

## V. 治 療

### 薬物療法

## 新規治療薬—ゾニサミド—

Zonisamide—a new drug for Parkinson's disease—

村田美穂

**Key words** : ゾニサミド, ドパミン合成, 神経保護作用, wearing-off現象, 進行期パーキンソン病

### はじめに

ゾニサミド(zonisamide: ZNS)は1980年代に我が国で開発され, 抗てんかん薬として我が国をはじめ, 欧米, アジア諸国を含め広く世界中で安全に使用されている薬剤である。著者は2000年に偶然の臨床経験からゾニサミドが高い抗パーキンソン効果をもつことを発見した。著者らが施行した小規模の臨床研究にもとに, 開発元会社による大規模臨床治験が行われ, ようやく2009年1月に抗パーキンソン病薬として認可された。

本稿ではこの抗パーキンソン効果発見のきっかけと, 治験の結果を中心に本薬剤の臨床効果, および作用機序について述べ, 更に最近研究が進んだ神経保護作用についても触れたい。

### 1. 抗パーキンソン効果の発見<sup>1)</sup>

1999年, 著者の外来に通院中のパーキンソン病(PD)の60歳男性が数回のけいれん発作を起こした。同じ時期にZNSが神経保護作用をもつという報告を知り, PDについても長い目でみれば少しは良いこともあるかもしれないという程度の気持ちでZNS 300mgを投与したところ, てんかん発作の消失とともに, パーキンソンニズムが著明に改善した。それまでは子ども3

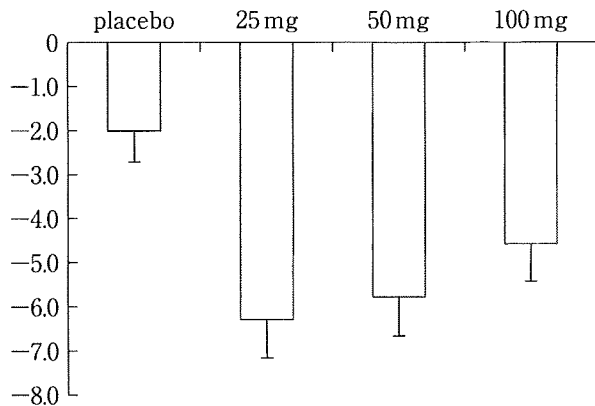
人が3交代で介助していたが, トイレ・入浴などもゆっくりではあるが自立となったという家族の報告であった。

### 2. 臨床効果

第1例目の効果が著明であったので, まず動物実験によりZNSがドパミン合成亢進作用をもつことを確認した。そして半減期の長い薬剤であるのでwearing-off現象が明らかな患者が最も効果を確認しやすいと考え, 進行期PD患者を対象に倫理委員会の承認のもと, 臨床研究を開始した。発端症例を含む10例の進行期PD患者に現在の抗PD薬に加えZNS 50-200mg/日を投与し, 投与前, 12週間後にUnified Parkinson's Disease Rating Score(UPDRS), 'off'時のHoehn-Yahr重症度(H-Y重症度)および患者日誌による1日の'off'時間を評価するオープン研究とした。平均年齢は57歳, 平均罹患期間は9.7年, 7例にwearing-off現象を認め, 'off'時のH-Y重症度の平均は3.8であった。第2例目以降は100mg/日朝1回で開始したが, 4週間後の評価時既に歩行障害, 無動の改善と'off'時間の消失を認めた。更に, 1例は口渇感のため, 自己判断で50mg/日としたが, 'off'時間の消失と'on'時の振戦の改善を認めたため, 50mgのまま継続とした。

Miho Murata: Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry 国立精神・神経センター病院 神経内科

## a. UPDRS III の改善度



## b. 'off' 時間の短縮

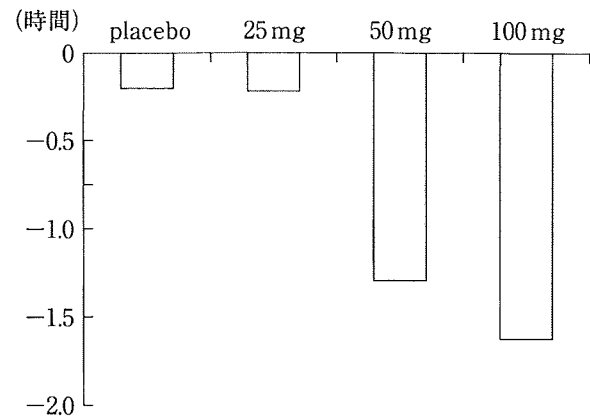


図1 第IIb/III相の結果

12週間後の評価で、'off'時のUPDRS II(ADL)は平均で22.3から12.3に、H-Y重症度は平均で3.8から2.8に、'off'時間も平均5.9時間から1.2時間と著明な改善をみた。

副作用は極めて少なく、軽い口渇程度であった。試験終了後、発端症例を含め9例は2年以上にわたり投与を続けたが、ZNSの効果は持続し、LEDD(Levodopa equivalent daily dose; 抗PD薬の効果をlevodopaに換算した値)も4例で減少した。以上より、ZNSは少量で著明な抗PD効果があり、特にwearing-off現象の改善に著効したと結論した<sup>2)</sup>。

## 3. ランダム化二重盲検試験

オープン試験の結果を受けて、製造元会社による大規模臨床試験を始めることができた。最初の試験は探索的にZNS 50 mg, 100 mg, 200 mgと偽薬という計4群で各群約30人の小規模で施行したが、進行期PD患者を対象にL-dopa治療にZNSを加える形で50 mg/日でZNSで有意な効果を得られた<sup>2)</sup>。200 mg群では眠気、幻覚などが偽薬群より有意に多かった。しかし期待の大きさを反映してか、効果は明らかであるが偽薬効果も非常に高かった。そのためこれ以後の試験では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更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うかなり厳しい形式をとることにした。

この結果を受けて、より大規模にZNS 50 mgの有用性を明らかにするために第II相後期/第III相の試験を行った。平均年齢65歳、平均罹患期間8.6年、平均H-Y重症度(on)2.5, (off)3.2の患者326例が対象で、この結果、UPDRS IIIは25, 50 mg群で有意に改善、wearing-offの'off'時間は50, 100 mg群で有意な改善を認めた(図1)<sup>3)</sup>。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。

