

＜シンポジウム (4)-16-3＞パーキンソン病(PD)の自律神経障害～全身とのクロストーク

## パーキンソン病と消化管運動機能障害 (L-DOPA 血中濃度との関連性)

土井 啓員<sup>1)</sup> 榊原 隆次<sup>2)</sup> 岸 雅彦<sup>2)</sup>  
露崎 洋平<sup>2)</sup> 舘野 冬樹<sup>2)</sup> 平井 成和<sup>1)</sup>

要旨：パーキンソン病 (PD) において消化管運動機能障害は高頻度で見られる自律神経系の合併症である。とくに胃排出能低下は、小腸上部へのL-ドパの到達を遅らせる可能性があり、薬物治療管理の視点から重要である。実際胃排出能低下が見られるPD患者では、L-ドパの血中濃度の立ち上がりが遅くなる割合が有意に高い。L-ドパの吸収遅延は薬効の発現に影響し、wearing-off, delayed-on を惹起する要因の一つといえる。六君子湯などの消化管運動機能改善薬は胃排出能の改善に有用である。経腸的L-ドパ持続投与法も進行期PD患者のL-ドパの血中濃度を安定させる選択肢として期待されている。

(臨床神経 2013;53:1382-1385)

Key words：パーキンソン病, 自律神経障害, 非運動症状, 胃排出能, レボドパ

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は特徴的な運動症状をきたす疾患であるが、精神症状、嗅覚異常、便秘などの非運動症状を高頻度に合併することもよく知られている。PDの病理所見上の特徴として、黒質緻密部におけるドパミン神経の脱落に加え、Lewy小体の出現が知られているが、近年の検討からLewy小体は自律神経節などにおいてもみられることが明らかにされ、PDは自律神経障害をふくむ全身性の疾患であると認識されるようになってきた。

Lewy小体の集積は延髄の迷走神経背側核に早期からみとめられ、Braakらはそれが中枢神経系へ上行的に進展していくとする仮説を提唱した<sup>1)</sup>。上部消化管は迷走神経により支配されているが、Wakabayashiらによれば、PD患者においては食道下部のAuerbach神経叢にLewy小体病理が高率でみとめられる<sup>2)</sup>。このことと、便秘や食欲低下といった消化管運動機能異常がPDの運動症状よりも先行していることが多いという臨床的事実は、Braakらの仮説を支持する知見と考えられている。

PD患者は上部消化管運動機能障害の合併頻度が高く、嘔気は約25%、胸やけ、腹部膨満感は30～40%にみられるという報告がある<sup>3)</sup>。上部消化器症状については、PDの日常臨床において客観的な評価がなされることは少ないかもしれない。しかし胃排出能の低下は、小腸上部でのL-ドパの吸収を遅らせ、薬効発現に影響をおよぼすと考えられるため、PDの薬物治療管理の観点からは注意すべき合併症である。

胃排出能は<sup>13</sup>C標識化合物の呼気中排泄を応用した簡便な検査をもちいて評価することが可能であり、L-ドパ内服後の血中濃度推移と照合することによって治療薬の吸収遅延の存在を推測できると考えられる。われわれの検討では、PD外

来患者の35%には胃排出能の低下が見られる<sup>4)</sup>。13%ではさらにいちじるしい遅延をみとめたが、胃排出能低下の程度はPDの罹患年数やYahr重症度とは相関しなかった。Tanakaらも、罹患期間0.3～2.5年の未治療早期PD群と、罹患期間3.0～31年のすでに加療中の進行期PD群は、ともに対照群に比べ有意な胃排出能遅延をみとめるものの、両群の胃排出能には差がみられないことを報告している<sup>5)</sup>。これは、運動症状の進展していない比較的軽症のPD患者でも、胃排出能は低下している可能性があることを示唆している。下部消化管蠕動運動の低下を反映する便秘についても同様の傾向が知られており、日系米国人6,790人を対象に24年間にわたってPD発症を追跡調査したHonolulu-Asia Aging Studyにおいて、便秘はPD発症の10～18年前には発現していたと報告されている<sup>6)</sup>。

