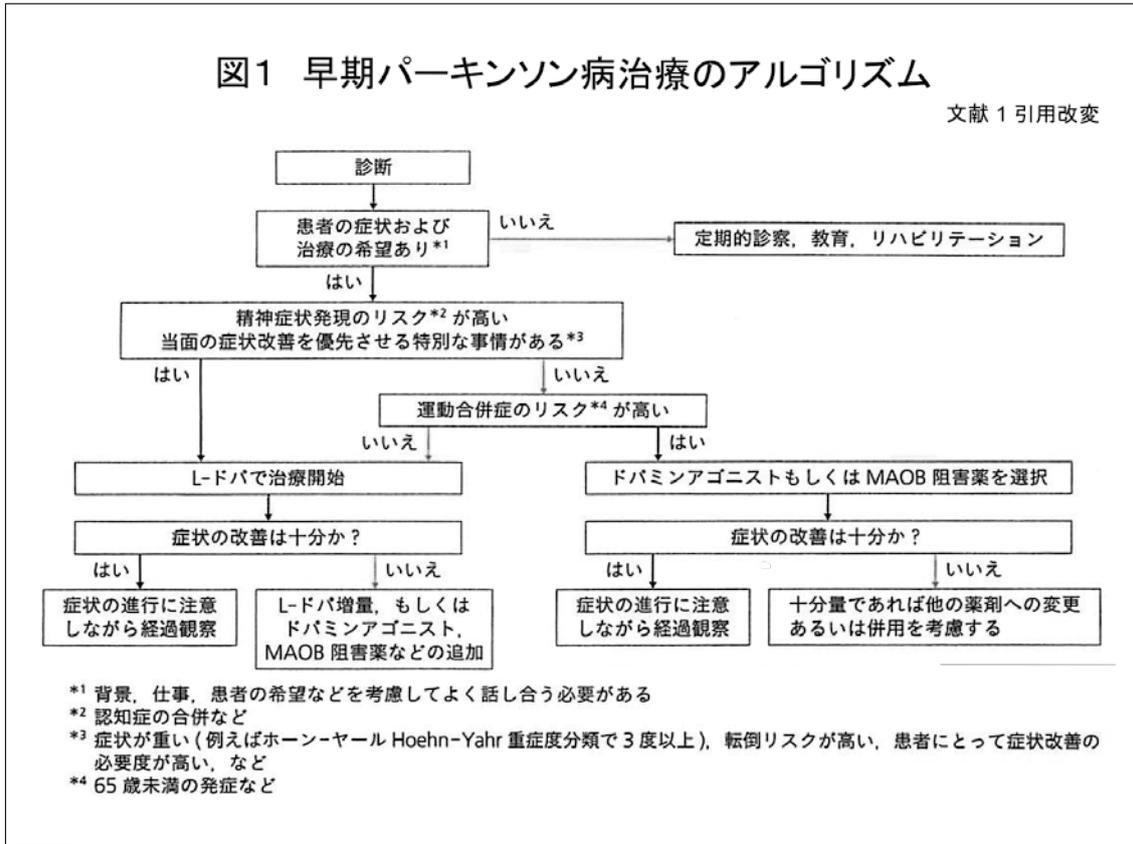
## [ 2 ] パーキンソン病の治療について

### 1. 早期の患者さんの治療について<sup>(4)</sup>

特別の理由が無い限り、できるだけ早期に内服治療を開始するのが原則です。運動障害により生活に支障をきたす場合は、L-ドパの内服を開始します。その一方、概ね65歳以下発症など運動合併症の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、すなわちドパミンアゴニストやMAOB阻害薬が選ばれます。(図1<sup>(1)</sup>)

図1 早期パーキンソン病治療のアルゴリズム

文献 1 引用改変



### 【それぞれの薬剤の特徴について】

(1) L-ドパ製剤：疾患の全経過を通じて、ドパミン補充療法の中核は、L-ドパです。L-ドパにより、パーキンソン病患者の予後は著明に改善し、生命予後が延長しました。しかし、その投与が長くなると、主にL-ドパの薬効時間の短縮によって症状の日内変動（ウェアリングオフ）や不随意運動（ジスキネジア）などが出現してくることがあります。これらは運動合併症状と呼ばれますが、この運動合併症状の“予防”と“治療”への対策として、持続的で安定したドパミン刺激を目指すことが重要と考えられています。

(2) 非麦角系ドパミンアゴニスト：安定したドパミン補充療法の実現を達成する方法として、現在1日1回経口投与のドパミンアゴニスト徐放製剤があり、患者さんの利便性も向上しています。

### ドパミンアゴニストに関する注意点について

- ・ 非麦角系ドパミンアゴニストでは、副作用として日中過眠や突発的睡眠（眠気を感じていないのに食事、会話、運転中などに突然入眠する）がみられることがあります。前兆のない

突発的睡眠及び傾眠等もみられ、突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されています。主治医から、突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明を聞き、この薬の使用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事しないよう注意します。

- ・ 高齢者や認知機能障害を認める場合、幻覚・妄想の出現にも注意が必要です。
- ・ 衝動制御障害（男性では病的賭博、性欲亢進、女性では買いあさり、むちゃ食いなど）にも注意が必要です。若年発症、進行期〔パーキンソン病を発症して平均6.3年以上〕の男性患者に生じやすい傾向が知られています。服用開始直後に発現するとは限らないので、ご家族・介護者は、患者さんの生活習慣について気を付けていく必要があります。

(3) モノアミン酸化酵素（Monoamine Oxidase：MAO）B阻害薬：早期の治療薬の選択肢になります。MAOB阻害薬は、ドパミンの分解酵素であるMAOBの働きを選択的に阻害することによって、脳内のドパミン濃度を上昇させ、パーキンソン症状を改善します。

(4) 麦角系ドパミンアゴニスト：心弁膜症を惹起する恐れがあるため、原則として第1選択薬にはなりません。患者さんの背景と副作用を考慮して使用されることがあります。「心臓弁膜の病変が確認された患者や既往のある患者」に投与禁忌のため、投与前や投与中に、心エコー検査などによる定期的な確認が必要です（半年ないし1年に1回程度）。

(5) 抗コリン薬：抗コリン薬は、早期パーキンソン病の振戦を含めた全般的症状を改善することができます。線条体にはコリン系の神経細胞があり、その一部はドパミンの減少に伴い、過活動となっています。抗コリン薬はこの受容体を遮断し、コリン性神経細胞による刺激を抑えて過活動状態を改善します。その一方で、認知機能障害、せん妄、幻覚、便秘、排尿障害、口渇、場合によっては転倒などの運動障害を生じることも報告されており、高齢患者や認知機能が低下している場合には、使用を控えます（緑内障には禁忌、前立腺肥大には慎重投与）。

(6) 塩酸アマタジン：多くの症例に有効とされますが、L-ドパ、ドパミンアゴニストに比べて症状改善率は高くなく、無効例も確認されています。しかし、著効例もあり、ドパミン補充療法で効果が不十分な場合には副作用に注意しながら使用されます。運動症状の改善作用は“ドパ

ミン放出促進”によると考えられています。副作用として、幻覚・妄想、網状皮斑などが知られています。また、腎臓から排泄されるため、腎機能の低下した患者さん、高齢の患者さんでは、内服量の慎重な調整が必要です。後述しますが、本剤は現時点でL-ドパによるジスキネジアへの治療薬としても使用されています。

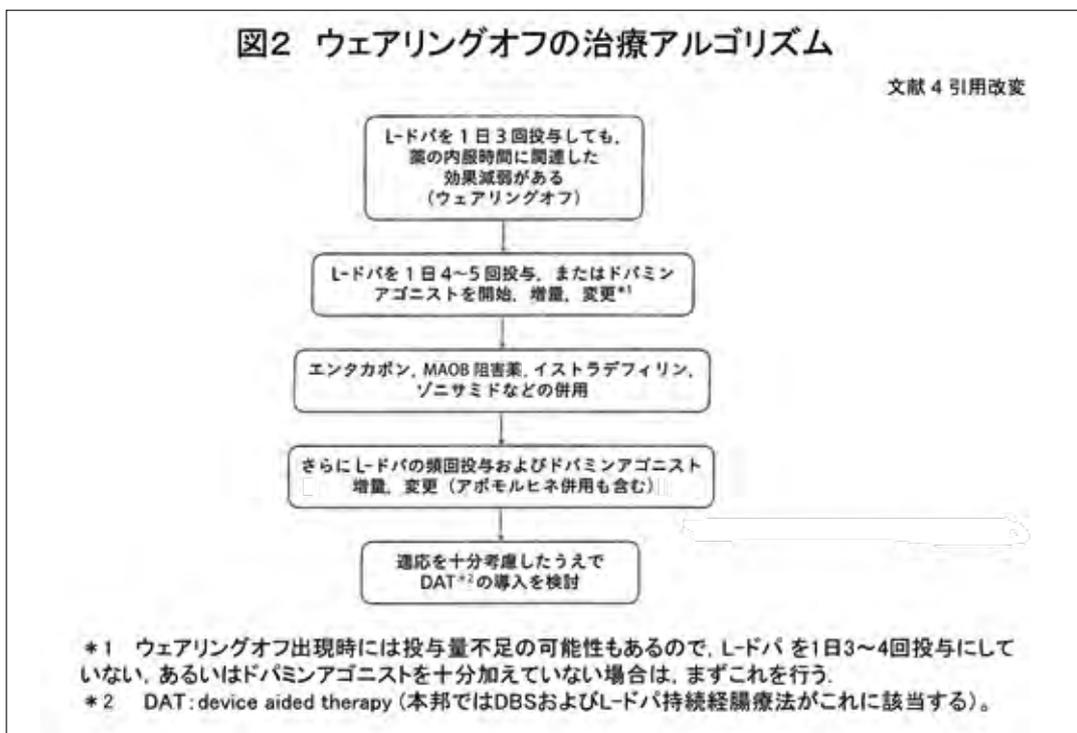
## 2. 進行期の患者さんの治療について<sup>(4)(5)</sup>

「進行期」の患者さんは、「すでにL-ドパの内服治療が開始されており、しかもL-ドパ使用に伴う種々の問題点が出ている患者」のことです<sup>(6)</sup>。L-ドパの投与が長期化すると、主にL-ドパの効果の持続時間が短くなることによって、症状の日内変動（ウェアリングオフ）や不随意運動（ジスキネジア）などが出現してきます。これらは、まとめて運動合併症状と呼ばれ、その出現の危険因子は、パーキンソン病の発症年齢が若いこと、治療開始時の重症度が高いこととされています。抗パーキンソン病薬（主にL-ドパ）の効果が減退している状態をオフと呼びますが、運動症状の増悪（運動緩慢、振戦や歩行障害、すくみ歩行など）や非運動症状の出現（不安症状や気分の低下、注意力の低下、痛み）など、患者さんによって、様々な病状がみられます。経過により1日の中でも複数回みられることもあります。運動合併症状の初期では、このオフの出現が問題となっている患者さんが多くみられます。また、L-ドパの効果があるオンに出現する不随意運動として、peak-doseジスキネジア（L-ドパ内服後の血中濃度が高い時にみられる不随意運動で、振戦とは異なります）が知られ、顔面、舌、頸部、四肢、体幹に舞踏様の運動として出現します。この運動合併症状の予防と治療への対策として、「持続的で安定したドパミン刺激」を目指した治療方法が重要と考えられています。

またパーキンソン病は通常、運動障害疾患と考えられていますが、ほとんどすべての患者で様々な非運動症状がみられます。パーキンソン病の神経変性は、黒質線条体系のドパミンニューロン以外の神経系、ノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系などへ広がり、そのため非運動症状が出現してきます。非運動症状は、運動症状の重症度とは独立して生活の質に影響すると考えられています。

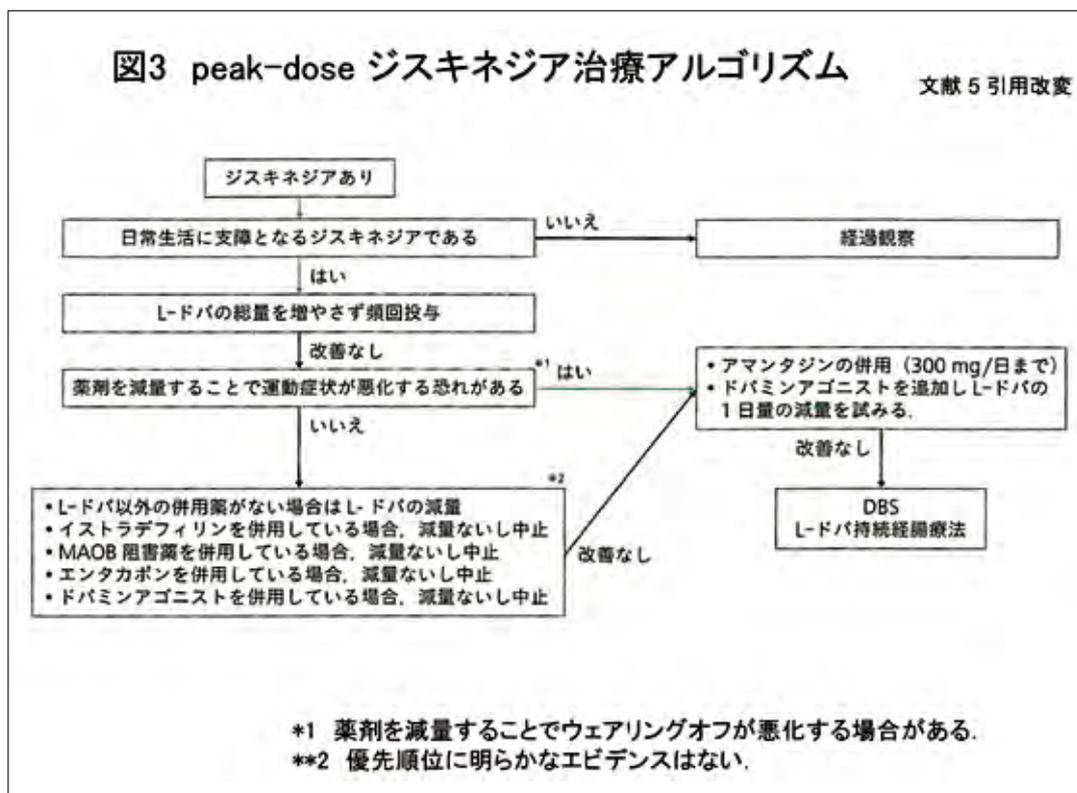
(1) ウェアリングオフの治療について (図2<sup>(4)</sup>)

