

Parkinson病患者における介護負担の分析と rotigotine の効能

眞野 智生*** 仁紫 了爾* 小林 洋介* 松尾 幸治* 小林 靖*

【要約】 Parkinson病 (PD) 患者18名 (平均年齢71.4±6.4歳) とその健常介護者18名 (平均年齢68.3±8.1歳) を対象とした。PDの運動機能と介護者の介護負担を測定し、その関連を調べた。また、試験開始時に内服していたagonistを、等価換算したrotigotineへ変更して8週間投与し、運動指標などの8週後の変化を調べた。横断的研究では、PDの運動機能と介護負担には相関を認め、特に歩行機能や姿勢障害と強い相関があった。Rotigotineへの変更にて、歩行機能の改善を認め、介護者の介護負担は改善した ($p<0.05$)。PD病患者の介護負担には歩行障害や姿勢障害が関連しており、rotigotineによる歩行機能の改善が介護負担を改善させた可能性が示唆された。

(神経治療 32 : 229-233, 2015)

Key Words : Parkinson's disease, burden interview, walking function, dopamine receptor agonist drug

はじめに

介護負担感とは「親族を介護した結果、介護者が情緒的、身体的健康、社会的な生活および経済状態に関して被った被害の程度」と定義されている¹⁾。Parkinson病 (PD) は神経変性疾患の中でも、在宅介護率が高い疾患の一つであり、介護者への介護負担も大きいと推測される。PD患者の高齢化、家族介護者の高齢化にて、介護負担に関しては社会的に目を背けられない状況と思われる。PD患者の家族介護者負担と認知機能との関連を調べた報告はあるが²⁾、運動症状との関連をみた研究は少ない³⁾。本研究では、家族介護者の負担を、Zarit介護負担尺度にて測定し、運動症状との関連を調べた。また、数ある抗PD治療薬の中で、2014年11月の時点にて本邦で唯一の経口吸収剤であるrotigotineは、他の非麦角系agonistと作用機序が異なり、他の非麦角系agonistとは異なる症候へも効果が期待されている。経口剤の非麦角系agonistをrotigotineへ変更することで、運動障害や介護負担にどのような変化があるかをopen-label試験にて調べた。

対 象

在宅にて生活している孤発性PD患者18名 (男性10名・女性8名 ; 平均年齢71.4±6.4歳 ; Hohen & Yahr分類2.9±0.80) とその家族介護者18名 (男性8名・女性10名 ; 平均年齢68.3±8.1歳) の18組を対象とした。PD患者は、1995年の特定疾患神経変性疾患調査研究班が作った「パーキンソン病診断基準」を満たすものとし、選択基準

としては、(1) 臨床研究開始時の年齢が20歳以上かつ85歳以下、(2) Hoehn & Yahr分類にてStage 4以下、(3) 極端な日内変動がない、(4) 非麦角系agonist製剤を連続して6ヵ月以上服用中であり、本研究開始前4週間の抗PD薬の用法・用量が一定、(5) PDに対して外科的治療をおこなった既往がない、(6) 家族介護者が配偶者であり、家族介護者に運動障害がない、(7) 本試験の参加に関して文書での同意が得られる者とした。研究期間は2013年5月から10月までで、全例外来にて測定した。PD患者の歩行機能や運動症状は、MDS-UPDRS, timed up & go test (TUG), 5 feet walk test (5FWT), 6 minutes-walk test (6MWT) にて測定し、睡眠満足度をVisual Analog Scale (VAS) にて半定量化した。家族介護者の介護負担尺度としては、Zarit介護負担尺度日本語版 (Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview : J-ZBI) を使用した⁴⁾。また、健常人として、健常介護者のTUG, 5FWT, 6MWT, 睡眠満足度VASも測定した。PD患者は、0週時点で内服していた非麦角系agonistを等価換算し、rotigotineへ一夜で全量切り替えた。その後8週間後に再び歩行機能や運動機能の評価を行い、介入前後で比較した。8週間後の評価を完遂できなかった症例については、解析対象から除外した。Rotigotineによる皮膚合併症を予防するために、貼付部位を毎日変更し、翌日にrotigotineを貼る予定の場所には保湿剤を塗るよう指導した⁵⁾。

