

特集

症候性dementia

Huntington病と認知障害*

長谷川 一子**

Key Words : Huntington disease, dementia

はじめに

Huntington病(Huntington disease : HD)は舞踏運動と精神症状を主症状とする常染色体優性遺伝疾患である。浸透率が高く、多くの症例では家系内にHD患者を認める。かつてはHuntington舞踏病と呼ばれたが、舞踏運動はHDの一症状にすぎないことから、Huntington病と呼称されるようになった。HDの名称は1872年にGeorge Huntington¹⁾が遺伝性、成人発症、慢性進行性の舞踏運動と精神症状、自殺傾向を主徴とする疾患の詳細な臨床報告を行ったことに由来する。このようにHDは独立した疾患として認識された当初から、精神症状を主徴とすることが認知され、研究されるに至った神経変性疾患の一つである。ここではHDの概要を述べるとともに精神症状について概説する。

HDの臨床概要²⁾

臨床症状は症例により運動症状、精神症状、認知障害などの個々の症状がそれぞれ異なったアクセントを持って表出されるため多彩である。運動症状として巧緻障害と運動の持続の障害、錐体外路症状として舞踏運動、ジストニアの頻度が高い。錐体外路症状としてはその他にもミ

オクローヌスや振戦、チックもみられ、それぞれが複合した症状を示す。また、発症早期から構語障害、中期になると構音・構語障害、嚥下障害がみられ、これらは舞踏運動などの錐体外路症状により発現する。精神症状には認知障害と人格変化とがある。認知障害では学習障害、注意障害が早期からみられ、しだいに全般的認知障害を示す。精神症状では脱抑制、暴力行為、うつ、不眠、固執などの頻度が高い。衝動行為や強迫行為も目立つ。発症早期には自殺企図の頻度も高く、疾病罹患に関連した反応性の自殺企図、あるいは精神症状としてのうつに伴うもの、さらに衝動行為による自殺企図などがある。進行すると失外套状態を示す。

20歳以下で発症する若年型HDは固縮、無動が目立つ傾向があり、報告者に由来してWestphal variantとも呼ばれる。幼児期～小児期に発症する症例では舞踏運動はむしろ稀で、ジストニアや巧緻障害が主症状となることが多い。痙攣発作の合併が30%以上にみられることも若年型の特徴の一つである。

平均発症年齢は30～40歳である。全経過は発症年齢が早いほど短い傾向があるが、通常の成人発症HDでは15～20年である。若年発症者はより短期間となる。死因は誤嚥性肺炎、窒息、嚥下障害による低栄養、外傷が多い。病理学的には尾状核の萎縮に強調される全脳萎縮を認め、

* Huntington disease and dementia.

** Kazuko HASEGAWA, M.D., Ph.D.: 国立病院機構相模原病院神経内科(☎252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1); Department of Neurology, National Hospital Organization, Sagami National Hospital, Sagami, Kanagawa 252-0392, Japan.

表 1 *Huntingtin*遺伝子におけるCAG繰り返し数と遺伝子学的分類, 表現型

繰り返し数	遺伝子学的分類	表現型
≤26	正常対立遺伝子	正常
27~35	父系減数分裂での不安定さはあるが, 非浸透	正常
36~39	父系減数分裂での不安定さあり, 低浸透	正常またはHD
40≤	Huntington病	HD

(日本神経学会. 遺伝子診断ガイドラインより転載, 改変)

神経細胞変性とグリオシスを認める。剖検時脳重は1,000 g未満の症例がほとんどである。

治療は精神症状と舞踏運動に対して抗精神病薬の投与を行う。アマンタジンも使用される。2013年, 舞踏運動の治療薬であるテトラベナジンがわが国でも使用できるようになった。痙攣発作に対しては抗痙攣薬, うつや衝動性, 強迫性障害には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin re-uptake inhibitors : SSRI) などの抗うつ薬を使用する。介護にあたっては外傷予防, 誤嚥の予防に務め, また, 衝動的な自殺企図に留意する。

HDの病因遺伝子(表 1)

1993年に国際共同研究³⁾により病因遺伝子である*huntingtin*(*HTT*)が同定された。*HTT*の第IエクソンにはCAG繰り返し配列があるが, 表1のように患者群では繰り返し配列数が増加しており, CAGはグルタミン(Qと表示)をコードしていることからHDはいわゆるポリグルタミン病(polyQ disease)であることが明らかとなった。*HTT*のグルタミンの繰り返し回数(Qn)と臨床像との関係では, Qnが多いほど発症年齢が若く, かつ重症である。すなわち, 若年型HDでは成人発症群よりもQnが多い。また, ホモ接合体(homozygotes)の方が, ヘテロ接合体(heterozygotes)よりも重症である。世代を経るごとにQnは増加する傾向があり, 発症年齢が若年化する(表現促進現象: anticipation)。表現促進現象は病因遺伝子が父親由来の際に著しい。この父親由来でのQnの増大の要因として, 精母細胞でのQnがより不安定であることが推定されている。小児が発症した時点で親が未発症もしくは発症早期で診断未確定であることも少なくないため, 若年発症者の遺伝診断の際にはこの点にも留意する必要がある。

伸長したポリグルタミン配列はβシート構造

をとり, 凝集体を形成することが知られている。遺伝子産物は*huntingtin*であるが, *huntingtin*は全身に発現している。*Huntingtin*はさまざまな翻訳後修飾(post-translational modification)を受けることや, さまざまな蛋白質複合体を形成することが知られているが, *huntingtin*の機能の本質はいまだ明確となっていない。

HDの疫学(図 1)

わが国のHDの有病率は人口10万人あたり0.5人程度である。一方, コーカシアンでは人口10万人あたり5~10人程度とするものが多い。これは*HTT*におけるCAG繰り返し数, アジア人ではコーカシアンよりも中間型が少ないことに由来する。すなわち, わが国ではリピート数が27~39の人口が少なく, 一方, コーカシアンでは中間型が1%と高頻度であると推定されている。この要因を説明するのに最近の*HTT*のハプロタイプ解析の報告がある⁴⁾。これによると, A1/A2ハプロタイプはCAGリピート数が増えやすく, コーカシアンに多いタイプとされる。一方, アジア人はリピート数が増えにくいCハプロタイプが多いので, HDの有病率が少ない。香港での有病率は0.4⁴⁾, 台湾0.4⁵⁾と報告されており, 東アジア人はコーカシアンのほぼ1/10といえる。なお, わが国の患者数は厚生労働省による特定疾患受給者証から検討すると, 全国で1,000人前後と推定できる⁶⁾。

若年型HDの有病者数はわが国では20人程度と推定されているが, 詳細は未調査である。文献上では60報以上あるが, HD患者のほぼ5%と推定されている⁷⁾。発症率に男女差はない。

