

## 中期パーキンソン病の合併症への対策

### 1. 運動症状の合併症

やや極端な表現ではあるが、PD発症後数年間のhoneymoon period（蜜月期）と呼ばれる時期は、アゴニストからの投与であれ、L-ドパからの投与であれ、ほぼ満足する治療効果が得られる期間であると考えてよいだろう。この時期に治療反応性が非常に悪い場合は、薬剤投与量が極端に少ないか、MSAやPSP、CBS等のほかのパーキンソン症候群をPDと判断している可能性も考慮すべきである。

PDの診断が確実で、それまでの治療でADLなどにほとんど問題がなくても、honeymoon periodが過ぎてくるとしだいに症状が進行し、運動系・非運動系のいずれも含め様々な合併症が出現してくるようになる。

3章で述べたように、アゴニストやMAO-B阻害薬で治療を開始した場合、特に若年者では、振戦の目立つPD（振戦型）でこれら薬剤のみで長期間治療を継続できることも時にはあるが、薬効の減弱を認めて増量したとしても、そのうちにL-ドパ製剤の投与が必要となってくるのである。

まず表1に運動系合併症で認められる症状を列挙した。それぞれの状態について考えられることと、それに対する対応について、以下に解説する。

表1▶ 中期パーキンソン病の運動系合併症

|                      |                                               |
|----------------------|-----------------------------------------------|
| 1. 薬効の不安定性           |                                               |
| ① ウェアリングオフ           | 内服後の薬効持続時間が短縮する（予測可能）                         |
| ② オン/オフ              | 内服タイミングにかかわらずスイッチを切ったり入れたりするように症状が急激に変動（予測困難） |
| no on                | 薬剤を服用しても効果が発現しない                              |
| delayed on           | 薬剤内服後の効果発現に相当時間がかかるようになる                      |
| 2. 異常運動/姿勢の出現        |                                               |
| ① ジスキネジア（dyskinesia） | 過剰な運動                                         |
| peak-dose ジスキネジア     | 血中濃度が最も上昇した時にジスキネジアが出現                        |
| diphasic ジスキネジア      | 血中濃度が上昇した時と低下した時に出現                           |
| ② ジストニア（dystonia）    | 異常肢位もしくは筋緊張異常とされる                             |
| off period ジストニア     | オフ時にジストニアが出現                                  |
| on period ジストニア      | オン時にジストニアが出現                                  |
| 姿勢異常                 | 腰曲がり・斜め徴候などもジストニアの一種と考えられる                    |
| 3. 歩行障害              |                                               |
| ① すくみ足               | 歩き始めや、狭いところ等で足がすくんで出てこない                      |
| ② 加速歩行               | いったん歩き出すと小走りになり倒れそうになる                        |

## 1) 薬効の不安定性

PD 治療については、その**運動症状に対して 100%の治療効果を求めてしま**うと副作用が多くなることを忘れてはならない。治療を行うことで元通りの ADL に戻りたいという患者の願いは当然ではあるが、薬剤治療のみで完璧な治療を目指そうとすると、運動系・非運動系合併症が出現・悪化してしまうこともしばしばみられるため、8～9割程度の効果をめざし、不足

する部分はリハビリなどの運動療法をうまく利用することによりADL・QOLの維持をめざすようにすることを考慮すべきである。

特にPD患者には生真面目な人が多く、完璧をめざす人が少なくないと感じている。治療開始時には治療目標などを患者・家族へきちんと伝えておくべきだろう。それまでの治療薬に新たな薬剤を追加投与した場合などでは、ジスキネジア等の異常運動が出現することもあり、そのようなときには投与薬を減量する、投与タイミングを調整するなどの微調整を必要とすることもしばしばある。

### ① ウェアリングオフへの対応

ウェアリングオフは、基本的に薬剤の投与量が不足し、内服後一定時間が経過するとドパミンが減少して薬効が低下した状態と考えられる。

PDの治療薬の基本はL-ドパであり、L-ドパは脳内でドパ脱炭酸酵素(dopa decarboxylase)によりドパミンに代謝されneurotransmitterとしての役割を果たすのである。

