

〔研 究〕

パーキンソン病患者の薬物治療効果の評価
—パソコンを用いた連続反応時間と周波数応答の解析—

松山赤十字病院検査部

富岡恵美子 古本 好江

I はじめに

パーキンソン病は臨床的には静止時振戦、筋の固縮、動作緩慢を三主徴とし病態生化学的には黒質線条体系ドーパミン作動ニューロンでの変性疾患である。

今回、我々は本疾患で既に指摘されている運動・動作障害、リズム形成障害に対する薬物効果を客観的に評価するため、音刺激に対する連続反応時間(continuous reaction times)と指タッピングによる周波数応答(frequency responses)の検査分析プログラムを作成し、その解析を行った。

II 対象および方法

対象は当病院神経内科に入院した未治療の50歳の家族性パーキンソン病の患者で、特に動作緩慢を主症状として四肢に高度のすくみ現象(freezing 現象)を顕著にみとめた症例である。三種類の抗パーキンソン剤を漸増投与し、それらの薬物治療効果について連続反応時間と周波数応答を経時的に分析した。

なお連続反応時間と周波数応答の分析にはPC 9801 UV 21を用い、N 88 Basicにてプログラムを作成した。

1 連続反応時間の分析方法

Elsass ら¹⁾の方法に従い2～6秒の間隔のランダム音刺激を被検者に連続30回与え、その音

刺激に対して迅速にキーボードを押すように指示した。

音刺激発生からキーボードを押すまでの時間を反応時間とし、1/300秒の精度で求めた。これを被検者に2回試行させディスプレイ上に結果を図示し、同時に平均反応時間、標準偏差および変動係数を表示した。

2 指タッピング周波数応答の分析方法

中村ら²⁾の方法に準じて被検者に一定の周期的な音刺激を2 Hz, 3 Hz, 4 Hz, 5 Hz 与え、これに同調させて30回キーボードをタッピングさせた。

その各周波数ごとの応答タッピングのインターバルバリエーションとインターバルヒストグラムを求めディスプレイに図示し、その平均間隔時間、標準偏差および変動係数を表示した。

III 結 果

患者は6月2日からレボドパ・カルビドパ合剤150 mg/日の投与が開始され、3日毎に150 mg/日増量され6月12日には、600 mg/日の維持量に達した。

次いでアマンタジンが6月15日より100 mg/日の追加投与され6月18日には200 mg/日の維持量に達した。トリヘキシフェニジルは6月21日より2 mg/日の投与が開始され6月27日には6 mg/日の維持量に達した。

