

用, また様々なレベルでの神経保護作用, 抗酸化作用をもつことが報告されている。臨床的にも抗てんかん作用, 抗PD作用のほか, 臨床研究レベルながら, 抗振戦作用, 抗不安作用, 抗疼痛作用などが報告されている。これらの作用機序は十分明らかになっていないが, 抗振戦作用についてはドパミン系を介する作用以外にドパミンアンタゴニストにより影響されない抗振戦作用があることが報告されており, 一部はT型Caチャンネル阻害作用が関連するものと考えられる。一方, ゾニサミドの薬理学的特徴として半減期が68~94時間と長く, 脳内移行がきわめてよいことがあげられる。

以上より, 現時点でゾニサミドの抗PD作用はドパミン合成亢進, ドパミン遊離促進, MAO阻害作用を中心にドパミン系を介さない抗振戦作用や抗不安作用, 抗疼痛作用などが加味され, 半減期が長いことから, on時のみならずoff時の症状改善に効果を示しているものと考えられる。

3 ゾニサミドはどのような場合に使うか

進行期PD患者のうち, 1) 元々L-dopaの効果がはっきりしていたが, 効果が減弱してきた患者, 2) wearing off現象のある患者 3) 抗パーキンソン病薬治療にもかかわらず, tremorが残存している患者, 4) 高齢者などで, アゴニスト, 抗コリン薬を使いにくい患者, がよい適応と考えられる。

特にwearing off現象のある患者では不随意運動を伴うことも少なくなく, MAOB阻害薬などは併用により不随意運動が増悪しやすいが, ゾニサミドでは不随意運動の出現, 悪化が少なく, ときに併用により不随意運動が改善した例も少なくないことが治験で報告されていることから, 不随意運動のある患者でも使いやすいといえる。また, off時間の短縮(50mg, 100mg), off症状の改善が示されており, 特に, off時の症状は運動症状のほか, 疼痛や不快感など非運動症状の改善を報告する患者が少なくない。

文献

- 1) Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I. Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res.* 2001; 41: 397-9.
- 2) 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.
- 3) Farooq MU, Moore PW, Bhatt A, et al. Therapeutic role of zonisamide in neuropsychiatric disorders. *Mini Rev Med Chem.* 2008; 8: 968-75.

〈村田美穂〉



特集 ③ 大脳基底核—分子基盤から臨床まで

パーキンソン病の薬物治療

Pharmacologic Treatment of Parkinson Disease

村田 美穂*

Miho Murata*

Abstract

In this paper, I have discussed a modification in the current treatment strategy for Parkinson disease (PD) and the application of a new drug, zonisamide, for the treatment of PD. At the beginning of the 21st century, the following views were held strongly regarding the treatment of PD (1) L-dopa may be toxic, (2) dopamine agonist may exert neuroprotective effects, (3) dopamine agonists should be used as the initial treatment for parkinsonian patients without dementia or psychosis. However, the paradigm has now been modified to state (1) L-dopa does not accelerate disease progression, (2) no treatment modality exerts neuroprotective effects, (3) L-dopa is more effective than dopamine agonists in alleviating motor symptoms and improving the activities of daily living (ADL) score, in parkinsonian patients. Treatment with dopamine agonist is associated with fewer motor complications than L-dopa. Dopamine agonist therapy is associated with more frequent adverse events than L-dopa therapy, such as hallucinations and somnolence. There is no evidence of a long-term benefit with initial dopamine agonist therapy. Therefore, the treatment should be determined on a case-by-case basis. Furthermore, some clinical trials have indicated that early dopaminergic support for the degenerating dopaminergic system offers significant long-term clinical benefits for parkinsonian patients. Zonisamide (25-50mg/day) improves motor functions and wearing-off without worsening dyskinesia in advanced cases of Parkinson disease. Furthermore, zonisamide affects an increase in the levels of glutathione and manganese superoxide dismutase expression and, it ameliorates reduction in the number of dopaminergic neurons in mice treated with 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Zonisamide may exert neuroprotective effects in parkinsonian patients.

Key words : L-dopa, dopamine agonist, neuroprotection, zonisamide

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson disease : PD) は 19 世紀初頭に記載された疾患であるが、1958 年に黒質ドーパミンニューロンの変性が PD の本態であることが明らかになり、L-dopa が治療に導入されたことで、PD の生命予後は著明に改善した。さらにその後多数のドーパミン受容体刺激薬 (以下、アゴニスト)、モノアミン酸化酵素 B 阻害薬 (以下、MAOBI)、カテコール O メチル基転移酵素阻害薬 (以下、COMTI) などの薬剤が開発され、この 20 年の間にも PD の機能予後は著明に改善してきた。多

くのエビデンスも積み重ねられ、ここ数年でも治療に対する考え方が変わってきている。本稿では、治療開始時期を含む薬物治療に対する考え方の変遷を中心に、ごく最近認可になった新しい抗 PD 薬、ゾニサミドについても述べたい。

I. 治療に対する考え方の変遷

わが国における PD 治療は、1980 年代には L-dopa が中心であった。L-dopa を投与することで治療初期には、ハネムーン期間と呼ばれるような非常によい状態を得ることができた。しかしながら 3～5 年程度のハネムーン

* 国立精神・神経センター病院神経内科 [〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1] Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology & Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi-machi, Kodaira-shi, Tokyo 187-8551, Japan

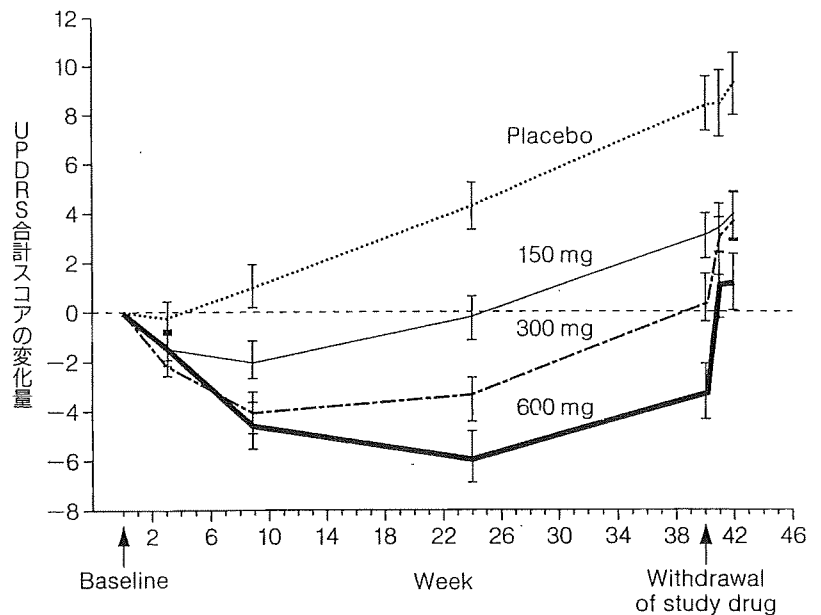


Fig. 1 ELLDOPA study (文献9より一部改変)

期間を過ぎると、L-dopaの効果持続時間の短縮によるwearing-off現象(W-O)や、ジスキネジアなどのいわゆる運動合併症(motor complication)が出現することが多く、これがPD治療の最大の問題点であった¹⁾。

この運動合併症を避けるために、より半減期が長く穏やかな効果を示すアゴニストが開発され、W-Oを改善することができるようになった。それとともに、初期からアゴニストを使用することにより、運動合併症の出現頻度を減少させることから、アゴニストによる治療開始が推奨されるようになった。さらに、同じころL-dopaの神経毒性が問題となり、一方でアゴニストの神経保護作用が期待されたことから、できるだけL-dopaの開始は遅らせるべきであるという考えが支持された。運動合併症の出現はドーパミン神経の脱落により、神経終末でドーパミンを保持できないことにより、半減期の短く、しかも高い症状改善効果を持つL-dopaの血中動態が、そのまま症状の変動となってしまうことが本質であり、アゴニストでW-Oが出現しにくい、あるいは改善できるのは半減期が長いために、W-Oが顕在化しにくくなるだけであるにもかかわらず、この時期はL-dopaでW-Oが出現しやすいことがL-dopaの神経毒性と同一と誤解されていることもあった。

一方、アゴニストは力価が弱いので、Yahr IIまでの早期例であれば、増量によりL-dopaと同様の効果を得られるが、Yahr III以上ではL-dopaの効果には及ばないこと²⁾が示されており、アゴニストから開始しても早晚L-dopaの併用は必要になることも示された。このような

