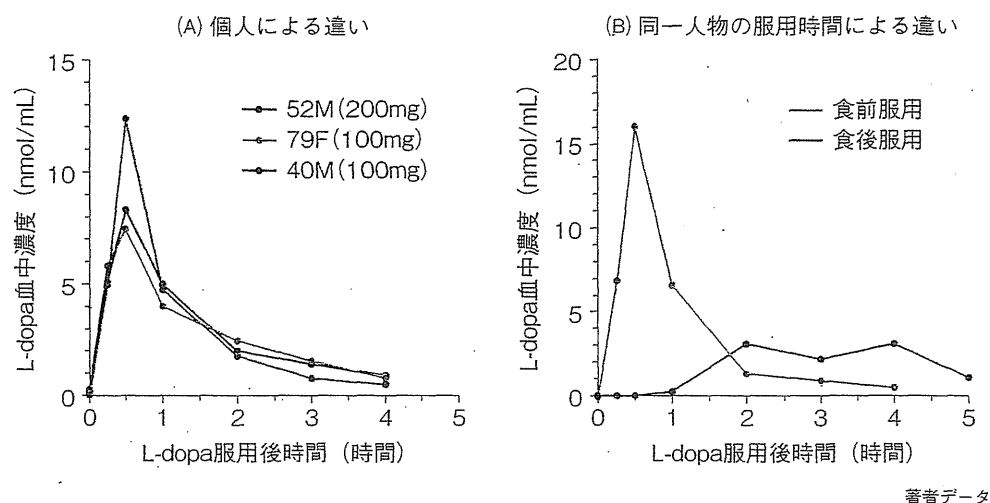


図2 血中 L-dopa 動態の多様性



スキネジアが出現することを示しました⁵⁾。wearing off現象はドパミン神経細胞が高度に減少して緩衝作用がなくなった状況で、半減期が短くかつ効果が高い(効果が弱いと改善も軽度なので、強いoffも感じない) L-dopaを投与することにより出現する現象といえます。ドパミンアゴニストの方が運動合併症出現率が低いのは、半減期が長いことが大きな要因といえます。なお、ジスキネジア、wearing off現象の出現のしやすさは同じドパミン神経細胞の障害度であれば、ドパミン刺激が強いほど出現しやすいとされています。

PD治療中にみられる不随意運動(ジスキネジア)には、四肢や頸部、体幹をくねらせるような動き(舞踏運動)や突っ張るような動き(ジストニア^{※3)})があります。通常、ドパミン過剰刺激により出現し、L-dopaをはじめとする抗PD薬が最も効果の高い時間帯に出現(peak dose dyskinesia)することが多いですが、ときに薬の効きはじめと効きおわりになるbiphasic dyskinesiaもあります。さらに、朝方など薬が切れる時間に痛みを伴う足指のつっぱりなどのジストニアが出現することがあり、これをoff dystoniaと呼んでいます。

Peak dose dyskinesiaは患者にとっては体が動ける時間帯なので、ジスキネジアはあまり自覚していないことが多く、むしろこのぐらいが体の動きが良くてよいといわれることも少なくありません。しかし、経過とともにジスキネジアの出現閾値は下がる傾向にあるので、可能であれば薬を減量することが望まれます。Peak dose dyskinesiaであれば、治療はドパミン刺激のピークを下げることであり、L-dopaの1回投与量を減量する、あるいは食前投与であれば食後投与に変更する、MAO-B阻害薬(後述)を中止する、ドパミン刺激の総和を減らすために、併用するドパミンアゴニストを減量するなどが考えられます。

Biphasic dyskinesiaの場合は、逆にドパミン刺激の低下、急激な変化を避ける必要があるため、wearing off現象の治療に準じた治療を行います。Off

※3 ジストニア

中枢神経系の障害によって引き起こされる不随意で持続的な筋収縮にかかわる運動障害を指し、ジストニア姿勢とジストニア運動がある。

dystoniaも同様ですが、早朝に出現することが多いため、睡眠前に半減期の長いドパミンアゴニストを投与したり、早朝ベッドのなかでL-dopa 50mgを服用するなど対処しています。

Wearing off現象およびジスキネジアは、L-dopa腸管内持続投与で著明に改善します⁶⁾。この場合、ドパミン濃度が比較的高濃度で維持されてもジスキネジアも改善することから、ドパミン刺激の強さとともに、パルス様でなく、持続的に刺激する(CDS: continuous dopaminergic stimulation)が重要であると考えられています。半減期の長いL-dopaが出現すればこれらの運動合併症はかなり改善するものと思われます。