ウェアリングオフとは、“抗パーキンソン病薬の効果持続時間が短縮し、薬物濃度の変動とともに症状が変動すること”です。L-ドパを1日3回投与しても、薬の内服時間に関連した効果の減弱がある場合（ウェアリングオフ出現時）、はじめに内服薬の不足の可能性が考えられるため、L-ドパを一日4～5回投与、またはドパミンアゴニストを開始、増量、変更して、十分なドパミン補充療法を行うことを目指します。現在、ウェアリングオフ治療には、経口のドパミンアゴニスト徐放製剤、ドパミンアゴニスト貼付剤、またドパミン付随薬として、L-ドパ製剤の末梢での代謝を抑制するカテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬（また、L-ドパ/カルビドパ、COMT阻害薬の3種の配合剤もあります）、中枢でのドパミン分解阻害薬であるモノアミン酸化酵素（MAOB）阻害薬、アデノシン<sub>A2A</sub>受容体拮抗薬、ゾニサミド（抗てんかん薬ですが、ドパミン系と非ドパミン系の作用機序の両者をもつL-ドパ賦活薬）など、様々な薬剤が患者さんの症状や年齢などに応じて使用されます。



(2) peak-dose ジスキネジアの治療について (図3<sup>(5)</sup>)

peak-dose ジスキネジアは、オン時、すなわちL-ドパの血中濃度の高い時にみられる不随意運動で、振戦とは異なることに注意が必要です。四肢の舞踏様の運動が多くみられますが、腕



や足を大きく振り出すような運動、手足や体幹の筋肉の緊張の高まりによる生じる異常な姿勢(ジストニア) のこともあります。軽症の場合は、日常生活に影響しないので、治療は不要です。治療の対象になるのは「日常生活に支障となるジスキネジア」で、L-ドパの1回量を減量して投与回数を増やす、併用している場合アデノシン<sub>A2A</sub>受容体拮抗薬、MAOB阻害薬、COMT阻害薬、ドパミンアゴニストの調整（減量ないしは中止）を検討します。塩酸アマンタジンの投与あるいは増量（上限は300mg/日）も有効です。あるいはL-ドパの1日量の減量を試み、不足分をドパミンアゴニストの追加・増量で補う方法もあります。内服による調整が難しい場合、脳深部刺激療法（deep brain stimulation：DBS）も考慮します。DBSを希望しない、もしくは適応外の患者さんには、L-ドパ持続経腸療法も適応となります。これらの手術療法の効果は確実ですが、患者さんの年齢や症状など、種々の要素を検討して慎重に適応を考慮します。

- ・ 塩酸アマンタジン：L-ドパ誘発性のジスキネジアに対して有効です。ジスキネジアを改善する作用は、“NMDAタイプのグルタミン酸受容体の阻害作用”によると考えられています。この薬剤は腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者さんや高齢の患者さんでは副作用に注意して少量から開始します。なお、透析患者では使用できません。

### (3) オン/オフ現象の治療について

オン/オフは、スイッチを入れたり切ったりするように急激に症状が変動する現象です。ウェアリングオフとの違いは、オフの出現が予測不可能で、L-ドパの血中濃度に関係なく（服薬のタイミングと関係なく）、症状が変動する点です。発症機序は十分にわかっていませんが、ウェアリングオフとno on、delayed onに対する治療に準じて、治療薬を調整します。

### (4) no on, delayed on現象の治療について

no onは「L-ドパを服用しても効果発現がみられない：オンがみられない」状態、delayed onは「効果発現に時間を要する現象：オンになるまでに時間がかかる」状態で、どちらもL-ドパの吸収障害によると考えられています。L-ドパは小腸の上部で吸収され、胃では吸収されません。そのため、L-ドパの空腹時の内服、懸濁液にして内服、1回服用量の増量、L-ドパ持続経腸療法（levodopa-carbidopa intestinal gel infusion : LCIG）などにて治療します。消化管運動促進作用のあるお薬の内服も有効です。

### (5) オフ時のジストニアの治療について

オフ時のジストニア（手足や体幹の筋肉の緊張の高まりによる生じる異常な姿勢）は、抗パーキンソン病薬の効果が低下したときにみられます。抗パーキンソン病薬の服薬間隔は通常就寝中が最も長いため、明け方や、起床してから最初の内服薬の効果が現れるまでの間に早朝ジストニアとして生じやすい傾向があります。まずウェアリングオフと同様の治療の調整を行い、オフ時間を短縮・消失させることを目指します。早朝のオフ時のジストニアには、長時間作用型ドパミンアゴニストや、起床時に少量のL-ドパを服用する。睡眠前にL-ドパまたはドパミンアゴニストを服用するなどの方法で対応します。ドパミンアゴニスト徐放製剤や非ドパミン系薬剤などを適切に組み合わせて、持続性ドパミン刺激となるように工夫して、オフの出現への対策を立てます。定位脳手術の有効性も知られていますが、リスクも考慮して慎重に適応を検討します。

### (6) すくみ足の治療について

すくみ足の頻度は高く、約半数の患者さんでみられると考えられています。罹病期間が長く、

進行期の患者さんに多い傾向があります。急がされた時や、狭い通路を通る時などに出現しやすいため、エスカレーターや電車の昇降時に後方から押されて転倒したり、方向転換時に生じるため、台所や風呂場での転倒の原因になるなど、日常生活に大きく影響する症状です。

- ・ ウェアリングオフがない場合のすくみ足や、オフ時に出現するすくみ足の場合は、ウェアリングオフ対策を含めた抗パーキンソン病薬の調節にて治療を行います。
- ・ ドパミン補充治療に抵抗性の「オン時のすくみ足」には、外部からの聴覚や視覚キュー(刺激、合図、きっかけ：すくみ足は階段を上る、床に描いた線をまたぐなど、目印があると軽減します)を用いると改善するため、これが治療にも応用されます。

### 3. リハビリテーションについて

病初期から通して、適切な運動療法（リハビリテーション）が非常に重要です。特に高齢者や進行期の患者さんでは必須といえます。運動療法を含めたリハビリテーションは、薬物療法や手術療法に加えて行うことで、症状をさらに改善させる効果（伸びしろ）が期待できます。薬物療法や手術療法とともに、車の両輪をなすと言っても過言ではありません。パーキンソン病は、ゆっくりですが、進行性に症状が目立ってきますので、患者さん個人個人の症状に応じて、適切な運動療法を心がけます。そのためにはリハビリの専門医の診察や理学療法士、言語聴覚士などの指導を受けて、運動療法の目標や日々のリハビリのメニューを具体的にすることが有効です。運動療法は、身体機能、健康に関連した生活の質、筋力、バランス、歩行速度の改善のすべてに有効とされています。

### 4. 機器を用いた治療（device aided therapy : DAT）について<sup>(4)</sup>

#### (1) 脳深部刺激療法（deep brain stimulation : DBS）について

薬物治療で改善不十分な運動症状の日内変動とジスキネジアに対しては、視床下核（STN）・淡蒼球内節（GPi）に対する深部脳刺激術（deep brain stimulation : DBS）も考慮されます。ただし、明らかな認知症が合併している場合などは、原則として考慮されません。薬物治療によって改善が不十分な振戦に対して視床腹中間核（Vim）のDBSや破壊術も考慮されます。診療ガイドラインでは「オフ時の運動症状改善、L-ドパ換算用量の減量効果があるが、認知機能

への影響、手術そのものによる合併症も起こり得るため、慎重に適応を判断する」とされています<sup>(4)</sup>。

## (2) 空腸投与用L-ドパ・カルビドパ水和物配合剤（L-ドパ持続経腸療法）について

L-ドパは半減期が短いことが最大の欠点で、このことがドパミン神経脱落の進行に伴い出現するウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症発現の原因の一つとなっています。L-ドパ持続経腸療法では、胃瘻を造設し、空腸の上部にチューブを挿入、ゲル状のL-ドパ・カルビドパ製剤を体外式のポンプによって持続的に（日中16時間）投与することで、L-ドパの血中濃度を安定して維持します。通常のL-ドパの錠剤の内服に比べて、血中L-ドパ濃度の変動が少ないばかりでなく、個人差も小さいことが示されています。進行期患者での運動合併症の改善は著明で、生活の質、非運動症状の改善も期待できます。効果が高いため、脱落率は比較的少ないとされていますが、腸瘻造設やデバイスにかかわる有害事象は比較的多いので、適応は慎重に決める必要があります。薬の保管方法にも特別な注意が必要で、遮光、凍結を避けて2～8℃で保管（外箱に入れ冷蔵庫内で保管する）します。

## 5. 非運動症状の症状と治療について<sup>(2)(5)</sup>

パーキンソン病は通常、運動症状の疾患と考えられていますが、ほとんどすべての患者で様々な非運動症状がみられます。パーキンソン病の神経変性は、黒質線条体系のドパミンニューロンだけでなく、非ドパミンニューロン系（ノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系など）へ広がり、非運動症状の出現に関与していると考えられています。非運動症状は運動症状の重症度とは独立して生活の質を低下させます。医師の診察では把握できない症状も多いため、症状を主治医へしっかり説明し、症状ごとに適切な治療を受けることが大切です。睡眠障害（日中過眠、突発的睡眠、夜間不眠、レム睡眠行動障害、下肢静止不能症候群；むずむず脚症候群など）、気分障害（うつ、不安、アパシーなど）・疲労、精神・神経症状（幻覚・妄想、衝動制御障害・ドパミン調節障害、認知症など）、自律神経症状（起立性低血圧、排尿障害、便秘、性機能障害、発汗発作など）、感覚障害（痛み）などが知られています（表6<sup>(2)</sup>）。

表6 パーキンソン病の非運動症状 文献 2 引用改変

睡眠障害		自律神経障害	
覚醒障害	日中過眠 (excessive daytime sleepiness : EDS)	心血管系症状	起立性低血圧 食事性低血圧
	突発的睡眠 (sudden onset of sleep : SOOS)	排尿障害	頻尿 尿意切迫・ 切迫性尿失禁
夜間の睡眠障害	夜間不眠	消化器症状	消化管運動障害(便秘) 流涎 嚥下障害
	レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder : RBD)	性機能障害	勃起障害
	下肢静止不能症候群(むずむず脚症候群) (restless legs syndrome)	発汗障害その他	発汗発作(発汗過多) 発汗低下 脂漏
	周期性四肢運動障害 (periodic legs movement disorder : PLMD)		
	睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS)		
精神・認知・行動障害		感覚障害	
気分障害	うつ 不安 アパシー(apathy : 無感情) アンヘドニア (anhedonia : 快楽の消失)	嗅覚障害	
	幻覚・妄想	幻覚	痛み
行動障害	衝動制御障害	幻視 幻聴 体感幻覚	筋骨格性疼痛 末梢神経-根性疼痛 ジストニア関連痛 中枢性疼痛 アカシジアに関連した 不快感
	病的賭博 性欲亢進 買いあさり むちゃ食い 常同反復動作(punding)		視覚異常
認知機能障害	ドーパミン調節障害		その他
	遂行機能障害 注意障害 視空間認知障害 記憶障害		体重変化
			体重減少 体重増加
			疲労

(1) 日中過眠の治療について

薬剤誘発性の眠気の有無について、日頃より注意が必要です。日中過眠の背景因子としては加齢、パーキンソン病による睡眠-覚醒機構の障害、夜間の睡眠障害、うつ、向精神薬、レム睡眠行動障害、睡眠時無呼吸などが知られています。また、抗パーキンソン病薬使用開始、症状進行、投薬量増加、罹病期間延長などとともに頻度が増えることもあり、注意が必要です。

(2) 突発的睡眠の治療について

狭義の突発的睡眠は予兆なく寝入り、2～5分で目覚める睡眠発作です。ドーパミン系薬剤と

の関連もあると考えられており、ドパミンアゴニストを内服している場合の突発性睡眠には、特に注意が必要です。薬剤の減量、及び薬剤の変更により、症状が軽減されます。危険を伴う行為や作業は行わないようにする必要があります。

### (3) レム睡眠行動障害 (REM Sleep Behavior Disorder : RBD) の治療について

レム睡眠中には（夢をみている睡眠期）には、通常、体の筋肉の緊張は低下しています。レム睡眠行動障害では、筋肉の緊張が低下せず、夢の内容に伴った、しばしば暴力的な体の動きが出現します。パーキンソン病患者の15～59%に生じ、しばしば運動症状に先行して出現することが知られています。レム睡眠行動障害では、大きな声で寝言を言ったりするような症状や、さらに睡眠中に患者自身の外傷を引き起こすこともあります。また、隣で眠っているベッドパートナーへの暴力行為に及んだりすることもあるため、適切な治療を受けることが重要です。まず、危険を避けるため、睡眠環境を整えることが大切です。床にマットレスをおく、ベッドの周囲に危険物を置かない、家具の角にパッドを当てる、などの対策があります。また、症状が安定するまではベッドパートナーは別室に寝るなどの工夫が必要なこともあります。レム睡眠行動障害には、就寝前のクロナゼパムの内服が使用され、約9割の患者さんで改善が認められます。

### (4) 下肢静止不能症候群（むずむず脚症候群）の治療について

特発性のむずむず脚症候群に関してはドパミンアゴニスト、ガバペンチンなどが有効で、パーキンソン病に合併するむずむず脚症候群においてもこれらの薬剤が使用されます。

### (5) うつの治療について

まずパーキンソン病の運動症状に対する十分な治療が必要です。オフ時のうつには、ウェアリングオフやオン/オフに対する治療が重要です。その上でうつの改善が認められない場合、抗うつ薬も使用します。