既に効果は確認できたと考えたが、我が国の規制当局からの勧告で、2007年3-11月まで実質8カ月という短期間で200例弱の参加を得て、第III相試験(25 mg, 50 mg, 偽薬)を行った。このような短期間で有病率100/10万人程度の疾患の試験ができたのは我が国では過去にないことで、先生方のご協力の賜物といえる。平均年齢64.8歳、平均罹患期間7.5年、平均H-Y重症度(on)2.65, (off)3.45で、治療開始時各群63例、12週間の評価で、完了例は偽薬群58例、25 mg群57例、50 mg群51例と、50 mg群で脱落例がやや多かった。この結果、UPDRS IIIは完了例では治療開始前に比較して-3.1, -6.1, -6.1(偽薬, 25 mg, 50 mg)と、25 mg(p=0.038), 50 mg(p=0.049)とも有意に改善していたが、主要評価項目である、最終評価時(脱落例は脱落時の評価)ではそれぞれ、-2.9, -5.9(p=0.029), -5.5(p=0.073)と50 mgではわずかに有意差がでなかった(図2)。試験の評価は主要

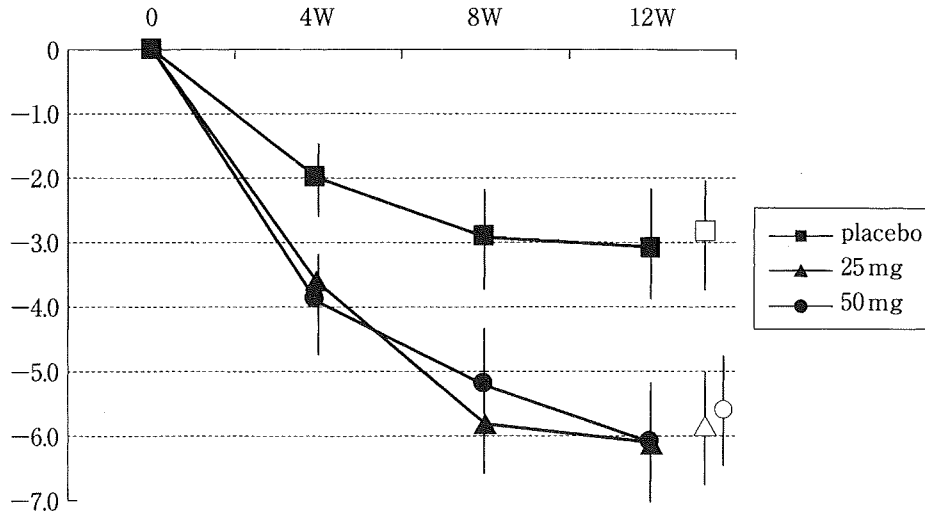


図2 第III相試験のUPDRS IIIの改善度

□, △, ○はそれぞれ, placebo, 25 mg, 50 mg の最終評価時の値.

評価項目のみでなされ, 今回は 25 mg のみが承認となった.

しかし, 最終評価時の UPDRS III が前値より 30% 以上改善した症例を反応例として反応割合をみると, 偽薬, 25 mg, 50 mg 群でそれぞれ, 27.0%, 41.0%, 45.8% と, 50 mg 群において, より高い結果であった. なお, 第III相試験では 'off' 時間の長さの評価を行っていないが, 'off' 時の UPDRS II (ADL) は 25 mg 群で有意に改善していた.

なお, UPDRS II, III, I-IV の合計スコアとも, 投与開始後 4 週よりも 8 週でより改善し, 12 週は 8 週と同程度または良い傾向にあった.

主な有害事象は不眠 4.8%, 傾眠 4.0%, ジスキネジア 4.0%, 無力症 3.2%, 悪心 3.2%, 食欲減退 3.2% で, 傾眠, 無力症, 悪心は 50 mg 群でやや多い傾向を認めたが, ジスキネジアは偽薬群と同程度であった.

#### 4. 長期効果

治験における 1 年間の長期効果評価では, 平均罹患期間 8.7 年の患者でも 1 年以上改善が維持され, しかも 40 週以降, より改善する傾向にあった. また, 著者が最長 9 年まで経過観察しえた症例のいずれも, 安全に長期に効果を維持できている.

#### 5. 抗パーキンソン病薬としての作用機序

ZNS の抗てんかん薬としての作用機序は, Na チャネルおよび T 型 Ca チャネルの阻害作用が主体で GABA 系への直接作用はないとされている<sup>4)</sup>. 岡田らは抗てんかん薬としての研究の中で ZNS がラット線条体ドパミン含量を増加させることを報告していた<sup>5)</sup>. 著者らがラットに ZNS を 25, 50, 100 mg/day を経口投与し線条体ドパミン含量を測定したところ, 確かにドパミン量の有意な上昇を認めた<sup>6)</sup>. この投与量は実際に抗てんかん薬として用いられるヒト脳内 ZNS 濃度と同等の濃度を得られる量である.

ZNS が線条体内ドパミン含量を増加させる機序を明らかにするために, 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 タンパク量を測定し, これらの増加を確認し, 更に real time PCR 法を用いて TH mRNA 量を測定して, ZNS が TH mRNA 増加を介して TH タンパク量を増加させることを明らかにした<sup>6)</sup>.

