

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

薬理と治療 (1987.04) 15巻suppl.2:521～528.

[神経難病治療薬ドプス(L-DOPS)]  
Shy-Drager症候群患者の症状および血行動態に及ぼすL-DOPSの効果

川村祐一郎、箭原 修、木村 隆、本田 肇、小原敦史、長  
谷部直幸、山下裕久、小野寺壮吉

## Shy-Drager 症候群患者の症状 および血行動態に及ぼすL-DOPS の効果

旭川医科大学 第一内科

川村 祐一郎 箭原 修 木村 隆  
本田 肇 小原 敦史 長谷部 直幸  
山下 裕久 小野寺 壮吉

### はじめに

Shy-Drager 症候群 (SDS) は起立性低血圧を中心に自律神経症状を主訴とする進行性の疾患であり、これまでさまざまな薬物治療がなされてきたが有効な治療方法は見いだされていない。鈴木ら<sup>1,2)</sup>は、ノルエピネフリン (NA) 欠乏を起こす家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の起立性低血圧に対し、NA の前駆物質<sup>3,4)</sup>のラセミ体である DL-threo-DOPS (DL-threo-3,4-dihydroxyphenylserine) が有効であったことを報告している。また、最近、祖父江ら<sup>5)</sup>は、全国的な multi-center-trial により、SDS および関連疾患で、起立性低血圧を主訴とする 47 症例に L-threo-DOPS (L-DOPS) を投与し有効であることを報告している。

今回われわれは、3 例の SDS 患者に L-DOPS を投与し自律神経症状に対する効果に加え血行動態に及ぼす影響についても検討したので報告する。

### I 対象および方法

当大学第一内科に入院し、臨床的に SDS と

診断された 3 例を対象とした。年齢・性別・罹病期間・主症状等は Table 1 に示した。投与方法は、L-DOPS 20% 細粒 0.5 g (L-DOPS 100 mg) を初回投与量とし症状に応じて漸増法により維持量 3.0 g (L-DOPS 600 mg・分 3 食後内服) まで増量した。投与前および L-DOPS 投与開始 2 週間後に、以下の項目について検討した。

#### 1) 自覚症状

SDS に特徴的な症状として起立性低血圧によると思われる立ちくらみ、失神発作およびその他の自律神経障害による排尿障害・発汗障害などを、その程度により①高度、②中等度、③軽度、④症状なしの 4 段階で判定した。

#### 2) ADL

歩行や日常生活の動作障害についても、上記と同様に 4 段階で判定した。

#### 3) 血行動態に関する測定

##### i) 立位負荷

立位負荷はティルティング台を用いて、安静臥位、立位後 1 分ごと (最高 15 分まで) の各時点で血圧、心拍数、および Swan-Ganz thermodilution catheter による心拍出量を測定し

Clinical Effect of L-DOPS on Neurological Symptoms and Hemodynamics in Patients with Shy-Drager Syndromes

Yuichiro Kawamura *et al.*: The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical School

Table 1 症例一覧表

症例番号	患者名	年齢・性	入院・外来	疾患名	罹病期間	主症状	合併症	前治療薬	投与量 (mg/日)	投与期間	併用薬	改善症状*	副作用	臨床検査	異常	血圧	体位変換	全般改善度	患者印象	概括安全度	有用性
1	S・A	60歳・男	入院	S・D・S	4年	起立性低血圧 立ちくらみ 失神発作・陰萎 排尿・排便障害 発汗異常	なし	エホチール ジテルゴット	450×9日 600×12日		塩酸ノルフェネリン	立ちくらみ 失神発作 歩行	#+ ねむけ(軽度)	なし	なし	中等度改善	中等度改善	改良	軽い副作用で 治療継続	有用	
2	S・T	55歳・男	入院	S・D・S	3年	起立性低血圧 立ちくらみ 失神発作・陰萎 排尿障害 尿失禁	なし	なし	100~300×7日 600×7日		なし	立ちくらみ	+	なし	なし	不変	軽度改善	やや改善	なし	やや有用	
3	T・S	64歳・男	入院	S・D・S	1年半	起立性低血圧 陰萎・尿失禁 排尿・排便障害 発汗異常 歩行障害	尿路感染症	なし	100~300×7日 600×28日		なし	なし	なし	なし	なし	不変	軽度改善	不変	なし	やや有用	