流れの中で、初期には抗PD効果は多少我慢しても運動合併症の出現を遅らせるため、また、神経毒かもしれないL-dopaの導入を遅れさせるために、効果の弱いアゴニストでできるだけ頑張るべきであるという考えが広がり、その結果ハネムーン期間はなくなっていった。

2000年には早期PD患者を対象に、プラミベキソールで治療を開始した群と、L-dopaでの治療開始群について臨床効果と神経保護効果(指標; β -CIT SPECTによるドーパミントランスポーター(DAT)結合能)の検討(CALM-PD study^{3,4)})が報告され、プラミベキソール開始群のほうがL-dopa群より有意に運動合併症出現率が低いばかりでなく、DAT結合の低下率が少ないことが報告され、プラミベキソールの神経保護作用、あるいはL-dopaの神経毒性を証明できたかに思われた。しかしながら、PD症状の改善率はL-dopa群のほうがよく、これらはその頃行われた、ほかのアゴニストを用いた同様の試験もすべて同じ結果であった⁵⁻⁷⁾。しかも、それまで運動合併症によるquality of life(QOL)の低下が問題になっていたが、運動合併症の頻度が高いL-dopa群のほうが、プラミベキソール群に比較してQOLは2年間までは有意によく、4年後にはまだよい傾向はあるが有意差はない、と報告された⁸⁾。

さらに2004年、ELLDOPA studyが報告された⁹⁾(Fig. 1)。これはL-dopaに対する考え方の変局点ともいえるべき発表であった。この研究は実はL-dopaの毒性を検証するために企画されたものだが、早期患者約360名をL-dopa合剤150 mg, 300 mg, 600 mg, 偽薬の4群に振

り分け、約1年間二重盲検での臨床効果評価を行い、さらに投与前後の β -CIT SPECTを評価した。1年後にすべての薬物を中止して2週間後の観察では、偽薬群に比較して、L-dopa投与群はいずれも有意にunified Parkinson disease rating scale (UPDRS) IIIが改善していた。半減期の短いL-dopaを2週間中止してなお、偽薬群よりもPD症状が改善していることは、L-dopaは神経毒性は持たないこと、むしろ神経保護作用を持つかもしれないこと、少なくともL-dopaで早期に治療することで、よりよい状態を保ちやすい(基底核の神経回路網がより正常に近い形で作動する、あるいはPD症状が改善したために四肢の運動量が増え、よい状態を維持できる)等を示していると考えられた。しかもこのとき、最も症状改善度の高い600 mg群が、SPECTのDAT結合は最も低い(偽薬群より有意に低い)結果であり、このような系では β -CIT SPECTで神経保護作用を評価するのは困難であるという結論となった。

PDの薬物治療を考えるうえで、治療初期にハネムーン期間を犠牲にしてもアゴニストで治療を開始し、運動合併症の出現を遅らせることが10~20年にわたるPD罹患期間の中で、どのような意味があるかは極めて重要な問題である。長期評価について、Katzenschlagerらは、1985~1990年に782人の早期PD患者をL-dopa/DCI, L-dopa/DCI/selegiline, bromocriptineのどれかで治療を開始する3群に分け、平均14年間観察しえた166人での結果をまとめている¹⁰⁾。Selegiline群は死亡率が高いという結果により1995年に中止となり、2群の比較が継続された。治療開始時にランダムに分類しているが、その後の治療については主治医に任せられており、通常の治療を経過観察した形になっている。その結果、最初の4年間はbromocriptine群のほうが運動合併症の頻度が低いが、運動症状の改善度も低かった。10年後もbromocriptine群のほうが運動合併症の頻度はわずかに低かったが、中等度以上の運動合併症の頻度は両群で差はなく、運動症状の改善度はまだ、L-dopa開始群のほうがやや高いままであった。14年後も運動症状はL-dopa開始群で有意によく、一方、運動合併症の頻度は両群で差はなかった。つまり、bromocriptineで治療を開始する長期的メリットは認められなかったことが、2008年に報告された。Bromocriptineは最も古典的なアゴニストではあるが、わが国のプラミベキソールの治験では対照薬として用いられており、両剤で効果の有意差は認められていない¹⁰⁾。今日までに、多くのアゴニストの中で薬剤による効果の優位性は示されておらず、Katzenschlagerらのこの結果は、他のアゴニストでも同様の結果であるこ

とが推測される。

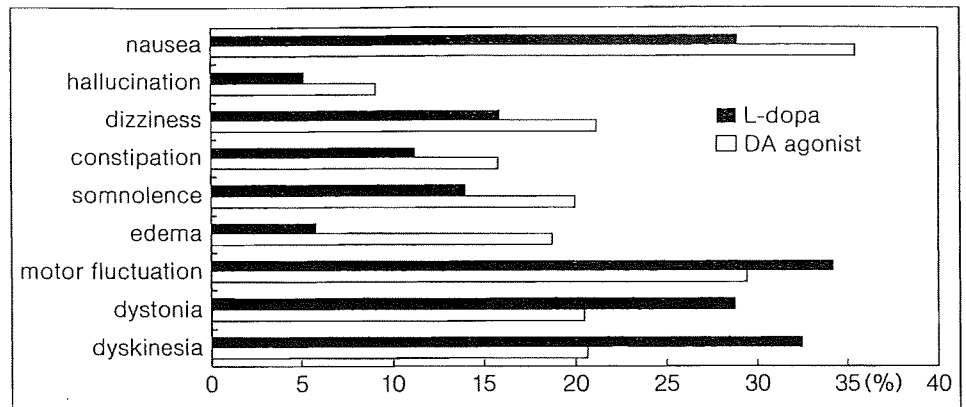
これらのことから、現時点ではL-dopaが疾患の進行を早めるという証拠はない。現時点で神経保護作用を実証できた薬剤はないことから、2002年のAmerican Academy of Neurology (AAN)のpractice parameterでは、アゴニストで始めるかL-dopaで始めるかは「本人の生活や希望などにより、決めるべきものである」という結論となった¹¹⁾。今回のKatzenschlagerの報告は、運動症状の改善と運動合併症の出現とをよく考え、患者一人ひとりの生活価値観などが薬剤選択のうえでより重要になることを示している。

ところで、CALM-PD studyではプラミベキソールで治療を開始し、L-dopaを併用した群でも4年間でジスキネジア出現率は24.5%、W-O出現率は47.0%と高い⁸⁾が、わが国の順天堂大学¹²⁾のまとめではジスキネジア出現率は5年で8.4%、10年で35.1%、W-O出現率はそれぞれ21.3%、59.4%と、5年でもCALM-PD studyの4年の半分以下の頻度である。抗PD薬、特にL-dopa投与量が少ないわが国では、もともと運動合併症の出現率自体も欧米とはかなり異なることを認識しておく必要がある。

II. 薬物治療の開始時期

治療についての考え方の変化として、薬物治療開始時期についての考え方も最近変化している。以前はPDの治療は不足するドーパミンを補充するのみの治療であるので、副作用の出現などを考慮して、生活に障害が出るまでは、あまり早く治療を始めないほうがよいというのがコンセンサスを得た考え方であった。患者にもこの考え方がよく浸透しており、危ない薬を飲むのはできるだけ遅くすべきとの考え方から、症状があっても生活ができないわけではないと軽めに申告する患者も少なくなく、医師も多少症状があってもこの程度ならそう困らないと判断し、できるだけ治療開始を先送りする傾向があった。しかしながら、ELLDOPA studyでの1年後のwash out後の偽薬群とL-dopa投与群との症状の差は予想外に大きく、1年後にL-dopa治療を開始しても到底追いつきそうもないと思わせるようなものであった⁹⁾。さらに、rasagiline 1 mg, 2 mg, または偽薬を6カ月間投与後、偽薬群にもrasagiline 2 mgを投与し、その後の経過を観察した臨床研究(TEMPO study)¹³⁾においても、UPDRS合計スコアにおいて、治療を先に開始した群のほうが、より高い改善度を維持できることが示された。TEMPO studyについてはごく最近、6年間までの

Fig. 2 L-dopa とドーパミンアゴニストの副作用 (文献16より一部改変)



