

サンプル セット数	対 照		AD	
	総数	MAF	総数	MAF
38	7,094	$\epsilon 2 : 0.07$ $\epsilon 3 : 0.79$ $\epsilon 4 : 0.14$	3,716	$\epsilon 2 : 0.04$ $\epsilon 3 : 0.58$ $\epsilon 4 : 0.38$
7	2,645	0.18	3,316	0.15
4	787	0.1	576	0.07
7	1,653	0.09	1,760	0.12
5	1,962	0.03	1,727	0.05
5	1,955	0.06	1,708	0.08
4	609	0.46	759	0.4
4	799	0.16	983	0.19
6	2,260	0.11	1,994	0.13
5	913	0.49	911	0.44
6	1,411	0.18	1,734	0.21
4	1,495	0.09	1,361	0.11
4	1,497	0.12	1,368	0.15
5	1,970	0.35	2,031	0.39
12	4,130	0.25	3,150	0.27

され、最近 Reiman らはアフィメトリクス社の 502627 個の SNP チップを用いて、859 人の AD、552 人の対照で関連解析を行った。その結果、もっとも低い p 値を示すものとして PI3 kinase の活性化因子 GAB2 遺伝子 ($p=9.66 \times 10^{-11}$) を見いだした。ApoE4 保因者は GAB2 リスクアレルを持つとずっと高い発症リスクを持っていた (オッズ比 24.64)。また、晩発性 AD 患者の脳で GAB2 は、AD で損傷を受けやすい海馬、後部帯状回皮質での発現が増加していることや、タウのリン酸化に影響すること、ニューロンに存在することなども示された⁹⁾。

さらに、AD1,406 例-対照 1,749 例を対象にした追試によると、Reiman らの結果ほど強力なリスク遺伝子ではなく、わずかに有意の傾向がみられたにすぎずタウのリン酸化は無関係であった。また、最近同様の GWAS で ApoE と連鎖不平衡にある ApoC1 が同定された¹⁰⁾。

今までのところ、オッズ比 1.3 程度のものが多く、ApoE ほど強力なものは存在せず、そのような弱い作用の感受性遺伝子が多数存在することが推定される。

日常診療、遺伝子診断における注意点

常染色体性優性遺伝を示す家族性 AD の診断確定には、APP、プレセニリン 1 (PS1) ならびに PS2 などの、遺伝子診断を行うことが必要となる。しかしながら一方、常染色体性優性遺伝を示す家族性 AD の遺伝子診断の施行にあたっては、当該患者の診断と同時にその血縁者の診断にもつながるといふ遺伝学的特性についての配慮が事前に必要である。すなわち、当該患者の診断確定とともに、たとえば介護をしている子息、子女が 1/2 の確率で将来認知症を発症するリスクを持つことになる。

遺伝子診断を行った結果初めて、当該患者の診断のみならず同時に家族の診断につながるという遺伝学的問題が出現するわけではなく、優性遺伝性の家族性 AD を疑った時点から遺伝的な問題についての配慮が必要となる。すなわち、遺伝学的問題も含めて患者(または代諾者)および家族に説明し理解が得られるような配慮である。推定病名告知と検査のみが先行して、遺伝子検査結果を得た時点において遺伝学的問題がクローズアップされるようなことは好ましい診療とはいえない。

また、日常診療の場で、ApoE4 多型を持つと、AD のリスクが急速に高まり、自分は将来 AD を発症するのではないかと心配する患者もいるかもしれないし、それを診断します、というビジネスも存在する。表 1 の数値をもとに計算すると、健常人で E4 多型を持つ人は約 26%、AD 患者で持つ人は約 61% となる。しかし、仮に AD の生涯罹患率が 10 万人に 3,000 人とすると、健常の 97,000 人のうち 26%、25,000 人は E4 多型を持つことになり、AD3,000 人のうち 1,800 人が E4 多型を持つ。言い換えると E4 多型を持っていても、ほとんど AD を発症しない (1800 : 25000) 場合が多いのである。オッズ比のマジックであるが、日常診療では留意すべきである。

おわりに

家族性および孤発性 AD の原因およびリスク

遺伝子に関する研究により、いくつかの重要な遺伝子が見いだされ、病態機序の解析に大きな貢献をしてきた。たとえば、 β および γ セクターゼをターゲットにした治療法の開発も、遺伝子が見いだされたからこそ可能になったといえる。しかし、ADにおける神経変性機序は複雑な過程が含まれており、単一の治療ターゲットのみでは不十分であり、またAD以外の認知症(たとえばLewy小体型認知症や前頭側頭型認知症)へのアプローチはまだ漠然としている。

今後も、ADのゲノム解析をベースとしながらプロテオミクスやメタボロミクスなど新しい技術を駆使して、認知症全般の神経変性過程の解析を行い、診断(含バイオマーカー)および治療法を開発することが期待される。また、軽度認知機能障害(MCI)から初期ADに移行する際の客観的な指標と基準値を探るための共同試験(JADNIなど)に期待する。

..... 文 献

- 1) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al : Cloning of a gene bearing mis-sense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* **375** : 754-760, 1995
- 2) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al : Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* **372** : 216-223, 2008
- 3) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al : Association

of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* **393** : 702-705, 1998

- 4) Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al : Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* **442** : 916-919, 2006
- 5) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al : Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* **314** : 130-133, 2006
- 6) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al : Apolipoprotein E : high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **90** : 1977-1981, 1993
- 7) Rogava E, Meng Y, Lee JH, et al : The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* **39** : 168-177, 2007
- 8) Kuwano R, Miyashita A, Arai H, et al : Dynamin-binding protein gene on chromosome 10q is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* **15** : 2170-2182, 2006
- 9) Reiman EM, Webster JA, Myers AJ, et al : GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. *Neuron* **54** : 713-720, 2007
- 10) Li H, Wetten S, Li L, et al : Candidate single-nucleotide polymorphisms from a genomewide association study of Alzheimer disease. *Arch Neurol* **65** : 45-53, 2008
- 11) 長谷川成人, 新井哲明 : タウ, プログラニユリン, TDP-43 と神経変性. *実験医学* **25** : 1947-1955, 2007
- 12) 宮下哲典, 桑野良三 : 認知症の関連解析. *Cognition and Dementia* **7** : 215-222, 2008

パーキンソン病治療薬の問題点と今後望まれる薬剤

村田 美穂

要約：パーキンソン病 (PD) は大脳黒質ドパミンニューロンの変性により振戦、無動、固縮、姿勢調節障害を主体とする、アルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患である。抗 PD 薬はドパミン前駆物質である L-dopa を始めドパミン受容体刺激薬、MAO 阻害薬、COMT 阻害薬等多数開発されているが、現時点では L-dopa をしのぐ薬剤はない。L-dopa は効果が高く、副作用は少なく廉価で極めて優れた薬剤であるが、半減期が短いのが最大の欠点である。PD 治療においては現存の薬剤で初期には良好な効果を得られるが、長期治療中には効果持続時間の短縮により wearing-off 現象や不随意運動、精神症状などの問題点が出現してくる。今後期待される薬剤としては、半減期の長い L-dopa 製剤、振戦、すくみ、姿勢調節障害に効果の高い薬剤、さらに、細胞変性を 50% 程度で維持できる神経保護薬の開発が強く望まれる。

1. パーキンソン病とは(1)

パーキンソン病 (PD) は大脳黒質ドパミンニューロンの選択的変性によりおこる神経変性疾患である。通常 40 歳代以上で発症する孤発性の疾患であるが、10 歳未満の若年発症もありうる。平均発症年齢は 60 歳台であるが、L-dopa 製剤の開発以後、生命予後は格段に改善しほぼ健常者とかわらないため、加齢とともに患者数は増加し、現在の有病率は人口 10 万人あたり 150 人程度、70 歳以上では 1% 近いとされている。

