



II. 各抗パーキンソン病薬および治療法の有効性と安全性

■ 1. L-ドーパ

1) L-ドーパ単剤

L-ドーパは、脳内に入り、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の作用で、ドバミンにかわり、減少しているドバミンを補い、抗パーキンソン病効果を現す。L-ドーパ単剤を使用した場合、末梢においてもL-ドーパからドバミンへの代謝が行われ、消化器系、循環器系の副作用の原因となる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

L-ドーパ単剤はパーキンソン病患者の約80%に有効であり、早期パーキンソン病患者の症状改善に有効な薬物である^{7)~10)}。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

L-ドーパは、進行期パーキンソン病患者の症状改善に有効な薬物である¹¹⁾。

c. パーキンソン病進行抑制効果

L-ドーパのパーキンソン病進行抑制効果は不明である。実験的にはL-ドーパが黒質ドバミン神経細胞に毒性に働くとする報告があるが、臨床的には現在のところパーキンソン病進行促進作用を示す報告はない¹²⁾。パーキンソン病患者の生命予後をL-ドーパ治療導入前後で比較すると、死亡率が低下していることより¹³⁾、L-ドーパによるパーキンソン病患者の延命効果にたいしてはおそらく有効である。

B. 安全性

おそらく安全であるが、消化器系副作用が高率にみられるので、次に述べる末梢性ドーパ脱炭酸酵素阻害薬配合剤(DCI)の使用が現在では一般的となっており、それが薦められる。稀ではあるが、不整脈、動悸などの循環器系副作用を起こすこともある。L-ドーパ単剤は、心筋梗塞急性期には使用しないほうがよい。

C. 臨床への応用

L-ドーパは有効な抗パーキンソン病薬であるが、末梢性副作用、導入に長時間を要するなど問題点が多くあった。しかし血液脳関門を通過しないDCIとの併用により有効性および安全性が高くなった。

D. 研究への提言

L-ドーパ単独療法は、L-ドーパ・DCI療法にとって代わ

られているが、副作用のジスキネジアの発生は、単独療法の方が少ない¹⁴⁾。副作用・QOLを含め、単独療法の利点に関する前向き調査が必要であろう。

2) L-ドーパ・末梢性ドーパ脱炭酸酵素阻害薬配合剤 (DCI)

末梢性ドーパ脱炭酸酵素阻害薬(DCI)は、L-ドーパからドバミンへの代謝をブロックするが、血液脳関門を通過しないので、脳内でのドバミンへの代謝は阻害しない。これが末梢性と言われる理由である。末梢でのドバミンへの代謝が抑制されるため、L-ドーパの必要量が75~80%削減され、また消化器系の副作用も激減した。そのため治療の導入は容易になった反面ジスキネジアの頻度は増加した。またL-ドーパ開始5年以上を経過すると、過半数の患者に症状の日内変動が出現する。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

L-ドーパ・DCIに関するRCTは、極めて少ないが、多くの臨床家の経験により、パーキンソン病の症状改善に最も有効な薬物とされている。またL-ドーパ・DCIは、L-ドーパ単独療法に比べ、パーキンソン病の各症状に同等あるいは優れた効果を示し¹⁴⁾¹⁵⁾、早期パーキンソン病患者の症状改善に有効な薬物である。未治療パーキンソン病患者に対するドバミンアゴニストとの二重盲検試験の対照薬として使用された調査でも、L-ドーパ・DCIは、ドバミンアゴニストと同等、あるいはそれ以上の改善効果を示している^{16)~21)}。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

L-ドーパ・DCIは、進行期パーキンソン病患者の症状改善に有効な薬物である^{13)~15)22)}。

c. パーキンソン病進行抑制効果

パーキンソン病進行抑制効果の有無は不明である。ただし、パーキンソン病患者の延命効果に対してはおそらく有効である。L-ドーパ製剤使用による延命効果、あるいは死亡率に関するRCTは存在しないが、1960年代から1970年代にかけてL-ドーパがパーキンソン病治療に導入される前と、導入後の死亡率の比較、あるいは発症早期にL-ドーパ治療を開始した患者と遅れて開始した患者とで死亡率を比較した調査で延命効果が示されている¹³⁾²³⁾²⁴⁾。症候改善による延命効果と思われるが、L-ドーパは長期予後改善の観点から

は有効である。

B. 安全性

おそらく安全。長期治療中には症状の日内変動、ジスキネジア、精神症状などの問題症状を起こすことがあるが、これらに対する対処方法については、進行期パーキンソン病患者の治療の項で記す。

C. 臨床への応用

L-ドーパ・DCIのパーキンソン病患者に対する対症効果は疑う余地はない。長期予後に関する報告からみても、患者がL-ドーパの効果を必要とした時期に達したら速やかに始めるのが良いと考えられる。L-ドーパとDCIとの合剤により消化器症状の副作用は明らかに軽減した。しかしその反面wearing off現象やon-off現象など、症状の日内変動、ジスキネジアに代表されるドーパ誘発の不随意運動など、L-ドーパ製剤による長期治療の副作用が問題となる。これらの問題症状を軽減するためには、L-ドーパの用量は低く抑える方が良い²⁵⁾。しかしL-ドーパの用量を低く抑えるとパーキンソン病の症状を充分改善できないことがあり、他剤の併用が必要となる。特にドバミン受容体アゴニストとの併用はパーキンソン病症状改善効果を維持したまま、ジスキネジアを減らすことが報告されている²⁰⁾²⁶⁾。

2種類のDCI間の比較では、常用量を使用している限りは同じ錠数を使用した場合、L-ドーパ/カルビドバの100mg/10mg錠と、L-ドーパ/ベンセラジドの100mg/25mg錠とで1錠あたりの効力の差を検討したエビデンスレベルの高い報告はないが、多くの臨床家の日常経験からは、両者に差はないものと考えられる。

D. 研究への提言

L-ドーパ・DCI療法は、現在でもパーキンソン病に対する最も有効な治療法であるが、問題点はジスキネジア、症状の日内変動の発生である。これはドバミン受容体に対する間欠的刺激が原因と考えられており、ドバミン受容体の持続的刺激によりその発生が抑制されると考えられている。副作用、QOLを勘案し、どのようなL-ドーパ使用法が、これらの問題点の発生抑制につながるかの前向き調査が必要である。

2. ドバミンアゴニスト

1) ブロモクリプチン

ブロモクリプチン（一般名：メシル酸ブロモクリプチン）は麦角アルカロイド誘導体のひとつとして1967年に合成された。当初は下垂体へのドバミン作動薬としてプロラクチン分泌を特異的に抑制する内分泌疾患治療薬として臨床効果が検討された。これと同時に、黒質線条体系におけるドバミン作用についても有効性が示された²⁷⁾²⁸⁾。わが国でもパーキンソン病治療に対する検討が行われ、ブロモクリプチンはパーキンソン病の治療薬のひとつとして使用されるに至っている^{29)~31)}。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

ブロモクリプチンは初めてのドバミンアゴニストである。ブロモクリプチンの登場によりパーキンソン病の治療法に変化が生じ、様々なドバミンアゴニストが開発されるに至った。ブロモクリプチンの臨床試験は10~20年前に施行されているため、現在のEBMの観点から見ると不完全なものが多く、試験デザインや効果判定方法が時代背景により変遷しており、メタアナリシスがし難い状況にある。

b. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

運動症状改善を目的とした初期治療薬としてのブロモクリプチンの効果は、文献により異なり、有効³²⁾、さほど有効ではない¹⁶⁾³³⁾の双方がある。これらの結論の差異は、臨床試験のデザインや結果判定方法の差異（臨床改善効果、問題症状の発現抑制、副作用、脱落率など）によるが、一部にはブロモクリプチンの平均投与量が様々であることも要因として挙げられる。

運動機能改善の点ではブロモクリプチンはL-ドーパに劣るか、もしくは同程度とされるが、motor complicationの発現の遅延、もしくは抑制効果はブロモクリプチンで勝った¹⁶⁾³²⁾³³⁾。しかし、ブロモクリプチン投与群では副作用の発現頻度や脱落症例数が多い傾向にあった。すなわち、パーキンソン病初期治療薬としてのブロモクリプチンとの位置づけは、どのような観点に立って考慮するかにより異なる。脱落率が高いこと、運動症状改善に対する有効性がL-ドーパに比較してやや劣る点からは、例え将来の問題症状が若干抑制されるとしても、治療の第一選択薬としてのブロモクリプチンの有効性はL-ドーパに勝るとはい難い。

高齢者パーキンソン病に対するブロモクリプチンの治療薬としての位置づけには、副作用としての精神症状が発現しやすく、有効性は認められているものの、留意すべきである。また、高齢者パーキンソン病の初期治療薬として、脱落率と死亡率の点からは、ブロモクリプチンをL-ドーパに併用する場合には比較的速やかな增量が有用である³⁴⁾。

c. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

ブロモクリプチンは進行期パーキンソン病患者の症状改善に有効な薬物である³⁵⁾。評価基準は様々であるが、運動能力の改善効果とmotor complicationの軽減効果が認められている。また、L-ドーパとの併用療法を行う場合には、L-ドーパ/カルビドーパの投与量は低用量の方が（600mg以下）、motor complicationの発現が少ない³⁶⁾。

c. パーキンソン病進行抑制効果

ブロモクリプチンの神経保護作用についての論文は細胞培養や実験系で示されているが、ヒトパーキンソン病についてのものはない。

B. 安全性

服薬早期の消化器症状、数週目からの精神症状に留意が必要であるが、重篤なものはなくほぼ安全であるが、症例報告で、胸水貯留、肺線維症、後腹膜線維症の合併があることに注意する³⁷⁾³⁸⁾。定期的に胸部X線写真をとることが薦めら

れる。

C. 臨床への応用

臨床応用は有効性で論じた如く、早期治療薬としてはEBMの観点からは明らかに有用であるとは結論しがたい。これは治療の観点を運動症状の改善度に置くか、将来の運動問題症状の発現抑制に置くかによっても、結論が異なる。なお、早期からのL-ドーパとの併用治療薬、運動問題症状発現抑制薬としてのプロモクリプチンは1/3以上の症例で有用である³³⁾。

進行期パーキンソン病についてはmotor complicationの抑制効果を認める。しかし、ペルゴリド以下の項目でふれるが、他のドバミンアゴニストに比較して若干、運動症状改善効果は劣る。

D. 研究への提言

プロモクリプチンの一日投与量は欧米と我が国との間で10:3~1.5もの差異がある。この一日投与量の差異がについて、人種によるプロモクリプチンに対する感受性の差異による可能性もあり、検討すべき点であるかもしれない。また、高齢者パーキンソン病に対する安全性と有効性に関する試験が少なく、高齢者を対象とした薬物動態に関する検討も必要といえる。

さらに、現実には最も行われていると考えられる、パーキンソン病早期からの少量L-ドーパとプロモクリプチンとの併用療法については、運動症状改善効果とともに、motor complicationの発現抑制効果についての長期予後に対する検討も必要である。

2) ペルゴリド

ペルゴリド（一般名：メシル酸ペルゴリド）は麦角アルカロイドに分類されるドバミン作動薬である。薬理学的にはプロモクリプチンに比較して長時間作用であること、ペルゴリドの方がプロモクリプチンよりD2受容体に対する親和性が高く、D1受容体にもプロモクリプチンより親和性が高い。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

早期パーキンソン病治療薬としてペルゴリドがL-ドーパに遜色がないか、単独療法薬としての是非の検討があり¹⁷⁾³⁹⁾⁴⁰⁾、L-ドーパとの相同性があることが示されている。また、L-ドーパの減量効果についても有用である⁴¹⁾⁴²⁾。すなわち、ペルゴリドの作用強度はL-ドーパ相当と見なせる。早期治療薬としてmotor complicationの抑制効果についても検討されている（Oertel et al. submitted）。

高齢パーキンソン病症例については、明らかな知的障害が認められない場合には幻覚などの精神症状発現もなく、症状軽減に有効である。この際の薬剤增量法は、医師の裁量による增量のほうが症状改善に少量の投与量で済み、L-ドーパの減量効果が大であったとの報告もある⁴³⁾。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

進行期パーキンソン病における運動症状改善効果、motor complicationにおけるoffの軽減に有効である。

進行期における治療薬としてのペルゴリドについては、評価尺度は様々であるが、無動の軽減、wearing off現象の軽減化について有効である^{44)~47)}。また、他剤が無効となても約3割の症例でペルゴリドが有効であることが、偽薬もしくはプロモクリプチンとの二重盲検法で示されている。ジスキネジアについては、ペルゴリドによるジスキネジアの誘発もあり、これに対してはL-ドーパの減量により対処する必要がある。

c. パーキンソン病進行抑制効果

動物実験や培養細胞を用いた実験系でペルゴリドはフリーラジカルの除去作用があるとされ、神経細胞を保護するとの報告が散見する。しかし、生体でペルゴリドがパーキンソン病の進行を抑制することの明確な証明はない。L-ドーパの長期使用に伴う様々な症状群の発生が、ペルゴリドを早期から使用することにより、減少するとの説もある。しかし、早期からのペルゴリドの使用や早期からの併用療法は、L-ドーパ投与量を減ずる効果があり、このL-ドーパ投与量の減量による発現抑制である可能性も指摘されている。

