



パーキンソン病の歴史について 教えてください

1. パーキンソン病という名前の由来

パーキンソン病 (PD) は、振戦、筋強剛、運動緩慢、姿勢保持障害を主症状とし、黒質ドパミン神経細胞の脱落とレヴィ小体の出現を特徴とする、アルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患である。

パーキンソン病の Parkinson とは、ロンドンの外科医、薬剤師、地質学者、古生物学者、かつ政治活動家で、チューリップを愛した James Parkinson (1755～1824 年) である。彼は、1817 年に 6 例の症状を子細に観察・記載して、モノグラフ “An Essay on the Shaking Palsy” としてまとめて出版した。この本には、筋強剛以外の三大症候の記載に加え、前傾姿勢、流涎、小刻み歩行、小字症をはじめとした様々な運動症状、さらに非運動症状まで言及している点は特筆すべきである。現時点に至るまで、Parkinson の肖像画や写真は同定されていない。

パーキンソン病という名称は、James Parkinson 自身が名付けたわけではなく、神経学の祖と言われる Jean Martin Charcot が、その有名な火曜講義の中で本疾患の症例を提示し、麻痺がないことを確認した上で、振戦麻痺と呼ぶのではなく、パーキンソン病と呼ぶことを提唱した。Charcot は、James Parkinson が記載しなかった筋強剛の存在を記載した。

2. レヴィ小体、黒質緻密層の神経細胞脱落¹⁾

レヴィ小体で有名な Friedrich Heinrich Lewy は、1885 年にユダヤ人医師の子供としてベルリンにて出生した。1904 年にベルリンの Friedrich-Wilhelms 大学医学部に入学し、1910 年にウサギとネコの聴覚路に関する学位論文を記載した後、ミュンヘンの Alois Alzheimer のもとで非常勤研究者として働いている。その後、ナチス・ドイツを逃れて 1933 年にイギリス、1934 年にアメリカ合衆国に移住し、最終的にはその名前を Lewey と変更した。このため、その発音にも、“レヴィ” と “ルーイ” があり、わが国の医学の歴史は、ドイツの影響を色濃く受けているためレヴィと発音することが多い。Lewy は、1912 年に、パーキンソン病において無名質や迷走神経背側運動核に細胞内封入体の存在するこ

表 1 パーキンソン病の症候・病理変化・遺伝子，L-ドパ治療黎明期，外科的治療黎明期の歴史

	症候・病理変化・遺伝子	L-ドパ治療黎明期	外科的治療黎明期
1817年	“An Essay on the Shaking palsy”		
1872年	Charcot がパーキンソン (Parkinson) 病と呼ぶ		
1912年	レヴィ (Lewy) 小体の記載		
1919年	黒質緻密層の神経細胞脱落		
1947年			定位脳手術方法開発
1950年代			定位淡蒼球破壊術
1957-60年		ドパミンは神経伝達物質 ドパミン濃度は基底核で高い	
1960年		PD で黒質線条体ドパミン含有量低下	
1961年		PD に対する L-ドパ治療	
1967年		L-ドパの漸増経口投与の治療効果	
1972年		カルビドパ合剤	
1989-90年			直接路と間接路モデル
1993年			視床下核脳深部刺激療法
1994年			淡蒼球内節脳深部刺激療法
1997年	SNCA 遺伝子変異家系の発見		
1998年	レヴィ小体の主要構成成分が α -シヌクレイン <i>parkin</i> 遺伝子変異家系 (PARK2) の発見		運動合併症に対する視床下核脳深部刺激療法
2003年	SNCA 領域の遺伝子重複家系 Braak 仮説		
2004年	孤発性 PD で GBA 変異例が多い		
2008年	移植した胎児中脳細胞にも α -シヌクレイン蓄積		

