

体で、不活性化体に変換されたのち腎臓から排泄されるため、ropiniroleと同様に腎機能低下の影響は受けにくい。海外での治験ではパーキンソン病の初期、進行期ともに運動症状の改善が報告されている<sup>17,18)</sup>。貼付剤ということで、嚥下困難な患者や、消化管手術前後など経口摂取不能の場合は、他剤には変えがたい有用性がある。一方、当然貼付による局所反応が心配されるが、悪心などと同程度あるいはそれ以下の頻度で認容性は高いようである。

## むすび

パーキンソン病の治療薬は次々に開発されている。時に新たな薬剤への期待が大きすぎて従来の薬剤の効果を過小評価してしまうこともあり、薬剤の評価には時代背景も大きく関与することを思い知らされている。臨床家としてはそれぞれの薬剤の薬理学的性質を十分理解したうえで、治験など大規模研究の結果とともに、目の前の患者さんでの効果をよく見極め、個々の患者さんに最適な薬剤を選択していく必要がある。

## 文献

- 1) Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004 ; 351 : 2498-508.
- 2) Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression. *JAMA.* 2002 ; 287 : 1653-61.
- 3) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of early Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa : the REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003 ; 54 : 93-101.
- 4) Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004 ; 61 : 561-6.
- 5) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-based medical review update : pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease : 2001-2004. *Mov Disord.* 2005 ; 20 : 523-39.
- 6) Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter : treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). *Neurology.* 2006 ; 66 : 983-95.
- 7) Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 ; 18 : 1149-56.
- 8) Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet.* 2000 ; 39 : 243-54.
- 9) Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease : a metaanalysis. *Drug Saf.* 2003 ; 26 : 439-44.
- 10) Heikkinen H, Varhe A, Laine T, et al. Entacapone improves the availability of l-dopa in plasma by decreasing its peripheral metabolism independent of l-dopa/carbidopa dose. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 ; 54 : 363-71.
- 11) Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, et al. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response : a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand.* 2002 ; 105 : 245-55.
- 12) Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, lasting effect in adjunct therapy with rasagiline given once daily study) : a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005 ; 365 : 947-54.
- 13) Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I. Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res.* 2001 ; 41 : 397-9.
- 14) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease : a randomized, double-blind study. *Neurology.* in press.
- 15) Murata M. Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharm Des.* 2004 ; 10 : 687-93.
- 16) Miyazaki I, Asanuma M, Diaz-Corrales J, et al. Protective effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone-related neurotoxicity. *Mov Disord.* 2006 ; 21 suppl 15 : 513.
- 17) The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2003 ; 60 : 1721-8.
- 18) Reynolds NA, Wellington K, Easthope SE. Rotigotine : in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2005 ; 19 : 973-81.

# 多発性硬化症が疑われた、 頸髄海綿状血管腫の 49 歳女性例

発表

青木吉嗣\*<sup>1</sup> 岡本智子\*<sup>1</sup> 大矢 寧\*<sup>1</sup>  
小川雅文\*<sup>1</sup> 村田美穂\*<sup>1</sup> 山村 隆\*<sup>1</sup> 大槻泰介\*<sup>2</sup>

第 33 回 Spinal Cord Club (2006 年 9 月 8 日) 於：エーザイ別館 (東京) 収録

## 症例提示

### [臨床経過]

青木：症例は 49 歳の女性です。

主訴は、左前腕尺側に触るとビリビリと痛むです。

現病歴は以下のとおりです。

45 歳：4 年前の 2 月 23 日の起床後、左前腕尺側に冷たいものが触れると、同部に焼けるような痛みを自覚した。2 カ月で自然軽快したが、寒風があたりと左 III-V 指の先端部がビリビリと痛むことがあった。

49 歳：3 月 4 日、左手に水が触れた時、左 III-V 指にビリビリする激痛を自覚した。数日後、左手掌が腫脹し、左肩と左上腕の筋が張って痛み、左手が肩より上にあがらなかった。20 日、前医の MRI で第 6 椎体レベルの頸髄腫脹と、同レベルの後角と後索に T1 強調像で低信号と高信号の混在と、T2 強調像で高信号を認め、同部は淡く造影された。3 月末、左手掌全体、左手指と左前腕の尺側に、末梢に向けてビリッとした痛みが走るがあった。4 月中旬頃、左前腕尺側に触れるとゾクゾクする不快感が生じ、その 2~3 秒後に同部の皮膚が毛羽立つような激痛が生じ、家事ができなくなった。NSAIDs を内服したが、左手の痛みは改善しなかった。5 月初め頃から、左手に電気が走るような痛みは消失した。多発性硬化症 (multiple

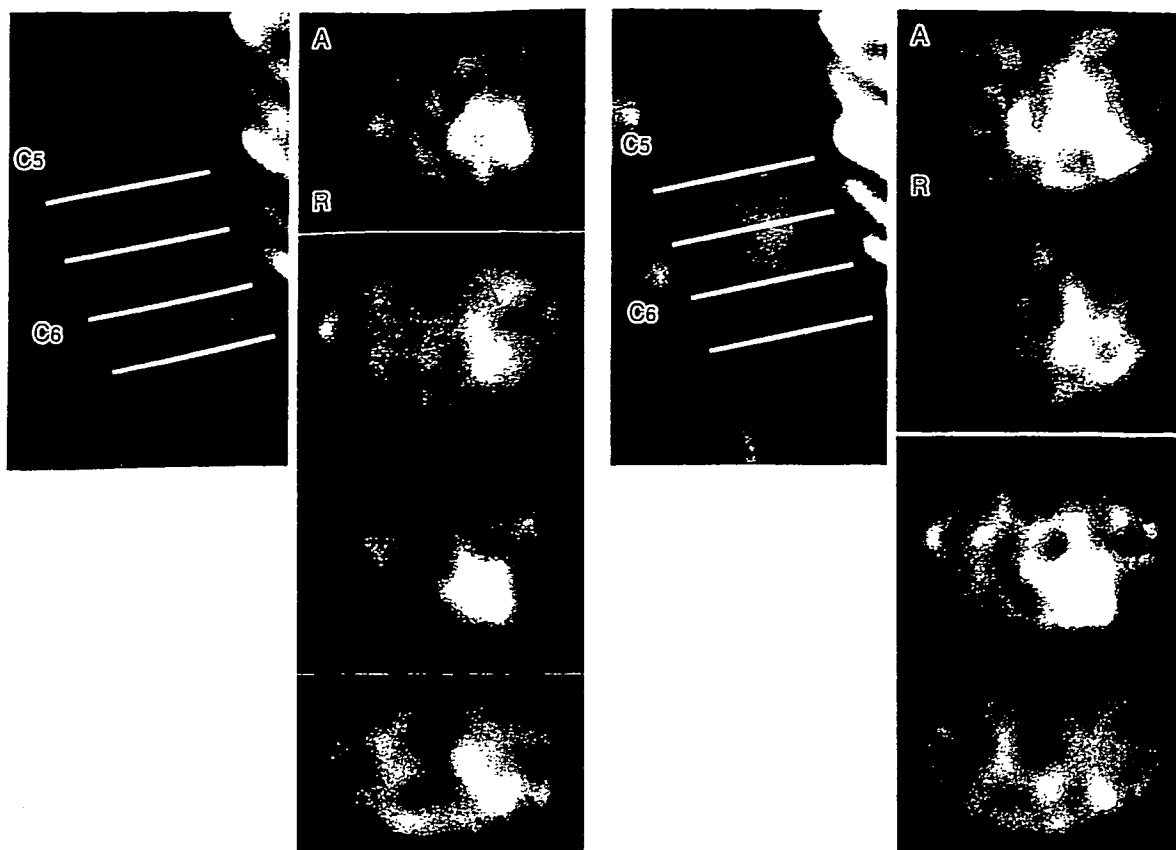


図 1 疼痛の分布  
黒く塗った部分が疼痛  
のある部位を示す。

sclerosis ; MS) を疑われ、5 月に当院紹介受診した。

現症は、身長 154 cm、体重 52 kg、血圧 152/107 mmHg、脈拍 78/分、整でした。左前腕尺側、左手掌と手背の尺側半分と、左 III-V 指の皮膚に痛みを伴う dysesthesia を認めました (安静時に棘が刺さったようなチクチクした痛みがあり、触れると毛羽立つような不快感が生じ、2~3 秒後、同部にビリビリとした激痛が生じた) (図 1)。そのほかの表在覚と深部覚は正常でした。左手指の軽度伸展制限を認めましたが、疼痛が原因と判断しました。筋力は、徒手筋力テストで手関節の背屈と掌屈は左 4、手指ピンチは軽度低下していました。腱反射は正常でした。

\*<sup>1</sup> 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 \*<sup>2</sup> 同脳神経外科



a : T1 強調像.

b : 造影像.

