

目標に近づくと震えが強くなり、振幅が増大する振戦(企図振戦: intention tremor)がある。運動時振戦は脳血管障害、多発性硬化症、代謝性疾患、炎症性疾患、腫瘍などで、小脳歯状核、上小脳脚、歯状赤核視床路の障害によって生じる。中脳より小脳側に病変がある場合は、病変と同側に振戦が生じる。

その他、運動時振戦としては、書字振戦のように、特殊な動作ないし作業で誘発、増悪する動作特異性振戦(Task-specific tremor)と、固い物を強く握りしめる時などにおこる等尺性振戦(Isometric tremor)がある。

#### d) 振戦のリズム

パーキンソン病の振戦は4～6 Hzが典型的で、生理的振戦、本態性振戦では6～10 Hzとやや速くなることが多い。

#### e) その他の神経所見

無動、筋強剛、姿勢反射障害、歩行障害があればパーキンソン病またはパーキンソン症候群を考える。痙性があれば錐体路障害、失調があれば小脳または脊髄病変、末梢のしびれや筋力低下、腱反射の低下があれば末梢神経障害が示唆され、検査をすすめるうえで重要である。また、ジストニアがあればジストニア振戦の可能性が高い。

#### f) 一般身体的所見

発熱、体重減少、血圧上昇、頰脈、甲状腺腫は、炎症性疾患や甲状腺機能亢進症、低血糖、褐色細胞腫などに伴う振戦を疑う所見として重要である。

### 4. 検査のポイント

#### a) 血液検査

甲状腺機能、腎機能、電解質、肝機能、アンモニア、血糖、炎症反応、赤沈、凝固系検査は、甲状腺機能亢進症、尿毒症、肝性脳症、脳幹脳炎や小脳炎、血管炎、脳梗塞、脳出血を念頭において行う。褐色細胞腫が疑われる場合は血中、尿中カテコラミンを、副甲状腺疾患が疑われる場合は副甲状腺ホルモンを、

Wilson病が疑われる場合は血清銅、血清セロプラスミン、尿中銅排泄を調べる。

#### b) 頭部CT、頭部MRI

緊急を要する脳血管障害や脳炎を見逃さないためにも、頭部CT、頭部MRIをできるだけ早期に行う。特に患者が意識の変容を認める場合は、直ちに行う必要がある。頭部CTはMRIに比べて情報量が少ないが、脳出血、脳腫瘍、および脳炎などによる脳浮腫を知ることができるため、MRIを施行するまでに時間がかかる場合はCTで緊急性の疾患を除外しておく。頭部MRIでは、急性、慢性の脳血管障害、多発性硬化症、神経Behçet病、腫瘍、変性疾患、炎症性疾患の有無が明らかにできるため、非常に重要であり必ず行う。頭部MRIはパーキンソンニズムの鑑別にも必須で、パーキンソン病やびまん性Lewy小体病では特徴的な所見はないが、多系統委縮症では、T2強調画像で被殻外側の高信号や橋の十字サインが特徴的な所見で、被殻の委縮を認める。進行性核上性麻痺は中脳の委縮、第三脳室の拡大が特徴的な所見である。多発性脳梗塞があれば血管性パーキンソンニズムが疑われる。多発性硬化症、Behçet病、腫瘍、炎症性疾患の活動性や特徴を把握するために、造影MRIは重要である。脳血管障害を疑う場合は頭部MRAを行う。生理的振戦、本態性振戦、中毒性疾患、代謝性疾患の一部、パーキンソン病では、一般的に頭部CTとMRIに異常を認めず、びまん性Lewy小体病では脳全体の委縮傾向を認めるが特徴的な所見はない。炎症性疾患においても程度が軽ければ異常がない場合がある。

#### c) 髄液検査

髄液一般検査以外に、脳炎、脳幹脳炎、小脳炎などの炎症性疾患では適宜髄液ウイルス抗体価や、髄液培養を、多発性硬化症ではIgG index、髄鞘塩基蛋白(MBP)、オリゴク

ローナルバンド、腫瘍が疑われれば髄液細胞診を行う。

#### d) 脳血流 SPECT, MIBG 心筋シンチ

脳血流 SPECT は、頭部 MRI に加えて施行することにより補助的に診断に役立つ場合が多い。特に、パーキンソニズムの鑑別において、脳血流 SPECT ではびまん性 Lewy 小体病で後頭葉の血流低下が特徴的であり、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチ delay での H/M 比では、パーキンソン病やびまん性 Lewy 小体病で低下するため、非常に有用な検査である。

#### e) 表面筋電図

振戦とその他の不随意運動との区別、出現部位の同定と分布、振戦の周波数の観察、増強因子の検討などに有用である。振戦は約 3 ~ 12 Hz の規則的な運動で、2 Hz 以下の場合はミオクローヌスを疑う。

### 5. その他の病態

#### a) 生理的振戦

生理的振戦は健常者で認める振戦で、身体の一部に出現する微細なふるえである。振戦は姿勢時、動作時に認め、特に精神的な緊張時や疲労時におこることが多い。

#### b) 本態性振戦

本態性振戦は、振戦のなかでも最も頻度が高く、振戦以外の症状や神経学的異常所見はない原因不明の疾患である。家族歴があることが多く、姿勢時、動作時振戦を主症状とし、振戦の部位は上肢、頭部にみられることが多く、体幹にもみられることがあるが、下肢は少ない。振戦の速さは 5 ~ 12 Hz である。本態性振戦の診断には他の疾患の除外が必須であり、振戦以外の症状や神経学的異常所見がなく、血液検査や画像検査は正常で、振戦をおこす薬物の曝露や、生理的振戦が増強する原因などがいないことが必要である。

#### c) Holmes tremor

脳幹、小脳、視床などの病変によりおこり、原因は脳梗塞や多発性硬化症などの器質性病

変である。安静時振戦と企図振戦が混合している。周期は 3 ~ 4 Hz とゆっくりしている。

#### d) 立位時振戦(primary orthostatic tremor)

立位振戦は立位時のみ出現する振戦で、多くは下肢に、まれに体幹におこる。振戦は立ち上がるとすぐに出現し、坐位では認めず、歩行時も軽快する。振戦のリズムは 14 ~ 16 Hz と非常に速いため振戦と気づかれないことがあり、表面筋電図で初めてとらえられる場合がある。

#### e) 書字振戦(primary writing tremor)

書字振戦は動作特異性振戦(task-specific tremor)で書字によっておこる振戦で、その他の手の運動や所作ではふつう認めない。書字で出現する上肢のジストニアは書痙とよばれ、この場合も、時に振戦を認めることがある。

#### f) 口蓋振戦(palatal tremor)

以前は、口蓋ミオクローヌス(palatal myoclonus)とよばれていたが、最近では口蓋振戦とよばれる。口蓋振戦は軟口蓋の律動的な収縮で、診断は肉眼的に軟口蓋を観察し行う。原因不明の本態性口蓋振戦と血管障害や脱髄、腫瘍などが原因の症候性口蓋振戦に分類される。本態性口蓋振戦は口蓋帆張筋の律動的収縮でおこり、症状は耳に聴こえるクリック音である。一般的に睡眠時には消失し、他の神経学的所見の異常は認めず、頭部 MRI も正常である。一方、症候性口蓋振戦は歯状核オリブ路の障害で、口蓋帆挙筋の律動的収縮でおこり、振り子眼振や手指など他の部位の振戦を伴うことがある。脳幹小脳症状を合併することが多く、頭部 MRI で下オリブ核の肥大所見を伴う。

#### g) 末梢神経障害に伴う振戦

末梢神経障害で姿勢時および動作時の振戦が生じる。特に、遺伝性運動感覚性ニューロパチーや慢性炎症性脱髄性多発ニューロパ

チー、パラプロテイン血症に伴うニューロパチーなどで認められる。末梢神経伝導検査でその異常を同定する。

## B 本症候の診療ポイント

### 1. 治療、経過観察のポイント

#### a) 本態性振戦

$\beta$ -blocker のプロプラノロール、 $\alpha\beta$ -blocker の塩酸アロチノロールが有効である。プロプラノロール 30 mg で有効な場合もあるが、必要なら下肢のむくみ、徐脈などの副作用に注意しながら 60~90 mg まで増量を試みる。プリミドン、クロナゼパム、ジアゼパムも有効である。クロナゼパムは眠気やふらつきなどがおこることが多く、少量から漸増する。薬物療法が有効でない場合は定位脳手術が有効で、視床 Vim 核の凝固術や刺激術が行われる。

#### b) パーキンソン病

抗コリン薬は振戦に有効と考えられ使用されている薬剤だが、口渇、尿閉などの副作用や認知症を誘発悪化させる可能性があることから、少量から使用し慎重に増量する。レボドパ(L-dopa)は、脳内で減少したドパミンを補充する意味で、最も病態生理に適した治療であるが、早期からの使用でジスキネジアや日内変動の出現を早めることになりかねないため、まずドパミン受容体アゴニストの使用が推奨される。ただし、70歳以上の高齢者や重症度の高い症例においてはこの限りではない。

