

12. パーキンソン病治療薬の1日の量をお答え下さい(量がはっきり分からない場合は、前より増えていれば+, 減っていれば-で示して下さい)

	手術前	術後3ヵ月	現在
L-dopa	錠	錠	錠
ドパミンアゴニスト パーロデル®			
ベルマックス®			
カバサル®			
ドミン®			
ビ・シフロール®			
エフピー			
その他(薬剤名)			
()			
()			

(L-dopaはメネシット®, ネオドパストン®, マドパー®, ECドパール®, ネオドパゾール®)

13. 全体としての手術の効果についてお聞きします

- ① 効果はなかった ② 効果はあったが徐々に薄れた
 ③ 今でもまあ効いている ④ 今でもよく効いている

14. 手術の後遺症と思われる症状は何かありますか

- ① ある ② ない

あると答えた方にお聞きします

14-2. どのような症状でしょうか (_____)

15. 手術について医師から十分な説明を受けたと思いますか

- ① はい ② いいえ

16. 手術前の医師の説明と実際が違っていただけがありましたか

- ① あった ② なかった

17. 手術時に苦痛はありませんでしたか

- ① あった ② なかった

17-2. あったと答えた方にお聞きします

苦痛に対する医師のケアは十分だったと思いますか

- ① 十分だった ② 不十分だった

18. 手術の結果は期待通りのものでしたか

- ① 期待通り ② 期待以上 ③ 期待以下

18-2. 手術前の期待についてお答え下さい(複数回答可)

- ① 仕事への復帰(手術時の職業 _____)
 ② オフ(薬の効いていないとき)の症状の改善
 ③ 他人の手を借りなくても生活できるようになる
 ④ 家事ができるようになる
 ⑤ すべての症状がなくなる
 ⑥ 薬の量が減る
 ⑦ 症状の変動がなくなる
 ⑧ その他

19. 神経内科と脳外科との連携はうまくいっていると思いますか

- ① 思 う ② 思わない

20. 総合的に見て手術してよかったですか

- ① 不 満 ② やや不満 ③ だいたい満足 ④ とても満足

20-2. 不満、やや不満と答えた方にお聞きします

不満の理由は何ですか(複数回答可)

- ① 症状が改善しない(特に問題となる症状 _____)
 ② 経済的に自立(仕事)できない(特に問題となる症状 _____)
 ③ 術後の刺激と薬の調整がうまくいかない
 ④ 術後の通院が困難
 ⑤ 手術時の不満(説明不足, 手術時の苦痛, ケアが不十分など)
 ⑥ 後遺症がある(特に問題となる症状 _____)
 ⑦ リード線や発信機の問題
 ⑧ その他

21. 現在の電気刺激調整の方法について

- ① 不 満 ② やや不満 ③ だいたい満足 ④ とても満足

21-2. 不満、やや不満と答えた方にお聞きします(複数回答可)

- ① 調節に行くのに時間がかかるから
 ② 調節をしても効果がない(少ない)から
 ③ 調節の内容が分からないから
 ④ 調節を行うと症状がひどくなるから

22. この手術を他の患者さんに勧めますか

- ① 勧めない ② あまり勧めない ③ 場合によっては勧める ④ 積極的に勧める

23. 現在疑問に思っていることや、不安に思うことがあればお書き下さい

[]

24. 手術についての意見、感想など何でもお書き下さい

[]

25. ご家族の方や介護される方のご意見、ご感想などをお聞かせ下さい

[]

特集：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

ライフ・サイエンス



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¹⁾。

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²⁾。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³⁾。

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出現し、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現象が出現しやすいという事実は、5年目以降もL-dopaが明らか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⁴⁾。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年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⁵⁾。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⁶⁾。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⁶⁾。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目目された。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⁷⁾。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⁸⁾。

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を投与した場合には、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⁹⁾。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 study¹⁰⁾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¹¹⁾。

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験のメタアナリシス²⁾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、それらの治験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¹²⁾。

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(β -CIT)あるいはPET(F-DOPAなど)を用いた検討が多数行われた¹³⁾。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 β -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にはみえた。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 study¹⁰⁾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、 β -CIT SPECTでは、L-dopaの用量依存性に β -CITの取り込みが低下していた。以上の結果から、 β -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¹³⁾。

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) Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1044-1053.
- 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.