図 2 前医で撮影した MRI (3月の再発から16日後)

検査所見は、血液検査、髄液検査ともに異常ありません。電気生理はNCS, SSEP, VEPを行いました。異常ありませんでした。画像は、頭部と胸・腰髄 MRI は異常ありませんでした。

画像所見として、前医での頸髄 MRI をお示します(図 2)。3月の再発から2週間頃の T1 強調像と造影像です。矢状断像に入っている線は横断像に対応しています。T1 強調像では、第6椎体レベルの頸髄で腫大を認め、少し見づらいのですが T1 の高信号、低信号が入り混じっています。それを横断像で見ますと、左の後索から後角にあたる部分に高信号を認めました。それに対応した造影像では、その範囲がやや広がる形で造影されています。

図 3 は、3月と6月の頸髄 MRI 所見を経時的に並べてみたものです。T2 強調像で、高信号は3カ月後には低信号になり、T1 強調像で、腫大していた頸髄が縮小し、高信号と低信号の混在は低信号

に変わっています。それから淡く造影されていたものが、3カ月後には造影がわからなくなっています。6月の T2\* 像では、左後索から後角に対応する部分に低信号があつて髄内出血が疑われることと、T2\* 像頸髄前方正中に線状の高信号があつて、それが造影でも線状に造影されることから、cavernous hemangioma (海綿状血管腫) の合併があるだろうと考えています。

疼痛の治療経過(図 4)ですが、初発時45歳です。今回が49歳で、疼痛が生じまして、visual analog scale で9 くらいの激しい疼痛がありました。それでベタメタゾン、塩酸イミプラミン、カルバマゼピン、バルプロ酸、塩酸メキシチレンなどを投与しましたが、疼痛の改善はわずかでした。その後、クロナゼパムを使用した頃からようやく痛みが自覚的に2~3割改善しました。

その後、脳神経外科に転科しまして星状神経節ブロックが6回行われましたが、効果がなく、ジ

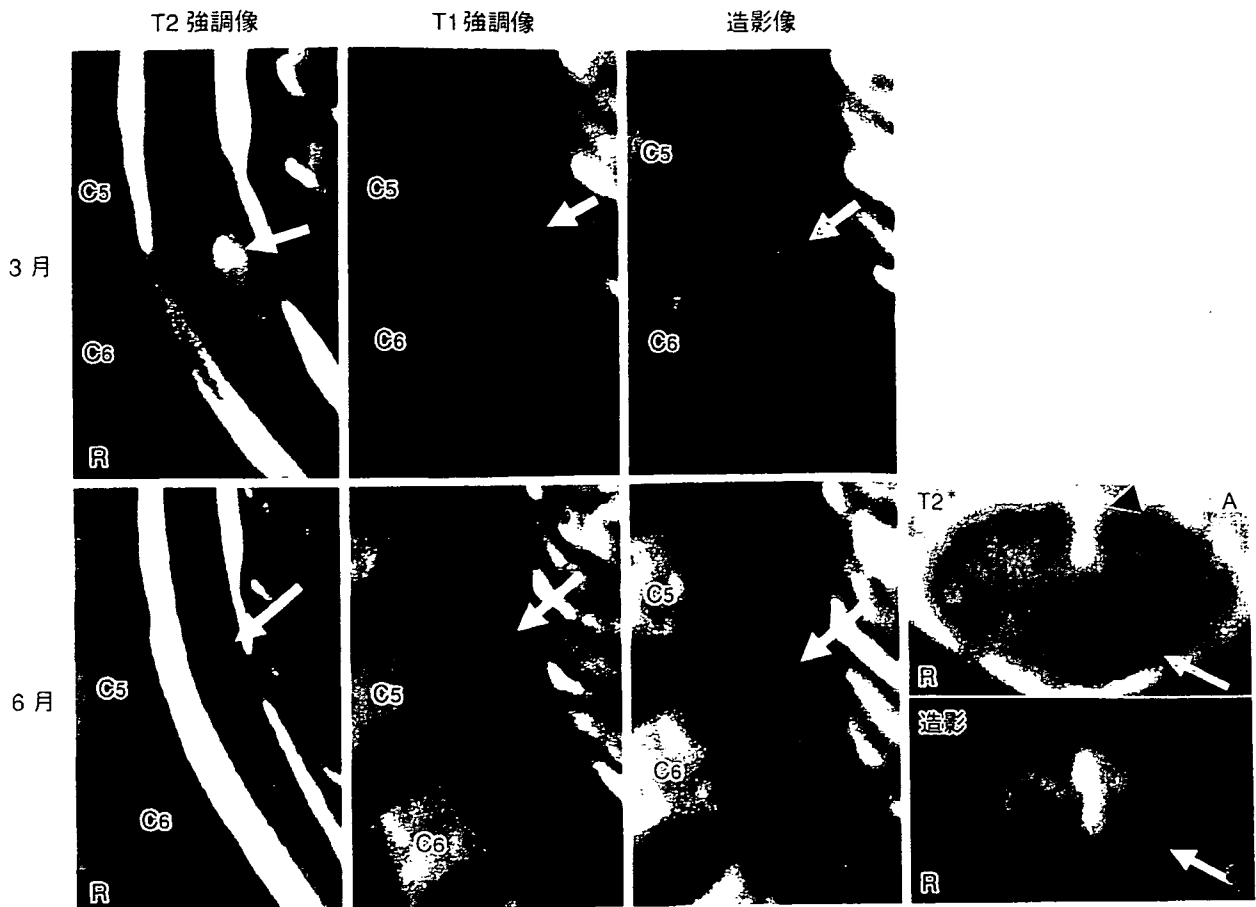


図 3 頸髄 MRI の経時的変化

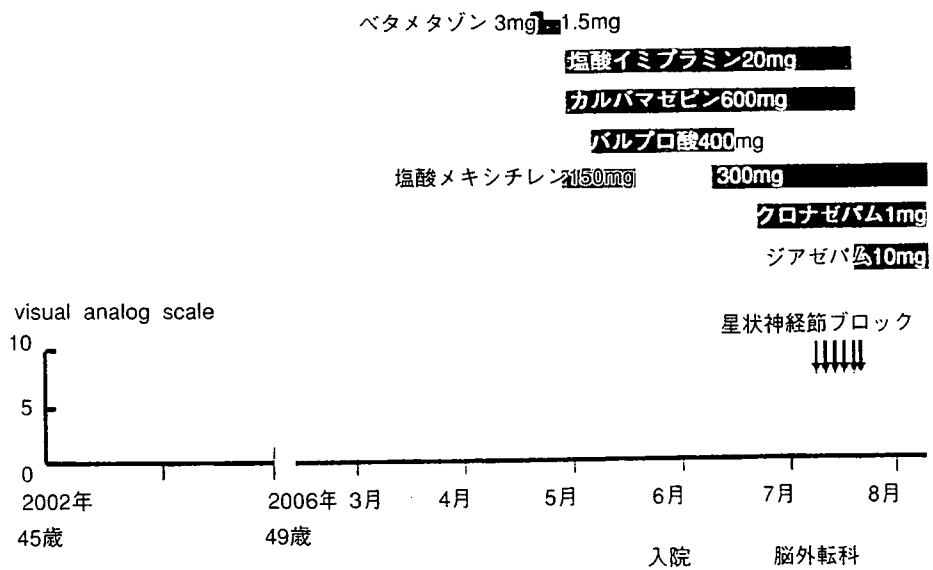


図 4 左上肢疼痛の治療経過

表 1 考察

- ・左前腕の疼痛再発，  
発症2週目のMRIで，T2強調像高信号，強い脊髄腫脹  
強い造影効果，T1強調像軽微高信号
- ・経時的MRIで，  
病変萎縮，T1強調像・T2強調像・T2\*低信号  
→髄内出血
- ・経時的なMRI撮影により脊髄海綿状血管腫と診断した  
静脈奇形の合併も疑った
- ・脳幹病変でMSとの診断が困難な症例の報告は多数  
(Cader et al, 1999, Vrethem et al, 1997 他)  
脊髄での同様の報告はみつからなかった

