

い効果が得られる薬剤である。現在も治療の golden standard であるが、半減期が1時間程度と短く、運動合併症が出現しやすいのが大きな欠点である。一方、ドパミン受容体刺激薬は半減期が長く運動合併症は起こしにくい、便秘、起立性低血圧、幻覚などの非運動合併症の頻度はL-dopaに比較して有意に高い。また、ドパミン受容体刺激薬の抗PD効果はL-dopaに比較するとやや弱く、Hoehn-Yahrの重症度分類(修正版)2.5度未満ではL-dopaと同様の効果を得られるが、2.5度以上ではL-dopaと同様の効果は得られない。

このため、高齢者PD患者では運動合併症の頻度が低く、非運動合併症の頻度が高いことから、高齢者PD患者の治療はL-dopaを中心に行うのが原則である<sup>5)6)</sup>。

一般に高齢者では代謝機能の低下などを考慮して、若年者に比較して少なめの用量を設定することが多いが、PD治療におけるL-dopaの使い方は症状の改善度に応じて投与量を設定することが大原則であり、高齢者では吸収効率が悪いことも多いため、むしろ若年者より多い投与量が必要なこともある。まず300mg/日まで増量し、効果不十分であれば、朝食後の1回量のみを150~200mgに増量して効果を確認し、必要であればさらに昼食後と夕食後も同様に増量して450~600mg/日にすることもある。朝食後服用のL-dopaの効果が出現するまで歩行不能という場合には、起床時に50~100mgを追加すると効果的である。

L-dopaは運動症状の改善度に比較して幻覚は出現しにくい、絶対に出現しないわけではない。しかし、半減期が短いことが有利に作用し、投与量の減量で速やかに消失することが多い。

ドパミン受容体刺激薬の効果の指標として、L-dopa equivalent dose (L-dopa換算量)という考え方がある。通常用いられているL-dopa

合剤(ドパ脱炭酸酵素阻害薬を含む)100mgとプロモクリプチン10mg、ペルゴリド1mg、カベルゴリン2mg、プラミベキソール2mg、ロピニロール9mgが、おおよそ同力価とされている<sup>7)</sup>。

つまり、ドパミン受容体刺激薬の力価は弱く、ドパミン受容体刺激薬はL-dopaで効果不十分である場合により高い効果を望むという使い方ではなく、むしろ運動合併症の予防および治療やドパミン刺激の微調整のために使うものである。幻覚をはじめとする非運動合併症が問題になりやすい高齢者PD患者では、運動合併症の治療やドパミン刺激の微調整が必要な場合に限ってドパミン受容体刺激薬を使用すべきである。

## ②腎機能低下

高齢者では腎機能が低下していることが多い。抗PD薬で活性体が腎排泄されるものはアマンタジンとプラミベキソールのみである。いずれも幻覚の頻度が少ない薬剤であるため、高齢者に投与する時には注意を要する。プラミベキソールは半減期が6時間程度のピ・シフロール<sup>®</sup>とともに長時間作用薬のミラペックス<sup>®</sup>LAもあるので、用量設定に注意する。

## ③ゾニサミド<sup>8)</sup>

ゾニサミドは、筆者が偶然の臨床経験からその抗PD効果を発見し、2009年に日本発の新規抗PD薬として認可された薬剤である。ドパミン合成亢進作用のほか、T型Caチャネル阻害作用によると思われる抗振戦効果も持つ。

ゾニサミドは2002~07年に我が国で治験が行われたが、平均罹患期間8~10年の進行期PD患者を対象に、その時点で我が国で使用可能な抗PD薬はすべて使用可能として、治験薬を加えるadd on方式でなされた。進行期で多剤併用のPD患者で有意な運動症状の改善を認めたが、興味深いことに副作用は

きわめて少なく、ゾニサミド25mg, 50mg群では副作用発現率はプラセボ群と有意差がなかった。市販後調査でも副作用発現率が低いことが示されており、高齢者にも使用しやすいと言える。

## (2) 認知症の合併とその治療

PDでは経過が長くなるにつれ認知症の合併頻度は増加し、PDの診断後12年で60%、20年で80%に認めるといった報告もある。PD症状発症の比較的初期から認知症が前景に立つ場合をレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB)、PD発症後10年以上に認知症が合併した場合にはパーキンソン病認知症 (Parkinson's disease dementia ; PDD) と呼んでいる。DLBとPDDは認知症とPD症状の発症の時期は異なるものの、完成時には病理学的にもほとんど差がないとされ、同一スペクトラム上の疾患であるという考え方も広く支持されている。

一方、PD患者では高齢になるに従い、病理学的にもアルツハイマー型変化の合併頻度が増加することが知られている。

我が国で承認されている抗認知症薬はいずれもアルツハイマー病の適応のみであるが、海外ではコリンエステラーゼ (cholinesterase ; ChE) 阻害薬 (ドネペジル, リバスタグミン, ガランタミン) はDLB, PDDに対する効果ありとして使用すべき薬剤とされており、ChE阻害薬とN-メチル-D-アスパラギン酸 (n-methyl-d-aspartic acid ; NMDA) 受容体拮抗薬 (メマンチン) の併用による認知症改善の可能性も報告されている<sup>9)</sup>。

## (3) 幻覚, 妄想などの治療<sup>4)</sup>

ドパミン刺激療法は幻覚, 妄想などを出現させる可能性があるが、高齢者では特に認知症を背景にドパミン刺激をすることで幻覚, 妄想が出現しやすい。ごみが虫に見えるなど