L-dopaにかかわる3つの誤解

L-dopaは効果が高く、用量設定が容易で、効果出現が早く、副作用も少ない大変優れた薬です。しかし、長期投与中に運動合併症が出現することが大きな問題になりました。これに関連して「L-dopaに関する3つの誤解」とでもいうべき誤解が根強くあり、L-dopa phobia (L-dopa恐怖症)ともいうべき状態が治療の妨げになっています。

① 誤解1: L-dopaは5年で効かなくなる

PDは初期の方が進行が早く、初期の2~3年はUPDRS^{*4}総スコアで年間8~10点程度ずつ悪化するとされています。発症から5年程度で黒質全体の細胞数も50%以下に低下しますので、初期と同量のL-dopa量では効果は減弱する可能性はあります。しかし、最近のPD大規模患者調査⁷⁾では、経過9~12年の患者のon時の重症度はHoehn-Yahr重症度分類^{*5}の3度以下が85%、off時で43%と報告されているので(第1部『パーキンソン病の進行と経過』のp88・図2参照)、この40%の違いは経過10年前後の方の抗PD薬(主体はL-dopa)の効果であり、5年どころか10年でもかなりはっきりした効果があることがわかります。

② 誤解2: L-dopaは飲み始めるとすぐに運動合併症が出現する(priming effect)

これは90%程度の細胞脱落に相当するPDモデル動物を作ったときにL-dopaを投与したらすぐに運動合併症が出現したという報告が根拠になっていますが、後に上記のJennerらの実験により否定されています。

③ 誤解3: L-dopaは毒である⁸⁾

L-dopaおよびドパミンは代謝過程において酸化ストレスを生じやすいことが知られており、実際に大量のL-dopa、ドパミンを神経系培養細胞の培養液に添加すると、培養細胞は細胞死を起こします。これらからL-dopaは毒であるという考えが根強くありました。また、長期治療中に出現するwearing offもL-dopaがドパミンアゴニストより出現しやすいのは両者の効果の力価と半減期の違いではなく、ドパミンアゴニストは神経保護的に作用し、L-dopaは神経毒的に作用するためではないかという考えさえ、一定の支持を受けていた時代もあります。しかしながら、培養系としてはより生理的な環境である神経細胞とグリ

※4 UPDRS

パーキンソン病統合評価尺度で、Hoehn-Yahrの重症度分類に比べて細かく評価することができることから、パーキンソン病を総合的に評価するスケール基準として世界中で広く利用されている。

※5 Hoehn-Yahr重症度分類

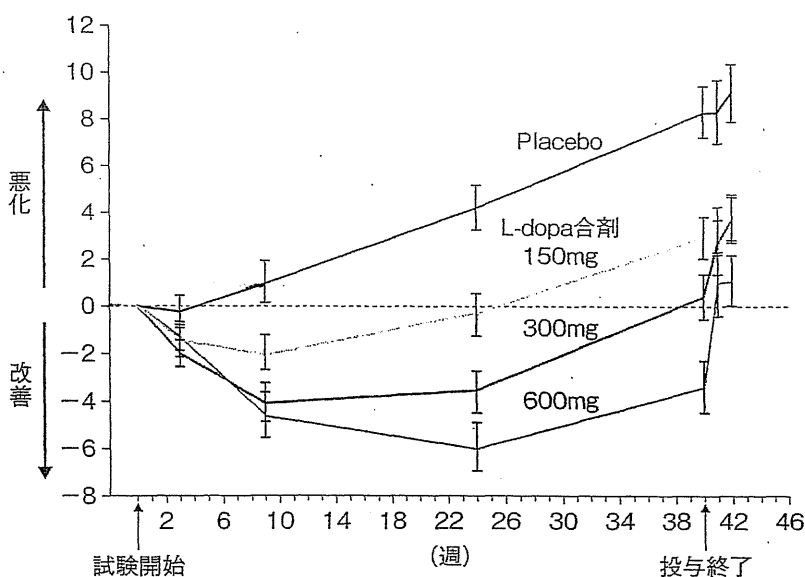
(第1部『パーキンソン病の進行と経過』のp86・図1参照)

ア細胞の共培養では、L-dopa、ドパミンはむしろ神経保護的に作用することが報告されています。また、通常のL-dopa服用量では、脳脊髄液内のL-dopa、ドパミン濃度は培養細胞で見た神経毒性を発揮する濃度には至りません。また、本態性振戦でありながら数十年にわたりL-dopaを服用していた患者にも黒質ドパミン神経の変性が見出されなかったことが報告されています。さらに、ELLDOPA 研究という臨床研究により、L-dopa は少なくとも神経毒性は認めず、場合によっては神経保護作用があるかもしれないという考え方に変わってきました。