B. 安全性

副作用の主たるものは消化器症状、幻覚など精神症状である。消化器症状は投与開始早期に生じやすく、軽症のことが多いことが参考とした文献で夫々示されている。副作用発現率はL-ドーパ、プロモクリプチンとほぼ同等であり安全といえる。

C. 臨床への応用

有効性が示されていること、副作用が比較的軽微であることより早期パーキンソン病、および進行期パーキンソン病の治療について、ペルゴリドは有用であるといえる。単独療法に関しても有効性が充分示され、wearing off現象などの発現抑制も示されている。さらに、大規模試験やメタアナリシスでは示されていないが、高齢者についても知的障害が明らかでなければ、精神症状の発現は少なく充分臨床応用の価値がある。

D. 研究への提言

臨床上の運動症状改善効果については早期パーキンソン病、進行期パーキンソン病夫々について検討がなされている。現在論文が掲載されつつあるとの情報もあるが、初期治療薬としてのペルゴリドによる運動問題症状の発現抑制効果に関する研究が必要である。また、他のドバミンアゴニストとの作用強度の比率、ペルゴリドの選択基準についての研究も望まれる。

3) タリペキソール

わが国でのみ使用されている非麦角アルカロイドのドバミンD2作動薬で、1991年から1992年に臨床試験が行われた。タリペキソール（一般名：塩酸タリペキソール）の特徴は非麦角アルカロイドであることにあり、心・血管系への副

作用が少ないと、消化器症状が少ないとある。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

文献数が少なく、臨床第III相の二重盲検試験の結果のみであるが、単独療法において、有効性がプロモクリプチンに勝り、眠気のコントロールが可能な症例については有効と結論できる⁴⁸⁾。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

L-ドーパとの併用療法では単独群より有用性が劣るが、重症度の軽い症例について、タリベキソールは有用性が高く、wearing off 現象の軽減効果も示されている⁴⁸⁾。

B. 安全性

眠気以外の副作用は少なく、安全と思われる。

C. 臨床への応用

パーキンソン病の早期治療薬として有用であるといえる。進行期パーキンソン病については軽症である場合にはwearing off 現象の改善効果が認められており、有用な薬剤であるといえる。

D. 研究への提言

有用性、安全性に関する更なる研究が必要である。また、パーキンソン病進展予防効果の有無をみた研究はない。

4) カベルゴリン

カベルゴリンは、第3の麦角アルカロイド誘導体D2作動薬で、前述した3者よりも長時間作用であることを特徴とする。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効。単独療法についての論文はRinneらの論文に限られる¹⁷⁾⁴⁹⁾。初期治療薬としての薬理学的効果は、レボドパにやや効力は劣るが、60%の症例で有効。レボドパの使用を遅らすことができ、motor fluctuationの発現は有意に減少できたとしている。他の著者による論文がなく判断根拠には乏しいものの、この臨床試験は412症例と多数の症例を対象としていることにより、有効といえる。

なお、エビデンスレベルは低いが我が国の単独療法での結果でも改善率は53.3%であった⁵⁰⁾。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

進行期パーキンソン病に於けるmotor fluctuationの治療薬としての検討は、エンドポイントをoff時間の短縮とした調査でカベルゴリンはoff時間の短縮について有効である^{17)49)51)~54)}。

B. 安全性

麦角アルカロイドとしての副作用はあるが、安全であるといえる。

C. 臨床への応用

初期治療薬としての位置づけについてはまだ、Rinneら¹⁷⁾⁴⁹⁾によるエビデンスのみであるが、おそらく作用強度から見ても有用と考えられ、motor fluctuationの発現を予防するといえる。

進行期症例の治療薬としてはmotor fluctuationのコントロールに有用であるとの論文が、症例数は少ないもののある。さらに症例数の積み重ねが必要である。

D. 研究への提言

単独療法に関する論文がRinneら¹⁷⁾⁴⁹⁾、柳澤ら⁵⁰⁾に限られているため、他者による検討も必要と思われる。また、カベルゴリンは一日一回投与が認められているが、現実には我が国では一部の医師によりカベルゴリンの分割投与がなされており、この点について分割投与の有用性を示すエビデンスが必要である。また、他のドパミンアゴニストとの比較試験も必要である。神経保護作用についてのヒトでの検討はなく、今後必要である。

5) ロピニロール

ロピニロールは現在、欧米を中心に使用されている2番目の非麦角アルカロイドD2受容体作動薬である。我が国では再試験が行われる段階にある。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

単独治療薬としてのレボドパとの比較試験、およびパーキンソン病に対するプロモクリプチンとの比較試験の結果から、夫々の薬物との同等性が示されており、有効な薬剤である。ただし、投与量が文献により差が大きく、平均投与量に関する情報が不足している⁵⁵⁾。Motor complicationの予防効果については大規模長期試験が行われ、ロピニロールによるADL維持効果とジスキネジア発現率を低下させる効果が示され、この点についてもロピニロールは有効である²⁶⁾。

b. 進行期パーキンソン病に対する対症効果

進行期パーキンソン病に対する有効性についてはoff時間の短縮、L-ドーパの減量効果についても有効である⁵⁶⁾。

c. パーキンソン病進行抑制効果

本ガイドラインの作製は、2000年12月31日までに発表された論文検索に基づいて作製してあるが、その後、2002年4月に開催されたアメリカ神経学アカデミーに、進行抑制作用を示唆する発表が行われた。対象患者は、Rascolら²⁶⁾が、L-ドーパ治療とロピニロール治療の長期成績を調査した早期パーキンソン病患者の一部である。結果は、ロピニロールで治療した群の方が、ドパミン神経終末の減少が軽度であったというものである⁵⁷⁾。

B. 安全性

安全性については他剤との比較では差異は認められていない。悪心についてはプロモクリプチンより低率で、投与中断を来たす症例は少ないことが示されている。しかし、眠気

の頻度が高く、危惧される点ではある。特にドライバーにとっては要注意で、海外ではロピニロール服用中は、運転が禁止されている国もある。

C. 臨床への応用

有効性と安全性の点からは有用であると判定できる。しかし、Cochrane reviewer のコメントにあるように、プロモクリプチノンと同等であるものの、経済性の面からはロピニロールは存在の意義に疑問が残る。

D. 研究への提言

有効性の項でも触れたが、投与量が様々であり検討が必要である。また、他のドパミンアゴニストとの比較、セレギリンのみならず他のパーキンソン病薬との併用による治療効果の変化、高齢者に対する有効性と安全性に対する検討も必要である。

6) プラミペキソール

第3の非麦角系、ベンゾチアゾール誘導体でD2作動薬である。現在、第三相試験がわが国では終了し、長期投与試験が続行中である。欧米ではすでに販売されている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

早期、進行期パーキンソン病双方に有効。最近の臨床試験であるため、ほとんどがRCTである。これらの試験に於いて、プラミペキソールはパーキンソン病の早期治療薬および、進行期パーキンソン病の治療薬として、L-ドーパとの同等性が示された。

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

早期パーキンソン病治療薬として有効²⁰⁾⁽⁵⁸⁾。ただし、UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) の細目についての記載が1論文以外ではなく、プラミペキソールの特徴は示しにくい。

b. 進行期パーキンソン病に対する対症効果

進行期パーキンソン病治療薬として有用である。進行期パーキンソン病についてはoff時間の短縮と軽症化、L-ドーパの減量が認められ、有効性が高い薬剤である⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾。また、他のドパミンアゴニストではon時の運動症状の改善は有意ではないが、プラミペキソールでは有意に改善を示した⁶⁰⁾。しかし、他のドパミン作動薬との比較試験は一報のみであり、他剤との相異点は見出しがたい。

c. パーキンソン病進行抑制効果

本ガイドラインを作製した時点、即ち2000年12月31日までに発表された文献の検索結果では、神経保護作用については動物実験でのみのデータでヒトでの知見は得られていなかったが、最近病気の進展抑制を示唆する発表があったので、簡単にふれておく。

対象患者は、Parkinson Study Group²⁰⁾が行った早期パーキンソン病に対する、プラミペキソールとL-ドーパの長期成績を比較した患者の一部である。β-CIT SPECTによりドパミントランスポーターの密度を両群で定量、比較した。結

果は、プラミペキソールで開始した群の方が、L-ドーパで治療を開始した群に比し、ドパミントランスポーター密度の低下が軽度であるというものである⁶¹⁾。即ち、プラミペキソールで治療を開始した群の方が、L-ドーパで治療を開始した群に比べ、ドパミン神経終末の減少程度が軽度であり、神経細胞保護効果の存在を示唆するものである。この調査では、プラセボ群がないので、パーキンソン病の自然経過に対してどうであるかがまだ不明である。

B. 安全性

安全性については他のドパミン作動薬とほぼ同等とされ、安全である。副作用としては疲労感、めまい感、眠気、幻覚、起立性低血圧がめだつ。なお、服薬開始後の眠気などの予告なしの睡眠発作が注目されており、交通事故との関連が問題視されている。

C. 臨床への応用と研究への提言

我が国では現在、臨床試験中であるが諸外国の試験結果を踏まえると有用であると考えられる。他剤との比較試験が臨まれる。

上記のごとく、プラミペキソールに神経細胞保護効果が示唆されるデータが報告されたが、パーキンソン病と診断がついた時点ですぐ本薬を使用すべきかどうかは、難しい問題である。ガイドライン作製委員会ではまだこの問題は検討していない。もう少しデータが集積するまでは、日常生活に障害が出始めた段階で、速やかにドパミンアゴニストから治療を開始するという方針でよいのではないかと考える。

D. 研究への提言

他剤との比較試験が必要である。また、プラミペキソールの特徴を示す試験も同時に必要である。さらに、頻度は少ないものの、睡眠発作が重篤な副作用の一つとして挙げられているが、睡眠発作の機序の解明と予防法の確立が望まれる。

3. モノアミン酸化酵素B阻害薬 (塩酸セレギリン)

モノアミン酸化酵素B (MAOB) 阻害薬には慣用名depronyl でよばれることのあるセレギリン(一般名；塩酸セレギリン)と開発が中止になったラザベミドの2種類がある。現在世界的に臨床使用可能なMAOB阻害薬はセレギリンのみである。セレギリンは当初は抗うつ薬としてハンガリーで開発されたが、現在では選択的不可逆的MAOB阻害薬として、抗うつ薬としてではなくパーキンソン病治療薬として使用されるようになった⁶²⁾⁽⁶³⁾。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

未治療の初期パーキンソン病患者で全例ではないが改善例が認められている⁶⁴⁾。セレギリンはL-ドーパと併用しなければ、副作用は軽く耐薬性は良好である。従って、初期パーキンソン病で症状がL-ドーパを使用する必要がない程度の軽症か、患者がセレギリンによる治療を希望する際には有用

である。またL-ドーパの使用開始を遅らせることが可能である^{65)~69)}。ただし我が国では単独使用は保険では承認されていない。

L-ドーパ長期治療の問題点発生抑制効果等に関して、早期パーキンソン病でL-ドーパとの併用はL-ドーパ投与量を有意に少量に抑えることが可能であった⁶⁷⁾⁶⁹⁾⁷⁰⁾。しかし、これらの報告は経時的に見ればセレギリン併用群でもL-ドーパの必要量は増加傾向を示している。ジスキネジアや運動変動の発現率はセレギリン併用群とL-ドーパ単独群では低頻度の傾向は認められるが有意差がなく、この点から初期パーキンソン病の第一選択治療法として位置づけるには問題がある。しかし、早期パーキンソン病においてL-ドーパ投与の開始が必要な時には、L-ドーパ単独で開始するよりは初期からのL-ドーパとセレギリン併用療法がL-ドーパの增量抑制の点で優れていることを示唆している。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

Wearing off 現象、end of dose akinesia、early morning dystonia を改善し^{64)71)~73)}、L-ドーパ平均作用時間の延長効果があると結論できる⁷²⁾。しかし、セレギリンのL-ドーパ効果増強作用によりジスキネジアの悪化または誘発をする可能性がある。

c. パーキンソン病進行抑制効果

DATATOP study⁶⁵⁾では、未治療患者でセレギリン治療を受けた群と、うけなかった群で比較すると、前者がL-ドーパ開始時期が有意に遅かった。これは最初セレギリンの進行抑制効果かと考えられたが、その後の詳細な検討で、これはセレギリンの持つパーキンソン症状の改善効果による結論された⁷⁴⁾。Olanow ら⁷⁵⁾は、独自にL-ドーパまたはプロモクリピチン（治療薬群）に、セレギリンを併用した群とプラセボを併用した群（治験群）として、（治療薬群、治験群とともにRCT）12ヶ月間観察した後、全ての治験薬群は2ヶ月間中止し、治療薬（L-ドーパとプロモクリピチン）は14ヶ月間の終了7日前に中止した後に、セレギリンとプラセボ両群のUPDRSスコアを治療前と比較した。プラセボ群では、全UPDRSスコアは平均で約5ポイント悪化したのに対し、セレギリン群では、1ポイント以下であった。この結果からセレギリンには、神経細胞保護効果があると結論している。他にも臨床的にL-ドーパの開始を遅らせることや、セレギリンを4週間または8週間中止した後にも症状の改善が持続していることが報告されている^{66)~69)}、しかし、セレギリンの中枢神経における半減期は40日説、14日説と未だ明確でない。このため、8週間中止後にもセレギリンの効果が残っている可能性があり、中止8週間後の評価が適切か否かは議論がある。以上、現状ではセレギリンの神経細胞保護効果に関しては、相反する調査結果が発表されている段階であり、今後更なる検討が必要である。

d. 抗うつ効果

1日10mgの投与で、スコア自体は低得点であり、投与3ヶ月後にHamilton うつ評価スコア（HDS）が改善した報告があるが、対象はうつの患者ではなかった⁶⁵⁾⁷⁶⁾。The Parkinson