L-ドパ単剤を経口的に投与すると、中枢へ到達する前に消化管や血管内に存在するドパ脱炭酸酵素により代謝されてしまい、脳内に有効に移行することができなくなる。そのため、通常はドパ脱炭酸酵素阻害薬であるカルビドパやベンセラジドを配合した合剤としてのL-ドパ製剤を使用することになる。もしも、L-ドパ単剤でPDの治療を開始したとすると、末梢で消費されるL-ドパが多いため多量の投与を必要とし、かつ血中濃度の変動も非常に大きくなるため、ウェアリングオフやジスキネジア等の運動系合併症が通常の場合よりもさらに発症しやすくなると考えられる。ちなみに、L-ドパ単剤や少量のL-ドパ製剤で治療を行うことが知られている疾患として、瀬川病<sup>1)</sup>が知られており、参考までに簡潔に示しておく(表2)。

**表2▶ 瀬川病：dopamine-responsive dystonia (DRD), hereditary progressive dystonia with diurnal variation (HPD)**

|             |                                                                                                                       |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 原因および遺伝子 | ビオプテリン合成障害による先天性代謝異常。<br>第14染色体(14q22.1–22.2)に存在するGCH1 (GTP cyclohydrolase1) 変異で発症。                                   |
| 2. 疫学       | 10歳以下に発症(成人例もあり)。常染色体性優性遺伝だが女兒に多い(男:女=1:4)。                                                                           |
| 3. 症状       | 姿勢ジストニア型と動作ジストニア型がある。著明な日内変動(夕方になると症状悪化)。<br>成人発症:斜頸, 書癡, パーキンソン様症状で発症する例もある。                                         |
| 4. 検査所見     | 髄液のホモバニリン酸(HVA) 低値, 5ヒドロキシ酢酸(5HIAA) 正常。<br>髄液ネオプテリン(N)/ビオプテリン(B)両方が低下(N/B比は正常)。<br>GCH1 遺伝子変異が一つのアリルに同定(10%は変異を認めない)。 |
| 5. 治療       | L-ドパが著効。副作用なく効果は永続(PDのような運動合併症を認めない)。                                                                                 |

(文献1より抜粋)

PDの初期治療としてL-ドパ製剤(L-ドパ/カルビドパ, もしくはL-ドパ/ベンセラジド)で開始した場合, 通常は300mg/日(100mg錠の1日3回投与)で投薬を続けていることが多いと思われるが, 症状が進行するにつれ, 薬効が減弱し, 次の内服時間まで効果を持続することができなくなる。このような場合, その後出現してきたウェアリングオフに対しては, 以下のような方法が考えられる。

- 内服時間の調整**: 日本人の平均的食行動では, 食後3回の内服の場合, 昼食と夕食の間がかなり空いてしまうことになる。PD患者は生真面目な人も多く, 服薬タイミングにかなりこだわりを持ってしまって必ず食後に飲まないといけないと思ってしまい, 結果的に服薬間隔がばらついてしまうことも多いのではないと思われる。そのため, **1日3回内服で血中濃度をなるべく安定させようとするれば, 食後にこだわらず, 「朝6時, 正午, 午後6**

時』というように内服時間をあらかじめ一定間隔で決めておくという方法もある。L-ドパ製剤はアミノ酸の存在で吸収阻害を受けてしまうため、特に蛋白質の摂取後はL-ドパ製剤の吸収が悪くなってしまうおそれがあり、食前内服のほうが吸収を効率的にすることができるとされている。食後服用で効果が減弱してきた時など、患者が増量を希望しない時は、まず**服薬タイミングを食前に変更する**のも一法であろう。