胃排出能の低下はL-ドパの吸収部位への到達を遅らせるため、L-ドパの有効血中濃度への到達が遅れ、薬効発現までに時間がかかるdelayed-on現象をもたらすと考えられている。また、胃排出能の低下によりL-ドパ血中濃度のばらつきが拡大し、L-ドパの薬効発現が不安定になることも指摘されている。

健常人においては、L-ドパは内服後30分～1時間で最高血中濃度に達する。われわれの検討では、PDにおいては42%の患者でL-ドパの最大血中濃度到達時間(Tmax)が2時間以降に遅延していた<sup>7)</sup>。L-ドパは小腸上部でアミノ酸輸送体によって吸収されるが、これには大きな個人差は考えにくいいため、血中濃度上昇の遅延は胃排出能の低下に由来すると考えられる。実際Tmax正常群の胃排出能低下例が22%であったのに対し、Tmaxが2時間以上に遅延した群では

<sup>1)</sup> 東邦大学医療センター佐倉病院薬剤部〔〒285-8741 千葉県佐倉市下志津564-1〕

<sup>2)</sup> 東邦大学医療センター佐倉病院神経内科

(受付日：2013年6月1日)

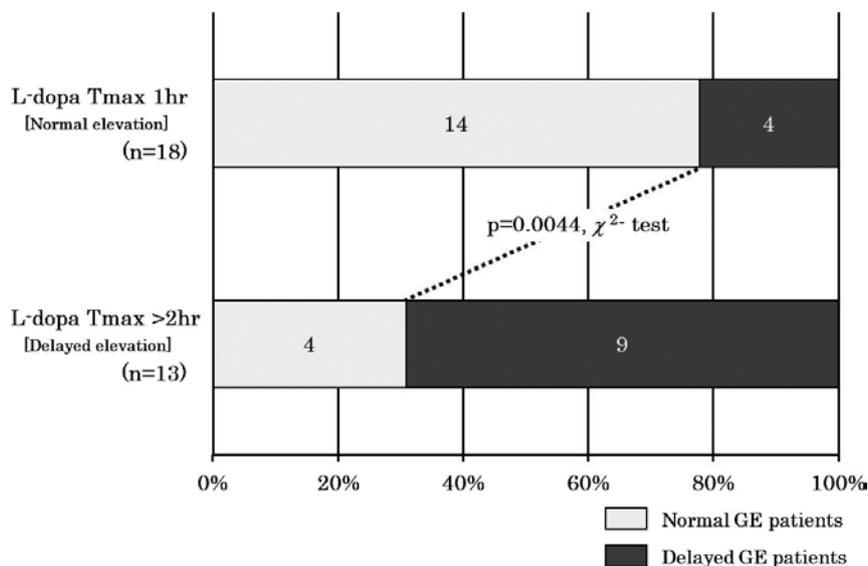


Fig. 1 Relationship between the retardation of peak time of plasma L-dopa concentration (L-dopa Tmax) and gastric emptying.

(文献 4 より引用改変)

