

パーキンソン病の治療と病態

望月 秀樹*

要旨：パーキンソン病は、頻度の高い変性疾患である。L-ドーパ療法自体は、短期間の使用では副作用も少なく、パーキンソン症状をもっとも改善させる薬剤であるが、長期使用により日内変動やジスキネジアを生じることがある。そのため早期パーキンソン病における治療法は、ドパミンアゴニストの使用が推奨される一方で、患者によってはドパミンアゴニストによる副作用も問題になっている。本総説では、パーキンソン病の初期治療、L-ドーパの毒性、嚥下障害、QOLについて述べる。現時点では、L-ドーパがやはり一番中心的な薬剤となるであろう。しかし、個々の患者でリスクとベネフィットをよく検案し、治療方針を決定することが望ましい。

(臨床神経 2010;50:623-627)

Key words：パーキンソン病, レボドパ, 初期治療, 嚥下障害, 生活の質

はじめに

パーキンソン病の治療に関しては多くの薬剤が使用できるようになってきたが、一方で副作用も知られるようになり、発症から終末期までどのように薬剤を使用するか、論文などによってもことなる結果があり、一概に述べるのは難しい。各症例によって、一番良いものを患者と話し合い判断することがもっとも期待される。本稿では、パーキンソン病治療のポイントとして初期治療法、L-ドーパ長期治療の問題点、パーキンソン病の合併症、QOLについて記載するが、日常の臨床の参考にしていただければ幸いである。

パーキンソン病の初期治療

パーキンソン病の初期治療に関しては、以前から wait and watch? と称して、パーキンソン病に罹患後早期に薬物療法を開始するという意見と、できるだけ開始時期を遅くすべしという2つの意見がある。最近でも、早期の患者に治療を開始した群としない群で、QOLに差があるという論文と差がないという論文が JNNP に掲載された¹⁾²⁾。早期で日常生活に支障がない患者では、治療をしないで様子を見るという考え方があるが、病院に来院された理由はなんらかの支障があるばあいと考えられるので、症状が軽度のばあいでも治療を検討することはある。ただし、その際には予後、治療効果、副作用など十分に説明することが重要であろう。

それでは初期に治療を開始するばあい、何から開始するか? 日本神経学会におけるパーキンソン病治療法のガイドライン (2002年)³⁾では、ドパミンアゴニストで治療を始め、ド

パミンアゴニストを十分量 (国内で許容されている最大維持量または耐えられる副作用の範囲で服用できる最大維持量) 服用しても満足のゆく改善がえられないばあい、L-ドーパを上乗せすることが適切と考えられる。ドパミンアゴニストで治療を開始する最大の理由は、運動症状の日内変動・ジスキネジアの発生を遅らせることである。しかしドパミンアゴニストで開始せず、L-ドーパで開始した方がよいばあいがある。それは知的機能の低下・認知症を合併しているばあいである。認知症を合併する患者のばあい、ドパミンアゴニストやその他の抗パーキンソン病薬で幻覚・妄想・錯乱状態をおこしやすいといわれ、抗パーキンソン病効果のすぐれたL-ドーパ中心の治療をおこなうのがよいとされる。このガイドラインは、日本神経学会にて2002年に作製されたもので、現在改正中である。すでに、いくつかの多施設、二重盲検試験やドパミンアゴニストの副作用なども報告され、ドパミンアゴニスト使用上の問題点が浮かび上がっており、次に記載する。

2002年のパーキンソン病ガイドラインによると、70歳前にはドパミンアゴニストから開始し、70歳以後高齢者にはL-Dopaから開始するという治療方針である。ただし、年齢に関しては明らかなエビデンスはない。これは第一にL-Dopa長期投与により、wearing-offやジスキネジアなど運動合併症が発現し、QOL/ADLを低下させるためである。早期PD患者の治療をドパミンアゴニストで開始し、L-Dopa治療開始群にくらべて運動合併症の発現を遅延しうるか否かを検討する4つの大規模臨床試験の結果が参考になる。非麦角のドパミンアゴニストでは、つぎの二試験が報告されている。ひとつめは、早期PD患者に対するペルゴリド、L-Dopa投与による有効性、および運動合併症の遅延効果の検討が、欧州および南アフリカの43施設で、無作為化二重盲検比較試験がおこなわれ

