

表 2 手術の種類と合併症

Procedures
39 unilateral pallidotomy
3 unilateral GPi DBS
3 unilateral STN DBS
1 bilateral STN DBS
complications
4 hemorrhage
2 symptomatic
4 lesioning-related
2 dysarthria
1 limb paresis
1 visual field deficits

表 3 満足度に対する質問

手術に満足していますか？

- 1) 大変不満足
- 2) 少し不満足
- 3) どちらでもない
- 4) 少し満足
- 5) 大変満足

表 4 要求される活動度

Required activity level

as a worker

0. It is not necessary for the patient to work.
1. The patient wants to earn discretionary income.
2. The patient has to earn a small of the household income.
3. The patient has to earn a large part of the household income.
4. The patient is the sole source of household income.

as a housekeeper

0. It is not necessary for the patient to do housework.
1. The patient wants to do some housework, but it is not necessary.
2. The patient has to do a small part of the housework.
3. The patient has to do a large part of the housework.
4. The patient is the sole housekeeper.

結果

術後の改善度と満足度とは正の相関傾向があった。要求される活動度と短期効果の間には全く相関はなかった(図1)。しかし、要求される活動度と満足度との関係を見ると、満足度の高い群では要求される活動度が高い傾向がみられた(図2)。

図 1 要求される活動度と短期的改善度の相関

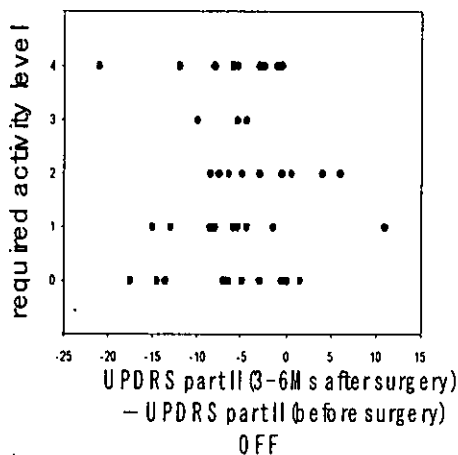
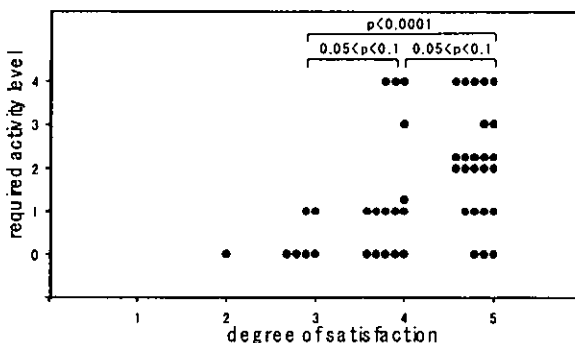


図 2 要求される活動度と満足度の関係



術前 On の UPDRS スコアと短期的改善度との相関では、術前スコアが大きい(重症)ほど改善度が大きい傾向がみられた(図3)。しかし、術前 On の H & Y 重症度と満足度との関係では、術前重症度が高いほど満足度が小さい傾向があり、術前重症度 4 以上の患者は満足度 5 が得られていなかった(図4)。同様に、術前 Off の UPDRS スコアが大きいほど短期的改善度が大きい傾向があるにもかかわらず(図5)、術前 Off の重症度が高い患者ほど満足度は低く、術前 Off の H & Y 重症度 5 の患者では満足度 5 は得られなかった(図6)。

図3 術前 ON の重症度と短期的改善度との相関

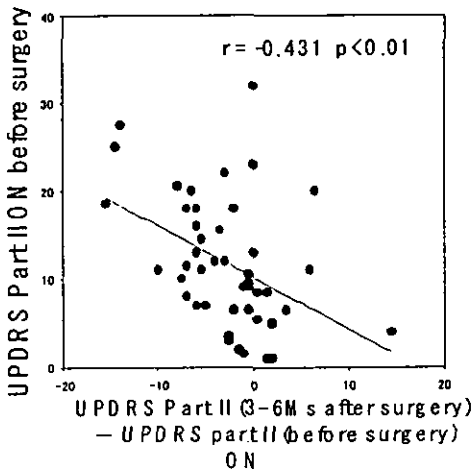


図4 術前 ON の Hoehn & Yahr 重症度と満足度との関係

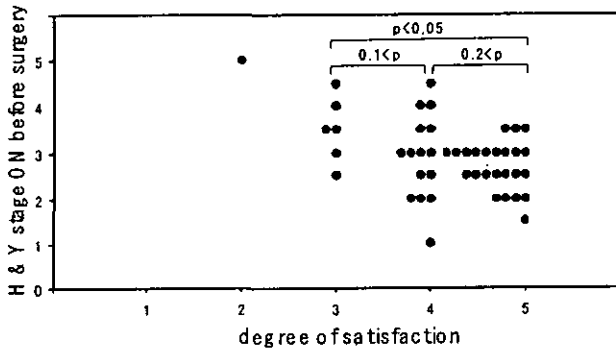


図5 術前 ON の重症度と短期的改善度との相関

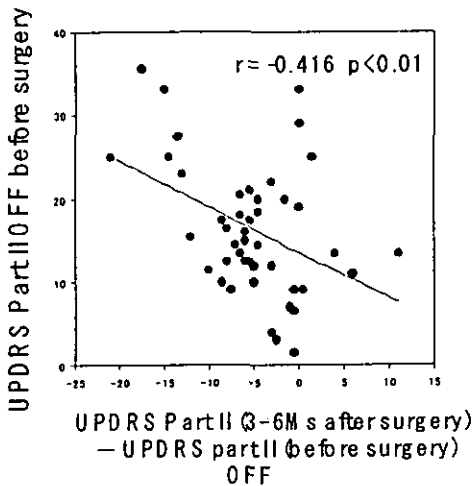
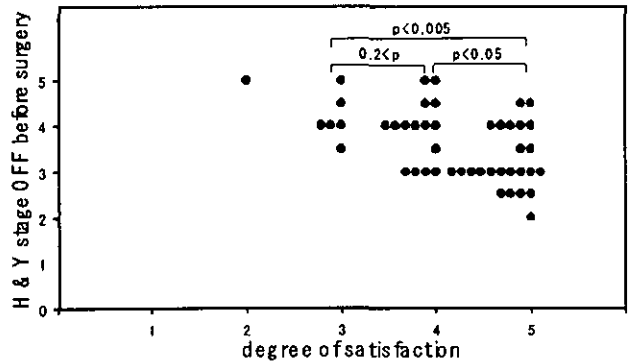


図6 術前 ON の Hoehn & Yahr 重症度と満足度との関係



考 察

今回のアンケート調査で明らかになったことは、まず、手術時の要求される活動度が高いほど高い満足度が得られる傾向があることである。働き手としては、家族内で他に収入源が少ないにもかかわらず運動症状のために十分働けない、あるいは解雇の危険さえあるような切迫した状態の患者の方が、同じ改善度でも切迫していない患者よりも手術結果に対して高い満足度を得ている。言い換えれば、手術の必要性の高い患者ほど高い満足度が得られる傾向がある。

術前の重症度に関しては、On, Off ともに術前の重症度が非常に高い患者は、手術による改善度は大きいにも拘わらず、満足度は小さかった。このことは、手術に適した重症度があり、それを超えて進行した患者は手術適応は少ないことを示している。ひとつの指標として、On の H & Y 重症度 4 以上と術前 Off の H & Y 重症度 5 の患者は術後の満足度が低く手術適応は小さい。

