

パーキンソン病

川崎医科大学附属病院 神経内科 教授
砂田 芳秀

はじめに

パーキンソン病は最も頻度の高い神経変性疾患の一つで、我が国における有病率は人口10万対約100人とされている。その臨床症状はパーキンソニズムと呼ばれる 静止時振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害を4大徴候とするが、便秘など自律神経症状や抑うつなどの精神症状も高頻度にみられる。通常患者は、手の震え、動作緩慢、小刻み歩行などを訴えて神経内科外来を受診することが多い。発症の原因は完全には解明されておらず、今のところ本症を完治させる根本的治療法はない。しかし、パーキンソニズムの発現に至る脳内での生化学的病態は解明されており、薬物療法により症状を緩和することができる。すなわちパーキンソン病はincurableであるが、treatableな数少ない神経変性疾患であり、神経内科医にとっては正確な診断と適切な薬物治療を行うことが重要な疾患である。

パーキンソン病の診断はどのようになされるのか

パーキンソン病は血液検査やMRIなどの画像検査で診断することはできない。その診断は 発症の様式(いつから症状が始まったか正確な日時を特定できないように緩徐に発病する)

特徴的な臨床症状(静止時振戦 resting tremor や歯車様筋固縮 cogwheel rigidity)、症候性パーキンソニズムを生じるような基礎疾患(多発性脳梗塞、慢性硬膜下血腫など)や薬剤服用歴、職業歴などの除外診断に基づいて総合的に行われる。殊に薬剤性パーキンソニズムはパーキンソン病と症候学的な区別が困難なことがある。したがって病棟薬剤師によるこれら薬剤の服薬歴の確

認は重要である。パーキンソニズムを生じる薬剤としては6ページの表に示されたものが代表的であり、いずれもドパミン受容体遮断作用を有する。

パーキンソン病患者の脳では何が起こっているのか?

大部分のパーキンソン病は明瞭な家族歴を欠き、40歳以降の中高年に孤発性に発症する。発病には環境因子と遺伝因子さらには老化因子が複雑に関与していると推定されている。パーキンソン病で主として侵されるのは中脳黒質にあるドパミン作動ニューロンである。この神経細胞は、長い軸索をのびして、大脳線条体の神経細胞とシナプスを形成している。すなわち、線条体にはドパミンニューロンの神経終末があり、そこからドパミンが放出される。放出されたドパミンは線条体ニューロンのドパミン受容体に結合し、情報(指令)が伝達される。パーキンソン病では黒質のドパミンニューロンが変性し脱落・消失するため、線条体の神経終末に蓄えられているドパミンが枯渇し神経伝達が障害される。その結果としてパーキンソニズムと呼ばれる症状が発現する。こうした病態に基づく治療戦略として、ドパミンの補充(レボドパ製剤)あるいは 分解抑制(MAO-B阻害薬)、アゴニストによるドパミン受容体の刺激(ドパミン受容体アゴニスト)、神経終末からのドパミン放出の促進(アマタジン)、線条体でのドパミン減少によるアセチルコリン系の相対的優位性を是正するためコリン系の抑制(抗コリン薬)が行われる。

知っておきたいパーキンソン治療薬の知識

(1)レボドパ製剤

脳内で枯渇したドパミンを補充する目的で使用される。ドパミンは血液脳

関門を通過できないので、その前駆物質であるレボドパを治療に使う。内服から薬効発現までには、胃の通過時間(かなり個人差がある)、胃液のpH(酸性条件で溶解しやすい)、腸管吸収部位での中性アミノ酸との競合など複数の因子が関係する。次に、腸管から血中に吸収されたレボドパは末梢組織に豊富に存在するドーパ脱炭酸酵素により速やかに分解されるため、ドーパ脱炭酸酵素阻害剤であるカルベドパやベンゼラジドを配合した合剤を使用することが多い。血液脳関門を通過したレボドパはニューロンに取り込まれてドパミンに代謝され、神経伝達物質として利用される。レボドパ製剤は現在なおパーキンソン病治療のgolden standardであるが、長期服用により様々な問題症状を起す。薬効の減弱と症状の日内変動(wearing off現象やon/off現象)

ジスキネジアと呼ばれる不随意運動、幻覚・妄想などの精神症状である。こうした問題症状は一旦発現すると、コントロールが難しく結果的に患者のADLの低下につながるが多い。したがってパーキンソン病に対する薬物療法の大要は、問題症状の発現を抑えるように、いかに上手にレボドパを使うかという点に集約される。

(2)ドパミン受容体アゴニスト

最近、レボドパ製剤と並ぶパーキンソン病治療薬として頻用されている。その特徴はドパミン受容体を選択性がある点(多くはD2受容体特異的)、レボドパに比べて血中半減期が長い点、長期服薬によってもジスキネジアを生じにくい点である。のメリットとして薬効の日内変動が少なく、レボドパによるwearing off現象に対して薬効の底上げ効果が期待できる。また、最近はこの

パーキンソン病

メリットを期待して初期からアゴニスト単独療法が行われることもある。ドパミン受容体アゴニストの副作用として、内服開始初期に悪心・嘔吐などの消化器症状が発現しやすい。したがって少量から投薬を開始し漸増する。それでも副作用が出る場合にはドンペリドンやモサプリドなどの消化管運動機能改善薬を併用する。