更に製造元会社の協力を得て, ZNS が中等度の monoamine oxydase B (MAOB) 阻害作用をもつことを明らかにした. 線条体膜分画での MAOB 阻害の IC<sub>50</sub> は 27 μM で, 50 mg 服用の推定脳内濃度が 20 μM 前後であり, セレギリンに比較すると弱いもののある程度の阻害作用

をもつことがわかった。興味深いことに肝細胞ミクロゾーム分画では $IC_{50}$ は $670\mu M$ と高く、ほとんど阻害作用はない。つまり末梢での MAOB 阻害作用は無視できることから、血圧変動などの末梢での副作用の心配なく、中枢で MAOB 阻害効果を得られるといえる。また、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的な親和性はないことを明らかにした<sup>6)</sup>。

その後、2003年度より厚生労働省難治性疾患克服研究事業の共同研究<sup>7,8)</sup>の中で、線条体でのドパミン量は、細胞内のみならず、細胞外液中でも増加することをマイクロダイアリシス法により確認した(愛媛大学 野元正弘教授ら)。現時点では ZNS は黒質被殻を作用点として、ドパミン合成亢進作用、中等度の MAOB 阻害作用をもち、ドパミン取り込み阻害作用もあると考えられる。更に ZNS は静止時振戦のみならず、姿勢に伴う粗大な振戦(本態性振戦も含めて)にも効果を認めるが、この抗振戦作用にはドパミン系を介さない作用機序があることが明らかになり、ZNS の抗 PD 作用発現にドパミン系以外の系の関与が初めて明らかになった(和歌山県立医科大学 近藤智善教授ら)。また、サルモデルで ZNS が PD で認める淡蒼球、視床下核の異常発火パターンの正常化作用をもつことが見いだされた(生理学研究所 南部 篤教授ら)。著者らによるマイクロアレイによる検討では、グルタミントランスポーターへの作用が明らかになると同時に、ZNS の RNA レベルでの作用は比較的少なく、むしろタンパクリン酸化など転写後の修飾にかかわっている部分が多いことが明らかになってきた。

## 6. 神経保護作用

更に最初に ZNS を PD 患者に投与するきっかけとなった神経保護作用について、班研究の中で多くの新たな知見が得られた。すなわち ZNS は脳内グルタチオン増加作用とドパミン自動

酸化系でのキノン体の速やかかつ強力な除去作用をもつことが明らかになった。これまで L-dopa が毒と思われた最大の原因はこの自動酸化におけるキノン体合成であり、ZNS が速やかにこれらを消去するということは ZNS を併用することにより L-dopa を PD 初期から安心して使えることを示唆する。しかも、ZNS はグリアを介してグルタチオン増加作用を呈しており、この研究により新たな神経保護薬の作用点が明らかになった。6OHDA によるモデルマウスにおいては 6OHDA 投与 3 週間後の ZNS 投与でも黒質ドパミン神経の脱落は有意に減少しており、既に発症している患者での効果も期待できる結果を得た(岡山大学 浅沼幹人准教授ら)<sup>7-9)</sup>。

培養細胞系では ZNS は高濃度ドパミンおよび MPP<sup>+</sup> に対して保護効果をもつ。ZNS は antiapoptotic pathway の PTEN (phosphatase and tensin homolog), akt1, FOXO3A (fork head transcription factor) のリン酸化が増加し、更に MnSOD タンパクを著明に増加させ<sup>7,8)</sup>、神経保護作用を呈する。しかもこれらはドパミン系特異的な作用ではないため、PD 以外の神経変性疾患にも神経保護薬として効果を示すことが期待できる(順天堂大学 服部信孝教授ら)。

ZNS の神経保護作用について有力な基礎データが得られてきており、臨床的にも進行例での長期効果が得られていることから、臨床的な神経保護効果も期待できると思われる。

## おわりに

ZNS が抗 PD 作用をもつことを発見したのは全くの偶然であった。単なる適応拡大ですぐにも認可されるものと思っていたが、抗 PD 薬としての承認までに 9 年の月日が流れ、多くの皆様のご協力でようやく承認にこぎつけたところである。今回の ZNS の抗 PD 薬としての承認は 25mg のみで進行例のみを対象としているが、今後、増量効果の確認や初期例への効果の確認を進めたいと考えている。

## ■ 文 献

- 1) 村田美穂：薬物治療：我が国初の新規治療薬の開発に向けて—新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの開発—。最新医学 62(7)：40-45, 2007.
- 2) Murata M, et al: Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res* 41: 397-399, 2001.
- 3) Murata M, et al: Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* 68: 45-50, 2007.
- 4) Seino M, Ito T: Zonisamide. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (ed by Engel J Jr, Pedly TA), p 1619-1626, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
- 5) Okada M, et al: Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilepsy Res* 22: 193-205, 1995.
- 6) Murata M: Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 10: 687-693, 2004.
- 7) 村田美穂：日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究班，平成15-17年度総合研究報告書，2006年3月。
- 8) 村田美穂：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班，平成19年度総括・分担研究報告書，2008年3月。
- 9) Asanuma M, et al: Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone formation. *Neurosci Res* 60: 106-113, 2008.

## 29

## 進行性核上性麻痺

村田 美穂

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) は1964年 Steelらにより、垂直性眼球運動障害、仮性球麻痺、構音障害、頸部ジストニー、認知症を主症状とする独立疾患として報告された<sup>1,2)</sup>。

眼球運動障害は垂直性の障害が主体で、眼球頭位反射 (人形の目現象) は保たれる核上性障害であるが、進行とともに、水平方向運動や眼球頭位反射自体も障害される。パーキンソン症候群の1つであるが、一般に症状は対称性で、四肢末梢より体幹部や頸部に強い無動・固縮を認め、安静時振戦はまれである。

50～70歳代に発症し、やや男性に多い。有病率は10万人に5～6人でパーキンソン病の5%程度である。

病理学的には淡蒼球、視床下核、赤核、黒質、青斑核、上丘、中脳被蓋の神経細胞脱落とグリオシスを認める。これらの部位では異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞 (神経原線維変化)、アストロサイト (tufted astrocyte)、オリゴデンドロサイト (coiled body) に蓄積し、タウオパチーの1つに位置づけられている。なお、タウ蛋白はC端側に繰り返す微小管結合領域があるが、3回繰り返し領域を持つものを3リピートタウ、4回を4リピートタウと呼んでいる。PSPは大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD) とともに4リピートタウを持つ。

最近、PSPの臨床症状として3つのタイプが提唱されている。第1は上述の Richardsonらにより報告された典型例である。第2は PSP-parkinsonism (PSP-P) と呼ばれるタイプで、初期には易転倒性、眼球運動障害、認知症を伴わず、よりパーキンソン病に近く、非対称性の症状や安静時振戦を伴うこともあり、レボドパの効果を確認することが特徴である。病理学的には PSP-tau 病変は典型例に比較すると軽度で分布も限定的で

