

今日の医学

神経変性疾患の最新の治療

山口大学医学部高次統御系・神経内科学講座

森松光紀

Key Words: 神経変性疾患, 治療, パーキンソン病

神経変性疾患とは, 中枢神経細胞が原因不明のまま次第に脱落する疾患である。原因不明とは「現在の医学では」ということであり, 将来は固有の原因が明らかになるかもしれない。例えば, かつて初老期痴呆を来す変性疾患とされたクロイツフェルト・ヤコブ病は, 現在ではプリオン病として神経感染症に分類されている。代表的な神経変性疾患にはアルツハイマー病, パーキンソン病, 多系統萎縮症, 脊髄小脳変性症, 筋萎縮性側索硬化症などがある。最近の研究では, 神経変性疾患は一般に遺伝素因(多

因子性)を基礎に, 環境要因が加わって起こると考えられている。遺伝素因として遺伝子多型(SNP)を中心に検索が進められているが, 確定したものは少ない。環境要因についても詳細は不明である。

1. 治療薬の発展

神経変性疾患の治療薬としては経験的に発見された薬物に, あとから理論が付加されたものが多い。パーキンソン病では20世紀初めスコポラミン, アトロピンの有効性が発見され, のちに抗コリン薬のトリヘキシフェニジル(アーテン)が導入された。これによってパーキンソン病の線条体ではアセチルコリン系が相対的に優位であることが証明された。治療体系としてはパーキンソン病がもっとも確立しており, 抗コリン薬のほかにレボドパ薬, ドパミンアゴニスト, MAO-B阻害薬(セレギリン), アマンタジンの効果が確定している。また欧米ではCOMT阻害薬のエンタカポンも承認されている。パーキンソン病以外では, 近年アルツハイマー病に対してドネペジル(アリセプト), 脊髄小脳変性症にタルチレリン(セレジスト), 筋萎縮性側索硬化症にリル

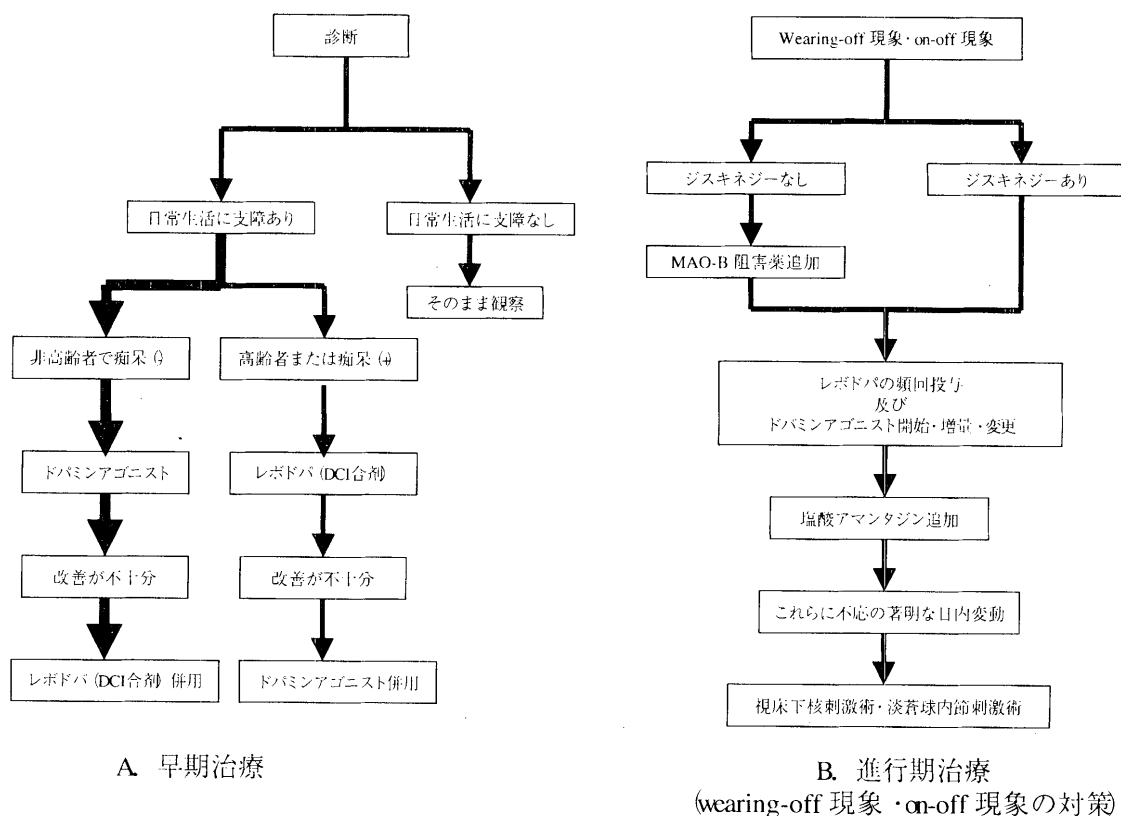


図 パーキンソン病の治療ガイドライン(日本神経学会)