とを精緻なスケッチとともに記載したが、その役割については触れていない。

一方、黒質緻密層の神経細胞脱落は、ロシアから移住し、当時フランスのパリ大学に在籍していた Trétiakoff により 1919 年に報告された。さらに彼は、黒質にはグリオーシスとともに残存ニューロンに Lewy の記載した封入体のあることを見出し、“corps de Lewy” (レヴィ小体) と呼ぶとともに、黒質病変の重要性を強調した。

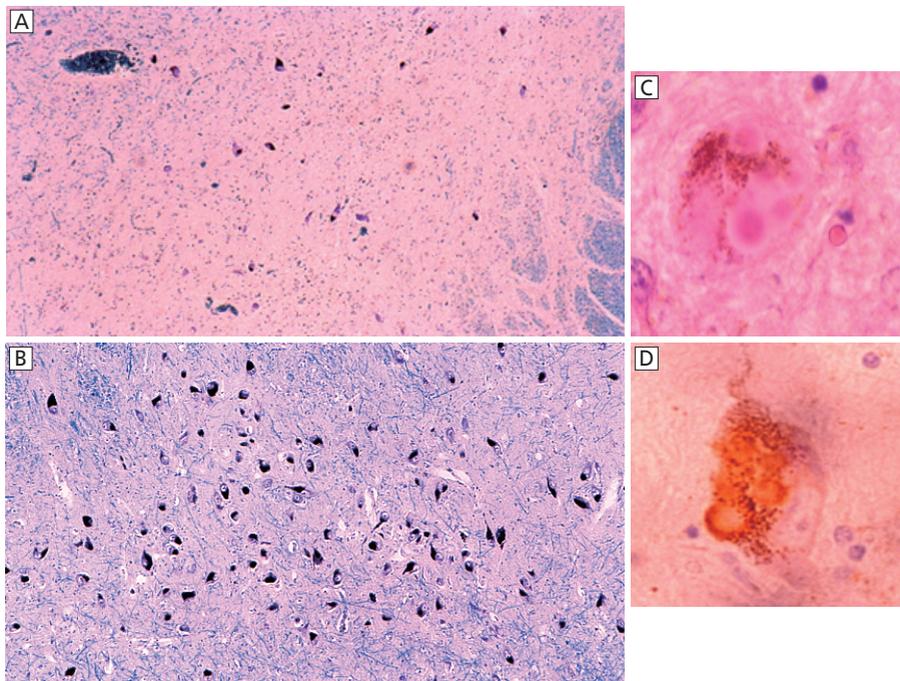


図1 パーキンソン病の代表的黒質病理変化

A: 黒質神経細胞脱落 (パーキンソン病), B: 健常者の黒質神経細胞, C: レヴィ小体,
D: α -シヌクレイン陽性

3. α -シヌクレイン²⁾

1997年にアミノ酸140残基からなるタンパク質 α -シヌクレインをエンコードするSNCA遺伝子変異A53TがContursi家系を発端とする家族性パーキンソン病で見出され、翌1998年に α -シヌクレインがレヴィ小体の主要構成成分であることが同定された。レヴィ小体を構成する α -シヌクレインは不溶性の性質を有し、多系統萎縮症とともに、 α -シヌクレインパチーに分類される。一方、SNCA領域の遺伝子重複(duplication, triplication)が2003年、2004年に報告され、 α -シヌクレインの発現をコントロールすることが治療戦略として注目されるきっかけとなった。また、2004年には、常染色体劣性遺伝病であるゴーシェ(Gaucher)病の原因遺伝子であるGBA変異を1つだけ有しているヘテロ

接合性変異がパーキンソン病では健常者に比べて高率に認めることが報告された。その後の検討で、*GBA* 変異と α -シヌクレインの凝集との関係が示され、病態抑制治療のターゲットとして注目されている。

