

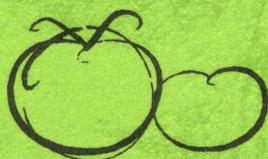
1971年8月7日第3種郵便物認可 毎月1・6の日発行  
2008年3月27日発行 増刊通巻第3155号  
(平成20年)

SSKA 全国パーキンソン病友の会しおり

愛知県版38号

# 薬 の 話

名古屋大学神経内科 平山正昭



全国パーキンソン病友の会

愛知県支部

## 発刊にあたって

平山先生の「薬の話」は愛知県パーキンソン病友の会の会報19号（平成17年）から始まりました。現在37号ですから大変長い間、書き継がれてまいりました。このたび会長の強い要望により、先生に纏めていただきました。

パーキンソン病は神経難病の中でも最も研究が進んでいるそうです。薬の研究も目覚しく、その辺のことを読み物風に書いていただきましたが、少々難しいところもあります。よく読んで、ご質問がありましたら事務局へお願いします。

平山先生は友の会顧問として、会の行事にもよく参加していただきます。医療講演や一泊旅行、街頭署名運動などもやってくださいました。48歳の若さで、とても活動家です。

また、音楽療法にも深く関心をお持ちで、名古屋大学医学部の中に会場を斡旋してくださいました。「薬以外によいこと」のところを書いておられますが月一回、鶉飼音楽療法士による音楽療法をつづけております。

## 薬の話

名古屋大学神経内科 平山正昭

はじめに

今回、愛知県パーキンソン病友の会の会長さんの丹羽さんから、先生の会報にいつも書いてもらっている“薬の話”をまとめてくれませんかというお願いが来ました。確かに、数年前から、越澤さんに尻を叩かれながら、愛知県パーキンソン病友の会の会報に書いてきましたので、それをまとめればいいかと軽く答えたのですが、以前会報に書いているものを読んでいると、非常に雑駁であるだけでなく、薬を飲むにあたっての根本的なこと、つまりなぜこの薬を飲まなければならないかという部分が抜けていたのに気づきました。そこで、この度改めて、薬の話を3部構成で書こうと思い立ちました。

第一部として、パーキンソン病治療の歴史です。これは、よくパーキンソン病の講演を聴きにきて見える方には、またかと思われるかもしれませんが、よく来られる患者さんに、“じゃあなぜ、効き目の悪いドパミンアゴニストを医師が最初に出すのですか”と聞いても答えられません。したがって、なぜ飲まなければならないかを十分に理解してもらうために、歴史的な治療の変遷を書こうと思います。その方が、飲むと吐き気がしやすい薬を飲む際に、この薬は効くはずだと確信しながら飲めるかと思います。その方が薬は効きやすいです。

次に、第二部では、大雑把にどの薬がどこに効くのかを図を交えて、解説します。ここまで読めば、大雑把には、薬について分かりますが、もっと知りたい方のために、

さらに第三部では、個々の薬について、細かく説明したいと思います。また薬だけがパーキンソン病の治療ではありません。薬以外の治療法に関しては、手術療法や日常生活の仕方、リハビリ、音楽療法などの治療があります。これについては非薬物療法の話として、別の章をもうけて説明したいと思います。

丹羽さんの注文はできる限り亀の甲は、書かないで解説してくださいということでした。従って、必要最小限にとどめたつもりです。また、解説書ですと読みにくいと思いますので、できるだけ読み物風にしてみました。私の文筆力の限界もありますので、ある程度は我慢してください。

## パーキンソン病治療の歴史

パーキンソン病というのは1817年、パーキンソンと言う開業医の先生が一冊の本にそ

### パーキンソン病治療の歴史

- ・ 1817年 James parkinson 振戦麻痺
- ・ 1905年 抗コリン剤 スコポラミン
- ・ 1919年 C.Tretiakoff 黒質の病変を指摘
- ・ 1949年 トリヘキシフェニジル(アーテン)
- ・ 1952年 定位脳手術(視床、淡蒼球破壊術)
- ・ 1950年頃 アポモルフィン
- ・ 1960年 佐野、H.Ehringer & O.Hornykiewicz 線条体でドーパミンの減少 L-ドーパによる治療
- ・ 1962年 ドーパ脱炭酸酵素阻害薬(DCI)とドーパの併用
- ・ 1964年 β-ブロッカーが振戦に有効
- ・ 1969年 塩酸アマンタジン(シンメトレル)
- ・ 1970年 L-ドーパとDCIの併用療法確立
- ・ 1974年 ドーパミン受容体刺激薬(パーロデル)
- ・ 1977年 長期投与による副作用(wearing-off, on-off, dyskinesiaなど)の問題
- ・ 1981年 ノルアドレナリン前駆物質(ドプス)
- ・ 1985年 日本でプロモクリプテンのパーキンソン病への適応
- ・ 1985年 脳への自己副腎髄質移植
- ・ 1994年 ドーパミン受容体刺激薬(ペルマックス)
- ・ 1996年 ドーパミン受容体刺激薬(ドミン)
- ・ 1998年 MAO-B 阻害薬(エフピー)
- ・ 1999年 ドーパミン受容体作動薬(カバサル)
- ・ 2003年 ドーパミン受容体作動薬(ピ・シフロール)
- ・ 2006年 ドーパミン受容体作動薬(レキップ)
- ・ 2007年 COMT阻害薬(コムタン) P.37
- ・ その他 抗てんかん薬(エクセグラン)

の脳にレビー小体という封入体があるという重要な発見がありました。1920年代には、脳炎後にパーキンソン病とそっくりになる人が多発し、注目されました。映画の“レナードの朝”というのはこの病気の話です。レナードというのは、この主人公の名前です。ロバート・デ・ニーロが演じました。嗜眠性脳炎という病気です。L-dopaを最初のころに使用する医師の苦悩も描かれています。一度ビデオ屋さんで借りてみると良いです。

昔はぜんぜん治療法はありませんでした。表を見てもらうと分かるようにパーキンソンが、報告してから100年ぐらいたって、まずスコポラミンと言う胃の薬が使われました。しかし、これを沢山飲んだら便秘になるし、口が渇きます。また、あまり効きません。その後、改良されて、あまり腸には効かずに脳でだけ効く、皆さんご存知のアーテンと言う薬が出ています。同じ抗コリン剤という系統ですのでどうしても副作用に口が渇くという症状が出てしまいます。

の症状をまとめたことから、その名前がつきました。もちろん、それ以前にパーキンソン病がなかった訳ではありません。芸術家で有名なレオナルド・ダ・ビンチは、実は優れた科学者でもありました。ダビンチの書いたものの中に“この病人は、医師とは無関係に頭部や頭部が震えていて、あらゆる努力と意思を持ってしても、手足のブルエを止めることができない”という記載があり、これもパーキンソン病のことを書いているのではないかとされています。その後、このパーキンソン病は、振戦麻痺という名前と呼ばれていたのですが、フランスの有名なシャルコーという神経学者がパーキンソンの偉大な業績をたたえてこの病気をパーキンソン病と呼ぶようになり、今に至っています。

1910年代にはこの病気で亡くなったヒト

その後定位脳手術なのです。最近脳の刺激療法として深部脳刺激療法という言葉が聞かれるかと思えます。最新の医療と呼ばれていますが、その原型はこの後に出てくるドーパミン治療よりずっと前からあったのです。ただこの時は破壊をすると言う手術だったものだからその後行われなくなりました。実は私は日本で第1例の手術の患者さんを受け持っています。もちろん手術したときの主治医ではありません。手術したあとの状態が悪くなってから、岡崎で偶然主治医になった患者さんです。両側の破壊手術だったものだから副作用が多くて寝たきり状態でした。そのために、いまだ定位脳手術は苦い思い出になっています。

この定位脳手術は、日本の榎林先生の研究が基礎になっています。榎林先生はもともと精神科の先生だそうです。その後神経内科医になられ、日本のパーキンソン病治療の基礎を築きました。榎林先生の考えられたパーキンソン病の病態解明はいまでも、日本のパーキンソン病治療に大きな影響を与えています。

その後アポモルフィンと言うのが使われるようになりました。この薬は、1950年頃少しの期間使われた注射薬です。今では診断薬として使われるぐらいです。ただし、吐き気などの副作用が強く、半減期も短いので治療には限界がありました。

この頃から黒質・線条体に異常があり、脳のドーパミンが足りないこと分かりました。ドーパミンの治療は1970年になってから始まりました。ですから、薬の出来る以前のパーキンソン病の患者さんは運が悪いです。でも、医者は一生涯懸命頑張って患者さんに合った薬を使おうと考えていました。今はいろいろの薬がありますが、一長一短があります。

まず、1960年ごろから始まったL-dopaと言う薬は黒質のドーパミン神経にドーパミンが足りなくなったので、足そうと言う薬です。それから足しても何かうまくいかないから刺激してあげようと刺激してあげるのがシンメトレルです。これはインフルエンザAの薬ですね。パーキンソン病の患者さんがインフルエンザにかかって、この薬を使ったらパーキンソン病が少し良くなったので、後からパーキンソン病の治療薬としても使われるようになった薬です。

ドーパミンの補充療法は非常に効果がありました。しかし、その治療を行っていると、ジスキネジア(体が勝手に動いてしまう)とかwearing-off現象(薬がすぐに効かなくなってしまう)という現象が出現します。そこで、ドーパミンの受容体を直接刺激してしまえと言う薬が出現しました。ジスキネジアの出現には、急に脳の中のドーパミン

の濃度が高くなったり、低くなったりするとおきやすいことが分かりました。そこで、持続的にドパミン受容体を刺激したほうが良いのではないかという考え方が出ました。しかし、ドパミンはそのころの治療では、どうしても血液中の半減期が短いので、せっかく飲んでも、すぐに体の中から、ドパミンがなくなってしまう。今飲んでい  
るメネシットなどの薬はDCIの合剤といってなるべくドパミンが体の中からなくな  
ないようにする薬ですがそれでも限界がありました。そこで、ドパミン受容体作動薬  
(ドパミンアゴニスト)という薬が出現しました。これは、脳の中に入ると、直接、  
ドパミン受容体を刺激する薬です。1985年以降出てきました。最初に出たのがパー  
odelという薬です。その後、より半減期の長いペルマックス、カバサルといった薬  
が出ました。また同じドパミン受容体を刺激する薬でも非麦角系というピ・シフロ  
ール、レキップです。

ドパミンがドパミン神経からの受容体に放出されるとドパミンを分解してしまいます。  
人間の体と言うのはいつまでも同じ物質が沢山あっては困るので分解します。分解を  
抑えるのがエプピーです。

ドプスと言う薬があって、これはパーキンソン病と言う病気ではドパミンだけが足り  
なくなるわけではなくて、病気が進むとノルアドレナリンと言う物質も足りなくなる  
のでそれを増やす薬です。

最近、COMT阻害薬という体に入ったL-dopaが血液の中で分解されないようにして  
体から外に出にくくする薬も出ています。

また、てんかんの薬であるゾニサミドという薬もどうやらパーキンソン病に効果があ  
ることが分かってきました。

薬の歴史を書いてきましたが、ここからは病態解明の歴史です。

しかし、最近パーキンソン病の考え方も変わってきました。パーキンソン病の話を開  
くと、いつも黒質のドパミン細胞が壊れてドパミンが少なくなるから動きが悪くなる  
のだと説明されていたと思います。しかし、皆さんの中で、便秘の人や立ちくらみ  
がある人、また夜中に何か寝言を言う人はいませんか。また、昼間に子供がいるとい  
った幻覚を見ることはありませんか。皆さんの自覚症状にあるように、パーキンソン  
病では、自律神経症状や睡眠異常などの症状のほうが先に出現するということが、明  
らかになってきています。したがって、自律神経症状なども皆さんが知っておいたほう

が良いと思いますので、各論で記載します。

1980年代からMPTPという物質が密造した覚醒剤の不純物の中に発見されました。1970  
年代終わり頃に、米国の若者が(確か工学部の学生だったと思いますが)自分で覚醒  
剤作って注射したら、パーキンソン病にそっくりになったという事件が起こりました。  
そのうちの一人が交通事故で亡くなり、剖検したところ、中脳の黒質のドパミン神経  
の数が大幅に減っていることがわかりました。それまでは、パーキンソン病を人工的  
に動物に起こすことができませんでした。しかし、不純物の中にドパミン神経をこわ  
す物質が含まれていると考えられて研究が続けられ、間もなく原因物質としてMPTP  
が発見されました。MPTPによって人工的に動物にパーキンソン病様の状態を作り、その  
動物にいろいろな治療薬を投与して、パーキンソン病の治療薬として使えそうかどう  
かを研究することができるようになったのです。

MPTPは、特に黒質の中に入って、ドパミン細胞を酸化的細胞ストレスによって壊すこ  
とが分かりました。そこで、MPTPに類似した、私たちの身の回りや食品の中にも類似  
物質があって、それがパーキンソン病の原因になっているのではないかと考えられ  
て調査がおこなわれました。ロテノンという農薬には、どうも酸化的ストレスを起  
こすことが分かったので、この農薬は使われていません。ゆっくりとパーキンソン病を  
動物に起こすために現在使われているそうです。ただ、どちらもレビー小体という物  
質は神経細胞の中には出ないので、これだけでは、パーキンソン病の病態をすべて説  
明することができません。

また、MPTPが酸化的ストレスを起こして細胞を壊すのだということが、分かったので、  
酸化的なストレスを抑える薬を飲んだらどうだろうということでいろいろな薬が試さ  
れました。ビタミンCやビタミンEなどが試されましたが、今のところ予防効果はな  
いようです。

また、日本でパーキンソン病というと順天堂大学の水野教授の研究を忘れてはいけま  
せん。特に、AR-JPという家族性パーキンソン病の原因遺伝子を見つけるという業績  
をあげられました。特に、パーキンという遺伝子異常は後で記述した $\alpha$ シヌクレイン  
に非常に関係しているのです。その分野の仕事が急速に発展しています。

遺伝子の話です。

1990年代の後半に、遺伝パーキンソン病で遺伝子の変異が明らかになりました。1つ  
は $\alpha$ シヌクレインというタンパク質を作る遺伝子です。もう1つはパーキンというタ

ンパク質をつくる遺伝子です。これが、水野先生が見つけた発見です。αシヌクレインの変異があると、タンパク質の構造が正常と少し違う蛋白になります。神経細胞の中で集合して固まりやすく、そのために次第にドーパミン神経の正常な働きができなくなり、こわれてしまう可能性があります。パーキンソンというタンパク質をつくる遺伝子に異常があると、この遺伝子の働きはらないタンパク質を除去する酵素を作るものなので、これがないと不要なタンパク質が溜まり、次第にドーパミン神経がこわれていくと考えられています。最近には他にも多くの遺伝子変異が明らかになっています。パーキンソン病は、ほとんどの遺伝性ではないので、これらの結果をそのまま原因として当てはめることはできません。しかし、遺伝子異常で起こるパーキンソン病には、一般のパーキンソン病とほとんど区別がつかない症状の患者さんもみえます。したがって、遺伝子の異常によっておきる蛋白などの異常を調べることで、一般のパーキンソン病に応用することも可能になっています。

さらに、最近では、移植医療や遺伝子治療も始まりました。パーキンソン病の神経移植治療は、永続的なドーパミン補充療法ないしはパーキンソン病の進行阻止をめざして1980年代より開始されました。要するに、ドーパミンを作る細胞を脳の中に埋め込むというもので、現在も外国で胎児中脳黒質が使われています。日本でも、自分の交感神経や副腎の移植など行われていますが、難点が多く、一般化には至っていません。