・**L-ドパ製剤の増量**：抗パ剤の投与量が絶対的に不足している場合、総投与量を増やすことが必要となる。L-ドパ/カルビドパ合剤には50mg製剤もあるが、投与している1錠中のL-ドパ含有量が少なく、結果的に十分な効果が得られていない時は、1回投与量を増量するよう考慮する。50mg錠で効果持続時間が短くなれば、100mg錠に増量することは当然考慮するが、L-ドパ/ベンセラジド合剤にあるような250mg錠を用いることは筆者は行っていない。これは、**1回投与量が多くなりすぎると内服後の血中濃度の上下変動が激しくなり、ジスキネジア等他の運動症状の出現・悪化につながるおそれが大きくなるためである**。ただし、患者によっては1回のL-ドパ製剤服用量が100mgでは効果が不足するため、1回150mgに増量したり後述のエンタカポンを併用したりすることはある。

効果は出るが持続時間が短く（ウェアリングオフ）なった場合は、1回量は変えずに内服回数を4～5回/日（それ以上のこともある）と増やして総投与量を少し増やすようにし、オンが持続するよう内服の間隔を短くするようにしてみる。ちなみに、1日当たりのL-ドパ製剤投与量が600mgを超えるとジスキネジア等が起こりやすくなると一般的に言われており、**600mg/日に増量してもコントロールが不十分のときは、他の薬剤の追加投与などを考慮すべきであろう**。

・**アゴニストやCOMT阻害薬、MAO-B阻害薬**：新ガイドラインでは、運動系合併症に対してこれら3つの薬剤はいずれも弱い推奨となっている

が、エビデンスの質としてはアゴニストが「高」、COMT 阻害薬が「中」、MAO-B 阻害薬が「低」とされている。比較的若年のPDの場合、前述の通りL-ドパ製剤を増量することで運動系合併症のリスクが高まる時は、アゴニスト・COMT 阻害薬・MAO-B 阻害薬の追加投与を考慮する。

比較的高齢者では、アゴニストやCOMT 阻害薬、MAO-B 阻害薬の追加投与により、幻覚妄想などの精神症状（非運動症状）が出現する可能性が若年者より高いため、これらの薬剤を追加する時は副作用に十分注意しなければならない。薬剤の追加により精神症状などが少し認められるようになったと思われる、無理な増量は避けるべきだが、ADL・QOL低下が問題となるようならば、L-ドパ増量や後述のゾニサミドの追加なども考慮する。

アゴニスト・L-ドパのいずれも、ドパミン受容体に対して繰り返しパルス状の刺激が加わることが様々な運動系合併症の一因になると考えられており、**ドパミン受容体に常に一定の刺激が加わる continuous dopaminergic stimulation (CDS) の実現が、望ましくかつ理想的な状態であると考えられている。**このCDSに少しでも近づけることを目的として、1日1回投与で効果が長時間持続するアゴニスト徐放剤を用いることが理に適っていると思われるが、徐放剤であっても血中濃度・薬効はある程度変動してしまうため、運動系合併症を完全に回避できるわけではない。またアゴニスト自身による副作用としての幻覚妄想なども出現するおそれがあることから、過信は禁物ではある。

ただし個人的な印象としては、症例により違いはあるものの、**ロチゴチン貼付剤は他の経口アゴニストと比較して多少幻覚妄想などが少ない印象は受けている。**また、貼付剤だと、副作用が問題になったら剥がすことにより血中濃度の速やかな下降が期待できるため、内服薬よりも対応しやすいと思われる。

