

表 2 ジストニアの臨床上的特徴

1. 常同性 stereotypy
2. 動作特異性 task specificity
3. 感覚トリック sensory trick
4. オーバーフロー現象 overflow phenomenon
5. 早朝効果 morning benefit
6. フリップフロップ現象 flip-flop phenomenon
7. 不随意運動を随伴することがある

ストニアの疫学、診断、治療法に関する研究班〕、および「ジストニアの疫学、病態、治療法に関する研究班」ではジストニアの定義を定めた(表1)。表に示すように、この定義ではジストニアにはジストニア姿勢、ジストニア運動、動作性ジストニアがみられること、中枢神経系の障害により起因すること、症状は症例ごとに定型的 stereotype であること、ジストニアにより様々な程度に随意運動が障害されることとしている。また、付帯事項5に示すように、ジストニアにみられる不随意運動は本来は遅い捻転、あるいは屈曲、過伸展性の動きであることを特徴とするが、同時にミオクローヌス、コレア、アテトーシス、振戦様の運動を伴うことも稀ではない。これらのジストニアに随伴する不随意運動についてはいたずらに造語をせず、観察される不随意運動をそのまま記載することが重要であるとした。

### ジストニアの臨床的特徴

ジストニアの症候学的特徴はジストニアの定義の項すでに触れたが、ミオクローヌスや舞踏運動より長い持続性の筋収縮で、主動筋および拮抗筋の双方が同時に収縮すること、その結果としての捻れが障害部位にみられること、その症例にとっては同一の筋グループに収縮が生じること(patterned movement)である。筋収縮の持続時間やスピードは様々で、速いものは myoclonic dystonia あるいは myoclonus-dystonia と称される。症候学的に捻転を示さない例外は顔面や喉頭にみられるジストニアであるが、持続性筋収縮という特徴は保たれている。ジストニア運動は一般に動作を行うことにより増悪する。一次性ジストニアでは特定の動作に特異的に発現することが多く(書痙であれば字を書くという動作)、全身性ジストニアであっても発症早期は動作特異性がみられる。例えば、DYT1 ジストニアでも発症早期には歩行の際に一側下肢にジストニアをみるが、駆け足や後ろ方向への歩行の際にはジストニアを認めない。一般に、一次性ジストニアでは安静時には筋収縮を認めず、二次性ジストニアは安静時にもジストニア運動がみられる。また、ジストニアでは痙性斜頸以外では痛みを伴うことはない。

ジストニアは多彩な臨床症候を示すが、分析的に見ると

一定の特徴を示すことがわかる。ジストニアの臨床的特徴を表2に示す。

常同性は、症例毎にジストニア運動および姿勢は比較的定型的であることを指す。定型的パターンは一種類に限らず、数種類のパターンを連続して示すこともある。

動作特異性とは特定の動作や環境下でジストニアが現れたり、増悪したりする現象を指す。すなわち、上肢ジストニアである書痙の場合、字を書こうとするとジストニアが現れるが、箸を使うことができる、理髪師が鋏を使おうとするときのみジストニアを生じ、鋏は使えなくなるが、他の手の動作は可能であることなどである。

感覚トリックとは特定の感覚刺激でジストニアが軽快、あるいは増悪するときの動作を指す。よく観察されるのは、斜頸の場合に手を首や顔に触れると軽快する、書痙の場合、使用しない側の手を罹患手に添えると書字が可能になるなどである。しかし、感覚トリックの内容はジストニアの罹病期間に従って変化することも少なくない。

書痙などの場合、当初は手指のみにジストニアがみられていたのが、次第に前腕、上腕にジストニアが広がり、より書字が困難になってくることがある。これをオーバーフロー現象と呼ぶ。オーバーフロー現象は、ジストニア発現への知覚系の異常との関連や、治療的介入が遅いと難治性となることとの関連から捉えることもできる。

また、ジストニアは起床時に症状が軽い傾向があり、これを早朝効果という。早朝効果の持続は短時間から半日ぐらい持続する症例など様々である。早朝効果は経過に従って不明瞭となることが多い。さらに、ジストニアは何らかの契機により急に増悪したり、軽快することがある。これをフリップフロップ flip-flop 現象と呼ぶ。これは治療的介入に関連した現象とは考えがたい場合を指す。この現象に関する生理学的基盤は不明である。随伴する不随意運動については定義で述べたが、振戦、ミオクローヌスを付随することが多い。

### ジストニアの分類(表3)

原因による分類、罹患部位による分類がある。原因の明らかでないジストニアを一次性ジストニア primary dystonia、何らかの病態に伴って発現したジストニアを二次性ジストニアと呼ぶ。一次性ジストニアに含まれる遺伝性ジストニアについてはDYTシリーズのみを遺伝性ジストニアとし、遺伝歴のないものは一括して孤発性ジストニアと称する。その他、ジストニアプラス dystonia plus 症候群、遺伝性変性性ジストニア hereditary degenerative dystonia を

表 3 ジストニアの分類(ジストニア班分類)

加えた分類もある。ジストニアプラス症候群は一次性ジストニアに含まれるが、主要な異常運動がジストニアのほかにもう一つあり、多くの場合ミオクローヌスまたはパーキンソニズムで、瀬川病、ドーパ反応性ジストニア、rapid onset dystonia-parkinsonism (RDP)、ミオクローヌス-ジストニアなどが含まれる。遺伝性変性性ジストニアはより広汎な症候を示す神経変性疾患、代謝異常症などに伴うジストニアで、様々な遺伝性疾患が含まれる。この群には DYT 3 ジストニア (lubag)、Rett 症候群、遺伝性疾患で二次性にジストニアを生じる疾患群—たとえば Huntington 病や Machado-Joseph 病、リポドーシス、Wilson 病など様々な疾患が含まれる。遺伝性変性性ジストニアとは病理学的変化を認める遺伝性ジストニアでもある。

遺伝性がない二次性ジストニアは何らかの病態の一症候としてジストニアを示す群で、神経変性疾患、代謝性疾患、薬剤性神経疾患が多いが、その他として、脳性麻痺、中毒性(マンガン、水銀、銅、シアン、一酸化炭素など)、脳炎、脳血管障害、脳腫瘍、脳血管奇形、多発性硬化症、脊髄障害、外傷などがある。

## むすび

ジストニアは多彩な臨床像を示すことが多く、診断困難な場合が少なくない。ここではジストニアの歴史的展開と臨床的特徴について主として述べた。拙文が診療の一助となれば望外である。

## 文 献

- 1) Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). *Neurol Centralbl.* 1911; 19: 1090-107.
- 2) Jankovic J. Dystonic disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- 3) Bruyn GW, Roos RAC. Dystonia musculorum deformans. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of clinical neurology*. vol 49. Extraparapyramidal disorders. Elsevier Science Pub B. V.; 1986. p. 519-28.
- 4) Herz E. Dystonia I. Historical review; analysis of dystonic symptoms and physiologic mechanisms involved. *Arch Neurol Psychiatr.* 1944; 51: 305-18.
- 5) Denny-Brown D. The basal ganglia and their relation to disorders of movement. Oxford University Press; 1962. p. 78-80.
- 6) Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Chap 17 Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders*. 2nd ed. London: Butterworths; 1987.
- 7) Fahn S, Jankovic J, editors. *Dystonia. Phenomenology, classification, etiology, pathology, biochemistry and genetics. Principles and practice of movement disorders*. Churchill Livingstone Elsevier; 2007. p. 307-43.
- 8) WEMOVE: Dystonia. Overview of dystonia. <http://www.wemove.org/dys/>

## I. 病因による分類

1. 一次性ジストニア: ジストニアを来す他の原因疾患がなく、ジストニア以外に明らかな症状を認めない病態(ジストニア性振戦などの関連症状はあってもよい)
  - 1) 遺伝性ジストニア
  - 2) 孤発性ジストニア
2. 二次性ジストニア
  - 1) 神経変性疾患に伴うジストニア
  - 2) 代謝性疾患に伴うジストニア
  - 3) 脳性麻痺に伴うジストニア
  - 4) 薬剤性ジストニア
  - 5) その他

## II. 遺伝性ジストニアの分類

### 1. 症候による分類

- I) 一次性捻転ジストニア
  - 1) 全身性ジストニア  
DYT 1 ジストニア, DYT 2 ジストニア, DYT 17 ジストニア
  - 2) 局所性/分節性ジストニア  
DYT 4 ジストニア, DYT 6 ジストニア, DYT 7 ジストニア, DYT 13 ジストニア
- II) ジストニアプラス症候群
  - 1) ジストニア-パーキンソニズム  
ドーパ反応性ジストニア (DRD): DYT 5a ジストニア (GCH 1 変異), その他のヒオプテリン欠乏状態  
DYT 12 ジストニア (RDP), DYT 16 ジストニア (PRKRA 変異)
  - 2) ミオクローヌス-ジストニア  
DYT 11 ジストニア (SGCE 変異), DYT 15 ジストニア

### III) 発作性ジストニア

- DYT 8 ジストニア (PNKD 1), DYT 9 ジストニア (CSE), DYT 10 ジストニア (EKD 1), DYT 18 ジストニア (PED), DYT 19 ジストニア (EKD 2), DYT 20 ジストニア (PNKD 2)