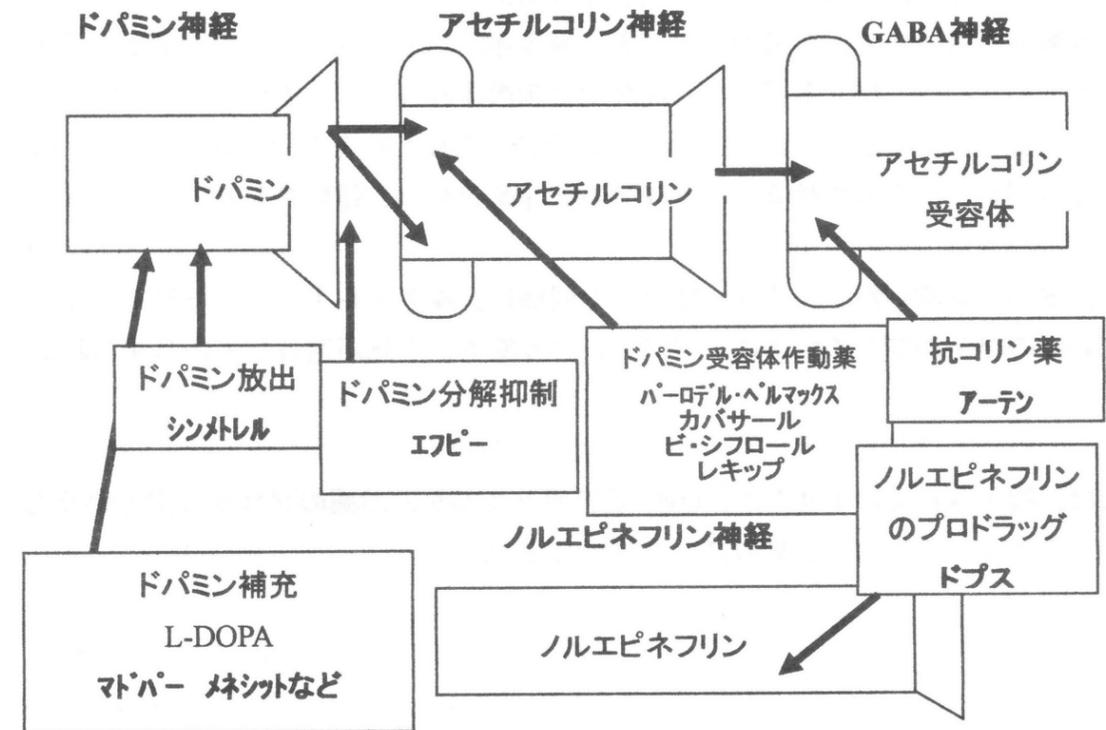
一方、遺伝子治療は、チロシン水酸化酵素 TH、DOPA 脱炭酸酵素 AADC、グリア由来の神経栄養因子 GDNF、パーキンなどの遺伝子、アポトーシス抑制遺伝子などを脳内に埋め込もうというものです。日本でも、DOPA 脱炭酸酵素 AADC の関係する遺伝子治療が自治医科大学で始まっています。

もうひとつ、神経幹細胞などからドーパミン細胞を誘導する再生医療の実験研究が急速に台頭、進行中です。

詳しくは各論で書きますが、このように、パーキンソン病の治療の歴史は他の病気に比べて非常に進んでいます。皆さんは、病気のためもっと治療法はないのかといわれますが、難病で治療法がある方のほうが少ないのです。パーキンソン病になって損したと思っても、残念ながら、それで直るわけではないのです。それよりも期待しながら、毎日を暮らしてください。

## 薬の効く場所

主なパーキンソン病治療薬の作用部位



先ほど書いたパーキンソン病の歴史と薬の部分ではかなり重複します。上の図が、薬の効く場所を明示したものです。まず、一番重要なのは、上の図でドーパミンと書かれているところです。ここに、マドパーとかメシットという L-dopa が供給されます。パーキンソン病の方は、この部分でのドーパミンが低下しているので、外から薬で補充するのです。そして、そのドーパミンを放出するシナプスのところを刺激するのがシンメトレルといわれていますが、最近シンメトレルには、ジスキネジアを抑える作用があるので、この部位だけに効くわけではありません。また、ドーパミンは、放出されるとすぐに分解されてしまうので、ドーパミンの分解抑制のためにエフピーという薬が使われることがあります。しかし、この薬は、アンフェタミンと構造式が似ているのでやや幻覚の副作用が多く、使用には注意しなくてはなりません。

ドーパミンと書いてあるところの右隣には、アセチルコリンというのがあります。線条体には、アセチルコリンで働く神経が多いので、アセチルコリンの細胞の働きを少し悪くしてドーパミン細胞とのバランスをとろうとしているのが、抗コリン剤のアテンという薬です。残念ながら、アセチルコリンは記憶に関係する部分にも重要な役割があり、この部分にも作用してしまうので、高齢者の方には注意が必要です。

一方、黒質のドパミン細胞がだんだん少なくなってくると、せつかく L-dopa を服用しても、神経細胞からドパミンが取り込まれなくなってしまい、うまくドパミンの受容体で、ドパミンが放出されません。そこで、ドパミン細胞の数に関係なく、ドパミン受容体が刺激できるように、ドパミン受容体作動薬という薬が使われます。これらの薬は、半減期が長いので、持続的にドパミン受容体が刺激することができます。ジスキネジアという副作用は、ドパミンが間欠的に刺激されることも原因であるといわれているので、そのため最近では、L-dopa の使用前から使われることが多くなっています。またドパミン受容体作動薬には、麦角系と非麦角系の二種類があります。

他にも、ドパミン細胞が少なくなっていくと同様にノルアドレナリンの細胞も少なくなっていくのでその補充のために、ドプスという薬も、病気が進行してから使われます。

ここには、図示されていませんが、COMT 阻害薬とてんかんお薬のゾニサミドというものがありますが、これは、各論のほうで説明します。

## 各論

### L-dopa

パーキンソン病患者さんで少し勉強すると必ず最初に出てくる薬が L-ドーパです。しかし、知っているようで実は知ってないことがあります。たとえば、なぜドーパの前に L がついているのでしょうか？今回は、一番知っているはずの L-ドーパについてお話します。

L-ドーパの正式名称は L-3,4-dihydroxyphenylalanine です。薬というのは、今でこそ化学工場で作られることが多いのですが、昔はほとんどが植物や動物のエキスから抽出されたものです。この L-ドーパも Vicia faba という豆から 1911 年に抽出されたものです。この時には、しかし L-ドーパではなく、D,L-ドーパでした。ところで、こうして見つかったドーパですが、最初は生物学的には、なんの効果もないものだと思われていました。しかし、1930 年にグルコースの代謝に効果があったり、血圧をあげることに効果があることが分かりました。さらに、ドーパの効果はドーパ脱炭酸酵素で変換されてドーパミンに成ることによって効果が出るのだということも分かってきました。

ところで、脳の中ではドーパミンは、基底核というところにたくさんあり、レゼルピンという抗うつ薬で脳の中のドーパミンが少なくなってしまう時(この状態は薬剤性のパーキンソニズムの状態です)にドーパを飲むと状態が良くなることが分かりました。そして、1959 年に日本の佐野先生がパーキンソン病の患者さんの脳を見ると脳の中でドーパミンが不足していることを発見しました。そこで、ドーパミンを頭に補充する方法が考え出されたのです。

ところで、皆さんは L-ドーパを飲んでいますが、ここで、なぜ、ドーパミンそのものではなく L-ドーパを飲むかという、脳には血液脳関門というバリアーがあって脳に入っているものと悪いものを分ける機構があります。その中で、ドーパミンは、脳に直接取り込まれません。脳には、いらぬものとして血管から脳の中には入らないようになっているのです。一方、ドーパは脳に取り込まれるので脳にまずドーパを取り込ませ、脳の中に入ってから、ドーパミンに変換させる方法をとっているのです。

実際 1967 年になってドーパの大量投与によりパーキンソン病の治療が開始されました。ところが、ここでもう一つ問題がありました。ドーパは光学異性体といって D 体と L 体があります。少し難しくなりますが、同じような構造式でも右旋性(dextrorotatory)と左旋性(levorotatory)では、効果は同じでも、脳の中には L 体の L-ドーパしか取り込まれないのです。この時代には、まだ L 体と D 体を別々に精製する方法が十分に分かってなかったため、患者さんが必要でない D 体のドーパも飲まなくてはならず、副作用も大きかったわけです。さらに、せつかくド

ーパを飲んでも脳に取り込まれる前に血液中の酵素でドーパがドーパミンに変換されてしまうので、これも大量に飲まなければならない原因でした。

しかし、L-ドーパの精製とドーパ脱炭酸酵素を阻害する DCI という薬ができたことがきっかけとなって少量の L-ドーパと DCI を併用することが可能となりました。その結果、副作用を少なくしてパーキンソン病の治療が行えるようになってきたのです。それが、1970 年でした。現在、皆さんが飲んでいるメネシット、マドパー、EC-ドパールといった薬はすべて L-dopa と DCI の合剤です。

皆さんの中でレナードの朝という映画をごらんになった方はいるでしょうか？この中に出てくる患者さんは嗜眠性脳炎という特殊な病気の患者さんですが、パーキンソン病と大変良く似ていて L-ドーパが非常に良く効きます。全く動けなかった患者さんが、動き出し、更にみんなでダンスを踊る場面はこの映画の感動的な場面です。しかし、しばらくするとこの病気の患者さんは薬の副作用ばかりで薬の効き目は悪くなってきてしまいました。

1970 年に L-dopa と DCI の合剤が出てきたとき、神経内科医はパーキンソン病が簡単に直るものと考え患者さんの状態を良くしようとして、大量の L-dopa と DCI の合剤を投与しました。ところが、映画のように急ではありませんが、パーキンソン病の患者さんも最初は良く効いたのにだんだん副作用が出てきて特に身体が勝手に動いてしまうジスキネジーという症状や次の薬を飲むまでに前の薬の効果が弱くなってしまふ wearing-off 現象や on-off 現象が現れるようになりました。

この原因は、あまりドーパを飲んでいると薬の吸収が急峻になってしまふ、すぐに血中のドーパが増えるけどまたすぐに無くなってしまふからではないかとか、いろいろな原因が考えられています。それが、1980 年代に入ってから問題となってきました。実験的にも、あまり大量のドーパミンは脳の神経に毒性があるのではないかという報告も出てきました。となると、薬の副作用ばかり出るので、薬を少なくしようとする。しかし、薬を少なくすると動けなくなってしまう。また、もともとパーキンソン病の患者さんは便秘の方が多いのに L-ドーパを飲むと余計に便秘になりやすいことも分かりました。

さあ、そこで医師は何とかしようとして次の薬の開発へと向かったのです。それが、ドーパミンアゴニストなどの薬ですが、話しも長くなってしまったのでそのお話は次回に書くことにいたします。今回は、ドーパミンアゴニストについて詳しく書こうと思います。

## ドーパミンアゴニスト（麦角系）

ドーパミンアゴニストは麦角アルカロイドというものの誘導体です。前回ドーパは、もとは、豆類から抽出されたと話しましたが、この麦角アルカロイドというのはライ麦に寄生する麦角菌からつくられるものです。ライ麦に麦角病菌の感染による蹴爪のような黒っぽい角が生えたような状態になるのですが、これをうっかり食べると妊婦は流産し、また手足の壊疽や幻覚が出るということで悪魔の蹴爪と呼ばれていました。しかし、薬とはうまく使えば毒でも薬になります。この麦角アルカロイドには、子宮や血管などの平滑筋に作用して、これを収縮させますのでヨーロッパでは陣痛誘発促進や分娩後の子宮出血抑制に使われました。

その後、麦角アルカロイドの誘導体という、より薬の効果を高めた薬剤が開発されました。その中でエルゴタミンというのは交感神経に作用して血管を収縮させるので、偏頭痛の治療薬としても使用されるようになりました。また、ドーパミン作動薬としても効果があり、プロラクチンという乳汁を出させる物質の分泌を抑制するので、乳汁分泌抑制薬としても使用されるようになりました。一方、誘導体を作っていて失敗したのが、LSD という幻覚剤です。これは、強力な分娩促進剤を作ろうとしていて間違えて幻覚剤ができてしまったのです。この LSD というのは脳内で強力なセロトニン作用を起こすことからこのようなことになってしまったのですが、本来持っているドーパミン作用をより効果的に作用する薬が無いかといって開発されたのが、ドーパミンアゴニストです。

前回、L-dopa という薬でパーキンソン病は治ってしまったように思っていたのが、その後 L-dopa を使っても効果がなくなってきてしまふ、ジスキネジアと言う身体がぐねぐね動いてしまふ現象が起ったり、薬がすぐに切れてしまふ wearing-off や、薬を飲んでいるのに急に効果がなくなってしまう on-off という現象が起こるようになりました。この原因としては、薬を長く飲んでいると薬が急に吸収されて血中濃度が上がるけれども、またすぐに無くなってしまふためであるとか、何度もドーパミンの濃度が上がったたり下がったりすることで脳の中のドーパミン受容体が過剰に興奮するようになってしまふ極端に反応するようになってしまふからだと考えられています。では、このような現象を起こさないためにはどうしたらいいかと考え、1つの方法として、脳の中のドーパミン受容体を直接、持続的に刺激できないかということでドーパミンアゴニストが試されることになりました。

パーキンソン病で最初にドーパミンアゴニストが試されたのは 1974 年に作られたブ

ロモクリプチンという薬です。これは、もともとは乳汁分泌を抑えるために作られた薬です。しかし、治験を行ってパーキンソン病への適応が1985年に認められました。ただ、この薬は、確かにパーキンソン病の効果はあるのですが、吐き気の副作用が多いことや効き方がマイルドであること、値段が高いことから使いづらい薬でした。しかし、その後ペルゴリド（ペルマックス）やカベルゴリン（カバサル）が開発されるようになり、医師の薬の選択の範囲が多くなると徐々に使われる頻度は多くなってきています。

現在、アメリカや日本のパーキンソン病治療ガイドラインでもこのようなドーパミンアゴニストを最初に使うことを推奨するようになってきています。私も全くガイドラインどおりではありませんが、L-dopaを増やさないためにドーパミンアゴニストも併用するようにしています。ところで、ペルゴリドとカベルゴリンの違いですが、大きな違いはペルゴリドに比べてカベルゴリンの半減期が非常に長いことです。皆さんも薬をもらったときカベルゴリンは、1日1回でよいのに、ペルゴリドは1日3回飲まないといけないことに気がついた方もあるのではないのでしょうか。カベルゴリンの血中濃度は42時間ぐらいと言われているのでこのようなことになるのです。私の印象でも、ペルゴリドに比べて、カベルゴリンはややマイルドに感じがしますが、吐き気の副作用が少ない感じがしますし、wearing-offにも効果があるような感じがします。

さて、ドーパミンアゴニストが出たらL-dopaが出たときよりもパーキンソン病の患者さんが劇的に良くなったかというところではありません。半減期が長い分効果の立ち上がりもなだらかですので、L-dopaのように飲むとすぐに効いてきたという実感があまりありません。確かに、ジスキネジアの出現頻度は、ドーパミンアゴニストによって少なくなったのですが、ドーパミンアゴニストの副作用が問題になるようになりました。1つは、眠気や精神症状の出現頻度が多いことです。そしてもう1つは、肺線維症、後腹膜線維症や弁膜症の出現頻度が大きいことです。特に、後者の問題は、直接呼吸障害や心不全を引き起こすことがあるので注意が必要です。ということで、新しいドーパミンアゴニストが作られるようになりました。それが、非麦角系のドーパミンアゴニストですが、それについては、次回説明致します。

## 薬の話（非麦角系アゴニスト）

前回は、麦角系のアゴニストについて書きましたが、今回は非麦角系のアゴニストの話です。L-ドーパを長期に服用すると、wearing-offやdyskinesiaが出てしまうということで、麦角系のアゴニストが開発されたのですが、しかしそれもまれに肺線維症、後腹膜線維症や弁膜症のような副作用が出ることをお話しました。また麦角系のアゴニストは、吐き気の副作用が多いこともお話しました。そこで、同じような作用のある薬が無いかということで、開発されたのが非麦角系のアゴニストです。

日本で使用できるのはタリペキソール（ドミン）とプラミペキソール（ビ・シフロール）、ロピニロール（レキップ）です。この薬は、開発の段階で何かの植物から採ったというものではありません。最初は、どうも鬱病の治療薬を作るために、開発したようなのですがどうやら治験の段階でやめになったのだそうです。

先に、発売されたのはドミンと言う薬です。使用した経験から言うと、確かに吐き気の副作用はないのですが、一錠でも眠いと言うことでとても一日三回は飲めません。結局私は、パーキンソン病の患者さんの眠り薬だと思って使用していました。