Study Group⁶⁵⁾での結果は1ヶ月後、3ヶ月後にHDSの有意な改善を認めたが、対象患者からうつ患者は除外されておりHDSの数字の変化はごくわずかなものであった。この2つの試験での結論は、HDSは改善したがうつに効果があるとは述べていない。抗うつ作用の有無に関しての規制用量である1日10mg投与では、未治療パーキンソン病のうつに対して有効であるという明確な根拠はない。また、L-ドーパ使用患者への併用投与ではZung うつスコアには有意差は認めない⁶³⁾。これら全ての報告ではうつの診断基準が明示されていない、うつに対して使用するエビデンスは十分ではなく議論の余地があり使用は勧告できない。

e. 通常使用量

1日1回5mg投与を7日間連続投与すると投与4日後より、血小板MAOB活性をほぼ完全に阻害するので⁷⁷⁾、通常投与量としては5mgでよい。10mgを越えるとMAOB活性阻害の選択性が失われていくため1日10mgを越える投与してはならない。また、効果発現には5mg未満では不十分である。

B. 安全性

単独投与では安全性は高い。L-ドーパとの併用投与ではL-ドーパの効果を増強するためにL-ドーパの副作用発現頻度は増加する。ジスキネジア悪化の場合はまずセレギリンを中止する。改善がなければ、L-ドーパの1回量をへらして分割投与する。L-ドーパとセレギリンの併用は死亡率を高くするとの報告がなされたことがあるが⁷⁸⁾⁷⁹⁾、その後、レベル1bの長期試験の5報告のメタアナリシス結果ではセレギリン服用により死亡率が高くなることはなかったと結論された⁸⁰⁾。更に、スコットランドで行われた調査では、逆にL-ドーパ単独治療の死亡率は、対照及びセレギリンプラスL-ドーパ併用群の2倍であり、対照とセレギリンプラスL-ドーパ併用群の間での死亡率には有意差はなかったと報告された⁸¹⁾。

セレギリン投与時には選択的セロトニン再取り込み阻害薬との併用は、セロトニン症候群を起こす危険性があり併用は禁忌とされている。

C. 臨床への応用

セレギリンは運動障害の軽微な初期パーキンソン病患者ではL-ドーパの開始を遅らせることが可能であるので第一選択薬の一つとして位置づけられるが、セレギリンによる症状改善効果は通常ごく軽微である。L-ドーパ治療開始時からのセレギリン併用療法はその後のL-ドーパの增量を抑制可能とする。L-ドーパ単独療法とセレギリン併用群の比較では運動症状の変動とジスキネジアの発現頻度では有意差はない。早期パーキンソン病患者ではL-ドーパ使用に際しては早期からの併用はL-ドーパの增量を抑制するために選択肢となりうる可能性がある。また、セレギリンはL-ドーパの作用時間延長効果およびL-ドーパ投与量削減可能であり、進行期パーキンソン病の運動症状の変動を改善可能とする。

D. 研究への提言

セレギリンの神経保護作用の有無に関しては臨床試験で

は議論の一致をみていないため、今後は PET, β -CIT などを使用し、プラセボを対照とした脳機能の解析と臨床症状への効果評価を行う臨床試験が必要である。

早期パーキンソン病における L-ドーパ開始においてセレギリンとの併用療法に関しては、L-ドーパの長期治療の問題点の発生に対し、単独療法とどちらが優れているかに関しての長期間の試験が更に必要である。

認知機能、うつ状態に対する効果についても議論の余地があり今後、対象とエンドポイントを明確にした臨床試験での検討が必要である。

4. カテコール-O-メチル転移酵素 (COMT) 阻害薬

末梢での L-ドーパの代謝酵素は、ドーパ脱炭酸酵素(DCI)及びカテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)である。パーキンソン病の薬物治療の中心となる L-ドーパと DCI の合剤による治療効果はパーキンソン病治療薬の中では最高の治療効果を示し、gold standard と評価されている。

しかし、本剤の長期投与は、疾患自体の進行と相俟って L-ドーパの効果減弱、効果の日内変動などの運動症状のコントロールが困難な状況を来す。特に wearing off 現象は、吸収の問題以外としては、L-ドーパ投与による L-ドーパ濃度の変化の落差の大きさと、L-ドーパ治療域の狭小化と関係が深いと考えられている。そこで COMT 阻害剤は、L-ドーパのもう一方の代謝酵素である COMT を阻害することにより、L-ドーパの血中濃度を維持し、L-ドーパから 3-Omethylldopa (3-OMD) への代謝を阻害し血液脳関門において L-ドーパと 3-OMD が競合して脳内へ移行する状態を改善し、L-ドーパの脳内移行をより高めることで on 時間の延長効果が期待される。

1) エンタカボン

現在欧米で特に安全性に関する制約なく使用されている唯一の COMT 阻害薬である。本邦においては臨床試験が開始される予定である。臨床効果の検討は wearing off 現象に対して、on 時間の延長効果を証明し有用性がある^{82)~84)}。L-ドーパ使用量を削減可能である。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

エンタカボンは単独で使用する意味はなく、L-ドーパとの併用のみである。L-ドーパ開始にあたり、L-ドーパと併用することにより、L-ドーパの使用量が削減できることが示されている^{82)~84)}。COMT 阻害薬の併用療法が将来の L-ドーパの問題点発現を抑制可能か否かに関してはまだ充分なエビデンスがない。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

血中 L-ドーパ濃度に及ぼす影響、臨床症状に対する効果に分けて比較検討を行った結果から、wearing off 現象改善効果(on 時間延長効果)は明らかであり、かつ L-ドーパ/DCI

合剤の 1 日投与量の減量が可能であることが示されている^{82)~84)}、欧米での L-ドーパ/DCI 合剤の使用量は我が国の 2 倍近い大量であり、L-ドーパ維持量が一般的に低い我が国の症例についてどの程度 L-ドーパの減量が可能かは今後検討が必要である。

c. パーキンソン病進行抑制効果

臨床的検証はない。神経細胞保護作用に関する動物実験も実施されていない。

B. 安全性

L-ドーパの増強作用と思われるジスキネジア、嘔気などが主な有害事象である。本剤に特有な事象としては製剤の色に起因した尿の着色がある。欧米では下痢の頻度が我が国よりも多い。

北欧、北米の 4 つの大規模 RCT ではセレギリンを服用している患者が約 45% 前後含まれているが、特に関連した副作用、および相互作用は報告されていない。従って COMT 阻害薬と MAOB 阻害薬の安全性は現時点では相互作用を含めて問題となっていない。

C. 臨床への応用

第一適応は L-ドーパ治療下で wearing off 現象を生じた患者である。Wearing off 現象を有しない L-ドーパ治療中のパーキンソン病患者に対する長期試験は行われていない。

D. 研究への提言

初期パーキンソン病における L-ドーパとの併用療法の有用性(長期治療下での問題点発現の予防効果)に関する RCT が必要である。

2) トルカボン

エンタカボンより先に開発されたが、肝障害のためアメリカ合衆国以外では使用が見合わされている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

トルカボンの単独使用は、薬理学的には意味がなく、すべて L-ドーパとの併用である。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

Wearing off 現象に対して、on 時間の延長効果が証明されている^{85)~91)}。L-ドーパ使用量の削減が可能である。しかし日本での臨床試験では L-ドーパ投与量を一定にしていて、この点の検証は行われていない⁸⁶⁾⁸⁷⁾。

Wearing off 現象を有しないパーキンソン病患者を対象にした 1 年間の大規模 RCT があるが⁹²⁾、L-ドーパとの初期からの併用療法に関しては、これ以上の長期試験はなく、また安全性の面で述べる肝障害の問題が未解決であり推奨はできない。

B. 安全性

1996 年に Lancet にトルカボン治療中に劇症肝炎による死亡例が報告された⁹³⁾。我が国の二重盲検比較試験でも少數ではあるが肝障害例の報告がある。COMT 阻害薬は肝臓

のCOMT活性を阻害する。脂溶性が高いトルカボンはミトコンドリア内に入りやすいためエンタカボンより肝障害起こしやすいのではないかとの指摘がある。肝障害のため欧州連合はトルカボンの使用を見合わせており、本邦でも同じ歩調をとっている。アメリカ合衆国では、日内変動が強く、他の方法で治療できない場合のみ、厳重な肝機能の監視下に使用が認められている。

C. 臨床への応用

重篤な肝障害の可能性があり、現時点では使用はすべきでない薬物である。

D. 研究への提言

肝障害の発症機構に関する原因究明と、その早期診断法に関する研究が必要である。

■ 5. アマンタジン

アマンタジン（一般名：塩酸アマンタジン）は、1959年米国で合成開発されたA型インフルエンザウィルスに対する抗ウイルス薬である。1968年SchwabとEnglandは⁹⁴⁾、中等症のパーキンソン病患者にインフルエンザ予防のため本剤を1日200mg（2回に分服）服用したところ、パーキンソン病症状（筋固縮、振戦、無動）の明らかな改善を自覚し、6週間後、服用を中止したら症状は元に戻ってしまった経験をした。さらに彼らは多数の患者に対し、1日200mg（2回に分服）投与することを開始。有効性を確認した⁹⁴⁾。本邦では1975年に発売開始、1990年代に入って本剤のグルタミン酸毒性に対する神経保護効果の可能性が指摘され、次いでジスキネジア、症状変動に対する効果が報告されるようになった。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

パーキンソン病症例に対して有効である。有効症例率について、患者の選好による判定では42～95%^{95)～102)}、評価者による判定では41～82%の症例で有効との判断であった^{29)98)～101)103)104)}。ばらつきが大きいが効果は確認された。症状別有効症例率では振戦、固縮、無動のいずれにも有効である。スコア改善率（全般）ではほとんどの研究で、10～30%のスコア改善を認めた^{96)～100)102)103)105)106)}。症状別スコア改善率では、振戦あるいは固縮での改善率が有意に至らないものがあった。トリヘキシフェニジルとの比較では有意差はなし¹⁰⁴⁾。プロモクリプチニとの比較では無動では差がなかったが、それ以外ではプロモクリプチニに劣っていた²⁹⁾。L-ドーパとの比較では明らかにL-ドーパの方が優っている。L-ドーパとの併用効果も明らかであった^{103)106)～108)}。しかし併用効果の持続は不明である。

以上より多くの症例に有効であるが、症状改善率は高くなないと結論される。無効例があることも確認された。長期投与における効果については、確かに効果減弱を述べている報告も存在したが、1年後の効果持続の報告もあった。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

ジスキネジアに対しておそらく有効である^{109)～111)}。症状変動に対してはエビデンスは不十分である。ジスキネジアに対する研究では、ジスキネジアの軽減に効果が示された。1年の長期観察でも有効性は持続していた。ただし投与量（主に300mg）が本邦の維持量（200mg）に比較し多いと思われる¹¹²⁾。報告数がまだ少なく、それら報告の症例数も少ないので今後の報告の蓄積が待たれる。off時間の短縮についてはエビデンスは不十分である。

c. パーキンソン病進行抑制効果

アマンタジンの神経保護作用についての判定は十分なエビデンスがなく、時期尚早である。

B. 安全性

アマンタジンは安全に投与できる薬剤である。副作用に関してはトリヘキシフェニジル、プロモクリプチニのいずれとも差を認めなかった。

C. 臨床への応用

アマンタジンはパーキンソン病治療に有用である。少なくとも、初期、軽症例には投与は意味がある。進行例ではL-ドーパの併用が必要となる。ジスキネジアへの効果が注目されている。

D. 研究への提言

L-ドーパとの併用効果は確認されたが、長期投与における併用効果の持続、進行期における併用効果については結論が出ていない。従って他に多くの薬剤が使用可能になった現在、必要な薬剤かどうかの判定が必要である。ジスキネジア、症状変動に対する効果の現在までの検討では症例数が少ない。1年の長期観察でも有効性は持続していたが症例数が不足である。症例数を増しての研究が必要である。ジスキネジア、症状変動に対する投与量（200～400mg）は本邦通常維持量より多い。血中濃度との関係も検討されているが、改めて投与量の検討が必要である。