ELLDOPA 研究⁹⁾ (図3)

PDの治療を考える上で 歴史的変換点ともなる研究なので、ここで説明します。北米で行われたPD発症早期(2年以内)の患者400名弱を対象に行われた臨床研究です。患者はL-dopa合剤150mg, 300mg, 600mg/日、および偽薬(プラセボ)群の4群に二重盲検の形で割り付けられ、約1年服用し、服用中止後2週間後までUPDRSで評価されました。服用前と服用終了時にβ-CIT SPECT(ドパミントランスポーターを評価する画像検査)を行いました。その結果、図3に示すように、服用中止後2週間後でもL-dopa服用群はプラセボ群に比較して有意に症状が改善していました。この結果により、少なくともL-dopaは臨床的に問題となる神経毒性をもつものではないこと、さらに、L-dopa自体が神経保護作用をもつかどうかはともかく、治療により神経回路網をより正常に近く動かすこと、また運動能力をより良くすることが、より良い予後につながるという

図3 早期PD患者における用量別L-dopa治療改善効果(ELLDOPA Study)



Fahn S, et al. N Engl J Med 351 : 2498-2508, 2004.

考えに変化してきています。一方、ジスキネジア、wearing offは600mg群では半年後から有意に多く出現しており、症状の改善度と考え合わせて、これらの運動合併症はL-dopa用量が多いほど出現しやすいが、これがL-dopaの神経毒性の結果ではないと考えられました。

なお、 β -CIT SPECTの結果は、600mg群が最も取り込み低下が大きく、L-dopaによるドパミントランスポーターの発現抑制を見ているのであって、ドパミン神経細胞脱落と同義ではないと考えられています。ELLDOPA研究の前に、ドパミンアゴニストがL-dopaに比較して β -CIT SPECT取り込み低下が少ないので、ドパミンアゴニストは神経保護効果がL-dopaより高いという考え方が報告されていましたが、ELLDOPA研究によりこの考え方は否定されました。

ドパミン調節異常症候群

(DDS : Dopamine Dysregulation Syndrome)¹⁰⁾

DDSは最近では病的賭博なども含めて広い意味で使われて、ドパミンアゴニストとの関連が強く言われていますが、もともとはL-dopaを必要以上に服用してしまう脅迫的薬物使用が主体です。L-dopaは非常に効果が高い薬剤であり、急激にoffからonに変化するときには霧が晴れるような爽快感を伴うこともあり、精神的な依存を起こしやすいともいえます。特に若年発症の患者ではより効果がシャープであり、職業、家庭生活などのためにも必要量も多いことから、病的依存になりやすく、激しいジスキネジアを出現してもなお、より大量のL-dopaを希望することも少なくありません。しかし、これらの患者では病的賭博を含めた問題行動の合併も多いことから、治療初期から服用状況、生活状態に気を配ることが重要です。