### (6) 幻覚・妄想の治療について

幻覚・妄想は、パーキンソン病の病態そのものに関連する内的な原因（中枢神経系の変性）を

背景に、外的な原因（薬物）や促進因子（身体・心理・環境要因；発熱、脱水、入院、転居など）も加わって出現することが多いと考えられます。その際には、原因となっている身体疾患などの調整を行います。

また、薬剤の追加後に発症、増悪した場合には、追加薬の減量・中止などの対応が必要になります。パーキンソン病薬の内服調整と並行して、アリセプトなどのコリンエステラーゼ阻害薬を使用することもあります。緊急の対応が必要な場合には、セロクエルなどの抗精神病薬を投与します（本邦保険適用外）。

### **(7) 衝動制御障害、ドパミン調節障害の治療について**

パーキンソン病患者では、病的賭博、性欲亢進、買いあさり、むちゃ食い、複雑な動作の常同的反復などの衝動制御障害が出現し、日常生活に支障を生じることがあります。

医師の診察時には、把握しづらい症状のため、症状の早期発見には、ご家族、介護者の皆様の協力が必要です。発症の危険性が高いのは、特に「若年発症」、「新奇性追求性格（新しい、珍しいことに興味を持つ性格）」の「男性」の患者さんと報告されています。

ドパミンアゴニストの減量、変更、中止など、抗パーキンソン病薬の見直しが基本で、効果が期待できる対応です。

### **(8) 認知症が合併した場合の薬物治療について**

- ・ 認知症のあるパーキンソン病に対しては、抗コリン薬の中止、L-ドパ中心に治療が行われます。コリンエステラーゼ阻害薬（ドネベジル、リバスチグミン）も使用されますが、高齢者への投与は慎重になる必要があります。NMDA 受容体拮抗薬（メマンチン）も使用されることがあります。
- ・ 抗コリン薬は、記憶や実行機能を障害することがあり、その際には投薬を減量・中止します。投薬の中止により機能障害が改善することも報告されています。抗コリン薬は、認知症のある患者および高齢者では使用を控えたほうがよいとされています。

### (9) 起立性低血圧の治療について

- ・ 薬物療法を開始する前に、日常生活の指導を受けることが重要です。姿勢の変化に伴う血圧の低下や、運動、体温上昇、食事によっても血圧の低下が起こります。
- ・ 抗パーキンソン病薬を含め、起立性低血圧に影響する内服薬の見直しを考慮します。特に利尿剤、降圧剤の併用に注意が必要です。
- ・ 治療薬は、ドロキシドパ、ミドドリン塩酸塩、フルドロコルチゾンなどが使用されます。いずれの薬剤も治療効果を確認しながら段階的に増量します。臥位での高血圧、頭痛、浮遊感などの副作用に注意が必要です。

### (10) 排尿障害の治療について

パーキンソン病の排尿障害の中心は過活動膀胱です。そのため、一般的な過活動膀胱の治療薬である抗コリン薬が第一選択薬で、特に膀胱選択性の高い抗コリン薬（ソリフェナシン、トルテロジン、イミダフェナシン、フェソテロジン）を考慮します。抗コリン薬の有効性が確認できない場合や副作用のため服用できない過活動膀胱には、ミラベグロン（アドレナリン $\beta$ 3受容体刺激薬）も使用されます。排尿困難は稀ですが、アドレナリン遮断薬ウラピジルが使用されます。

### (11) 便秘の治療について

便秘の対策として、まず食物繊維と水分の摂取が重要です。特に「日中の適切な水分摂取」が大切です。一方、夕食以降の過量の水分摂取は夜間の頻尿につながりますので、注意が必要です。日中は、身体を動かし、座りがちな生活を避けるようにします。便秘薬として、酸化マグネシウム、センナ・センノシド、モサプリドクエン酸、ルビプロストンなどが使用されます。

### (12) 性機能障害の治療について

男性患者の性機能障害（勃起障害）には、シルデナフィルクエン酸塩が有効とされます。勃起反応にはドパミンが重要な役割を果たしており、男性患者の性機能障害はパーキンソン病発症後に認められることが多いとされています。シルデナフィルの投与前には、心血管系障害の有無の確認が重要です。また、硝酸薬、一酸化窒素供与剤の併用にて降圧作用が増強される

ため併用禁止です。治療開始時には、起立性低血圧に注意が必要です。

### (13) 発汗発作の治療について

発汗発作が、運動症状の変動と関連してみられる場合には、まず運動症状の治療を検討します。オフ時に発汗が多ければ、オフ時間の短縮を、ジスキネジア出現時に発汗過多があれば、ジスキネジアに対する治療で対応します。

### (14) 痛みの治療について

痛みの診断は困難ですが、できる限り、原因に応じた治療を行います。また痛みの出現・増悪と、パーキンソン病の運動症状や内服との関係がある場合には、運動症状に対する内服の調整が行われます。その他、非ステロイド性鎮痛剤、プレガバリンなども使用されます。自律神経症状やうつが痛みの原因になることもありますので、注意が必要です。

## [ 3 ] 今後期待される治療の進歩について

### 1. 新しいパーキンソン病の内服薬の開発について

L-ドパの開発から丁度半世紀を迎えた今、最新技術を利用したL-ドパの「新規の薬剤投与経路」のめざましい開発が行われています。我が国でも、すでに空腸上部への経管持続投与が使用されていますが、北米ではL-ドパの徐放製剤（内服）が認可され、L-ドパの吸入薬や貼付剤形（L-ドパ溶液をポータブルポンプで皮下に持続的に注射します）、また腸管からの能動的な吸収を可能にしたプロドラッグなど、様々な剤形の開発が試みられています。また、ドパミンアゴニストの舌下シート、1日1回投与のCOMT阻害薬、MAOB阻害薬でNMDA受容体阻害作用も示す薬剤（オフ時間を減少させつつ、ジスキネジアを改善する可能性があります）など、期待される薬剤が多く予定されています。

### 2. 神経保護・疾患修飾作用のある薬剤の開発について

パーキンソン病のこれまでの治療は、運動症状の改善を目的としたドパミン補充療法が中心となってきました。しかし神経変性は、ドパミン神経系だけでなく、その他の神経系へも及んでおり。これらの神経変性から生じる非運動症状も、大きな問題です。そのため、 $\alpha$ シヌクレイン

に対する抗体を用いた免疫療法など、パーキンソン病への本質的な治療薬、つまり神経保護・疾患修飾作用をもつ薬剤もすでに開発されつつあります。今後の治療の更なる次元への発展が期待されています。

#### [ 4 ] パーキンソン病とともに療養を続けていくため注意点について

##### 1. 生活習慣では、どのような点に注意すれば良いのでしょうか

パーキンソン病は進行性の慢性疾患で、現在の治療は根治療法ではありませんが、対症療法は非常に充実しています。長期的な視点で治療を行えば、症状や予後が大きく改善され、将来の新たな治療法も期待できます。予後に対して明るい気持ちをもって毎日を過ごして行くようにします。

- 早期では現在の生活状況（職業や趣味など）を変える必要はありません。無理せず、積極的に身体を動かして活動すること、また内服治療とともに運動習慣（体を動かすこと）が重要です。
- 難病医療費等助成制度はHoehn-Yahr重症度分類III度以上で申請が可能で、医療費の公的補助の対象となります。
- 進行期では、特に転倒と誤嚥に注意が必要です。
- 外出やリハビリを積極的に勧めます。進行期のリハビリは、可能な限り、症状が安定しているオン時に実施するようにします。オン時に実施できるように、内服のタイミングやリハビリを行う時刻について、主治医やリハビリの先生に相談することが重要です。
- 様々な非運動症状、特に睡眠障害（日中過眠も含みます）、気分障害（うつ、不安など）、自律神経症状（起立性低血圧、排尿障害、便秘）、精神症状（幻覚、特に幻視）、認知機能低下などに注意します。パーキンソン病と直接関連がないように見えても、気になる症状は主治医に相談することが重要です。

##### 2. お薬を服用する際の注意点について

- 主治医の指示の通りに、規則正しく内服することが重要です。内服の中断や脱水などによって、稀に悪性症候群が起こることがあり、注意が必要です。

- 悪性症候群：抗パーキンソン病薬の中断や急激な減量で生じる病態です。脱水、発熱、感染症、著明なウェアリングオフ、抗精神病薬使用なども誘因となります。生命予後に関与することもあるため、パーキンソン病の患者さんに急激な発熱や意識障害を認めたら、悪性症候群の可能性もあるため、すぐに主治医に連絡し、適切な対応を受ける必要があります。
- パーキンソン病の症状は穏徐ながら進行性のため、罹病期間が長くなれば、徐々に内服量や内服薬の種類（薬剤によって作用機序が異なるため）が増えてきます。この点については、過度に心配する必要はありません。主治医と良く相談して、納得した上で治療を継続することがとても大切です。
- 日常でみられる症状が外来受診時に目立たないことにも注意が必要です。家庭で困っている症状（非運動症状も含めて）があれば、メモ等を利用して、主治医に報告することが重要です。
- 進行期では、内服時の誤嚥にも注意が必要です。

## 文献

1. 日本神経学会 監修「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会 編集. 序章 パーキンソン病とは 1.パーキンソン病の疫学. パーキンソン病診療ガイドライン2018 p. 4-5 医学書院.
2. 日本神経学会 監修「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会 編集. 序章 パーキンソン病とは 5.パーキンソン病の運動症状と非運動症状. パーキンソン病診療ガイドライン2018. p. 11-17 医学書院.
3. 日本神経学会 監修「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会 編集. 序章 パーキンソン病とは 1.パーキンソン病の診断. パーキンソン病診療ガイドライン2018. p. 2-3. 医学書院.
4. 日本神経学会 監修「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会 編集. 第Ⅱ編 Evidence Based Medicine の手法を用いた推奨. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 医学書院.
5. 日本神経学会 監修「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会 編集. 第Ⅲ編 パーキンソン病診療に関するQ&A. パーキンソン病診療ガイドライン2018 医学書院.

6. 日本神経学会 監修「パーキンソン病診療ガイドライン」作成小委員会 編集. 第II編 パーキンソン病の治療ガイドライン 第22章 各論. パーキンソン病治療ガイドライン2002、2003 医学書院.

## プリオン病について

埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科 教授

高尾 昌樹

### はじめに

プリオン病という名称は聞き慣れないものかもしれません。クロイツフェルト・ヤコブ病（以下CJDと略します）といったほうが、とくに認知症のケアに関わっているかたには、馴染みがあると思います。プリオン病はCJDを含んだもので、ヒトにかぎらず、動物の病気も知られています。プリオン病は感染性の疾患と考えられていますが、インフルエンザなどのように、通常の接触をただけでヒトからヒトへ感染をするわけではありません。本稿では、ヒトのプリオン病、特にCJDを中心に解説をしたいと思います。ここで、解説する内容は、2018年10月23日に開催された、第14回埼玉県難病医療連絡協議会講演会での内容をもとにまとめました。また、通常の論文とはことなりますので、採用した図は、基本的には講演で使用したスライドをそのまま使わせていただいております。また、図の説明は、できるだけ本文にいれております。また、一部の内容は、私の個人的な経験などものはいており、偏っているかもしれません。皆様の施設や環境にあったスタイルを構築されるとよいと思いますし、ぜひご意見を伺いたく思います。この章をお読みになられたあとに、プリオン病に関する基本的事項をご理解いただくことを目標としたいと思います。

### 歴史

プリオン病としての最初の報告は、1755に英国で報告された、ヒツジのrickets or shakingであり、1732年から存在していたとされています。ヒトの病気としての重要な発見は、1912年（その後1928年、1935年にも報告）に報告された、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病になります。これは、遺伝性のプリオン病ですが、当時はもちろんプリオンという概念がなかったので、遺伝性の脊髄小脳変性症に類似したような病気とされていました。その後、1920年から1923年にかけて、クロイツフェルトとヤコブによって、特殊な認知症性疾患が報告

され、ここではじめてCJDが認識されるようになりました。一方、ニューギニアのFore族のなかに奇病があることが知られるようになりました。この奇病をkuruと呼びますが、食人習慣が関与することを発見し、のちのプリオンの発見につながる研究をしたのがガジュセック博士です。彼は、この研究でノーベル賞を受賞しています。さらに、1982年に、この病気の原因が、脳に存在するプリオンタンパクであること、このプリオン蛋白が感染性を有することを発見したのが、プルシナー博士で、やはりノーベル賞を受賞しています。通常、感染といえば、細菌やウイルスであります。タンパク自体が感染性を有するというのが大きな変化をもたらしました。そして、1985年になって、プリオンタンパクを規定している遺伝子が発見されました。同年には、その後の食品業界にも大きな影響をもたらした牛のプリオン病であるBSE (Bovine spongiform encephalopathy、以前は狂牛病と言われた)が報告されました。

## プリオン

図1に示すように、プリオン(prion)という言葉は、プルシナー博士によって作られた用語です。プリオンは、ヒト（動物）の脳に存在するもので、様々な機能が考えられていますが、まだよく解っていないことが多くあります。プリオン蛋白も、ほかのタンパクと同様に、絶えず新しいものに置き換えられていくのですが、何らかの理由で正常のプリオン (PrP<sup>C</sup>) の立体的な構造 (タン

	<b>αヘリックス</b>	<b>βヘリックス</b>	<b>溶解性</b>	<b>proteinaseK 感受性</b>
正常型PrP <sup>C</sup>	42%	3%	易	感受性
異常型PrP <sup>Sc</sup>	30%	43%	難	抵抗性

- Prion : proteinaceous infectious particle (プルシナーにより発見)
- Prion protein: 第20番染色体短腕上の遺伝子によってコードされる33-35KDの分子量を持つ蛋白
- 異常型(不溶性)プリオンに感染性がある

図 1. プリオンの性質

異常型プリオン蛋白は、蛋白分解酵素 proteinase K で分解が困難で感染性を有する。詳細は本文を参照。

パク質は三次元構造を持っています) が変化すると (ここでは正常に対して異常型とよびPrP<sup>SC</sup>と書きます)、それを分解することができなくなります。図1の下にある表のproteinase Kというのは、タンパク分解酵素ですが、正常のプリオンは分解されますが、異常型は分解できなくなります。

