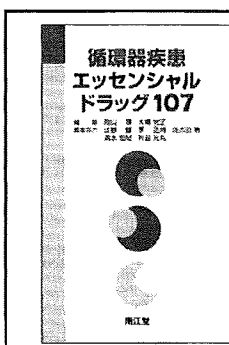


おわりに○

抗パーキンソン病薬は比較的安全で、しかもきわめて効果が高い薬剤である。効果には個人差があるため、薬剤の効果を見極めながら治療を進めることが重要といえる。効果の評価には、外来診療のみならず日常生活での不便さなども重要であるので、患者や家族に疾患をよく理解していただき、患者、家族、医師をはじめとする医療スタッフが協力して治療にあたることが重要である。

文 献○

- 1) Miyasaki JM et al : 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, 2002
- 2) 日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」作成小委員会(編) : 早期パーキンソン病の治療ガイドライ
- ン. パーキンソン病治療ガイドライン, 医学書院, 東京, p322-324, 2003. <http://www.neurology-jp.org/guideline/parkinson/2_0401.html>
- 3) Parkinson Study Group : Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease : a randomized controlled trial. *JAMA* **284** : 1931, 2000
- 4) Holloway RG et al : Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease : a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* **61** : 1044, 2004
- 5) Whone AL et al : Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa : the REAL-PET study. *Ann Neurol* **54** : 93, 2003
- 6) 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. *N Engl J Med* **342** : 1484, 2000
- 7) Fahn S et al : Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* **351** : 2498, 2004
- 8) Lee A : Ten-year follow up of three different initial therapy in de novo Parkinson's disease. *Neurology* **57** : 1687, 2001



循環器疾患エッセンシャルドラッグ107

●編集 増山 理 兵庫医科大学教授・大柳光正 兵庫医科大学教授

循環器疾患診療の現場で必須となる薬(エッセンシャルドラッグ)を取り上げ、その臨床におけるポイントから薬効機序、適応疾患・病態、副作用、薬剤相互作用、禁忌・慎重投与までを簡潔に記載。さらに関連する有用な情報をサイドメモとして提供。常時携帯できる新書判とし、いつでもどこでも内容を確認できる頼りになる一冊。循環器疾患診療に携わる医療関係者必携の書。

■新書判・288頁 定価3,990円(本体3,800円+税5%) 2006.10.

南江堂

特集 Parkinson病—非運動性症候を中心に—

Parkinson病患者における 日中睡眠過多と突発的睡眠*

● 村田美穂**

Key Words : excessive daytime sleepiness, sudden onset of sleep, Parkinson's disease, Epworth Sleepiness Scale

はじめに

Parkinson病(以下, PDと略)患者における日中の眠気が注目されるようになったのは, 非麦角系ドパミンアゴニストの服用中に車の車庫入れをしながら眠ってしまったなど通常考えられない状況での眠り込みの報告¹⁾があい次いだことによる。その後の検討の結果, このような日中の過度の眠気は治療中のPD患者ではきわめて高率に認められ, しかも非麦角系ドパミンアゴニストに限らず, L-dopaも含めてドパミン系刺激となるすべての薬剤で起こりうる事が明らかになった。抗PD薬の開発が進み, 運動症状の治療効果が改善した結果, 眠気にも眼が向けられるようになったともいえるかもしれない。ここでは, 日中の眠気について, 評価方法, 病態とその頻度, 基礎にある病態, 治療について概説する。

睡眠障害および眠気の評価方法

1. Epworth Sleepiness Scale²⁾

眠気の質問紙法による評価方法としてはEpworth Sleepiness Scale (ESS, 表 1)がある。0~24点で10点以下が正常, 11~12点が軽度, 13~15点が

表 1 Epworth Sleepiness Scale (ESS) 修正版

- 状態
1. 座って読書をしているとき
 2. テレビを見ているとき
 3. 公共の場で座ってじっとしているとき(劇場や会議の場など)
 4. 1時間続けて車に乗せてもらっているとき
 5. 午後横になるとすれば, そのとき
 6. 座って誰かと話をしているとき
 7. アルコールを飲まずに昼食後静かにすわっているとき
 8. 車のなかで, 信号や渋滞で数分とまっているとき
- Epworth Sleepiness Scale 補追修正版
9. 運転中
 10. 食事中
 11. 仕事中
 12. 家事中

現在の状態評価(0~3で評価)

- 0: 眠ってしまうことはない
 1: たまに眠ってしまう(1カ月に1回, もしくは未満)
 2: ときどき眠ってしまう(週に1回まで)
 3: たびたび眠ってしまう(週に2回以上)

中等度, 16点以上は重症とされている。なお, ESSはより適切でない状況での眠気(たとえば車庫入れしているときの眠気など)を評価するために, 9~12を加えた補追修正版も用いられている(表 1)。このESSはとくにPDを対象に作られたものではなく, 一般的な眠気についての評価方法であるが, 簡便で現在もっとも広く用いられている。

* Excessive daytime sleepiness and sudden onset of sleep in Parkinson's disease.

** Miho MURATA, M.D., Ph.D.: 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); Department of Neurology, Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan.

2. Parkinson's Disease Sleep Scale³⁾

ESSに対して、とくにPDにおける睡眠障害を評価するためにParkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)が提唱された。PDSSは夜間睡眠の全体的な質(アイテム1)、入眠や睡眠持続(アイテム2,3)、夜間のrestlessness(アイテム4,5)、夜間精神症状(アイテム6,7)、夜間尿(アイテム8,9)、夜間運動症状(アイテム10~13)、睡眠による元気回復(アイテム14)、昼間の眠気(アイテム15)からなり、アイテムごとに良い方から悪い方へ(0~10)10cmのバーのどの程度に位置するか患者が答える形で評価する。アイテム15の結果はESSの値とよく相関する。PDに合わせた設問内容で比較的簡便にPDに関する睡眠障害が全般的に評価できるが、カットオフ値がないことが欠点といえる。

3. 睡眠ポリグラフィー検査(polysomnography : PSG)

脳波のみならず眼球運動、筋電図なども睡眠全般にわたって記録し、睡眠中の各相の頻度や持続などを評価する。呼吸パターンも同時に記録することで睡眠時無呼吸など呼吸関連睡眠障害についても評価できる。

4. 睡眠潜時反復検査⁴⁾(multiple sleep latency test : MSLT)

日中に数時間ごとに数回患者を入眠させ、入眠潜時やレム潜時を測定し、日中の眠気の評価する方法である。あらかじめ通常の睡眠を評価する必要があるのでPSGに続いて検査を行うことが多い。健康成人の入眠潜時は10~20分、5分未満は病的な日中の眠気と判断する。また、レム潜時は正常が60~90分で15分以内の場合、入眠時レム睡眠期(sleep onest REM period : SOREMP)と呼ばれる。日中の眠気の客観的評価法として有用であるが、手間がかかるのが欠点といえる。

日中の睡眠過多

PD患者における日中の睡眠過多(excessive daytime sleepiness : EDS)はすでに1970年代に報告⁵⁾されていたが、あまり注目されていなかった。その後1990年代後半にropinirol, pramipexoleという非麦角系薬剤の登場に伴い、前述の事故報告がいくつか集積され、急激に注目を浴びるよう

になった¹⁾。しかし、その後の調査ではPD患者の50~60%にEDSを認める(同年齢では25%程度とされる)と報告された⁶⁾。初期の報告ではどのように眠気を定義するかが決まっていなかったためにさまざまな頻度が報告されたが、現在は前述のESSが広く用いられている。

