

神経内科領域の難治性疾患診療

池田佳生*, 阿部康二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

キーワード：神経難病，アルツハイマー病，パーキンソン病関連疾患，脊髄小脳変性症・多系統萎縮症，筋萎縮性側索硬化症

Treatment and care of intractable neurological diseases

Yoshio Ikeda*, Koji Abe

Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

神経内科領域の難治性疾患は数多く存在し，厚生労働省が認定する特定疾患治療研究事業対象疾患においては，パーキンソン病関連疾患，脊髄小脳変性症，多系統萎縮症，筋萎縮性側索硬化症，ハンチントン病などの神経変性疾患や，多発性硬化症，重症筋無力症，多発筋炎，慢性炎症性脱髄性多発神経炎などの免疫性神経筋疾患が代表的疾患である．さらに，全身性エリテマトーデス，サルコイドーシス，ベーチェット病などの多臓器に障害を生じ得る自己免疫性疾患においても中枢神経系・末梢神経系・筋に合併症を生じることがあり，神経内科で診療を担当することも多い．また，特定疾患には含まれないが，高齢化社会の到来に伴って患者数が急増しているアルツハイマー病に代表される認知症の診療も担当している．

岡山大学神経内科ではこれらの難治性疾患の克服のため，広く診療・研究活動を行っており，外来診療ではかねてより，それぞれの疾患について専門外来制を導入し，最新のエビデンスに基づいた治療の提供や，臨床研究や臨床試験（治験）についても効率的な推進を目指した診療を行っている．また，難治性神経内科疾患患者の支援活動を推進するため「山陽神経難病ネットワーク」を構築し，その事務局としての活動も行っている．本稿では，上記疾患のうち患者数の多いアルツハイマー病，パーキンソン病関連疾患，脊髄小脳変性症・多系統萎縮症，筋萎縮性側索硬化症に対する

取り組みとその病態・治療について，最新の知見を交えて解説する．

アルツハイマー病

我が国における2002年時点での統計では総人口に占める65歳以上人口の割合は18.5%と諸外国に比べて高い水準にあり，国際的に見ても今後さらに急速な高齢化が進むと予測されている．認知症は，大脳の障害によって一度正常に発達した知的機能が低下し，社会生活や日常生活に障害を来す状態であると定義され，年齢（加齢）は認知症の最大の危険因子であることから，高齢化社会の到来と共に認知症患者数も急増しており，厚生労働省の推計では2010年には約208万人に達している．認知症を生じる疾患は数多く存在するが，頻度の高い3大原因疾患としてアルツハイマー病（Alzheimer disease：AD，約50%），脳血管性認知症（約30%），レビー小体型認知症（約10%）が挙げられる．認知症の代表疾患であるADは主として60歳以降に記憶障害，見当識障害，理解力・判断力の低下などで発症し，認知機能障害が緩徐に進行する神経変性疾患である．病状が進行すると，人格変化や徘徊・妄想・攻撃的行動・不潔行為・食行動異常などのいわゆる周辺症状またはBPSD（behavioral and psychological symptoms of dementia）と呼ばれる症状も目立つようになり，介護者の負担も大きくなっていく．病態としてはアミロイド・ベータ（ $A\beta$ ）タンパクと呼ばれるアミロイドが凝集して不溶性となり脳内に蓄積し，神経病理学的には老人斑や神経原線維変化と呼ばれる特徴的所見を伴って大脳皮質の神経細胞脱落を生じ，びまん性脳萎縮に至る．

ADに対する治療薬について，我が国ではこれまで

平成23年9月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7365 FAX：086-235-7368

E-mail：ikeda006@cc.okayama-u.ac.jp

ドネペジルが臨床使用されてきた。ドネペジルはアセチルコリン (ACh) 作動性神経系の障害が AD の主要な病態であるというコリン仮説に基づき、ACh 分解酵素である ACh エステラーゼ阻害薬としての作用が ACh 作動性シナプスの伝達効率をあげて脳機能改善効果をもたらすとされている。2011年からはドネペジルと同様の作用機序を持つリバスチグミンとガランタミンが AD 治療に用いることができるようになった。また、AD 脳の神経細胞脱落にはグルタミン酸による神経興奮毒性が関与しているという仮説に基づき、大脳皮質や海馬に多く存在するグルタミン酸受容体の 1 つである NMDA 受容体に対する拮抗作用のあるメマンチンが開発された。メマンチンはグルタミン酸による過剰な NMDA 受容体の活性化を抑制し、神経細胞保護作用、認知機能障害進行抑制作用を表す。メマンチンは2011年から我が国でも臨床使用ができるようになった。