そして、いったんこの異常型のプリオンが脳内に生じると、それを鋳型のようにして、正常型のプリオンが異常型のプリオンに変化して、次々と脳内に拡がっていき、発病すると考えられています。すなわち、正常型も異常型プリオンも、タンパクを構成するアミノ酸配列は同じですが、立体的な構造が異なるだけで、大きな違いが生じていることになります。

たとえばヒトの代表的な病気であるCJDの脳を (異常型のプリオン)、動物 (ネズミなど) に摂取すると、その動物もプリオン病を発病することがわかっています。これを感染性という言葉で呼ぶことができますが、注意したい点は、ヒトのプリオン病すべてに感染性が証明されているわけではありません。また、通常では種を超えての感染 (すなわちある動物のプリオン病がヒトに感染する) といったことはないと考えられていましたが、牛のプリオン病BSEの脳組織が混入した食品を介して、ヒトにCJD (ただし、後ほど述べる通常のCJDとは異なるもので、変異型CJDと呼ばれています) を発病して、大きな社会問題となりました。現在でも多くの国において、牛の輸出入や飼料に関する規制 (家畜の飼料に牛の一部を使っていたために、BSEが広まったとされているため) が行われています。日本では、変異型のCJDは1例だけで、国の規制により安心できる状態にあります。

## プリオン病の種類

図2に示すように、プリオン病に含まれるものには、多くの疾患があります。動物に関して言えば、BSEは飼料規制などにより減少しました。一方、北米などを中心に鹿のプリオン病chronic wasting disease (CWD、慢性消耗性疾患と訳すことがあります) が注目されています。我が国では多くないと思いますが、北米などでは鹿などの動物をハンティングするレクリエーションは珍しくないでしょう。一時、鹿をハンティングする方に、プリオン病が発病したケースが報告され、BSEがヒトに感染したのと同様に、CWDがヒトに感染したのではないかと考えられる症例が報告されました。現状では、そういった症例も含めて、CWDがヒトに感染したとする証拠はありませんが、今後も十分な注意が必要でしょう。

動物	ヒト
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scrapie (sheep and goats)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Typical forms</li> <li>– Atypical or Nor98 scrapie</li> </ul> </li> <li>• Transmissible mink encephalopathy</li> <li>• Chronic wasting disease (cervids)</li> <li>• Bovine spongiform encephalopathy (BSE)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Classical BSE</li> <li>– Atypical BSE (H- and L-type)</li> <li>– BSE in goats</li> </ul> </li> <li>• Spongiform encephalopathies in exotic ungulates</li> <li>• Feline spongiform encephalopathy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 孤発性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)</li> </ul> </li> <li>• 獲得性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– クールー</li> <li>– 医原性CJD(特に硬膜移植後)</li> <li>– 変異型CJD(variant CJD)</li> </ul> </li> <li>• 遺伝性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– 家族性CJD</li> <li>– ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病</li> <li>– 致死的家族性不眠症</li> </ul> </li> </ul>

図 2. 動物とヒトのプリオン病

牛のプリオン病 BSE はヒトに感染を生じて変異型 CJD の発症原因となった。近年、シカのプリオン病 CWD が問題となっている。詳細は本文を参照。

ヒトのプリオン病に関しては、孤発性、獲得性、遺伝性と大きく3つに分けることが一般的です。孤発性は、明らかな感染や遺伝などの背景はなく発病するもので、CJDがその代表です。孤発性に対して、プリオン蛋白を規定する遺伝子に、何らかの変異が生じた結果、プリオン蛋白に異常が生じ発病するプリオン病を遺伝性といいます。遺伝性のなかには、孤発性と臨床的には区別がつかない遺伝性のCJDのほかに、認知症、小脳症状、パーキンソン病症状などをきたすゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病などが知られています。獲得性というのは、何らかの理由によって、プリオン病の患者や動物から、プリオン蛋白が感染した結果生じるものです。すでに述べたニューギニアのkuru（食人習慣によりプリオン病に感染した屍体の組織を食したことによる感染）が有名でしたが、現在では、もちろんそのような習慣はなくなっていますので、あらたな発病もないと言ってよいと思います。また、BSEからヒトに感染した変異型CJDについても述べました。我が国で問題となったものに、硬膜移植によるCJDがあります。これは、商品名がLyodura<sup>®</sup>という屍体から採取したヒトの硬膜を、脳外科の手術後に使用した結果生じたものです。プリオン病に感染していたヒトの硬膜を採取し、消毒法も十分できていなかったLyodura<sup>®</sup>が、別の患者に使用され、残存していた異常プリオン蛋白が、患者に感染した結果、CJDになったものと考えられ、多くの患者さんが出る結果となりました。1987年よりも前に作ら

れたLyodura<sup>®</sup>がリスクのある製品になりますが、病院に残っていた製品を使用された症例も否定はできません。現在でも、ときに発病する方がいます。また、獲得性プリオン病には、図2に示す以外に、表1に示すようないくつかの感染経路が知られています。どれも、医療行為に伴うものであり、現在では十分な注意が払われていますし、下垂体ホルモンなどはヒトから採取したものを使用することはありませんので(現在は人工的に合成している)、感染の心配はありません。ただ、輸血により発症した変異型CJDが知られており、そのため変異型CJDの多い英国に滞在した経歴があると、献血ができないことがあります(後述)。また、プリオン病が発病(臨床的に症状が出た時点)するよりも前に(その時点でも脳内に異常プリオン蛋白がないとはいえない)、何らかの理由で脳神経外科での手術を受けた場合、そこで使用された手術器具(脳組織に触れている)が、別の患者さんに使われると、その器具を介して感染しないと言い切れるかはわかりません。後で述べますが、プリオン蛋白がほかへ感染しないようにする(不活化)には、ウイルスや細菌を殺す方法では不十分であることがわかっているのです。したがって、そういったケースに関しては、慎重に経過を追跡する体制が、プリオン病のサーベイランス委員会にあります。

表1：医療行為によって発症した獲得性プリオン病

原因	症例数	発症国	潜伏期間
ヒト成長ホルモン	209	主にフランス、UK,USA	4-36年
硬膜	206	日本が半分以上、フランス、ドイツ、スペイン、UK、オーストラリア、カナダ、USA など	16ヶ月から23年
脳神経外科手術器具	4	UK,フランス	12から18ヶ月
脳深部電極	2	スイス	16から20ヶ月
角膜移植	2	USA,ドイツ	18ヶ月、30年
ヒトゴナドトロピン	4	オーストラリア	12-16年
赤血球輸血(白血球非除去)	3	UK (変異型CJD)	6.5から8.3年

## プリオン病の疫学

ここからは、ヒトのプリオン病に関してのお話になります。ヒトのプリオン病の有病率は、100万人に1人程度であり、世界中どこへ行ってもかわりはありません。すなわち、極めて稀な病気であることを、まず知っていただきたいと思います。その中で、約80%は孤発性CJDであります。

それ以外には、遺伝性が続き、獲得性（硬膜移植によるもの）は、ほとんど発病をみませんし、変異型CJDも、日本では過去に1人報告されただけです。したがって、孤発性CJDに関して十分な理解が必要になります。

## 孤発性CJDの臨床、診断

### 典型例

CJDの診断基準を図3に示します。臨床的に特徴的なこととして、進行性の認知症があげられます。認知症であれば進行するのではないかと考えられると思いますが、認知症の多数をしめるアルツハイマー病、レビー小体型認知症、脳血管性認知症と比較して、症状の進行が圧倒的に早いことが特徴です。

- 確実例 (definite)
  - 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出
- ほぼ確実例 (probable)
  - 進行性認知症
    - 次の4項目中2項目以上を満たす.
    - ミオクローヌス
    - 視覚または小脳症状
    - 錐体路または錐体外路徴候
    - 無動性無言
  - 脳波にて, 周期性同期生放電 (PSD) を認める
  - 脳波上 PSD がないが, 脳脊髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され, 臨床経過が 2 年未満の場合
- 疑い例 (possible)
  - 上記の B の 1 および 2 を満たすが, 脳波上 PSD がない場合で, 臨床経過が 2 年未満の場合

図 3. クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準

確実例は、脳組織によりプリオン病であることを確認しなければならない。したがって、臨床的に確実と診断をすることはできない。

初発症状としても、様々なものがありますが、CJDは原則として大脳皮質の病気ですから、大脳皮質の症状が目立ちます。また、視覚の症状を訴えることもしばしばみられます。たとえば、「手の色が違って見える」、「窓枠がゆがんで見える」、「窓が飛んでくる」といったものです。こうした症状のために、いわゆる神経症として治療が開始されていることもあります。一方、アルツハイマー病とされて、その治療薬が開始されていることも珍しくありません。しかし、症状

は急速に悪化していくので、きちんと診察を継続されている場合には、よく遭遇する認知症の疾患と、明らかに経過が違うという印象を持たれると思います。また、症状の進行が早いために、もちろん家族や医療サイドも戸惑いますが、患者さん自身も戸惑っていることを、診察時に感じる場合があります。

ミオクローヌスという不随意に生じる動きも特徴的です。これは、なんとなく眠くなってきたときなどに、身体が不意に「ピクッ」することを誰もが経験されていると思いますが、まさに、これと同じ動きです。患者さんの全身に、持続的に出現する時期があります。

それ以外には、病気の拡がりに応じて、運動麻痺、パーキンソン病でみられる症状、小脳の病変による身体のふらつきなども、様々な組み合わせで見られます。これらの症状は、数週間で急速に進行することが特徴的で、数ヶ月で寝たきりとなり、意志の疎通ができなくなる無動無言状態となり、最終的に、合併する感染症などで死亡します。

検査として役立つものは限られています。脳波では周期性同期性放電（PSD）という、脳全域において、規則的に出現する波が見られる所見があります（図4）。これは、発病してから死

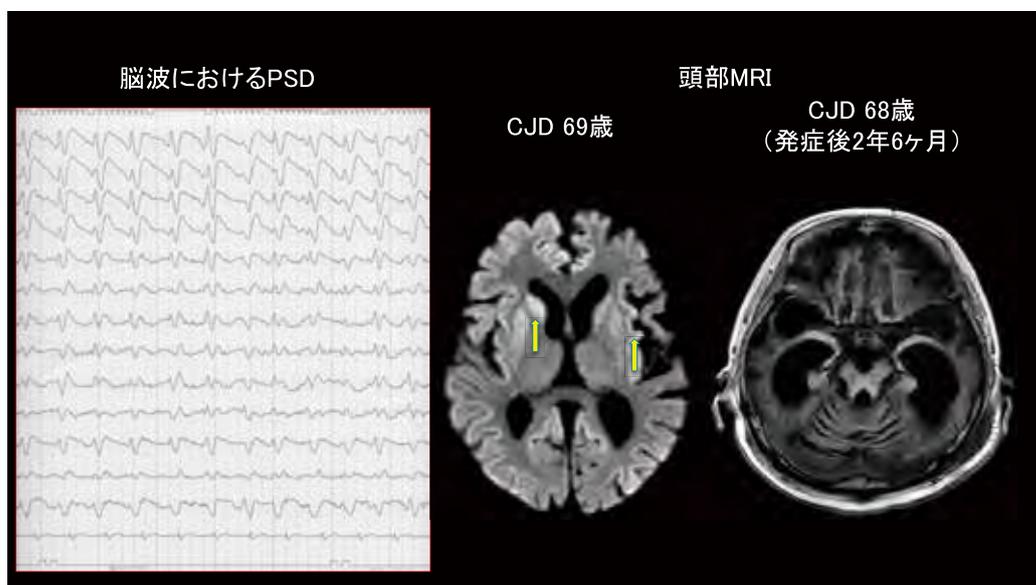


図4. CJD患者の脳波と頭部MRI

左は脳波における周期性同期性放電（PSD）。すべての誘導において、同じような波形が周期的にでているのがわかる。右の2例は頭部MRI所見。1例目（69歳）は比較的発病早期の頭部MRI拡散強調画像で、（↑）に示すような高信号病変がCJDに特徴的である。2例目は、発病して2年半が経過した段階の頭部MRIであるが、高度に萎縮していることがわかる。CJDはこのように高度の萎縮が短期間で進むことも、ほかの認知症を来す疾患とは異なる。また、典型例では無動無言になってから、急速に萎縮が進むために、頭部MRIや脳波が施行できず、頭部CTだけを施行していると、診断のきっかけとなりにくい。

亡するまで、いつでも見られるわけではないので、脳波を繰り返し施行することが重要です。この脳波異常は、CJDの診断基準のなかでも取り上げられている項目です（図3）。また、脳脊髄液検査（脳脊髄液は、脳を覆っている液であるので、脳に生じた変化が反映される）において、神経組織の破壊を示唆する14-3-3蛋白と、タウ蛋白の測定も重要です。さらに、脳脊髄液に出現している僅かな異常プリオン蛋白を検出するRT-QUIC法があります。この中で、14-3-3蛋白は診断基準（図3）にはいっていますが、ほかの検査も大変重要であります。検査をしていただける施設は最後にまとめます（タウ蛋白は保険収載）。また、診断基準には採用されていませんが、頭部MRIの拡散強調画像によって、大脳皮質や基底核を中心に高信号を認める場合も、CJDの診断を大きく示唆するものです（図4）。ただし、MRIの所見は、ほかの状態でも類似の画像を呈することもあり、画像を見慣れた先生や、神経放射線診断医の意見を聞くことが必要です。現段階では、通常の採血、検尿などは直接的な診断には役立ちません。

## 非典型例

一方、認知症が急速に進行しない症例が知られています。これらは、1年ほどかけてゆっくりと症状が悪くなるために、アルツハイマー病などと誤診される機会も多くなります。また、MRIや脳波などの検査も、典型例の所見を呈さないために、さらに診断が遅れることもあります。

