

腕時計型加速度記録計を用いた 早期パーキンソン病の睡眠障害 に対する増効安神止顫1号方の 有効性の定量的評価

劉曇^a 大西令子^b 下河原愛子^c
孫燕^a 吳春嵐^a 潘衛東^{a d}

a 上海中医薬大学付属曙光医院神経内科

b 医療法人社団三愛会三船病院薬局

c 合資会社どんぐり工房どんぐり薬局たかまつ

d 東京大学付属神経内科

The efficacy of the recipe of Zen-xiao An-shen Zhi-chan 1 (ZAZ1) using actigraph quantitative analysis To treat sleeping dysfunction of early onset PD

Liu Yun^a, Ohnishi Ryoko^b, Aiko Shimokawara^c,
Sun Yan^a, Wu Chunlan^a, Pan Weidong^{a d}

a Department of Neurology, Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China

b Department of Psychiatry, Mifune Hospital, Japan

c Partnership Commendam Dongrikobo Dongri Pharmacy Takamatsu, 020-0114, Japan

d Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655, Japan

Abstract

Objective : To observe the effects of Zen-xiao An-shen Zhi-chan 1 (ZAZ1) on sleep dysfunction in PD patients by quantitative analysis using actigraph.

Methods : Sixty-three PD patients were divided into two groups. Thirty-one patients

randomly selected were treated with a Western anti-parkinsonism medication plus placebo capsules (placebo group), while 32 patients in the ZAZ1 group were treated with ZAZ1 plus a Western anti-parkinsonism medication. One week before and 6 weeks after the treatment, the patients underwent a battery of tests that included PDSS, biorhythm (BIO), sleep efficiency (SE), sleep latency (SL), and the least lowest activity in a 5-hour period (L5).

Results : Using an actigraph we found that patients treated with ZAZ1 showed significant improvements in SE, SL and the L5 test ($P<0.05$) compared with the placebo group. Statistical improvements ($P<0.05$) were observed in the total score of the PDSS test and the PDSS 1, PDSS 2, PDSS 3, PDSS 5, PDSS 8, PDSS 14, and PDSS 15 scores.

Conclusion : The present research provides evidence that ZAZ1 added to L-dopa based therapy may help to improve sleep dysfunction when treating early onset PD, as seen by improved sleep quality, a shortening of time needed to fall sleep, longer sleeping times, and also can partially improve the motion and psychotic symptoms of the patient.

要旨

目的：腕時計型加速度記録計を用い、増効安神止顫1号方（ZAZ1）のパーキンソン病（PD）患者の睡眠障害に対する有効性について検討した。

方法：PDで睡眠障害のある63名の患者を2グループに分け、ランダムに32名の治療群と31名の対照群とした。治療群は抗PD治療薬（西洋薬）に加えて伝統的な中薬であるZAZ1を、対照群には抗PD治療薬にプラセボ薬を服用させた。

結果：治療前後のPD睡眠量表（PDSS）と治療前1週および治療後6週における患者のバイオリズム（BIO）、睡眠効率（SE）、入眠遅延（SL）、最低5h活動量（L5）を解析した。対照群と比較してZAZ1治療群は加速度記録計の解析によって、SE、SL、L5に有意な改善（ $P<0.05$ ）がみられ、PDSSの合計スコアおよび、PDSS-1、PDSS-2、PDSS-3、PDSS-5、PDSS-8、PDSS-14、PDSS-15のスコアにおいても有意な改善（ $P<0.05$ ）がみられた。

結論：以上よりわれわれの研究は、L-dopaを基礎とする治療に中薬であるZAZ1を加えることで、早期パーキンソン病患者の睡眠の質の改善、入眠時間の短縮、睡眠時間の延長、また運動および精神症状の一部を改善することを証明した。

キーワード：パーキンソン病、睡眠障害、増効安神止顫1号方、加速度記録計

Key Words : Parkinson's disease, sleep disorder, the recipe of Zeng-xiao An-shen, Zhi-chan 1

はじめに

パーキンソン病（PD）は特徴的な症状である動作緩慢・固縮・安定時振戦などの運動障害を伴う進行性の神経変性疾患である。この疾患の診断に関する重要な問題に、疾患の進行および症状の変化を評価することが難しい点がある。クリニックで数分間から数十分間の医者による診察と患者の主訴だけでは患者の長期

