



長谷川一子氏

高齢者、あるいは若くても認知症がある方はL-dopaで開始することが提唱されています(図2)。ドパミンアゴニストから開始するのは、非高齢者で認知症のない人ですね。

長谷川 高齢者では、ドパミンアゴニストで幻覚が出やすいこともありますので、L-dopaで始めるべきだと思います。

3) PDをよく理解している医師による早期からの治療の重要性

横地 PDの精神症状がみられる方には早い時期から積極的に治療しなければいけないと思います。良性幻覚でも治療して、それでも症状が取れないときには折り合いをつけていかざるをえません。PDの治療は最初からきちんとした展望を持ちながら行うことが大事ですので、使用する薬剤が患者さんのどの症状を軽減するのかを十分に認識して治療してほしいと思います。

長谷川 原則として初めから治療介入になる患者さんが多いので、PDをよく理解している医師が、早期から診療したほうがよいと思います。幻覚と動けないことのバランスは、それぞれの患者さんやご家族によって違いますので、その均衡が取れるレベルを考慮しながら診ていきます。

久野 一般的にはPDを疑ったら、まず疾患をよく理解している医師が診るほうがよいということですね。PDは生活習慣病と似たところもあって、治療薬は多くありますし、長期的な展望を持って患者さんと付き合いしていく病気でしょう。それをきちんと認識していただくことに尽きると思います。

1) wearing-offに対する薬物治療

久野 次に運動合併症への対応を考えていきたいと思います。横地先生はwearing-offに対してどのような薬物治療をされていますか。

横地 私は、最初に薬剤を服用することの必要性を患者さんと話し合います。それが、wearing-offやジスキネジアの出現を少なくすることにつながる、大きな要因だと思います。

特に若年層では起きやすいと言われており、L-dopa製剤の多用による運動症状への対処に苦慮して、L-dopaを減量することになります。そういうときも、患者さんに薬剤と病気について丁寧に説明し、話し合いをしていくことで、次第に落ち着いてくると思います。

基本的にはL-dopa製剤、ドパミンアゴニスト、場合によってはセレギリンやCOMT阻害薬エンタカポンを使用します。ただ、どの薬剤を用いても運動症状の日内変動をゼロにすることはできないので、患者さんの日常生活の様子を伺いながら、折り合いをつけて、ADL, QOLを保つことを目的として治療しています。

久野 日内変動を減らすには、L-dopaがPDの運動症状には最も効きますが、その半減期は60～90分と短いのが問題ですね。エンタカポンはその半減期を延長させる作用があります(図3)ので、L-dopaとエンタカポンが併用されるようになってきました。私が20年以上前に血中濃度とジスキネジアや日内変動の関係を検討したとき、末梢性ドーパ脱炭酸酵素阻害薬(DCI)とCOMT阻害薬をL-dopaと一緒に使うべきだという論文を書いて主張したことがあります。

若年の患者さんを長期に治療するとき、L-dopaに少量のエンタカポンとセレギリンも入れると、日内変動やジスキネジアの発症が少ないのではないかと思います。どのようにお考えですか。

横地 40歳代、50歳代ではL-dopaを使い始めるときからセレギリンを入れ、約半数にはエンタカポンを用いています。私は、L-dopa 1日

150mg+ドパミンアゴニストを使用することが多いのですが、少量のL-dopaのときには、セレギリンやエンタカポンを併用することも日常的に行っています。

久野 L-dopaをうまく使いこなすには、患者さんの経済状態を考慮しながらですが、エンタカポンを併用するのがよいかもしれませんね。

2) ジスキネジアへの対応

久野 ジスキネジアが発現していてwearing-off治療を継続するとき、薬物治療はどのようにされていますか。

横地 ジスキネジアが患者さんのADLの障害因子になっている場合、ガイドラインに則って、まずMAO-B阻害薬、COMT阻害薬を減らします。そして、L-dopa製剤の減量、ドパミンアゴニストの追加、増量を試み、さらにアマンタジンを追加します。アマンタジンは300mg/dayが推奨されていますが、高齢者では300mg/dayまで増やすのは難しく、150mg/dayで効く方もいます。

長谷川 ジスキネジアがonのときに激しい方と、offになるとひどい方がいます。実際にはoffになりかかったときのジスキネジアに困っている患者さんが多いようです。peak-doseジスキネジアでは減量を考えますが、offのときに

強い場合は薬剤の用量を頻回に変更したり、できるだけ持続的ドパミン刺激(CDS)に近づけるような服用をしています。

久野 私もほぼ同じ考えです。アマンタジンに関しては、私が主任をしています、厚生労働省の精神・神経疾患委託費研究班で、peak-doseジスキネジアを抑えてパーキンソン症状もよくなるという結果が得られています。

ジスキネジアは女性に多いのですが、女性ではアマンタジンを300mg/dayまで使える人は少なく、150mg/dayで効果がみられる方もいます。また、腎機能が悪い方はアマンタジンの血中濃度が上がり、幻覚が発現しやすいので、用量の決定には腎機能をみる必要があります。特に若い患者さんの場合は、最初からPDをよく理解した医師が診療したほうがよいと思います。

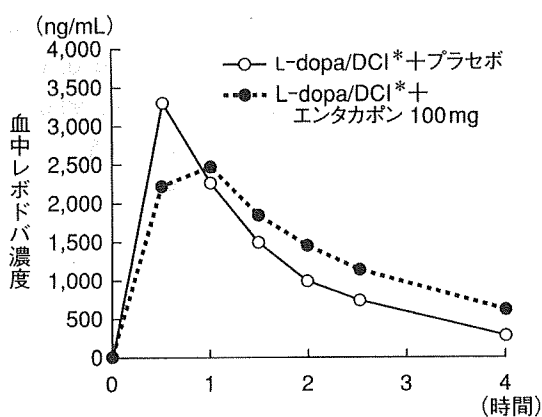
進行期PDにおけるDBSの位置づけ

久野 進行期PDでのDBSについて、横地先生からお願いします。

1) DBSの有用性

横地 PDに対する外科治療の目的は、ADLやQOLを改善し、社会生活を維持できるようにすることです。最初に大事なことは、患者さんの

■ エンタカポン併用時の血中L-dopa濃度(単回投与)



*L-dopa/DCI: L-dopa/ベンセラジドまたはL-dopa/カルビドパ
L-dopa平均1回投与量(朝)127.3mg

図3 エンタカポン単回投与試験でのL-dopa薬物動態(エンタカポン承認審査資料)

■ 薬物動態パラメータの比

	プラセボ	エンタカポン 100mg
最高血中濃度	1	0.94
血中濃度半減期(t _{1/2})	1	1.33 **
AUC*	1	1.13 *

※AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積

** : p < 0.01 * : p < 0.05

エンタカポンの併用により血中濃度半減期が33%, AUCが13%有意に増加した

困っている症状が外科治療でよくなるかどうかを判断することです。

外科治療の適応症状は、振戦、筋固縮、wearing-off、ジスキネジア、L-dopaで改善する無動などです。L-dopaで改善する無動は外科手術の適応になり、日内変動が少なくなります。非運動症状の改善は期待できません。漫然と全体的な動きが悪いからといって外科治療を考えるのではなく、ADL、QOLの障害になる症状と適応基準を考慮して手術を行うということを明確にしないと、患者さんにとって満足が得られない結果になる可能性があります。

適応決定に影響する因子は年齢、認知機能の低下、合併症、脳萎縮の程度などです。治療薬で誘発されている精神症状を合併している場合は、STN-DBS(両側視床下核刺激術)により抗PD薬が減量できれば改善する可能性があります。この点も手術前に確かめておく必要があります。

脳萎縮が強い方では術後経過がよくない場合があります。多発性脳梗塞が合併しているときは、STN-DBSの効果が十分ではなく、認知機能の低下などの症状が出現することもあります。

年齢は手術を考えるとときの大きな要因の一つです。STN-DBSの効果を年齢で検討した研究では、若年群のほうがUPDRSのスコアがよく、年齢が上がるにつれてUPDRSと負の相関がみられています。また、70歳以上では術後に薬剤が減量されても、on時のUPDRSの歩行が悪くなることも報告されています。グルノーブル大学の5年経過を示した報告では、平均罹病期間が12～13年の症例群で、日内変動に対する効果は持続しますが、PDの症状は徐々に悪化していました。

最近のメタアナリシスの結果をみると、以前は罹病期間が長い患者さんが多かったのに対して、最近では罹病期間が短い患者さんの結果が含まれています。今後、罹病期間が短い患者さんの5年後の経過は、現在報告されている罹病期間が長い例の5年後の経過とは違ってくる可

性があります。

これらのことを考えると、むやみに早く手術をする必要はないかもしれませんが、高齢になってからの手術では期待したほどの効果が得られない可能性が高いと思います。

当院に手術を希望して来院されても手術を行わなかった患者さんの中で、MSA(多系統萎縮症)やPSP(進行性核上性麻痺)が6.4%みられました。初期に薬物治療が効かないために手術を希望される場合、PDの診断を確定する必要があります。