結 論

パーキンソン病に対する定位脳手術の適応を判断する要因として、患者の満足度という点から考えた場合、重症度と社会的に要求される活動度が重要である。

パーキンソン病治療薬 deprenyl（セレギリン）の 新規細胞保護機序

中島健二¹⁾，中曾一裕¹⁾，竹島多賀夫¹⁾

1) 鳥取大学医学部脳神経内科

研究要旨 パーキンソン病治療薬 deprenyl（セレギリン）の神経細胞保護能について様々な機序が報告されているが、いまだ不明の点が多い。近年、化学構造上 deprenyl と比較的類似した化合物が、転写因子である Nrf2 を介して様々な抗酸化蛋白群の発現を誘導することが報告されている。我々は deprenyl にも同様のシグナル伝達を介した抗酸化能が存在すると仮定し、本薬剤の抗酸化能に関連した細胞保護機序について検討した。SH-SY5Y 細胞において deprenyl は転写因子 Nrf2 の核内移行に引き続いて抗酸化蛋白 heme oxygenase-1, thioredoxin, proxiredoxin などの発現量を増加させた。deprenyl は H₂O₂, MPP⁺, rotenone による細胞死と過酸化脂質の産生を抑制した。これらの現象は PI3K の活性化により制御されており、PI3K 阻害薬により抑制された。また、deprenyl は NGF 受容体 TrkA を早期からリン酸化することを確認し、PI3K 関連シグナルの上流に位置すると考えられた。SH-SY5Y 細胞が元来 MAO-B 活性に乏しいことから、本現象は deprenyl の MAO-B 阻害活性とは独立していると考えられた。

はじめに

パーキンソン病(PD)は中脳黒質のドパミン神経細胞の脱落により発症する原因不明の神経変性疾患であり、従来の補充療法に加えて神経細胞保護療法の開発が望まれている。中でも、deprenyl など propargylamine 類が神経細胞保護機能を有する報告が相次いでいる。deprenyl（セレギリン）の神経細胞保護能について様々な機序が報告されているが、いまだ不明の点が多い。近年、化学構造上 deprenyl と比較的類似した化合物が、転写因子である Nrf2 を介して様々な抗酸化蛋白群の発現を誘導することが報告されている。我々は deprenyl にも同様のシグナル伝達を介した抗酸化能が存在すると仮定し、本薬剤の抗酸化能に関連した細胞保護機序について検討した。本研究はパーキンソン病治療における神経細胞保護療法の新たな標的分子を明らかにし、これまで指摘さ

れていない視点から神経細胞保護を目指すことを目的とした。

方法

細胞培養と deprenyl 添加：ヒトドパミン神経芽細胞種 SH-SY5Y 細胞をレチノイン酸(5 μM)存在下 DME M/F12, 10%FBS で 5 日間培養し実験に使用した。deprenyl（藤本製薬より供与）を添加しウエスタン解析などに供した。

ウエスタンプロットおよび免疫沈降：ウエスタン解析は Laemmli の方法に従い SDS-PAGE を行い、PDVF 膜に転写した後、各抗体と反応させた。免疫沈降はプロテイン A と抗体を用いて免疫沈降し、リン酸化チロシン抗体、リン酸化 PI3K 抗体で検出した。各蛋白の半定量は NIH imaging を用いて行った。**免疫染色：**8well チャンバースライド上で細胞を培養し、4%パラホルムアルデヒドで固定後、冷却 1%酢酸/95%エタノールで 2 分間反応させた後、PBS で洗浄、抗体と反応させた。

deprenylによる細胞保護効果の検討: SH-SY5Y細胞に対するMPP+, ロテノン, H2O2の毒性からの保護効果をMTTアッセイにより検討した.

結果

免疫組織学的検討により, deprenyl (100 μM) がSH-SY5Y細胞において転写因子Nrf2の核内移行が観察された(図1). 核画分を用いたウエスタン解析により, この核内移行現象は deprenyl(100uM) 投与6時間をピークに認められた(図2).

図1 deprenyl (100 μM) 投与前



図1 deprenyl 投与前はNrf2は各外に分布しているが(上段), deprenyl 投与により核内に移行する(下段). Scale bar=10um.

deprenyl投与によるNrf2活性化が抗酸化蛋白群の発現量に影響するか否か検討する為に, heme oxygenase-1 (HO-1), thioredoxin (Trx), peroxiredoxin I (PrxI)の発現量をウエスタンブロットで確認した. 各蛋白はdeprenyl添加12時間後をピークに発現量の増加が認められた(図3).

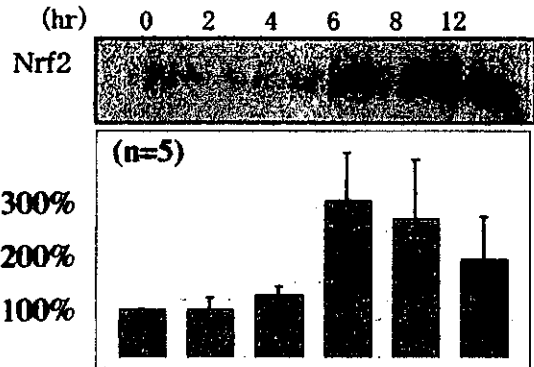


図2 核画分を用いたウエスタンブロット. 抗Nrf2抗体を使用. 下段のグラフは半定量結果(0hrに対する%表示)を示す.

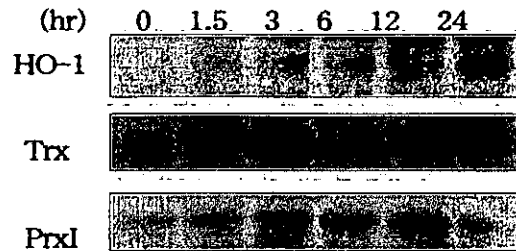


図3 転写調節領域にAREを有するHO-1, Trx, PrxIはdeprenyl投与後12時間をピークに発現誘導が認められた.

deprenylによるNrf2核内移行, 抗酸化蛋白群の発現誘導がいかなる細胞内シグナル伝達を經由しているか検討した. 一般的に細胞外からの刺激に鋭敏に反応するMAPキナーゼ系の代表として, Erk 1/2, p38, JNKの経時的リン酸化の有無を検討したが, 明らかなリン酸化は認められなかった. 一方で, 細胞の生存関連シグナルに関与することの多いPI3キナーゼを検討したところ, 著明なリン酸化が認められた(図4). また, deprenylによるNrf2の核内移行, およびHO-1の発現誘導はMAPキナーゼ系の阻害では変化なく, PI3キナーゼの阻害薬で抑制されたことから(図5), この一連の現象はPI3キナーゼを介していると考えられた.

図4

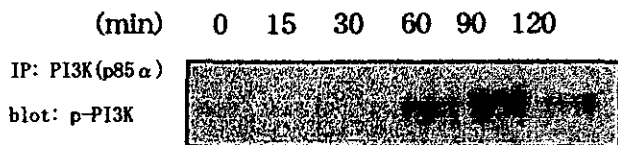


図4 deprenylによるPI3K(p85 α)のリン酸化。
100 μ Mのdeprenylを投与した後、PI3K抗体を用いた免疫沈降を行い、リン酸化PI3K抗体による検出を試みた。投与後60-90分後にPI3Kのリン酸化が認められる。

図5

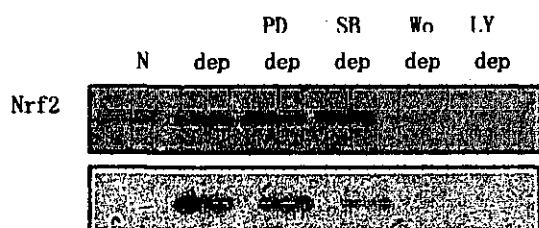


図5 deprenylによるNrf2核内移行はPI3K阻害で抑制される。上段はdeprenyl投与後6時間後の核画分を使用したウェスタンブロット。MAPK系の阻害薬PD:PD98059, SB:SB203580による抑制はないが、PI3K阻害薬(Wo:wortmannin, LY:LY294002)により抑制される。下段は12時間後のHO-1。PI3K阻害により発現量が低下する。PD, SB, LYは10 μ M, Woは2 μ Mいずれもdeprenyl 100 μ M投与の1時間前に加えた。

deprenylによる細胞保護効果が上記のシグナルに依存しているか否かをMTT法によるviability assayを用いて検討した。MPP+ 5mM投与により引き起こされる細胞死をdeprenyl(100 μ M)の前投与により抑制することができた。また、この細胞死抑制効果はPI3K阻害剤LY294002(5 μ M)の前投与で抑制された(図6A)。同様にrotenone(500nM)による細胞死においても同様の結果が得られた(図6B)。さらに、H2O2により引き起こされる細胞死についても同様の結果が得られた。