CJDの研究が進んだことによって、ここに述べたような典型例と非典型例に関しての理解が深まってきました。プリオン蛋白もアミノ酸が並んだものからできています。その、129番目のアミノ酸は、ヒトにおいてメチオニンとバリンの2種類があることがわかっています。蛋白はアミノ酸が並んでできたものですが、その配列を決定しているものは遺伝子になります。遺伝子は父と母から受け継いだペアからなりますので、我々のプリオン蛋白の129番目（コドン129といいます）は、メチオニンが2つ、メチオニンとバリン、バリンが2つの3パターンの可能性があります。さらに、脳に沈着している異常プリオン蛋白の性状が、タイプ1とタイプ2という2つに分類されることがわかっています。よって、上記のコドン129のタイプと、プリオン蛋白の性状との組み合わせ、 $3 \times 2 = 6$ 通りの病型が考えられ、それによって臨床症状などが異なることがわかっています（図5）。日本人は、遺伝学的にコドン129は、メチオニン-メチオニンの組み合わせが90%を超えることから、図5において、MM1（メチオニン-メチオニンでタイプ1）かMM2（メチ

オニン-メチオニンでタイプ2) の患者さんが圧倒的に多いことになります。MM1は上記の典型例CJDであります。一方、MM2は非典型例であります。よって、私たちが行う診療においては、非典型例のCJDがあり得ることを常に意識しなければなりません。

遺伝子型 蛋白型	MM 1	MM 2	MV 1	MV 2	VV 1	VV 2
病型	典型的CJD	皮質型/視床型	典型的CJD	失調・認知症型	認知症型	失調・認知症型
進行速度	亜急性	緩徐	亜急性	緩徐	緩徐	亜急性
ミオクローヌス	+	-	+	+	-	+
脳波PSD	+	-	+	+/-	-	+/-
髄液14-3-3	+	+	+	-	+	+
神経病理	小空胞, シナプス型	大空胞, シナプス型・空胞周囲型	小空胞, シナプス型	シナプス型・ブラーク型	中空胞, シナプス型	小空胞, シナプス型・ブラーク型

図 5. 孤発性 CJD の代表的な分類

脳組織を用いた、ウエスタンブロット法により (Proteinase K 処置により異常プリオン蛋白を解析する) 2 種類のタイプに分類する。さらに、プリオン遺伝子コドン 129 番目の多型 (メチオニンかバリン) の組み合わせで病型分類を行う。MM1 は、プリオン蛋白のアミノ酸配列上、129 番目が、メチオニン-メチオニンの組み合わせで、かつ、異常プリオン蛋白がタイプ 1 であることを意味する。我が国では、典型例である MM1 が多いが、MM2 のようにゆっくり進行するタイプもあるので、注意が必要である。詳細は本文を参照のこと。(Parchi P et al. Ann Neurol. 1999 Aug;46(2):224-33. をもとに作成)

### プリオン病の感染性に関して

プリオンは感染するのと言われてれば、感染することは間違いありません。すでに述べたように、細菌やウイルスとは異なり、蛋白自体が感染します。感染症法においても、第5類感染症に分類されており、届け出の義務などがあります。また、kuru など、感染による発病が明らかなプリオン病もあることも述べました。しかし、一番大事な点は、感染性に関してハイリスクである臓器と、そうではないものがあるということです。感染性として、ハイリスクである臓器は、脳、脊髄、神経節、視神経、網膜といった中枢神経系組織と脳脊髄液 (中枢神経組織に触れているから) です。また、BSE 対策において、牛の回腸末端、変異型 CJD におけるリンパ節、扁桃などもハイリスク臓器とされています。一方、ほかの臓器はハイリスクではなく、通常の医療行

為において、プリオン病がヒトからヒトへ感染したとする確かな証拠はありません。そもそも、通常の医療行為で中枢神経系に触れることはないはずで、過去の統計でも医療関係者にCJDが多いとする報告はありません。もちろん医療関係者でもCJDを発症することはありますが、その頻度が医療関係者ではない集団となんら変わることはないのです。

したがって、CJDの患者に対する通常の医療行為やケアにおいては、標準予防策（スタンダード・プレコーション）で十分であり、個室などの特別な管理をする必要はありません。以下の表2にまとめました。通常の診療行為やケアで感染することはないことを理解してください。

表2. 日常の診療、ケアにおける感染性からみた注意点

診療やケアは通常の対応でよい

空気感染・飛沫感染・接触感染はしない

個室管理、陰圧ルームなどは不要、患者と普通に接触できる

標準予防策で十分である

通常の医療ででてくる物品、尿、便のついたもの

通常の対応として、一般患者の医療廃棄物と同じ

診察器具

特に、侵襲性あるものは専用とするか、廃棄できるもの

痛覚を調べるときは、爪楊枝を使うなど

血液、髄液

感染性廃棄物として焼却

内視鏡、歯科治療、眼科治療

ガイドライン参照（参考資料の項を参照）実臨床で、施行される機会は稀である

中枢神経系組織に触れたもの（血液、髄液検査を含む）

感染性廃棄物として焼却

手術器具をほかの患者に使用しない

一方、中枢神経系組織や脳脊髄液に関しては、注意をはらう必要があります。また、血液なども変異型CJDが輸血を介して感染したと考慮される事例が報告されていることから注意が必要です（日本において、献血ができない条件として、英国に1980年（昭和55年）から1996年（平成8年）までに通算1カ月（31日）以上の滞在歴、あるいは、英国に1997年（平成9年）から2004年（平成16年）までに通算6カ月以上の滞在歴がある場合。英国ではBSEを介して変異型CJDが多数発症したことによる対策です）。

プリオンは完全に感染性を消失させるには、焼却以外は方法がありません。ただ、たとえば、髄液などで床などが汚染した場合は、3-5%次亜塩素酸ナトリウム（漂白剤）2時間で感染性はほぼ消失します（尿や汗などに対しては、ほかの患者と同じ対応でかまいません）。

### プリオン病の病理解剖の重要性

診断基準（図3）にもあるように、脳組織を用いた診断を行わないと、確定診断にはなりません。したがって、確定診断を行うためにも、病理解剖（脳を含む）は重要です。しかし、我が国では、プリオン病の病理解剖率は極めて低値であり、日本全体でも年間20例以下といった状況です。しかし、これでは確定診断もできないまま、患者さんが死亡していることとなります。病理解剖が行われない理由には、日本全体で病理解剖の数が低下していることもありますが、それ以上に、病理解剖を担当する医療サイドが、感染性を懸念して、あるいは、感染対策ができないという理由で解剖が施行されていない現実もあります。本来そういったことが続くことに問題があるかと思いますが、いずれにしても、各地域にはプリオン病の病理解剖が対応できる施設や医師がいます。たとえば、埼玉県であれば、群馬県にある公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院で病理解剖を行うことができます（私が行わせていただいております）。実際、関東から多くの症例が送られており、過去10年ほどで約60例の病理解剖例を蓄積してきました。

病理解剖を行うことは、典型例の確定診断だけでなく、非典型例の確定などの目的もあります。また、臨床的にプリオン病と診断されながら、プリオン病ではなかった症例、逆に、生前にプリオン病とは思われず、病理解剖を行って始めてプリオン病と診断された症例もあります。特に、前者のような症例を確認することは大変重要であると思います。臨床的に一旦プリオン病と診断

してしまえば、治療法がないことから、様々な治療やケアが控えられるかもしれません。しかし、もし治療可能な神経疾患をプリオン病としてしまっていたら、それは大変なことです。したがって、病理解剖によって、診断を確かなものとして、医療レベルの向上にも努める必要があるのです。病理解剖の方法に関して、詳細は述べませんが、簡潔なマニュアル(図6) が準備されています(ダウンロードできるサイトを本稿の最後にまとめて掲載してあります)。

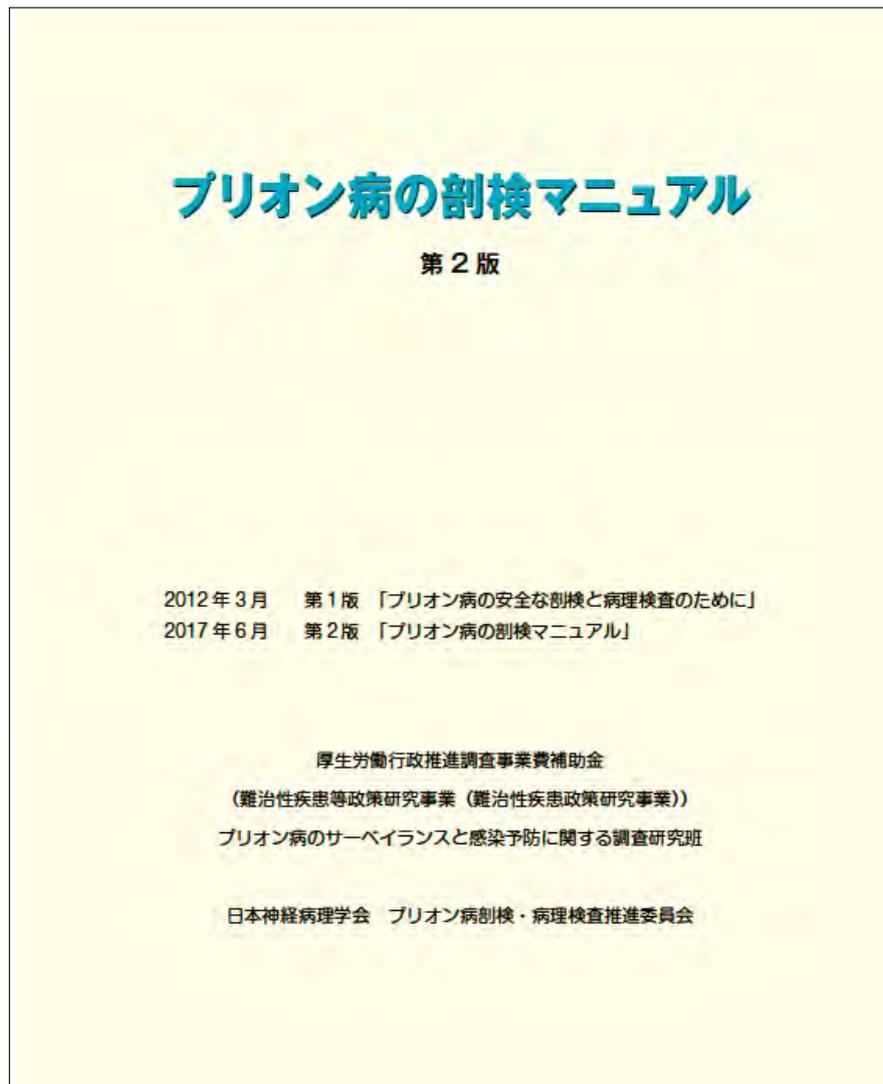


図6. プリオン病の病理解剖のためのマニュアルの表紙

参考資料に示した通り、無料でダウンロードができる。プリオン病の理解にも役立つ内容となっている。

### 患者と患者家族への対応

臨床・診断の項で記載した内容と重なる部分もありますが、重要なところですので、あらためてまとめたいと思います(表3)。やはり、診断が遅れやすい疾患かと思います。比較的急速に

進行する認知症をみたときには、かならずCJDを念頭においておくとよいと考えます。認知症に関わる医療関係者は、「認知症」という言葉は病名ではないこと（あくまでも患者さんの状態であって、発熱や腹痛と言っているのと変わりはありません）、認知症という状態を起こしている疾患（病気）は何かを理解しようとするのが重要です。また、認知症を起こす疾患が、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、脳血管性認知症の3つぐらいしかないと考えている方がおられますが、プリオン病を含め、多くの病気が認知症の原因となることを認識しなければなりません。

CJDの患者は進行が早いので、日々対応策を変更していかなければなりません。また、CJDに特有のミオクローヌスに対しても、ちょっとした刺激が、誘発する原因になりますので、突然声をかけたりなどしないように、静かな環境でケアをすることが重要です。それ以外には、どのような疾患にも共通することが多々あります。多くの内容を含みますが、Creutzfeldt-Jakob disease foundationのサイトは大変役に立ちますし、ここでも参考にさせていただきました。

表3. 患者への基本的な必要な対応

臨床診断が遅れやすい

うつ病、神経症、アルツハイマー病などとされ、症状がどんどん悪化して、医療機関を転々とする

日々の対応を検討

進行が早い

ミオクローヌス

ちょっとした刺激で誘発される

静かな環境、音をたてない

感覚過敏

触れるなどで過剰反応

発熱

感染ではなく、中枢神経障害による場合がある

嚥下障害、栄養

胃瘻が造設される機会は少なく、経鼻胃管で対応できる

排尿、排便障害

ADL維持の支援内容の確認

無動無言状態では限られることも伝える

## 終末期の医療

現在の医学では、必ず死に至るCJDであります。ほかの病気と異なり、馴染みがない上に、特に症状の進行が早いことから、終末期の対応が難しいと感じています。嚥下障害が出現したときには、進行性の疾患であることから、また胃瘻を造設することになれば、観血的な処置が必要になることなどから、CJDの場合は、経鼻胃管で対応することが一般的です。また、進行期には無動無言状態になることから、十分に対応可能です。同様に、呼吸障害も出現しますが、現代の医学では回復はできないことから、人工呼吸器を装着する機会はほとんどないと考えられます。私が米国の施設にいたときには、CJDを発症した方が、早期にすべての医療を行わないことにサインをされ、短期間で死亡、病理解剖を行った経験もあります。ただし、我が国ではそこまで決断をされる方は少ないと思います。むしろ、症状の進行が早いために、患者本人と治療方法の決定をする機会を持つことは難しい疾患です。したがって、家族と相談をして、治療方針を決定することになります。ほかの難病でもそうでしょうが、とにかく病気の名前すら知られていないような病気です。まずは、医療関係者がよくこの病気に関して勉強をして、家族の質問に対応できるようにしないとイケません。私自身がよく経験することとして、家族の方が、「患者さんから病気がうつるのではないか」といったことを心配されるケースが多々あります。自分たちへの感染を心配することは当然の反応でしょう。家族内に発症が多いとする報告はなく（遺伝性のプリオン病では家族内発症を生じますが、これは遺伝子異常によるものです）、通常のケアで感染することはありません。何度でも、家族の質問や疑問に対応することが重要です。そういった説明も、医師だけでなく、すべての医療スタッフが共有して行えばよいことです。