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¹⁾。

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²⁾。

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¹⁾。

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を対象で、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

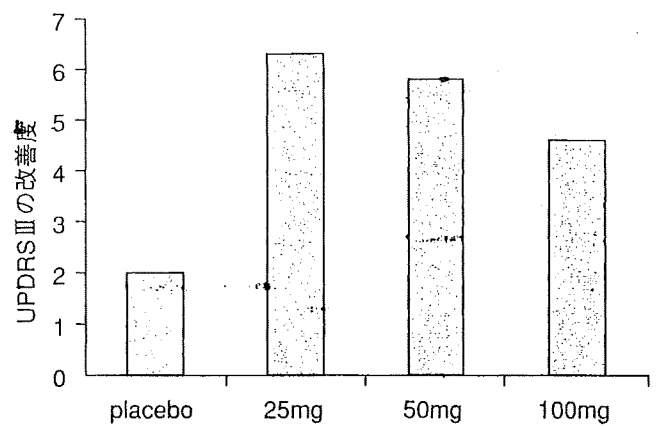


図1 ゾニサミドの効果(UPDRS III)

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 の治療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う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 ± 0.8 , 25 mg: -6.3 ± 0.8 , 50 mg: -5.8 ± 0.8 , 100 mg: -4.6 ± 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³⁾(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)

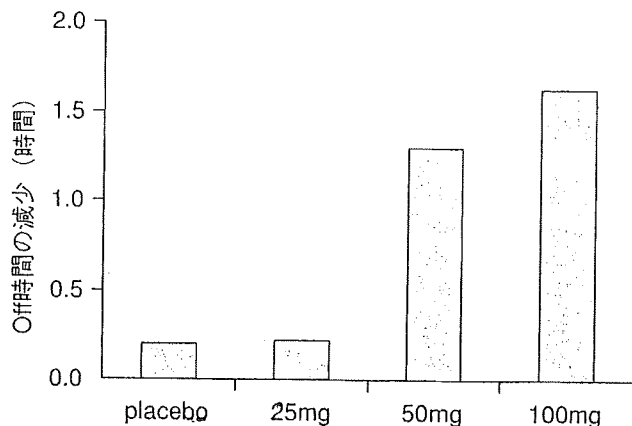


図2 ゾニサミドの効果(off時間割合の変化)
50, 100 mg群で有意な off 時間割合の減少を認めた。

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⁴⁾。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^{5,6)}。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⁷⁾。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, 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⁸⁾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⁹⁾

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 蛋白量を増加させ, 線条体内ドパミン含量を増加させる。また, この TH 蛋白量の増加には TH mRNA 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 oxydase 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

19 振 戦

おかもとともこ むらた みほ
岡本智子, 村田美穂

(国立精神・神経センター病院神経内科)

A 本症候の着眼ポイント

1. 患者の訴えおよび診察のポイント

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

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

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

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

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

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

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

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

2. 見逃してはいけない病態、緊急を要する病態

a) 血管障害

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

b) 炎症性疾患

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

c) 脱髄性疾患

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

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

d) 中毒, 代謝性疾患

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

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

e) パーキンソン病に伴う振戦

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

3. 診察のポイント

a) 振戦とその他のふるえとの区別

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

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

b) 振戦の発現部位

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

c) 発現または増強される状況

振戦が発現または増強される状況を診ることは診断に重要である。

1) 安静時振戦(rest tremor)

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

2) 動作時振戦(action tremor)

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

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

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、頻脈、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 ルロプラスミン、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、¹²³I-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 以下の場合に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起こることが多い。

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無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起こり、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)

立位振戦は立位時に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、口蓋帆拳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

β -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チン、ペルゴリド、カベルゴリンと非麦角系のタリペキソール、プラミペキソール、ロピニロールがある。このうち、プラミペ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、ペ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)