における動作変動 (motor fluctuation) を客観的に評価することが難しい。また、神経内科の治療に有用で科学的に妥当な臨床で用いる薬物療法の指針は示唆されていないため、薬用量を調整するのに定量的で客観的な評価が必要である。近年、PD 患者の非運動症状に対する研究が進み、PD 患者と睡眠障害の関連性が高いとされている^{1) 2)}。中医薬は本病の治療法の中心ではないが、疾病の進行を遅らせ、西洋薬の治療効果を高め、副作用を軽減し、患者の日常生活活動 (activities of daily living: ADL) を高めるために重要であり、近年ますます広く臨床応用されている^{3) 4)}。2009 年 6 月～2010 年 10 月の期間において、われわれは 65 例の睡眠障害を伴う PD 患者についてランダムにグループ分けし、中薬である増効安神止顫 1 号方 (ZAZ1) を治療に導入し、腕時計型加速度記録計を用いて定量分析を行い^{5) 7)}、中医薬の参与による早期 PD 患者の睡眠障害に対する治療効果について評価する研究を行い、本報告と同様にまとめた。

■ 材料と方法

■ ①一般資料

2009 年 10 月～2011 年 3 月の期間に上海中医薬大学付属曙光医院神経内科の外来および入院している PD 患者 (Hoehn-Yahr の重症度分類: 1 度～3 度) 63 名を選んだ。患者は 2005 年、蔣雨平主編の『中国臨床神経科学』中の原発性 PD の診断基準⁸⁾ により確定した。除外基準は①認知症・精神疾患などの認知障害のある者、②そのほかの原因により誘引された PD 症候群およびパーキンソニズムの者、③疼痛性の疾患をもつ患者・薬物およびアルコール中毒の者、④睡眠時無呼吸症候群の者、⑤慢性閉塞性肺疾患・冠状動脈性心臓病・脳卒中など、ほかの疾患によって睡眠に影響を与える可能性がある疾患の者。コンピュータによりランダムに以下を決定した。治療群は 32 名。男性 20 名・女性 12 名、年齢 46～76 歳 (66.3 ± 8.8)、病程 0.5～6.5 年 (3.96 ± 2.53)、Hoehn-Yahr の重症度分類 2.3 ± 1.2 度、UPDRS 評価 28.8 ± 16.2 度。対照群は 31 名。男性 18 名・女性 13 名、年齢 45～77 歳 (67.0 ± 8.5)、病程 0.5～6.2 年 (4.06 ± 2.23)、Hoehn-Yahr の重症度分類 2.2 ± 1.8 度、UPDRS 評価 29.5 ± 14.3 度 (表 1)。すべての PD 患者は頭部 CT および (または) MRI 検査を行った。

■ ②方法

(1) すべての患者における神経系統の検査およびスケールスコアの記録

年齢、性別、病程、疾病の重症度、用いた治療薬とその用量、家族歴の有無およびほかの疾患の合併症を含む病歴を記録した。病状の評価は Hoehn-Yahr の重症度分類を採用した。PD 睡眠質量の調査は Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) を採用した⁹⁾。治療前後で 1 度ずつ評価を行った。PDSS は 15 個の睡眠障害に関連する項目を含んでおり、PDSS-1 は被験者の夜間総体睡眠量、PDSS-2・PDSS-3 は被験者の入眠時間と睡眠維持時間の状況、PDSS-4・PDSS-5 は被験者の周期性四肢運動障害 (PLMD) とレストレスレッグス症候群 (RLS)、PDSS-6・PDSS-7 は被験者の夜間の精神状態、PDSS-8・PDSS-9 は被験者の夜間頻尿の状態、PDSS-10～PDSS-13 は被験者の夜間の運動症状、PDSS-14 は被験者の覚醒後精神状態、PDSS-15 は患者の日中過度嗜眠について示しており、各項目に 0 (症

状が重くかつ持続する) から 10 (無症状) で評価した。

② 腕時計型加速度記録計

腕時計型加速度記録計 (MicroMini-Motionlogger Ambulatory Monitoring Inc, Ardsley, New York) を服薬前 1 週間と治療薬後の最終の 1 週間 (第 6 週間目) に患者の非利き手首に装着し, 同時に患者に記録計をつけた時間および外した時間を日記に記録させた。コンピュータのソフトウェアを用いて収集したデータを以下の項目について分析した。①バイオリズム (biorhythm : BIO), ②睡眠効率 (sleep efficiency : SE), ③睡眠遅延 (sleep latency : SL), ④最低 5h 活動量 (least active 5 h : L5)^{10) 11)}。