さらに、deprenylが最初に作用する分子を検索する目的で、PI3Kの上流に位置するとされる諸分子の活性化について検討した。その結果、

図6

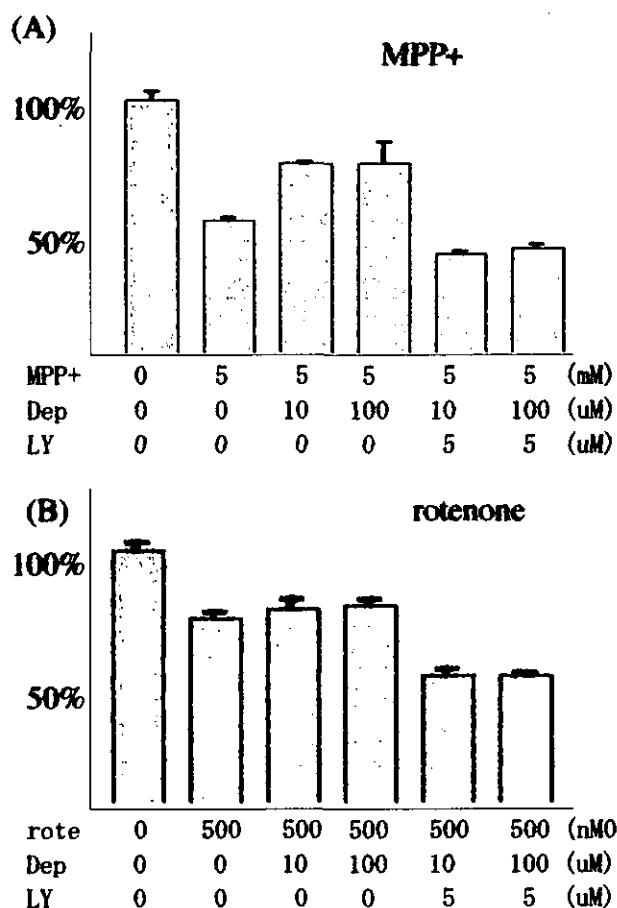


図6 (A)MPP+により引き起こされる細胞死をdeprenylは濃度依存的に回避する。この細胞保護効果はLY294002の前投与で阻害される。
(B) rotenoneにより引き起こされる細胞死をdeprenylは濃度依存的に回避する。この細胞保護効果はLY294002の前投与で阻害される。

NGF受容体であるTrkAがリン酸されることを見出した。さらに阻害薬であるK252aの前投与でHO-1の誘導が抑制された(図7)。

考察

パーキンソン病の新しい治療戦略において、細胞保護療法は有力な候補であるが、今のところ確立した神経細胞保護療法はない。deprenylは以前から、元来MAO-B阻害活性とは独立して、細胞保護効果を有する主旨の報告が多くなされてい

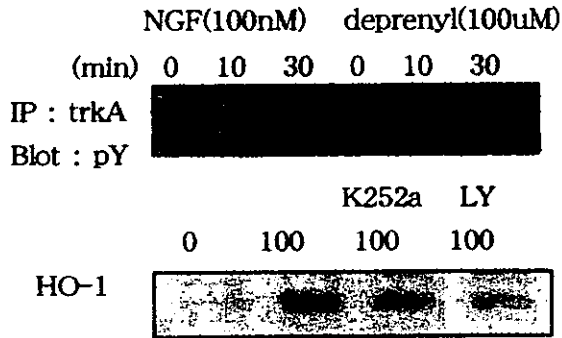


図7 (上段) deprenyl投与によりTrkAのリン酸化が認められる。TrkA抗体で免疫沈降後、リン酸化チロシン抗体 (PY) で検出した。 (下段) LY : LY294002 (10 uM).

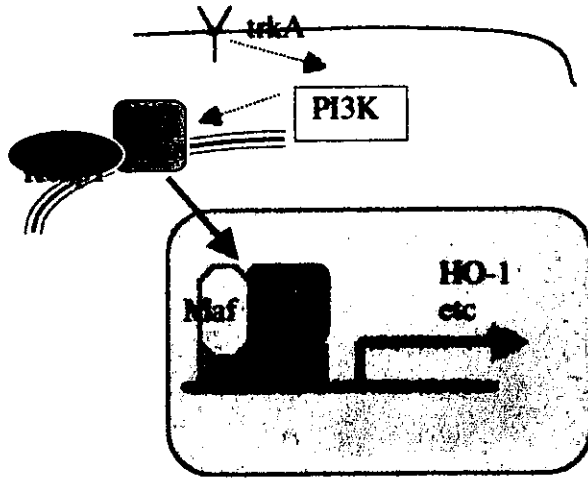


図8 deprenylによるNrf2活性化のまとめ。TrkA, PI3Kの活性化を介してNrf2が核内へ移行し、抗酸化蛋白の発現を誘導する。Nrf2は核の外ではkeap1と、核内ではs-Mafとヘテロ二量体を形成する。

るが、そのメカニズムについては依然不明の点多かった。今回我々は、転写因子Nrf2の活性化を介して、deprenylが様々な抗酸化蛋白の発現を誘導することを見出した。転写因子Nrf2は、核外ではkeap1とヘテロ二量体を形成しているが、特定の刺激により核内に移行しs-Mafと二量体を形成する¹⁾。それにより、様々な抗酸化蛋白の転写調節領域に存在するanti-oxidant responsive element (ARE)に作用して、発現量を増加させることが知られている²⁾。今回の研究により、deprenylの細胞保護機能の一部に、Nrf2活性化が関与していると考えられた。さらに、Nrf2の活性化に至る過程で、TrkA, PI3Kの活性化が関与していることも報告した(図8)。パーキンソン病の神経細胞保護療法を考える上でこれらの分子は重要なターゲットとして位置付けられると考えられた。

今後は、この現象が個体レベルでも確認できるかが重要課題であり、あわせて、同様の機能を有する薬剤のスクリーニングも必要と考えられた。

結論

- 1) deprenylは転写因子Nrf2を介して抗酸化タンパク群を誘導することで、細胞保護効果を示すと考えられた。
- 2) deprenylによるNrf2活性化にTrkA, PI3Kが関与していると考えられた。

文献

- 1) K. Itoh et al. Free Rad. Res. 31 (1999) 319-324.
- 2) T. Ishii et al. J. Biol. Chem 275 (2000) 16023-16029.

パーキンソン病治療薬と薬物相互作用

－CYP3A4 阻害薬のペルゴリド血中濃度への影響－

野元 正弘¹⁾, 中塚 晶子¹⁾, 永井 将弘¹⁾, 矢部 勇人¹⁾, 森豊 隆志¹⁾

1) 愛媛大学医学部臨床薬理学

研究要旨 CYP3A4 に阻害作用を有するクラリスロマイシンとの併用がペルゴリド血中濃度どのような影響を及ぼすのかを検討した。その結果、ペルゴリド血中濃度はクラリスロマイシンとの併用によっても著明な上昇を示さないことが明らかとなった。そのため、生体内におけるペルゴリドの代謝には、CYP3A4 だけでなく他の代謝酵素の関与が示唆され、ペルゴリドは CYP3A4 に関する薬物相互作用の影響は受けにくいことが示された。

A. 研究目的

臨床で使用されている薬剤の約半数が薬物代謝酵素である cytochrome P450 (CYP) 3A4 で代謝される。パーキンソン病治療薬であるドパミン受容体作動薬においても麦角製剤の代謝には CYP3A4 が関与しており¹⁾²⁾、同酵素に作用する薬物との相互作用についての研究が必要とされている。

一方、日常診療でよく用いられているマクロライド系抗生物質クラリスロマイシンは CYP3A4 を抑制することが知られており、我々は、クラリスロマイシンの併用によりカペルゴリンの血中濃度が著明に上昇することを昨年度報告した。薬物相互作用によって薬物血中濃度が変化すると、作用の増強や治療効果への影響が生じることが予想される。そのため、本研究では、ドパミン受容体作動薬であるペルゴリドとクラリスロマイシンを併用した際のペルゴリド血中濃度の変化について検討した。

B. 研究方法

本研究は、愛媛大学医学部倫理委員会の承認を得た上で実施した。文書を用いて十分な説明を実施し、文書による同意を得ることのできた健康成人男性 6 名を対象とした。対象者は 3 例ずつの 2 群に分け、朝食後にペルゴ