<p>遺伝性疾患 変性疾患 本態性疾患</p>	<p>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 Dentateruburopallidoluisian 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</p>	<p>末梢神経障害; 運動ニューロン 疾患</p>	<p>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 (γ-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</p>
<p>脱髄性疾患</p>	<p>多発性硬化症</p>	<p>中 毒</p>	<p>ニコチン 水銀 鉛 マンガン アルコール トルエン</p>
<p>炎症性疾患 感染性疾患</p>	<p>急性散在性脳脊髄炎 脳幹脳炎 急性小脳炎 Opsoclonus-myooclonus syndrome 神経 Behçet 病 神経梅毒 神経ボレリア症 HIV 感染症</p>	<p>薬 剤</p>	<p>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 β_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 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)</p>
<p>血管障害</p>	<p>梗塞 出血 血管腫 血管炎 動静脈奇形</p>	<p>その他</p>	<p>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</p>
<p>脳占拠性病変</p>	<p>腫瘍 嚢胞 血腫 外傷</p>		
<p>代謝性疾患 内分泌疾患</p>	<p>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 B₁₂ 欠損症 Lafora 病 リピドーシス MERRF(myoclonus epilepsy with ragged-red fibers)</p>		

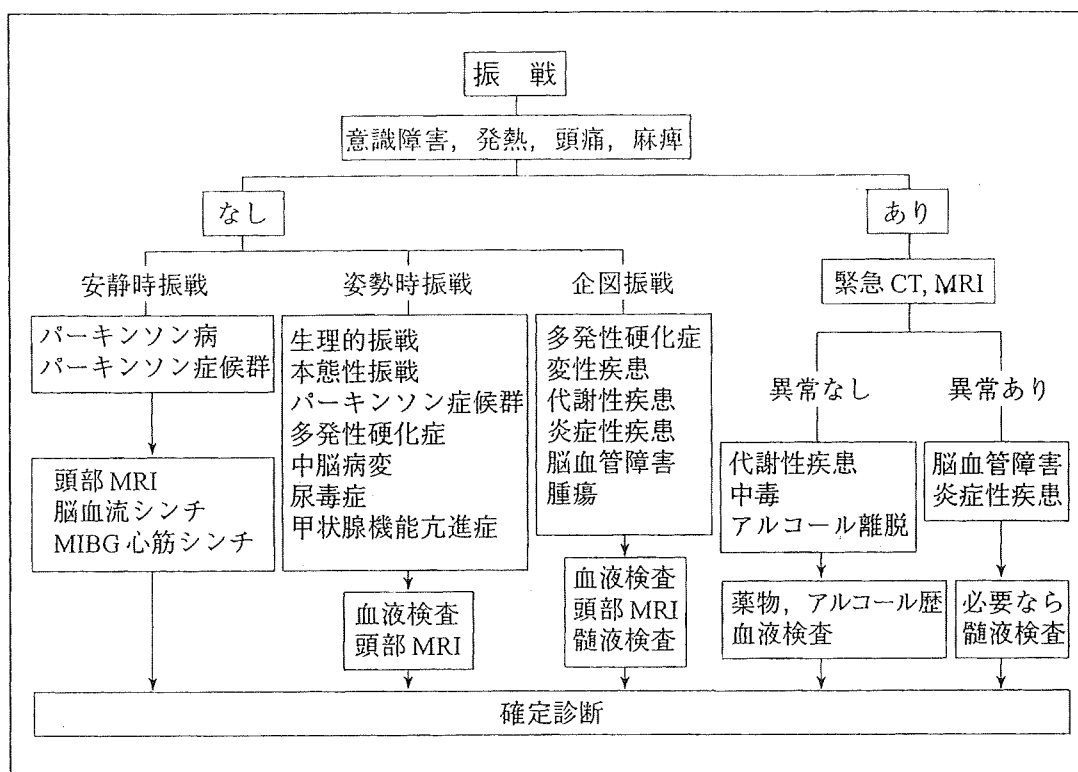


図 振戦の診断フローチャート

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

パーキンソン病薬物療法のメリット・デメリット

Advantage and disadvantage of drug therapy for Parkinson's disease



村田 美穂

Miho MURATA

国立精神・神経センター病院神経内科

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



L-DOPA, ドパミンアゴニスト, 運動合併症, 薬価, QOL

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

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

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

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

効果

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