統計学的分析方法は、PD群と健常者群との比較はchi-square testを使用し、 $p<0.05$ を統計的有意とした。0週時と8週時における各指標とJ-ZBIの関連についてはPearsonの相関係数を求めて検討し、相関係数 (r) >0.4 を有意な相関とした。open-label試験では、0週時点と8週時点での各指標の比較はpaired-t検定、群間比較にはt検定を行い、 $p<0.05$ を統計的有意とした。統計解析にはSPSS19.0を使用した。本研究は、岡崎市民病院生命倫理委員会に

* 岡崎市民病院脳神経内科

** 名古屋大学大学院神経内科

(2014年11月16日受付/2015年2月16日受理)

Table 1 Background and baseline date

	PD (n = 18)	Control (n = 18)	P value
age	71.4 ± 6.4	68.3 ± 8.1	N.S.
sex (male : female)	10 : 8	8 : 10	N.S.
disease duration	7.9 ± 5.0	N.A.	
Hohen & Yarh staging	2.9 ± 0.80	N.A.	
Zarit Burden Interview	N.A.	20.2 ± 9.9	
MDS-UPDRS total	64.9 ± 22.5	N.A.	
Part 1	13.3 ± 5.5	N.A.	
Part 2	15.1 ± 7.2	N.A.	
Part 3	31.4 ± 14.1	N.A.	
Part 4	5.2 ± 3.5	N.A.	
timed up & go test (sec)	11.5 ± 4.2	5.9 ± 1.2	P < 0.001
5 feet walk test (sec)	3.1 ± 1.1	2.0 ± 0.61	P < 0.05
6 minutes walk test (m)	345.9 ± 109.7	589.7 ± 81.8	P < 0.001
VAS	3.4 ± 1.2	3.7 ± 1.1	N.S.

Data are shown as mean ± SD (range). N.A., not applicable ; N.S., not significant.

We used the unpaired t-test for two-group comparisons of continuous variables.

申請し、2013年5月に承認を得た。

介護負担尺度

介護者の介護負担感を客観的に測定する指標としてJ-ZBIを使用した。J-ZBIは、介護負担尺度が22項目から構成されている。ZBIの各項目の配点は0点「介護を全く負担と思わない」から、4点「非常に大きな負担である」の5段階での総合得点は88点である。認知症のみならず、ALSやPDなどの神経変性疾患においても使用されている⁶⁻⁸⁾。

MDS-UPDRS

PD患者の運動機能や非運動機能の評価指標の一つとして、MDS-UPDRSを使用した⁹⁾。MDS-UPDRSスコアは4つのパートから構成されており、part 1は日常生活での非運動症状(13項目、最大52点)、part 2は日常生活での自覚的な運動症状(13項目、最大52点)、part 3は他覚的な運動機能検査(33項目、最大132点)、part 4は運動合併症(6項目)である。本研究では、運動機能検査としてpart 3の項のうち、固縮(5項目、最大20点)、振戦(10項目、最大40点)、歩行(2項目、最大8点)、姿勢(2項目、最大8点)を各々検討した。

Table 2 The correlation between motor functional parameters and J-ZBI in PD patients at the point of 0W and 8W (cross-sectional study)