運動症状(表 2, 図 2)⁷⁾⁸⁾

HDの多くの症例で舞踏運動, 認知障害, 多彩な行動障害もしくは精神症状をさまざまな程度

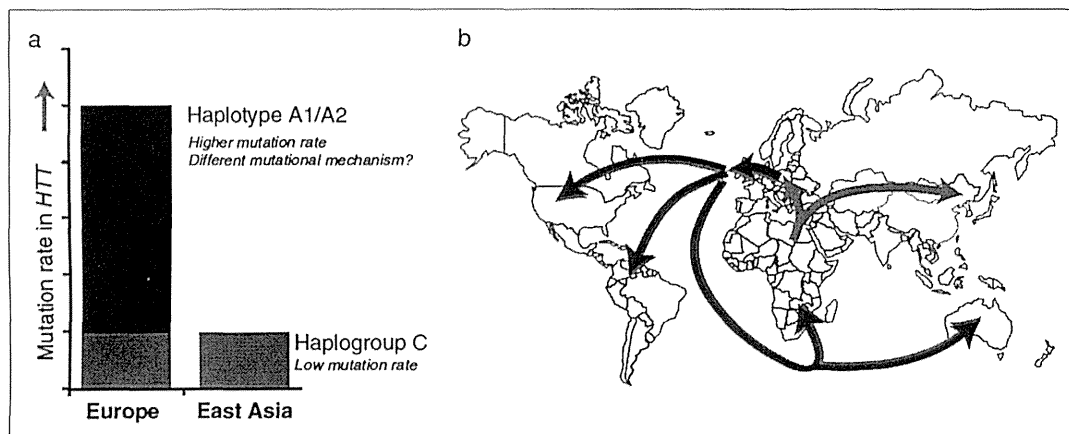


図1 ハプロタイプモデル

a : 地域別ハプロタイプ. b : 人類の移動とハプロタイプ, A1/A2はヨーロッパで生じた. (Warby SC et al : Eur J Hum Genet 2011より転載)

で認める。一般的なHDの病期別の症候を表2に、進展様式を図2に示す。

運動症状は典型的な成人発症HDの場合、発症早期には協調運動の微細な障害と軽微な不随意運動、遂行運動の障害を認めるのみで、「くせ」とか「落ち着きがない」とみなされることが多い。一般には注目されていないが眼球運動系や舌の持続提出障害(motor impersistence)が早期にみられる。眼球運動系障害では衝動性眼球運動開始(initial saccade)の障害や固視障害、測定障害がみられ、眼球運動失行(ocular motor apraxia)に類似している。

病期の進行に伴い(早期から中期)舞踏運動が顕在化する。舞踏運動は顔面、四肢、体幹のどこでも観察できるが、手指、顔面に目立つ。舞踏運動は不規則、非定型で素早い運動であるが、症例ごとには比較的定型的である。脳神経系では顔面の舞踏運動(顔しかめ運動: grimacing)とともに舌、咽頭喉頭の運動が阻害され、発声や発語のコントロール障害、嚥下障害をきたす。筋トーンスは低下~亢進までさまざま、深部反射は亢進することが多い。不随意運動は舞踏運動のみならず、ジストニアやアテトーシス、振戦、ミオクローヌスが混在することが多く、合併頻度が高いのはジストニアである。歩行は舞踏運動やジストニアを伴うものの、中期頃までは可能である。歩行あるいは立位障害は不随意運動による運動阻害もあるが、持続運動困難

(motor impersistence)の要素も大きい。持続運動困難による転倒、把持持続困難、舞踏運動による打撲がみられる。

体幹四肢の運動障害に構音・構語障害、嚥下障害も加わり、日常生活すべてに要介助となり、最終的には臥床状態となり、経口摂取不能、無言、合目的運動不能となる。

HDの精神症状の特徴(表2)⁸⁾

HDの社会生活を著しく阻害する因子であり、運動症状の発現前にみられることも少なくない。また、不随意運動や構音・構語障害のために実際よりも精神機能が低下していると判断されることもあり、留意する必要がある。運動障害による頭部外傷などに基づく機能障害による修飾も加味される。HDの臨床症状、画像所見および神経病理学的所見からは全脳萎縮がみられること、尾状核に強調される病理学的進展がみられること、早期には前頭葉・側頭葉内面での血流低下がみられることから、前頭葉・側頭葉型の認知障害に分類される。

中核症状は人格の変化と認知機能障害である。これに感情面では情動の不安定さ、短気、易刺激性、不機嫌、アパシーなどがさまざまな程度でみられる。その他の精神症状としては、易疲労性、不眠、うつ状態も頻度の高い症状である。自殺企図も頻度が高く、うつに伴うこともあるが、衝動行動としてのリストカット、入水自殺

表 2 Huntington病の運動症状と認知障害

早期	中期	進行期
<ul style="list-style-type: none"> ・衝動性眼球運動速度低下 ・開始遅延 ・巧緻障害 ・舞踏運動 ・構語障害 ・深部反射亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・舞踏運動 ・ジストニア ・構音・構語障害 ・嚥下障害 ・運動持続障害 ・固縮 ・無動 ・巧緻障害 ・バランス障害 ・体重減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・舞踏運動 ・無動 ・固縮 ・転倒傾向 ・歩行障害 ・嚥下障害 ・構語障害 ・失禁 ・体重減少
<ul style="list-style-type: none"> ・注意力低下 ・いい加減さ ・遂行機能障害 ・不安 ・うつ状態 ・アンヘドニア ・自殺企図 ・性格変化 ・無頓着 ・保続, 固執 	<ul style="list-style-type: none"> ・知的機能低下 ・記憶障害 ・注意障害 ・コミュニケーション障害 ・睡眠障害 ・柔軟さの欠如, 保続, 固執 ・易刺激性 ・衝動行為 ・自己コントロール障害 ・敵対衝動 ・社会性の低下 ・強迫行為 ・うつ ・興奮 	<ul style="list-style-type: none"> ・全般性認知症 ・てんかん発作 ・自己コントロール障害 ・社会性低下

(文献¹³⁾より改変引用)

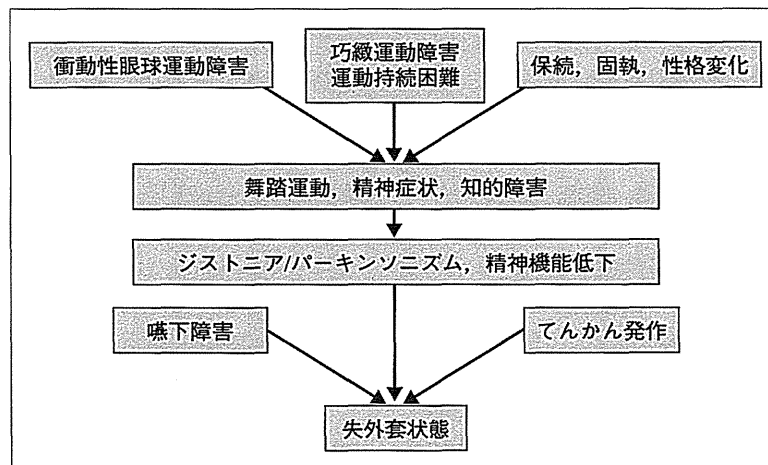


図 2 Huntington病の臨床像の変化

未遂などもあり、注意する必要がある。筆者の症例でも「何となくつまなくなったから手首を切ってみた」、「何となく海に入っていった」などの例があり、通常感情障害による自殺企図とは若干様相が異なる。

易怒性、不機嫌、固執が、感情面や社会活動

のうえで執拗に表出され、社会生活や対人関係の維持が不能となる原因となりやすい。これにさまざまな妄想、感情の不安定化、思考の減裂さが加わる。なお、成人型HDでも進行期になるとてんかん発作を合併してくることがある。発作型は大発作、ミオクローヌステんかん、複雑