アゼパム 10 mg でさらに1割程度の疼痛の改善がありました。

**[考察]**

症状が再発したこと，そして2週目のMRI所見と経時的なMRI所見から，まず髄内出血が認められます。それで脊髄海綿状血管腫と診断しました。静脈奇形の合併も疑っています。それで，脳幹病変で海綿状血管腫とMSとの鑑別が困難な症例は多数報告がありました，脊髄での同様な報告は見つかりませんでした(表1)。

症候性海綿状血管腫の治療については，脳卒中ガイドライン2004から抜粋しました(表2)。脊髄に存在する場合は十分な検討がされていないようです。

本例は中枢性疼痛が問題です。出血再発例ですが，保存的な疼痛治療を選択しました。鎮痛剤はクロナゼパムがもっとも有効で，神経ブロック療法は効果なし，モルヒネも使用しましたが効果ありませんでした。脊髄硬膜外電気刺激療法，脊髄

表 2 症候性海綿状血管腫の治療  
(脳卒中ガイドライン 2004 より)

・外科手術 (グレード C1)	
・外科手術困難例は，定位放射線治療 (グレード C2)	
・脊髄に存在する場合は，十分な検討なし	
本例	
中枢性疼痛が問題，脊髄横断症状なし	
出血再発例だが，保存的な疼痛治療を選択	
鎮痛剤 (クロナゼパムが最も有効)	疼痛半減
神経ブロック療法	効果なし
モルヒネの使用	効果なし
脊髄硬膜外電気刺激療法	未
脊髄後根進入部遮断術	未

後根進入部遮断術は行っておりません。

**[結語]**

1) 脊髄海綿状血管腫の出血では，MSとの鑑別のためMRIの経時的な撮影が必要なことがある。

2) 本例では，疼痛コントロールが困難であったが，クロナゼパムが有効であった。

\* \*

本症例の治療方針について，何かご助言をいただければ幸いです。ご清聴ありがとうございます。

**質疑応答**

伊藤(司会)：ありがとうございました。診断と治療ですね。いかがでしょうか。

**[診断に関して]**

安藤：MSが疑われたということですが，cavernous hemangiomaの場合は時間的な多発性はありますが，空間的な多発性はない訳です。その場所出血を繰り返しますので……。ごく最近私も，

**[発言者]**

伊藤昌徳 (司会) 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院脳神経外科

安藤哲朗 安城更生病院神経内科

井上聖啓 東京慈恵会医科大学神経内科

福武敏夫 亀田総合病院神経内科

橘 滋國 親和会西島病院脳脊髄心臓疾患センター

柳下 章 東京都立神経病院神経放射線科

MS疑いで紹介されてきて、実は cavernous hemangioma だったということを経験しました。青木先生がおっしゃるとおり、MRI の T2\*像が有効だと思います。T2強調像もよく見ると低信号の部分がありますが、出血からの時間によっては本当に紛らわしい場合があります。MSを疑う症例で同じ場所で再発しているケースは要注意で、T2\*像を撮ることが重要だと思います。診断は脊髄出血でよいと思います。

井上：これはとっても面白いですね。私は何に興味があったかという、45歳のときに、触ると激しいビリビリする痛み、すなわち allodynia が突然起こったわけです。MSという病態は痒みで初発することはありますが、allodyniaという現象が初発症状であるMSを私は診たことがないので。というのは、allodyniaというはある時間的経過の中でニューロンの可塑性との関係で発生してくるので、病変が起こってからある程度時間が経ってからでないと思わないのではないかと。Retrospectiveな考察なのですが、この方には長いこと血管腫が存在していて、その部位のニューロンに何らかの悪さをしていて、そして何かの拍子に生じた出血により、ニューロンの可塑状態が変化して、症候学的には allodynia が発生したのではないかと思ったのです。Neurologyの先生方で、allodyniaで初発したMSというのはご経験ありますか？

福武：先ほどの安藤先生の空間的多発性のご発言のところなのですが、海綿状血管腫が多発している人で、臨床家からみればMSと区別しにくいような時間的空間的多発性を持つ脊髄障害を呈した経験があります<sup>1)</sup>。

また、演者はMSと紛らわしい脊髄の海綿状血管腫の報告がないとおっしゃっていましたが、そうでしょうか？ 私は以前そういうケースのときに調べて報告したこと<sup>2)</sup>があって、報告はなくなっていると思います。

青木：そうですか。私の調べかたが足りないだけかもしれません。すみません。

福武：それから、画像的に造影でベタツとして

いるところがありますが、MSではそういうことはありません。T2\*像を撮らなくてもMSとは絶対に間違わないと思います。

青木：ありがとうございます。

### [治療に関して]

伊藤：治療法、手術について、脳神経外科の先生方のご意見はいかがでしょうか。Cavernous hemangiomaは結構 aggressive courseをとるものがありますよね。1回目、2回目の手術でポーンと完全対麻痺になる場合がありますし、積極的に手術したほうがよいという先生も結構いらっしゃいます。

福武：外科的治療を決定する前にT2\*像を脳および脊髄全長にわたって中枢神経を全部撮ったほうがよいと思います。先ほどお話しした症例ではT2\*像で微小出血が中枢神経全般にわたって多発していました。多発性の海綿状血管腫がいたるところに存在している場合（すなわち海綿状血管腫症）では、1箇所手術をしてもあまり意味がないのではないかと思います。

伊藤：手術に関してどなたか、手術は神経症候を悪化させる危険は少ないので、考えてみる価値はあると思います。痛みに関してどのような効果があるのかは、わからないのですが。

青木：本例は髄内腫瘍と考えられるのですが、症状が疼痛という感覚障害だけです。このようなケースで、外科医の先生は手術を選択されるかどうか内科医の私としては疑問に思っているのですが、いかがでしょうか。

伊藤：年齢も微妙な年齢ですね。もっと若かったら積極的にいくかもしれませんね……。

橘：文献的には20年に1回の出血ということになっていますが、実際に1回出血したケースというのは結構頻回に出血します。Surgeonとしては、「次に出血したら、これはもう手術！」というスタンスです。

伊藤：私も、この方は、“もう1回出血したら、その時にはやりましょう”というスタンスでお話するんじゃないかと思いますね。結構、Arizona

(パロー神経学研究所)から報告が出ていて、まだ paper になっていないけれども、かなりの症例が報告されています。意外と aggressive course をとるものがある、ということが言われています。この方も万が一出血したときに考える、というのでよろしいのではないのでしょうか。

安藤：この患者さんは2回目の出血な訳ですけども、この時点で再出血予防の手術の適応はないのでしょうか？

橘：結局、2回起こしている。それと、この症例は DREZ の適応症例なのではないですか？ ですから、血管腫のある場所が DREZ の進入部にあれば、これはもう一石二鳥で、痛みもある程度取れて hemangioma も片付けられる可能性があるのかな、と思います。

伊藤：今の安藤先生の質問ですが、2回目出血した直後ですと手術としてタイミングがよいのですが、少し経過して良くなっちゃうと、なかなか…。「手術して少し悪くなるかもしれませんよ」ということはインフォームド・コンセントを行うときに言わないといけない訳で、患者さんも引いちゃうんですね。医者も、お互いに、そうするとなかなか合意に至らないということが現実だと思います。

柳下：現実には1回だけ出血という方も結構いらっしゃるよ。その間、海綿状血管腫をずっと脊髄に持っているという……。

橘：それが gradual に悪くなると悩むのですよ。

### [病変が上下に長い理由に関して]

柳下：あとは、海綿状血管腫というのは1つの本体がそこにあると脊髄の上下に非常に長く T2 の低信号域がありますよね。あれがどういう起点で起こるのでしょうか？ 臨床に出ない出血ある

いは oosing ということがあるのかと僕は思っているのですが、どうでしょう？

橘：T2 で低信号の部分、手術をすると hemosiderin 沈着がある、そんなにすごい出血ではなかったのに hemosiderin が付いていることがあります。ですから、臨床的にとらえられる出血以外にも相当じわじわとした出血が過去にあるのではないのでしょうかね。

安藤：今の柳下先生の疑問ですけども、おそらく海綿状血管腫が後角のところで出血すると、その出血がエンピツ状に上下に広がると思うのです。出血は横方向には広がれませんので、索路に沿って上下に広がっていく。かなり出血が上下に広がってしまうと海綿状血管腫の本体がよくわかりにくいことがある。そういうような状況かなと私は思っています。

柳下：それは、臨床に感じない出血がありうる？

安藤：そうですね。出血源は1箇所なのですけどね。出血したものが横に広がれないから上下に広がる、いわゆる鉛筆状軟化<sup>2)</sup>のメカニズムではないかと思います。