### IV) 二次性ジストニア

- 1) 神経変性疾患: DYT 3 (lubag, XDP), SCA 1, 2, 3, 17, PARK 2, 6, 15, 家族性痙性対麻痺, PANK (pantothenate kinase associated neurodegeneration), 有棘赤血球舞踏病, Huntington 病, Leber 病, GM 1 ガングリオシドーシス, GM 2 ガングリオシドーシス (Tay-Sachs 病), Nieman-Pick 病 C 型, Rett 症候群など
- 2) 代謝性疾患: Wilson 病, homocystin 尿症, 抗リン脂質抗体症候群など
- 3) 薬剤性および中毒性ジストニア
- 4) 脳血管障害性や多発性硬化症に伴うジストニア
- 5) 外傷性ジストニア
- 6) 心因性ジストニア

### 2. DYT ジストニアの遺伝様式による分類

- (1) 常染色体優性遺伝: DYT 1, 4, 5a, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 18, 19, 20
- (2) 常染色体劣性遺伝: DYT 2, 5b, 16, 17
- (3) 伴性劣性遺伝: DYT 3

## III. 部位による分類

1. 局所性ジストニア: torticollis, blepharospasm, oromandibular, spasmodic dysphonia, arm, leg, trunk
2. 分節性ジストニア
3. 多巣性ジストニア
4. 全身性ジストニア
5. 半側性ジストニア

# パーキンソン病治療における徐放性製剤の意義

水野 美 邦<sup>1</sup>  
山本 光 利<sup>2</sup>  
久野 貞 子<sup>3</sup>  
長谷川 一 子<sup>4</sup>  
服部 信 孝<sup>5</sup>

---

## Significance of Extended-Release Drug Formulations in the Treatment of Parkinson's Disease

Yoshikuni Mizuno, M.D.<sup>1</sup>, Mitsutoshi Yamamoto, M.D.<sup>2</sup>, Sadako Kuno, M.D.<sup>3</sup>,  
Kazuko Hasegawa, M.D.<sup>4</sup> and Nobutaka Hattori, M.D.<sup>5</sup>

1 : Department of Neuroregenerative Medicine, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

2 : Department of Neurology, Kagawa Prefectural Central Hospital, Kagawa, Japan

3 : Center for Parkinson's Disease and Neurological Intractable Diseases, Kyoto Shijo Hospital, Kyoto, Japan

4 : Department of Neurology, National Hospital Organization Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan

5 : Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

---

1 : 北里大学医学部神経再生医療学 特任教授

2 : 香川県立中央病院神経内科 主任部長

3 : 京都四条病院パーキンソン病・神経難病センター センター長

4 : 独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科 医長

5 : 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科 教授

## はじめに

パーキンソン病における薬物治療は、ゴールドスタンダードとされるL-DOPA, ドパミンアゴニストをはじめ、COMT阻害薬, ゾニサミドなどといった新規の薬剤の登場により、その治療選択肢は充実しつつある。

2002年に発表された現行の日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」<sup>1)</sup>は、これら新たな薬物治療の研究を加え改訂作業が行われているが、現ガイドラインにおける早期治療アルゴリズムでは、70~75歳より若年の患者ではドパミンアゴニストから治療を開始することを推奨している。一方、70歳以上の高齢者や認知症がある患者ではL-DOPAから治療を開始すべきとの治療戦略が推奨されている。しかし、L-DOPA治療では、治療開始後数年を経過するとwearing offをはじめとする症状の日内変動やジスキネジアなどの運動合併症が発現し、治療上の妨げになることが依然として問題視されている。L-DOPAは、2004年に発表されたELLDOPA study<sup>2)</sup>の結果により、L-DOPA 150mg, 300mg, 600mg/日を40週間投与し、ウォッシュアウト期間2週間後のUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)において治療効果が維持されていることが示された。この結果は、これまでいわれてきたL-DOPAがドパミン神経の障害を助長するといった考えを覆すものとされ、L-DOPA再評価の気運が高まった。しかし、本試験においても運動合併症、なかでもジスキネジアの発現率は150mg群で3例、300mg群で2例、600mg群で15例に認められており、L-DOPAの投与量の増加に伴う有意な発現率の上昇が確認された ( $p < 0.001$ )。

一方、症状の日内変動や運動合併症の予防ならびに抑制に際しては、早期にドパミンアゴニストから治療開始することにより発現を抑制することが可能であることが複数の臨床試験より示されている。すなわち、プラミペ

キソール<sup>3)4)</sup>、ロピニロール<sup>5)6)</sup>、カベルゴリン<sup>7)</sup>などのドパミンアゴニストから治療を開始することで、L-DOPAで治療を開始した患者に比べてwearing off, ジスキネジアをはじめとした運動合併症の発現を明らかに遅らせることが示されている。

このようなL-DOPAの長期投与に伴い発現する症状の日内変動やジスキネジアなどの運動合併症については、線条体のドパミン神経終末のシナプス間隙におけるドパミン濃度が治療薬投与により増加し、ドパミン受容体が間歇的に刺激されること (pulsatile stimulation) により惹起されるといわれている。最近では運動合併症の発現抑制には、持続的にドパミン受容体を刺激することが重要であるという、持続的ドパミン刺激 [Continuous Dopaminergic Stimulation (CDS)] というキーワードが登場し、パーキンソン病の薬物治療における1つの治療概念として注目されるとともに、その1つの方法として、パーキンソン病治療薬の徐放性製剤が開発されつつある。

そこで本総説では、パーキンソン病治療薬の徐放性製剤の意義や各製剤の特徴などについて概説したい。

### I CDSの概念に基づいた パーキンソン病の薬物治療

パーキンソン病治療において、ドパミン受容体を持続的に安定して刺激することの重要性は以前より指摘されていたが、CDSというキーワードはこのような背景で実施されたL-DOPAの腸管内持続投与についての論文<sup>8)</sup>において登場した。理論的には持続的な静注製剤の投与などによってCDSが達成されれば、パーキンソン病患者において症状の日内変動、ジスキネジアなどの運動合併症の発現はある程度予防可能であろう。また薬剤の血中濃度を安定化させることができれば、薬剤の副作用が軽減できるなどのメリットが期待できる。

しかし、経口薬においてCDSを達成するこ

とは極めて難しいと考えられる。最近の臨床研究として、L-DOPA/カルビドパ/エンタカポンの合剤を投与することにより運動合併症の発現抑制が可能かどうかについての研究 (STRIDE-PD study)<sup>9)</sup> 結果が発表された。本研究から、L-DOPA/カルビドパ/エンタカポンの1日4回投与では、対照薬であるL-DOPA/カルビドパよりもジスキネジアの発現は早期にみられ、発現率も高いというネガティブな結果が示された。この結果は、1日複数回投与により薬剤の血中濃度が上昇しCDSを得られなかったことを示した結果であると捉えることもできる。

## II パーキンソン病患者における アドヒアランスの評価

パーキンソン病において十分な治療効果を得るためには、もう1つの要因として、患者のアドヒアランスについて十分考慮する必要がある。パーキンソン病以外の他疾患におけるアドヒアランスの研究は多く、その重要性が示されているものの<sup>10)11)</sup>、パーキンソン病患者におけるアドヒアランスに関する研究はあまり多くはない。この中で代表的なものとしてGrossetら<sup>12)</sup>が、単一の施設における54例のパーキンソン病患者に対して行った処方薬の服薬不遵守に関する3カ月間の観察研究がある。これによると約20%の患者においてアドヒアランスが平均して80%を下回り、服薬遵守率が80%を超える、すなわちアドヒアランス良好であった患者の割合は全体の約80%であったことが示された。

また、Leopoldら<sup>13)</sup>はパーキンソン病患者を対象に、服薬に関する患者アンケートによる自己申告ならびにMedication Event Monitoring System (MEMS) と呼ばれる薬瓶の開閉回数や時間を電子的にモニタリングするシステムにより、薬剤の服薬状況およびアドヒアランスを調査した。その結果、患者39例のうち28日間の服薬スケジュールを完全に遵守し

ていた患者はわずかに4例 (10.3%) のみであり、処方量の80%を下回る服薬と定義したアドヒアランス不良の患者は6例 (15.4%) であった。さらに、本研究では、患者アンケートからは24.3%に飲み忘れがあったとの回答が得られているが、MEMSの記録によると51.3%の患者で少なくとも週に1回の飲み忘れがあったことが明らかとなった。また、服薬時間についても、患者アンケートでは73.0%の患者で服薬時間にズレがあったものの、MEMSの記録では82.1%の患者で服薬時間が遵守されていなかったなどの差異がみられた。本研究のような患者の自己申告によるデータは、患者が医療従事者に対する恐れや申し訳なさなどの心理からアドヒアランス不良を秘匿することが考えられ、一般的にアドヒアランスを過大評価してしまう傾向にあることが指摘されている。一方で、MEMSから得られるデータについても、短期間の服薬状況にとどまることが多いことが限界として挙げられている。

このような背景から、米国において1997~2004年の7年間の健康保険請求データを基に、パーキンソン病患者3119例におけるアドヒアランス不良の頻度を明らかにしようという研究<sup>14)</sup>が行われた。本研究において、総処方量に対する実際の服薬量の割合であるMedication Possession Rate (MPR) をアドヒアランスの指標とし、MPR<0.8をアドヒアランス不良として評価したところ、実に約61%の患者がアドヒアランス不良であったことが示された。このことから実際の医療現場におけるアドヒアランス不良は、患者の自己申告やMEMSにより報告された15~20%という範囲よりもさらに多いことが示唆されている。

