

表 1 L-DOPA合剤100 mgに相当するアゴニストの量と薬価

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

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

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

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

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

運動合併症

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

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

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

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

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

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

副作用

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

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

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

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

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

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

● 神経保護作用

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

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

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

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

が疾患の進行を増悪させるエビデンスはないとされている¹⁵⁾。

● コスト、使いやすさ、QOL

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

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

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

● おわりに

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

文献

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

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

* * *

特集：高齢者における薬物療法—併用療法のあり方と注意点，合剤開発の現状—

パーキンソン病における併用療法の あり方と注意点

村田 美穂

株式会社 ライフ・サイエンス

パーキンソン病における併用療法のあり方と注意点

POINT

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

村田 美穂

はじめに

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

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

高齢者パーキンソン病の特徴¹⁾

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

症状が出現しやすいという特徴がある。

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

主な抗パーキンソン病薬^{2, 3)}

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

多い。以下にそれぞれの薬剤の特徴を簡単に述べる。

1. L-dopa 製剤⁴⁾

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

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

2. ドパミン受容体刺激薬⁵⁾

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

通常数年以内にはL-dopa併用が必要となる⁶⁾。

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

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

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

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

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

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

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

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

4. 抗コリン薬、アマンタジン

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

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

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

5. ドプス

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

抗パーキンソン病薬同士の併用

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

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

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

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

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

抗パーキンソン病薬と他剤の併用

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

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

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

食後服用では十分濃度が上昇しないこともある。

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

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

おわりに

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

文 献

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

Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Neurology* **66**:983-995, 2006.

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

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

治療薬 シリーズ(25) パーキンソン病治療薬②

パーキンソン病治療薬の問題点と今後望まれる薬剤

村田 美穂

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

1. パーキンソン病とは(1)

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

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

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

2. パーキンソン病の治療と長期治療上の問題点

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

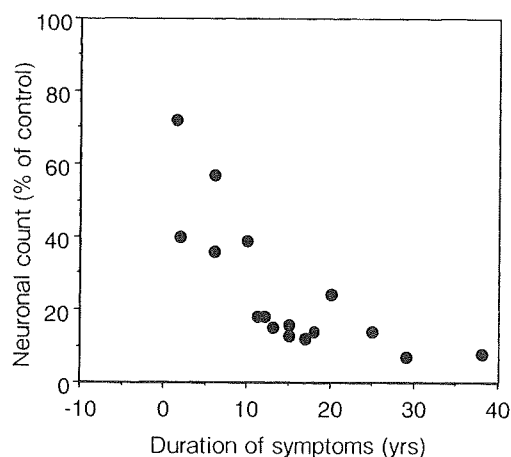


図1 パーキンソン病の罹患期間と年齢補正した残存黒質ドパミン神経細胞数

正常黒質ドパミン細胞数を 100% としている。発症時すでに 70% 程度に減少していると考えられている。これらの病理学的検討や PET の結果から、発症までに 7 年程度経過していると考えられている。(文献 2 より一部改変)

キーワード：L-dopa, wearing-off 現象, 細胞保護薬

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 (〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1)

