

学位番号甲第 501 号

学位申請者 : たて の ふゆ き  
館 野 冬 樹

主 論 文 : Levodopa ameliorated anorectal constipation in  
de novo Parkinson's disease: The QL-GAT study

(レボドパは de novo パーキンソン病患者の直腸肛門  
型便秘を改善する: QL-GAT による検討)

著 者 : Fuyuki Tateno, Ryuji Sakakibara, Yuko Yokoi, Masahiko Kishi,  
Emina Ogawa, Tomoyuki Uchiyama, Tatsuya Yamamoto,  
Tomonori Yamanishi, Osamu Takahashi

公 表 誌 : Parkinsonism & Related Disorders 17 (9) : 662-666, 2011

論文内容の要旨 :

【背景・目的】

パーキンソン病 (PD: Parkinson's disease) は運動障害をもたらす神経変性疾患として広く知られている。近年、PD が運動以外の様々な症状(非運動症状)も有することが知られるようになり、患者の QOL の観点から重要視されている。非運動症状の中で、自律神経障害は、患者の QOL 阻害に加え他の合併症発症に深く関わっている。自律神経障害の中で、特に排便障害は、難治性の便秘に加え、腸閉塞、糞便潰瘍による下部消化管穿孔を起こす場合がある。PD の排便障害機序として、通過遅延型便秘および直腸肛門型便秘が知られているが、PD の運動障害に対する治療薬である levodopa(外因性ドパミン)の下部消化管機能に対する影響は、これまで明らかでなかった。今回、levodopa の PD の下部消化管機能に対する影響を明らかにし、治療管理に役立てる事を目的とした。

【対象・方法】

対象は未治療の PD 19 名 (男性 10 名、女性 9 名、平均年齢 66 歳、平均罹病期間 2.2 年) である。全例が PD の臨床診断基準を満たした。全例に脳 MRI および核医学検査を施行し、パーキンソン症候群を来す疾患を除外した。排便障害を来しうる糖尿病やその他の神経疾患、消化器疾患を有するもの、下部消化管機能に影響する薬剤を内

服中のものは除外した。平均 Hoehn-Yahr ステージは 3 (1~4)、平均 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part 3 運動機能は 23 (9~30) であり、全員独歩可能である。Levodopa 合剤 200 mg/日の 3 か月投与前後で、排便障害の問診と定量的排便機能検査 (QL-GAT: quantitative lower-gastrointestinal autonomic test) を施行した。なお、研究に先立ち、研究内容を十分に説明し患者から同意を得た。研究は東邦大学医療センター 佐倉病院倫理委員会の承認を得ている。

#### 【結果】

自覚症状 (投与前/投与後) は排便頻度低下 (週に 3 回未満、Rome III 基準) 13 名/10 名、排便困難 18 名/15 名、便失禁 1 名/なしで levodopa 投与により軽度の改善がみられた。

QL-GAT: I. 大腸通過時間 (正常<39 時間) は投与前 49.3 時間/投与後 56.7 時間と延長したが統計的有意差を認めなかった。II. 直腸肛門 videomanometry では安静時肛門内圧は不変、初発便意量の減少 (投与前 178.6 ml・投与後 121.3 ml;  $p<0.005$ ), 直腸固有収縮の軽度増大 (投与前 8.2 cm/H<sub>2</sub>O・投与後 10.2 cm/H<sub>2</sub>O; 統計学的有意差なし, 正常値>10 cm/H<sub>2</sub>O), 奇異性括約筋収縮 (paradoxical sphincter contraction PSD, anismus) の低下 (投与前 +29.7 cm/H<sub>2</sub>O・投与後 -7.1 cm/H<sub>2</sub>O;  $p<0.001$ , 正常値<+10 cm/H<sub>2</sub>O), 残便の減少 (投与前 142.2 ml・投与後 53.9 ml;  $p<0.05$ , 正常値<15 ml) がみられた。