ドパミン受容体アゴニストには、麦角系のプロモクリプテン、ベルゴリド、カベルゴリンと非麦角系のタリベキソール、プラミベキソール、ロビニロールがある。このうち、プラミベキソールが比較的振戦に対する効果が高いが、眠気や突然の眠りこみ発作(sleep attack)が出現することがあるので注意が必要

である。一方、ベルゴリドとカベルゴリンは心臓弁膜症を誘発することがあり、慎重投与が喚起されている。薬物療法でパーキンソニズムのコントロールが困難な場合に定位脳手術が行われる。振戦に対しては Vim 核凝固術、刺激術が有効であり、最近ではパーキンソン病に対して視床下核刺激術が多く行われている。

抗パーキンソン薬投与でパーキンソニズムに変化がない場合には、パーキンソン病ではなくパーキンソン症候群を考えて鑑別が必要である。

#### c) 企図振戦

企図振戦とは、ある動作を行うとき、目的点に向かうとともにふるえが増強する振戦で、その原因は多岐にわたるが、小脳皮質から赤核に至る部分が障害部位とされている。それぞれの原因にあった治療が優先されるが、対症的にはクロナゼパムを試みる。十分にコントロールできない場合は、定位脳手術を考慮する。

#### d) その他の振戦

立位時振戦にはプリミドンやクロナゼパムが使用される。書字振戦にはプロプラノロール、プリミドンが有効である。なかには抗コリン薬が有効な例もある。口蓋振戦はクロナゼパム、ジアゼパムやカルマバゼピン、バルプロ酸などの抗てんかん薬、トリヘキシフェニジルなどが使用されている。最近では、口蓋帆張筋や口蓋帆挙筋へのボツリヌス治療が推奨されている。

## 2. どのような時、専門医に紹介を必要とするか

上記にあげた緊急を要する病態以外でも、下記の場合には専門医に紹介すべきである。

- ① 確定診断が困難な場合。
- ② 通常の治療でまったく反応しない場合。
- ③ 薬物の副作用が早期に出現し、薬物治療に難渋する場合。

特にパーキンソン病の治療中に副作用として幻覚や妄想が出現した場合には、神経内科の専門医に相談すべきである。

④薬物療法のみでは十分に振戦を抑制できず、日常生活に支障があり定位脳手術を考慮する場合には、脳外科に相談する。

表 振戦の原因となる疾患(文献1)より引用、一部改変)

遺伝性疾患 変性疾患 本態性疾患	パーキンソン病 若年性パーキンソニズム 多系統萎縮症 進行性核上性麻痺 びまん性 Lewy 小体病 Wilson 病 進行性淡蒼球変性症 Ramsay-Hunt 症候群 Dentatorubropallidoluisian atrophy 変性型ミオクローヌステんかん (Unverricht-Lundborg 病) 本態性振戦 書字振戦 本態性口蓋振戦 傍腫瘍性症候群	末梢神経障害、 運動ニューロン 疾患	Charcot-Marie-Tooth 病 慢性炎症性脱髄性ニューロパチー Guillain-Barré 症候群 種々の原因によるポリニューロパチー ( $\gamma$ -グロブリン異常症, 糖尿 病, 尿毒症, など) 脊髄筋萎縮症 Kennedy-Alter-Sung 症候群	
	脱髄性疾患	多発性硬化症	中 毒	ニコチン 水銀 鉛 マンガン アルコール トルエン
炎症性疾患 感染性疾患	急性散在性脳脊髄炎 脳幹脳炎 急性小脳炎 Opsoclonus-myoclonus syndrome 神経 Behçet 病 神経梅毒 神経ボレリア症 HIV 感染症		薬 剤	向精神薬 レゼルピン 抗うつ薬(三環系, SSRI) 炭酸リチウム コカイン アドレナリン $\beta_2$ アゴニスト カフェイン ドーパミン 副腎皮質ステロイド プロゲステロン 抗エストロゲン薬 甲状腺ホルモン バルプロ酸 抗不整脈薬(アミオダロンなど) メキシチレン, プロカインアミ ドカルシトニン 抗腫瘍薬(ビンクリスチン, アド リアマイシン, など) 免疫抑制薬(シクロスポリン)
血管障害	梗塞 出血 血管腫 血管炎 動静脈奇形			
脳占拠性病変	腫瘍 嚢胞 血腫 外傷			
代謝性疾患 内分泌疾患	甲状腺機能亢進症 副甲状腺機能亢進症 褐色細胞腫 低血糖 低マグネシウム血症 低カルシウム血症 低ナトリウム血症 尿毒症 透析脳症 肝性脳症 ビタミン B <sub>12</sub> 欠損症 Lafora 病 リビドーシス MERRF (myoclonus epilepsy with ragged-red fibers)		その他	不安やストレス 疲労 冷感 薬物離脱 アルコール離脱 心因性

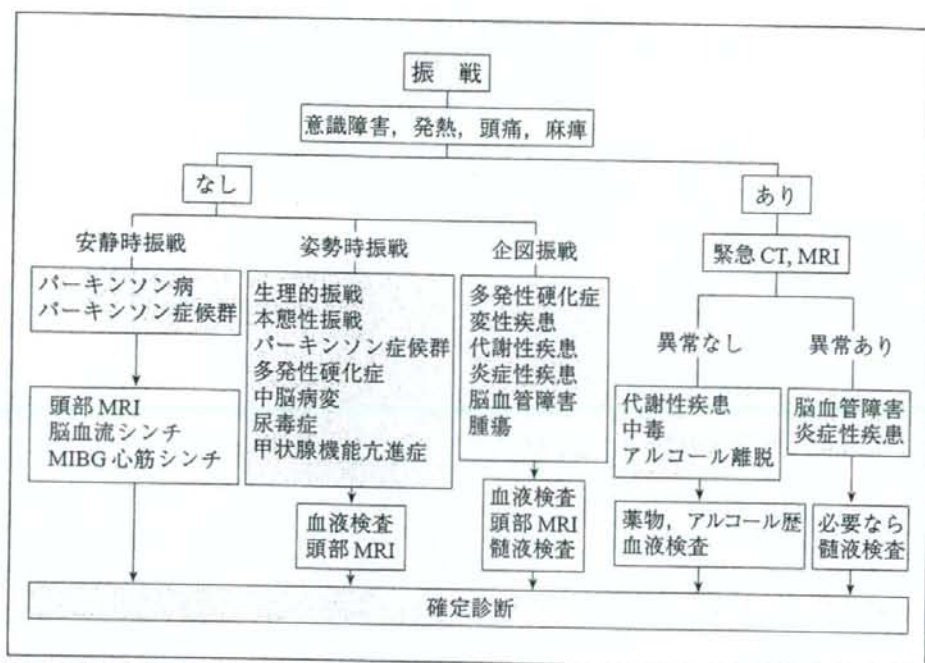


図 振戦の診断フローチャート

## C 本症候の診断フローチャート

図を参照。

## D 文献

- 1) Deuschl G, Krack P : Tremors: differential diagnosis, neurophysiology and pharmacology. In Jankovic J and Tolosa E : Parkinson's Disease and Movement Disorders, Lippincott Williams & Wilkins, 1998 ; 419-452
- 2) Sawle G : Tremor. In Movement Disorders in Clinical Practice, Isis Medical Media Ltd, 1999 ; 73-91
- 3) Matsumoto JY : Tremor disorders ; Overview. In Adler C H and Ahlskog J E : Parkinson's Disease and Movement Disorders, Diagnosis and Treatment

Guidelines for the Practicing Physician, Humana Press, 2000 ; 273-295

- 4) 桑原 聡 : ふるえの臨床, *Clinical Neuroscience* 2007 ; 25 : 278-279
- 5) 花島律子 : 本態性振戦. ふるえの臨床, *Clinical Neuroscience* 2007 ; 25 : 282-284
- 6) 飯塚高浩 : 口蓋振戦 (口蓋ミオクローヌス). ふるえの臨床, *Clinical Neuroscience* 2007 ; 25 : 290-292
- 7) 水野美邦 : 神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療. 第3版, 医学書院, 2003 ; 273-278

## 著者連絡先

〒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  
 岡本智子

## ゾニサミドの抗パーキンソン病効果

村田美穂\*

### 要 旨

- ・ゾニサミド(ZNS)は日本で開発された抗てんかん薬である。
- ・ゾニサミドの抗パーキンソン病作用は臨床経験から見いだされ、進行期パーキンソン病患者を対象とした大規模二重盲検試験で効果が確認された。
- ・抗てんかん薬としての容量よりかなり低い容量でパーキンソン病の運動症状の改善とwearing-off現象の改善効果がある。
- ・進行期の患者を対象とした1年間の長期投与試験では有意に症状改善効果が持続し、しかも1年後により改善する傾向にあった。
- ・25~100 mgを1日1回投与で、副作用は眠気程度であった。
- ・ゾニサミドはドパミン合成促進作用とともにドパミン系を介さない抗振戦作用や神経保護作用を持つ。