## III パーキンソン病における アドヒアランスに影響を及ぼす因子

Leopoldら<sup>13)</sup>の研究における患者アンケートにおいて示された「服薬を忘れるまたは正しい時間に服薬できない理由」は、「忙しくて忘

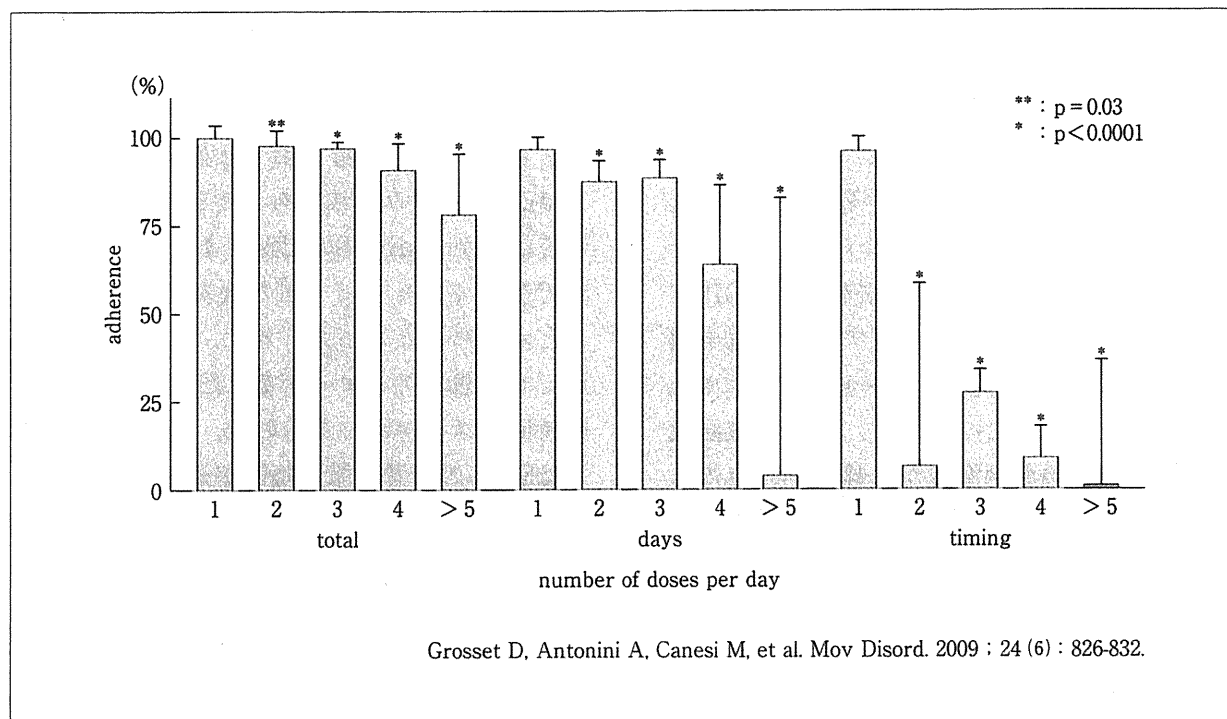


図1 1日あたりの投与回数別の服薬遵守率

れてしまう」, 「薬剤を携行せずに外出した」などであった。また, Grossetら<sup>12)</sup>によれば, アドヒアランス不良に関連する因子として, 若年であること, 1日に服薬する必要がある抗パーキンソン病治療薬の錠数が多いこと, 抑うつスコアが高いことなどを挙げている。

パーキンソン病治療におけるアドヒアランスに影響を及ぼす因子について, Grossetら<sup>15)</sup>はMEMSを用い, 欧州5カ国8施設において4週間の検討を行った。これはパーキンソン病の服薬行動に関する大規模な研究である。本研究におけるアドヒアランスの指標として, 総服薬量を総処方量で除した「総アドヒアランス」, MEMSによりモニタリングされた日に処方された回数を服薬したかどうかの「日数アドヒアランス」, 適切な時間間隔で服薬されたかどうかの「タイミングアドヒアランス」の3つの指標を用いた。その結果, 対象患者112例のうち, 総アドヒアランスで80%以上と定義したアドヒアランスが最適な患者は98例(87.5%), アドヒアランスが最適以下の患者は

14例(12.5%)であった。アドヒアランスに影響を及ぼす因子として1日あたりの服薬回数が挙げられ, 1日1回投与の薬剤に対するアドヒアランスは, 1日2回以上投与の薬剤に比べて総アドヒアランス, 日数アドヒアランスおよびタイミングアドヒアランスのすべてにおいて有意に高いことが明らかとなった(総アドヒアランス: p=0.03またはp<0.0001, 日数アドヒアランスおよびタイミングアドヒアランス: p<0.0001, 図1)。また, ドパミンアゴニストにおける服薬回数との関係においても1日1回投与の薬剤において, 1日3回投与の薬剤に比べて総アドヒアランス, 日数アドヒアランス, タイミングアドヒアランスが有意に高いことが示されており(総アドヒアランス: p=0.006, 日数アドヒアランスおよびタイミングアドヒアランス: p<0.0001, 図2), パーキンソン病患者においては服薬回数が少ない薬剤によってアドヒアランスが向上することが示唆されている。

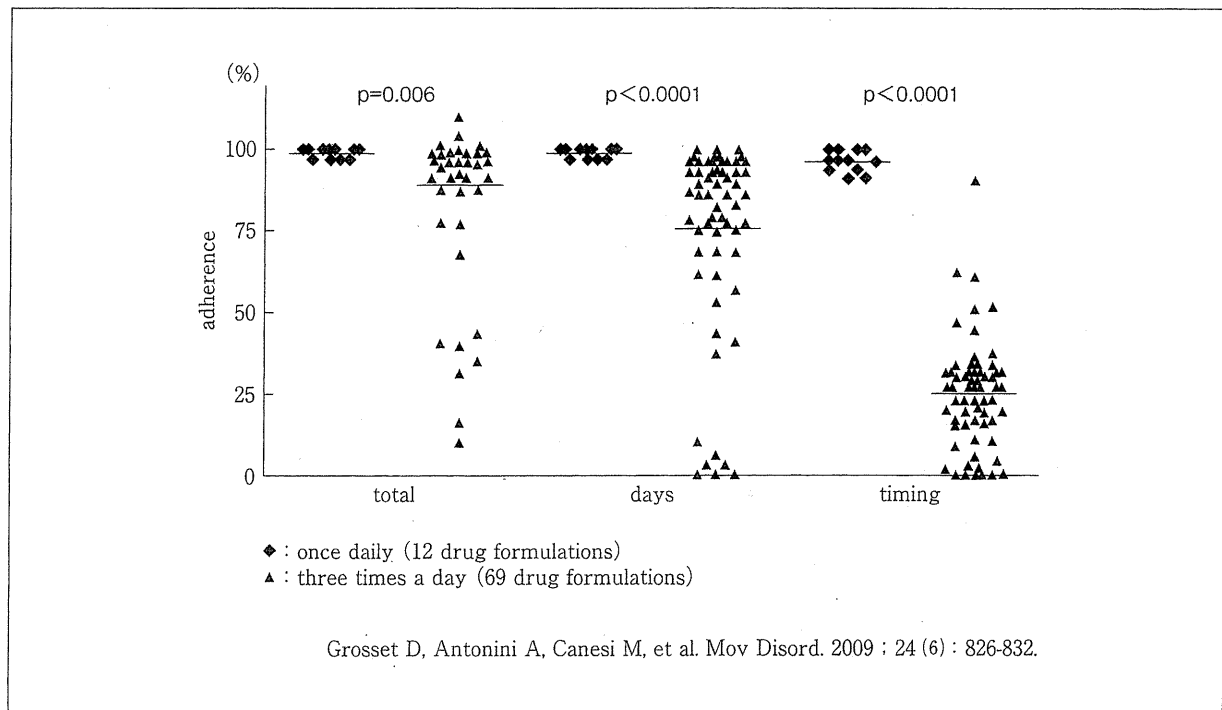


図2 ドパミンアゴニストの投与回数別にみた服薬遵守率

#### IV パーキンソン病治療薬における 1日1回投与の薬剤のメリット

パーキンソン病の好発年齢は50～60歳であることに加え、高齢化社会の進展や治療法の進歩により患者の高齢化が進んでいる。高齢者では一般的にアドヒアランスが低下しやすく、その要因（図3）<sup>16)</sup>としては、慢性疾患や多くの疾患に罹患していることに加えて、患者の認知機能および日常生活動作（ADL）の低下、処方薬剤の数、種類、服薬回数が多いなどといったパーキンソン病患者に当てはまる要因も多い。

また、患者は薬剤に関して不安を感じていることもある。くすりの適正使用協議会が実施した「一般市民の医薬品および医療に関する意識調査」<sup>17)</sup>において、慢性疾患で通院中の患者475例のうち63%が処方薬に対し何らかの不安を感じているという回答が得られている。実際に医療現場で直面するパーキンソン病患者の中には、1日に何度も薬剤を服薬するこ