臨床症状は振戦、固縮、無動を三大徴候、さらに姿勢調節障害を含めて 4 大徴候と呼んでいる。姿勢調節障害は中等度以上の重症度の場合に認める症状で、PD では初期からこれが前面に立つことはない。実際の生活では歩行障害や、日常生活動作のやりにくさ、遅さ、バランスの悪さなどが問題になる。PD ではこ

れらの運動症状のほかに便秘、脂顔、起立性低血圧などの自律神経障害や、抑うつなど精神症状も伴うことが多い。多数の抗パーキンソン病薬の開発により運動症状はかなり改善してきたこともあり、最近はこちらの非運動症状も注目されている。

2. パーキンソン病の治療と長期治療上の問題点

パーキンソン病における黒質神経細胞の減少は図 1 (2) のように初期により速く、進行に伴い緩徐になることが知られている。治療初期の 3-5 年ぐらひは現存の抗 PD 薬を十分量使用することでかなりよい効果を得られることが多い。その後ドパミン神経細胞が 50-70% 程度障害されると、wearing-off 現象や不随意運動が出現しやすくなる(3)。Wearing-off 現象とは L-dopa の効果持続時間が短縮し、1 日 3-4 回 L-dopa

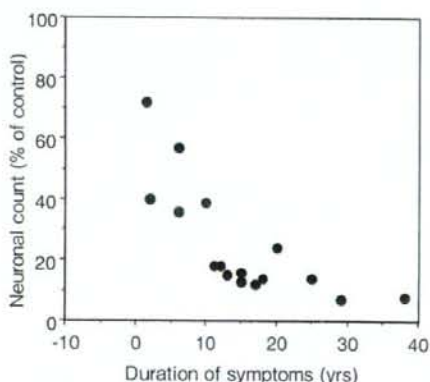


図1 パーキンソン病の罹患期間と年齢補正した残存黒質ドパミン神経細胞数
正常黒質ドパミン細胞数を 100% としている。発症時すでに 70% 程度に減少していると考えられている。これらの病理学的検討や PET の結果から、発症までに 7 年程度経過していると考えられている。(文献 2 より一部改変)

キーワード：L-dopa, wearing-off 現象, 細胞保護薬

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)

e-mail: mihom@ncnp.go.jp 原稿受領日：2008 年 1 月 26 日、依頼原稿

Title: The development of therapeutic agents for Parkinson's disease and problems in their clinical application.

Author: Miho Murata

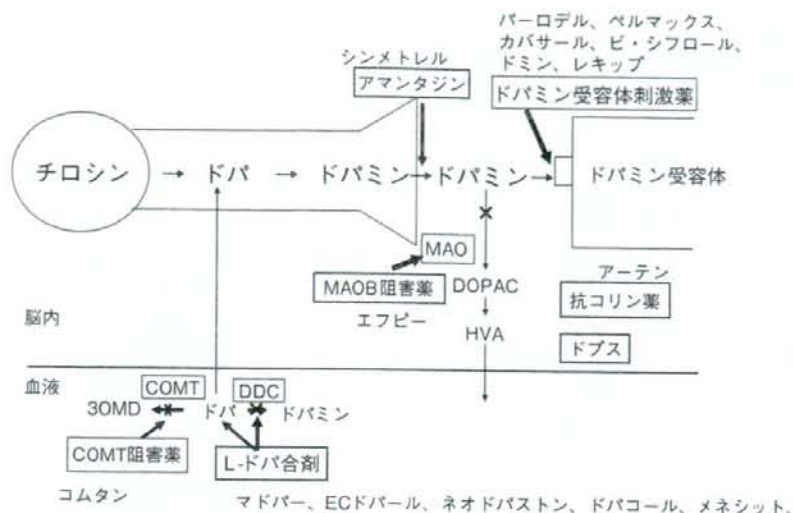


図2 主な抗パーキンソン病薬とその作用点

を服用してもなお、L-dopaの血中濃度の変化に伴い症状が変動することをいう。これは原疾患の進行によりドーパミン神経終末が減少するとドーパミン保持能が低下し、シナプス間隙でのドーパミン動態は血中L-dopa動態とほぼ同様となることと、L-dopaの半減期が約1時間と短いことが主な原因である。若年発症者では極めて出現しやすく、高齢発症者ではL-dopaの血中動態が比較的緩徐であるためか、出現しにくい。不随意運動はドーパミン刺激が非常に強ければ正常なドーパミン系でも出現しうるが、ドーパミン神経終末の減少が高度であるほど出現しやすい。これも若年発症者では出現しやすく、軽度であればあまり問題にならないが、高度になると日常生活の阻害因子になる。この時期ごろから、姿勢調節障害や、すくみ現象などが出現し、日常生活の障害が大きくなることも多い。60歳未満発症では、臨床症状はまさにドーパミン欠乏により起こるものが主体であるので、ドーパミン刺激が過不足なく脳内に到達するように調節して投薬することでかなり高い効果を得られる。しかし、高齢発症者では、ドーパミン欠乏以外に、加齢に伴う運動能力の低下や骨、関節系の障害などが加わり、抗PD薬の効果はやや低いことが多い。また、高齢者では加齢に伴う、認知症などの合併も多く、認知症の合併は幻覚、妄想などを引き起こしやすくなり、抗PD薬を十分量投与することの阻害因子となりやすい。

3. 既存の抗PD薬とその特徴

既存の主な抗PD薬とその作用点を図2に示した。

1) L-dopa 製剤

多くの薬剤が開発されているが、現時点でもL-dopaに勝る薬剤はない。一時期、ドーパミンおよびL-dopaの神経毒性が問題になったが、現時点ではL-dopaが臨床的に問題になる毒性を持つというエビデンスはなく(4)、それどころかELLDOPA study(5)は、早期にL-dopaで治療することにより(1年間の継続投与の後)投薬中止2週間後(L-dopaの半減期は1時間程度である)でも未治療患者より症状がよいことから、L-dopaは神経保護作用をもつという解釈もある。L-dopaは効果が高く、副作用も少なく、廉価で極めて優れた薬剤であるが、半減期が短いことが最大の欠点である。効果をはっきりしていて半減期が短いためにwearing-off現象がわかるといっても過言ではない。また特に食前服用の大量投与により、L-dopaは急峻な血中動態を示し(6)、過剰なドーパミン刺激により不随意運動を出現しやすい。

2) ドーパミン受容体刺激薬

L-dopaの大量投与によりwearing-offや不随意運動が問題になり、これらの問題点を解決するために多くのドーパミン受容体刺激薬(以下アゴニストと略す)が開発された。現在わが国では6種類のアゴニスト(プロモクリプチン、ベルゴリド、カベルゴリン、プラミベキソール、タリベキソール、ロピニロール)が使用可能であるが、開発の時代背景によりエビデンスの有無に多少違いはあるが、統計学的に有意な効果の差はないとされている(7)。

アゴニストの半減期は6-42時間と薬剤により様々

であるが、いずれも L-dopa に比較するとより緩徐な動態を示し、効果が持続しやすいことが最大の利点である。一方抗 PD 効果はやや弱く、パーキンソン病の重症度の Yahr 2 までであればアゴニストは増量により L-dopa と同等の効果をえられるが、Yahr 2.5 以上(中等症以上)では L-dopa に匹敵する効果をアゴニスト単独で得ることはできない(8)。したがって、アゴニストで治療を開始しても疾患の進行に伴い必ず L-dopa と併用する必要がある。

副作用は L-dopa よりも頻度が多い。吐き気、便秘などの消化器症状、動悸などは末梢のドパミン受容体への作用と考えられる。幻覚は中枢性のドパミン刺激作用と考えられるが、アゴニストは L-dopa に比較すると運動系への作用が弱いにもかかわらず幻覚の頻度は高いことが知られている(9)。