AD の診療において新規治療薬の選択肢も増え、今後ますます AD の早期診断が望まれる現状がある。AD 診断の補助検査として形態画像検査である頭部 CT や MRI にて AD に特徴的な脳萎縮部位を、また機能画像検査である脳血流 SPECT や FDG-PET にて AD に特徴的な機能障害部位を確認することが標準的に実施されているが、近年は $A\beta$ タンパクの脳沈着の有無について感度良く検出・画像化が可能なアミロイド PET が開発され、早期診断や鑑別診断にきわめて有用な検査法として臨床応用が期待されている。また、AD 診断に有用な生化学的バイオマーカーとして脳脊髄液中 $A\beta$ タンパク、タウ (τ) タンパク測定の有用性が認められている。岡山大学神経内科における認知症診療では、上述の新規 AD 薬の治験や脳脊髄液中バイオマーカーの開発研究に携わってきており、2010年から、限られた診療時間中にできるだけ簡便に、また早期に認知症の有無の診断をするための各種の認知機能評価スコアやタッチパネル式簡易認知症スクリーニング検査の臨床的有用性を検討する研究を推進している。

パーキンソン病関連疾患

パーキンソン病 (Parkinson disease : PD) は中年期以降に安静時振戦や動作緩慢、歩行障害などの運動障害で発症する神経変性疾患である。病理学的には中脳黒質のドパミン作動性神経細胞の脱落と残存神経細胞

質内のレビー (Lewy) 小体が疾患特異的な所見である。有病率は地域差もあるが、人口10万人あたり約100人であり、神経変性疾患の中ではアルツハイマー病に次いで頻度が高い。パーキンソン症状 (パーキンソニズム) は振戦・筋強剛・無動・姿勢反射障害の4徴候のうち2つ以上を呈する状態と定義されるが、パーキンソニズムを呈する疾患は PD 以外にも、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、レビー小体型認知症などの神経変性疾患や、脳血管性パーキンソニズム、薬剤性パーキンソニズムなど多くあり、臨床的に遭遇する機会は多い。特定疾患としてのパーキンソン病関連疾患には、PD、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症の3疾患が対象となっている。パーキンソニズムの原因疾患は、神経学的所見や頭部 MRI 所見などを総合して鑑別されるが、疾患特異的検査が乏しいため確定診断に苦慮することも少なくない。パーキンソニズムの鑑別に役立つ検査としては、心臓の交感神経節後線維終末の活動状態をみる ^{123}I -MIBG (metaiodobenzylguanidine) を用いた心筋 SPECT において PD では高率に集積低下が見られるが、他の神経変性疾患では集積低下は認めないことが多く有用であると報告されている。また、我々は脳血流 SPECT を用いた検討を行い、進行性核上性麻痺に特異的な前頭葉 (前頭眼野 : Brodmann area8) の脳血流低下部位を報告し、鑑別診断に役立てている¹⁾ (図 1)。

パーキンソン病関連疾患の治療に関して、中脳黒質から線条体へ投射するドパミン作動性神経系の障害がパーキンソニズム出現の原因であることから、内服薬によるドパミン補充・賦活療法が中心的に行われている。用いられる薬剤は作用機序の違いにより8種類に分類されるが、ドパミン前駆体である L-ドパが直接的で最も強力な作用を持ち、ドパミン受容体を刺激してドパミン様の薬理効果を示すドパミンアゴニストと共に主要なパーキンソン病治療薬である²⁾ (図 2)。また、我が国で開発された新しいパーキンソン病薬としてゾニサミドがある。ゾニサミドは元々、抗てんかん薬として開発されたが、ドパミン合成促進作用、MAO-B 阻害作用、神経細胞保護作用などによるパーキンソン症状改善の有効性が明らかとなった。パーキンソン病治療薬に対する反応性について、中脳黒質に病変を持ち、脳内ドパミン量不足が主因である PD には効果を認めることが多いが、ドパミン受容体 (線条体) 側に