なお増量とともに臨床的にパーキンソン病の諸症状の改善が明らかに認められた。

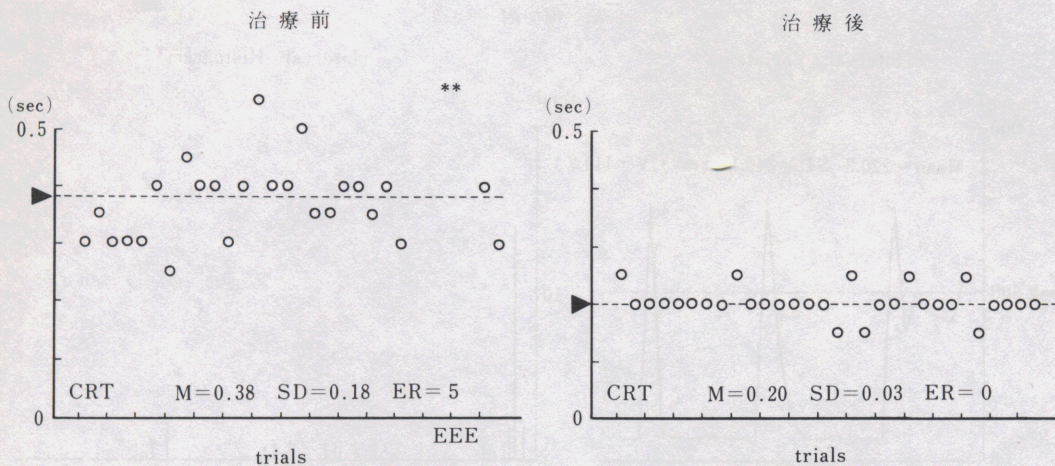


図 1 ランダム音刺激に対する連続反応時間

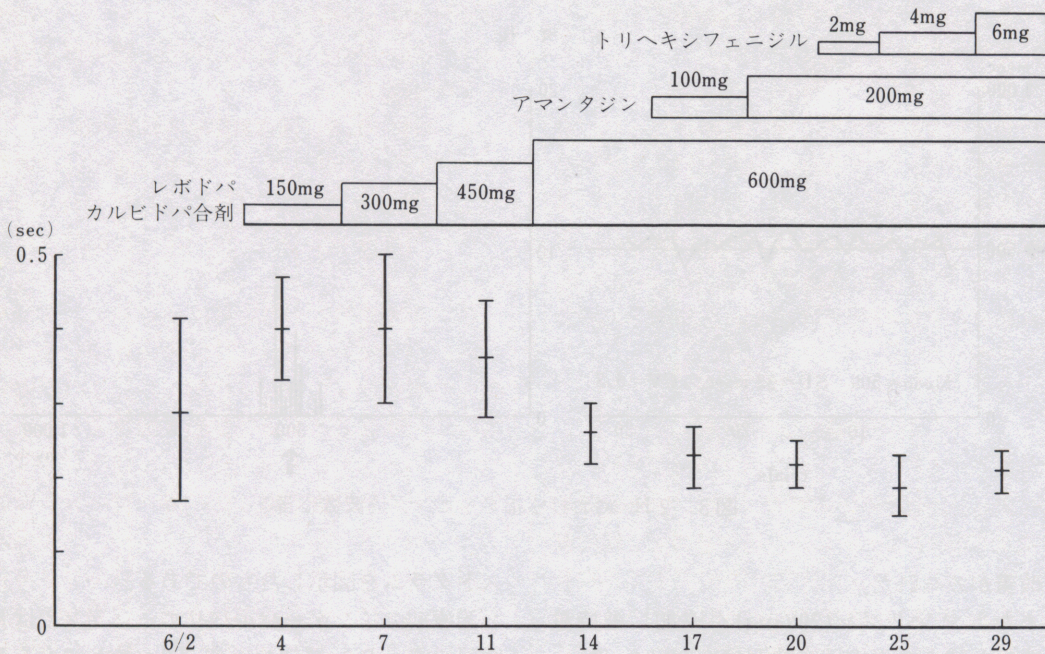


図 2 連続反応時間の平均反応時間と標準偏差

1 連続反応時間の分析結果

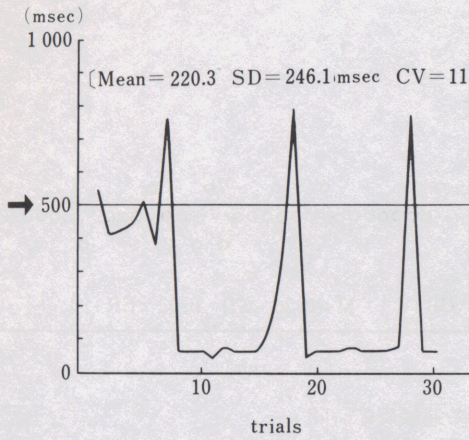
図 1 は治療前と三剤の抗パーキンソン剤すべてが維持量に達した時点(三剤治療後)における連続反応時間の結果をプロットしたもので、図 2 はその平均反応時間と標準偏差を経時的に図示したものである。

治療前の平均反応時は 0.38 ± 0.18 sec, 変動係数 47.4 と反応時間はかなり遅れ, ばらつきも大であった。

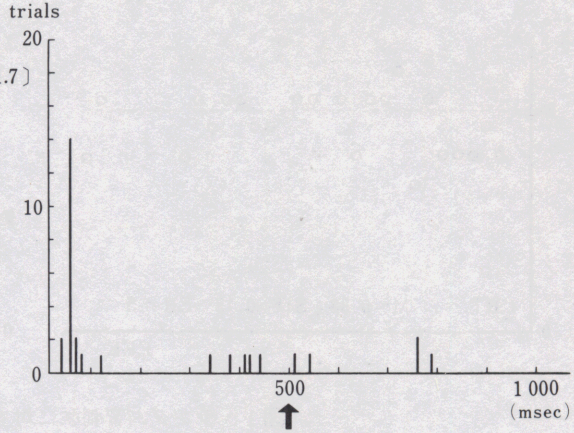
しかしレボドパ・カルビドパ合剤(600 mg)が維持量に達した時点の平均反応時間は 0.26 ± 0.04 sec, 変動係数 15.4 と治療前に比較し著明