部分発作がある。

認知障害⁸⁾⁹⁾

遂行機能障害, 作業記憶の障害, 注意障害, 視空間認知障害が早期からみられる。遂行機能障害の構成要素の中でもプランニング, 問題解決能力, 柔軟性が早期から障害されやすい。経過に伴い, しだいに記憶力低下, 判断力低下, 学習能力低下が目立つようになる。知的機能障害は若年型で著しい。保続がみられることが多く, 思考の柔軟性, 思考の構築が障害される。注意力の低下, 説明能力の低下, 思考の階層性や論理性の低下もみられる。これらは認知障害と同様に, うつ, アパシー, 不安により修飾される。病状が進行すると失外套状態となる。

1. 視空間障害

視空間障害に関するテストバッテリーの多くは手の運動によるため, 実際の能力より障害されていると評価される傾向がある。基底核疾患では視空間障害を認めることが多いとされるが, HDでは視空間構成能よりも視空間認知がより障害されることが示されている⁹⁾。すなわち, 空間における自己の上下左右・前後の認知, 物体の空間配座の認知が障害されているため, 地図をみること, 物体との位置関係を認知することが困難となる。

2. 遂行機能障害

目標設定, 推論, 計画立案, 決定, 注意, ワーキングメモリー, タイミング, 行動の抑制・制御などの遂行機能に関する障害が早期から生じる。これらは行為の保続, 柔軟性のなさ, 衝動性, 他者の内的状態の推測不能として観察され, 心理検査で同定される。ギャンブル課題では常に悪いカード(リスクが大きい, あるいは得点が低いカード)を引く傾向があり, これには学習障害, 近似記憶の障害, 注意障害, 抑制障害が関連する¹⁰⁾。遂行機能検査としてはストループ課題, ウィスコンシンカードソーティングテスト, ロンドン塔課題, ギャンブル課題などが使用される。

3. 注意障害, 作動記憶障害

注意力を維持できない, 時間感覚のずれ, 情報をまとめることができないなどが生じる。注

意障害, 作動記憶障害により, 動作や思考の保続が生じ, 新しい課題に対する切り替えができなくなるために日常生活すべての動作に支障が生じる。作動記憶障害により, 一連の日常生活における行為(起床して顔を洗うなど)も障害される。Digit spanが検査として用いられる。

4. 学習・記憶障害

詳細な記憶検査では早期から言語性記憶の障害がみられる。しかし, 認識記憶(recognition memory)は早期には維持されるため, 目立たないことが多い。認識記憶が障害されてくると記憶障害が顕在化する。学習スキルも低下する。

精神症状⁸⁾

運動症状に先行, あるいは発症早期からみられる症状としてはうつ, アパシー, 不安がある。精神症状の中核である人格障害や性格変化も早期から認められることがあり, しだいに増悪する。進行するにつれて, 衝動性行動障害・強迫性行動障害や感情の不安定さ, 共感の欠如が明らかとなってくる。衝動性・強迫性行動は食欲や性欲, 発声(叫ぶ)などでみられやすい。これらの行為を中止させようとしたり, 注意したりすると暴力的になることもある。不活発さや自発性の低下, 根気のなさ, 自己管理の障害, 感情鈍麻なども進行に伴い顕在化する。問題となる精神症状としては易刺激性と攻撃性, 敵対行動があり, 社会生活や家庭生活の継続困難の要因となりやすい。これらは衝動行為や強迫行為に伴ってみられることもあり, 薬物療法により沈静化することも可能である。

うつとの関連では前項に記載したように自殺企図がある。自殺企図は一般に発症早期にみられることが多いが, 臨床診断あるいは遺伝子診断の結果に対する反応性のもの, うつに関連するもののみならず, 自己効力感消失に伴うもの, 衝動行為としての自殺企図がある。自殺に至るのは3~7%とされる。なお, 感情障害はうつのみならず, 頻度は低い躁もみられる。

若年型HDの臨床像¹¹⁾¹²⁾

若年型HDでは舞踏運動は目立たず, 幼児期に発症した場合には多くの症例で舞踏運動は発現

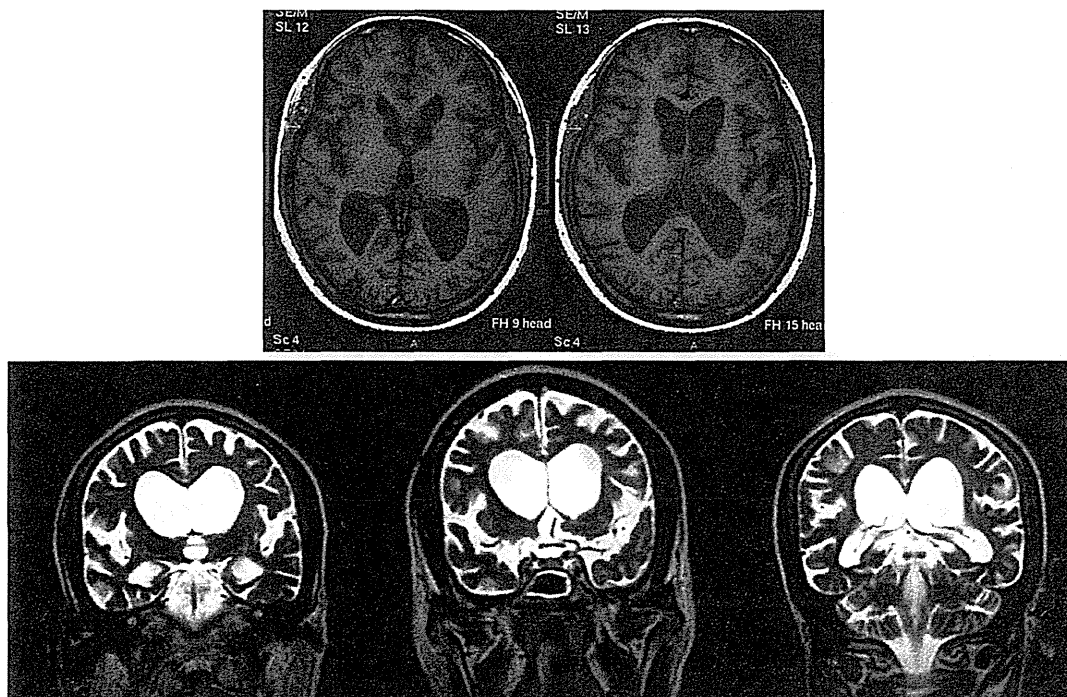


図3 Huntington病のMRI
全脳萎縮と側脳室前角の拡大を認める。上：症例1，下：症例2。

しない。成人型HDよりも臨床像が多彩で、診断が困難なことが多い。運動症状は舞踏運動、ジストニア、チック様運動を示す運動過多を示す症例と固縮・無動を示す症例とがある。固縮・無動を示す群がいわゆるWestphal variantで若年型HDの半数を占める。転倒が初発症状であることも稀ではない。てんかん発作が初発症状のこともある。また、治療薬としての抗精神病薬により容易にパーキンソニズムを示す。

発症時の精神症状として学業成績の低下、特に幼児期では精神発達遅滞、運動症状として巧緻障害、構音・構語障害などがある。しだいに微細な運動が不能となり、小脳症状、歩行障害、固縮、ジストニアがみられるようになる。ジストニアの頻度は高い。小脳症状が目立つ症例も多く、小脳失調症と誤診されることもある。精神症状では自閉症様の行動障害、学習障害、注意欠損、摂食障害がある。自殺企図の頻度や薬物中毒も成人型よりも高い。精神症状は若年型でより著しいことが知られ、症例の多くでは運動症状の発現前に精神症状が顕在化することが