	0W (n = 18)	8W (n = 17)
MDS-UPDRS		
Part 1	r = 0.432 p = 0.073	r = 0.382 p = 0.130
Part 2	r = 0.408 p = 0.093	r = 0.434 p = 0.082
Part 3	r = 0.498 p = 0.036	r = 0.513 p = 0.035
Items of rigidity	r = 0.263 p = 0.292	r = 0.293 p = 0.254
Items of tremor	r = 0.246 p = 0.325	r = 0.257 p = 0.320
Items of gait	r = 0.366 p = 0.135	r = 0.423 p = 0.091
Items of posture	r = 0.344 p = 0.162	r = 0.434 p = 0.082
Part 4	r = 0.168 p = 0.504	r = 0.131 p = 0.618
timed up & go test (sec)	r = 0.548 p = 0.019	r = 0.524 p = 0.031
5 feet walk test (sec)	r = 0.374 p = 0.126	r = 0.330 p = 0.196
6 minutes walk test (m)	r = -0.495 p = 0.037	r = -0.488 p = 0.047

We used Pearson's correlation coefficient for analyzing correlations between motor functional parameters and J-ZBI.

睡眠満足度

睡眠満足度は、5段階のVASを使用し、PD患者と介護者の睡眠満足度を測定した。

結果・成績

1. 運動症状と介護負担尺度 (横断的研究)

1.1

症例の背景をTable 1に示す。家族介護者である配偶者を正常対照群とし、年齢・性をマッチさせた。歩行機能テストにて、PD群と正常対照群との間に有意差を認めた(Table 1)が、睡眠満足度のVASには有意差がなく、家族介護者もPD患者と同様の睡眠満足度であった。

1.2

PD患者の重症度と家族介護者のJ-ZBIとの関連を調べるために、0週時点のMDS-UPDRSをpart毎に解析を行った。J-ZBIとはpart 1, 2, 3で強く相関したが、ジスキネジアなどの運動合併症を表すpart 4では相関は認めなかった(Table 2)。単変量解析において、part 3との相関が最も強く、他覚的な運動症状との関連が示唆された。J-ZBIと他覚的症候別の関連を調べるために、part 3をPDの主な運動症状である振戦、固縮、歩行障害、姿勢障害の項に分けて検討した。振戦や固縮の項は、J-ZBIとは強い相関関係は認めなかったが、歩行障害と姿勢障害の項は、強い相関関係を認めた(Table 2)。

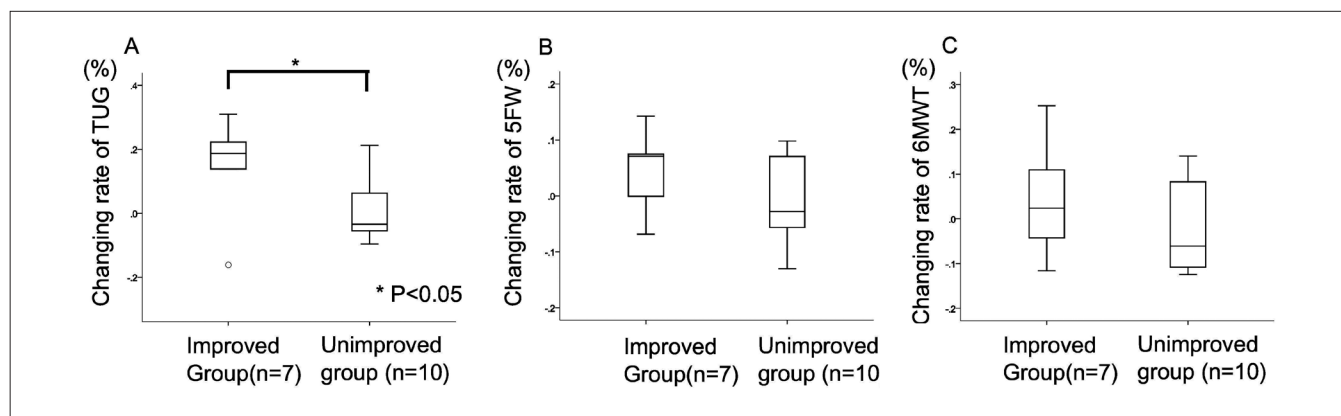
1.3

歩行機能テストとの関連では、TUG (r = 0.548, p = 0.019) と、6MWT (r = -0.495, p = 0.037) にて、J-ZBIと強い相関関係を認