久野 5年ぐらいい診ないと、MSA-P(線条体黒質変性症)が含まれていてもわかりにくいことがありますね。

横地 外科治療の適応を十分に検討すれば、他の疾患が含まれることも少なくなると思います。適応ではない症状、外科治療で改善しない症状に対して手術を受けられることは、患者さんにとっても医師にとってもデメリットとなります。

DBSは特殊な治療で、手術後の刺激と薬剤の調整が重要ですので、患者さんにそのことを理解してもらうようにすることも大切です。術後に刺激を調整する必要性についても手術の適応を決めるときに十分にお話しています。

DBSは刺激を変更すると症状が変わりますので、治療に対する患者さんの要望が強くなります。また、DBS外来では刺激を調整した後にしばらく外来で症状の変化をみてもらうために、ふつうよりも時間がかかります。刺激の調整と同時に薬剤の調整についても患者さんと相談しながら行いますので、医師にとってかなりの負担となります。

久野 長谷川先生はDBSについてどのようにお考えですか。

長谷川 適応のある患者さんにはDBSをお願いしています。最近、70歳を過ぎた高齢者でVim thalamotomyだけを行い、振戦が取れた経験もしています。

横地 STN-DBSは70歳くらいまでですが、Vim-DBSやthalamotomyは70過ぎでも行いま

すね。加齢とともに身体能力は落ちますので、高齢者では、手術でPD症状は改善しても、身体能力は改善しない可能性があります。

長谷川 たしかに経時的にみると、筋力は低下します。患者さんは薬物治療や手術を行うと、すぐに治ると誤解されますので、フィジカルセラピーの指導も必要だと思います。

2) DBS手術の患者満足度調査

久野 DBS手術が保険適応になり、日本で3000例以上も行われていますが、その患者さんの満足度に関して、手術をされた脳外科の先生によるアンケートと患者会の調査には違いがみられます。DBSを行った脳外科の先生にはその後もお世話になるという、患者さん側の遠慮があるのかもしれない。

私たちは、患者さんからの要望を受けて、「APPLE運営仲間の会」と協力して、PDにおける外科治療の有効性と患者満足度調査を行いました。厚生労働省の「神経変性疾患調査研究班(主任研究者 葛原茂樹先生)」の班員や、主なDBS施行脳外科施設で医師から患者さんに調査用紙を直接渡してもらいました。その回答用紙を患者会(APPLE)に郵送していただき、そこで匿名化してから、国立精神・神経センター病院で集計・解析しました。回答数は287名(男性145名、女性136名、未回答5名、平均年齢62.8歳)。術後期間は、1～3年が42.5%で最も多く、1年未満23.3%、3～5年20.9%、5年以上8.7%でした。

手術の効果については、「今でもよく効いている」30.8%、「今でもまあ効いている」40.7%で、両者をあわせて70%を超す患者さんが効果を認めています。その一方、DBSの改善度の低い症状として、「話にくい」、「声が小さくなった」、「流涎」、「記憶力低下」が挙げられています。

患者満足度は、「満足」20.1%と「ほぼ満足」50.8%を合わせると70.9%です(図4)。「不満」は4.5%、「やや不満」24.6%でしたが、その理由として、「症状が改善しない」に次いで、「術後の刺激と薬剤の調整がうまくいかない」が多くみられました。手術を受けた病院が遠くて通院のための通院が困難という回答もありまし

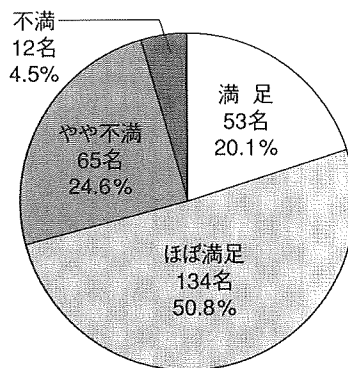


図4 PDにおけるDBS治療の患者満足度

たので、手術は自宅から通院できる病院で行うほうがよいと思います。

DBS手術は大変効果がある治療ですので、症例を適切に選んで行えば、今後も発展するでしょう。ただ、神経内科のPDの専門医に診てもらったうえで脳外科医に紹介されるのがよいと思います。

長谷川 やはり神経内科医と脳外科医とがコミュニケーションを十分に保つことが大きいと思います。

横地 最近は手術中のナビゲーションがあり、それほど難しくないので、手術を行う施設が増えています。ただ、効果が得られなかった場合、その原因として外科治療適応の判断が適切であったのかと、適切な部位に電極が入っているかどうかを考える必要があります。

実際に、右視床下核(STN)の適切な部位に電極を挿入できなかった症例のCTとMRIを図5に示します。

久野 横地先生のように、適応を決めるだけではなく、手術室まで一緒に入る神経内科医が増えてくるとよいと思いますが、それは現実には難しいところもあります。DBSと治療薬をどのように組み合わせていくか、経験の豊富な先生方が論文化したり、わかりやすく解説していただくことが患者さんのメリットにもつながると思います。

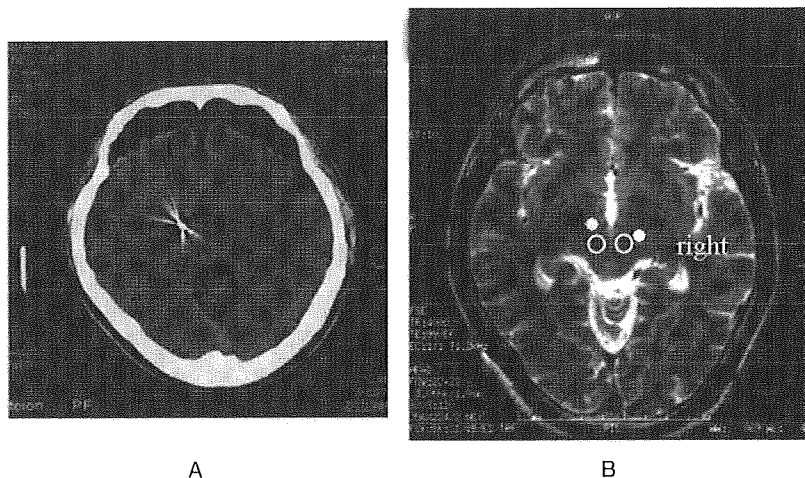


図5 右視床下核(STN)への電極挿入終了後のCT(A)とその後のMRI(B)
 手術時のburr holeから脳脊髄液が漏出して空気が入り、脳が後頭部に沈下した(図5A)。脳沈下によって挿入された電極の位置はSTNの目標点よりも4mm前方に留置された(図5B)。図5Bに示すMRIで○(白い輪)が赤核、白丸が電極の位置。その後に施行された左STNでは電極が至適部位に留置されていて電極位置の違いがわかる。右STN DBSによる臨床改善効果は十分でなく、その後に右STN電極の位置は再手術によって変えられた。
 脳萎縮が強いつきにburr holeから脳脊髄液が漏出して空気が入り、脳が沈下しやすい。特に両側手術の際には頭蓋骨に2ヵ所burr holeをあけるために脳沈下が起きやすく、脳萎縮が強い例では正確な位置に電極を挿入することが難しい場合がある。

まとめ

久野 本日は、進行期PDの大きな課題である非運動症状のうち、精神症状、さらにL-dopaの長期使用による運動合併症への対応について、医療の第一線で働きながら研究もなさっている、お二人の先生から詳しくお聞きして、大変勉強になりました。そして、患者さんのQOLを高めていくことが最も重視されることもあらためて確認できたと思います。

PDは、治療する医師の技量が患者さんやご家族にわかります。また、この30年間でその内科治療、外科手術とも大きく進歩してきました。そのときに医師として巡り会うことができ、PDを専門にしてよかったと考えています。今

後もライフワークとして研究を続けていきたいと思えます。本日は、臨床経験に基づいた、率直なご意見をお話しいただき、ありがとうございました。

文献

- 1) Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease(2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56(Suppl 5):S1-S88.
- 2) 日本神経学会治療ガイドラインAd Hoc委員会. PD治療ガイドライン2002. *臨床神経学* 2002;42:421-94.
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw-Hill Companies:USA. 2004.
- 4) Fahn S, et al. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.