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

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

Author: Miho Murata

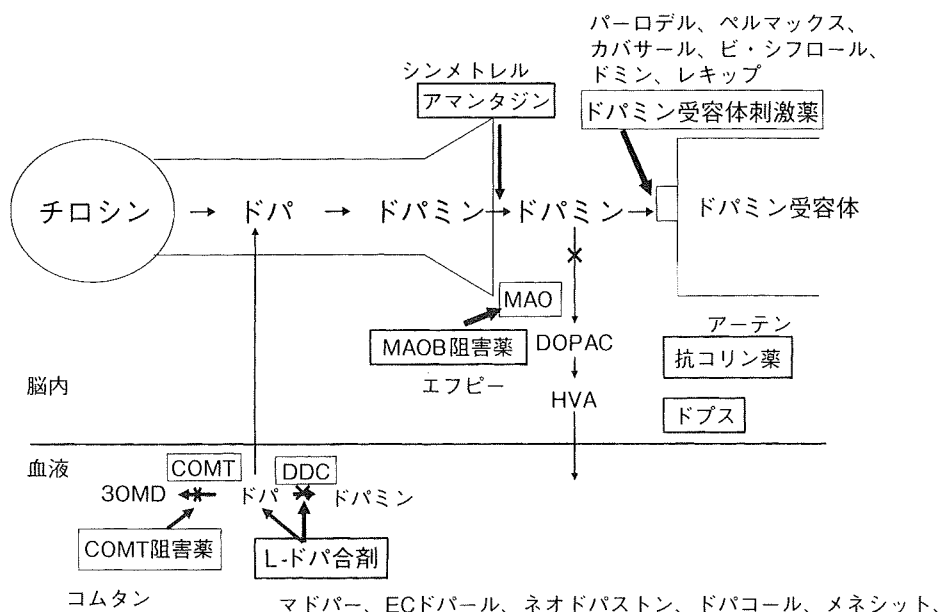


図2 主な抗パーキンソン病薬とその作用点

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

3. 既存の抗PD薬とその特徴

既存の主な抗PD薬とその作用点を図2に示した。

1) L-dopa 製剤

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

2) ドーパミン受容体刺激薬

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

アゴニストの半減期は6-42時間と薬剤により様々

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

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

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

3) モノアミン酸化酵素(MAO)B 阻害薬、

カテコール o メチル転移酵素 (COMT) 阻害薬

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

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

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

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

4. 今後望まれる薬剤

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

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

1) 症状に対し

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

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

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

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

2) 細胞変性に対し

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

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

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

文 献

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

嚥下造影検査が重症筋無力症増悪の評価に有効であった1例

青木 吉嗣 山本 敏之 尾方 克久*
大矢 寧 小川 雅文 村田 美穂

要旨：重症筋無力症（MG）の嚥下障害の評価に、固形物の嚥下造影検査（VF）による塩化エドロフonium（EC）試験が有用であった64歳の女性例を報告した。62歳時に、頸部筋力低下、複視、左眼瞼下垂でMGを発症し、拡大胸腺摘除をおこなった。64歳時、プレドニゾロン（PSL）の内服で症状は改善していたが、嚥下困難感と開鼻声が出現した。EC試験では嚥下困難感の自覚的な改善に乏しく、開鼻声、僧帽筋の神経反復刺激試験も改善しなかった。VFではEC静注後の固形物の咀嚼嚥下が改善し、MGの増悪と診断できた。PSL増量後、嚥下困難感は消失し、VFで嚥下機能の改善が確認された。

（臨床神経，47：669—671，2007）

Key words：重症筋無力症，嚥下障害，嚥下造影検査，エドロフonium試験，咀嚼嚥下

はじめに

重症筋無力症（myasthenia gravis：MG）患者の嚥下性肺炎の合併はクリーゼの危険因子とされるため嚥下障害の評価は重要である¹⁾。嚥下機能の評価には塩化エドロフonium（edrophonium chloride：EC）静注前後の嚥下造影検査（videofluorography：VF）の比較が有用であるが、VFで使用する造影剤加模擬食品についての検討は少ない^{2)~4)}。EC静注前後の固形物のVFがMGの嚥下機能の評価に有用であった症例を報告する。

症 例

患者：64歳 女性。

主訴：飲み込みづらい。

既往歴・生活歴・家族歴：いずれも特記事項なし。

現病歴：62歳時、臥位での頭部挙上困難、左眼瞼下垂、複視が出現した。血清抗アセチルコリン受容体抗体（抗AChR抗体）63nmol/L、左僧帽筋の神経反復刺激試験は減衰率25%で、MGと診断された。拡大胸腺摘除術を受けたところ、胸腺過形成であった。ピリドスチグミン180mgを内服し、寛解した。63歳時、呼吸不全、左眼瞼下垂、複視が出現し、3日間、非侵襲的陽圧換気で管理された。経口プレドニゾロン（PSL）を開始し、70mgまで漸増して症状は改善した。その後、ピリドスチグミン120mg連日とPSL20mg隔日の内服で寛解した。64歳時、頸部の筋力低下が増悪し、左眼瞼下垂、複視が出現した。PSL20mg隔日内服から25mg連日内服に増量し、