Table 3 Comparison of the parameters between 0W and 8W in PD patients (n = 17) and caregivers (n = 17). (longitudinal study)

	0W (n = 17)	8W (n = 17)	P value
Zarit Burden Interview	19.8 ± 10.1	18.4 ± 9.6	P < 0.05
MDS-UPDRS total	64.1 ± 22.9	61.8 ± 21.2	P < 0.01
Part 1	13.2 ± 5.7	12.5 ± 5.6	P = 0.118
Part 2	14.8 ± 7.3	14.4 ± 7.0	P = 0.130
Part 3	31.2 ± 14.5	30.4 ± 13.4	P = 0.120
Items of rigidity	4.4 ± 2.8	4.2 ± 2.7	P = 0.382
Items of tremor	6.6 ± 4.2	6.4 ± 4.2	P = 0.269
Items of gait	3.2 ± 1.8	2.8 ± 1.5	P < 0.05
Items of posture	3.0 ± 1.8	2.8 ± 1.4	P = 0.299
Part 4	4.9 ± 3.5	4.5 ± 2.9	P = 0.168
timed up & go (sec)	11.5 ± 4.3	10.6 ± 4.0	P < 0.05
5 feet walk test (sec)	3.1 ± 1.1	3.0 ± 1.0	P = 0.264
6 minutes walk test (m)	356.4 ± 103.4	358.7 ± 112.8	P = 0.802
VAS in PD patients	3.5 ± 1.2	3.6 ± 1.1	P = 0.431
VAS in caregivers	3.8 ± 1.2	3.3 ± 1.0	P = 0.668

Data are shown as mean ± SD (range). We used the paired t-test for two-group comparisons of continuous variables.

**Fig.1** The relationship of the changing rate between walking function parameters and severity of J-ZBI at 8W

We presented all data as median with the upper and lower quartiles.

TUG : timed up and go test, 5FWT : 5 feet walk test, 6MWT : 6 minutes-walk test.

めた。特にTUGとの関連が強く、立ち上がりや方向転換動作などが介護負担に影響している可能性が示唆された (Table 2)。

2. Rotigotine 介入研究 (open-label 研究)

PD患者全例を0週時に rotigotine に切り替え、8週間投与した。Rotigotine の投与量は、1日当たり平均10.5 ± 4.5mgであった。途中1名が離脱し、17名 (男性9名・女性8名; 平均年齢71.5 ± 6.6歳、平均罹病期間8.1 ± 5.1年) が研究を完遂した。離脱の1名は、投与2日目に皮膚症状が出現し自己中断したため、離脱とした。完遂した17名を検討対象とし、0週時と8週時の運動機能などを比較した (Table 3)。運動症状の変化では、MDS-UPDRS の part 3 にて有

意に改善傾向を認めた。また、その内訳をみると、振戦や固縮関連項目では有意な改善を認めておらず、歩行と姿勢障害の関連項目にて、有意に改善傾向にあった。歩行機能テストでは、TUGで有意な改善を認めたが、5FWT、6MWTでは有意ではなかった。これは、立ち上がりや方向転換動作に rotigotine が有用であった可能性を示唆した。J-ZBIはp < 0.05であり、介助者の介護負担も改善していた。J-ZBIの変化量にて、改善があった群 (改善群) と改善がなかった群 (非改善群) の2群に分けて歩行機能テストの変化率を比べると、改善群は非改善群と比較してTUGが有意差を認めて改善したが、5FWT、6MWTでは有意差は認めなかった (Fig. 1)。介護

負担の改善と TUG の変化が関連した可能性が示された。睡眠満足度 VAS は、PD 患者と介護者において、両者ともに若干の改善傾向であったが、有意な改善は得られなかった。