アゴニストはその構造により麦角剤と非麦角剤に分類される。麦角剤では以前より後腹膜繊維症や胸膜炎などが起こりうる言われていたが、最近ベルゴリドとカベルゴリンについては心臓弁の逆流を起こす頻度が高いことが問題になっている(10)。セロトニン 5HT_{2B} 受容体へのアゴニスト作用が関係するとされ、麦角剤でもプロモクリプチンでは頻度は極めて低い。ただしこれら 2 剤では確かに弁逆流の頻度は高いものの、臨床的に問題になるケースは極めて少ない。したがって直ちに使用を中止する必要はないが、1 年に 1-2 回心エコー等でチェックすること、第 1 選択にすべきではないことが神経学会からも通達されている(11)。一方、眠気についてはどの抗 PD 薬にもあるとされ、薬剤による統計学的な有意差はないとされているが、現場の印象では非麦角剤のプラミベキソール、タリベキソール、ロピニロールは眠気特に睡眠発作とも呼ばれる急激な眠り込み(コーヒーを飲んでいて眠ってしまうなど)の頻度がかなり高い。自動車運転などは警告事項になっているが、実際には自動車が使えなければ通院もできない地域も少なくなく、日常生活にはむしろこちらのほうが問題が大きいとも言える。

3) モノアミン酸化酵素(MAO)B 阻害薬、

カテコール o メチル転移酵素 (COMT) 阻害薬

いずれも L-dopa と併用し、MAOB 阻害薬(わが国ではセレギリンのみ)は脳内でドパミン代謝を抑制し、COMT 阻害薬(エンタカポン)は末梢で L-dopa 合剤(脱炭酸酵素阻害薬との合剤)投与時の L-dopa の代謝を抑制し、L-dopa の欠点である効果の持続時間短縮を改善する。つまり wearing-off 現象を改善するための薬剤である。MAOB 阻害薬は内因性のドパミンの代謝も抑制するので初期に単独で使う価値はあるが、

わが国では L-dopa との併用のみが認められている。セレギリンは神経保護作用も期待されるが現時点で臨床的なエビデンスはまだない。

セレギリンはドパミン刺激を大きくするため、効果持続時間が延長するとともに、場合によっては不随意運動を発現あるいは増強する可能性がある。また、MAOB 阻害薬であることから、抗うつ薬との併用が制限されているのが難点である。

エンタカポンは単回投与では L-dopa の Cmax は上昇させずに T_{1/2} だけを延長させることになっているが、L-dopa と同時に 1 日数回服用するため、タイミングにより L-dopa の Cmax も上昇し、不随意運動が増強してしまうこともある(12)。

4. 今後望まれる薬剤

現在、多数の抗 PD 薬があるが、L-dopa に勝る薬剤はまだない。最も望まれるのは、半減期の長い L-dopa である。L-dopa は切れ味の良いたがが身上であるので、Tmax が長いと患者満足度が低く、Tmax が短く、かつ半減期が長い薬剤が望まれる。日中と夜間は生理的なドパミン必要量が異なると考えられ、24 時間同量の L-dopa を投与すると効果出現閾値が上昇するため(13)に、L-dopa 持続投与(腸管内投与など)は 1 日 12-16 時間持続投与とされている(13, 14)。これを考慮すると T_{1/2} が 24 時間以上あることはむしろ不要で 6-7 時間であれば十分であり、たとえば貼付薬で夜間は剥がす、あるいは容量を少なくするなどの調節ができるものが望まれる。

ドパミン神経の変性が 50-60% 程度で維持できれば現存の薬剤でかなりコントロール可能であると考えられることから、新たな薬剤を考える上で、ターゲットとすべき症状と神経保護の 2 点に分けて次に述べる。

1) 症状に対し

L-dopa は固縮、無動に高い効果を示すが、振戦にはやや効果が低い。また、姿勢調節障害やすくみ現象は L-dopa 反応性の場合もあるが、L-dopa に不応性の場合も少なくない。振戦については抗コリン薬が比較的效果が高いが最近認知症との関連でとくに高齢者では使いにくくなっている。筆者が抗 PD 作用を発見し、現在、抗 PD 薬として申請中のゾニサミドはドパミン系を介す作用と介さない作用の 2 つの作用により振戦に対し比較的高い効果を示す(15, 16)。

すくみ現象はコントロール困難な臨床上極めて重要な症状であるが、現存の抗 PD 薬の効果は少ない。ドブスはノルアドレナリンの前駆体で、すくみ現象に対する効果を期待されて開発された薬剤であるが、高い

効果が得られる頻度は少ない。ターゲットとする症状としてはこの振戦とすくみ現象があげられる。

PDに伴う精神症状に対する薬剤は抗PD薬ではないが今後運動症状に対する治療が向上するにつれ、ますます重大な問題になっていくと思われるので、簡単に触れる。PDに伴う精神症状としては、抑うつ症状と、抗PD薬と認知障害によると思われる幻覚、妄想が主なものである。抑うつ症状はいわゆる大うつ病はまれであるが、抑うつ的な患者の頻度は高く、これにより、抗PD薬の効果が半減、あるいは効果不十分と考えて抗PD薬を増量することにより薬物性の幻覚を引き起こすほど過量投与になってしまう場合もあり、治療上の大きな問題である。薬物開発という点から考えるとPDに特異的な抗うつ薬というよりは神経内科医が抗うつ薬の使い方により通暁することでかなり解決する問題かもしれない。一方、幻覚、妄想は、患者の高齢化に伴い、また以前より多くの抗PD薬を使うようになったこと、それに伴い運動症状はより改善したことなどから、より大きな問題になってきている。クエチアピンなど非定型向精神薬の開発により、以前よりは治療しやすくなったものの、やはり治療に苦慮している、また同様にPDに伴う認知症あるいはレビー小体型認知症に対する治療薬の開発も強く期待される。

2) 細胞変性に対し

胎児黒質細胞移植の結果が期待されたものではなかった(17)ことを考慮すると、脳内でネットワークが構築できていないドパミン産生細胞の移植の効果はL-dopa服用とあまり大きな差はないことがわかる。薬の服用というわずらわしさはあるものの、必要に応じてドパミン量のある程度調節できる点ではむしろ

L-dopaのほうが勝っているとさえいえる。一方で、上に述べたようにドパミン残存細胞が40-50%あれば現存の薬剤のみでもかなりよい治療効果を得られる。細胞変性を多少抑制する、あるいは遅くすることができれば、PDの長期治療効果は飛躍的に改善できるといえよう。詳細は基礎編で述べられていると思うが、ドパミン神経細胞死のメカニズムとして、小胞体やミトコンドリアの機能障害が明らかになってきており、これらに対する薬剤、あるいは神経細胞の機能維持に重要な役割を担っているグリアの機能を修飾する薬剤などがこの細胞変性を遅らせる薬剤として有望であろう。

現時点では臨床的に神経保護作用を評価する方法論が確立していないため、薬として世にだすことはかなり難しいという側面はあるが、今後この方面での研究の発展が強く期待される。

文 献

- 1) 「脳の科学」編集委員会. パーキンソン病のすべて. 脳の科学増刊. 2004.
- 2) Fearnley JM, et al. Brain. 1991;114:2283-2301.
- 3) Jenner P, et al. Mov Disord. 2006;21 Suppl 13:S73.
- 4) Suchowersky O, et al. Neurology 2006;66:976-982.
- 5) The Parkinson Study Group. NEJM. 2004;351:2498-2508.
- 6) 村田美穂. 内科. 1999;83:491-493.
- 7) Pahwa R, et al. Neurology. 2006;66:983-995.
- 8) Rascol O, et al. Mov Disord. 1998;13:39-45.
- 9) Miyasaki JM, et al. Neurology. 2002;58:11-17.
- 10) Antonini A, et al. Lancet Neurol. 2007;6:826-829.
- 11) 葛原茂樹. 臨床神経. 2007;47:687-688.
- 12) Mizuno Y, et al. Mov Disord. 2007;22:75-80.
- 13) Cedarbaum JM, et al. Neurology. 1990;40:995-997.
- 14) Stocchi F, et al. Arch Neurol. 2005;62:905-910.
- 15) Murata M, et al. Neurology. 2007;68:45-50.
- 16) Miwa H, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2007 Jun 21(Epub ahead).
- 17) Olanow CW, et al. Ann Neurol. 2003;54:403-414.