その後、ビ・シフロールが発売されました。案の定、ドミン程の眠気はないのですが、やはり患者さんが眠気を訴える頻度は多い気がします。さらに、問題になったのは突発性睡眠の問題です。この薬は日本で認められたて、3年ですが、海外ではもう10年ぐらいの使用成績があります。

1999年 Frucht という人が neurology という雑誌に、非麦角系の薬を服用中の9人のパーキンソン病の患者さんが運転中の交通事故をおこし、そのうちの5人は前兆なく急に眠ってしまったと報告し、問題となりました。もともと、パーキンソン病の薬はL-ドーパも麦角系のアゴニストにも眠気はあったのですがこのことによって服用者は運転をしてはいけないとなってしまったので問題となりました。

特に、カナダでは、クルマ無しでは生きてはいけませんので全国調査が為されました。結果としてやはり、服薬をしていると昼間の眠気は多いのだけれども、急に寝てしまうような眠気は少ないとのこと。また、どの薬剤が眠気を催すかの研究では、L-Dopa単剤治療がもっとも突発的睡眠のリスクが低く(2.9%)、続いてドパミンアゴニスト単剤治療(5.3%)、L-Dopaとドパミンアゴニストの併用(7.3%)の順番でした。セ

レギリン (エフピー)、アマンタジン (シンメトレル)、エンタカポン (COMT 阻害薬) は突発的睡眠の発現に影響を与えてはいないようでした。

制御不能の眠気の発現とプラミペキソール、ロピニロール、ペルゴリドの服用量には相関が認められました。したがって、現在はパーキンソン病の方に眠気があるかどうかにも注意しなくてはなりません。昼間の眠気の多い方は増えた印象があるのですが、本人の意識なく急に寝てしまう sleep attack という現象はそれほど多くないので過度に薬が多くないかどうかを注意するようにしています。

非麦角系のアゴニストは、弁膜症の副作用はないのですが、この他にも私の印象では、幻覚が出やすい気がしますので、高齢者にはなかなか使いづらい薬です。しかし、時にこの薬が著効する方も見えるので一度は試す価値があると思っています。

## 麦角系のドーパミンアゴニストは悪者か？

前回、パーキンソン病の薬には、ドーパミンアゴニストというのがあり、そのアゴニストは最初のころに作られた麦角系のアゴニストと最近出てきた非麦角系のアゴニストがあると書きました。どちら一長一短がある薬ですが、パーキンソン病の治療薬としてはなくてはならない薬です。

ところが、先日厚生労働省から、麦角系のアゴニストの使用に関して弁膜症の副作用があるので初期には投与しないこと、また弁膜症がある場合には投与しないことという通達を出しました。確かに、弁膜症の報告はあるのですが、日本ではあまり重篤な弁膜症の報告はありません。さらに、日本での使用量は欧米での使用量に比べて少ないことなど、やや唐突な発表のような気がしました。

この裏側には、アメリカのペルマックスを売っている製薬会社が販売を中止したという経緯があります。アメリカでは、日本でペルマックスを売っている lilly という会社は、ペルマックスを Athena Neuroscience という会社に販売ライセンスを売っています。つまりペルマックスを販売している会社は、日本と違う会社が行っています。この会社はペルマックス以外にも、パーキンソン病の薬を販売しています。現在この会社はペルマックスより後に出たパーキンソン病の薬のほうをより力を入れて販売しようとしています。アメリカではペルマックスはパテントが切れていて、ジェネリック薬品が正規の薬品よりも販売数が多くなっています。したがって、会社にとってあまり売り上げにはなりません。その上弁膜症の副作用が出てきましたので今後関連がなくても、弁膜症の副作用で病気が悪くなったという訴訟が多くなる可能性があります。

アメリカは訴訟社会です。日本も残念ながら最近はその傾向があり、今後はアメリカの真似をすればアメリカのように勝者のみに高度な医療が受けられて敗者は、公立の貧しい医療を受ける時代が来るかもしれませんがそのあたりのことは今日は書きません。とにかく、アメリカでは訴訟によって損をする可能性があるのなら止めてしまったほうが経営理論としては正しいのですから販売を中止しました。

また、アメリカではカバサルという同じ麦角系のアゴニストは最初から販売されていません。つまり、アメリカでは、麦角系のアゴニストは販売されなくなったのです。これをみた日本の役人がアメリカに追随して日本でも麦角系のアゴニストの販売に対してとにかく止めさせるという通達が出たと思います。

この報告が出て最も困ったのは我々神経内科医です。現在、心エコーが高度に発達したので検査精度がよくなり、20代の学生を検査しても非常に軽度の弁逆流はあります。まして高齢化社会になり、弁膜症は検査をしてみると60歳以上で弁逆流のない方はいません。これは、どんな検査も同様に年齢を加えれば脳が萎縮しますし、皮膚だってしわが出ます。ところが、通達は弁膜症がある場合には投与を控えることだけですから、もしこの基準によればすべての患者さんは麦角系のアゴニストを飲めないのだということになります。

どの程度の弁膜症だといけないのかと問い合わせても厚生省側からは回答がありません。元々役人の文章というのはいかに自分たちには責任がかからないかを考えて書くことに重点が置かれていますので、何を聞いての無駄だということは分かっています。

以前、一定の条件をクリアすれば、てんかん時患者さんが運転してもいいという通達が出ました。その基準というのは医師が判断し十分危険がないと考えられる場合に許可するというものでした。しかし、てんかんという病気は10年発作がなくても非常に低い確率であっても発作が起こることはあります。厳密に基準を適応したらせっかくてんかん患者さんが運転できるといったのなら、その基準を示してほしいと聞いたのですが、書いてあるとおりで、医師側で判断してくださいということでした。結局何かあったときに自分は責任を取りたくないの誰かに責任が行くように文章を作るわけです。その後、私のところに初めて、免許証をとるために書類を持ってきましたが、やはり、今後発作の起こる可能性を認めないと書かれていました。

てんかん学会がある程度の指針を出しています。これに対して今も否定も肯定もしていないと思います。部分発作なら2年発作のないことというのがあるのでてんかん学会の基準では良いと思いますと、証明書を書きました。

麦角系のアゴニストの使用法に関して、日本神経学会では、現在使っている患者さんが使えるということでは、困りますので独自に指針を出しました。この文章の中では、厚生労働省の文章にはない心エコーでmildの場合は投与可能、moderateの場合には慎重に投与するということでより臨床医に受け入れやすい考え方を示しました。これによって、文章どおり読むと麦角系のアゴニストは使えないという事態はなくなりました。

もちろん麦角系の薬の副作用を見ながら投与しようと思いますが、実際問題としては、非麦角では眠気や幻覚の副作用で出てしまい、とても切り替えることができない患者

さんがいます。また、ペルマックスでないと効かないという患者さんも実際問題あります。

香川県で有名なパーキンソン病の大家の先生もペルマックスは非常によく効いたことがあり、実際2名の方で非常によく効いたので感謝の手紙をもらったことがあるといわれました。さらに、その先生は最近neurologyというアメリカの有名な神経内科の雑誌にペルマックスが日本の投与量では比較的重篤な心不全は少ないことを報告されていた。

弁膜症の副作用があるので定期的に心エコーや心不全の指標となるBNPなどの採血を行うことも重要ですが、アメリカの決定が一概に日本に適応できるものでもないことを今回はお話ししました。しかし、これからもアゴニストは出てくると思うのですがなるべく副作用がなく、またより効果のある薬剤が出てくるのを期待しています。

PS. 第31回全国パーキンソン病友の会全国集会に出て

パーキンソン病の患者さんが全国から来るというのでもしかすると途中で調子が悪くなる方も出るのではないかと、第一日目からの総会からボランティアで参加しました。冒頭、今回の総会はおもむくかもしれませんよといわれたので何が起こるか聞いていたのですが、まず感じたことは皆さんパーキンソン病の特定疾患はずしに非常に神経質になっていることです。厚生労働省のように5万人いるから難病ではないというのは、多い病気なら難病でないと簡単に言っているのかというお金の面だけが前面に出た現在の政府や役人の考え方に、医師側も非常に怒りを感じています。当事者であるパーキンソン病の患者さんにとっては、Yahr3度はずしはそのままだ日常の生活を脅かす問題です。実際、お金のかかるドーパミンアゴニストはYahr3度の方が、一番使用量が多いので生活に直結します。意見の中に執行部がすぐに対応してなかったというのを問題としています。もちろん組織を見直すことも重要ですが、今は一致団結しお互いの会員の意見を聞き一部の信条や政党に偏らずに、今後議論をして今年も狡猾な役人と戦う必要があると思います。

さて、危惧していた調子の悪くなるかもしれないと思っていた患者さんたちですが、大丈夫でした。体験談の壇上でどんなにジスキネジアがひどくても最後まで話しぬいた患者さんたちに敬意を感じました。一応名古屋大学から2名の看護婦さんとうちの奥さん(元看護婦さんなので)にも会場で待機してもらったのですが、結局何もなくて来た看護婦さんも何もなくて逆に拍子にぬけましたといって帰ってもらうことになりました。何もなくていいことなのです。これは、よかったこととして今大会の成功の

ひとつにあげられると思います。

さて、もうひとつ心に残ったのは、会長の丹羽さんがさらにパワーアップしていることです。シンポジウムでは丹羽さんが元気すぎて、段々精神力でパーキンソン病が直ってしまうような感じを受けられたかもしれませんが、途中私がお話しましたようにパーキンソン病というのは特に精神的な問題で病気が改善するというのは事実なのです。これは、糖尿病や高血圧などの生活習慣病とは大きく異なっていることです。糖尿病であれば太らないこと、運動することが一番の治療ですし、高血圧ならば塩分をとりすぎないことが一番重要なのです。精神力だけで直るものではありません。しかし、パーキンソン病に不足する脳の中のドーパミンは、運動に関係するだけでなく、感情ややる気に関係するホルモンなので、気分がよくなるとドーパミンもより多く放出され、またその調節もよくなるようなのです。それを実践しているのが丹羽会長です。みなさんも、決して悲観せずにこのパーキンソン病と付き合いましょう。

## 非麦角系ドパミンアゴニスト(ビ・シフロール)

パーキンソン病の治療をしていて困ることのひとつに、臨床症状としての運動能力に改善があるのに、患者さんはちっともよくなると訴えてくるということがあります。この現象は、パーキンソン病を見ている医師がうすうす感じていたのですが、少し前に患者さんの生活の満足度を測定して、運動症状と患者さんの満足度は必ずしも一致しないという報告がされ、やはりそうだったのかと思いました。

つまり、医師から見ると結構スムーズに歩いているのに生活の質(QOL)の悪い方や車椅子生活なのにQOLを測るとそれほど悪くないということです。では、何が一番QOLに関係していたかということと鬱と関連が深いということでした。最近、パーキンソン病の運動症状以外に睡眠障害や自律神経障害などの非運動症状に注目されるようになって来ましたが、鬱のような精神症状も問題になってきました。ところが、パーキンソン病の患者さんが鬱病かということ必ずしもそうではありません。

SDSなどの自己診断する鬱病スケールでは確かに鬱病スケールが高いのですが、鬱病をたくさん見ている精神科の先生が見ると、どうも30-40歳ぐらいで発症する鬱病とは違うというのです。そこでもう一度鬱病のスケールを見ると、その中に体が動かしにくいとか、億劫になったなどの項目も入っているのでパーキンソン病の運動症状とかぶっているから間違っただけと診断されてしまうのだらうということになりました。ところが、精神科の先生から見るとどうもそれだけではない一番違うのは鬱病には死の恐怖があり、重症になると自殺したくなるという症状が出やすいのに、パーキンソン病の患者さんには、それがあつたことは非常にまれだということです。

そこで、この鬱病のスケールを高くしている原因はなんだろうと研究したところパーキンソン病の鬱症状の中心になっているのは、アンヘドニアとアパシーではないかということが分かってきました。アパシーという言葉は以前シュチュエーションアパシーと言った学生が入学後に無気力になってしまうことで有名になった言葉ですが、いわゆる無気力、新しいことをやろうとしないということです。

そして、アンヘドニアというのは、本来喜びや満足を感じられる行為から快感を感じられないこと、具体的には愉快的ことがなくなったとか、人との付き合いがつまらないということです。パーキンソン病の患者さんが昔のことにとらわれてしまつてなかなか新しいことにチャレンジできないのはこのためかもしれません。

ドイツの試験ですが、657人のパーキンソン病の患者さんで、SPES (Short-Parkinson's-Evaluation-Scale) というパーキンソン病の評価や SHAPS (Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale) というものでアンヘドニアを評価したところ、アンヘドニアはパーキンソン病患者さんで45.7%あり、さらに鬱症状を認めた人では、79.7%にアンヘドニアを伴っていたそうです。

では、どうすればいいのか？ 実は、現在いろいろなところで研究中です。最近鬱病などの治療によく使われる SSRI という比較的パーキンソン病の症状を悪化させない新しい鬱病治療薬は有効であるかとか、リハビリによる改善はあるだろうかとかいろいろな研究がされています。

その中で、最近パーキンソン病の治療薬になっているプラミペキソール (ピ・シフロール) に効果がないだろうかということが話題になっています。ピ・シフロールは、以前薬の話の中で非麦角系のアゴニストの話をしたことがありますが、その書いた薬剤です。

では、ピ・シフロールの大きな特徴は何でしょう？ ドパミンアゴニストは、ドパミンの受容体を直接刺激する薬ですが、こうした受容体にはサブタイプとって同じドパミンの受容体といっても、作用が異なります。

ドパミンの受容体には大きく分けて D1 と D2 の受容体があり、さらに D2 の中で D2, D3, D4 というのがあるそうです。D1 受容体の中には D1 と D5 というものがあるそうです。生化学は、私の専門範囲ではないので、詳しくはお話できないのですが、D1 受容体は、少しジスキネジアの発現が多いようですが、排尿障害に一部効果があるのだそうです。

さて、D2 受容体の中での D2, 3, 4 の役割ですが、完全にはわかっていないそうですが、最近、D3 の刺激が精神症状の改善に関係があるとする報告があります。ピ・シフロールという薬はともこの D3 への刺激が非常に強い薬だそうです。残念ながらそのせいか時に幻覚の副作用も出やすいのですが、逆に効果もあります。

先程のドイツのアンヘドニアの報告でも SHAPS でアンヘドニアと診断された方が 45.7%あったのに、ピ・シフロールを飲むと 25.5%に統計学的に有意に低下しました。重症な鬱も 22.5%から 6.8%に減少したようです。もちろんパーキンソン病の治療薬ですから運動機能も改善しました。最初に話したように、パーキンソン病の患者さんは動きがよくなってもあまりその実感が湧かず、外出するのが億劫になったり、人と話

すのが億劫となったりして社会生活からだんだん離れていってしまいがちです。

鬱病の薬を使わずにパーキンソン病の薬が運動症状と精神症状を改善してくれれば一石二鳥ですので一度試す価値にある薬だと考えています。ただし、問題は眠気です。しかし、眠いからといってすぐに止めないで2週間ぐらい飲んでみると慣れてくる方が多い印象があります。パーキンソン病の患者さんはどうも新しいことが嫌いで、薬の変更も嫌がる人がいますが、少し長い目で見て飲んでみてはいかがでしょうか。

## もうひとつの非麦角ドーパミンアゴニスト（レキップ）

ロピニロールという薬でレキップという名前で発売されています。以前書きましたプラミペキソールと同じ非麦角系のドーパミンアゴニストで、2008年1月からやっと、長期処方が可能になりました。

ロピニロールは1996年にイギリスで初めて発売された薬です。したがって、日本での発売は10年遅れているということです。この薬の特徴はまず、非麦角系のドーパミンアゴニストだということです。以前紹介しましたがドーパミンアゴニストには麦角系と非麦角系があります。ドーパミンアゴニストは、最初は麦角系の薬であるプロモクリプチン（パーロデル）が発売されています。その後、ペルマックスやカバサルといった薬が出ています。パーロデルを除いて、麦角系の薬、特長のひとつには半減期が長いということが挙げられます。したがって、l-dopaがすぐに切れてしまうwearing-off現象の改善のために長時間効果のある麦角系の薬が使用されるようになりました。

また、これらのドーパミンアゴニストはl-dopaだけで治療していると副作用として出現しやすいジスキネジアという体が勝手に動いてしまう症状を出現させにくいので、最近のパーキンソン病の治療では、その副作用を抑えるためにl-dopaと併用して使うことが多くなっています。