\* : +軽度改善, #中等度改善, ##著明改善

た。立位中に意識消失がみられた場合はその時点で臥位とした。

ii) 坐位負荷

坐位負荷はギャッチベッドにて約90°のsemi-Fowler位をとらせることにより行った。安静臥位, 坐位後1分ごと(最高15分まで)の各時点で立位負荷と同様の測定を行った。

4) 臨床検査

下記の項目について測定した。

血液一般: 赤血球, 白血球, ヘマトクリット, ヘモグロビン, 血小板

肝機能: GOT, GPT, Al-P, 総ビリルビン

血清電解質: Na, K, Cl

血清生化学: トリグリセライド, 総コレステロール, CPK

腎機能: BUN, クレアチニン

効果判定は以下の各項目について行った。

1) 自覚症状改善度およびADL改善度

各症状および動作障害について①著明改善, ②中等度改善, ③軽度改善, ④不変, ⑤悪化の5段階で評価した。全期間を通じて症状あるいは障害がみられなかった場合は「なし」とした。

2) 全般改善度

血行動態指標(血行・心拍数・心拍出量)の変化および自覚症状改善度, ADL改善度を総合し, 各症例について①著明改善, ②中等度改善, ③軽度改善, ④不変, ⑤悪化の5段階で評価した。

3) 安全度

副作用の有無および臨床検査の結果から, ①副作用なし, ②軽度の副作用で治療継続, ③減量必要, ④投与中止の4段階で評価した。

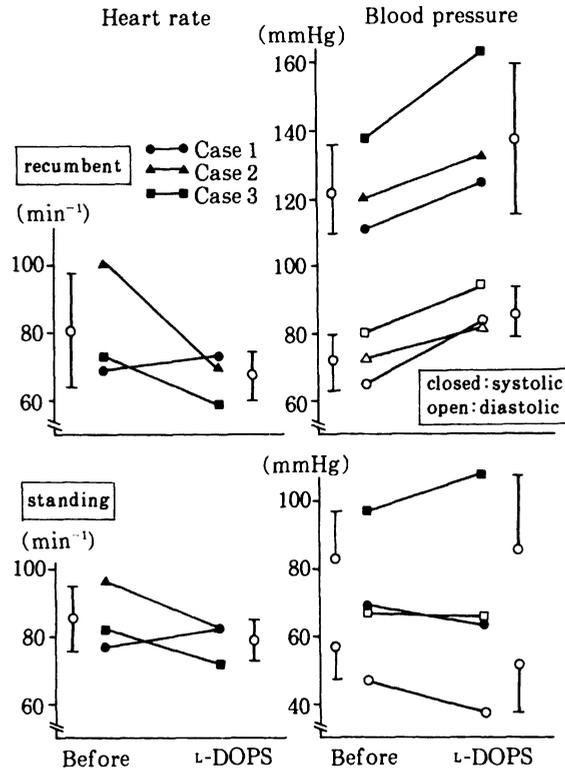


Fig. 1 Heart rate and blood pressure changes with standing

4) 有用性

全般改善度および安全度の評価を総合し、①極めて有用、②有用、③やや有用、④有用性なし、⑤好ましくないの5段階で判定した。

II 結 果

1 血行動態

1) 立位による変化

症例1および症例2は、いずれも立位負荷後数分以内に失神し(症例1は4分、症例2は2分)、血圧、心拍数、心拍出量の経時的測定が不可能であったため、立位直後から失神するまでの間の比較的状态が安定したと考えられる時の各指標の測定値を「立位」の値とした。

3例の臥位(recumbent)および立位(standing)における心拍数と血圧を、L-DOPS投与前および内服開始2週間~5週間後で比較した(Fig. 1)。心拍数は臥位  $80.7 \pm 16.9$ /分から  $67.3 \pm$