リド (125µg/day) のみを単独服用する群と、ペルゴリドに加え、クラリスロマイシンを朝夕各 1 錠 (400mg/day) 服用する併用群の 2 群を比較検討した。また、30 日間の休薬期間をおいた後、単独服用群と併用群とを入れ替え、同一条件の試験を施行した (クロスオーバー法)。なお、ペルゴリドの副作用である悪心を予防するために、ペルゴリドと同時にドンペリドン (20mg) を服用することとした。2 群とも服薬開始日と服薬 6 日目にペルゴリドの血中濃度を測定した。採血当日の朝は絶食とし、昼食時には全員同じ内容の 886kcal の食事を摂取した。水分摂取についてもミネラルウォーターのみとした。採血は服薬直前の午前 8 時から開始し、服薬開始日は 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間後の計 9 回、服薬 6 日目は午前 8 時から 1 時間ごとに計 4 回行った。血液検体はヘパリン入り採血管に採取し、4℃で保存した後、3,000r.p.m.、10 分間の遠心分離を行い、得られた血漿を -80℃で冷凍保存した後、HPLC/MS/MS 法にて測定した。統計処理には統計ソフト SPSS (Ver.11.5) を用い、群間比較には Paired-t-test を用いた。また、血中濃度の経時変化は分散分析によって解析した。

C. 研究結果

まず、服薬開始日の単独服用群の値から、ペルゴリドの血中濃度曲線を取り、ペルゴリドの薬物動態について検討した。個々の症例の値から平均値を求め、最高血中濃度到達時間 (time to reach maximum concentration: T_{max}), 最高血中濃度 (maximum plasma drug concentration: C_{max}), 薬物濃度時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve: AUC), 消失半減期 (elimination of half-time: T_{1/2}) について解析した。その結果、T_{max} は 3.0 時間, C_{max} は 27.8 pg/ml, AUC は 174.7 pg/ml·h, T_{1/2} は 10.5 h という結果が得られた (Table.1, Fig.1)。

また、単独服用群における服薬開始日のペルゴリドの C_{max} は、症例間で約 3 倍の差が認められた。C_{max} が最も低い例は 16.1 pg/ml, 最も高い例は 49.6 pg/ml であり、ペルゴリド血中濃度の上昇にも個人差があるということが明らかになった。

Table 1. Pergolide 単独服用時における薬物動態のまとめ
[開始日: 単独服用群]

T _{max} (h)	C _{max} (pg/ml)	AUC (pg/ml·h)	T _{1/2} (h)
3.0	27.8	174.7	10.5

(mean)

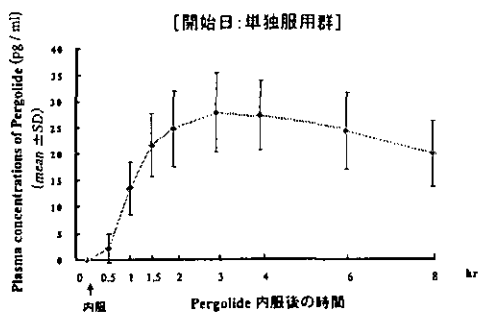


Fig.1 Pergolide 血中濃度の内服後経時的変化

次に、服薬 6 日目におけるペルゴリドの薬物動態について解析した。その結果、C_{max} と AUC_{0-3hr} は、単独服用群でそれぞれ 37.9 ± 23.5 pg/ml (mean ± SD), 82.8 ± 47.7 pg/ml·hr, 併用群で 45.5 ± 24.2 pg/ml, 100.5 ± 61.3 pg/ml であり、C_{max} は併用群で上昇する傾向が認められたが (p < 0.070), AUC_{0-3hr} では単独服用群と併用群との間に差は認められなかった。

また、服薬 6 日目のペルゴリド血中濃度について、個々の症例から平均値を求め、経時変化を単独服用群と併用群とで比較したが、両群に有意な差は認められなかった (Fig.2)。

一方、昨年度、本研究会で報告したクラリスロマイシンのカベルゴリン血中濃度への影響では、6 日間の併用により、カベルゴリン血中濃度はすべての被験者で上昇することが認められた。また、いずれの時間においても血中濃度は併用群が単独服用群よりも有意に高かった (Fig.3)。

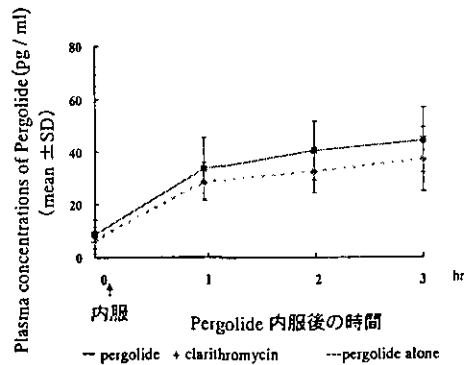


Fig.2 服薬6日目におけるPergolide血中濃度の内服後経時的変化

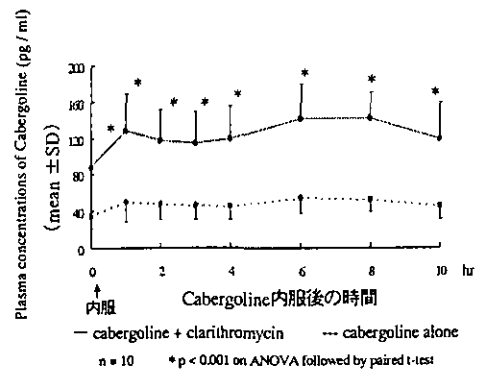


Fig.3 Cabergoline 血中濃度の内服後経時的変化

ペルゴリド及びカベルゴリンのクラリスロマイシン併用による Cmax と AUC の上昇比を解析した結果、ペルゴリド内服では、クラリスロマイシンを併用した場合、単独服用時に比べ Cmax, AUC とともに 1.2 倍の上昇を示した。一方、カベルゴリン内服では、Cmax は 2.8 倍、AUC は 2.6 倍の上昇を示した (Fig.4)。

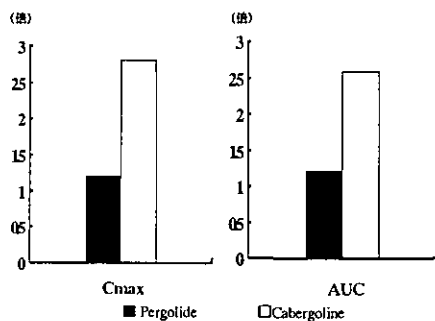


Fig.4 クラリスロマイシン併用によるPergolide及び Cabergolineの Cmax, AUCの上昇比

また、ペルゴリド服薬期間中の有害事象は、眠気、悪心・嘔気、嘔吐などが主なものであり、投与群間における差は認められなかった。単独服用群、併用群ともに眠気をもっともよく現れた。

考察

ドパミン受容体作動薬は一錠あたりの力価は levodopa よりも少ないが、効果の持続が長く、またジスキネジアやジストニアなどの motor complication の出現を抑えることから、若年のパーキンソン病治療開始時の第一選択薬としても推奨されている。本邦で用いられているドパミン受容体作動薬のうち、麦角系のものは、プロモクリプチンとカベルゴリン、そしてペルゴリドの三種である³⁾。麦角系は肝の CYP3A4 で代謝される割合が高く、薬物相互作用を受けやすいと考えられている。そのため、昨年度、我々はカベルゴリンの血中濃度が CYP3A4 を抑制薬するクラリスロマイシンとの併用によってどのように変化する

のかを解析した。その結果、カベルゴリンの血中濃度はクラリスロマイシンとの併用によって著明に上昇することが明らかになった。また、Nelson ら⁴⁾はプロモクリプチンについて、マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンによる影響を調査している。その結果、併用によりプロモクリプチン血中濃度は Cmax で平均 4.6 倍、AUC で平均 3.7 倍に上昇することが認められた。しかし、本研究では、ペルゴリド血中濃度はクラリスロマイシンによって CYP3A4 での代謝を抑制されても著明な上昇を示さないことが明らかとなった。

このことから、同じ麦角系のドパミン受容体作動薬であっても、ペルゴリドは CYP3A4 阻害薬の影響を受けにくいことが示唆された。

結論

本研究では、ドパミン受容体作動薬であるペルゴリドについてクラリスロマイシンを併用することによってペルゴリドの血中濃度にどのような影響が及ぶのかを検討した。その結果、ペルゴリドの血中濃度は CYP3A4 を抑制されても著明な上昇を示さないことが明らかとなった。