多い。統合失調症と誤診されることもある。Choreopathyとも呼ばれる。妄想が3~11%で見られる。聴性幻覚も稀にみられる。若年型ではてんかん発作が早期からみられ、ほかの精神発達遅滞をきたす疾患との鑑別が必要となる。てんかん発作は1/3の症例で認められ、成人発症での2~3%と対照的である。

検 査

病状を評価するための画像検査、心理検査、UHDRS(unified Huntington's disease rating scale)と、確定診断のための遺伝子検査とがある。

1. 画像検査(図3)

図3に示すようにMRIで尾状核頭部にアクセントのある脳萎縮とともに全脳萎縮を認める。側脳室前角部の拡大を用いたstriatal indexにより病状の経過を検討する方法もかつて考案された。発症早期や若年型HDでは側脳室前角部の拡大が目立たないこともあり、注意を要する。全脳萎縮は進行性である。

脳血流シンチグラムでは全般に血流が低下す

るが、自験例では前頭葉優位の血流低下を示す症例が多かった。¹⁸F-2-fluoro-2-deoxyglucoseによるPET像も全脳および基底核の代謝低下を示す²⁾。

2. 心理検査

経過観察するうえでMMSE, FABなどがよく使用されている。その他ストループ課題, ウィスコンシンカードソーティングテスト, ロンドン塔課題, ギャンブル課題も使用される。

3. UHDRS^{(4)~(18)}

HDの運動症状, 認知機能, 精神機能の評価の標準版であり, ロチェスター大学で考案された。わが国では武藤らにより翻訳され, 筆者らが信頼性検定を行った。

UHDRSは多方面にわたるHDの評価を行うように構成されている。すなわち, パートI: 運動機能の評価, パートII: 認知能力の評価, パートIII: 行動評価, パートIV: 機能評価, パートV: 自立度の評価からなる。運動パートは15項目からなり, HDで障害されやすい眼球運動, 舌運動, 四肢の舞踏運動とジストニア, 固縮や無動の程度を評価する。認知機能に関しては前頭葉機能を中心に評価し, 行動評価は気分や不安, 問題行動, 強迫行動, 妄想, 幻覚, アパシーなどについて評価する。機能評価は日常生活でのさまざまな場面で自立できているか否かについての日常生活能力尺度である。行動評価については患者本人, 患者と家族または友人から聴取することが可能である。自立度の評価はEnglandの評価やBarthel indexに類似した総合機能評価で100%が自立で, 5%刻みに自立度の低下を評価する。それぞれの評価を行うにあたっては, 付随する評価の手引きに準じて行う必要がある。

4. 遺伝子検査

HDの臨床診断は家族歴, 臨床像により可能であるが, 遺伝子診断により確定診断を行う。非発症者, 未発症者の遺伝子診断は家族内の問題や社会的問題を生じやすいため, 遺伝関連10学会の指針¹⁹⁾および日本神経学会の遺伝子診断に関する指針²⁰⁾に準ずる必要がある。日本神経学会におけるHDに対する遺伝子診断の立場は, ①十分なインフォームド Consentを行うこと, ②有効な予防法や治療法が確立されていないことを考慮すること, ③遺伝子診断の時点で係累に対

する影響が大きいことを考慮すること, ④原則として未発症者に対する遺伝子診断は臨床遺伝専門医に委ねること, としている。また, 遺伝カウンセリングも必要である。なお, at-riskの者にとっては遺伝子診断の結果よりも, HD患者が家系内に存在することが最も遺伝的差別と認識されていることを忘れてはならない。さらに, 結婚や出産を契機に遺伝子診断をat-risk者が強要されることも散見される。遺伝子診断はあくまで本人の自発的な意志に基づいて行うものであることも銘記すべきである。

さらに, 若年型HDの場合には両親の一方(父親が多い)が未発症, あるいは発症に気づいていない場合もあり, 親にとっての発症前診断となることがある。若年型HDの遺伝子診断については, この点についても留意して行う必要がある。

鑑別診断

HD同様の臨床像を示すものの, *HTT*に異常が同定されない場合には以下の疾患についての鑑別診断を行う。優性遺伝を示す場合にはHDL1 (Huntington disease like 1), HDL2, HDL3, HDL4/SCA17などがある。そのほか, Wilson病, PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration/Hallervorden-Spatz syndrome), DRPLA (dentato-rubral pallidolulsian atrophy), neuronal ceroid lipofuscinoses, neuro-ferritinopathy, 良性家族性舞踏病などが鑑別診断としてあげられるが, 周辺症状により鑑別は可能である。

治療(図4)

HDの治療は運動症状に関する治療と精神症状に対する治療とに分けて行っていく必要がある。

1. 運動症状の治療

治療の対象となる運動症状は中核症状である舞踏運動である。図4にJankovic²¹⁾のアルゴリズムを示す。純粋な舞踏運動である場合にはテトラベナジンの投与か脳深部刺激療法が推奨されている。脳深部刺激療法のターゲットは淡蒼球内節であるが, 低頻度刺激が舞踏運動に有用とされる²²⁾。欧米でテトラベナジンが導入されてからは²³⁾²⁴⁾純粋に舞踏運動のみの場合の第一選択