遺伝子異常で生じるプリオン病は、常染色体優先遺伝です。多くの遺伝子変異が知られ、その変異によって、臨床的な症状も、孤発性のCJDと同様である場合もあれば、脊髄小脳変性症と似た症状を認めることもあります。また、遺伝子異常を持っているときに、必ず発病する場合と、そうでない場合もあります。したがって、遺伝相談などを含めて、様々な対応が必要になりますが、仮に目の前の患者が遺伝性のプリオン病とわかっても、すぐに他の医療機関へまかせてしまうようなことのないようにしてください。専門施設と連携をとることは重要ですが、急速に進行するプリオン病患者は、どこへでも通院できるわけではありませんし、いずれは症状が進行して、患者が居住する地域の医療機関や施設でのケアが必要になります。実際、専門医療機関の受診を

待っている間にも（予約がすぐにはいかないなど）、症状は悪化します。したがって、最初に関わった医療関係者が、最後まで関わるという気持ちが大事であると考えています。

## まとめ

プリオン病は稀な疾患ではありますが、難病中の難病です。残念ながら、現在の医学では、一旦発病すると助けることはできません。確定診断のためには、病理解剖によって、脳組織を検索する必要性があることも、本症の特殊性かもしれません。医療関係者も含めて、本症における「感染性」に対する間違った理解がされていることは多いと思います。そのため、患者や家族が不利益を受けている場面もしばしば経験しますが、それは避けなければならないと考えます。そのためにも、医療従事者がプリオン病をしっかりと理解をして、患者や家族に向きあうことが重要ではないでしょうか。プリオン病の発病機序に関する理解は基礎研究者により、急速に発展しています。最近では、アルツハイマー病やレビー小体型認知症、パーキンソン病なども、プリオンと類似のメカニズムで脳内の異常蛋白が広がっていくという考えが主流になっています。すなわち、プリオン病の克服は、ほかの疾患の克服へもつながるかもしれません。最後に、多職種の間が重視される時代になりましたが、プリオン病の患者に対しても重要なことです。しかし、多職種間の連絡がないまま（電子カルテだけのやりとりなど）、患者や患者家族とだけ、それぞれの職種が関わるために、かえって混乱を招いていることがあります。我々もよく勉強をして、職種間の連絡を密にしながら、患者や家族と関わる必要があると思います。

## 参考資料、ホームページなど

- プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班ホームページ
  - 我が国における、プリオン病のサーベイランス（患者調査、実態把握など）を行っている研究班のホームページ。疫学的な情報などが含まれている。また、このホームページから、プリオン病の診断に欠かせない、遺伝子検査や脳脊髄液検査のために必要な書類も手にいれられるが最新の情報を以下のサイトで確認すること。また、プリオン病は発症してから死亡するまでに自然歴を調査することが重要であるが、それに関する案内・資料もでている。

- 遺伝子検査に関しては、東北大学  
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html> で手続きを確認すること。
- 脳脊髄液検査に関しては、長崎大学 <http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/prion-cjd/prion/> で手続きを確認すること。
- プリオン病と診断をされた家族向けの資料
  - [http://prion.umin.jp/file/prion\\_patient.pdf](http://prion.umin.jp/file/prion_patient.pdf) から無料でダウンロードができる。本稿の最後にも添付した。診療・ケアに役立つように簡潔な記載にしてある。
- プリオン病の病理解剖のマニュアル
  - [http://prion.umin.jp/file/prion\\_autopsy\\_manual.pdf](http://prion.umin.jp/file/prion_autopsy_manual.pdf) から無料でダウンロードできる。病理解剖を行わない場合でも、プリオン病に関するまとめなども書かれている。とくに、解剖によって、感染性の高い中枢神経系組織を取り出した後の、ご遺体の扱い方なども書かれている。
- 書籍：プリオン病と遅発性ウイルス感染症。金原出版。
  - 研究班によって出版されたもので、網羅的に記載がされている。本稿でも参照させていただいた。
- プリオン病診療ガイドライン2017
  - [http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_2017.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2017.pdf) から無料でダウンロードできる。研究班によって作成され、信頼できる内容が記載されている。(2019年3月2日現在、2020年版の暫定版が掲載されている)
- プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版)
  - [http://prion.umin.jp/guideline/cjd\\_2008all.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2008all.pdf) から無料でダウンロードできる。歯科治療など、日常の診療で役立つ内容も多い。今後、改定が予定されている。
- 全国プリオン病患者・家族会
  - <http://nanbyo.jp/sapo/prion/>
  - Creutzfeldt-Jakob disease foundation
  - <https://cjd.foundation.org> 英語ではあるが、患者家族への対応など役に立つ情報が多い。本稿でも参考にさせていただいた部分が多い。

**プリオン病に関する連絡先（埼玉県）**

- プリオン病の臨床診断などの相談、入院施設の相談（埼玉県）
  - 独立行政法人 国立病院機構 東埼玉病院 神経内科 048-768-1161
  - 埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 042-984-4359
- プリオン病の病理解剖に関する問い合わせ
  - 公益財団法人脳血管研究所 美原記念病院 脳神経内科 0270-24-3355

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策  
研究事業（難治性疾患政策研究事業））プリオン病のサ  
ーベイランスと感染予防に関する調査研究班

日本神経病理学会プリオン病剖検・病理検査推進委員会

国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL：042-341-2712（ダイヤルイン 3131）

FAX：042-346-3576

Eメール：[prion-ncnp@ncnp.go.jp](mailto:prion-ncnp@ncnp.go.jp)

【作成担当：埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・

脳卒中内科 高尾昌樹】



ヒトの脳には、プリオンタンパク質というタンパク質があります。その機能はまだよくわかっていません。しかし、このプリオンタンパク質が、異常型になると脳内に沈着するなどして、様々な脳の機能が障害されます。それをプリオン病と呼びます。プリオン病はウシやヒツジにもみられますが、ヒトのプリオン病にはいくつもの種類があります。その中でもクロイツフェルト・ヤコブ病が最も多いタイプで、一部は遺伝性ですが、多くは孤発性といって遺伝性でなく異常プリオンタンパク質の由来は不明です。

プリオン病の治療法はまだ確立されていません。一旦発症すると、確実に進行してしまいう病気です。世界中の研究者により、その克服にむけた研究がされています。

## 感染性について

プリオン病は、感染する病気であるとの認識から、必要な治療や検査がされなかつたり、入院が拒否されたりすることがあります。しかし、インフルエンザのように、咳やくしゃみで感染することはありません。また、HIV のように性行為などでも感染することはありません。通常の医療、介護をうけることができます。

## 治療について

現在、プリオン病に有効でかつ根本的な治療法はありません。世界各地で、この難病の根本的な治療法の開発にむけて、研究がすすめられています。

## 症状について

最初は認知症やうつ病のような症状、視覚の異常（ものがゆがんでみえるなど）といった症状ではじまり、比較的早く悪化します。多くは数ヶ月で意志の疎通が困難となり、最終的に寝たきりとなります。病気のタイプや治療方法の選択（食事が自力で、できなくなるとときに、鼻の管から栄養を注入する、あるいは呼吸状態が悪くなつたときに人工呼吸器を使用する）に

もよりますが、多くは数ヶ月から1年位で亡くなられます。

## 診断について

典型的な症状を認めた場合、頭部のMRI検査（磁気を利用する頭の画像検査）、脳波検査（脳の電気活動を表面から記録）、脳脊髄液検査（脳の表面を覆っている液の検査）、プリオン遺伝子の検査などを行います。しかし、現在の医学では、プリオン病の確定診断をするためには、脳を採取して顕微鏡で観察したり、病気の原因として沈着している異常なプリオンタンパク質を検出したりする以外にありません。脳の一部を手術で採取し検討することもありますが、通常は行われません。したがって、患者さんが亡くなられた後に、病理解剖によって確定診断をすることが大切なのです。

## 病理解剖を考えられている方へ

最愛のご家族がこの難病と闘っている中で、亡くなられた後の病理解剖を考えていただくことは、大変つらいことかと思いますが、しかし、病理解剖を行うことには、多くの意義があります。

## 確定診断を得ることができます。

本当にプリオン病だったのか、ほかの病気ではなかったのかの確定です。また、我が国に多い、硬膜移植後のプリオン病（かつて脳外科の手術時に、死体から採取された硬膜を使い、それが原因で何年もたつてから発症したプリオン病）では、解剖による診断があると、国からの補償がスムーズになされます。

## 将来の医学研究に役立てることができます。

プリオン病を克服するための研究には、病理解剖で得られた脳を含む、様々な組織が必要です。きちんと決められたルールに従って、適切に保存された組織が、多くの研究者に提供されます。この病気が克服されれば、次世代の人類にとって、大きな福音となります。

もしご家族が病理解剖を希望されているにも関わらず、担当医から、病理解剖が難しいと説明があった場合は、

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」研究代表者 水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）へご連絡ください [prion-ncnp@ncnp.go.jp、電話 042-341-2712 (ダイヤルイン 3131)]。担当医と相談し、病理解剖が可能な施設を探してお手伝いをいたします。

## 筋萎縮性側索硬化症

自治医科大学附属さいたま医療センター

脳神経内科 診療科長

崎山 快夫

### 筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis; ALS) とはどんな病気か？

筋萎縮性側索硬化症はどのような病気であろうか？患者さんに告知したときにいつも問われる問いである。

いつも私は「運動ニューロンが障害される病気です」とお話しするが、患者さんの疑問は尽きない。「凄く稀な病気なんでしょう？」と怪訝な表情をされることが多い。

少しでもイメージを持って頂こうと、続けて「日本では1年で10万人あたり1.1～2.5人発症し、有病率は10万人あたり7～11人、つまり埼玉県には500～800人くらいの患者さんがいる計算になります。決して少ない病気ではありません。」と説明し、次いで、「ALSになった有名人として、大リーガーのルー・ゲーリッグとか、物理学者のステイブン・ホーキングとか、徳州会の徳田虎雄さんとか、クイズダービーに出ていたフランス文学者の篠沢秀夫さんとか」とたたみかけ、そこで「ああ、あの人もなった病気なのか。」と思ってくださると疾患のイメージが湧いてきたらと思って「詳しくは追々お話ししますね。」と言って外来で少しずつお話していくことになる。

### 疾患理解の基礎について

脳などの神経組織は電氣的興奮をする神経細胞とこれを支えるグリア細胞から構成されている。神経細胞は神経細胞体とその突起である軸索や樹状突起、軸索を囲む髄鞘でできており、これらを総称してニューロンと呼んでいる。ニューロンの中でも筋肉を収縮・弛緩させる働きを有するものを運動ニューロンと呼ぶ。運動ニューロンは神経筋接合部で筋線維と接合しており、これらを合わせて神経筋単位 (Neuromuscular Unit: NMU) と呼んでいる (図1)<sup>(1)</sup>。

運動ニューロンは古典的な分類では上位運動ニューロンと下位運動ニューロンがある。上位運動ニューロンは大脳半球の運動野というところに細胞体があり、舌を担当する運動ニューロン

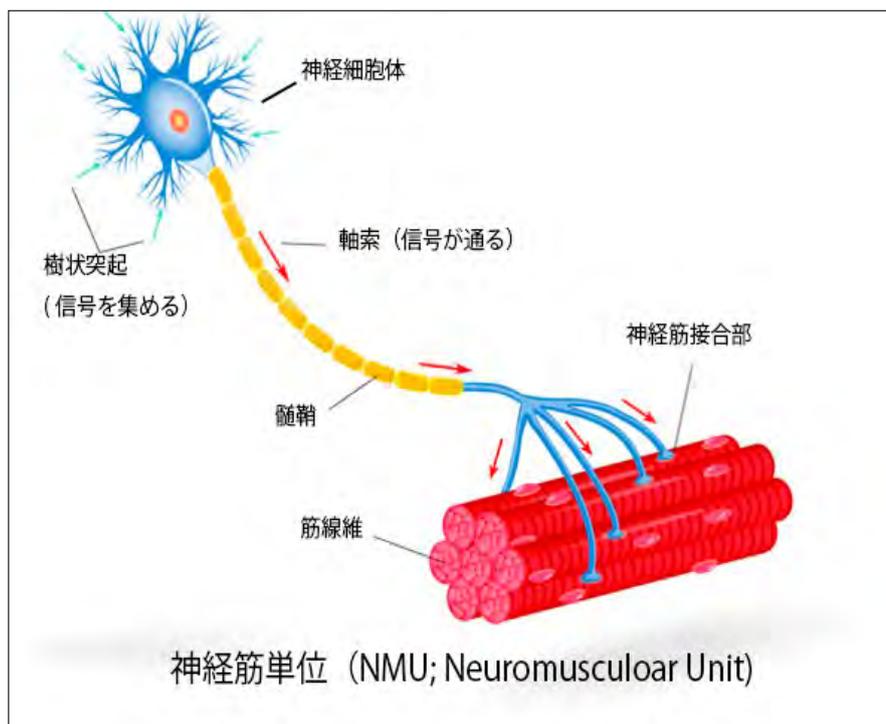


図1. 神経筋単位

下位運動ニューロンは神経筋接合部で筋線維と接合しており、これらを合わせて神経筋単位 (Neuromuscular Unit: NMU) と呼んでいる

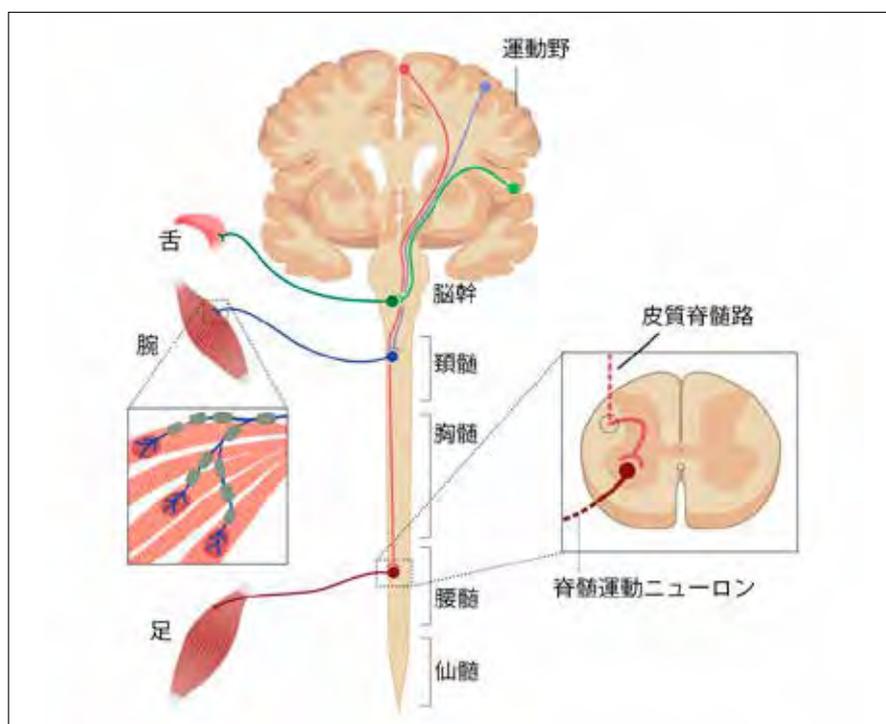


図2. 上位運動ニューロンと下位運動ニューロン

上位運動ニューロンは運動野に神経細胞体があり、脳幹や脊髄で下位運動ニューロンとつながっている。下位運動ニューロンは脳幹や脊髄前角に神経細胞体があり、支配する筋肉と神経筋接合部でつながっている。