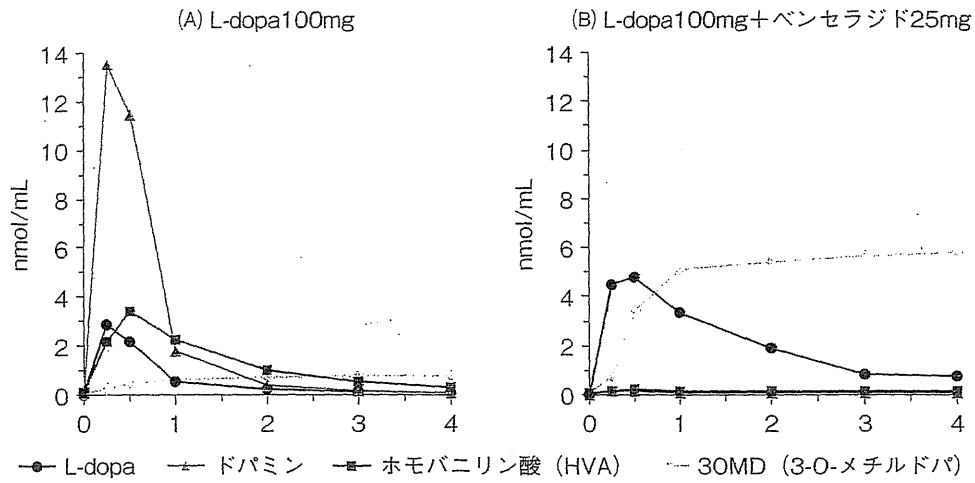
COMT 阻害薬²⁾

上に述べたように、通常私たちが使用しているL-dopa製剤はドパ脱炭酸酵素阻害薬(DCI)との合剤です。L-dopaは主な代謝経路を抑制されているため、副経路であるカテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)により3-O-メチルドパ(3OMD)に代謝される経路が活性化されています(図4)。3OMDは半減期が14時間と長いので、L-dopa合剤を長期に服用しているとL-dopaより3OMDのほうが高い濃度で維持されるようになります。L-dopaは消化管での吸収や脳血液関門での移行にはLシステムと呼ばれるアミノ酸輸送システム^{※6)}を使用していますが、他の大型中性アミノ酸とともに3OMDとも共有しているため、3OMDの濃度が非常に高くなるとL-dopaの取り込みにも影響する可能性があります。少なくとも、L-dopaの第2の代謝経路を抑制することで、L-dopaの血中半減期を長くすることが可能であり(図5)、COMT阻害薬はこの目的で開発されました。現在、わが国ではエンタカポンが使用されています。欧米ではすでに、L-dopa + DCI(カルビドパ) + COMT阻害薬(エンタカポン)の合剤が使用されており、近い将来、わが国でも使用可能になると思われます。

※6 アミノ酸輸送システム

モノアミン神経伝達物質生成の前駆物質となる芳香族アミノ酸を含めた大型の中性アミノ酸、およびL-dopa等のアミノ酸構造をもつ薬物を能動輸送する、細胞栄養において最も重要な輸送機構の1つ。

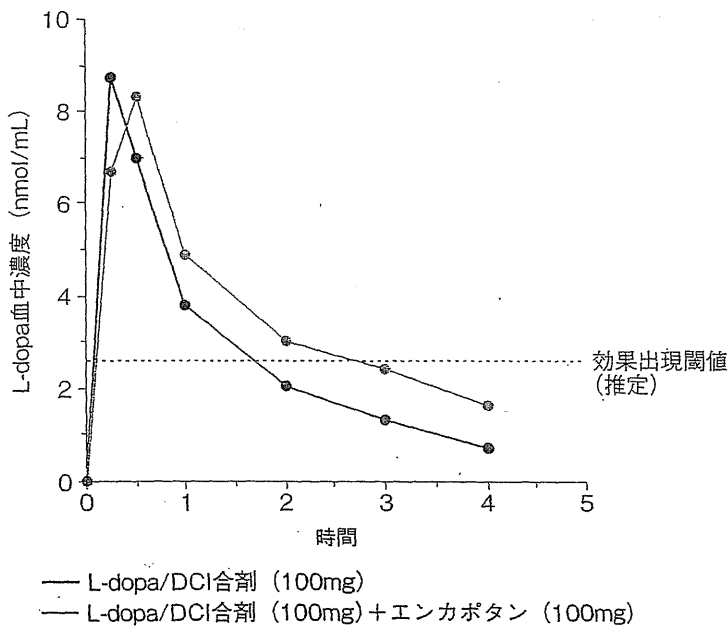
図4 L-dopa およびL-dopa/DCl 合剤の代謝の違い



L-dopa のみではドパミン濃度の上昇が目立ち、L-dopa 濃度は低い。3OMD は測定限界以下である。L-dopa 合剤ではドパミン濃度はほぼ測定限界以下のレベルとなり、L-dopa 濃度が確保され、それとともに3OMD 濃度が上昇する。

著者データ (未発表データ)

図5 COMT 阻害薬併用によるL-dopa 血中濃度の変化



エンタカポンの併用により L-dopa 半減期が延長し、効果出現時間が延長した。

著者データ (未発表データ)

エンタカポンの本来の特徴は、L-dopa のピーク濃度を上昇させずに半減期を延長することです。したがって、on の状態は現状でよい（あるいはジスキネジアがあるので、これ以上はドパミン刺激を強くしたくない）が、off を改善したいときに最も効力を発揮する薬です。

エンタカポンは半減期が1時間程度とL-dopaと同様ですので、基本的にL-dopaと同時に服用します。ただし、エンタカポンによりL-dopa半減期が長くなると1日の後半になるにつれ、これまでよりもL-dopa濃度が上がりやすくなるので、すでに進行期でジスキネジアが出現しやすい状態の方では、エンタカポンを減らす、L-dopa 1回量を減らす、ドパミンアゴニストを減らす等の工夫が必要になることもあります。