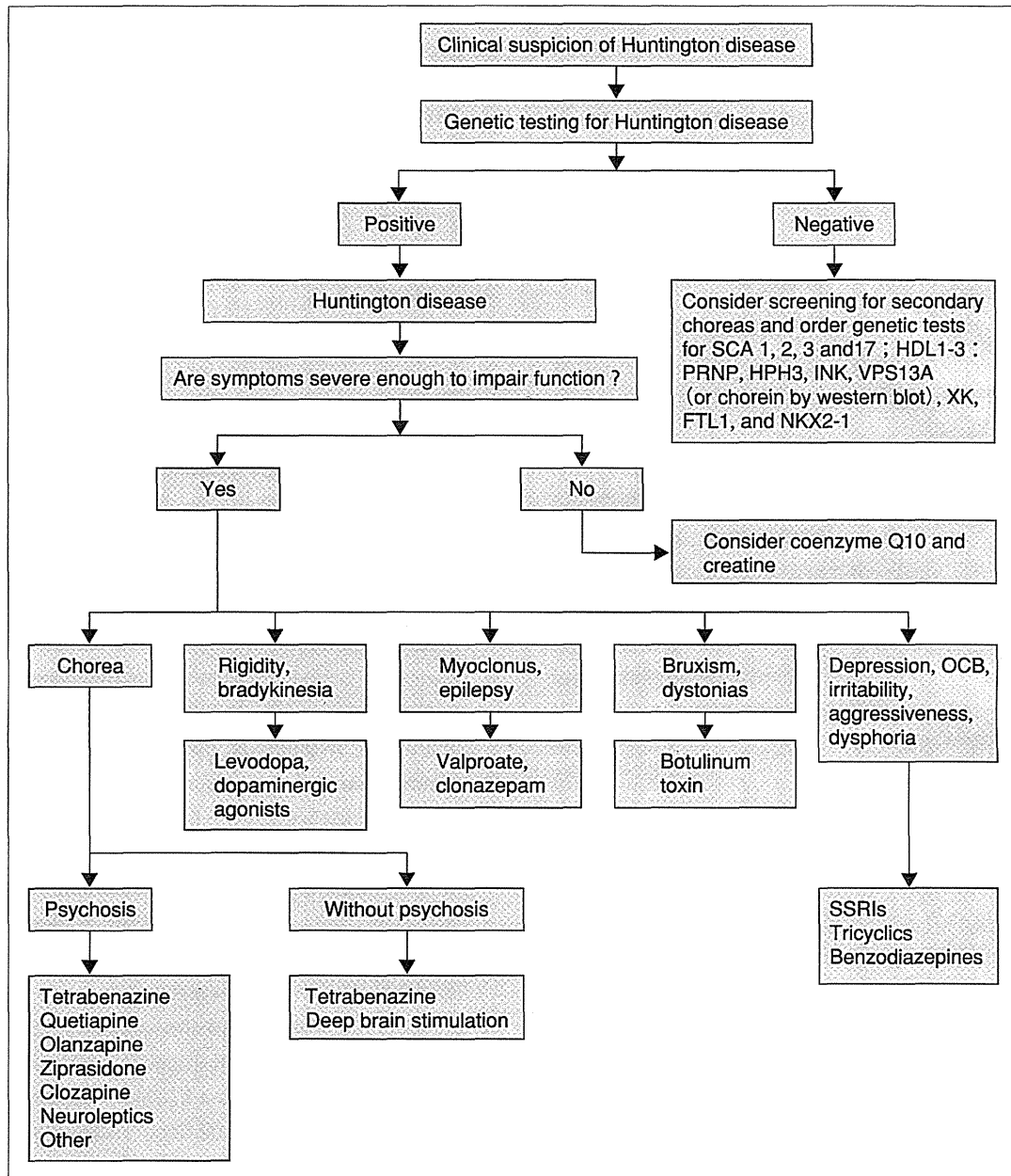


図4 JankovicらによるHuntington病治療アルゴリズム

薬はテトラベナジン、精神症状や、うつ、攻撃性の行動、服薬不履行の場合には非定型精神病薬かベンザミド系薬物のスルピリドやチアプリドが第一選択薬として推奨されている。テトラベナジンはレセルピンの類似薬でドパミン枯渇を主作用とし、ノルエピネフリンやセロトニンについても弱い枯渇作用がある。それぞれ少量

から薬物投与を開始し、症状の軽快を得るまで増量し、至適用量を決定する。治療を開始後、不安が強い場合にはベンゾジアゼピンの併用、十分な効果が得られない場合には非定型抗精神病薬とテトラベナジンの併用を行う。また、舞踏運動が強度である場合には、定型抗精神病薬が有用である。フェノチアジン系、ブチロフェ

ノン系双方を症状に応じて使い分けることが必要である。また、ミオクローヌスが目立つ症例にはクロナゼパム、てんかんを示す症例では抗痙攣薬を併用する。非定型抗精神病薬の副作用は鎮静、パーキンソニズム、アバシー、認知障害、アカシジア、糖尿病の増悪、嚥下障害などである。テトラペナジンの副作用は過剰鎮静、うつ、自殺企図、パーキンソニズム、アバシー、嚥下障害、アカシジアである。

そのほかに運動症状の治療薬としては抗グルタミン作用があることから、アマタジンも全般的な症状改善を目的として使用されることもある²⁵⁾²⁶⁾。

2. 精神症状の治療

精神症状のうち問題になりやすい易刺激性については²⁷⁾緊急性、強度の攻撃性、精神症状、強迫行為には第一選択薬が非定型抗精神病薬かベンザミド系薬物となる。易刺激性に緊急性がないとき、うつを伴ったり、不安が強いとき、衝動性・強迫行為を示す場合にはSSRIが第一選択薬となる。それぞれ数週間の観察をした後、至適用量を決定する。症状によっては非定型抗精神病薬や抗てんかん薬、ベンゾジアゼピンを追加する。抗てんかん薬としてはバルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリジン、トピラマートが用いられる。

衝動性あるいは強迫性行動が主体の場合には²⁸⁾SSRIが第一選択薬である。投与後数週間経過をみて、至適用量を決定する。症状によってはほかのSSRIを試みたり、クロミプラミンなどの三環系抗うつ薬やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors : SNRI)、非定型抗精神病薬への変更、ベンゾジアゼピンの追加などを行う。

おわりに

特定疾患、特に神経難病の中でもHuntington病(HD)は就労率も非常に低い重篤な神経変性疾患である。また、発症者のいる家族は家系内からも孤立していく傾向にあり、心理的にも経済的にも困窮することが少なくない。その際生じるさまざまな問題点について、最近、厚生労働省難治性疾患研究事業・神経変性疾患に関する

研究班により「ハンチントン病とともに生きる」がまとめられた。配布図書であるため、参考としていただきたい。

HDの治療は現時点では対症療法のみであり、精神症状、運動症状双方について満足に至る治療法は開発されていない。近年のiPS細胞を用いた発症病理に関する研究と薬物の開発、同時に動物実験を通じてHDの根本療法につながる治療法の開発が望まれる。

文 献

- 1) Huntington G. On chorea. *Med Surg Rep* 1872 ; 26 : 320-1.
- 2) Bruyn GW, Went LN. Huntington's chorea. In : Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 49. Chap 15. Amsterdam : Elsevier Science Publishers ; 1986.
- 3) The Hntingtons disease collaborative research group : A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993 ; 72 : 971-83.
- 4) Warby SC, Wisscher H, Collins JA, et al. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet* 2011 ; 19 : 561-6.
- 5) Chen YY, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic stud of Huntington's disease in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2010 ; 35 : 250-4.
- 6) 難病情報センター。特定疾患交付件数。
- 7) Shannon KM. Huntington's disease-clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis. In : Weinerm WJ, Tolosa E, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 100. Chap 1. Amsterdam : Elsevier Science Publishers ; 2011.
- 8) Anderson KE. Huntington's disease. In : Weinerm WJ, Tolosa E, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 100. Chap 2. Amsterdam : Elsevier Science Publishers ; 2011.
- 9) Mohr E, Brouwers P, Claus JJ, et al. Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord* 1991 ; 6 : 127-32.
- 10) Stout JC, Rodawalt WC, Siemers ER. Risky decision making in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol*

- Soc 2001 ; 7 : 92-101.
- 11) Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of Juvenile Huntington disease onset in 29 patients. Arch Neurol 2007 ; 64 : 813-9.
 - 12) Baker RA, Squitieri F. The clinical phenotype of juvenile Huntington's disease. In : Quarrell OWJ, Brewer HM, Squitieri F, et al. editors. *Juvenile Huntington's Disease and Other Trinucleotide Repeat Disorders*. New York : Oxford Press ; 2009.
 - 13) König G, Leenders KL, Sanchez-Pernaute R, et al. Benzodiazepine receptor binding in Huntington's disease : [11C]Flumazenil uptake measured using positron emission tomography. Ann Neurol 2000 ; 47 : 644-8.
 - 14) Huntington study group. Unified Huntington's disease rating scale : reliability and consistency. Mov Disord 1996 ; 11 : 136-42.
 - 15) Siesling S, van Vugt JP, Zwinderman KA, et al. Unified Huntington's disease rating scale : a follow up. Mov Disord 1998 ; 13 : 915-9.
 - 16) Como P, Myers R, Hogarth P, et al. Examination Guidelines for the Unified Huntington's disease rating scale '99(インターネットからダウンロード).
 - 17) 武藤香織. 日本語版UHDRS記入表, 手引き. 私信.
 - 18) 長谷川一子. Huntington病統一スケール(UHDRS). 神経内科 2010 ; 73 : 597-605.
 - 19) 遺伝医学関連10学会. 遺伝子検査に関するガイドライン. 2003年8月.
 - 20) 日本神経学会. 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン2009. 東京 : 医学書院 ; 2011.
 - 21) Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. Lancet Neurol 2009 ; 8 : 844-56.
 - 22) Fasano A, Mazzone P, Piano C, et al. GPI-DBS in Huntington's disease : results on motor function and cognition in a 72-year-old case. Mov Disord 2008 ; 23 : 1289-92.
 - 23) Huntington study group. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease : a randomized controlled trial. Neurology 2006 ; 66 : 366-72.
 - 24) Burgunder JM, Guttman M, Periman S, et al. An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of chorea in Huntington's disease. PLoS Curr 2011 ; 3 : RRN1260.
 - 25) O'Suilleabhain P, Dewey RB. A randomized trial of amantadine in Huntington's disease. Arch Neurol 2003 ; 60 : 996-8.
 - 26) Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G, et al. IV amantadine improves chorea in Huntington's disease : an acute randomized, controlled study. Neurology 2003 ; 60 : 1995-7.
 - 27) Groves M, van Duijn E, Anderson K. An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of irritability in Huntington's disease. PLoS Curr 2011 ; 3 : RRN1259.
 - 28) Anderson K, Craufurd D, Edmondson MC, et al. An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of obsessive-compulsive behaviors in Huntington's disease. PLoS Curr 2011 ; 3 : RRN1261.