伊藤：手術において、どこが cavernous hemangioma の本体なのかが、上下に広がる血腫を全部出してからやっとわかる、ということも脊髄の場合は少なくない。手術で本体がこれだと同定できないこともあります。

どうもありがとうございました。

### 文 献

- 1) Fukutake T, Hattori T : Motion sickness susceptibility due to a small hematoma in the right supramarginal gyrus. *Clin Neurol Neurosurg* 102 : 246-248, 2000
- 2) 久米明人, 橋詰良夫 : 脊髄鉛筆状軟化. 脊椎脊髄 7 : 191-197, 1994

ディベート  
パーキンソン病の初期治療はレボドパか、  
ドパミンアゴニストか？

レボドパの立場から

村田美穂

ドパミンアゴニストの立場から

長谷川一子

**Clinical Neuroscience** 別冊

Vol. 25 No. 2 2007年2月1日発行

中外医学社



## レボドパの立場から

村田 美穂 国立精神・神経センター武蔵病院  
 村田 美穂 神経内科部長

ガイドラインでは認知症がなければ70~75歳未満のパーキンソン病患者はドパミンアゴニストで治療を開始することが推奨されている。ここでは中年世代でもレボドパで治療を開始することを主張する立場で述べる。

レボドパでの治療開始の問題点に関するポイントはmotor fluctuationの出現と神経保護作用の有無であるので、この点を中心に述べたい。

## 1. Motor fluctuationの出現について

Motor fluctuationは疾患の進行ときわめて効果の高いレボドパの半減期が短いことにより出現する。これまで動物実験でレボドパを投与するとすぐにmotor fluctuationが出現することがしばしば報告されてきたが、これらはすべてドパミンニューロンを90%以上破壊した高度障害モデルを用いている。初期パーキンソン病ではドパミンニューロンの減少は50%程度と考えられており、これらの実験系が初期の状態を反映していないことは明らかである。実際には、MPTP monkeyに同量のL-dopa(6.25 mg/kg)+DCIを1日4回投与(30日まで)し、障害の程度によりdyskinesiaの出現程度を調べたところ、50%障害ではdyskinesiaなし、75%障害ではごく軽度のみ、90%障害では早期に著明なdyskinesiaが出現した<sup>1)</sup>。また、非常に大量のL-dopa投与により障害のない動物でもdyskinesiaが出現しうることが知られている。

患者での研究では初期パーキンソン病患者を対象として、L-dopa(+DCI)150 mg, 300 mg, 600 mg, placeboの4群で評価したELLDOPA studyでは40週間の投与中、wearing-off, dyskinesiaの出現頻度は600 mg群では有意に高いが、150 mg/d, 300 mg/d投与群ではplacebo群と差はなかった<sup>2)</sup>。

さらに、アゴニストで開始すればmotor fluctuationの出現は少ないとの報告は、レボドパのみでの治療群とアゴニストと必要に応じてレボドパを併用した群(4年後には70%以上でレボドパを併用)<sup>3)</sup>との比較であり、レボドパで開始して必要に応じてアゴニストを併用した場合とどちらが優位かという比較はない。学会報告であるが、レボドパ治療開始群(L群)とアゴニスト開始群(A群)での長期の比較では、最初の4年はA群が有意にdyskinesia出現までの期間が短いと5年以降は両群で差はないという報告もある。以上より、初期に大量にレボドパを使用しなければ、レボドパで治療を開始することで必ずmotor fluctuationが出現するとはいいがたい。

なお、レボドパは半減期が1時間と短く、急峻な血中変動をすることによりwearing-offが出現しやすいことは明らかである。しかもレボドパは食前服用では血中濃度変動が急峻になるが食後服用では緩徐なパターンになるので、食後服用によりmotor fluctuationはよりおきにくくなる。海外に比較してわが国でmotor fluctuationの頻度や程度が軽度であるのは、海外ではレボドパ投与量が多いこ

とと初期から食前服用を促していることも関与していると思われる。

## 2. レボドパは臨床的に明らかな神経毒性はなく、一方、ドパミンアゴニストは臨床的に明らかな神経保護作用はない

ドパミンは神経毒でレボドパ投与によりパーキンソン病の進行を早めるのではないかという説がある。しかし、これまでに臨床的に長期大量レボドパ投与による神経毒性は示されていない。しかも、ELLDOPA studyにおいて、40週のレボドパ投与後2週間休業した後もなお、レボドパ投与群では治療開始前よりも症状はよく、placebo群と有意な差を認めた<sup>2)</sup>。この結果は少なくとも初期にレボドパを投与することが神経細胞に悪いことはなく、むしろ良い方向に作用しているかもしれないことを示した。一方、同時に行ったβ-CIT SPECTではレボドパ投与群は容量依存的にβ-CITの取り込みが低下しており、β-CIT SPECTでは神経保護作用を評価したいという結果となった。この報告により、β-CIT SPECTの結果から示唆されたアゴニストの神経保護作用は臨床的にはまだ明らかでないという結論になった<sup>4)</sup>。

## 3. レボドパの長所

レボドパはアゴニストに比較して明らかに力価が強い。アゴニストの増量により、Yahr 2.5まではレボドパと同程度の効果を得られるが、Yahr 3以上ではアゴニストの効果は明らかにレボドパより劣る。さらにレボドパは効果出現が早く、しかもコストは著しく低い。治療開始後できるだけ早く症状を改善させることは本人や家族の安心感につながり、闘病意欲をひきだしやすい。逆に不十分な効果は職業を失う可能性もあり、さらに医療費は生活に大きな負担となるが、これらのことは中年世代の患者でより大きな問題であり、QOLにも直結する。また、消化器症状、動悸、起立性低血圧、幻覚などの副作用の頻度、程度はレボドパはアゴニストより低い。

以上より、極めて少量の抗パーキンソン病薬で効果がでる軽症例やmotor fluctuationが出現しやすい若年発症例を除いてはレボドパで治療開始することは問題ないと考える。重要なことはレボドパのみで治療するのではなく、症状に応じてアゴニストなどを併用し、強いパルス様刺激を減らすことである。

## 文 献

- 1) Jenner P, Jackson M, Rose S, et al. Co-administration of LDOPA/carbidopa with entacapone avoids dyskinesia induction in MPTP-treated primates with full or partial nigral lesions. *Mov Disord.* 2006; 21 suppl 13: S 73.
- 2) The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2498-508.
- 3) Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1044-53.
- 4) Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, et al. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson's disease (an evidence-based review). *Neurology.* 2006; 66: 976-82.

# レボドパか，ドパミンアゴニストか？

## ドパミンアゴニストの立場から

長谷川一子 独立行政法人国立病院機構相模原病院  
はせがわかずこ 神経内科医長

### はじめに

パーキンソン病 Parkinson's disease (PD) と診断できた患者を前に、いつ、どのような方法で、どのようなゴールを設定して治療を開始するかは、予後を考慮した場合に大きな問題となる。以前は「すこしでも治療開始を遅らせた方がよい」という説があり、運動障害が明白となった時点から治療を開始するとの考え方が多くを占めた。しかし、わが国の 1980 年代の試験<sup>1)</sup>、その後の ELLDOPA 試験<sup>2)</sup>や TEMPO 試験<sup>3)</sup>の結果からは、治療効果は発症早期に開始した方がよいことを示している。では、どの薬物で治療を開始したらよいのだろうか。ここではドパミンアゴニスト dopamine agonist (DA) で治療を開始する立場で述べる。

### 1. 日本神経学会 PD 治療ガイドライン 2002 策定まで<sup>4)</sup>

1970~80 年代には PD の治療薬は L-DOPA 製剤(以下 LD) と抗コリン薬、塩酸アマタジンが主体であった。LD は明らかに有効であったため、ADL や QOL 維持のために LD が大量に使用されることが多かった。この結果、PD 治療開始後数年を経ると、近年では経験することの少なくなった強度のジスキネジアや、on-off 現象を認める症例が散見されるようになった。長期 LD 投与症候群、いわゆる運動系問題症状 motor complications (MC) である。MC を抑制する方策として、ドパミン受容体を直接刺激する薬物が考案され、DA の開発となった。すなわち LD の投与量を抑える併用薬としての DA である。その後、PD 治療を DA で開始する大規模臨床試験があり、これらから MC の発現は DA で開始した方が、LD で開始したよりも低頻度であることが明らかにされた。しかし、これらの臨床試験結果のエンドポイントは MC にあり、運動症状の改善をエンドポイントとはしていない。残念ながら、運動症状の改善効果は LD が DA に、いずれの時期にあっても勝っていた。日本神経学会 PD 治療ガイドラインでは、MC の発現抑制に焦点をあて、より MC を発現しやすい若年発症 PD 患者には DA から、高齢発症 PD では LD から治療を開始することを推奨するに至っている。