Round Table Discussion

パーキンソン病領域における 薬物治療と薬効評価の問題点



司会： 鈴木則宏 先生 慶應義塾大学医学部神経内科 教授

コメンテーター（発言順）： 久野貞子 先生 啓信会京都四条病院・京都きづ川病院パーキンソン病・神経難病センター長

寺山靖夫 先生 岩手医科大学医学部内科学講座 神経内科・老年科分野 教授

パーキンソン病（PD）は、L-dopa 製剤に加え 6 剤のドパミンアゴニストなど多くの治療薬の登場で予後が大きく改善した。それらを用いた薬物療法の治療効果を評価・観察するにあたり、最近では PD の疾患概念の変化や治療薬による事象などから、運動症状とともに非運動症状が注目されている。非運動症状を含めた薬効評価の問題と、患者を中心とした医療に求められる治療戦略とは何かについて、新たな評価基準作成の試みとともに臨床でのご経験をお話いただいた。

鈴木 パーキンソン病（PD）の治療は、L-dopa 製剤に加え多くの治療薬が使えるようになりましたが、逆にこれらをいかに使って治療を進めていくかという難しさが出てきています。今日は、PD の薬物治療とその薬効評価を中心に現在の治療現場での問題点や今後の課題についてお話しいただきたいと思います。

パーキンソン病の非運動症状 —確認には医師の問診が鍵に—

鈴木 PD は長いあいだ運動障害性疾患（movement disorder）と考えられていましたが、近年、運動症状に先行して自律神経障害や睡眠障害、精神症状などの非運動症状が認められることから、neuropsychiatric disorder と考



鈴木則宏 先生
慶應義塾大学医学部神経内科 教授

C h a i r m a n

えられるようになり、疾患の概念そのものが大きく変わってきています。そして、これらの非運動症状が最近非常に注目を浴びています。久野先生、そのあたりをお話いただけますか。

久野 1817年にJames Parkinsonが初めてPDを報告したときは、運動症状のみの記載でした。その後、治療の進歩で予後が良好となり、非運動症状が注目されるようになりました。主な非運動症状は、便秘や起立性低血圧、神経因性膀胱などの自律神経障害、睡眠障害、restless legs syndrome（むずむず脚症候群）などの睡眠関連症状、うつ、そしてレビー小体型認知症を含めた認知症などが挙げられます。また、PDの治療に伴う非運動症状として、薬剤起因性の幻覚・妄想やせん妄、ドパミン受容体の調整異常により起こる異常な買物や病的賭博、性欲亢進などのdopamine dysregulation syndrome (DDS)といわれる現象、突発的睡眠なども併せて注目されています。

鈴木 非運動症状にはPDに伴う非運動症状と、治療に伴い現れる症状の2通りがあるのですね。PDに伴う非運動症状は、初診時に運動症状を自覚しているように患者さんは自覚しているのでしょうか。

久野 来院時は運動症状が主訴で、非運動症状は便秘や睡眠障害、夜中に大声を出すことがないか、などと医師が具体的な症状で有無を確認しないとわかりません。

鈴木 非運動症状で精神神経科などの他科を受診することはないのでしょうか。

久野 うつや認知症が先行する場合は精神科を受診されることもありますね。

鈴木 主訴の始まりの違いで初診のアプローチが変わって

くる場合もあり得るわけですね。

寺山 そうですね。PDの非運動症状は医師の間診が大切で、患者さんだけでなく介護者・ご家族にアプローチして初めて気付くことがあります。たとえば、ご家族から「最近お金使いが荒い」「収支が合わない」というお話を伺って、治療に伴う非運動症状を捉えることができ、そこではじめて薬剤選択や投与量の見直しにつながることもあります。

鈴木 患者さんやそのご家族との長いお付き合いの中で、夜中に騒ぐ、普段使わない言葉を使って大声を上げる、といった症状を知る機会があり、しかもそれらが「以前から時々みられた」ことを聞かされることがあります。そうすると、すでに非運動症状が潜在的にみられていたのではないかと思うことがあります。これからは注意深く問診したほうがよいということですね。

また、PDの患者さんではUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)が改善しても自覚的には「全然変わらない」とおっしゃる方がいますね。

久野 Anhedonia（アンヘドニア、失快楽症）様の症状かもしれないですね。そのような方は機序としてドパミン神経系のみでなくセロトニン神経系の機能に問題があるように感じています。PDの方は最初にうつ症状があることが多いのですが、L-dopaやドパミンアゴニストで運動機能が改善すれば大多数の方はおおむね消失します。まれに浮かぬ顔をして自分の症状が改善したことを認めてくれない方がいますが、その場合は抗うつ薬の追加で改善することがあります。

鈴木 ドパミン神経系の障害以外に他の神経系の障害があるか否かで患者さんの治療経過も変わるということですね。

寺山 何を治療目標にするか、個々の症状に合わせて医師が判断して治療を行っているのが現状だと思います。

PDの評価スケール

—症状に重み付けを加味した新たな試み—

鈴木 PDの治療効果の評価にUPDRSが用いられますが、患者さん個々に見合う評価ができるのでしょうか。

寺山 UPDRSでは非運動症状に関わる評価がやや不足しており、新しいMDS-UPDRSが作成されていますが、今度は評価項目が多すぎて、日常診療に用いることができる

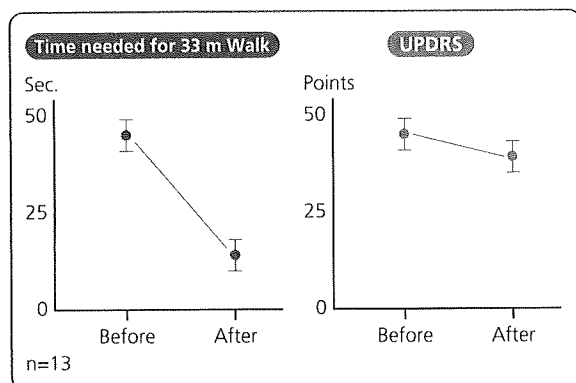


図1 33m歩行に必要な時間とUPDRSの治療前後の変化

歩行の大幅な改善がみられるのにUPDRSでは変化があまりない。
(寺山先生ご提供)

かどうか、また結果をどう解釈するかなど不安があります。

鈴木 症状が患者さんにとってどのくらい辛いものなのかというのは主観的なものですし、症状に対する医師の価値観にも左右されると思います。

久野 UPDRSは薬効評価には大変よいスケールだと思います。特にPart IIIは短時間で動きを診るのに適していますが、振戦に重点が置かれすぎています。本当に患者さんがよくなったかどうかはPart IIのADLで評価することが必要です。実際には顔付や表情を確認したり、さまざまなことにどの程度やる気になったかをお聞きします。またご家族から日常の様子を聞くとよい情報が得られることがあります。

私の経験では、外来には背広を着てやってくる会社経営者の方がいましたが、5～10年その様子が続いたのでコントロールできていると思っていました。しかし奥様に聞くと、普段は寝ていて来院2日前くらいから床屋に行くなど通院の準備をするということでした。そのような経験から、進行例には一度入院していただいて症状を確認したり、家族の協力を得て経過表を1週間程度記録していただくなどで日々の症状を確かめないと実態がわかりにくいと思っています。

鈴木 本人への問診では、夜中に大声で叫ぶなどの症状はわかりませんから、近くにいる方の意見を聞くのは特に非運動症状の確認において大事な点かもしれません。

久野 私どもは診察室では患者様用の椅子と付添いの方用の椅子が置いてあり、お二人並んでいただき、症状などの

確認をしています。

鈴木 UPDRSはPart II (ADL)、Part III (運動機能)の項目が評価に不可欠であるとのことでした。しかし、項目にはやや偏りがあり、単純に点数を合計することが本当にPDの重症度を表しているかは疑問に思っています。

寺山 UPDRSはよい評価スケールだと思いますが、この手の評価スケールに常に付随する定量化に関する問題があります。神経内科領域の疾患の重症度評価スケールには、その評価項目が臨床評価としてどの程度重要な因子なのか疑問のある内容のものが多いと思います。PDの重症度評価にはHoehn & Yahrの重症度分類とUPDRSが主に用いられますが、UPDRS Part IIのADLスコアの合計点数やその平均点で評価することが果たして正しいことなのか。また臨床上実感する改善度を反映しているのか。私どもは常に疑問を抱きながら診療を行っている気がします。

たとえばUPDRS運動スコアと33m歩行にかかる時間の治療前後の変化を比べると乖離がみられることがあります(図1)。UPDRSで評価すると効果がほとんど認められないのにも関わらず、33m歩行は薬物投与により有意に改善し、しかも患者さんが満足している。これはUPDRSの評価項目に重み付けがなされていないことに起因しています。では数字になりにくいPDの症状をどのように数値化するのか？ 私はconjoint分析という方法を用いて評価項目の重み付けを試みています。この方法は、もともとマーケティングリサーチでよく用いられる手法で、製品開発時に商品のパーツに対する価値観を分析して



久野貞子 先生
啓信会京都四条病院・
京都さづ川病院パーキンソン病・
神経難病センター長

Commentator

価値コンセプトを点数化する方法です。詳細は省略しますが、PDの重症度を反映する症状を文献とエキスパートの先生の意見から選び出し、その症状の軽重をとりまぜたサンプル患者をコンピュータにより作り出し、各サンプル患者を重症と思われる頃に並べかえてもらうという方法をとります。これによって専門医がPDの患者さんを診るときに重視する項目が順位付けされます。私どもはまずPDの重症度を示す4項目を選び、この方法がうまくいくかどうかの検証を行いました。4項目とは