### はじめに

ゾニサミド(エクセグラン®)は、1980年代にわが国で抗てんかん薬として開発され、近年は北米、EU、韓国と広く世界中で難治性てんかんに対し使用されている。筆者は臨床経験の中で、偶然このゾニサミドが著明な抗パーキンソン病(PD)作用を持つことを発見し、多くの患者、医師、開発元会社の協力で治験を進め、現在抗PD薬として、厚生労働省の使用許可承認を待っているところである。

本稿では、ゾニサミドの抗PD効果を中心に、その作用機序について述べる。

### 発見のきっかけ

外来通院中の経過10年の60歳のPD男性患者がたまたま痙攣発作を起こした。この痙攣の治

療のためにゾニサミド300 mgを投与したところ、てんかん発作も消失したが、それと同時にPD症状が著明に改善した。それまでは子供3人が3交代で介助していたが、トイレ・入浴などもゆっくりではあるが自立となった<sup>1)</sup>。

この時のPD症状の改善はあまりにも明らかで、しかも比較的短期間で症状が改善していることから、ゾニサミドがドパミンシステムに対して何らかの直接的な作用を持つことがまず予想された。文献を検索してみると、抗てんかん薬としての研究の中でゾニサミドがラット線条体ドパミン含量を増加させるという報告があった<sup>2)</sup>。

筆者はもともとPD患者でのL-dopa血中動態を多数例で検討しており、L-dopaは極めて優れた薬剤であるが、半減期が短く急峻な血中動態をとることと、脳内移行が悪いことが最大の欠点であると感じていた。そのため、半減期が60時間と長く、脳内移行が良好で、かつドパミンを増加させる薬剤はすばらしいと思い込んだ。しかも、

\*MURATA Miho 国立精神・神経センター病院神経内科〔〒187-8551 小平市小川東町4-1-1〕

それまでドパミンアゴニストの薬価の高さが常に気になっていたため、1錠(100 mg) 50 円足らずという薬価は理想的と思えた。これらの思い込みが、以後研究を進める原動力になったといえる。

### ゾニサミドの抗 PD 作用

以上の経験から、ゾニサミドの抗 PD 効果、作用機序を明らかにするために動物での基礎実験を進めながら、倫理委員会の承認のもと、すでに既存の抗 PD 薬で治療しているが、なおコントロール不十分な患者 10 名で現在の治療にゾニサミドを add on するかたちでの臨床研究を行った。その結果、患者は平均年齢 57.0 歳、平均罹患期間 9.7 年であったが、on 時間の延長、つまり wearing-off 現象の改善が著明であった。この試験ではもともと on 時の症状はかなりよい患者が主体であったので、on 状態の改善よりも on 時間の延長が目立った。

振戦、固縮、無動、姿勢調節障害など、特にどの症状に効果があるというよりは、off 時に出現するすべての症状が改善した。なかには 90 度程度の前屈姿勢が改善した患者もいた。また、この研究により、ゾニサミドは 50~100 mg/日という抗てんかん薬よりもかなり少ない容量で抗 PD 効果を示すことが明らかになった<sup>1)</sup>。

### プラセボ対照ランダム化二重盲検試験

この臨床研究をもとに PD 患者を対象に 3 本のプラセボ対照二重盲検試験を行った。いずれも進行期の患者で L-dopa 治療では十分なコントロールを得られていない患者が対象で、すでになされている治療にゾニサミドを add on する形で施行した。90%以上は L-dopa 製剤に加え、ドパミン受容体刺激薬が併用されていた。

探索的試験はゾニサミド 50 mg、100 mg、200 mg と偽薬の計 4 群で各群約 30 名と小規模でなされたが、ゾニサミドは 50 mg/日という少量で有意な効果を得られた。200 mg 群では眠気、幻覚などが偽薬群より有意に多かった。

次に 25 mg、50 mg、100 mg と偽薬で合計

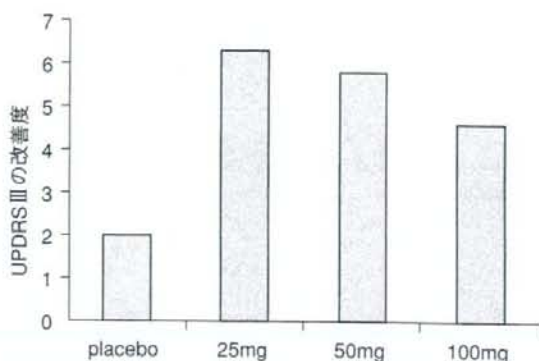


図1 ゾニサミドの効果(UPDRS III)  
平均罹患期間 8.6 年の進行期パーキンソン病患者において、25、50 mg 群では運動症状の指標である UPDRS III スコアの有意な改善をみた。

347 名の L-dopa の効果不十分、あるいは L-dopa にて wearing-off 現象など問題症状が出現している患者を対象に、ゾニサミドを add on する形でより大規模の二重盲検試験を行った。ここでは、PD の治験でしばしば問題になる偽薬効果をできるだけ小さくするために、二重盲検であるうえにさらに患者には必ずどこかに偽薬の期間があると説明し、実際には最初の 2 週間に single blind の偽薬期間を作るといふかなり厳しい形式を用いた。

この結果、平均罹患期間 8.6 年、平均年齢 64.4 歳、平均 Yahr(on) 2.5、(off) 3.5 の進行期 PD 患者で、UPDRS III は 25、50 mg 群で有意に改善 (placebo:  $-2.0 \pm 0.8$ , 25 mg:  $-6.3 \pm 0.8$ , 50 mg:  $-5.8 \pm 0.8$ , 100 mg:  $-4.6 \pm 0.8$ ), wearing-off の off 時間は 50、100 mg 群 (placebo:  $-0.2$  時間, 25 mg:  $-0.22$  時間, 50 mg:  $-1.30$  時間, 100 mg:  $-1.63$  時間) で有意な改善を認めた<sup>3)</sup>(図 1, 2)。一方で不随意運動、幻覚など副作用の発現率は 25、50 mg 群では偽薬群と有意差はなく、眠気などがやや多い程度であった。

さらに、当局の指導により L-dopa 製剤の効果が減弱してきた患者で、かつ L-dopa 製剤に加えもう 1 剤以上抗 PD 薬を服用している患者 185 名を対象に、ゾニサミド 25 mg、50 mg、偽薬の 3 群比較の二重盲検試験を行った。患者は平均罹患期間 7.5 年、平均年齢 64.8 歳、平均 Yahr(on)

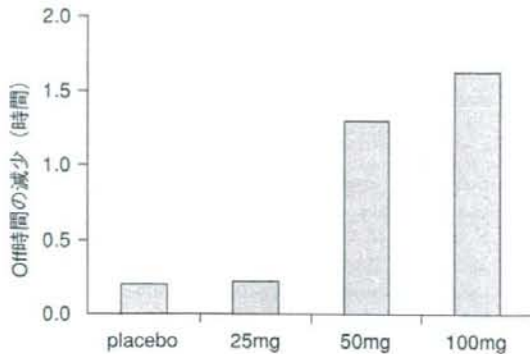


図2 ゾニサミドの効果(off 時間割合の変化)  
50, 100 mg 群で有意な off 時間割合の減少を認めた。

2.7, (off) 3.5 で, 90%が L-dopa 製剤にドパミン受容体刺激薬を併用しており, 前回試験とほぼ同様の結果を得た。

これらの3本の臨床試験の結果は, いずれも平均罹患期間8年前後で, すでに L-dopa 製剤にほとんどはドパミン受容体刺激薬を併用しているにもかかわらず, コントロール不十分な進行期の患者にゾニサミド 25~50 mg を1日1回追加投与することで運動症状が改善することを示している。さらに, wearing-off 現象については, 25 mg では効果がないが, 1日1回 50~100 mg 投与で, これらの患者に安全かつ有意に off 時間を短縮できることが示された。

### 長期試験

PD の経過 8.7 年, 平均年齢 64.3 歳, 全例 L-dopa 使用, さらに 90%以上にドパミン受容体刺激薬が併用されている, 二重盲検試験とほぼ同様の患者を対象にした1年間のオープン試験では, ゾニサミドは UPDRS II (on), II (off), III, I-IV の総合スコアとも4週間後から有意に改善し, 経過とともに52週間後までさらに改善する傾向にあった<sup>4)</sup>。Yhar ステージも16週から有意に改善し, 52週までさらに改善する傾向にあった。進行性の変性疾患であるPDにおいて, 平均罹患期間約9年と中期以降の患者で, 1年間にわたり症状がより改善する傾向にあったことは高く評価できよう。