*Corresponding author: 北里大学医学部神経内科学 [〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1]

北里大学医学部神経内科学

(受付日: 2010年7月6日)

た⁴⁾。治療1年後の症状改善は、ベルゴリド群およびL-Dopa群で同等であり、運動症合併の発現までの期間は、ベルゴリド群で有意に延長することが示された。2つめの試験では、早期PD患者に対するカベルゴリン、L-Dopa投与による長期運動合併症の遅延効果の検討も報告されている。欧州および南米の31施設で実施された無作為化二重盲検比較試験で、早期PD患者を対象に、カベルゴリンとL-Dopaの比較をおこなったところ、運動症合併の発現抑制は、カベルゴリン群で有意に良好であることが証明された⁵⁾。

非麦角系のドパミンアゴニストでも、米国とカナダの22施設において、プラミベキソールおよびL-Dopa投与による運動合併症の発現頻度ならびに安全性について、無作為化二重盲検比較試験もおこなわれている。運動合併症の初回発症頻度の抑制は、プラミベキソール群で有意に良好であることが証明された⁶⁾。早期パーキンソン病患者における5年間のロピニロール長期投与試験(056 study)では、L-Dopa製剤の追加投与なく、ロピニロール単独投与が継続できた症例は、試験完了例のうち34%と高率であった。また、ジスキネジアの発現はL-Dopa製剤で開始した群より有意に低率であり、L-Dopa製剤単独で治療を開始するより、先にドパミン受容体作動薬で治療を開始し、その後、必要に応じてL-Dopa製剤を上乗せしたほうが良いことが示された⁷⁾。

しかし、これらの報告の後にドパミンアゴニスト、とくにプロモクリプチンで長期使用の結果や、ドパミンアゴニストの副作用がいくつか報告されている。ドパミンアゴニストでは、プロモクリプチンが最初に開発され、日本でも最初に使用されるようになった薬剤である。2008年イギリスの14年の多施設、長期試験による早期PD患者を対照に、プロモクリプチン単独群とL-Dopa投与群の比較が報告された。この検討では、二群間で運動合併症の頻度は最終的には変化が無く、ドパミンアゴニストを初期投与し、長期使用することの利点はないと述べているが、脱落者60%以上と多い点、プロモクリプチンは麦角系のドパミンアゴニストと有効性がことなる点などあり、この論文だけで初期治療としてドパミンアゴニストの使用は有用性がないとはいき切れない。またこれに先行する論文でも、当初はドパミンアゴニストでの運動合併症の頻度を抑制することが報告されており、判断は難しいと思われる。

さらにドパミンアゴニストの副作用についてもいくつか論文が発表された。とくに麦角ドパミンアゴニスト使用時に、肺線維症、心弁膜症を生じるという報告⁹⁾¹⁰⁾である。日本では¹¹⁾、海外に比較してドパミンアゴニストの使用量が少ないことから、発症頻度が若干少ない傾向にはあるが、使用時には副作用に十分注意しなければならない。具体的には、日本神経学会でドパミンアゴニスト使用上の注意を参考にされると良い。はじめてドパミンアゴニストを使うばあいには、麦角系ドパミンアゴニスト(カベルゴリン、ベルゴリド)以外の薬剤で治療を始め、治療効果が不十分、または忍容性に問題があるばあいのみ、risk-benefitをよく勘案し、カベルゴリン、ベルゴリドを使用する。ベルゴリド、カベルゴリンの治療開始後には、

