

## 原著論文

# 進行性核上性麻痺に対する3系統神経伝達物質補充療法の有効性の検討

小澤 忠嗣<sup>1</sup>, 藤本 茂<sup>1</sup>

1) 自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

## 要 約

【目的】 有効な治療法の確立されていない神経変性疾患である進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) に対し、障害されているとされる、ドーパミン・ノルアドレナリン・アセチルコリンの3系統の神経伝達物質を同時に補充し、運動機能・認知機能を評価し有効性を明らかにする。

【方法】 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy criteria の probable PSPを満たす患者に対し、Levodopa/Carbidopa, Droxidopa, Galantamineを同時に投与し、運動機能・認知機能を経時的に6週間評価した。

【結果】 歩行可能な3症例について評価し、運動機能はTimed Up and Go testでは治療前と治療開始6週後で個別症例では歩数12~60歩、時間2.7~31.4秒と何れも改善を認めたが3症例の平均は治療前後で有意差は得られなかった。認知機能は、Mini Mental State Examination等を治療開始前と治療開始6週後で確認したが、前後で一定の傾向はなかった。

【考察】 全例で治療を中断する副作用なく治療薬を投与可能であり、安全性に大きな問題はないと考えられた。治療効果については、個々の症例では運動機能改善の傾向がみられたが、有意差は得られなかった。そのため、多数例での検討、臨床亜型の統一等、より明確な研究設定が今後の課題と考える。

(キーワード: 進行性核上性麻痺, 薬物治療, Droxidopa, Galantamine, Levodopa/Carbidopa)

## 緒言

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) は、核上性垂直性眼球運動障害、姿勢反射障害、認知機能低下を主体としたパーキンソン症候群に位置づけられる神経変性疾患である。平均的な経過は発症して2、3年で車椅子、さらに数年で臥床状態となり、平均的な罹病期間は5年から9年程とされている<sup>1</sup>。そのように予後不良な疾患である一方で明確な有効性が示された治療法は現在までなく、対応として様々な薬物治療やリハビリテーションが検討されている状況である。

PSPの神経伝達物質の生化学的変化として、線条体、淡蒼球のドーパミン (DA) トランスポーターの減少<sup>2</sup>、 $\alpha 2$  ノルアドレナリン (NA) 受容体の淡蒼球、線条体等での減少<sup>3</sup>、大脳皮質および皮質下でのコリンエステラーゼ活性低下などが知られている<sup>4</sup>。以上から、DA, NA, アセチルコリン (ACh) 3系統の神経伝達が障害されていると考えられている。しかし、それらの補充薬を含め、有効性が持続的に示された薬剤は明らかではない。一方で、パーキンソン病治療薬、認知症治療薬を3剤併用し3系統同時

に補充を行うことにより、運動機能、認知機能ともに改善が得られたという報告がある<sup>5</sup>。

しかし、3剤の具体的な補充量や補充量に応じた反応性を検討された報告はなく、今回、3剤同時補充として、Levodopa/Carbidopa, Droxidopa, Galantamineを同時に投与し、それぞれの用量調整とそれに対する運動機能、認知機能改善に対する有効性を評価した。

## 方法

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS-SPSP) criteria の probable PSPを満たし、10mの独歩可能 (補助具使用可) である症例を選択した。希少疾患であり、適切な対象患者が少なく、そのなかで同意を得られた3例の患者 (表1) を対象とした。症例毎に特定診療実施許可申請を行い、自治医科大学附属病院特定診療倫理審査委員会の承認を得た上で、個々に説明を行い文書による同意を得た。

それぞれの患者に対し、3剤同時補充として、

表1 対象患者の性別・年齢・罹病期間・臨床亜型・大脳白質病変・mRS

症例	性別	年齢(才)	罹病期間(年)	臨床亜型：MDS-PSP 基準	大脳白質病変：FAZEKAS 分類	mRS
1	F	69	2.5	Probable PSP-RS, PSP-PGF	PVH: grade 2, DWMH:: grade 2	3
2	F	71	1.5	Probable PSP-RS, PSP-PGF	PVH: grade 2, DWMH:: grade 2	2
3	F	80	3.5	Probable PSP-RS, PSP-P	PVH: grade 1, DWMH:: grade 1	3