### 振戦に対する効果

L-dopa は PD の四徴いずれにも効果を示すが, 他の抗 PD 薬が比較的效果が少ないといわれる振戦に効果の高いことが注目されている。抗振戦作用は PD のみならず本態性振戦での効果も報告されている<sup>5,6)</sup>。三輪らは, ゾニサミドがドパミン系を介さない抗振戦作用を持つことをモデルを用いて示している<sup>7)</sup>。ゾニサミドは PD の典型的な静止時振戦のみならず, 比較的粗大な姿勢時振戦および運動時振戦にも効果を示し, ゾニサミド使用により振戦改善目的の脳定位手術件数が減少したという意見もある。

これらの事実は, これまで抗コリン薬を使用していた PD の初期で振戦が目立つ例にゾニサミドが効果を示す可能性を示唆している。高齢者では抗コリン薬は認知症との関連で使いにくい<sup>8)</sup>が, ゾニサミドは抗コリン作用を持たず, さらに Lewy 小体型認知症でパーキンソン症状のみならず幻視を改善したという報告<sup>9)</sup>もあり, ゾニサミドは抗コリン薬に代わる初期治療薬としても有用である可能性がある。

### 作用機序<sup>9)</sup>

これまでにゾニサミドは線条体において, ドパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase ; TH) 活性, TH 蛋白質を増加させ, 線条体内ドパミン含量を増加させる。また, この TH 蛋白質の増加には THmRNA 増加が先行していることがわかっている。さらに, ゾニサミドは monoamine oxidase B (MAOB) 阻害作用を持つが, 肝細胞ミクロゾーム分画の IC50 は線条体膜分画のそれより 20 倍以上高値で, 線条体では中等度の阻害作用を示すが末梢ではほとんど作用しないと考えられる。また, 一方でドパミン受容体をはじめとするモノアミン受容体や, ドパミントランスポーターには直接作用は認めなかった。

抗てんかん薬としてのゾニサミドの作用機序は Na チャネル, T 型 Ca チャネルの阻害作用で



ある。PD に対して、これらは黒質細胞のパーサトの増加作用およびドパミン系を介さない抗振戦作用に関与している可能性があるが、まだ十分明らかになっていない。

また、ゾニサミドは脳内グルタチオン増加作用とドパミン自動酸化系でのキノンの速やかかつ強力な除去作用を持ち、完成した PD モデルラットにおいても、ゾニサミド投与により黒質ドパミン神経の脱落は有意に減少しており、神経保護作用という面でも期待できる結果を得ている<sup>10)</sup>。

#### おわりに

わが国で使用可能な抗 PD 薬は、ドブスを除いてはいずれも海外で開発され、海外よりかなり遅れてわが国で使用可能になったものである。ゾニサミドは日本で開発され、世界で初めてわが国から大規模二重盲検試験の結果を報告し、国際的にエビデンスを認められたことから、日本から海外に発信できる抗 PD 薬となると考えている。1 日も早く使用承認が得られることを心待ちにしている。

#### ..... 文 献 .....

1) Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I: Zonisamide

- has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res* **41**: 397-399, 2001
- 2) Okada M, Kaneko S, Hirano T, et al: Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilep Res* **22**: 193-205, 1995
  - 3) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al: Zonisamide improves motor function in Parkinson's disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* **68**: 45-50, 2007
  - 4) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al: Long-term efficacy and safety of zonisamide in advanced Parkinson's disease patients. *Movement Disord* **22** (Suppl 16): S240, 2007
  - 5) Morita S, Miwa H, Kondo T: Effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol. *Parkinsonism Relat Disord* **11**: 101-103, 2005
  - 6) Ondo W: Essential tremor: treatment options. *Curr Treat Options Neurol* **8**: 256-267, 2006
  - 7) Miwa H, Hama K, Kajimoto Y, et al: Effects of zonisamide on experimental tremors in rats. *Parkinsonism Relat Disord* **14**: 33-36, 2008
  - 8) 大石直也, 宇高不可思, 亀山正邦: Zonisamide が Parkinson 症候および幻視に奏効した Lewy 小体型痴呆の 1 例. *神経内科* **57**: 138-142, 2002
  - 9) Murata M: Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharmaceut Design* **10**: 687-693, 2004
  - 10) Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, et al: Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone formation. *Neurosci Res* **60**: 106-113, 2008



## パーキンソン病治療の変遷と今後の展望

### <各論>

#### 2. 薬物療法

### 1) L-dopaの効果と安全性に関する最近の知見

Murata Miho

村田 美穂\*

\*国立精神・神経センター病院神経内科

#### はじめに

近年、多数の抗パーキンソン病薬(抗PD薬)が開発されているが、いまなおL-dopaがPD治療のゴールドスタンダードであることは国際的なコンセンサスを獲得している。しかし、ドパミン受容体刺激薬(以下、アゴニストと略す)の開発が進む過程で、L-dopaはすぐ効かなくなる、L-dopaは危ない、L-dopaは300 mgを超えて使ってはいけないといった誤解が一部で生まれた。この誤解は現在も医師の中でさえも信じられている場合があり、そのために十分な治療を受けられていない患者も少なからずいるようである<sup>1)</sup>。

ここではL-dopaの効果と安全性について述べるが、L-dopaに対する不要な恐怖感を取り除き、L-dopaの適切な使用に少しでも役立てば幸いである。

#### L-dopaの効果

PDは黒質ドパミンニューロンの変性によりドパミン合成が不十分になり、ドパミンシステムの神経伝達が適切に作動しないことが症状発現の原因であるので、不足するドパミンを補充する治療は極めて合理的といえる。ドパミンは血液脳関門を通過できないため、その前駆物質であるL-dopaを用いる。L-dopaは単独では血中で速やかな脱炭酸化によりドパミンに代謝され、服用した薬剤の1%以下しか脳内に到達しないため、末梢で作用するドパ脱炭酸酵素阻害薬(カルビドパまたはベンセラジド)との合剤が通常用いられている。

この合剤にすることにより、L-dopa単独の場合の約1/5の用量で同等の効果を得られるようになり、また末梢でドパミンがほとんど産生されないことから、末梢のドパミン受容体の刺激により出現する消化器症状や動悸などの副作用が著明に減少した。以下、L-dopa合剤について説明する。

L-dopaは1960年代に開発された薬剤であるため、その効果についての「いわゆる」エビデンスは乏しいが、PD治療において最も効果が高い薬剤であることは疑いない<sup>2)</sup>。L-dopaの導入後、明らかにPDの生命予後が改善したが、このような高い効果をえられる抗PD薬はほかにはない。Hoehn & Yahr 2度までの重症度であれば、アゴニストの増量によりL-dopaと同等の効果をえられるが、2.5度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ない<sup>3)</sup>。

#### 1. L-dopaは5年で効かなくなるということはない

L-dopaに対する誤解の中に、L-dopaは5年で効かなくなるという考えがある。これは、L-dopaの半減期が短いことから効果持続時間が短いという説明と、wearing-off現象などの出現が5年目以降増加するという次元の異なる2つが混同されての誤解と思われる。

Wearing-off現象は、薬の血中濃度の上昇とともに効果が発現し、低下とともに効果が減弱してしまう現象であり、効果がなければ感知し得ないものである。したがって、5年目以降wearing-off現象が発現しやすいという事実は、5年目以降もL-dopaが明確な効果を示すことを意味している。

Clissoldらの平均11年間の観察では、認知症のある患

者では経過とともにL-dopa効果が減弱したが、認知症のない患者では経過中ほとんど変化していなかった<sup>4)</sup>。わが国では1980年代に5～12年間のL-dopa治療の経過についての調査がある。これによると、姿勢反射障害はL-dopa開始後8日目以降には治療開始時よりも悪化しているが、固縮、振戦は10年後でもなお治療開始時よりも改善を維持している<sup>5)</sup>。経過とともに脳内ドパミン含量は減少するため、効果を得るために必要な量は増加するが、経験的には、20年経過してもPDであればL-dopaの効果が消失することはあり得ない。

## 2. L-dopa投与量と効果

L-dopaの吸収は個人差が大きく、さらに同一患者であっても食前服用と食後服用では著しく異なる。通常、食前服用ではL-dopa血中動態は極めて急峻になり、食後服用では緩徐となり、食事内容によっても異なるが、最高血中濃度( $C_{max}$ )は食前服用の50%程度に低下、半減期は2倍程度に延長する<sup>6)</sup>。L-dopa血中動態は服用後4～5年で服用初期よりもより急峻なパターンになることが多いが、高齢者では急峻なパターンになりにくい<sup>6)</sup>。さらに、発症早期と進行期では残存ドパミンニューロン数がかなり異なるため、L-dopa必要量も当然異なってくる。つまり、患者の個体差と病期によりL-dopa必要量は大きく変化する。