エンタカポンそのものの副作用はきわめて少なく最も頻度が高いのは、無害ですが着色尿（燈色）で、そのほか、便秘、下痢などです。むしろドパミン刺激が過剰になることによる副作用を注意する必要があります。

MAO-B 阻害薬²⁾

COMT 阻害薬が末梢でdopaの代謝を抑制するのに対し、MAO-B（モノアミン酸化酵素B：monoamine oxydase B）阻害薬は脳内のドパミン代謝を抑制してドパミンの効果をより強く持続させる目的で使用します。現在、わが国ではセレギリンが認可されています。

非可逆的なMAO-B阻害薬のため、効果の半減期は2週間以上と考えられています。1日投与量が10mgを超えるとMAO-Bに対する特異性が低下し、MAO-A活性も阻害し、急激な血圧変化などを起こしうるため、10mgを超える投与は禁忌です。また、夜間の服用は不眠を起しやすいとして、朝のみまたは朝昼の2回で服用することになっています。内源性ドパミンの代謝も抑制しますので、早期には自己のドパミンを効率的に使用するという効果も期待できますが、現在のところわが国ではL-dopaとの併用のみが認められています。

作用機序から、当然wearing offの改善効果があります。ただし、ドパミンそのものの効果を増大（L-dopaを30%程度増量したのと同程度）させるため、ジスキネジアの出現頻度が増える可能性があります。これはL-dopaを減量することによりコントロールすることも可能です。三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）との併用は禁忌ですから注意が必要です。

ゾニサミド²⁾

ゾニサミドはもともとわが国で抗てんかん薬として開発された薬剤ですが、臨床経験を端緒に抗PD薬としても認可されました。治験では進行期PD患者にL-dopaと併用して運動症状の改善やwearing offの改善が報告されました。50mgではoff時間の有意な減少も認めました。現在承認されているのは25mg/日のみですが、進行期の運動症状や、off時の痛みの改善などが経験されています。半

減期は90時間と長く、1用量(25mg)のみで1日1回の投与であること、運動症状の改善に比較して不随意運動、幻覚なども含めて副作用の頻度がきわめて低いことから、比較的使いやすい薬になっています。現在、50mgも含めたoff時間短縮効果を指標とした治験が進行中です。

L-dopaの使い方

1) 原則は食後服用

生活時間の確認が重要。食事時間の間隔があまりにも長ければ、途中で軽食を取って、L-dopaを4回服用することを勧めます。

2) 効果を確認しながら投与量を決める

L-dopaは基本的に効果がある薬です。吸収の個人差なども考慮して、たとえば朝食後のみは1回200mg処方し、1カ月後の効果を確認するなどして、その患者の今に必要な投与量を決定します。

① 服用後の症状改善はあるが、日内変動は明らかでない

血中濃度の変動は穏やかであると考えられ、増量を考慮する場合は、頻回投与よりも1回量の増量で対応します。

② 昼、夕食直前にoffになる感じがする(穏やかなoff)

L-dopa 3食後投与にCOMT阻害薬を併用します。夕方のoffで生活の障害が大ききようなら、夕方にL-dopa 50~100mg程度を追加します。なるべく軽食を取りその後服用するように勧めます。なお、onの状態も全体に改善したい場合はL-dopa 1回量の増量、ドパミンアゴニストの増量をも考慮します。

③ 服用後15分で効くが2時間で切れるなどの訴えがある場合

まず、ドパミンアゴニストの増量、L-dopaは食後服用に切り替え1回量の増量、ゾニサミドの追加、ジスキネジアがなければMAO-B阻害薬の追加など、急峻な刺激を避けて、全体に穏やかに上げる努力をします。その上で残ったoffの改善のために、COMT阻害薬の追加、L-dopa少量(50mg程度)をoff時の30分前ぐらいに追加などの、微調整を行います。

やさしい

改訂版

パーキンソン病の自己管理

国立精神・神経医療研究センター病院 特命副院長/神経内科診療部長
パーキンソン病・運動障害疾患センター センター長 村田 美穂 編著



医薬ジャーナル社

高齢者パーキンソン病に対する治療の考え方

国立精神・神経医療研究センター神経内科診療部長

村田美穂

summary

高齢者パーキンソン病患者では、運動合併症の頻度は低いが非運動合併症は出現しやすい。無動、歩行障害が前面に立つことが多く、さらに加齢に伴う筋骨格系の障害が予後に大きく影響する。L-dopaを中心とした薬物治療とともに、十分なリハビリテーションが重要である。認知症、幻覚などの精神症状は予後増悪因子であり、適切な対応が必要である。