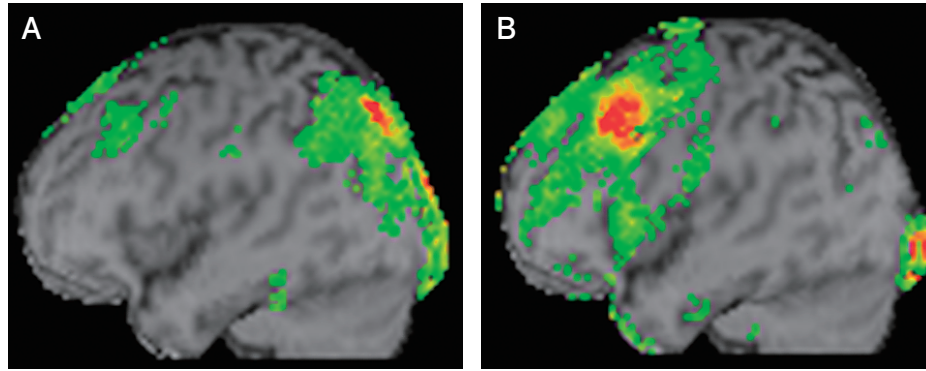


図1 パーキンソン病（A）と進行性核上性麻痺（B）における脳血流 SPECT 所見（eZIS 解析）の違い

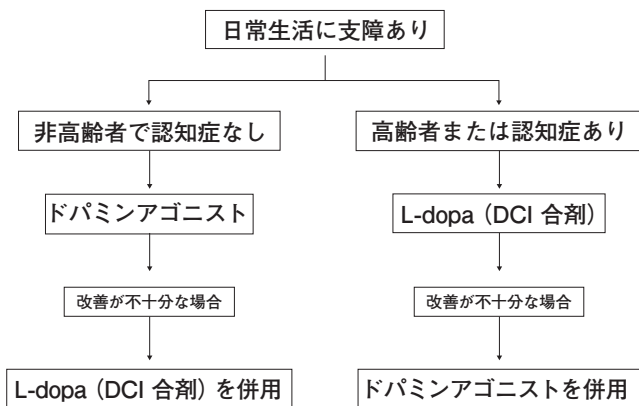


図2 早期パーキンソン病の治療ガイドライン(日本神経学会)

主たる病変・原因を持つ他の疾患においては十分な効果が見られないこともあり，各疾患の病態に基づいた新たな治療薬の開発が期待される。

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症

脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration：SCD）は主として中枢神経系，特に小脳・脳幹・脊髄を中心とした部位に病変を生じる疾患で，臨床的には体幹失調，四肢失調（協調運動障害），構音障害を3徴候とする小脳失調症を中核症状とする原因不明の神経変性疾患の総称であり，孤発性（非遺伝性）と遺伝性に大別される。遺伝性例は全体の30～40%を占め，他の神経変性疾患と異なり遺伝性発症が多い点の特徴である。また，多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）は小脳失調症，パーキンソニズム，自律神経症状を主要症状とする孤発性の神経変性疾患であり，一般にSCDよりも進行が早く生命予後が不良である。臨床徴候に類似点も多いSCD/MSAであるが，その病態は均一なものではなく病型毎に多様性があるため，病

態に則した治療法の開発が遅れている。しかしながら近年の分子遺伝学的研究の進歩により，多くの遺伝性SCDの原因遺伝子が発見されてからは，SCD発症の分子病態解明が急速に進んでいる。

遺伝性SCDには常染色体優性遺伝と常染色体劣性遺伝があるが，90%以上は常染色体優性遺伝性SCDであり，脊髄小脳失調症（spinocerebellar ataxia：SCA）と総称される。SCAは遺伝子座もしくは遺伝子が発見された順に番号がつけられ，これまでにSCA1からSCA35までのタイプが報告され，遺伝学的多様性が極めて高いことが知られている。岡山大学神経内科では1992年より，原因遺伝子が判明したSCA病型について遺伝子診断を行っている。岡山県外の施設からも多くの依頼があり，病型特異的な療養指導や遺伝カウンセリングに役立っている³⁾。また，2011年には小脳失調症に加えて舌や全身の筋萎縮や線維束性収縮など運動ニューロン疾患の臨床的特徴を併せ持つ，これまでに報告のない新たなタイプの常染色体優性遺伝性SCD（SCA36）の原因遺伝子（NOP56）を京都大学との共同研究により発見した（図3）。今後，SCDと筋萎縮性側索硬化症の両者の病態解明・治療法開発において重要なkey moleculeとなると思われる⁴⁾。

筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）は上位および下位運動ニューロンが選択的に冒される神経変性疾患で中年期以降に構音障害，嚥下障害や四肢の筋力低下，筋萎縮などの運動障害で発症する。発症後の進行は比較的早く，3～5年後には運動障害が高度となり，やがてコミュニケーション障害や経口摂取困難となり，呼吸筋麻痺により呼吸不全へ陥