以上のことから、生体内においては、ペルゴリドの代謝には CYP3A4 だけでなく、他の代謝酵素の関与が示唆され、CYP3A4 に関する薬物相互作用の影響は受けにくいことが示された。

文献

- 1) Wienkers: Drug Metabolism and Disposition., 25:1211-1214, 1997
- 2) 野元正弘: エムディエス, 東京, P99, 2001
- 3) 中塚晶子: 日本内科学会雑誌, 92(8):29-35, 2003
- 4) Nelson M V, et al: Clinical Pharmacology and Therapeutics., 47:694-697, 1990

カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによる パーキンソン病患者 L-ドパ血中濃度の変化

野元 正弘¹⁾，永井 将弘¹⁾，中塚 晶子¹⁾，矢部 勇人¹⁾，森豊 隆志¹⁾

1) 愛媛大学医学部臨床薬理学

研究要旨 ドパ脱炭酸酵素阻害薬であるカルビドパとベンセラジドの違いが L-ドパ薬物動態に影響を及ぼすかパーキンソン病患者を対象として検討した。L-ドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤治療中のパーキンソン病患者においても、合剤の違いによる L-ドパ薬物動態の違いが認められた。

はじめに

L-ドパはパーキンソン病の治療薬として広く用いられており、一般に末梢での L-ドパの代謝を抑制する目的でドパ脱炭酸酵素阻害剤が配合されている合剤が多く使用されている。わが国ではドパ脱炭酸酵素阻害剤としてカルビドパとベンセラジドの 2 種類が使用され、各々 L-ドパと 10 : 1、4 : 1 の割合で配合されている。臨床の現場では、両合剤は L-ドパ含有量が等しければ同等に扱われている。近年、健常成人に各々の合剤を単回投与したところベンセラジド合剤投与時の L-ドパ血中濃度がカルビドパ合剤投与時に比較して有意に高い濃度で推移したとの報告がある¹⁾。今回、我々は治療中のパーキンソン病患者においても同様の現象が認められるかどうか明らかにするため、カルビドパもしくはベンセラジド合剤投与症例を用いて L-ドパ薬物動態を検討した。

方法

当科外来にてカルビドパ合剤もしくはベンセラジド合剤使用中のパーキンソン病患者を対象とした。カルビドパ合剤使用群（男性 15 例、女性 19 例、平均年齢 68 歳、採血ポイント数 54）、ベンセラジド合剤使用群（男性 9 例、女性 9 例、平均年齢 65 歳、採血ポイント数 30）であった。朝、L-ドパ製剤服薬後の任意の時間にヘパリン加スピッツを用い採血

を行った。その際、服薬時間と採血時間を記録した。遠心にて分離された血漿 100 μ l に過塩素酸 500 μ l を加え、その後、再び遠心しタンパク質を除去、フィルターにて上清をろ過後 HPLC にて L-ドパ濃度を測定した。Population pharmacokinetics 法を用い、L-ドパ薬物動態を解析した。

結果

測定された L-ドパ濃度を L-ドパ製剤 100mg 服用時あたりの濃度に補正し縦軸に、服用から採血までの時間を横軸にプロットした（図 1）。服薬から採血までの時間が全ての症例で 60 分以上であったことより正確な最高血中濃度到達時間（T_{max}）の推測は困難であったが、L-ドパの T_{max} が通常 60 分前後であることを考慮し T_{max} を 60 分と仮定、それぞれの群の最高血中濃度（C_{max}）、濃度時間曲線下面積（AUC）を求めた（図 2）。ベンセラジド合剤使用群では C_{max} 6.7 μ M、AUC 796.8 μ Mmin と、カルビドパ合剤使用群の C_{max} 3.9 μ M、AUC 646.2 μ Mmin に比較して C_{max} で 1.7 倍、AUC で 1.2 倍の上昇を示した（表 1）。しかし、ベンセラジド合剤使用群がカルビドパ合剤使用群に比べて消失曲線の傾きが急な傾向を示した。

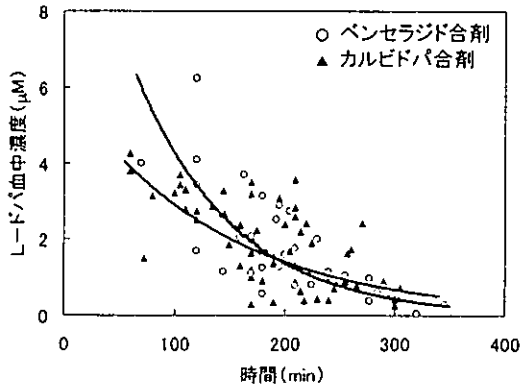


図1. ドパ脱炭酸酵素の違いによるL—ドパ血中濃度の推移

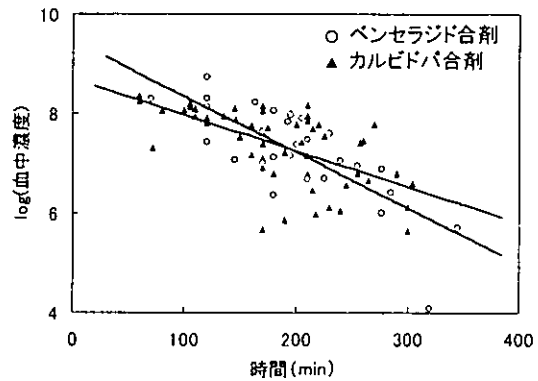


図3. カルビドパ合剤、ベンセラジド合剤消失速度定数の違い

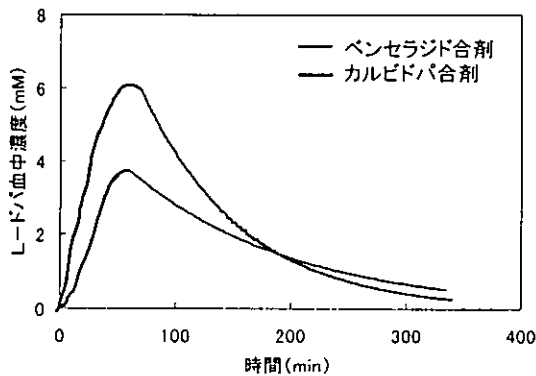


図2. L—ドパ予想血中濃度(Tmax=60min)

表1. カルビドパ合剤、ベンセラジド合剤の違いによるL—ドパ薬物動態の相違

	カルビドパ	ベンセラジド	差(倍)
Cmax	3.9	6.7	1.7
AUC	646.2	796.8	1.2

L—ドパ濃度を自然対数変換し縦軸に、時間を横軸にプロットし回帰直線を求めた。ベンセラジド合剤使用群の傾きは-0.0112、カルビドパ合剤使用群の傾きは-0.0073 であり、これより求められたL—ドパ半減期はベンセラジド合剤使用群 62 分、カルビドパ合剤使用群 95 分であった (図3)。

考察

L—ドパ血中濃度の Cmax がベンセラジド合剤群に比較してカルビドパ群が低いことより、カルビドパの効果発現がベンセラジドより遅いことが予想される。In vitro ではカルビドパの水に対する溶解度はベンセラジドの約 1/100 であり、このカルビドパの性質も腸管からの吸収に影響を与えているかもしれない。また、カルビドパの緩やかな吸収が体内での作用時間を延長させ、ベンセラジドに比べ L—ドパ血中濃度の消失を緩やかにした可能性もある。カルビドパの Tmax、半減期とも約 2 時間との報告はあるが、ベンセラジド自体の薬物動態に関する報告はない。今後、ベンセラジド薬物動態に関する検討が必要である。以上の薬物動態の相違から、臨床上、ベンセラジド合剤は素早く抗パーキンソン病効果を発揮し、一方、カルビドパ合剤は効果の程度は弱い、緩やかに持続することが期待できる。また、ベンセラジド合剤の高い Cmax はジスキネジアなどの副作用発現頻度をカルビドパ合剤に比べて増加させる可能性がある。しかし、カルビドパ合剤服用群、ベンセラジド合剤服用群間で、臨床症状、ジスキネジアなどの副作用の発現に有意差を認めなかったとの報告もある²⁹⁾。臨床上大きな相違はないにしても、ベンセラジド合剤を使用してジスキネジアがひどい場合はカルビドパに変更するなどの考慮も必要であると思われる。