研究中の副作用としては、3例で皮膚の掻痒感、2例で夢の変化、2例で唾液分泌亢進、1例で食欲低下を認めた。

3. Rotigotine 投与後の運動症状と介護負担尺度

Rotigotine 投与後の8週時点においても J-ZBI と各評価項目との関連は、0週時点と同様の傾向を示した (Table 2)。Rotigotine を8週間使用しても、介護負担と運動障害は変わらず強い関連を認めた。

考 察

神経変性疾患における家族の高い介護負担は大きな問題である。特に PD 患者は、緩徐進行性で長期間の介護を要するため、在宅での介護割合が高く、世帯構成からも配偶者による介護がなされている率が高いとされている。PD 患者の睡眠障害を有する割合とほぼ同等に、介護者も睡眠障害を有しているという報告もある¹⁰。本研究は運動障害を中心に調査し、歩行障害や姿勢障害が介護負担度に関連している可能性が示唆された。既報告でも家族が困っている PD の症状としては、易転倒が 27.3% で最も多く、以下は姿勢反射障害、動作緩慢、すくみ足であり、本研究の結果と類似していた¹¹。一般高齢者に比べ、PD 患者においては転倒頻度が高く^{12, 13}、PD の転倒危険因子に関しては、転倒の既往、姿勢反射障害、すくみ足、治療効果の不安定などの運動症状が報告されている¹⁴。本研究では、歩行障害や姿勢障害といった運動症状と介護負担との関連を示したが、歩行障害や姿勢障害により患者が転倒することへの不安感も介護負担の増加に関連した可能性が考えられる。また、Fig. 1 に示されたように、介護者の負担軽減に結びついた歩行関連の因子としては、歩行そのものよりも、timed up & go test に示されるように、立ち上がりや方向転換といった要素であったという点は注目すべきと思われる。介護負担が高いとされる神経変性疾患においては、薬剤や運動療法などの効果を表す評価指標として、介護負担尺度に注目することも重要と考えられた。

本研究では、非麦角系の agonist 製剤を経皮吸収製剤である rotigotine に変更した介入研究を行い、歩行障害・姿勢異常の改善を認めた。Rotigotine による OFF 時間の短縮は報告されている¹⁵が、他の agonist 製剤からの切り替えによる症候の変化はあまり知られていない。その機序としては、各 agonist 製剤による各ドパミン受容体への活性化の違いが考えられる。変更前の非麦角系 agonist はドパミン受容体のうち D2, D3, D4 への親和性が強いとされているが、rotigotine は D2, D3, D4 以外の D1 や D5 にも同様の親和性があると言われている¹⁶。PD の「大脳皮質-基底核-視床ループ」にて、D1 は直接路に対する影響があるとされ、運動の開始への関与が示唆されている。また、D1 agonist 製剤が L-dopa 製剤と同程度の効果を示した報告もある^{17, 18}。本研究で rotigotine が歩行障害の改善を示した機序として、すくみ足や立ち上がりなどの運動開始時の症状に影響した可能性も示唆される。また、経皮的な吸収は、経口薬と異なり胃腸症状の影響が少ないため、効能が安定するということが改善理由かもしれない^{19, 20}。本研究では、貼布製剤使用のコンプライアンスや前日に使用した保湿製剤の使用状況について聴取できておらず、それらの状況が結果に影響を及ぼした可能性がある。また、本研究はあくまで open-label の介入試験であり、検者と被検者にブラセ

ボ効果が働いたことは十分考慮すべきであり、本研究の結果は、症例数を増やした二重盲検試験などで確かめる必要がある。

結 論

PD の介護負担には、歩行障害が関与することが考えられた。他の非麦角系 agonist と比べ rotigotine は歩行機能を改善させ、介護負担の軽減をさせる可能性が示唆された。

[註]

