



Ⅳ. パーキンソン病の治療ガイドライン各論

1. 早期パーキンソン病の治療ガイドライン

本ガイドラインでは、早期パーキンソン病患者の治療ガイドラインと進行期パーキンソン病患者の治療ガイドラインに分けて記載する。

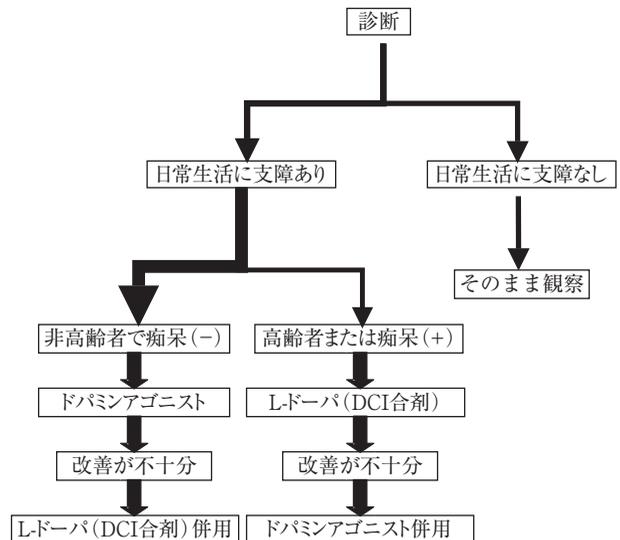
早期パーキンソン病とは、L-ドーパもドパミンアゴニストも未使用の比較的発症早期の患者をさす。アママンタジン、セレギリン、抗コリン薬などの補助薬のみ使用中の患者はここに含めて考える。このような患者で、日常生活に支障が出始めている患者が対象になる。Hoehn & Yahrの重症度でいうと、概ねⅢ度以下の患者であるが、Ⅳ度でも、未治療であればここに含めて考えてよい。

一般にL-ドーパまたはドパミンアゴニストの開始時期は患者の日常生活に支障が出始め、患者も治療を望む時期と考えられているが⁴⁾、かなりあいまいな表現である。Ⅰ度の患者でも利き手に強い振戦があれば日常生活の支障になり、利き手でなくとも就業している人であれば手の振るえが人に見られるのは大変困る場合がある。主治医はこの辺の背景を考慮して薬物治療開始時期を決めることが大切である。

図1に早期パーキンソン病治療アルゴリズムを示すが、何で治療を開始すべきかについては、これまでの考察からは、ドパミンアゴニストで治療を始め、ドパミンアゴニストを十分量（国内で許容されている最大維持量または耐えられる副作用の範囲で服用できる最大維持量）服用しても満足のゆく改善が得られない場合、L-ドーパを上乗せすることが適切と考えられる。更にこの2者を使用しても、十分な症状の改善の得られない場合、その他の補助的薬物を追加する。ドパミンアゴニストで治療を開始する最大の理由は、運動症状の日内変動・ジスキネジアの発生を遅らせることである。

しかしドパミンアゴニストで開始せず、L-ドーパで開始した方がよい場合がある。それは知的機能の低下・痴呆を合併している場合である。痴呆を合併する患者の場合、ドパミンアゴニストやその他の抗パーキンソン病薬で幻覚・妄想・錯乱状態を起こしやすいといわれ、抗パーキンソン病効果の優れたL-ドーパ中心の治療を行うのがよいとされる。

次に高齢者の初期治療をどうするかであるが、すでに考察したように高齢者は症状の日内変動を比較的起こしにくいので、最初からL-ドーパで治療してもよいであろうとの意見もある。一方高齢者でもジスキネジアを起こすことがあり、ドパミンアゴニストによく反応する人もあるので、痴呆



1. 高齢者（1つの目安として70～75歳以上）および痴呆の合併患者以外はドパミンアゴニストから開始。
2. 改善が不十分と判断するためには、副作用がない限りドパミンアゴニストであれば厚生省により許可されている最高維持量まで、L-ドーパであれば600mg（DCI併用）まで使用することが原則。ドパミンアゴニストで悪心が強い場合や十分な効果が得られない場合はL-ドーパを併用する。この2者においても症状の改善が不十分な場合は、抗コリン薬または塩酸アママンタジンを併用する。
3. ドパミンアゴニストを使用する際はドンペリドン30mg（分3、毎食前）を併用すると導入がスムーズにゆく。
4. L-ドーパを開始する場合モノアミン酸化酵素B阻害薬を同時に併用しても良い。（Wearing off現象の発生がある程度抑制される。またL-ドーパの維持量を抑えられる。）
5. 抗コリン薬または塩酸アママンタジンを第一選択薬として使用することも可能である。但し、抗コリン薬は、種々の副作用により、使用しないですめば使用しないでおきたい薬物という評価が国際的になされつつある。特に高齢者への抗コリン薬の使用はできるだけさけることが望ましい。塩酸アママンタジンは、効果のある人となない人が判然としているので、効果のない人に漠然と使用すべきではない。
6. 治療期間が長くなる若年者の場合、抗コリン薬あるいは塩酸アママンタジンで数年間の治療が可能であれば、L-ドーパ開始を遅らせることができる。これらの薬物で不十分な場合は、上記の図に従いまずドパミンアゴニストを追加し、最後にL-ドーパを追加する。

図1 早期パーキンソン病の治療ガイドライン

の合併がない限りドパミンアゴニストで開始すべきとの意見もある。暦上の年齢よりも生活年齢を重視してきめるべきであるとの意見もある。この点に関してはまだ十分なエビデンスがないのが実状である。米国のパーキンソン病の治療グループが作製した1998年の治療ガイドラインは¹⁹⁸⁾、70歳

をカットオフとしているが、欧米のパーキンソン病専門家と話をすると、70歳をカットオフとする人もあるが、生活年齢を重視する人が多い印象を受ける (level IV)。従って現状では、何歳以上ではL-ドーパから開始したほうがよいというエビデンスはないと考えるのが妥当であろう。ただ高齢者の平均余命や、高齢者においては知的障害の頻度が増加することを考えると、70歳以下であればドパミンアゴニストで開始、75歳を過ぎていたらL-ドーパで開始し、70~75歳は生活年齢を考えて適宜決めるとすることが妥当な線ではないかと思われる。但し、痴呆を合併している場合は、年齢にかかわらずL-ドーパで開始する。

L-ドーパ、ドパミンアゴニスト以外の抗パーキンソン病薬をどのように使用するかに関してはレベルの高いエビデンスは存在しない。アメリカのガイドライン⁴⁾では塩酸アマタジン、抗コリン薬は補助的薬物として位置づけられている。モノアミン酸化酵素B阻害薬は進展予防を期待して診断がついたらすぐ使用するよう位置づけられているが、この点に関してはモノアミン酸化酵素B阻害薬の神経細胞保護効果が証明されておらず⁷⁴⁾、更に本邦ではL-ドーパとの併用が原則とされている現状を考え、ケースバイケースで考えるより仕方がない。作用の強い薬は飲みたくないという軽症者には副作用が少ないので使用しやすい薬物ではある。またL-ドーパの開始を遅らせ、その使用量を軽減できる事が海外では証明されており⁶⁰⁾、我が国でも近い将来明確に位置づけができるであろう。

抗コリン薬はその副作用のためできるだけ使用が控えられる傾向にあるが、振戦や固縮が強く、それらの症状がL-ドーパやドパミンアゴニストで改善しない症例には有用な薬物である。アマタジンは効く人と効かない人の差が著明で、使用してみないと有用性がわからない難点があるが、副作用が少なく軽症の患者には使いやすい薬物である。また不随意運動の軽減作用もある。しかし、短期的改善と長期的予後を総合的に考慮して、これらの補助的薬物をまず最初に使用した方がよいのか、ドパミンアゴニストまたはL-ドーパで治療を開始した方がよいのかについてはエビデンスレベルの高い臨床試験はまだないのが現状である。軽症で、ドパミンアゴニストもL-ドーパもまだ使用したくない場合に、使用してもよいと考えられるが、効果がない場合に漫然と使用すべきではない。

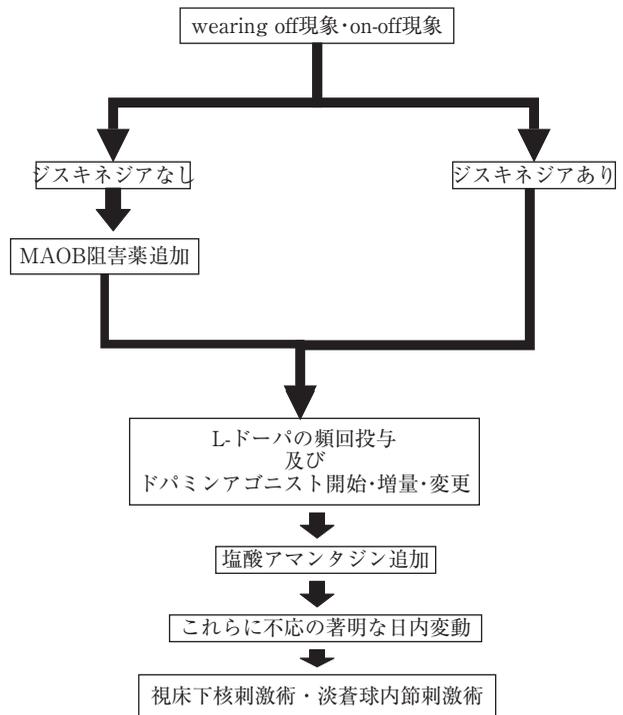
これらの状況を踏まえ、早期パーキンソン病の治療ガイドラインを図1のようにまとめた。