の錯覚と言うべきものや、実際にはいない赤い服を着た女の子が見えるといったものなどである。後者についてはこれは幻覚であると本人が認識していることが多い。このような場合は、可能であれば抗PD薬の減量を図るが、運動症状の増悪が予想される場合は注意深く放置してもよい。しかし、ごみであると説明しても確かに虫がいるのだと思ひ込むといった「訂正不能」であったり、ご飯に毒が入っているなどの「被害的な要素」が含まれる場合、他人が自宅に入ってきたと警察に通報するような「行動化」を認める場合などは、速やかに対処する必要がある。

最後に加えた薬剤を中止、さらに抗コリン薬、アママンタジン、セレギリン、ドパミン受容体刺激薬、エンタカポン、ゾニサミドの順に減量・中止し、最後に必要ならL-dopaを減量する。この間にChE阻害薬を投与する。非定型抗精神病薬クエチアピンの小用量 (12.5~25mg) や抑肝散も効果的である。これらでコントロール困難な場合や混乱が激しい場合は、早期に精神科に応援を依頼し十分な精神科的治療を行うべきである。

できるだけ短期間でこれらの精神症状を抑制することができれば、リハビリテーションと並行して緩徐に抗PD薬を増量することで、抗PD薬減量や向精神薬によりいったん臥床状態になっていても、再びADLが改善する可能性が高い。高齢者の場合は通常、急激に精神症状が激しくなる前に軽度から中等度の精神症状を示しているため、幻覚であるかどうかの認識が曖昧で、比較的軽度の時期から早めにChE阻害薬などを投与して、高度の精神症状を呈さないようにすべきである。

手術や入院時などに出現するせん妄の場合は、少量の抗PD薬の減量や向精神薬の投与により比較的速やかに改善することが多い。家族には、高齢者では珍しくないことであること、環境が変われば元のADLに戻ることを

一時的に薬剤のために運動能力が落ちてもしリハビリテーションにより回復することなどを十分説明して安心していただくことが重要である。

#### (4) 嚥下障害について

特に高齢者ではPD進行期に嚥下障害が出現してくることも少なくない。嚥下障害は誤嚥性肺炎や栄養障害の原因となりやすいが、PD患者ではそれのみでなく、薬剤を必要量服用できないことが問題になる。嚥下障害のためにL-dopaが十分服用できないことでPD症状が悪化し、一層嚥下障害が高度となり栄養障害や誤嚥性肺炎を起こしやすくなることも稀ではない。同時に体の動きも悪くなるため、高齢でPDが進行したと解釈されがちであるが、実際には胃瘻から抗PD薬が確実に投与されるようになると再び十分量の経口摂取が可能になることもある。

PD患者については、服薬を確実にするための経皮内視鏡的胃瘻造設術 (percutaneous endoscopic gastrostomy ; PEG) が全身状態の改善につながることもある。口腔内に薬物の残留がないか、咳とともに薬物が飛び出すことがないかなども家族に確認する必要がある。

#### (5) リハビリテーションについて<sup>10)</sup>

PDの治療においては抗PD薬とともにリハビリテーションがきわめて重要であることは高齢者PD患者に限ったことではないが、特に高齢者では生理的に運動量が減ってくる時期であるので、一層リハビリテーションの重要性が増す。非PD高齢者でも筋力増強訓練により骨折の発症率が下がることが報告されているが、当然高齢者PD患者でも同様である。無動により日常生活での運動量が少ないため、できるだけ意識して筋力トレーニングやストレッチ運動を初期から勧める必要が

ある。介護保険を有効に使ったりリハビリテーションを勧めたい。

動きの遅さや立ち上がり困難などが目立つ場合でも固縮がほとんどない場合や、片足立ちが困難な場合には、L-dopaの増量よりも、まずリハビリテーションの増強を考慮すべきである。できるだけ体を大きく動かすこと、姿勢を伸ばすこと、背筋・臀筋・腸腰筋を中心とした筋力トレーニングなどを中心に、毎日、頻繁に運動をすることを指導することが重要である。

肺炎などで一定期間臥床状態になったことをきっかけに、一段階ADLが悪化してしまう患者は少なくない。しかし多くの場合、1カ月程度の臥床期間であれば、十分なりハビリテーションにより臥床前のADLに戻ることは少なくない。一時的にL-dopaを増量する場合もあるが、基本的には薬物療法よりもリハビリテーションが効果的である。

ADLが悪化するとPDが進行したためと考えてしまう患者や家族も多いが、肺炎などで黒質変性が進行することはない。回復までには臥床期間の2倍程度は必要と考えられている。このため、諦めずに根気よくリハビリテーションを継続することが重要である。

#### ●文献

- 1) Rascol O, et al : Mov Disord 26 : 1072, 2011.
- 2) Chaudhuri KR, et al : Lancet Neurol 8 : 464, 2009.
- 3) Kempster PA, et al : Brain 133 : 1755, 2010.
- 4) 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編：パーキンソン病治療ガイドライン2011, 医学書院, 東京, 2011.
- 5) 村田美穂 : Brain Nerve 61 : 464, 2009.
- 6) Ahlskog JE : J Clin Neurol 6 : 159, 2010.
- 7) 藤本健一, 他 : Brain Nerve 63 : 255, 2011.
- 8) Murata M, et al : Neurology 68 : 45, 2007.
- 9) O'Brien JT, et al : J Psychopharmacol 25 : 997, 2011.
- 10) Keus SH, et al : Mov Disord 24 : 1, 2009.