加齢に伴い、日中の眠気が増加することは容易に想像されるが、Hoglら⁷⁾は、ESSを用いてPD患者と年齢を合わせた正常者を比較したところ、ESS 11点以上は正常の11.4%に対し、PD患者では33%と高かった。また、Ryeらの報告⁸⁾ではPD患者の約50%にEDSを認めたとしている。EDSについて当初、非麦角系薬剤のほうが頻度が高いとされたが、最近の報告ではいずれもドパミンアゴニストの薬剤による出現頻度に差はないとされている。EDSが出現しやすい要因としては、PDの罹患期間が長いこと、薬物投与量が多いこと、L-dopaとアゴニストの併用などがある⁹⁾。このうち、抗PD薬の影響については投与量はあまり大きな要因ではないという報告も最近が多い。抗PD薬の1日総投与量をL-dopa換算したlevodopa equivalent daily dose (LEDD)との相関はなく、むしろanxiety(不安)との相関がきわめて高いという報告もある¹⁰⁾。また、両側視床下核深部刺激術後24カ月までの評価で全体の睡眠時間は無動の改善とよく相関して改善し、抗PD薬の投与量も著明に低下したが、ESSによる昼間の眠気については改善はなかった¹¹⁾。

突発性睡眠あるいは睡眠発作

PDの昼間の睡眠の問題として、通常の眠気のほかに突発的睡眠(sudden onset of sleep : SOOSあるいはSOS)あるいは睡眠発作(sleep attack)と呼ばれる眠気など前兆のない突然の眠り込み状態が知られており、EDSとの関係が議論されている。Pausら¹²⁾の大規模研究では約3,000名のPD患者で6%にSOOSを認めたが、このうちほぼ半数(3%)で眠気などの前兆がなく、1%はESSでも正常範囲内であった。このことから、SOOSはESSでは予知できず、いわゆる眠気とは異なる機序による、まさに発作ともいべきものとも考えられる。しかし一方で、慢性的な眠気があると眠気を自覚しないことがあり、眠気を自覚し

ていない患者でも脳波上、眠気を示しているという報告がある。たとえば、傾眠のあるPD患者47名のうち38%はMSLTで確認できた睡眠のうち少なくとも1回は自覚しておらず、これらの患者ではESSのスコアも低かったという¹³⁾。したがって、ESSのスコアが低いことが本当に眠気がないことを示しているとはいえず、眠気の自覚の有無により臨床的な区別は可能であるが、これによってSOOSをESSとまったく異なる独立した現象であるというのも難しいということになる。

SOOSは、われわれでも稀ならず経験する。しかし、Ferreiraら¹⁴⁾のPD176名、正常対象者174名の検討では突発的睡眠を経験したことのある人数はいずれも30%前後であるが、PD患者では経験する突発的睡眠の頻度が高く、とくに注意が必要な状況下での突発的睡眠は10.8% vs. 1.8%とPD患者で有意に高く、これが大きな差異であるといえる。とくに注意が必要な状況、たとえば運転中のSOOSはきわめて重大な事態である。これについてHobsonら⁶⁾は、カナダでPD患者を対象に大規模な睡眠調査を行った。これによると、認知症がなく、ADLが自立している平均罹患期間8.1年のPD患者638名中、420名が自動車の運転をしており、このうち12%は運転中に眠った経験があり、SOOSを経験したことのある患者は3.8%、まったく眠気を感じずに突発的睡眠となったのは0.7%とごくわずかであった。さらに、ESS 7点以上でかつ表1の6,8~12の不適切な状況での睡眠の経験がひとつでもある場合には、運転中に突発的睡眠が出現するリスクが高いという結果であった。

突発的睡眠の出現のリスクとしては、EDSと同様にESS高得点、長期罹患、重症度、男性、高齢などがいわれている。薬物については、ドパミン系薬剤の総量が多いこと、L-dopaとドパミンアゴニストの併用などがいわれているが、アゴニストの種類による違いはないことが複数の研究で明らかになっている。

睡眠過多の基盤となると 思われる病態

PDの睡眠障害についての詳細は他項に譲るが、ここではEDSの基盤となる状況について簡単に

ふれる。

PD患者の睡眠の特徴は「浅い眠りと睡眠の断片化」といえる¹⁵⁾。夜間頻繁に目覚め、熟睡感がないために昼間のパーキンソニズムがいつそう悪くなる場合も多い。PSGではステージ2の延長、REM期の短縮などが報告されている¹⁶⁾。これは夜間のPD症状(無動など)や、逆にドパミン療法の影響、夜間頻尿、夜間周期的四肢運動障害(periodic limb movements during sleep: PLMS)、幻覚、夜間せん妄などが基礎にあるためと考えられている。興味あることに、クロナゼパム服用PD患者の方が非服用患者よりもESSが低いことが報告されている¹⁶⁾。これはクロナゼパム服用者ではPLMSの頻度が低く、この改善により良眠が得られるためと考えられる。PLMSはPDで有意に多いとされ、 β -CIT SPECTによる線条体のドパミントランスポーター結合量とPD患者のPLMSに有意な負の相関がみられる¹⁷⁾。また、重度のいびきと日中の眠気の関連性は一般的にいわれているが、PDでは閉塞性睡眠時無呼吸の頻度が多いという報告があり、これもPD患者の睡眠効率の低下に関与していると考えられる。

ESSの治療

上記のようにSOOSがESSとまったく独立の病態かどうかはまだ議論のあるところである。実際に日頃まったく眠気を感じずにいきなりSOOSを起こす人がごく少数いることは確かであるが、一方でESSが基礎にあり、SOOSを起こす場合も多い。したがって、ここでは睡眠の断片化を改善し夜間の良眠を得るための対応について述べる。

まず、PDにおけるESSへの対応としてもっとも重要なことは、医師がPD患者にESS, SOOSが起こりうることを認識して、常に注意を怠らないことである。たとえば、ドパミンアゴニストの治験の副作用の頻度をみても1990年代半ばまでは眠気の報告はきわめて少なかった。ところが、同じ薬剤を対象にしても2000年以降ではきわめて頻度が高くなっている。これは、副作用報告の頻度はその事象が出現しうることに注目して患者から情報を集めたかどうかという、わ

れわれの姿勢にかなり影響されることを示している。医師が認識するとともに、患者にも眠気が出現しうることを伝えて、もし眠気やSOOS様の症状があればすぐに主治医に伝えるように説明することが重要である。

次に、夜間のパーキンソニズムを改善して、できるだけ睡眠の断片化を減少させることが必要である。夜間のドパミン必要量は日中の活動時より少ないことが予想され、夜間は薬物量を少なめに設定しているが、疾患の進行に伴い夜間安静時においても必要なドパミン量は増加し、これを維持するための薬剤が必要になる。L-dopa製剤は半減期が1時間と短いため、これを就寝前に服用しても夜間の症状改善は困難で、より半減期の長いドパミンアゴニストを夕食後または就寝前に処方する。また、タリベキソールのように比較的眠気が出現しやすい薬剤を就寝前に使うのも一法である。一方でドパミン刺激は悪夢の誘引になることもある。アマタジンと比較的悪夢を出現しやすいことが知られており、高齢者で腎機能が低下している場合などは、とくに朝昼の二分服として、夜間は避けるほうがよい。ドパミンアゴニストの就寝前服用もやはり悪夢の誘引になりうるといえる。このように、ドパミン系薬剤は時により夜間の睡眠効率を改善することも増悪させることもあり、患者の反応をみながら慎重に処方する必要がある。

クロナゼパムはベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬であるが、REM関連行動異常(REM related behavior disorders : RBD)やPLMSに効果があることが知られている。PDではこれらの合併頻度が高く、これらにより夜間の睡眠が妨げられることも多い。実際、クロナゼパム服用者のほうがESSの点数が低いことが報告されている。睡眠効率の改善にクロナゼパムを試してみる価値はあると思われる。