とや薬剤の種類や錠数が増えることはむしろ体に悪いことであるとの心理的な不安や抵抗感を訴える患者も多い。パーキンソン病患者の多くでL-DOPAを処方されていることを考慮すると、1日に3～6回の服薬が必要となるといったことが患者の心理面に影響していると考えられる。したがって、1日のうち1回でも服薬回数が減ることは患者の心理面において大きなメリットとなる可能性がある。また、パーキンソン病は介護面からも家族をはじめとする周囲の人々に多くの負担を強いる疾患でもある。高齢者では一般的に嚥下機能の低下がみられるが、パーキンソン病患者でも進行期において嚥下障害がみられるため、誤嚥を起こす可能性から経口での服薬が困難となる。こういった患者では、介護者による服薬の援助が必要となるため、1日に複数回の服薬は介護者にとっても大きな負担となる。したがって、1日の服薬回数が少ないパーキンソン病治療薬は介護者にとっても意義があるように思われる。

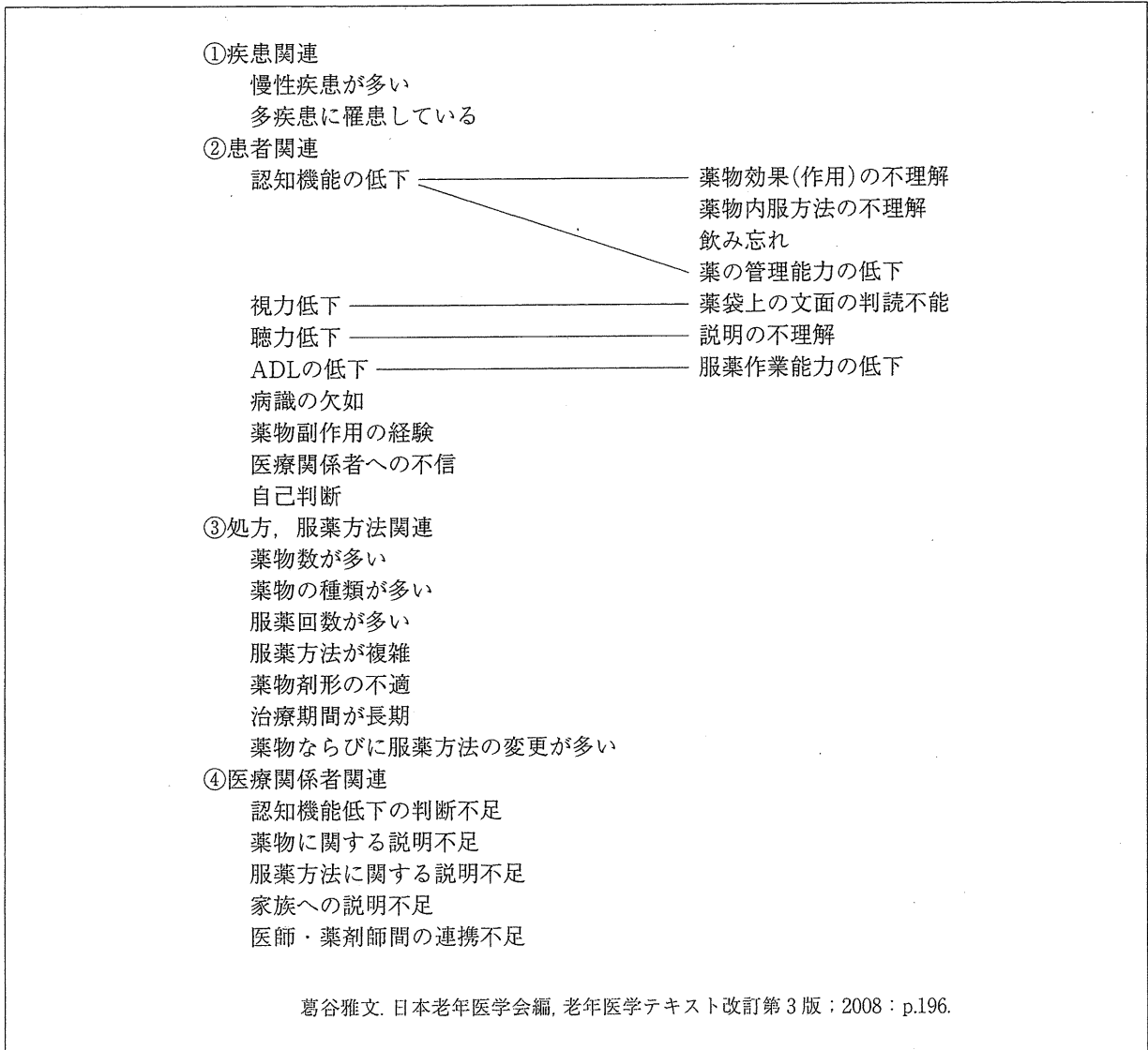


図3 高齢者におけるアドヒアランス低下の要因

一方、医療従事者側からも、1日1回投与の薬剤になることでいくつかのメリットが考えられる。たとえば1日3回投与の薬剤では、どうしても昼の服薬を逃してしまうことが多いため、患者のアドヒアランスの向上を図ることは治療をより確実に進めていくうえで不可欠といえる。

また、理論的には持続的な治療効果により良好な症状コントロールが可能となることが考えられる。たとえば1日3回投与のあるドパミンアゴニストの場合<sup>18)</sup>、服薬は朝、昼、夕の3回となる。しかし投与間隔は、6時間、6

時間、12時間間隔となり1日の血漿中濃度の変動幅は最大約5倍となるといわれている。したがって、投与間隔が長くなる夜間、つまり就寝中に薬剤の効果が減弱する恐れがある。一方、この薬剤の1日1回投与の徐放性製剤の場合、1日の血漿中濃度の変動幅は約2倍程度であったことから、徐放性製剤による24時間の安定した効果の持続、すなわち睡眠障害や夜間の運動症状の改善および副作用の軽減などが期待される。



## V パーキンソン病治療薬における 徐放性製剤の開発状況

海外および国内において治験が実施された、もしくは実施中のパーキンソン病治療薬の徐放性製剤として、プラミペキソール徐放性製剤、ロピニロール徐放性製剤、ロチゴチン貼付剤および腸管内に持続投与するL-DOPA製剤の4剤について、その特徴や臨床成績などを紹介する。

### 1. プラミペキソール徐放性製剤

プラミペキソールはドパミンD<sub>2</sub>およびD<sub>3</sub>に強い親和性を有する非麦角系のドパミン受容体作動薬である。現在、日本においてはパーキンソン病の治療薬として1日3回経口投与での適応を取得しており、早期パーキンソン病患者に対する単剤投与および進行期パーキンソン病患者に対するL-DOPAとの併用投与による有効性ととも、ジスキネジアなどの運動合併症の抑制ならびにwearing offをはじめとする症状の日内変動の軽減に有用とされている<sup>19)~22)</sup>。

今回、開発されたプラミペキソール徐放性製剤は、既存の1日3回経口投与の速放性製剤と比較して1日1回経口投与で24時間以上にわたり血漿中薬物濃度の変動が少なく安定した推移を示すことが、健常人を対象とした検討などにより明らかにされている<sup>23)24)</sup>。また、海外での臨床成績として、プラミペキソール徐放性製剤は早期ならびに進行期パーキンソン病患者のいずれに対しても既存製剤と同等の高い有効性(図4)および良好な安全性を示すことが報告<sup>24)~31)</sup>されている。そして、既存製剤を服薬中の患者では、1日用量として同用量の徐放性製剤への即時切り替え、すなわち翌日から同用量にて切り替えが可能であることが示されている<sup>24)32)33)</sup>。

さらに、国内で実施された臨床試験としては、wearing offやジスキネジアを認める進行期パーキンソン病患者112例を対象とし、徐放

性製剤と既存の速放性製剤との有用性を比較した多施設無作為化二重盲検試験<sup>34)</sup>がある。この試験は、徐放性製剤または速放性製剤を12週間投与する二重盲検期、ならびにその後徐放性製剤に即時切り替えて52週間投与する非盲検期で構成された。有効性の評価として、UPDRS Part II (日常生活動作)およびPart III (運動能力)の合計スコアを観察したところ、ベースラインから二重盲検期終了時の合計スコアの変化量は徐放性製剤群(56例)で-13.6、速放性製剤群(56例)で-13.3となり、両群で有意な症状改善が認められた(両群ともに $p < 0.0001$ )。Off時間に関しては、起きている時間に占める割合(%)が、徐放性製剤群で投与前19.2%から12週後13.2%へ5.8%(0.9時間)減少( $p = 0.0184$ )、速放性製剤群で18.4%から10.8%へ7.8%(1.3時間)減少( $p = 0.0017$ )し、同様に、ジスキネジアを伴わないon時間はそれぞれ6.0%増加( $p = 0.0171$ )および7.1%増加( $p = 0.0046$ )した。また、速放性製剤群に割り付けられた症例の大部分が、非盲検期への移行時において同用量の徐放性製剤への即時切り替えが可能であった。さらに、UPDRS Part II + III合計スコアの改善効果およびoff時間減少効果は64週間にわたって良好に推移することが示された。なお、二重盲検期における副作用の種類や頻度に両群で大きな差は認められず同様であることが確認された。

本剤は、2009年10月に欧州において、2010年5月に米国において、早期から進行期に及ぶパーキンソン病を適応として承認されている。日本では、現在、早期から進行期に及ぶパーキンソン病の適応にて承認申請中である。

### 2. ロピニロール徐放性製剤

ロピニロールはドパミンD<sub>2</sub>受容体系に選択的に作用する非麦角系ドパミン受容体作動薬に分類される。現在、日本においては1日3回経口投与による用法で承認された速放性製剤が上市されている。各種レビュー論文からは、早期パーキンソン病患者に対する単剤投