### 2. その後の動向

PD ガイドライン策定に前後して、海外で COMT 阻害薬の普

及、ELLDOPA study の報告があった。これらは夫々、LD には神経細胞毒性はなさそうであること、LD 濃度の変動を少なくすることによって on 時間が増加し、wearing-off 現象が緩和できることを示唆している。薬効の面からは、LD は DA に勝るため、運動症状を優先した治療法の再確認である。さらに近年の手術療法の改善により、内科療法でコントロール困難な MC に対して多くの施設で深部刺激療法 deep brain stimulation (DBS) が施行されてきている。DBS の MC コントロールに関する長期予後成績も報告され、これらが相俟って昨今は LD リバイバルの感がある。

### 3. どのような場合はドパミンアゴニストを第一に選択すべきか

表に若年発症 PD と通常の PD とにおける MC の発生頻度を示す。発症年齢以外は罹病期間、Yahr 重症度、LD 使用期間、LD 維持量には差異はない。しかし、40 歳未満発症 PD では LD 使用後半年でジスキネジアが 20%、MC が 24% 発現している。ELLDOPA study の対象は若年発症 PD を対象としていないが、40 週で LD 一日量 600 mg 群ではジスキネジアが 16.5%、MC が 29.7% みられている。特にジスキネジアについては、LD 600 mg 投与群で有意に発現頻度が高い。これらのエビデンスと、早期 PD を DA もしくは LD で開始した場合の MC の発現頻度などを総合すると、若年発症であればあるほど PD の治療開始薬物を DA で開始した方が、MC が発現するのを遅らせることができるといえる。すなわち、若年発症 PD では DA で治療を開始すべきである。LD を追加した場合や、やむを得ず LD で治療を開始した場合には、LD 投与総量を可能な限り少量にとどめる工夫が必要である。MC をきたしやすい要因として、発症年齢、黒質におけるドパミン作動性神経細胞の脱落の程度、LD の薬物の吸収・代謝特性などが想定されている。神経保護作用を示す薬物は現時点ではないため、LD の pulsatile な動態を緩和する目的での DA の使用、MAO 阻害薬、COMT 阻害薬などの添加が薦められる。

### むすび

PD の治療開始薬物としての DA の立場について述べた。PD の治療を LD で開始しても、DA で開始しても数年たつと両者を使用せねばならなくなることが少なくない。このような場合にも可能な限り LD 投与量を少量にとどめる工夫や、LD 濃度を一定化するような方策を同時に行っていくことが必要である。

### 文 献

- 1) 加瀬正夫, 他. 神経進歩. 1981; 25: 737-47.
- 2) Fahn S, et al. N Engl J Med. 2004; 351: 2498-508.
- 3) Parkinson Study Group. Arch Neurol. 2004; 61: 561-6.
- 4) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員. 臨床神経. 2003; 42: 430-94.
- 5) Kostic V, et al. Neurology. 1991; 41: 202-5.

発症年齢と運動問題症状の発生頻度 (Kostic ら<sup>5)</sup>より一部改変)

	40 歳未満発症 PD		40 歳以上発症 PD	
例数	25		25	
罹病期間(年)	9.1±3.5		9.1±3.4	
Hohen & Yahr	2.96±0.80		2.98±0.85	
レボドパ使用期間(年)	7.28±2.52		7.28±2.46	
レボドパ維持量(mg/日)	608±285		605±269	
レボドパ使用年数	ジスキネジア fluctuations	ジスキネジア fluctuations	ジスキネジア fluctuations	ジスキネジア fluctuations
6ヵ月	20%	24%	8%	4%
1年	28%	36%	8%	16%
3年	72%	64%	28%	28%
5年	96%	80%	64%	44%

ISSN 1346-0773  
文献略称 MB Med Reha



No.76 別刷

---

パーキンソン病のリハビリテーションガイド  
2007年2月15日発行

---

株式会社 全日本病院出版会



## パーキンソン病の診察のポイント

村田美穂\*

**Abstract** パーキンソン病は振戦, 固縮, 無動, 姿勢調節障害が四大症状で, 多くは左右差をもって徐々に出現・進行するのが特徴である. 診察所見が軽度であっても日常生活動作(歩行, 着替え, 洗髪, 書字など)での動きにくさを認めることがあるので, 診察所見とともに日常生活に関する病歴聴取も重要である. 運動症状のほか, 便秘, 排尿障害, 起立性低血圧などの自律神経障害や抑うつなどの精神症状を認めることもある. さらに長期治療に伴い, 抗パーキンソン病薬の効果持続時間の短縮(wearing-off 現象), 不随意運動, 幻視などの精神症状などが出現し得る. これらの症状はいずれも薬物効果や環境・精神的不安などにより変動することがあるので, 注意深い診察とともに診察時以外の時間帯, 日常生活での状況を十分に聴取する必要がある.

**Key words** : 固縮(rigidity), 振戦(tremor), 無動(akinesia), 姿勢調節障害(postural instability), ウェアリングオフ現象(wearing-off phenomenon)

### はじめに

パーキンソン病の有病率は70歳以上では1%近いとされ, 高齢化社会のなかで近年ますます患者が増加している. ここではパーキンソン病の中核となる運動症状, 自律神経症状, 精神症状について簡単にふれ, 診察のポイントを述べる. 実際にはこれらの基本症状に加齢に伴う骨・関節変形や廃用による筋力低下などが加わって, 症状が構成されており, リハビリテーションは薬剤とともにパーキンソン病治療の重要な中核となってきた.

なお, パーキンソン病の重症度は Hoehn-Yahr の重症度スケール(表1)が一般に用いられており, 医療費の補助のある特定疾患の認定も Yahr III度以上と重症度により限定されている. より詳細な症状の評価としては統一パーキンソン病評価スケール(UPDRS)が国際的にも最もよく使用されている.

### 運動症状<sup>1)2)</sup>

#### 1. 四大症状

パーキンソン病では振戦, 固縮, 無動, 姿勢調節障害をその四大症状と呼んでいる. このうち姿勢調節障害は通常病初期から認めることはなく進行期の症状で, Hohen-Yahr の重症度分類では姿勢調節障害があるとIII度となる. 初発症状は振戦が最も多い. 通常一側から始まり, 進行してもある程度の症状の左右差は残ることが多い.

#### 1) 振戦(tremor)

パーキンソン病では静止時の振戦(resting tremor)が最も特徴的で, pill rolling tremor と呼

表 1. Hoehn-Yahr 重症度分類

I : 一側性パーキンソニズム
II : 両側性のパーキンソニズムだが平衡障害なし
III : 軽度~中等度のパーキンソニズム+平衡障害, 肉体的には介助不要
IV : 高度のパーキンソニズム, 歩行は介助なしでどうか可能
V : 介助なしでは車椅子またはベッドに寝たきりで, 介助でも歩行は困難

\* Miho MURATA, 〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科, 部長

ばれる母指と第2指の4~6 Hzの細かい振戦がよく知られている。静止時振戦はコップを持つなどの動作時にはむしろ消失してしまうことから生活の支障にはならないことも多い。しかし一方で、パーキンソン病ではどのようなタイプの振戦も出現しうるといわれており、静止時振戦はほとんどなく粗大な運動時の振戦が目立つ場合もある。

静止時振戦は意識が他に反れているときのほうが出現しやすいので病歴をとる時などに観察すると良い。また歩行時に手に出現することも多い。一方、運動時振戦は指鼻試験やコップを持つなどの動作時に観察する。

## 2) 固縮(rigidity)

通常、筋肉は常に不随意に緊張した状態にあり、この筋肉の緊張を筋トーンズと呼び、手、肘、膝、足関節などを他動的に動かしたときの抵抗として観察する。固縮はこの筋トーンズの亢進の1つの症状で、屈曲・伸展の両方向に抵抗を生じ、カクカクする抵抗を感じる歯車様固縮(cogwheel rigidity)と一定の固さのままである鉛管様固縮(lead pipe rigidity)があるが、パーキンソン病では歯車様固縮が特徴である。四肢の固縮のほか、頸部にも認めることが多い。患者により四肢の近位関節に強い場合と遠位に強い場合があり、この違いにより当然ADLの障害される内容も異なるので、注意して診察すべきである。