1. 精神機能、行動および気分の障害
2. 日常生活動作の障害
3. 運動機能の障害
4. 非運動性障害

で、これらの症状の組み合わせからなるサンプル患者を作り出し、実際にPDの患者さんを診察している医師に重症の順から番号をつけてもらうという作業を行い分析を行いました。この結果から専門医がPDの患者さんを診るときに重視する項目は日常生活動作、すなわちADLの障害が最も多く、次いで頻尿などの非運動性障害（精神症状を除く）、それから精神機能障害、最後に運動機能障害という順番でした（図2）。そして、重み付けを行うことで今まで1点と計算されていた「Yes」の回答が、精神症状においては0.66点、ADLは1.53となり、「No」の答えもすべてゼロではなく重要度に基づいた重みが付き、臨床的な重要性が加味された上で点数化されるようになりました。

このように臨床上に重要な項目に重み付けの点数を付加することで客観的で定量的な臨床評価が可能になります。

この結果を基にしたQOLスケールをQuantified Severity Scale for Parkinson's Disease (QSSPD)と名づけて作成中です。今後は専門の先生方にご意見を伺いながら完成していきたいと考えています。

鈴木 重み付けは非常に大事ですね。また、専門の医師のみならず患者さん自身が一番辛いと思うのは何かという観点でも検討する必要がありますね。

寺山 専門医と非専門医とでは重要と思う項目が異なっており、経験を積むと見方が変化するようです。そして患者さんと医師の見方の違いも調べる必要があります。立場の違いによる相対的重要度の違いでその異同が判定できます。。

鈴木 医師がよいと思っても患者さんは全く喜んでくれないといった背景が出てくるかも知れませんが。

寺山 QSSPDの作成過程でわかったことですが、専門医と患者間ではQOLに対する考え方はかなり似ているようです。

鈴木 専門医は、患者さんの気持ちにより近いということでしょうか。

久野 “専門医”というのがPDの専門医かどうかで違いはあると思います。また、重み付けは重要かつ有用だと思います。UPDRS以前に使用していたWebster rating scaleは重み付けがなされており、ADLやQOLに非常に大きく影響する項目としては、Stand Up（立ち上がること）が治療によりできるようになったかどうか、歩行は一人で歩けるようになったかどうかなどが含まれていました。今もこのような患者さんの立場に立つ評価法が必要だと思います。安静時振戦は俳優さんや会社社長など、人前で話すことが必要な特殊な方を除きADLの障害因子としては小さく、日常生活がどれだけ自立しているか、介助の要・不要などに重み付けを強くつけて、振戦は軽くするほうがよいですね。しかし、薬効を評価するためには運動機能や振戦というのは評価しやすい症状なので、UPDRSは薬の抗PD効果の有無を検証するにはとても使いやすいと思います。

是非、皆さんに賛同を得られるような評価スケールを作成してほしいと思います。

鈴木 患者さんの側と医師側の重要視する症状を突き合わせて、真の重症度を評価できれば理想的ですね。

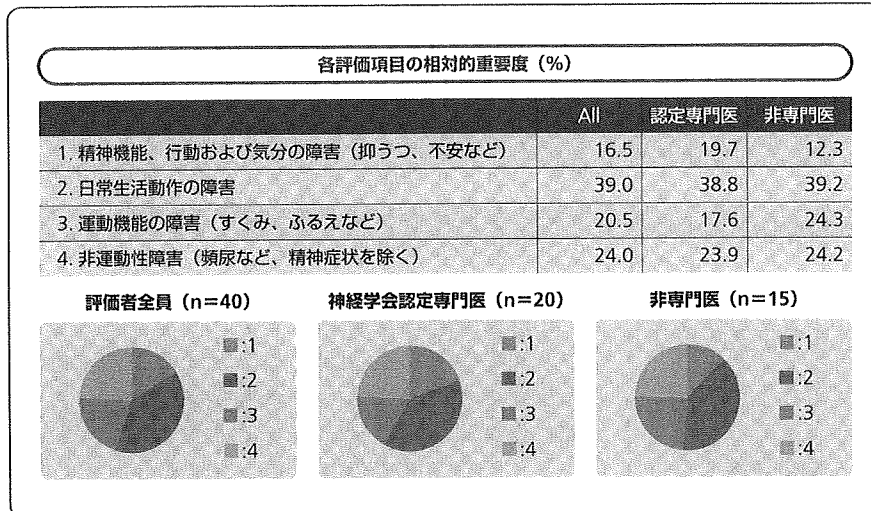


図2 PDの症状の評価項目に対する相対的重重度

医師はPDの症状のうち日常生活動作の障害の重要性が高いと認識している。

(寺山先生ご提供)

数値で評価したい各ドパミンアゴニストの特徴

鈴木 続いてPDの治療戦略ですが、やはりL-dopa製剤とドパミンアゴニストが治療薬では重要な薬剤だと思います。ドパミンアゴニストは麦角系3剤、非麦角系3剤が臨床使用できますが、それらの効果は、それぞれの薬剤で特徴や違いがあるのでしょうか。

久野 受容体サブタイプへの刺激を考えて使い分けていますが、やはり短期間では、ドパミンそのものに一番近い薬理作用をもつL-dopa製剤が最も効果を期待できると考えています。

ドパミン受容体のサブタイプはD₁～D₅まであります。運動症状は主にD₂受容体の機能を高めればいいのですが、D₁受容体刺激作用を併せもつペルゴリドやカベルゴリンのほうがD₂受容体刺激作用とD₁受容体拮抗作用を併せもつプロモクリプチンに比べ効果が強く、D₁, D₂受容体の同時刺激のほうが運動症状の改善効果が高いという実験結果がサルでのMPTPによるPDモデルで得られています。ヒトにおいても同様の傾向があると思っています。

鈴木 麦角系アゴニストのなかでの使い分けはありますか。

久野 以前はカベルゴリンを早期症例に、軽症例にはプロ

モクリプチンを選んでいましたが、麦角系は副作用の問題で第1選択薬として使用できなくなりました。

寺山 QSSPDでは各薬剤の効果や使いやすさも定量化できる可能性があります。カベルゴリンやプロモクリプチンの薬効を定量的に客観的に評価することは、UPDRSでは困難です。しかしこれらの薬剤は適正に使用すれば明らかに有効な症例があることは誰もが理解しているのですが、実際にカベルゴリンとペルゴリドの違いを客観的・定量的に評価することができないのは問題だと思います。

鈴木 非麦角系のドパミンアゴニストについてはいかがですか。

久野 非麦角系薬剤を用いた動物実験データはもっていませんが、若くて認知症の心配がない方はプラミベキソールが効果的だと思います。プラミベキソールは切れ味がよくうつ状態にも良好な印象がありました。

それに対しロピニロールはマイルドでゆっくり増やしていくタイプの薬剤です。プラミベキソールにもロピニロールにもそれぞれによさがあります。

寺山 外来では増量方法が煩雑だと感じる医師もあるようですが、PDの患者さんはけっこうコンプライアンスがよく不満はあまり聞きません。

鈴木 そうですね。私は1カ月に1回の外来で増量する



寺山靖夫 先生
岩手医科大学医学部内科学講座
神経内科・老年科分野 教授

Commentator

ケースが多いです。プラミペキソールは、抑うつ状態が改善することが結構あると思います。

非運動症状に対する非麦角系薬剤についてはいかがですか。

久野 日本では初めにタリペキソールが導入されましたが、眠気が強いという点から就寝前に1錠だけ処方したりしていました。プラミペキソールは効果が良好だったので使用機会が増えましたが、そのうちにさまざまな精神症状などの副作用が問題となってきたので、ロピニロール発売後は、精神的に問題が出そうな方にはロピニロールに切り替えるようにしたところ、精神症状が減ったケースがありました。そうした経験から、最初からロピニロールを投与して徐々に増量して症状を診ながら長く治療するほうが、効果と安全性のバランスもよく、コントロールもしやすいと思うようになりました。

鈴木 DDS に関してはいかがですか。

久野 非常に重篤な患者で DDS を恐れてプラミペキソールからロピニロールへ切り替えた方に病的な衝動買いが1例認められましたが、それ以外はロピニロールで DDS は経験していません。

鈴木 私もプラミペキソールでは麻雀荘通いが始まってしまったり、株に手を出したりというケースが結構ありますが、ロピニロールではまだ経験していません。

非麦角系薬剤では突発的睡眠、傾眠等が話題になっていますがいかがですか。

久野 問診時に、営業車（バス or タクシー）の運転はしないように伝え、生活上どうしても運転する必要がある場合は30分以上続けて運転しないように伝えています。

鈴木 患者さんの価値観と状況に応じて工夫をなさってい

るのですね。

寺山 岩手県は車がないと生活ができない方たちが多いのですが、突発的睡眠に対しては、以前はあまり注意を払っていませんでした。しかし最近では外来の待ち時間や診察中に突然寝てしまう方がいて、突発的睡眠には注意するようになりました。車の運転中に一瞬でも眠ってしまったは大変ですから。