2. 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン

進行期パーキンソン病とは、既にL-ドーパを服用しており、しかもその長期使用に伴う諸問題が出現している状態を云う。各問題毎に治療ガイドラインを示す。

1) Wearing off 現象

Wearing off 現象とは、L-ドーパの薬効時間が短縮し、L-ドーパ服用後数時間を経過するとL-ドーパの効果が消退する現象をいう。患者は薬が切れるのを自覚する。



ジスキネジアのないwearing off, on-off症例で、モノアミン酸化酵素B阻害薬追加の代わりに、COMT阻害薬を使用してもよいが本邦では未発売 (治験中)。ジスキネジアを伴うwearing off, on-off症例で、やむおえずMAOB阻害薬、COMT阻害薬を服用する場合はL-ドーパの減量を試みる。外科療法の術式は、各施設の経験、専門的意見、患者の特性を勘案して、最終的に決定されるべき性質のものである。

図2 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン：wearing off 現象・on-off 現象

図2にwearing off現象に対する対策を示す。wearing off現象があってもジスキネジアがない場合は、薬物が病状に比して足りないことを意味し、モノアミン酸化酵素B阻害薬の上乗せを試みる。モノアミン酸化酵素B阻害薬を併用してジスキネジアが出現する場合はL-ドーパ減量を試みる。減量でパーキンソン症状が悪化する場合はもともとどすか、ドパミンアゴニストの追加または増量を行う。セレギリンはアメリカのガイドライン⁴⁾ではwearing offに対しては推奨、ジスキネジアの出現では中止となっている。COMT阻害薬も推奨されているが本邦では未発売である。

On時にジスキネジアが出現するwearing offの場合、セレギリンの追加は見合わせ、L-ドーパの頻回投与と、ドパミンアゴニストの追加または増量を行う。L-ドーパの1回投与量は、できるだけ少なくする(100mgまたはそれ以下)。特にやむなくセレギリンを使用しなければならない場合は、L-ドーパの1回服用量を極力少なくする。更に不眠・うつ状態・不安状態など、患者のQOLやADLを悪化させる要因がないかを検討し、もしあれば適切な治療を行う。これらの治療にもかかわらずwearing off現象が著明でon状態の時著明なジスキネジアを伴う場合は手術療法を考える。

Wearing off現象に対するセレギリンの有効性はGolbe²³⁸⁾

表 13 Wearing off 現象に対する塩酸セレギリンとプラセボのRCT (Level Ib)

	セレギリン	プラセボ	P-value
例数	50	45	
治療期間：8週間			
歩行			
改善	28	14	P=0.007
悪化	15	28	
自覚的改善度			
改善	29	12	P=0.002
悪化	19	33	

Golbe et al., 1988²³⁸⁾, Modified Columbia University Disability Scale を用い、on 時で評価。歩行、症状全般の得点は S 群で有意に高く、S 群の 17%、P 群の 7% で L-ドーパの減量可。

(表 13, level Ib), 及び近藤ら⁶⁴⁾(level Ib, 表 14) の報告がある。

視床下核電気刺激療法の効果の 1 例として Limousin ら²³⁹⁾ のデータを表 15²³⁹⁾ に示す。on 時の明らかな固縮の軽減、off 時の Hoehn & Yahr 重症度の改善を認め、L-ドーパの減量もできた。なお 1 例に術中の脳出血を認めている (level IIb)。Houeto ら¹⁷⁰⁾ も 23 名の進行例の患者に両側視床下核の深部脳刺激療法を行い術後半年の時点で運動障害は 67%、症状の日内変動は 78%、ジスキネジアは 77%、L-ドーパ維持量は 61% に減少したと報告している。副作用として 4 例に一過性のうつ状態を認めている。de Bie ら¹⁶⁰⁾ は一側後腹側淡蒼球内側破壊術と薬物療法とを多施設でランダムに 2 つのグループにわけて 6 ヶ月経過観察を行った。非手術群も 6 ヶ月後には手術を受けた。一側後腹側淡蒼球内側破壊術群で off 時の UPDRS スコアと on 時のジスキネジラスコアの改善が

表 14 本邦における進行例パーキンソン病に対する塩酸セレギリンとプラセボのRCT (level Ib)

	セレギリン	プラセボ	
例数	162	159	
治療期間：16週間			
wearing off 現象例数	83	75	
wearing off の程度			
2ポイント以上改善例数	9	2	P=0.06
1ポイント以上改善例数	31	22	
オフ時重症度			
2ポイント以上改善例数	4	2	
1ポイント以上改善例数	28	9	P=0.001
オフ時 Hoehn & Yahr 重症度			
治療前	3.59±0.88	3.61±0.87	
治療後	3.07±0.98	3.39±0.96	P=0.002
on-off 現象例数	33	27	
2ポイント以上改善	2	1	
1ポイント以上改善	11	4	P=0.046

近藤智善他, 1996⁶⁴⁾。セレギリンは、wearing off と on off の改善に有効。

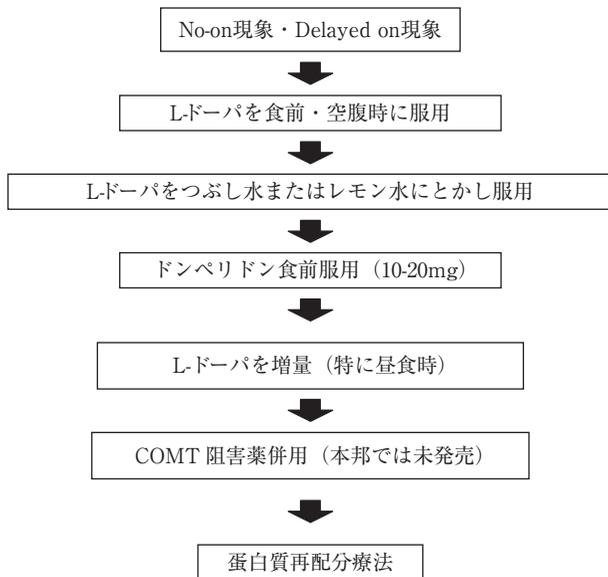
表 15 Wearing off 現象に対する両側視床下核刺激術の効果 (level IIb)

	術前	術後 12 カ月	
On 時 (薬物服用時)			
固縮	5.0±2.9	2.5±3.5	P<0.005
動作緩慢	5.1±3.7	5.7±5.9	
振戦	0.7±0.9	0.4±1.2	
歩行	0.6±0.8	0.7±0.8	
Hoehn & Yahr 重症度	2.3±0.7	2.2±0.6	
ADL	84.0±9.4	84.7±8.4	
ジスキネジア	11.0±5.9	7.7±3.8	
off 時 (薬物非服用時)			
Hoehn & Yahr 重症度	4.6±0.5	2.8±0.6	P<0.001

Limousin et al., 1998²³⁹⁾

N=24, UPDRS, dyskinesia scale

24 例の日内変動とジスキネジアのあるパーキンソン病患者に両側視床下核の深部脳刺激療法を施行。20 例を少なくとも 12 カ月経過観察を行った。視床下核刺激術は、off 時の Hoehn & Yahr 重症度を改善するが、on 時のそれは改善しない。On 時の症状は、固縮を除き術前と同じ。



No-on/Delayed on現象は、昼食後のL-ドーパ服用時に見られやすい。昼食時のL-ドーパを増やすことを試みてよい。

図3 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン：No-on 現象・Delayed on 現象

優れていた (level IIb)。

ここ数年、定位脳破壊術と深部脳刺激療法に対する報告は上記以外にも見られる。wearing off 現象に対しては淡蒼球内節破壊術、視床下核刺激術両方が試みられてきたが、最近では後者に集約しつつある印象を受ける。視床下核刺激術ではL-ドーパの維持量を減じることが可能で、ジスキネジアの改善も得られる。但し、手術療法で改善するのはoff時の症状で、薬物療法を十分行った時のon時のベストの状態を上回る改善を得ることは難しい。

2) No on/Delayed on 現象

No on 現象は、L-ドーパを服用しても効果発現が見られない現象、delayed on 現象は効果発現に時間を要する現象を言い、いずれも末梢におけるL-ドーパの吸収障害が主な原因と考えられる。副次的要因としてL-ドーパの血液から脳への移行の障害も関与している可能性がある。L-ドーパは主に空腸上部で吸収されるが、吸収を妨げる因子として、胃液酸度の低下、胃における大量の食物の存在、胃排出時間の遅延が上げられる。L-ドーパの脳への移行を妨げる因子としては、L-ドーパから生じた3-Oメチルドーパと食物から生じた中性アミノ酸が挙げられる²⁰⁾。

No on/delayed on 現象の対策を図3に示す。まずL-ドーパの吸収を高める方法を考える。L-ドーパは空腹時の方が吸収がよいので、食前・空腹時の服用にきりかえる。胃酸を中和したり、胃酸分泌を抑制する薬物はL-ドーパの吸収を抑制するのでできるだけ中止する。次にL-ドーパを水やレモン水にとかして服用することも吸収を促進する。さらにドンベリドン、クエン酸モサプリドは消化管の蠕動を高め胃

からの排出時間を短縮し、L-ドーパの吸収を促進させる作用が期待できる。従って試してみる価値のある薬物と思われる。no on/delayed on は、昼食後のL-ドーパ服用時に出現しやすいので、昼のL-ドーパを増量を試みてよい。