$7.4$ /分、立位  $85.0 \pm 9.8$ /分から  $78.7 \pm 5.8$ /分と、いずれにおいても内服後低下傾向にあったが有意差はなかった。血圧は、臥位で収縮期圧  $123 \pm 12.5$  mmHg から  $138.7 \pm 21.1$  mmHg、拡張期圧  $72.3 \pm 7.5$  mmHg から  $86.7 \pm 6.4$  mmHg といずれも内服後上昇したが、立位では収縮期圧  $83.0 \pm 14.0$  mmHg から  $86.0 \pm 22.0$  mmHg、拡張期圧  $57.0 \pm 10.0$  mmHg から  $52.0 \pm 14.0$  mmHg と変化がなかった。

心拍出量の変化を Fig. 2 に示した。自覚症状の改善がみられた症例1において臥位(4.07 l/分から5.81 l/分)、立位(3.34 l/分から3.82 l/分)ともに内服後増加した。症例3ではむしろ減少した。ただしこの症例は立位負荷直後の心拍出量が内服前5.23 l/分、内服後4.67 l/分と正常範囲であり、15分間の立位負荷でも意識消失をきたさなかった。3例の心拍出量の平均は、立位負荷後  $3.80 \pm 0.80$  l/分から  $4.28 \pm 0.46$

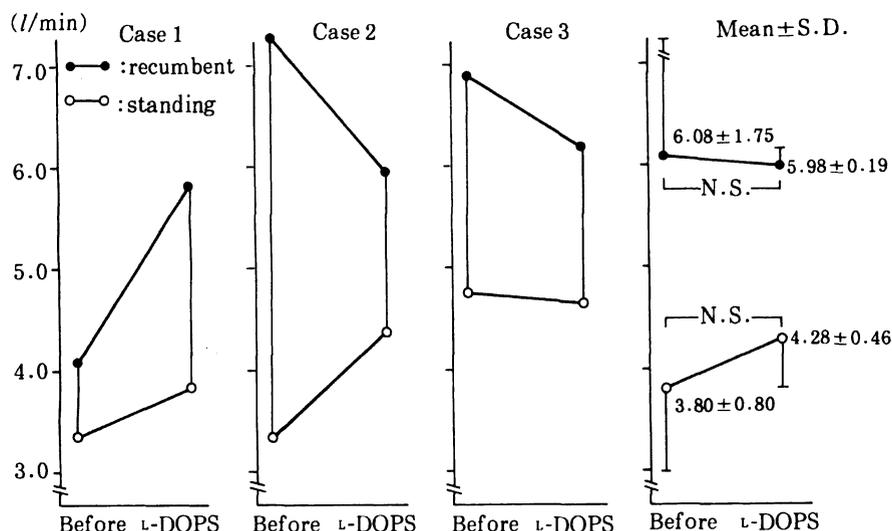


Fig. 2 Cardiac out-put changes with standing

l/minと、L-DOPS 内服後増加傾向にあった。

2) 坐位による変化

坐位負荷により、心拍数には有意な変化を認めなかった。収縮期血圧および心拍出量の3例の平均値の、臥位および坐位後の経時的变化(1分、3分、6分、10分、15分)を Fig. 3 および Fig. 4 に示した。

①収縮期血圧 (Fig. 3)

L-DOPS 内服前、臥位時  $127 \pm 2.08$  mmHg であったが、坐位後漸減し、15分後には  $87.7 \pm 17.5$  mmHg となった。これに対し内服後は、臥位時  $141.3 \pm 16.2$  mmHg であり、坐位3分後にて  $110.7 \pm 24.1$  mmHg と最低値となった後比較的安定した(15分後  $115.3 \pm 32.5$  mmHg)。

②心拍出量 (Fig. 4)

内服前、臥位時の  $5.88 \pm 0.72$  l/min から、坐位1分後急速に減少し ( $4.35 \pm 0.20$  l/min)、その後も変動しつつ漸減した(15分後  $4.20 \pm 1.09$  l/min)。一方内服後は、臥位時  $6.24 \pm 0.61$  l/min であったが、坐位後の急速な減少は認めず(1分後  $5.01 \pm 0.57$  l/min、3分後  $5.02 \pm 1.09$  l/min)、その後比較的安定した値をとったが、15分後には  $4.67 \pm 0.25$  l/min とやや減少した。