L-dopa量は初期からの大量投与を防ぐために300 mg/日を目安にしていることが多いが、これはあくまで初期投与量であり、経過とともに個々の患者の症状改善の反応性をみながら適切な量を設定していく必要がある。また、L-dopaの欠点である急峻な血中動態を少しでも改善するために食後服用が推奨されているが、この場合 $C_{max}$ が低くなりやすいので、1回量を150～200 mg程度に増量する場合もある。

## L-dopaの安全性

安全性を考える上で副作用と細胞毒性という2つの問題がある。副作用についてはさらに、運動症状の副作用と非運動症状の副作用に分けて考える必要がある。1980年代にはPD治療はL-dopaが中心で、抗コリン薬、アマタジンが補助薬として使われていた。これらの薬剤は比較的忍容性に優れており、特にL-dopaの導入により症状が著明に改善し、初期にはhoneymoon periodと呼ばれるほど良好な状態が得られた。しかし、L-dopaのみで増量していくうちにmotor complicationと呼ばれるwearing-off現象やジスキネジアなどの問

題点が出現したため、抗PD薬の副作用としてはこれらの長期治療中の問題点のみが注目された。しかし、最近アゴニストを多用する中で、より早期の非運動症状の副作用が問題になってきている。

### 1. Motor complications

PD早期の患者を対象とした多数の臨床研究は、アゴニストで治療を開始した群とL-dopaで治療を開始した群を比較すると、L-dopaで治療を開始した群の方がmotor complicationの出現頻度が高いことを示している<sup>7)</sup>。例えば、pramipexoleとL-dopaの比較試験(CALM-PD study)では、4年間の観察でジスキネジア出現率はpramipexoleでの治療開始群では24.5%、L-dopa群では54.0%と約2倍であった。ただし、これにはかなり軽度のジスキネジアも含まれており、生活の障害になる程度のジスキネジアに限るとpramipexole群で4.4%、L-dopa群で6.9%とわずかな差であった<sup>8)</sup>。

Motor complicationは、疾患の進行によりドパミン神経終末でドパミンの再取り込み・保持機能が低下することが第一の原因である。同量のL-dopaを投与した場合に、細胞脱落の程度が高度であるほど、wearing-off現象、ジスキネジアとも出現しやすい<sup>9)</sup>。一方、同程度の障害であれば、L-dopa量が多いほど出現しやすく、発症後2年以内の早期患者を対象にしているELLDOPA study<sup>10)</sup>では、L-dopa合剤150～300 mg/日投与群では投与1年でジスキネジアは2～3%、wearing-off現象は16～18%で偽薬群と有意差はないが、600 mg/日投与群ではそれぞれ16.5%、29.7%と有意に出現頻度が高かった。わが国では、発症2年以内のPD患者にL-dopa合剤600 mg/日を投与することは通常考えられず、この結果は300 mg/日程度であればかなり安全に使用できることを示唆している。

同量のL-dopaを投与しても、消化管内持続投与によりできるだけL-dopa血中濃度を一定にして、ドパミン受容体に対するパルス様の刺激を避けることで、motor fluctuationを出現しにくくできることが示されている<sup>11)</sup>。

### 2. 非運動系副作用

非運動系の副作用は治療早期から出現し得るが、治療早期の副作用は今後の治療の継続に極めて大きな問題となる。早期PD患者を対象に行われた多数の治療のメタアナリシス<sup>2)</sup>は、幻覚、めまい、吐き気、便秘、眠気、浮腫などの非運動系副作用については、L-dopaはアゴニストに比較して有意に出現頻度が低いことを示している。また、それらの治療において副作用によ

りその薬物の投与を中止した頻度は、アゴニストで22.1%、L-dopaで9.4%と、L-dopaの方が明らかに忍容性が高かった。

なお、L-dopa製剤は既に40年近く服用している患者もいるが、これによる肝機能障害、腎機能障害などの内臓障害は極めてわずかで、非常に安全性が高いと考えられている。

### 3. L-dopaはパーキンソン病の進行を促進しない

PD治療における最大の危惧は、L-dopaがPDの神経変性をより進行させるのではないかという問題である。神経細胞の単独培養系では、高濃度のL-dopaないしドパミンの添加により、細胞死は明らかに増加する。しかし、これらは通常PD患者へのL-dopa投与量では到達し得ない濃度での実験である。しかも、より生理的条件に近いと考えられる神経細胞とグリアの共培養では、L-dopa、ドパミンはむしろ細胞保護的に作用することも報告されている<sup>12)</sup>。

1990年代末にはアゴニストの神経保護作用が相次いで報告され、L-dopaは神経毒性をもち、アゴニストは神経保護薬であるという仮説を臨床的に証明するために、PD早期患者を対象にアゴニストで治療を開始する群とL-dopaで開始する群について、臨床効果の評価と神経保護の指標としてSPECT( $\beta$ -CIT)あるいはPET(F-DOPAなど)を用いた検討が多数行われた<sup>13)</sup>。いずれの研究も、残存ドパミン神経の指標となると思われた $\beta$ -CITなどの取り込み低下率はアゴニスト群で有意に少なく、アゴニストの神経保護作用あるいはL-dopaの神経毒性が示されたかみえた。しかし、同時に評価した臨床効果はL-dopa群の方が明らかに改善していた。さらに、L-dopa群と偽薬群を比較したELLDOPA study<sup>10)</sup>では、L-dopa群では用量依存性に有意な症状改善を認め、1年間の治療の後2週間の休薬後もなお、L-dopa群は偽薬群より有意に症状が改善していた。しかも、 $\beta$ -CIT SPECTでは、L-dopaの用量依存性に $\beta$ -CITの取り込みが低下していた。以上の結果から、 $\beta$ -CIT SPECTはL-dopaの薬理作用により影響を受ける可能性が考えられ、少なくとも現時点でL-dopaには臨床的に有意な神経毒性はなく、また、臨床的に有意な神経保護作用が証明できた薬剤もないと結論づけられている<sup>13)</sup>。

## おわりに

L-dopaはPDの進行を促進することはなく、効果は

確実でかつ副作用は少ない、安全性の高い薬剤である。ただし、過剰投与すれば、特に若年者ではmotor fluctuationが出現しやすくなることもまた確かで、諸刃の剣ともいえる。できるだけパルス様刺激を避け、必要に応じて他の抗PD薬を併用し、L-dopaの効果を確認しながら必要十分量を投与して、より高い抗PD効果を得ることが重要である。

## 文 献

- 1) Kurlan R: "Levodopa phobia": a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology* 2005; **64**: 923-924.
- 2) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al: Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006564.
- 3) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, 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* 2000; **342**: 1484-1491.
- 4) Clissold BG, McColl CD, Reardon KR, et al: Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; **21**: 2116-2121.
- 5) 加瀬正夫, 新城之介, 安藤一也ほか: Parkinson病のlevodopa療法による12年間の治療経過の解析. *神経進歩* 1984; **28**: 681-691.
- 6) 村田美穂, 金澤一郎: Parkinson病長期治療の問題点. *医学のあゆみ* 1998; **186**: 103-106.
- 7) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al: Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; **20**: 523-539.
- 8) Halloway 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**: 1044-1053.
- 9) 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): S73.
- 10) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2498-2508.
- 11) Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, et al: Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; **62**: 905-910.
- 12) Mytilineou C, Han SK, Cohen G: Toxic and protective effects of L-DOPA on mesencephalic cell cultures. *J Neurochem* 1993; **61**: 1470-1478.
- 13) Suchowersky O, Gronseth G, Perlmuter J, et al: Prac-

tice parameter : neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Sub-

committee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006 ; 66 : 976-982.

### *Effects and Safety of L-dopa*

Miho Murata\*

\*Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology & Psychiatry

Although L-dopa has been the gold standard for Parkinson's disease therapy until now, there is "L-dopa phobia" among not only patients but also neurologists. L-dopa offers effective symptom relief at all stages of the disease. Life expectancy of PD patients after launching of L-dopa was significantly better than before. Although motor complications are more frequent among patients with L-dopa compared to dopamine agonist, non motor complications such as somnolence and hallucination are much less frequent among patients with L-dopa. L-dopa does not appear to accelerate disease progression. Absorption of L-dopa is various among patients. Furthermore, in the same patient,  $C_{max}$  of L-dopa is much higher in patients administrated before meal than after meal. Required dose of L-dopa is naturally increased as the disease progression. We must use L-dopa avoiding pulsatile stimulation as possible using administration of L-dopa after meal and coadministration of other drugs such as dopamine agonists, monoamine oxydase inhibitor and catechol-O-methyltransferase inhibitor. The dose must be decided for the individual patients neither too much nor too little according to the disease stage and the response of the drug action.