次にL-ドーパの脳への移行の改善を計る (COMT 阻害薬の使用)。海外では蛋白質再配分療法の効果も報告されている²⁴⁾。摂取した蛋白質が分解すると血中でアミノ酸が増加しL-ドーパの血液・脳関門の通過と競合してL-ドーパの脳への移行を抑制する。日中の蛋白質摂取を極力制限 (7g) し、夕食時に必要分の蛋白質 (約60g) を摂取する。栄養士についてきちっと指導をうけて試みる必要があるが、他の方法が全てうまくゆかない場合に試みると良いであろう。ただし日本人の食生活では、低栄養にならないように十分に注意が必要である。

3) On-off 現象

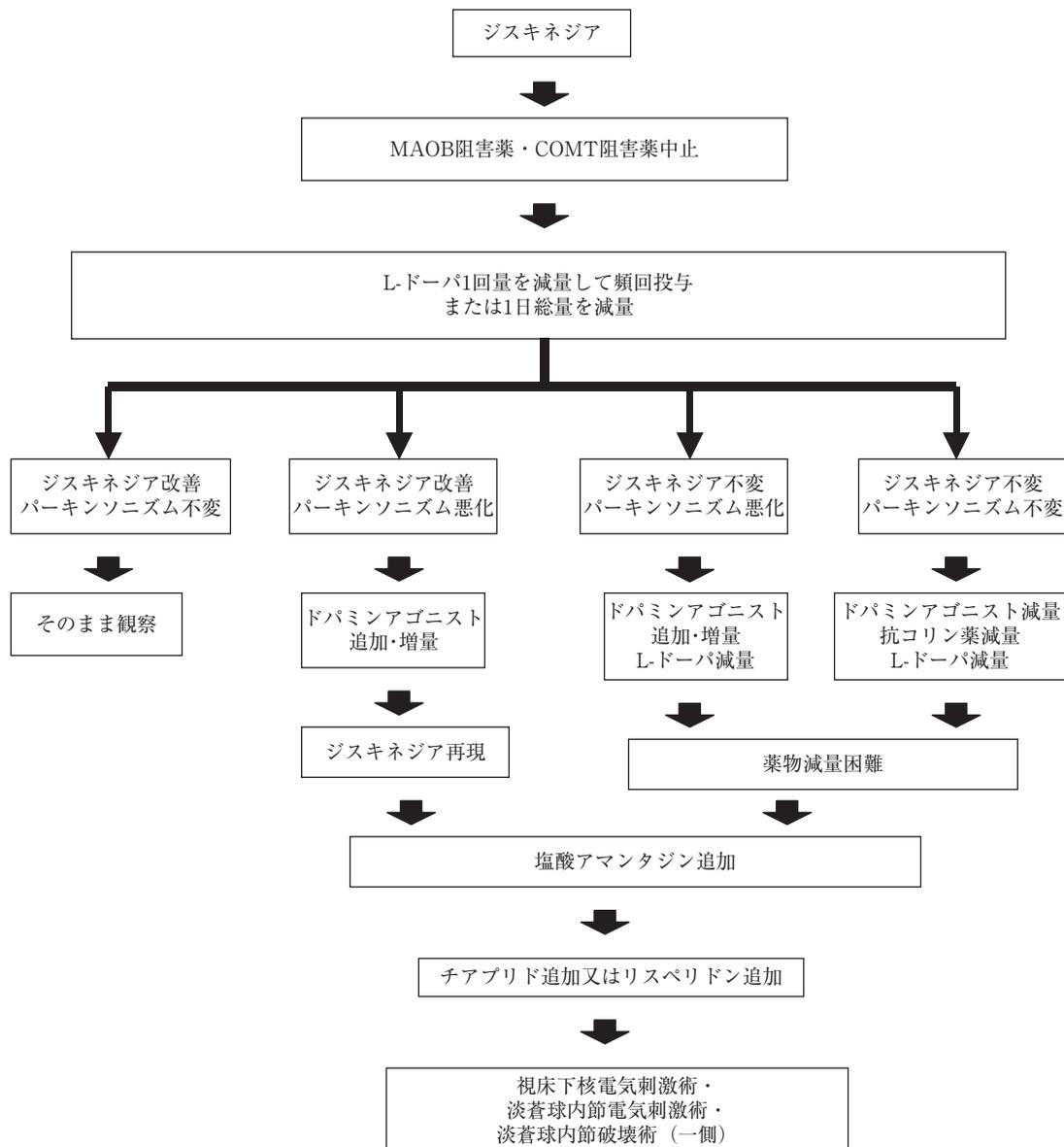
On-off 現象はL-ドーパの服薬時間に関係なく症状がよくなったり (on)、突然悪くなったり (off) する現象をいう。1日に何回も繰り返すこともあり、onの時にはジスキネジアを伴うことが多い。機序はよく解っていないが、中枢性機序と末梢性機序の相互作用で出現する可能性がある。これといったよい対策はないが、wearing off 現象に対する対策とno on/delayed on 現象に対する対策を合わせて試みる。近藤ら²⁴⁾による進行例パーキンソン病に対するセレギリンの効果に対するRCTで、on-off 現象に対しては、評価スケールで1ランク以上の改善を見た例数は、セレギリン治療群33例中11例に対し、プラセボ群では27例中4例で、セレギリン群が有意に優れていた (P=0.046) (level Ib, 表14)。

4) 不随意運動

L-ドーパに関連した不随意運動としてはドーパミンの血中濃度が高い時に出現するpeak-dose dyskinesiaとL-ドーパの血中濃度の上昇期と下降期に2相性に出現するdiphasic dyskinesiaがあり、いずれも薬物の過剰を示す症状である。diphasic dyskinesiaの発現機序はよくわかっていない。対策についても、よくわかっておらず、peak-dose dyskinesiaと同じような対策がとられているのが現状である。抗パーキンソン病薬の消退期に出現するoff period dystoniaは、線条体におけるドーパミン不足の症状であり、一種のwearing off現象である。従って対策はwearing off現象の対策に準じたものを行う。

A. Peak-dose Dyskinesia, Diphasic Dyskinesia

これは主に舞踏運動を主とするが、アテトーゼ、ジストニア、ミオクローヌスなどが混じった複雑な不随意運動を呈することも少なくない。顔面、頸部、体幹、四肢いずれにも出現しうる。図4に対策を示す。L-ドーパの減量が原則である。これが困難な場合、1回量を減量して頻回投与を試みる。これらの方法によりパーキンソンニズムの悪化を見た場合、ドーパミンアゴニストが未使用であれば上乘せを行う。ドーパミンアゴニストのジスキネジアに対する反応は複雑でドーパミンア



外科療法の術式は、各施設の経験，専門的意見，患者の特性を勘案して，最終的に決定されるべき性質のものである。

図4 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン：ジスキネジア
(Peak-dose Dyskinesia, Diphasic Dyskinesia)

ゴニストを単独使用している場合はジスキネジアを見ることは極めて稀であるが、L-ドーパを上乗せするとドパミンアゴニストもジスキネジア悪化の要因となる。従ってL-ドーパを減量するかドパミンアゴニストを減量するかの判断は、パーキンソニズムの悪化は最小限に抑えながら、ジスキネジアの軽減を計るにはどちらを減量するのがよいかという判断になる。試行錯誤を繰り返しながら、適切な維持量を探す。どちらも減量が困難な場合、塩酸アマタジンの追加(150~300mg, 分3)を試みる。

Metman ら¹⁰⁹⁾はジスキネジア、症状の日内変動の強い患者にプラセボと塩酸アマタジン 300~400mg/日を各3週間 cross over で投与し最終日にL-ドーパを静注する RCT を

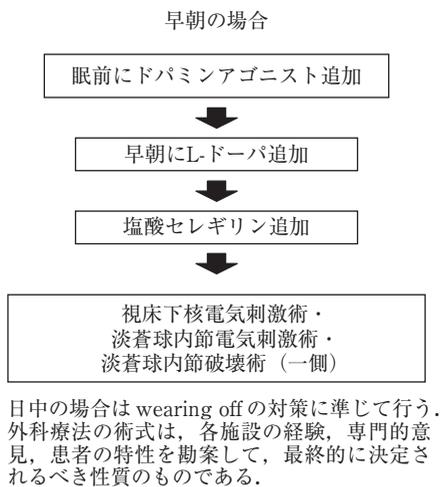
行った。表16に結果の一部を示す。アマタジン群で有意にジスキネジアの減少を認めた。アマタジンはジスキネジア、症状の日内変動の強いパーキンソン病の症状の改善に試みてよい薬剤と言える。何故パーキンソニズムに効いたりジスキネジアに効いたりするかはよく解らないが、線条体ニューロンの活動状況により作用が逆転する機序があるようである。塩酸アマタジンはNMDA型グルタミン酸受容体遮断作用もあるのでそれに関連しているという考え方もある¹⁰⁹⁾。また塩酸アマタジンでも改善しない著明なジスキネジアにはD2ドパミン受容体の選択的遮断薬であるチアプリド(グラマリール[®])が有効で(黒岩他, 1984)パーキンソン病症状を増悪させない範囲(通常75mg/日以下)で使

表 16 塩酸アママンタジンのジスキネジアに対する RCT (level Ib)

	アママンタジン	プラセボ
観察期間：4-6日		
対象：日内変動の強い 18名の患者		
	例数	平均 (範囲)
ジスキネジア重症度+持続時間		
UPDRS-IV item 32 + 33	14	1 (0-4)**
運動症状の日内変動		
UPDRS-IV item 39	14	1 (0-2)*
Mean diary scores	9	1.03±0.12*
Variance of diary scores	9	1.3±0.3*
		平均 (範囲)
		4 (2-7)
		1.5 (1-3)
		1.62±0.16
		3.3±0.5