③ 治療薬

両群の患者とも国際的な“パーキンソン病治療ガイドライン”¹²⁾ による西洋医の治療を基本とした。治療群では西洋薬による基本的な治療に加えて, “増効安神止顫 1 号方” (ZAZ1) (熟地黄 10・石菖蒲 8・酸棗仁 20・鬱金 10・夜交藤 10・僵蚕 15・朱茯苓 15・天麻 10・磁石 15・朱遠志 12・三七 12・鈎藤 8・姜黄 12 の割合で粉末にし, ふるいにかけてものを中薬のカプセルとして 1 粒 0.5g になるように調製) を, 1 日 2 回, 1 回 10 錠ずつ酉の刻 (17:00 ~ 19:00) および亥の刻 (21:00 ~ 23:00) に服用した。3 週間を 1 治療期間とし, 治療期間後ごとに 1 週間の休薬期間を取り, 連続して 3 回行った。プラセボ群には中薬協定方 (白朮・茯苓・薏苡仁・麦芽・大棗・炙甘草で調製するカプセル) を治療群と同様のカプセルの外見および服用方法で服用し, 6 週間を観察時間とした。

④ 統計学的処理

SAS 6.12 統計ソフトを使用して統計解析を行った。統計解析はすべて両側検定を用い, ANOVA 分析と Wilcoxon 順位和検定を用いて, 処理前後の両群の変化を評価した。両群について治療前後の変化は, χ^2 検定あるいはノンパラメトリック検定を使用した。P<0.05 で統計的に有意とした。

結果

① ZAZ1 服用治療前における基本情報

心窩部の不快感 (治療群 2 例) および中薬服用期間にほかの疾病の治療のために中薬を服用 (治療群 1 例・プラセボ群 1 例) したことによって 4 例が脱落した。両群の患者の年齢, 性別, 罹病期間, 疾病の程度および L-dopa の投与量, 腕時計型加速度記録計などの比較において統計上の有意差はみられなかった (P>0.05)。服薬前の両群間の SL, SE および L5 はお互いに近似で, 統計学的な有意差はなかった (P>0.05)。それぞれの数値を示す (表 1)。

② ZAZ1 服用治療前後における PDSS 評価

PDSS-4・7・9・11 および 12 を除いて, 治療後の PDSS 各項目は優位に改善した (P<0.05)。ZAZ1 治療前と治療後で PDSS 総スコアが明らかに改善し, プラセボ群との比較においても統計学的に有意な差がみられた (P<0.05) (表 2)。

表1 治療群と対照群の治療前の基本情報の比較 ($\bar{x} \pm s$)

項 目	治療群	対照群
年齢 (年)	66.3 ± 8.8	67.0 ± 8.5
性別 (男 / 女)	20/12	18/13
罹病期間 (年)	3.96 ± 2.53	4.06 ± 2.23
Hoehn-Yahr の重症度分類	2.3 ± 1.2	2.2 ± 1.8
UPDRS 評価	28.8 ± 16.2	29.5 ± 14.3
Levodopa/DCI (mg/day)	323.3 ± 173.9	362.7 ± 205.12
Pramipexole (mg/day)	0.98 ± 0.79	1.02 ± 0.68
Entacapone (mg/day)	248.67 ± 109.38	245.86 ± 98.56
Selegiline Hydrochloride (mg/day)	8.21 ± 3.76	8.28 ± 2.69
Adamantanamine (mg/day)	116.31 ± 89.6	112.56 ± 90.8
Artane hydrochloride (mg/day)	4.65 ± 2.36	4.39 ± 2.41
睡眠効率 (sleep efficiency)	66.7 ± 16.2	66.8 ± 15.9
入眠遅延 (sleep latency)	38.8 ± 18.6	39.4 ± 16.7
最低 5h 活動量 (least active 5 h)	58.6 ± 23.9	59.3 ± 13.8

表2 治療前後における PDSS 評価 ($\bar{x} \pm s$)