パーキンソン病における併用療法のあり方と注意点

POINT

- 抗パーキンソン病薬は比較的併用禁止薬が少ない。
- セレギリンのみ、抗うつ薬との併用に注意が必要である。
- 抗パーキンソン病薬で活性型のまま腎排泄されるのはアマンタジンとプラミベキソールのみである。

村田 美穂

はじめに

パーキンソン病は脳内黒質ドパミンニューロンの変性により、振戦、無動、固縮、姿勢調節障害などを呈する疾患である。神経変性疾患としてはアルツハイマー病に次いで多く、有病率は人口10万人に150人程度である。発症年齢としては60歳代が最多であるが、生命予後は特に悪くないことから、有病率は加齢とともに増加し、70歳以上では1%近いとされている。

パーキンソン病患者は一般に血圧は低めであることが多く、肥満や高コレステロール血症も少なく、いわゆるメタボリックシンドロームの合併頻度は極めて低い。さらに以下に述べるように、抗パーキンソン病薬は比較的単純な薬剤が多く、ほかの薬剤との相互作用の頻度もかなり低い。この意味では、併用療法で注意すべき点は比較的少ないといえるかもしれない。

高齢者パーキンソン病の特徴¹⁾

パーキンソン病の長期治療中の問題点としては通常まず、wearing-off現象、不随意運動(dyskinesia)が挙げられるが、高齢者ではこれらの問題点は比較的少なく、出現する場合も軽度であることが多い。一方で認知症の合併や抗パーキンソン病薬により、幻覚、せん妄などの精神

症状が出現しやすいという特徴がある。

一般に高齢者では代謝の低下を考慮して薬剤投与量を少なめに設定することが多いが、パーキンソン病の治療薬の中心であるL-dopaは、高齢者では吸収が遅く最高血中濃度が低くなる傾向にあるため、やや多目に設定しないと効果が得られない場合も少なくない。抗パーキンソン病薬の効果は日常生活動作などからわかりやすいので、効果を確認しながら患者ごとに必要量を設定する必要がある。

主な抗パーキンソン病薬^{2, 3)}

神経細胞の変性を止める薬剤は現時点では存在しないので、パーキンソン病そのものを完全に治癒させることは困難である。しかしドパミン欠乏により症状が出現するために、何らかの形でドパミンを補充することにより症状はかなり改善する。抗パーキンソン病薬としては、L-dopa製剤と、ドパミン受容体刺激薬が中心で、ほかにこれらの薬剤を補助する薬剤がある。ドパミン刺激が過少であれば、当然十分な効果を得られず、一方過剰になれば不随意運動や幻覚などの精神症状が出現しやすくなるので、過不足なく投与することが重要である。ドパミン刺激量の微調整を行うために、いくつかの抗パーキンソン病薬を併用しなければならないことも

多い。以下にそれぞれの薬剤の特徴を簡単に述べる。

1. L-dopa 製剤⁴⁾

L-dopa 製剤はドパミンの前駆体で、ドパ脱炭酸酵素(DDC)によりドパミンに変換される。ドパミンは脳血液関門を通過できず、L-dopa 単剤のみでは服薬量の1%以下しか脳内に移行できないことから、末梢でのドパミンへの変換を抑制するために末梢性のDDC阻害薬(carbidopa または benserazide)との合剤が通常使用されている。L-dopa 合剤は単剤の5倍の力価とされている。L-dopa 合剤は既に30年以上使用されているが、今も最も効果が高く、副作用の頻度は低く、廉価で極めて優れた薬剤であるが、半減期が約1時間と短いのが最大の欠点である。

パーキンソン病が進行するとドパミン神経終末のドパミン保持能が低下するために、L-dopa の血中動態がそのまま脳内のドパミン動態を反映するようになり、効果持続時間の短縮が起り、1日に3~4回L-dopa を服用してもなお、次の服用時間までに薬剤の効果が持続できないwearing-off現象が出現しやすくなる。また、過剰刺激による不随意運動が出現することがある。ただし、これらのwearing-off現象や不随意運動は若年発症者で著明で、65~70歳以上発症の患者では出現頻度は少なく、出現しても比較的軽度である。なお、若年発症者で既に著明なwearing-off現象や不随意運動が出現している場合は、高齢になっても出現していることが多い。

2. ドパミン受容体刺激薬⁵⁾

L-dopa のみの治療では長期治療中に上記のような問題点が出現したために、ドパミン受容体刺激薬(以下アゴニストと略す)が開発された。半減期は薬剤によるが、3~48時間とL-dopa に比較して長い。効果はやや弱い。パーキンソン病の重症度が中等症以上(Yahr 2.5以上)ではアゴニストを増量してもL-dopa と同等の効果は得られず、アゴニストで治療を開始しても

通常数年以内にはL-dopa 併用が必要となる⁶⁾。

アゴニストは現在わが国では6剤使用可能であるが、その構造により麦角系(プロモクリプテン、ベルゴリド、カベルゴリン)と非麦角系(プラミベキソール、タリベキソール、ロビニロール)に分けられる。ドパミン受容体亜型については基本的にドパミンD₂受容体アゴニストであるが、ベルゴリドとカベルゴリンはドパミンD₁へのアゴニスト作用ももっている。6剤はそれぞれ多少使い勝手に差異はあるが、統計学的に有意差が出るほどの効果の差はないとされている(タリベキソールは海外ではほとんど使用されていないので、データがあまりない)。

ドパミン受容体は脳内のみならず末梢の消化器や心臓などにもあるため、ドパミン受容体刺激薬ではこれらへの刺激により、吐き気、嘔吐、便秘、動悸などの副作用が出現し得る。中枢作用による副作用としては、幻覚、眠気はL-dopa よりアゴニストの方が出現頻度が高い。眠気はどの抗パーキンソン病薬でも出現し得るが、非麦角系では突発性睡眠による自動車事故の報告もあり、服薬中には運転させないように警告が出ている。高齢者では眠気が強いと認知症様の症状が出現したり、せん妄が出現しやすくなるので注意が必要である。

なお、最近、ベルゴリドとカベルゴリンについては心臓弁逆流の出現頻度が高いことが報告され、基本的には第1選択にはしないこと、使用する場合は1~2回/年程度心エコーで観察することとされている^{7,8)}。

アゴニストではプラミベキソールが唯一、未変化体で腎臓から代謝される。そのため、腎機能が低下している高齢者では血中濃度が上昇しやすいので注意が必要である。

3. モノアミン酸化酵素(MAO)B阻害薬、カテコールOメチル基転移酵素(COMT)阻害薬

いずれもwearing-off現象の改善を期待する薬剤であるが、MAOB阻害薬は脳内でドパミン代謝を抑制し、L-dopa の効果を増強する薬

剤である。抗うつ薬との併用は禁忌である。なお、MAOB 阻害薬では本邦ではセレギリンのみが使用可能であるが、この薬剤は 10 mg/日を超えると MAOB の選択性がなくなり MAOA も阻害するようになるので、注意が必要である。

一方 COMT 阻害薬は末梢での L-dopa 合剤の代謝を抑制し、wearing-off 現象を改善させる薬剤である。L-dopa は、単剤ではほとんど COMT による代謝は受けないが、DCI を併用することでマイナー経路であった COMT による代謝系が活性化される。そのため、L-dopa 合剤に COMT 阻害薬を併用することにより、この系を抑制し L-dopa の効果持続時間を延長させる。海外では、L-dopa 合剤と COMT 阻害薬の合剤も既に市販されている。