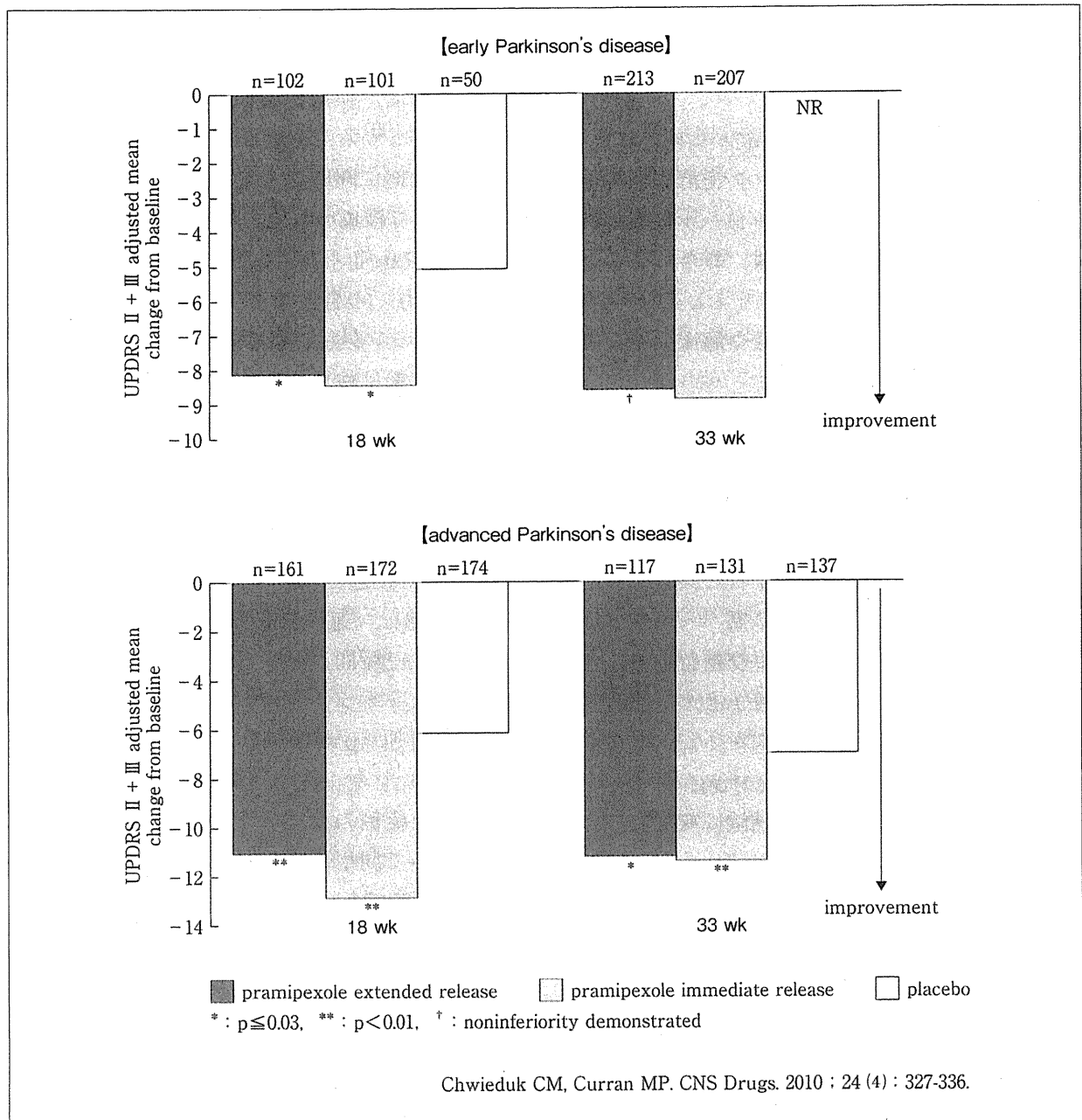


図4 早期および進行期パーキンソン病患者におけるプラミベキソール徐放性製剤の症状改善効果

与での有効性ととも、進行期パーキンソン病患者での運動合併症の抑制および症状の日内変動の軽減に有用とされている<sup>19)~22)</sup>。

また、早期パーキンソン病患者を対象とした第Ⅱ相薬物動態試験から、1日1回経口投与のロピニロール徐放性製剤は1日3回経口投与の速放性製剤と比較して血漿中薬物濃度の変動が小さく、24時間にわたり安定した薬物動態を示すととも、速放性製剤から徐放

性製剤への切り替えは1日用量として同用量の即時切り替えが可能との結果が得られている<sup>18)35)</sup>。臨床成績に関しては、早期パーキンソン病患者に対し、本剤は速放性製剤と同等の有効性および忍容性を示すことが報告されており、また、進行期パーキンソン病患者での有用性についても明らかにされている<sup>36)~38)</sup>。この進行期パーキンソン病患者におけるプラセボ対照無作為化試験<sup>39)</sup>の成績を紹介する。

表1 進行期パーキンソン病患者におけるロピニロール徐放性製剤の症状改善効果

	mean (2 S.E.) ; n change from baseline		adjusted treatment difference (95% CI)	p value
	ropinirole 24-hour prolonged release (n=201)	placebo (n=190)		
“Off” time (diary)	-2.1 (0.64) ; 201	-0.3 (0.64) ; 190	-1.7 ( -2.34, -1.09)	<0.0001
“On” time (diary)	1.6 (0.64) ; 201	-0.1 (0.64) ; 190	1.7 ( 1.06, 2.33)	<0.0001
On without troublesome dyskinesia (diary)	1.6 (0.64) ; 200	0.1 (0.65) ; 188	1.5 ( 0.85, 2.13)	<0.0001
% “Off” time (diary)	-12.1 (4.01) ; 201	-0.9 (4.05) ; 190	-11.2 (-15.13, -7.21)	<0.0001
% “On” time (diary)	12.1 (4.00) ; 201	1.0 (4.04) ; 190	11.1 ( 7.17, 15.08)	<0.0001
% “On” without troublesome dyskinesia (diary)	12.3 (4.04) ; 200	2.7 (4.08) ; 188	9.7 ( 5.67, 13.69)	<0.0001
UPDRS Motor	-6.5 (1.81) ; 194	-1.7 (1.83) ; 183	-4.8 ( -6.56, -2.98)	<0.0001
UPDRS ADL	-3.5 (0.78) ; 197	-0.9 (0.79) ; 184	-2.6 ( -3.36, -1.83)	<0.0001

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, ADL : Activities of Daily Living

Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Neurology. 2007 ; 68 (4) : 1108-1115.

患者をロピニロール徐放性製剤群 (202例) またはプラセボ群 (191例) に割り付け、24週間観察したところ、徐放性製剤群ではL-DOPA投与量の減量が可能となり、プライマリーエンドポイントとした1日あたりのoff時間の減少は徐放性製剤群で平均2.1時間の減少が得られ、プラセボ群の平均0.3時間減少に比して有意となった ( $p < 0.0001$ , 表1)。また、ジスキネジアを伴わないon時間は徐放性製剤群で有意に増加し (1.6時間増加 vs. 0.1時間増加,  $p < 0.0001$ )、UPDRS Part II および Part III の各スコアについても24週時点において本剤投与による有意な改善が確認された (いずれも  $p < 0.0001$ )。

本剤はすでにフランスや米国で承認・上市されているが、日本においては現時点で第Ⅲ相試験の段階にある。

### 3. ロチゴチン貼付剤

非麦角系ドパミン受容体作動薬 ( $D_3/D_2/D_1$  受容体) のロチゴチンは貼付剤として開発されている。本剤を腹部などに1日1回貼付することで皮膚から一定量のロチゴチンが吸収されるため、24時間にわたり安定した血中濃度を維持し、安定した効果発現を得ることが

可能とされる。

早期パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験<sup>40)</sup>からは、プラセボ群 (96例) に対するロチゴチン群 (181例 : 開始用量を2 mg/24時間とし、その後1週ごとに6 mg/24時間まで漸増) での6カ月後のUPDRS Part II と Part III 合計スコアの有意な改善などが示され、副作用は既存のドパミン受容体作動薬と類似したものであることが確認された。また、進行期パーキンソン病患者に対しては、プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>41)</sup>において、プラセボ群 (120例) に比してロチゴチン群で25週後のoff時間の有意な減少が認められ [8 mg/24時間群 (120例) : 1.8時間減少, 12 mg/24時間群 (111例) : 1.2時間減少, 図5], プラミベキソール速放性製剤 (1日3回経口投与) を対照とした二重盲検比較試験<sup>42)</sup>からは、6カ月間の試験期間におけるoff時間減少効果はロチゴチン群 (204例) とプラミベキソール群 (201例) で同等で、症状の日内変動の軽減に有効であることが示されたものの、運動合併症の抑制効果については確認できていない。