key words

パーキンソン病, 運動合併症, 非運動合併症, レビー小体型認知症, リハビリテーション

はじめに

パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)は中脳黒質ドパミンニューロンの変性脱落により、振戦、固縮、無動、姿勢調節障害などが出現する疾患である。ドパミンニューロンはもともと20歳をピークに加齢とともに減少し、加齢によるドパミンニューロン脱落の速度から、150歳になれば全員がPDになるという話もあるほどである。実際、PDの発症は60歳台後半が最も多く、有病率は70歳台が最多である。一方、PD患者の生命予後は非PD患者とほとんど差がなくなっているため、PD患者の半数以上は高齢者PD患者ということになる。本稿では、高齢者PD患者として70歳以上の患者を想定して述べる。

高齢者PD患者の特徴

高齢者PD患者の特徴は一言で言うと、運

動合併症は少ないが、幻覚や自律神経障害などの非運動合併症が多いことと、無動、歩行障害が前景に立つことが多く、加齢に伴う筋骨格系の障害が予後に大きく影響するということである。以下に、それぞれについて述べる。

L-dopaをはじめとする多くの薬剤の開発により、PDの症状の改善には目覚ましいものがある。しかし、未だ治療中の問題点があり、これを大きく運動合併症と非運動合併症に分けて考える。

(1) 運動合併症

PDの長期治療中の問題点には、L-dopa効果の持続時間が短縮し、L-dopaを1日3~4回服用しても次の薬剤服用前に効果が減弱してしまうwearing-off現象や、ドパミン過剰刺激による不随意運動などがある。これらの運動合併症は、50歳未満発症の患者では発症後5~7年で50%以上に出現するが、高齢発症者では頻度は低く、しかも出現してもきわ

めて軽度であることが普通である。これまで多くの抗PD薬がこの運動合併症を標的に開発され、一定の効果を上げており、最近はむしろ次に述べる非運動合併症が注目されるようになってきた¹⁾。

(2) 非運動合併症²⁾

PDでは固縮、振戦、無動などの運動症状のほかに、便秘、起立性低血圧などの自律神経症状や、抑うつ、幻覚、妄想、認知症、睡眠障害などの非運動症状も出現し、患者のquality of life (QOL) 低下の原因となっている。これまで多くの抗PD薬が前記の運動合併症を標的に開発され、一定の効果が上げられるようになって初めて、これらの非運動合併症が注目されるようになったとも言える。

非運動合併症は疾患そのものによる場合と、抗PD薬が原因あるいは抗PD薬により増悪する場合もあり、注意が必要である。運動合併症と異なり、非運動合併症は明らかに高齢者のほうが発現頻度は高い。さらに、幻覚・妄想がドパミン刺激により増悪することは容易に想像されるため、これらの出現により運動症状の改善に十分量の薬剤を使いにくくなる。

また、認知症の存在によりL-dopaの効果が減弱することが報告されており、これらの合併症そのものがQOL低下要因であるとともに、運動症状の改善を妨げる要因ともなりうるが高齢者PD患者の治療上の大きな問題と言える。

(3) 加齢に伴う筋・骨格系の障害

転倒はPD予後不良の重要な因子である。加齢に伴う筋力低下や膝関節、腰椎の変形などにより運動機能が低下するため、高齢者PD患者では若年患者より転倒などのリスクは明らかに高くなる。また、すくみや姿勢調節障害なども筋力低下があると一層日常生活動作

(activities of daily living ; ADL) の障害度が大きくなる。PDでは無意識の動きが少ないことがその特徴であるため、ADLの中でも同年齢の非PD患者よりも廃用性の筋力低下になりやすく、加齢に伴う動きの減少をさらに増悪させていると言える。

(4) 経過

一般に高齢者PD患者のほうが若年者PD患者よりも進行が早いとされている。病理学的に確定診断したPD患者の経過についての欧米での検討によると、いずれの年齢で発症しても、亡くなる5年前頃より認知症が出現し、多くはそれに先行して幻覚や易転倒性が出現していた。これらはどの年齢で発症してもあまり大きな違いはなく、若年発症者ではこれらが出現するまでの比較的良好な経過を得られる期間が長く、高齢発症になるに従いその期間が短くなったとされている³⁾。