経過観察の結果が報告された¹⁴⁾が、1年後以降全員がオープンラベルで rasagiline 2 mg/日を服用し、平均服用期間が先行群 3.5 年、遅発群 3.3 年で、177 人が対象であるが、先行群は遅発群に比較して UPDRS 合計スコアで 2.5 ポイント良好な状態であった。一方、ドーパミン系薬剤開始までの期間、開始した患者の割合、薬剤必要量、運動合併症発現までの期間には両群で差はなかった。ELLDOPA study の結果を合わせると、いずれも早目に治療を開始した群がよりよい効果を得ているといえる。現時点で明らかな神経保護効果を確認できた薬剤はなく、早目に治療を開始し、基底核機能をより正常に近い状態にすることが最も確実な臨床症状の進行を抑制する方法、すなわち神経保護作用ではないかという考えもある¹⁵⁾。

III. 抗 PD 薬の副作用

PD 治療においては薬物の副作用として、L-dopa 長期大量投与による運動合併症が注目され、治療初期の副作用はあまり問題になっていなかった。しかし最近、アゴニストが多用されるにつれ、治療早期の薬物の副作用が問題になることも多くなってきた。治療初期の副作用は薬物の中止や増量困難につながり、また患者の闘病意欲を低下させる点からも治療上の大きな問題点である。

2008 年のコクランデータベース (Fig. 2)¹⁶⁾ では、早期パーキンソン病患者を対象とした 29 試験のメタアナリシスでの副作用を示している。どの症状も L-dopa、アゴニストとも出現しうるが、運動合併症は L-dopa に多く、一方、吐き気 (28% ; 36%)、幻覚 (6.4% ; 8.4%)、めまい (21.5% ; 16%)、便秘 (11% ; 16%)、眠気 (14% ; 20%)、浮腫 (6% ; 18%) などはいずれもアゴニストに有意に多い。これらの副作用による服用中止頻度は L-

dopa は 9.4%、アゴニストは 22.1% であった。

このほか、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、特にペ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¹⁷⁾。心臓弁の変化は高齢者では動脈硬化性病変も少なくないが、アゴニストによるものは線維化を特徴とする。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 3 mg が 1 つの目安となっている。わが国ではペルゴリドの最大投与量は、保険上 1.25 mg と諸外国に比較して非常に低く制限されているため、わが国でのペ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麦角剤と同レベルである^{18,19)}。多くの場合は早期中止により、弁逆流は可逆的であり、急速に進行することは通常ないので、聴診と 0.5~1 年に 1 回の心エコーで観察すればまず問題はないと思われる。

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²⁰⁾、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²¹⁾。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、プラミペキソール、ペルゴリドで 1 日 3 mg、ロピニロールで 12 mg が目安とされている²¹⁾。わが国ではプラミペキソール、ロピニロール服用中は車の運転等は禁止されている。海外では車の運転を禁止しているところはなく、地方では車の運転ができないと通院不能であったり、職業継続不可能となったりすることもあり、難しい問題である。通常、突発性睡眠はいわゆる眠気を伴わないことから予測不可能であるが、詳細に病歴をとると、食事中に寝てしまう、コーヒーを飲んでいて眠ってしまったなどのエピソードがあることが多く、そのような場合には、本人および家族に突発性睡眠発作がまた出現しうることを十

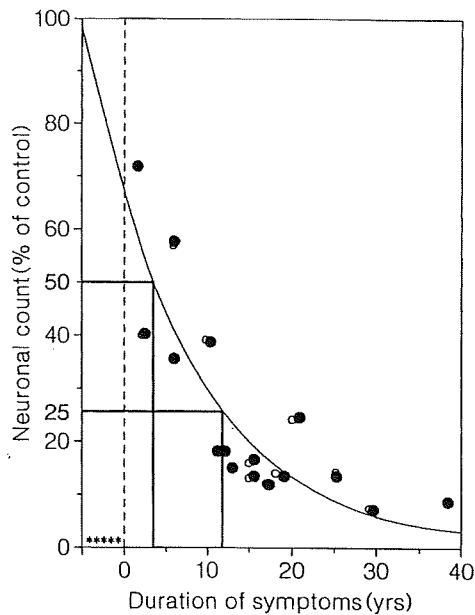


Fig. 3 パーキンソン病患者における黒質ドーパミンニューロンの減少の経時変化 (文献 22 より一部改変)

分説明し、注意を喚起する必要がある。

IV. 薬物治療の実際

PD 治療では一人ひとりの状況に合わせて必要なドーパミンが補充できるように治療する必要がある。薬物量を決定する因子として、病期と発症年齢は特に重要と思われるので、それについて述べたい。

1. 病期について

PD は進行性の変性疾患であるので、病気により補充すべきドーパミン刺激量が異なるのは当然である。ドーパミン神経細胞の脱落の進行は罹患期間中一様ではなく、Fig. 3 に示すように、初期はより速く、7~10年日以降はかなり緩徐になる²²⁾。このドーパミン減少を考慮すると、治療開始後10年後ぐらいまでは症状に合わせて投薬量を増やしていく必要があるといえる。最近では40~50歳代発症であれば、最初の1年以内の治療ではほぼ症状が消失する程度まで改善し、その後10年程度はADLにそれほど問題がない(Yahr II)程度に症状を維持できるのは、珍しくない。つまり黒質ドーパミンが80%程度減少した状態でも、現在使用可能な薬剤で十分補充可能で、罹患期間10年以降はドーパミン刺激の微調整をしながら廃用症候群を避けるようにすれば、かなりADLは維持可能であると考えられる。それまでの間をで

きるだけよい状態を保つように、患者一人ひとりのそのときの症状と抗PD薬の効果とを評価しながら、過不足なくドーパミンを補充するのが最も重要であると思われる。

2. 発症年齢

(1) 若年者

わが国では40歳未満発症を若年性パーキンソンニズム(juvenile parkinsonism: JP)として分類しているが、欧米では50歳未満発症をYOPD(young onset Parkinson disease)と呼ぶことが多い。40歳未満の発症では、非常にL-dopaの効果が高く、L-dopa合剤25mgでもかなり効果を得る一方、著明なwearing-off現象やジスキネジアを出現しやすい患者がほとんどである。40歳代発症者ではこのようないわゆるJP型の患者と、ややL-dopaの効果が穏やかな通常のパーキンソン病型の患者が混在している。いずれにしてもこれらの若年者では、L-dopaの効果は明らかで、L-dopa血中動態も急峻となりやすいため、wearing-off現象やジスキネジアは極めて出現しやすい。したがって、JPまたはYOPDではアゴニストをまず試してみることが原則である。しかし、若年ではあってもある程度以上の症状があり、職業などの妨げになるようであれば、L-dopaを併用する必要がある。これらの患者ではL-dopa投与開始時に50mgのL-dopa合剤の効果の程度を確認することが重要である。JPで非常にL-dopa効果の高い患者(PARK 2など)では、進行期になっても25~50mgのL-dopa合剤でかなり高い効果が得られることが多い。このような患者では運動合併症の出現を常に意識しながら、できるだけアゴニストを増量する、L-dopa1回量を少なくしCOMT阻害薬やゾニサミドを併用するなどcontinuous dopaminergic stimulationに努めるようにする。

(2) 65~70歳以上発症者

運動合併症の出現頻度は比較的少ないが、幻覚、妄想などの精神症状、認知症などの合併率は若年者より高くなる。したがって、L-dopaを中心に治療を組み立てる。高齢発症者でもwearing-off現象などを発症することはありえるが、通常JPに認めるような高度なものはない。高齢者では少量のアゴニストでも幻覚が出現したり、眠気により呆けてしまったようにみえることも少なくない。さらにこれらの所見があっても、加齢や認知症の合併によるものと思ってしまうこともありえるので、常に投薬による影響がないか注意する必要がある。筆者は高齢者では、この患者でL-dopaを使つてはいけな理由は何かをまず考え、特になければ(通常ない)、まずL-dopaで症状をある程度改善する。そのうえで、L-dopa

とアゴニストの力価の違いを考慮して、微調整したい場合にアゴニストを少量加えていくようにしている。治療開始時の副作用の出現頻度は、アゴニストに比較してL-dopaのほうが格段に少ないこと、できるだけ早く症状を改善して、より身体を動かしやすくしておくことの重要性を考慮してのことである。