ピリドスチグミン120mgを維持し、症状は軽快した。寛解してその半年後、食事で喉にひっかかる感じがむせこみ、開鼻声が出現したため、入院した。

現症：身長158cm、体重68kg、血圧168/88mmHg、脈拍82/分整、呼吸回数17回/分であった。意識障害や心気傾向はなかった。開鼻声、複視、左眼瞼下垂をみると、これらの症状は夕方になると増悪した。通常の食事は経口摂取可能で、咀嚼中の疲労の訴えはなかったが、喉に詰まる感を訴えた。液体の嚥下ではときにむせ込んだ。咽頭反射、軟口蓋反射、舌運動は正常であった。筋力は寛解時と変化なく、徒手筋力テストで頸部前屈筋2、肩外転筋は右4、左2、肩挙上筋は両側4で、その他の筋力は正常であった。

検査：血算・血液生化学は正常で、CK64IU/L、抗AChR抗体25nmol/Lと寛解時と著変なかった。座位での動脈血液ガスは室内気でpH7.42、PaCO₂43.5mmHg、PaO₂75.2mmHg、SaO₂94%、肺活量は1.75L（予測値の71.6%）、ピークフローは5.47L/sであった。胸部X線写真、胸部CTでは肺野と縦隔に異常なかった。頭部MRIは正常であった。EC10mg静注後、開鼻声、複視、眼瞼下垂、食物の飲み込みづらさは改善せず、僧帽筋での反復刺激試験でも減衰率56%でEC静注前と変化なかった。

VF：「嚥下造影の標準的手順」⁵⁾に準拠し、書面による同意をえて検査した。EC10mg静注前後でバリウム水溶液10mlを検者の合図で嚥下する命令嚥下とバリウム加コンビーフ8gを自由に咀嚼し、任意のタイミングで嚥下する咀嚼嚥下を30フレーム/秒で記録した。照射時間を減らすためプラセボの評価はしなかった。それぞれの嚥下について、1)嚥下回数、2)咽頭での残留の有無、3)バリウムが下顎下縁を越え輪状咽

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科〔〒187-8551 小平市小川東町4-1-1〕

*現 国立病院機構東埼玉病院神経内科〔〒349-0196 蓮田市黒浜4147〕

（受付日：2007年3月14日）

Table 1 Comparison of videofluorography results before and after edrophonium chloride (EC) injection

	Liquid (10 ml barium)			Solid food (8 g of corned beef hash)		
	At the time of admission		3 months after admission	At the time of admission		3 months after admission
	Before EC	After EC		Before EC	After EC	
1) Number of swallows	3	1	1	5	1	2
2) Residue in VAL and in piriform fossa	++ +	+ +	- -	++ +	- -	+ -
3) Pharyngeal transit duration (s)	0.84	0.66	0.59	2.86	1.99	2.17
4) Aspiration	None	None	None	None	None	None

EC: edrophonium chloride. VAL: valleculae. The initiation of swallowing is defined as the starting point of the sudden and rapid superior and anterior motion of the hyoid bone. A3 point scale was used; - corresponds to no residue; +, to a coating of residue (a line of barium on a structure); and ++, to pooling of barium. There was no evidence of aspiration in any of the recordings. The first videofluorography was performed at the time of admission. After the EC injection, the number of swallows decreased, and the residue disappeared, particularly with solid food. The patient was treated with 70 mg of PSL for 4 weeks, and the second videofluorography was performed 3 months after the first videofluorography. The number of swallows, the residue, and pharyngeal transit duration improved.

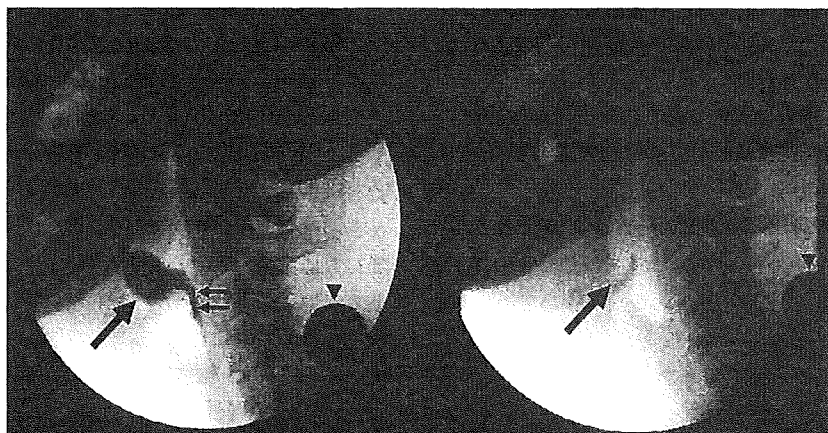


Fig. 1 Videofluorography

Videofluorography performed while consumption of 8 g of corned beef hash with barium. On the left: Before edrophonium chloride (EC) injection. The residue is prominent in the valleculae (large arrow) and the hypopharynx (small arrows). On the right: After 10 mg EC injection. No residue is observed in the valleculae and the piriform fossa following the ingestion of corned beef hash. Dysphagia was improved by EC injection. The ingestion of corned beef hash was useful in evaluating the swallowing disturbance. The round objects are 24 mm in diameter (lower right arrow).

