

脊柱後彎と食道裂孔ヘルニアがレボドパ吸収に影響した パーキンソン病の 82 歳女性例

千原 典夫 山本 敏之 林 幼緯
塚本 忠 小川 雅文 村田 美穂*

要旨：パーキンソン病の 82 歳女性。66 歳から高度の脊柱後彎。82 歳から体幹屈曲が悪化し、易転倒が出現。Levodopa 100mg/carbidopa 10mg 合剤 2 錠を空腹時に内服後 4 時間までの評価では、レボドパ血中濃度は二峰性に推移し、濃度変化に遅れてパーキンソニズムが変動した。体幹屈曲は変化なかった。食道造影と上部消化管内視鏡で食道裂孔ヘルニアと食道の蛇行をみとめ、食道での薬剤通過障害がうたがわれた。同量の薬剤を、飲水量を増やして内服し、内服後、体幹を伸展させた。レボドパ血中濃度は一峰性になり、ピーク値は上昇し、体幹屈曲とパーキンソニズムが改善した。体幹の姿勢異常がレボドパの吸収に影響していたと考えられた。

(臨床神経, 49 : 493—496, 2009)

Key words : パーキンソン病, 体幹屈曲, 脊柱後彎, 食道裂孔ヘルニア, 薬物吸収

はじめに

パーキンソン病 (PD) における体幹屈曲は不安定な歩行の原因となり¹⁾, レボドパで改善せず治療に難渋することが多い²⁾。一般に PD 患者が空腹時にレボドパを内服すると、すみやかに吸収され、血中濃度は一峰性に变化する³⁾。レボドパ血中濃度と臨床症状の変化から個々の患者のレボドパ効果の閾値をある程度推測することが可能である³⁾。レボドパ血中濃度変化から上部消化管での通過障害によるレボドパの吸収障害をうたがった PD 患者において、内服時の飲水をうながし伸展位をとることで体幹屈曲とパーキンソニズムの改善をみとめた例を報告する。

症 例

症例：82 歳，女性。

主訴：転倒が増えた。

家族歴・生活歴：特記事項なし。

既往歴：66 歳頃から脊柱後彎。

現病歴：68 歳，書字で手がふるえた。75 歳，PD と診断され，levodopa 100mg/carbidopa 10mg 合剤 (LD-CD 合剤) を 1 日 300mg 分 3 食後服用し，振戦は改善した。77 歳，すくみ足が出現した。Droxidopa 200mg, pergolide 500 μ g を併用したが効果なかった。82 歳，体幹屈曲が出現した。歩行が不安定になり，月に 1 度程度の転倒をくりかえした。右上肢に静止

時振戦をみとめ，歩行時は両上肢に出現した。LD-CD 合剤を 300mg から 600mg 分 3 食後服用へ増量したが効果なかった。

現症：身長 140cm，体重 47kg。一般身体所見では，高度の脊柱後彎をみとめた。意識清明で，脳神経系では眼球運動をふくめ異常なかった。筋力低下はなく，腱反射は正常で，病的反射はみとめなかった。左上肢優位に両上肢に歯車様の，左下肢に鉛管様の筋強剛をみとめた。頸部，体幹に筋強剛はみとめなかった。右上肢に静止時振戦をみとめた。立位で上体は体幹軸から 90° 前屈した。歩行開始時にすくみ足をみとめ，奇異性歩行をみとめた。歩行中，体幹屈曲のため前方への視野が制限され，姿勢は不安定であった。突進現象はなかった。運動失調や感覚障害はなかった。Hoehn-Yahr 重症度 IV 度で，明らかなウェアリング・オフ現象やジスキネジーはみとめなかった。

検査所見：一般血液生化学検査，尿検査は異常なかった。単純 X 線で脊柱は粗鬆化し，第 10 胸椎の圧迫骨折をみとめた。同部位で脊柱は接線方向から 45° 前屈した。頭部 CT で脳実質内異常はみとめなかった。