なお、高齢者で注意すべきは、腰痛、変形性膝関節症など、骨、関節の問題により、歩行障害が出現したり、姿勢調節障害のようにみえることが少なくない点である。著明な亀背がある場合にpush testで後方突進を認めるのは当然であり、この状態をPDで姿勢調節障害を認めるYahr IIIというの本来不適切である。つまりドーパミンを補充することで改善する症状なのかどうかを、正確に見極めることが必要である。ドーパミン系刺激で改善しない症状に漫然と抗PD薬を増量すると、精神症状などの副作用が出現する危険が大きい。

一方、高齢者ではL-dopaの吸収が低い患者も少なくなく、L-dopaを増量することで驚くほど症状が改善することはよく経験される。ドーパミン刺激を増やすことで改善するかどうかは、例えば、1週間朝のみL-dopa合剤を200mg服用とする、あるいは食後服用を食前服用にしてみるなど、吸収量を増やすことを期間を限定して試し、効果を判定することも有用である。

さらに高齢者では幻覚が出現しやすいことから、抗PD薬の増量をためらったり、幻覚・妄想が出現するとすぐに減量してPD症状が非常に悪くなってしまうことがある。しかし、筆者の経験では、幻覚に気づいたら、抗コリン薬、アマンタジン、セレギリンなどではできるだけ中止するが、あまりADLを下げない程度にし、積極的にクエチアピン(12.5mgから)、ドネペジル、抑肝散などを併用することで、高齢で軽度認知症を伴うレベルであっても、幻覚が消失しADLも取り戻せることも少なくない。精神症状出現時に抗PD薬の減量によりADLが悪化すると、一層不安が増すために精神症状の改善が遅れることが少なくないことも留意すべきである。なお、高度の精神症状の場合は、精神科医の協力のもと、多少運動症状を犠牲にしてもまず精神症状を改善させ、その後運動症状に対して薬物調整を行っている。

高齢PD患者では動きにくいために運動量が減少し、二次的に起こった廃用症候群によりPD症状がより悪化してみえることも少なくない。この場合は、当然、抗PD薬のみでは改善せず、リハビリテーションが重要である。抗PD薬で症状を改善しながら、できるだけ運動を勧めることも重要な治療法であるといえる。

(3) 45～65歳発症者

(1)と(2)の中間に発症する患者では、その患者のライフスタイルと薬物効果がよりJPに近いかどうかにより、治療方針を決定する。この年齢では職業等で多忙なため、非常に軽度の状態で受診することは比較的少なく、初診時にはある程度以上の生活の障害があることが多い。しかも早く症状を改善しないと職業を失う恐れもあり、ADLを保つだけでなく社会活動が円滑にできるレベルが要求される。そのため、アゴニストとL-dopaのどちらで治療を開始しても早晚両者を併用することになる。またCOMT阻害薬、MAOB阻害薬、ゾニサミドなども併用し、できるだけドーパミン刺激の変動は少なく、しかし、十分な効果が得られる量を投与する必要がある。

通常50～55歳以上で発症した場合には、すでに職場の中である程度の存在を認められていることから、通常の治療で定年まで職業を継続するのはそれほど難しくはないように思われる。しかし、40歳代ではこれからより仕事が増える時期であり、これを乗り越えて職業を維持するためには、ある程度の残業もこなした新たな業務の開拓にも対応できるように治療する必要がある。多くの場合、通勤時間などを含めると1日12時間以上はよく動ける時間を確保する必要があり、十分な効果を得るためにL-dopa投与量、投与回数とも多くなりがちである。この年齢では比較的L-dopaの効果は高いので、L-dopaの急速な濃度上昇による必要以上に高い濃度を避けるため、L-dopa服用時には必ず何か食べる、ヨーグルトなど乳製品を摂ることなどで、急峻な濃度変化を避けるように指導する。一方で、体格の大きい男性では、L-dopa血中濃度の上昇がむしろ低く、欧米人なみのL-dopa量を必要とする場合もある。抗PD薬過量による、motor fluctuationやdopamine dysregulation syndromeに注意する必要があるが、逆に必要量を服用させずに適切な治療効果を得させていない、いわゆるunder medicationは避けなければならない。そのためには、その患者のL-dopa合剤100mg服用時の効果がどの程度なのか、その患者の要求する症状改善レベルがどの程度なのかを正確に評価することが重要である。

V. ゾニサミド (zonisamide)

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、筆者が偶然抗PD作用を発見した²³⁾。少数例でのオープン研究で得られた結果をもとに治験を重ね、2009年1月に抗PD薬として認可された。ここでは、発見のきっかけと作用機序、治験の結果について簡単にふれる。

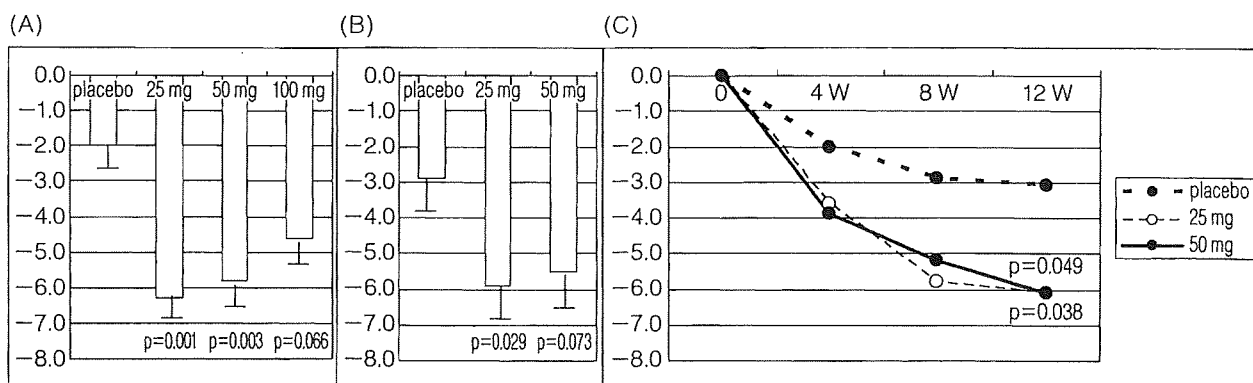


Fig. 4 ゾニサミドのUPDRS III改善効果

(A) 第IIb/III相の結果(最終評価時)(Aのみ文献26より一部改変)

(B) 第III相の結果(最終評価時)

(C) 第III相の結果(各評価時期におけるUPDRS IIIの経時変化)

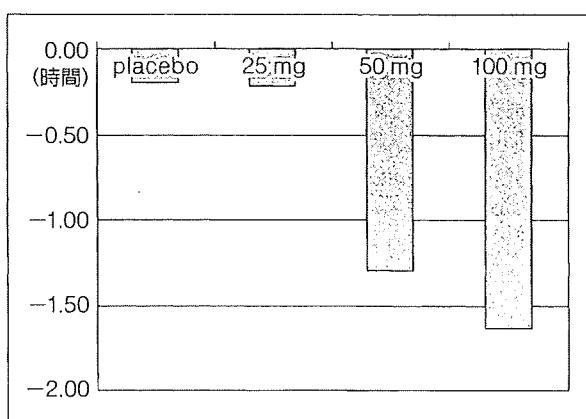


Fig. 5 ゾニサミドのwearing-off改善効果

患者日誌によるオフ時間の短縮効果を示す(文献26より一部改変)。

筆者の外来通院中のPD患者がたまたま痙攣発作を起こし、そのために抗てんかん薬のゾニサミドを投与したところ、てんかん発作の消失とともにPD症状が著明に改善した。ゾニサミドによりラット線条体のドーパミン含量が増加することが報告されていたこと²⁴⁾から、実際にラットに経口投与し、線条体のドーパミン含量、TH蛋白量、TH活性が上昇することを確認した²⁵⁾。ゾニサミドはドーパミン合成亢進作用があること、半減期が長い薬剤であることから、L-dopaの効果ははっきりしている、wearing-off現象が明らかなPD患者が最も効果の評価しやすいと考え、平均罹患期間9年の進行期PD患者を対象に、現在の治療にゾニサミドを加える形で9例の臨床研究を行った。その結果、8例で著明なオフ時間の短縮、UPDRS II(オフ)、IIIの改善を認めた。また、この研究で50 mgという少量で効果を得られることが明らかになった²³⁾。この結果をもとに、開発元会社と協力し、