頭筋を通過するまでの時間 (pharyngeal transit duration : PTD)⁶⁾, 4) 誤嚥の有無をコンピューターで解析した。

VF 結果: 液体の命令嚥下では, EC 静注後, 嚥下回数は3回から1回に減り, 喉頭蓋谷の残留は軽度減少し, PTDは0.18秒短縮したが, 鼻腔へのバリウム逆流と, 梨状陥凹の残留は不変だった。咀嚼嚥下では, EC 静注後, 嚥下回数は5回から1回に減り, PTDは1.87秒短縮したが, 喉頭蓋谷と梨状陥凹の残留は消失した。いずれの検査でも, 誤嚥はなかった (Table 1, Fig. 1)。EC 静注後, 自覚症状の改善はなかった。

経過: PSL 70mg 連日を4週間内服後, 嚥下困難感は消失した。VFでは, 液体の命令嚥下と咀嚼嚥下ともに, 嚥下回数と咽頭の残留は減少し, PTDは短縮した (Table 1)。

考 察

寛解にみえたMG患者が嚥下困難感を訴え, EC試験では固形物のVF所見が改善したことからMGによる嚥下障害と診断した。食事時のむせ込みや咀嚼での疲労はなく, 液体嚥下ではむせ込みはまれで, 評価の指標にはならなかった。EC 10mg 静注後の嚥下においても他覚所見と自覚症状に乖離があり, MGではVFによる客観的な評価が必要であることを示した。なお, 複視や眼瞼下垂, 開鼻声はEC 10mgでは改善なく, MGでは筋の部位によってECに対する反応性が異なることが示唆された。

MGによる嚥下障害は、嚥下の反復で増悪する嚥下動作の遅延、咽頭での食物残留などを特徴とし、コリン作動性クリーゼによる嚥下障害との鑑別には、EC静注後の嚥下機能の評価が有用である^{2)~4)}。EC試験と同時に固形物のVFをおこなった報告として、経口摂取可能なMG患者に20分間食事をさせた後にVFをおこない、EC静注後に喉頭蓋谷の食物の残留が消失した症例がある⁷⁾。本例では、バリウム加コンビーフを選択し、過剰な負荷をかけてVF中の誤嚥の危険性を高めることなく、客観的に嚥下機能の改善を評価できることを示した。評価には、嚥下回数、咽頭のバリウム残留、咽頭でのバリウム通過時間が有用であった。

一般に液体の命令嚥下では重力による受動的輸送の要素が強く、固形物の咀嚼嚥下では咽頭筋群の収縮によって食物を送り込む能動的輸送と重力の両方が関与している⁸⁾。MGによる嚥下障害では重力による受動的輸送は悪化せず、EC静注で舌筋や咽頭筋群による能動的輸送が改善すると考えられ、病態の評価には液体よりも固形物のVFが良いと考えた。また、固形物のVFは液体のVFよりも喉頭蓋谷や梨状陥凹の残留を確認しやすいため、ECの効果を検査室で視認しやすい点でも有用であると考えた。