このほか、睡眠環境の改善や日中の活動度を上げること、頻尿の改善などが有効である¹⁸⁾。

おわりに

この数年、急速に注目されるようになった、日中の睡眠過多、突発的睡眠であるが、これらは確実にParkinson病患者のQOL低下につながる。

実際には以前からある現象であるが、十分認識されてこなかったのは、運動症状に眼をとられていたためとも思われる。運動症状がかなり改善してそこまで注意がいくようになったともいえるが、患者の訴えを真摯に聞くことの重要性を改めて痛感させられる事象である。

文 献


- 1) Frucht S, Roger JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel ; Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999 ; 52 : 1908-10.
- 2) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991 ; 14 : 540-5.
- 3) Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale : a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 73 : 629-35.
- 4) American Sleep Disorders Association. Clinical use of the multiple sleep latency test. *Sleep* 1992 ; 15 : 268-76.
- 5) Wein A, Golubev V, Yakhno N. Polygraphic analysis of sleep and wakefulness in patients with Parkinson's syndrome. *Waking Sleeping* 1979 ; 3 : 31-40.
- 6) Hobson DE, Lang AE, Martin WR, et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's disease. *JAMA* 2002 ; 287 : 455-63.
- 7) Hogl B, Seppi K, Brandauer E, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease : a questionnaire survey. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 319-23.
- 8) Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source : PD. *Neurology* 2002 ; 58 : 341-6.
- 9) Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. Is it the drugs or disease? *Neurology* 2006 ; 67 : 853-8.
- 10) Wegelin J, McNamara P, Durso R, et al. Correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005 ; 11 : 441-8.

- 11) Lyons KE, Pahwa R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2006 ; 104 : 502-5.
- 12) Paus S, Brecht HM, Koster J, et al. Sleep attacks, daytime sleepiness and dopamine agonist in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 659-67.
- 13) Merino-Andreu M, Arnulf I, Konofal E, et al. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology* 2003 ; 60 : 1552-4.
- 14) Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, et al. Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease : a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 209-14.
- 15) Poewe W. パーキンソン病と睡眠. In : 山本光利・編. パーキンソン病 ; 臨床の諸問題. 東京 : 中外医学社 ; 2006. p. 182-90.
- 16) Shpirer I, Miniowitz A, Klein C, et al. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease : a polysomnography study. *Mov Disord* 2006 ; 21 : 1432-8.
- 17) Happe S, Pirker W, Klosch G, et al. Periodic leg movements in patients with Parkinson's disease are associated with reduced striatal dopamine transporter binding. *J Neurol* 2003 ; 250 : 83-6.
- 18) 長谷川一子. Parkinson病の発作性睡眠と過眠. In : 柳沢信夫, ほか・編. *Annual Review 神経* 2005. 東京 : 中外医学社 ; 2005. p. 207-20.

* * *

ISSN 1346-0773
文献略称 MB Med Reha

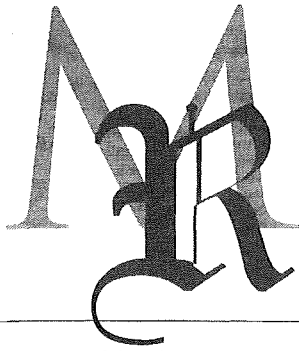
MEHICAL DEWADII ITATION



No.76 別刷

パーキンソン病のリハビリテーションガイド
2007年2月15日発行

株式会社 全日本病院出版会



パーキンソン病の診察のポイント

村田美穂*

Abstract パーキンソン病は振戦、固縮、無動、姿勢調節障害が四大症状で、多くは左右差をもって徐々に出現・進行するのが特徴である。診察所見が軽度であっても日常生活動作(歩行、着替え、洗髪、書字など)での動きにくさを認めることがあるので、診察所見とともに日常生活に関する病歴聴取も重要である。運動症状のほか、便秘、排尿障害、起立性低血圧などの自律神経障害や抑うつなどの精神症状を認めることもある。さらに長期治療に伴い、抗パーキンソン病薬の効果持続時間の短縮(wearing-off現象)、不随意運動、幻視などの精神症状などが出現し得る。これらの症状はいずれも薬物効果や環境・精神的不安などにより変動することがあるので、注意深い診察とともに診察時以外の時間帯、日常生活での状況を十分に聴取する必要がある。

Key words : 固縮(rigidity), 振戦(tremor), 無動(akinesia), 姿勢調節障害(postural instability), ウェアリングオフ現象(wearing-off phenomenon)

はじめに

パーキンソン病の有病率は70歳以上では1%近いとされ、高齢化社会のなかで近年ますます患者が増加している。ここではパーキンソン病の中核となる運動症状、自律神経症状、精神症状について簡単にふれ、診察のポイントを述べる。実際にはこれらの基本症状に加齢に伴う骨・関節変形や廃用による筋力低下などが加わって、症状が構成されており、リハビリテーションは薬剤とともにパーキンソン病治療の重要な中核となってきた。

なお、パーキンソン病の重症度はHoehn-Yahrの重症度スケール(表1)が一般に用いられており、医療費の補助のある特定疾患の認定もYahr III度以上と重症度により限定されている。より詳細な症状の評価としては統一パーキンソン病評価スケール(UPDRS)が国際的にも最もよく使用されている。

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

運動症状¹⁾²⁾

1. 四大症状

パーキンソン病では振戦、固縮、無動、姿勢調節障害をその四大症状と呼んでいる。このうち姿勢調節障害は通常病初期から認めることはなく進行期の症状で、Hohen-Yahrの重症度分類では姿勢調節障害があるとIII度となる。初発症状は振戦が最も多い。通常一側から始まり、進行してもある程度の症状の左右差は残ることが多い。

1) 振戦(tremor)

パーキンソン病では静止時の振戦(resting tremor)が最も特徴的で、pill rolling tremorと呼

表 1. Hoehn-Yahr 重症度分類

I	: 一側性パーキンソニズム
II	: 両側性のパーキンソニズムだが平衡障害なし
III	: 軽度～中等度のパーキンソニズム+平衡障害, 肉体的には介助不要
IV	: 高度のパーキンソニズム, 歩行は介助なしでどうにか可能
V	: 介助なしでは車椅子またはベッドに寝たきりで, 介助でも歩行は困難

ばれる母指と第2指の4~6 Hzの細かい振戦がよく知られている。静止時振戦はコップを持つなどの動作時にはむしろ消失してしまうことから生活の支障にはならないことも多い。しかし一方で、パーキンソン病ではどのようなタイプの振戦も出現するといわれており、静止時振戦はほとんどなく粗大な運動時の振戦が目立つ場合もある。

静止時振戦は意識が他に反れているときのほうが出現しやすいので病歴をとる時などに観察すると良い。また歩行時に手に出現することも多い。一方、運動時振戦は指鼻試験やコップを持つなどの動作時に観察する。

2) 固縮(rigidity)

通常、筋肉は常に不随意に緊張した状態にあり、この筋肉の緊張を筋トーンと呼び、手、肘、膝、足関節などを他動的に動かしたときの抵抗として観察する。固縮はこの筋トーンの亢進の1つの症状で、屈曲・伸展の両方向に抵抗を生じ、カクカクする抵抗を感じる歯車様固縮(cogwheel rigidity)と一定の固さのままである鉛管様固縮(lead pipe rigidity)があるが、パーキンソン病では歯車様固縮が特徴である。四肢の固縮のほか、頸部にも認めることが多い。患者により四肢の近位関節に強い場合と遠位に強い場合があり、この違いにより当然ADLの障害される内容も異なるので、注意して診察すべきである。

3) 無動(akinesia, bradykinesia)