項目	治療群		プラセボ群	
	治療前	治療後	治療前	治療後
PDSS-1	6.59 ± 2.3	7.74 ± 2.8 ^{#*}	6.55 ± 2.8	6.82 ± 2.9
PDSS-2	6.76 ± 2.8	7.48 ± 3.2 ^{#*}	6.80 ± 2.2	6.84 ± 1.9
PDSS-3	6.61 ± 1.6	7.97 ± 1.8 ^{#*}	6.57 ± 2.6	6.79 ± 1.8
PDSS-4	8.78 ± 3.1	9.11 ± 3.3	8.70 ± 3.8	8.78 ± 3.7
PDSS-5	8.78 ± 3.6	9.39 ± 2.6 [#]	8.69 ± 4.1	8.78 ± 3.6
PDSS-6	8.56 ± 3.5	9.58 ± 3.1 ^{#*}	8.61 ± 3.2	8.81 ± 2.6
PDSS-7	8.76 ± 2.1	8.92 ± 3.3	8.71 ± 3.0	8.79 ± 3.2
PDSS-8	5.72 ± 2.1	7.33 ± 3.7 ^{#*}	5.56 ± 2.8	5.77 ± 3.1
PDSS-9	9.11 ± 1.7	9.18 ± 2.1	9.14 ± 1.1	9.13 ± 0.9
PDSS-10	8.86 ± 1.8	9.66 ± 2.5 [#]	8.89 ± 1.6	9.06 ± 1.5
PDSS-11	8.64 ± 2.1	8.93 ± 2.6	8.62 ± 2.8	8.69 ± 2.2
PDSS-12	8.35 ± 2.6	9.37 ± 2.6	8.32 ± 2.9	8.61 ± 3.1
PDSS-13	7.41 ± 2.9	8.71 ± 2.8 [#]	7.39 ± 3.0	7.78 ± 3.1
PDSS-14	7.45 ± 3.6	8.79 ± 2.9 ^{#*}	7.41 ± 3.1	7.97 ± 3.8
PDSS-15	7.86 ± 2.9	8.88 ± 3.1 ^{#*}	7.83 ± 3.2	8.09 ± 3.1
総スコア	125.29 ± 27.6	135.31 ± 30.6 ^{#*}	124.19 ± 28.6	129.36 ± 36.7

注：治療前後における Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)。[#]P<0.05, 治療群患者における治療前後の比較。^{*}P<0.05, 治療後における治療群とプラセボ群との比較。

■ ③ ZAZ1 治療前後における腕時計型加速度記録計分析

(1) 日常活動とバイオリズムの変化状況

睡眠障害を伴う PD 患者における服薬前の夜間活動量は比較的多く、バイオリズムにも違いがみられた。ZAZ1 服用後には改善がみられ、治療群と比べ、プラセボ群では同様の改善はみられなかった (図 1)。

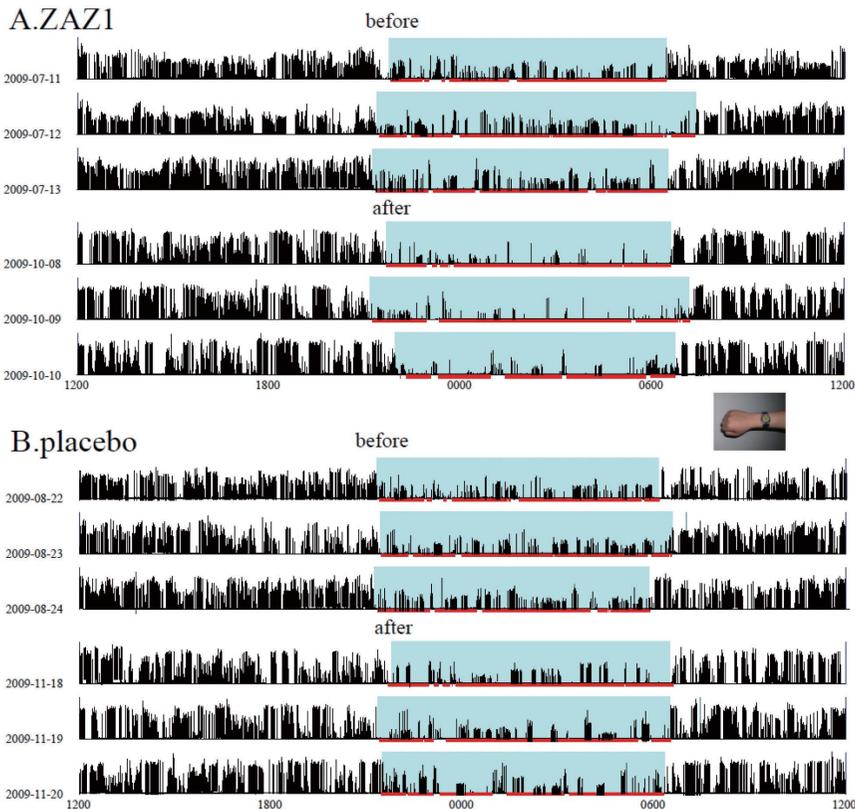


図1 治療群とプラセボ群における治療前後の日中活動の変化

PD患者の増効安神止顫1号方(ZAZ1)治療前と治療6週間後(A:3日間)およびプラセボ群の治療前後(B)の比較。増効安神止顫1号方治療後は治療前に比べて夜間活動量の明らかな減少がみられたが、プラセボ群では改善はみられなかった。図中の写真は腕時計型加速度記録計を示す。図中における1行は一昼夜を示し、表の左側には測定日時を、下側には時刻をそれぞれ示す。