しかし、最近になって麦角系のドーパミンアゴニストでは心臓弁膜症の副作用が出現しやすいと報告されました。もともと麦角系の薬は偏頭痛の治療薬であるエルゴタミンでも弁膜症のような副作用の報告があったのですがエルゴタミンは時々しか使用しない薬ですがパーキンソン病の治療薬である麦角系のドーパミンアゴニストは毎日飲む薬ですので問題となりました。

パーキンソン病は高齢になるほど発症しやすい病気ですが、心臓弁膜症も高齢になるほど増えていきます。したがって、高齢のパーキンソン病に麦角系のドーパミンアゴニストを使うことに対しては、その効果と副作用を十分に評価しながら使用する必要があります。

さて、弁膜症の副作用が少ないのは、非麦角系のドーパミンアゴニストです。しかし、では麦角系の薬を使わずに非麦角系のアゴニストを使えばいいというわけではありません。というのも、非麦角系のドーパミンアゴニストであるプラミペキソール（ビ・シフロール）は私の印象では、眠気と幻覚の副作用が多い印象があるからです。

私の外来に来る患者さんも高齢の患者さんが多い。ドーパミンアゴニストとしてビ・シフロールを使うことが増えてきたのですが、やはり眠気の副作用が多い。この眠気は2週間ぐらいで少なくなることが多いのでまだ継続して使用できるのですが、幻覚の副作用は困り者です。急に幻覚の副作用が出ると“うちのおばあさんがぼけてしまいました。どうしましょう。”という連絡をいただいています。こうなるとこの薬を使い続けることはできません。

眠気だけの人には非麦角系のアゴニストには、脳神経の保護作用があるという報告がありますから使っていますが。さて、今度発売されたレキップという薬の製品情報によると眠気の副作用は、どうやらビ・シフロールなどの他のドーパミンアゴニストと差がないようですが幻覚についてはどうやら少ないようです。

この違いは、ビ・シフロールはドーパミンでもD3レセプターに対する作用が大きいのにに対し、レキップはD2が中心であるそうです。最近D3レセプターを刺激すると病的なギャンブルをしやすいという報告あり、鬱的な傾向のあるパーキンソン病の患者では逆にいいのかもしれませんが、D3レセプターは感情に作用しやすいようです。

PS 薬の話をもとめたものですので、以前書いたのと最近少し様子が変わってきました。実は、プラミペキソールが3年間使用してみて問題が起きました。非麦角系の副作用である眠気、特に突発性睡眠が問題になってきました。

23人の運転中に交通事故があり、どうやら眠気が関係していたのではないかとことです。内訳は、ビ・シフロール18名、ドミン4名、レキップ1名だそうです。特に、突発性睡眠というのは急に本人も意識しないで起こってしまうため大きな事故につながります。特に3名は自動車が大破したと書かれているので問題です。そのため、厚生労働省から警告文章が出ました。

“前兆のない突発性睡眠及び傾眠等が見られることがあるので、本剤服用中には、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させないよう注意すること”という文章です。

したがって、現在私は、特にビ・シフロールを使用している患者さんには、自動車の運転をしないようにと話さなければなりません。ただ、私のいる名古屋地方はトヨタやホンダなど自動車業界のお膝元で公共交通機関はあまり整備されていなくてどこへ行くにも自動車を使わないと生活できません。

パーキンソン病になるとどうしても日常生活で無気力になりやすいのに、ここで自動車を取ってしまうと生活の行動範囲が著しく小さくなってしまい、引きこもり現象が出てしまいます。危険を考えると確かに運転は禁止したほうがいいのですが、かといって引きこもってしまうのは、ADLは低下してしまいます。

以前のでんかん患者全部が、運転してはいけないから、部分的に可能になったように、パーキンソン病患者さんにも、どの人は運転してはいけないなどの基準を設けないといけない気がします。

したがって、私は眠気の強い人にはプラミペキソールからロピニロールに変更することもあります。ただ、ロピニロールは、最低6mgぐらいの大量投与をしないと効き目が弱いので、患者さん医療費負担が多くなります。それも悩ましい問題になっています。

## 塩酸トリヘキシフェニジル（アーテン）

非常に古い薬で今はあまり使われなくなった薬の話です。塩酸トリヘキシフェニジル（アーテン）は、1949年にパーキンソン病の治療薬として報告されたものです。それ以前にはパーキンソン病の治療にスコポラミンという朝鮮アサガオから抽出していたアルカロイドが使用されていました。

しかし、脳内への移行が悪く、末梢神経の自律神経に対する作用が強くて、普通量使うと脳には軽度に眠気などを起こす程度で、抗パーキンソン病作用はあまりありませんでした。そのため、抗コリン作用である唾液分泌の低下や目の調節障害が出てしまって使いにくい薬であったのです。

そこで、脳への移行がよい薬としてアーテンが誕生しました。作用としては、アトロピン類似の抗コリン作用を呈し、また平滑筋自身に対する弛緩効果も加わり平滑筋の痙攣を寛解するが、その効果はアトロピンの1/2といわれています。

神経系に対する作用は、ベラドンナアルカロイドに類似し、動物でニコチンおよびトレモリンによる振戦を消失させ、またパーキンソン症候群(特に動脈硬化性のもの)の筋硬直、振戦および抑うつ状態を寛解すると言われていています。そのためか、昔はアーテンを振戦の強い人に使用していたのですが実は文献を見てもあまりほかの薬とは代わりがないということで、振戦の軽減ということで使われることはあまりなくなっています。

なぜ効果があるかについては、我々が薬理学の授業でよく聞かされた説明は、脳内線条体において、ドパミン系とアセチルコリン系は拮抗的に働いている。トリヘキシフェニジルをはじめとする抗コリン薬は、ドパミン系機能低下により相対的に亢進状態になったアセチルコリン系を是正することにより、抗パーキンソン病効果を発揮すると言う説明でした。したがって、現在のL-dopa治療のように悪い部分の補助でなく、本来正常なアセチルコリン系を低下させることでバランスをとる治療ですから特効薬というわけではなく、抗コリン薬はパーキンソン病の治療において、レボドパ治療の補助的な薬剤として使われています。

ただし、使い慣れた薬ですし、吐き気のような副作用がないことやL-dopaをあまり増やしたくないのでといったことから使われることが多かったのです。

唾液の低下や腸の動きを抑えて便秘になりやすいこと（しかし、これは、L-dopa やドパミンアゴニストでも起こります）などの副作用がありました。また、抗コリン作用があることから緑内障のある方には投与が禁忌です。

しかし、現在アーテンの使用が減ったのはこれらの副作用によるものではありません。認知症の原因として脳にある海馬というところやマイネルト核というところが変性することが知られるようになりました。このマイネルト核はアセチルコリン系の神経細胞があります。したがって、認知症の治療にはアリセプトというアセチルコリン系をよくする薬が使われています。

先ほど書いたようにアーテンはアセチルコリン系を抑制する薬ですから、記憶障害が出現する可能性があるのです。実際、アーテンには眠気や幻覚を起こす副作用があります。L-dopa を使わないためにアーテンを使うことが多かったのですが、最近ではドパミンアゴニストという薬がL-dopa の使用を抑えるために使えますから無理してアーテンを使わなくてもよくなりました。したがって、使用量も以前に比べて減っています。

しかし、アーテンにはジストニアを抑える作用や、まれですが歩行が非常に改善する患者さんがいます。したがって、今でも、私は若い患者さんには時々アーテンを使うことがあります。これをあるパーキンソン病ガイドラインを作った有名な先生に言ったらその先生も同意見で現在でも時々使うことがあるそうです。今は悪者扱いされている薬ですが、新たな効果が見出されるかもしれません。決してなくなってしまう薬ではないと思います。

## MAO-B 阻害剤

MAO-B 阻害剤は、現在日本で使用されているのは、塩酸セレジリンという商品名はエフピーという薬です。この薬は、脳の中のドーパミンが MAO という酵素によって分解されるのを防ぐことによって頭の中からドーパミンの不足を少なくしようとして用いられる薬です。

この薬も多くの薬と同様に 1961 年に高血圧や鬱病の治療薬を研究している際に偶然生み出されたものです。塩酸セレジリンはアボット社が高血圧の薬として“パルギリン”という薬を元に作ったものです。MAO 阻害薬には、血管を拡張させる作用があるので血圧が下がることがあるので降圧剤として使用されていたのです。

しかし、塩酸セレジリンは、アンフェタミンとパリギリンの構造を結合させて頭を刺激して鬱病を改善しようと考えたのです。ところが、他に開発されていた MAO 阻害薬で問題が出てしまいました。MAO 阻害薬は、脳の中のドーパミンの分解を押さえる作用があるので精神的に興奮する作用があるのですが、もう一つのタイプのチラミンという物質の分解も押さえてしまいます。

チラミンというのは古くなったチーズや空豆、保存魚食品などに多く含まれているのですが、このチラミンが体の中で多くなってくると吐き気や頭痛、動悸などの症状が出現して、重症になると出血や心臓発作を起こします。いわゆる MAO 阻害剤イコール「重症のチーズ作用」として問題になりました。これは、日本のようにチーズを食べない国では問題ないのですが、欧米ではそうはいきません。欧米の多くの医師が MAO 阻害剤の系統はあまり用いなくなりました。

さらに鬱病として発売された他の MAO 阻害薬に肝障害を誘発させ、時に死亡例が報告がされたために MAO 阻害薬は、医師が注意深く観察しないと投与できない薬になりました。そこで、MAO 阻害薬である塩酸セレジリンも 1961 年というかなり昔にできていながら鬱病の薬としては忘れられてしまったのです。

しかし、その後の研究で MAO 阻害薬には、肝臓などの体に作用するものと脳だけに作用するものがあるのではないかとわかってきました。全身に効くのが A-type 脳だけに効くのを B-type と名付けたのですが、どうやら塩酸セレジリンは B-type ではないかということが明らかになったのです。脳だけに効くのならチラミン中毒も起こらないだろうということでも再び 1970 年代になって鬱病の治療薬として使

おうと考えるようになりました。

しかし、時代はもうそれよりも効きやすい安全な抗うつ薬が出てきましたので、誰も MAO 阻害薬の塩酸セレジリンを薬として使用しようなどとは思いませんでした。

1974 年になって MAO 阻害薬のドパミンの分解阻止作用を利用してパーキンソン病に効果がないだろうかとヨウディムというドイツの医師が考え、その効果をドイツの雑誌に報告しました。ところが、ドイツの雑誌ですので誰も読んでいなくて、効果があるという報告でしたが誰も問題にしなかったのです。しかし、その後ランセットという有名な雑誌に数年後に載ることでこの薬は脚光を浴びたのです。

さあこれで、薬になるかという現在の資本主義社会ではよい薬が薬屋さんの開発したい薬ではありません。儲からないとどんな会社でもつぶれてしまいますから、一定の患者数が見込めて一定期間その会社が独占して売ることができる薬でないといけません。製薬会社としては何百億と新薬の開発にかかるのでその分が回収できなくてはいけないわけです。最近の日本のように政府がすべて民間活力なんていっているとなかなか日の目を見ないところが出てくるのです。

では、この塩酸セレジリンを製品化するのに拒んだのは何かというと世界的なパテントの問題です。実は、薬にはパテントというものがあって、ある一定期間までは開発した会社が独占して売ることができるのですが、それを超えるとほかの製薬会社でも売ることができるのです。最近、ジェネリック薬品という言葉をよく聞くとありますが、開発費をかけずに古い薬を安く作っている製薬会社の薬のことです。このメリットは、患者さんが安く薬が手に入ることですが、これが行過ぎてしまうといつまでたっても新薬を開発しようなんて製薬会社さんも思わなくなってしまいます。先ほどもいったように、どんどん薬の開発費は高くなっていますから少なくとも数百億円分を回収できない薬は作りたくても作れないのです。

この塩酸セレジリンが先ほども書きましたが、実は、古い薬なので、アメリカでは 1984 年にパテントが切れることがわかりました。アメリカで塩酸セレジリンの使用を認めさせようとしたのが、1982 年頃ですのでアメリカの政府に薬を認めさせるためのある製薬会社ががんばって臨床治験を行ってせつかくアメリカで使用できるようになっても、その結果が出ることに努力しなかった製薬会社でも使用できるようになってしまう。そのため、いい薬であってもなかなか治験を行えなかったのですが、アメリカではそれではということで希用医薬品ということで何とか限定使用で製品化

されました。

これなら、アメリカの真似をしたがる日本なら、すぐに使えるようになったはずなのですが、日本の場合はさらにこの薬がアンフェタミンを骨格に持っているということが問題になりました。アンフェタミンは覚せい剤です。したがって、日本のように麻薬や覚せい剤の取締りが厳しい国では覚せい剤が製品の骨格にあるのは厚生省がまったく取り合ってくれないのではないかとということで日本の大手の製薬会社は、いずれも手を出さなかったのです。

機序として、ユニークなので私も期待してこの薬を使っているのですが、残念ながら幻覚を起こす副作用が多くて、パーキンソン病を治療していて幻覚が出たら最初に止めなさいといわれている薬です。また、立ちくらみの副作用も多いのが悩みの種です。また、この薬を売っている会社の人には wearing-off が減りますと話をしてくるのですが、その効果については、ちゃんとした報告はまだ出ていません。この薬によく似たラサジリンという薬はアンフェタミンを骨格はなく、wearing-off が減少するという報告がされています。残念ながら、日本ではまだ認可されていないのですが、幻覚などの副作用がないようなら早く使用したい薬剤です。

## 塩酸アマンタジン（シンメトレル）

シンメトレル、一般名：塩酸アマンタジンは、1959年米国で合成開発されたアジアA型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス薬です。構造式は、対称形をしているということから（シンメトリーな形）シンメトレルという名前がつけられました。

この効果は、インフルエンザのM2蛋白を阻害してインフルエンザウイルスが脱殻することを抑制してウイルス粒子が構成できなくすることだそうです。残念ながら、B型インフルエンザに効くわけではありません。

1968年にSchwabとEnglandが、中等症のパーキンソン病患者にインフルエンザ予防のため本剤を1日200mg（2回に分服）服用したところ、パーキンソン病症状（筋固縮、振戦、無動）の明らかな改善を自覚し、6週間後、服用を中止したら症状は元に戻ってしまった経験をしました。

そこで、まず10人の患者さんに試したところ7人までが無動や固縮が良くなり、振戦も軽減しました。さらに、彼らは1969年に163人の患者に対し、1日200mg（2回に分服）投与することを開始。有効性を確認しました。ただし、20%の患者さんにいらつき、不眠、腹部不快、食欲低下、ふらつき等がみられましたが、薬をやめると36時間以内に消失したそうです。

また、この薬は600から800mg投与すると高齢者の脳血管障害患者では痙攣発作を誘発することがあるということで基本的な投与量は300mgまでとされています。本邦では1975年に発売開始となり、1990年代に入って本剤のグルタミン酸毒性に対する神経保護効果の可能性が指摘されました。

このように、パーキンソン病の治療薬として使われるようになったのですが、この効果は、L-dopaの様に強力なものではありません。また、前述されようにいらつきや不眠といった副作用以外にも、幻覚がやすいといった副作用があります。特にこの副作用は、高齢者の方に多いものです。したがって、“この薬を飲んでから、おじいちゃんが死んだ親戚の人や蛇が見えたと言い出した”と言って慌てて外来につれて見える方が多く、副作用についてしっかりと話しておかないと“またあの医者に変な薬を出した”とあって怒られてしまいます。

現在では、最初に出す薬ではなくなりました。しかし、最近になるとジスキネジア、

症状変動に対する効果が報告されるようになりました。その後、臨床治験が開始され、ジスキネジアに対しておそらく有効であるが、症状変動に対してはその効果は不十分であるとされています。ジスキネジアというのは、薬が効きすぎや逆に効かなくなると身体が勝手に動いてしまう現象で、パーキンソン病患者さんで5-6年薬を飲んだ頃に出てくることがある症状ですが、この症状が非常にひどい方が見えます。そういう患者さんに注意しながらシンメトレルを投与するとその動きが止まることがありますので、私も時々使用しています。