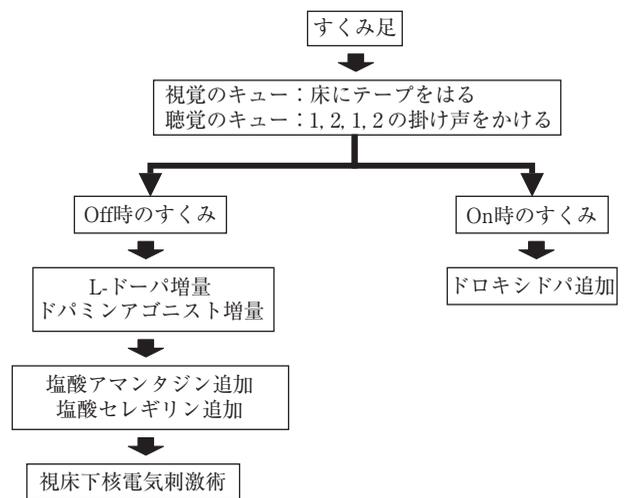
** P<0.001, * P<0.01, Metman et al., 1998¹⁰⁹⁾

ジスキネジア, 症状の日内変動の強い患者にプラセボと塩酸アママンタジン 300 - 400mg/日 を各3週間 cross over で投与し最終日にL-ドーパを静注. UPDRSのPart4の32, 33 (ジスキネジアの評価項目) と39 (起きている時間帯の off の%) で評価. アマンタジン群で有意にジスキネジアの減少を認めた.



日中の場合は wearing off の対策に準じて行う。外科療法の術式は、各施設の経験、専門的意見、患者の特性を勘案して、最終的に決定されるべき性質のものである。

図 5 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン：Off時のジストニア



外科療法の術式は、各施設の経験、専門的意見、患者の特性を勘案して、最終的に決定されるべき性質のものである。

図 6 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン：すくみ足

用するが、絶えずパーキンソニズムの悪化に注意する必要がある。

これらの薬物治療に反応しない著明なジスキネジアに対しては、淡蒼球内節破壊術または電気刺激術、あるいは視床下核電気刺激術を考慮する。後者は wearing off 現象にも有効である。

B. Off-period Dystonia

これは早朝に起きることが多く足趾の底屈を呈することが多い。痛みを伴うことが多くかなり苦痛を伴うものである。線条体におけるドパミン不足の症状で日中起きることもある。治療は wearing off 現象に準じて行う。

対策を図 5 に示した。治療の原則はドパミンアゴニストまたはL-ドーパを増量し、できるだけ薬物が切れないようにすることである。早朝起きる early morning dystonia に対しては眠前にドパミンアゴニストを追加するか早朝L-ドーパを追加する。タリベキソールのような催眠作用のあるドパミ

ンアゴニストもよいであろう。

5) すくみ現象

歩行開始時に足がスムーズにでない start hesitation を代表とするすくみ現象が経過の長い症例にしばしば認められる。ここでは主に歩行時のすくみ現象を代表とする運動症状のすくみ現象について述べる。すくみがL-ドーパの切れている時間帯、即ち off 時に主にでるのか、それとも on 時にもでるのかの区別が大切である。

A. Off時のすくみ足

Wearing off 現象の off 時に、パーキンソン病症状の悪化に伴って、start hesitation, すくみ足がでることがしばしばある。これは抗パーキンソン病薬の不足を示す症状であるから、wearing off 現象の治療に準じた治療を行う。off 時のすくみ足の対策を図 6 に示す。尚視覚の目印は off 時のすくみにも有効である。

表 17 すくみ足に対するドロキシドパとプラセボの RCT (Level Ib)

	ドロキシドパ		プラセボ	
すくみ足				
例数	112		106	
3 ランク改善	6	(5.4%)*	0	(0.0%)
2 ランク以上改善	22	(19.6%)*	0	(0.0%)
すくみ言語				
例数	96		97	
3 ランク改善	1	(1.0%)	0	(0.0%)
2 ランク以上改善	9	(9.2%)	1	(1.0%)

* P<0.05, ドロキシドパ: 900mg/日迄, Narabayashi et al., 1987²⁴¹⁾.

ドロキシドパは、すくみ足に有効だが、改善率は低い。

B. On 時のすくみ足

薬物がきいているにもかかわらず、すくみ足がでるのは、主に進行例である。Narabayashi ら²⁴¹⁾は経過の長い症例ではノルアドレナリンの合成能も低下するためにすくみ現象が出ると言う発想の下、ノルアドレナリンの前駆者質であるドロキシドパの投与を考えた。表 17 にプラセボとの RCT の結果を示す。すくみ現象を認める進行例の患者に対してドロキシドパを 112 名に、プラセボ薬を 106 名に 6 週間投与、すくみ足、すくみ言語は有意差をもってドロキシドパ群で改善を認めた。推計学的に有意差はあるが改善率は低い。従ってすくみ足に試みる価値はあるが著効を期待できる薬物ではないことを認識して使用すべきであろう。

6) 効果減弱

Wearing off 現象などの運動系合併症を呈していないにも拘わらず、運動障害が徐々に進行することや、L-ドーパの効果従来ほどみられなくなる現象は、臨床でよく遭遇する。L-ドーパの効果現弱は、一般に L-ドーパに反応しない合併症の発現が原因と考えられている。たとえば、ラクナー梗塞のような脳血管障害の合併、痴呆を起こす病変の発生などがある。また原因不明の脳萎縮や脳室拡大の場合もある。脳血管障害は、かならずしも脳卒中発作や運動麻痺を示すような明らかなものでないことが多い。

一方 L-ドーパに対する感受性や必要量は個人差が多い。そこで L-ドーパの効果現弱が現れた場合、まず各薬物、特に L-ドーパ、ドパミンアゴニストを十分量使用しているかどうかのチェックが必要である。副作用が出ていない場合は、一旦薬物を増量し、改善が得られるかどうかを観察する。特に L-ドーパの場合、1日 600mg で症状の改善が得られない場合、900mg、場合によっては、1日 1,200mg を試してみる。増量しても更なる改善が得られない場合は、600mg あるいはパーキンソン症状の悪化を来さない維持量まで減量し、MRI などの検査で何か合併症を起こしていないか、あるいは他の疾患を見逃していないかの検討を行う。パーキンソン病であれば、L-ドーパに対する反応性は、最後まで残っている筈で

表 18 睡眠と覚醒障害

睡眠障害及び睡眠に関連した障害
入眠障害 (Difficulty in falling asleep)
夜間頻回覚醒 (Light fragmented sleep)
睡眠期呼吸障害 (Sleep related breathing disorders)
Restless Legs 症候群—周期性下肢不随意運動 (Restless legs-syndrome periodic leg movements during sleep)
REM 睡眠期異常行動 (REM sleep behavior disorders)
睡眠に関連した幻覚、悪夢 (Sleep related hallucinations)
Non-REM 睡眠に関連した異常行動 (Non-REM sleep related psychotic behavior)
覚醒障害
睡眠発作 (Sleep attacks)
日中過眠症 (Excessive daytime sleepiness)

Askenasy., 2001²⁴²⁾ 1 部改変。

ある。

7) 睡眠障害と Restless Legs 症候群

パーキンソン病の睡眠障害には色々なものがある。Askenasy²⁴²⁾は進行例パーキンソン病における睡眠と覚醒障害の総説で睡眠障害 (sleep disturbances) と覚醒障害 (arousal disturbances) とに大きく 2 つにわけ、さらにそれぞれの原因を表 18 のように列記し、対応を図 7 のようにまとめている。パーキンソン病に伴う睡眠障害に対してはまだエビデンスの高い治療ガイドラインはないが、次のような対処法が可能である。

A. 入眠障害 (Difficulty in falling asleep)

ふとんに入ってもなかなか寝付けないのは、パーキンソン病に見られる睡眠障害の 1 つである。睡眠薬の使用を薦めても、飲みたがらない場合も少なくない。睡眠不足は、翌日の運動症状を悪くするので、睡眠薬を飲んででも熟眠することの重要性を説明する。恒常的に入眠障害があっても、定期的には睡眠薬をのみたがらない人も少なくない。このような場合は、毎晩定期的に睡眠薬を服用したほうがよい (level IV)。

睡眠薬の種類としては、Zopiclone (アモバン[®])、Brotizolam (レンドルミン[®]) から始めるのがよいであろう。短期型は、夜間覚醒した場合に使用してもよい。一方早朝覚醒を起こす人には、長期持続型 (Flunitrazepam, ロヒプノール[®]) を使用するのがよいであろう (level IV)。パーキンソン病の入眠障害の治療は、経験的に行われているのが実状である。パーキンソン病の睡眠障害に何がベストであるかエビデンスレベルの高い調査が必要である。

B. 夜間頻回覚醒 (Light fragmented sleep)

寝つきや、睡眠の持続が悪い事でありパーキンソン病の睡眠障害で最も多いと言われている。安静時振戦、ジスキネジア、後述する restless legs 症候群などの不随意運動のために眠れない場合と、逆に無動症のために寝返りがうてずに十分な睡眠がとれない場合とがある。また夜間の排尿も断眠の原因となる。抗パーキンソン病薬の再検討、睡眠剤投与、日中のリハビリテーション、夜間頻尿のコントロールなどの対