治療前

[Interval Variation]

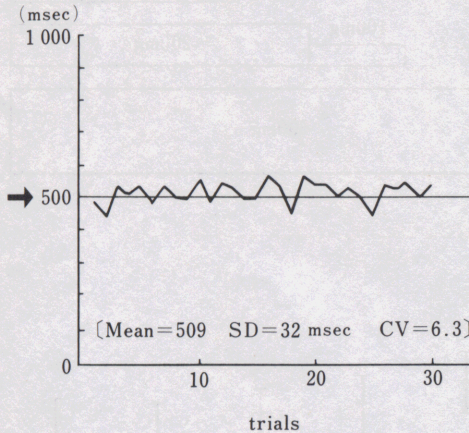


[Interval Histogram]



治療後

[Interval Variation]



[Interval Histogram]

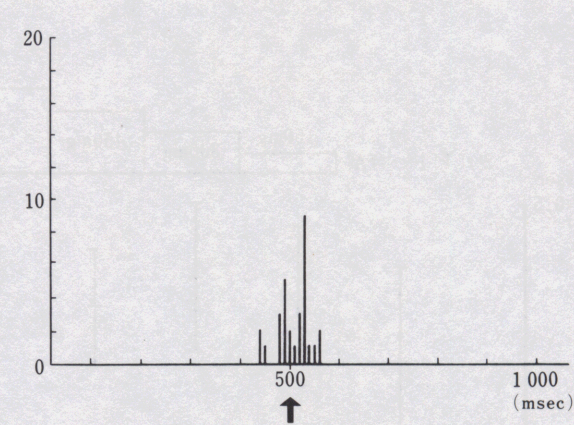


図3 2 Hzにおける指タッピング周波数応答

な改善がみられた。

またアマタジン(200 mg)を追加維持量に達した時点の平均反応時間は 0.22 ± 0.03 sec, 変動係数 13.6 とさらに改善が加わり, トリヘキシフェニジル(6 mg)が維持量に達した時点の平均反応時間は 0.20 ± 0.03 sec, 変動係数 15.0 とさらに軽度ながら改善がみられた。

2 指タッピング周波数応答の分析結果

図3 は連続反応時間と同様, 治療前と三剤治療後の入力周波数 2 Hz における周波数応答のインターバルバリエーションとインターバルヒ

ストグラムを図示したものである。

治療前のインターバルバリエーションでは 8 回目のタッピングにおいて 500 sec 上にくるべき応答反応が 800 msec に遅れた後, freezing 現象がおこりキーボードを押した状態のままほとんど手が動かない現象を 3 回繰り返している。

そのインターバルヒストグラムをみると平均間隔時間は 220.3 ± 246.1 msec, 変動係数 111.7 と freezing 現象による速い反応に加え, 極端に遅い反応が加わり全体にばらつきも大で, 高度のリズム形成障害を認めた。