* * *

進化するパーキンソン病診療

4. 進化するパーキンソン病治療

2) 薬物療法

b) 新規ドパミンアゴニストと既存薬の使い分け

Hasegawa Kazuko
長谷川一子



進化するパーキンソン病診療

4. 進化するパーキンソン病治療

2) 薬物療法

b) 新規ドパミンアゴニストと既存薬の使い分け

Hasegawa Kazuko
長谷川一子*

*相模原病院神経内科

はじめに

パーキンソン病(Parkinson's disease, 以下, PD)は、高齢化社会においてますます有病率が高くなる疾患の1つである。このため、いかに良いコントロールを継続的に得るかは喫緊の問題であり、これについての様々な検討がなされてきている。PDの治療の主薬剤は現時点でもL-dopaであるが、病状のコントロールはL-dopa療法のみで継続していくことは困難で、いずれかの時点でドパミンアゴニストを併用することが通常行われている。ドパミンアゴニストは、2000年頃には各国のガイドラインなどにより初期治療薬として広く使用されてきていたが、使用症例数、使用量の増加とともに、麦角系ドパミンアゴニストでは心弁膜症が、非麦角系ドパミンアゴニストでは日中過眠、睡眠発作などが副作用として注目されるに至った。特にわが国では、自動車運転について非麦角系ドパミンアゴニストでは運転禁止の勧告も出され、就労若年患者あるいは山間部、あるいは農村で車を運転せざるを得ない環境にある患者については、非麦角系ドパミンアゴニストの使用し難い状況となっている。その結果、現時点ではL-dopaリバイバルのような状況となっている。

しかし、L-dopaのみの長期、かつ大量療法はwearing off現象やジスキネジアの発現を生じることが既知であるため、いかにしてこれらの発現を抑制するかについては、L-dopaが使用されるようになってからの継続的な臨床における問題点である。これに対処する方策として1980年代にObeso, Marsdenら¹⁾によりcontinuous dopaminergic stimulation(以下, CDS)が提唱

され、L-dopaのarea under the blood concentration-time curve(以下, AUC)をいかに大きくするか(L-dopa製剤の徐放化、代謝抑制薬としてのMAOB阻害薬、COMT阻害薬の開発)と、ドパミンアゴニスト作用の作用時間の持続化、もしくは速効化が検討されてきている。ドパミンアゴニストの副作用である消化器症状、麦角系ドパミンアゴニストの線維化、非麦角系ドパミンアゴニストの睡眠障害は薬剤のクラスエフェクトともいえる問題であり、これらすべてを解消するのは困難と思われるが、進行期PDにとってドパミンアゴニストは病状のコントロールに有用な薬物であることは衆目の一致するところである。本稿では、最近使用が可能となったドパミンアゴニストの特徴と使用方法を中心に述べる。

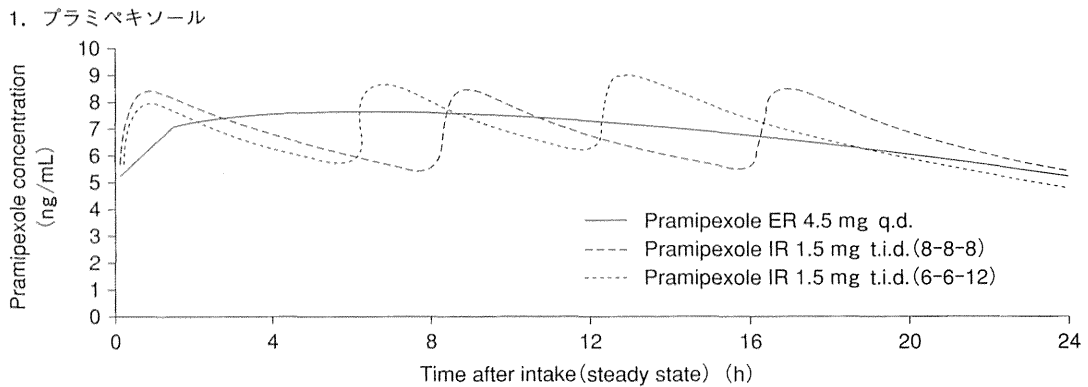
新規ドパミンアゴニストの特徴

1. ドパミンアゴニスト徐放薬

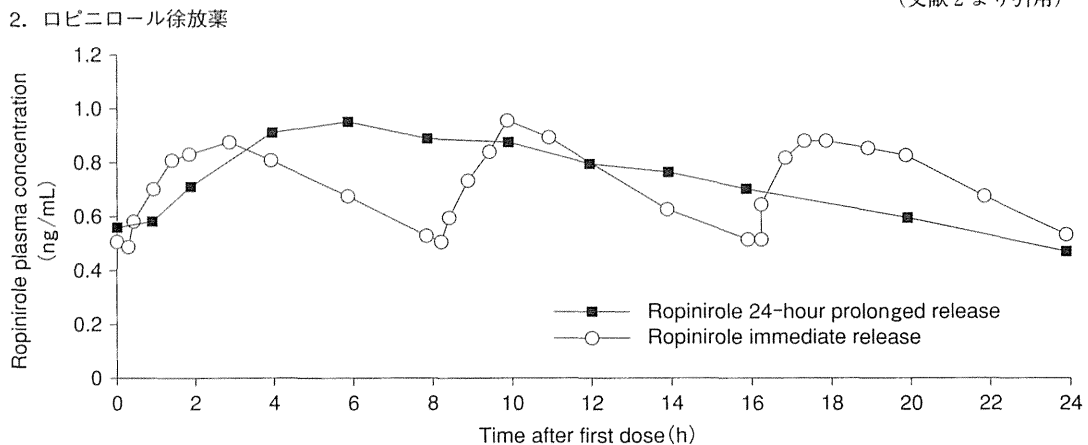
従来のドパミンアゴニストの作用時間は、いずれもL-dopaよりも長時間作用であるが、カベルゴリン以外は1日3回服用であった。徐放化することにより、1日1回服用で血中濃度が維持できるように開発されたのが、プラミベキソール徐放薬とロピニロール徐放薬である(図1)^{2,3)}。それぞれについて以下に示す。