また、パーキンソン病では確かめられていないのですが、脳梗塞の患者さんではシンメトレルで鬱症状が良くなることがあります。そのため、元気がない患者さんに使うこともあります。

ジスキネジアに対してシンメトレルが何故効くかですが、最近シンメトレルにはN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗作用があることが明らかになっています。NMDA受容体と言うと聞いたことか聞いたこともないかも知れませんが、脳の中には神経伝達物質というのがあります。パーキンソン病の方でドパミンが足りないからうまく動けないといいますが、これは黒質で作られるドパミンを線条体というところにあるドパミン受容体が受け取ってうまく身体を調節する構造がおかしくなっていることを言います。NMDA受容体というのは、脳の中でグルタミンという神経伝達物質を受け取る部分です。NMDA受容体も基底核というパーキンソン病に重要な役割を持っている部分に多数存在していて身体の動きを調節しています。ハンチントン病という身体が勝手に動いてしまう病気では、このNMDA受容体が過度に興奮してしまう可能性があるということなので、パーキンソン病のジスキネジアにも使われています。

ところで、薬の話を読んでいただくと、薬の開発は開発段階で最初の意図と違った薬として治療薬になったものがあることがお分かりになったと思いますが、このように市場に出回ってから他の効果が見つかった薬も多くあります。今回は、まだパーキンソン病の薬として保険認可されていませんが、てんかんの治療薬にパーキンソン病の治療効果があるお話をします。

## ドロキシドパ (ドプス)

ドロキシドパはドパと書いてありますが、ドパミンに変わる物質ではありません。パーキンソン病は、以前書きましたが、ドパミンの神経だけが障害される病気でないことが分かってきました。実は、ノルアドレナリンに関係した神経細胞も少なくなってしまうのです。ドプスは神経伝達物質ノルエピネフリンの前駆物質で、生体内で天然型のノルエピネフリンに変換され、不足したノルエピネフリンを補充し症状を改善する薬剤です。

つまり、L-dopa が脳の中でドパミンになって少なくなったドパミンを増やすのと同じように、ドプスは少なくなったノルアドレナリンを脳の中で増やす薬です。ところが、このドプスという薬はなかなか脳の中には、移行しないみたいです。そのためかどうかわかりませんが、効能では、1989年に「パーキンソン病 (Yahr 重症度ステージ III) におけるすくみ足、たちくらみの改善」等を改善となっているのですが、なかなか効いてきません。

このノルアドレナリンという物質は、体の中では血圧をあげる作用があります。したがって、この物質は、血液中でもノルアドレナリンを上昇させて、血圧を上昇させます。実際、ドプスという薬は、2000年に「起立性低血圧を伴う血液透析患者におけるめまい・ふらつき・たちくらみ、倦怠感、脱力感の改善」の追加承認を得ています。

すなわち、この薬を飲むと高血圧になる可能性があるのですが、実際問題としては元々パーキンソン病の患者さんは低血圧の人の方が多いので、問題になることは少ないと思います。そのため、足のすくみよりも最近では、パーキンソン病の自律神経症状である起立性低血圧の治療に使うことが多いと思います。

使用する際には、先ほど書いたように脳に移行しにくいので3錠ではなく6錠や9錠使ってみて効果があるかどうかを検討しないとイケない薬だと考えています。

## ゾニサミド (エクセグラン)

ゾニサミドという薬はエクセグランという名前で売られている、てんかんの薬です。日本で開発されてもう10年以上使用されているてんかんに対して使用する薬です。

もともとこのゾニサミドという薬は、てんかんの患者さんに使っていて、変な副作用が出てくる変わった薬でした。まだ、どうしててんかんに効くのか十分にはわかってない上に、発汗が低下したり幻覚などの精神症状が出たりと使いにくい薬でした。

しかし、全身けいれんにも効くし部分けいれんにも効くので一時期は、よく使用されたのですが、現在のてんかんの治療ガイドラインでは、最初に使う薬にはなっていません。ところで、東京大学に通院していた発病から10年ぐらいのパーキンソン病の患者さんが偶然けいれん発作を起こしました。ここで、偶然ゾニサミドを300mg/dayでけいれんの治療に用いられたのですが、その時けいれんの予防だけでなくパーキンソン症状がよくなってしまったのです。

これは、前回シンメトレルが偶然インフルエンザにかかったパーキンソン病の患者さんに使用してパーキンソン症状がよくなったのに似ています。このゾニサミド使用の報告では、トイレ歩行が介助だったのが、ゆっくりではあるが自分でできるようになったそうです。

パーキンソン病の治療薬であるL-dopaは半減期が短くて脳内への移行が悪いことがわかっています。これに対して、ゾニサミドは非常に脳内への移行がよくて半減期も63時間と非常に長い薬です。そして、この薬をてんかんの薬として研究中に線条体のドパミンの量を増やしたという報告がありました。中程度のMAO阻害作用もあることがわかりました。

さらにいいのは、この薬はてんかんの薬としても10年以上たっているのに、非常に安い薬です。1錠40円ぐらいの薬です。元々この薬は、半減期が長く63時間もありますので、一度脳の中に入れば長く効果を持続します。さらに、てんかんに使うように朝昼晩と飲まなくても夜間だけでも効果が出る様ですので少量ですむようです。元々、さらにこの薬は、眠気があるのですが、夜間に寝られない人にはちょうど、睡眠薬の代わりとしても効果があるので、一石二鳥です。また、最近ジェネリック薬品といって、後発品の安い薬があるのですが、この薬は安いせいかあまりジェネリック薬品は出ていません。ジェネリック薬品を作っている薬屋さんとしては、どちらかと

いうともうけにならない薬は作らないので、(ルイ・ビトンのバックは、ほかの企業でよく似た形のものが作られますが、ユニクロの服をまねて安く売る企業はいないでしょう) 我々医者としても、あまり知らない会社の薬を使わなくすむので、安心です。ただし、ゾニサミドは、エクセグランというてんかんの薬として有名になってしまっているのですが、もしかするとパーキンソン病の治療薬として用いる場合には、エクセグランという名前ではなくて、違う名前になるかも知れないそうです。その時に、名前が違うのだから薬価も違うことになってあまり高い値段にかえられないようお願いしたいと思います。パーキンソン病の薬にドーパミンアゴニストやセレジリンがありますが、薬価のわりには効果は少ないと思います。

この薬の効果としては、ふるえに効果があるかもしれないということです。確かに、震えに効果があった方が見えました。ただ、私はなかなか薬の効果がない患者さんに使ったことがあるのですが、一人幻覚が出て困ったことがあります。なかなか、高齢の方には使いにくいかもしれません。ただし、薬の効きが長くなったといわれる患者さんも見えましたので、補助薬として今後期待できる薬です。

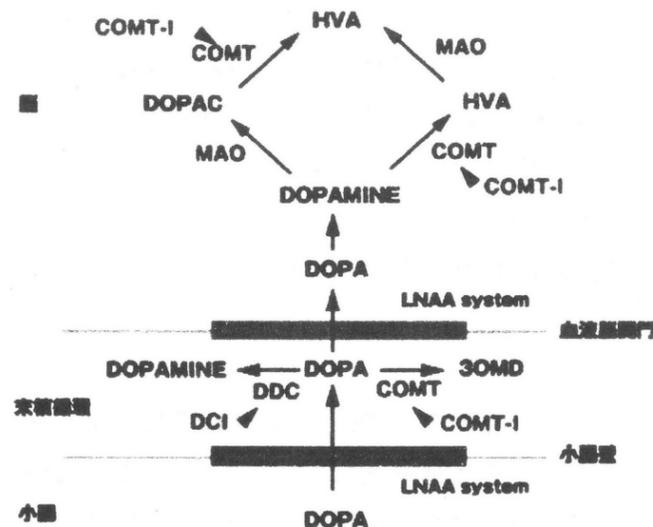
### COMT 阻害剤 (コムタン)

{イバルディスクファーマ(株)}

パーキンソン病では、黒質のメラニン含有細胞が変性することにより、黒質から線条体というところにドパミンが送られなくなって、パーキンソン症状を発症します。そのために、欠乏したドパミンを補充するためにドパミンを服用するのですが、ドパミンでは脳の中に取り込まれないので、dopa という形で服用します。

図にあるように dopa は服用すると、まず腸から吸収され、血液中にはいるのですが DDC と COMT という酵素で、代謝を受けてしまって脳にはいるまでに多くの dopa がなくなってしまいます。以前はそのために、大量の dopa を飲まなければならないのですが、DCI という DDC の働きを阻害する薬で、dopa が血液中から速くなくなるのを防ぐようにして、現在のように少量で効果が出るようにしました。

現在使用されているメネシットや EC ドパールは DCI と L-dopa の合剤になっています。



しかし、現在でも L-dopa の単剤はドパストンなどという名前の薬で残っています。

と言うのも、DCI ですと血中濃度が変な形で上昇したりすることがあるようで、私も一人の患者さんでどうしても不随意運動がうまくコントロールできなかったときにドパストンを少量頻回に投与したら改善したことがあります。

L-dopa の血中濃度は DCI で DDC のところを抑制しても COMT という酵素の働きは残っているので、多くの dopa が代謝されてしまうみたいです。したがって、なるべく dopa を体の中に残して、血液中の dopa 濃度を維持するために COMT も阻害しようとして開発されたのが COMT 阻害薬です。

ドパミン治療で困るところは、病気が進行すると腸からの吸収はむしろよくなってしまって血液中の濃度が急に上昇するのだけれども、すぐに少なくなって薬が切れてしまう wearing-off とされる現象が起こることです。

もう一つは、L-dopa を持続的でなく間欠的に服用するとドパミンの受容体に異常が生

じてジスキネシアのような変な不随意運動が生じることです。

その反省から持続的にドパミン受容体を刺激するドパミンアゴニストという薬が作られたのですが、残念ながら最近わかってきたことですが、麦角系のドパミンアゴニストには、吐き気や弁膜症の副作用が出やすい。また非麦角系のドパミンアゴニストに眠気や幻覚などの精神症状がしやすいという副作用があります。

したがって、副作用でどちらも使えない患者さんがいますし、またドパミンアゴニストはL-dopaほど効果はありません。非常に高価ですので医療費もばかになりません。そこで、一番効果があるL-dopaをできるだけ少量で持続的に効果を維持できるようにしたCOMT阻害薬というのは、画期的な薬といえます。

現在、アメリカのNeurologyという雑誌に載ったパーキンソン病治療のガイドラインにはL-dopaとCOMT阻害薬を初期に同時に使用することが推奨されています。日本では数年前から発売される、発売されるといいながら厚生労働省がなかなか承認をしませでした。たぶん、初期に発売されたトルカポンというCOMT阻害薬で10万人に3人劇症肝炎が生じた症例があり、この劇症肝炎が生じた場合には致死的であったことがかなり関係しているのではないかと思うのですが、現在その後、肝炎の報告がなく、もしかすると初期に作られたトルカポンに問題があったのではないかとわれています。

アメリカで今使用中のエンタカポンは改良されたもので、劇症肝炎の副作用はなくなっています。厚生労働省の役人は薬害に対して非常に神経質になっているので、この薬が許可されないのではないかと推測しているのですが、私には、このあたりは全く理解ができないところです。以前エフピーという薬も覚醒剤と類似しているので日本への導入が遅れたのですがこれと類似しています。

さて、どの程度、薬が効いたかについては、日本の治験のデータでは、だいたいoff時間が、1.5時間減ったということでした。ただこの薬は使ってみて感じたのですが、ドパミンが効いている人なので、絶対コムタンが効くと思って使用したのに、まったく変わらない人がいることです。他の先生に聞いてもそのようです。約3割ぐらいの人がCOMT阻害剤の効果のない人がいる様です。この人たちを除くと、off時間の短縮は2.5時間ぐらいになるそうなので効いた方はかなり効き目を自覚できるようです。

ただし、この薬は、以前アメリカで使用されているトルカポンほどは効果がないよう

です。アメリカでは2週間に一回採血をすることでトルカポンの使用は認められているそうです。また、2週間に一回の採血を行ってからは、肝炎の副作用は出ていません。日本でも、一部の薬は、頻回の採血をすることで採用可能な薬もあるので、進行期のパーキンソン病の限定でいいので使用して見たい薬です。

## 定位脳手術について

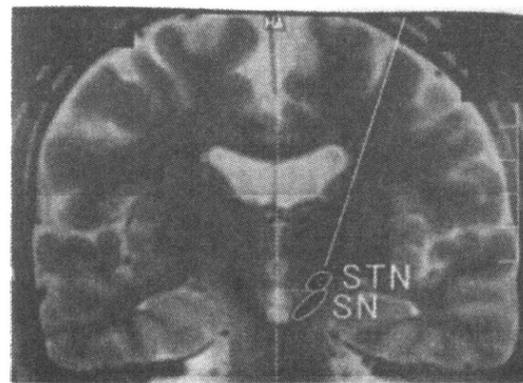
私は、脳外科医ではないので、実際に、定位脳手術を行う訳ではありません。しかし、パーキンソン病の患者さんを診察していると、新聞に定位脳手術の記事が載る度に“先生、私は手術したら直るのでしょうか”と聞かれることが多くなります。その記事を読んでも、どこにも直るとか書いてありません。よくなることがあるとしか書いてないのですが、どうしても“薬は症状を抑えるだけ、一方手術は根本的に治す治療”という印象が強いせいかな患者さんは現在の医療では症状を抑えることができても根本治療のできないパーキンソン病という難病からなんとか逃れたいのだと思います。そこで、私自身、神経内科医という立場から定位脳手術の説明を行いたいと思います。

定位脳手術は、非常に新しい治療のように考えておられ方が多いかと思いますが、実は、現在のL-ドパ治療よりも先に行われていた治療です。1947年にシュピーゲルとワイシスによって初めて行われて、その翌年には、楢林博太郎先生によって、淡蒼球の破壊術が行われました。その後、視床の破壊術も行われました。これらは、効果があったのですが、破壊術という性格上どうしても副作用が出た場合には、一度障害を受けた脳は再生しませんので、障害が残ることになります。そして、1960年代になるとL-ドパによる治療が開発されましたから、副作用の少ない内服治療が主流となりました。ところが、このL-ドパ治療にも長期の投与で、副作用が出てくることになってきました。皆さんが悩んでいるwearing-off現象（薬が効く時間が短くなる）やon-off現象（急に薬が切れてしまう）、ジスキネジア（薬が一番よく効いている頃に体が勝手に動いてしまう）という現象です。

この中で起こるジスキネジアの原因の一つには、L-ドパが間欠的に投与されると、脳の中で急にドパミンの濃度があがったり下がったりし、そのためにドパミンの受容体に障害を来して、ドパミンに対して過剰反応が起きてしまうことだといわれています。しかし、ジスキネジアをなくそうとして、1回のL-ドパの量を減らしてしまうと今度は、早く体の中からドパミンがなくなってしまい、wearing-off現象やon-off現象のoffに時間が増えてしまいます。そこで登場したのが、ドパミンアゴニストという薬です。この薬は、直接、脳の中にあるドパミン受容体を刺激します。また、半減期がL-ドパに比較して長いものが多いので、持続的にドパミン受容体を刺激できます。実際ドパミンアゴニストをパーキンソン病治療で先に使用するとジスキネジアの出現が遅くなるという結果が出ています。しかし、最近問題になっているように麦角系のドパミンアゴニストでは、弁膜症の副作用が問題になっていますし、非麦角系のドパミンアゴニストでは、眠気や幻覚の副作用が問題になっています。そういったことから外科

治療というものが見直されてきました。

その大きな誘因は、外科治療が破壊術から、刺激術に代わったことです。破壊する代わりに電極を脳の中に埋め込みその先端を刺激したい位置に置き、そこから電気刺激を加えます。この治療は、最初は視床痛という頑固な痛みに対して用いられていたのですが、視床の腹中間核や淡蒼球内節を刺激することでパーキンソン症状がよくなったのです。なぜよくなるかは、非常に難しいので、一言では説明できないのですが、簡単にいうとパーキンソン病になると淡蒼球は、異常に興奮してしまいます。そこで、以前はこの部分を破壊することでその興奮を少なくしていたのです。刺激術では、この興奮している細胞を非常に高頻度に刺激することで、やはり同じように興奮させなくするようにしたのです。