ゾール (リルテック) が承認されたが、満足すべき治療効果は得られていない。

2. 治療ガイドライン

日本神経学会は主要神経疾患に対する治療ガイドラインを2002年に発表した。対象疾患はパーキンソン病、痴呆性疾患、てんかん、慢性頭痛、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の5疾患であり、脳血管障害については2003年に報告される。これらのうちALSとパーキンソン病の2変性疾患について治療ガイドラインに基づいて治療法を述べる。

ALS治療ガイドラインで採用された治療薬はリルゾールのみである。リルゾールは欧米の大規模試験において球発症型、四肢発症型ともに実質生存期間 (摂食・呼吸補助期を除いたもの) を有意に延長したが、1日100mgおよび200mg投与による延長期間は約3ヶ月に過ぎなかった。わが国の治験ではプラセボとの間に有意差が得られなかったが、欧米の成績を含むメタアナリシスにより厚生省の承認が得られた。本症の治療薬として、リルゾール以外にEBM (evidence-based medicine) レベル1の有効性を示したのは、recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF-1) のみである。

わが国のパーキンソン病治療ガイドライン作成にあたっては、欧米のものを参考にしつつ日本での経験も取り入れている。具体的には、(1) 発症早期の患者はドパミンアゴニストで治療を開始し、十分な改善が得られないときレボドパを上乗せする。(2) 痴呆合併者または高齢者 (70~75歳以上) ではレボドパで治療を開始する。レボドパの効果は他剤よりも圧倒的に優れているが、ドパミンアゴニストによる治療開始が推奨された。これはレボドパ長期使用に伴う症状日内変動とジスキネジー (不随意運動) の発生をできるだけ遅らせることを目的にしている。症状日内変動にはwearing-off (レボドパの有効時間の短縮) とon-off (無動が突然出現したり解消する状態) があり、患者のQOLを著しく低下させる。今回の治療ガイドラインでは病期・病状に合わせて細かくアルゴリズムが提示されており、他の領域の治療ガイドライン作成の参考になると思われるので一部を図に示す。

3. 神経細胞保護治療

神経変性疾患に対する根治療法がない現在では、神経細胞保護治療が最大の関心事である。これは神経細胞の変性・壊死を防御または遅延させる治療法である。一般にフリーラジカル消去作用のある薬物や、NMDAを介した細胞毒性を抑制する抗グルタミン酸薬などに期待がもたれている。しかし、in vitroの効果が証明されていても、疾患の進行抑制を確実に証明できたものはない。パーキンソン病ではいくつかのドパミンアゴニストおよびセレギリンに神経細胞保護効果が推測されているが、患者対象の試験ではプラミベキソール (ドパミンアゴニスト薬) に有利な成績が得られたのみである。

4. 定位脳手術

神経変性疾患に対する手術療法は不随意運動抑制から出発したが、無動・筋強剛に対する有効性も発見され、次第に普及してきた。初期には視床Vim・VL核破壊術 (それぞれ振戦、筋強剛に有効) が行われたが、次いで淡蒼球内節破壊術または刺激術 (振戦、筋強剛、ジスキネジーに有効) が採用され、最近では視床下核刺激術 (振戦、筋強剛、ジスキネジーのほか、すくみ足にも有効) が一般的である。視床下核刺激術は左右前頭部から電極を両側視床下核に刺入し、胸部皮下に埋設した電源から持続的 (または必要時) に電気刺激するものである。山口大学病院では神経内科と脳神経外科が共同してこれまでに10数例の患者に視床下核刺激治療を行い、良好な成績を得ている。

神経変性疾患に対する治療は経験則や、仮説に基づく試験的治療から出発したが、最近では理論的基盤に立つ治療法に移行しつつある。一方では、患者団体が形成されて、患者友の会誌やインターネットを通じて情報の交換が行われている。山口大学病院の定位脳手術実績も患者全国ネットで広く知られ、他県からも患者が来院している。今後は医療者と患者が連携した治療体系が構築されるようになるだろう。