心弁膜症・心不全・心肺後腹膜繊維症などの発現に注意し、最初は3~6カ月後に、その後は6~12カ月に1回、身体所見、心エコー、胸部X線検査などで異常のないことを確認。維持量はできるだけ低くする。心弁膜症などを示唆する徴候が現れたら、他の抗パーキンソン病薬へ転換し、必要に応じて循環器内科医に診察を依頼する。中止または他の薬物に転換するばあいは、注意して減量、中止する。カベルゴリン、ベルゴリドを服用しているばあいには、経過が順調であれば心弁膜症外・心肺後腹膜繊維症のリスクを患者に説明し、身体所見、心エコー、胸部X線検査などを検査する。異常がなくてもできるだけ低い維持量をめざす。

麦角ドパミンアゴニストで肺線維症、心弁膜症を生じる機序は、心臓の弁に5-HT_{2B}受容体が発現しているため、この受容体に強い親和性を有するドパミンアゴニストがその受容体を刺激することにもなって線維芽細胞が増殖することであると考えられている。麦角系のドパミンアゴニストは非麦角系に比較して100倍以上の親和性を有することが知られており、弁膜障害の頻度が高い理由を裏付けている。一方で非麦角系のドパミンアゴニストにおいても、前兆のない突発的睡眠および傾眠などがみられることがあり、また突発的睡眠などにより自動車事故をおこした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠および傾眠などについてよく説明し、本剤服中には自動車の運転、機械の操作、高所作業など危険をとまなう作業に従事させないよう注意することが重要である。2008年に、早期パーキンソン病の論文をmeta-analysisの結果が報告されている¹²⁾。29研究の検討で対照総数は5,247例である。その結果ドパミンアゴニストはL-Dopaに比較して運動合併所の発現が低く、ドパミンアゴニストは副作用としての眠気、弁膜症がL-Dopaより多いことが再度確認された。われわれが治療方針を考える上では、今まで通りガイドラインに沿って考えるのが良いであろう。

L-ドーパ毒性について

L-ドーパ長期治療の問題点として、症状の日内変動、不随意運動ジスキネジア、精神症状などが挙げられる。とくにドパミンアゴニストの登場により、症状改善は差がないものの、ジスキネジアの出現年数が明らかに短い。1994年Melamedら¹³⁾が神経細胞培養にL-ドーパを投与すると、濃度依存性にアポトーシス様の細胞死を生じることを報告するなど、L-ドーパに神経毒性があり長期投与がよくないという考えが主流を占めていた。しかし、培養条件によってはL-ドーパが神経保護的に作用する¹⁴⁾ことも知られている。ELL-DOPA Studyという早期パーキンソン病患者をもちいた臨床研究では、L-ドーパ投与群と非投与群の進行を比較したところ、投与群で40週間後にすべて薬剤を中止したら、症状の悪化はあるものの非投与群に比較して有意に軽症であった(Fig. 1)。この研究において臨床症状の推移と画像所見の違いや薬剤中止期間が短いなど問題点も指摘されているが、少なくとも早期にはL-ドーパ投与により症状が非投与に比し進行することはないこ

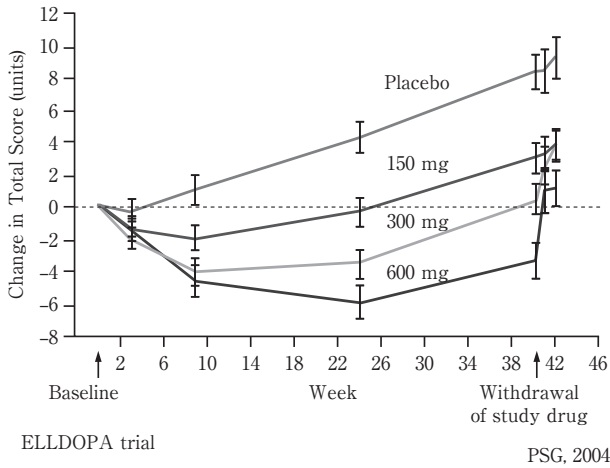


Fig. 1 Levodopa and the progression of PD (文献15より引用).