ここで、皆さんに理解していただきたいのは、刺激術と書いてあるので脳を刺激しているのだと勘違いされる方が多いと思うのですが、脳は低頻度で刺激されると、その度に神経は興奮するのですが、あまり早く刺激されるとその刺激に神経細胞はついていけなくて神経細胞自体は興奮しなくなってしまうのです。

従って、刺激術は、言葉をかえると神経を破壊せずに神経の興奮を低下させている治療です。ではどこが今までの破壊術と違うのだということになりますが、この治療のメリットは、細胞は機能的に破壊されているだけで本当に破壊したのではないので、刺激をやめればもとの状態に近い状態に戻せるということです。また破壊術ではないので、破壊部位の近くの血管を障害することは少ないので、脳出血や梗塞などの副作用も少なくなります。そして一番の大きなメリットは視床下核というところを刺激できることです。この視床下核の治療でいい点は、淡蒼球内節の治療ではL-ドパの量が減らなかったのに、この部位(図のSTNと書いてあるところ)だとL-ドパの量が減量できることです。従って、L-ドパで副作用がある人は減量することでL-ドパの副作用を軽減できます。この部位は、破壊術では治療には使えません。図を見てもらうように、まず非常に黒質(SNと書いてあるところ)の近くです。そしてこの部分を巻き込んで脳梗塞を起こすとバリスムといって手足が大きく、同じような踊りを踊っているように勝手に動いてしまいます。脳梗塞の場合は、確かに一時的でほとんどの人は数日で消失するのですが、もし後遺症となった場合、いくら薬を使っても治りません。破壊術は脳梗塞を起こすのと一緒ですから後遺症を考えると行えないのです。しかし、刺激術はその点、先程述べたような理由もあって視床下核を治療目標にすることができ

ます。

この視床下核は米粒のように小さな核ですので、非常に慎重な手技が必要ですが、現在は、MRI を使い、かなりの精度で電極の先を目標とする部位に進めることができます。しかし、図にもあるように視床下核は脳の表面から非常に奥にあります。したがって、MRI の画像のゆがみや脳を開頭したことによる脳の移動、電極のしなりなどによって数ミリの針先の誤差ができます。視床下核は非常に小さいのでこの数ミリの誤差も許されません。そこで手術中にその針先から視床下核特有の神経の活動が出ているかどうかを確かめています。そのために、寝ているとパーキンソン病に特有なこの異常な細胞の活動は消えてしまうので、手術は基本的に、頭蓋骨に電極を入れるための穴をあけるときの、局所麻酔をその部分にかけるだけです。ずっと手術中は起きています。医者がしゃべっていることも筒抜けですから、私が自分の患者さんを手術してもらったときに手術室に入った時のことを私の患者さんは、“先生、先生が途中で見に来たこと知っていますよ”と話してくれました。また、頭が絶対に動かないように、フレームといって脳を固定するための器具がずっと付いています。現在は2-3時間で手術が終わるようになりましたが、最初の頃の患者さんは10数時間かかりました。2-3時間でもフレームをつけられて全く動けないというのは、麻酔がかかっていないと非常に苦痛ですので、この手術中に起きてないといけないというのは問題になっています。

さて、現在主流になっている視床下核の定位脳手術ですが、この手術の一番のメリットは、wearing-off やジスキネジアを軽減して、L-ドパやドーパミンアゴニストの量を減らせることです。L-ドパの治療は、COMT 阻害剤という薬でかなり、薬の血中濃度を一日中一定に保つことができるようになったのですが、考えてみると、この刺激療法は、電気で24時間治療をしているのと一緒ですから、やはり off はほぼ確実に少なくなります。したがって、進行期の wearing-off のはっきりしている患者さんには、治療の選択肢の一つになると考えられます。では、薬など飲まずに最初から、定位脳手術を行えばいいかという神経内科の立場としては、それは推奨していません。

それには、いろいろな理由がありますが、主なものは副作用とこの治療もL-ドパと同じようにいつまでも効果が続く訳ではないことです。

副作用ですが、まず術中に脳出血が起こることは1-3%とされています。もちろん、小さな出血ですんでいるものものが大部分です。それ以外には、異物が入っている訳ですから、その部分に感染が起こることがあります。また、視床下核の刺激の場合に

は図で見るように非常に深い位置で黒質とほとんど接している部分を刺激する訳ですから、刺激によって幻覚や妄想が出現したり、認知機能の低下や行動異常が起こったりすることがあります。実際、私の患者さんでも術後に性格が変わってしまったようになって、看護婦さんにセクシャルハラスメントを起こして危うく強制退院させられるところまでいったこともあります。多くの患者さんは一時的で、刺激を弱くすると直ることも多いのですが刺激を弱くすると、治療の効果も弱くなってしまうことが多く、この辺りも問題になっています。

そして、最近問題になっているのは、術後に声が出しにくくなってしまうことがあることです。小声になる方もいれば、思っている言葉が出ないようになった方、どもるようになった方といろいろです。この発語の障害は、なかなか一時的なものとはいきません。本当に off は少なくなったのに、逆にしゃべれなくなって他の人との会話にしばしば、字を書いて説明しなくてはいけなくなった方がみえ、現在困っています。

定位脳手術では、電極だけでなく、体の中に刺激装置を埋め込まなくてはならないため医者にとっても、その後の患者さんにとっても医療行為を受ける上で大きな欠点です。ここ最近のMRI という体の中を画像としてみる方法は飛躍的な進歩を遂げました。私がまだ、医者になった頃は、CT という放射線を用いて体の中を観察する方法がやっと出たばかりです。極端な話、昔は脳梗塞と脳出血はほとんど区別できませんでした。死んでから剖検して初めて脳梗塞ではなくて脳出血だったというのは、私の指導してくれた先生の年代では当たり前でした。ですから、脊髄を画像にしてみるなどというのは、夢のまた夢でしたが、今ではMRI できれいに見えます。また、脳梗塞も拡散強調画像法という特殊な撮影法を用いると、早期から発見することができます。しかし、MRI にも限界があります。この撮影法は強磁場を使います。磁場を発生させると、その中にある、鉄などの磁性体はくっつきましますし、電流が流れるものであれば、その部分にMRI によって勝手に電気が流れてしまいます。体に埋め込んだ刺激装置も故障してしまいます。したがって、定位脳手術を受けた患者さんは、余程の事情で刺激装置が故障する可能性を受け入れた上でしか、MRI を行うことはできません。最新の医療診断装置を用いることができなくなってしまうのです。パーキンソン病の患者さんでもガンや脳梗塞になりますから技術が進歩してMRI にも耐えられる刺激装置が保証されない限りは一生大きな恩恵は受けられなくなります。

ということで、神経内科からみた定位脳手術の適応を私なりに述べさせていただきます。第1にはwearing-off があり、一日の中で体のいい状態があること。説明したようにこの治療法は、L-ドパに反応する脳の神経が残っているときには効果がありますが、ど

んなに薬を使っても効果のない人には効果はありません。第2に年齢はあまり高齢でないこと。高齢で発症した人は、最初から幻覚や認知障害が軽度にあるため手術後に精神症状が出やすくなります。若くても以前に幻覚や妄想などがある人や性格的に少し問題がある方は術後に精神障害が出やすいことが多いようです。第3にすくみ足が、ドパミンが効いているときにも出る人は残念ながらそのすくみ足に対しては効果がないので、こういうすくみ足は手術適応にはなりません。すくみ足が、ドパミンが効いていないときに出るときには手術の効果があります。第4に、社会的にどうしても仕事をしないといけない人。手の震えはなかなか薬では直りません。逆に、手の震えは、手術療法で一番効果が出やすい症状の一つです。仕事上、手を使う人には、仕事ができないと解雇されてしまうことがあるので手術を勧めることがあります。また、最近では、COMT 阻害剤が発売されたので、かなりの方で wearing-off が少なくなったのですが、それでも、COMT 阻害剤が全く効かない患者さんがみえます。そのうち、エプビーのように幻覚の副作用が多くなく、効果もよりあると言われている rasagiline という MAO 阻害剤（残念ながら、今のところ日本での開発の予定がない）が日本でも発売されるようになれば、その問題も少しは解決できるかもしれませんが、現状では無理のようです。そういう方にも、適応の範囲は広がると思います。最後に、手術療法も、基本的には薬物療法と同じように問題を抱えており、決して根治手術ではないことを理解してからでないこと。過剰な期待を持って手術に望むとその失望の方が大きくて、せっかくよくなった off の減少を感じずに、しゃべりにくさなどの副作用の方ばかりに気が向いてしまうとせっかくの治療効果を享受できません。限界を知った上で選択をしてもらうことが必要です。すなわち、この治療は、今のところパーキンソン病の進行を遅らせるという確かな証拠はないので、薬の治療同様に、だんだんと病気の進行とともに効かなくなることは理解してもらってないといけないということです。

脳外科の先生が書く訳ではないので多少辛口になりました。これは、脳外科の先生は、手術して、ものすごくよくなった患者さんを多く経験しているのに対して、我々神経内科医は、手術してもよくならなくなったり、一時的に効いてもだんだん効かなくなったりした患者さんが結局、もう一度我々のところで治療することになるためだと思いますので、若干割り引いて読んでください。ただし、この定位脳手術は非常にすばらしい治療です。これにかわる外科治療は当面は出てこないでしょう。また、最近では、視床下核だけでなく、cZi や PPN という部分の刺激療法も研究中です。しかし、よい治療というものは必ず、すべての患者さんに当てはまるという訳ではないということも覚えておかないといけません。したがって、誰にでも定位脳手術を行っているとそのうちにこのすばらしい治療が、“なんだ。副作用ばかりで、ちっともよくないじゃないか” という逆の現象が起きてしまうと困ります。

## 遺伝子治療について

今回は、薬ではありません。でも、遺伝子治療も広い意味では薬剤を注入するので遺伝子治療の現在の状況についてお話したいと思います。今日の話は難しいです。

現在のパーキンソン病の治療の基本がドパミンの補充療法です。パーキンソン病では、中脳黒質の緻密層というところにあるドパミン産生細胞が徐々に減っていくために、そのドパミン産生細胞から線条体というところにドパミンを送ることができなくなるので、減ってくるドパミンをその前駆物質である L-dopa を補充して補おうというものです。以前も書いたようにドパミンはそのまま飲んでも注射しても、脳の中には入りません。従って、脳の中に入るために L-dopa として飲むのです。足りなかったものを補充するわけですから、病気の初めには、非常に効果が出ます。ドパミンはドパミン細胞から線条体に送られるので L-dopa はドパミンの細胞に入ります。その後、神経を通して線条体の部分に終末分枝がたどり着きます。しかし、病気の進行とともに黒質のドパミン神経細胞が減少するので、いくらドパミンがあってもその通り道である神経が少なくなってくるので神経終末でドパミンを貯留させておくことができません。ドパミンは必要な時にどんと出なければいけないので、ある程度神経終末にたまっていなければならないのです。その上、神経終末では L-dopa をドパミンに変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(aromatic L-amino acid decarboxylase:AADC)という酵素の働きも悪くなるのでドパミンをうまく作れません。そのために、皆さんはドパミンアゴニストという神経細胞を介さずに直接線条体を刺激できるお薬を飲んでいるのです。これが、カバサル、ペルマックス、ビ・シフロール、レキップと言うお薬です。しかし、このドパミンアゴニストと言うのは、L-dopa 程効果があるわけではなく、一方、心弁膜症や眠気、幻覚などの副作用を起こしやすいので非常に使いにくい薬です。そこで、遺伝子治療という治療する遺伝子を直接目的とする細胞に注入して機能の回復を図ろうというのが遺伝子治療です。よく遺伝子治療というと体中の遺伝子を変えてしまうように考えている方がいるかもしれませんが、そんなことは生まれる前なら可能でしょうが、生まれてしまってから、からだの組織ができてしまっからは不可能です。

遺伝子治療には、身体の外で培養した細胞に治療用の遺伝子を導入してその細胞を移植する方法と体内の細胞に直接導入する方法があります。体内の細胞に導入するためには、ウィルスベクターと言うものが用いられます。ウィルスベクターの説明をすると難しいので、簡単に必要な遺伝子が神経の中に入りやすくするものと考えてください。しかし、ウィルスですから、このウィルスが悪さをしてはいけません。そこで、パルボウィルスから作られた AAV ベクターというものは、非病原性のウィルス由来で

あるので他の有害性を持っているウィルスベクターよりも安全性があること。脳細胞のように分裂を繰り返していない細胞でも導入できること。脳内に入れても炎症を引き起こさずに長時間遺伝子発現が持続すること。取り扱いが容易であること。以上からよく用いられています。

パーキンソン病の遺伝子療法は、今3種類の方法が試されています。まず、線条体の神経細胞に AADC 遺伝子を導入する方法があります。先程書いたように、病気が進むと神経終末で AADC が低下してしまっせつかく取り込んだ L-dopa がドパミンに変換できなくなるのでこの遺伝子を導入することで AADC の活性を回復させるのです。これによって、on 時間が長くなる可能性や薬が効きにくかったのがもう一度効きやすい状態に改善する可能性があります。この治療は、2004 年 12 月にアメリカのカリフォルニア大学サンフランシスコ校で開始されています。低用量から高用量の 3 群での治療ですが、低用量の試験では脳の機能として改善しているようです。日本でも自治医科大学で行っているのですが、実は今は一時中止になっています。これは、この治療だけでなく AAV ベクターを用いた治療すべてで一時中止がかかっています。関節の炎症疾患に AAV ベクターを用いていた治療で一人死亡が出たためです。ただ、これはどうも因果関係がなさそうなのでアメリカで AAV ベクターの安全性が確認され次第再開されるということです。

次は、パーキンソン病のドパミン神経が変性してなくなっていくのを防ぐために神経栄養因子を被殻に注入するという方法です。これは Glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)やその analog である Neurturin はドパミン神経を保護する作用があるのでそれを注入します。以前、脳の中に直接ポンプで GDNF を持続的に注入する試験はあったのですが、これは効果がありませんでした。しかし、ポンプなのでチューブの先にしか薬液が投与できないというために効かなかったのかもしれない。そこで、神経栄養因子を発現させるウィルスベクターで行うことになっています。これもアメリカのカリフォルニア大学サンフランシスコ校で開始されています。低容量群での結果しかまだ出ていませんがこれも効果があるのではないかとされています。

最後に、最近定位脳手術で視床下核というところを電気刺激するという治療があることを皆さん知っているかと思います。この電気刺激というのはだいたい 120Hz-150Hz ぐらいで神経細胞を刺激しています。ですから、実際は、脳を刺激しているのではなくて刺激されすぎているために視床下核は活動を停止してしまっている状態になります。そこで、電気刺激などしなくて化学的に抑制性の神経伝達物質である  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA) という物質を合成するグルタミン酸脱炭酸酵素の遺伝子

を視床下核に導入して視床下核機能を押さえようとする方法です。ただこの方法は、今でも定位脳手術が視床下核でよいとは必ずしも言えないということや非常におおざっぱな抑制方法なので、もしかしてその後の副作用は出ないかということが気になります。この方法は 2003 年 8 月にコーネル大学で始まっています。これも効果があるという報告ですが、私としては、定位脳手術とあまり変わりのない方法なので定位脳手術の方法がもう少し確立するまでは期待はしていません。

それ以外に、脳の中に ES 細胞という脳の中に機能を持った細胞を埋め込むという治療法も考えられていますが、残念ながらまだ実用段階になっていません。

実際問題私は遺伝子治療には全くかかわっていないので、本日の話は勉強したまとめです。参考にしてください。

薬以外によいこと

## 音楽療法

音楽は人を和ませれます。そのため、音楽を聴くことでの癒し作用で痛みなどの緩和作用を期待することだけを音楽療法を思っている方が多いかと思えます。しかし、世界的には音楽療法は、音楽のもつ生理的、心理的、社会的働きを用いて、音楽を意図的・計画的に医療に貢献する専門的な治療です。決して音楽を聴いていればいいというものではありません。

すでに、海外では、医療行為として専門の技術者が医療の一部として活躍しています。しかし、日本では、単に音楽を聴くだけのことと軽んじられているせいか、保険診療でも認められていません。しかし音楽療法師さんの努力でいろいろな疾患に応用されています。