は脳幹の舌下神経核、頸部以下の筋肉は脊髄前角で下位運動ニューロンに接続している(図2)<sup>(2)</sup>(近年はもっと複雑な機構があることが分かってきているがここでは簡単な説明に留める)。おおまかに説明すると、下位運動ニューロンはとにかく力を入れる方向に働き、上位運動ニューロンは下位運動ニューロンをコントロールする働きがある。下位運動ニューロンが障害されると筋肉に力が入らなくなり長期間続くと筋萎縮を来す。上位運動ニューロンが障害されると痙性といって筋肉がつっぱるという症状が出る。

### 運動ニューロン疾患とは？

先ほど説明した運動ニューロンが、変性によって障害される病気の総称である。筋萎縮性側索硬化症は、上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの両方が障害される病気である。下位運動ニューロンのみが障害される病気としては球脊髄性筋萎縮症 (SBMA; supinal and bulbar muscular atrophy) と脊髄性筋萎縮症 (SMA; spinal muscular atrophy) がある。昔は治療法が無いからといって神経内科にかかっていない患者さんもいらっしゃるかと思いますが、最近ではどちらの疾患も治療薬が出ているのでこれらの病名のついている患者様がいらっしゃったら大学病院に紹介していただきたい。また、上位運動ニューロンが障害される病気として、原発性側索硬化症と痙性対麻痺がある。成人の運動ニューロン疾患で最も頻度が高いのがALSである。これらの他の運動ニューロン疾患と鑑別していくことは重要だが、日常生活では脳梗塞や頸椎症性脊髄症など一般的な中枢神経疾患の合併によって症状が修飾されている場合に診断が難しくなることが多い。

### ALSの分類

ALSでは、特定の場所にある運動ニューロンが障害され、そこから障害の範囲が広がることが多い。患者さんによっては左右差がみられることもある。障害の強い部位によって分類されている。

球麻痺型は舌や咽喉頭の筋肉から障害されるタイプで、飲み込みが悪くなったり話しにくくなったりすることが特徴である。

上肢型は、上肢の筋力低下・筋萎縮が先行し、下肢は痙縮(つっぱること)を示すことが多い。

字が書きにくい、箸がうまく使えない、腕が上げにくいといった症状で発症、進行していく。

下肢型は、下肢の筋力低下・筋萎縮が先行する。初期は末梢神経炎と診断されていることもある。スリッパが脱げ易い、こむら返りが多いなどの症状から始まり階段が上りにくい、歩きにくいと進行していく。

その他手足の筋力低下よりも呼吸困難が先に現れる呼吸筋麻痺型や、手足のつっぱりから始まる上位運動ニューロン先行（原発性側索硬化症）型、認知症が目立つ型など様々な亜型がある。

### ALSの病理

ALSの患者さんの身体、神経系にはどのような変化が起こっているか？具体的に教えてくれるのは病理所見である。ALSの患者さんの身体に生じる変化について具体的に述べたい。

ALSの患者さんで共通してみられるのは、病名のとおり筋萎縮である。主要な呼吸筋である横隔膜を例に取ってみると、筋肉は萎縮し、組織切片を作って顕微鏡で観察すると群集萎縮と呼ばれる神経原性変化（神経が障害されることで筋肉に生じる変化）を来している（図3左）。

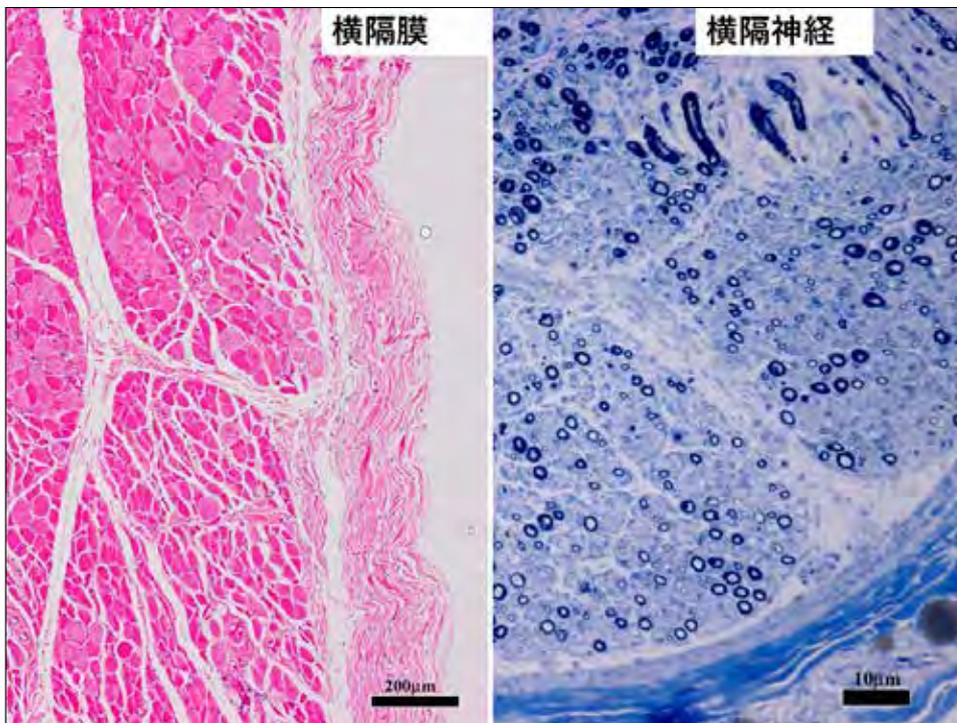


図3. ALSの病理（筋・末梢神経）

- 左： 筋肉の一つである横隔膜は、神経原性変化の一つである群集萎縮が見られる。
- 右： 横隔神経は運動神経の脱落により大径有髄線維が減少している。

次いで、末梢神経を観察すると、大径有髄線維という運動ニューロン由来の軸索が減少していることが分かる（図3右）。これらは下位運動ニューロンの脱落を示す間接的な所見である。

運動ニューロンの変性は肉眼的には脊髄・神経根に観察される。通常ホルマリン固定をした神経根は白色調であり、ALSの患者さんでも後根は白色調であるが、運動ニューロン由来の軸索で構成される前根は赤色調を帯び、萎縮していることが分かる（図4左）。

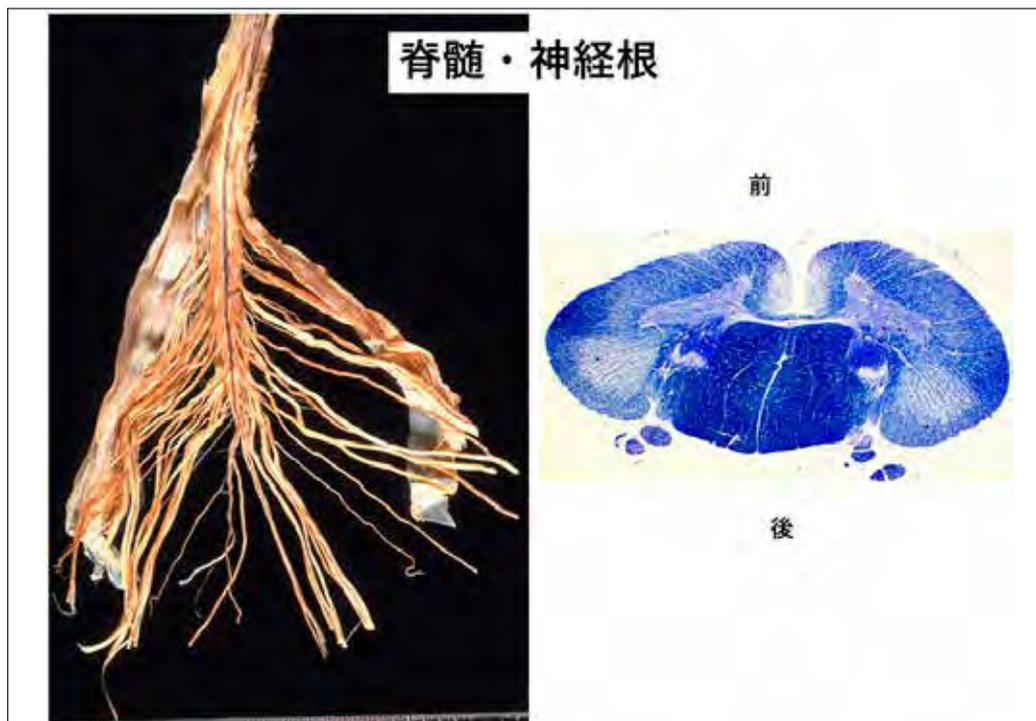


図 4. ALS の病理（脊髄）

左：ホルマリン固定後の腰仙髄・馬尾神経根の写真である。前根（運動神経）は萎縮し、赤色調を帯びている。後根（感覚神経）は白色調を保っている。

右：脊髄の断面の髄鞘染色標本である。側索が淡明化（淡く、薄くなっていること）をみとめる。前角の神経細胞が減少している。

脊髄の断面を髄鞘染色という特殊な染色をして観察すると、脊髄の側面にある側索と呼ばれる部分の染まりが薄くなっているのがわかる（図4右）。これは”側索硬化症“という言葉の語源にもなっている。側索には皮質脊髄路という上位運動ニューロンの軸索が走行しており、運動ニューロンが減少した結果軸索も減少し、それに伴い髄鞘も減り、薄くなっているのである。また、前角という運動ニューロンの細胞体が存在するはずの場所にも、神経細胞が減少していることがわかる。

延髄の断面を観察すると、舌下神経核の細胞が脱落しており、舌萎縮の原因であることがわかる（図5右下）。

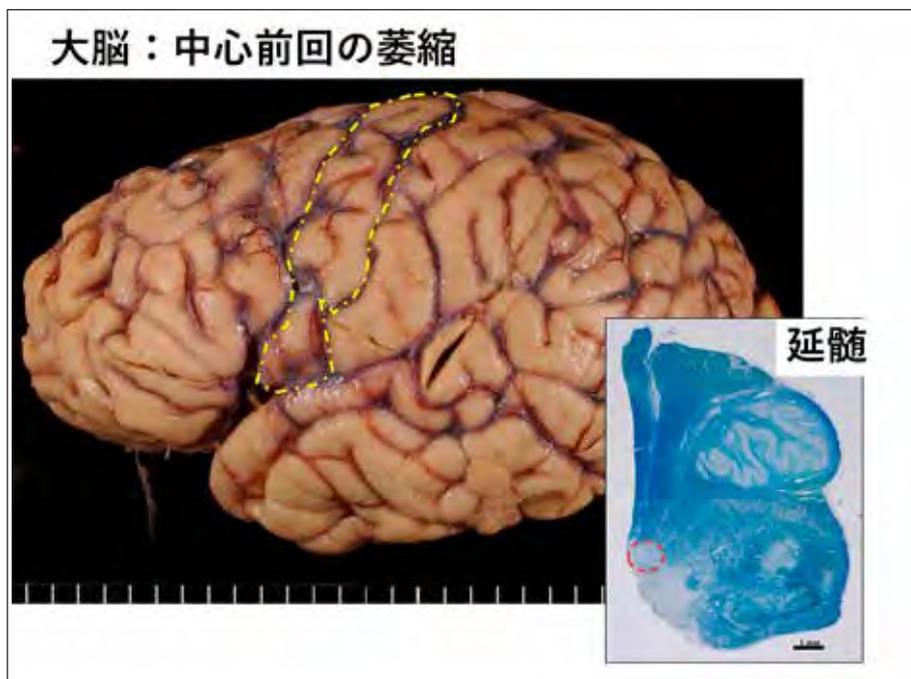


図 5. ALS の病理 (脳)

大脳を表面から観察すると中心前回 (黄色枠) の萎縮が認められる。  
右下窓：延髄の断面を観察すると、舌下神経核の細胞が脱落を認める。

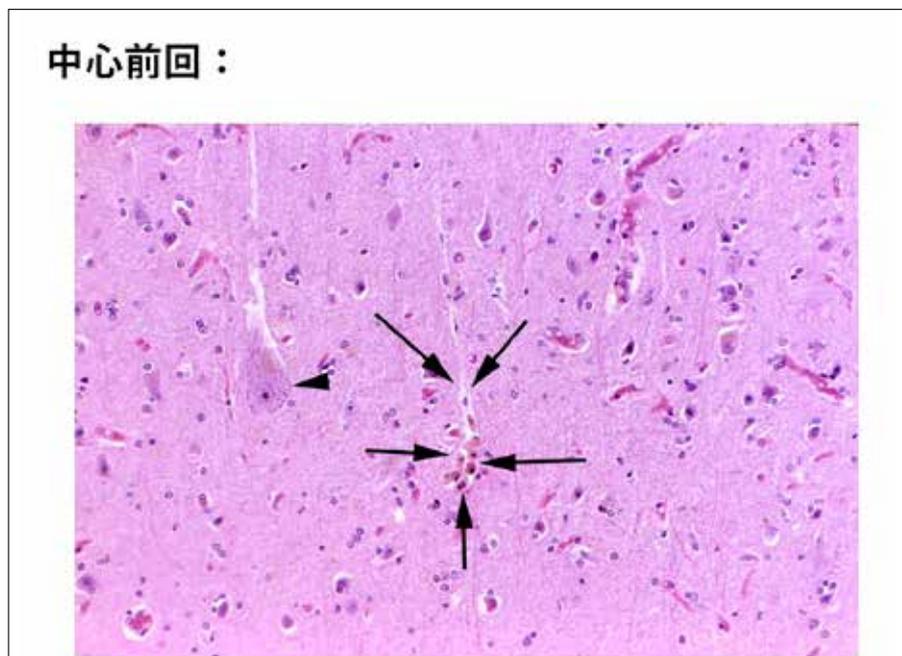


図 6. ALS の病理 (組織標本)