Levodopa, in a dose-response pattern, significantly ($P < 0.001$) reduced the worsening of symptoms of Parkinson's disease as reflected in the change between the total score on the UPDRS at baseline and that at week 42, as compared with the change in the placebo group.

とを示した¹⁵⁾.

パーキンソン病の合併症

パーキンソン病で高率にみられる死因は肺炎である。パーキンソン病の死因の約60%は誤嚥性肺炎であると久野ら¹⁶⁾は報告している。突然の発症をくりかえす難治性肺炎が多く、通常の誤嚥性肺炎同様に右下葉に好発する。起炎菌に嫌気性菌がふくまれるため、CEP系が無効であることが多い。

パーキンソン病の嚥下障害

パーキンソン病は症状が進行すると種々の原因で嚥下障害を呈することが知られており、それぞれの嚥下の時期すべてに障害が起こりうる。具体的には、咀嚼期には不十分な咀嚼運動、食物の受け入れ遅延をみとめ、口腔期には嚥下開始の困難、舌の振戦や加速運動による嚥下障害を生じる。咽頭期には梨状窩貯留、喉頭蓋の反転欠如、時に声門閉鎖障害を生じることが知られており、食道期には食道蠕動運動異常や咽頭食道括約筋協調不全がみとめられたという報告もある。嚥下障害に関するパーキンソン病の病理学的変化としては、迷走神経背側核の障害に加え、食道壁内神経叢にもレビー小体(疑核は正常)が確認されている。その他東北大学の研究室が、高齢者やパーキンソン病において、喀痰中のSubstance Pの合成低下(Fig. 2)が迷走神経、舌咽神経知覚枝の頸部神経節の障害により生じ嚥下反射と咳反射の低下を生じている可能性について報告している¹⁶⁾¹⁷⁾。彼らは、同時にカプサイシンを投与することで嚥下障害が改善し、それには喀痰中のSubstance Pがkeyであることを示している¹⁸⁾。その他にACE阻害薬、ア

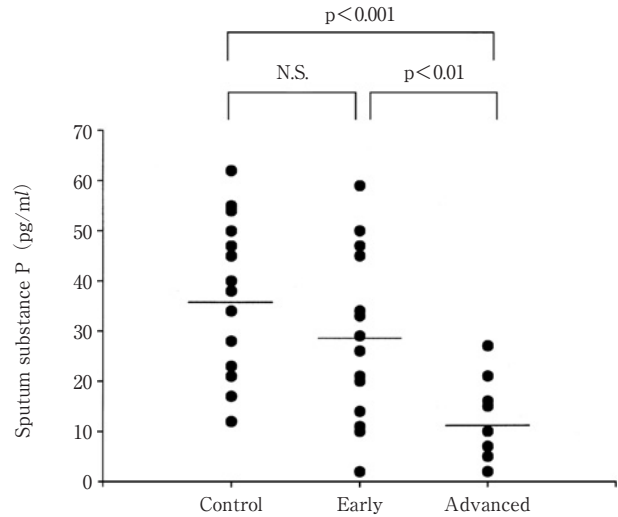


Fig. 2 Comparison of sputum SP concentration among control subjects and patients with mild PD and severe PD(文献17より引用).

Sputum SP concentrations were significantly lower in patients with advanced PD compared to those in control subjects and patients with early PD.