結論

レドパ／ドパ脱炭酸酵素阻害剤治療中のパーキンソン病患者においても、合剤の違いによるレドパ血中濃度への影響が推測された。治療薬選択時には同じレドパ量であっても bioavailability が異なることが予想されるため注意が必要である。

文献

- 1) 加世田ほか: 臨床薬理, 327-328, 2000
- 2) Greenacre et al.: The Lancet, 381-384, 1976
- 3) Rinne et al.: Neurology, 1584-1589, 1979

痴呆を伴うパーキンソン病の臨床的研究

久野 貞子¹⁾、大江田 知子¹⁾、水田 英二¹⁾、山崎 俊三¹⁾

1) 国立療養所宇多野病院臨床研究部

研究要旨 パーキンソン病の経過中に痴呆を合併する症例は多いが、そのような痴呆を伴うパーキンソン病 (PDD) とレヴィー小体型痴呆 (DLB) とは、同一カテゴリーの疾患であるか独立した疾患であるか議論されている。今回我々は痴呆出現の時間経過より、PDD を 2 群にわけて、1996 年 McKeith らが提唱した診断基準を満たす DLB 群とそれぞれ臨床像・臨床検査につき比較検討した。DLB 群と PD 発症後 10 年以上経過して痴呆を合併する群とではいくつかの所見において性質が異なることが判明し、痴呆の成因が異なる可能性が示唆された。

はじめに

パーキンソン病の経過中痴呆症状を合併する症例はまれでなく、約 40% の患者が痴呆を呈するとの報告がある¹⁾。経過中痴呆を合併するパーキンソン病 (PDD) とレヴィー小体型痴呆 (DLB) は、同じカテゴリーの疾患であるのか、独立した疾患であるのか明らかではない²⁾。PDD の中には、比較的早期に痴呆が出現する症例がある一方、PD 発症後 10 年以上経過して痴呆を合併する症例もあり、多様性を認める。今回、日常行なう検査の範囲内で PDD および DLB の示す臨床的特徴に鑑別できる点があるかを検討した。

方法

2002 年 6 月より 2003 年 5 月の期間に国立療養所宇多野病院に入院し検査を行なった痴呆*を伴うパーキンソン病患者**を対象として次の 3 群に分けた。

DLB 群 : clinical probable DLB*** の特徴を示す患者群 (n=13)

PDD1 群 : 痴呆症状が PD 発症より 2 年以降 9 年以内に出現した患者群 (n=14)

PDD2 群 : 痴呆症状が PD 発症後 10 年以上経過して出現した患者群 (n=8)

* DSM-IV 痴呆の診断基準共通項目を満たす。

** ただし、若年性パーキンソン病患者、家族性パーキンソン病患者は除いた。また、全例の頭部 MRI と臨床経過・症状を検討し、血管性パーキンソンニズム患者や進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症などの疑い症例は除いた。

*** McKeith et al, 1996

それぞれの群間で初発症状・現在のパーキンソン症状を比較すると共に、期間中、心理検査 (MMSE 要素分析、記銘力検査、Wisconsin Card Sorting test(WCST)、うつスケール、脳血流シンチグラフィ (SPECT)、脳波を行ない比較検討した。

結果

1. DLB 群は PDD1・2 群に比べ、発症年齢が高くかつ高次機能が早く低下した。
2. PDD2 群はすべて振戦で初発していた。
3. WCST において PDD2 群は DLB 群に比して Nelson の保続が有意に増加し、前頭葉機能の低下が示唆された。
4. SPECT では、DLB 群において後頭葉・頭頂葉の up-take 低下の頻度が高く、PDD1・2 群では前頭葉低下の頻度が高かった。
5. 脳波所見では、DLB 群は PDD2 群に比べ基礎律動の徐波化を多く認めた。

考察

clinical probable DLB 群と PD 発症後 10 年以上経過して痴呆を合併する群とでは、初発症状およびいくつかの臨床検査所見において性質が異なることが判明した。したがって、PD 発症後 10 年以上経過して痴呆を合併するような症例と DLB とでは痴呆の成因が異なる可能性がある。PDD の位置付けを明らかにするために、臨床経過が明確な症例の病理検査および生化学的研究の蓄積が待たれる。

結論

DLB の概念が拡大して PDD は全て DLB に含まれるとの考えもあるが、パーキンソン病に伴う痴呆の臨床経過は多様であり、今回の研究では日常検査上においてもその性質に違いがあることが判明した。現段階では、パーキンソニズムの出現に相前後して幻覚・妄想・痴呆を合併し、向精神病薬に過敏性を示す症例群（本研究における DLB 群）は、いわゆる diffuse Lewy body disease (DLBD)³⁾として区別しておくのが臨床的に適当と考える。

文献

- 1) Emre M., Lancet Neurol., 229-37 Apr;2(4), 2003
- 2) Mackeith I., et.al., ACNR, 8-10, Vol.3, No3, 2003
- 3) Kuzuhara S., et.al., Adv Neurol, 464-469, 60, 1993

パーキンソン病のすくみ足に対する下肢筋肉トレーニングの効果

近藤 智善¹⁾, 檜皮谷泰寛¹⁾, 河本 純子¹⁾
児玉理恵子¹⁾, 三輪 英人¹⁾, 前島伸一郎²⁾

1) 和歌山県立医科大学神経内科, 2) 同 リハビリテーション科

研究要旨 Parkinson 病(PD)患者 16 例を対象に下肢帯および下肢の筋力増強訓練を行い, 歩行に対する効果と筋力および腸腰筋の L3 レベルの面積, 日本語版 Nottingham Adjustment Scale(NAS-J), Parkinson's disease questionnaire 39 (PDQ-39), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Freezing of gait questionnaire (FOGQ) の変化について検討した。その結果, 訓練後, 下肢筋力の増大, UPDRS part I, II, III の有意な改善がみられた。また PDQ-39 の下位項目の Stigma, NAS-J の下位項目の自己効力感の有意な改善もみられた。訓練前にすくみ足がみられた 14 症例中 8 例で FOGQ スコアが訓練前の 30%以上低下した。FOGQ スコアが 30%以上改善した症例群では腸腰筋面積の有意な増大がみられた。PD 患者への下肢筋力増強訓練は, すくみ足だけでなくパーキンソニズム全般の改善, 心理的側面にも効果がみられ, 進行期 PD に有用と考えられた。

はじめに

パーキンソン病 (PD) の症状の特徴として hypokinesia, hypometria があげられる。これらの症状はいうまでもなく脳病変に起源するが, 病気の慢性経過のなかでこれらから二次的に生じた末梢効果器官の廃用性機能低下が症状を増幅している可能性が考えられる。本研究では, パーキンソン病の進行期における治療困難な症状のひとつであるすくみ足, 易転倒性に焦点をあて, 立位, 歩行に直接関係する下肢帯筋の筋力増強訓練を行い, その効果について, 歩行・易転倒性, パーキンソニズム尺度, QOL, 心理的適応尺度などを用いて検討し, 非薬物療法の進行期 PD の治療に果たす役割について検討した。

対象と方法

対象: 対象は PD 患者 16 名 (男性 7 名, 女性 9 名), 平均年齢 71.8±7.4 歳, 罹病期間 4±2

年, Hoehn-Yahr 重症度 2.5±0.8 である。これらの症例中 14 例に後述の FOGQ 評価によるすくみ足がみられた。なおそれらの患者のすくみ足は軽度のものであったが L-DOPA 効果との関連が明らかでなく off 期のすくみ足ではないと判断された。

方法:

筋力増強訓練: 筋力増強訓練として, 片足立ちで膝を大腿が水平になるまで挙上する交互運動 200 回および椅子座位からの立ち上がり動作 50 回を朝・昼・夕, 一日 3 回遂行を課題とした。訓練開始に先立ち理学療法科医士により, 立位膝あげ, 起立動作の方法が指導された。課題の遂行は日記帳に患者自身で記録してもらい, 実行の度合いを確認した。訓練機関は 2 ヶ月間とした。この前調査時期から訓練効果判定終了までは薬剤の変更は行わないことにした。