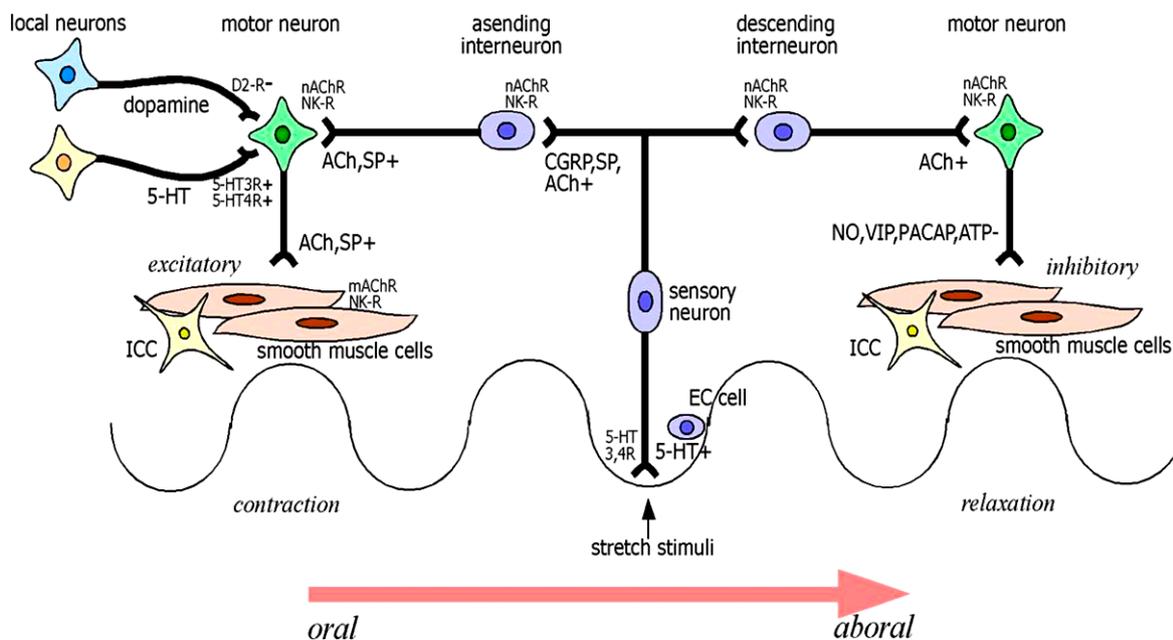


Fig. 2 Involvements of enteric nerves circuitry in gastrointestinal peristaltic movement.

5-HT: 5-hydroxytryptamine; serotonin, CGRP; calcitonin gene-regulated peptide, SP: substance P, Ach: acetylcholine, NO: nitric oxide, VIP: vasoactive intestinal peptide, PACAP: pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, ATP: adenosine triphosphate, ICC: interstitial cells of Cajal.

(文献 10 より引用改変)

69%と、胃排出能低下は有意に多くなった<sup>7)</sup>(Fig. 1,  $p = 0.0044$ ). 胃排出能低下がみられた患者は必ずしも著明な delayed-on や wearing-off を訴えたわけではなかったが、病勢が進行するにつれてドパミン神経終末の buffer 機構が破たんし、L-ドパの fluctuation が現れてくる可能性は否定できない。

PD 患者における胃排出能低下に対しては消化管運動改善薬が有用である。消化管運動は副交感神経系と交感神経系による外来性の神経支配と、内在性の腸管神経叢によって巧妙に調節されており、とくに副交感神経節後神経のコリン作動性神経の働きが重要である (Fig. 2)。腸管神経叢において、

セロトニン 5-HT<sub>4</sub> 受容体の刺激はアセチルコリンの遊離をもたらす。消化管平滑筋を収縮させる。一方ドパミン D<sub>2</sub> 受容体の刺激はアセチルコリン分泌を低下させる。モサプリドはセロトニン 5-HT<sub>4</sub> 受容体の刺激薬、ドンペリドンにはドパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断薬であり、いずれも PD 患者において胃排出能を改善し、消化器症状を軽減することが確かめられている。1 日 45 mg のモサプリド投与は、PD 患者の on 時間の増加、UPDRS スコアの改善をもたらしたとの報告がある<sup>8)</sup>。漢方薬の六君子湯も消化管運動改善薬としてよくもちいられている。六君子湯の作用機序としては、生薬中のフラボノイド類の 5-HT<sub>2b/2c</sub> 受容体拮抗作用によるグレリン分泌亢進が指摘されている。Hiyama らによると、六君子湯は wearing-off 症状を示す PD 患者の L-ドパ血中濃度の変動を抑制し、L-ドパの薬効発現を安定化する<sup>9)</sup>。