パーキンソン病には、リズム障害があることやうつ状態があることが知られています。

たとえば、パーキンソン病の歩行障害に対して、メトロノームを聞きながら歩くというリハビリが行われています。皆さんの中にも、一歩めが歩けないけど、歩き始めると割りにスムーズに歩けることを経験しているのではないのでしょうか。パーキンソン病の患者さんには、外から合図を送るとその後は、割とうまくできることが多いことが知られています。したがって、脳の中で障害されているリズムの異常を外から何度も音のリズム刺激で訓練することは重要なことです。実際、我々も365歩のマーチをピアノで弾きながら、患者さんには歌ってもらうつもりで、歩いてもらうと全く歩けなかった人でも結構うまく歩けます。

うつ状態の改善に音楽療法の効果があると考えられています。実際パーキンソン病患者さんの生活の質は、動きにくさを改善するよりも、うつ状態の改善や構語障害の改善の方が意味があると報告されています。我々も、ある保健所で、音楽療法に来てもらっている患者さんと来なかった患者さんとで、うつのスケールや日常生活の質、動きにくさをアンケートしたことがあります。そうすると、患者さんの動きにくさは、体の状態の悪い時のADLはあまり変わらなかったのですが、いい時のADLは一年前よりもむしろよくなっていました。パーキンソン病は、少しずつ病気が進行してしまう病気ですので、1年前よりいい状態でいられたことは、我々としては驚きでした。また、特にうつ状態が改善した方は、生活の質も改善していました。

ただ、どうしても音楽療法が医療保険で認められていないので、現在行っている音楽療法は音楽療法士さんの献身的な努力によっています。そこで、毎日、音楽療法ができないかと、いつも音楽療法を行ってもらっている鶴飼先生と発声練習の音楽療法CDを作りました。愛知県や岐阜県のパーキンソン病友の会の方に協力してもらって、2ヶ月ほど使用してもらって、声の大きさや明瞭度がよくなったか悪くなったかを検討しました。まだ解析途中ですが、声の大きさや明瞭度が確実によくなった方がたくさんみえました。そして、これは毎日行うことが大切で、やめてしまうと1ヶ月後には前の状態に戻ってしまいました。

いまでも、音楽療法の先生に、音楽療法の普及のために月一回の音楽療法を行っています。あくまでも音楽療法の先生方のご好意で行っていただける教室です。参加されたパーキンソン病患者さんの皆さんはほとんどその効果を実感していただいています。場所の関係で参加人数に制限がありますが、継続して行っていきたいと思っています。

## 薬以外によいこと (2)

時々患者さんから先生日常生活では何をしたらいいのですかと聞かれることがあります。ところが、パーキンソン病に何をしたらいいかということは医学の中ではどこにもかかれてはいません。健康食品がよく新聞で宣伝されています。しかし、その多くはまったく根拠のないものでひどいものでは、自分で捏造した体験談を本にして売って、その食品を売っていたということで、あるきのこは発売が禁止されました。これらを、見ると薬をもすがろうとする患者さんの気持ちを踏みにじるものでそんな人間は、終身刑してしまえばと思いますが、あくまでも食品なのでそこまでは罰せられないようです。ちょっとよそ道にはそれでしたが、そこで、今回は、ほんとかどうかは分からないのですが、いいかもしれないことについてある程度は根拠のある話をします。そうでないと、発掘あるある大辞典になってしまいますので(^0\_0^)

まず、嗜好品としてタバコです。タバコは百害あって一利なしの代表選手なのですが、どういうわけかどの統計をとってもパーキンソン病に対しては、吸っている人のほうが少しだけですが発症の頻度が低いようです。これは、一卵性双生児で、パーキンソン病になった人とならなかった人の統計でも差が出ていますので、遺伝的にタバコ好きの人がパーキンソン病になりにくいわけではないでしょう。では何が、パーキンソン病を抑制しているのか？ははっきりと分かっていません。タバコにはニコチンが含まれています。ニコチンは脳の血管を開く効果もあるので脳血流の改善効果があるのではないかと、ニコチンを投与してパーキンソン病が進行しないかどうかを見た研究があるのですが、進行抑制効果はなかったようです。したがって、パーキンソン病になってから病気が進むのを抑えるためにタバコを吸うというのはあまり効果がないと思います。

ここからは最近読んだ論文からの報告です。報告の結果のところは斜め文字になっています。

*ビタミンB6の食事摂取量が多いとパーキンソン病になりにくい。*

ホモシステインという物質があるのですが、これには、神経毒があります。ホモシステイン代謝の共同因子である葉酸、ビタミンB12、ビタミンB6を食事で摂取することで、血漿ホモシステインが減少し、PDリスクが低下する可能性があります。また、ビタミンB6は、抗酸化作用とドパミン合成への作用を介して影響を及ぼす可能性があります。ビタミンB6はアルコール中毒や経口避妊薬、イソニアジドの服用患者に欠乏にならないように投与することがある薬ですが、ただ、ビタミンB6は大量に取

る(一日0.5-10g)と末梢神経炎を起こします。特に、7-10g取ると数ヶ月で神経症状が出現します。従って、大量投与しても害になるだけですので不足しない程度でいいと思います。

*ヘリコバクター・ピロリ(HP)に感染しており、motor fluctuationを有するパーキンソン病患者34人を対象にした二重盲検試験で、HP感染を除去するとL-Dopaの吸収が有意に上昇して身体障害が改善し、ON時の持続時間が延長する。*

ヘリコバクター・ピロリというのは、胃潰瘍や慢性萎縮性胃炎の原因となっているとされている細菌です。胃の中は強い酸性なので、細菌は生きていけないと思われていたのですが、実はこの細菌は体の回りに粘液を出して胃の酸から身を守ることができるのです。そのために、胃潰瘍の治療にこの細菌を攻撃する抗生物質も飲むようになりました。したがって、ヘリコバクター・ピロリによって起こっている胃炎を治して胃酸が出やすくすることでL-dopaの吸収がよくなったのではないかと考えられています。ただし、胃炎を治すと逆流性食道炎が逆に悪くなると言われています。パーキンソン病の患者さんには逆流性食道炎による胸やけが時々あるので必ず、ピロリ菌を駆除しなければならないとは限らないと思います。

*空腹時脂質プロファイルやスタチン使用を比較した結果、LDLコレステロール値(LDL-C)が低い人はパーキンソン病になりやすく、スタチンを使用している人はパーキンソン病になりにくい。*

この結果はよく分かりません。LDLコレステロールというのはよく言う悪玉コレステロールで動脈硬化を起こしやすくします。スタチンというのはLDLコレステロールが高い人に使う高脂血症の薬です。だから、スタチンを使うとLDLは下がっちゃうのにLDLが低いとパーキンソン病になりやすいとは？結局下がりすぎていないほどほどのコレステロールがいいということかもしれません。ちなみに、最近スタチンは認知症にも効果があるかもしれないという報告も出ています。

*乳製品の摂取量が多いこととパーキンソン病のリスク上昇に関連が認められた。*

*また、乳製品の摂取量が多いこととパーキンソン病のリスク上昇の関連は特に男性において強くなった。*

これはあくまでも統計上のことです。農村に住んでいるとパーキンソン病になりやすいというデータもあるのでそうしたことも関係しているかもしれません。乳製品を取らないほうがいいということではないと思います。というのは、疫学と言うのは時々変わった報告があります。たとえば、美容的豊胸手術を受けたスウェーデン女性の自殺率は他の女性の3倍 そのリスクは手術後10年で発現するという報告が最近出てま

す。この報告では、美容的豊胸手術を行う人は重篤な慢性精神疾患を有し、または後に発症し、最終的に死に至る可能性があると考えられているのですが。ということは豊胸手術をする人はもともと自殺しやすい性格であるということでしょうか？とすると、パーキンソン病になりやすい人は乳製品がもともと好きと言う結論かもしれません。

コエンザイム Q10 (Coenzyme Q10, CoQ10) でパーキンソン病の症状は改善しない。

最近安くなってきたみたいですが、コエンザイム Q10 は健康食品で売られているものです。老化するとコエンザイム Q10 が少ないという理由から補ったほうが良いという理屈がつけられていますが、残念ながら他の疾患を含めて今までコエンザイム Q10 が体にいいという医学的な報告はほとんどありません。ですから高い健康食品でも医学的に実証されたものはほとんどないのです。ただし、最近ノイキノンよりもよりミトコンドリアに効果があり、抗酸化作用もあるミトキノンという薬剤は現在第2相の治験を行っているそうですので、こちらに期待しましょう。

血漿中の尿酸レベルが高い人はパーキンソン病になりにくい。

パーキンソン病に認められるドパミン神経の変性には酸化ストレスが寄与しています。強力な抗酸化物質・尿酸には神経保護作用があるかもしれません。ところが、尿酸というのは高いと通風を起こしたりするものです。痛風治療のガイドラインでも、発作がある場合には異常値の場合はすべて薬の服用ですが、発作がない場合は 8.0mg/dl 以上でない時には、まず薬物治療ではなく食事などの指導と言うことになっています。ですから、少し高いだけならば食事で経過を見る程度の方がいいのかもしれない。

22年間の追跡調査の結果から、コーヒーをたくさん飲んでいる人はパーキンソン病になりにくい

あくまでも、疫学調査なのですが、コーヒーを多く飲んでいるほうが良いとされる論文やカフェインの量が多いほうが良いと言う論文が出ていました。コーヒーは利尿作用がありますし、飲み過ぎると覚醒作用があるので夜寝られなくなります。これも、程々に飲む程度でいいと思います。

パーキンソン病のリハビリにキューを与えながら歩行すると歩行が改善した。

これは、音、光、振動を一定のリズムで知らせるウォークマンのような機械をもって、歩くトレーニングをした方が歩き方がよくなるということです。この中で、患者さんは音を聞きながらが一番やりやすかったようです。現在鶴飼先生が作ってくれたパー

キンソン病の発声トレーニングのCDの中でもメトロノームが鳴っている音楽があるのはそのためです。今、鶴飼先生が頑張って効果を確認中です。愛知県のパーキンソン病友の会のかたがた多数参加してくれています。初めての患者さんと音楽療法士主導の研究ですので、皆さんに効果があることを期待しています。

週に2粒以上痛み止めとしてアスピリンを飲んでいたら、パーキンソン病になりやすかった。

アメリカ人はとにかく、頭が痛いとすぐにアスピリンを飲むので、こんな報告が出たのでしょう。ただ、この効果女性にはあるのですが、男性にはあまりなかったということです。この報告では、頭痛に使う量のアスピリンでの報告ですが、最近アスピリンは少量では、血液を固まりにくくして、脳梗塞や心筋梗塞を予防することが分かってきて、日本でも値段が安いこともあり(1錠たった6.4円です)非常によく使われています。アスピリンを脳卒中の人に出すと、最初の頃は“先生私は頭痛はありません”とよく言われたことがありますが、最近は皆さん知識が増えてきて言われることも少なくなりました。脳梗塞がある人は、飲んでるとパーキンソン病になりやすいかも？ただし、痛み止めは飲み過ぎると、胃潰瘍になってしまいます。残念ながら日本人は特にアスピリン潰瘍になりやすくて、胃炎などを起こしやすい人は、少量のアスピリンでも一緒に胃薬も飲まないといけならしいです。しかも、プロトンポンプインヒビターという胃薬の中でも高い方の薬でないと予防できないみたいです。本来の薬よりその副作用を予防する薬の方が、値段が高い(約120円ぐらい)という不思議な現象が起きています。もう少し真偽のほどがはっきりしてから試してみた方がいいかと思います。

高血圧の治療薬がパーキンソン病の予防効果がある。

最近、高血圧の治療薬のACE阻害剤やCa channel blockerに神経保護作用があるかもしれないという報告があります。そこで、高血圧の治療をしている患者さんでパーキンソン病の人が高血圧の薬の種類によって、パーキンソン病になりやすいかどうかを調べたものです。パーキンソン病になりやすくなるという薬はなく、その意味では安心しましたが、興味深かったのは、Ca channel blockerでは、なりやすかったということです。そして、女性の方が少しその効果が大きかった。女性は得ですね。まだ、その後の報告はないので本当かどうかは数年待たないと確かなことは言えませんが、現在アムロジピンという薬がCa channel blockerでは一番売れていて、エクセグランとアムロジンはちょうど同じ製薬会社が出しています。ドプスと言う薬も出している会社なので、パーキンソン病の治療にこれからも貢献いただければと考えています。

## パーキンソン病の非運動症状

私がまだ神経内科医になって最初のころパーキンソン病とは、L-dopa を投薬すればよくなりますので神経内科の難病と言われる中では割と診療しやすい病気だと思っていました。しかし、多くのパーキンソン病の患者さんを診察しているとパーキンソン病が決してただ動きが悪くなるだけの病気ではなく、全身にいろいろな症状が出る病気だということを思い知らされます。

先日、James Parkinson の原著を読んで動き以外にもいろいろな症状に気がついていたことに驚かされました。したがって、現在パーキンソン病と診断し、その後治療する際には、以前以上に慎重になってきています。

まず、パーキンソン病には、遺伝性のパーキンソン病と特発性のパーキンソン病に大きく分かります。遺伝性というのは、遺伝子が関連してパーキンソン病を発症するものです。したがって、多くは同胞に同じ病気があり、また割と若年に発症することが多いのが特長です。このタイプの方は、薬の効き方やその後の病気の進み方が全く特発性の方と異なります。現在遺伝子としてはPark1-11 までが分かってきており、Park2 は日本の水野先生たちが初めて発見しました。日本ではこの遺伝の方が多くと言われており手の震えより歩きにくさや体がねじれるなどの症状で出ることが多いと言われています。

一方、特発性のパーキンソン病はまだ遺伝子などが分かっていない40歳以降に、病気になることが多いタイプで大部分のパーキンソン病の患者さんはこちらに入ります。このタイプの方は、脳の黒質というところにLewy小体というものが出てくることによりその部分の神経細胞が少なくなり、パーキンソニズムと呼ばれる症状が出てきます。しかし、最近では黒質というところにLewy小体が出現するより前に、嗅球というにおいを感じる神経や迷走神経背側核という消化器を調節する所にLewy小体が出ることが分かってきました。したがって、パーキンソン病の患者さんにはにおいが分かりにくくなったり、便秘になったりすることが多いと言われています。

すなわち、特発性のパーキンソン病は動きだけでなく、便秘など自律神経症状などにも気を付けないといけないのです。こうした特発性のパーキンソン病について何が一番その患者さんの生活の質に関連があるかを調べた研究では、実は日常の動きではなくむしろ自律神経症状や鬱の方が問題だったという報告があります。ですから、今の私が診察上一番考えていることは単にL-dopa をどのように出すかだけでなく、どのよ

うに薬の副作用なく、動きだけでなく全身の症状を全体的に診て治療することです。

最近では、パーキンソン病の治療薬は多くなっています。さらに、外科治療も出てきました。しかし、どの治療も一長一短があります。特に外科治療はすべての方に効果があるわけではなく、むしろ悪化してしまう方もいますのでその治療の選択は難しくなっています。紙面の関係で本日はこれで筆をおきますが、パーキンソン病は治療すればするほど分からない病気だというのが私の本音です。ただ一つ、私がモットーとしていますが、最初の医者が悲観的にパーキンソン病を説明するとその患者さんのその後の生活の質はさがるという報告がありますので、私はなるべく楽観的に病気を話すようにしています。

## 非運動症状の中での自律神経症状

これは、以前ある雑誌に書いたものですが、自律神経障害に付いてまとめてありますので、参考にしてください

### 自律神経症状

#### 流涎

流涎は、パーキンソン病に多い自律神経障害とされているが、流涎の出現の定量な報告は少ない。唾液の量は、パーキンソン病の進行に伴いむしろ低下するとする報告や age match した報告でも、唾液の産生はパーキンソン病でむしろ健常者に比べて低下しており、病気の進行と唾液の産生量とは関連がないとする報告がみられている。したがって、嚥下の悪化が、流涎の原因であるとする考え方が多くなっている。