評価：以下の各測定を訓練開始前，訓練開始後2ヶ月の時点で行った。

歩行の指標：10 m 往復歩行の歩数および所要時間，歩行の方向転換時の歩数，5 m 横歩きの時間を測定した。

筋力測定：Biodex トルクメーターを用い，膝関節伸筋，膝関節屈筋について測定した。

腸腰筋の面積測定：第3腰椎レベルに腸腰筋のCT画像上の横断面積については画像解析装置を用いて計測した。

その他，パーキンソンニズムの変化は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)¹⁾，すくみ足の変化は Freezing of gait questionnaire (FOGQ)²⁾，生活の質の変化の測定は日本語版 Parkinson's disease questionnaire 39 (PDQ-39)³⁾，心理的適応度検査は日本語版 Nottingham Adjustment Scale (NAS-J)⁴⁾ を用いて行った。

腸腰筋のCT上の断面積の測定，UPDRS 評価は本訓練や指導に直接参加していない一人の医師が各々行った。UPDRS，PDQ-39，FOGQ は主治医を介さず，直接解析者に郵送された。

すくみ足スコアの変化は，前スコアの30%以上の低下を持って改善とした。

統計計算は対応のある数値については paired-t test を用いた。UPDRS，FOGQ，PDQ-39，NAS-J のスコアの変化については Wilcoxon の符号付順位和検定を用いた。統計上 $p < 0.05$ をもって有意とした。

なお，上記の研究実施に際して，PDQ-39 を含む アンケート調査については，和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得ている。試験の実施に際しては，ヘルシンキ宣言にもとづいた説明を試験参加対象の患者に対して行い，文書による同意を得た。

結果

歩行の指標についてはいずれの測定において

も筋力増強訓練前後で差が認められなかった (表1)。

表1 歩行の指標の筋力増強訓練前後の変化

	訓練前	訓練後	P
歩数 (往復) (n=16)	54.7 ± 14.0	53.0 ± 15.5	ns
ターン時の歩数 (n=16)	4.9 ± 2.5	5.3 ± 2.5	ns
歩行時間 (sec) (n=16)	34.1 ± 9.9	33.1 ± 9.0	ns
5m 横歩き (sec) (n=16)	21.5 ± 13.8	26.0 ± 15.6	ns

歩行解析に関しては，いずれも変化がみられなかった。10m×2 の距離歩行における歩数や所要時間，方向ターン時に要する歩数などに有意差は認められなかった。

Biodex トルクメーターを用いた左右の股関節の伸展・屈曲，膝関節の伸展・屈曲筋力の測定結果では，左膝関節の60度の屈曲と伸展をのぞいて筋力増強訓練後有意の筋力増大がみられた (表2には膝関節の屈曲・伸展のみを示す)。

表2 膝筋筋・伸筋の筋力増強訓練前後の比較 (トルクメーター測定)

	前	後	P (paired-t)
右膝関節屈曲 (60 deg/s)	30.95 ± 22.13	41.80 ± 26.27	0.0120
右膝関節伸展 (60 deg/s)	86.80 ± 45.31	98.32 ± 45.60	0.0350
左膝関節屈曲 (60 deg/s)	80.60 ± 49.31	85.83 ± 51.87	ns
左膝関節伸展 (60 deg/s)	84.66 ± 45.02	92.34 ± 45.50	ns
右膝関節屈曲 (180 deg/s)	30.97 ± 15.48	42.18 ± 13.14	0.0001
右膝関節伸展 (180 deg/s)	61.58 ± 31.05	69.58 ± 28.98	0.0056
左膝関節屈曲 (180 deg/s)	33.04 ± 19.14	42.60 ± 14.29	0.0232
左膝関節伸展 (180 deg/s)	63.65 ± 28.43	70.10 ± 30.30	0.0497

第3腰椎レベルにおける腸腰筋の水平断面積測定では，訓練前 46.7 ± 16.9 ，訓練後 49.3 ± 17.5 cm^2 (n=16) で筋力増強訓練後筋断面積の増大がみられた。

UPDRS の変化は total, part I, part II, part III とも筋力増強訓練後，統計上有意なスコアの低下がみられた (表3)。振戦，固縮，歩行のサブスケールには有意差がみられず，無動 (item 20-26, 31)，姿勢 (item 27-30) に有意差がみられた。

FOGQ の変化は訓練前にすくみ足がみられた症例 (n=14) における検討では訓練前 16.1 ± 9.3 ，訓練後 13.1 ± 9.3 であり，統計上の有意差には達しなかった。

すくみ足の筋力増強訓練以前のスコアに対して訓練以後のスコアが30%以上の低下がみられた症例を筋力増強訓練効果ありとして判定すると，

すくみ足がみられた 14 履中、改善例は 8 例、非改善例は 6 例であった。

表 3. UPDRS 下位尺度の筋力増強訓練前後の比較

UPDRS	訓練前	訓練後	P (Wilcoxon)
Total UPDRS	24.3 ± 10.4	18.8 ± 8.6	0.0007
Part I	1.25 ± 1.1	0.56 ± 1.0	0.0176
Part II	10.9 ± 6.0	8.5 ± 5.2	0.0061
Part III	12.2 ± 4.6	9.7 ± 3.6	0.005
振戦20, 21	0.83 ± 0.83	0.58 ± 0.67	ns
固縮22	0.50 ± 0.67	0.43 ± 2.30	ns
暴動23-26, 31	4.93 ± 2.9	4.25 ± 2.3	0.0473
姿勢27-30	3.64 ± 1.9	2.67 ± 1.8	0.0458
歩行29	1.33 ± 0.49	0.92 ± 0.67	ns

UPDRS は、Part I から Part III すべてで有意な改善が認められた。運動機能だけでなく精神機能（意欲）に対する改善もみられた。振戦20, 21等の番号は UPDRS の item を示す。

この改善例群、非改善例群について、症例群の年齢、重症度、UPDRS、腸腰筋断面積との関連性について検討してみると、症例群の年齢や、訓練前の重症度や UPDRS には差はなく、改善群では非改善例と比較して、腸腰筋断面積肥大のみが有意に大きかった（表 4）。

表 4. FOGQ スコア改善例の背景因子

	改善群	非改善群	
年齢	71.4 ± 7.3	76.3 ± 3.1	ns
重症度	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.5	ns
UPDRS	23.7 ± 12.8	28.8 ± 3.0	ns
腸腰筋断面積肥大	3.75 ± 0.83	0.83 ± 4.97	P=0.01

全症例における PDQ-39 の訓練前、後の比較では、訓練後に下位項目の stigma (烙印) のみに統計上有意の改善がみられた (p=0.04)。その他 7 つのドメインには有意な変化はなかった。

NAS-J の検討では下位項目の self-efficacy (自己効力感) のみに有意な改善が認められた (p<0.01)。不安やうつに関しては筋力増強訓練以前のスコアが低く訓練による変化はみられなかった。

考察

PD 患者を対象に下肢筋力増強訓練を 2 ヶ月間行った結果、股関節、膝関節の伸筋、屈筋には筋力の増加がみられ、腸腰筋断面積の増大も認められた。

FOGQ 尺度によるすくみ足の改善が筋力増強

訓練後 14 例中 8 例にみられたが、これら改善例では腸腰筋断面積の増大がみられ、すくみ足の改善が、下肢筋の訓練によるものである可能性が示唆された。このことは、病気の進行に伴った薬剤抵抗性の症状発現の要素として、筋を含む末梢効果器官の二次的機能低下に起因する部分がある可能性を示していると考えられ、薬剤抵抗性症状に積極的な非薬剤的治療介入が、少なくとも部分的には、奏功する可能性を示していると思われた。

一方、筋力増強訓練によって、歩行の指標や UPDRS の振戦、固縮、歩行のサブスケールには変化がみられなかったものの、筋力増強訓練とは必ずしも結びつかない UPDRS の part I (精神症状) や part II, part III の改善や、PDQ-39 の stigma や NAS-J の自己効力感の改善のように心理面や精神機能面での改善も得られたことは、上のべたすくみ足の改善が、単に下肢帯や下肢筋の筋力増強によるというよりは、より広範な脳機能を高めた結果である可能性も考える必要がある。