大規模二重盲検試験を3施行した。小規模で行った第II相は50 mg, 100 mgで有意な改善を認めたが、プラセボ効果も高かったため、IIb/III相以降は、二重盲検試験であるうえにさらに、患者には治験期間中どこかに必ず2週間偽薬が入る期間があると説明し、実際には最初の2週間に偽薬期間を設定する(全体で14週間)という、かなり厳しい条件での試験とした。そのような条件でしかも進行期PD患者で、現存の薬剤でなお、コントロール不十分な患者を対象にした第IIb/III相では、偽薬群(n=83)、ゾニサミド服用群25 mg(n=79)、50 mg(n=85)、100 mg(n=83)で施行し、UPDRS IIIは25 mg, 50 mg群で有意な改善(偽薬; -2.0 ± 0.8 , 25 mg; -6.3 ± 0.8 , 50 mg; -5.8 ± 0.8 , 100 mg; -4.6 ± 0.8)を認めた(Fig. 4)。UPDRS IIIが30%以上改善した反応例の割合(反応者率)は各群それぞれ、22.0% (18/82), 35.1% (27/77), 38.8% (33/85), 31.7% (26/82)で、50 mg群で $p=0.018$ であった。また、オフ時間はそれぞれ、0.20, 0.22, 1.30, 1.63時間の減少で、50 mg, 100 mgでオフ時間の有意な短縮を認めた²⁶⁾。さらに承認申請後、当局からの要請で行った第III相試験は、より小規模に(偽薬群(n=63), 25 mg(n=61), 50 mg(n=60))、実質8カ月という短期間でUPDRS IIIを主評価項目として行った。UPDRS IIIは偽薬; -2.9 ± 0.9 , 25 mg; -5.9 ± 0.9 , 50 mg; -5.5 ± 0.9 , 反応者率は各群それぞれ、27.0% (17/63), 41.0% (25/61), 45.8% (27/59)で、50 mg群で $p=0.038$ であった。全体としてはIIb/III相とほぼ同じ結果であったが、50 mgで脱落例がやや多かったため、UPDRS IIIで25 mg群は $p=0.029$ であるが、50 mg群は $p=0.073$ と有意差がつかなかった[12週完了例では偽薬群(n=58, -3.1 ± 0.9), 25 mg(n=57, -

6.1±0.9; p=0.038), 50 mg (n=50, -6.1±1.0; p=0.049) で 25 mg, 50 mg 群とも偽薬群に比較して有意な改善を認めたが) ため, 今回の認可は 25 mg のみという結果であった。第 III 相試験ではこのほか, 25 mg でオフ時の UPDRS II が有意に改善した。

以上より, ゾニサミドは 25~50 mg という少量で罹患期間 8~10 年の進行期例で, 現存の薬剤でコントロール不十分な PD 患者に対し, 運動症状, ADL, オフ時間の改善効果を認めた (Fig. 5)。PD 症状のどの症状にも効果を示すが, 特に振戦に関しては本態性振戦にも効果があり, ドーパミン系以外の系を介した抗振戦作用を持つことが報告されている²⁷⁻²⁹⁾。作用機序と, この抗振戦作用を考慮すると, より早期の PD 患者にも効果は期待できると思われる。

このほかゾニサミドは, 著明なキノン体消去作用, グルタチオン増加作用³⁰⁾, MnSOD 増加作用³¹⁾ を持ち, 完成された PD モデル動物においてゾニサミドの経口投与で黒質 TH 陽性細胞の増加³²⁾ を認めており, 神経保護薬としても期待されている。

おわりに

PD 治療薬は明確な効果があるものばかりであるので, 新たな作用機序の薬が出てくるたびに少しずつ治療に対する考え方は変わっているが, いつの時代も L-dopa が治療の王道であることは変わらない。個々の患者にとって過不足なく必要なドーパミン刺激を与えられるよう, 薬剤の特徴と個々の患者の状態を正確に把握することが重要である。動物モデルでは神経保護作用があると思われる薬剤が出てきており, 今後, PD における神経保護薬の評価システムを確立することが必要である。

謝辞

ゾニサミドについては, 治験にご参加いただいた患者さん, 主治医の先生方, その他多くの方々のご協力で, 2009 年 1 月によりやく抗 PD 薬として認可されることができました。

皆様のご協力にこの場をお借りして感謝いたします。

文 献

- 1) Fahn S: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 71 (Suppl): 1-15, 2006
- 2) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, 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
- 3) Parkinson Study Group: Pramipexole vs Levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 284: 1931-1938, 2000
- 4) Parkinson Study Group: Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 287: 1653-1661, 2000
- 5) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, et al: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa. The REAL-PET study. *Ann Neurol* 54: 93-101, 2003
- 6) Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, et al: The long acting dopamine agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 18: 733-746, 2004
- 7) Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, et al: Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 21: 343-353, 2006
- 8) Parkinson Study Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 61: 1044-1053, 2004
- 9) Parkinson Study Group: Levodopa and progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351: 2498-2508, 2004
- 10) Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, et al: Fourteen year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 71: 474-480, 2008
- 11) Miyazaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE: Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 58: 11-17, 2002
- 12) Sato K, Hatano T, Yamashiro K, Kagohashi M, Nishioka K, et al: Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord* 21: 1384-1395, 2006
- 13) Parkinson Study Group: A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 61: 561-566, 2004
- 14) Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, et al: Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 Dec 11 [Epub ahead of print]
- 15) Shapira AH: Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 15 (Suppl 1): 5-13, 2008
- 16) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, et al: Dopamine agonist therapy in early Parkinson's

- disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16 (2): CD006564, Review.
- 17) Camp GV, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyltermans L, et al: Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 363: 1179-1183, 2004
 - 18) Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T: Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 67: 1225-1229, 2006
 - 19) Yamashiro K, Komine-Kobayashi M, Hatano T, Urabe T, Mochizuki H, et al: The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23: 935-941, 2008
 - 20) Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ: Nighttime sleep problem and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23: 35-41, 2008
 - 21) Avorn J, Schneeweiss S, Sudarsky LR, Benner J, Kiyota Y, et al: Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch Neurol* 62: 1242-1248, 2005
 - 22) Fearnley JM, Lees AJ: Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114: 2283-2301, 1991
 - 23) Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I: Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res* 41: 397-399, 2001
 - 24) Okada M, Kaneko S, Hirano T, Mizuno K, Kondo T, et al: Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilep Res* 22: 193-205, 1995
 - 25) Murata M: Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 10: 687-693, 2004
 - 26) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I: The Japan Zonisamide on PD Study Group: Zonisamide improves motor function in Parkinson's disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* 68: 45-50, 2007
 - 27) 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
 - 28) Miwa H, Hama K, Kajimoto Y, Kondo T: Effects of zonisamide on experimental tremors in rats. *Parkinsonism Relat Disord* 14: 33-36, 2008
 - 29) Miwa H, Kubo T, Suzuki A, Kondo T: Effects of zonisamide on c-Fos expression under conditions of tacrine-induced tremulous jaw movements in rats: A potential mechanism underlying its antiparkinsonian tremor effects. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 30-35, 2009 [Epub ahead of print]
 - 30) Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Miyoshi K, et al: Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone formation. *Neurosci Res* 60: 106-113, 2008
 - 31) 服部信孝: Zonisamideの持つ神経保護作用についての基礎的研究. 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究」平成19年度報告書, 2008, p13
 - 32) 浅沼幹人: ゾニサミドのドーパミン神経保護効果ならびに脳内グルタミン酸増加作用の発現機序. 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究」平成19年度報告書, 2008, pp7-12

医学書院発行雑誌のバックナンバーについて

2007年1月以降発行の雑誌は、医学書院販売部にてお取り扱いしております。ご注文、在庫のご照会などは；
 TEL：03-3817-5657 FAX：03-3815-7804
 E-mail：sd@igaku-shoin.co.jp URL：http://www.igaku-shoin.co.jp/

それ以前の雑誌は、(株)東亜ブックがお取り扱いしております。ご注文、在庫のご照会などは；
 (株)東亜ブック 〒171-0014 東京都豊島区池袋4-13-4
 TEL：03-3985-4701 FAX：03-3985-4703
 E-mail：st@toabook.com URL：http://www.toabook.com/#sagasu