3章でも述べたように、アゴニストやMAO-B阻害薬は初期PDに対し  
て保険上は単独で用いることが可能であるが、COMT 阻害薬は単独では  
使えず、L-ドパ製剤との併用が必須である。ウェアリングオフが出現し  
たからといって、たとえば1日4回L-ドパ製剤を使用している人に対し  
て、いきなり1日4回、L-ドパ内服時に毎回COMT 阻害薬を内服させる  
ことはあまり勧められないだろう。筆者がCOMT 阻害薬を開始する時に  
は、ウェアリングオフが出現してくる直前のL-ドパ内服時にまず100mgを  
投与して効果を確認し、その後は必要に応じて徐々に増量するようにしてい  
る。COMT 阻害薬として現在国内で用いることができるのはエンタカポ  
ン(コムタン<sup>®</sup>) だけである。もう1種類あったトルカポンは肝障害のため  
に早々に国内からの撤退となってしまったが、PD 以外への治療薬の可能  
性として、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者のトランス  
サイレチン (TTR) 型脳アミロイドアンギオパチーに対する治験<sup>2)</sup> が信州  
大学の主導で行われている。

COMT 阻害薬の服用はL-ドパ製剤との同時内服が原則であるため、  
L-ドパ合剤 (L-ドパ/カルビドパ) とエンタカポンを合剤として錠数を減  
らすようにしたのがスタレボ<sup>®</sup> 配合錠である。L50とL100の2種類があ  
り、L-ドパ/カルビドパ/エンタカポンの配合比率はL50で50mg/5mg/  
100mg、L100で100mg/10mg/100mgと、どちらもエンタカポン含  
有量は100mgである。ドパ脱炭酸酵素阻害薬の中で、スタレボ<sup>®</sup> 配合錠  
はカルビドパを用いているが、イーシー・ドパール<sup>®</sup> 配合錠やマドパー<sup>®</sup>  
配合錠はL-ドパ/ベンセラジドが10:4の割合で配合されている。ドパ脱  
炭酸酵素阻害薬の配合比率はカルビドパ含有薬よりもベンセラジド含有  
薬が高いため、一般的にはL-ドパ/ベンセラジドのほうが薬効はやや高い  
と感ずることが時にある。ベンセラジド含有薬にエンタカポンを併用して  
いた患者をスタレボ<sup>®</sup> 配合錠に変更した場合、効果が減弱したと訴える患

者がある程度認められる。また、L-ドパ/カルビドパにエンタカポンを併用していたのをスタレボに変更した時、薬剤の含有量ではまったく同一なのだが、不思議なことにやはり効果が今までよりも減弱したとを感じる人がいるため、**変更前にはよく説明しておくことも必要だろう**（実際に効果が異なるのか、プラセボ的な効果なのかは不明であるが……）。

そのほか、新規COMT阻害薬のオピカポン (opicapone) は海外では既に日常臨床に使用されているが、国内では現在治験中であり、2019年2月27日には小野薬品により国内製造販売承認申請を行ったとのニュースが届いている。これは長時間の効果があり1日1回投与ですむとされており、エンタカポン200mgよりもオピカポン50mgのほうが強力 [Stocchi教授 (Rome) の講演会より] であるとも言われているようである。

アゴニストやMAO-B阻害薬の単独投与で治療を開始した患者の場合、効果の減弱等を認めた時は、副作用 (幻覚などの精神・非運動症状, ジスキネジアなどの運動症状) がなければ投与薬剤を最大投与量まで増量することも行うが、それでも効果が思わしくない時は、**3章**で述べたようにまずはL-ドパ製剤を適宜追加することになるだろう。

・**イストラデフィリン, ゾニサミド**: 薬効の違いはあるが、イストラデフィリン (ノウリアスト®), ゾニサミド (抗パ剤としてはトレリーフ®) は非ドパミン系と考えられる抗パ剤である。イストラデフィリンはアデノシンA<sub>2A</sub> antagonistとして作用し、ゾニサミドの抗てんかん作用にはT型Caチャネル阻害作用やtyrosine hydroxylase (TH) 合成亢進作用, MAO阻害作用やドパミン神経保護作用があるとされ<sup>3)</sup>, ドパミン神経保護作用も想定されているが、ドパミン受容体への親和性はないとされ、PDに対する効果の機序ははっきりしないとされている。

ドパミン受容体への直接作用ではないため、イストラデフィリン、ゾニサミドのいずれも、副作用としての幻覚など精神症状はアゴニストと比