#### 便秘

便秘はもっとも高頻度で出現する自律神経症状である。パーキンソン病の発症前より出現することが多い。また便秘の人はパーキンソン病になりやすかったとする報告も見られる<sup>(3)</sup>。パーキンソン病の進行に伴い出現頻度は多くなる傾向がある。また、パーキンソン病の治療薬である抗コリン薬、L-dopa 製剤、ドパミンアゴニストは腸管の蠕動を抑制する作用があるために症状を増悪させている。便秘に気付かなかった患者が抗パーキンソン病薬治療後に便秘の悪化を見ることは多い。電気生理学的にも胃電図や腸電図で異常が見られ<sup>(4)</sup>、胃や小腸、大腸の食物通過時間はすべて延長する。また、病理学的には、消化管の Auerbach 神経叢には食道下部で特に Lewy 小体が多発し、胃や小腸、大腸にも見られる<sup>(5)</sup>。また、消化管を支配する脳幹の迷走神経背側核や仙髄の中間質外側核にも Lewy 小体が出現する。便秘の治療については、多くの患者では、緩下剤の使用や腸管蠕動促進剤で治療が可能であるが、しばしば重症例では麻痺性イレウスとなる。巨大結腸となった例も報告されており、筆者は多系統萎縮症(MSA)よりも治療抵抗性であることが多い印象を受けている。

#### 排尿障害

頻尿の頻度が多く、特に夜間の頻尿が目立つ。この異常について、蓄尿期、排尿期のいずれにも異常がみられている。排尿障害の発現の首座については中枢性とする報告が多い。動物実験では、基底核の病変で、排尿筋の過反射が起こるとされている。排尿筋の筋電図は、MSA では異常がみられるが、パーキンソン病では異常がみられないとされている。MSA のような無緊張性膀胱となり、導尿を必要とするほどの神経因性膀胱となることは少ないが、夜間頻尿のために介護者などの負担が多くなるため臨床上問題となることも多い。L-dopa の治療により排尿障害が悪化するかどうかについては、一定した見解がないが、抗コリン剤は

有効であるとする報告が多い。

#### 呼吸障害

パーキンソン病の呼吸障害は MSA にみられる Cheyne-Stokes 呼吸や Biot's 呼吸のような呼吸のリズム異常は見られない。しかし、睡眠時無呼吸の頻度については増加や低酸素に対する呼吸応答が低下した報告が見られる。両側の声帯外転麻痺(ゲルハルト症候群)は、MSA では、しばしばみられる。パーキンソン病での出現はまれで MSA-P とパーキンソン病を鑑別する際に重要な所見となる。

#### 起立性低血圧

MSA のような高度の起立性低血圧が出現することは少ないが、起立試験を行った場合には、初期より軽度から中等度の起立性低血圧が存在する。病気の進行により起立性低血圧は高度になる。起立前の安静時の血漿ノルアドレナリンは軽度に低値であり起立試験での末梢交感神経より放出されるノルアドレナリンの反応性上昇も軽度に低下する。ノルアドレナリンの静注試験による過剰血圧上昇反応も健常人に比べて有意に増加し、重症度と相関する。しかし、視床下部より放出されるヴァゾプレシンの上昇は保たれている。したがって、パーキンソン病の起立障害の首座は、末梢の交感神経障害によると考えられている。中枢型の自律神経障害を呈する MSA との鑑別に有用である。起立だけでなく食事による低血圧は 1977 年に自律神経障害を伴ったパーキンソン病患者で報告され、その後、MSA や高齢者など自律神経障害を有する患者で高頻度に見られる。食事性低血圧の出現頻度は、起立性低血圧よりも多いとする報告がある。

#### 心筋 meta-[<sup>123</sup>I]iodobenzylguanidine (MIBG) シンチ

我々の報告では、60 歳以上発症のパーキンソン病のほぼ全例に、MIBG で異常が認められる。この異常は、発症早期より出現することが多く、また進行に伴って異常の出現率が多くなる。一方、MSA では、発症早期に異常が出現する例は少なく、両者の鑑別に有用である。さらに、後述する自律神経障害の著しいパーキンソン病の全身の MIBG 所見は、心臓での MIBG の取込みが低下するだけでなく四肢末梢での MIBG の取込みが低下しており、心臓だけでなく血管への交感神経の障害も存在すると考えられる。

MIBG が早期に異常となる原因については、病理学的には心臓交感神経を染色した場合に、パーキンソン病では染色性が低下しており、一方 MSA では低下していないとの報告が見られる。我々も、パーキンソン病の自律神経異常は末梢の自律神経から始まるのに対して、MSA の自律神経は中枢の自律神経系から障害が始まると考えている。また、薬理的には、選択的な  $\beta 1$  刺激剤であるドブタミンに対する過敏反応が存在し、健常者では変化しない濃度で、

血圧や脈拍の増加、不整脈の頻度も増加する。MIBG の H/M 比と選択的な  $\beta$  1 刺激剤であるドブタミンに対する心筋収縮力や血圧の反応は相関している。

#### 発汗障害

パーキンソン病において発汗障害の頻度は高い。抗パーキンソン病薬は発汗障害に影響を与えない。精神性発汗は罹病期間や重症度に相関するが、温熱性発汗は必ずしも罹病期間や重症度と相関しない。精神性発汗障害の程度と心血管系の障害の程度は必ずしも相関しないが、起立性低血圧やインポテンツなどが合併するような自律神経障害が高度になるにつれて発汗障害が多く見られる。発汗過多は、off 時や on 時の dyskinesia のある場合に多いとされており、off 時の発汗過多は L-dopa の投与により改善される<sup>(13)</sup>。発汗障害は、少なくとも初期には中枢性の障害が原因と思われるが、末期には必ずしも中枢性だけでなく節後性の障害も合併すると考えられる。発汗障害は QOL に影響を与える問題であるが、現在有効な治療法として報告されているのは、off 時の発汗過多について適切な抗パーキンソン病薬の投与しかみられない。

#### 網状青斑

下肢を中心にしてみられ皮膚の冷感を伴うことが多い。表在静脈の収縮と血流うっ滞によるものでアマンタジンの副作用としておきやすい。

#### 下肢の浮腫

アマンタジンやドーパミンアゴニストの副作用としておきやすいが、パーキンソン病患者では、前述のように末梢血管の収縮異常や心臓交感神経の異常があるため、自律神経異常も関与している可能性がある。

#### 睡眠障害

パーキンソン病患者では、restless leg 症候群、REM 睡眠行動障害などの睡眠障害を有する割合が多い。また、REM 睡眠行動障害患者では、その後パーキンソン病が発症する確率が高い。しかし、パーキンソン病の睡眠障害には、上記による一時性のもの以外に夜間における幻覚や頻尿、薬の off により身体のこわばりが生じるなど多くの要因を含んでいる。さらに、抗パーキンソン病薬は、アマンタジンや MAO 阻害剤をのぞき眠気の副作用を起こしやすい。特に、非麦角系のドーパミンアゴニストでは、突発性睡眠の出現が報告され、その後他のアゴニストや L-dopa でも過量により生じることが報告されている。

#### パーキンソン病の有名人

皆さんの知っている人物にパーキンソン病の方がいるかどうかをお話したいと思います。現在のローマ法王はベネディクト 16 世です。しかし、法皇というと最近で最も有名なパーキンソン病の方は故ローマ法王ヨハネ・パウロ二世です。キリスト教を普及するだけでなく世界平和を希求しいろいろな場所を訪問しました。

1978 年、法王に選出されたヨハネ・パウロ 2 世は、11 カ国語を流暢に話し、イタリア外への訪問国が 128 カ国に及ぶ積極的活動を行い「空飛ぶ法王」と称されていました。1981 年に、サンピエトロ広場で狙撃により重症を負い、また 1992 年には腸の悪性腫瘍の摘出手術を受けています。その上、同じころ、左手の震えがパーキンソン病によるものとの診断を受け、その後、法王の顔の筋肉はこわばり、発話や呼吸が困難になり、姿勢も前かがみになっていきました。さらに、1994 年には浴室で転び右大腿骨を骨折しましたが、その後も各国訪問を続けていました。2000 年ごろからは、そろそろ引退したいと言うことを書いた遺書が最近公表されましたが、難病を抱えながら世界を飛び回るなど、パーキンソン病が鬱的で内向的だなどと口が裂けても言えません。

しかし、善人ばかりがパーキンソン病になるわけではありません。実は、ナチスドイツの創設者アドルフ ヒットラーもパーキンソン病であったのではないかと言われています。昭和の歴史といったテレビではヒットラーが大げさで活動的な演説を行っているのを見たことがあるかもしれませんが、しかし、戦争も終末に来た時のヒットラーは、余り映像がありません。数少ないビデオでは手の震えを隠すために手を後に組んでいる映像があります。この頃は、パーキンソン病の治療薬に L-dopa がなくて、アポモルフィンと言うものを使っていました。しかし、アポモルフィンには、副作用として精神症状が多く出ます。ヒットラーが戦争末期に被害妄想が多くなり、多くの部下を逮捕したのはこの副作用に原因があるかもしれないと言われています。

その他には、往年のボクサーのモハメッドアリがオリンピックで聖火ランナーをしたことは記憶に新しいと思います。映画ファンなら知っている小森のおばちやまこと、小森和子さんもパーキンソン病だったそうです。映画といえば、アメリカのパーキンソン病協会の会長はマイケル J ホックスと言うハリウッドスターです。代表的な映画はバック ツー ザ フューチャーと言う映画ですが、この時彼は 30 代前半になっていました。この映画を見た方はとにかく所狭しと動き回るマイケル J ホックスを見ることができるとは思います。実はすでに病気が発症してしまっていました。彼の場合は若年型のパーキンソン病ですので一般の方のパーキンソン病とは少し違うのですが、

それにしてもあの動きはパーキンソン病の方のゆっくりした動きとは思えません。

彼はその後、ラッキーマンという自伝を書きました。この意味は、自分はパーキンソン病という難病になってしまったけれど、そのおかげで数々の人たちとの出会いや親切にあいラッキーだったと言うことです。皆さんもパーキンソン病になってしまったことは大変なことだと思いますが、少なくともアルツハイマー病になるよりはラッキーだったと考えてください。私たちも、何とか早くもっといい治療法が行えないか日々努力しています。

最近、パーキンソン病の方はガンになりやすさが、約 1/2 だったという (6.8% Vs 12.6%) 報告があります。少なくともガンで死ぬ確率は少なそうですね。では、長生きしていっしょに治療に励みましょう。

## 時々書いていた愚痴の部分

最近の日本の風潮はマスコミやこのような役人社会では、何かあるとすぐに過剰反応するみたいです。残念ながら、小泉内閣になって竹中平蔵氏（経済学者）が内閣に入ってから、医療はどんどん改悪されています。経済学者は非情です。数字の改善が全てです。儲からない者は悪です。

先日、老人保健が現役と同じように徴収されるという改悪法案が成立しました。マスコミはこれに対してもあまり問題にせず、日本の医療費が予算を圧迫しているということばかりを問題にしています。マスコミや政府の方がわざと隠しているかもしれませんが、実は日本の医療費は、高くありません。

日本の医療費は対 GDP 比では世界の OECD 加盟国の中で 29 カ国中 18 位です。先進国の中では最低です。アメリカが一人あたり 4090 ドルなのに対して、日本は 2453 ドルと半分近くです。日本では、MRI の検査費用は約 1 万 5 千円ぐらいなのに、アメリカでは 15 万円です。医師の技術料は、アメリカの 1/5 ぐらいです。

なぜか、薬の値段はアメリカとあまり変わりがありません。今、病院は院外処方なので薬局と製薬業界が儲かっているだけです。医療従事者の技術料は欧米の 1/3 以下です。決して病院が儲けているわけでもなく、もともと医療費も抑制されているのになぜ医療費が高いのでしょうか。薬の値段が高いのは厚生労働省の役人が企業に天下りするためにその給料を確保するために行っているのではないかと勘ぐっています。病院では、役人の人が来ても働くところなどありませんから、残念ながら天下り先となっていません。

一方、公共投資は、世界で指折りです。なぜか作らないはずの高速道路も全部造ることになりました。こうした事実を隠すためか最近では、医師に対して過剰な批判が出ている気がします。

ナチスは国民の目を欺くためにユダヤ人を生け贄にしました。医師批判として、たとえば、“外国ではちゃんと患者さんに説明するのに、日本では時間をかけてちっとも説明してくれない” 確かに、外来で患者さんが多いと説明が不足しますが、その時間をとらないことを批判されます。外国では、病院で患者さんを一日で 10 人見ません。日本では、多い先生だと 50 人 100 人になります。そうした先生は昼ご飯も食べずに 4 時、5 時まで外来をすることがあります。これで、説明しないから日本の医師は怠慢だと

言われてもと言う気持ちです。

また、福島県で産婦人科の先生が出産時に患者さんが死亡したことで刑事罰になっています。その時の報道は、その先生が見たこともない病気を手術したでした。しかし、よく内容を見るとその出産は母胎側に特殊な奇形がありその奇形は術前に診断することは不可能な上に出産の1万人に一人しか起きない奇形であり、産婦人科の先生でも一生で見ない可能性がある病気だということがわかりました。でも、体制の不備があったとって逮捕されています。その先生はほとんど年中休みなく働き、一人でその地域の医療を支えていたのですが、その逮捕をみて、福島県では他の産婦人科の先生は市民病院からいなくなっています。

それは、今全国の病院で起こっています。産婦人科だけでなく内科でも同じ状況です。近いところで新城市民病院は11名いた内科医がやめてしまって今では3人です。厚生労働省は赤字の市民病院は早く統合したいのかもしれませんが、また、医師の給料が高いようにいわれますが、この前M大学で病院長をしていた先生が病院長を辞めて各種手当がなくなったとたんに手取りで20万円台しかなかったとってそのM大の同窓会誌に書いていました。後で、品がないと怒られたとこぼしていました。

最近全国から私のところに、患者さんが来ます。全国区になったこの会報も、丹羽会長が愛知県のパーキンソン病友の会を活気づけてくれたおかげです。私が会報の原稿を頼まれた時はぺらぺらの会報だったのに、今ではどこの会報にも負けないものになってきました。全国の方が読んでくれるのですね。この会報を読んで全国から患者さんが来てくれるのはありがたいことですが、しかし、前の先生の悪口は言わないでください。“前の先生は先生ほど時間をかけてしっかり見てくれない”とか言いますが、私も、地方の病院でたくさん患者さんを見ていればきっと丁寧には見られません。私を名医だと思わないでください。ただ、大学だとある程度自由があって時間をかけて診察できるから、そして大学では、そういった難しい患者さんを見る機会が多いからいいようにみえるだけです。もちろん私は時々患者さんに薬やリハビリという魔法をかけることができます。その時には”先生は魔法使いのような人だ“と言われますが、残念ながら神にはなれないので、その魔法はしばらくすると解けてしまいます。

私にとって感謝してくれることはうれしいのですが、この医療崩壊の進む中で地方の医療を3分診療と言われながらも支えてくれているのは、3分医療に耐えている先生たちです。よく診察時間が少ないことを何時間も待ったのに、ほんの少ししか見てもらえなかったと医者にこぼす方がいますが、筋違いです。想像してください。看護婦

さんは時間になると帰ってしまいますが、その方を見るために、医者は朝から昼ご飯も食べずに何時間もほかの患者さんを見て、その数分を作っているのです。遊んでいる訳でないのに、”ちっとも患者を診ない“などと言われたら自分ならどう思いますか。

最近病院救急受け入れ拒否という言葉がありますが、道路には59兆も使うくせに、医療費は世界で最低なのが、残念ながら今のこの国です。ですから病院まで行く道路はあって、病院という建物はあって病室もあるのになぜかそこに診察する人がいません。国の予算は有限ですから何に使うかを吟味しないと、みんな死んでしまったら道路使う人もいなくなってしまう。

1971年8月7日第三種郵便物認可 毎月1・6の日発行

2008年3月27日発行 増刊通巻第3155号

**SSK 全国パーキンソン病友の会しおり 愛知県支部38号**



編集人 全国パーキンソン病友の会愛知県支部 越澤博  
発行人 特定非営利活動法人障害者団体定期刊行物協会  
〒157-0073 東京都世田谷区砦 6-216-21  
TEL 03-3416-1698  
FAX 03-3416-3219  
加入者 全国パーキンソン病友の会愛知県支部  
〒458-0847 名古屋市緑区浦里 1-68-508  
TEL・FAX 050-3335-4970  
定 価 500円