## 症例報告

インターフェロンβ-1b 長期治療中にネフローゼ症候群を合併した  
多発性硬化症の2例

池田 謙輔<sup>1)</sup> 岡本 智子<sup>1)3)</sup>\* 山村 隆<sup>2)3)</sup>  
大澤 勲<sup>4)</sup> 古寺 理恵<sup>5)</sup> 村田 美穂<sup>1)</sup>

要旨：症例1は59歳の男性で40歳時に多発性硬化症を発症、51歳時からインターフェロンβ-1b治療を開始され、8年後にネフローゼ症候群を発症した。症例2は33歳の女性で15歳時に多発性硬化症を発症、26歳時からインターフェロンβ-1b治療を開始され、7年後にネフローゼ症候群を発症した。両者とも二次性膜性腎症の病理像であり、インターフェロンβ-1bによる薬剤性ネフローゼ症候群がうたがわれた。インターフェロンβ-1b長期治療中にネフローゼ症候群を合併した2症例を報告する。

(臨床神経 2013;53:19-23)

Key words：多発性硬化症、インターフェロンβ、ネフローゼ症候群、膜性腎症

## はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) に対するインターフェロンベータ (interferon-beta: IFNβ) 治療は再発寛解型 (relapse remitting MS; RRMS) や二次進行型で再発頻度を減少させ、Kurtzke's expanded disability status scale (EDSS) での評価で神経学的後遺症の進行を抑制し、MRI上の活動性病巣出現率を低下させることが確立されており多くの症例でもちいられている<sup>1)2)</sup>。本邦の臨床試験でも同様な治療効果が確認され<sup>3)4)</sup>、現在MSで第一選択治療である。副作用としてはインフルエンザ様症状、皮膚潰瘍などの頻度が高く、まれには蛋白尿があり、副作用により治療継続を断念せざるをえない症例が存在する。MS患者のIFNβ治療中にネフローゼ症候群を合併した例は散見されるが、多くは治療開始2年以内の発症である<sup>5)~8)</sup>。長期使用するにつれ副作用に対する注意を怠りがちであるが、われわれはIFNβ-1b長期治療中に膜性腎症によるネフローゼ症候群を合併したMS患者2例を経験したので注意喚起をふくめて報告する。

## 症例1

患者：59歳 男性

主訴：全身倦怠感

既往歴：32歳、右足骨折。

家族歴：類症なし、血族婚なし。

現病歴：40歳、右上肢、下肢の感覚障害が出現。41歳、腹部に帯状の締め付け感が出現したが自然軽快した。44歳、歩行障害が出現し、多発性硬化症と診断、ステロイド大量静注療法を施行された。その後、歩行障害が進行し、屋外は車椅子レベルになった。51歳、IFNβ-1b治療を開始し、52歳以降は再発なく経過した。59歳、労作時息切れ、全身倦怠感が出現。

現症：血圧86/54 mmHg、脈拍66回/分、整、体温36.8°C、眼瞼結膜正常、呼吸音正常、心音正常、皮疹なし、下腿浮腫なし、意識清明、脳神経領域に異常なし、下肢近位の筋力低下、下肢腱反射亢進、Babinski徴候陽性。右L5～S1、左L5のレベルに感覚鈍麻あり、両側L2～S2に異常感覚あり、Romberg試験陽性だった。協調運動、自律神経系は正常。EDSSは7.0であった。

検査所見：一般生化学検査ではTP 5.8 g/dl、Alb 1.5 g/dl、BUN 15.1 mg/dl、Cre 0.89 mg/dl、T-CHO 222 mg/dl、LDL 166 mg/dl、HbA1c 5.1%と低蛋白・低アルブミン血症、高LDLコレステロール血症をみとめた。免疫学的検査では、抗核抗体160倍と高値を呈していた。抗DNA抗体、抗dsDNA抗体、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、

\*Corresponding author: (独) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 [〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1]

<sup>1)</sup> (独) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

<sup>2)</sup> (独) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

<sup>3)</sup> (独) 国立精神・神経医療研究センター多発性硬化症センター

<sup>4)</sup> 順天堂大学腎臓内科

<sup>5)</sup> 日本赤十字社医療センター腎臓内科

(受付日：2012年1月4日)