PSP-RS; Progressive Supranuclear Palsy-Richardson Syndrome, PSP-PGF; PSP-Progressive Gait Freezing, PSP-P; PSP-parkinsonism, mRS; modified Rankin Scale

PVH; periventricular hyperintensity, DWMH; deep white-matter hyperintensity

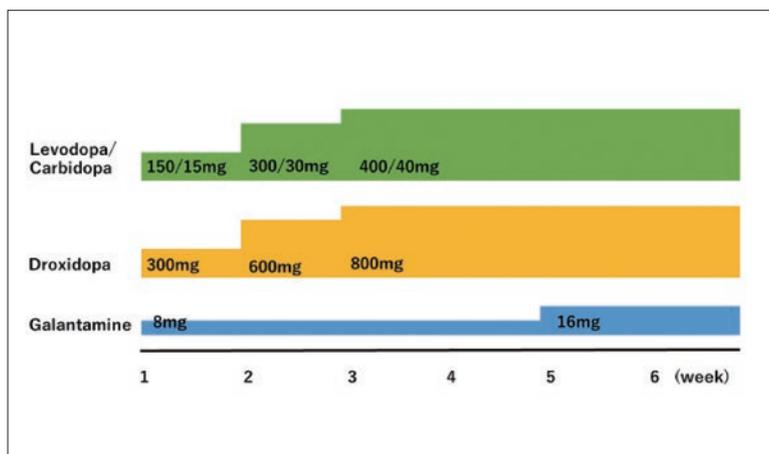


図1 3系統神経伝達物質補充療法の3剤の増量方法

3剤同時補充として、Levodopa/Carbidopa, Droxidopa, Galantamineを同時に投与開始した。Levodopa/Carbidopa 150mg/15mg, Droxidopa 300mg, Galantamine 8mgで開始し、1週間後にLevodopa/Carbidopa 300mg/30mg, Droxidopa 600mg, Galantamine 8mgに増量、2週間後に、Levodopa/Carbidopa 400mg/40mg, Droxidopa 800mg, Galantamine 8mgに増量、4週間後に、Levodopa/Carbidopa 400mg/40mg, Droxidopa 800mg, Galantamine 16mgに増量し、以降同量を継続した。

Levodopa/Carbidopa, Droxidopa, Galantamineを同時に投与し、運動機能、認知機能の改善を経時的に6週間後まで評価した。治療の開始量は、Levodopa/Carbidopa 150mg/15mg, Droxidopa 300mgをそれぞれ1日3回に分け、Galantamine 8mgを1日2回に分け内服とした。1週間後に、Levodopa/Carbidopa 300mg/30mg, Droxidopa 600mgをそれぞれ1日3回に分け、Galantamine 8mgを1日2回に分けるように増量、2週間後に、Levodopa/Carbidopa 400mg/40mg, Droxidopa 800mgをそれぞれ1日4回に分け、Galantamine 8mgを1日2回に分けるように増量、4週間後に、Levodopa/Carbidopa 400mg/40mg, Droxidopa 800mgをそれぞれ1日4回に分け、Galantamine 16mgを1日2回に分けるように増量し、以降同量を継続した(図1)。

運動機能については10m歩行テスト(10m walking test: 10mWT), Timed Up and Go Test (TUG)を行った。それぞれについて、3回施行し平均の移動時間と歩数を記録した。歩行速度については、転倒しない程度までの無理のない範囲で速めに歩くよう促す形で行った。認知機能については、Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Trail Making Testを行った。運動機能の評価は治療開始前と治療開始後2週間毎に6週間まで行った。認知機能の評価は治療開始前と治療開始6週間後に行った。尚、全例とも同様の環境下で評価を行うことを目的として、治療前の病状評価から治療開始6週間後まで入院を継続し評価を行った。その間はリハビリテーションも並行して施行した。