中心前回の組織標本では、Betz 巨細胞がマクロファージに貪食されている像が観察される。

大脳を表面から観察すると、中心前回という上位運動ニューロンの細胞体が存在している場所が萎縮していることがわかる（図5）。中心前回は標本にして顕微鏡で組織を観察すると、Betz巨細胞という運動ニューロンの細胞体がマクロファージに貪食されている像が観察される（図6）。

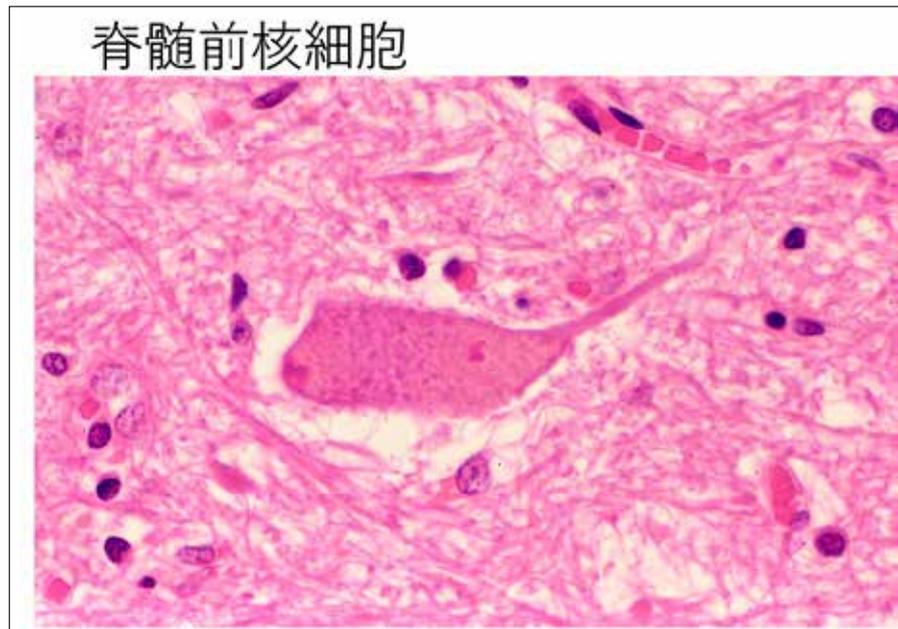


図 7. ALS の病理（ブニナ小体）  
HE 染色標本である。脊髓前角細胞にブニナ小体を認める。

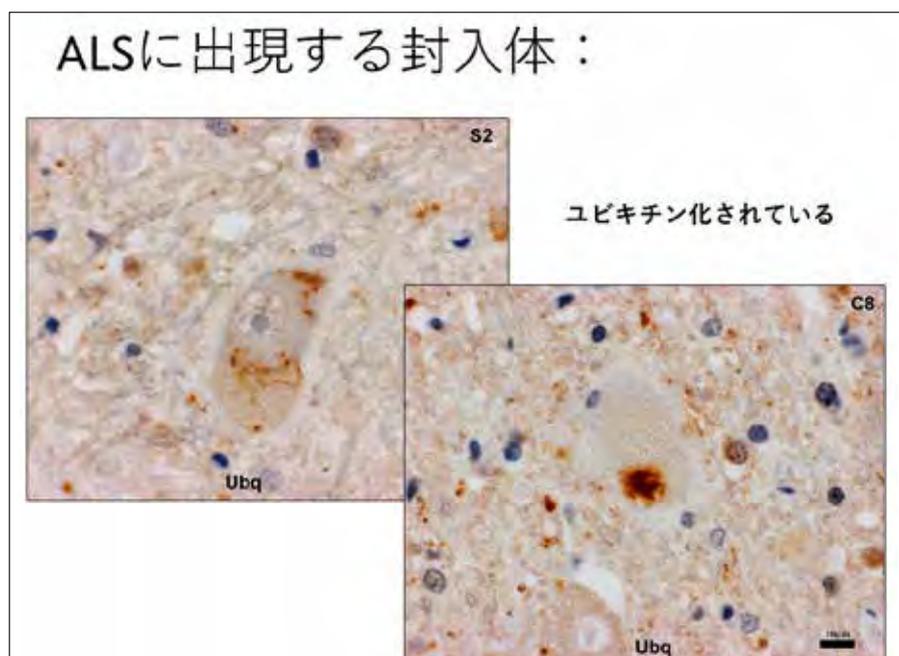


図 8. ALS の病理（ユビキチン化封入体）  
神経細胞の中に抗ユビキチン抗体で染色される封入体がみとめられる。

その他、ALSに共通する病理変化として、独特の封入体と呼ばれる構造物が観察される。一つはブニナ小体と呼ばれる封入体（図7）で、その本体はまだよく分かっていない。その他ユビキチン化された封入体が神経細胞の中にみとめられる（図8）。

## ALSの診断

患者さんがALSを疑われたときには、神経内科医に診断してもらうことになる。ALSには診断基準があって、国際的にはAwaji提言を取り入れたEl Escorial診断基準というものが用いられている。簡単に説明すると広い範囲の上位・下位運動ニューロンの障害があって、他の疾患でないもの、ということになる。間違えやすい疾患として、その他の神経変性疾患、頸椎症、末梢神経障害、重症筋無力症などがある。これらの疾患を鑑別するためにMRIや脳脊髄液検査、筋電図検査などを実施する。脳外科や耳鼻科、整形外科を經由して、それから神経内科を受診されることが多い。

ALSは早期診断をすることで治療の効果が望めたり、療養生活の計画を立てる時間が得られるが、その一方で症状が初発部位から広がらなければ診断基準を満たさないため、診断が遅れることも多く、患者さんが診断を受けることのショックなどを考慮して診断を躊躇してしまうこともある。これは神経内科医が抱えるジレンマでもある。

## ALSの告知

ALSと診断した患者さんには告知をするわけだが、未だにこれが正解という統一した指針は無く、現場の医師・医療関係者で工夫して実施されている。個人的に気をつけていることとしては、診断をつけたらあまり間を空けずにできるだけ家族の同席の下で話すようにしている。球麻痺型の場合は胃瘻とQOLが直結するため、早めに話をするようにしているが、それ以外の場合は胃瘻・人工呼吸器の話はすぐに決断を迫るようなことはせず少しずつ話をするようにしている。胃瘻・人工呼吸器の決断を急がせると患者さんを精神的に追い詰めてしまう場合もあるからである。その一方で、受診の遅れにより、来院時にすでに人工呼吸器が必要な患者さんに遭遇することもあり、その場合は頭を悩ませることになる。

最近は医療の発達により医師から確認することが多くなりすぎてしまい、患者さんの気持ちに

寄り添うことが難しくなっていることもあり、多職種の間と関与をお願いしたいと思っている。

## ALSの病因

ALSの患者さんに診断を告げると、患者様から「この病気は遺伝しますか?」ということ聞かれることが多い。家族性ALSの原因遺伝子は多数（30以上）見つかっているが、家族性のALSは全体の5%程度に過ぎず、大半は孤発性（家族内に発症者がいないこと）である<sup>3)</sup>。日本では*SOD1* 遺伝子 (Superoxide Dismutase: 細胞内に発生した活性酸素を除去する酵素) の変異が約20%、*FUS/TLS* 遺伝子 (Fused in sarcoma/translated in liposarcoma: もともと癌遺伝子として同定されていた) の変異が約5~10%とされている。*TARDBP* (TAR DNA-binding protein of 49Da; TDP43) の変異は孤発例の病態のとの関連で重視されており、その一方で欧米では多い*C9orf72* の変異の報告は無い（アジアでは台湾以外は少ない）。

孤発性ALSの原因については、多数の仮説が提唱されている。その一つとしてユビキチンという物質が注目されている。ALS, FTD(前頭側頭葉型認知症)の一種であるFTLD-Uという疾患はユビキチン化された封入体が出現するという共通点がある。ユビキチン-プロテアソーム系という機構が細胞内になり、ユビキチンは、蛋白が細胞内の小胞体で作られる際、きちんとした「三次元構造の折り畳み」がなされなかった不良品蛋白を処理するための機構である、といわれている。これらの疾患でユビキチン化蛋白の蓄積がみられることは小胞体の蛋白合成系が上手く働いていないことを示唆している。ユビキチン化の本体が何であるかが問題になっている。

ALSの病因の有力な仮説として、興奮性細胞死仮説とRNA調節機構異常仮説がある。これは、グルタミン酸受容体の中のAMPA受容体サブタイプにカルシウムイオンの異常な流入が起り細胞を痛めてしまうという仮説である。ADAR2 (adenosine deaminase acting on RNA 2) というRNA編集酵素の活性が低下し、未編集のGluR2が増えカルシウムイオンの異常な流入が起りやすくなると言われている。この仮説に基づくと考えられる薬剤にリルゾールがあり、現在治験になっているペランパネルという薬がある。

## ALSの治療

ALSを根本的に治す方法はまだ見つからないが、予後改善する薬剤として、リルゾール、

エダラボンが保険収載されている。リルゾールは、グルタミン酸の神経毒性を抑え、ALS患者の生存期間や人工呼吸器装着までの期間を3ヶ月延長させることが分かっているものの、症状の改善・回復効果はない。副作用としては下痢、便秘、肝障害などがある。エダラボンは、フリーラジカルスカベンジャー（活性酸素などから発生するフリーラジカルを除去）であり、脳梗塞の脳保護薬として当初は開発された。1日1回の点滴を初回は入院で14日間連続投与、以後は14日間休薬と10日間投与/14日間のクールを交互に続けるという薬である。軽症例の進行抑制効果があり、日本で最初に承認され、米国、カナダに広がっている。

その他治験となっている薬剤で、HGF、ペランパネル、メチルコバラミン、ロピニロールがあり、遺伝子治療も準備中です。また、最近NPO法人が脂肪由来間葉系幹細胞の点滴で5人中2名に病状の改善があったと発表している。こちらは第2種再生医療として一部のクリニックで自費診療が行われている。

その他の治療としては対症療法を行うことになる<sup>(3)</sup>。ALSは筋力低下のほかに痛みや痙縮、流涎、不眠、不安、褥瘡（少ない）、便秘、認知症、強迫笑い、強迫泣きなどを生ずることがあり、それぞれ治療を行う。また、嚥下障害に対しては初期からの栄養管理の重要性が強調されており、嚥下リハビリ・食形態の工夫を指導する。胃瘻造設はFVC<50%になる前に行うのが良いとされており、誤嚥防止術も有用である。呼吸管理についても早期診断が重要で、睡眠障害や労作時息切れが初期症状といわれている。呼吸リハビリテーションを行うが、過剰な負荷は禁止とされ、排痰方法の工夫や吸引が必要になる。最近是非侵襲性陽圧換気（NPPV）も使用されるようになってきている、いつまでも持ちこたえることはできないので、いつかは気管切開、TPPV（在宅人工呼吸）が必要となる。人工呼吸器を使用するようになったら、停電対策をしておく必要がある。先の東日本大震災のときに必要性が注目された。一旦呼吸器をつけると呼吸器離脱は困難になりますので、前もってお話しておく必要がある。また、コミュニケーションエードを使っている患者さんも多く、文字盤や指電話などいろいろ工夫をされている。

また、ALSと療養生活については、お金の問題がでてくる。特定疾患医療費助成や高額療養費の還付制度、障害者医療費助成制度等の制度を利用していただくことが多い。生命保険の入院給付金利用については、契約を継続した方が有利な場合も多いのでよく検討する必要がある<sup>(4)</sup>。

## まとめ

ALSの病態は一部解明されて来ており、その病態に基づいた治療が開発されつつあるが、未だに進行を止めたり回復に至ることはできていない。胃瘻や人工呼吸器などを利用してQOLを維持している方もいるものの、介護体制を組み立てるのが難しいのが現状である。

## 文献：

- 1) National Library of Medicine (US). Genetics Home Reference [Internet]. Bethesda (MD): The Library; 2013 Sep 16 [cited 2013 Sep 19]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/>.
- 2) Taylor JP., Jr, Robert HB, and Don W.: Decoding ALS : from genes to mechanism. Nature 539, 197-506, 2016.
- 3) 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013. 日本神経学会
- 4) 日本ALS協会HP ([http://alsjapan.org/care-early\\_symptom/](http://alsjapan.org/care-early_symptom/))



## 難病患者在宅療養支援ホットライン

筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症などの難病患者さまの家族及び入院を受け入れている医療機関や、在宅療養を支える医療機関、訪問看護ステーション、居宅サービス事業所から、在宅療養に関する相談を FAX でお受けしております（FAX の様式は次頁に掲載）。



---

埼玉県難病医療連絡協議会事業

2019年3月

難病患者支援マニュアル 14

神経系指定難病の理解～よりよい支援を目指して～①

発行 独立行政法人国立病院機構東埼玉病院内  
埼玉県難病医療連絡協議会事務局  
〒349-0196  
埼玉県蓮田市黒浜 4147  
TEL/FAX 048-768-2305  
<http://www.hosp.go.jp/~esaitama/>

印刷 有限会社新星社

---