ある。第3は純粹無動症 (pure akinesia with gait freezing : PAGF) と呼ばれるタイプである。固縮、振戦などはなく、姿勢調節障害、歩行障害、小声などで発症し、すくみ現象が主体で、レボドパの効果はなく、最初の5年程度は眼球運動障害や認知症を認めない。このタイプはわが国から発信され、最近になって欧米でも存在が認められてきたものである。欧米では平均罹患期間は典型例が6年、PSP-PおよびPAGFは10年程度と報告されている。

PSPとCBDは典型的には鑑別は容易であるが、核上性眼球運動障害がCBDにも認められ、一方、PSPでCBD様の著明な症状の左右差や失行などを認めることもあり、病理検索により臨床診断が覆されることもまれでない。この2つの疾患の疾患単位の考え方が注目されている<sup>3)</sup>。

## A 診断と検査

診断は特徴的な臨床症状、経過がもっとも重要である。もっともよく用いられている NINDS-SPSPの臨床診断基準では、必須項目として、①発症が40歳以上、②緩徐進行性、③発症1年以内の垂直性眼球運動障害、易転倒性がある。支持項目として、①左右対称性で近位部優位の無動、筋強剛、②頸部後屈、③レボドパの効果乏しい、④早期からの構音障害、嚥下障害、⑤早期からの認知機能低下である。パーキンソン病では発症2年以内に姿勢調節障害が主体となることはないで、病初期から姿勢調節障害、易転倒性が目立つことは鑑別にきわめて有用である。しかし、前述のように非典型例もあり、鑑別がむずかしいことも少なくない。

MRI上、中脳被害の萎縮、脳幹部萎縮、第3脳室の拡大を認める。PSPの小脳病変は当初より報

告されているが、最近になって剖検脳にて上小脳脚の幅がPSPの進行とともに縮小していることが報告され<sup>4)</sup>、上小脳脚の萎縮が診断に有用であることが注目されている。とくに、MRI上、(橋の面積/中脳的面積)と(中小脳脚幅/上小脳脚幅)の積がPSPとパーキンソン病、多系統萎縮症との鑑別に有用と報告されている<sup>5)</sup>。

## B 治療の一般方針

薬物療法としてはレボドパ合剤300～600mg/日、アマタジン150～300mg/日、ドロキシドパ300～900mg/日などの抗パーキンソン病薬や抗うつ薬などが用いられるが、効果は不十分である。前述のようにレボドパは初期には明らかな効果を示すことがあるので投与してみるべきである。すくみ現象や易転倒性、嚥下障害、構音障害については、以下に述べるような生活指導やリハビリテーションが重要となる。

## C 患者指導のポイント

PSPはパーキンソン病関連疾患として厚生労働省特定疾患に認定されている。診断後ただちに患者に特定疾患の制度について説明し、適切なサービスを受けられるようにする。転倒は方向転換時など姿勢を変換し、次の動作に移動するとき起こりやすいため、立ち上がったら一息ついて体勢を立て直してから歩き始めるなど、動作開始時の動きについて指導する。すくみについては外的なキューによりすくみが改善することがあることから、T字型の杖、30cm程度の幅で床にテープで目印をつけるなどを試してみる。また、転倒が多い場合は外傷予防にウレタン入り保護帽などを勧める。

## D リハビリテーションのポイント

歩行訓練により明らかに歩行可能期間は延長するので、リハビリテーションはきわめて重要である。すくみ足に対しては、歩行時に踵から着地す

### Topics

#### PSP臨床評価スケール(PSPRS)

Golbe LI et al : A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain* 130 : 1552-1565, 2007

治療効果を評価するためには適切な評価スケールが必要である。PSPの臨床評価にパーキンソン病で用いられるUPDRS(パーキンソン病評価スケール)が転用されることも多いが、PSPに特異的な評価スケールが必要であることは自明である。Golbeらは1992年にプロトタイプを考案し、改変を経て1997年までに現在のPSPRSを作成した。PSPRSは28項目で、日常活動、行動、球症状、眼球運動、四肢の運動、歩行/頸部ジストニアの6カテゴリー、総点100点からなる。彼らは約10年間に162人の患者をこのPSPRSで経時的に評価し、疾患の進行の評価に有用であることと評者間での再現性も高いことを報告した。

ることを心がけるよう指導する。歩行訓練とともにストレッチ運動、重心移動訓練が重要である。また、すくみ言語については、指折りをしながら発音するなど、リズム形成の補助を指導する。嚥下障害については、嚥下体操や、症状に応じて食事形態の指導を行う。

### 文献

- 1) Williams DR et al : J. Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 70 : 566-573, 2008
- 2) Steel JC et al : Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical supranuclear gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Acrh Neurol* 10 : 333-359, 1964
- 3) Sha S et al : Are frontotemporal lobar degeneration, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration distinct diseases? *Nat Clin Pract Neurol* 2 : 658-995, 2006
- 4) Tsuboi Y et al : Atrophy of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 60 : 1766-1769, 2003
- 5) Quattrone A et al : MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from parkinson disease and the parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 246 : 214-221, 2008

＜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

臨床神経学 第48巻 第11号 別刷  
(2008年11月1日発行)



## ＜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のみが注目され、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麦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、ロピニロールで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をえられるが、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ELLDOPA 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、

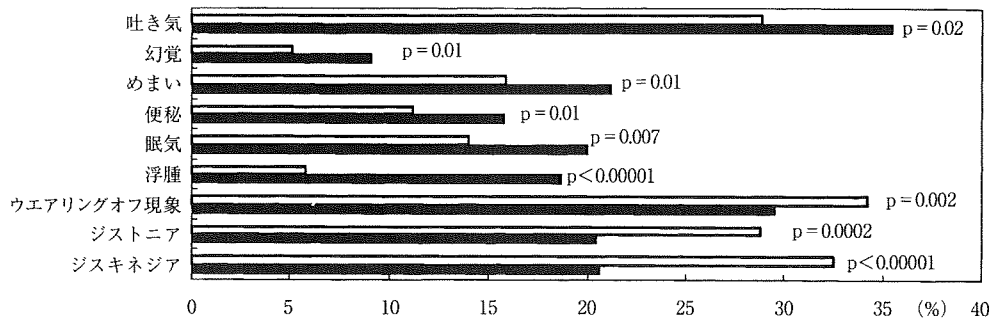


Fig. 1 ドパミンアゴニストとL-dopaの比較  
 早期パーキンソン病患者を対象とした臨床試験の副作用の出現頻度  
 文献1より改変  
 □はL-dopa, ■はドパミンアゴニスト