無動には動きの少ないこと(寡動)と動きの遅いことの2つの意味が含まれる。起居動作や着替えなどに時間がかかることのほか、仮面様顔貌、小字症、小歩も無動の所見といえる。診察では手の交互変換運動(diadochokinesis)や母指と第2指をタップする指タップ(finger tapping)が評価しやすい。固縮が強いことによる無動もあるが必ずしもそうとは限らず、薬剤によりほとんど固縮が消失しても無動が目立つ場合もある。

4) 姿勢調節障害(postural instability)

パーキンソン病では重心移動に対して立ち直り反射が出にくく、これを姿勢調節障害と呼んでい

る。この症状が出現すると後ずさがしにくく、トイレでの向き直り、引き出しをひくなどの動作で転倒しやすくなるので、注意が必要である。後方または前方に肩をひいて、姿勢を立ち直せるかどうかみる(pulsion)。

2. その他の症状

1) 歩行障害

パーキンソン病における歩行は前傾姿勢でやや膝が曲がり、上肢は肘をやや屈曲し、手は大腿の前面で軽く握る姿勢、あるいは障害側の上肢の振りが少ない状態で、小歩、すり足歩行が典型的である。脳血管障害性パーキンソニズムでもよく似た歩容を示すが、脳血管性では足幅が広い(broad based)であるのに対し、パーキンソン病では左右の足幅はむしろ広げられないのが特徴的である。

歩行中に次第に重心が前方になり、前かがみのまま小走りになって自分では止められなくなってしまう、突進現象も進行期にはよく認める症状である。

2) すくみ現象

進行期には、歩行開始時に足がはりついたように前に出ず、すくんでしまうすくみ足(frozen gait)をしばしば認める。通常、歩行開始時や方向回転時に認め、歩き出せば問題がないことが多いが、進行すると、直進歩行中にも出現することがある。

このようなすくみ現象は必ずしも歩行のみで認めるものではなく、発語の最初でどもるようにすくむ、すくみ言語もしばしば認める。すくみは進行期に認める症状であるが病態は複雑で、抗パーキンソン病薬の効果がある場合もない場合も、また時には減量によりやや改善する場合もある。薬剤の変更によりどう変化したかを慎重に観察することが重要である。

すくみ現象は視覚刺激や聴覚刺激などにより改善することがある。例えば、足が前に出ない状態でもその前に棒を出すとそれをまたいで歩き始めることが可能となる。このような現象は奇異性運動(kinesis paradoxale)と呼ばれている。例えば

平地は極めて歩きにくい患者が階段はすいすい上っていくのは極めて奇異に思えるが、まさに“奇異性”運動そのものである。階段のステップが視覚刺激となると考えられる。周囲の人がこの現象を知らないとい誤解されやすいので、家族や周囲の人にもよく伝えておくことも重要である。一方でこの現象を利用して、廊下にテープで線を引いたり、鈴や掛け声など聴覚刺激を用いることで歩行しやすくなることも多い。

3) 症状が環境や不安により影響されやすい

パーキンソン症状は以下に述べるように薬の効果の出現により大きく変動することがあるが、一方で薬の効果とは無関係に、不安などにより強い影響を受けて症状が変化する場合がある。安心して自信を持って行動できる状況では振戦もなく歩行も安定している患者が、不安などにより振戦が著明に増強したり、一歩も歩けなくなってしまうことも稀でない。このように不安、情動により症状が変化しやすいこともパーキンソン病症状の特徴の1つといえよう。これも周囲の理解がないと、本来の病態以上に日常生活動作(ADL)の悪化につながるため、医療スタッフはよく認識し家族や介助者にも理解を求める必要がある。

3. Wearing-off 現象

パーキンソン病ではL-dopa製剤が高い効果を示すが、半減期が約1時間と短いために、ドパミン神経細胞の減少に伴い、L-dopaの効果持続時間が短縮しやすい。通常L-dopa製剤を1日3~4回服用してなお、L-dopaの血中濃度の変動に伴い症状が変動するものをwearing-off現象と呼んでいる。40歳未満の若年発症者では著明な症状の変動を認めることも稀でない。一方で65歳以上発症の患者では頻度も少なく、出現しても程度も軽い。いずれにしてもwearing-off現象が出現している場合には日内の症状の変動が著しく、ADLも大きく異なることがある。したがって、診察時のみならず自宅などでの通常の生活でどのようなことに困っているのか、どういう時間帯にどのような症状が出現するのかを本人ならびに家族から

十分に情報を得たうえで、リハビリテーション訓練などにも生かす必要がある。診察時や訓練時は最も調子がよく、自宅での状況を反映していないことも多いことも認識すべきである。

4. 不随意運動(dyskinesia)

パーキンソン病で認める不随意運動は通常ドパミンの過剰刺激によって出現するpeak dose dyskinesiaである。患者は多くの場合、不随意運動が出現するときはパーキンソン症状が改善している時間帯であるため、むしろ不随意運動が出現しているほうが調子がよく、本人が気づいていなかったり、気にしていないことも多い。しかし、不随意運動が高度であると随意運動を障害したり、運動過剰により疲労につながることもある。また、頻度は低いがbiphasic dyskinesiaと呼ばれる、薬剤の効果が出現するときと切れていくときの二相性に出現する場合もある。不随意運動は舞踏運動様の動きが多いが、姿勢の異常となるジストニアを呈することもある。また、オフ時に認めるジストニアでは痛みを伴うこと(painful dystonia)もある。不随意運動を見たときには、本人が自覚しているか、どのようなときに出現するのか、生活の障害になっていないか、痛みはないかなどを問診し観察する。

自律神経症状

パーキンソン病で認める自律神経障害は、便秘、起立性低血圧が最も頻度が高く、このほかに、排尿障害、発汗障害などがある。

1. 便秘

便秘は極めて頻度が高く、ほぼ必発といってよい症状である。パーキンソン病自体による腸管運動の低下、排便機構の障害とともに、抗コリン薬やドパミン受容体刺激薬による消化管のドパミン受容体刺激による腸管運動の低下、さらに水分摂取量が少ないことなどが要因と考えられる。時には便秘によりイレウスを起こすこともあるので、便秘の対策は重要である。

2. 起立性低血圧

起立性低血圧はパーキンソン病そのものでも起こりうるが、ドパミン受容体刺激薬など抗パーキンソン病薬によることが多い。ふらつき感が起立性低血圧によることもある。症状は起立時直後のほか、起立してからしばらくしてから出現する場合もあるが、いずれにしても血圧の低下と一致して出現する。脱水、入浴や飲酒などにより出現しやすくなるので、どのようなときに症状が出現するかを確認し、生活指導をする。

血圧調節の異常には起立のみでなく食事により出現する場合もあり、これを食事性低血圧と呼んでいる。低血圧の持続は比較的長く数時間に及ぶこともある。起立性低血圧と合併することが多いが、起立性低血圧に先行して出現することもあり、食後にボーッとすると、反応性が鈍くなることがないかなどの問診が有用である。食事性低血圧で症状がある場合は、食後に一定時間安静臥位とする、食前のカフェインの摂取などの生活指導が必要である。

3. 排尿障害

排尿障害としては頻尿が最も多く、通常無抑制型神経因性膀胱によると考えられる。しかし経過により、排尿困難、尿閉などが出現する場合もある。頻尿の原因は前立腺肥大や前立腺癌であることもあるので、泌尿器科的診察は必ず勧めるべきである。また抗コリン薬、抗うつ薬により尿閉をきたすこともあるので、投薬内容にも注意する必要がある。

精神症状

パーキンソン病で認める精神症状には大きく分けてうつ症状と幻覚症状がある。

1. うつ症状

パーキンソン病で認める抑うつ状態は反応性うつと器質的うつに分けることができる。診断初期には誰もが一時的に抑うつ的になりうる(反応性うつ)が、薬剤の効果を実感したり、疾患を受容することでこの反応性うつは改善する。このために