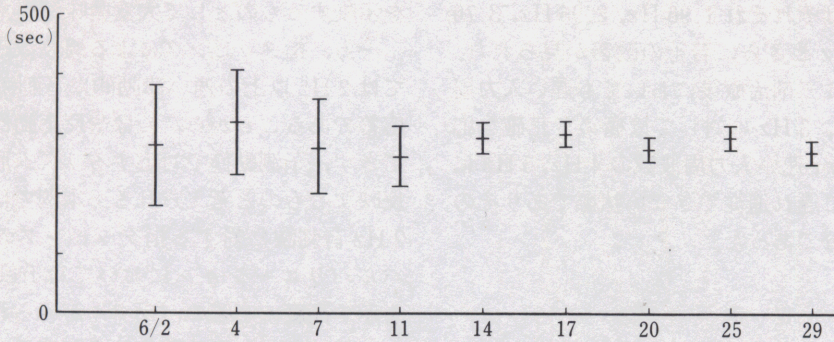


図4 4 Hz における指タッピング周波数応答の平均間隔時間と標準偏差

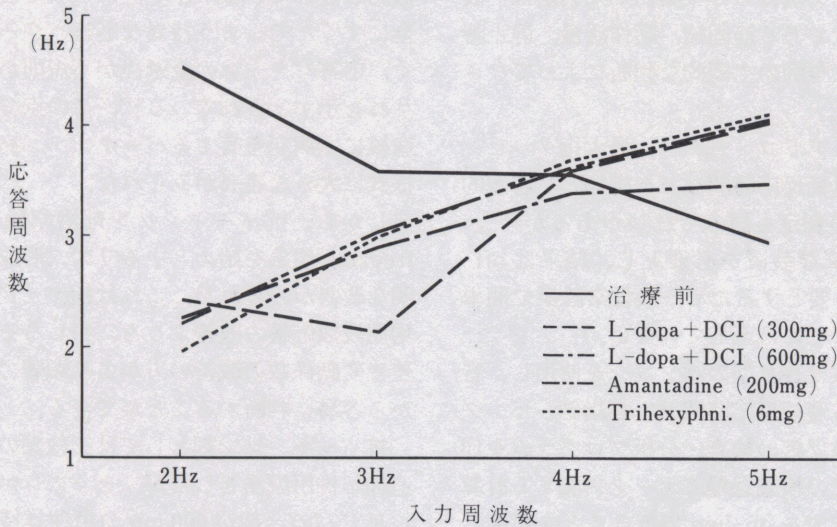


図5 抗パーキンソン剤漸増投与時の指タッピング周波数応答

三剤治療後には臨床症状の改善と共に平均間隔時間は 509 ± 32 msec, 変動係数 6.3 と入力周波数 2 Hz に対して 1.96 Hz の応答を示し, 顕著な改善がみられた。

図4 は入力周波数 4 Hz における指タッピング周波数応答の平均間隔時間とリズム形成障害の指標となる標準偏差を経時的に図示したものである。

レボドパ・カルビドパ合剤 (600 mg) が維持量に達した時点ではとくに標準偏差が急速に小さくなり, リズム形成の高度の改善が示唆された。

また三剤治療後においても標準偏差に若干の改善が見られた。

一方, 図5 は 2 Hz, 3 Hz, 4 Hz, 5 Hz の各

入力周波数に対する指タッピング応答周波数の関係を図示したものである。

治療前における指タッピング周波数応答は入力周波数 2 Hz に対して 4.54 Hz の応答, 3 Hz に対して 3.58 Hz, 4 Hz に対して 3.57 Hz, 5 Hz に対して 2.95 Hz となりいずれも高度のリズム形成障害が示唆された。

レボドパ・カルビドパ合剤が 600 mg の維持量に達した時点ではそれぞれ 2.26 Hz, 2.91 Hz, 3.40 Hz, 3.48 Hz と明かな改善が見られ, アマンタジンが 200 mg の維持量に達した時点ではそれぞれ 2.21 Hz, 3.01 Hz, 3.62 Hz, 4.03 Hz となりさらに改善が見られた。

トリヘキシフェニジルが 6 mg の維持量に達

した時点ではそれぞれ 1.96 Hz, 2.96 Hz, 3.70 Hz, 4.12 Hz とさらに若干の改善が見られた。

このように三剤治療後においても遅い入力周波数の 2 Hz, 3 Hz に対しては極めて正確な応答を示したが、速い入力周波数の 4 Hz, 5 Hz に対しては常に遅れ追従できない状態でありその改善も不十分であった。

IV 考 察

パーキンソン病における薬物効果判定は一般にその主症状である筋固縮、動作緩慢、静止時振戦を中心に医師の主観的な判断によってなされてきた。

近年、ディアドコメーター、最大指タッピングテスト、単純反応時間などを指標とし客観的な薬物効果の判定も試みられつつあるが^{3,4,5)}、いずれも特殊な装置を必要とし、結果は off-line 処理を必要とするため一般日常診療で簡単に施行するまでには至っていない。

そこで私共は普及型のパソコンを使用し、音刺激に対する連続反応時間および指タッピングによる周波数反応の検査・分析プログラムを作成し、すべての検査過程とデータに関する計算処理、図表作成を on-line で行うことを可能とした。