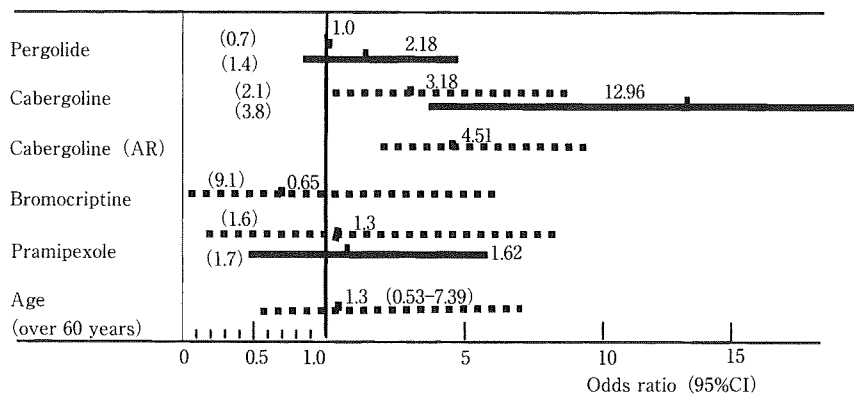


Fig. 2 わが国におけるドパミンアゴニストによる心臓弁逆流の頻度  
 文献2と自験データ (青木ら 臨床神経 2007 : 47 : 1019) のまとめ  
 実線は文献2, 破線は自験データ  
 カッコ内は平均投与量 (mg/day)

筆者が臨床経験から抗PD作用を発見し治験が終了し、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25~100mg1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治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>9)</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側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

The Review of Medicine and Pharmacology

**Pharma Medica**

2008 Vol.26 (Suppl.3)

増刊号

**第2回  
薬物療法と機能外科の  
融合PRDシンポジウム**

メディカルレビュー社

# 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、患者が治療介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)	罹患期間 (平均年数)
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)

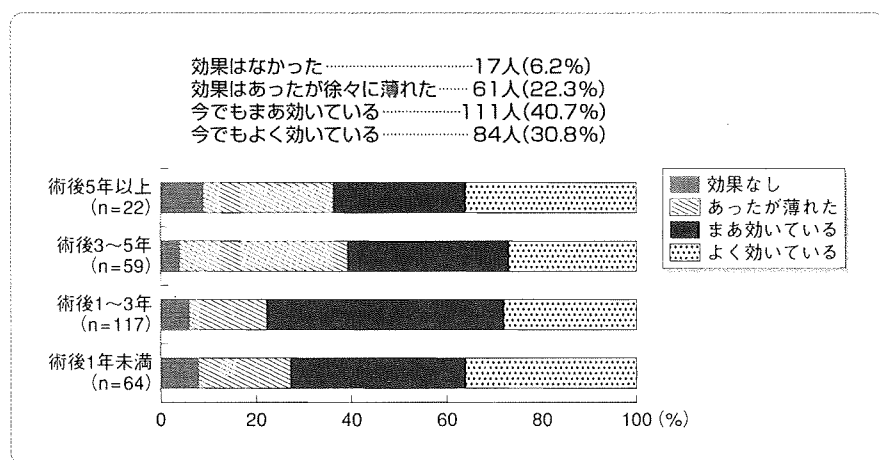


図1 全体としての手術の効果

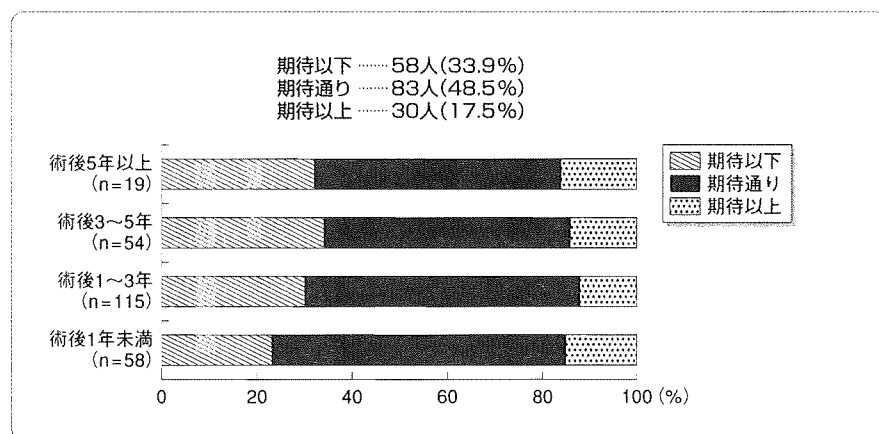


図2 手術の結果と術前の期待

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自覚していた。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割以上の方は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效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