は、医師をはじめとする医療者との良好な信頼関係の確立が最も重要で、いたずらにこわがらずに適切な治療を進めるためにも患者や家族に疾患や治療について正確な知識を伝えることが医療者のつとめである。

一方、パーキンソン病の発症に抑うつ状態が先行している場合は器質的うつというべきと思われる。いわゆる大うつ病は稀であるが、反応性の抑うつ状態よりは病態が高度である。パーキンソン病では不安により見かけ上の症状が悪化することがしばしばあることから、経過を通して抑うつ状態が治療効果の妨げになってしまうことも稀ならずある。このような場合は精神科医との連携の下で積極的に抑うつ状態の治療を行い、またできるだけ支持的に接して、本人が生活に自信を持てるようにする必要がある。抑うつ状態の評価には、Beck うつ自己評価質問表(BDI; 21項目 0~63点)、Hamilton 抑うつ評価スケール(HDRS-17; 17項目、0~52点)、Mongomery Asberg 抑うつ評価スケール(MADRS; 10項目、0~60点)が感度、特異度ともに高いとされている。HDRS-17とMADRSは訓練された検者が実施する必要があるが、30分弱かかることもあるが、BDIは自己評価で10分程度で実施可能なため、使いやすい³⁾。

2. 幻覚

通常パーキンソン病における精神症状という場合、幻覚・妄想などを示すことが多い。元々パーキンソン病で認める幻覚は中脳幻覚と呼ばれる色鮮やかな小動物の幻視で、しかもそれが幻覚であると本人が認識している、つまり錯覚に近いものとされ、また幻聴は極めて稀であるといわれてきた。「床に虫がいると思ったがよく見たらごみだった」、「窓に赤い服を着た女の子がいるが、そんなところにいるはずがないのでこれは幻覚だからいいのです」などの訴えが典型的である。しかし、最近は多くの薬剤が開発され、以前よりも薬物量が増え、結果的にドパミン刺激量として増加したためか、より高度な幻覚や妄想、幻聴も稀でなくなってきた。実際に泥棒が入ったと思い込み(訂正

不能)警察に電話をかけてしまうなど、構造化された幻覚、妄想も認められる。しかし、突然高度な構造化された幻覚・妄想が出現することは通常なく、より早い時期に軽度の幻覚があるものの運動症状の改善を望むために抗パーキンソン病薬の増量が進み、そこになんらかの不安要素・環境変化などが加わることがきっかけで高度な幻覚が出現することが多い。妄想を伴う高度な幻覚の場合にはできるだけ早く抗パーキンソン病薬の減量と向精神薬の投与により精神症状を抑えることが早期の改善につながる。しかし本人も家族も精神症状についてはかなり困らないと申告しないことが多いので、通常からそのような軽度の症状がないかどうか問診しておくことが必要である。また本人のみ受診の場合はなかなか気づかないことも多いので家族が同行したときに、何気なく聞いておくことも重要である。なお、幻覚の出現は高齢者では認知障害の合併例に多いとされているが、特に若年発症者では必ずしもそうとは言えず、WAIS改訂版(Wechsler Adult Intelligence Scale-R)などではかなりの高得点である場合も稀でない。

認知障害

パーキンソン病ではドパミン神経の障害により比較的初期から特殊な知的機能障害を認めるとされている。これは遂行機能障害や、貯蔵した記憶を有効に活用できないといったタイプの記憶障害が中心でアルツハイマー病のときに認めるような高度な全般的知的機能の低下とは異なる。遂行機能障害とは、新たに経験する状況に適応した行動をとるための機能で、前頭葉機能と深く関連している。したがってこれらの検索には、いわゆる前頭葉機能を評価する検査、Wisconsin Card Sorting Test(WCST)、Trail Making Test, odd-man out test, Stroop testなどが用いられている。全般的知的機能検査として、Mini-Mental State Examination(MMSE)、長谷川式簡易痴呆スケール(HDRS)が良く用いられる³⁾が、パーキンソン病で認める知的機能障害ではMMSEで20~25

点程度の軽度であることが通常である。

一方で、パーキンソン病患者の10~30%に臨床的に問題となる認知症を認めるとされている。パーキンソン病に伴う認知症には、アルツハイマー病の合併、レビー小体型認知症(DLB)などがあり、アルツハイマー病の合併は高齢になるほど増加する。臨床的には認知症にパーキンソニズムが同時または後から生じた場合をDLBと呼び、パーキンソン病として一定期間の経過の後、認知症が出現した場合、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)と呼んでいる。併せてレビー小体病と呼ぶ場合もある。通常、DLBでは初期には記銘力障害はあまり目立たず、注意力、遂行能力、視空間認知力の低下が目立つのが特徴である。症状の変動や、幻覚、起立性低血圧を生じやすいことも特徴である⁴⁾。

おわりに

パーキンソン病では薬の影響のみならず不安などの精神的要素によっても症状が大きく変化することがある。一方、ドパミン不足のみならず運動量の少なさや廃用による筋力低下により大きくADLが阻害されていることも多い。診察時のみならず日常の生活のなかで何がADLの障害になっているのか、またその程度について診察や問診から正確に評価し、対応することが重要である。

文 献

- 1) 水野美邦, 近藤智善(編):よくわかるパーキンソン病のすべて, 永井書店, 2004.
〈Summary〉パーキンソン病の専門家でない人のために、診断治療、最新の知見までをわかりやすく解説した教科書的な本。1冊でパーキンソン病のあらましを理解するために一読をお勧めする。
- 2) 村田美穂ほか:パーキンソン病—治療の問題点と今後の展開—。内科, 93(4), 2004.
〈Summary〉雑誌「内科」のパーキンソン病の特集号。診察、診断のポイント、病態生理、治療までがコンパクトにまとまっている。
- 3) Miyasaki JM, et al: Practice Parameter:

Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66 : 996-1002, 2006.

〈Summary〉 パーキンソン病に伴う精神症状, 認知症の検査法, 治療法について最新のエビデンスを

示した論文.

- 4) McKeith IG : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65 : 1863-1872, 2005.

〈Summary〉 レビー小体型認知症の診断・治療のガイドラインの最新版.

ディベート
パーキンソン病の初期治療はレボドパか、
ドパミンアゴニストか？

レボドパの立場から

村田美穂

ドパミンアゴニストの立場から

長谷川一子

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 25 No. 2 2007年2月1日発行

中外医学社

レボドパの立場から

村田 美穂 国立精神・神経センター武蔵病院
 神経内科部長
 むら た み ほ

ガイドラインでは認知症がなければ70~75歳未満のパーキンソン病患者はドパミンアゴニストで治療を開始することが推奨されている。ここでは中年世代でもレボドパで治療を開始することを主張する立場で述べる。

レボドパでの治療開始の問題点に関するポイントは motor fluctuation の出現と神経保護作用の有無であるので、この点を中心に述べたい。

1. Motor fluctuation の出現について

Motor fluctuation は疾患の進行ときわめて効果の高いレボドパの半減期が短いことにより出現する。これまで動物実験でレボドパを投与するとすぐに motor fluctuation が出現することがしばしば報告されてきたが、これらはすべてドパミンニューロンを90%以上破壊した高度障害モデルを用いている。初期パーキンソン病ではドパミンニューロンの減少は50%程度と考えられており、これらの実験系が初期の状態を反映していないことは明らかである。実際には、MPTP monkey に同量の L-dopa (6.25 mg/kg) + DCI を1日4回投与(30日まで)し、障害の程度により dyskinesia の出現程度を調べたところ、50%障害では dyskinesia なし、75%障害ではごく軽度のみ、90%障害では早期に著明な dyskinesia が出現した¹⁾。また、非常に大量の L-dopa 投与により障害のない動物でも dyskinesia が出現しうることが知られている。