神経保護作用についての判定は、寿命という評価項目では不十分であり、RCTが必要である。パーキンソン症状に対する効果発現が速いかについては投与開始直後の効果発現の速さ、プラターに達するまでの速さを別に検討すべきである。

アマンタジンとパーキンソン病患者のうつ症状についての研究は極めて不十分である。脳梗塞患者においては意欲・自発性低下の改善効果が確認されているのであるから、この方面的研究も必要である。

■ 6. 抗コリン薬

抗コリン薬によるパーキンソン病の治療の歴史は古く、19世紀初めである。その後20世紀初頭のエコノモ脳炎の流行から1940年にいたる約半世紀は、主として天然アルカロイドによる治療が主流をなした。しかし、これらの薬剤は中毒作用が強く現れたり、習慣性が次第に増強する傾向がみられるなど必ずしも期待された効果を発現しないかった。1949年Cunningham¹¹³⁾は新しい合成副交感神経遮断薬として塩

酸トリヘキシフェニジルの薬理効果がアトロピンに極めて類似し、かつアトロピン様の中毐作用の少ないと報告した。同年 Doshay ら¹¹⁴⁾、および Corbin ら¹¹⁵⁾が治療効果を確認し、それ以後、同効薬が開発され今日まで使用され続けている。パーキンソン病ではドパミンニューロンの機能が低下し、アセチルコリンニューロンの活動が亢進している。従って、線条体においてムスカリン性アセチルコリン受容体を遮断することにより、ドパミン系に対して相対的に優位となつたアセチルコリン系の作用を抑制し、両系の不均衡を是正することが治療効果を発現するとされている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

おそらく有効。抗コリン薬はパーキンソン病の全般症状に対して塩酸アマンタジンや少量の L-ドーパ単剤とほぼ同等の効果を発現する。一般的に認識されているように振戦に対しても有効と言えるが、その効果は L-ドーパと同等ないしはやや劣るというもので¹¹⁶⁾、抗コリン薬だけに特異的な効果ではない。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

判定不能。進行期パーキンソン病に対する治療効果を検討した論文はなく、判定は不能である。

c. 抗コリン薬と知的機能障害

抗コリン薬の投与により、実行機能、近時記憶の一部が比較的早い時期に障害されることが示された¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾。また、長期服用により前頭葉機能の低下、さらにはせん妄状態などを惹起する危険性も示唆された¹¹⁹⁾¹²⁰⁾。短期の観察期間では服薬中止により障害が回復する可能性が示されたが、長期的観察でそれが不可逆性か否かの検討はない。脳血流や脳代謝に対する影響については、エントリー数が少なく、確定的な判断は現時点では時期尚早である。また、各検査項目、使用されているバッテリーは試験毎に統一性はなく、その定義や解釈も著者によって異なっているため、各々の結果の単純な比較検討は難しい。

B. 安全性

おそらく安全。副作用の多くは、口渴、嘔気、便秘、頭重、めまい感、たちくらみなどであり、いずれも許容される範囲のリスクである。知的機能障害については、主として記憶力、前頭葉機能の障害が示唆されているが、長期的観察をしたデータはなく、それが不可逆的なものか否かは判断は厳密には困難である。その意味において使用に際しては慎重なモニタリングが必要と思われる。

C. 臨床への応用

おそらく有効。抗コリン薬は歴史の古い薬剤であり、厳密な比較対照試験がきわめて少ない。従って有用であるとの充分なエビデンスも多くはないが、調べ得た論文の結果からは、少なくとも早期パーキンソン病の全般症状に対する改善効果が認められている。一般的な日常診療においては、経験的に振戦の強い症例に対しての使用が奨められてきたと思わ

れるが、その効果は L-ドーパと同等ないしはやや劣るという結論であった。また、振戦のコントロールが L-ドーパでは不十分な症例に対しての抗コリン薬の併用効果も文献上は明らかではない。さらに Hoehn & Yahr stage の軽い症例や未治療症例に対して、L-ドーパやドパミンアゴニストに先行し抗コリン薬を第 1 選択とすべきか、あるいは他剤への上乗せをすべきかというエビデンスも得られてはいない。結論として、抗コリン薬は早期パーキンソン病の振戦を含めた全般症状を改善しうるが、その使用法についての指針は残念ながら導き出せていない。抗コリン薬と知的機能障害の関連についても決定的なことは言及できないが、使用に際しては慎重なモニタリングが必要であろう。特に高齢者や知的機能障害の始まっている患者への使用は推奨できない。

D. 研究への提言

歴史の古い薬剤であり、新たな臨床試験の可能性は低いが、(1) 抗コリン薬の上乗せ効果(特に振戦に対して)、(2) 知的機能障害との関連についての研究が必要と思われる。

7. ドロキシドパ

ドロキシドパは、国内で開発されたノルアドレナリンの非生理的前駆物質である。生体内に広く分布する芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素により、ノルアドレナリンに変換される。開発の契機はパーキンソン病進行期に出現するすくみ足、無動、姿勢反射障害などがノルアドレナリン代謝低下によるものであるとする仮説によっており、その根拠はパーキンソン病における脳内ノルアドレナリンの低下、ノルアドレナリン合成酵素であるドバミン β 水酸化酵素 (DBH) の低下に基づいている¹²¹⁾¹²²⁾。

一方ドロキシドパは、ノルアドレナリンを伝達物質とする交感神経系の疾患における起立性低血圧にも使用されている。起立性低血圧の症状はパーキンソン病の約 10% にみられ、進行期パーキンソン病の管理上大切である。

ガイドライン委員会の結論

1) 抗パーキンソン病作用

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

本来進行期パーキンソン病患者のすくみ足治療のために開発された薬物であり、早期パーキンソン病に対する検討は行われていない。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

ドロキシドパは L-ドーパ投与中のパーキンソン病のすくみ足、姿勢反射障害、構音障害の改善に有効であるが有効率は必ずしも高くない¹²³⁾。

B. 安全性

少数例で中枢性副作用(幻覚、妄想)や消化器症状が出現するが重篤なものはない。安全と考えられる。

C. 臨床への応用

各症状の有効率は 30% 以下と高くないが、すくみ足、姿勢反射障害などを呈する進行期パーキンソン病患者に試みる

ことが推奨される。他に同効薬、あるいは同じ作用機序を示す薬はない。L-ドーパ (+DCI) に上乗せして一日 200~300 mg から開始し、600mg (分 3) まで增量する。効果不十分の場合は、一日 900mg まで增量する。

2) 起立性低血圧に対する作用

A. 有効性

ドロキシドバはパーキンソン病の起立性低血圧の改善に関するおそらく有効である¹²⁴⁾。

B. 安全性

副作用としては消化器症状がでうるが重篤なものはない。安全と考えられる。

C. 臨床への応用

ドロキシドバはパーキンソン病の起立性低血圧に対しておそらく有用である。従ってパーキンソン病に伴う起立性低血圧に試みることが推奨される。一日 200~300mg から開始し、600mg (分 3) まで增量する。効果不十分のときは一日 900mg まで增量する。

D. 研究への提言

今後、パーキンソン病における起立性低血圧を対象にした RCT が必要である。

■ 8. ジスキネジアに対する薬物

1) チアブリド

チアブリドはメトクロラミドやスルビリドと同じく benzamide を基本構造とする化合物である。中枢神経系のドパミン受容体遮断作用を持つ(選択的 D2 遮断薬)。動物、ヒトで抗ジスキネジア作用が認められている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

Peak dose dyskinesia に対する有効性に関しては、ジスキネジア抑制作用はある一方でパーキンソン症状を増悪させる作用もあるのが特徴である。調査した文献はみなパーキンソン症状を増悪させない用量でジスキネジア抑制作用がある^{125)~127)}という結果が出ており、有効であると判断される。部位別には四肢、体幹のジスキネジアに比べて顔面口部のジスキネジアに対する有効性が優れている。Diphasic dyskinesia には無効であるとする報告があるが少数例のオープン試験でありエビデンスとしては不十分である。

B. 安全性

ふらつき、口渴など軽度のものが多いが、アカシジア、乳汁分泌、月経異常などは投薬の中止が必要となる場合がある。

C. 臨床への応用

Peak dose dyskinesia は、抗パーキンソン病薬の減量と血中濃度の平滑化がまず検討すべき手段であり、それでも不十分な場合にチアブリドの適応があると考えられる。投与量はパーキンソン症状を増悪させない範囲(通常 150mg/日以下、できるだけ少量)とすべきである。Diphasic dyskinesia とジストニアに対する効果は十分な検討がされていない。

D. 研究への提言

Peak dose dyskinesia 対する効果を検討する試験では、パーキンソン症状の変動について UPDRS などの細かなスコアを用いた評価法が必要である。Diphasic dyskinesia とジストニアに対する有効性についての RCT が期待される。

2) 塩酸アマンタジン

アマンタジンはこれまで軽度の抗パーキンソン作用が知られており、その機序として、ドバミン放出の促進、ドバミン再取り込みの抑制などが推測されていたが、通常量では脳内の細胞外ドバミン濃度とその代謝物濃度には変化がなくこれらの機序は否定的である。近年アマンタジンが N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗作用があることが明らかになった。ここではジスキネジアに関して再度評価を行う。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

試験報告の対象は全例またはほとんどの症例が peak dose dyskinesia であり、アマンタジンはプラセボと比較して有意なジスキネジア減少効果が得られている^{109)~112)}。一方、パーキンソン症状に対しても少なくとも増悪させることはない。以上から peak dose dyskinesia に対しは少なくとも有効と判断できる。

B. 安全性

アマンタジンは抗パーキンソン病薬として歴史も古く、副作用に関する知見も豊富である。試験報告で用いられた量は 200mg~362mg/日であり、副作用の頻度は小さい。常用量の範囲で用いれば副作用は許容される範囲のリスクである。

C. 臨床への応用

Peak dose dyskinesia に対して有効と考えられる。使用法は、アマンタジンを投与していない症例に対しては、新たにアマンタジンを投与する。既にアマンタジンを投与されている症例の場合は、300mg/日まで增量する(本邦での最高常用量は 300mg/日)。副作用が許容範囲で更に効果が期待できる場合には 300mg/日以上の投与も検討してよい。

D. 研究への提言

Diphasic dyskinesia とジストニアに対する効果を判定する RCT が必要である。

3) ボツリヌス毒素

A 型ボツリヌス毒素はボツリヌス菌 Clostridium botulinum により産生される。ボツリヌス毒素は末梢神経筋接合部神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝再生により数ヶ月後に再開通し、筋弛緩作用は消退する。米国で A 型ボツリヌス毒素を斜視の治療で初めて臨床応用したのを機会に、眼瞼痙攣にも用いられるようになった。その後、痙性斜頸、半側顔面痙攣、喉頭痙攣、痙縮などの異常筋収縮を軽減する治療として適応

が拡大されてきた。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病関連のジスキネジアに対するボツリヌス毒素治療に関する文献は2つのみでありいずれも対象はジストニアである¹²⁸⁾¹²⁹⁾。眼瞼痙攣、顔面口部、斜頸、上下肢のジストニアとともに有効であり、有痛性のoffジストニアに対しても有効との結果が得られている。参考までに「本態性ジストニアを中心としたジストニア」に対するボツリヌス毒素の効果では、全病型で有効性はすでに確立されているといってよい。しかし、パーキンソン病で生じる薬剤性のジストニアと本態性ジストニアの違いは、薬剤性のジストニアがon状態あるいはoff状態時のある期間だけに現れる点が異なる。このことから、ジストニアがもともと発現しない時間帯にボツリヌスによる恒常的な運動麻痺が注射部位の障害を生じないかどうかが問題であり、これはまだ十分検討されているとはいえない。以上から、有効である可能性が高いが、合併症について十分調べられたとはいえない。

B. 安全性

用量を厳守すれば安全である。

C. 臨床への応用

日本では現在、ジストニアの中で眼瞼痙攣と痙性斜頸に保険適応があるが、この場合の眼瞼痙攣は原因を問わないのでパーキンソン病の薬剤性眼瞼痙攣も保険適応となる。パーキンソン病患者にみられる、薬物の調整で改善の得られない眼瞼痙攣、痙性斜頸の治療に有用と考えられる。

D. 研究への提言

パーキンソン病患者にみられる薬剤性ジストニアに対するRCTが必要である。

■ 9. 精神症状に対する薬物療法

1) クロザピン

クロザピンは、ラットの条件回避反応の抑制作用、脳波への作用などからD2受容体遮断作用のある抗精神病薬に共通した薬理活性をもつ。一方で定型抗精神病薬と異なり、ドパミン受容体の遮断により惹起される血清プロラクチン上昇、カタレプシー誘発、アポモルフィンにより誘導される常同運動の抑制などに対してはほとんど作用が認められない¹³⁰⁾。錐体外路症状の発現頻度が少ないとからパーキンソン病の治療に伴う薬剤起因性精神病に対する本薬剤による治療が期待される。しかし、本剤投与により無顆粒球症という重篤な副作用が1~2%に発現することが最も重大な問題となる。本邦ではクロザピンの治験において安全性に対する懸念から開発が断念されたが、臨床的な有用性から再び見直されてきており、現在臨床治験中である。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