4. 抗コリン薬、アマンタジン

抗コリン薬は、パーキンソン病治療薬として最も古典的な薬剤である。作用機序はドパミン系とアセチルコリン系とのバランス説で説明されている。一般的には比較的效果は弱い、時に振戦などに著明な効果を呈することがある。抗コリン作用により、イレウス、尿閉などを起こすことがある。高齢男性では前立腺肥大を伴うことが多いため、尿閉になりやすいので注意を要する。さらに、記憶力障害を起こし得ることが知られている。臨床的には、この記憶力障害は可逆的であることがしばしば経験される⁹⁾が、病理学的に神経原線維変化を伴うという報告¹⁰⁾もある。認知症を合併している患者では抗コリン薬の併用により、幻覚を出現しやすい。以上より、高齢者では抗コリン薬の使用は避けるべきである。

アマンタジンは元々抗ウイルス薬であるが、抗パーキンソン作用があることが臨床的に見出された薬剤である。ドパミンの放出促進が作用の主体とされているが、ドパミンのみならず、ほかのモノアミン、すなわちノルアドレナリンやセロトニン系にも作用があることが知られている。また、NMDA 拮抗作用もあり、これが

不随意運動の改善に効果があることが注目されている。これらの作用のためか、高齢者ではアマンタジンにより活性化され、活動性が上がることがしばしば経験されるが、一方でこれにより幻覚が出やすいこともまた知られている。なお、アマンタジンは腎排泄性であるので、高齢者では血中濃度が上昇しやすいことにも注意すべきである。

5. ドプス

パーキンソン症状のうち、すくみ現象への効果が期待される薬剤であるが、効果はそれほど高くはない。ノルアドレナリンの前駆物質であるので、起立性低血圧への効果は高い。作用機序から、高血圧合併例や臥位高血圧症例では注意が必要である。

抗パーキンソン病薬同士の併用

上記のごとく、L-dopa とアゴニストの併用が最も多い。しかし、高齢者では L-dopa の吸収が比較的緩徐で wearing-off 現象や不随意運動は出現しにくく、一方、できるだけ早く高い効果を得たいこと、幻覚などの副作用をできるだけ減らしたいことなどから、L-dopa 合剤を単独で用いることが勧められる。若年発症者が高齢になり多剤が併用されている場合は、幻覚などの精神症状が出現した場合には抗コリン薬、MAOB 阻害薬、アゴニストの順に中止し、L-dopa 合剤のみ(あるいは+COMT 阻害薬)とする¹¹⁾。

高齢者では腎機能が低下していることが多いが、抗パーキンソン病薬のうち、プラミベキソール(ドパミン受容体刺激薬)とアマンタジンのみは未変化体のまま腎臓から排泄されるので、同量を使用しても腎機能低下に伴い過量となることもあることに注意すべきである。

アゴニスト同士の併用は時に認める。わが国ではこれまで、アゴニストの投与量が欧米に比べてかなり低めに設定されていたことから、十

分な効果を得るために複数のアゴニストの併用がしばしばなされていた。しかし、非麦角系であるプラミベキソールが欧米と同量まで使用可能となったこと、麦角系での心弁膜逆流が問題となったこともあり、併用は少なくなっている。少なくとも麦角系同士の併用はすべきでない。

MAOB 阻害薬は通常、L-dopa と併用されるが、併用により、L-dopa 合剤投与量の 30% 増量に相当するとされている。MAOB 阻害薬と COMT 阻害薬はいずれもドーパ、ドパミンの代謝を抑制するため、併用で循環動態への影響が考えられるが、現時点では併用による問題は特に報告されていない。

抗パーキンソン病薬と他剤の併用

抗パーキンソン病薬は比較的併用禁忌が少ない。もちろん、フェノチアジン系やブチロフェノン系などのドパミン拮抗薬は L-dopa やアゴニストとの併用で効果を低下させるが、併用しなくてもパーキンソン病症状自体を悪化させる薬剤である。向精神薬では、クエチアピンなどの非定型抗精神病薬はパーキンソン症状の悪化が比較的少ない。ただし、非定型抗精神病薬のうち、特にパーキンソニズム悪化が少ないとされているクエチアピン、オランザピンは糖尿病および糖尿病の既往歴のある患者では禁忌である。

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のドネベジルは当然抗コリン薬との併用で、効果は低下する。また、ドネベジル単独で使用して、パーキンソン症状が悪化することがある。

L-dopa 合剤は併用が問題になる薬剤はないが、大型中性アミノ酸(LNAA)と共通の能動輸送系を用いて腸管からの吸収、脳血液関門での取込みがなされるため、食事による影響を受けやすい。一般に食前服用では最高血中濃度が高く、血中動態が急峻になりやすいため、特に若年者ではできるだけ食前服用は避けるが、高齢者では吸収が遅いことが多く、場合によっては、

食後服用では十分濃度が上昇しないこともある。

アゴニストも他剤との併用で影響を受けることは少ないが、プロモクリプチン、カベルゴリンは CYP3A4 で代謝されるため、マクロライド系薬剤との併用でこれらのアゴニストの濃度が上昇することが知られている。しかし、臨床的に問題になることはほとんどない。

MAOB 阻害薬(セレギリン)は SSRI, SNRI, 三環系および四環系抗うつ薬との併用は禁忌である。抗うつ薬では唯一塩酸トラゾロンとの併用のみ注意で、禁忌とはなっていない。パーキンソン病では抑うつ状態を呈することも多いので、セレギリン投与時には注意が必要である。なお、セレギリンは不可逆性の MAOB 阻害薬であるため、抗うつ薬使用時はセレギリン投与中止後 14 日間以上空ける必要がある。

おわりに

高齢者では抗パーキンソン病薬の副作用として wearing-off 現象や不随意運動は少ないが、幻覚の出現率が高いこと、一般的に腎機能低下や認知症の合併が多いことから、薬剤相互作用の少ない L-dopa を中心に処方を組み立てることが勧められる。アマンタジンとプラミベキソールは活性型のまま腎排泄されるので、高齢者では投与量に注意が必要である。MAOB 阻害薬はトラゾドン以外の抗うつ薬との併用は禁忌で、抗うつ薬の開始は MAOB 阻害薬中止後 14 日以上空ける必要がある。抗うつ薬が必要なうつ症状が疑われるときは MAOB 阻害薬の使用は見合わせる方が得策である。

文 献

- 1) 村田美穂：高齢者パーキンソン病治療開始薬の選択—レボドパ。Geriatr Med 40: 1213-1217, 2002.
- 2) Miyasaki JM et al: Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease. Neurology 58: 11-17, 2002.
- 3) Pahwa R et al: Practice Parameter: treatment of

- Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Neurology* 66:983-995, 2006.
- 4) 高橋裕秀: L-dopa の効果と安全性に関するエビデンス. パーキンソン病(水野美邦編), pp99-106, 最新医学社, 大阪, 2006.
 - 5) 村田美穂: ドパミン作動薬の効果と安全性に関するエビデンス. パーキンソン病(水野美邦編), pp107-114, 最新医学社, 大阪, 2006.
 - 6) Rascol O et al: Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. 056 Study Group. *Mov Disord* 13:39-45, 1998.
 - 7) Antonini A et al: Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 6:826-829, 2007.
 - 8) 葛原茂樹: ドパミンアゴニスト使用上の注意. *臨床神経* 47:687-688, 2007.
 - 9) Sadeh M et al: Effects of anticholinergic drugs on memory in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 39:666-667, 1982.
 - 10) Perry EK et al: Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 54:235-238, 2003.
 - 11) 水野美邦ほか: パーキンソン病治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 42:430-494, 2002(<http://www.neurology-jp.org/guideline/parkinson/>)

(執筆者連絡先) 村田美穂 〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経センター病院神経内科

パーキンソン病薬物療法のメリット・デメリット

Advantage and disadvantage of drug therapy for Parkinson's disease



村田美穂

Miho MURATA

国立精神・神経センター病院神経内科

○L-DOPA のメリットは、効果が高く、廉価で副作用の頻度が低いことである。一方、デメリットは半減期が1時間と短いために、wearing-off 現象や不随意運動などの運動合併症が出現しやすいことである。ドパミンアゴニストのデメリットは、1錠当りの力価が弱く、浮腫、眠気、幻覚などの副作用の発現頻度は高いことであるが、メリットは半減期が長く穏やかに効果を示し、運動合併症の頻度が低いことである。現在のところ、ドパミンアゴニストには臨床的に有意な神経保護作用が証明されておらず、L-DOPA が疾患を進行させるという証拠もない。それぞれの薬剤の特性を理解し、目の前の患者にとって何が重要かをよく考え、その患者にもっとも適した薬剤の組合せを考えるべきである。