(2) 睡眠効率

中薬の服用治療後、ZAZ1群において服用前に比べ明らかに睡眠効率が改善したのに対し、プラセボ群では明らかな改善はみられず、両者には統計的に有意な差がみられた ($P < 0.05$) (図2)。

(3) 入睡遅延時間

中薬の服用治療後、ZAZ1群において服用前に比べ明らかな入眠時間の短縮がみられたのに対し、プラセボ群では明らかな改善はみられず、両者には統計的に有意な差がみられた ($P < 0.05$) (図2)。

(4) 最低5h活動量

中薬の服用治療後、ZAZ1群において服用前に比べ最低5h活動量に明らかな減少がみられたのに対し、プラセボ群では明らかな改善はみられず、両者には統計的に有意な差がみられた ($P < 0.05$ または $P < 0.01$) (図2)。

■ 考察

■ ① 中医中薬のPD患者に対する睡眠障害の治療意義

PD発症率は加齢と密接な関連があり、世界的な人口高齢化に伴い、増加傾向

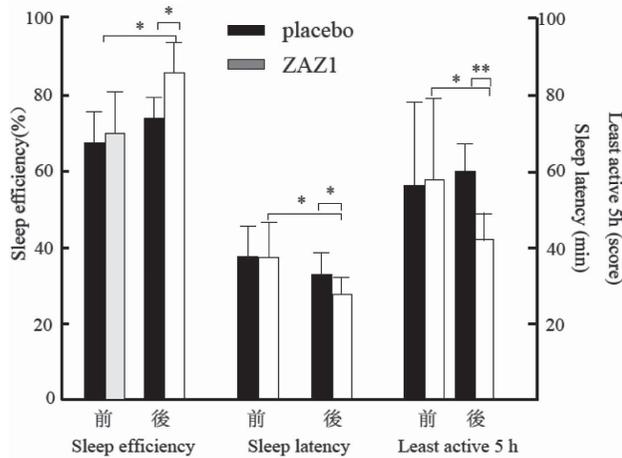


図2 中薬治療前後の睡眠パラメーターの変化

増効安神止顫1号方 (ZAZ1) 治療後の睡眠効率 (Sleep efficiency: SE), 睡眠遅延時間 (Sleep latency: SL) および最低5h活動量 (Least active 5h: L5) は治療前と比べると顕著に改善し, かつプラセボ群との比較によっても統計学的に有意な改善がみられた。プラセボ群の治療前後では統計学的に有意な変化はみられなかった。(*P<0.05)

にある。PD と睡眠障害の関係はすでに Pakinsong の論著中に記載があり¹³⁾, Palら¹⁴⁾によると, PD 患者の 67 ~ 88%に睡眠障害がみられるとされている。

毛成潔らによると早期 PD 患者の睡眠障害発症率は 66% (35/53) であった。PD 患者の睡眠障害はおもに不眠・レストレスレッグス症候群 (RLS)・周期性四肢運動障害 (PLMS) を含むとされている。そのなかでも入眠困難と頻繁な夜間覚醒は早期からよく認められる PD 睡眠障害の表現形式であり, 覚醒回数が著しく増加するため, まとまった睡眠がとれない。

現在, 西洋医はドパミン製剤をまず使用するが, DR 作動薬あるいは COMT 阻害薬の使用も増加している。必要に応じて短時間型鎮静催眠剤などの薬物を選択して治療を行う¹⁵⁾。PD は中高年に多くみられ, 睡眠障害発生後は催眠鎮静薬の長期服用を必要とし, (比較的) 薬物依存になりやすく, 機能障害などの副作用が発現しやすいことが知られている。臨床観察研究において, PD 患者の振戦・肢体硬直・便秘などに対する中医薬の改善作用は明確に証明されており, さらに L-dopa の服用時期を遅らせたり, 服用量および副作用を減少させることも証明されている¹⁶⁾。以上より, 本研究は中医中薬が早期 PD 患者の睡眠障害にどの程度関与するかについて検討し, PD 患者の夜間睡眠障害などの症状や薬剤副作用をどの程度改善するかについて調査した。