#### 【考察】

未治療パーキンソン病患者 19 名に levodopa 200 mg/日を 3 ヶ月投与後、輸送遅延型便秘は不変だが直腸肛門型便秘が有意に改善した。PD 群と健常群の下部消化管機能の比較では、PD 群で排便回数の低下と排便困難感が 69% に認められ、QL-GAT において大腸通過時間の延長と蓄便/排便時の直腸固有収縮が低下していると報告されている。これは、主に腸管壁内 Acetylcholine 作動性神経の機能異常を反映していると考えられる。また安静/排便時の腹圧の低下や、PSD が認められ、これは PD における体性神経の機能異常を反映していると考えられる。また、dopamine transporter KO マウスの検討から、内因性 dopamine 神経は D2 受容体を介し消化管運動を抑制するとされる。一方、外因性 dopamine の消化管運動に対する作用は、抑制と促進とが報告され一定しておらず、PD での作用は十分に明らかにされていなかった。今回の我々の検討で直腸肛門型便秘が改善した機序として、QL-GAT を行うと固有収縮の軽度増大/初発便意量減少・PSD 低下(残便減少)がみられ、levodopa の下部消化管自律神経、体性神経の改善作用を表すものと考えられた。

#### 【結語】

未治療 PD 患者に levodopa を投与したところ、直腸肛門型便秘が改善した。この機序として、固有収縮の軽度増大/初発便意量減少・PSD 低下(残便減少)がみられるため levodopa の下部消化管自律神経や体性神経への影響を示すと考えられた。未治療パーキンソン病患者の便秘は levodopa で改善する可能性がある。そのため実際の治療においては、便秘に対する特異的治療を開始する前に levodopa による PD 治療の経過を観察する必要があると考えられた。

## 1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 501 号	氏 名	舘 野 冬 樹
論文審査担当者	主 査	藤 岡 俊 樹
	副 査	寺 田 一 志
	副 査	武 城 英 明
	副 査	岩 崎 泰 雄
	副 査	五 十 嵐 良 典
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>Parkinson 病 (PD)は進行性に、筋固縮、振戦、無動、姿勢反射障害などの運動症状が悪化し自立的な生活が不可能になる中枢神経変性疾患である。近年は、こうした運動症状のほか、数々の非運動症状が、運動症状の出現する前から出現している事を示唆されるようになり注目されている。申請者は、非運動症状のなかでも高頻度でしばしば重症化する便秘に着目し、標準的 PD 治療薬の levodopa が便秘に与える影響を排便機能の客観的評価法である QL-GAT (quantitative lower-gastrointestinal autonomic test) 法をもちいて評価した。QL-GAT 法は直腸造影透視、内圧測定と肛門括約筋筋電図検査を組み合わせた検査であり施行には多大な労力を要するが直腸反射・排便機能の客観的評価が可能である。その結果、大腸輸送時間の延長の傾向(統計的なし)と直腸肛門型便秘の改善(固有収縮の軽度増大/初発便意量減少・残便減少)が初めて示された。Levodopa の下部消化管自律神経への直接的影響、運動症状改善による影響、体性神経機能の改善作用を表すものと考えられた。公開審査は 2014 年 1 月 28 日午後 2 時から審査委員全員の出席のもとに開催された。佐倉病院倫理委員会の承認を得た研究である事が示され審査が開始された。はじめに、Parkinson 病の病理学的所見、進行の仮説、非運動症状としての自律神経症状や精神症状について詳細な背景説明がなされ、自律神経症状の中でも高頻度でしばしば重症化する便秘について現在の世界的研究の趨勢が説明された。その後、審査対象論文についての概要説明がなされ質疑応答に入った。</p> <p>固有収縮の軽度増大/初発便意量減少・残便減少から直腸肛門型便秘には有効なのに大腸輸送時間が延長した傾向があるのはどのように説明するのかとの質問に dopamine 投与中の患者に便秘が多いとする既報を例に挙げ levodopa が腸管壁内自律神経叢に作用して腸管機能を抑制した可能性をあげたがセロトニンニューロンの影響もあるので症例による変動の可能性もあげた。甲状腺機能や便通に影響を与える薬物の有無、治療前の食事パターンの検討の有無について質問があり、食事パターンについての詳細な調査はなされていないがその他のパラメーターは確実に除外していると返答した。従来、臨床的に問題視されてきた PD の便秘の機序が直腸肛門機能の可逆的低下である可能性を示唆し、levodopa が改善に有効であることを QL-GAT 法を用いて客観的・定量的に示した初めての論文であり、検査に費やされた多大な努力の結果であり学位に十分に値すると結論した。</p>		