鈴木 東京は公共の交通機関が発達しているので気にしていませんでしたが、特にプラミペキソールの処方が増えてきて、食事中に寝てしまうことなどを家族から聞くことが増えました。本人は気付かず、通常の睡眠と違うパターンに見えます。突発的睡眠と交通事故の増加の関係を示すデータはないと思いますが、注意すべき問題だと思います。

長期的に見た治療戦略

—併用しやすさ、安全性がポイント—

鈴木 PD の長期的な治療という視点から治療戦略を考えていきたいと思います。

今、PD 治療ガイドラインの改定版が日本神経学会で準備されています。2002年に作成された現在のガイドラインでは、年齢と認知症の有無別に、ドパミンアゴニスト、L-dopa 製剤からの開始が推奨されていますが、2002年当時と現在とで考え方に変化はあります。

久野 PD は現在の治療では根治できないので長期にわたり治療し続けることになります。長期に使用する場合は安全性が大変重要です。特に PD は高齢者が対象で、生活習慣病などの多くの疾患を合併していることがあります。その場合、他の診療科で処方された治療薬との併用で薬物相互作用が起こる可能性もあります。したがって、薬剤自体の副作用のみならず相互作用や腎機能障害、肝機能障害等の合併例への投与に耐えうる安全性をもつ治療薬が求められます。

寺山 L-dopa 製剤そのものが神経毒性を有するのではないかという懸念がもたれ、ドパミンアゴニストを中心に治療を進める時期もありましたが、今は、L-dopa 製剤を上手に使用していくことが長期戦略には一番大事ではないかと考えています。

鈴木 L-dopa 製剤が本当に神経毒性、神経変性を促進するのか、それとも保護的に働くのかの議論も続いていますね。

	プロモクリフテン	ベルゴリド	カベルゴリン	タリベキソール	プラミベキソール	ロピニロール
Tmax	2.7 時間	1~3 時間	1.9 時間	約 2 時間	1~2 時間	1.6 時間
T1/2	2.86 時間	15~24 時間	43 時間 (薬物投与 24 時間までの 測定値から求めた半減期)	5.1 時間	6~8 時間	約 5 時間 (反復)
バイオアベイラビリティ	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし	83.9%	90~93%	50%以上
血漿蛋白結合率	96%	97.1%	59~66%	33.3~39.4%	17~26%	35~42%
代謝	肝代謝	肝代謝	肝代謝	肝代謝	代謝されない	肝代謝
排泄部位	主に糞中	尿中および糞中	主に糞中	腎および肝	主に尿中	主に尿中
排泄 ※全薬剤とも外国人の 標識体によるデータ	尿中：2.4% 糞中：84.6% (120 時間)	尿中：55% 糞中：40% 呼気中：5% (7 日間)	尿中：22% 糞中：57%	尿中：84.6% 糞中：6.1% (120 時間)	尿中：87.6% 糞中：1.6% (96 時間)	尿中：86.1% 糞中：0.6% (48 時間)

図3 ドパミンアゴニスト薬物動態の特性

(各薬剤添付文書および各社インタビューフォームより、2009年7月現在)

久野 動物実験では、確かにドパミンアゴニストが神経保護作用を有することを示唆するデータがありますので神経保護作用を有する可能性が高い薬剤の使用がよいと思います。また、L-dopa 製剤は少なくともヒトにおいては神経毒性を有することはないと思います。PD は主にドパミン神経の障害でその伝達を受けるシナプス後膜はほとんど障害されないと思いますから、L-dopa 製剤を少量でうまく使うことが大切という点は同感です。ドパミンアゴニストは L-dopa 製剤の増量を抑えて、しかもそれ自身が神経保護的に働き安全性が高いものが理想的だと思います。

鈴木 ロピニロールは効果が比較的マイルドで重篤な副作用が少ないと伺いました。

久野 漸増は徐々にゆっくり行うことになるのですが、この過程で治療開始時に多く認められる消化器系副作用、起立性低血圧、あるいは精神症状などの副作用が回避できます。また、プラミベキソールは代謝されずに腎排泄されるのに対し、ロピニロールは代謝後に排泄されるため、腎障

害のある方にも比較的使いやすい印象があります。私は高齢の女性で痩せた方は体表面積も少なくクレアチニン・クリアランスが低い傾向があるのでその場合にはロピニロールを用いています (図3)。

寺山 私たちは QSSPD を用いてロピニロールの非運動性障害への影響を定量化する試みを始めたところです。私たちの印象どおりの数値が出ることを期待しています。

鈴木 QSSPD による重み付けでロピニロールの薬効を数量的に評価ができることを非常に楽しみにしています。そして、改めて、日常診療では忙しい外来でも、長い治療の始めの一步として漸増をじっくり行い患者さんと向き合うことが大切である点も確認できました。

本日は、PD の非運動症状を含めた、患者さんの視点に立った評価方法に対する考え方と薬物療法の選択についてお聞きしました。ありがとうございました。

提供：グラクソ・スミスクライン株式会社

エキスパートによる パーキンソン病治療



司会

久野 貞子先生 京都四條病院・京都さつ川病院 パーキンソン病・神経難病センター長
コメンテーター

長谷川 一子先生 国立病院機構 相模原病院 神経内科 医長

大江田 知子先生 国立病院機構 宇多野病院 神経内科 医長

相次ぐ新規治療薬の登場に加え、遺伝子治療の研究にも進展がみられ、いまやパーキンソン病ほど多様な治療の選択肢を有する神経変性疾患はないと言えるが、当然ながら、状況の変化に伴う新たな課題も浮かび上がっている。たとえば、ELLDOPA studyに代表される大規模試験結果の評価、ジスキネジア予防に対するCDS(continuous dopaminergic stimulation)の有効性、高齢者の腎障害における薬剤選択のあり方なども、検討されるべき重要なテーマと考えられる。今回の座談会では、パーキンソン病のエキスパートとして有名な3名の女性医師をお招きし、そうした問題点を含めて、最新のパーキンソン病治療についてディスカッションしていただいた。

ELLDOPA studyの解釈

久野 2002年に日本神経学会から『パーキンソン病治療ガイドライン』が発表されました。このガイドラインにおいて、早期のパーキンソン病治療は、認知症のない70～75歳より若い患者さんはドパミンアゴニストで治療を開始し、高齢者あるいは認知症のある方はL-dopaで開始するよう推奨されています。

近々さらにその改訂版が出されると聞いていますが、臨床に影響を与えらるデータとして、2004年にFahn S.を中心とした米国のグループがELLDOPA study (N Engl J Med 351:2498-2508, 2004)¹⁾の結果を発表しています。L-dopa 150mg, 300mg, 600mg/日とプラセボを比較した試験で、40週投与して投薬中止2週間後に症状について調べたものです。その結果、600mgという高用量のグループでは、最も成績がよく、また投薬中止後の観察では2週間後も効果が持続しており、L-dopaの大量投与によって病状が進行することはないということが証明されました。それまで、L-dopaは神経細胞死を助長すると言われていたのですが、この試験後、L-dopaを見直す考え方も出てきていると思います。

同時にL-dopa療法の補助薬として、MAO-B阻害薬およびCOMT阻害薬が次々と発売されており、さらにL-dopaが使いやすくなっているのも事実ですので、ELLDOPA study後に先生方の治療方針が変わったのかどうかについてまずお聞きしたいと思います。長谷川先生、いかがでしょうか。

生、いかがでしょうか。

長谷川 ELLDOPA studyによってL-dopaは確かに効果があつてneurotoxicではないとわかりましたが、L-dopaとドパミンアゴニストの直接の比較ではないので、どちらがよいかはこの試験からは判断できないと思います。しかし、ELLDOPA study後、かなりL-dopa回帰という傾向になったことは否めないと思っています。

ただし、日本で初期療法として使われる150～300mgではUPDRSのスコアが大体1年以内にもとのレベルに戻ってしまうというところは、決して優れているとはいえません(図1)し、ドパミンアゴニストでも大体同じくらいの効果はあるので、効果に関してL-dopaのほうが格段に優れているとはいえないとみることもできます。

またL-dopaを600mg/日使うと1年以内にジスキネジアが出てしまうということも示されています(図2)ので、ELLDOPA studyでは、L-dopaの効果については確認

図1 ELLDOPA studyにおけるUPDRSの変化

40週の治療期後に2週間のwashoutをおいてUPDRSの変化量を再評価した(symptomatic effect以外を期待)。(units)