(一般名)	(商品名)
rotigotine	ニュープロパッチ

本論文は COI 報告書の提出があり、開示すべき項目はありません。

文 献

- Zarit H, Reeves, E, Bach-Peterson J : Relatives of the impaired elderly : Correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 20 : 649-655, 1980
- Leroi IJ, McDonald K, Pantula H et al : Cognitive impairment in Parkinson disease : impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 25 : 208-214, 2012
- Ozdilek B1, Gunal DI : Motor and non-motor symptoms in Turkish patients with Parkinson's disease affecting family caregiver burden and quality of life. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 24 : 478-483, 2012
- Arai Y, Kudo K, Hosokawa T et al : Reliability and validity of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview. *Psychiatry Clin Neurosciences* 51 : 281-287, 1997
- 塩原哲夫 : 貼付剤による皮膚へのトラブルとその対策. *日薬師会誌* 66 : 1203-1207, 2014
- Mori E, Ikeda M, Kosaka K : Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 72 : 41-52, 2012
- 中川悠子, 魚住武則, 辻 貞俊 : 筋萎縮性側索硬化症患者における介護負担と QOL の検討. *臨床神経* 50 : 412-414, 2010
- Benavides O, Alburquerque D, Chaná-Cuevas P : Burden among caregivers of patients with Parkinson disease. *Rev Med Chil* 141 : 320-329, 2013
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR et al : Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) : scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23 : 2129-2170, 2008
- Smith MC, Ellgring H, Oertel WH : Sleep disturbances in Parkinson's disease patients and spouses. *J Am Geriatr Soc* 45 : 194-199, 1997
- 柏原健一, 前田哲也, 武田 篤 : 介護者が困るパーキンソン病患者の症状. *脳* 21 126 : 378, 2013
- Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M et al : Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 248 : 950-958, 2001
- 中馬孝容 : すくみ足のリハビリテーション. *神経内科* 73 : 554-559, 2010
- Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U : A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov*

- Disord 22 : 1892-1900, 2007
- 15) Watts RL, Jankovic J, Waters C et al : Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 68 : 272-276, 2007
 - 16) Scheller D, Chan P, Li Q et al : Rotigotine treatment partially protects from MPTP toxicity in a progressive macaque model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 203 : 415-422, 2007
 - 17) Rascol O, Blin O, Thalamas C et al : ABT-431, a D1 receptor agonist prodrug, has efficacy in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 45 : 736-741, 1999
 - 18) Rascol O, Nutt JG, Blin O et al : Induction by dopamine D1 receptor agonist ABT-431 of dyskinesia similar to levodopa in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 58 : 249-254, 2001
 - 19) Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD et al : Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease : a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 22 : 2398-2404, 2007
 - 20) Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A et al : Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy : a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85 : 840-844, 2014

Rotigotine Effects on Burden Interview in Parkinson's Disease : A Pilot Study

Tomoo MANO^{*,**}, Ryoji NISHI^{*}, Yosuke KOBAYASHI^{*}, Koji MATSUO^{*}, Yasushi KOBAYASHI^{*}

^{*}Department of Neurology, Okazaki City Hospital, Okazaki

^{**}Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya

For this study, we enrolled 18 Parkinson's disease (PD) patients and 18 healthy age- and sex-matched caregivers. We quantitatively measured each patient's motor functional parameters and each caregiver's burden of care with the Zarit Caregiver Burden Interview in order to analyze the relationship between the measures. We then instructed to replace the dopamine agonist taken by the patients with rotigotine for 8 weeks so that we could compare each measure pre- and post-trial. Results of a cross-sectional study

showed that caregivers' burden of care strongly correlated with patients' walking and posture functions. Caregivers' burden of care significantly improved after the 8-week rotigotine trial due to patients' improved walking function, the measure of which reflects the burden of care in treating PD patients. Our findings thus suggest rotigotine's positive effect on walking function in PD patients, which also improved caregivers' burden of care.