患者での研究では初期パーキンソン病患者を対象として、L-dopa (+DCI) 150 mg, 300 mg, 600 mg, placebo の4群で評価した ELLDOPA study では40週間の投与中、wearing-off, dyskinesia の出現頻度は600 mg 群では有意に高いが²⁾、150 mg/d, 300 mg/d 投与群では placebo 群と差はなかった²⁾。

さらに、アゴニストで開始すれば motor fluctuation の出現は少ないとの報告は、レボドパのみでの治療群とアゴニストと必要に応じてレボドパを併用した群(4年後には70%以上でレボドパを併用)³⁾との比較であり、レボドパで開始して必要に応じてアゴニストを併用した場合とどちらが優位かという比較はない。学会報告であるが、レボドパ治療開始群(L群)とアゴニスト開始群(A群)での長期の比較では、最初の4年はA群が有意に dyskinesia 出現までの期間が短い⁴⁾が5年以降は両群で差はないという報告もある。以上より、初期に大量にレボドパを使用しなければ、レボドパで治療を開始することで必ず motor fluctuation が出現するとはいいがたい。

なお、レボドパは半減期が1時間と短く、急峻な血中変動をするためにより wearing-off が出現しやすいことは明らかである。しかもレボドパは食前服用では血中濃度変動が急峻になるが食後服用では緩徐なパターンになるので、食後服用により motor fluctuation はよりおきにくくなる。海外に比較してわが国で motor fluctuation の頻度や程度が軽度であるのは、海外ではレボドパ投与量が多いこ

とと初期から食前服用を促していることも関与していると思われる。

2. レボドパは臨床的に明らかな神経毒性はなく、一方、ドパミンアゴニストは臨床的に明らかな神経保護作用はない

ドパミンは神経毒でレボドパ投与によりパーキンソン病の進行を早めるのではないかという説がある。しかし、これまでに臨床的に長期大量レボドパ投与による神経毒性は示されていない。しかも、ELLDOPA study において、40週のレボドパ投与後2週間休薬した後もなお、レボドパ投与群では治療開始前よりも症状はよく、placebo 群と有意な差を認めた²⁾。この結果は少なくとも初期にレボドパを投与することが神経細胞に悪いことはなく、むしろ良い方向に作用しているかもしれないことを示した。一方、同時に行った β -CIT SPECT ではレボドパ投与群は容量依存的に β -CIT の取り込みが低下しており、 β -CIT SPECT では神経保護作用を評価しがたいという結果となった。この報告により、 β -CIT SPECT の結果から示唆されたアゴニストの神経保護作用は臨床的にはまだ明らかでないという結論になった⁴⁾。

3. レボドパの長所

レボドパはアゴニストに比較して明らかに力価が強い。アゴニストの増量により、Yahr 2.5 まではレボドパと同程度の効果を得られるが、Yahr 3 以上ではアゴニストの効果は明らかにレボドパより劣る。さらにレボドパは効果出現が早く、しかもコストは著しく低い。治療開始後できるだけ早く症状を改善させることは本人や家族の安心感につながり、闘病意欲をひきだしやすい。逆に不十分な効果は職業を失う可能性もあり、さらに医療費は生活に大きな負担となるが、これらのことは中年世代の患者でより大きな問題であり、QOL にも直結する。また、消化器症状、動悸、起立性低血圧、幻覚などの副作用の頻度、程度はレボドパはアゴニストより低い。

以上より、極めて少量の抗パーキンソン病薬で効果がでる軽症例や motor fluctuation が出現しやすい若年発症例を除いてはレボドパで治療開始することは問題ないと考える。重要なことはレボドパのみで治療するのではなく、症状に応じてアゴニストなどを併用し、強いパルス様刺激を減らすことである。

文 献

- 1) 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.
- 2) The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2498-508.
- 3) 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: 1044-53.
- 4) Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, et al. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson's disease (an evidence-based review). *Neurology.* 2006; 66: 976-82.

ドパミンアゴニストの立場から

長谷川一子
はせがわかずこ独立行政法人国立病院機構相模原病院
神経内科医長

はじめに

パーキンソン病 Parkinson's disease (PD) と診断できた患者を前に、いつ、どのような方法で、どのようなゴールを設定して治療を開始するかは、予後を考慮した場合に大きな問題となる。以前は「すこしでも治療開始を遅らせた方がよい」という説があり、運動障害が明白となった時点から治療を開始するとの考え方が多くを占めた。しかし、わが国の 1980 年代の試験¹⁾、その後の ELLDOPA 試験²⁾ や TEMPO 試験³⁾ の結果からは、治療効果は発症早期に開始した方がよいことを示している。では、どの薬物で治療を開始したらよいのだろうか。ここではドパミンアゴニスト dopamine agonist (DA) で治療を開始する立場で述べる。

1. 日本神経学会 PD 治療ガイドライン 2002 策定まで⁴⁾

1970~80 年代には PD の治療薬は L-DOPA 製剤 (以下 LD) と抗コリン薬、塩酸アマタジンが主体であった。LD は明らかに有効であったため、ADL や QOL 維持のために LD が大量に使用されることが多かった。この結果、PD 治療開始後数年を経ると、近年では経験することの少なくなった強度のジスキネジアや、on-off 現象を認める症例が散見されるようになった。長期 LD 投与症候群、いわゆる運動系問題症状 motor complications (MC) である。MC を抑制する方策として、ドパミン受容体を直接刺激する薬物が考案され、DA の開発となった。すなわち LD の投与量を抑える併用薬としての DA である。その後、PD 治療を DA で開始する大規模臨床試験があり、これらから MC の発現は DA で開始した方が、LD で開始したよりも低頻度であることが明らかにされた。しかし、これらの臨床試験結果のエンドポイントは MC にあり、運動症状の改善をエンドポイントとはしていない。残念ながら、運動症状の改善効果は LD が DA に、いずれの時期にあっても勝っていた。日本神経学会 PD 治療ガイドラインでは、MC の発現抑制に焦点をあて、より MC を発現しやすい若年発症 PD 患者には DA から、高齢発症 PD では LD から治療を開始することを推奨するに至っている。

2. その後の動向

PD ガイドライン策定に前後して、海外で COMT 阻害薬の普

及、ELLDOPA study の報告があった。これらは夫々、LD には神経細胞毒性はなさそうであること、LD 濃度の変動を少なくすることによって on 時間が増加し、wearing-off 現象が緩和できることを示唆している。薬効の面からは、LD は DA に勝るため、運動症状を優先した治療法の再確認である。さらに近年の手術療法の改善により、内科療法でコントロール困難な MC に対して多くの施設で深部刺激療法 deep brain stimulation (DBS) が施行されてきている。DBS の MC コントロールに関する長期予後成績も報告され、これらが相俟って昨今は LD リバイバルの感がある。

3. どのような場合はドパミンアゴニストを第一に選択すべきか

表に若年発症 PD と通常の PD とにおける MC の発生頻度を示す。発症年齢以外は罹病期間、Yahr 重症度、LD 使用期間、LD 維持量には差異はない。しかし、40 歳未満発症 PD では LD 使用後半年でジスキネジアが 20%、MC が 24% 発現している。ELLDOPA study の対象は若年発症 PD を対象としていないが、40 週で LD 一日量 600 mg 群ではジスキネジアが 16.5%、MC が 29.7% みられている。特にジスキネジアについては、LD 600 mg 投与群で有意に発現頻度が高い。これらのエビデンスと、早期 PD を DA もしくは LD で開始した場合の MC の発現頻度などを総合すると、若年発症であればあるほど PD の治療開始薬物を DA で開始した方が、MC が発現するのを遅らせることができるといえる。すなわち、若年発症 PD では DA で治療を開始すべきである。LD を追加した場合や、やむを得ず LD で治療を開始した場合には、LD 投与総量を可能な限り少量にとどめる工夫が必要である。MC をきたしやすい要因として、発症年齢、黒質におけるドパミン作動性神経細胞の脱落の程度、LD の薬物の吸収・代謝特性などが想定されている。神経保護作用を示す薬物は現時点ではないため、LD の pulsatile な動態を緩和する目的での DA の使用、MAO 阻害薬、COMT 阻害薬などの添加が薦められる。

