

自験 498 例の長期成績

はじめに

この本を上梓しようと決心したのは、順天堂大学脳神経内科主任を退任後 10 年を経て、やっとパーキンソン病の治療方針がわかってきたような気がしたからである。しかし、個々の症例ではまだまだわからないことがたくさんある。多くの患者さんは外では比較的上手に歩けるが、家に帰るとすり足になってしまうということを訴える。患者さんには、外では転んではいけない、人の目も気になるということから、自然と適度に緊張しており、ドパミンもよく出るから上手に歩けるけれど、家に帰ると一遍に緊張がほどけてしまうので、ドパミンも出なくなり、足がすり足になってしまう、というような説明をしているが、本当にそうだろうか？ 外を歩いているときと、家の中で歩いているときのドパミン受容体を比較したデータは私の知る限りではない。

大多数の患者さんを初期の例、中期の例、後期の例と並べてみると、違いは明らかである。初期の患者さんはL-ドーパによく反応し、ウェアリングオフもジスキネジアもなく、症状がほとんどとれている患者さんもいる。中期の患者さん（発症後 6～10 年くらい）をみると、そろそろウェアリングオフが現れ、オフのときでもその自覚はあるが、動けなくなることは少ない。ジスキネジアもあっても軽い。後期の患者さんになると、ウェアリングオフははっきりし、L-ドーパの効いている時間は、2～3 時間に短縮する。ジスキネジアに悩む患者さんもいる。このような経過をよく理解し、それぞれの患者さんの訴えをよく聴いてそれをできるだけ軽くしようとの治療方針でやる必要がある。患者さんに我慢を強いることはよくないと考えに立っている。これは、パーキンソン病の症状はL-ドーパで軽くなるということがわかったからである。他の病気、

例えば進行性核上性麻痺とか多系統萎縮症，あるいは脊髄小脳変性症，筋萎縮性側索硬化症などの患者さんは，薬で良くなるということがほとんどない。したがって診断以来従容としてその病氣と闘っておられる。パーキンソン病のようにわずかの症状の上下にも敏感に反応して，診察のときそれを洗いざらい言わないと気が済まないということはない。

できるだけ症状を軽くするとの原則にたったパーキンソン病の治療では，パーキンソン病には経過があるということを忘れてはならない。患者さんの経過は患者さんは語ってくれない。パーキンソン病の患者さんがいう言葉で，パーキンソン病の生涯のなかでどの辺に今おられるのであろうということを考えて治療を進めていくわけである。忘れてならないのは，初期はドパミンニューロンがまだ40~50%残っていてL-ドーパはドパミントランスポーターのあるドパミンニューロンにかなり取り込まれているのであろうということ，中期になるとドパミンニューロンはおそらく80%程度変性していて，L-ドーパはかなりの部分がドパミントランスポーターのないセロトニンニューロンに取り込まれているであろうこと。これがウェアリングオフやジスキネジアの原因になっているのではないかということ，後期になるとドパミンニューロンはほとんど変性して，L-ドーパはセロトニンニューロンやグリア細胞でドパミンに変わって細々と効果を現しているのではないかということ，これらを考えて薬物治療を進めていくことが大切ではないかと思う。

パーキンソン病の治療に携わる者の1人として，これまでの治療経過を記すことは1つの責任と考え，治療結果をまとめることとした。ここに紹介するのは順天堂時代からみてきた症例で退任とともに東京クリニックに移った症例，順天堂大学予約診察室に移行した症例，東京クリニックへ来てから見出した症例，北里大学でみていてやめた後に新百合ヶ丘病院通院中の症例，新たに新百合ヶ丘病院に来院した症例，銀座内科・神経内科クリニックでみた症例498例である。

なお本稿をまとめるにあたっては統計処理の点で，富山大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学教室の折笠秀樹教授に大変お世話になった。ここに深甚の謝意を表する次第である。

1 パーキンソン病の診断

パーキンソン症状があること、心筋 MIBG の心への集積低下があること、脳 MRI にて年齢相当の変化しかみられないことをもってパーキンソン病と診断した。一部の症例で心筋 MIBG がとれてないが、この場合は L-ドーパ製剤で改善があることを条件とした。DAT スキャンは振戦が著明な例で、本態性振戦との鑑別に必要な場合参照したが、パーキンソン病の診断には不要とした。

2 初診時の対応

診察の結果パーキンソン病らしいとわかった場合は、まず患者さんの不安を取り除くことに努めた。特に、①薬で良くなること、②薬はいつまでも効くこと、③寝たきりにはならないこと、④子どもの世話にはならないことを説明した。寝たきりにならないためには、転んで骨折をしないことが重要で、転ばないように注意した。歩行がすり足である場合は、①かかとから歩くこと、②腕を軽く振って歩くこと、③下を向かず、歩いて行く方向を見て歩くことの3点を注意した。

3 薬物治療の原則

薬物治療の開始にあたっては患者さんの意思を尊重するようにした。大部分の患者さんは診断と治療を求めてこられるが、なかには診断はしてほしいが薬物治療はもう少し待ちたいという方がおられる。その場合は患者さんの意思を尊重し、3カ月あるいは6カ月ごとに診察を行った。