この他、L-ドパ血中濃度を安定させる手段としては経腸的 L-ドパ持続投与方法も近年注目されている。これは胃瘻を設置して十二指腸まで届くチューブを留置し、一定の速度で L-ドパを溶解したゲルをポンプによって送り込むというもので、海外ではすでに臨床応用が始まっている。L-ドパを直接吸収部位に届けることによって血中濃度の安定化が期待できるが、胃瘻の増設による合併症のリスクや、非常に高額であるといった経済的な問題もあり、かなりハードルが高いのが現状である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 2) Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38:2-7.
- 3) Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6:151-156.
- 4) 土井啓員, 榎原隆次, 平井成和ら. パーキンソン病患者の上部消化管運動機能評価における 13C 呼気検査の応用. *安定同位体と生体ガス医学応用* 2011;3:15-19.
- 5) Tanaka Y, Kato T, Nishida H, et al. Is there a delayed gastric emptying of patients with early-stage, untreated Parkinson's disease? An analysis using the 13C-acetate breath test. *J Neurol* 2011;258:421-426.
- 6) Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456-462.
- 7) Doi H, Sakakibara R, Sato M, et al. Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012;319:86-88.
- 8) Asai H, Udaka F, Hirano M, et al. Increased gastric motility during 5-HT<sub>4</sub> agonist therapy reduces response fluctuations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:499-502.
- 9) Hiyama Y, Tosa H, Terasawa K, et al. The effects of Rikkunshi-to on Parkinsonian patients with unstable effect of levodopa/carbidopa. *和漢医薬会誌* 1991;8:83-88.
- 10) Hansen MB. Neurohumoral control of GI motility. *Physiol Res* 2003;52:1-30.

**Abstract****Gastrointestinal dysfunction has important implications for plasma L-dopa concentrations in Parkinson's disease**

Hirokazu Doi, Ph.D.<sup>1)</sup>, Ryuji Sakakibara, M.D. Ph.D.<sup>2)</sup>, Masahiko Kishi, M.D. Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Yohei Tsuyuzaki, M.D.<sup>2)</sup>, Fuyuki Tateno, M.D.<sup>2)</sup> and Shigekazu Hirai<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Pharmaceutical unit, Toho university Sakura medical center

<sup>2)</sup>Neurology, Internal medicine, Toho university Sakura medical center

Gastrointestinal motility dysfunctions including anorexia, nausea, heartburn, bloating, etc. are common and frequent complication of Parkinson's disease (PD). Degeneration of enteric nerves system is supposed to be a pathogenesis of these symptoms. Impairment of gastric emptying (GE) leads to retardation of the drug delivery from stomach to jejunum, so that PD patients with GE impairment show the delayed elevation of plasma L-dopa concentration. Disturbance of L-dopa absorption will result in wearing-off and delayed-on, and these are called motor fluctuation. In our investigation, 69% of PD patients who exhibited delayed elevation of plasma L-dopa concentration complicated GE impairment, whereas only 22% of patients with normal L-dopa level showed GE retardation ( $p = 0.0044$ ,  $\chi^2$ -test). Serotonin 5-HT<sub>4</sub> agonist and dopamine D<sub>2</sub> antagonist are useful to improve GE impairment in PD. These drugs stimulate the postganglionic cholinergic fiber to release acetylcholine amongst the enteric nerves system and facilitate the gastrointestinal tract. Rikkunshi-to, dietary herbal medicine, is also administered to ameliorate gastrointestinal symptoms in PD. Rikkunshi-to is reported to improve erratic GE and reduce the variation of plasma L-dopa level. Recently, intestinal continuous L-dopa administration is expected as the potential solution for L-dopa induced motor fluctuation in advanced PD.

(Clin Neurol 2013;53:1382-1385)

**Key words:** Parkinson's disease, autonomic failure, non-motor symptom, gastric emptying, L-dopa

---