むすび

PD の治療開始薬物としての DA の立場について述べた。PD の治療を LD で開始しても、DA で開始しても数年たつと両者を使用せねばならなくなることが少なくない。このような場合にも可能な限り LD 投与量を少量にとどめる工夫や、LD 濃度を一定化するような方策を同時に行っていくことが必要である。

文献

- 1) 加藤正夫, 他. 神経進歩. 1981; 25: 737-47.
- 2) Fahn S, et al. N Engl J Med. 2004; 351: 2498-508.
- 3) Parkinson Study Group. Arch Neurol. 2004; 61: 561-6.
- 4) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員. 臨床神経. 2003; 42: 430-94.
- 5) Kostic V, et al. Neurology. 1991; 41: 202-5.

発症年齢と運動問題症状の発生頻度 (Kostic ら⁵⁾より一部改変)

例数	40 歳未満発症 PD		40 歳以上発症 PD	
	25	25	25	25
罹病期間(年)	9.1±3.5	9.1±3.4	9.1±3.4	9.1±3.4
Hohen & Yahr	2.96±0.80	2.98±0.85	2.98±0.85	2.98±0.85
レボドパ使用期間(年)	7.28±2.52	7.28±2.46	7.28±2.46	7.28±2.46
レボドパ維持量(mg/日)	608±285	605±269	605±269	605±269
レボドパ使用年数	ジスキネジア fluctuations		ジスキネジア fluctuations	
6ヵ月	20%	24%	8%	4%
1年	28%	36%	8%	16%
3年	72%	64%	28%	28%
5年	96%	80%	64%	44%

0289-0585/07/¥500/論文/JCLS

パーキンソン病の治療
薬物療法

村田 美穂

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 25 No. 1 2007年1月1日発行

中外医学社

薬物療法

村田 美穂

はじめに

今回は「Parkinson 病 What's new?」という特集であることから、パーキンソン病治療の一般論は成書にゆずり、ここでは、現在使用可能な抗パーキンソン病薬についての最近の話題、現在申請中の薬剤、および治験段階にある薬剤について述べたい。なお、治験段階の薬剤のうち、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬については別項に詳細に述べられているのでそちらを参照されたい。

パーキンソン病治療についての最近の話題

1. L-dopa 製剤の位置づけ

治療ガイドラインが相次いで発表された 2000 年前後は、パーキンソン病治療においてはドパミン受容体刺激薬の有用性が非常に強調され、L-dopa はむしろ悪者にされていた感がある。しかし、この 2 年ぐらいで国際的にも L-dopa の有用性が再評価されてきているように思われる。ターニングポイントは ELLDOPA study であろう。これは 2002 年マイアミでの Movement Disorder Society の年次総会の最終日に発表されたが、内容の重大性からか意外性からか論文としての発表は 2004 年になった¹⁾。

ELLDOPA study とは 1998～2001 年に北米でなされた臨床研究で、パーキンソン病の診断後 2 年以内の初期例について、偽薬、L-dopa 合剤 150 mg、300 mg、600 mg/日の 4 群(各群約 90 名)の二重盲検にて、40 週間投与、その後薬物を中止し 2 週間まで UPDRS III で評価したものである。投与前に比較した改善度は投与中止 2 週間後でも L-dopa 投与群では偽薬群より有意によかった。半減期が 1 時間程度である L-dopa の直接効果が 2 週間も持続するはずもなく、L-dopa が神経保護作用をもつ、あるいは少なくとも L-dopa により神経回路網あるいは四肢の運動能力をより正常化することがよりよい状態を維持することにつながることが示唆され、少なくとも L-dopa は毒ではないこと

むらた みほ 国立精神・神経センター武蔵病院/神経内科部長

を示した。しかも、投与前後で行った β -CIT SCAN(ドパミントランスポーターを評価する SPECT)では L-dopa 投与群では量依存性に取り込みが低下していた。この結果は、それまでの PET, SPECT を用いたドパミン受容体刺激薬の神経保護作用を示唆するかもしれない研究^{2,3)}(画像による神経終末の取り込み低下はドパミン受容体刺激薬のほうがよいが、臨床症状は L-dopa のほうがよい)の説得力をかなり弱める結果となった。

加えて、COMT 阻害薬である entacapone が北米、欧州で使用され、さらにドパ合剤+entacapone の合剤が北米で認可されたこと、新たな MAOB 阻害薬である rasagiline の登場、rasagiline による「delayed start」⁴⁾という新たな神経保護作用の評価方法による話題性などが加わり、最近では国際的にも「やはり L-dopa がパーキンソン病治療の golden standard である」というところに戻ってきている感がある。

2. 各種ドパミン受容体刺激薬の差異

現在わが国で使用可能なドパミン受容体刺激薬は bromocriptine, pergolide, talipexole, cabergoline, pramipexole の 5 剤で、さらにごく最近 ropinirole が認可された。多数のドパミン受容体刺激薬のうちどれが一番よいということになると、エビデンスレベルについてはその薬剤が開発された時代背景があるので多少の違いはあるが、集団として統計学的な有意差が出るほどの差はない^{5,6)}。たとえば、pramipexole のわが国での治験は偽薬および bromocriptine を対象として行われたが、実薬群はいずれも偽薬より優位に UPDRS III のスコアを改善したが、pramipexole と bromocriptine の間には有意差は認められなかった⁷⁾。ただし、5 剤のドパミン受容体刺激薬は麦角剤、非麦角剤という構造の差異、半減期の差異などそれぞれ特徴があり、患者によりある薬剤では副作用が出現しやすいが他剤では出にくいなどの違いもあるため、選択肢が増えることはきわめて歓迎すべきことといえる。

3. 神経保護作用の評価について

2002年, 2003年に相次いで pramipexole²⁾, ropinirole³⁾を用いたドパミン受容体刺激薬で治療を開始した群と L-dopa で治療を開始した群について, 臨床症状と β -CIT SPECT あるいは fluoro-DOPA PET によりドパミン神経終末を評価することにより, 神経保護作用を評価するための大規模研究が発表された。これらはいずれも非常にきれいなデータでドパミン受容体刺激薬の神経保護作用が示されたかにみえたが, 画像上明らかな差があるにもかかわらず, 臨床効果には差がない, あるいは L-dopa 開始群のほうがよいという結果で評価が難しくなった。さらに上記の ELLDOPA study¹⁾が報告され, β -CIT SPECT や fluoro-DOPA PET では薬物の神経保護作用を立証するのは困難という結論に至った。In vitro では多くの薬剤の神経保護作用が報告され, 臨床的に意味があるかどうかの評価は極めて重要である。その評価方法について, 次に出てきたのが delayed start という方法である。rasagiline 1 mg/日, 2 mg/日, 偽薬の3群で6ヵ月投与したのち, 偽薬群は2 mg/日投与し, 3群ともさらに6ヵ月間治療が継続され, UPDRS IIIで評価された。研究開始より12ヵ月後の時点で6ヵ月遅れて rasagiline が投与された delayed start 群は, early start 群にキャッチアップできなかったことから, rasagiline に神経保護作用がある可能性が示唆されると報告されている⁴⁾。この方法が果たして本当に薬剤の神経保護作用を評価できるかはまだ議論のあるところで, 今後も検討が必要である。