統計解析は、治療前の運動機能、認知機能に対し、運動機能は2, 4, 6週間後、認知機能は6週間後の結果につい

て、それぞれの平均に改善があるかをt検定にて検討した。

### 結果

3例の患者に対し、3剤併用による薬物治療を行い、すべての症例で治療を遂行することができた。3症例の臨床亜型については、movement disorder society (MDS) clinical diagnostic criteria for PSP<sup>6</sup>による診断基準ではすべての症例でprobable PSP-Richardson Syndrome (PSP-RS)を満たしていたが、症例1, 2でprobable PSP-Progressive Gait Freezing (PSP-PGF), 症例3でprobable PSP-Parkinsonism (PSP-P)も満たしていた。Modified Rankin Scaleはそれぞれ、3, 2, 3であった。また、Mini Mental State Examinationはそれぞれ、27, 25, 24点、Frontal Assessment Batteryは10, 8, 13点といずれの症例も軽度の認知機能低下と前頭葉機能低下が示唆された。運動症状に影響を与え得る合併症については、症例1は左大腿骨骨折と慢性硬膜下血腫の既往、症例2は腰椎圧迫骨折の既往、症例3は頸部脊柱管狭窄症の併存があった。薬物治療については、症例1では抗パーキンソン病薬使用歴はなかった。症例2は1か月前まで一度他院で試されたが無効で中止されていた。症例3はLdopa/benserazide 100mg/25mgとrotigotine 4.5mg/日を不定期に使用していたが効果は明確でなかった。尚、症例3の薬剤については本研究の治療開始前1週間に完全に中止している。その他、明らかな認知機能低下やパーキンソン症状に寄与するような薬剤使用はなかった。

画像検査では、頭部MRIは全例で中脳被蓋の萎縮を認め、進行性核上性麻痺に合致するものであった。大脳白質病変については、FAZEKAS分類<sup>7</sup>でgrade 1から2と比較的

軽度であった。DATSPECTは症例1, 3で施行し、線条体の集積低下を認めた。(123) I-MIBG心筋シンチグラフィは全例で施行し、H/M比は早期相、後期相(2.76, 3.17; 2.89, 3.49; 2.44, 2.43)ともに明らかな低下はなかった。

治療の影響を疑う事象としては、症例1で不眠、嘔気の訴えがあり、症例2でも嘔気の訴えがあったが、それぞれ、睡眠導入剤や制吐剤の屯用で支障ない程度であり、治療に支障を来すような有害事象はなかった。

運動機能に対する治療効果については、TUGでは治療開始2週間後から6週間後まで一貫して平均歩数、平均歩行時間ともにすべての症例で短縮した(表2, 3)。10m歩行でも2例で平均歩数、平均歩行時間が短縮したが、1例

は同程度であった(表4, 5)。以上のように個々の症例では治療介入後に運動機能が改善する傾向があったが、3症例の平均値では、治療前と比べ、2, 4, 6週いずれも有意差を認めなかった。認知機能については明らかな傾向はみられず、治療前後で有意差はなかった(表6)。

### 考察

PSPは姿勢反射障害を主体とした運動障害に加え、認知機能低下も伴うパーキンソン症候群に位置づけられる神経変性疾患である。抗パーキンソン病治療薬として、Levodopa, Bromocriptine, Amantadine, その他三環系抗うつ剤でそれぞれ限定的ながら運動症状改善が得られる可

表2 Timed Up and Go Test (歩数: 歩)

症例	Before	2 weeks	4 weeks	6 weeks
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
1	51 ± 1.2	42 ± 1.5	35 ± 2.0	27 ± 1.7
2	40 ± 4.0	28 ± 0.0	30 ± 1.5	28 ± 0.6
3	83 ± 2.5	27 ± 1.0	21 ± 1.5	23 ± 1.2
平均, (p 値)	58	32.3 (0.23)	28.7 (0.22)	26.0 (0.16)

表3 Timed Up and Go Test (時間: 秒)

症例	Before	2 weeks	4 weeks	6 weeks
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
1	27.7 ± 2.1	21.4 ± 1.9	19.6 ± 1.2	16.5 ± 2.1
2	19.4 ± 1.6	16.8 ± 0.4	15 ± 0.4	16.5 ± 1.2
3	47 ± 7.5	19.8 ± 0.3	16.1 ± 0.0	15.6 ± 0.2
平均, (p 値)	31.4	19.3 (0.26)	16.9 (0.22)	16.2 (0.21)

表4 10m歩行テスト (歩数: 歩)

症例	Before	2weeks	4weeks	6weeks
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
1	27 ± 1.0	29 ± 0.6	28 ± 1.0	28 ± 0.6
2	33 ± 2.0	29 ± 1.0	31 ± 1.5	28 ± 1.5
3	51 ± 3.1	23 ± 0.0	23 ± 0.6	23 ± 0.0
平均, (p 値)	37	27 (0.39)	27.3 (0.4)	26.3 (0.35)