抗パーキンソン病薬による精神症状に対するクロザピン

の有効性に関してはオランザピンよりも優れている¹³¹⁾。低用量(6.25~50mg)であればパーキンソン症状の増悪をきたすことなく、精神症状を改善させることができる。

B. 安全性

クロザピンによる無顆粒球症の発現頻度は約1%といわれるが、近年の血液モニタリングシステムの発達により予防は可能となっている。最近欧米では週に1回の血球数のモニタリングが義務づけられている。投与に当たっては、無顆粒球症のチェックを行い、特に白血球数が減少傾向を認めたときは速やかに中止することが原則である。効果がない場合にも速やかに中止しなければならない。その他、高用量(200~400mg)では鎮静作用による血圧低下、傾眠、せん妄をきたすことがあるため注意が必要である。

C. 臨床への応用

低用量(6.25mg)から投与を開始し、症状を観察しながら12.5~25mgずつ漸増していくことが望ましい。使用に当たっては週1回の血球数モニタリングが義務づけられる。

D. 研究への提言

パーキンソン病患者にみられる精神症状を対象にしたRCTが必要である。また、有害事象である顆粒球減少症の発現についての十分なデータの蓄積が今後も必要である。

2) クエチアピン

クエチアピンはジベンゾチアゼピン誘導体で抗精神病薬作用を有し、錐体外路症状の発現頻度が少ないと特徴としている。受容体に対する親和性の検討では、ドパミンD1およびD2、セロトニン5-HT2および5-HT1A、アドレナリンα1およびα2受容体に幅広く結合し遮断作用を示し、ドパミンD2受容体に比してセロトニン5-HT2受容体に対する親和性が強いことが特徴である。最近の非定型抗精神病薬の分類では多元作用型標的薬(MARTA)に相当する。また、クロザピンと同様にD2受容体から解離しやすい特徴を有するため、内服後2~3時間で基底核のドパミンD2受容体の約60%を一時的に占拠するが、9時間後には20%以下に低下するため、錐体外路症状の発現頻度が少ない。以上の理由から、パーキンソン病の治療に伴う薬剤起因性精神病に対する本薬剤による治療が期待される。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

抗パーキンソン病薬による精神症状に対する有効性は認められているが¹³²⁾、エビデンスレベルの高い論文が現在までのところ少なく、他の非定型抗精神病薬と比較できるデータが乏しい。パーキンソン病における薬剤起因性精神病治療の第1選択薬は、海外ではクロザピンであるが、現在のところ本邦では抗精神病薬のなかで錐体外路系副作用の発現頻度が最も低いクエチアピンである。

B. 安全性

クエチアピンの副作用として、起立性低血圧、頭痛、恶心がみられた。クロザピンでみられるような無顆粒球症はなく

血球数モニタリングをする必要はない。パーキンソン病症状の悪化には留意が必要である。

C. 臨床への応用

本邦では2001年2月にセロクエル[®]錠(25, 100mg)として発売された。パーキンソン病の薬剤起因性精神病への臨床応用に期待がかかるが、現在保健適応は統合失調症(精神分裂病)に限られる。パーキンソン病の精神症状に対しては、できるだけ低用量(12.5~25mg)を使用するように努める。

D. 研究への提言

パーキンソン病患者にみられる精神症状を対象にしたRCTが必要である。

3) オランザピン

オランザピンはチエノベンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬であり、クロザピンと非常によく似た薬理学的特徴を有している。すなわち、抗ドバミン作用としてD1, D2, D4受容体拮抗作用、抗セロトニン作用として5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3受容体拮抗作用のほかに、クロザピンと同様に抗ムスカリンM1作用、抗α1アドレナリン作用、抗ヒスタミンH1作用などの受容体に広範囲に薬理活性を有することがわかっている。最近の非定型抗精神病薬の分類では、多元作用型標的薬(MARTA)に相当する。ラットのconditioned avoidance response(条件回避反応)で条件回避を抑制する用量とカタレプシー誘発容量との比が約8.4と高いことから、錐体外路症状を発生させる可能性が低い用量で、抗精神病作用を示すことが明らかにされている。またクロザピン識別試験の結果クロザピンに置き換わることが明らかにされた。したがって、錐体外路症状の発現頻度が少ないとからパーキンソン病の治療に伴う薬剤起因性精神病に対する本薬剤の効果が期待される。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

抗パーキンソン病薬による精神症状に対する有効性は認められているが¹³³⁾、臨床的にパーキンソニズムの増悪という有害事象の点でクロザピンに劣ることが明らかにされている。

B. 安全性

低用量(2.5~5mg)でもパーキンソニズムの悪化がみられることがあるため注意する必要がある。また、初回投与量は眠気や集中力の低下がみられるため1.25~2.5mg(夕方1回)から始めるほうがよい。無顆粒球症はなく血球数モニタリングをする必要はない。平成14年4月、オランザピン服用中の統合失調症(精神分裂病)患者12名が血糖上昇に伴う糖尿病性昏睡の副作用を発現し、そのうちの2名が死亡したという緊急安全性報告がなされた。添付文書中に重大な副作用として「高血糖があらわれることがある。なお、糖尿病性昏睡あるいは糖尿病性ケトアシドーシスに至った例が報告されている」との記載がある。

C. 臨床への応用

本邦では2001年6月にジプレキサ[®](2.5, 5, 10mg)として発売された。パーキンソン病の薬剤起因性精神病の臨床応用に期待されるが、現在保健適応は統合失調症(精神分裂病)に限られる。有害事象としての糖尿病性昏睡の発現機序は十分に明らかにされていないが、重大な副作用であり、糖尿病を合併症するパーキンソン病患者への本薬剤投与は避けるほうが望ましいが、投与する場合には血糖値を必ずモニタリングすべきである。

D. 研究への提言

パーキンソン病患者にみられる精神症状を対象にしたRCTが必要である。

4) リスペリドン

リスペリドンはベンジスオキサゾール誘導体で抗精神病薬作用を有し、錐体外路系副作用が少ないと特徴としている。薬理作用としては抗ドバミン作用としてD2受容体拮抗作用、抗セロトニン作用として5-HT2受容体拮抗作用、カタレプシー惹起作用がある。最近の非定型抗精神病薬の分類ではセロトニン・ドバミン拮抗薬(SDA)に相当する。カタレプシー惹起作用は、5-HT2受容体拮抗作用に基づく中枢神経調節作用により、ハロペリドールより弱いとされている。錐体外路症状の発現頻度が少ないとからパーキンソン病の治療に伴う薬剤起因性精神病に対する本薬剤の効果が期待される。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病患者にみられる薬剤性精神病の約50%に有効であり¹³⁴⁾、慢性的精神病患者の通常用量2mgの約半分の量で有効性が認められている。安全性、特にパーキンソニズムの悪化は他の非定型抗精神病薬よりも出現しやすいことを勘案すれば1mg以下の少量投与が基本になる。

B. 安全性

特にパーキンソニズムの悪化は他の非定型抗精神病薬よりも出現しやすい。その他注意する副作用としては眠気、唾液分泌亢進、起立性低血圧がある。

C. 臨床への応用

リスペリドンは本邦初の非定型抗精神病薬であるが、他の薬剤よりも抗ドバミンD2受容体遮断作用が強く、錐体外路系副作用の発現頻度が高いため、パーキンソン病患者に投与するときには0.5~1.0mgの少量投与が望ましい。なお保健適応は統合失調症(精神分裂病)のみである。

D. 研究への提言

パーキンソン病患者にみられる精神症状を対象にしたRCTが必要である。

E. まとめ

ガイドライン委員会が推奨するパーキンソン病における薬剤起因性精神病に対する非定型抗精神病薬の使用順位を挙げるならば、第1選択薬はクエチアピン、第2選択薬はオ

ランザピンまたはリスペリドンである。その理由として、クエチアピンはオランザピンやリスペリドンに比べ錐体外路系副作用の発現頻度が低いことが挙げられる。またこれらの非定型抗精神病薬を投与する際には統合失調症（精神分裂病）に対する初回投与量（最少量）の1/2～1/3量から開始すべきである。クロザピンは本邦未発売であるが、EBMの点からパーキンソン病の精神症状に最も有用性が高い抗精神病薬である。

10. 抗うつ薬

精神科領域のうつに関しては、従来より神経伝達物質不足説、受容体過敏説、その折衷説が提唱されて今日に至っている。治療薬も三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬の時代から、SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）の時代になりつつある。パーキンソン病におけるうつの治療については、レベルの高い研究が極めて少ない。さらに、これから変化（SSRI、SNRIが中心となるであろう）を考えると、これらの研究はすでに実用性がないといえなくもない。今後のデータに期待するところが大きいが、現時点でのエビデンスを基に今後の研究のために背景を明らかにしておく。

1) ノルトリプチリン

ノルトリプチリン（一般名：塩酸ノルトリプチリン）は、三環系抗うつ薬で、ノルアドレナリン取り込みを選択的に阻害するとされる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病のうつ状態に対して、プラセボとのRCTで有効¹³⁵⁾。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、まだ充分なエビデンスがない。パーキンソン病患者に使用する場合は本薬の抗コリン作用に基づく便秘の悪化、イレウス、低血圧などの副作用に注意する。一般的のうつ病に対する臨床試験のデータからは安全に使用できる薬物と考えられるが、重大な副作用として、てんかん発作、無顆粒球症、麻痺性イレウスの報告がある。我が国では、モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者には禁忌とされているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。

C. 臨床への応用

パーキンソン病に伴ううつ状態に対して有効と考えられ、一回量としてノルトリプチリン10～25mg相当量を1日3回経口投与するか、またはその1日量を2回に分けて経口投与する。その後症状および副作用を観察しつつ、必要ある場合は漸次增量する。通常、最大量は1日量としてノルトリプチリン150mg相当量以内であり、これを2～3回に分けて経口投与する。

D. 研究への提言

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するRCTが必要である。

2) イミプラミン

イミプラミン（一般名：塩酸イミプラミン）は、三環系抗うつ薬で、セロトニン及びノルアドレナリン取り込みを阻害するとされる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

プラセボ群との二重盲検比較試験でパーキンソン症候群のうつ症状に有効とされているが、対象患者に血管障害性や脳炎後のパーキンソン症候群も含まれている¹³⁶⁾。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、まだ充分なエビデンスがない。パーキンソン病患者に使用する場合は本薬の抗コリン作用に基づく副作用に注意する。我が国では、モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者には禁忌とされているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。

C. 臨床への応用

パーキンソン病に伴ううつ状態に有効であり、塩酸イミプラミンとして、通常成人1日25～75mgを初期用量とし、1日200mgまで漸増し分割経口投与する。まれに300mgまで增量することもある。なお年齢、症状により適宜減量する。

D. 研究への提言

対象者をパーキンソン病に伴ううつ状態に絞ったRCTが必要である。

3) アミトリプチリン

アミトリプチリン（一般名：塩酸アミトリプチリン）は、三環系抗うつ薬で、脳内におけるノルアドレナリン及びセロトニンの再取込みを抑制する結果シナプス領域にこれらモノアミン量が増量することにより抗うつ作用をしめすと考えられる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

筋緊張性頭痛のあるパーキンソン病患者に対しプラセボ群との比較で、頭痛の程度と頻度を減少させたが、うつ症状については明らかな改善を認めなかった。フルボキサミンとの比較では、パーキンソン病のうつ症状に等しく効果ありとの報告がある。ただし比較群として抗うつ薬非投与群との比較はしていない¹³⁷⁾。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、まだ充分なエビデンスがない。パーキンソン病患者に使用する場合は本薬の抗コリン作用に基づく副作用に注意する。我が国では、モノアミン酸化酵素阻害薬を投与

中の患者には禁忌とされているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。なおフルボキサミンとの比較試験では、アミトリプチリンでも精神症状（錯乱、幻視など）の副作用による脱落症例を多く認めた。

C. 臨床への応用

パーキンソン病のうつ症状にも有効と考えられ、塩酸アミトリプチリンとして、通常成人1日30～75mgを初期用量として、1日150mgまで漸増し分割経口投与する。まれに300mgまで增量することもある。なお年齢、症状により適宜減量する。最大使用投与量は1日500mgである。

D. 研究への提言

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対してプラセボとのRCTが必要である。

4) クロミプラミン

クロミプラミン（一般名：塩酸クロミプラミン）は、三環系抗うつ薬で、脳内におけるノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを抑制する結果シナプス領域にこれらモノアミン量が増量することにより抗うつ作用を示すと考えられる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

プラセボとのRCTがあるが、パーキンソン病のうつ症状に有効との結論は得られず、有効性なし¹³⁸⁾。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、まだ充分なエビデンスがない。パーキンソン病患者に使用する場合は本薬の抗コリン作用に基づく副作用に注意する。我が国では、モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者には禁忌とされているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。

C. 臨床への応用

現時点では有効性は得られておらず、パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用する根拠は無い。

D. 研究への提言

対象者数を増やしてパーキンソン病に伴う、うつ状態に対するRCTが必要である。

5) デシプラミン

デシプラミン(Desipramine)は、イミプラミンの活性代謝物である。本邦では未発売。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