1) プラミベキソール徐放薬

海外およびわが国でプラミベキソール速放薬と徐放薬、プラセボの3群間試験を行い、UPDRS part IIおよびpart IIIでプラミベキソール速放薬と徐放薬の薬理的効果はプラセボに比較して有用で、徐放薬は速放薬



(文献2より引用)



(文献3より引用)

図1 プラミベキソールとロピニロールの速放薬と徐放薬の血中濃度

に非劣性であったことが示されている⁴⁻⁶⁾。有害事象についても統計学的には有意差がなく、両者は同等であった。しかし、有意ではないものの、睡眠発作については徐放薬で発現頻度が低い傾向にあった。

2) ロピニロール徐放薬

プラミベキソール徐放薬と同様に、速放薬と徐放薬の薬理学的効果は同等であることが示されている^{7,8)}。その後、Wattら⁹⁾によるL-dopa治療でコントロール不十分なPD患者を対象とし、L-dopaの追加増量群かロピニロール徐放薬追加併用群とに無作為に割り付けて運動症状の改善を図ったRCTにより、ロピニロール徐放薬併用群ではL-dopa追加群に比較してジスキネジアの発現が少ないことが示された(図2)。この試験での運動症状の改善の程度は、統計学的には有意差はないものの、ロピニロール徐放薬で勝る傾向があり、運動症状の改善が少ないことによるジスキネジア発現抑制ではないことも示されている。さらに、Stocchiら¹⁰⁾によりロピニロール徐放薬は速放薬よりもL-dopa投与量を減量できることも示された。また、Pahwaら¹¹⁾によりロピニロール徐放薬はPDQ36の各項目を改善

することも報告された。なお、ロピニロール徐放薬の副作用の頻度は、速放薬と有意差はない。

2. 貼付薬

ロチゴチンの貼付薬が2013年に、臨床使用が可能となった。ロチゴチンは同一人物であれば体部位のどこに貼付してもほぼ同一の血漿濃度を示し、かつ24時間にわたり安定した血漿濃度を維持できる。このため究極のCDSをもたらすことが期待されている。単独療法での有効性¹²⁾、早期PDを対象としたロピニロールとの比較試験での非劣性(平均投与量はロピニロール14.1 mg/日、ロチゴチン 8 mg/日)¹³⁾、進行期での運動症状およびmotor fluctuationへの有効性¹⁴⁾、プラミベキソールとの比較試験での非劣性試験(ロチゴチン12.95 mg/日、プラミベキソール3.1 mg/日、図3)¹⁵⁾などから、PDの運動症状に有効であることが示された。その後、24時間ほぼ均一の血漿濃度を維持することが可能ことから、早朝の運動症状の改善¹⁶⁾、夜間の運動症状¹⁶⁾および非運動症状への改善効果(睡眠、疲労、アパシー、消化器症状)¹⁶⁻¹⁸⁾などが臨床試験から得られている。ロチゴチンに特有な副作用は貼付部皮膚反応で、1/5程

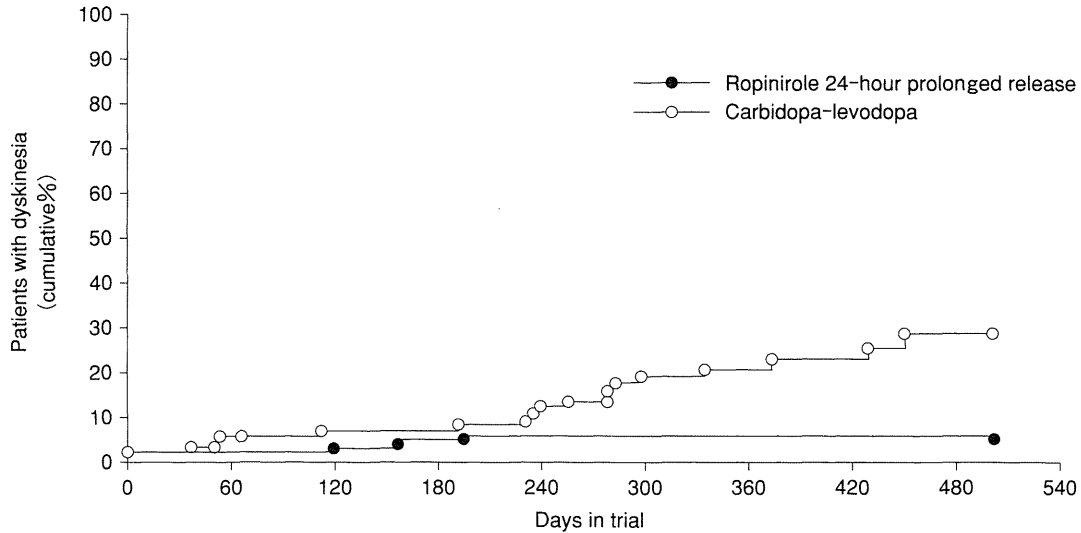


図2 コントロール不十分なL-dopa投与下のパーキンソン病に対するL-dopa追加投与もしくはロピニロール徐放薬投与群のRCTによるジスキネジア発現状況 (文献9より引用)

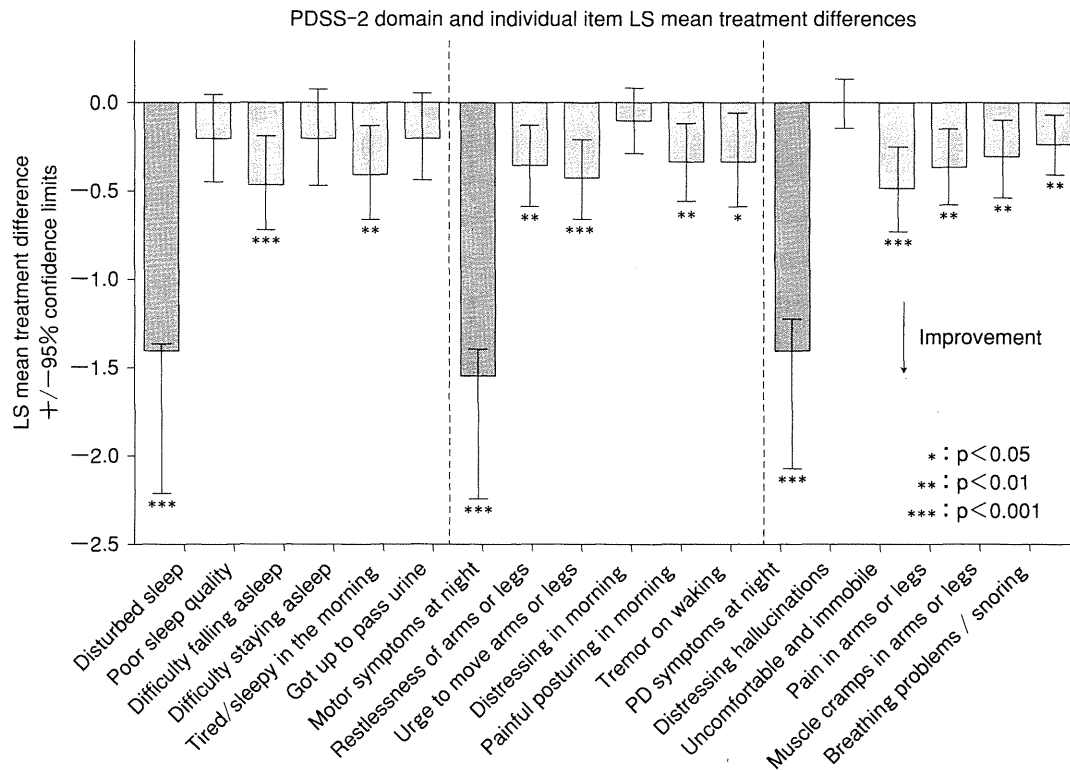


図3 ロチゴチンによる睡眠改善効果 (文献16より引用)