(3)抗コリン薬

古くから振戦に対する有効性が知られており、副作用も少なく比較的使用しやすい薬剤である。しかし、高齢者では記憶障害など痴呆症状を出現することがあり、65歳以上の患者に対しては使用を控えるべきであろう。

(4)アマンタジン

副作用が少なく比較的軽症のパーキンソン病に対して使用される。また、ジスキネジアを抑制する作用が報告されており、その効果を期待して使用することがある。副作用としてミオクローヌスが見られることがある。

(5)MAO-B阻害薬 セレギリン

脳内のドパミン代謝の抑制とドパミン再取り込み阻害作用を有し、レボドパ作用の増強を期待して使用される。on時間の延長やレボドパ節減効果が報告されている。アンフェタミ

ンとメタンフェタミン代謝物を生じ覚醒作用を持つため、夕食後の服用を避ける必要がある。

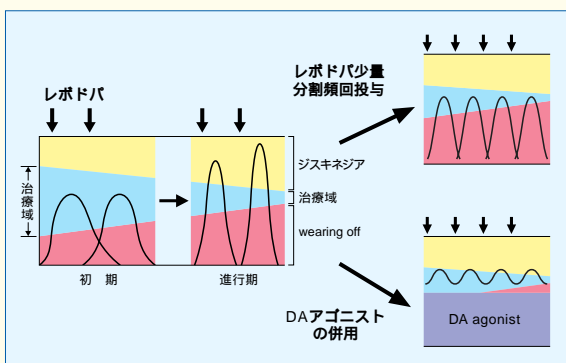
未治療患者をどのように治療するか？

パーキンソン病の重症度をあらわすスケールとして通常Hoehn & Yahr分類(表)が使われる。Yahr I度で片手の振戦だけの患者に薬物療法を開始するかどうかは、患者自身の要求度や年齢、社会的立場などを総合して判断する。また、パーキンソン病の特徴として同じ薬剤を使用しても患者により薬効に大きな違いを生じることがしばしば経験される。EBMの時代にあってもパーキンソン病がオーダーメイド治療を要する代表的疾患といわれる所以である。とはいえ、最近提唱されているいくつかの治療ガイドラインにおいて、50～60歳代の比較的若い患者ではドパミンアゴニストで治療を開始するように推奨されている。これはレボドパ長期服用による問題症状の出現を極力回避しようとする考えに基づいている。一方、75歳以上の高齢者ではレボドパ治療が第一選択となる。

問題症状にどう対処するか？

(1)日内変動(wearing off現象)

こうした患者では図に示すようにレボドパ内服後の血中濃度曲線の上昇・下降が急峻になっており、治療域(therapeutic window)が狭くなっている。レボドパの総投与量は変えずに少量分割投与に切り替えたり、底上げ効果を期待してドパミンアゴニストを併用してみる。



Hoehn & Yahr 重症度分類

- Stage : 症状は一側性で機能的障害はないが、あっても軽度。
- Stage : 両側性の障害はあるが姿勢保持の障害はない。日常生活、職業は多少の障害はあるが行いうる。
- Stage : 立ち直り反射に障害がみられ、活動は制限されるが、自力での生活が可能。
- Stage : 重篤な機能障害を有し、自力のみの生活は困難となるが、支えられずに歩くことはどうにか可能。
- Stage : 立つことは不可能となり、介護なしにはベッド、車椅子の生活を余儀なくされる。

(2)ジスキネジア

本来、静止時振戦を除いては無動症状を特徴とするパーキンソン病患者が、じっと静止していることができず常に体幹や四肢をくねらせるような不随意運動を呈するのがジスキネジアと呼ばれる問題症状である。一般にはドパミンアゴニストの併用によって対処する。また前述のようにアマンタジンの併用が有効なことがある。

(3)幻覚・妄想

まずドパミン作動薬の減量をはかる。一般には、抗コリン薬、アマンタジン、セレギリン、アゴニスト、レボドパの順番で減量・中止していく。しかし、恐怖感や興奮を伴うような幻覚症状に対しては、ハロペリドールやオランザピンなどの抗精神病薬の併用が必要な場合もある。

パーキンソン病の自律神経症状に対して

自律神経症状のなかでも便秘は必発といわれるほど頻度の高い合併症である。酸化マグネシウム、プルゼニドなどの緩下剤でコントロールする。起立性低血圧に対しては弾性包帯の着用や、薬物療法としてメリジンやドプスが有効である。

おわりに

パーキンソン病患者には神経質な人が多く、生涯にわたって薬物療法を継続しなくてはならないことから、副作用に対し、過敏に反応する傾向がある。患者の不安を取り除くためにも、あらかじめ出現が予想される副作用については十分な説明を行い、服薬開始後は注意深く副作用モニターを行う必要がある。その意味でも病棟薬剤師が果たす役割は大きいと言える。

[参考文献]

- 1) Olanow CW, et al. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology 56(Suppl 5): 2001
- 2) 柳沢信夫編. パーキンソン病 診断と治療. 金原出版 2000
- 3) 山本光利. 患者と家族のためのパーキンソン病 Q&A. 改訂3版. ライフ・サイエンス 2002
- 4) 水野美邦編. EBMのコンセプトを取り入れたパーキンソン病ハンドブック. 中外医学社 2001