本剤は2006年2月にEU諸国で、2007年5月

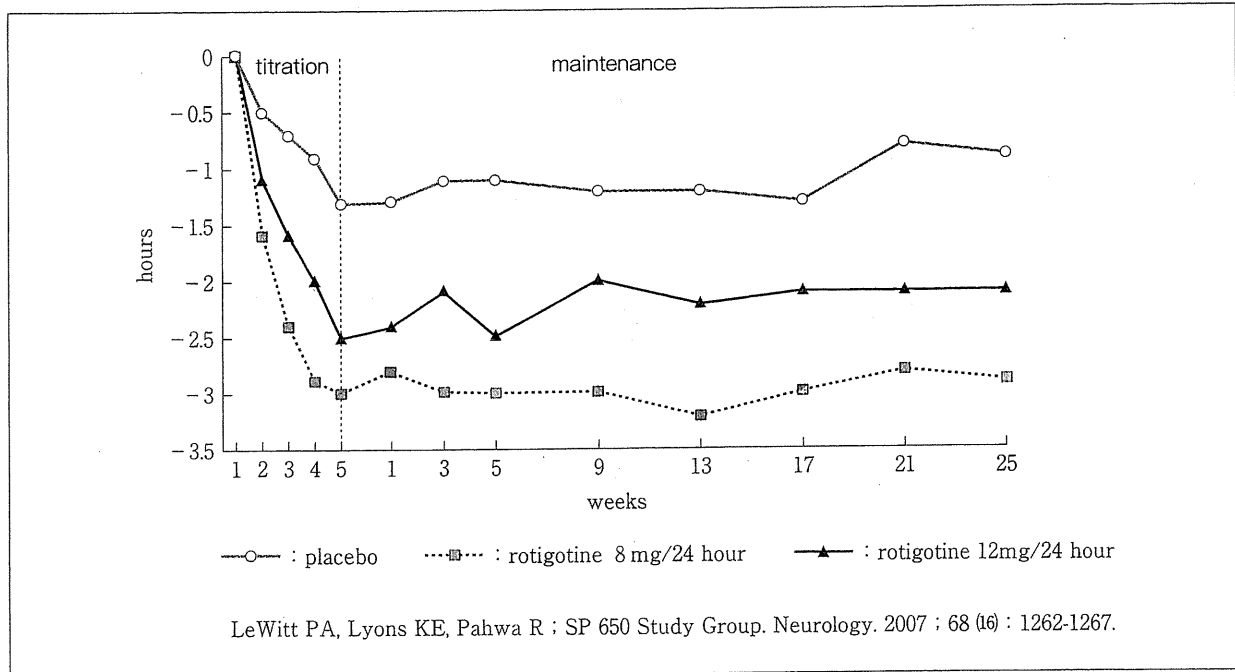


図5 進行期パーキンソン病患者におけるロチゴチン貼付剤によるoff時間の減少

に米国でそれぞれ早期パーキンソン病患者に対する適応承認が得られ上市されている。一方、日本においては現在、第Ⅲ相試験が進行中である。

#### 4. L-DOPA/カルビドパ十二指腸投与製剤

本剤はゲル状懸濁液のL-DOPA製剤（L-DOPAメチルエステル）をポータブルポンプにより持続的に胃または十二指腸に注入するものである。すなわち、このような方法によって一定量のL-DOPA製剤を腸管内に注入し血中濃度を一定に保つことで、L-DOPAの血中濃度変化に起因するジスキネジアを軽減することが可能と考えられている。

実際、L-DOPA/カルビドパの服薬により重篤な運動合併症が認められる進行期パーキンソン病患者6例に対するL-DOPA製剤の腸管内持続投与〔胃瘻または空腸瘻を造設し（各3例）、日中の12時間投与を6カ月間実施〕の検討<sup>81</sup>から、off時間が有意に減少し（ベースライン7.8時間→6カ月後1.7時間、 $p < 0.001$ ）、ジスキネジアを伴わないon時間も有意に増加するとともに（ベースライン0.3時間→6カ月

後9.4時間、 $p < 0.001$ ）、ジスキネジア関連スコア（UPDRS PartⅣ 項目32～34）の有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ 、表2）。しかも、薬物動態の検討から、持続投与による症状の日内変動の軽減はトラフを回避することで観察され、血中L-DOPA濃度が比較的高値であっても有害な影響はなかったと報告された。同様に、L-DOPA製剤の十二指腸への単独持続投与の有用性が進行期パーキンソン病患者を対象とした無作為化クロスオーバー試験<sup>43</sup>およびオープンラベル試験<sup>44</sup>によって示されており重要な治療選択肢の1つと示唆されるものの、その一方で、現段階ではこうした方法は運動合併症を抑制する最終手段としてのみ有効<sup>45</sup>とされており、患者への適応を考えるにはさらなるエビデンスの蓄積が不可欠と指摘されている<sup>46</sup>。

本剤は2009年3月時点でスウェーデン、フランス、ドイツ、英国、オーストリアを含む34カ国において承認されており、通常の経口薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有するパーキンソン病患者（Hoehn

表 2 進行期パーキンソン病患者におけるL-DOPA/カルビドパ十二指腸投与製剤の症状改善効果

	mean ± S.D. score		p value
	baseline	6 months	
UPDRS motor score, on state	24.8 ± 5.5	24.0 ± 4.7	
UPDRS motor score, off state	78.5 ± 4.6	77.0 ± 4.9	
UPDRS ADL score, on state	21.8 ± 1.9	16.3 ± 1.9	<0.001
UPDRS ADL score, off state	45.0 ± 3.0	20.2 ± 1.5	<0.001
time in off state, h/d	7.8 ± 0.8	1.7 ± 0.5	<0.001
time in on state without dyskinesia, h/d	0.3 ± 0.5	9.4 ± 0.8	<0.001
dyskinesia score (AIMS range, 0-5)	4 ± 0.8	1 ± 0.9	<0.001
dyskinesia score (UPDRS items 32-34)	8.8 ± 0.7	3.1 ± 0.7	<0.001
daily levodopa dose, mg	1233 ± 98.3	1224 ± 246.5	

ADL : Activities of Daily Living, AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale, on state : during good response to levodopa, off state : when drug is not working and patients are experiencing parkinsonism, UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, et al. Arch Neurol. 2005 ; 62 (6) : 905-910.

&Yahr 4, 5) および重度の嚥下障害またはその他の理由により経口薬物療法が困難であり、すでに胃瘻増設が行われているパーキンソン病患者 (Hoehn & Yahr 1 ~ 3) が適応となっている。日本においては第 II 相試験の準備段階にある。

### お わ り に

以上, CDSや患者メリットの観点から, パーキンソン病治療における徐放性製剤の可能性や開発中の薬剤について紹介した。

現在のところ本邦において徐放性製剤と呼ばれるパーキンソン病治療薬は乏しく, 1日1回投与が可能な薬剤としては, 麦角系ドパミンアゴニストであるカベルゴリンがあるのみである。しかし2004年のペルゴリドにおける報告<sup>47)</sup>に端を発し, 2007年の疫学調査の結果<sup>48)</sup>などにより麦角系ドパミンアゴニストの使用に伴い心臓弁膜症の発症リスクが高まることが報告され, また, 国内における最近の研究<sup>49)</sup>でも, 70歳以上の高齢ならびに高血圧の患者において, 麦角系ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症のリスクが著しく上昇するとの報告

もなされている。したがって, 本邦では, 心臓弁尖肥厚, 心臓弁可動制限およびこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者やその既往のある患者での投与は禁忌であり, 投与時は心エコーによる検査を定期的に行い, 非麦角系ドパミンアゴニストの治療効果が不十分または忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与するといった制限がある。

パーキンソン病患者においてはアドヒアランスが十分でないことから, 1日1回投与の徐放性製剤は必要である。さらに, 徐放性製剤により安定かつ持続的なドパミン刺激が達成されれば運動合併症や副作用の軽減など期待されるメリットは大きいと考えられる。しかし, 現在までのところ本邦においてファーストラインで使用可能な1日1回投与のパーキンソン病治療薬はない。したがって, 今後上市予定の徐放性製剤の意義は大きく, こうした薬剤の登場がパーキンソン病治療, とりわけ長時間にわたり安定かつ持続的なドパミン刺激が得られることによるパーキンソン病症状の日内変動や運動合併症への対策において新たな一歩となることを期待している。

## 参 考 文 献

- 1) 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. パーキンソン病治療ガイドライン—マスターエディション—. 東京, 医学書院: 2003.
- 2) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; **351** (24): 2498-2508.
- 3) Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; **284** (15): 1931-1938.
- 4) Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized trial. *Arch Neurol.* 2004; **61** (7): 1044-1053.
- 5) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000; **342** (20): 1484-1491.
- 6) Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord.* 2007; **22** (16): 2409-2417.
- 7) Bracco F, Battaglia A, Chouza C, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs.* 2004; **18** (11): 733-746.
- 8) Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, et al. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol.* 2005; **62** (6): 905-910.
- 9) Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol.* 2010; **68** (1): 18-27.
- 10) World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003.
- 11) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 76—Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. January 2009.
- 12) Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; **20** (11): 1502-1507.
- 13) Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; **19** (5): 513-517.
- 14) Davis KL, Edin HM, Allen JK. Prevalence and cost of medication nonadherence in Parkinson's disease: evidence from administrative claims data. *Mov Disord.* 2010; **25** (4): 474-480.
- 15) Grosset D, Antonini A, Canesi M, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multi-center European study. *Mov Disord.* 2009; **24** (6): 826-832.
- 16) 葛谷雅文. 服薬指導. In: 日本老年医学会編, 老年医学テキスト改訂第3版. 東京, メジカルビュー社; 2008: p.196.
- 17) くすりの適正使用協議会. 一般市民の医薬品および医療に関する意識調査 概要. 2006.
- 18) Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther.* 2007; **29** (12): 2654-2666.
- 19) Rascol O, Goetz C, Koller W, et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet.* 2002; **359** (9317): 1589-1598.
- 20) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-