医学書院販売部

脊髄小脳変性症
薬物療法

村田 美穂

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 27 No. 1 2009年1月1日発行

中外医学社

薬物療法

村田 美穂

はじめに

脊髄小脳変性症(SCD)は多数の疾患を含むが、いずれも小脳失調を中心に、疾患により錐体路症状、錐体外路症状、後索路障害、末梢神経障害、眼科・耳鼻科的障害が組み合わさっている。小脳単独の症状であれば、通常比較的進行は緩徐で、生命予後も良好である。また、一般に遺伝性SCDは孤発性に比べて、進行が緩徐なことが多い。遺伝性SCDはわが国では欧米とは異なり、優性遺伝性が多く、そのほとんどが原因遺伝子内にCAGリピートの異常伸長をもついわゆる triplet repeat 病である。SCA 3(MJD)、DRPLAに代表されるこれらの疾患に対する治療戦略は、その発症メカニズムの類似性から、一つの疾患で有効なものが確立すれば他の triplet repeat 病にも応用が可能と考えられ、現在、研究は日々進行している。これについては次の遺伝子治療の章を参照されたい。

残念ながら現時点ではどのSCDについても完治するあるいは進行を止める薬剤はなく、「治らない」との説明で医療からドロップアウトしてしまう患者や、医師もあきらめてしまいドロップアウトさせている症例も少なからず存在するようである。しかし、それぞれの疾患のそれぞれの病期に合わせた対症療法を行うことで、ADLの改善やQOLの向上が期待できる。症状に著変がない症例であっても、最低1年に1回あるいは半年に1回程度は評価し、今その患者に必要な医療(生活指導やリハビリテーション、社会的サポートも含め)は何かを考えるべきである。

ここでは、まず小脳失調について酒石酸プロチレリンとタルチレリン、抗てんかん薬のラモトリジン、ギャバペンチン、およびイデベノンの効果について述べ、さらに、最も患者数の多い多系統萎縮症(MSA)の薬物治療について小脳失調以外の症状への対処も含めて述べる。

小脳失調の薬物治療

1. 酒石酸プロチレリン(ヒルトニン®)とタルチレリン水和物(セレジスト®)

酒石酸プロチレリンは遺伝性運動失調マウスである
むらた みほ 国立精神・神経センター病院/神経内科第2病棟部長

Rolling Mouse Nagoya で小脳症状を改善することが明らかになり、1983年にわが国で唯一の小脳失調に対する薬剤として認可された¹⁾。この薬剤は極めて半減期の短い薬剤で、2 mg 静注で血中半減期は4.5分、筋注でも血中半減期は19.6分であり、しかも注射薬であることから、長期治療においては大変使いにくいことが問題であった。

これらを解決するために経口投与のTRHアナログであるタルチレリン水和物(セレジスト®)が開発された²⁾。タルチレリン水和物は酒石酸プロチレリンに比べ、作用活性は約100倍、作用時間は約8倍長く、TRH放出作用は1/10~1/5とされている。作用機序は十分に明らかにはされていないが、Rolling Mouse Nagoya に対する効果のほか、海馬におけるアセチルコリン遊離作用、側坐核、線条体におけるドパミン遊離作用、セロトニン代謝促進作用、前頭皮質、視床下部のノルアドレナリン代謝促進作用、神経栄養因子的作用などが関与していると考えられている。

タルチレリン水和物のプラセボ対照、二重盲検試験では28週後の全般改善度、運動失調症候概括改善度はいずれも偽薬群より有意に改善していたが、1年後までの累積悪化率曲線では偽薬群と有意差はつかなかった。一方、約3000例の市販後調査の結果では副作用発現率は8.7%で、主なものは、①臨床検査値異常(血中TSH高値、血中プロラクチン高値、血圧上昇など)、②消化管症状(悪心、胃不快感、下痢など)、③神経系障害(浮動性めまい、頭痛など)などであった。

2. ギャバペンチン、ラモトリジン

小脳皮質ではGABAが主な神経伝達物質であり、このGABA系の機能亢進が小脳失調の改善につながることを期待されている。Gazullaらは平均年齢72歳、罹患期間約5年の10人の皮質性小脳萎縮症患者(優性遺伝性3例、孤発性7例)にGABA新生を促進するギャバペンチンを400 mg/日から漸増し900~1600 mg/日4週間投与し、有意な小脳失調の改善を認めたとしている³⁾。彼らはその後ギャバペンチンがP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル(VDCC)の不活性化を遅くすることと、家族性皮質性小脳萎縮症SCA6の原因遺伝子がカルシウムチャンネル

$\alpha 1 A$ サブユニット (CACNA1A) であることに注目し、ギャバペンチンが VDCC を介して効果を示すという仮説を示している。

カルシウムチャンネルとともにナトリウムチャンネルに作用するラモトリジンはわが国でも近く承認される見込みであるが、Liu らにより Machado-Joseph 病 (MJD) の失調性歩行を改善することが報告されている⁴⁾。17~28 歳、罹患期間 2~3 年の MJD 患者を対象にラモトリジン 50 mg/日 (1 日 2 回投与) を 7 週間投与し、歩行バランスの改善を得た。MJD 患者由来のリンパ球をラモトリジン存在下で培養し、ataxin-3 抗体を用いて western blot で解析すると、ラモトリジンの濃度依存性に異常 ataxin-3 蛋白質量が減少したとしている。ただし、患者ではラモトリジン投与中は改善したが、投与中止後症状は元にもどったという。

なお、MJD については、これまでに ST 合剤 (脳内ビオプテリン増加)、タンドスピロン (特異的セロトニン再取り込み阻害薬) が失調症状を改善するという報告があるが、否定的な報告もあり、その効果は確立していない。

3. Friedreich 失調症に対するイデベノンの効果

1980 年代にわが国で開発され、脳梗塞、脳出血による後遺症 (意欲・自発性の低下、抑うつ気分等の情緒障害) に対して汎用されたが 1998 年の再評価により明らかな効果は見出せないとして製造中止になったイデベノン (アバン®) は強力な抗酸化薬の CoQ 10 類似の薬剤であるが、これが最近注目されている。Friedreich 失調症はわが国では報告例がないが、欧米では最も多い遺伝性失調症で、ミトコンドリア蛋白である frataxin の異常による疾患である。イデベノン 5 mg/kg で心肥大が改善することがすでに報告され⁵⁾、今回薬量を 5 mg/kg, 15 mg/kg, 45 mg/kg, 偽薬の 4 群として、神経症状についての効果を判定するために 6ヵ月間のランダム化二重盲検試験が行われた。稀少疾患であるために総数 47 名の小規模なもので、全体としては改善度に有意差は出なかったが、15 mg/kg, 45 mg/kg 群では改善の傾向があり、とくに車いすレベルを除いた 33 名 (各群 6~10 名) では ICARS の有意な改善を認め、ICARS, FARS, ADL スコアとも容量依存性の改善傾向を認めた⁶⁾。これらの結果をもとに欧米では Friedreich 失調症に対する薬剤として承認申請がなされている。

イデベノンは Duchenne 型筋ジストロフィーのモデル動物である mdx マウスで心機能および耐久運動能力の改善が報告され、現在ベルギーを中心に第 2 相臨床試験が進行している。

MSA は小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、自律神経症状を様々な程度で呈する。主体となる症状は疾患の進行とともに異なってくる場合もあり、その時点での問題点に対して適切な治療を選択していく必要がある。錐体外路症状 (パーキンソニズム) が非常に強くなると小脳症状はマスクされやすい。逆に抗パーキンソン病薬でパーキンソニズムを改善するとかえってふらつき感が強くなることもある。

1. 小脳症状

現時点で小脳症状を主体とする場合 (MSA-C) では第一選択薬は上記のタルチレリン水和物である。

2. パーキンソニズム

MSA には L-dopa は効かないと誤解されていることがあるが、これはパーキンソン病ほど劇的には効かないということで、効果は一時的である場合もあるが、MSA 患者の 33.3~69%^{7,8)} に L-dopa が中等度以上の効果を示したと報告されている。MRI で明らかな被殻の萎縮を認めている進行期の寝たきりの状態であっても、L-dopa 投与により無動が改善し、着替えやおむつ交換などの介助が楽になる場合も少なくない。パーキンソン病で問題となる wearing-off 現象や不随意運動は MSA でも認めることはあるが、頻度は低く出現しても通常軽度である。自律神経障害が高度の場合は起立性低血圧などに注意が必要であるが、副作用に注意しながらより積極的に L-dopa 合剤を 600~900 mg/日程度は投与してみるべきである。

なお、ドパミン受容体刺激薬の MSA に対する効果についてはいくつか小規模の臨床研究はあるが、L-dopa の効果をしのぐものはない。ただし、L-dopa に反応する患者の 22% にアゴニストを加えることでより改善するという報告もある⁹⁾。