Key word : L-DOPA, ドパミンアゴニスト, 運動合併症, 薬価, QOL

脳内黒質のドパミンニューロンの変性脱落がパーキンソン病(PD)の本態であるので、不足するドパミン(その前駆物質のL-DOPA)を補うというのはきわめて理にかなっており、もっとも生理的ともいえる。L-DOPA はきわめて効果が高く、投与開始時の量設定が容易であること、他の薬剤との相互作用もほとんどないなど、きわめて優れた薬剤といえる。しかし、L-DOPA やドパミンが神経毒性をもち疾患の進行を加速させるかもしれないという考えと、L-DOPA 単独で治療すると wearing-off 現象(W-O)や不随意運動が出現しやすい事実から、年齢が70歳未満、認知症のないPD患者では、初期治療としてドパミンアゴニスト(以下アゴニストと略す)を選ぶことが2002年の日本神経学会ガイドラインで推奨されている¹⁾。その後、この数年間にもさまざまなエビデンスが蓄積され、L-DOPA とアゴニストのメリット、デメリットの評価はすこしずつ変化してきている。

アゴニストとしては、現在わが国ではプロモクリプチン、ベルゴリド、カベルゴリン、タリベキソール、プラミベキソール、ロピニロールの6剤が使用可能である。構造により前三者が麦角剤、

後三者が非麦角剤に分類される。このうちタリベキソールは国外ではあまり使用されていないので、いわゆるエビデンスも非常に少ない。経験的には他の非麦角剤に比較しても眠気がより出現しやすく、夜間の良眠と症状改善を期待して就寝前に使用されることが多い。他の5剤は広く国際的に使用されており、エビデンスも多い。開発時期による時代背景があり、すべての薬剤が同じエビデンスをもつわけではないが、統計学的に有意差が出るほどの薬剤による効果の差はないとされている²⁾。

L-DOPA とアゴニストのメリット、デメリットを考えるうえで、①効果、②運動合併症、③副作用、④神経保護作用、⑤コスト、使いやすさ、QOLに分けて以下に述べる。

● 効果

効果は明らかにL-DOPAのほうがアゴニストよりも強い。それぞれの薬剤の力価の比較の目安を表1に示した。1錠当りの力価が低くても増量すれば同等の効果が得られることが期待されるが、実際にはロピニロールの治験では、アゴニス

表1 L-DOPA合剤100mgに相当するアゴニストの量と薬価

	相当量(mg)	薬価(円)
L-DOPA 合剤	100	42
プロモクリプチン	10	553
ベルゴリド	1	1,063
カベルゴリン	2	736
プラミペキソール	2	781
ロビニロール	10	1,914

L-DOPA 合剤とプロモクリプチン、ベルゴリドにほぼコンセンサスを得ている。カベルゴリンは1.5~2mg、プラミペキソールは1.5~2mg、ロビニロールは8~10mg程度ともいわれている。プロモクリプチンとベルゴリドは後発薬が存在する。

ト増量によりYahr 2まではL-DOPAと同等の効果をえられるが、Yahr 2.5以上では増量してもL-DOPAの効果には達しなかった³⁾。これは他のアゴニストでも同様とされている。また、アゴニストで治療を開始した場合、アゴニストのみで治療可能なのは、プラミペキソールが4年間で28%⁴⁾、ロビニロールが5年間で34%(ただし5年間継続できたのは47.5%であるので、初期割付例の16.2%)⁵⁾で、アゴニストのみで治療可能なのはごく初期のみといえる。

ところで、1錠当りの力価が低いことはけっしてデメリットばかりではない。進行期の患者では効果出現の閾値と不随意運動や幻覚の出現の閾値がきわめて近く、薬物調整に苦慮することも少なくない。このような場合、L-DOPAは1錠当りの力価が強すぎて微調整がしにくい。アゴニストはこのような微調整にはきわめて有用といえる。

効果に関してもうひとつの大きな差異は、L-DOPAは半減期が1時間ときわめて短い、アゴニストは長いことである。カベルゴリンは、もともと長く半減期は約43時間、ベルゴリドは28時間、他は3~6時間程度である。この半減期の違いはつぎに述べる運動合併症の出現しやすさに大きく影響する。

運動合併症

W-Oと不随意運動に代表される運動合併症がL-DOPA治療中の大きな問題点である。原疾患進行によるドパミン神経減少がW-Oの第1の原因である。さらに、L-DOPAの半減期が短く、長期

L-DOPA服用中に血中L-DOPA動態が急峻化すること、およびドパミン受容体の変化が関与していると考えられている。ドパミン神経終末には再取込み機構があり、使用した外来性のドパミンも再取込みしシナプス小胞に貯蔵し再利用が可能である。しかし、原疾患の進行に伴い神経終末が減少し、ドパミン貯蔵能が低下するため、急峻化した血中L-DOPA濃度変動がそのまま脳内ドパミン濃度変動に反映されるようになる。L-DOPAはきわめて効果が高いため、濃度変動による症状変動がわかりやすく、L-DOPA濃度の変動に伴い、症状も変動してしまうW-Oが出現する。不随意運動もやはり過剰なドパミン刺激とドパミン細胞の減少により出現する。

この点について、JennerらはMPTPによるマウモセットのパーキンソンモデルを用いて、同量のL-DOPA合剤を投与してもドパミン神経細胞の減少に伴い、運動合併症の出現が変化する、すなわち50%障害では不随意運動なしに安定した抗PD効果が得られるが、75%障害では徐々に不随意運動が出現し、90%障害では著明な効果の変動(W-O)と早期の高度な不随意運動の出現を認めたことを報告している⁶⁾。つまり病初期には、L-DOPAでも適切な投与量であれば、運動合併症が出現する可能性は低く、一方、実際問題としては、進行期にはアゴニストのみでの治療は不可能である。

これらの運動合併症の出現頻度はアゴニストで治療を開始するほうが明らかに低いことは、多数の研究で報告されている^{3,5)}。しかし、これらの研究結果では運動症状の指標であるUPDRSⅢはいずれもアゴニスト群のほうが悪く、やや治療レベルが低いためにW-O、dyskinesiaが少ないともいえる。また、運動合併症の頻度は明らかに少ないが、日常生活の障害となるような高度なものの頻度は両者でほとんど変わらない。たとえば、CALM-PD Study⁴⁾では、治療開始時から4年間で不随意運動の出現率はプラミペキソールで治療を開始した群では24.5%、L-DOPA群では54%であるが、高度な不随意運動に限ると前者が4.4%、後者が6.9%とかなり頻度が低く、差は小さいことが報告されている。

さらに、PD は経過の長い疾患であるので、アゴニストで治療を開始することで、やや運動症状の改善を低めにしても運動合併症の発現を抑制するということが、たとえば10年後に患者にとってどの程度有益かという点も重要になってくる。Leesら⁷⁾は、L-DOPA+DCIで治療をはじめた群(D群)とプロモクリプチンで治療を開始した群(B群)(その後のアゴニスト、L-DOPAの追加は自由である)で10年間の症状改善度、運動合併症の頻度などについて調査しているが、B群は治療開始36カ月後に、D群は46カ月後に治療開始前のレベルに戻り、10年後のレベルは両群でほぼ同程度であった。また、運動合併症の出現頻度は不随意運動はB群で有意に低かったが、このうち、中等度から高度なものは両群に有意差はなかった。