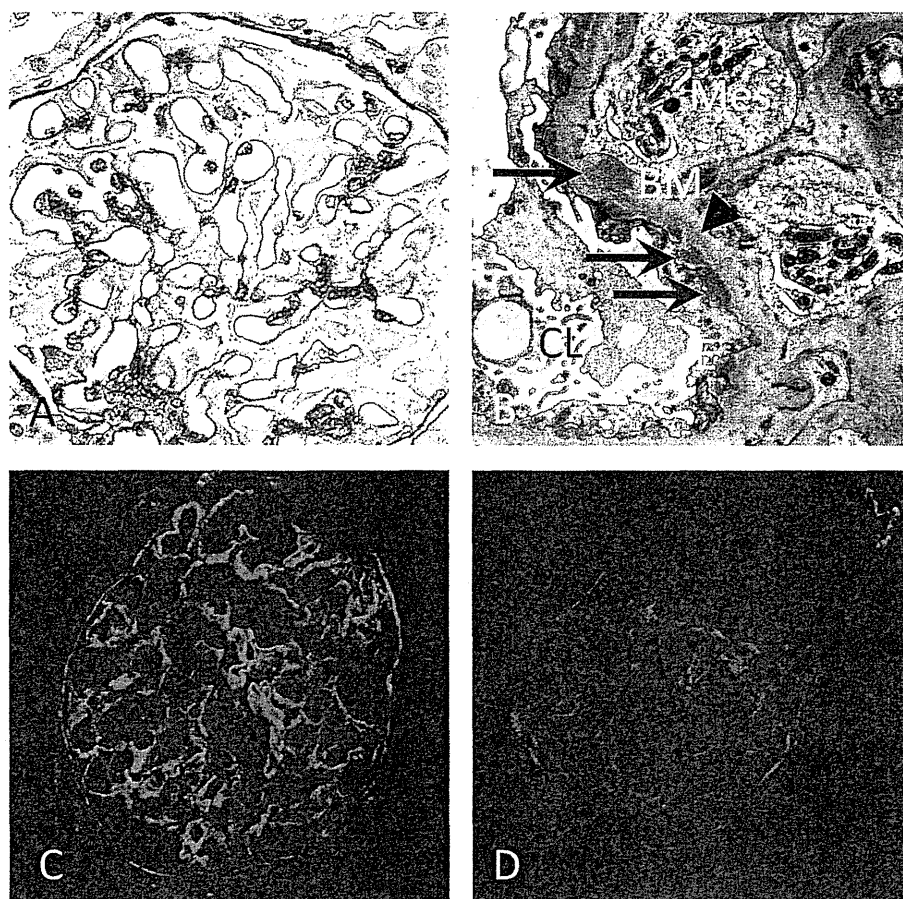


Fig. 1 Renal biopsy specimens of patient 1.

A: Light microscopy shows thickening of the glomerular basement membrane. B: Electron microscopy reveals spike formation and deposits in subepithelial, subendothelial, and paramesangial areas. C, D: Immunofluorescence shows capillary-wall staining for IgG1 (C) rather than IgG4 (D). BM = basement membrane; CL = capillary lumen; E = endothelial; Mes = mesangium; arrow = deposit; arrow head = spike.

抗アクアポリン (AQP) 4 抗体はすべて陰性であった。IFN中和抗体陽性であった。血清補体は C3 56 mg/dl (65 ~ 135), C4 13 mg/dl (13 ~ 35), CH50 27.3 U/ml (29 ~ 48) であった。尿検査では蛋白定量 4.0 g/日, アルブミン定量 2.4 g/日と蛋白尿をみとめた。クレアチンクリアランスは 88.0 ml/min と正常であった。

経過: IFN $\beta$ -1b の副作用によるネフローゼ症候群の合併を考え IFN $\beta$ -1b を漸減中止した。腎生検 (Fig. 1) は光顕では軽度の糸球体毛細血管の肥厚をみとめた。蛍光抗体法では糸球体係蹄壁に沿って IgG, C3, C1q が顆粒状に陽性であった。IgG サブクラスの染色では, 糸球体係蹄壁に沿って IgG1 に強い沈着をみとめ, IgG2, IgG3, IgG4 は軽度の沈着をみとめた。電顕では上皮下主体に高電子密度の沈着物をみとめ, 一部では spike 形成もみられ, 膜性腎症 stage I ~ II と診断した。また沈着物は上皮下だけでなく, 内皮下および傍メサンギウム領域にもおよび, 原発性の膜性腎症とはことなる所見であった。臨床的にはネフローゼ症候群を呈し, 腎生検の

結果を合わせて二次性の膜性腎症と診断した。ネフローゼ症候群に対してステロイド大量静注療法 (mPSL 1 g/日, 3日間) を施行し, 続いてプレドニゾロン内服 (0.5 mg/kg/日) を開始した。全身倦怠感は改善せず, 加えて下腿浮腫が出現したため, シクロスポリン 150 mg の内服を開始した。全身倦怠感と下腿浮腫は減退し, 発症 6 ヶ月後に消失したが, ステロイド, シクロスポリン減量にともない蛋白尿が出現した。経過中, 明らかな MS の再発はみとめなかった。

## 症例 2

患者: 33 歳 女性

主訴: とくになし

既往歴: 気管支喘息。

家族歴: 類症なし, 血族婚なし。

現病歴: 15 歳, 左下肢のしびれと歩行障害が出現。26 歳, 視力低下と左上肢脱力が出現。多発性硬化症と診断され

Table 1 Development of nephrotic syndrome during IFNβ therapy for MS.

Reference	IFNβ	Onset age/sex	Duration of IFN therapy	Histology	Treatment
① Gotsman et al.	β-1a	52/F	4 months	FGS	Not described
② Tola MR et al.	β-1a	39/M	22 months	MCNS	PSL, AZP
③ Auty A et al.	β-1a	28/M	24 months	MN	mPSL pulse, PSL, CYA
④ Kumasaka et al.	β-1b	43/F	21 months	MCNS	PSL, AZP
Case 1	β-1b	59/M	8 years	MN	mPSL pulse, PSL, CYA
Case 2	β-1b	33/F	7 years	MN	mPSL pulse, PSL, Mizoribine

FGS = focal segmental glomerulosclerosis; MCNS = minimal change nephrotic syndrome; MN = membranous nephropathy; PSL = prednisolone; mPSL = methylprednisolone; CYA = ciclosporin; AZP = azathioprine

テロイド大量静注療法を施行された。IFNβ-1b治療を開始。27歳～31歳までに計4回再発し、ステロイド内服投与で症状は改善した。33歳9月、健康診断で尿蛋白を指摘され、腎臓内科を受診、血液検査で低アルブミン血症をみとめたため、ネフローゼ症候群がうたがわれた。

現症：血圧128/87 mmHg、脈拍98回/分、整、体温35.9°C、眼瞼結膜正常、呼吸音正常、心音正常、皮疹なし、下腿軽度浮腫あり。意識清明、脳神経領域に異常なし。筋力は正常。下肢の腱反射亢進をみとめたが、Babinski徴候は陰性だった。感覚系、協調運動、自律神経系に異常なし。EDSSは1.0であった。