## 3) 無動(akinesia, bradykinesia)

無動には動きの少ないこと(寡動)と動きの遅いことの2つの意味が含まれる。起居動作や着替えなどに時間がかかることのほか、仮面様顔貌、小字症、小歩も無動の所見といえる。診察では手の交互変換運動(diadochokinesis)や母指と第2指をタップする指タップ(finger tapping)が評価しやすい。固縮が強いことによる無動もあるが必ずしもそうとは限らず、薬剤によりほとんど固縮が消失しても無動が目立つ場合もある。

## 4) 姿勢調節障害(postural instability)

パーキンソン病では重心移動に対して立ち直り反射が出にくく、これを姿勢調節障害と呼んでい

る。この症状が出現すると後ずさがしにくく、トイレでの向き直り、引き出しをひくなどの動作で転倒しやすくなるので、注意が必要である。後方または前方に肩をひいて、姿勢を立ち直せるかどうかみる(pulsion)。

## 2. その他の症状

### 1) 歩行障害

パーキンソン病における歩行は前傾姿勢でやや膝が曲がり、上肢は肘をやや屈曲し、手は大腿の前面で軽く握る姿勢、あるいは障害側の上肢の振りが少ない状態で、小歩、すり足歩行が典型的である。脳血管障害性パーキンソニズムでもよく似た歩容を示すが、脳血管性では足幅が広い(broad based)であるのに対し、パーキンソン病では左右の足幅はむしろ広げられないのが特徴的である。

歩行中に次第に重心が前方になり、前かがみのまま小走りになって自分では止められなくなってしまう、突進現象も進行期にはよく認める症状である。

### 2) すくみ現象

進行期には、歩行開始時に足がはりついたように前に出ず、すくんでしまうすくみ足(frozen gait)をしばしば認める。通常、歩行開始時や方向回転時に認め、歩き出してしまえば問題がないことが多いが、進行すると、直進歩行中にも出現することがある。

このようなすくみ現象は必ずしも歩行のみで認めるものではなく、発語の最初でどもるようすくむ、すくみ言語もしばしば認める。すくみは進行期に認める症状であるが病態は複雑で、抗パーキンソン病薬の効果がある場合もない場合も、また時には減量によりやや改善する場合もある。薬剤の変更によりどう変化したかを慎重に観察することが重要である。

すくみ現象は視覚刺激や聴覚刺激などにより改善することがある。例えば、足が前に出ない状態でもその前に棒を出すとそれをまたいで歩き始めることが可能となる。このような現象は奇異性運動(kinesis paradoxale)と呼ばれている。例えば

平地は極めて歩きにくい患者が階段はすいすい上っていくのは極めて奇異に思えるが、まさに“奇異性”運動そのものである。階段のステップが視覚刺激となると考えられる。周囲の人がこの現象を知らないと誤解されやすいので、家族や周囲の人にもよく伝えておくことも重要である。一方でこの現象を利用して、廊下にテープで線を引いたり、鈴や掛け声など聴覚刺激を用いることで歩行しやすくなることも多い。

### 3) 症状が環境や不安により影響されやすい

パーキンソン症状は以下に述べるように薬の効果の出現により大きく変動することがあるが、一方で薬の効果とは無関係に、不安などにより強い影響を受けて症状が変化する場合がある。安心して自信を持って行動できる状況では振戦もなく歩行も安定している患者が、不安などにより振戦が著明に増強したり、一步も歩けなくなってしまうことも稀でない。このように不安、情動により症状が変化しやすいこともパーキンソン病症状の特徴の1つといえよう。これも周囲の理解がないと、本来の病態以上に日常生活動作(ADL)の悪化につながるため、医療スタッフはよく認識し家族や介助者にも理解を求める必要がある。

### 3. Wearing-off 現象

パーキンソン病では L-dopa 製剤が高い効果を示すが、半減期が約1時間と短いために、ドパミン神経細胞の減少に伴い、L-dopa の効果持続時間が短縮しやすい。通常 L-dopa 製剤を1日3~4回服用してなお、L-dopa の血中濃度の変動に伴い症状が変動するものを wearing-off 現象と呼んでいる。40歳未満の若年発症者では著明な症状の変動を認めることも稀でない。一方で65歳以上発症の患者では頻度も少なく、出現しても程度も軽い。いずれにしても wearing-off 現象が出現している場合には日内の症状の変動が著しく、ADL も大きく異なることがある。したがって、診察時のみならず自宅などでの通常の生活でどのようなことに困っているのか、どういう時間帯にどのような症状が出現するのかを本人ならびに家族から

十分に情報を得たうえで、リハビリテーション訓練などにも生かす必要がある。診察時や訓練時は最も調子がよく、自宅での状況を反映していないことも多いことも認識すべきである。

### 4. 不随意運動(dyskinesia)

パーキンソン病で認める不随意運動は通常ドパミンの過剰刺激によって出現する peak dose dyskinesia である。患者は多くの場合、不随意運動が出現するときはパーキンソン症状が改善している時間帯であるため、むしろ不随意運動が出現しているほうが調子がよく、本人が気づいていなかったり、気にしていないことも多い。しかし、不随意運動が高度であると随意運動を障害したり、運動過剰により疲労につながることもある。また、頻度は低いが biphasic dyskinesia と呼ばれる、薬剤の効果が出現するときと切れていくときの二相性に出現する場合もある。不随意運動は舞踏運動様の動きが多いが、姿勢の異常となるジストニアを呈することもある。また、オフ時に認めるジストニアでは痛みを伴うこと (painful dystonia) もある。不随意運動を見たときには、本人が自覚しているか、どのようなときに出現するのか、生活の障害になっていないか、痛みはないかなどを問診し観察する。

### 自律神経症状

パーキンソン病で認める自律神経障害は、便秘、起立性低血圧が最も頻度が高く、このほかに、排尿障害、発汗障害などがある。

#### 1. 便秘

便秘は極めて頻度が高く、ほぼ必発といってよい症状である。パーキンソン病自体による腸管運動の低下、排便機構の障害とともに、抗コリン薬やドパミン受容体刺激薬による消化管のドパミン受容体刺激による腸管運動の低下、さらに水分摂取量が少ないことなどが要因と考えられる。時には便秘によりイレウスを起こすこともあるので、便秘の対策は重要である。

## 2. 起立性低血圧

起立性低血圧はパーキンソン病そのものでも起こりうるが、ドパミン受容体刺激薬など抗パーキンソン病薬によることが多い。ふらつき感が起立性低血圧によることもある。症状は起立時直後のほか、起立してからしばらくしてから出現する場合もあるが、いずれにしても血圧の低下と一致して出現する。脱水、入浴や飲酒などにより出現しやすくなるので、どのようなときに症状が出現するかを確認し、生活指導をする。

血圧調節の異常には起立のみでなく食事により出現する場合もあり、これを食事性低血圧と呼んでいる。低血圧の持続は比較的長く数時間に及ぶこともある。起立性低血圧と合併することが多いが、起立性低血圧に先行して出現することもあり、食後にボーッとすると、反応性が鈍くなることなどがいかなどの問診が有用である。食事性低血圧で症状がある場合は、食後に一定時間安静臥位とする、食前のカフェインの摂取などの生活指導が必要である。

## 3. 排尿障害

排尿障害としては頻尿が最も多く、通常無抑制型神経因性膀胱によると考えられる。しかし経過により、排尿困難、尿閉などが出現する場合もある。頻尿の原因は前立腺肥大や前立腺癌であることもあるので、泌尿器科的診察は必ず勧めるべきである。また抗コリン薬、抗うつ薬により尿閉をきたすこともあるので、投薬内容にも注意する必要がある。

## 精神症状

パーキンソン病で認める精神症状には大きく分けてうつ症状と幻覚症状がある。

### 1. うつ症状

パーキンソン病で認める抑うつ状態は反応性うつと器質的うつに分けることができる。診断初期には誰もが一時的に抑うつ的になりうる(反応性うつ)が、薬剤の効果を実感したり、疾患を受容することでこの反応性うつは改善する。このために

は、医師をはじめとする医療者との良好な信頼関係の確立が最も重要で、いたずらにこわがらずに適切な治療を進めるためにも患者や家族に疾患や治療について正確な知識を伝えることが医療者のつとめである。

一方、パーキンソン病の発症に抑うつ状態が先行している場合は器質的うつというべきと思われる。いわゆる大うつ病は稀であるが、反応性の抑うつ状態よりは病態が高度である。パーキンソン病では不安により見かけ上の症状が悪化することがしばしばあることから、経過を通して抑うつ状態が治療効果の妨げになってしまうことも稀ならずある。このような場合は精神科医との連携の下で積極的に抑うつ状態の治療を行い、またできるだけ支持的に接して、本人が生活に自信を持てるようにする必要がある。抑うつ状態の評価には、Beck うつ自己評価質問表(BDI; 21項目 0~63点)、Hamilton 抑うつ評価スケール(HDRS-17; 17項目、0~52点)、Mongomery Asberg 抑うつ評価スケール(MADRS; 10項目、0~60点)が感度、特異度ともに高いとされている。HDRS-17とMADRSは訓練された検者が実施する必要があるが、BDIは自己評価で10分程度で実施可能なため、使いやすい<sup>3)</sup>。