上述のように固縮が強いと小脳症状はマスクされるため、L-dopa により固縮が改善すると測定障害 (dysmetria) や運動分解 (decomposition) が悪化し、本人のふらつき感や手の使いにくさが悪化したように見えることがある。この場合は L-dopa を減量する。小脳症状とパーキンソニズムの程度のバランスは病期によって変化するので、経過を見ながら症状にあわせて L-dopa を調節する必要がある。

3. 自律神経症状

自律神経症状としては起立性低血圧と排尿障害が最大の問題である。起立性低血圧はまず存在に気づくことが重要である。患者がふらつき感を訴える場合に起立性低血圧が

関与していないかを Schellong test などでチェックする。またこのとき、臥位高血圧の有無についてもチェックする。起立性低血圧の治療はまず、水分と塩分の摂取を促し、さらに弾性ストッキングの使用や夜間ベッドの頭部を少しあげる (head up tilt) ことを勧める。これらで不十分な場合には、ドロキシドパ(ドプス®; 300~900 mg/日)、ミドドリン(メトリジン®; 4~8 mg/日)、フルドロコルチゾン(フロリネフ®; 0.02~0.1 mg/日)などを用いる。このうち、ミドドリンは唯一二重盲検試験で起立性低血圧での有効性が確認されている。なお、ミドドリンの活性代謝物の半減期は2.4時間と比較的短いため、臥位高血圧のある場合でも夕食後の投与を避けることにより比較的安全に使用できる。

食事性低血圧もしばしば認める。起立性低血圧の場合は起立後数分以内に出現するが、食事性の場合は食直後から30分、時に1時間後まで出現することがありうるので注意が必要である。起立性、食事性とも、高齢者、高温、入浴後、アルコール摂取後におこりやすいので、患者への教育も重要である。食事性低血圧の治療は起立性低血圧の場合と同様であるが、食前のカフェイン摂取、6回食など炭水化物の摂取を分割することなども勧められる。ソマトスタチンアナログのオクトレオチド(サンドスタチン®)¹⁰⁾は夜間高血圧を悪化させずに血管拡張性消化管ペプチドの放出を抑制することから、食事性低血圧に有用とされている。

排尿障害はMSAの大きな問題である。無抑制性膀胱、排尿括約筋強調不全による蓄尿障害と無緊張性膀胱による排尿障害に分けられる。前者は抗コリン作用をもつ、塩酸

オキシブチニン(ボラキス®)、塩酸プロピペリン(バップフォー®)が用いられる。コハク酸ソリフェナジン(ベシケア®)や酒石酸トルテロジン(デトルストール®)、イミダフェナシン(ウリトス®, ステープラ®)なども経験的には有用であるが、MSAでの効果についての報告はまだない。排尿障害については、 α 遮断薬のプラゾシン(ミニプレス®)が有用であるが、起立性低血圧をおこしやすいので注意が必要である。コリン類似薬である塩酸ベタネコール(ベサコリン®)や抗コリンエステラーゼ阻害薬である臭化ジスチグミン(ウブレチド®)などが使われている。しかし、この残尿は次第に増加し、尿閉となることも少なくない。この場合は残尿量に合わせて1日1~4回程度の間欠的導尿の指導をするべきである。

4. 不随意運動

粗大な振戦、ミオクローヌス、ジストニアなどの不随意運動は家族性、孤発型を問わず、脊髄小脳変性症ではしばしば認められる症状である。比較的軽度のものであれば放置でも良いが、これらにより生活の障害になる場合には治療を考慮する。振戦、ミオクローヌスについてはクロナゼパム(リボトリール®)が第一選択で、ゾニサミド(エクセグラン®)なども試してみる価値はある。非常に粗大で生活の大きな障害になる場合は視床破壊術や視床刺激術を考慮する。

ジストニアについては、クロナゼパム、ジアゼパムを試し、効果がない場合は、A型ボツリヌス毒素の局所注入、場合によっては淡蒼球破壊術、淡蒼球刺激術などを考慮する。

文 献

- 1) Sobue I, Takayanagi T, Nakanishi T, et al. Controlled trial of thyrotropin releasing hormone tartrate in ataxia of spinocerebellar degenerations. *J Neurol Sci.* 1983; 61: 235-48.
- 2) 金澤一郎, 里吉栄二郎, 平山恵造, 他. Taltirelin hydrate(TA-0910)の脊髄小脳変性症に対する臨床評価—プラセボを対照とした臨床第3相二重盲検比較試験. *臨床医薬.* 1997; 13: 4169-224.
- 3) Gazulla J, Errea JM, Benavente I, et al. Treatment of ataxia in cortical cerebellar atrophy with the GABAergic drug gabapentin. A preliminary study. *Eur Neurol.* 2004; 52: 7-11.
- 4) Liu CS, Hsu HM, Cheng WL, et al. Clinical and molecular events in patients with Machado-Joseph disease under lamotrigine therapy. *Acta Neurol Scand.* 2005; 111: 385-90.
- 5) Mariotti C, Solari A, Torta D, et al. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003; 60: 1676-9.
- 6) Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, et al. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 878-86.
- 7) Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A, et al. Levodopa efficacy and pathological basis of Parkinson syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 1990; 13: 553-8.
- 8) Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, et al. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1995; 52: 294-8.
- 9) Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain.* 1994; 117(pt 4): 835-45.
- 10) Jansen RW, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 286-95.

Frontiers in Parkinson Disease

第2巻第2号（2009年4月号）別刷

 **メディカルレビュー社**

大阪本社：〒541-0045 大阪府中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル TEL 06-6223-1468
東京本社：〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル TEL 03-3835-3041

パーキンソン病診断のコツとPitfall

パーキンソン病とパーキンソニズムをきたす疾患の鑑別のポイント

パーキンソン病の四大徴候

村田 美穂

Miho Murata

国立精神・神経センター病院神経内科 部長

はじめに

典型的なパーキンソン病の患者さんは外来診察室に入って来たときに診断がついてしまうこともよく経験されるが、実際にはパーキンソン病は奥深く、診断に苦慮することも少なくない。パーキンソン病の四大徴候も、典型的なものは問題ないが、例えば、固縮と gegen halten は区別が難しいことも少なくない。そもそも筋力低下はないのに動きが悪いというところからスタートしているはずであるが、下肢筋力低下で pull test で立ち止まれなくても姿勢調節障害と記載されてしまうことがある。

私が症候学について述べるとは全くおこがましいのではあるが、回診時のレジデントとの対話などのなかで難しいと思うことも少なくないので、まさに Pitfall として（自分が落ちそうであるが）書かせていただきたい。

振 戦

パーキンソン病の振戦は典型的には静止時の4～5 Hz程度の丸薬丸め運動(pill-rolling tremor)である。病歴をとるときに膝の上の手指が震えていたり、指鼻試験のときに動かしている方の手の振戦は消失し、対側の膝の上の手指が震えることに気付く。静止時振戦はドパミンニューロンの障害の時にのみ出現するとされているが、逆は真ではなく、パーキンソン病では静止時振戦のみならずあらゆるタイプの振戦が出現し得る。したがって、運動時の粗大な振戦のみで静止時の振戦は目立たなくてもパーキンソン病でないとはいえない。このような運動時の粗大な振戦は抗パーキンソン病薬では効果が得られにくく、本態性振戦のようにβブロッカーやクロナゼパム、ゾニサミドなどの方が効果を得られやすい。

頸部の振戦は本態性振戦でもパーキンソン病でも認められるが、本態性振戦ではいやいや（横方向の）振戦が、パーキンソン病ではよしよし（縦方向）振戦が多いとされているが、これにも例外がある。パーキンソン病では頸部振戦の場合に頤の振戦を伴うことが多く、本態性振戦では頤の振戦を伴うことはほとんどないと筆者は思っている。

ところで、パーキンソン病の患者さんから振戦はみえないが体の芯が震えていると言われることがある。筆者

は恥ずかしながら、これは患者さんの気のせいに違いないと思っていた。しかし、10年近く前になるが楢林クリニックで振戦に対して視床破壊術を行う際に脳波と表面筋電図を同時に記録していると、表面からみえる振戦は消失しているのに、脳波上振戦に対応する発火を認める時があり、体の芯が震えているという患者さんの訴えは正しいということを理解した。