検査所見：一般生化学検査ではTP 6.1 g/dl、Alb 2.9 g/dlと低アルブミン血症をみとめた。BUN 10.0 mg/dl、Cre 0.51 mg/dl、T-CHO 164 mg/dlと正常であった。免疫学的検査では、抗核抗体320倍、抗dsDNA抗体34 IU/mlと高値を呈していた。抗Sm抗体、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、抗AQP4抗体、IFN中和抗体はすべて陰性であった。血清補体は、C3 143 mg/dl、C4 41.5 mg/dl、CH50 57 mg/dlであった。尿検査では、尿蛋白定量3.9 g/g・Crと蛋白尿をみとめた。GFR 109.8 mg/dlと正常であった。

経過：IFNβ-1bの副作用によるネフローゼ症候群の合併を考えIFNβ-1bを漸減中止した。腎生検は光顕ではメサンギウム基質は一部先端で軽度増加をみとめ、毛細血管は軽度肥厚をみとめた。蛍光抗体法では、びまん性にIgGの陽性所見をみとめた。C3はメサンギウムと毛細血管壁に軽度の陽性所見をみとめた。電顕では、メサンギウム基質の増加をみとめ、上皮下だけでなくメサンギウムにも小さい高電子密度の沈着物をみとめた。Spike形成はほとんどみられなかった。以上の所見から膜性腎症stage Iと診断した。臨床的にはネフローゼ症候群を呈し、腎生検の結果を合わせて二次性の膜性腎症と診断した。ステロイド大量静注療法(mPSL 500 mg/日、3日間)を施行し、続いてプレドニゾロン内服(0.8 mg/kg/日)を開始したが下腿浮腫は改善せず、蛋白尿の減少もみとめないことから、ミゾリビン150 mgの内服を開始した。治療開始8ヵ月後から蛋白尿が減少し、プレドニゾロン、ミゾリビンを中止することができた。経過中、MSの再発は一度みと

めたが、ステロイド大量静注療法(mPSL 1 g/日、3日間)を施行し、改善した。

## 考 察

IFNはMSの再発予防に対する第一選択薬であり、日本で現在使用可能な製剤はIFNβ-1b (Betaferon<sup>®</sup>)<sup>3)</sup>とIFNβ-1a (Avonex<sup>®</sup>)<sup>4)</sup>の2種類である。IFNの副作用は、発熱と倦怠感のインフルエンザ様症状がもっとも多く、初期に大半の患者でみられるが、のちに軽減する。約半数で発赤、疼痛、硬結などの注射部皮膚の副作用をみとめる。その他、食欲不振・悪心などの消化器症状、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、うつ症状、腎機能障害などが報告されている。MSに対するIFNβ治療中にネフローゼ症候群を発症した症例はこれまで4例報告されている(Table 1)<sup>5)~8)</sup>。症例①は52歳女性で、IFNβ-1a投与開始から4ヵ月後にネフローゼ症候群を発症した<sup>5)</sup>。腎生検では中等度の巣状糸球体硬化症をみとめた。IFNβ中止のみで蛋白尿は消失した。症例②はRRMSの39歳男性で、IFNβ-1a投与開始から22ヵ月後にネフローゼ症候群を発症した<sup>6)</sup>。腎生検では微小変化型をみとめた。IFNβ-1aを中止し、プレドニゾロン100 mgが開始され、6週間後に蛋白尿は消失した。8ヵ月後にふたたびネフローゼ症候群を発症したため、アザチオプリン200 mgを併用して寛解した。症例③はRRMSの28歳男性で、IFNβ-1a投与開始から24ヵ月後にネフローゼ症候群を発症した<sup>7)</sup>。腎生検では膜性腎症(stage II)をみとめた。内皮下とメサンギウム領域への沈着はみとめなかった。ステロイド大量静注療法(mPSL 1 g/日、3日間)に続いて、経口メチルプレドニゾロン48 mg、シクロスポリン100 mg内服を開始して蛋白尿の減少をみとめた。症例④は43歳女性で、IFNβ-1b投与開始から21ヵ月後にネフローゼ症候群を発症した<sup>8)</sup>。腎生検では微小変化型をみとめた。プレドニゾロン40 mgが開始され、約9ヵ月後に蛋白尿は消失した。プレドニゾロンを漸減中止した2ヵ月後にIFNβ-1bを再投与開始し、少なくとも2ヵ月間はネフローゼ症候群とMSはともに寛解状態であった。4例とも下肢もしくは仙骨部の浮腫をみとめたが、1例は

先行して検診で蛋白尿を指摘された。一方で、IFN $\beta$  が投与されていない多発性硬化症に腎症が合併した症例は、Goodpasture 症候群の合併と特発性膜性腎症の合併が報告されている<sup>9)10)</sup>。