経過：起床後空腹時に LD-CD 合剤 100mg を 2 錠内服させ，村田らの方法⁴⁾で，内服後 240 分までに 7 回，レボドパの血中濃度を測定し，同時にパーキンソニズムを評価した (L-dopa test)。臥位から立位までの時間 (起立動作時間) は内服後 60 分まで改善し，120 分後に悪化した。240 分後にふたたび改善した。振戦は Unified Parkinson Disease Rating Scale に準じて評価したが，改善はみとめなかった。体幹屈曲は変化なかった。血中濃度は，内服後 30 分 (5.1nmol/ml) と 180

*Corresponding author: 国立精神・神経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]
国立精神・神経センター病院神経内科
(受付日：2008 年 12 月 4 日)

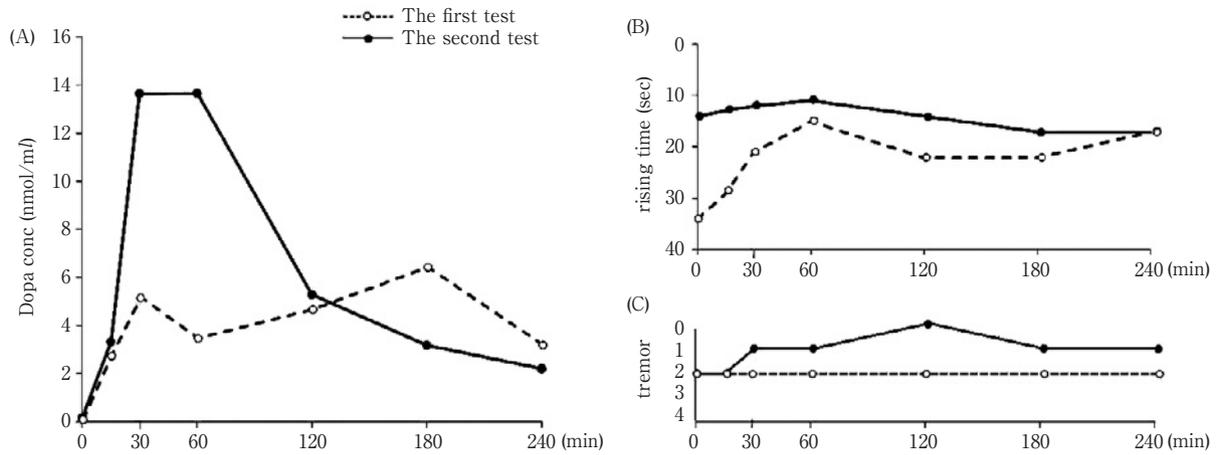


Fig. 1 Plasma levodopa concentration and the change of symptoms were assessed until 240 minutes after administering levodopa (200mg) plus carbidopa (20mg) after overnight fasting (L-dopa test). (A) shows the plasma levodopa concentration, (B) shows the rising time, which represents the time required to assume the upright position from the supine position, and (C) shows the severity of tremor. The relative values rate the aggravation in symptoms on a scale of 0 to 4. Dotted lines represent the results of the first L-dopa test and solid lines represent the results of the second test. In the second test, the patient was instructed to stretch her back after consuming the tablets with a lot of water. At the first test, plasma levodopa concentration shows a bimodal peak with respect to the improvement in the rising time. At the second test, plasma levodopa concentration shows a single peak, and the symptoms improved considerably more than that observed in the first test.