現在申請中の薬剤

1. ropinirole

わが国でも近日発売される予定の経口の非麦角系ドパミン受容体刺激薬である。pramipexole にきわめて類似しているが, 以下のようなちがいがあ。すなわち, 受容体親和性については, ドパミン受容体亜型への親和性はドパミン同様 D2>D3 で, pramipexole ほど D3 への親和性は突出していない。セロトニン系など他の受容体への親和性がきわめて低いのは pramipexole と同様である。半減期は約6時間で, 肝臓でグルクロン酸抱合などを受けた後, 腎臓から排泄されるために, 腎障害の影響は受けにくい⁵⁾。臨床効果については多数のエビデンスがあり, L-dopa 併用

での効果は, insufficient data で possibly useful であるものの, 単独使用, および運動合併症の予防, 治療とも pramipexole と同様, efficacious, clinically useful と評価されている^{5,6)}。副作用の内容は, pramipexole によく似ているが, これまでの偽薬対照試験での結果の解析では, ropinirole は pramipexole に比較して, 幻覚の発現頻度は低いが, 低血圧や眠気の出現頻度はやや高いという報告がある⁹⁾。

2. entacapone

2007年にはわが国での承認が予想される COMT (catechol-o-methyltransferase) 阻害剤である。もともとドパの主な代謝経路はドパ脱炭酸酵素 (DDC) によりドパミンに変換されるものであるが, carbidopa, benserazide などの DDC 阻害剤との合剤が広く使われるようになり, COMT により 3-o-methyldopa (3 OMD) となる経路が活性化されるようになった。3 OMD は半減期が16時間と長いために, 長期ドパ服用により血中濃度はむしろドパより3 OMD のほうが高くなる。3 OMD は腸管からの取り込みおよび血液脳関門の通過には, ドパと同じ LNAA (Large Neutral Amino Acid) system と呼ばれる能動輸送システムを使用するため, 大量になりすぎるとドパの吸収を阻害する可能性もある。末梢でのドパの3 OMD への代謝を阻害し, ドパの半減期を延長することを期待して開発された薬剤である。COMT 阻害剤としては tolcapone が先行し高い効果をあげていたが, 稀ではあるが重篤な肝障害が報告されたため, 現在は北米で厳重な肝機能観察下のみで使用されている。entacapone はすでに欧米で広く使用されているが重篤な肝障害は報告されていない。

entacapone はその作用機序からドパと DDC 阻害剤との合剤との併用で初めて効果を示す。単回投与ではドパの最高血中濃度 (Cmax) は上昇せずに半減期が延長し, wearing-off の改善効果が期待できる¹⁰⁾。なお, entacapone は半減期がドパと同じく1時間程度と短いことから服用はドパと同時に服用するため, 1日に3~4回多ければ8回の服用もありうる。単回投与で Cmax の上昇がないことから不随意運動は増加しないことが期待されるが, ドパの血中濃度があまり低くならないうちに次のドパを服用することから当然累積による血中濃度の上昇はおこり, off 時間の減少とともに不随意運動もおこりうることになり, 症状のコン

トロールにはこれまで以上にドパの服用量の調節が重要になるといえよう。それに伴い 50 mg のドパ合剤が使用できることが望まれる。

これまでの海外の大規模治験では、ドパ服用と同時に entacapone 100~200 mg ずつ投与し(最高 1 日 8 回まで) off 時間は 1.6 時間(偽薬は 0.9 時間)短縮した¹¹⁾。また、わが国では開発の予定は今のところないが新しい MAOB 阻害薬の rasagiline と、entacapone、偽薬との並行群間比較試験(LARGO study)¹²⁾では、rasagiline 1.0 mg/日と entacapone 200 mg/回(ドパと同時投与)にてほぼ同程度で偽薬に比較して有意な改善である、off 時間の短縮(1.2 時間)を認めた。いずれの試験においても不随意運動は多少増えても日常生活に問題になるほどではなく、ドパの減量で対応可能であるとされている。海外ではすでにドパ/carbidopa/entacapone の合剤も発売されている。

3. zonisamide

zonisamide は抗てんかん薬としてわが国で開発された薬剤で、わが国では 1980 年代から、近年は欧米でも、難治性てんかんを対象に広く使用されている。われわれは偶然の臨床知見から zonisamide の抗パーキンソン作用を発見した¹³⁾。すなわち、経過 10 年のパーキンソン病患者がたまたまてんかん発作をおこし、これに対する治療のために zonisamide 300 mg 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ニズムも著明に改善した。これをきっかけに小規模の臨床研究を行い、オープン試験でパーキンソン病の運動症状および wearing-off 現象の改善を認めた。また、この時点で 1 日 50 mg 程度の少量でも効果が明らかであること、半減期が長い薬剤(約 63 時間)であるので、1 日 1 回投与で十分パーキンソニズムの改善を期待できることがわかった。その後、国内で L-dopa 併用の進行期パーキンソン病患者(現在わが国で使用可能な抗パーキンソン病薬はすべて併用可能)を対象に製薬会社による大規模二重盲検試験を行い、50 mg/日(1 日 1 回投与)で UPDRS III および wearing-off の改善を確認し¹⁴⁾、現在申請中である。現在わが国で使用可能な抗パーキンソン病薬を使用して、なお治療効果が不十分なパーキンソン病患者を対象とした二重盲検試験では、罹患期間平均約 9 年で、UPDRS III で平均約 6 点の改善、1 日の off 時間は 1.5 時間程度延長した。off 時間の改善は COMT 阻害剤の

entacapone と同程度である。また、長期投与試験では、投与後 4~16 週にかけて著明に改善し、その改善度は経過により、むしろより改善する傾向にあり、1 年間持続した。平均罹患期間 10 年の患者で投与初期の改善のみならず、1 年間にわたってより症状が改善する傾向にあることは重要な所見と思われる。

zonisamide は抗てんかん薬としては 300~600 mg/日が常用量であるが、抗パーキンソン効果はそれよりもかなり低い濃度で効果を呈する。抗てんかん薬としての作用機序は、Na チャンネル阻害と T 型 Ca チャンネル阻害が報告されており、GABA 系への直接作用はないとされている。抗パーキンソン効果の作用機序としては、基礎実験から zonisamide がドパミン合成の亢進、中等度の MAOB 阻害作用を持つことが明らかになっている¹⁵⁾。ただし、大規模二重盲検において、より強力な MAOB 阻害剤である sergiline との併用の有無で zonisamide の効果に変化しなかったことから、MAOB 阻害作用が本剤の効果の中心ではないと考えられる。

zonisamide は抗てんかん薬としての開発当初から radical scavenger として神経保護作用がいわれていた。最近、浅沼らはパーキンソンモデルラットにドパを投与した際に惹起されるキノン体生成増加を zonisamide がほぼ完全に抑制することを報告しており、長期試験での効果改善作用と考え合わせて、神経保護という面でも期待できる¹⁶⁾。

現在治験中の薬剤

1. rotigotine

非麦角系ドパミン受容体刺激薬の貼付薬で、現在後期第 2 相を施行中である。1 日 1 回容量に応じて 10 cm²(4.5 mg)~30 cm²(13.5 mg)のパッチを貼付する。貼付剤であることから安定した血中濃度および効果が期待される。ただし、興味あることに貼付後 4 時間までは濃度上昇が鈍く T_{max} は 8 時間である。また剥離後約 3 時間で 50%の濃度まで低下することから、反復投与でも投与(貼付)後 1~2 時間まで濃度が低下し、4~8 時間後まで徐々に濃度が上昇し、その後は 24 時間後まで濃度はほぼ一定である。受容体への親和性は D3 が最も高く、pramipexole と類似しており、pramipexole 1.5 mg と rotigotine 13.5 mg がほぼ同等とされている。代謝は硫酸抱合、グルクロン酸抱合が主