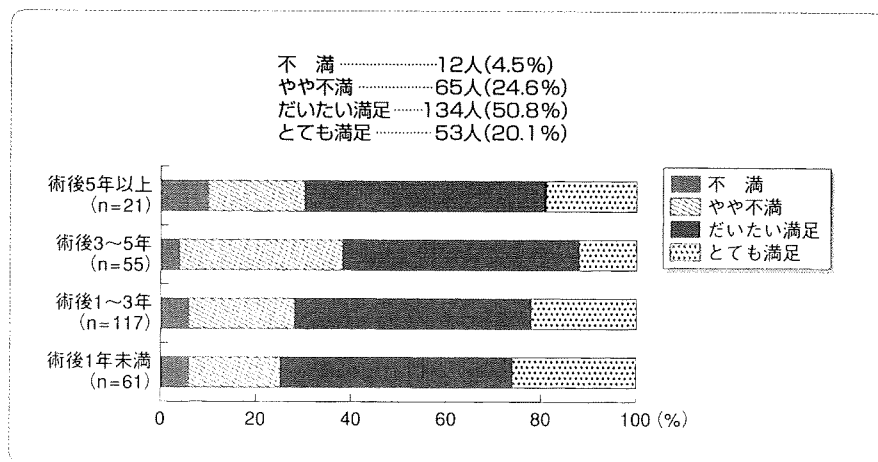


図3 DBSに対する総合評価

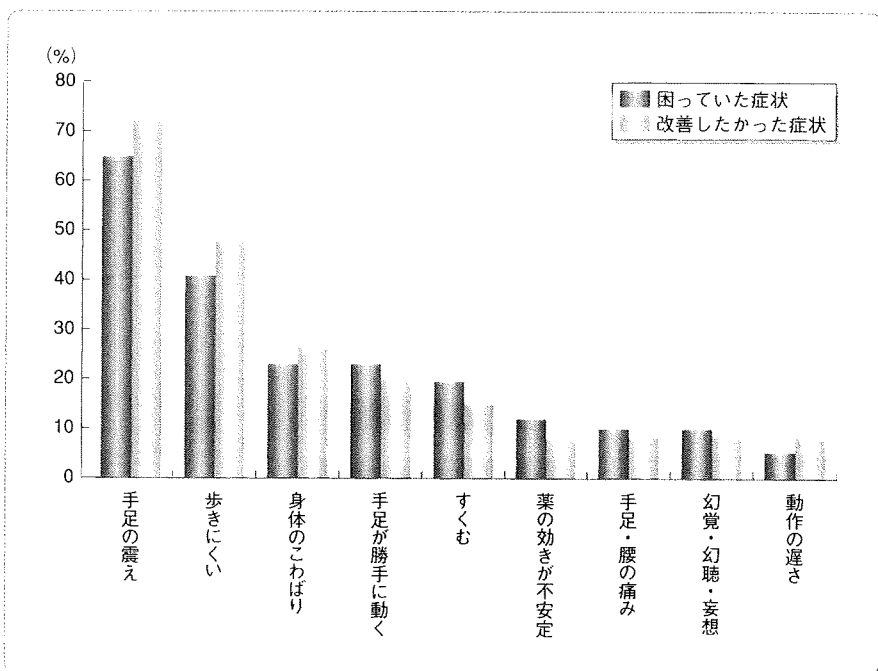


図4 手術前に最も困っていた症状、最も改善したかった症状

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—

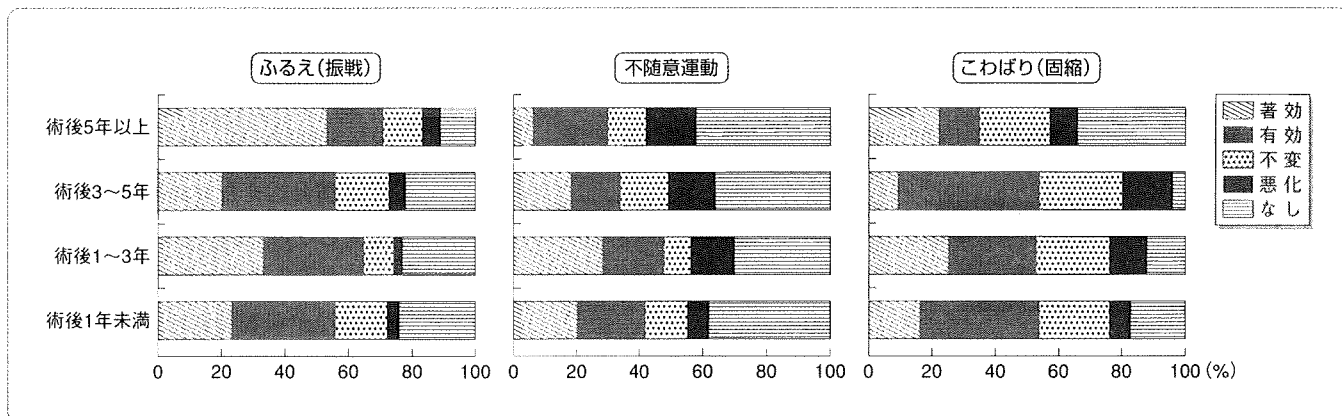


図5 DBSによる改善度が高く、比較的效果が持続する症状  
著効：2段階改善、有効：1段階改善

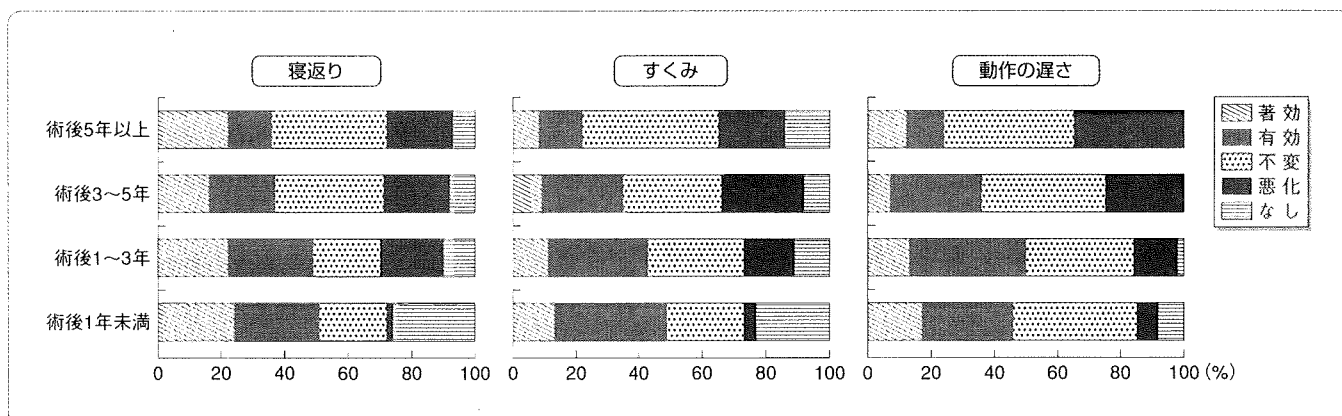


図6 DBSによる効果が比較的高い症状  
著効：2段階改善、有効：1段階改善

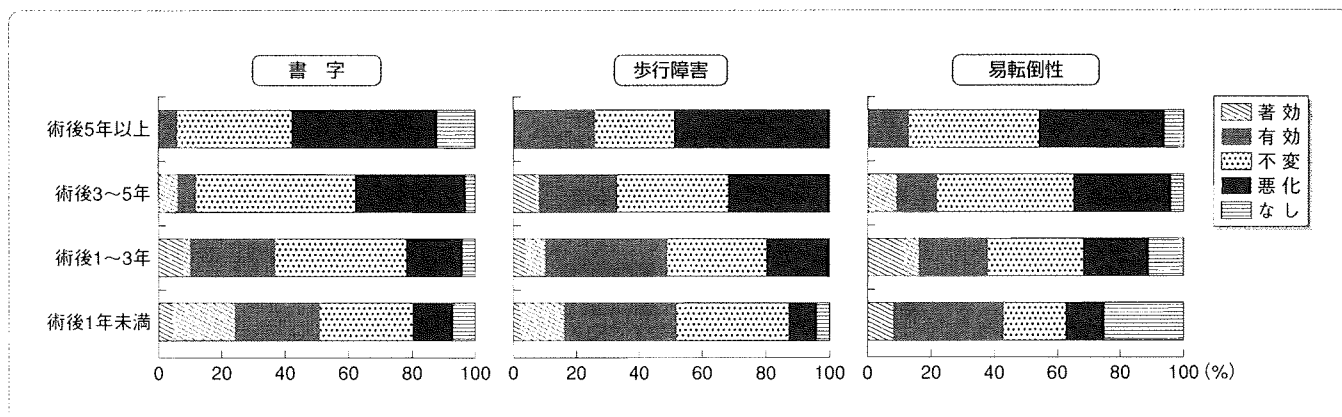


図7 DBSにより改善するが比較的早期に増悪する症状  
著効：2段階改善、有効：1段階改善



## 刺激調整と問題点

総合的な満足度に関する質問で不満、やや不満と答えた人の理由は、「症状が改善しない」53名、「術後の刺激と薬剤の調整がうまくいかない」21名、「術後の通院が困難」12名、「後遺症がある」8名、「経済的に自立できない」7名、「リード線や発信機の問題」5名、「手術時の不満」3名などであった。

後遺症と思われる症状の有無については、約半数の131名があると答えた。内容は声が小さい、話しにくい、流涎、眼瞼痙攣などが主で、いわゆる後遺症というよりは術後も残存した症状、あるいは術後時間を経て進行してきた症状も含まれていた。