嚥下障害があるMG患者のVFの適応には十分な検討が必要であるが、造影剤加模擬食品として固形物の選択が有用であった例を報告した。

本論文の要旨は第173回日本神経学会関東地方会(2005年6月)で発表した。

文 献

- 1) Colton-Hudson A, Koopman WJ, Moosa T, et al: A prospective assessment of the characteristics of dysphagia in myasthenia gravis. *Dysphagia* 2002; 17: 147—151
- 2) Viets HR: *Myasthenia Gravis*. Springfield, Illinois, 1961, pp 346—361
- 3) Murray JP: Deglutition in myasthenia gravis. *Br J Radiol* 1962; 35: 43—52
- 4) Higo R, Nito T, Tayama N: Videofluoroscopic assessment of swallowing function in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2005; 231: 45—48
- 5) 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会: 嚥下造影の標準的検査法(詳細版). *日摂食嚥下リハ会誌* 2004; 8: 71—86
- 6) Robbins JA, Logemann JA, Kirshner HS: Swallowing and speech production in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986; 19: 283—287
- 7) Schwartz DC, Waclawik AJ, Ringwala SN, et al: Clinical utility of videofluorography with concomitant Tensilon administration in the diagnosis of bulbar myasthenia gravis. *Dig Dis and Sci* 2005; 50: 858—861
- 8) 松尾浩一郎, 才藤栄一, 武田斉子ら: 咀嚼および重力が嚥下反射開始時の食塊の位置に及ぼす影響. *日摂食嚥下リハ会誌* 2002; 6: 65—72

Abstract

Videofluorographic evaluation of dysphagia in a patient with myasthenia gravis

Yoshitsugu Aoki, M.D., Toshiyuki Yamamoto, M.D., Katsuhisa Ogata, M.D.*,

Yasushi Oya, M.D., Masafumi Ogawa, M.D. and Miho Murata, M.D.

Department of Neurology, Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

*Department of Neurology, National Hospital Organization Higashisaitama Hospital

A 64-year-old woman with myasthenia gravis (MG) presented with isolated bulbar symptoms. Two years earlier, she had developed neck weakness, diplopia, and ptosis and was diagnosed with MG. Extensive thymectomy was performed, and she was treated with prednisolone (PSL). The neck weakness, diplopia, and ptosis improved over a 2-year period. However, dysphagia developed, and her voice took on a nasal tone that did not improve subjectively even after administration of 10 mg of edrophonium chloride (EC). We then performed videofluorography (VF). After consumption of 10 ml of liquid barium and 8 g of corned beef hash, she attempted to swallow, but the residue remained in the valleculae and the piriform fossa. After the EC injection, her dysphagia on ingestion of corned beef hash improved; however, there was slight subjective improvement in swallowing. Drinking of liquid barium resulted in some residue with slight improvement of dysphagia. After treatment with 70 mg of PSL for 4 weeks, VF showed improvement of dysphagia. Thus, VF, particularly during consumption of solid food, with EC administration is helpful in evaluating bulbar symptoms in patients with MG.

(*Clin Neurol*, 47: 669—671, 2007)

Key words: Myasthenia gravis, dysphagia, videofluorography, edrophonium test, chew and swallow

日本病院薬剤師会雑誌

*JOURNAL OF JAPANESE SOCIETY
OF HOSPITAL PHARMACISTS*

Vol.43. No.11. 2007



社 団 法 人
日 本 病 院 薬 剤 師 会

話題のくすり

エンタカポン

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科
村田 美穂 Miho MURATA

パーキンソン病治療の現状

パーキンソン病は、中脳黒質ドパミンニューロンの選択的変性により振戦、無動、固縮、姿勢調節障害などを呈する疾患である。通常、中年以上に発症するが、若年発症もある。有病率は人口10万人に150人程度で、加齢とともに有病率は増加し、70歳以上では0.7%とされている。パーキンソン病ではドパミン (dopamine: DA) 乏により症状が出現することから、何らかの形でドパミン刺激を補充することが主な治療となる。

近年の抗パーキンソン病薬の治療薬の開発は目覚ましいものがあるが、現在もなお、効果が最も高い薬剤はL-dopaであり、L-dopaがパーキンソン病治療の王道である。DAは血液脳関門を通過できないため、その前駆体であるL-dopaが用いられている。開発当初はL-dopa単剤であったが、このままでは末梢でほとんどが代謝され、服用量の1%未満しか脳内に到達できないため、現在は末梢でのドパ脱炭酸酵素阻害薬 (dopa-decarboxylase inhibitor: DCI) が配合されたL-dopa合剤が主に使用されている。L-dopa合剤は極めて優れた薬剤であるが、最大の欠点は半減期が1時間と短いことである。通常、DAは神経終末で再取り込み、保存、再利用されるが、パーキンソン病の進行に従いDA神経終末が減少すると再取り込み、保持機能が低下し、血液中のL-dopa濃度の変動がそのままシナプス間隙でのDA濃度に反映されることになる。効果の高い薬剤であるがゆえに、服用後改善したパーキンソン症状が血中L-dopa濃度の低下に伴い悪化してしまうwearing-off現象が出現してくる。Wearing-off現象は、パーキンソン病の長期治療において頻度も多く対応に苦慮する大きな問題点である。Wearing-off現象の最大の原因はDA神経の減少であるが、もしL-dopaの半減期が長ければこれほど問題にはならなかったであろう。実際、L-dopaの持続静注や十二指腸内への持続投与により血中L-dopa濃度を一定に保つことで、wearing-off現象はかなりコントロールできる。今回紹介するエンタカポンはcatechol-o-methyltransferase (COMT) 阻害薬で、血中でL-dopaの代謝を阻害することによりL-dopaの半減期を延長させて、wearing-offを改善することを目的として開発された薬剤である。