さて、ランダム音刺激による連続反応時間は Elsass ら⁴⁾の方法に準じたが、彼らは軽症の器質的びまん性脳障害例や肝性脳症の患者において明らかに遅延のみられることを報告し、その意識レベル低下との関連を指摘している。

また Bloxham ら³⁾はパーキンソン病患者で音刺激に対する反応時間を検討し、その遅延を指摘しているが、警告シグナルを音刺激直前に与えると有意に改善をみることから、パーキンソン病の反応時間の遅延は反応運動に移る前段階の行動プログラムの set up の遅延によるものであるとしている。

我々の症例では抗パーキンソン剤投与により連続反応時間に著しい改善をみており、上述の set up に関与している大脳基底核の機能改善

を示唆するものとして大変興味深い。

一方、指タッピングによる周波数応答に関しては 2 Hz 以上の速い律動的に音刺激に対する応答であることから、もはや反応動作では対応できず、予測動作で対応するリズム形成機能を反映するものと考えられる。本例では治療前の 2 Hz 音刺激に対する指タッピングのインターバルバリエーションにおいては freezing 現象を示す高度の応答のバラツキがみられた。

一般にリズム形成障害は小脳疾患において特徴的とされているが、本例のような応答動作が完全にすくんでしまう特異な応答パターンではなく、応答パターンの全過程が不規則かつ粗大な乱れを示すとされている^{2,5)}、この点でも大脳基底核に主病変を有するパーキンソン病とは応答様式に大きな差異がみられた。

しかし、抗パーキンソン剤治療後は上述の freezing 現象を始めとするリズム形成障害に著明な改善がみられた。これは指タッピングの平均周波数応答の改善よりも、むしろその標準偏差や変動係数の改善の方がより顕著であることから容易に判断することができる。

抗パーキンソン剤としては三種類の薬を漸次追加し併用療法としたが、とくにレボドパ・カルビドパの合剤が 600 mg の単独維持量に達した段階で臨床的にも検査結果の上でも治療効果が最も顕著に認められた。これはパーキンソン病が黒質・線条件ニューロンの変性によるドーパミン欠乏に起因することから当然の結果と考えられる。

次に追加投与したアママンタジンはそのシナプス前においてドーパミン放出を促進させる薬剤であり、また最後に併用したトリヘキシフェニジルは抗コリン剤である。ドーパミンによって抑制される後シナプス線維のコリン作動系ニューロンを抑制する作用から抗パーキンソン剤として用いられている。

したがって、アママンタジン、トリヘキシフェニジルの治療効果はレボドパ・カルビドパ合剤に比較するとより間接的で mild になるものと考えられる。

V ま と め

パーキンソン病患者の薬物治療効果を評価する目的でランダム音刺激に対する連続反応時間と律動的音刺激に対する指タッピングによる周波数応答の検査および分析プログラムをパソコンにて作成した。

(1) パーキンソン病の臨床症状の主要な徴候である運動緩徐を連続反応時間にて、freezing現象に代表されるリズム形成障害を周波数応答にて解析することができた。

(2) 抗パーキンソン剤投与前から経時的に連続反応時間と周波数応答をみていくことによりレボドパ・カルビドパ合剤, アマンタジン, トリヘキシフェニジルの三種類の薬物治療効果をそれぞれ客観的に評価することができた。

文 献

- 1) Elsass, P, *et al* : Number connection test and continuous reaction times in assessment of organic and metabolic encephalopathy : A comparative study, *Acta pharmacol. et toxicol.*, 54 : 115~119, 1984
- 2) 中村隆一 : 小脳・パーキンソニズムの反復交互動作障害. *神経進歩*, 19 : 719~724, 1975
- 3) Bloxham, C.A., : Reaction times and attention in Parkinson's disease, *J. Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 50 : 1178~1183, 1987
- 4) 安野みどりほか : L-および DL-threo-3,4-dihydroxyphenylerin の finger tapping test に及ぼす影響, *臨床神経*, 23 : 1180, 1983
- 5) 山下順章 : パーキンソン病の上肢反復交換の定量分析. 同上, 20 : 1020, 1980