薬物治療を開始する場合、L-ドーパ製剤を原則として用いた。ただし、60歳未満の方で、認知症のない方はドパミンアゴニストまたはモノアミン酸化酵素B阻害薬（セレギリン）を使用した。65歳以上は原則としてL-ドーパを用いた。60歳から65歳の間はケースバイケースで対応した。ふるえが特に著明で、動作緩慢や歩行障害の軽い方は抗コリン薬で治療を始めた。最初から認知症の合併のある方にはL-ドーパを処方した。動作緩慢や歩行障害があるが、L-ドーパ製剤をまだ始めたくないという方にはモノアミン酸化酵素B阻害薬を用いた。

4 運動症状に対する薬物治療の原則

A. L-ドーパ製剤

① L-ドーパ製剤の選択

L-ドーパ製剤は原則としてメネシット[®]を使用した。メネシット[®]を選んだ理由は、ベンセラジドに比べてカルビドーパのほうが水に溶けやすいからである。メネシット[®]にはジェネリックがたくさん出ているが（カルコーパ[®]、ドパコール[®]、パーキストン[®]、レプリントン[®]）、やはり水に溶けやすさの点でメネシット[®]を選択した。ただしジェネリックとメネシット[®]の溶けやすさが、変わらない場合には、患者さんの希望によりジェネリックを使用した。なぜ水に溶けやすいことにこだわるかという点、メネシット[®]は胃酸に溶けないと吸収されない。次の理由はウェアリングオフが出てきて、ジスキネジアもある場合、メネシット[®] 1錠でもジスキネジアが出る場合には、毎回の服用量を1錠以下にしたい。このような場合、メネシット[®]を水に溶かして、ジスキネジアができるだけ少なく、なおかつオンになる量を投与しなければならないからである。しかし、同じL-ドーパでも製品により効き方に微妙な差があることがある。その場合は患者さんの希望に従うことにした。メネシット[®]と同じ製品にネオドパストン[®]があるが、これはあまり使用経験がないので、原則メネシット[®]を用いた。ただし患者さんが他でネオドパストン[®]を処方されていて、特に問題のない場合はネオドパストン[®]を継続使用した。メネシット[®]は、100 mgのL-ドーパと10 mgのカルビドーパを配合したものを使用し、250 mgのものは使用しなかった。

② L-ドーパ製剤の使用量

患者さんの重症度、希望を勘案して最初の維持量は、100～300 mg（L-ドーパの量として）とした。100 mgの場合は半錠ずつ朝、夕食後とし、200 mgの場合は100 mgずつ朝、夕食後、300 mgの場合は朝、昼、夕食後に100 mgずつ投与した。

③ L-ドーパの増量

患者さんの満足のいく改善が得られない場合、最初の維持量を徐々に1日300 mgまで上げた。これにても患者さんの満足のいく改善が得られない場合、300 mgのまま食直前の投与にするか、食後のまま1日450 mgまで上げるかどうかをとった。そのどちらでも満足のいく改善が得られない場合、450 mg

を毎食直前に投与した。

毎食直前にする理由は、食直前に投与したほうがL-ドーパの吸収が良いからである。L-ドーパは小腸上部で中性アミノ酸トランスポーターから能動的に吸収される。L-ドーパは中性アミノ酸の一種である。ところが他の中性アミノ酸も同じところから吸収される。食事の後L-ドーパ製剤を投与すると、胃、十二指腸で食餌中の蛋白質から出た中性アミノ酸と吸収部位を競合するためL-ドーパの血中濃度が低くなると考えられる。低くなる理由は他にも考えられる。食餌の中にL-ドーパが混ざってしまい吸収が遅れる、食餌により胃からの排出時間が遅れて吸収が遅れるなどである。さらに錠剤が食道につかえて吸収が遅れることもある。また胃壁にくっついて溶けないこともある。後2者の場合はメネシット[®]をコップ1/3くらいのぬるま湯に溶かして飲ませた。食直前に飲ますのは時間をあけると吐き気、食欲低下などが出るのが懸念されるからである。食直前というのは文字通り食事の直前で、L-ドーパ製剤を飲んだらすぐ食事を始めることである。これでも食餌中の蛋白質からアミノ酸を生じるのは少し時間がかかると思うのでL-ドーパが最初に中性アミノ酸トランスポーターのところまでいくと推定できる。

④ ウェアリングオフが出てきた場合の対策

発症から5～6年経つとだんだん薬を飲む前が悪く、飲むと効いてくるが2～4時間経つと切れるのがわかるようになる。ウェアリングオフが現れた場合には、切れる少し前に次を飲むようにした。最初は1日4回ですんだが、徐々に増え1日10回に達する症例もあった。これはL-ドーパの血中濃度が約3時間しか続かないことによる。Pahwaらは血中濃度の半減期は約2時間であることを述べている¹⁾。最初の間ウェアリングオフがないのは、L-ドーパが主に残っているドパミンニューロンに取り込まれ、これらにはドパミントランスポーターがあって、ドパミンの再利用を行うとともに、シナプスのドパミンが高濃度に上がらないようなシステムがまだ残っているためと考える。

切れる前に非運動症状をまず自覚する症例が少なくなかった。力が入らなくなる、足がだるくなる、手や足に違和感が現れる、頭がぼーっとする、考えたりに行動したりするのがいやになる、腰、背中、肩、手足、頭などに痛みが現れるなどである。これらの症状は間もなく歩こうとしても足が出ない、動作がのろくなるなどのオフ症状となる。したがってこの非運動症状の最初のオフの症