また、電気刺激の調節方法について、約1/3が不満あるいはやや不満としており、その理由は「調節に行くのに時間がかかる」40名、「調節をしても効果が少ない」33名、「調節の内容がわからない」14名、「調節を行うと症状がひどくなる」6名であった。刺激の調整を行っている診療科は主に脳外科が146名、神経内科が123名で、55%は脳外科で行われ、刺激調整の頻度は「毎月」(20%弱)、「2~3カ月に1回」(36%)、「6カ月以上に1回」(30%弱)で、比較的頻回に調節している患者が多かった。

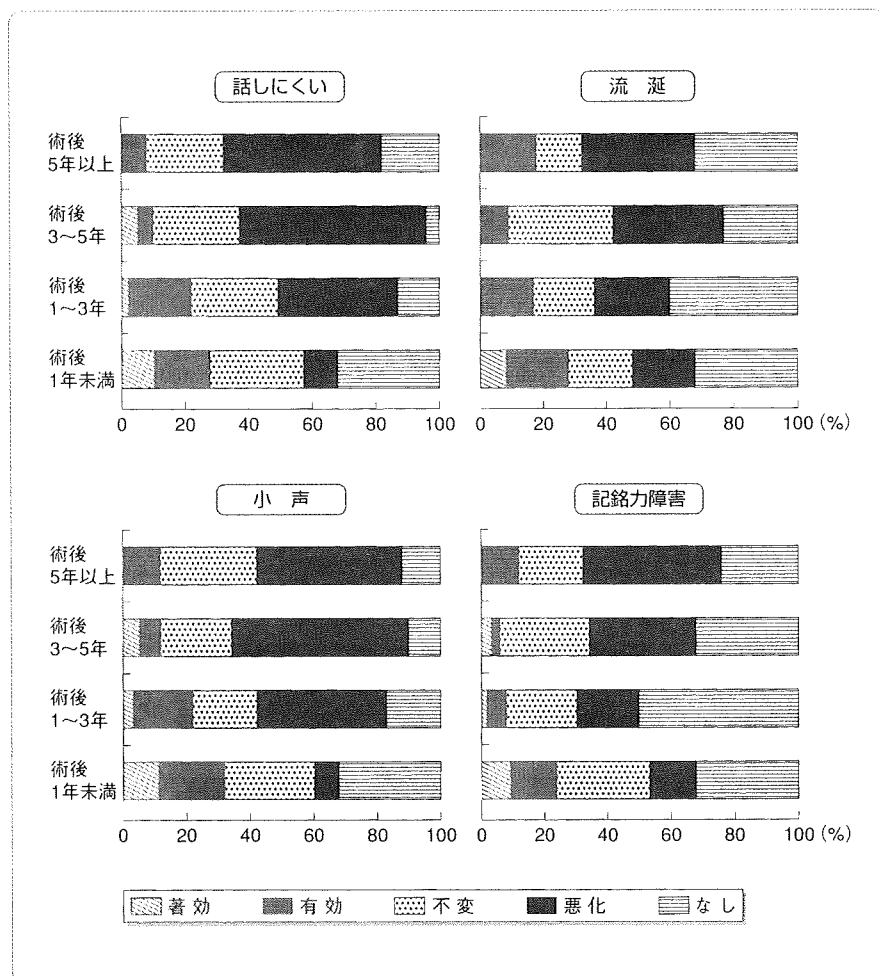


図8 比較的DBSの改善度の低い症状

表2 生活の障害となっている頻度の高い症状

	術 前	術後3ヵ月	アンケート時
1	動作の遅さ	書 字	書 字
2	歩行障害	歩行障害	歩行障害
3	寝返り困難	易転倒性	易転倒性
4	ふるえ(振戦)	小 声	小 声
5	すくみ	寝返り困難	動作の遅さ
6	薬の効き	話しにくさ	話しにくさ
7	こわばり(固縮)	すくみ	すくみ
8	易転倒性	動作の遅さ	寝返り困難
9	書 字	薬の効き	薬の効き
10	不随意運動	痛 み	痛 み

## 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—

### まとめ

総合的な満足度は約70%と高いが、術後3年後以降に症状の悪化を実感する患者の割合が多かった。症状の改善度が高いこととともに、2/3が主治医の勧めで手術を決めており、術前の説明がかなり理解されていることも満足度が比較的高かった理由と思われる。一方で他の患者に薦めるかという質問も、「場合によっては薦める」が約2/3を占めており、患者はかなり冷静に判断されていると考えられる。