＜シンポジウム 8-4＞パーキンソン病の臨床、基礎の最前線

パーキンソン病の治療—薬物療法の up to date—

村田 美穂

(臨床神経, 48: 986—988, 2008)

Key words: L-dopa製剤, ドパミンアゴニスト, 非運動症状, ゾニサミド, 神経保護

はじめに

近年多数の抗パーキンソン病薬(抗PD薬)が開発され、治療効果が改善している。そのなかで最近は多数開発されたドパミンアゴニスト(アゴニスト)についての非運動症状の副作用についての見直しとL-dopaの再評価がなされ、また細胞死のメカニズムに関する知見に基づく新たな治療の開発も進行している。ここではL-dopa, アゴニストの再評価と新たな抗PD薬開発の動向について述べる。

ドパミンアゴニストとL-dopaの再評価

2002年に日本神経学会より出されたパーキンソン病治療ガイドラインでは早期パーキンソン病においては高齢者あるいは認知症をとまなう者以外はアゴニストで治療を開始することが推奨されている。これはアゴニストで治療を開始するほうがmotor complicationが少ないというエビデンスに基づいている。この時代、パーキンソン病の治療上の問題点はwearing-off現象やジスキネジアなどの治療後期のmotor complicationのみが目ざされ、さらにL-dopaは神経毒性をもち、アゴニストは神経保護効果をもつのではないかという考えを支持している人も多かったという時代背景があった。ところが最近、これらについて見直されてきている。

まず、2008年のコクランデータベース<sup>1)</sup>では早期パーキンソン病患者を対象29試験のメタアナリシスでアゴニストとL-dopaの副作用を比較し、確かにmotor complicationはL-dopaに多いが、吐き気、幻覚、めまい、便秘、眠気、浮腫などはいずれもアゴニストに有意に多いことを示した(Fig.1)。さらにこれらの副作用による服用中止頻度はL-dopaは9.4%、アゴニスト22.1%と大きな差があること、運動症状の改善度は明らかにL-dopa>>アゴニストであるが、数字では示せないと報告している。しかもこれらは治療早期の問題点である。

さらにアゴニストの副作用として、心弁膜の変化と眠気が問題になっている。心臓弁逆流については麦角剤とくにベルゴリドとカベルゴリンで有意に心臓弁の弁尖肥厚、可動制限が出現しやすいことが問題となった。これらは低容量でも出

現しうるが高容量で出現しやすく、1日投与量3mgが一つの目安となっている。わが国ではベルゴリドの最大投与量が健康保険上1.25mgと諸外国に比較して非常に低く制限されているため、わが国でのベルゴリドによる心臓弁逆流の発生率はいずれの報告も非変角剤と同レベルである(Fig.2)<sup>2)</sup>。

眠気についてはパーキンソン病患者では日中の眠気が出現しやすいが、これは年齢、アゴニスト服用、PD重症度に相関し、アゴニスト服用にて突発性睡眠の出現頻度は約3倍増加する。アゴニストの種類による差異はないとされるが、明らかな容量依存性があり、プラミベキソール、ベルゴリドで1日3mg、ロビニロールで12mgが目安である<sup>3)</sup>。

運動症状についての効果についてはYahr I, 2まではL-dopaとアゴニストは同等の効果えられるが、2.5以上ではアゴニストの効果は明らかにL-dopaより劣る<sup>4)</sup>ため、アゴニストのみで治療を継続するのは困難である。

一方motor complicationについては多くの臨床研究がアゴニストで治療を開始するほうがmotor complicationの出現頻度が低いことを示している。しかし、たとえば生活の障害となるジスキネジアの出現頻度は4年間観察でプラミベキソールでの治療開始群で4.4%、L-dopaでの治療開始群で6.9%とわずかな差であり<sup>5)</sup>、QOLはどちらの薬剤で治療を開始しても差はなく、むしろL-dopa開始群のほうがよい傾向にあり、motor complicationの頻度のみでは薬剤の優位性は評価しにくい。

さらにL-dopaでの治療群は40週間の治療を中止した2週間後でも偽薬群より有意に臨床症状がよいというELL-DOPA studyの結果<sup>6)</sup>から、L-dopaはパーキンソン病の進行を加速させないこと、さらにその他のdelayed start方式に臨床研究の結果から、むしろできるだけ早く治療を開始し、より良い状態にしておくことがもっとも効果的な神経保護療法であるという考え方も出てきている。

新たな治療薬の開発

新たな薬剤としては日本発の抗PD薬としてゾニサミドが挙げられる。パーキンソン病は薬物の効果がわかりやすいため、臨床経験から新たな薬剤をみいだしやすい疾患ともいえる。ゾニサミドはわが国で開発された抗てんかん薬であるが、

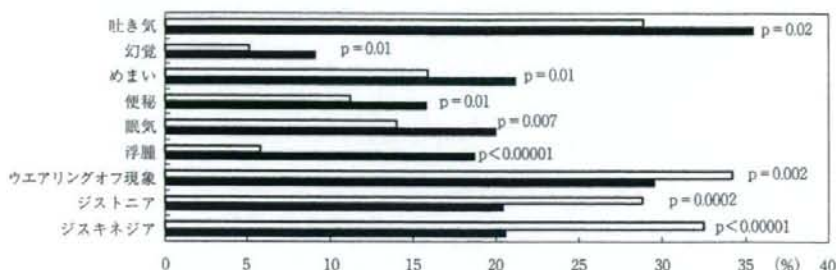


Fig. 1 ドパミンアゴニストとL-dopaの比較  
 早期パーキンソン病患者を対象とした臨床試験の副作用の出現頻度  
 文献1より改変  
 □はL-dopa, ■はドパミンアゴニスト

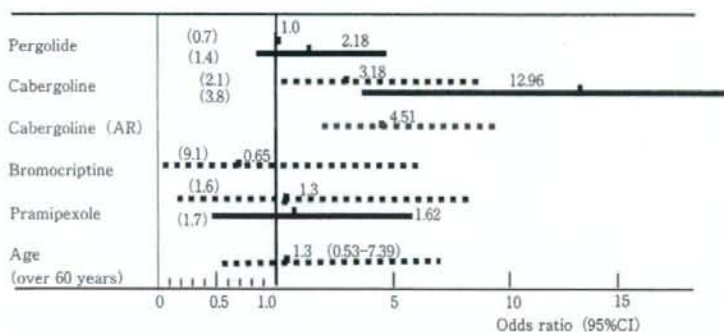


Fig. 2 わが国におけるドパミンアゴニストによる心臓弁逆流の頻度  
 文献2と自験データ (青木ら 臨床神経 2007 : 47 : 1019) のまとめ  
 実線は文献2, 破線は自験データ  
 カッコ内は平均投与量 (mg/day)

筆者が臨床経験から抗PD作用を発見し試験が終了し、現在厚生労働省の認可をまっているところである。進行期の患者に現在の治療に付加する形で25~100mg/日1回投与することで運動症状およびwearing-off現象の改善をえられた<sup>7)</sup>。進行期の患者を対象にした長期試験でも4週後から有意な改善をみとめ1年後にさらに改善する傾向にあった。作用機序はドパミン合成亢進と中等度のMAOB阻害作用であるが、Naチャンネル阻害作用、T型Caチャンネル阻害作用が関与している可能性もある。また、著明なキノン体消去作用、グルタチオン合成亢進作用、MnSOD増加作用をもち、神経保護効果も期待される。

遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子の発見、異常蛋白の解析から細胞死のメカニズムの解明が進み、ドパミン補充ではなく、神経変性そのものを改善する薬剤に対し大きな期待がもたれている。しかし、現時点ではこれらの知見を基になされた試験では効果はえられなかった。一方神経栄養因子はGDNFについては90年代から研究が進行しており、動物モデルでは著明な効果をえられたが、患者では有意な効果はえられず、現在新たなGDNF analogとしてneurturinのAAV

(アデノ随伴ウイルス)をもちいた遺伝子治療の第2相二重盲検試験が進行している。AAVをもちいた治療としては、視床下核にGAD (glutamine decarboxylase)を投与し視床下核を抑制性ニューロンに変換しようという発想の治療が第1相オープン試験<sup>8)</sup>である程度の効果をえたとして、第2相を始めるところである。また、自治医科大学グループでドパ脱炭酸酵素(DDC)をAAVに組み込み、過剰なドパミン産生をL-dopa投与量で調節しながら症状を改善することを期待して第1相が進行している。

胎児黒質移植脳において、移植後14~16年後の剖検脳において宿主個のみならず移植片にもレビー小体が出現していた事実<sup>9)10)</sup>は、PD発症機序を解明する上できわめて重要な知見である。新たな治療法の開発もこのPD発症環境が新たな細胞にも影響を与えるという事実を無視しては進められず、新たな展開が期待される。

文 献

1) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al: Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane Database