これらの結果は、運動合併症の出現率はたしかにアゴニストで治療を開始するほうが少ないが、生活上問題になるような高度なものの頻度には有意な差はないことを示している。

副作用

運動合併症がL-DOPAに多く認めることから、L-DOPAは副作用の多い薬剤であると誤解されている印象がある。しかし、いわゆる副作用はアゴニストのほうが明らかに頻度が高い。たとえば、初期例に対する、L-DOPA対照のプラミベキソール、ロピニロールの治験では、いずれも下肢浮腫、眠気、幻覚の出現頻度はアゴニスト群で有意に(数倍)高かった^{3,5)}。

アゴニストによる副作用としては、麦角剤では線維化による心臓弁膜症が問題になっている⁸⁾。もともと、麦角剤による肺、胸膜、後腹膜の線維化は1970年代から知られていたが、1990年代にmethylsergideによる心弁膜の線維化が報告され、さらに、2002年にプロモクリプチン、ベルゴリド、カベルゴリンによる心弁膜症が報告された。その後、5HT_{2B}刺激作用に関連すると考えられ、プロモクリプチンは麦角剤ではあるが、比較的頻度が低いとされている。ある程度容量依存性があると考えられ、諸外国に比較してベルゴリドの使用容量が低く設定されているわが国ではベルゴリドによる弁膜症の頻度は比較的lowく、カベルゴリンの

ほうが頻度が高い⁹⁾。これらの報告を受けて日本神経学会は、カベルゴリン、ベルゴリド投与中は6~12カ月に1回、身体所見、心エコー、胸部X線で異常がないことを確認するよう、注意喚起を行っている。

一方、非麦角剤は眠気、とくに突発性睡眠が問題になっている¹⁰⁾。抗PD薬ではいずれも眠気が出現しうるが、L-DOPAに比較してアゴニストでは明らかに頻度が高い。さらに、アゴニスト内では差はないという報告も多いが、容量に依存することから、わが国では相対的に非麦角剤のほうが麦角剤より投与可能量が少ないためか、経験的には非麦角剤のほうが圧倒的に頻度は高い。プラミベキソールとロピニロールについては突発性睡眠などにより自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に突発性睡眠および傾眠についてよく説明し、これらの薬剤服用中には、自転車の運転、機械の操作、高所作業など危険を伴う作業に従事させないように注意することという警告がでている。突発性睡眠を起こした症例のなかには、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後はじめて発現した例も報告されているので、注意が必要である。

比較的若い患者では運動合併症が出現しやすいことから、アゴニストで治療を開始し、L-DOPAを併用してもアゴニストを中心に処方を組み立てるべきとされているが、これらの副作用を考えるとアゴニストを中心に組み立てるのが困難なことも多いと思われる。抗PD剤の調整により症状が改善しても車の運転が禁止されると、通勤、通院など日常生活に大きな制限ができる可能性が高く、車の運転が生活に不可欠な患者では心エコーなどでモニターしながら麦角剤を用いる必要がある場合もあろう。わが国ではプラミベキソールのみが欧米と同量の使用が認められていることから、プラミベキソールが使えないと、よりアゴニストのみで治療可能な期間は短縮し、L-DOPAの比率を高くする必要がある。

一方、高齢者ではアゴニストの副作用の頻度を考慮すると、これまでよりもむしろ積極的にL-DOPAを使っていくべきと思われる。

神経保護作用

アゴニストでは実験的に神経保護作用が示されている。実験系におけるアゴニスト投与濃度は比較的高いために臨床的に有意であるかどうか、あるいはドパミン受容体を介している作用であることから L-DOPA でも同様の作用があるはずであるという議論もあった。しかしその後、プラミペキソール(CALM-CIT)¹¹⁾、ロピニロール(REALPET)¹²⁾であいついで、アゴニストで治療を開始した群のほうが L-DOPA で治療を開始した群よりもドパミン神経終末数の指標となる β -CIT SPECT(あるいは F-DOPA PET)での取り込み低下が少ないことが報告され、アゴニストの神経保護効果に対する期待が高まった。しかし、同時に示された臨床効果は L-DOPA 治療群のほうが高く、疑問も残った。

一方、L-DOPA やドパミンについては神経細胞の単独培養で神経毒性を示すことが多数報告されている。しかし、これらはいずれもかなり高濃度での実験で、PD 患者での L-DOPA 投与では起こりえない濃度であった。また、グリアと神経細胞との共培養では L-DOPA、ドパミンはむしろ神経保護的に作用することも報告されている¹³⁾。

さらに臨床的には 2004 年に報告された ELLDOPA Study¹⁴⁾は、早期の PD 患者を対象に偽薬と L-DOPA 合剤 150 mg, 300 mg, 600 mg を連続投与し、40 週間後にすべての薬剤を中止した後、2 週間後でも明らかに L-DOPA 服用群は偽薬群に比較して臨床症状が有意に改善していることを示した。この結果は、L-DOPA に毒性はない、神経保護作用があるかもしれない、すくなくとも早目に治療により状態を改善しておくことはよい状態を維持しやすくなることを示している。

一方、 β -CIT SPECT では L-DOPA 群が容量依存的に β -CIT 取込みが低下した。しかも、CALM-CIT のアゴニスト群の β -CIT 取込み低下率は ELLDOPA Study での偽薬群での取込み低下率とほぼ同等であり、両試験とも画像所見と臨床症状との乖離から、この検査でこれらの薬物の神経保護作用を評価するのは困難という結論となった。現時点ではアゴニストについては臨床的に有意な神経保護作用のエビデンスはなく、L-DOPA

が疾患の進行を増悪させるエビデンスはないとされている¹⁵⁾。

コスト、使いやすさ、QOL

薬価は圧倒的に L-DOPA のほうが安い(表 1)。同力価で換算すると 10~50 倍の価格の開きがある。とくに早期の患者では特定疾患の対象にならないので、大量にアゴニストを使用してアゴニストのみでできるだけ長く治療しようとする薬剤費の負担はかなり大きいといえる。

L-DOPA は比較的早く必要量まで増量可能で、しかも効果出現が早いのが大きなメリットである。PD という診断を受けて今後の症状・生活に不安をもっている患者が比較的早期に症状の改善を自覚できれば、闘病意欲を確立しやすいし、医師と患者との信頼関係も確立しやすい。また、症状改善に時間がかかると失職の危機もありうる。

以上の点はいずれも QOL の向上につながる L-DOPA のメリットといえる。CALM-PD Study では QOL(PDQUALIF および EuroQOL)についても調査をしている^{3,4)}。この結果はすでに述べたように、プラミペキソールで治療を開始した群のほうが圧倒的に運動合併症の出現頻度は低いが、QOL は 2 年後までは L-DOPA 群で有意に高く、4 年後は有意差はないものの、L-DOPA 群のほうが高い傾向にあった。この結果は、運動合併症は多少あっても明らかな運動効果の改善(しかもより早い改善)のほうが QOL が高いことを示唆している。

おわりに

L-DOPA とアゴニストのメリット、デメリットについて述べた。それぞれの薬剤の特徴を知ったうえで、それぞれの患者にとって、何が一番重要かによりそれぞれの薬剤をどのように使用するかを定めるべきであろう。

文献

- 1) 水野美邦・他：パーキンソン病治療ガイドライン 2002。臨床神経、42：430-494, 2002。
- 2) Pahwa, R. et al. : Practice parameter : Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-base review). *Neurology*, 66 : 983-995, 2006.
- 3) Parkinson Study Group : Pramipexole vs levodopa

- as initial treatment for Parkinson disease : A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA*, **284** : 1931-1938, 2000.
- 4) Halloway, R. G. et al. : Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease : a 4-year randomized controlled trial. *Arch. Neurol.*, **61** : 1044-1053, 2004.
 - 5) Rascol, O. et al. : A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **342** : 1484-1491, 2000.
 - 6) Jenner, P. et al. : Co-administration of L-DOPA/carbidopa with entacapone avoids dyskinesia induction in MPTP-treated primates with full or partial nigral lesions. *Mov. Disord.*, **21**(Suppl. 13) : S73, 2006.
 - 7) Lees, A. J. et al. : Ten-year follow-up of these different initial treatments in *de-novo* PD. A randomized trial. *Neurology*, **51** : 1687-1694, 2001.
 - 8) Schade, R. et al. : Dopamine agonists and risk of cardiac-valve regurgitation. *N. Engl. J. Med.*, **356** : 29-38, 2007.
 - 9) Yamamoto, M. et al. : Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease—a case-control study. *Neurology*, **67** : 1225-1229, 2006.
 - 10) Avorn, J. et al. : Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, **62** : 1242-1248, 2005.
 - 11) Parkinson Study Group : Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*, **287** : 1653-1661, 2002.
 - 12) Whone, A. L. et al. : Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa. The REAL-PET study. *Ann. Neurol.*, **54** : 93-101, 2003.
 - 13) Mytilineou, C. et al. : Toxic and protective effects of L-dopa on mesencephalic cell cultures. *J. Neurochem.*, **61** : 1470-1478, 1993.
 - 14) The Parkinson Study Group : Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, **351** : 2498-2508, 2004.
 - 15) Suchowersky, O. et al. : Practice Parameter : Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review). *Neurology*, **66** : 976-982, 2006.