各症例ごとにもみると、L-DOPS 投与で収縮期

血圧は症例1、3で上昇、また心拍出量は症例1、2で増加を認めた (Table 2)。

2 副作用および臨床検査値

症例1において、L-DOPS 内服開始3日後(450 mg/日投与時)より軽度の「ねむけ」が出現したが、内服を継続して経過観察したところ4日後には消失した。その他には本剤と関連があると思われる副作用の出現はなかった。また、臨床検査値では内服前後とも特記すべき異常を示した症例はなかった。

3 効果判定 (Table 2)

1) 自覚症状改善度および ADL 改善度

症例1において立ちくらみの中等度改善および失神発作の著明改善(消失)、また症例2において立ちくらみの軽度改善を認めた。他の症例は不変あるいは「なし」であった。悪化は1例にも認めなかった。

2) 全般改善度

症例1、2の心拍出量は、2例とも内服後、臥位・坐位および立位にて増加した。また、症例1では、坐位負荷における収縮期血圧の上昇を認め、さらに日常生活上の自覚症状では著明な改善であった。症例2においても立ちくらみの改善があったが、tiltingによる立位負荷に

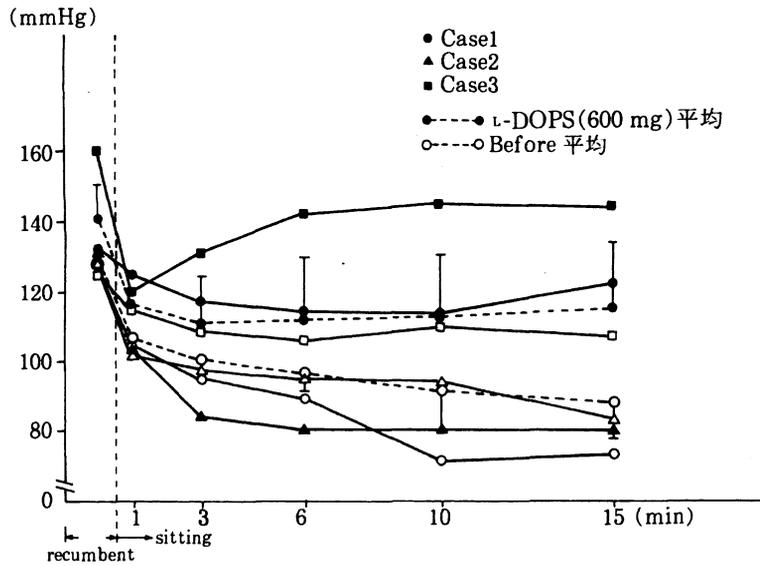


Fig. 3 S.B.P. changes with sitting

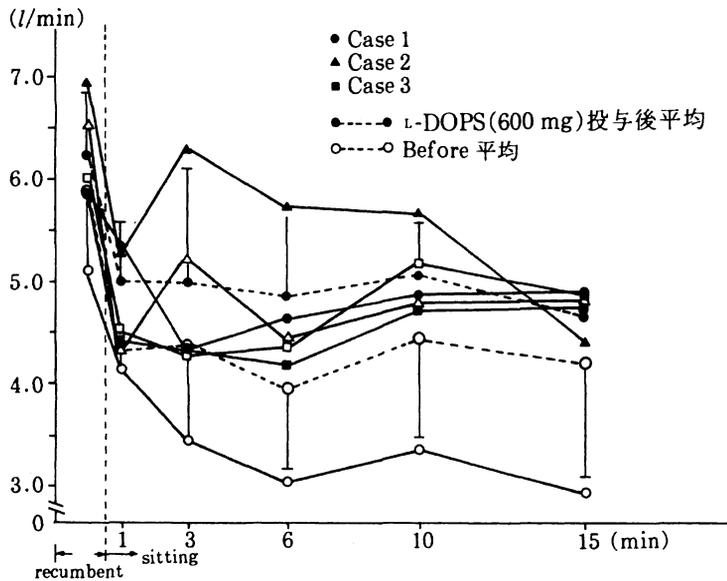


Fig. 4 Cardiac out-put changes with sitting

において、症例1、2ともに数分以内に失神したことを考えあわせて、症例1は「中等度改善」、症例2は「軽度改善」と判定した。

症例3は内服前より血圧低下に基づく自覚症状はなく、内服後も全ての自覚症状、動作障害

に変化を認めなかったが、臥位および坐位における血圧の上昇がみられたことより、「軽度改善」と判定した。

### 3) 安全度

症例1にのみ軽度の副作用を認めたが、減量

Table 2 効果判定

		症 例 1	症 例 2	症 例 3	
自覚 症 状	立ちくらみ	中等度改善	軽度改善	なし	
	失神発作	著明改善	なし	なし	
	陰萎	不変	不変	不変	
	排尿障害	不変	不変	不変	
	発汗異常	不変	不変	不変	
	唾液分泌障害	不変	不変	不変	
	涙液分泌障害	なし	不変	不変	
A D L	睡眠障害	なし	不変	不変	
	抑うつ	なし	なし	なし	
	寝返り動作障害	不変	不変	なし	
A D L	起き上り動作障害	不変	不変	不変	