中医学では二千年以上前にすでに睡眠についての明確な記述があり, 『黄帝内経』ではおもに陰陽論により“寤寐”として深刻にとらえ, 營衛気血学説では治療について簡素ではあるが明確に記述されている。伝統的な中医理論では顫証の治療においても, 弁証論治にもとづき不眠の治療を行う。特に睡眠障害の治療は補益心脾・養血安心, あるいは滋陰清熱・交通心腎, あるいは清心化痰・重鎮安神, あるいは益気鎮驚・安神定志, あるいは消食導滯・和胃安神などである。

本研究は文献統計にもとづく PD 治療常用中薬のなかから, 弁病的方法や現代薬理研究を組み合わせる弁証した結果, 安神健脳定顫によって止癎効果を増強さ

せる組成の熟地黄・石菖蒲・酸棗仁・鬱金・夜交藤・僵蚕・朱茯苓・天麻・磁石・朱遠志・三七・釣藤鈎・姜黄などを中薬より選択して、睡眠障害を伴うPD患者を治療した。

<結果表明>

PDSS治療群は対照群と比較して顕著な有意差があると評価された。各項目別に、PD患者夜間総体睡眠量(PDSS-1)、入眠時間(PDSS-2)、睡眠維持時間(PDSS-3)、運動症状(PDSS-5)、精神状態(PDSS-7)、夜尿状況(PDSS-8)、振戦(PDSS-13)、覚醒後精神状態および日中過度嗜眠(PDSS-14ならびにPDSS-15)についての両群の比較で、顕著な統計学的有意差を認めた。

中医中薬治療群においては患者の夜間総睡眠量の改善ばかりでなく、運動症状・夜尿・精神状態および日中過度嗜眠などのような、そのほかの関連症状の部分的改善もみられることが証明された。治療群の薬方の多くは心・肝・脾経に属する。薬方中の天麻・釣藤鈎は熄風定驚・清熱平肝作用を有し、『薬性論』で“治……，語多恍惚，多驚先志”と天麻の記述を認める。鬱金・石菖蒲は解鬱開竅・安心神の作用を有し、『本草匯言』に“鬱金清氣化痰散瘀血之藥也，其性輕揚，能散鬱滯，順逆氣，上達高嶺，……”との記述を認める。僵蚕もまた熄風解痉作用を有し、夜交藤・酸棗仁は養心安神で作用を有し、『本草正義』に“治夜少安寐”と夜交藤の記述がある。

近代の薬理研究発表によると¹⁷⁾、天麻配糖体は鎮静作用を有し、釣藤鈎はマウスに対して顕著な鎮静作用を有する。天麻素あるいは天麻配糖体の一部を服用後の健常人の多くが嗜眠感を訴え、脳波図α波指数が低下することから、天麻の鎮静催眠作用が脳内ヒドロキシトリプタミン含有量低下に関係することがわかる。釣藤鈎アルカロイドは、さらに脳内5-ヒドロキシトリプタミン代謝の乱れを調節し、抑鬱症に対して治療作用を有する。鬱金はペントバルビタールナトリウムと抱水クロラルによるマウス睡眠時間を顕著に延長し、ペントバルビタールナトリウムによるマウス入眠時の催眠薬量閾値を引き上げる。石菖蒲の抽出物あるいは水煎剤は鎮静作用を有し、マウスの自発活動を顕著に減少させることができる。

<研究表明>

石菖蒲揮発性成分の鎮静作用は強く、石菖蒲油は筋張力の低下、触覚と聴覚能力の低下など、実験動物の自発活動を減少させる。石菖蒲に含有されるα-アサロンは顕著な鎮静作用を有し、その作用はクロルプロマジンと同程度の時間持続する。僵蚕は抗驚厥の催眠作用を有する。僵蚕チンキ剤をマウスに皮下注・腹腔注や経管栄養投与、あるいはウサギに静脈投与すると、そのすべてにおいて催眠作用が認められる。酸棗仁経口投与後には睡眠総時間とα波睡眠時間が増加し、覚醒睡眠を顕著に減少させていることが脳波観察から明らかになった。さらにα波睡眠段階の高幅α波の増加、波幅の増大を認め、周波数は疎になっていた。

