

＜シンポジウム (4)-13-3＞日本神経学会編纂診療ガイドラインの現況と将来展望

パーキンソン病ガイドラインの概要

武田 篤¹⁾

要旨： 前回のガイドライン以降に報告された新たなエビデンスを踏まえて作成された新ガイドラインは、多忙な臨床家が最低限の時間で迅速に必要な情報を取り出せるようにクリニカルクエッション（診療上の疑問）とその回答という新しい記載方式を採用することとなった。早期治療については原則としてドーパミンアゴニストから開始する点に変更はないが、運動機能維持の観点からレボドパを含んだドーパミン補充療法を十分におこなうことの重要性がこれまで以上に強調された。運動合併症への対応について、前回のガイドライン作成後に使用可能となった薬剤をふくめて再検討されている。さらに非運動症状への対処法についてはとくに重点が置かれた。

（臨床神経 2013;53:1346-1347）

Key words：パーキンソン病，ガイドライン，治療

パーキンソン病治療の標準化を目指して2002年に最初のパーキンソン病治療ガイドラインが作成・公表された。その後、新薬の登場など治療法の進歩を反映させる必要が生じ、2011年に改訂版が公表され現在にいたっている。主な改訂点と内容について以下に抜粋してご紹介する。

現在のパーキンソン病治療の中心は中枢神経系で不足しているドパミンを補うドパミン補充療法となる。中枢のドパミンを補充する薬物でもっとも効率的なのはレボドパである。レボドパは現在にいたるまで、パーキンソン病の運動機能障害に対してもっとも有効な薬物であるが、潜在的に神経毒性を持つのではないかと懸念から、その使用について慎重であるべきとする議論があった。しかし、近年の臨床試験結果から神経毒性は証明されず、むしろ早期からの十分なレボドパの投与により、運動機能障害の進行が遅延する傾向が示された事、剖検脳による検討からも生前のレボドパの投与量と黒質神経の障害の程度に関連がみられなかった事、などにより現在では、臨床的な使用量でのレボドパ神経毒性はほぼ否定的となっている。しかしながらレボドパの投与によって、ウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症は確実に誘発される事もまた明らかであり、より良い生活の質を維持するには如何に運動機能を維持しつつ、運動合併症の出現を抑制できるかがカギとなる。

幾つかの大規模臨床試験の結果から、ドーパミンアゴニストの早期使用により運動合併症が予防できることが明らかとされている。しかしながらドーパミンアゴニスト単独での治療効果には限界があるため、現実的にはレボドパと併用して行かざるをえない。このため、70～75歳以上の高齢者、あるいは認知症の合併例などを除く多くのケースでは、まずドーパミンアゴニストを十分量使用してできるだけ運動機能の改善を目指し、その後不足するドパミンをレボドパで補うという

のが現在の早期治療の考え方である。

進行期治療においてはウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症に対する対処法が問題となる。以前より運動合併症に対する対処法として、レボドパ製剤の少量・分割投与が経験的におこなわれ有効であることが知られている。またドーパミンアゴニストについてもOff時間の短縮がえられる事が報告されている。前回のガイドライン公開後、幾つかの薬剤について臨床試験結果が報告された。まずCOMT阻害剤であるエンタカポンについて、1日当たり平均1.4時間のOn時間の延長がみとめられることが報告され2007年に承認された。また、セレギリン口腔内崩壊錠においても同程度のOff時間の短縮効果が2004年に報告され、さらに抗てんかん薬として使用されていたゾニサミドが2009年、パーキンソン病治療薬として新たに承認をえた。国内臨床試験において、1日用量25～50mgで運動症状を改善し、1日用量50～100mgでOff時間の短縮がみとめられた。