	食事動作障害	不変	不変	不変	
血 行 動 態	臥位	血 圧	上 昇	上 昇	上 昇
		心拍出量	増 加	不 変	低 下
	坐位	血 圧	上 昇	不 変	上 昇
心拍出量		増 加	増 加	不 変	
立位	血 圧	不 変	不 変	不 変	
	心拍出量	増 加	増 加	低 下	

あるいは中止に至ったものは1例もなかった。

4) 有用性

症例1は自覚症状改善度を重視して「有用」、他の2例は「やや有用」と判定した。

III 考 察

Shy-Drager 症候群 (SDS), オリーブ橋小脳萎縮症, 線条体黒質変性症の3疾患は, 自律神経系, 小脳系および錐体外路系が程度の差はあるものの共通して障害されることから, 多系統萎縮症 (multiple system atrophy) として病理学的に一括して考えられている<sup>6,7)</sup>。このうち SDS は, 起立性低血圧に代表される自律神経系の障害による症状が中核をなすものである。北ら<sup>8)</sup>は, SDS 6 例の血中 NA 値を測定し, 臥位・立位とも高度に低値であったと報告しており, 他にも同様の報告は多い。したがって本症

に NA ないしはその前駆物質を投与して NA を補給することが治療上有効であろうことは当然考えられる。

L-DOPS(L-threo-3,4-Dihydroxyphenylserine) は, 生体内にみられない NA 前駆体であり, 芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素により直接 NA に転換される。林ら<sup>9)</sup>は, 家族性アミロイドポリニューロパチーの患者に本剤を経口頓服させたところ血中 NA 値および平均血圧が緩徐に上昇し, 約 12 時間持続したと報告している。また, 同症患者の他の自律神経症状やパーキンソン病におけるすくみ現象にも効果があり, 本剤が臨床的に有効であると指摘している。

今回われわれは, SDS 3 例に本剤を投与し, 自覚症状および動作障害に対する有効性を検討し, さらに血行動態に及ぼす効果について評価した。

日常生活の自覚症状、特に本症患者を最も苦しめているであろう起立性低血圧症状については、L-DOPSの投与で症例1に失神発作の消失、症例1および2に立ちくらみの減少を認めた。症例3はこれらの症状に乏しい軽症例と思われた。またADLについては、症例1においてわずかに歩行の改善がみられた。