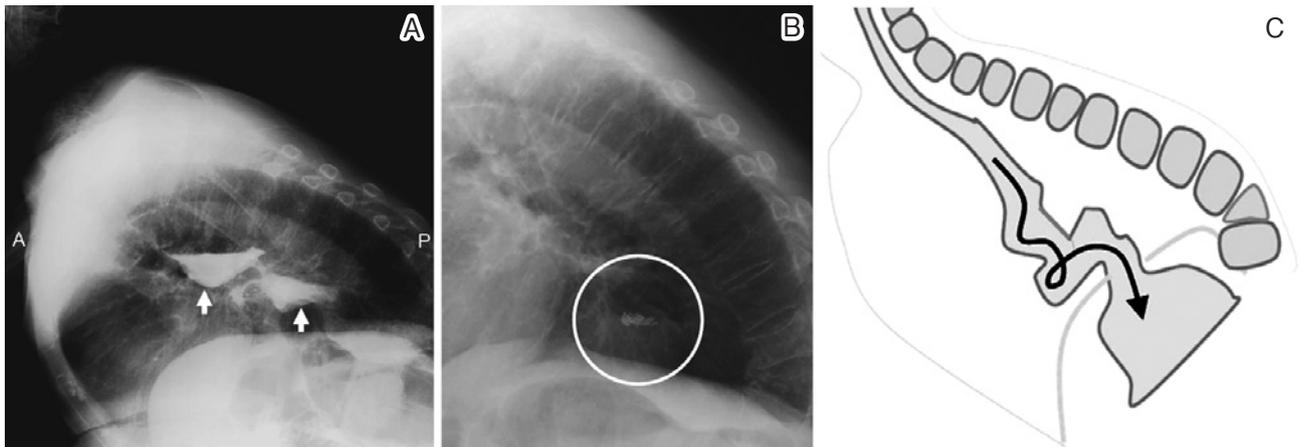


Fig. 2 The lateral X-ray films show the contrast media (A: arrow) or the contrast capsule (B: circle) that were located in the esophagus. C: the montage of the patient's esophagus; the arrow indicates the path of entry of the tablets into the stomach. The contrast media remains in the esophagus during the esophagography procedure (more than 5 min). The contrast capsule reaches the stomach after 15 min. These data support the fact that the LD-CD tablet remains in the esophagus after swallowing.

分 (6.3nmol/ml) にピークを示した (Fig. 1 点線). 薬物吸収量の目安となる area under the curve (AUC) は 19.6nmol/ml · hr であった.

L-dopa test で二峰性の血中濃度変化であったことから, 薬剤の消化管での停留をうたがい食道造影検査をおこなった. 造影剤は食道内に貯留し (Fig. 2A), 伸展姿勢になると貯留は解消した. X線不透過マーカー (SITZMARKS®) の内服では,

食道内の造影剤貯留部位にマーカーが停留した (Fig. 2B). 上部消化管内視鏡では, 食道の蛇行と食道裂孔ヘルニアをみとめた. 食道憩室やアカラシアはみとめなかった.

食道での薬剤の通過を改善させるために, 初回の L-dopa test の2倍量の水 (約 200ml) で LD-CD 合剤 100mg を2錠内服し, 内服後数分は, 体幹を伸展するように指導し, 2回目の L-dopa test をおこなった. 起立動作時間, 振戦が120分後を

ピークに改善し、体幹屈曲も改善した。レボドパ血中濃度は60分後に13.7nmol/mlまで上昇し、一峰性の変化となった(Fig.1実線)。AUCは31.9nmol/ml・hrと初回より増加した。

考 察

PD患者での食道裂孔ヘルニアの合併頻度は32.6%で、同年代の正常対照者の7.6%よりも高く、腹筋の緊張や消化管の蠕動運動低下が原因とされる⁵⁾⁶⁾。また、高度の脊柱後彎は背部から腹腔を圧迫し、食道裂孔ヘルニアの原因となる⁷⁾。本症例は食道裂孔ヘルニアのため、咽頭から胃までの距離が短縮したことで、食道の蛇行をきたし、さらに体幹屈曲のため食道が水平に近くなったと考えられた。

本例の初回のL-dopa testでは、レボドパ血中濃度は内服30分後のピークの後、60分後から180分後まで緩やかに上昇した。LD-CD合剤が食道に留まっている様子はとらえられていないが、食道内の造影剤貯留像とX線不透過マーカーの停留像から、内服したLD-CD合剤の一部は、食道内の蛇行した部位に留まり、徐々に小腸上部の吸収部位に到達したと推定した。