夜交藤煎剤をラットに経胃経管投与すると、おもにα波睡眠時間の相互延長、α波以外の睡眠時間の短縮、総睡眠時間延長が脳波図で多く認められる。このほか、三七のおもな鎮静催眠作用を示すものは人參サポニンが比較的多く含まれるその地上部分に存在し、中枢抑制作用を示し、鎮静安定により睡眠改善なども

たらず。さらに、三七サポニンEはチオペンタールナトリウムの睡眠時間を延長し、動物を鎮静させ、マウス自発活動を顕著に減少させることができる。姜黄素は、パーキンソン病誘発モデルマウス作製時に黒質ドーパミン神経細胞を脱落変性させるMPTPに対して拮抗作用を示す¹⁸⁾。以上の、中医伝統理論および現代薬理研究より、睡眠障害を伴うPD患者に対し、中医中薬は確実な治療効果を示すと言える。

さらに、中医薬の併用によりPD患者の運動症状かつ非運動症状が改善されることが実証された。また、中医薬は減毒作用を強力に示して西洋薬の副作用を減少するため、PD患者の生活の質の改善が顕著に認められた。

PDSS分析評価において、早期PD患者の幻覚・尿失禁の発生率は非常に低く、治療群3.6% (1/32)・5.8% (2/32)、対照群3.3% (1/31)・6.1% (2/31)である。以上より中医中薬には運動症状を軽減し、ドーパミン製剤投与量を減量する可能性がある。

■ ②加速度記録計器の早期PD患者睡眠障害観察の意義

われわれは、PD患者の運動障害に対する睡眠の影響が比較的大きいことをすでに理解している。説明の不明瞭な患者の存在や理解度の差の問題など主観的要因が多いため、アンケート収集すべきであり、現在おもにPDSSを通じて評定が進行している。ここ数年来、PDの運動症状と非運動症状の進行に関する研究で加速度計を使用する学者が出てきている⁵⁾。

本研究企画では記録運動装置—加速度計を使用する。加速度計は、患者のレストレスレッグス・振戦・夜間寝返り回数のような夜間睡眠中運動障害状況を客観的に分析し、睡眠障害の治療効果に関与する中医薬を定量分析する結果として、有効な治療方法が求められる。

<研究顕示>

現在、加速度計を使用するパーキンソン病運動症状および非運動症状を定量的に評価したが、解析方法による敏感度と特異性があることを示した^{5)~7)}。加速度計を用いて相関システム分析を行った。ZAZ1投与群の夜間運動症状など、一部については、対照群に比較して統計学的に有意な改善はみられなかった。しかし、入眠時間の明確な短縮、最低5時間活動量の明確な低下、患者の睡眠効率の明確な向上が治療群で認められたのに対し、対照群では明確な変化がみられず、統計学的有意差が認められた。加速度計を用いると患者の運動状況・睡眠状況を客観的に記録でき、十分に臨床応用可能である。PDSS評価と合わせ、振戦・夜間寝返り回数・肢体痙攣疼痛が睡眠に対して影響を及ぼす率は治療群および対照群で23.37% (8/32)・24.6% (8/31)、14.85% (5/32)・11.9% (4/31)、2.83% (1/32)・2.97% (1/31)と、ほぼ同等であった。中晩期PD患者の発生率は低い¹⁹⁾。早期PD患者の運動症状は軽度で、ドーパミン治療と“蜜月期”にあることから、運動症状は早期PD患者睡眠の主要因にまったく影響しないと考えられる。

■ ③早期PD患者睡眠障害に対する服薬時期の選択の影響

このほか、中医理論によれば、不眠の発生は陰陽不交によるものである。したがって酉の刻 (17:00~19:00) ならびに亥の刻 (21:00~23:00)²⁰⁾ を選

択し中薬を各 100mL ずつ服用すると、人体の睡眠一覚醒周期に及ぼす陰陽調整をより良くし、中薬治療の有効率が向上する。伝統的中医理論によると酉の刻に陰気が次第に盛んになり陽気が次第に衰えると考えられ、“陽収之時”と称する。陽を蔵し陰を収める亥の刻に服薬すると陽入陰を助けることができる。