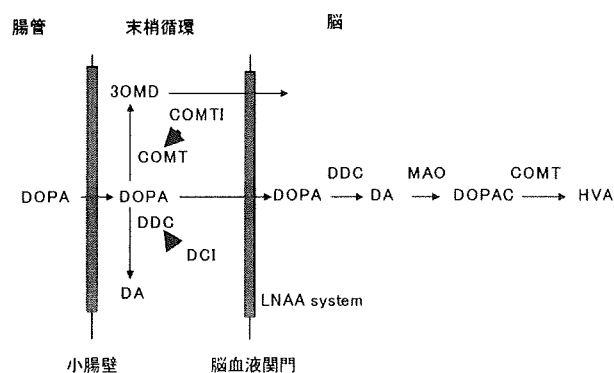
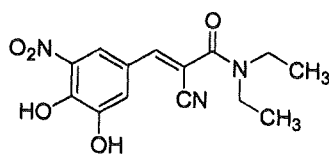


図1 L-dopaの代謝

L-dopaの代謝と3-o-methyldopa (3OMD)

図1に示すように、dopaの主な代謝経路はdopa脱炭酸酵素 (DDC) によりドパミンに変化する系である。しかし、L-dopa合剤を用いている場合にはDCIであるカルビドパあるいはベンセラジドによりこの系が阻害されるため、COMTにより3OMDが生成される系が主体となる。COMTは肝臓、腎臓、小腸粘膜などに豊富に存在し、脳内には血管内皮などに分布している。DCIを併用しても脳内に到達するL-dopaは服用量の5%程度であり、服用したL-dopaのかなりの部分がCOMTにより3OMDに代謝される。一方、脳内に入ったL-dopaはDDCによりドパミンとなり、MAOおよびCOMTにより3,4-dehydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA) に代謝され、血中さらに尿中へと移行する。

3OMDは半減期が15時間と長いために、L-dopa合剤の長期服用により血中3OMD濃度はL-dopa濃度の数倍になる¹⁾。L-dopaの腸管および脳血液関門での取り込みはLarge Neutral Amino Acid (LNAA) systemという能動輸送系を介しているが、3OMDも同じ系を用いている¹⁾。従って、3OMDの濃度が高くなり過ぎるとL-dopaの脳内移行が阻害される可能性もある。しかし、3OMDは末梢と脳内の濃度が平行に達しやすいのでLNAA systemへの依存が比較的低く、また、3OMD濃度は血清LNAAの10%程度であるので3OMDの存在そのものはそれほど障害にはならないと考えられている²⁾。



$C_{14}H_{15}N_3O_5$: 305.29

図2 エンタカポンの構造

エンタカポンの作用

3OMDの蓄積自体は問題にならないとしても、L-dopa合剤服用時にCOMTIを併用することはL-dopaの半減期を延長させることから、L-dopaの欠点を少しでも改善するという意味で極めて有用といえる。当然のことながら、このような薬剤の有用性はL-dopa合剤開発直後から想定されていたが、いずれも力価が弱いあるいは肝毒性があり、薬剤として世に出ることはなかった。1980年代に2つの独立した研究所から、極めて力価が高く、かつ特異性の高いCOMTIが開発され、エンタカポンおよびトルカポンの臨床応用が始まった。当初、トルカポンの臨床開発が先行し10万人以上に用いられて非常に高い効果を得たが、2名の劇症肝炎での死亡例の報告があり、現時点では、トルカポンは米国でのみ頻回の肝機能の観察の下に用いられているのみである。このような経過があったために、エンタカポンの開発では肝機能への影響について非常に詳細に検討されたうえで、安全性が確認され³⁾、すでに世界の75ヵ国以上で用いられている。