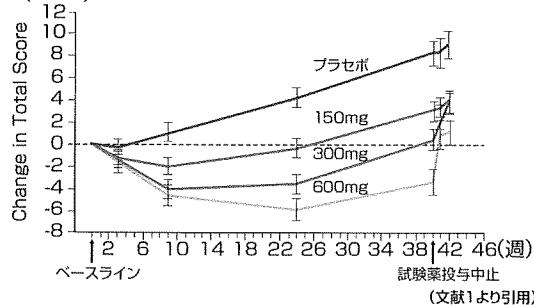


図2 ELLDOPA studyの結果からいえること

運動合併症はL-dopaの投与量が多いと頻度が高くなる

有害事象	プラセボ(n=90)	L-dopa			p値
		150mg/day (n=92)	300mg/day (n=88)	600mg/day (n=91)	
Dopaminergic effects					
ジスキネジア	3(3.3)	3(3.3)	2(2.3)	15(16.5)	<0.001
ジストニア	19(21.1)	19(20.7)	14(15.9)	12(13.2)	0.30
すくみ足	13(14.4)	9(9.8)	6(6.8)	5(5.5)	0.15
on-off	3(3.3)	1(1.1)	0	3(3.3)	0.26
wearing off	12(13.3)	15(16.3)	16(18.2)	27(29.7)	0.06

(文献1より引用)

ができましたが、安全性が確認されたとはいえないとみるのが正確な読み方ではないかと思っています。

久野 大江田先生はどのようにお考えでしょうか。

大江田 ELLDOPA studyのwashout以降に、L-dopaを投与していた群の方が状態が優れているという結果に関して、L-dopaには神経保護作用があるのではないかという解釈があります。しかし、このELLDOPA studyについては β -CITの解析が一緒にされたということに注目すべきだと考えます。

臨床的な運動症状を改善するためにはL-dopaは非常に優れた薬であることが示されたと思いますが、一方、 β -CITについては、L-dopa投与群において取り込みの低下がより大きいという結果が出されており、運動症状の改善効果と矛盾する結果になっています。プラミベキソールとL-dopaについて β -CITの取り込みを比較したCALM-PDという試験がありますが、これでもL-dopaのほうがより取り込みの低下が大きいということが示されています。

ELLDOPA studyとCALM-PDの直接の比較は難しいのですが、1年間の β -CITの取り込み低下率を計算してみると、ELLDOPA studyにおけるプラセボは3.1%、L-dopa 600mgでは8.2%の低下となります。CALM-PDにおいては、プラミベキソールは4.4%、L-dopaでは7.4%となり、L-dopa投与によってプラセボより β -CITの取り込みの低下がみられることは、恐らく間違いのないだろうと思います。

L-dopaは確かに運動症状を改善しますが、長谷川先生がご指摘のとおり運動合併症を用量依存性に起こすことがはっきりわかって、なおかつ画像検査で β -CITの取り込み低下を早める可能性が指摘されたということが、このELLDOPA studyで言えることではないかと思っています。

ELLDOPA study後に 処方の変化はあったか

久野 私が聞いている範囲では、 β -CITの低下と患者さんの臨床症状というのは必ずしも1対1の対応をしていないというのが1つ問題で、平均値では差が出るのですが、1人ずつを比較すると必ずしもそうではないようです。それが β -CITなど画像検査で神経保護を論じる場合の1つの問題点であると思います。

1つだけ言えることは、ELLDOPA studyでも600mg/日のグループではジスキネジアが発現していますので、L-dopaをあまり早期から大量に使うのはよくないということです。ですから比較的早期から150～300mg/日ぐらいのL-dopaとドパミンアゴニストと併用して使えばよいのではないかと私自身は思っており、その考えはELLDOPA study発表の前後であまり変わっていません。先生方はELLDOPA studyの発表以降、処方に変化がありましたでしょうか。たとえば、それまではガイドラインに従って必ずドパミンアゴニストから開始していたのが、L-dopaの少量を早くから使うようになったとか、そのような変化はありますか。

長谷川 私はほとんど影響なかったと思います。ELLDOPA study以前から、患者さんによってはL-dopaから始めていましたし、L-dopaが怖いと思って以前は控えていたわけでもなかったものですから、あまり変化がないというのが実情です。

大江田 私もELLDOPA studyをもって特に大きく変わったということはないのですが、運動症状の改善という面からは、L-dopa治療の開始をためらわずに行い、症状改善を早めに図った方が、よりよい予後につながるのではないかと考えております。

久野 一部の先生方あるいは患者さんには、L-dopaを早くから使うと運動合併症などが起こるので、症状を我慢していただいてでもできるだけL-dopaの開始時期を遅らせるという考えの方々もいらっしゃると思います。

しかし、L-dopaがneurotoxicであるというヒトでのデータは1つもないため、私自身も以前からわりとL-dopaには信頼を置いており、必要に応じてL-dopaを使っていたので、このELLDOPA studyの結果で処方が変わったということはほとんどないのです。ですから、3人もあまり変わらないということですね。

CDSでジスキネジアを予防できるか

久野 次に、continuous dopaminergic stimulation (CDS) でジスキネジアは予防できるかについてお伺いしたいと思います。最近STRIDE-PD studyがnegativeであったという結果が発表されました。StalevoというCOMT阻害薬(エンタカポン)とL-dopaの合剤の1日4回投与ではジスキネジア発現までの期間を遅らせることができなかった



久野 貞子先生

京都四条病院・京都きつ川病院
パーキンソン病
・神経難病センター長

ということです(図3)。そのためEUでStalevoの早期パーキンソン病に対する申請が取り下げられました。

先生方はCDSによってジスキネジアは予防できるとお考えでしょうか。

長谷川 これまでのデータを見ると私はCDSのほうがよいだろうと思います。ただそれらの研究は、基本的にジスキネジアやwearing off が出現した患者さんに対して、後からCDS治療を行った結果です。けれども今回のSTRIDE-PD studyはCDSとしてエンタカポンが予防的に働くかという観点なので、そこが少し今までと違うと思います。

ですから分けて考えますと、進行期に関しては、CDSに則った治療をしたほうがwearing offやジスキネジアが軽くなることは確かだと思っています。一方、早期の患者さんに関しては、今までにL-dopaやドパミンアゴニストで治療を開始し、運動合併症の発現抑制をみた研究がたくさんあるので、早期治療についてのCDSに大変興味がありました。そこに今回のSTRIDE-PD studyの結果が出て、CDSは早期から始めてもジスキネジアの予防という意味では効果がないのではないかと考えています。

大江田 STRIDE-PD studyでの1日4回3.5時間間隔の

図3 STRIDE-PD studyの結果

●主要評価項目

- ・ジスキネジア発現までの時間
→levodopa/carbidopa/entacapone治療群は、levodopa/carbidopa治療群に比べ、有意差をもって短かった

●副次的評価項目

- ・両群における運動症状改善に関する同等性の証明
→試験全期間を通じてlevodopa/carbidopa/entacapone治療群はlevodopa/carbidopa治療群に比べ数値的に良好な結果であった
- ・ジスキネジアの発現頻度
→levodopa/carbidopa/entacapone治療群はlevodopa/carbidopa治療群に比べ高かった
- ・wearing off発現率
→levodopa/carbidopa/entacapone治療群はlevodopa/carbidopa治療群に比べ低かった

(Orion corporation Press release)

投与では、CDSとして十分でなかった可能性はないでしょうか。一方、エンタカポンは頻回投与になってくると、徐々に夕方にL-dopaの血中濃度があがってしまい、ジスキネジアがひどくなることがあります。これは、エンタカポンではCDSの実現が難しいということかもしれません。

久野 基本的にはcontinuousのほうがよいだろうと思われるのだけれども、まだエビデンスが不十分ということでしょうね。

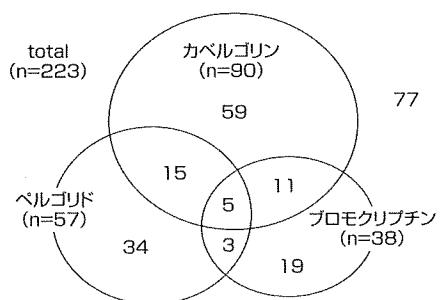
■ 心臓弁膜症のリスクを高める高齢と高血圧

久野 では次に、麦角系ドパミンアゴニストの副作用として知られる心臓弁膜症に関してです。麦角系アゴニストを使うと心臓弁膜症を起こしやすいということが初めはベルゴリドで報告されました。日本でもいろいろな先生が研究され、今ではカベルゴリンの方がよりその傾向が強いとされています。その理由は、カベルゴリンは日本でも欧米と同じ量を使っていますが、ベルゴリドは欧米よりはるかに少ない量しか日本では認可されていないためではないかと思うのですが、大江田先生が最近、心臓弁膜症に関する論文をまとめられましたので、その一部をご紹介いただければと思います。

大江田 私どもの宇多野病院で、パーキンソン病の患者さん223例に心臓エコー検査をして、それを評価しました。そしてエコー検査上Ⅱ度以上の心臓弁膜逆流があったケース群と有意な弁逆流のなかったコントロール群に分けて、症例対照研究を行いました。

ケース群108例、コントロール群115例となり、過去3年間の薬剤を調査すると、複数使用歴のある方も多くみら

図4 心臓エコー検査前3年間の麦角製剤使用状況



(文献2より引用)