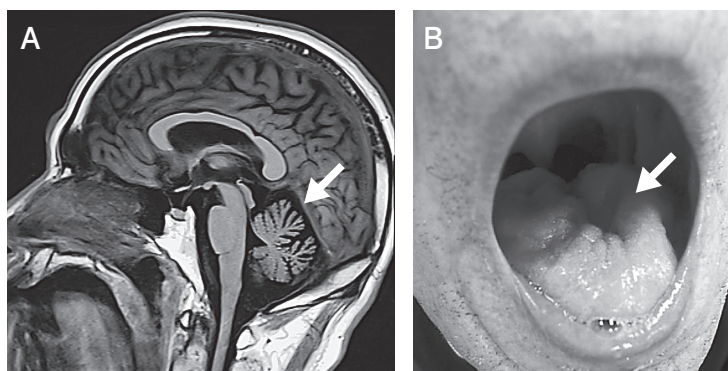


図3 新たに原因遺伝子を発見した遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA36) の頭部MRI (A) と舌 (B) の所見

る。ALSの診断上、確立された疾患特異的マーカーは存在せず、神経学的所見や筋電図などの電気生理学的検査所見などを総合して鑑別を行う。

治療に関しては、グルタミン酸による興奮毒性仮説に基づいて開発され、グルタミン酸拮抗作用があるリルゾールがALSの病状進行を遅らせる唯一の治療薬として臨床の場で用いられている。これまでに多くのALS治療候補薬の臨床試験が行われてきているが、リルゾール以外に臨床応用は実現しておらず、さらに効果的なALS治療薬の開発が待たれる。岡山大学神経内科では2002年、世界に先駆けて神経栄養因子の1つであるインスリン様成長因子 (insulin-like growth factor: IGF-1) を9名のALS患者の脊髄腔内に持続投与して臨床試験を実施した。その結果、ALS機能評価スケールで評価した運動機能障害の進行を遅らせる効果があることを明らかにした⁵⁾。

進行期ALS患者では長期の臥床状態を余儀なくされ、日常生活動作も高度に障害されるため、支持的治療が重要となる。経口摂取不能に陥った際の栄養管理は胃ろうなどによる経管栄養が汎用され、コミュニケーション障害が高度になった際は各種の意思伝達装置が用いられている。呼吸障害の進行時には非侵襲的陽圧換気法 (non-invasive positive pressure ventilation: NIPPV) が使用されるが、早晚呼吸不全へと移行するため気管切開下の侵襲的人工呼吸を導入するかどうかの選択が必要になる。人工呼吸器装着後の長期療養のための環境整備も必要なため、ALSの病名告知の時点から患者と家族に十分な情報提供を行った上で呼吸不全時の対応について話し合いをしておく。

おわりに

難治性神経内科疾患と闘う患者や家族に対しては、個々の患者の障害度や患者を取り巻く環境に応じて社会福祉サービスの整備や、心理的サポートを行うことも重要である。このため、岡山大学神経内科では神経難病克服のための新たな診断・治療法の開発研究を継続していくと共に、各疾患の患者会との交流や、患者・医療・行政が三位一体となった「山陽神経難病ネットワーク」の活動を積極的に推進している。

文 献

- 1) Kurata T, Hayashi T, Murakami T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Takehisa Y, Nagai M, Kawarabayashi T, Takao Y, Ohta T, Harigaya Y, et al.: Differentiation of PA from early PSP with different patterns of symptoms and CBF reduction. *Neurol Res* (2008) 30, 860-867.
- 2) 日本神経学会監修: パーキンソン病治療ガイドライン2011, 医学書院, 東京 (2011).
- 3) 亀高さつき, 池田佳生, 阿部康二: 岡山大学神経内科における遺伝子検査1,000件の臨床疫学的解析. *臨床神経学* (2011) 51, 471-477.
- 4) Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Liu W, Okuda H, Koizumi A: Expansion of Intronic GGCCTG Hexanucleotide Repeat in NOP56 Causes SCA36, a Type of Spinocerebellar Ataxia Accompanied by Motor Neuron Involvement. *Am J Hum Genet* (2011) 89, 121-130.
- 5) Nagano I, Shiote M, Murakami T, Kamada H, Hamakawa Y, Matsubara E, Yokoyama M, Moritaz K, Shoji M, Abe K: Beneficial effects of intrathecal IGF-1 administration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res* (2005) 27, 768-772.