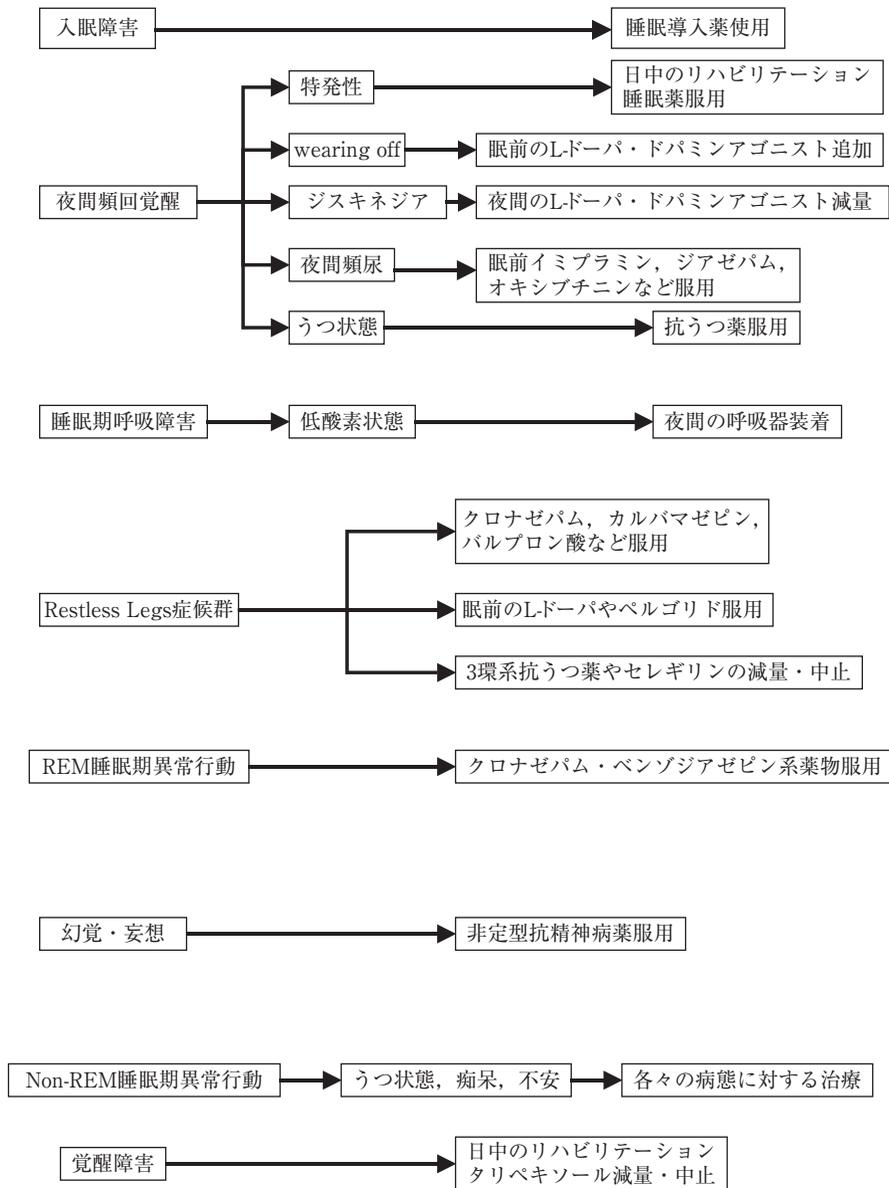


図7 睡眠障害に対する治療ガイドラン

応が必要である。

Wearing off のために寝返りがうてないことが不眠の原因の場合は、就寝前にL-ドーパまたはドパミンアゴニストを追加してみる。ジスキネジアが睡眠の妨げになる場合は逆に減量を試みる。

うつ状態が原因の場合は抗うつ薬を使用する。米国では睡眠剤と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の併用が主流である。抗うつ薬であるトラゾドンは、健常者での終夜間睡眠脳波を用いた検査で徐波睡眠 (睡眠ステージ III 期, IV 期) を延長すると言われる²⁴³⁾。このためうつ状態による睡眠障害に対して有効と考えられており、パーキンソン病のうつ状態による不眠でも試みる価値がある。但しパーキンソン病に伴ううつ状態に対し、SSRI と三環系抗うつ薬の優劣を比較したデータはない。

特に誘因はないが、夜間覚醒すると再び寝付けないという訴えは大変多い。このような場合、短時間作用型の睡眠剤 (Triazolam, ハルシオン[®]; Zopiclon, アモバン[®]; Zolpidem tartrate, マイスリー[®] など) の服用で、寝付けることがあり、また翌朝の覚醒にも影響は少ない。

C. 睡眠期呼吸障害 (Sleep related breathing disorders)

上気道の抵抗増大、または閉塞性、中枢性、混合性の無呼吸睡眠を認める事がある。低酸素状態になる場合は夜間呼吸器 (CPAP: continuous positive airway pressure または BiPAP: bilevel positive airway pressure) による管理も必要となるが、そこまで至る症例がどの位存在するかについてのデータはない。

D. Restless legs 症候群, 周期性下肢不随意運動

Restless legs 症候群²⁴⁴⁾は、「少なくともむずむずするよう

表 19 パーキンソン病治療中の Restless Legs 症候群に対するペルゴリドとプラセボの RCT (Level Ib)

	ペルゴリド服薬前	ペルゴリド服薬後
症例数	8	8
睡眠効果	61±5%	79±2%
下肢の不随意運動	48.9±7.8 PLMSs	14.5±5.8 PLMSs
Restless Legs 症候群出現時間	7.0±2.3 時間	1.8±1.3 時間

Earley et al. 1998²⁴⁷, ペルゴリド服薬 8 名に対して睡眠状態を polysomnogram でチェック

PLMS : periodic leg movement during sleep

(注) プラセボ薬の数値は原著で示されていない。

ペルゴリドの投与量は 0.05mg, 2 回投与から最大では夕食後 0.3mg, 眠前 0.35mg の 2 回投与。

観察期間 : 服薬開始 19 日目から 5 日間

ペルゴリド服薬群はプラセボ服薬群に比して $p < 0.05$ で Restless Legs 症候群に有効

な感覚障害に伴い両足をこすったり伸ばしたり縮めたりして落ちつきなく動く事で, 安静時に強く活動時に軽減し夜間に増強する症候群である。」治療としてはクロナゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン系の薬剤, カルバマゼピン, バルプロン酸などが有効といわれる。エビデンスレベルの高いものとしては持続型 L-ドーパ製剤, ドパミンアゴニストの眠前投与が有効といわれ, 3 環系抗うつ薬やセレギリンは症状を悪化させることがある。プラセボと比較して持続型 L-ドーパ製剤 100~200mg の眠前投与が restless legs 症候群に有効であるという level IIa の報告があるが²⁴⁵, 我が国では持続型 L-ドーパ製剤は発売されておらず, 通常の L-ドーパの眠前投与を試みるしかない。しかし長期 L-ドーパ服薬者で重症の restless legs 症候群を認める場合は, さらなる L-ドーパの補充では不十分であり, ドパミンアゴニスト投与が推奨されている²⁴⁶。Earley ら²⁴⁷はパーキンソン病治療中の restless legs 症候群の患者に対してプラセボを対照としてペルゴリドとの RCT を行なった。結果を表 19 に示すが, 出現頻度, 重症度共に有意に改善している (level Ib)。

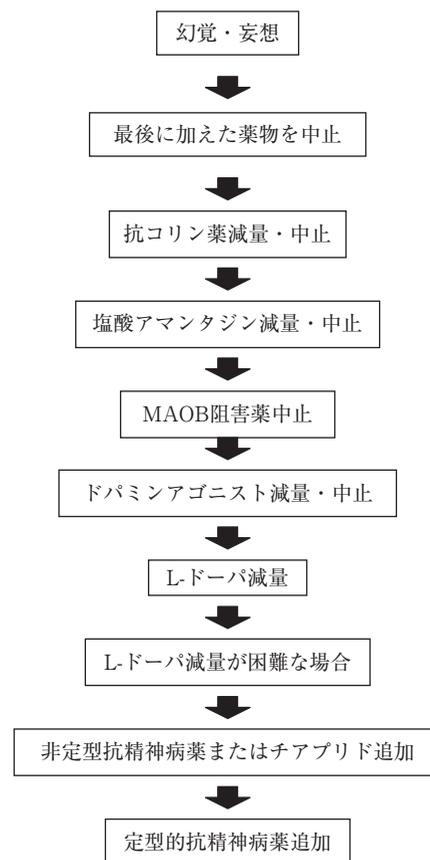
E. REM 睡眠期異常行動

REM 睡眠期に患者自身または同床者に対して外傷, 骨折, 血腫などを起こす暴力行動が認められるものをいう。L-ドーパやドパミンアゴニストが REM 睡眠を抑制し有効のことがある。また高いエビデンスはないが, ベンゾジアゼピン系の薬剤 (クロナゼパム, ジアゼパム) や抗うつ薬であるトラゾドンやが有効と言われる。

異常行動には至らないが, 夜間大声を出して, 同室者がおどろいたという訴えをしばしばきく。このような夜間の大声は, 夢に関連したものと思われる。このような状態が, REM 睡眠期行動異常に発展することがあるかどうかは, 重要な問題であるが, また前向き調査はない。大声のみの場合, 放置してもよいが, 高度の場合は, REM 睡眠期異常行動に準じた治療を試みる。