### 2. 幻覚

通常パーキンソン病における精神症状という場合、幻覚・妄想などを示すことが多い。元々パーキンソン病で認める幻覚は中脳幻覚と呼ばれる色鮮やかな小動物の幻視で、しかもそれが幻覚であると本人が認識している、つまり錯覚に近いものとされ、また幻聴は極めて稀であるといわれてきた。「床に虫がいると思ったがよく見たらごみだった」、「窓に赤い服を着た女の子がいるが、そんなところにいるはずがないのでこれは幻覚だからいいのです」などの訴えが典型的である。しかし、最近は多くの薬剤が開発され、以前よりも薬物量が増え、結果的にドパミン刺激量として増加したためか、より高度な幻覚や妄想、幻聴も稀でなくなってきた。実際に泥棒が入ったと思い込み(訂正

不能)警察に電話をかけてしまうなど、構造化された幻覚、妄想も認められる。しかし、突然高度な構造化された幻覚・妄想が出現することは通常なく、より早い時期に軽度の幻覚があるものの運動症状の改善を望むために抗パーキンソン病薬の増量が進み、そこになんらかの不安要素・環境変化などが加わることがきっかけで高度な幻覚が出現することが多い。妄想を伴う高度な幻覚の場合はできるだけ早く抗パーキンソン病薬の減量と向精神薬の投与により精神症状を抑えることが早期の改善につながる。しかし本人も家族も精神症状についてはかなり困らないと申告しないことが多いので、通常からそのような軽度の症状がないかどうか問診しておくことが必要である。また本人のみ受診の場合はなかなか気づかないことも多いので家族が同行したときに、何気なく聞いておくことも重要である。なお、幻覚の出現は高齢者では認知障害の合併例に多いとされているが、特に若年発症者では必ずしもそうとは言えず、WAIS改訂版(Wechsler Adult Intelligence Scale-R)などではかなりの高得点である場合も稀でない。

### 認知障害

パーキンソン病ではドパミン神経の障害により比較的初期から特殊な知的機能障害を認めるとされている。これは遂行機能障害や、貯蔵した記憶を有効に活用できないといったタイプの記憶障害が中心でアルツハイマー病のときに認めるような高度な全般的知的機能の低下とは異なる。遂行機能障害とは、新たに経験する状況に適応した行動をとるための機能で、前頭葉機能と深く関連している。したがってこれらの検索には、いわゆる前頭葉機能を評価する検査、Wisconsin Card Sorting Test(WCST), Trail Making Test, odd-man out test, Stroop testなどが用いられている。全般的知的機能検査として、Mini-Mental State Examination(MMSE)、長谷川式簡易痴呆スケール(HDRS)が良く用いられる<sup>3)</sup>が、パーキンソン病で認める知的機能障害ではMMSEで20~25

点程度の軽度であることが通常である。

一方で、パーキンソン病患者の10~30%に臨床的に問題となる認知症を認めるとされている。パーキンソン病に伴う認知症には、アルツハイマー病の合併、レビー小体型認知症(DLB)などがあり、アルツハイマー病の合併は高齢になるほど増加する。臨床的には認知症にパーキンソニズムが同時または後から生じた場合をDLBと呼び、パーキンソン病として一定期間の経過の後、認知症が出現した場合、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)と呼んでいる。併せてレビー小体病と呼ぶ場合もある。通常、DLBでは初期には記銘力障害はあまり目立たず、注意力、遂行能力、視空間認知力の低下が目立つのが特徴である。症状の変動や、幻覚、起立性低血圧を生じやすいことも特徴である<sup>4)</sup>。

### おわりに

パーキンソン病では薬の影響のみならず不安などの精神的要素によっても症状が大きく変化することがある。一方、ドパミン不足のみならず運動量の少なさや廃用による筋力低下により大きくADLが阻害されていることも多い。診察時のみならず日常の生活のなかで何がADLの障害になっているのか、またその程度について診察や問診から正確に評価し、対応することが重要である。

### 文献

- 1) 水野美邦, 近藤智善(編): よくわかるパーキンソン病のすべて, 永井書店, 2004.  
〈Summary〉パーキンソン病の専門家でない人のために、診断治療、最新の知見までをわかりやすく解説した教科書的な本。1冊でパーキンソン病のあらましを理解するために一読をお勧めする。
- 2) 村田美穂ほか: パーキンソン病—治療の問題点と今後の展開—。内科, 93(4), 2004.  
〈Summary〉雑誌「内科」のパーキンソン病の特集号。診察、診断のポイント、病態生理、治療までがコンパクトにまとまっている。
- 3) Miyasaki JM, et al: Practice Parameter:



Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease(an evidence-based review)Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66 : 996-1002, 2006.

〈Summary〉 パーキンソン病に伴う精神症状, 認知症の検査法, 治療法について最新のエビデンスを

示した論文.

- 4) McKeith IG : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65 : 1863-1872, 2005.

〈Summary〉 レビー小体型認知症の診断・治療のガイドラインの最新版.



Parkinson病—非運動性症候を中心に—

# Parkinson病患者における 日中睡眠過多と突発的睡眠\*

● 村田美穂\*\*

**Key Words** : excessive daytime sleepiness, sudden onset of sleep, Parkinson's disease, Epworth Sleepiness Scale

## はじめに

Parkinson病(以下, PDと略)患者における日中の眠気が注目されるようになったのは, 非麦角系ドパミンアゴニストの服用中に車の車庫入れをしながら眠ってしまったなど通常考えられない状況での眠り込みの報告<sup>1)</sup>があい次いだことによる。その後の検討の結果, このような日中の過度の眠気は治療中のPD患者ではきわめて高率に認められ, しかも非麦角系ドパミンアゴニストに限らず, L-dopaも含めてドパミン系刺激となるすべての薬剤で起こりうる事が明らかになった。抗PD薬の開発が進み, 運動症状の治療効果が改善した結果, 眠気にも眼が向けられるようになったともいえるかもしれない。ここでは, 日中の眠気について, 評価方法, 病態とその頻度, 基礎にある病態, 治療について概説する。

## 睡眠障害および眠気の評価方法

### 1. Epworth Sleepiness Scale<sup>2)</sup>

眠気の質問紙法による評価方法としてはEpworth Sleepiness Scale(ESS, 表 1)がある。0~24点で10点以下が正常, 11~12点が軽度, 13~15点が

表 1 Epworth Sleepiness Scale(ESS)修正版

#### 状態

1. 座って読書をしているとき
2. テレビを見ているとき
3. 公共の場で座ってじっとしているとき(劇場や会議の場など)
4. 1時間続けて車に乗せてもらっているとき
5. 午後横になるとすれば, そのとき
6. 座って誰かと話をしているとき
7. アルコールを飲まずに昼食後静かにすわっているとき
8. 車のなかで, 信号や渋滞で数分とまっているとき  
Epworth Sleepiness Scale補追修正版
9. 運転中
10. 食事中
11. 仕事中
12. 家事中

現在の状態評価(0~3で評価)

- 0: 眠ってしまうことはない
- 1: たまに眠ってしまう(1カ月に1回, もしくは未満)
- 2: ときどき眠ってしまう(週に1回まで)
- 3: たびたび眠ってしまう(週に2回以上)

中等度, 16点以上は重症とされている。なお, ESSはより適切でない状況での眠気(たとえば車庫入れしているときの眠気など)を評価するために, 9~12を加えた補追修正版も用いられている(表 1)。このESSはとくにPDを対象に作られたものではなく, 一般的な眠気についての評価方法であるが, 簡便で現在もっとも広く用いられている。

\* Excessive daytime sleepiness and sudden onset of sleep in Parkinson's disease.

\*\* Miho MURATA, M.D., Ph.D.: 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科(☎187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1); Department of Neurology, Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan.