エンタカポンはカテコール環をもち、図2のような構造をもつ。エンタカポンは末梢でのみ作用し、エンタカポン自体の T_{max} 、 $T_{1/2}$ はともに約1時間である。エンタカポン200mgは赤血球COMT活性を服用1時間後に約40%阻害し、8時間後に基礎値に戻る⁴⁾。国内の臨床薬理試験では、L-dopa合剤100mgにエンタカポン100mgあるいは200mgの併用により、血中L-dopaの $T_{1/2}$ は 1.19 ± 0.20 時間から 1.58 ± 0.49 (100mg)、 1.80 ± 1.00 (200mg)に延長した。また、 T_{max} はやや遅れ、 C_{max} はやや低下する傾向にあった(図3)⁵⁾。

国内外の臨床試験の結果

エンタカポンの臨床試験は、on時間の延長を患者の症状日誌から計算し、1日あたりのon時間の割合(あるいは時間)で評価されている。北米および北欧での二重盲検試験では、L-dopa合剤1回服用にエンタカポン200mgを併用する形(1日8回まで)で投与開始初期から有意に改善し、24週間後も1時間ないし1.4時間の延長を認

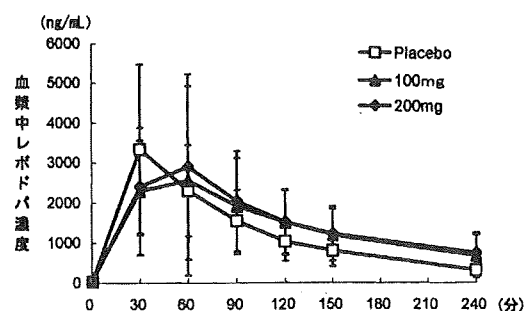


図3 単回経口投与後の血漿中レボドパ濃度推移⁵⁾
(レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤併用)

めた。運動能力の指標であるUPDRS(パーキンソン病統一評価スケール)では、24週間後のみ有意な改善を認めた^{6,7)}。これは、on時間の延長により運動量が増えたことなどによる二次的なものと考えられている。L-dopa合剤の1日総投与量は約700mgであったため、エンタカポン併用にて約100mgの減量が可能であった。

3年間の長期試験では、投与初期に出現した不随意運動などのDA作動性有害事象はL-dopaの減量により軽減した。非DA作動性有害事象で最も頻度が高かったのは下痢で、肝毒性は認めなかった。また、L-dopa合剤1回投与後の効果持続時間の延長は長期投与によりやや減弱したものの、3年後にも有意な延長効果を認めた⁸⁾。

我が国での同様の試験では、平均年齢62歳、平均罹患期間約10年、1日の平均on時間約8時間、1日平均4回のL-dopa合剤を服用している患者を対象とした試験で、8週間評価で、偽薬、エンタカポン1回100mg、200mg投与で、それぞれon時間の延長が 0.5 ± 0.2 、 1.4 ± 0.3 、 1.4 ± 0.2 時間と、100mg群と200mg群では有意な差はなく、1日1.4時間程度のon時間の延長をみた。On時間の運動症状の改善度には有意な変化は認めなかった。また、平均L-dopa投与量は430mg程度で海外に比較して少ないためか、試験期間中のL-dopa減量は約5mgとほとんどなかった⁹⁾。

国内臨床試験での主な副作用は不随意運動(37.5%)、便秘(20.2%)、着色尿(14.4%)、幻覚(9.1%)、傾眠(8.2%)、貧血(6.2%)であった⁵⁾。ほとんどはL-dopaの効果を増強することによるドパミン刺激作用によるものである。着色尿はエンタカポンおよびその代謝産物によるもので、尿が暗黄色から赤褐色に着色することがある。貧血については、エンタカポンが鉄キレート作用をもつため消化管での鉄吸収障害が考えられる。なお、L-dopaおよびDCIのカルビドパも同様に鉄キレート作用をもつため、これらを増強している可能性もある。

エンタカポンは単回投与では C_{max} を上昇させないため、不随意運動は出現しないことが期待されるが、実際