F. 睡眠に関連した幻覚, 悪夢

入眠期や起きがけにみられる幻覚, 悪夢に対しては眠前の非定型抗精神病薬の服薬が有効といわれるがパーキンソン



重症の幻覚・妄想状態またはせん妄状態の強い場合は抗コリン薬, 塩酸アママンタジン, 抗コリン薬, モノアミン酸化酵素 B 阻害薬は同時に中止する。

図 8 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン : 幻覚・妄想状態

表 20 パーキンソン病のうつ状態に使用される主な薬物

薬剤名	商品名	維持量	副作用・禁忌
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)			
フルボキサミン	デプロメール, ルボックス	50—150mg	副作用: セロトニン症候群, せん妄, ふらつき, 頭痛, 動悸, BUN 上昇, 口渇, 便秘, 下痢, 発疹, 血圧上昇
パロキセチン フルオキセチン* セルトラリン*	パキシル	20—40mg	
三環系抗うつ薬			
イミプラミン ノルトリプチリン	トフラニール, クリテミン, イミドール ノリトレイン	30—150mg 30—150mg	禁 忌: 緑内障, 尿閉 副作用: イレウス, 幻覚, 頻脈, 無顆粒球症, 低血圧, 肝機能障害, 口渇, 眼内圧亢進, 排尿困難, めまい, 倦怠感
アミトリプチリン	トリプタノール, アトリプタール, アミプタノール, アミプリン, ノーマルン, ケトリン, ミタプチリン, ラントロン	30—150mg	
クロミプラミン	アナフラニール	30—150mg	
四環系抗うつ薬			
マプロチリン	ルジオミール, クロンモリン, ノイオミール, マプロミール	30—60mg	副作用: 眠気, 幻覚, 頻脈
セチプチリン	テシプール	3—6mg	
ミアンセリン	テトラミド	30—60mg	
異環系抗うつ薬			
トラゾドン	デジレル, レスリン	75—200mg	副作用: 眠気, 吐き気

*我が国では未発売, 禁忌, 副作用は, それぞれの群に共通するものを示す. これらの薬物と, セレグリンとの配合は, 我が国では禁忌とされている. セロトニン症候群誘発の可能性があるのである. しかし, 実際セロトニン症候群を起こす頻度については, エビデンスレベルの高い調査はなく, 低いものと推定される.

ズムの悪化に注意する.

G. Non-REM 睡眠に関連した異常行動

Non-REM 睡眠期の不穏を伴う異常行動や大声の発声はうつ状態, 痴呆, 錯乱, 不安に伴う事が多く各々に対する治療を行う (精神症状の項参照).

H. 覚醒障害

覚醒障害には睡眠発作 (sleep attacks) と日中過眠症 (excessive daytime sleepiness) がある. ドパミンアゴニスト薬で日中突然眠くなるという報告があり注意が必要である. 我が国で発売されているものではタリベキソールで眠気の副作用が多い.

8) 精神症状

A. 幻覚・妄想

患者が自覚している時々出現する程度の幻視で, パーキンソン病の症状が落ち着いており, 興奮や錯乱を伴わない場合は, 必ずしもそれを治療しなくてもよい. しかし頻繁に出現する幻覚・妄想, 幻覚・妄想に導かれた異常行動を伴う場合, 興奮を伴う場合は治療の対象となる.

図 8 に対策を示したが, 抗パーキンソン病薬を順次中止してゆき, 処方単純化し, 最終的には L-ドーパのみによる治療の工夫をすることが原則である. L-ドーパの減量が困難な

場合は非定型抗精神病薬を少量使用する. 欧米ではクロザピンが使用されており, この薬剤は非定型抗精神病薬の中でも有効性が高く錐体外路系症状も少ないと言われているが無顆粒症という重篤な副作用²⁴⁸⁾のために我が国では発売されていない. なお非定型抗精神病薬はいずれも保険適応は統合失調症 (精神分裂病) のみである. 非定型抗精神病薬とは, パーキンソンニズムを来さない量で, 幻覚・妄想を抑える作用のある抗精神病薬の総称で, ドパミン受容体の他, セロトニン受容体もブロックする作用がある.

Leopold ら¹³⁴⁾は 39 例の抗パーキンソン病薬による精神症状の患者にリスベリドンを使用. 23 例で幻覚の消失を認めた. びまん性 Lewy 小体病 6 例でパーキンソンニズムの悪化を認めたが, パーキンソン病の症例では UPDRS のスコアは悪化しなかったと報告している (level IIb). Molho ら²⁴⁹⁾はオランザピンで精神症状の改善とパーキンソンニズムの悪化を報告している.

従来の抗精神病薬が黒質線条体 D2 ドパミン受容体の遮断のためパーキンソンニズムを出しやすかったのに対し, これら非定型抗精神病薬はより中脳辺縁系ドパミン受容体を選択性が高く, また 5HT_{2A} 受容体遮断作用のあるものがあり²⁵⁰⁾, 比較的パーキンソンニズムの悪化をきたしにくいといわれる.

表 21 起立性低血圧に使用される薬物とその維持量

薬剤名	商品名	維持量	副作用・禁忌
ミドドリン	メトリジン, メトドリン, シュプレース, アバルナート	8—16mg	禁忌: 甲状腺機能亢進症, 褐色細胞腫 副作用: 収縮期高血圧, 悪心, 嘔吐, 頭痛, 発汗亢進, 眠気, 排尿困難
フルドロコルチゾン	フロリネフ	0.1—0.3mg	副作用: 高血圧, 高 Na 血症
ジヒドロエルゴタミン	ジヒアルゴット, ジヒゴタミン, ヒポラール, ミグリフェン, ヨウデルゴット, レスタール	1—3mg	禁忌: 末梢血管障害, 閉塞性血管障害, 狭心症, 冠動脈硬化 副作用: 悪心, 嘔吐, 口渴, 動悸
エチレフリン	エホチール, アブドルミン, エフォリン, エホクロン, エホチノン, コロヒボナリン	15—30mg	禁忌: 甲状腺機能亢進症, 高血圧
メチル硫酸アメジニウム	リズミック, アコミック, アップフリー, アメジュール, イピノテック, オフビット, スリグノール, ソルムフリン, パルセキオン, メイテンドール, リズマイル, リズメリック, アメジニン, ダイリアート, メトロック	10—20mg	副作用: 動悸, 高血圧, めまい, ふらつき, 肝障害, 白血球減少症, 排尿困難, 発疹
ドロキシドパ	ドプス	300—900mg	禁忌: 閉塞隅角緑内障, 妊婦 副作用: 幻覚, 妄想, 白血球減少, 頭重感

非定型抗精神病薬の中で、何がパーキンソン病に伴う幻覚・妄想状態の治療に有効で、しかもパーキンソンニズムの悪化を来しにくいかにについては、今後エビデンスレベルの高い研究が必要であるが、クエチアピン（セロクエル[®]）が比較的その目的にかなっていると考えられ始めている（level IV）。

B. 興奮・錯乱

パーキンソン病でみられる興奮・錯乱の対処法としてエビデンスの高いものはない。進行例であれば脱水症や感染症などの合併症がないかを検討する。頻度として多いのはL-ドーパをはじめとする抗パーキンソン病薬の副作用であり図8で示したように順次減量を試みる。L-ドーパの減量が困難な場合は非定型抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系鎮静薬、催眠作用のある抗ヒスタミン薬（アタラックス P[®], 50mg など）を使用する。ハロペリドールの使用は極力さけた方がよいが、やむおえず使用するときは、悪性症候群の発生に注意する。

2. 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン

9) うつ状態

最近 WHO が中心となって行った世界規模の調査では、パーキンソン病患者の約 50% にうつの合併が見られ、それらは生活の質低下の一因となるという結果がでている。うつ状態合併の有無をどのようにして診断するかが、まず問題であるが、症状が改善しているにも拘わらず満足感がうすい場合に疑って見る。更に食欲低下、睡眠障害、意欲・興味・自発性の低下などが参考になる。薬物治療の前に、うつの誘因となる家庭環境、社会的環境、経済的環境などがないかどうかを聞いてみるのが大切である。

抗うつ薬を表 20 に示した。三環系抗うつ薬はパーキンソン病の悪化を起こすことがあるので、最近では selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) が欧米では主流になっているが、SSRI の中でも効果は若干異なるようである。Ceravolo ら¹⁴⁶⁾はうつ症状を合併する 33 名のパーキンソン病患者に

オープン試験で SSRI であるパロキセチンを使用し、Beck Depression Inventory および Hamilton Depression Rating Scale 上でうつ症状の改善を認めている。なお 1 名に振戦の一過性の悪化があった。

我が国では SSRI のフルボキサミン、パロキセチンが使用可能である。しかしこれらの使用によりパーキンソン病の悪化の報告もある。なお SSRI とセレグリンとの併用はセロトニン症候群を来す可能性があり、その頻度は 0.24% と低い²⁵¹⁾が、死亡例もあり慎重に使用する必要がある。我が国では併用は一応禁忌とされている

パーキンソン病患者のうつ状態に対し、どの薬物が最も有効で副作用が少ないかを検討した論文はまだない。三環系が時に抗コリン作用による副作用を起こすことを考え、SSRI、四環系、三環系の順で使用するのが良いとの意見もあるが、何が最良であるかについては最近発売になった SNRI (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor) を含め、RCT が必要である。

アメリカのガイドライン⁴⁾では、これらの薬物療法に反応しない重症のうつ状態に対して電気けいれん療法 (Electroconvulsive therapy, ECT) を勧めており、我が国でもいくつかの施設で施行されている。また ECT は固縮、無動症, on-off 現象の軽減にも効果があると言われが、有効性については、前向き調査が必要である。現状では ECT は麻酔科の指導の下、精神科医と共同で全身麻酔下に施行する必要がある。なおうつ病とパーキンソン病に対する ECT の総説としては²⁵²⁾²⁵³⁾などがある。