- based medical review update : pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease : 2001 to 2004. *Mov Disord.* 2005 ; 20 (5) : 523-539.
- 21) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I : early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2006 ; 13 (11) : 1170-1185.
- 22) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II : late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2006 ; 13 (11) : 1186-1202.
- 23) Koenen-Bergmann M, Haertter S, Schepers C. A multiple rising-dose bioequivalence phase I study with a pramipexole extended release (ER) formulation. *Eur J Neurol.* 2008 ; 15 (Suppl. 3) : 97 (P1248).
- 24) Chwieduk CM, Curran MP. Pramipexole extended release : in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2010 ; 24 (4) : 327-336.
- 25) Poewe W, Barone P, Hauser R, et al. Extended-release pramipexole is effective in early Parkinson's disease. Movement Disorder Society's 13th International Congress, Paris, France, June 7-11, 2009, Poster We-185.
- 26) Hauser R, Salin L, Koester J. Double-blind evaluation of pramipexole extended-release (ER) in early Parkinson's disease. 61st Annual Meeting of the AAN, Seattle, Washington, USA, April 25-May 2, 2009, Platform S43.003.
- 27) Poewe W, Barone P, Hauser R, et al. 33-week non-inferiority of extended- vs immediate-release pramipexole tablets in treatment of early Parkinson's disease. Short communication, 13th Congress of the EFNS, Florence, Italy, September 12-15, 2009.
- 28) Hauser R, Barone P, Mizuno Y, et al. Sustained safety and efficacy of pramipexole extended-release in early Parkinson's disease. 62nd Annual Meeting of the AAN, Toronto, Canada, April 10-17, 2010, Poster 04.127.
- 29) Schapira AHV, Barone P, Hauser R, et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. Movement Disorder Society's 13th International Congress, Paris, France, June 7-11, 2009, Poster We-199.
- 30) Schapira AHV, Barone P, Hauser R, et al. Decrease in off-time for extended- and for immediate-release pramipexole in advanced Parkinson's disease. Short communication, 13th Congress of the EFNS, Florence, Italy, September 12-15, 2009.
- 31) Schapira AHV, Barone P, Hauser R, et al. Sustained efficacy and safety of pramipexole extended-release in advanced Parkinson's disease : An open-label trial. 62nd Annual Meeting of the AAN, Toronto, Canada, April 10-17, 2010, Poster 04.128.
- 32) Rascol O, Barone P, Debieuvre C, et al. Overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. 61st Annual Meeting of the AAN, Seattle, Washington, USA, April 25-May 2, 2009, Poster P06-152.
- 33) Rascol O, Barone P, Hauser R, et al. Easy switching from immediate- to extended-release pramipexole in early Parkinson's disease at the same daily dosage. Movement Disorder Society's 13th International Congress, Paris, France, June 7-11, 2009, Poster TH-255.
- 34) Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, et al. Efficacy

- of pramipexole extended release (ER) and switching from pramipexole immediate release (IR) to ER in Japanese advanced Parkinson's disease (PD) patients. 18th World Federation of Neurology (WFN) World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Miami Beach, FL, USA, December 13-16, 2009.
- 35) Jost WH, Buhmann C, Fuchs G, et al. Initial experience with ropinirole PR (prolonged release). *J Neurol.* 2008 ; 255 (Suppl. 5) : 60-63.
- 36) Nashatizadeh MM, Lyons KE, Pahwa R. A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. *Clin Interv Aging.* 2009 ; 4 : 179-186.
- 37) Weber J, Keating GM. Ropinirole prolonged release : in advanced Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2009 ; 23 (1) : 81-90.
- 38) Onofrij M, Bonanni L, De Angelis MV, et al. Long half-life and prolonged-release dopamine receptor agonists : a review of ropinirole prolonged-release studies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 ; 15 (Suppl. 4) : S85-92.
- 39) Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release : randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007 ; 68 (14) : 1108-1115.
- 40) Watts RL, Jankovic J, Waters C, et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007 ; 68 (4) : 272-276.
- 41) LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R ; SP 650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system : PREFER Study. *Neurology.* 2007 ; 68 (16) : 1262-1267.
- 42) Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease : a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007 ; 6 (6) : 513-520.
- 43) Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005 ; 64 (2) : 216-223.
- 44) Antonini A, Isaias IU, Canesi M, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease : 12-month treatment outcome. *Mov Disord.* 2007 ; 22 (8) : 1145-1149.
- 45) Devos D ; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 ; 24 (7) : 993-1000.
- 46) Clarke CE, Worth P, Grosset D, et al. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 ; 15 (10) : 728-741.
- 47) van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet.* 2004 ; 363 (9416) : 1179-1183.
- 48) Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007 ; 356 (1) : 29-38.
- 49) 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 (2) : 171-178.



# パーキンソン病の臨床診断および鑑別診断—臨床症状から

*Clinical diagnosis of Parkinson's disease and differential diagnosis*



特集

長谷川 一子  
HASEGAWA Kazuko

## パーキンソン病

Key words 無動 振戦 固縮 姿勢制御障害

パーキンソン病 Parkinson's disease : PD は、神経変性疾患のなかで認知症に次いで患者数が多く、さまざまな有効な治療薬も市販され、治療法の工夫のし甲斐がある神経疾患の一つである。PD の診断は特徴的な 4 主徴候を認める症例では容易であるが、多彩な臨床像や臨床経過を示す症例や、非典型的な症例では診断に苦慮することもある。わが国におけるパーキンソン病の診断基準は、1995年度の厚生省特定疾患、神経変性疾患調査研究班(柳澤班)<sup>1)</sup>により作成された(表 1)。表 2 には1992年に提示されたいわゆる UK brain bank criteria<sup>2)</sup>を示す。表に示されるようにわが国の診断基準は PD の臨床症状を、UK brain bank criteria は鑑別診断を重視した診断基準である。ここではわが国の診断基準に準じて PD の診断を述べるとともに、鑑別診断について概説する。

### パーキンソン病の診断基準(表 1)

わが国の PD 診断基準は自覚症状、神経所見、臨床検査所見、鑑別疾患、診断の判定、参考事項よりなっている。各項目について以下に概説する。

#### 1. 自覚症状

PD 患者の多くは振戦と動作の遅さ、歩行スピードの低下を自覚する。厚生省の統計によると、手や体に力が入らない、疲れやすい、手や足が痺れる、つまづきやすい、声が小さくなった、表情がなくなった、などが自覚症状としてあげられている。緩徐に増悪するため、自覚症状に乏しいこ

ともあり、家人や友人に指摘されて来院することもある。

#### 2. 神経所見

##### 1) 安静時振戦

安静時振戦は PD に特徴的で一側性にみられることが多く、周波数は 4 ~ 8 Hz である。手指や下肢、ついで下顎に認められる。Paulson らによれば、振戦は初発症状の 75% を占める<sup>3)</sup>。振戦は安静時振戦であることを特徴とするが、進行期には姿勢時や動作時にも振戦を認めることがある。

##### 2) 無動・寡動

動作の開始や実行に困難を伴うことを指し、日常生活動作全般にわたる動作の遅さとして現れる。Berbeau<sup>4)</sup>は無動を、①運動開始障害、②運

表1 パーキンソン病の診断基準(厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班1995年度研究報告書)

1. 自覚症状
  - 1) 安静時のふるえ(四肢または顎に目立つ)
  - 2) 動作がのろく拙劣
  - 3) 歩行がのろく拙劣
2. 神経所見
  - 1) 毎秒4～6回の安静時振戦
  - 2) 無動・寡動; 仮面様顔貌
    - 低く単調な話し方
    - 動作の緩徐・拙劣
    - 臥位からの立ち上がり動作など姿勢変換の拙劣
  - 3) 歯車現象を伴う筋固縮
  - 4) 姿勢・歩行障害; 前傾姿勢
    - 歩行時に手の振りが欠如
    - 突進現象
    - 小刻み歩行
    - 立ち直り反射障害
3. 臨床検査所見
  - 1) 一般検査に特異的な異常はない。
  - 2) 脳画像(CT, MRI)に明らかな異常はない。
4. 鑑別診断
  - 1) 脳血管障害のもの。
  - 2) 薬物性のもの。
  - 3) その他の脳変性疾患。

<診断の判定>

次ぎの(1)～(5)のすべてを満たすものを、パーキンソン病と診断する。

- (1) 経過は進行性である。
- (2) 自覚症状で、上記のいずれか1つ以上がみられる。
- (3) 神経所見で、上記のいずれか1つ以上がみられる。
- (4) 抗パーキンソン病薬による治療で、自覚症状、神経所見に明らかな改善がみられる。
- (5) 鑑別診断で、上記のいずれでもない。

<参考事項>

診断上次ぎの事項が参考となる。

- (1) パーキンソン病では神経症候に左右差を認めることが多い。
- (2) 深部反射の著しい亢進、バビンスキー徴候陽性、初期からの高度の痴呆、急激な発症はパーキンソン病らしくない所見である。
- (3) 脳画像所見で、著明な脳室拡大、著明な大脳萎縮、著明な脳幹萎縮、広範な白質病変などはパーキンソン病に否定的な所見である。