れます。(図4)。

ケース群、コントロール群の間で有意差が認められたのは、年齢と罹病期間、疾患の重症度、さらに弁膜に石灰化がみられたかどうかです。これらの因子は互いに交絡している可能性があるため、それぞれの独立したリスク比を検出するために、多変量ロジスティック解析を行いました。

図5の左は内服量、右は内服期間というファクターを投入して多変量ロジスティック解析を行ったものです。有意差が認められたのは、ベルゴリド、カベルゴリン、それから年齢が高いほうが起こりやすく、どちらかというと男性に起こりやすいという結果です。それからもう1つは、高血圧があると弁膜症になりやすいということです。この解析ではいずれの因子も、オッズ比で2～3倍程度の危険度という結果が出ました。

図6は薬剤の用量をみたものですが、累積量の中央



長谷川一子先生

国立病院機構 相模原病院
神経内科 医長

値で2群に分けています。ベルゴリドでは高用量の群で有意差が認められ、カベルゴリンの場合には低用量の群と高用量の群両方で有意差が認められました。ベルゴリドでは高用量と言いつても、先ほど久野先生がおっしゃったように、欧米に比べて非常に少量です。用量依存性に起こりやすいことは間違いないのですが、しかし、それでもやはり弁膜異常は起こるという結果が出ました。

図5 多変量ロジスティック解析後による危険因子

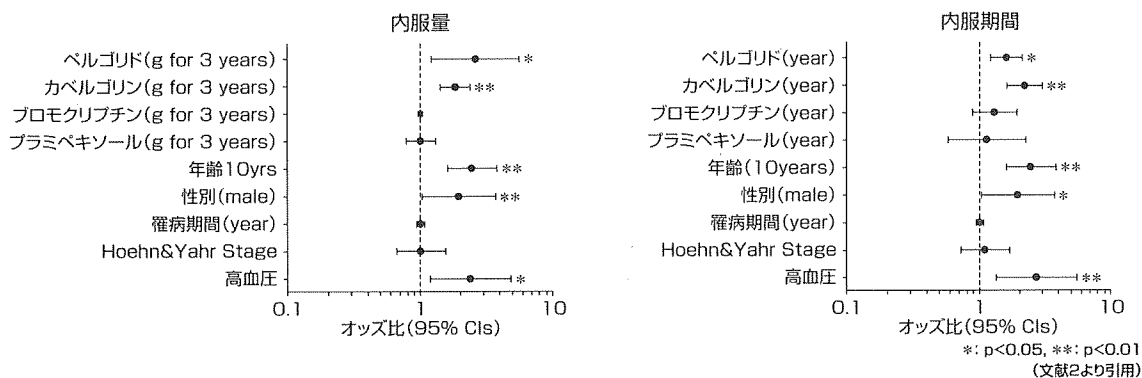
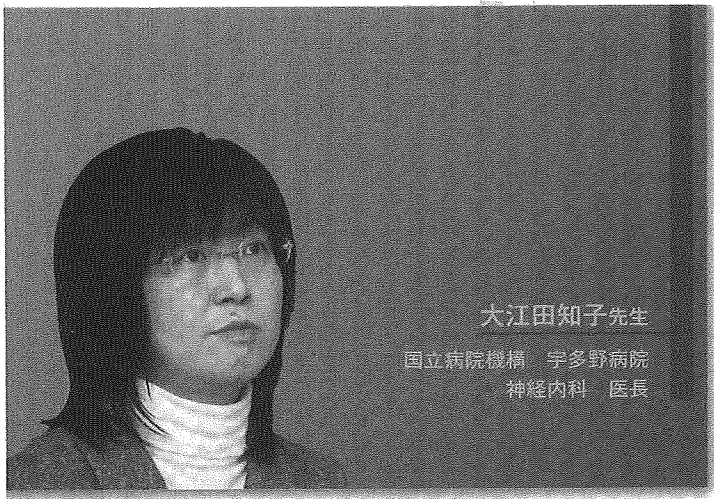


図6 ベルゴリドとカベルゴリンの内服量による弁膜逆流リスク

	ベルゴリド群		カベルゴリン群		ベルゴリド/ カベルゴリンなし
	低用量群	高用量群	低用量群	高用量群	
症例数(男性%)	19(36.8)	18(50.0)	36(36.1)	34(47.1)	96(40.6)
年齢(歳), mean(SD)	72.0(8.2)	74.0(6.7)	71.6(8.4)	63.9(11.6)	71.9(9.5)
3年間の累積用量 (mg) Range(mean±SD)	15-819 (396±251)	820-1643 (1182±337)	75-2189 (957±619)	2190-5475 (3525±909)	—
1日用量 (mg/day) Range(mean±SD)	0.01-0.7 (0.6±0.3)	0.8-1.5 (1.1±0.3)	0.1-2.0 (0.9±0.6)	2.6-5.0 (3.2±0.8)	—
期間(月) Range(mean±SD)	5-36 (5.2±5.1)	31-36 (35.7±1.2)	2-36 (19.4±10.5)	18-36 (32.0±7.9)	—
高血圧(%)	31.6	33.3	30.6	20.6	30.2
オッズ比(95% CI)	2.53(0.87-7.32)	5.42(1.87-15.66)	3.47(1.51-7.98)	5.49(2.35-12.83)	—
p値	0.1238	0.0021	0.0039	0.0001	—

(文献2より引用)



大江田知子先生

国立病院機構 宇多野病院
神経内科 医長

さらに、層別解析の結果、年齢と高血圧が非常に寄与していて、70歳以上で高血圧を合併している方がたまたまベルゴリドやカベルゴリンを内服されると、オッズ比が跳ね上がって、90倍以上のリスクになるということがわかりました。用量も1つの大きな目安ですが、高齢で合併症があった場合にはより注意が必要であろうと考えています。

久野 ありがとうございます。ではベルゴリドとカベルゴリンの違いは、カベルゴリンのほうが承認用量が高く、高用量で使用されていたから副作用が出たという解釈でよろしいでしょうか。

大江田 日本でカベルゴリンがより問題視される理由はそうだと思います。

久野 それから高齢で高血圧を合併している患者さんは、抗パーキンソン病薬を使わなくても弁膜症のリスクは高いと思われませんが、それに比べても明らかに高いということですか。

大江田 リスクの桁が違います。相加性というよりは、相乗作用がある可能性があると思います。

長谷川 降圧薬との関係はあるのですか。

大江田 それに関しては検討していません。調べましたが、過去にそういう報告はないようです。

久野 わかりました。ありがとうございます。

ロピニロールが適している患者とは

久野 それでは次に、非麦角系ドパミンアゴニストとして2006年に登場しましたロピニロールについてですが、先に出ていたプラミベキソールとの違いについて、何かご意見はありますか。

大江田 プラミベキソールはほとんど代謝がされず、排泄経路は腎ですので、腎機能障害が起こった場合には活性体が体内に残ってしまうという欠点がありますが、その点ロピニロールは代謝物に活性がほまないの、仮に腎不全の方であっても比較的使いやすいかろうということがまずあります。

1例を報告しますと、70歳の男性で、合併症として高血圧とクレアチニン1.5mg/dL程度の慢性腎不全のある患者さんです。やがて腎癌が見つかって左の腎摘出を行ったのですが、腎不全の原因はおそらく高血圧による腎硬化症だろうと思われます。

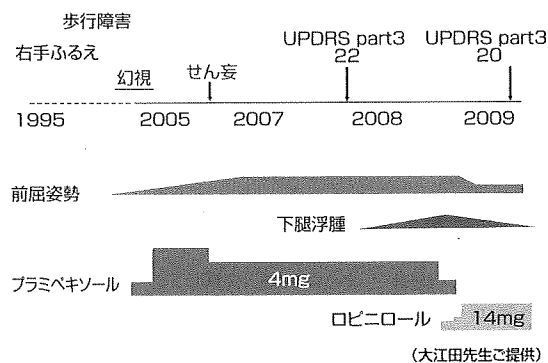
経過ですが(図7)、最初はプラミベキソール6mgが使われており、途中でせん妄が起こったため4mgに減量したのですが、だんだん前屈姿勢と、かなり重症の下腿浮腫が起こってきました。同時に腎機能障害が進行していたため、その時点でロピニロール14mgに切り替えました。その結果浮腫が軽減し、前屈姿勢も少しよくなり、運動症状の改善効果自体は前後で変わりませんでした。

久野 こういう場合、私は麦角製剤を使うことの方がたぶん多いと思います。理由は、麦角製剤は腎臓に排泄されずに便のほうに出るからです。腎障害のある患者さんはわりと最近多いと思います。長谷川先生はいかがですか。

長谷川 ロピニロールとプラミベキソールでは、副作用の面ではそんなに変わらないという印象があります。大江田先生がおっしゃったように代謝経路の問題で、腎障害がある方にあえてプラミベキソールを使うべきではないと思っているので、そのような方に対してはロピニロールを使うことが多いです。