二次性膜性腎症の原因としては、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、*Helicobacter pylori*、マラリア原虫、フィラリア、住血吸虫、梅毒などの感染症、薬剤、悪性腫瘍、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチ、混合性組織結合病、結節性多発動脈炎、ANCA 関連腎炎などの自己免疫疾患が挙げられている。病理組織学的特徴は、蛍光抗体法で IgG 1-3 優位に陽性、電顕では内皮下、メサングウム沈着であり<sup>11)</sup>、本症例も同様であった。二次性膜性腎症の発症に何らかの自己免疫的な機序が想定され、IFN $\beta$  治療中という点で IFN 中和抗体の関与も考えられるが、症例 1 では陽性であり、症例 2 では陰性である。過去の報告では、IFN $\beta$  による糸球体 charge barrier の障害や何らかの免疫学的機序による透過性亢進が考えられているが、十分に解明されていない。IFN $\alpha$  によるネフローゼ症候群の発症も報告されており、IFN 抗体やマクロファージ活性の促進の関与が考えられているが、十分に解明されていない<sup>12)13)</sup>。薬剤によるネフローゼ症候群は主に以下のとおりである。金製剤を使用している患者の 2~5% がネフローゼ症候群を呈する<sup>14)</sup>。使用開始 2 週間後から 6 年後に蛋白尿が出現し、約 70% は薬剤開始から 1 年以内である<sup>15)</sup>。組織学的には約 90% が膜性腎症を示した。NSAIDs による膜性腎症では、薬剤開始後 2 週から 18 ヶ月で症状が出現し、薬剤の中止によりすみやかに症状は消失した<sup>16)</sup>。本症例では用量依存性に糸球体が障害されたため膜性腎症が遅れて発症した可能性がある。

本症例は、IFN $\beta$ -1b 治療開始からネフローゼ症候群の発症まで 7~8 年経過していた。過去の報告では投与開始から 2 年以内の発症であったが、IFN $\beta$  を長期使用中でもネフローゼ症候群を合併しうることを考慮し、すみやかに腎生検で診断を確定し、治療を開始すべきである。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Paty D, Li D. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:662-667.
- 2) IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:655-661.
- 3) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 2005;64:621-630.
- 4) Saida T, Itoyama Y, Tashiro K, et al. Intramuscular interferon beta-1a is effective in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pre-treatment versus treatment comparison study of gadolinium-enhance MRI brain lesions. *Mult Scler* 2012 Apr 4 Epub.
- 5) Gotsman I, Elhallel-Darnitski M, Friedlander Z, et al. Beta-interferon-induced nephrotic syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Clin Nephrol* 2000;54:425-426.
- 6) Tola M, Caniatti L, Gragnaniello D, et al. Recurrent nephrotic syndrome in patient with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *J Neurol* 2003;250:768-769.
- 7) Auty A, Salefi A. Nephrotic syndrome in a multiple sclerosis patient treated with interferon beta 1a. *Can J Neurol Sci* 2005;32:366-368.
- 8) Kumasaka R, Nakamura N, Shirato K, et al. Nephrotic syndrome associated with interferon-beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:222-225.
- 9) Henderson R, Saltissi D, Pender M. Goodpasture's syndrome associated with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1998;98:134-135.
- 10) Campos A, Gieron M, Gunasakeran S, et al. Membranous nephropathy associated with multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1993;9:64-66.
- 11) Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:905-919.
- 12) Markowitz G, Nasr S, Stokes M, et al. Treatment with IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , or - $\gamma$  is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:607-615.
- 13) Dimitrov Y, Heibel F, Marcellin L, et al. Acute renal failure and nephrotic syndrome with alpha interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:200-203.
- 14) Izzedine H, Launay-Vacher V, Bourry E, et al. Drug-induced glomerulopathies. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:95-106.
- 15) Hall C, Fothergill N, Blackwell M, et al. The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:745-748.
- 16) Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106:13S-24S.

## Abstract

**Nephrotic syndrome in multiple sclerosis patients who had undergone long-term interferon  $\beta$ -1b therapy**

Kensuke Ikeda, M.D.<sup>1)</sup>, Tomoko Okamoto, M.D., Ph.D.<sup>1,3)</sup>, Takashi Yamamura, M.D., Ph.D.<sup>2,3)</sup>,  
Isao Ohsawa, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>, Rie Furutera, M.D.<sup>5)</sup> and Miho Murata, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>2)</sup>Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>3)</sup>Multiple Sclerosis Center, National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>4)</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

<sup>5)</sup>Department of Nephrology, Japanese Red Cross Medical Center

A 59-year-old man (case 1) with multiple sclerosis (MS) presented with shortness of breath and general fatigue. He had been treated using interferon  $\beta$ -1b (IFN $\beta$ -1b) since he was 51 years of age. Laboratory test results showed hypoproteinemia and hypoalbuminemia, proteinuria, and absence of hematuria. He was diagnosed with nephrotic syndrome, and the administration of IFN $\beta$ -1b was stopped. Percutaneous renal biopsy was performed, and the histology revealed membranous nephropathy. A 33-year-old woman (case 2) with MS, who had been treated using IFN $\beta$ -1b for 7 years, was diagnosed with proteinuria during a medical checkup. She was referred to a nephrologist and was found to have hypoalbuminemia and proteinuria. A diagnosis of nephrotic syndrome was made, and IFN $\beta$ -1b therapy was stopped. The patient underwent percutaneous renal biopsy, and the histology revealed membranous nephropathy. Both patients were treated using intravenous methylprednisolone followed by oral prednisolone. Case 1 was administered ciclosporin orally, and his clinical symptoms and laboratory test results improved at first, but his laboratory test results subsequently showed recurrence of proteinuria. Case 2 was administered mizoribine orally, resulting in improvement in clinical symptoms and laboratory test results. Case 2 showed relapse of multiple sclerosis, but the symptoms were mild and were alleviated after steroid therapy. IFN $\beta$  therapy has several complications including nephropathy. Previously, several cases of nephrotic syndrome associated with IFN $\beta$  within 2 years of therapy were reported, but drug-induced nephropathy could appear after several years of the therapy as our cases. We should pay attention to nephrotic syndrome under using long-term IFN $\beta$ .