RCTにてパーキンソン病のうつ症状に有効である可能性があるが、評価法が明示されておらず¹³⁹⁾判定不能。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、まだ充分なエビデンスがない。パーキンソン病

患者に使用する場合は本薬の抗コリン作用に基づく副作用に注意する。

C. 臨床への応用

一般的うつ状態に対する効果から、他の抗うつ薬が使用できない場合に、試みる薬物であろう。

D. 研究への提言

明確な評価法にてパーキンソン病に伴う、うつ状態に対するRCTが必要である。

6) マプロチリン

マプロチリン（一般名：塩酸マプロチリン）は、最初の四環系抗うつ薬で、モノアミン再取り込み阻害薬であるが、ノルアドレナリンへの効果が強く、セロトニンの取り込み作用はない。中枢性抗コリン作用を持たない。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するレベルの高い試験はなく、有効性に対する判定は困難である。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、充分なエビデンスがない。我が国では、モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者には禁忌とされているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。

C. 臨床への応用

一般的うつ状態に対する効果から、他の抗うつ薬が使用できない場合に、試みる薬物であろう。

D. 研究への提言

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するRCTが必要である。

7) ミアンセリン

ミアンセリン（一般名：塩酸ミアンセリン）は、四環系抗うつ薬で、シナプス前 $\alpha 2$ 受容体阻害により、ノルアドレナリンの放出を促進する。抗ヒスタミン作用が強い。催眠、鎮静効果が比較的強い。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するレベルの高い試験はなく、有効性に対する判定は困難である。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、充分なエビデンスがない。我が国では、モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者には禁忌とされているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。

C. 臨床への応用

一般的うつ状態に対する効果から、他の抗うつ薬が使用で

きない場合に、試みる薬物であろう。

D. 研究への提言

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するRCTが必要である。

8) セチプチリン

セチプチリン（一般名：マレイン酸セチプチリン）は、四環系抗うつ薬で、シナプス前 $\alpha 2$ 受容体阻害により、ノルアドレナリンの放出を促進する。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するレベルの高い試験はなく、有効性に対する判定は困難である。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、充分なエビデンスがない。我が国では、モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者には禁忌とされているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。

C. 臨床への応用

一般的のうつ状態に対する効果から、他の抗うつ薬が使用できない場合に、試みる薬物であろう。

D. 研究への提言

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するRCTが必要である。

9) フルオキセチン

フルオキセチン(Fluoxetine)は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)である。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

小規模なレベルIIbの試験にてフルオキセチンはパーキンソン病の運動機能の悪化を来した症例があり、またパーキンソン病のうつ症状に有効とは結論できない^{140)～144)}。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、まだ充分なエビデンスがない。なおパーキンソン病の運動機能の悪化を来した報告ある。我が国では、モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者には禁忌とされているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。

C. 臨床への応用

うつ病には、朝20mgから開始、80mgまで使用可。パーキンソン病に伴う、うつ状態に対しては今後の評価が必要である。

D. 研究への提言

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するRCTが必要である。

10) フルボキサミン

フルボキサミン(一般名：マレイン酸フルボキサミン)は、我が国で最初に導入されたセロトニンの再取り込みを選択的に阻害する薬剤である。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

アミトリプチリンの項で記述したごとく、フルボキサミンはアミトリプチリンと同等にパーキンソン病に伴う、うつ状態に有効であるも、抗うつ薬非投与群との比較は無い。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、まだ充分なエビデンスがない。なおパーキンソンニスムの悪化した報告がある。我が国ではモノアミン酸化酵素阻害薬との併用を禁忌としているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。アミトリptylinとの比較試験では、フルボキサミンでも精神症状(錯乱、幻視など)の副作用による脱落症例を多く認めた。

C. 臨床への応用

パーキンソン病のうつ状態におそらく有効と考えられ、マレイン酸フルボキサミンとして、通常成人1日50mgを初期用量として、1日150mgまで漸増し、1日2回の分割経口投与を行う。なお年齢、症状により適宜減量する。

D. 研究への提言

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対してプラセボとのRCTが必要である。

11) セルトラリン

セルトラリン(Sertraline)は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)である。本邦では未発売。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

オープン試験にて、セルトラリンはパーキンソン病患者のうつ症状に有効であるとの報告がある¹⁴⁵⁾。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、まだ充分なエビデンスがない。

C. 臨床への応用

パーキンソン病患者のうつ症状に有効と考えられ、12.5から25mg就寝時から開始し、25mgづつ4日から7日毎に增量。最小有効用量は75mg前後。最高200mg/日まで增量可能。

D. 研究への提言

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するRCTが必要である。

12) パロキセチン

パロキセチン(一般名：塩酸パロキセチン)は、セロトニン神経の前シナプス末端において、セロトニントランスポー

ターを強力かつ選択的に阻害することでセロトニンの再取り込みを抑制し、その結果シナプス間隙のセロトニンを増加させる。我が国でも使用可能。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

オープン試験にて、パーキンソン病患者のうつ状態を治療するのに有効な薬剤との報告がある¹⁴⁶⁾。

B. 安全性

パーキンソン病に伴う、うつ状態に使用した場合の安全性については、まだ充分なエビデンスがない。我が国ではモノアミン酸化酵素阻害薬との併用を禁忌としているが、その理由はセロトニン症候群を呈する可能性があるからである。なおオープン試験では眠気や吐き気などの副作用のみであった。

C. 臨床への応用

パーキンソン病患者のうつ状態に有効と考えられ、1日1回夕食後、20~40mgを経口投与する。投与は1回10~20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ增量する。症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

D. 研究への提言

パーキンソン病に伴う、うつ状態に対するRCTが必要である。

■ 11. 起立性低血圧に対する薬物

起立性低血圧(OH)を認めるパーキンソン病は血中ノルエピネフリン濃度が健常者に比較して有意に低いとされている。従って薬物療法としては α 1アドレナリン受容体の選択的刺激剤である塩酸ミドドリン、間接的ノルアドレナリン刺激剤であるメチル硫酸アメジニウム、ノルアドレナリン前駆物質であるドロキシドパ、また水分塩分保持を期待してミネラルコルチコイドであるフロリネフが使われている。

1) ミドドリン

ミドドリン(一般名: 塩酸ミドドリン)は、選択的 α 1刺激剤で本態性低血圧、起立性低血圧の改善に用いられる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性 本態性低血圧、起立性低血圧一般を対象とした試験はあり、一部の試験ではパーキンソン病患者も含まれている¹⁴⁷⁾¹⁴⁸⁾。しかし、起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者のみを対象とした試験はない。前者の結果から推定して、一部の患者には、おそらく有効であろうと考えられるが、有効性に関する判断を下すだけのデータはない。

B. 安全性

頭皮のかゆみ以外は臥位高血圧程度で安全といえる。

C. 臨床への応用

起立性低血圧による症状を有するパーキンソン病患者の治療に使用してよい薬物と考えられる。注意すべきは、臥位の高血圧で、収縮期血圧が180mmHgを越えないように注

意する。特に夜間の臥位高血圧をさけるため、本薬の服用は、朝昼の分割投与が推奨される。

D. 研究への提言

起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCTが必要である。

2) アメジニウム

アメジニウム(一般名: メチル硫酸アメジニウム)は、ノルエピネフリンの末梢神経終末での再取り込みを拮抗阻害し、交感神経機能亢進により血圧を上昇させる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

本態性低血圧、起立性低血圧一般を対象とした試験はあるが、起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者を対象とした試験はない。前者の結果から推定して、一部の患者には、おそらく有効であろうと考えられるが、有効性に関する判断を下すだけのデータはない。

B. 安全性

本態性低血圧、起立性低血圧一般を対象とした試験からは安全であるが、パーキンソン病患者を対象にした試験はない。

C. 臨床への応用

他の薬剤が使用できないか、効果不十分の場合に試みてよい薬物と思われる。

D. 研究への提言

起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCTが必要である。

3) フルドロコルチゾン

フルドロコルチゾン(一般名: 酢酸フルドロコルチゾン)は、鉱質副腎皮質ホルモンでNa貯留による血圧上昇を期待して使用される。ただし我が国では低血圧症あるいは起立性低血圧症は適応症に含まれていない。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病の起立性低血圧を対象にしたレベルIIIの調査があり¹⁴⁹⁾、おそらく有効と考えられる。

B. 安全性

パーキンソン病の起立性低血圧に使用した場合の安全性を判断する試験はきわめて乏しい。ミネラルコルチコイドと共に高血圧などの副作用への注意が必要であろう。

C. 臨床への応用

パーキンソン病に伴う起立性低血圧おそらく有用と考えられる。安全性を考慮すると、塩酸ミドドリンが無効の場合に使用を考慮するとよい薬物と考えられる。

D. 研究への提言

起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCTが必要である。

4) エチレフリン

エチレフリン（一般名：塩酸エチレフリン）は、交感神経興奮剤で、心拍出量を増加させることにより血圧を上昇させる薬剤である。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性 パーキンソン病の起立性低血圧を対象にしたレベル III の調査があり¹⁵⁰⁾、おそらく有効と考えられる。

B. 安全性

過剰な血圧上昇に注意が必要であるが、おおむね安全と思われる。

C. 臨床への応用

パーキンソン病に伴う起立性低血圧おそらく有用と考えられる。

D. 研究への提言

起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCT が必要である。

5) ジヒドロエルゴタミン

ジヒドロエルゴタミン（一般名：メシリ酸ジヒドロエルゴタミン）は、血管収縮作用により起立性低血圧を改善する薬剤である。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

本態性低血圧、起立性低血圧一般を対象とした試験はあるが、起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者を対象とした試験はない。前者の結果から推定して、一部の患者には、おそらく有効であろうと考えられるが、有効性に関する判断を下すだけのデータはない。

B. 安全性

本態性低血圧、起立性低血圧一般を対象とした試験からは安全であるが、パーキンソン病患者を対象にした試験はない。

C. 臨床への応用

他の薬剤が使用できないか、効果不十分の場合に試みてよい薬物と思われる。

D. 研究への提言

起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCT が必要である。

6) インドメタシン

プロスタグランジン合成阻害作用をもつ消炎鎮痛剤で、血管収縮作用を持つ。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病患者での有効性が報告されている¹⁵¹⁾。

B. 安全性

特に長期投与では消化性潰瘍などの消化器症状、貧血、腎

障害など副作用が多い。

C. 臨床への応用

おそらく有効。上記のごとく副作用も多いので使用に際しては充分な効果の評価と副作用チェックが必要である。抗潰瘍薬の併用、定期的な血算、BUN、クレアチニンのチェックなどが必要である。

D. 研究への提言

起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCT が必要である。

■ 12. 排尿障害に対する薬物

1) 排尿筋過反射に対する薬剤

パーキンソン病における排尿障害の頻度は比較的高いとされている。いろいろな症状が出現しうるが、頻尿を呈し、残尿の少ない排尿筋過反射がパーキンソン病の特徴とされる。

A. フラボキサート

フラボキサート（一般名：塩酸フラボキサート）は、平滑筋弛緩作用により膀胱の排尿筋過反射を緩和する。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

排尿筋過反射一般に対するRCT はあるが、パーキンソン病に伴う排尿筋過反射を対象にしたRCT はなく、有効性を判断するデータに乏しい。前者の試験については有効性が認められるが、オキシブチニン、プロピベリンに比べると効果はやや劣る、排尿筋過反射一般に対する結果から推定して、パーキンソン病に伴う排尿筋過反射についても一部の患者では有効ではないかと推定できるに留まる。

B. 安全性

排尿筋過反射一般に対する試験結果からは、重篤な副作用ではなく安全な薬物である。パーキンソニズムの悪化は報告されていない。

C. 臨床への応用

オキシブチニンとプロピベリンに比べ効果は劣るが、副作用は少ない。パーキンソン病患者の排尿筋過反射による症状の軽減を目的として、使用を試みてもよい薬物と思われる。

D. 研究への提言

排尿筋過反射を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCT が必要である。

B. オキシブチニン

オキシブチニン（一般名：塩酸オキシブチニン）は、抗コリン作用により膀胱の排尿筋過反射を緩和する。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

排尿筋過反射一般に対するRCT はあるが、パーキンソン病に伴う排尿筋過反射を対象にしたRCT はなく、有効性を

判断するデータに乏しい。前者の試験については有効性が認められ、プロピベリンとほぼ同等の効果である。排尿筋過反射一般に対する結果から推定して、パーキンソン病に伴う排尿筋過反射についても一部の患者では有効ではないかと推定できるに留まる。

B. 安全性

排尿筋過反射一般に対する試験結果からは、口渴が最も多い副作用であるが比較的安全と言える。痴呆症状を伴う高齢者は抗コリン作用により症状を悪化させる恐れがあるとして慎重投与の対象となっている。パーキンソン病患者におけるトリヘキシフェニジルの使い方と同様、痴呆症状のある患者には投与すべきでないと思われる。