振戦、不随意運動、固縮は極めて効果が高く、寝返り、動作の遅さなど無動症状やすくみ現象も比較的改善度が高かった。医師はどちらかという振戦よりも無動のほうがADLの障害になると考え、振戦をやや軽視しがちであるが、振戦について患者の障害感が強いことが明らかになったことは特記

すべきことである。またすくみ現象の効果が比較的高いという事実は、一般にdopa反応性のすくみはDBSの効果が高く、dopa非反応性のすくみは効果が低いと考えられていることから、まだdopa反応性のすくみ現象がかなり多いことが示唆された。

一方、書字、小声、話しにくさについてはDBSの効果は低く、これが術後に経過とともに悪化し大きな問題点としてクローズアップされ、さらに他の症状が改善してもこれらの障害により仕事に復帰できない、あるいは生活の大きな障害になることが、術後の不満につながる傾向にあった。DBSの効果が低い症状は、術後の改善度が低いことに加え進行性の疾患なので、経過とともに悪化する可能性についても術前に十分に説明する必要がある。また、今後、言語療法など解決法の開発が必要と考えられる。

術後の薬剤と刺激の調整の不良や、

調整のための通院(多くは手術を受けた施設で脳外科医によってなされるため)の困難さ・不便さが、術後の不満の大きな一因となっていた。半数以上の患者は、脳外科医により刺激装置の調節がなされていたが、神経内科医がDBSに精通することで、上記の不満はある程度改善可能と考えられる。今後、神経内科医がDBSに理解を深めることで、適切な患者にDBSを施行し、さらにDBSという治療の効果をより多く引き出し、患者の満足度を高めることに大きく寄与すると考えられる。

### REFERENCES...

- 1) 村田美穂, 久野貞子, APPLE運営仲間の会: パーキンソン病における外科治療の有効性と患者満足度調査. 神経変性疾患に関する調査研究班 2006年度研究報告書, p120-123, 2007年3月
- 2) 村田美穂, 久野貞子: パーキンソン病に対する深部脳刺激術の効果と満足度に関するアンケート調査. 臨床神経 47: 993: 2007



# DBS手術についてのアンケート

- 年 齢： \_\_\_\_\_ 歳
- 性 別： 男 / 女 \_\_\_\_\_
- 現在通院している神経内科の病院名： ( \_\_\_\_\_ )
- 以前に破壊術を受けたことが ( ある < \_\_\_\_\_ 年頃 > / ない )
- 手術 (DBS) を受けた病院名 : ( \_\_\_\_\_ )  
手術部位： ( 視 床 / 淡蒼球 / 視床下核 / 不 明 ) ( 右 / 左 / 両 側 )  
手術方法： ( 両側同時 / 1側ずつ2回 )
- 記入年月日 ( 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 )

1. パーキンソン病の症状が始まったのは、何歳の時ですか。今から何年前ですか  
症状が出たのは ( \_\_\_\_\_ ) 歳のときで、 ( \_\_\_\_\_ ) 年前です。
  
2. 手術を受けたのはいつですか (両側同時に受けた場合は1回目のみご記入下さい。片方ずつ手術を受けた場合は1回目、2回目ともお書き下さい)  
[1回目手術] 平成 ( \_\_\_\_\_ ) 年 ( \_\_\_\_\_ ) 月      [2回目手術] 平成 ( \_\_\_\_\_ ) 年 ( \_\_\_\_\_ ) 月
  
3. 手術を受けてみようと思ったきっかけは何ですか
  - ① 主治医 (内科・神経内科医) の勧め
  - ② 主治医以外の医師の勧め
  - ③ 保健師・看護師などの医療関係者の勧め
  - ④ 他の患者の勧め
  - ⑤ テレビ・ラジオ・新聞・雑誌などで知って
  - ⑥ その他 (友の会の話しを聞いて / 講演会を聞いて / 他の患者の元気な姿を見て など)
  
4. 手術を受けるにあたってその病院を選んだ理由は何ですか
  - ① 主治医 (内科・神経内科医) の紹介
  - ② 主治医以外の医師や医療関係者の勧め
  - ③ 他の患者さんの話を聞いて
  - ④ テレビ・ラジオ・新聞・雑誌、インターネットなどで知って
  - ⑤ 家から近いから
  - ⑥ その他 (家族のすすめ / 手術についての説明会を行っていたから / 先生に会って信頼できたから)

## 5. 手術によって症状はどのように変化しましたか

手術前、手術後3ヵ月、現在、の3つの時期の症状について、その程度を次の3段階の数字(① ② ③)でお答えください。脳に電極を入れる手術を片側ずつ受けた方は2回目の手術後についてお書き下さい

- ① なし                      ② なんとか我慢できる程度                      ③ 日常生活上困る程度

		手術前	術後3ヵ月	現在			手術前	術後3ヵ月	現在
1	手足の振るえ				10	手足が勝手に動く			
2	手足・腰の痛み				11	よだれがでる			
3	身体のコわばり				12	しゃべりにくい			
4	動作の遅さ				13	声が小さい			
5	寝返りがしにくい				14	字がかきにくい			
6	歩きにくい				15	よく眠れない			
7	転びやすい				16	気分が沈む			
8	すくむ				17	幻覚・幻聴・妄想			
9	薬の効きが不安定				18	人の名前を忘れる			

6. 手術前に最も困っていた症状1つを5.の表の1～18の番号でお答え下さい (                      )

7. DBSによって最も改善したかった症状1つを5.の表の1～18の番号でお答え下さい (                      )

8. 現在かかっている科は

- ① 神経内科(内科)                      ② 脳神経外科                      ③ 両科

9. 刺激の調整は、主にどちらの科で受けていますか

- ① 神経内科                      ② 脳神経外科

10. 刺激の調整の頻度はどれくらいですか

- ① 月1回                      ② 2～3ヵ月に1回                      ③ 4～6ヵ月に1回                      ④ 6ヵ月以上

11. 内服薬はどこ科で処方されていますか

- ① 神経内科(内科)                      ② 脳神経外科                      ③ 両科