(Clin Neurol 2013;53:19-23)

**Key words:** multiple sclerosis, interferon- $\beta$ , nephrotic syndrome, membranous nephropathy



## パーキンソン病と姿勢異常

古澤嘉彦・村田美穂

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科／ふるさわ・よしひこ むらた・みほ

### はじめに

パーキンソン病(PD)では背中と肩を丸めた“前傾姿勢”がしばしばみられる。前傾姿勢は運動機能や生活への影響は比較的少なく、抗PD薬で改善しうる。一方PDに合併する姿勢異常は、抗PD薬治療によりほかのパーキンソン症状が改善・消失しても認めることがあり、それ自体がQOLやADLを著しく低下させることが少なくない。姿勢異常には腰曲がりや体幹側屈、首下がりなどが含まれる。姿勢異常は容姿の問題だけではなく、腰背部痛、歩行障害、易転倒性の原因になる。一般的に抗PD薬への反応性は不良であり、治療はしばしば難渋する。本稿ではPDに合併する姿勢異常の分類や鑑別、病態、治療について解説する。

### 姿勢異常の分類

腰曲がり camptocormia は立位または歩行で出現する胸腰椎レベルにおける体幹の前屈と定義される(図1 a, b)。体幹の前屈角度については確立した見解はないが、45度以上と定義されることが多い。PDの腰曲がりは臥位で消失することが前提であり、脊椎の可動性が消失している状態とは区別され、頻度は3～17.6%程度に認める<sup>1)</sup>。発症様式は急性に出現するものから緩徐に進行するものまでさまざまであり、緩徐に進行した場合患者本人は気がつかないことが少なくない。患者は腹部のつっぱり感や息苦しさを訴えることがある。腰曲がりには腰痛や椎体の軽度の変形をしばしば合併する。

体幹側屈は体幹が左右どちらかに傾いた状態であり、腰曲がり同様に臥位で消失する(図1 c)。側屈角度は10度または15度以上と定義されていることが多い<sup>1)</sup>。ピサの斜塔にちなんでピサ症候群ともいわれている。緩徐に進行した場合患者本人は気がつかないことがある。PDの優位側と側屈方向は必ずしも一致しない。体幹側屈が進行すると側屈側の下肢の引きずりや易転倒性がみられる。

首下がりとは文字通り首が下がった状態を指し(図1 d)、多系統萎縮症でよく知られるが、PDでも6%前後にみられる<sup>1)</sup>。首下がりとは座位や立位、歩行で出現し、臥位で消失するが、進行すると臥位でも完全には伸展しなくなる。後頸筋群の肥大や緊張がしばしばみられる。首下がりのために前が見えにくい、涎が出る、顔がむくむ、飲み込みにくいなどの症状がみられることがある。

### 姿勢異常の鑑別

先述した通り、PDに合併する姿勢異常では脊椎可動性は保たれており、圧迫骨折をはじめとする脊椎疾患など脊椎可動性が消失する病態を鑑別する必要がある。PDの経過で姿勢異常を認めたときは、診察で可動性を確認する、またX-pで姿勢異常をきたす脊椎疾患がないことを確認する。重症筋無力症や運動神経疾患、筋疾患などにより体幹伸筋群の筋力が低下した場合も姿勢異常をきたしうるため、必要に応じて筋電図や筋CT、MRIなどを施行する。

- パーキンソン病の代表的な姿勢異常には、腰曲がり、体幹側屈、首下がりがある。
- 姿勢異常は腰背部痛や歩行障害、易転倒性の原因になり ADL を低下させる。
- 抗パーキンソン病薬への反応は乏しく、治療に難渋する。
- 脊椎疾患や体幹伸筋群の筋力低下をきたす疾患を鑑別する必要がある。