C. 臨床への応用

パーキンソン病患者の排尿筋過反射による症状の軽減を目的として、使用を試みてもよい薬物と思われる。

D. 研究への提言

排尿筋過反射を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCTが必要である。

C. プロピベリン

プロピベリン（一般名：塩酸プロピベリン）は、抗コリン作用により膀胱の排尿筋過反射を緩和する。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

排尿筋過反射一般に対するRCTはあるが、パーキンソン病に伴う排尿筋過反射を対象にしたRCTはなく、有効性を判断するデータに乏しい。前者の試験については有効性が認められるが、オキチブチンとほぼ同等の効果である。排尿筋過反射一般に対する結果から推定して、パーキンソン病に伴う排尿筋過反射についても一部の患者では有効ではないかと推定できるに留まる。

B. 安全性

排尿筋過反射一般に対する試験結果からは、口渴が最も多い副作用であるが比較的安全と言える。少数ながらパーキンソン症候群（歩行障害、振戦など）の出現、悪化が報告されている¹⁵²⁾。パーキンソン症候群が出現増悪する場合には投与開始比較的初期に出現しており、ほとんどの症例で中止にてすみやかに改善している。従って、投与開始時には慎重な観察が必要である。

C. 臨床への応用

パーキンソン病患者の排尿筋過反射による症状の軽減を目的として、使用を試みてもよい薬物と思われる。

D. 研究への提言

排尿筋過反射を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCTが必要である。

2) 排尿困難を伴う場合

パーキンソン病に伴う膀胱障害でも進行期には排尿困難となることもあり、この場合は膀胱出口部の圧を低下させる

α_1 アドレナリン遮断薬を併用する。アドレナリン遮断薬としてはウラピジル（ウラピジル[®]）が唯一神経因性膀胱に適応を得ている。アドレナリン遮断薬はパーキンソン病患者では起立性低血圧をおこしやすいので投与時には注意が必要である。

また、パーキンソン病を対象としたRCTはないが、塩酸タムスロシン（ハルナール[®]）、ナフトピジル（フリバス[®]、アビショット[®]）も試してみる価値はあろう。血圧に対する副作用はウラピジルより少ない。

A. ウラピジル

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

神経因性膀胱一般に対するRCTはあるが、パーキンソン病に伴う排尿困難を対象にしたRCTはなく、有効性を判断するデータに乏しい。神経因性膀胱一般に対する効果から推定して、一部のパーキンソン病患者の排尿障害にも効果があるかもしれないといえるに留まる。

B. 安全性

神経因性膀胱一般に対する試験では、血圧の異常低下はないと報告されている¹⁵³⁾。しかし、元来血圧の低いパーキンソン病患者の血圧に対する安全性は確立していない。

C. 臨床への応用

パーキンソン病に伴う排尿開始困難の治療法は、確立したものはなく、本薬を試みてもよいと思われる。

D. 研究への提言

排尿開始困難を伴うパーキンソン病患者を対象にしたRCTが必要である。

■ 13. 消化管運動障害に対する薬物

この項目ではパーキンソン病治療中の大きな問題点である便秘に対する薬剤のエビデンスを示すべきと思われるが、残念ながら便秘薬のエビデンスはパーキンソン病に限らなくてはほとんどない。精神的な因子が大きいためか、治験の最大のライバルは偽薬とされるほどで、臨床的に効果的と思われる薬剤であっても有意差は出にくいとされている。ここでは薬剤の副作用や、L-ドーパ製剤の吸収にも問題となる上部消化管運動を改善する薬剤について述べる。

1) ドンペリドン

ドパミン受容体遮断作用がある。血液脳関門を通過しないので、末梢のドパミン受容体を遮断する。但し、延髄嘔吐中枢には血液脳関門がないとされ、本薬の制吐作用は、延髄嘔吐中枢のドパミン受容体遮断作用に基づく。消化管の運動を亢進させ、胃腸通過時間を短縮させる¹⁵⁴⁾。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

ドパミンアゴニストまたはL-ドーパ服用により発生する

吐き気、嘔吐の予防に有効である。

B. 安全性

パーキンソニズムの悪化に注意する必要があるが、ほぼ安全といえる。

C. 臨床への応用

ドパミンアゴニストまたはL-ドーパ服用による吐き気、嘔吐の予防に有用である。

D. 研究への提言

パーキンソン病患者におけるドパミンアゴニスト及びL-ドーパ服用に伴う吐き気、嘔吐を対象にしたRCTが必要である。

2) モサプリド

モサプリド（一般名：クエン酸モサプリド）は、5HT4アゴニストで、消化管の運動を亢進させる。ドパミン受容体への親和性がほとんどないことが特徴であり、パーキンソニズムを発現、増悪する可能性は極めて低い。胃運動を亢進する類似薬剤としてはシサプライドの有用性がいわれていたが心臓への副作用が問題となり現在我が国では出荷停止状態になっている。またシサプライドによるパーキンソニズムも報告されていた。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病患者を対象にしたRCTではなく、有効性を判断するデータがない。パーキンソン病以外の患者を対象にした試験では、シサプライドとほぼ同様の有効性があると考えられている。

B. 安全性

シサプライドに比較してはるかに安全で、パーキンソニズム増悪の可能性もほとんどない。安全といえる。

C. 臨床への応用

安全性が高く、パーキンソン病患者の消化管運動亢進をめざして使用を試みてもよい。

D. 研究への提言

パーキンソン病患者における消化管運動障害を対象にしたRCTが必要である。

■ 14. 性機能障害に対する薬剤

パーキンソン病に伴う性腺機能障害はまだ研究が進んでいない。一部の患者ではL-ドーパの使用により性行動の亢進がみられる。一方勃起不全を訴える患者もある。βブロッカー、αブロッカー、サイアザイド系利尿剤、ジゴキシン、シメチジン、抗うつ剤などは性機能障害を起こしうることからこれらの薬剤の使用についてまずチェックする必要がある。勃起不全には、一般的にシルデナフィル(バイアグラ[®])が使用されている。

1) シルデナフィル

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

勃起不全一般への有効性が確立しており、パーキンソン病患者にみられる勃起不全についても一報ではあるが、有効性を示した報告がある¹⁵⁵⁾。パーキンソン病患者の勃起不全にも有効と考えられる。

B. 安全性

パーキンソン病における安全性を判断するデータは存在しない。

C. 臨床への応用

勃起不全一般への効果から、パーキンソン病に伴う勃起不全にも有効ではないかと推定される。パーキンソン病患者は血圧の低い人が多いので、低血圧の発生に留意することが必要である。

D. 研究への提言

パーキンソン病患者における勃起不全を対象にしたRCTが必要である。

■ 15. 外科療法

パーキンソン病に対する外科治療は機能外科手術であり、パーキンソン病の症状改善によるADLやQOLの改善を目的とする。外科治療の歴史は1900年前半にさかのばる。尾状核頭部と内包破壊による振戦治療やヒトに対する定位脳手術装置の開発を経て、今日の定位脳手術の基礎が1950年前後に築かれた。1990年始め頃までに行われていた定位脳手術の標的部位は視床VL核・Vim核が主体であったが、薬物の長期治療による副作用発現やMPTPによるパーキンソン病モデルによる大脳基底核機能の基礎研究を基に淡蒼球内節と視床下核の新たな標的神経核が加わった。視床VL核・Vim核、淡蒼球内節、視床下核の三つの標的神経核に対して温熱凝固(破壊術)、あるいは電極埋め込み(脳深部刺激療法)を行う。いずれも神経核を同定し、破壊や刺激の部位を正確に決定する手術を行うことが望まれる。微小電極による神経細胞活動を記録して神経核を同定する方法を行う施設と行わない施設があるが、臨床成績や副作用(細胞活動記録のために電極刺入による)出現の差について結論は出でていない。

刺激療法は破壊術に比べて、可逆的で、侵襲性・副作用が低く、かつ破壊と同じ臨床効果を呈するが¹⁵⁶⁾、刺激の作用機序についてはまだ十分に解明されていない。

破壊術と刺激療法の長所・短所を述べる。破壊術は機器の破損や電池取り替えなどの煩雑さがない反面、破壊巣が正確な部位に作られない場合には臨床効果の減弱やばらつき、周辺脳構造に破壊の影響が及んだ場合には周辺構造(内包、視索、視床後外側腹側核など)の障害による副次的な症状が出現しうる。刺激療法の利点として(1) reversibility: 最小限の破壊、(2) adaptability: 効果の増大や副作用の減弱のために刺激の電極やパラメーターを変更できる。(3) 永久的な危険をより少なくして両側手術を行うことができる¹⁵⁷⁾。不利

な点として機器の価格、異物を埋め込む、バッテリーの取り替え（刺激条件で異なるが最低4~5年で交換する必要がある）、刺激の条件を最適にするために要する時間と努力、機器の破損や故障、埋め込んだ機器による感染や炎症反応、外部磁場からの機器への影響があげられる。刺激療法は2000年4月に保険適応が認可されたため、特定疾病に認可された患者における自己負担は破壊術も刺激術も同じである。

パーキンソン病外科治療の適応を決める際に、各患者の経過・予後の推測、症状の理解、薬物治療による可能性と限界について熟慮することが重要である。外科治療の主たる適応症状は振戦、筋固縮、wearing off、L-ドーパ誘発性不随意運動（ジスキネジア・ジストニアなど）、無動/寡動などであるが、刺激による治療法がすぐみ歩行や姿勢反射障害などに対して有効であるという報告がある。しかし痴呆や嚥下障害、言語障害に対する効果は未確定、あるいは悪化する可能性が高い。自律神経障害や精神症状、睡眠障害などに対する効果も明らかではない。厚生省班会議「パーキンソン病に対する脳外科的手術療法の適応基準」から適応基準と適応除外基準を抜粋する。適応基準はL-ドーパに対する効果がある、薬物治療が十分に行われたこと、ADLに障害をきたす症状があること、知能が正常であること、著明な脳萎縮がないこと、患者本人の同意がえられることなど。適応除外基準は重篤な痴呆や著しい精神症状を呈する場合、重篤な全身疾患がある場合など。両側視床下核刺激療法において高齢者で前頭葉機能障害が出現した¹⁵⁸⁾と報告されているが、適応に対する年齢の基準はなく、前記の適応基準と各患者の状況を加味して適応を決めることが望ましい。

破壊や刺激による手術の他にガンマナイフによる定位脳手術が視床Vim核、淡蒼球内節に対して行われるが、まだ普遍的治療とはいはず、本稿においてはガンマナイフ治療については言及しない。

1) 定位視床 Vim 核破壊術 (Thalamotomy)

主な適応症状は薬剤抵抗性の振戦である。振戦消失の効果や歯車現象を含む筋固縮の軽減効果は明らかで、筋固縮による二次的な無動に対しても改善効果がある。Vim核の前方に位置するVL核 (Vop または Voa) の破壊は筋固縮やL-ドーパ誘発性ジスキネジアの軽減に有効である。短期的合併症としては対側肢の脱力や失調、知覚異常、錯乱、失語、構音障害など、永続的合併症として失語症、構音障害、失行、無為状態などの出現が報告されている。両側手術は言語障害や嚥下障害が副作用として出現する確立が高く、すすめられない。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病の早期、進行期に分けて振戦の抑制効果を比較検討した文献や術前と比較した文献がないなど、エビデンスレベルが低いが、歴史的事実をふまえて、振戦の除去、抑制に対しては早期パーキンソン病、進行期パーキンソン病

のいずれに対しても有効である。

B. 安全性

安全である。ただし、注意深い、熟練した手術手技を必要とする。両側破壊術は副作用出現の観点から避けるべきで、一側破壊術の対側手術としては刺激療法が推奨される。

C. 臨床への応用

薬物で軽減しないパーキンソン病の振戦の治療法としてパーキンソン病の重症度に関わりなく極めて有用である。

D. 研究への提言

歴史的に臨床効果が優れた治療法であることが認められている。しかし残念なことに高いエビデンスを示す報告が少ない。術前の臨床所見との対比、可能であればRCTを行うことが勧められる。

2) 定位淡蒼球内節破壊術 (Pallidotomy)

主な適応症状はジスキネジア、筋固縮、振戦である。特にジスキネジアをはじめとするL-ドーパ誘発性不随意運動の軽減消失に対する効果が優れ^{159)~162)}、一側手術でも両側性に軽減効果が出現する。無動やmotor fluctuationの軽減に対する効果は術後1~2年で減弱する。姿勢反射障害、すぐみ歩行に対する効果は少ない。両側手術で嚥下障害や構音障害が出現する可能性があり、破壊部位によっては知的機能の低下もありうる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

Off時の筋固縮、振戦とL-ドーパ誘発性ジスキネジアに対して有効。早期パーキンソン病に対する効果は不明。L-ドーパの長期副作用出現前に淡蒼球内節破壊術をうけて、その後それらのL-ドーパ長期使用に伴う問題症状が出現しなかったか否かの検索はなされていない。進行期パーキンソン病に対する対症効果としては有効。進行抑制効果は不明で、おそらく無効。