マンタジン、半夏厚朴湯、カプサイシントローチ、黒胡椒、鍼治療などが咳反射や嚥下反射を増強するものとして注目されているが、今後はエビデンスのある検討が期待される分野である。

口腔内の唾液の増加による流入や原疾患や薬剤による便秘のために腹圧が上がることから、食物逆流による誤嚥性肺炎を生じる可能性もある。パーキンソン病の誤嚥性肺炎の予防法として、口腔内を清潔にして便秘を治療することも重要である。

パーキンソン病のQOL

パーキンソン病のQOLに影響を与える因子として、UK, USA, Italy, Spain, Canada, Japanの6国でPDQ-39, Yahr Stage, Becks Depression Inventory, MMSE, WHO DAS-S (Short Disability Assessment Schedule)による関連を検討したところ、うつ症状、診断時の説明の満足度が挙げられた¹⁹⁾。初診時病名の告知の仕方がQOLに影響を与えるわけだ。できるだけわかりやすく、安心できるように、時間をかけて難病についての説明も患者に不安を与えないようにおこなうことが肝要である。他の病院で、パーキンソン病は難病だから10年で寝たきりになりますといわれて、真っ青な顔で私の外来に来られる方が何人かいた。予後、治療効果、副作用などをふくめてパーキンソン病の説明をしたところ元気になってお帰りになられた。忙しい外来で大変であるが、初診時にはできるだけ長い時間をかけて、病気の経過、薬剤の治療効果などを説明する必要があるだろう。

ま と め

本稿が掲載される頃には、2010年のパーキンソン病治療ガイドラインが発表されていると思うが、そちらも是非、治療選択の上で参考にされて欲しい。一方で、今後パーキンソン病の新規薬剤が使用できるようになりパーキンソン病治療の選択肢もさらに一層増えると思われるが、それら新薬の副作用なども知られるようになるだろう。ガイドラインをベースとしながら新規薬剤の情報を参考にして、患者の意見をできるだけ取り入れた治療方針というのが望ましいのだろう。

文 献

- 1) Grosset D, Taurah L, Burn DJ, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:465-469.
- 2) Asimakopoulos P, Caslake R, Harris, et al. Changes in quality of life in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:716-718.
- 3) 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. 東京: 医学書院; 2003.
- 4) Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 2006;21:343-353.
- 5) Bracco F, Bataglia 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;18:733-746.
- 6) Group PS. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000;284:1931-1938.
- 7) 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;342:1484-1491.
- 8) Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *Neurology* 2008;12; 71:474-480.
- 9) 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;363:1179-1183.
- 10) Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353:1976-1977.
- 11) Sato K, Hatano T, Yamashiro K, et al. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord* 2006;21:1384-1395.
- 12) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2):CD006564. Review.
- 13) Ziv I, Melamed E, Nardi N, et al. Dopamine induces apoptosis-like cell death in Cultured chick sympathetic neuron—a possible novel pathogenetic mechanism in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1994;170:136-140.
- 14) Mytilineou C, Han SK, Cohen G. Toxic and protective effects of L-dopa on mesencephalic cell cultures. *J Neurochem* 1993;61:1470-1478.
- 15) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease.: Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
- 16) Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, et al. Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet* 1995;345:1447.
- 17) Ebihara S, Saito H, Kanda A, et al. Impaired efficacy of cough in patients with Parkinson disease. *Chest* 2003;124: 1009-1015.
- 18) Ebihara S, Sekizawa K, Nakazawa H, et al. Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 1993;341:432.
- 19) Den Oudsten BL, Van Heck GL, De Vries J. Quality of life and related concepts in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007;22:1528-1537.

Abstract**Treatment and pathogenesis of Parkinson's disease**

Hideki Mochizuki, M.D.

Department of Neurology, Kitasato University

Parkinson's disease (PD) is one of the most common chronic neurodegenerative diseases. Levodopa provides the best symptomatic benefit with the fewest short-term adverse effects, but its use is associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias. The introduction of dopamine agonists early in the treatment of PD leads to a delay of these motor complications, but all available dopamine agonists may cause profound adverse effects in some patients. The objective of this manuscript is to review the initial treatment, the neurotoxicity of levodopa, the swallowing disturbance and QOL of PD. Levodopa still is the gold standard for PD. However, the treatment decisions should be based on considerations of risks versus benefits for individual patients.

(Clin Neurol 2010;50:623-627)

Key words: Parkinson's disease, L-dopa, initial therapy, swallowing disturbance, QOL