α -シヌクレインがプリオン様伝播をするとの考え方は、パーキンソン病の発症と進展を考える上で重要である。この考え方には、2003年に Braak らがパーキンソン病では延髄迷走神経背側核から橋被蓋、中脳黒質、辺縁系、新皮質と段階的に広がる症例が多いことを指摘した報告 (Braak 仮説)、2008年に胎児の中脳細胞移植後の剖検例において、移植した細胞にも α -シヌクレインの蓄積がみられたとする報告が、重要な役割を担っている。その後、迷走神経背側核だけではなく嗅球からも病変が広がること、さらには、腸管から迷走神経を介して延髄へ広がるとの知見が蓄積し、プリオン様伝播の考え方を支持する結果を示している。

4. ドパミンおよびL-ドパの歴史^{3,4)}

Arvid Carlsson は、1957~1960年にかけての一連の論文において、ドパミンが単にノルアドレナリンの前駆物質ではなく、神経伝達物質であることを示すとともに、組織内のドパミン量の測定法を開発し、大脳基底核のドパミン量が高いことを明らかにした。さらに動物にレセルピンを投与することでドパミン量が減少してパーキンソン症状を呈することやL-ドパを投与することで症状が改善することを報告した。1960年には佐野勇ら、Hornykiewicz らが、独立した研究成果としてパーキンソン病脳の大脳基底核におけるドパミン含量の減少を報告し、1961年には Birkmayer や Hornykiewicz らによりL-ドパ治療がパーキンソン病治療薬として試みられた。さらに George Cotzias らは、L-ドパの漸増経口投与の治療効果を1967年に発表した。一方、Melvin D. Yahr は、パーキンソン病における世界初となる二重盲検法プラセボ対照前向き臨床試験を行ってL-ドパの有用性を1967年に報告し、L-ドパは1970年にFDAに認可されるに至った。さらに1972年のCotziasらの発表によりカルビドパ合剤を使うことが一般的となり、L-ドパの投与量を大きく減らすことにも成功し、現在では世界中で数百万人の症例がこの薬剤の恩恵を受けている。

5. 脳深部刺激療法の歴史⁵

定位脳手術は Spiegel と Wycis により、1947 年に手法が開発され、翌 1948 年には日本でも 榎林博太郎 が導入した。1950 年代には定位的淡蒼球破壊術が行われるようになり、Svennilson らは、淡蒼球の後腹側部破壊術の手術成績が良いことを見出した。1954 年、Hassler と Riechert は振戦に対する視床凝固術の有用性を報告した。

その後、1960 年代の一連の L-ドパ治療の開発に伴い、脳深部刺激療法は下火になったが、Laitinen らは 1985～1990 年の間に 38 例のパーキンソン病患者に対し後腹側部淡蒼球破壊術を行い、L-ドパの副作用であるジスキネジアと筋痛を中心に改善を認めることを報告し、手術療法の有用性を再検討する引き金になった。さらに 1989 年に Albin らが、また 1990 年に DeLong が、基底核-視床-皮質回路、いわゆる直接路と間接路に関するモデルを提唱し、脳深部刺激療法を行う理論的基盤となった。

これらの研究を基盤として、1993 年に視床下核、1994 年に淡蒼球内節の脳深部刺激療法例が報告され、1998 年に視床下核脳深部刺激療法が運動スコアとジスキネジアを 60%改善すること、2003 年には、前方向的な観察にて 5 年目で運動スコアと ADL を 50%改善することがそれぞれ報告され、FDA は 1997 年にパーキンソン病の振戦に対して視床刺激術を、2003 年にパーキンソン病の運動合併症改善に対し視床下核と淡蒼球内節の刺激術を承認するに至った。

Pearls

パーキンソン病では、生活の質と密接につながる自律神経不全や精神症状をはじめとする非運動症状の診断、治療、病態理解も極めて重要である。James Parkinson の原著においてもすでに多彩な非運動症状の記載がなされているが、最近提唱された、prodromal 期（運動症状を呈する前）における超早期診断基準では、非運動症状の評価が必須となっている。特にレム睡眠行動異常症は、高率に α -シヌクレイノパチーに移行することが示されており、前駆病態として注目されている。歴史的にも、大きな位置づけとなりうる研究成果が複数認められている。