大江田先生の今の症例で興味があったことは、浮腫が治ったという点です。浮腫の頻度は副作用報告ではそれほど差がないのですが、とりあえず変えてみることもよい

図7 慢性腎不全症例の臨床経過



かと考えます。

久野 痩せて高齢の女性の場合、腎機能が正常より少し低下しているという方が多いです。クレアチニン・クリアランスも少し落ちているので、高齢の女性で痩せている方にはロピニロールがよかったという経験が多いです。ロピニロールは導入が面倒だという欠点はあるのですが、うまく導入してしまうと高齢女性では非常に適しています。

逆に比較的元気な中年男性で、プラミベキソールで精神症状が出たのでロピニロールに切り替えると、運動症状が思うように改善できない場合があります。プラミベキソールのほうがキレがよく、患者さんから元に戻してほしいと言われた方が数名ありましたので、基本的には、初めての患者さんに使う場合は、高齢女性にはロピニロール、女性でも男性でも比較的元気で若い患者にはプラミベキソールで導入することが多いです。

プラミベキソールを使っていて幻覚が出てきた方を、ゆっくりロピニロールに切り替えると、成功する場合と、元に戻してほしいと言われる場合があるので、一概にどちらがよいとはいえ、やはりケース・バイ・ケースかなという気がします。最終的には患者さんのバックグラウンドをみて使い分けをすることになると思いますが、いかがですか。

また、漸増法ですが、先生によって早めに上げていく方もあるようです。しかし、それでうまく行く場合と、うまく行かない場合があります。入院している患者さんであれば、ある程度急に漸増してもすぐ元に戻すことが可能ですが、外来の患者さんには基本的にはオーソドックスな漸増法がよいと私は思っています。

今後期待される新薬について

久野 それでは最後に、今後期待される新薬とパーキンソン病治療の展望という点について伺います。

長谷川 今期待している臨床試験中のものとしては、貼付剤があります。貼付剤であれば24時間効果が継続してSTRIDE-PD studyよりもCDSが可能になります。そのためジスキネジアやwearing off がどうなるかに興味があります。しかし貼付剤であるためスキントラブルが考えられ、

どのぐらいの患者さんで使えるかがネックになるかと思っています。

それからドパミンアゴニストとしてはアポモルフィンの臨床試験が始まるようなので、やはり手術がどうしてもいやだという方にアポモルフィンが救いになるのではないかと思います。

大江田 諸外国ではMAO-B阻害薬が無治療の患者さんに使われており、ラサギリンあるいはセレギリンにおいてもよいデータがあるようです。わが国ではまだありませんので、できればわが国でもエビデンスを出して使えるようになると、さらに治療の幅が広がるのではないかと思います。久野 あとはアデノシンA2aレセプターアンタゴニストがありますね。単独では差が出なかったのですが、L-dopaに乗せの場合は差が出ました。ジスキネジアを非常に起こしにくいというメリットがあるので有用かもしれません。

その他、最近抗てんかん薬であるゾニサミドが抗パーキンソン病薬として発売になりました。これは特に振戦にはよいそうなので使ってみようと思っていますが、値段が高いのが欠点だと思っています。

今は遺伝子治療や細胞治療などの臨床試験が行われており、特に遺伝子治療は大変よい結果が出ています。しかし、パーキンソン病の本質的な治療はやはり薬物治療であり、パーキンソン病の薬物治療の本質はdopamine neuronの変性過程をストップするような薬剤を発見し、それにL-dopaを追加するという考え方だと思います。新規薬剤の開発をされている先生や製薬会社の方々にぜひお願いしたいと思っています。

パーキンソン病の患者さんには、神経変性疾患のなかでパーキンソン病ほど治療法がいろいろある疾患はないので、今後ぜひ期待していただきたいと思っています。

以上で本日の座談会を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

文献

- 1) The Parkinson Study Group. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2004; 351: 2498-2508.
- 2) Oeda T, Masaki M, Yamamoto K, et al: High risk factors for valvular heart disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm. 2009; 116: 171-178.

Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis



K. Yanagawa, MD*
I. Kawachi, MD, PhD*
Y. Toyoshima, MD, PhD
A. Yokoseki, MD
M. Arakawa, MD
A. Hasegawa, MD, PhD
T. Ito, MD, PhD
N. Kojima, MD
R. Koike, MD, PhD
K. Tanaka, MD, PhD
T. Kosaka, MD
C.-F. Tan, MD, PhD
A. Kakita, MD, PhD
K. Okamoto, MD, PhD
M. Tsujita, PhD
K. Sakimura, PhD
H. Takahashi, MD, PhD
M. Nishizawa, MD, PhD

Address correspondence and reprint requests to Masatoyo Nishizawa, MD, PhD, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, 757 Asahimachi 1, Chuo-ku, Niigata 950-0088, Japan
nishi@bri.niigata-u.ac.jp

ABSTRACT

Background: Neuromyelitis optica (NMO) is a demyelinating syndrome characterized by myelitis and optic neuritis. Detection of anti-NMO immunoglobulin G antibody that binds to aquaporin-4 (AQP4) water channels allows the diagnosis of a limited form of NMO in the early stage with myelitis, but not optic neuritis. However, the detailed clinicopathologic features and long-term course of this limited form remain elusive.

Methods: We investigated 8 patients with the limited form of NMO with myelitis in comparison with 9 patients with the definite form.

Result: All patients with limited and definite form showed uniform relapsing-remitting courses, with no secondary progressive courses. Pathologic findings of biopsy specimens from the limited form were identical to those of autopsy from the definite form, demonstrating extremely active demyelination of plaques, extensive loss of AQP4 immunoreactivity in plaques, and diffuse infiltration by macrophages containing myelin basic proteins with thickened hyalinized blood vessels. Moreover, the definite form at the nadir of relapses displayed significantly higher amounts of the inflammatory cytokines interleukin (IL)-1 β and IL-6 in CSF than the limited form and multiple sclerosis.

Conclusion: This consistency of pathologic findings and uniformity of courses indicates that aquaporin 4-specific autoantibodies as the initiator of the neuromyelitis optica (NMO) lesion consistently play an important common role in the pathogenicity through the entire course, consisting of both limited and definite forms, and NMO continuously displays homogeneity of pathogenic effector immune mechanisms through terminal stages, whereas multiple sclerosis should be recognized as the heterogeneous 2-stage disease that could switch from inflammatory to degenerative phase. This report is a significant description comparing the pathologic and immunologic data of limited NMO with those of definite NMO. **Neurology**® 2009;73:1628-1637

GLOSSARY

AQP4 = aquaporin 4; **definite NMO** = definite form of neuromyelitis optica; **EDSS** = Extended Disability Status Scale; **GFAP** = glial fibrillary acidic protein; **HIMP** = high-dose IV methylprednisolone; **IFN** = interferon; **Ig** = immunoglobulin; **IL** = interleukin; **IP** = interferon-inducible protein; **LEM** = longitudinally extensive myelitis; **limited NMO (MY)** = limited form of neuromyelitis optica with myelitis; **limited NMO (ON)** = limited form of neuromyelitis optica with optic neuritis; **MBP** = myelin basic protein; **MIG** = monokine induced by interferon γ ; **MCP** = monocyte chemoattractant protein; **MS** = multiple sclerosis; **NMO** = neuromyelitis optica; **NMO-IgG** = neuromyelitis optica immunoglobulin G; **OSMS** = optic-spinal multiple sclerosis; **RANTES** = regulated on activation, normal T-cell expressed, and secreted; **TNF** = tumor necrosis factor.

Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory and demyelinating syndrome of the CNS characterized by severe attacks of optic neuritis and myelitis.^{1,2} Recently, a disease-specific serum autoantibody, NMO immunoglobulin G (NMO-IgG), that binds aquaporin 4 (AQP4), the main channel regulating water homeostasis in the CNS, was discovered in sera from patients with NMO by indirect immunohistochemical and fluorescence methods using mouse brain tissue.³ Subsequently, our group⁴ and others⁵⁻⁷ have independently established highly

Supplemental data at
www.neurology.org

*These authors contributed equally to this work.

From the Department of Neurology (K.Y., I.K., A.Y., M.A., M.N.), Department of Pathology (Y.T., T.K., C.-F.T., A.K., H.T.), Center for Integrated Human Brain Science (M.T.), Department of Cellular and Neurobiology (K.S.), Department of Neurosurgery (K.O.), Brain Research Institute, and Department of Orthopedic Surgery (T.I.), Niigata University; Department of Neurology (N.K.), Kobari Hospital; Department of Neurology (A.H., R.K.), Nishi-Niigata Chuo National Hospital, Niigata; and Department of Neurology (K.T.), Kanazawa Medical University, Kanazawa, Japan.

Supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (20590991, I.K.), a Grant for the Promotion of Niigata University Research Projects (I.K.), and Research Grants for research on intractable diseases (Neuroimmunological Disease Research Committee) from Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (M.N.).

Disclosure: The authors report no disclosures.

1628

Copyright © 2009 by AAN Enterprises, Inc.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.