度の症例にみられる。重篤な場合には皮膚潰瘍を生じることがあり、留意する必要がある。

3. 注射薬

Wearing off現象やon-off現象のレスキュードーズとして、アポモルフィネが2013年から使用できるように

なった。海外では既に10年程度の使用実績があり、レスキュードーズのみではなく、持続皮下注射療法、パーキンソン病の診断テスト(アポモルフィネテスト)として使用されている。アポモルフィネは注射後15分程度で効果が発現し、最大90分程度運動症状の改善効

果が持続する。アポモルフィネの適応は繰り返すオン・オフでオン・オフ運動症状の差が明瞭、L-dopaの反応が良いこと、認知機能が保たれていること、ジスキネジアはあっても軽度であること、注射手技ができる、あるいはケアギバーが注射できる症例である¹⁹⁾。海外でのアポモルフィネ導入禁忌はジスキネジアが発現しやすい、臨床的に認知障害がみられる、ドーパミン作動性の精神症状がある、肝障害、腎障害、強度の起立性低血圧、呼吸障害、アポモルフィネへの過敏症があることなどである¹⁹⁾。わが国での1回投与量は1～3 mgが多く、注射回数は同一患者でも日差変動があり、1日1～5回である。自験例からは、注射のタイミング(オンからオフに変化していく際の最適な注射のタイミング)が理解できる症例では著明に改善を示した。また、注射の煩雑さからDBSへと移行していく症例が1/3を占めた。このため、頻回にアポモルフィネのレスキュードーズが必要な症例はDBS、他稿で触れられている経十二指腸L-dopa持続療法への前段階となる可能性もある。

新規ドーパミンアゴニストの使い分け

わが国の『パーキンソン病治療ガイドライン2011』によれば、PDの治療開始は高齢、喫緊の事態、認知症などの問題がない場合には、ドーパミンアゴニストから開始することが推奨されている。このため、比較的若いPD症例ではL-dopa単独療法患者数が増してきていることが予測される。これらL-dopaで初期治療を開始した症例については、motor fluctuationの発現に留意した治療法が必要となる。プラミペキソール徐放薬、ロピニロール徐放薬、ロチゴチン貼付薬は、速放薬に比較してよりCDSに則った治療薬となるため、追加投与薬としてより有用である可能性がある。なお、前述したようにロピニロール徐放薬はL-dopaに追加投与した場合、L-dopa増量群よりもジスキネジアの発現の頻度が低いことや、L-dopa投与量を抑制できることがエビデンスとして示されている。また、ロピニロール徐放薬、ロチゴチン貼付薬は夜間の運動症状、非運動症状の一部の改善、QOLの改善などのエビデンスを有しているため、夜間の運動障害が目立つ症例やQOLの低い症例に適応する意味がある。

レスキュードーズとして導入されたアポモルフィネについては、前述したような症例について有効である。アポモルフィネはジスキネジアが生じやすい症例につ

いては、ジスキネジアをさらに増悪させる傾向もあり、慎重な症例選択が望まれる。また、あくまでもレスキュードーズであることを銘記すべきである。

既存ドーパミンアゴニストとの使い分け

既存のドーパミンアゴニストは歴史が古いこともあり、エビデンスが蓄積されている。前述したように様々な副作用が知られるようになり、使用を控える傾向があった。麦角系ドーパミンアゴニストは非麦角系ドーパミンアゴニストに比較して日中の過眠、睡眠発作の頻度が少ないことから、また、運動症状の改善効果が比較的強いことから、心エコー検査を定期的に施行しつつ、使用されている。麦角系ドーパミンアゴニストも、L-dopaとの併用療法では日中過眠の頻度が増すことが知られており、留意する必要がある。

非麦角系ドーパミンアゴニストは徐放製剤が発売されたが、プラミベキソール徐放薬、ロチゴチン貼付薬はT_{max}が遅く、明確なオンの時間に合わせたライフスタイルとなっている症例については、従来の速放薬に満足度が劣る傾向がある。いずれにせよ、症例により各種ドーパミンアゴニストの有効性は異なる傾向もあり、有効性を欠く場合には、他の薬物に変更していくことも必要である。

おわりに

新規ドーパミンアゴニストについて、それぞれの特徴と使い方について概説した。これらはエビデンスがまだ十分な薬物とは言い難く、臨床応用をしながら、それぞれの薬物の特徴を体得していく必要がある。拙文がその参考となれば望外である。今後もさらに新規のドーパミンアゴニストの開発が行われており、PDの治療法の選択肢がさらに増していくことが期待される。

文献

- 1) Horowski R, Marsden CD, Obeso JA: Continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 1986; 27: 249-252.
- 2) Eisenreich W, Sommer B, Hartter S, et al: Pramipexole extended release: a novel treatment option in Parkinson's disease. Parkinsons Dis 2010; 2010: 612-619.
- 3) Tompson DJ, Vearer D: Steady-state pharmacokinetics

- tic 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** : 2654-2666.
- 4) Hauser RA, Schapira AHV, Rascol O, et al : Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 ; **25** : 2541-2549.
 - 5) Poewe W, Rascol O, Barone P, et al : Extended-release pramipexole in early Parkinson disease : a 33-week randomized controlled trial. *Neurology* 2011 ; **77** : 759-66.
 - 6) Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, et al : Efficacy and safety of extended- versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and L-dopa-undertreated Parkinson disease : a double-blind, randomized trial. *Clin Neuropharmacol* 2012 ; **35** : 174-181.
 - 7) Stocchi F, Hersh BP, Scot BL, et al : Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease : a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008 ; **24** : 2883-2895.
 - 8) Nashatizadeh MM, Lyons KE, Pahwa R : A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. *Clin Interv Aging* 2009 ; **4** : 179-186.
 - 9) Watt RL, Lyons KE, Pahwa R, et al : Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release of additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 ; **15** : 858-866.
 - 10) Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, et al : PREPARED : Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 ; **26** : 1259-1265.
 - 11) Pahwa R, Stacy MR, Factor SA, et al : Ropinirole 24-hour prolonged release : randomized, controlled study in advanced Parkinson Disease. *Neurology* 2007 ; **68** : 1108-1115.
 - 12) Watts RL, Jankovic J, Waters C, et al : Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007 ; **68** : 272-276.
 - 13) Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al : Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease : a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007 ; **22** : 2398-2404.
 - 14) LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R, et al : Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system : PREFER Study. *Neurology* 2007 ; **68** : 1262-1267.
 - 15) Poewe WH, Rascol O, Wuinn N, et al : Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease : a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007 ; **6** : 513-520.
 - 16) Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al : Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011 ; **26** : 90-99.
 - 17) LeWitt PA, Boroojerdi B, Surmann E, et al : Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease : results of two open-label extension studies, CLEOPATRA-PD and PREFER. *J Neurol Transm* 2013 ; **120** : 1069-1081.
 - 18) Chaudhuri KR, Martinez-Maritin P, Antonini A, et al : Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease : post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 ; **19** : 660-665.
 - 19) Parkinson's disease-NICE (www.nice.org.uk clinical guidelines)