- Syst Rev 2008; 16: CD006564. Review
- 2) Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T: Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2006; 67: 1225—1229
  - 3) Avorn J, Schneeweiss S, Sudarsky LR, et al: Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1242—1248
  - 4) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, 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* 2000; 342: 1484—1491
  - 5) Holloway RG, Ahoulson 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—1053
  - 6) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498—2508
  - 7) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al: Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 68: 45—50
  - 8) Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, et al: Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet* 2007; 369: 2097—2105
  - 9) Li JY, England E, Holton JL: Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008; 14: 501—503
  - 10) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al: Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008; 14: 504—506

### Abstract

#### Therapy of Parkinson's disease—up to date

Miho Murata

Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology & Psychiatry

The prognosis of Parkinson's disease (PD) has been improved with developing anti-parkinsonian agents. Recently the re-evaluation of L-dopa and dopamine agonists is the topic in the world based on focusing non motor side effects of dopamine agonists such as sudden uncontrollable somnolence and valvulopathy in place of motor complication. The development of anti-parkinsonian drugs based on the new mechanism has been progressed such as CEP-1347, AAV-neurturin, AAV-GAD, and AAV-DDC. The most reliable new drug is zonisamide which is originally synthesized in Japan for epilepsy. A nation-wide randomized double blind study showed that Zonisamide improves motor function of advanced PD patients. Long-term efficacy was also shown. The mechanism of zonisamide for PD is the increase of dopamine synthesis and moderate inhibition of monoamine oxydase B activity. Inhibitory effects of sodium channel and T-type calcium channel may also affects. Zonisamide has neuroprotective effects though inhibition of quinoprotein and increasing the levels of GSH and Mn SOD. Up to now we have no agents with clinically evidenced neuroprotective effects for PD. Base on the results of ELLDOPA study and "delayed start" clinical trials the most important concept for neuroprotection may be the early dopaminergic support for the degenerating dopaminergic system.

(Clin Neurol, 48: 986—988, 2008)

**Key words:** L-dopa, dopamine agonist, non-motor symptom, zonisamide, neuroprotection



# パーキンソン病におけるDBSアンケート結果 —満足度と問題点—

国立精神・神経センター病院 神経内科 部長 村田美穂

同 副院長 久野貞子

APPLE (明るく生きるパーキンソン病患者のホームページ) 運営仲間の会

## Summary

進行期パーキンソン病の治療手段のひとつに脳深部刺激療法 (DBS) がある。わが国ではDBSの有用性、長期効果、問題点などについて十分に認知されていない部分が多いことから、患者の立場からDBSの長期効果と満足度についてアンケート調査を行った。総合的な満足度は約70%と高いが、術後3年以降症状の増悪を実感する患者の割合が多かった。術前最も改善したかった振戦、固縮、不随意運動はいずれも著明に改善し効果は持続していたが、歩行障害は術前より改善したが術後も問題点の上位であった。書字、発声などDBSの効果の低い症状に対する不満が残る傾向にあり、これらを十分説明した上でDBSを勧める必要がある。不満の主な理由は、これらの症状の改善不十分のほか、術後の刺激と薬の調整の不具合、術後の通院困難であった。後二者は神経内科医がDBSの術後調整により精通することで、満足度の向上が可能と考えられた。

## Key words

- パーキンソン病
- DBS
- アンケート
- 満足度
- 問題点

## はじめに

進行期パーキンソン病の有効な治療法のひとつとして脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) がある。わが国では2000年に保険適応になり、すでに3,000件以上施行されているが、その有用性、長期効果、患者の満足度、問題点などについては、神経内科医も含めて十分に認知されていない部分が多い。今回、患者グループの協力を得て、患者の視点からみたDBSの有用性、長期効果、満足度、問題点を明らかにすることを目的にアンケート調査を行った。

## アンケート調査の方法

神経内科医 (村田、久野) と患者グループ (APPLE) が協力して、DBSの有用性、長期効果、満足度、問題点を明らかにするための質問票 (参考資料) を作成した。質問内容はAPPLEが2003年から2004年にかけて実施した小規模のアンケート調査を参考に作成した。

質問票は厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 神経変性

疾患に関する調査研究班の臨床系班員、DBSを多数例施行している脳外科施設、および患者会に2005年4月から6月まで患者への配布を依頼し、計880通配布した。アンケートの提出先を主治医とすると、患者が治療入に関する満足度などを返答する場合に医師への気遣いが回答に影響する可能性が考えられる。そのため今回の調査は、患者がAPPLEに回答を郵送し、APPLEで匿名化した後、村田が集計・解析を行うという方法を用いた。

## 結果

287通 (回答率32.6%) の回答を得た。回答者は男性145名、女性136名、無記載5名であった。平均年齢は62.8歳 (42~84歳)、50歳代は31.0%、60歳代は41.8%、70歳代は19.9%であった。平均発症年齢は48.4歳、平均罹患期間は14.1年であった。DBS術後期間は1年未満23.3%、1~3年42.5%、3~5年20.9%、5年以上が8.7%であった。それぞれの術後期間ごとの調査時年齢、発症年齢、罹患期間は表1の通りである。術後期間により (この場合、手術時期が決まることになるが) 対象患者層に大きな差はないと考えられた。

# パーキンソン病におけるDBSアンケート結果

## —満足度と問題点—

表1 術後期間による分布

術後期間	人数 (%)	現年齢 (歳)	発症年齢 (歳)	術後期間 (平均年齢)
1年未満	67 (23.3%)	42~79	30~72	1~27 (12.12)
1年~3年	122 (42.5%)	47~84	23~77	2~40 (14.00)
3年~5年	60 (20.9%)	45~77	30~70	3~26 (15.05)
5年以上	25 (8.7%)	49~83	16~76	8~34 (17.26)

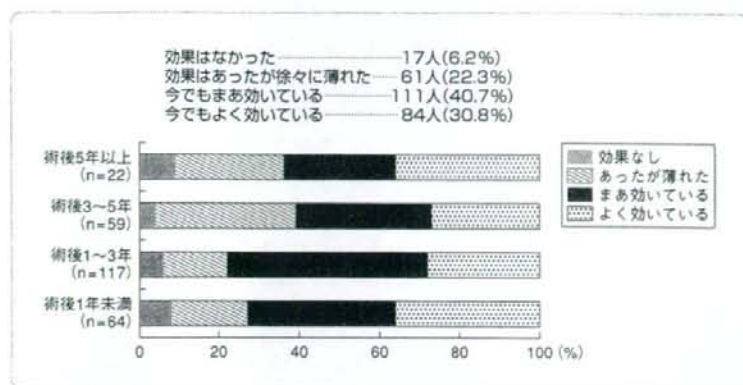


図1 全体としての手術の効果

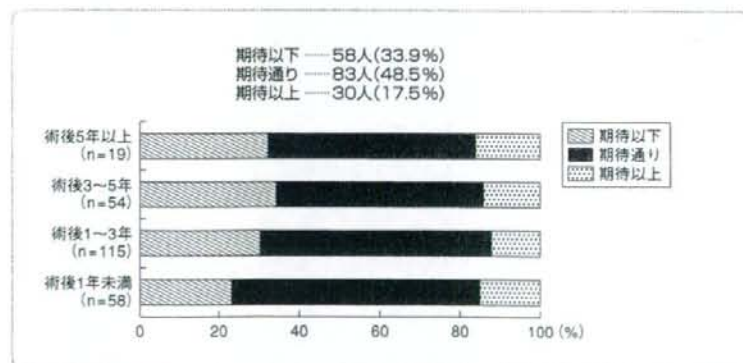


図2 手術の結果と術前の期待

手術部位は視床下核146名、淡蒼球22名、視床15名であった。DBSを受けるきっかけは67%が主治医の勧めである一方、他の患者の勧めやテレビ、ラジオ、新聞などの報道がきっかけに

なった人が18.1%いた。DBS施行施設を選んだ理由は主治医の勧めが71%であった。なお、現在通院中の神経内科施設は100施設近くに及び、1施設1人のみの回答の施設が6割を超えていた。

### 総合的な期待・長期効果・満足度

術前のDBSに対する期待の内容は、「off時の症状改善」(約40%)、「仕事への復帰」(20%)、「生活動作の自立」(20%)、「薬剤の減量」(10%)、「家事ができるようになる」(7%)、「症状の変動がなくなる」(7%)で、「すべての症状がなくなる」ことを期待した人は18名(6.3%)であった。

効果については、「効果はなかった」(6.2%)、「効果はあったが徐々に薄れた」(22.3%)、「今でもまあ効いている」(40.7%)、「今でもよく効いている」(30.8%)で、一時的も含めると90%以上が何らかの効果を実感していた。現在の効果の程度は当然術後経過により異なり、3年以上では「効果はあったが徐々に薄れた」の割合が増加している一方、3割以上の人は3年以上でも「よく効いている」と返答していた(図1)。

結果に対する評価は「期待通り」(48.5%)と、「期待以上」(17.5%)で、あわせて約2/3は比較的満足度が高いといえる結果であった。期待以下の比率は術後1年未満でやや低いが、1年以上ではほぼ一定であった(図2)。