表5 10m歩行テスト (時間: 秒)

症例	Before	2weeks	4weeks	6weeks
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
1	16.5 ± 1.1	16 ± 0.9	15.9 ± 0.9	14.6 ± 0.5
2	16.7 ± 0.5	13.7 ± 0.2	14.1 ± 0.4	14.4 ± 0.7
3	31 ± 1.4	16.2 ± 0.2	15.1 ± 0.2	14 ± 0.1
平均, (p 値)	21.4	15.3 (0.30)	15.0 (0.32)	14.3 (0.29)

表6 認知機能評価

症例	MMSE (点)		FAB (点)		TMT A (秒)		TMT B (秒)	
	Before	6weeks	Before	6weeks	Before	6weeks	Before	6weeks
1	27	24	10	9	80	107	280	338
2	25	26	8	10	71	164	×	×
3	24	25	13	9	98	89	434	307
平均, (p 値)	25.3	25.0 (0.83)	10.3	9.3 (0.62)	83	120 (0.34)	357	323 (0.77)

MMSE: Mini Mental State Examination, FAB: Frontal Assessment Battery, TMT: Trail Making Test, ×: 最後まで到達できず評価不能

能性が報告されているが、効果の持続性は限定的とされている<sup>8</sup>。また、抗認知症薬のRivastigmineにより、一部の患者で発語の流暢性、論理的記憶課題の改善がみられ、わずかながら認知面の改善に有効である可能性が報告されている<sup>9</sup>。そのほか、以下の報告がある。Zolpidem：症例報告として運動機能の改善がみられた<sup>10</sup>。Droxidopa：効果は限定的で持続しなかった<sup>11</sup>。Donepezil：二重盲検試験で認知機能の軽減を認めたが運動機能は悪化した<sup>12</sup>。以上、さまざまな薬剤が試されているが、PSPは、有効な治療法が確立されていない。

一方で、PSPに対し、Carbidopa/levodopa、Droxidopaの2剤とGalantamineまたはRivastigmineの3剤併用で認知機能・運動機能ともに6週間後に軽減が得られたという先行研究があり、今回は準じた治療薬を使用し、3剤併用による治療反応性と用量の調整について検討した<sup>5</sup>。今回、具体的な治療薬の用量とそれに対する反応性の検討を考慮したことから、薬剤は、Carbidopa/levodopa、Droxidopaの2剤とGalantamineを選択し、Rivastigmineの有効性も指摘されていたが薬剤を統一するために使用しなかった。また、認知機能評価は短期間に同様のテストを繰り返すことで慣れが生じると予測され治療前と6週間後に評価したが、運動機能については薬剤増量に合わせて、治療開始後2週間、4週間、6週間に評価を行った。

治療の反応性について先行研究では、6例の報告でおおむね全例で認知機能、運動機能ともに改善が得られたとされている。それに対し、今回、治療評価を行った3症例では、認知機能、運動機能ともに有意差を認めておらず、今回の評価で有用であるとは言えなかった。そのなかで、個々の評価としては、直線歩行を評価する10mWTや認知機能検査では改善した症例もあったが一定の傾向がない一方で、TUGではすべての症例で治療介入後に改善する傾向があった。このことは、10mWTとTUGでは、姿勢反射障害を主とした歩行の不安定性が歩行障害の主因となるPSPにおいて、直線歩行は比較的初期には障害されないことに対し、座位からの起立や折り返す動きはより困難な動きであり、10mWTよりTUGが症状変化を反映しやすいと予測された。治療の反応性について、先行研究では治療の反応が得られたのは、1か月以降が多いとされているが、本研究ではすべての症例で2週間目からTUGの改善傾向がみられた。この結果は、3剤併用による治療では、比較的少量ずつの併用投与で有効性が十分に得られる可能性がある。特に4週が最も良い結果であった項目もあり、4週間目から増量したAch系の薬剤の過剰な補充は機能改善に寄与しない可能性がある。

今回の治療評価にあたり、運動機能・認知機能に関わりうる既往/合併症も存在しているが、総合的に3症例の運動機能障害と認知機能障害はPSPによるものであると判断した。一方、入院で治療評価を行った際にリハビリテーションを行っており、基本的には廃用予防を主目的としたが、治療反応に影響を与えた可能性がある。また、対照群を設定しておらず、その点で明確な有効性を示すことについては不十分と考える。さらに、今回はNINDS-SPSP criteria でprobable PSPを満たす症例を選択したが、2017