この結果からは、高齢者ほど早期に診断し、より早く薬物治療やリハビリテーションを開始し、できるだけ運動機能を落とさないようにすることが重要であると言える。

高年齢者PD患者の治療

以上の特徴を踏まえ、高齢者PD患者の治療における薬の使い方、リハビリテーションなどについて述べたい。

(1) 抗PD薬の使い方

①L-dopaとドパミン受容体刺激薬

PD治療の詳細については『パーキンソン病治療ガイドライン2011』⁴⁾を参照いただきたいが、現在、PD治療の中心はL-dopaとドパミン受容体刺激薬であり、ほかの薬剤はこれらの効果をより良くするための補助薬としての位置づけになっている。

L-dopaは脳内でドパミンに変換され、高

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⁵⁾⁶⁾。

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。しかし、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⁷⁾。

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[®]とともに長時間作用薬のミラベックス[®]LAもあるので、用量設定に注意する。

③ゾニサミド⁸⁾

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年以上以降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⁹⁾。

(3) 幻覚, 妄想などの治療⁴⁾

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の、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¹⁰⁾

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¹⁾ 岡本 智子¹⁾³⁾* 山村 隆²⁾³⁾
大澤 勲⁴⁾ 古寺 理恵⁵⁾ 村田 美穂¹⁾

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; IFN β) 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¹⁾²⁾。本邦の臨床試験でも同様な治療効果が確認され³⁾⁴⁾，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 IFN β 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^{5)~8)}。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 IFN β -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，IFN β -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]

¹⁾ (独) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科²⁾ (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³⁾ (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⁴⁾ 順天堂大学腎臓内科⁵⁾ 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)

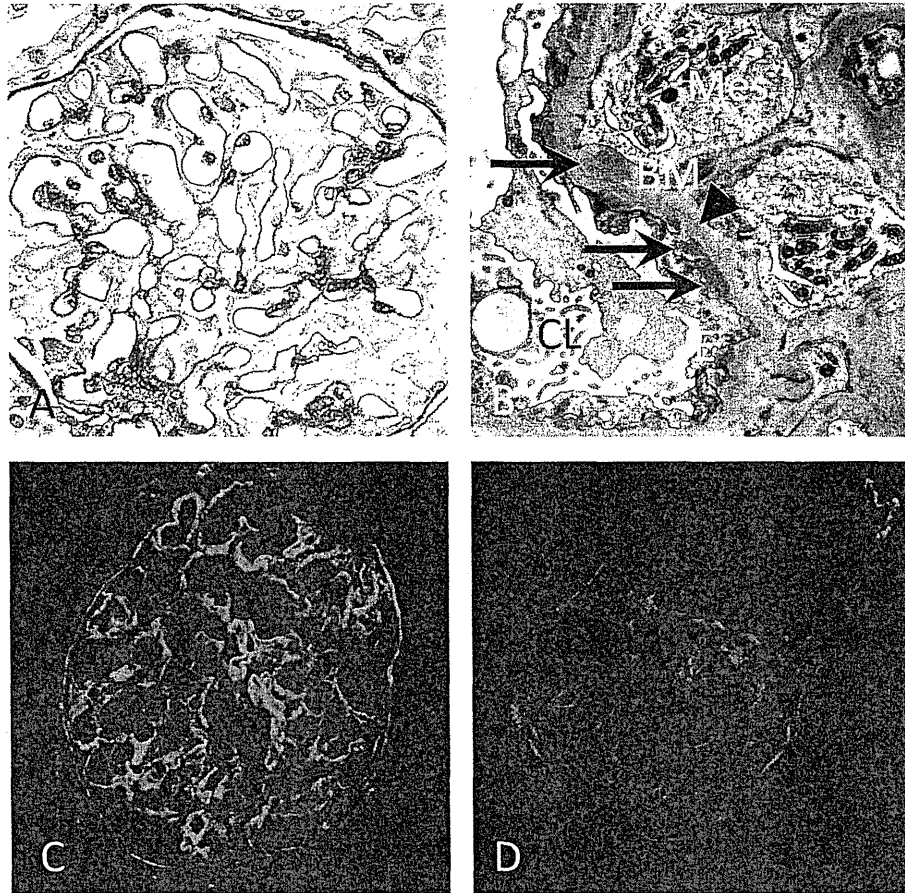


Fig. 1 Renal biopsy specimens of patient 1.