## 2. Parkinson's Disease Sleep Scale<sup>3)</sup>

ESSに対して、とくにPDにおける睡眠障害を評価するためにParkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)が提唱された。PDSSは夜間睡眠の全体的な質(アイテム1), 入眠や睡眠持続(アイテム2, 3), 夜間のrestlessness(アイテム4, 5), 夜間精神症状(アイテム6, 7), 夜間尿(アイテム8, 9), 夜間運動症状(アイテム10~13), 睡眠による元気回復(アイテム14), 昼間の眠気(アイテム15)からなり, アイテムごとに良い方から悪い方へ(0~10)10cmのバーのどの程度に位置するか患者が答える形で評価する。アイテム15の結果はESSの値とよく相関する。PDに合わせた設問内容で比較的簡便にPDに関する睡眠障害が全般的に評価できるが, カットオフ値がないことが欠点といえる。

## 3. 睡眠ポリグラフィー検査(polysomnography : PSG)

脳波のみならず眼球運動, 筋電図なども睡眠全般にわたって記録し, 睡眠中の各相の頻度や持続などを評価する。呼吸パターンも同時に記録することで睡眠時無呼吸など呼吸関連睡眠障害についても評価できる。

## 4. 睡眠潜時反復検査<sup>4)</sup>(multiple sleep latency test : MSLT)

日中に数時間ごとに数回患者を入眠させ, 入眠潜時やレム潜時を測定し, 日中の眠気を評価する方法である。あらかじめ通常の睡眠を評価する必要があるのでPSGに続いて検査を行うことが多い。健康成人の入眠潜時は10~20分, 5分未満は病的な日中の眠気と判断する。また, レム潜時は正常が60~90分で15分以内の場合, 入眠時レム睡眠期(sleep onest REM period : SOREMP)と呼ばれる。日中の眠気の客観的評価法として有用であるが, 手間がかかるのが欠点といえる。

## 日中の睡眠過多

PD患者における日中の睡眠過多(excessive daytime sleepiness : EDS)はすでに1970年代に報告<sup>5)</sup>されていたが, あまり注目されていなかった。その後1990年代後半にropinirol, pramipexoleという非麦角系薬剤の登場に伴い, 前述の事故報告がいくつか集積され, 急激に注目を浴びるよう

になった<sup>1)</sup>。しかし, その後の調査ではPD患者の50~60%にEDSを認める(同年齢では25%程度とされる)と報告された<sup>6)</sup>。初期の報告ではどのように眠気を定義するかが決まっていなかったためにさまざまな頻度が報告されたが, 現在は前述のESSが広く用いられている。

加齢に伴い, 日中の眠気が増加することは容易に想像されるが, Hoglら<sup>7)</sup>は, ESSを用いてPD患者と年齢を合わせた正常者を比較したところ, ESS 11点以上は正常の11.4%に対し, PD患者では33%と高かった。また, Ryeらの報告<sup>8)</sup>ではPD患者の約50%にEDSを認めたとしている。EDSについて当初, 非麦角系薬剤のほうが頻度が高いとされたが, 最近の報告ではいずれもドパミンアゴニストの薬剤による出現頻度に差はないとされている。EDSが出現しやすい要因としては, PDの罹患期間が長いこと, 薬物投与量が多いこと, L-dopaとアゴニストの併用などがある<sup>9)</sup>。このうち, 抗PD薬の影響については投与量はあまり大きな要因ではないという報告も最近が多い。抗PD薬の1日総投与量をL-dopa換算したlevodopa equivalent daily dose (LEDD)との相関はなく, むしろanxiety(不安)との相関がきわめて高いという報告もある<sup>10)</sup>。また, 両側視床下核深部刺激術後24カ月までの評価で全体の睡眠時間は無動の改善とよく相関して改善し, 抗PD薬の投与量も著明に低下したが, ESSによる昼間の眠気については改善はなかった<sup>11)</sup>。

## 突発性睡眠あるいは睡眠発作

PDの昼間の睡眠の問題として, 通常眠気のほかに突発的睡眠(sudden onset of sleep : SOOSあるいはSOS)あるいは睡眠発作(sleep attack)と呼ばれる眠気など前兆のない突然の眠り込み状態が知られており, EDSとの関係が議論されている。Pausら<sup>12)</sup>の大規模研究では約3,000名のPD患者で6%にSOOSを認めたが, このうちほぼ半数(3%)で眠気などの前兆がなく, 1%はESSでも正常範囲内であった。このことから, SOOSはESSでは予知できず, いわゆる眠気とは異なる機序による, まさに発作ともいふべきものとも考えられる。しかし一方で, 慢性的な眠気があると眠気を自覚しないことがあり, 眠気を自覚し

ていない患者でも脳波上、眠気を示しているという報告がある。たとえば、傾眠のあるPD患者47名のうち38%はMSLTで確認できた睡眠のうち少なくとも1回は自覚しておらず、これらの患者ではESSのスコアも低かったという<sup>15)</sup>。したがって、ESSのスコアが低いことが本当に眠気がないことを示しているとはいえず、眠気の自覚の有無により臨床的な区別は可能であるが、これによってSOOSをESSとまったく異なる独立した現象であるというのも難しいということになる。

SOOSは、われわれでも稀ならず経験する。しかし、Ferreiraら<sup>14)</sup>のPD176名、正常対象者174名の検討では突発的睡眠を経験したことのある人数はいずれも30%前後であるが、PD患者では経験する突発的睡眠の頻度が高く、とくに注意が必要な状況下での突発的睡眠は10.8% vs. 1.8%とPD患者で有意に高く、これが大きな差異であるといえる。とくに注意が必要な状況、たとえば運転中のSOOSはきわめて重大な事態である。これについてHobsonら<sup>9)</sup>は、カナダでPD患者を対象に大規模な睡眠調査を行った。これによると、認知症がなく、ADLが自立している平均罹患期間8.1年のPD患者638名中、420名が自動車の運転をしており、このうち12%は運転中に眠った経験があり、SOOSを経験したことのある患者は3.8%、まったく眠気を感じずに突発的睡眠となったのは0.7%とごくわずかであった。さらに、ESS 7点以上でかつ表1の6,8~12の不適切な状況での睡眠の経験がひとつでもある場合には、運転中に突発的睡眠が出現するリスクが高いという結果であった。

突発的睡眠の出現のリスクとしては、EDSと同様にESS高得点、長期罹患、重症度、男性、高齢などがいわれている。薬物については、ドパミン系薬剤の総量が多いこと、L-dopaとドパミンアゴニストの併用などがいわれているが、アゴニストの種類による違いはないことが複数の研究で明らかになっている。

### 睡眠過多の基盤となると 思われる病態

PDの睡眠障害についての詳細は他項に譲るが、ここではEDSの基盤となる状況について簡単に

ふれる。

PD患者の睡眠の特徴は「浅い眠りと睡眠の断片化」といえる<sup>15)</sup>。夜間頻繁に目覚め、熟睡感がないために昼間のパーキンソニズムがいつそう悪くなる場合も多い。PSGではステージ2の延長、REM期の短縮などが報告されている<sup>16)</sup>。これは夜間のPD症状(無動など)や、逆にドパミン療法の影響、夜間頻尿、夜間周期的四肢運動障害(periodic limb movements during sleep: PLMS)、幻覚、夜間せん妄などが基礎にあるためと考えられている。興味あることに、クロナゼパム服用PD患者の方が非服用患者よりもESSが低いことが報告されている<sup>16)</sup>。これはクロナゼパム服用者ではPLMSの頻度が低く、これの改善により良眠が得られるためと考えられる。PLMSはPDで有意に多いとされ、 $\beta$ -CIT SPECTによる線条体のドパミントランスポーター結合量とPD患者のPLMSに有意な負の相関がみられる<sup>17)</sup>。また、重度のいびきと日中の眠気の関連性は一般的にいわれているが、PDでは閉塞性睡眠時無呼吸の頻度が多いという報告があり、これもPD患者の睡眠効率の低下に関与していると考えられる。

### ESSの治療

上記のようにSOOSがESSとまったく独立の病態かどうかはまだ議論のあるところである。実際に日頃まったく眠気を感じずにいきなりSOOSを起こす人がごく少数いることは確かであるが、一方でESSが基礎にあり、SOOSを起こす場合も多い。したがって、ここでは睡眠の断片化を改善し夜間の良眠を得るための対応について述べる。

まず、PDにおけるESSへの対応としてもっとも重要なことは、医師がPD患者にESS, SOOSが起りうることを認識して、常に注意を怠らないことである。たとえば、ドパミンアゴニストの治験の副作用の頻度をみても1990年代半ばまでは眠気の報告はきわめて少なかった。ところが、同じ薬剤を対象にしても2000年以降ではきわめて頻度が高くなっている。これは、副作用報告の頻度はその事象が出現しうることに注目して患者から情報を集めたかどうかという、わ