年にMDS clinical diagnostic criteria for PSPが示され古典的なPSP-RSの他の臨床亜型の基準も明示されるようになっており、どの臨床病型においても治療が有効かどうかの評価は示すことはできない。

本研究により、PSPに対するDA、NA、Achの3系統神経伝達物質補充療法が特に運動機能を改善させる傾向があることは示されたが有意差をもった改善は示されなかった。しかし、対象の症例では全例で治療を完遂できており、安全性に大きな問題はないと考えた。また、個別症例については運動機能が改善する傾向がみられたことから、今後は臨床亜型を明確にした症例数の蓄積、体内薬物動態の評価も合わせた評価、また、二重盲検比較試験などより詳細に治療反応性を確認する研究設計が望まれる。

### 利益相反の開示

著者全員は本論文の研究内容について、報告すべき利益相反を有しません。

### 謝辞

本研究は平成29年度自治医科大学医学部研究奨励金による助成を受けたものです。

### 引用文献

- 1) 饗場 郁子, 齋藤 由扶子, 玉腰 暁子 他. 進行性核上性麻痺の生命予後. 臨床神経 2005; **45**: 565-570.
- 2) Warren NM, Piggott MA, Greally E, et al. Basal ganglia cholinergic and dopaminergic function in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007; **22**: 1594-1600.
- 3) Pascual J, Berciano J, González AM, et al. Autoradiographic demonstration of loss of alpha 2-adrenoceptors in progressive supranuclear palsy: preliminary report. *J Neurol Sci* 1993; **114**: 165-169.
- 4) Gilman S, Koeppe RA, Nan B, et al. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology* 2010; **74**: 1416-1423.
- 5) 濱田恭子, 岸本利一郎, 湯浅龍彦. 進行性核上性麻痺に対する3系統神経伝達物質補充療法による運動および認知機能の改善. 日本早期認知症学会誌 2015; **8**: 56-65.
- 6) Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Mov Disord* 2017; **32**: 853-864.
- 7) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* 1987; **8**: 421-426.
- 8) Kompoliti K, Goetz CG, Litvan I, et al. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1998; **55**: 1099-1102.
- 9) Liepelt I, Gaenslen A, Godau J, et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers*

Dement 2010: **6**: 70–74.

- 10) Cotter C, Armytage T, Crimmins D. The use of zolpidem in the treatment of progressive supranuclear palsy. *J Clin Neurosci* 2010: **17**: 385–386.
- 11) Yamamoto M, Fujii S, Hatanaka Y. Result of long-term administration of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine in patients with pure akinesia as an early symptom of progressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharmacol* 1997: **20**: 371-373.
- 12) Litvan I, Phipps M, Pharr VL, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001: **57**: 67-73.

# Efficacy of triple neurotransmitter replacement therapy for patients with progressive supranuclear palsy

Ozawa Tadashi, Fujimoto Shigeru

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University  
Yakushiji 3311-1, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498, Japan.

## Abstract

**Introduction:** Progressive supranuclear palsy (PSP) is a neurodegenerative disease with a poor prognosis and no effective treatment. We treated PSP patients with three neurotransmitters, dopamine, noradrenaline, and acetylcholine, which are decreased in PSP. Then, we evaluated motor and cognitive functions and clarified the effectiveness of the treatment.

**Methods:** Three patients who satisfied the criteria for probable PSP of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy were simultaneously administered levodopa/carbidopa, droxidopa, and galantamine, and motor function and cognitive function were sequentially evaluated for 6 weeks.

**Results:** Six weeks after treatment, the average number of steps decreased from 58 to 26 steps and the average time decreased from 31.4 to 16.2 seconds in the Timed Up and Go test, but this was not a significant improvement. The Mini Mental State Examination and other cognitive tests were performed 6 weeks after treatment, but the overall average did not differ significantly between before and after treatment.

**Discussion:** Administration of therapeutic agents without side effects in all patients and the possibility of improving motor function are useful results for establishing a therapeutic strategy for PSP in the future.

(Key words: progressive supranuclear palsy, treatment, droxidopa, galantamine, levodopa/carbidopa)