* * *

19 振 戦

おかもとちこ むらたみほ
岡本智子, 村田美穂

(国立精神・神経センター病院神経内科)

A 本症候の着眼ポイント

1. 患者の訴えおよび診察のポイント

患者からの病歴聴取にあたり、振戦が急性、亜急性に出現したか、慢性に出現しているか、安静時振戦か動作時振戦か、家族歴の有無、振戦の部位、振戦以外の症状の有無が診断の鑑別に重要なキーポイントである。

急性、亜急性に発症した振戦の場合、脳梗塞、脳出血などの血管障害、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳幹脳炎、小脳炎などの炎症性疾患、多発性硬化症などの脱髄性疾患が可能性としてあげられる。心因性振戦も急性に発症することが多い。

安静時振戦か動作時振戦かは極めて重要な点で、安静時振戦、つまり筋肉に緊張がかかっていない時に、最も顕著に現れる振戦の場合は、原因疾患が限られてくる。

安静時振戦が特徴的な疾患はパーキンソン病で、パーキンソン症候群や本態性振戦、脳血管障害などでも一部安静時振戦を認める例もあるが、頻度としては低い。一方、動作時振戦には姿勢時振戦、運動時振戦があり、それらを呈する疾患は多数あり、後に詳しく述べる。

家族歴がある場合、本態性振戦はしばしば常染色体優性遺伝、Wilson病は常染色体劣性遺伝を示し、その他、振戦をきたす遺伝性疾患として家族性パーキンソン病、家族性ミオクロヌスてんかん、歯状核赤核淡蒼球ルイ体委縮症(DRPLA)などがある。

振戦の部位は本態性振戦の場合、頭部、上肢に出現することが多く、下肢のみはまれである。頭部のみに振戦がある場合は、まず本

態性振戦と考えてよい。指で物を丸めるような pill-rolling は、パーキンソン病に特徴的な振戦である。

振戦以外の症状の有無は診断の大きな手がかりとなり、生理的振戦、本態性振戦、老人性振戦は振戦以外の症状はないと考えてよい。無動、筋強剛などの錐体外路症状や歩行障害が存在する場合には、パーキンソニズムによる振戦が考えられる。その他、アルコール歴、甲状腺疾患、腎疾患、糖尿病の有無や使用薬剤を聴取することも重要である。

2. 見逃してはいけない病態、緊急を要する病態

a) 血管障害

急性発症の振戦、高血圧症、高脂血症、糖尿病などの動脈硬化危険因子が存在する場合には、脳梗塞や脳出血の可能性を考え、緊急に頭部CTまたは頭部MRIを施行する必要がある。脳出血の原因としては血管腫、血管奇形、血管炎などもあり、即座に画像診断、対応が必要である。病変部位は小脳または中脳で、歯状核視床路を障害する場合が多い。

b) 炎症性疾患

急性、亜急性発症の振戦、発熱や頭痛、意識障害を伴う場合では、ADEM、脳幹脳炎、急性小脳炎などの炎症性疾患を考え、画像、血液、髄液検査を行い、原因、病態に即してステロイド治療、抗生物質治療、抗ウイルス薬治療を早急に施行する必要がある。

c) 脱髄性疾患

多発性硬化症に伴う振戦は急性、亜急性に発症し、おもに企図振戦を呈することが多い。特に、初発例の場合は診断に苦渋する症例があり、速やかなステロイドパルス治療が行え

るかどうかで症状の改善度が左右されることから、画像、髄液検査をもとに迅速な判断が必要である。

d) 中毒、代謝性疾患

アルコール歴を聴取し、慢性アルコール中毒が疑われたら精神科との連携が必要なケースが多い。飲酒中止後に出現する禁断症状の一つとして姿勢時振戦があり、また、アルコールにより小脳障害で企図振戦が出現する。禁断症状の場合、せん妄、錯乱状態をきたす場合があり、特に緊急を要する。また、内服している薬剤を確認することも重要で、ステロイド製剤や β 刺激薬、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI)で振戦を認める場合がある。

尿毒症では緊急透析が必要な可能性が、甲状腺機能亢進症では甲状腺クリーゼを合併する場合があり、迅速な診断と治療が必要である。

e) パーキンソン病に伴う振戦

振戦をおこす疾患で頻度が高く、抗パーキンソン薬治療で症状の緩和が十分期待されるため、速やかな診断と治療が必要である。上に述べたように、安静時振戦が特徴的であるが、姿勢時や動作時に認めることもある。左右差を認めることが多い。

3. 診察のポイント

a) 振戦とその他のふるえとの区別

振戦は身体の一部、または全身に現れる律動性の不随意運動で、約3～12 Hzの規則的なふるえである。四肢筋にみられる場合は協働筋と拮抗筋間の相反性収縮が認められる。振戦以外にも、すばやい不随意運動としてミオクローヌス、クローヌス、ミオキミア、筋線維束攣縮、チックなどがあり、その区別が必要である。ミオクローヌスは不規則で持続性が極めて短い、筋の同期性収縮によりおこる身体の一部のピクツキである。2～4 Hz

と、振戦に比べてリズムは遅い。クローヌスは高度な痙縮が存在する時、筋の伸張時に生じる4～5 Hzの律動性反射性収縮である。通常は診察手技で生じるが、高度な場合は起立や歩行時などの筋の伸張時に出現することがあり、振戦と鑑別が必要である。ミオキミア、線維束攣縮はどちらも筋の一部が細かく収縮して生じる動きで、関節の動きがみられない点が振戦と異なる。チックはある動作を常同的に繰り返す運動で、Gilles de la Tourette 症候群で顕著に認められる。

b) 振戦の発現部位

四肢以外に頭部、顎、軟口蓋、頸部、体幹に認める場合がある。片側性か両側性かなど、発現部位の分布を十分把握することは、疾患の鑑別や進行度を知るうえで重要である。

c) 発現または増強される状況

振戦が発現または増強される状況を診ることは診断に重要である。

1) 安静時振戦(rest tremor)

安静時に最も顕著に現れ、動作時には減弱または消失する。パーキンソン病に特徴的である。その他、パーキンソン症候群、脳血管障害、本態性振戦やジストニアの一部、心因性、薬剤性振戦で認める場合があるが、頻度としては低い。

2) 動作時振戦(action tremor)

①姿勢時振戦(postural tremor)：抗重力に肢位を保つことで認められる。上肢挙上で顕著となる比較的規則正しい振戦は、生理的振戦、本態性振戦、代謝性、内分泌性疾患に伴う振戦、薬剤性振戦、パーキンソン病やパーキンソン症候群の一部、ニューロパチーや脊髄障害に伴う振戦で認める。

②運動時振戦(kinetic tremor)：指鼻試験を行い観察する。運動時振戦は随意運動時に生じる振戦で、目標の有無にかかわらず運動時に認め、目標に近づいても変化しない振戦(単純運動時振戦：simple kinetic tremor)と、