固縮

筋トーンの異常は関節を他動的に動かしてその抵抗をみる。しかし、この抵抗には筋トーンのほかに関節自体の抵抗もあり、関節拘縮があると固縮のように伸展性の低下として感じられるので注意が必要である。筋トーンの亢進には痙縮と固縮がある。屈曲時と伸展時に抵抗に大きな差を認める（たとえば肘関節は伸展時に、膝関節は屈曲時に抵抗が強い）のが痙縮で、伸展屈曲ともに抵抗を感じるのが固縮である。固縮は様な抵抗を感じる鉛管状固縮 (lead-pipe rigidity) とがくがくと断続的な抵抗の歯車様固縮 (cog-wheel rigidity) があり、後者はパーキンソン病に特徴的であるが、下肢ではパーキンソン病でも鉛管状固縮であることが多い。

上肢の固縮は対側肢の自動運動により増強するので、症状がごく軽い場合には、対側肢の上下運動などの増強法により評価する。振戦のみと思われたごく初期の患者さんでも、振戦のある側には増強法により明らかな固縮を認め、反対側は増強しても固縮が出現しないことからパーキンソン病 Hoehn & Yahr 分類 I の診断がつくことがある。

固縮は力が完全に抜けないと評価は困難であり、座位で力が抜けない場合は仰臥位にしてもう一度調べる必要がある。力が抜けないという点では gegen halten が問題になる。Gegen halten とは患者さんが検査を意識すると抵抗が著しく強くなってしまうもので、患者さんの注意

が他に向けられていると抵抗は消失する。認知症の患者さんなどでみられやすい。検査中「楽にして」などといってしまうと余計に力が入って強い固縮があるように感じられてしまうものである。Gegen halten は、急速に動かすと抵抗が増加しゆっくり動かすと比較的抵抗が少なくなること、また関節運動を繰り返し行くと抵抗の程度が回によって異なることで気付かれる。固縮の場合は繰り返し行っても運動の速度を変えても抵抗の程度が変化することはない。

固縮は四大徴候のうち最も L-DOPA の効果の高い徴候である。薬物治療開始時に中等度以上あった固縮が治療中に完全に消失してしまい、すくみ足や姿勢調節障害のみが残ることも経験される。

無動

無動には運動の減少と運動の遅さの両方が含まれる。問診をしながら、表情や姿勢がほとんど変わらないこと、話をするときにジェスチャーなどがほとんど入らないことなどによって気付かされる。歩行時の小歩、腕振りの減少、手の回内回外運動の小ささなどもこれに相当する。運動の遅さは行動全体の遅さのほか、上着を脱ぐことや、ファイルからカードを出すといった、本人が何気なく行う動作で、しかも多くの関節運動を伴う動きで評価しやすい。

1. 歩行障害

歩行障害は無動のみの症状ではないがここで取り上げる。パーキンソン病の歩行は、前傾姿勢でやや膝を屈曲し、両足の幅を広げずに小さな歩幅で歩く。上肢は肘をやや屈曲した姿勢で腕振りは少なく、手に振戦やジスキネジアを認めることもある。片側の症状の場合は患側下肢をひきずり、ときに片麻痺のようにみえることがある。また、両側の錐体路障害がある時にも歩行がゆっくりで

小歩となり、不安定なために pull test で異常となり、パーキンソニズムと間違われることがある。

下肢にジストニアがある場合も片麻痺歩行様にみえることがある。若年性のパーキンソニズムでは下肢のジストニアが初発症状であることも少なくないので、注意する必要がある。下肢のジストニアでは後ろ向き歩行により、異常姿勢が著明に改善、消失することが多いので鑑別に有用である。

パーキンソン歩行とよく似た歩行に多発性脳梗塞や正常圧水頭症で認める小歩症がある。この場合は片足での立位保持が困難であるため、遊脚期が作れず結果的に両足が地面についたまま、ずりずりと小歩で歩くことになる。パーキンソン病との最も大きな違いは足幅で、こちらは足を広げて (wide-based) 歩行するが、パーキンソン病では足幅を広げるよう促しても困難である。パーキンソン病と思っても wide-based のすり足歩行を認める場合には多発性脳梗塞、白質病変、正常圧水頭症の関与を疑うべきである。

同様に股関節や膝関節の障害、近位筋力低下などで、片足立ちができない場合は遊脚期が作れずすり足歩行となる。

2. すくみ足歩行

すくみ足は足が床に張り付いたように動かなくなったり、足が大きく出ず小さく足踏みするだけで次第に止まってしまったりする現象で、歩き始めや方向転換時、狭いところを歩くとときなどに出現しやすい。パーキンソン病で認めるすくみ足は L-ドーパ不応性の症状として有名であるが、実際には L-ドーパ反応性のすくみ足と不応性のすくみ足がある。症候学的に分類することはできないが、少なくとも臨床的には、L-ドーパ増量などドパミン刺激を増加させることで改善するかもしれないと思って試してみるべきである。

前頭葉病変ではパーキンソン病でみられるすくみ足のように一歩目が出にくいことがあり、歩行も小歩となる。この場合、筋トーンの異常がないことが鑑別になるが、gegen halten があるとわかりにくくなる。トーン異常

の有無を確かめるために速度を変えながら繰り返し関節を動かしてみることが重要である。

歩行の評価は診察室内で、「歩行をみますので歩いてみてください」というと、患者さん本人が意識してかなり上手にできてしまうことが多い。診察室への入・退室時や歩行の評価を終えて、「はい、結構です。おかけください」と伝えてから患者さんが座るまでの歩行など、患者さんが無意識になる時が、小歩、すり足、すくみ足などの本来の姿を評価しやすい。



姿勢調節障害は日常生活の障害度や QOL をみる上でも、パーキンソン病の重症度を判定する上でも重要なポイントである。教科書的には両足を少し広げて立たせ、患者さんの両肩に手を置いて急激に後方に引き (pull test)、患者さんがいったん後方に移動した重心を自分で建て直し、踏み止まることをみる。姿勢調節障害がある場合は、後方に足が出るがトットトットと止まらなくなり、ついには倒れてしまう。高度の場合は足も出ず、棒のように倒れてくる。簡単な検査で評価できる優れた評価法であるが、ここには大きな前提がある。つまり、失調ではなく、立位を安定に保て、通常の重心移動なら支えられる筋力があるということである。例えば、高齢のパーキンソン病患者さんではしばしば亀背があり、骨変形による強い前傾姿勢をとっていることがある。このような姿勢で pull test をしても立位を保てるはずがないので、それは通常のパーキンソン病の進行により姿勢調節障害が出現したものとは別物である。膝関節障害や股関節障害がある場合や、下肢帯の筋力低下があり腹部を突き出したような立位姿勢の場合は当然 pull test で支えるのは困難となる。大前提を忘れるととんでもない診断に繋がることもある。

おわりに

小文で神経症候について書こうと思ったそもそものきっかけは、先日、進行性核上性麻痺の診断で当院を受診された患者さんが実は筋緊張性ジストロフィーであったということを経験したからである。病名のみ聞くとなぜそのような診断となるのか首をひねられるであろうが、主訴は転びやすさで、固縮がはっきりせず頸下がりと姿勢調節障害があるというのが診断の根拠であった。頸下がりとはジストニアではなく筋力低下で、姿勢調節障害も実際には下肢帯の筋力低下であったが、pull testで踏み止まれないことは確かであり、ボタンを掛け違えると神経内科の診断は難しいものだと改めて思った。ちなみに

当院は筋緊張性ジストロフィー患者さんが非常に多いため、その手指の細さと顔貌(さほど典型的ではなかったが)から、診察しないうちに筋緊張性ジストロフィーではないかと思っけてしまい、後から確認すると家族歴もあることが判明した。短時間の外来で神経学的所見をとるときにはフルに所見をとるといっても最初に何を考えるかによってバイアスがかかることは否めない。神経所見の意味付けをもう一度確認することと、特徴的な顔貌や姿勢、所作が多い神経疾患では、「眼でみる神経内科」は極めて重要であると改めて思った。

REFERENCES

- 1) 田崎義昭, 斎藤佳雄: ベッドサイドの神経の診かた 第16版. 東京, 南山堂, 2004
- 2) 岩田 誠: 神経症候学を学ぶ人のために. 東京, 医学書院, 1994
- 3) 平沼恵造: 神経症候学 I 改訂第2版. 東京, 文光堂, 2006

日本臨牀 67 卷 増刊号 4 (2009 年 6 月 28 日発行) 別刷

パーキンソン病

—基礎・臨床研究のアップデート—

V. 治 療

薬物療法

新規治療薬—ゾニサミド—

村田美穂