総合的にみて手術をしてよかったかという質問に対しては、「不満」12名(4.5%)、「やや不満」65名(24.6%)、「だいたい満足」134名(50.8%)、「とても満足」53名(20.1%)で、だいたい満足以上が70%を占めていた。この回答も術後期間で大きな差異はなかった(図3)。

手術について十分な説明を受けたか

という質問に対し、91%が十分な説明を受けたと答え、説明と実際の食い違いはなかったという回答が約80%であった。

総合的にみてこの手術をほかの患者さんに勧めますかという問いに対し、「薦めない」「あまり薦めない」が合わせて20%、「積極的に薦める」が17%、「場合によっては薦める」が63%であった。

### 個々の症状の改善に対する期待と効果

術前に最も困っていた症状と改善したかった症状はほぼ同じで、約25%が「手足の振戦」、16%が「歩行障害」、以下、「身体のこわばり」「不随意運動」「すくみ」の順(図4)であった。

効果については「症状がない」(0)、「なんとか我慢できるレベル」(1)、「生活の障害になるレベル」(2)のどれに相当するかを質問し、1段階の改善を「有効」、2段階の改善を「著効」として評価した。なお、程度が変動しない場合は「不変」であるが、もともと症状がなく、DBS後もない症状は「なし」とした。この解析により、DBSによる改善度が高くかつ比較的効果が持続するのは振戦、固縮、不随意運動(図5)であり、寝返り、すくみ、無動についても少なくとも術後3年間は約50%が有効(著効を含む)(図6)との回答であった。また、書字、易転倒性、歩行障害については3年までは40%程度の改善を認めるが、その後明らかに悪化の頻度が増加した(図7)。小声、話しにくい、流涎などは術直後の悪化はないものの、DBSによる効果

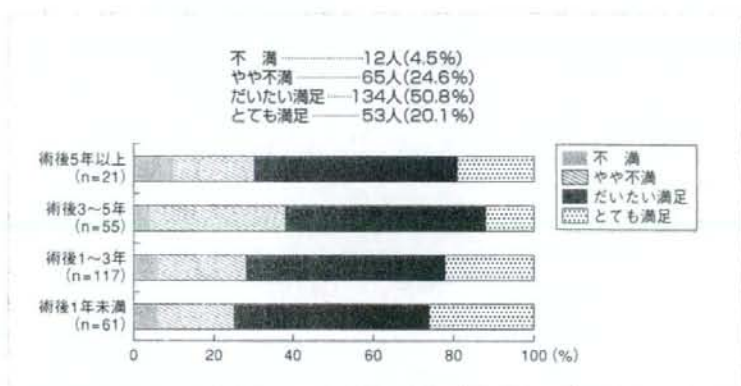


図3 DBSに対する総合評価

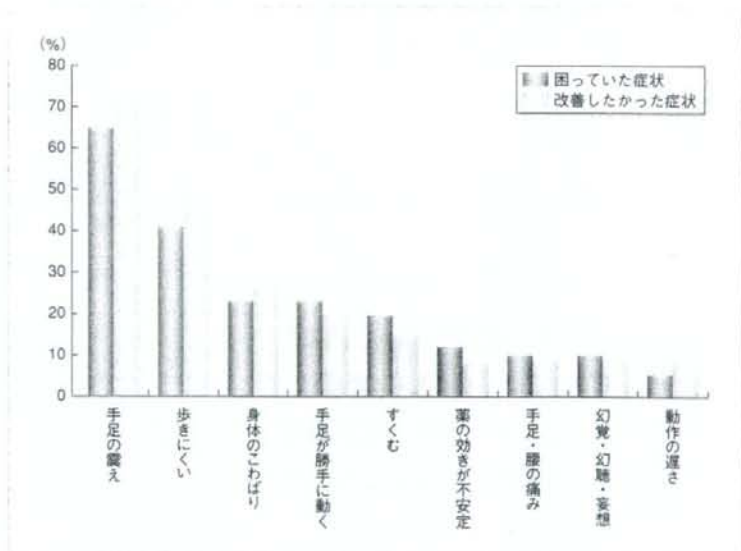


図4 手術前に最も困っていた症状、最も改善したかった症状

は低く、しかも1年後から明らかに悪化の頻度が増加していた(図8)。

術前に生活の障害になっている頻度の高い症状のうち、振戦、固縮、不随意運動は術後に頻度は著明に減少した

が、術後は書字、易転倒性、小声、話しにくさが上位になった。歩行障害は術前に比較して明らかに頻度は減少しているものの、術後も生活の障害になる症状の上位であった(表2)。

# パーキンソン病におけるDBSアンケート結果

—満足度と問題点—

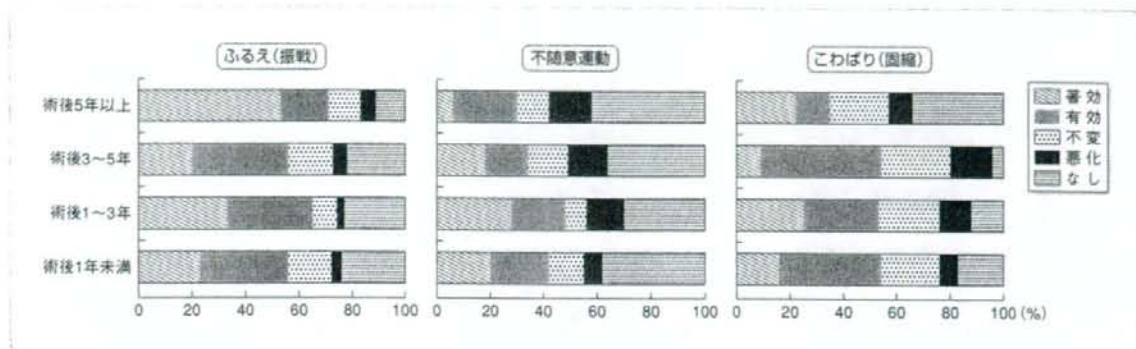


図5 DBSによる改善度が高く、比較的效果が持続する症状  
 著効：2段階改善，有効：1段階改善

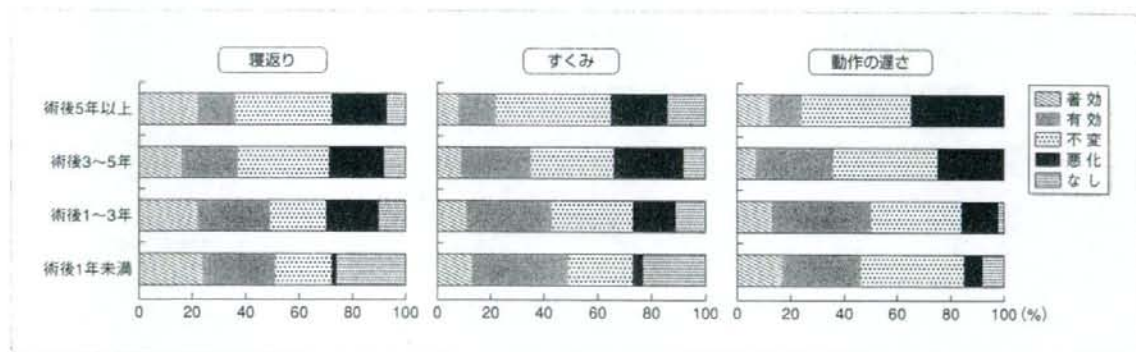


図6 DBSによる効果が比較的高い症状  
 著効：2段階改善，有効：1段階改善

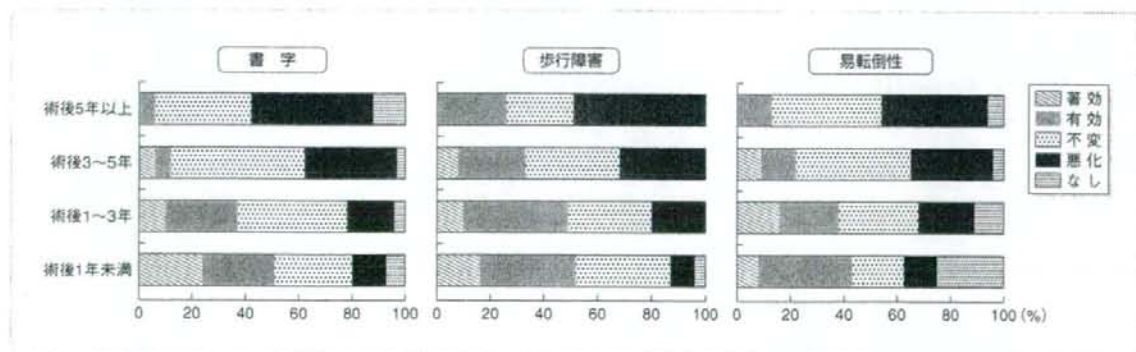


図7 DBSにより改善するが比較的早期に増悪する症状  
 著効：2段階改善，有効：1段階改善