10) 自律神経症状

A. 起立性低血圧

パーキンソン病患者は血圧が低めることが多いが、起立性低血圧の合併は比較的稀で薬剤性の場合が多い。L-ドーパ、ドパミンアゴニストのいずれでも起立性低血圧を起こしうる。起立性低血圧の定義はいくつかあるが、収縮期血圧が臥

表 22 ミドドリンの起立性低血圧に対する RCT (群間比較) (Level Ib)

	例数	収縮期血圧 (mm Hg)			拡張期血圧 (mm Hg)		
		治療前	治療後	有意差	治療前	治療後	有意差
プラセボ	18	105±5	108±5	P<0.001	69±3	72±3	P<0.05
7.5mg	16	106±8	114±6		71±4	74±3	
15mg	19	100±7	104±8		69±4	70±5	
30mg	21	94±7	116±7		62±2	76±3	

Jankovic et al., 1993¹⁴⁷⁾

治療期間：3 - 4 週，副作用：(ミドドリン vs プラセボ) pruritus/tingling 13.5% vs 2%，supine hypertension 8% vs 1%，urinary urgency 4% vs 0%，headache 3% vs 1%。ミドドリンは，30 mg の使用で始めて有効性が示されている。

表 23 尿意頻数に使用される薬物

薬剤名	商品名	維持量	副作用・禁忌
オキシブチニン	ボラキス，ウルグント，オリハベート，ハボスチニン	2-6mg	禁忌：閉塞隅角緑内障，前立腺肥大，イレウス，授乳婦 副作用：血小板減少，麻痺性イレウス，めまい，口渴
トルテリドン フラボキサート	本邦未発売 ブラダロン，ウロスレート，サワドロン，ハルニン，ウリナロン，プリメラート，ラボネート	1-4mg 200-600mg	禁忌：前立腺肥大，イレウス 副作用：胃腸障害，眠気，発疹，好酸球増多
プロピベリン	バップフォー	20-40mg	禁忌：閉塞隅角緑内障，前立腺肥大，イレウス 副作用：イレウス，尿閉，口渴，下痢，便秘，白血球減少
イミプラミン	トフラニール，クリテミン，イミドール	10-60mg	禁忌：MAO 阻害薬との併用 副作用：悪性症候群，てんかん発作，無顆粒球症

位と仰臥位で 30 mmHg 以上低下する場合とされることが多い。但しこれ以下でも起立によりめまいなど起立性低血圧の症状を伴う場合や，座位血圧が 90 mmHg 以下であるような場合は治療の対象となる。まず塩分・水分の摂取を多くすることや弾性ストッキングの着用を試みる。

起立性低血圧一般に対する薬物の治療効果を検討した研究は沢山あるが，パーキンソン病に伴う起立性低血圧に焦点を絞った研究は殆どない。一般に起立性低血圧に使用される薬物を表 21 に示した。ミドドリンについては起立性低血圧一般に対する level Ib のデータがあり¹⁴⁷⁾ (表 22)，効果が認められる。但し 1 日維持量は最高 30mg で本邦で使用されている 8mg より高い。本薬は比較的副作用の少ない薬物であるので 8mg で効果がない場合，更に増量を試みてよいであろう。ただし臥位の収縮期高血圧が 180 mmHg を越えないように注意する。臥位高血圧を呈する維持量を使用しないと起立性低血圧の症状がコントロールできない場合は，ベッドの背をやや傾斜させ上半身をやや高くしてやすむ。また夜間就寝中の臥位高血圧を避けるためミドドリンは一般に朝昼の 2 回投与とし，夜は服用しない。ミドドリン以外ではフロリネフ，ドロキシドパが使用されるがパーキンソン病に伴う起立性低血圧に対するエビデンス・レベルの高いものはない。

B. 排尿障害

パーキンソン病に伴う排尿障害は，頻尿，切迫尿意と動作緩慢が加わっておこす失禁が多く，排尿開始困難や尿閉は末

期の患者を除き稀である。男性ではまず前立腺肥大症の有無を調べる。頻尿・切迫尿意の治療に関する臨床治験は多数あるが，パーキンソン病に伴う排尿障害に焦点を絞った研究は殆どない。使用される薬物は抗コリン薬，平滑筋弛緩薬，三環系抗うつ薬などである (表 23)。これらの薬物を使用する場合，尿閉に注意し尿閉を発生した場合は，前立腺肥大の有無の検査が必要である。抗コリン薬を使用する場合は，精神症状の誘発や便秘の悪化，イレウスの発生に注意する。パーキンソン病患者は，夜間の頻尿とこれによる睡眠障害に悩まされている場合があるので，表 23 に示したような薬物を使用する際はまず 1 回分を就寝前または夕食後の服用から開始する。夜間 3 回以上の排尿がある場合は，薬物を使用した方がよいであろう。昼間も 1 時間に 1 回以上の排尿がある場合には 1 日維持量を分 3 投与とするのがよいであろう。

C. 性機能障害

パーキンソン病に伴う性機能障害に対しては必ずしも十分な注意は払われておらず，とくに女性に関しては皆無であり今後の課題である。男性に関しては勃起障害 (erectile dysfunction, ED: 従来インポテンスと呼ばれていた) が問題となる。その原因として薬物の影響，自律神経障害，うつ状態などを考慮する。パーキンソン病に伴う勃起障害の治療に関してもエビデンスの高いものはない。薬物によるものとしては β ブロッカー， α ブロッカー，グアナチジン，サイアザイド系利尿剤，ジゴキシン，シメチジンなどの服用は勃起障害

表 24 消化管運動障害に使用される薬物

薬剤名	商品名	維持量	禁忌・副作用
ドンペリドン	ナウゼリン, アーウレナン, ウペリドン, セロベース, ドリックカー, ドンペリン, ナシロビン, ハドドリン, ベリゼリン, ペロリック, ミオナゼリン	15-60mg	禁忌: 妊婦, 消化管出血, 消化管穿孔, プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍 副作用: 錐体外路症状
クエン酸モサブリド	ガスモチン	15mg	副作用: 下痢, 口渇, GOT, GPT 上昇, めまい, 好酸球増多
メトクロプラミド	プリンペラン, プロメチン, テルペラン, アレノキシリン, エリーテン, プラミール, プリンパール, メトクロール	15-30mg	禁忌: 褐色細胞腫, 消化管出血・穿孔 副作用: 遅発性ジスキネジア, けいれん, 悪性症候群, 意識障害, 下痢, 錐体外路症状, めまい, 無月経

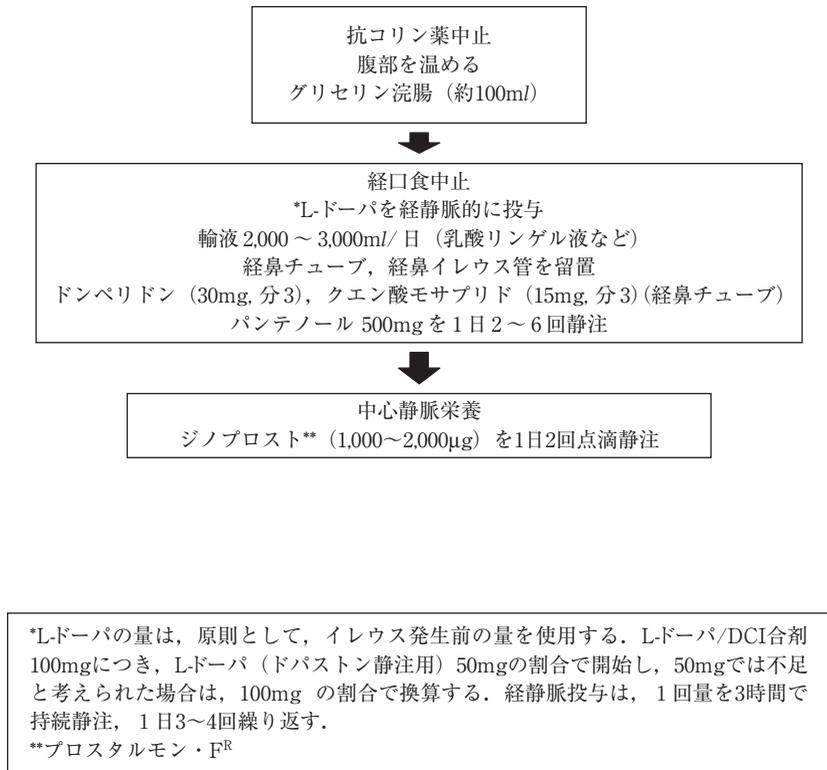


図 9 麻痺性イレウスの治療ガイドライン

の原因となりうるのでそれらの使用がないかまずチェックする. 不安やうつに起因する場合は抗不安薬や抗うつ薬の適応となるが, これらの薬剤自身が性功能障害を助長する可能性もあるので慎重に投与する. ED に関して一般に有効性が認められているシルデナフィル (パイアグラ^R) がパーキンソン病の ED でも有効であるという学会報告があり (Brewer et al., 1998), 今後の検討課題である. 逆に L-ドーパ, ドパミンアゴニストで治療中の患者の一部に性行動の亢進が見られる²⁵⁴⁾. ADL で支障をきたす場合は原因と思われる薬剤の減量を試みる.

D. 消化管運動障害

パーキンソン病に伴う障害としては, 薬物に伴う吐き気・嘔吐と便秘がある. また進行例では麻痺性イレウスをしばしば起こす. 薬物が原因と思われる場合と原因不明の場合があ

る. パーキンソン病に伴う消化管の運動障害に使用される薬物を表 24 に示した.