一方、血行動態的指標では、比較的重症と思われた2例(症例1および2)で、臥位・坐位・立位いずれにおいても内服後心拍出量が増加していた。また、坐位負荷時、L-DOPS内服前は、時間に伴う血圧低下率の大きかった症例1において、L-DOPS 600 mg内服後、坐位6分～10分では、血圧を保持し、15分後には回復の傾向を示した。このことは自覚症状の改善に何らかの役割を果していた可能性があると考えられる。しかし立位負荷においては数分以内に血圧が測定不能となり、失神した。前述の、家族性アミロイドポリニューロパチーにおける林ら<sup>9)</sup>の報告では、体位変換に伴うNA値の上昇反応を誘導することはないので、起立性低血圧はおこるが失神発作は抑えられたとしている。今回われわれが行った立位負荷はティルティング台を用いたものであり、単に受動的に「立たされた」のと、日常生活における「立位」すなわち自分のペースで立ち上がり、さらに歩行など他の動作が加わっている場合とでは血行動態におのずと差があると考えられ、同じ体位変換でも条件が異なると思われる。

以上を総括すると、L-DOPSは自覚症状に対しては確かに有効であったと考えられる。血行動態に関しては、立位負荷では思わしい結果は得られなかったが、坐位負荷において、体位変換後における血圧低下の回復時間が短縮し、池田ら<sup>10)</sup>の見解を一部裏づけるものであった。ただし、今回は血中NA値は測定しておらず、本剤投与後、果して十分な上昇が得られたか否かについては不明である。本剤の有効性についてさらに詳細に評価するためには、投薬前および後における血中NA値を各症例ごとに、またより多くの症例について検討することが必要で

あろう。

なお、今回の検討では、ADLに対しては効果が少なかったが、比較的長期間経口投与を続けた結果有効であったとの報告もあり<sup>9)</sup>、この点についても今後の検討が必要と思われる。

本剤の安全性には問題がないと考えられた。

さらに症例数を増やし、また長期間投与の結果を考えあわせた上で、本剤の症状および血行動態に及ぼす効果をさらに詳細に研究していきたい。

## 結 語

3例のSDSにおけるL-DOPSの効果を症状および血行動態の面から検討した。

起立性低血圧に基づく自覚症状(立ちくらみ・失神発作)に対し有効であった。また1例に歩行の改善を認めた。

立位負荷による血圧低下の抑制効果はみられなかったが、重症例で内服後各体位における心拍出量の増加を認め、坐位負荷においては早期血圧回復傾向を示した。

本剤の安全性には問題がなく、総括すると、本剤はSDSに対して有用な薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) 鈴木友和：自律神経障害の対策，日本臨牀 37 (9)：119～125(1979)
- 2) Suzuki T., Sakoda S., Hayashi A., Yamamura Y., Takaba Y. & Nakajima A.：Orthostatic hypotension in familial amyloid polyneuropathy：Treatment with D,L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine, *Neurology*, 31(10)：1323～1326(1981)
- 3) 林 昭：家族性カテコラミン代謝異常症の臨床薬理学的研究：18年間の歩み，臨床薬理の進歩(1982)，pp.81～97
- 4) Reches A.：Noradrenergic influences on dopaminergic function and the pharmacology of dihydroxyphenylserine(DOPS)：Implication for Parkinson's disease, *Clinical Neuropharmacology* 8(3)：249～259(1985)
- 5) 祖父江逸郎，千田康博，鈴木友和，楢林博太郎，

- 平山恵造：L-threo-3,4-Dihydroxyphenylserine の Shy-Drager 症候群および関連疾患の起立性低血圧に対する臨床効果，*神経内科治療* 4(2)：投稿中(1987)
- 6) Graham J.G. & Oppenheimer D.R. : Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 32 : 28~34(1969)
- 7) Bannister R. & Oppenheimer D.R. : Degenerative disease of the nervous system associated with autonomic failure, *Brain* 95 : 457~474 (1972)
- 8) 北 耕平, 服部孝道, 平山恵造：自律神経機能障害からみたMultiple system atrophy(多系統萎縮症), *脳と神経* 37 : 663~665(1985)
- 9) 林 昭：ノルアドレナリン補給療法による起立性低血圧の治療, *脳と神経* 37 : 665~669(1985)
- 10) 池田修一, 吉川隆子, 丸山恵子, 矢沢正信, 中台 昭, 柳沢信夫：FAPの起立性低血圧に対するL-DOPSの治療効果について：厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班, 昭和60年度研究報告書

\* \* \*