動の円滑さの障害, ③学習手順障害, ④易疲労性と定義している。自覚的には継続的動作での易疲労性と継続困難, 不器用になったなどと表現される。症候学的には仮面様顔貌, 発声量の低下, 小

表2 UK brain bank PD 診断基準 1992

- step 1 パーキンソニズムの存在
1. 動作緩徐
- 次の2～4いずれか一つ
2. 筋固縮
  3. 4～6 Hzの安静時振戦
  4. 姿勢不安定(視覚障害, 平衡障害, 小脳失調, 位置覚障害に寄らない)
- step 2 除外基準
1. 繰り返す脳卒中と階段状に悪化するパーキンソニズムがないこと
  2. 繰り返す頭部外傷がないこと
  3. 明らかな脳炎の既往がないこと
  4. oculogyric crises のないこと
  5. 発症時の向精神薬の投与がないこと
  6. 2名以上の家族歴がないこと
  7. 症状改善が長期にわたっていないこと
  8. 一側に症候がとどまっている時期が3年を超えないこと
  9. 核上性外眼筋麻痺のないこと
  10. 小脳徴候がないこと
  11. 初期には重度の自律神経障害がないこと
  12. 初期には重度の痴呆(記憶力障害, 失語, 失行)がないこと
  13. Babinski 徴候が陰性であること
  14. CT 上脳腫瘍がない, また, 交通性水頭症がないこと
  15. 高用量L-DOPAを投与した場合には効果があること(吸収不良症候群を除く)
  16. MPTP 曝露歴がないこと
- step 3 PD 診断を指示する陽性所見 (3つ以上で, definite PD)
1. 一側の症候で発症
  2. 安静時振戦の存在
  3. 進行性の経過
  4. 発症時に見られた症候の左右差が継続していること
  5. L-DOPAによる症候の顕著な改善(70%～100%の改善)
  6. 5年以上にわたりL-DOPAの効果を持続
  7. 発症から10年以上の経過
- 診断
1. 症候性パーキンソニズム(step 1のみ)
  2. パーキンソン病の可能性が高い

字症, 立ち上がり動作の緩慢化, 歩行での手の振りの減少やステップの狭小化などとして観察される。思考などの精神機能にも緩慢化が生じ, bradyphrenia と表現される。

無動を固縮との関連で捉えようとする説もある

が、両者の程度が同等であることも、異なることもある。固縮の程度が軽度の無動のほうがより治療に抵抗性である。無動の生理学的基盤は基底核神経サーキットからの出力低下にあるが、運動系のみならず、情動系の関与も想定され limbic (psychomotor) akinesia とも表現されるものも混在する<sup>5)</sup>。

動作の開始困難が高度となると、「すくみ現象」が生じる。すくみ現象は運動開始障害が端的に現れた現象とも理解され、視覚的もしくは聴覚的な動作開始へのきっかけにより動作が可能となる (kinesie paradoxale) が、持続する効果ではない。すくみ現象は次第に、動作の中途でもみられるようになる。

### 3) 歯車現象を伴う筋固縮

振戦と同様に発症初期には一側性で、進行期にも左右差を認める。歯車現象は固縮に振戦が重畳された状態ともいわれ、鉛管様固縮よりも PD に特徴的である。なお、振戦が明瞭でなくとも歯車現象を認めることもある。薬剤性パーキンソニスムなどの二次性パーキンソニスムでは鉛管様固縮を示すことが多い。

### 4) 姿勢・歩行障害

PD が両側障害性となると、立ち直り反射の障害、臥位からの立ち上がり動作など姿勢変換の拙劣が目立ってくる。これらは歩行開始時や、方向変換時に際だつ。起立姿勢は前傾姿勢となり、小刻み歩行となる。進行期には歩行障害に突進現象を伴うことが多い。

### 5) 問診しておくべき事項(非運動症状と家族歴)

PD の運動症状が顕在化する以前から嗅覚低下、便秘、うつなどの精神症状、REM 関連睡眠異常 RBD: REM sleep behavior disorders がみられることがあるが、非特異的症候である。これらは単独であるいは混在してみられることもあり、PD の診断に有用なことがある。また、PD は家族内発症がみられることがあり、家族歴を聴取しておく必要がある。



## 進行期パーキンソン病患者にみられる症候

### 1. 知的機能障害

発症初期には目立たないが、人格の変化や知的機能障害が次第に明らかとなってくる。知的機能障害では注意障害、視空間認知障害、実行力の低下などが知られている。また、抑うつ傾向となる。思考遅延、反応の緩徐化が目立つが、記憶は障害されず、皮質下痴呆と呼ばれる。PD における認知症の頻度は、一般の非 PD 人口の 6 倍にのぼる。

### 2. 脳神経症状

衝動性眼球運動の速度低下がみられ、老齡発症群で目立つ傾向にある。垂直眼運動系では上転障害をきたすことが多い。下転障害を認めるときは、進行性核上性麻痺などの他疾患を考慮すべきである。瞬き速度の緩徐化もみられる。Myerson 徴候 (glabellar reflex) は瞬きの緩徐化の増悪した状態とされる。

顔面筋では表情が少なくなり仮面様顔貌と表現される。また、顔面は脂漏様となり脂顔とも呼ばれる。言語は単調で、発音は不明瞭化する。流涎は高頻度に認められ、次第に嚥下障害も明らかとなる。これらは舌・咽頭喉頭筋の無動による障害と考えられ、多系統萎縮症などとは発症機序が異なる。近年注目されている PD の嗅覚障害については、Stern らによる<sup>6)</sup>とパーキンソン病患者の嗅覚障害は 25%、自験進行期 PD ではほぼ全例で嗅覚障害がみられた<sup>7)</sup>。


### 3. 四肢筋・感覚系症状

手指や足の変形がみられ、それぞれ striatal hand: 烏口様変形 (toes curled clawlike), dystonic foot と呼ばれる。脊椎骨も次第に円背となり、時には camptocormia と呼ばれるような極端な腰折れ状態 bent spine となることもある。また、進行期には四肢の浮腫が目立つ症例もあり、

無動と自律神経障害によるものとされる。四肢に違和感や異常覚を訴えることもあるが、多くは末梢神経障害によるものではなく、ジストニアや無動、四肢の変形・拘縮に中枢性感覚障害が加わった状態である。

#### 4. 自律神経症状

最も多いのは便秘と排尿障害である。病理学的にパーキンソン病での自律神経系病変の存在が示され、これらはパーキンソン病の付随症候とされる。排尿障害のパターンはさまざまで、一定の傾向はない。便秘が高じると麻痺性イレウスとなる。時に腸軸捻転を生じることもあり、留意すべきである。自律神経障害で次いで頻度が高いのは、起立性低血圧、発汗障害に基づく体温調節障害、リビドの減少、インポテンツ、皮膚網状皮斑などである。

 治療に伴って認められるようになる症候

パーキンソン病と診断されると、さまざまな薬物投与による病状のコントロールが開始される。しかし、治療をしていても病状は緩徐に増悪し、これに病状の進行に薬物投与による修飾が加わって、以下に示すようなさまざまな特徴的な症候が現れる。詳細は別項を参照されたい。

**1. motor fluctuations (wearing-off 現象, no-on 現象, dyskinesia, on-off 現象), ジスキネジア**

薬物治療開始後数年を経ると、薬効時間の短縮化が生じる。薬物の有効な状態“on”と、効果の低下した状態“off”が繰り返すようになった病態を motor fluctuations と総称する。薬物の血中濃度との関係がある程度明らかな状態で、on がある状態を wearing-off 現象、症状の変動が、血中濃度からは予測できず、on が薬剤を服用しても生じない状態を no-on 現象と呼ぶ。さらに、off

が薬物服用と明らかな関連を持たずに突然生じる状態を、on-off 現象とし、これらの病態には受容体の感受性の異常が想定されている。

wearing-off 現象に伴ってジスキネジアも生じる。ジスキネジアは、薬剤の血中濃度との関係で peak-dose dyskinesia, diphasic (onset & end-of-dose) dyskinesia, off-period dyskinesia に分けられる。peak-dose dyskinesia では舞踏運動、end-of-dose dyskinesia ではジストニアが発現する。後者の場合はいわゆる dystonic pain を伴うこともある。アカシジアもよくみられる症候である。

#### 2. 精神症状(幻覚妄想状態), その他

レボドパ製剤もしくはドパミンアゴニストを投与開始後、早期には睡眠障害や悪夢が、進行すると日中にも幻視がみられるようになることがある。数パーセントの症例では幻覚妄想状態となり、投与薬剤の減量が余儀なくされ、病状のコントロールが困難となる。

#### パーキンソン病の鑑別診断 (表 2, 3)

パーキンソニズムを示す疾患のうち、頻度の高いもの、あるいは注目されている疾患についてのみ以下に述べる。詳細は成書を参照されたい。

##### 1. 続発性パーキンソニズム

パーキンソニズムをきたす疾患で頻度が高いのは、続発性パーキンソニズムである。続発性パーキンソニズムでは、脳血管障害性パーキンソニズムと薬剤性パーキンソニズムが大半を占める。

##### 1) 薬剤誘発性パーキンソニズム drug-induced Parkinsonism : DIP

DIP はきわめて PD に類似しているが、振戦は通常目立たない。一般には抗精神病薬(ブチロフェノン系, フェノチアジン系, ベンズアミド系薬剤), 非定型抗精神病薬, 炭酸リチウム, 制吐薬(とく