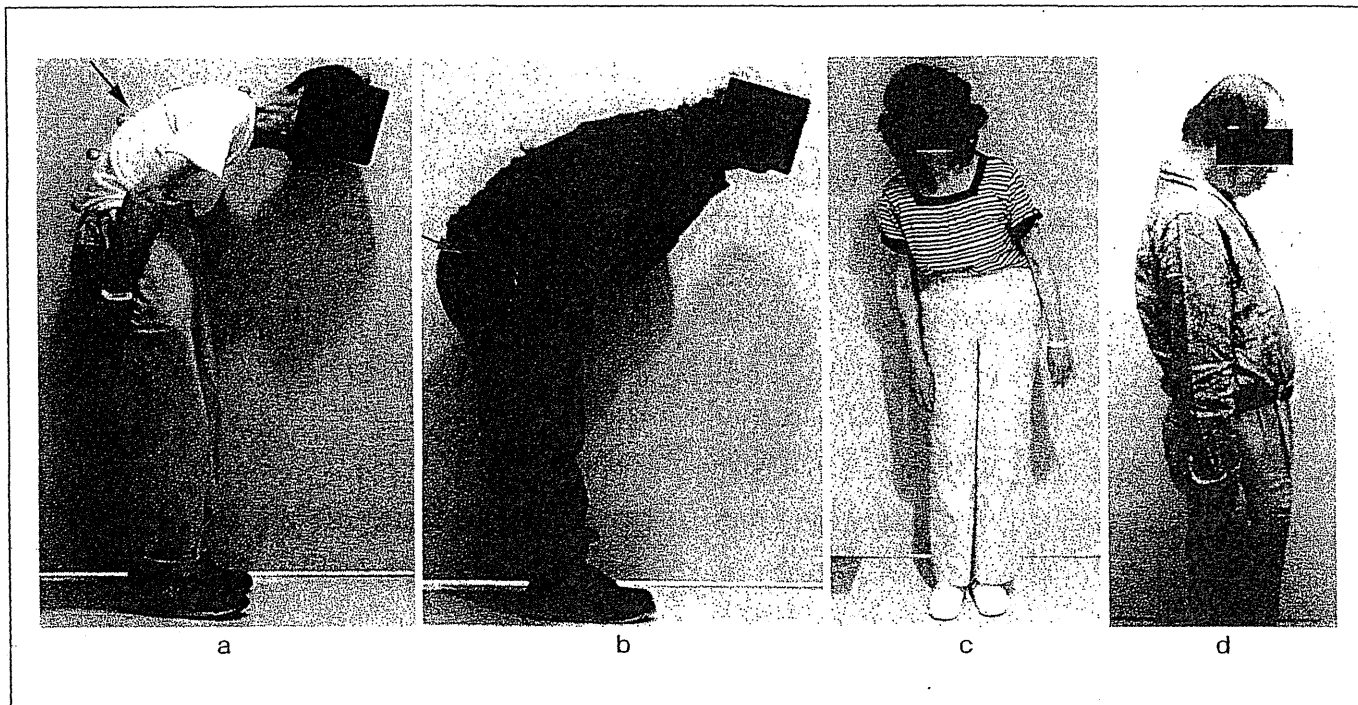


図1 姿勢異常の分類

a 腰曲がり(変曲点(矢印)が胸腰椎移行部に存在), b 腰曲がり(変曲点(矢印)が股関節に存在), c 体幹側屈, d 首下がりが.

## 姿勢異常の原因・病態

姿勢の調整には、前庭、視覚、固有知覚が関与しており、PD では前庭機能や固有知覚が障害されているという報告があり、姿勢異常への関与が疑われる。姿勢異常を伴う PD 患者ではしばしば姿勢異常自体を認識していないことや、体幹の正中認識がずれていることがしばしばみられ、中枢における姿勢認識の障害が姿勢異常に関与している可能性が推定される。

Margraf らは腰曲がりを伴う PD 患者の傍脊柱筋に筋原性変化を認めたと報告しており<sup>2)</sup>、傍脊柱筋の障害が姿勢異常の原因になりうるかと考察している。しかし腰曲がりによる傍脊柱筋

の二次的障害や加齢性変化などとの鑑別が困難であることや、腰曲がりがない PD 患者の傍脊柱筋との比較が少ないことから、傍脊柱筋のミオパチーが病態の一つであるかははっきりしていない。

われわれは PD の腰曲がりを変曲点の違いから、上腹部型(図1 a)と腰部型(図1 b)に分類し、上腹部型腰曲がり外腹斜筋へのリドカイン投与で改善することを報告した<sup>3)</sup>。リドカインがジストニアを抑制する効果があることから、上腹部型腰曲がりの病態の一つとして、外腹斜筋のジストニアを提唱した。側屈型において同側の傍脊柱筋に筋電図で放電がみられたという報告<sup>4)</sup>や、腹直筋へのボツリヌス毒素投与で腰曲

- 病態として、姿勢認識の障害やジストニア、体幹伸筋群のミオパチー、筋強剛などが提唱されている。
- 抗パーキンソン病薬の追加や容量変更が原因となることがある。
- 姿勢異常による二次性障害を防ぐために早期に発見し介入することが重要である。

がりが改善したという報告<sup>5)</sup>も姿勢異常の病態にジストニアが関与していることを示唆している。

ドパミン受容体作動薬をはじめとする抗PD薬の開始や容量変更により姿勢異常をきたすことが報告されている。また抗精神病薬や抗うつ薬でも姿勢異常をきたすことがあるため、他科で処方されている薬剤も注意が必要である。

その他、筋強剛や軟部組織の障害などもPDに合併する姿勢異常の病態として提唱されている。

## 姿勢異常の治療

姿勢異常と薬剤に関連が疑われる場合は、原因薬剤の中止や変更を行う。また姿勢異常が抗PD薬で改善する場合は薬物治療を優先する。先述したように腹直筋へのボツリヌス毒素投与で姿勢異常が改善したと報告されているが<sup>5)</sup>、各姿勢異常により関与している責任筋が異なることが推定されるため、今後は個々の姿勢異常における責任筋の同定と治療反応性の検討が必要である。脳深部刺激術(DBS)により姿勢異常が改善したという報告もあるが、症例数は十分ではなく、現時点で姿勢異常のみでDBSの適応にはなりえない。体幹のストレッチなどの継続的なリハビリテーションは特に軽度の場合には効果的である。上記の通り姿勢異常の治療は確立していないが、姿勢異常は経過とともに

骨や軟部組織に二次的障害をきたす可能性があるため、早期に発見し介入することが重要である。

## おわりに

PDに合併する代表的な姿勢異常である腰曲がり、体幹側屈、首下がりについて、その特徴、病態、治療について解説した。PD治療の進歩により運動機能が良好に維持されるようになった分、姿勢異常による日常生活への影響が大きくなっている。姿勢異常の存在を認識し早期発見に努めること、日々の生活においてできるだけ良い姿勢を保つことを意識するように患者および家族に指導することが重要と考える。

## 文献

- 1) Digerty, K.M. et al. : Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 10 : 538-549, 2011
- 2) Margraf, N.G. et al. : Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease : a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov Disord* 25 : 542-551, 2010
- 3) Furusawa, Y. et al. : Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 27 : 802-803, 2012
- 4) Tassorelli, C. et al. : Pisa syndrome in Parkinson's disease : clinical, electromyographic, and radiological characterization. *Mov Disord* 27 : 227-235, 2012
- 5) Azher, S.N. et al. : Camptocormia : pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 65 : 355-359, 2005