吐き気・嘔吐, 食欲低下に対しては, ドンペリドンをまず食前 (直前で可) に使用する (15～60mg/日). ドンペリドンに関してはパーキンソン病の消化器症状に焦点を絞った研究がある¹⁵⁴⁾. ドンペリドンは末梢性 D2 ドパミン受容体の遮断作用により消化管の蠕動亢進, 胃通過時間の短縮を行う. また第 4 脳室底にある嘔吐中枢の化学受容体 (ここは血液脳関門がない) の D2 ドパミン受容体を遮断して嘔吐を抑制する. なおきわめて稀ではあるがドンペリドンでパーキンソン病の悪化した症例がある. なお塩酸イトプリドは D2 抑制作用が少なく使用しやすいという意見もある. またクエン酸モサブリドは 5HT₄ (セロトニン) 受容体刺激作用があり, これにより消化管の蠕動亢進を行う. クエン酸モサブリ

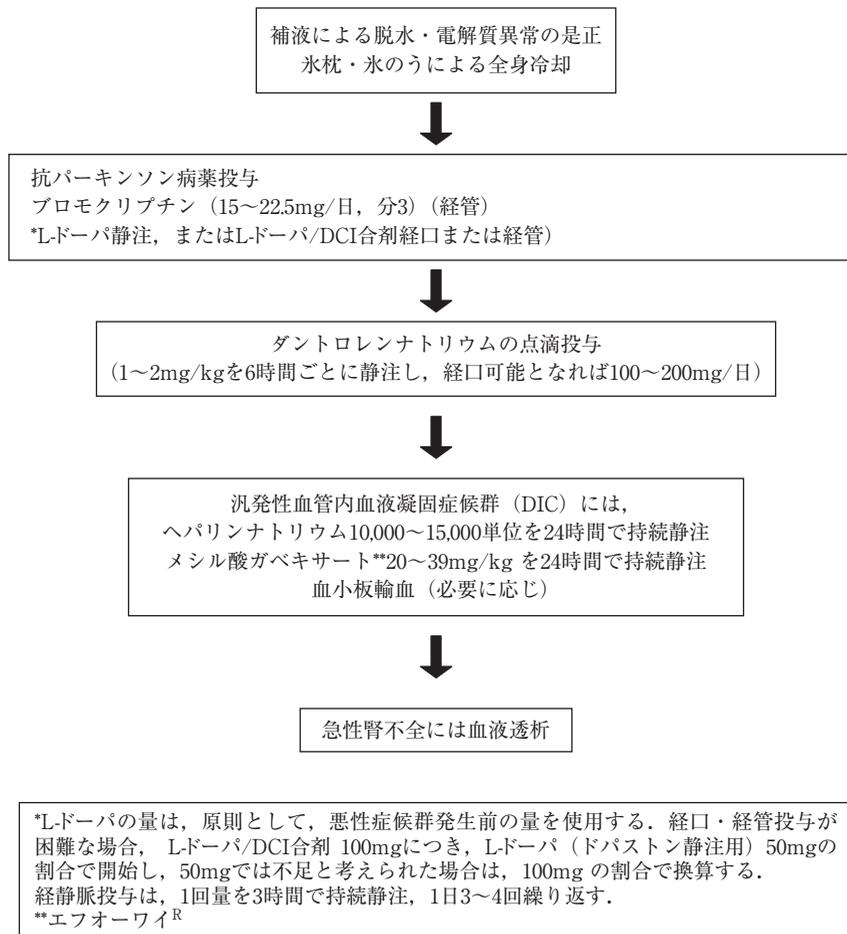


図 10 悪性症候群の治療ガイドライン

ドは消化管のコリン系を介して消化管の運動亢進を起こすといわれ、消化管のコリン系の障害も予想されるパーキンソン病患者への使用にあたっては、その効果の有無を慎重に見極めることが大切である。制吐作用はドンペリドンに比べると弱い。

便秘に対しては緩下剤の投与をまず行う。最初は就寝前1回投与を行い、これにても効果が不十分の場合朝夕の2回投与とするのがよいであろう(維持量は倍になる)。緩下剤のみで無効な場合は、消化管の蠕動運動を促進する目的でドンペリドンやクエン酸モサプリドを投与する。またこれらでも便秘が改善できない場合は坐薬や浣腸薬の使用を行う。抗コリン薬は、便秘、麻痺性イレウス発生を増長するので減量、中止する。

E. イレウス

腹痛、嘔吐、腹部膨満、腸管蠕動音亢進または低下、排便および排ガスの停止の時はイレウスを疑う。一般にイレウスには麻痺性イレウスと閉塞性イレウスがある。パーキンソン病患者に多いのは麻痺性イレウスであるが閉塞性イレウスの疑いが少しでもある場合は外科に相談する。パーキンソン病では腸管の蠕動運動の低下がおり、それに抗コリン薬服薬、食事や水分摂取不足による脱水、運動不足などが関与し

て麻痺性イレウスを起こすことがある。図9に麻痺性イレウス治療のガイドラインを示す。腹部にメント湿布を行い、抗コリン剤服用者は減量、中止する。グリセリン浣腸(約100ml)などで便秘への対応が必要である。これらの対応でも明らかな麻痺性イレウスを認める場合は経口食をすべて中止し、経鼻胃チューブを留置、ドンペリドン(30~60mg, 分3)、クエン酸モサプリド(15mg, 分s3)などを投与し腸管蠕動運動を亢進させる。またL-ドーパの投与は経静脈的に切り換える。乳酸リンゲル液を中心とした輸液(2,000ml, 全身状態で増減)を行い脱水、電解質、代謝性アシドーシスの補正を計る。さらにパンテノール(500~1,000mg)を持続ないし1日2回点滴投与する。これらで数日様子をみて思わしくない場合は末梢からの点滴を中心静脈栄養に切り換えて栄養状態の管理を行い、腸管の蠕動を促すためにプロスタグランジン製剤であるジノプロスト(1,000μg)の持続ないし1日2回の点滴を行う。症状が軽快したら水分、繊維質の多いものを摂取し便秘に傾かないよう指導する。

稀ではあるが閉塞性イレウスの合併を起こすこともある。その発症機序の1つにS状結腸軸捻転症がある。長期の便秘が続くとS状結腸の拡張、腸間膜の伸張をきたしS状結腸の捻転を起こすためである²⁵⁾。閉塞性イレウス時は経鼻胃

チューブを留置，さらに経鼻イレウス管も留置し持続吸引を行う．速やかに外科に連絡をとり絞やく部解除，循環障害をきたした腸管を切除する目的で開腹手術を行う．

F. 発汗障害

時々パーキンソン病患者で，1日に何回か著明な発汗発作 (drenching sweating) を繰り返す人がいる．そのため1日に何回も下着をとりかえなければならない場合もある．夜間におきることもある．必ずしも症状の日内変動と関連しない．まだ病態も機序もよくわかっていない．治療法に関しても専門家の意見 (level IV) がある程度である．薬物としてはβブロッカーが試みられている．プロプラノロール 30～60mg 程度を試みてよいのではないかと思うが，低血圧に注意する．夜間だけの発汗発作の場合は，眠前の投与のみで改善が得られる場合もある．

11) 悪性症候群

悪性症候群は高熱，錐体外路症候，自律神経症状，意識障害など多彩な症状を呈する．最初は抗精神病薬の副作用として報告されたが²⁵⁶⁾，その後抗パーキンソン病薬の突然の中止でも生じる事が認識された²⁵⁷⁾．抗パーキンソン病薬の中断なしにも，悪性症候群を起こすことがあり²⁵⁸⁾，その原因としては，外気の高温などによる脱水，感染症の合併，著明な wearing off 現象などが誘因と考えられるが，原因不明の場合もある．悪性症候群は，早期発見，早期治療が重要であり，パーキンソン病患者が発熱を起こした場合には，鑑別診断の第一に挙げなければならない病態である．即ち，その可能性

を思いつくことが早期診断に通じる．放置すると横紋筋融解，急性腎不全，血管内凝固症候群と急速な死の転帰をとる可能性もある病態である．

治療ガイドラインを図 10 に示したが，十分な補液による脱水，電解質異常の是正を計り，高熱に対しては氷枕などで冷却を行う．なんらかの理由で服薬が中断されていた場合は，抗パーキンソン病薬の投与再開が肝要である．L-ドーパを再開し，更にプロモクリプチンの併用がよいとされる²⁵⁹⁾．L-ドーパは，悪性症候群発生前に服用していた量を経口または経管で投与する．プロモクリプチンも同様のルートで，1日 15～22.5mg を投与する．経管的投与が困難な状況がある場合は，発症前の L-ドーパ・DCI 合剤 100mg につき，50～100mg の割合で，L-ドーパの静脈内投与を行う．L-ドーパは，血中ですみやかに脱炭酸されてしまうので，ある程度持続的に投与する必要がある．どのくらいの時間をかけるのがよいのか調査したデータはない．現状では 1 日量を 3 回程度にわけ，1 回 3 時間程度かけて静脈内に投与するのがよいのではないかとと思われるが，この点に関しては，前向き調査が必要である．

更に筋網様系からのカルシウムの放出を抑制するダントロレンナトリウムの経静脈投与を平行して行う．これもこれが有効であるとの，エビデンスはないのが現状であるが，薬理作用から考えて使用されているのが実状である．ダントロレンナトリウムは 1～2mg/kg を 6 時間ごとに静注し，経口可能となれば 100～200mg/日に切り換える．急性ミオグロビン尿症による急性腎不全を発症した場合は血液透析を行う．