2回目のL-dopa testの血中濃度変化から、内服方法の変更によって薬剤の食道での通過が改善し、全量がすみやかに吸収され、初回より効果があったと考えられた。2回目にはじめて改善した体幹屈曲はレボドパ非依存性であるとされるが、レボドパの追加で改善した報告もある⁸⁾。レボドパ治療時には吸収量の不足のために体幹屈曲が改善しない可能性を考慮する必要がある。

胃排出時間の延長、胃酸度の低下などによりレボドパ吸収障害がoccurすることが報告されている⁹⁾。本報告は脊柱後彎と食道裂孔ヘルニアにともなう食道蛇行もレボドパ吸収障害をおこしうることを明らかにした。脊柱後彎の強いPD患者では、レボドパ効果が不十分なばあいに食道通過障害によるレボドパ吸収障害が出現している可能性があることをうたがうべきである。診断的治療として内服時の飲水量増加と伸展

姿勢が有用であると考えた。

文 献

- 1) Djaldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, et al: Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease— characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord* 1999; 14: 443—447
- 2) Azher SN, Jankovic J: Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 2005; 65: 355—359
- 3) 村田美穂: <パーキンソン病長期例における治療上の問題点と対応>L-Dopa血中濃度測定 of 臨床的意義. *内科* 1999; 83: 491—493
- 4) Murata M, Mizusawa H, Yamanouchi H, et al: Chronic levodopa therapy enhances dopa absorption: contribution to wearing off. *J Neural Transm* 1996; 103: 1177—1185
- 5) Eadie MJ, Tyrer JH: Radiological abnormalities of the upper part of the alimentary tract in parkinsonism. *Australas Ann Med* 1965; 14: 23—27
- 6) Castell JA, Johnston BT, Colcher A, et al: Manometric abnormalities of the oesophagus in patients with Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 361—364
- 7) Yamaguchi T, Yamada H, Kanzawa M, et al: The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hiatal hernia in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 331—336
- 8) Ho B, Prakash R, Morgan JC, et al: A case of levodopa-responsive camptocormia associated with advanced Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 526—530
- 9) Standaert DG, Young AB: Treatment of central nervous system degenerative disorders. In Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed, ed by Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. McGraw-Hill, New York, 2006, pp 527—545

Abstract**Severe kyphosis and esophagus hiatal hernia affected on the levodopa absorption of a patient with Parkinson's disease**

Norio Chihara, M.D., Toshiyuki Yamamoto, M.D., Youwei Lin, M.D.,
Tadashi Tsukamoto, M.D., Ph.D., Masafumi Ogawa, M.D., Ph.D. and Miho Murata, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

An 82 year-old woman with Parkinson's disease complained of a tendency to fall. She has had an extensive kyphosis since she was 66 years old. Over the last 6 months, she has repeatedly fallen. Even though she took anti-parkinsonian drugs, she had also developed camptocormia. Her plasma levodopa concentration was analyzed for 4 hrs after administrating an oral dose of levodopa (200 mg) plus carbidopa (20 mg) at the time of fasting. The change in the plasma levodopa concentration showed bimodal peaks. The physical symptoms depended on the plasma concentration and improved twice. Esophageal tortuosity and esophageal hiatal hernia were detected by esophagography and upper gastric endoscopy. Such physical symptoms were speculated to have been caused by the transit disturbance of the drug in the gastrointestinal duct. During a second analysis of the plasma levodopa concentration, the patient was instructed to keep extending her back after consuming the same dose of drugs but with a greater amount of water than in the first analysis. A single and a higher peak were observed for the plasma levodopa concentration, and the physical symptoms, including camptocormia and parkinsonism, were improved. Hunched posture could influence the absorption of antiparkinsonian drugs.

(Clin Neurol, 49: 493—496, 2009)

Key words: Parkinson's disease, camptocormia, kyphosis, esophageal hiatal hernia, drug absorption