PD 患者では運動訓練で運動機能だけでなく精神状態もよくなるといわれているが、その機序については明らかではない。動物事件では運動負荷することが脳障害後の神経の可塑性を高めるといふ報告があり、パーキンソニズムモデルを用いた実験、すなわち、ラットの 6-OHDA モデルやマウスの MPTP モデルにおいて、toxin 投与後直ちに運動負荷することでドパミン神経機能障害の程度が防止されるという報告がある⁹⁾。これらのことと今回のわれわれの結果をあわせ考えると、ヒトの PD においても筋力増強訓練を積極的に行うことが、脳機能に何らかの好影響をもたらす可能性も考えられる。

結論

進行期 PD の薬剤抵抗性のすくみ足は治療困難な症状のひとつであり、下肢筋力増強訓練はそのような症状の治療選択肢のひとつとなると考えられる。

文献

- 1) 折笠秀樹, ほか: 神経治療学 17: 577-591, 2000
- 2) Giladi N, et al.: Parkinsonism & Related Disorders 6: 165-170, 2000
- 3) 河本純子, ほか: 臨床神経 43: 71-76, 2003
- 4) 鈴鴨よしみ: 特定疾患患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) の判定手法の開発に関する研究. 平成 11 年度研究報告書: 131-138, 2000
- 5) Tillerson JL, et al.: Neuroscience 119: 899-911, 2003

本邦の進行性核上性麻痺の臨床的特徴
「神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究」班の
登録基準による136例から一

西宮 仁 1)、饗場郁子 2)、松尾秀徳 3)、飛田宗重 4)、舟川 格 5)、
湯浅龍彦 1)

- 1) 国立精神・神経センター国府台病院、2) 国立療養所東名古屋病院
3) 国立療養所川棚病院、4) 国立療養所宮城病院、
5) 国立療養所兵庫中央病院

研究要旨 本邦の進行性核上性麻痺の臨床的特徴を明らかにする目的で、「神経疾患の
予防・診断・治療に関する臨床研究」班の登録基準によって、全国の国立病院・療養所
に、進行性核上性麻痺患者の登録を依頼し、回答の得られ、解析できた136例について
その臨床的特徴を検討した。

目的および方法

本邦の進行性核上性麻痺の臨床的特徴を明らかにする
目的で、全国の神経内科の有る国立病院・療養所に、
「神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究」班の
登録基準による、平成13年度内に観察された進行性核上
性麻痺患者の登録を依頼し、そこに登録された160例に
2次調査を行い、有効な回答の得られた136例について
解析を行った。

結果および考察

(1) 患者内訳：

2次調査で解析された進行性核上性麻痺患者の内訳を
表1に示す。

表1：患者内訳

性別	発症年齢	平均発症年齢
男性	74名 48歳～80歳	66.16±6.58歳
女性	62名 48歳～79歳	63.71±6.77歳

これまでの報告同様男性がやや多く、発症年齢では最
も若い年齢が48歳で、これは男性・女性とも各1例で、
40歳台は全部で3例（2.2%）、97.8%が50歳以上の発
症であった。50歳代が19例（14.0%）、60歳代が84

例（61.8%）、70歳代が28例（20.6%）、80歳代が2
例（1.5%）、と60歳代が最も多かった。

表2：発症時の症状

歩行障害	89.1%(114)
易転倒性	73.2%(93)
動作緩慢	62.2%(69)
書字困難	34.5%(30)
構音障害	31.3%(35)
発語量低下	29.3%(29)
上肢不自由	27.9%(31)
眼症状	26.1%(23)
小声	26.0%(25)
自発性低下	22.5%(23)
振戦	13.3%(16)
嚥下障害	11.3%(13)

(2) 発症時の症状：

発症時の症状では（表2）、歩行障害、易転倒性で発症
する例が多く、続いて上肢の症状、言葉に関する症状が
多く、眼症状は約1/4にとどまった。

(3) 経過に沿って出現する症状(表 3) :

その後の症状の推移を見ると、歩行障害は有るが独歩可能な段階で、39 例中眼球運動制限が全方向 4 例、垂直方向のみ 30 例と、合わせて 87.2%に達するのみ対して、嚥下障害無し 23 例 59.0%、会話でコミュニケーション可能 27 例 69.2%と、まず眼球運動障害が加わる傾向に有った。続いて車椅子移動レベルになると、41 例中眼球運動障害が 38 例 92.7%になり、且つ全方向制限が 22 例 50%と悪化し、また嚥下障害無しは 9 例 22.0%に減り、会話で可能も 43.9%と、嚥下障害、コミュニケーション障害の順に加わる。さらに臥床状態となると 56 例中眼球運動全方向制限 44 例 78.6%、経口摂取不能 48 例 85.7%、コミュニケーション;無言 40 例 71.4%といった状態となる、といった定型的症状進展過程をとる例が多いと思われた。

しかし、その他の臨床徴候で小脳症状を認める者は 9 例、と少なかったが、小脳症状有りでは言語障害の type が slurred であったものが 87.5%に対して小脳症状無しでは 30.1%、explosive が 62.5%対 6.0%、また、歩行では wide based が 71.4%対 25.5%、小歩は逆に 37.5%対 70.6%と、例数は少ないがかなりの偏りが認められた。

表 3 : 症状の推移

独歩可能 39 例

- 眼球運動制限無し 5 例 12.8%
- 垂直方向 30 例 76.9%
- 全方向 4 例 10.3%
- 嚥下障害無し 23 例 9.0%
- 経口可能 16 例 41.0%
- 経口不能 0 例 0%
- コミュニケーション会話 27 例 69.2%
- 困難 10 例 25.6%
- 無言 2 例 5.1%

車椅子移動 41 例

- 眼球運動制限無し 3 例 7.3%
- 垂直方向 16 例 39.0%
- 全方向 22 例 53.7%
- 嚥下障害無し 9 例 22.0%
- 経口可能 26 例 63.4%
- 経口不能 5 例 12.2%
- コミュニケーション会話 18 例 43.9%
- 困難 15 例 36.6%
- 無言 7 例 17.0%

臥床状態 56 例

- 眼球運動制限無し 0 例 0%
- 垂直方向 10 例 17.9%
- 全方向 44 例 78.6%
- 嚥下障害無し 1 例 1.8%

- 経口可能 7 例 12.5%
- 経口不能 48 例 85.7%
- コミュニケーション会話 1 例 1.8%
- 困難 15 例 26.8%
- 無言 40 例 71.4%

結論

進行性核上性麻痺の臨床的特徴については。従来いくつか報告されているものと、基本的にはほぼ同様の特徴を示し、歩行障害、易転倒性で発症し、眼球運動障害が加わり且つ悪化、続いて嚥下障害、コミュニケーションの障害の順で加わり、最終的に臥床状態、眼球運動全方向制限、経口摂取不能、無言状態になるという定型的症状進展過程の症例が多かった。しかし、少数例ながら小脳症状を示す例が登録され、小脳症状が有る例と無い例では言語障害、歩行障害のパターンに偏りが認められ、進行性核上性麻痺も従来考えられていたように均一の疾患ではなくていくつかの sub-type に分けられる可能性を示唆する所見とも思われた。

研究発表 該当なし

知的所有権の取得状況 該当なし

倫理的配慮 本研究では患者さんへの直接介入ではなく、倫理的問題は含まない

文献

1. Steele JC et al J Arch Neuro 10: 333-359, 1964
2. Steele JC J Neural Transm 42 [Suppl] :3-14, 1994
3. Maher ER et al Neurology 36: 1005-1008, 1986
4. Jackson JA et al J Ann Neurol 13: 273-278, 1983
5. Rajput AH et al Ann Neurol 16: 278-282, 1984
6. 湯浅龍彦、他：神経内科, 26: 460-467, 1987
7. Golbe LI et al Neurlogy 38: 1031-1034, 1988
8. Golbe LI J Neural Transam 42 [Suppl] :263-273, 1994
9. Bower JH et al Neurology 49: 1284-1288, 1997
10. Schrag A et al Lancet 354: 1771-1775, 1999
11. Litvan I et al J Neurol Neurosurg Psychiatry 61: 615-620, 1996
12. 大野良之：特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班 平成 11 年度研究業績集—最終報告書—
13. 湯浅龍彦：神経内科, 56: 113-119, 2002
14. 西宮 仁：神経内科, 56: 120-124, 2002
15. 舟川 格他：神経内科, 56: 125-130, 2002
16. 饗場郁子他：神経内科, 56: 143-149, 2002