以上から新ガイドラインから進行期におけるwearing offの治療アルゴリズムが作成された。早期治療アルゴリズムで主軸となっているレボドパとドーパミンアゴニストの組み合わせについて、不十分な用量だと適切な効果が期待できない。そこでまず、これらの薬剤が十分量投与されているかを確認することが第一ステップとなる。レボドパであれば1日3～4回、300～400mg以上きちんと投与されているかをまず確認する。またドーパミンアゴニストも臨床試験で有効性が示された平均投与量以上までは、少なくとも使用すべきである。その後、ジスキネジアがなければ、エンタカポン、セレギリンやゾニサミドを併用する。ジスキネジアがみられるばあいは、レボドパの1回量を減量し、エンタカポンを併用する、またはゾニサミドを併用することが推奨されている。それでも効果不十分なばあいは、さらにレボドパを1日4～8回程度頻

¹⁾ 国立病院機構西多賀病院 [〒982-8555 宮城県仙台市太白区鉤取本町2-11-11]
(受付日：2013年6月1日)

回に投与したり、ドパミンアゴニストのさらなる増量もしくは変更をおこなう。

それでも対処できないばあいは、外科治療の導入を検討することになる。外科治療についても近年多くの知見が積み重ねられて来ており、有効率の高さと有害事象の少なさから、凝固術よりも脳深部刺激療法が選択されることが圧倒的に多くなっている。脳深部刺激療法 (Deep brain stimulation; DBS) については、視床下核 (Subthalamic nucleus; STN) をターゲットとする STN-DBS、淡蒼球内節 (Globus Pallidus interna; GPi) をターゲットとする Gpi-DBS が現在の主流となっている。この二つにはそれぞれ特徴があり、症例に応じてどちらかが選択される。

パーキンソン病の非運動症状として主なものは、自律神経症状、抑うつ、認知機能障害などである。その中でもとくにしばしば対処が必要になるパーキンソン病の認知機能障害について述べる。高齢発症の症例が増えつつあり、ドパミン補充療法の充実により運動機能の予後が改善されつつある現在、パーキンソン病の予後をもっとも悪くするものは認知症の合併である。レビー小体型認知症と並んでパーキンソン病に随伴する認知症においても中枢のアセチルコリンが低下しており、その程度はむしろアルツハイマー病よりもいちじるしいことが知られている。実際にコリンエステラーゼ阻害剤の有効性を示す幾つかの臨床試験結果が報告されており、当初懸念された運動機能障害の増悪についてもほとんど問題な

い事が確認されている。ガイドラインが作成された時点では、ドネペジルのみが本邦において使用可能だったので、その使用が推奨されている。更に幻視を中心とする幻覚、あるいは妄想といった精神症状についても、その基盤として認知機能障害があると考えられることから、抗パーキンソン病薬の調整や向精神薬の追加とともにドネペジルの併用が推奨されている。最近本邦でも幾つかのアルツハイマー型認知症に対する治療薬が新たに承認された。本ガイドラインでは触れられていないが、海外の臨床試験の結果から、これらの薬剤についてもパーキンソン病認知症に対する有効性が示唆されており、今後の本邦での臨床研究の進展が期待される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 日本神経学会, 監修, 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 東京; 医学書院: 2011.
- 2) 水野美邦. パーキンソン病の診かた・治療の進めかた. 東京; 中外医学社: 2012.
- 3) 武田 篤, 編. ガイドラインサポートハンドブック パーキンソン病. 大阪; 医薬ジャーナル: 2011.

Abstract

Treatment & management guidelines 2011 for Parkinson disease

Atsushi Takeda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory organs, Tohoku University Graduate School of Medicine

The treatment and management guideline for Parkinson disease (PD) was revised based on new findings and published in 2011. The clinical questions and answers-format was accepted in this new guideline for the convenience of busy clinicians. For the early treatment of PD, the agonist first algorithm was not changed, but at the same time, it was emphasized that the under-treatment of motor symptoms should be avoided. For the treatment of motor complications, several new drugs were added and classified. Recent progresses in the management of non-motor symptoms were described in more detail.

(Clin Neurol 2013;53:1346-1347)

Key words: Parkinson disease, guide line, therapy