中医中薬には整体総合調節と不良反応が小さいという特徴があり、PD 治療において優れた特徴となると考えられる。

<本研究表明>

中医薬は睡眠障害を伴う PD 治療に投与すると、PD 患者の生活の質を改善し、日中過度嗜眠を防止、さらに病状を安定させる確実な作用があり、整体治療効果を向上させる。ただし、検体量に小さな偏りがあるため、随意性を低下させるべく、より多数の無作為二重盲検臨床試験を実施すべきである。さらに睡眠障害を伴う PD 患者に対し同時に積極的治療を行い、良好な睡眠環境を保証し、不安緊張感を緩和させる良好な睡眠習慣を形成するよう、適切な時期に指導すべきである。長時間のテレビ鑑賞・読書・雑談などはせず、就寝前の刺激を避ける。寝返りに支障を来すような軟らかすぎる敷布団は用いず、寝室内に尿瓶・便器などを設置する。そのほか、睡眠状態にある患者の夜間身体活動量に対して加速度計で客観的な記録を行った。ただし、患者の睡眠を同時評価する多くの計器で測定した身体活動パラメーターと照らし合わせ、それらの間に必然的な関連があるかどうかのさらなる検証を必要とする。また、加速度計の睡眠障害評価の信頼性と正確性をより明確にすることによって、両者の関連性を考察することが、本研究班の次の研究目的の 1 つである。

参考文献

- 1) 劉姝・陳彪・蔡彦寧ほか：帕金森病患者の睡眠異常。中華神経科雑誌，2006，39：193-195
- 2) 何遠宏・朱迎慧・劉柳ほか：帕金森病患者睡眠障碍臨床分析。中国实用神經疾病雑誌，2008，11：29-30
- 3) 連新福・雒曉東：中医弁証分型治療対美多巴増効減毒の影響。中国中西医結合雑誌，2007，9：796-799
- 4) 趙虹・李文偉・高俊鵬ほか：補腎養肝方治療肝腎陰虚型パーキンソン病臨床研究。中国中西医結合雑誌，2007，9：780-784
- 5) 潘衛東・元唯安・方正龍ほか：増効安神止顫 2 号方対帕金森病運動与非運動症状治療効評価。上海中医薬大学学報，2009，4：29-34
- 6) 潘衛東・方正龍・劉云ほか：身体活動的霧型自相関指数定量化反映帕金森病的程度。中国臨床神經科学，2010，18：257-262
- 7) Pan W・Ohashi K・Yamamoto Y et al：Power-law temporal autocorrelation of activity reflects severity of parkinsonism. Mov Disord, 2007, 22：1308-1313
- 8) 蔣雨平・丁正同・鄒劍軍ほか：原發性帕金森病的診斷標準（2005 年）。中国臨床神經科学，2005，14：40
- 9) Chaudhuri KR・Pal S・DiMarco A et al：The Parkinson's diseasesleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 73：629-635

- 10) 潘衛東・郭伸・劉云・方正龍ほか：養血清腦顆粒改善帕金森病睡眠障礙療效評估。上海中醫藥大學學報，2010，4：38-41
- 11) Comella CL・Morrissey M・Janko K：Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease: a controlled study using actigraphy. *Neurology*, 2005, 64：1450-1451
- 12) Olanow CW・Watts RL・Koller WC：An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurol*, 2001, 56 (11)：S1-S88
- 13) Pakinsong J：An essay on the shaking palsy. *J Neurop Psychiatry Clin Neurosci*, 2002, 14：2223-2236
- 14) Pal PK・Thenarasu K・Fleming J et al：Nocturnal sleep disturbances and daytime in patients with parkinson's disease and in their caregivers. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10：157-168
- 15) 趙忠新・黃流清：帕金森病的睡眠障礙。老年醫學與保健，2006，12：205-207
- 16) 劉毅・李如奎：止顫湯治療帕金森病臨床觀察。山西中醫，2002，18：16-17
- 17) 周金黃・王建華：中藥藥理與臨床研究進展 3 版。北京，軍事醫學科學出版社，1995：295-301
- 18) 潘靜・丁健青・陳生弟：姜黃素對帕金森病小鼠模型黑質多巴胺能神經元損傷的保護作用。中國現代神經疾病雜誌，2007，5：421-426
- 19) 李琳・劉振國・干靜ほか：早期帕金森病患者睡眠障礙分析。中國現代疾病雜誌，2008，8：176-180
- 20) 郁青萍・高翔：弁時治療失眠 50 例。中醫藥學刊，2006，24：763

*連絡先 潘衛東醫學博士 上海市浦東新區張衡路 528 號 5A 神經內科
〒201203 panwd@medmail.com.cn +86-21-20256378

謝辭 本研究は上海市科學技術委員會上海浦江人才計畫（09PJ1409300）の援助により行われた。

Acknowledgement Sponsored by Shanghai Pujiang Program from Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (09PJ1409300)