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。クレアチニンクリアランスは 88.0 ml/min と正常であった。

経過: IFN β -1b の副作用によるネフローゼ症候群の合併を考え IFN β -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糸球体壁に沿って 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, 糸球体糸球体壁に沿って 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, 視力低下と左上下肢脱力が出現。多発性硬化症と診断されス

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[®])³⁾とIFNβ-1a (Avonex[®])⁴⁾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)^{5)~8)}。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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。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 β 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⁹⁾¹⁰⁾。

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¹¹⁾、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 β 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 β 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 α 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¹²⁾¹³⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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 β -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 β 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- α , - β , or - γ 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 β -1b therapy

Kensuke Ikeda, M.D.¹⁾, Tomoko Okamoto, M.D., Ph.D.^{1,3)}, Takashi Yamamura, M.D., Ph.D.^{2,3)},
Isao Ohsawa, M.D., Ph.D.⁴⁾, Rie Furutera, M.D.⁵⁾ and Miho Murata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

²⁾Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

³⁾Multiple Sclerosis Center, National Center of Neurology and Psychiatry

⁴⁾Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

⁵⁾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 β -1b (IFN β -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 β -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 β -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 β -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 β therapy has several complications including nephropathy. Previously, several cases of nephrotic syndrome associated with IFN β 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 β .

(Clin Neurol 2013;53:19-23)

Key words: multiple sclerosis, interferon- β , 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1a, 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の腰曲がりと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¹⁾。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1c)。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¹⁾。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1d)、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¹⁾。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。

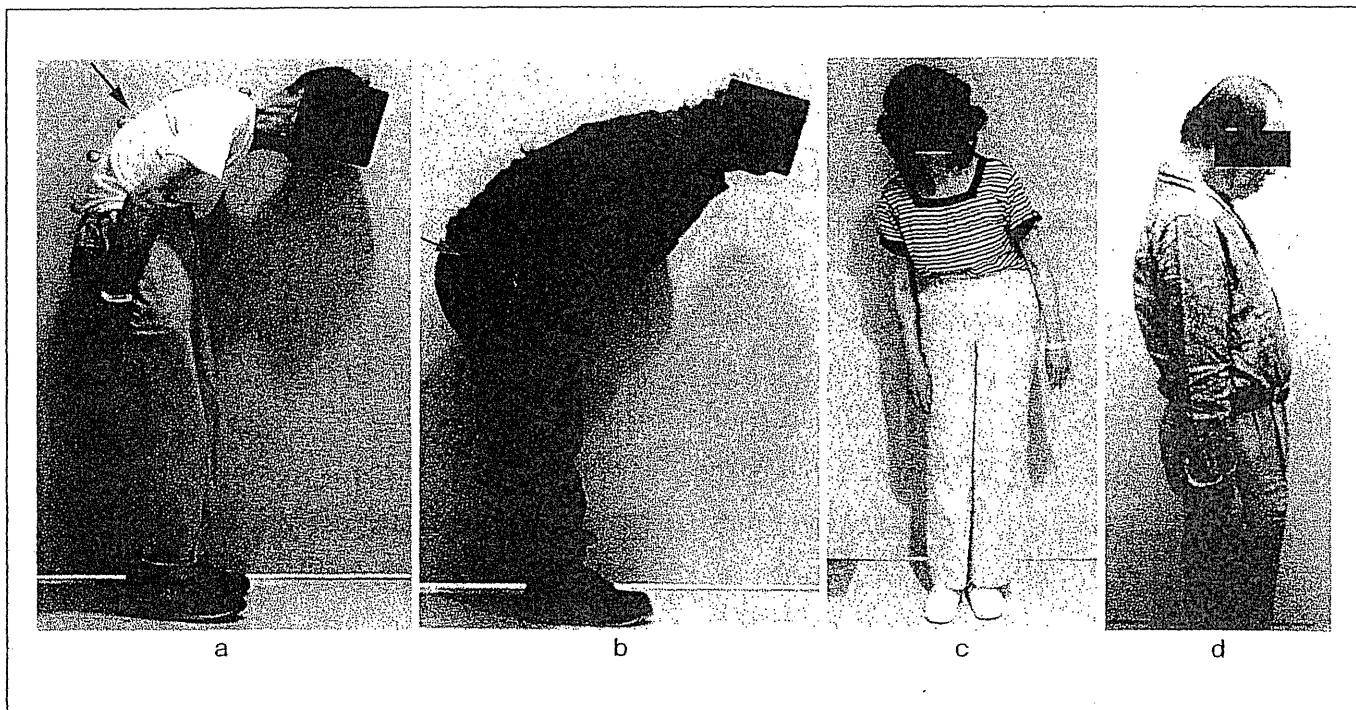


図1 姿勢異常の分類

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²⁾、傍脊柱筋の障害が姿勢異常の原因になりうると考察している。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、上腹部型腰曲がりが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³⁾。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⁴⁾や、腹直筋へのボツリヌス毒素投与で腰曲