B. 安全性

安全。ただし、注意深く、熟練した手術手技を必要とする。両側破壊術は副作用出現の観点から避けるべきで、一側破壊術の対側手術としては刺激療法が推奨される。

C. 臨床への応用

薬物の調整で改善できないL-ドーパ誘発性ジスキネジアに対して有用である。

D. 研究への提言

長期効果についてのさらなる検討と淡蒼球内節の破壊部位と臨床症状との関連についての検索がさらになされることを期待。それにより、淡蒼球内節の局在機能を反映した正確な手術がさらに確立される可能性が高くなる。

3) 視床 Vim 核刺激

視床Vim核破壊術と同様に薬剤抵抗性の振戦が主な適応症状である¹⁵⁶⁾。筋固縮や無動などの他のパーキンソン症状に対する効果は少ないと報告されている。破壊に比較して副

作用が少ない。刺激を on にすることでしひれ感が出現することがあるが、刺激条件をかえることで軽減しうる。両側破壊術においては言語障害や嚥下障害などの出現が懸念されるが、両側刺激ではそれらの副作用が出現しにくい。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

振戦抑制に対して有効¹⁵⁶⁾¹⁶³⁾。振戦抑制効果は早期パーキンソン病、進行期パーキンソン病のいずれでも有効。

B. 安全性

視床破壊術と比較しより安全¹⁵⁶⁾。但し、注意深く、熟練した手術手技を必要とする。一側視床破壊術を行った症例における反対側の振戦に対しては視床 Vim 核刺激が勧められる。しかし両側刺激についてはさらに安全性を確認する必要がある。

C. 臨床への応用

薬剤抵抗性である振戦に対し有用。

D. 研究への提言

長期効果、一側視床破壊術の反対側刺激の安全性、両側手術の効果と安全性については今後さらに臨床試験の積み重ねを必要とする。刺激効果が視床 Vim 核のみにとどまらず視床 VL 核や centre median 核、parafascicularis complex などに及ぶことによる臨床効果について検討を要する。

4) 淡蒼球内節刺激

定位淡蒼球内節破壊術と同じ効果を示す。即ち、L-ドーパ誘発性ジスキネジアの軽減効果に優れている^{164)~168)}。視床下核刺激が淡蒼球内節刺激と同等、あるいはそれ以上の効果を有するとの報告が多い。また淡蒼球内節に機能分化があり、刺激部位によって臨床効果に差異が生ずるとの報告もあり¹⁶⁴⁾、淡蒼球内節刺激よりも視床下核刺激が選択されることが多い。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

Motor complication を有する進行期パーキンソン病に対して有効¹⁶⁸⁾。早期パーキンソン病に対する有効性は不明。

B. 安全性

おそらく安全(両側破壊術と比較し安全)。但し、注意深く、熟練した手術手技を必要とする。

C. 臨床への応用

Motor complication を有する進行期パーキンソン病に対しておそらく有用。

D. 研究への提言

両側淡蒼球内節刺激と両側視床下核刺激との motor complication に対する効果の比較および安全性の比較について大規模 RCT が必要である。一側淡蒼球内節破壊を行った症例において反対側手術を必要とする場合において、淡蒼球内節刺激と視床下核刺激のどちらを選択するのがよいか、また淡蒼球内節刺激で淡蒼球内節の刺激部位による臨床効果の

違いなどについてさらに研究・検討を要する。

5) 視床下核刺激

視床下核は血管性病変などでパリズムを惹起することが知られ、殆どの場合、破壊でなく刺激を行う。パーキンソン病症状全般に対する効果が報告され特に off 時の改善が著しい^{168)~173)}。一側または、両側刺激を問わず UPDRS の改善がみられるが、両側刺激の改善率が有意に高い。刺激効果は、術前と比較し、UPDRS の体幹スコア(四肢の寡動、固縮、振戦以外の、言語、嚥下、歩行、姿勢、姿勢安定性など、顔面、頸部、体幹の運動スコア)の改善度が高い。特に UPDRS の運動スコアでは姿勢の異常、姿勢の安定性、UPDRS の ADL スコアでは、寝返り、すくみ足の有意な改善が報告されている¹⁷⁴⁾。本治療法は淡蒼球内節刺激と異なり、L-ドーパの減量効果にすぐれており、L-ドーパの減量によってジスキネジアが軽減する間接的効果と、淡蒼球内節刺激による軽減効果に劣るが、視床下核刺激による直接的なジスキネジア軽減効果もある。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

Motor complication を有する進行期パーキンソン病に対して有効¹⁶⁸⁾。早期パーキンソン病に対する有用性は不明。

B. 安全性

おそらく安全。但し、注意深く、熟練した手術手技を必要とする。

C. 臨床への応用

Motor complication を有する進行期パーキンソン病に対しておそらく有用。

D. 研究への提言

視床下核刺激と淡蒼球内節刺激の臨床効果の違いや長期効果、安全性、副作用などについてさらに検討される必要がある。

16. 移植

パーキンソン病患者に対する脳移植は 1970 年代から行われ始めたパーキンソン病動物モデルの脳移植実験を基礎にして、1980 年代半ばから開始された。Backlund ら¹⁷⁵⁾によって開始された自己副腎臓質移植は、Madrazo¹⁷⁶⁾による劇的な臨床効果の報告で注目を浴びた。1989 年に Lindvall ら¹⁷⁷⁾によって胎児黒質移植が行われ、以来、神経生化学の発展とともに多くの試みがなされている。脳移植は donor と host の関係から、自己移植 autograft、同種異系間移植 allograft、異種間移植 xenograft があり、後二者は免疫抑制剤の併用を必要とする。自己移植は副腎臓質や交感神経節が、同種異系間移植は胎児腹側中脳(黒質)移植が用いられ、異種間移植には、ブタ胎児移植が試みられている。脳に移植組織を移植するための手術方法は、定位脳手術法あるいは開頭手術で行われる。定位脳手術法は CT や MRI で移植目標部位を決めて、針で移植細胞または移植片を注入する。開頭手術では経前頭

葉皮質で直接に目的とする神経核内に移植する。

1) 副腎髄質移植

自己移植で、主に尾状核に空隙を作り、副腎、第12肋間神経の同時移植 (cograft) を行う。症状改善効果としてon時間の増加、抗パーキンソン薬の減量、L-ドーパ誘発性ジスキネジアの持続時間や激しさの減少などが報告されている¹⁷⁸⁾。胎児組織移植よりも症状改善の発現までに時間がかかる。2つの手術、副腎摘出のための開腹術と移植のための脳手術を行うため合併症出現率が高く、現在は殆ど行われていない。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

早期パーキンソン病に対する臨床試験はおこなわれていて、判断できるデータがない。進行期パーキンソン病に対する臨床症状の改善にはばらつきが大きく、有効と言い難い。著効例もあるが、確かにドパミン性神経細胞回復の傍証となるエビデンスが乏しい。しかし臨床的にはon時間の延長が報告されている¹⁷⁸⁾¹⁷⁹⁾。パーキンソン病進行抑制効果は経過観察期間の最長が4年で、まだ結論は出せず、現時点では無効。

B. 安全性

2つの手術を行う必要があるため、進行期パーキンソン病では合併症を起こりやすく、安全性に問題がある。

C. 臨床への応用

臨床効果のばらつき、副作用の出現頻度などを加味し、有用性なし。

D. 研究への提言

進行例において脳内におけるドパミンを確実に補充できる方法として神経移植は考慮すべき治療法であるが、前述したように2つの手術、特に開腹術の方法の問題がある。自己移植であり、倫理的、免疫抑制などの点からは推奨される治療である。手術方法の検討や、副腎髄質クロマフィン細胞の生着を促進する方法が模索されているが、それらについてさらに研究が進められるべきである。

2) 胎児黒質細胞移植

同種異系間移植で、Donarとして胎生5~17週の胎児中脳を一側手術に1ヶから5ヶ、多い場合は8ヶ用いる。コントロール群と比較し、移植群においてパーキンソン病症状が改善する¹⁸⁰⁾¹⁸¹⁾。Sham手術群との比較をしたRCTの結果では、術後1年で術前に比べて移植群、特に60歳以下の比較的若年齢患者群でoff時のUPDRSが改善し、on時UPDRSは不变、筋固縮や無動は改善したが振戦は不变であった¹⁸²⁾。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

早期パーキンソン病に対するエビデンスはなく、判定保留。進行期パーキンソン病に対する有効性は、患者の条件(年齢や症状など)を選択する必要があるが、若年令でmo-

tor fluctuationの強い症例に対しては有効の可能性があるが、報告例が少なく、現時点では判定保留。

パーキンソン病進行抑制効果は現時点では不明。PET studyや剖検脳の結果からドパミン性神経細胞の回復がえられることは確かであると考えられる。しかし、生着したドパミン産生細胞がいつまで生き残っているのか、有効性がいつまで持続するかに関するエビデンスはない。

B. 安全性

副腎髄質移植に比べて合併症出現頻度は少ないが、生着したドパミン細胞によるドパミン放出のコントロールがされないため、ドパミン過剰による症状、L-ドーパ誘発性ジスキネジアや精神症状などが出現し、それに対する対処治療を必要とする。

C. 臨床への応用

おそらく有用。しかしdonarが胎児脳であり倫理的問題が大きい。

D. 研究への提言

安全に、かつ確実に脳内ドパミンが補充される治療は進行期パーキンソン病に有用な治療法である。移植部位はどこが最も適当か、尾状核か被殻か、あるいはその両者か、両側あるいは一側移植でよいか。免疫抑制剤が必要か否か。移植後のL-ドーパ投与、外因性ドパミンの影響は移植細胞に影響するかなどの検討必要である。また、脳内ドパミン放出をコントロールできるような方法の検討が必要である。現時点では過剰ドパミンによるジスキネジアに対しては定位脳手術が行われる。

3) 交感神経節移植

自家移植。交感神経節には、大型でノルアドレナリン作動性の principal ganglion cell と小型の small intensity fluorescent cell の2種類の神経細胞がある。後者は介在ニューロンで ganglion cell に対して抑制的に働き、ドパミン作動性と考えられている。移植には主に、頸部交感神経節(星状神経節)を用いる。報告例は少ない。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

報告例が少なく、結論をだせるだけのエビデンスがなく、判定保留。

B. 安全性

頸部交感神経節摘出は手技が簡単で、同じ自家移植である副腎髄質移植にくらべて侵襲が軽く、合併症が少ない。

C. 臨床への応用

ドパミンの供給源として頸部交感神経節を用いた自己移植で、倫理的観点からは歓迎すべきdonorの選択である。パーキンソン病では黒質細胞のみでなく、交感神経節細胞を含んだ全身のドパミン作動系神経が障害される。患者本人の交感神経節も変性に陥る、あるいは陥っている可能性があり、donarとして適当であるかの判断は長期観察の結果を見る必要がある。

D. 研究への提言

Donar である交感神経節の生着、変性を防ぐ方法の検討を必要とする。

■ 17. 磁気刺激療法

1985 年、Barker ら¹⁸³⁾によって磁気刺激装置が開発されたが、この方法によって被験者に強い痛みを与えることなく有効な刺激を与えることが可能となり、以来、経頭蓋的磁気刺激法 (Transcutaneous magnetic stimulation: TMS) は急速に普及し、現在では広く臨床的に使用されるに至っている。これまで、TMS は、運動系、特に錐体路機能の客観的評価法として応用されてきたが、今日では大脳皮質機能の生理学的解析などにも応用されている。当初、TMS は約 1Hz 以下の刺激頻度でしか反復刺激できなかったが、現在では技術的には 50Hz までの高頻度刺激が可能となっている。しかし、5 Hz を越える刺激頻度で刺激が与えられた場合、皮質興奮性は上昇して痙攣発作が生じる可能性がある。TMS が脳機能に影響を与えるという知見から、神経疾患の新たな治療戦略となるか否かとして期待が集まっており、特にパーキンソン病の新たな治療法となるかどうか期待されている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

現在のところ、経頭蓋的磁気刺激法がパーキンソン病症状に対して有効であるかどうかの結論をするための充分なデータが存在しない。

B. 安全性

これまでにパーキンソン病患者において施行された磁気刺激療法の検討において、その安全性に問題はなかった。磁気刺激そのものに対する安全性、特に通常の刺激頻度 (5Hz 以下) の安全性については、「心臓ペースメーカーおよび他の電子的インプラント使用者への使用は禁忌であり、てんかん既往を有するもの、心臓に近い場所での使用は慎重になされる必要がある」との見解がある。しかしこれらの安全性は、あくまで磁気刺激が検査目的に用いられたものであり、患者治療に対しての長期にわたる影響の有無に関する安全性についてはモニタリングの必要性があると考えられる。

C. 臨床への応用

判定不能。磁気刺激治療の有効性を論じた文献はわずかしかなく、さらにエビデンスレベルの高い論文はないと言える。本稿で紹介した臨床研究も、症例数が限られており、磁気刺激強度の設定条件や sham 刺激の方法が必ずしも妥当であると言えるものでない。今後検討されるべき最も重要な点は、治療効果の再現性があるかどうかに対して見解の一致が認められる事であり、刺激効果の再現性が確認されて後に臨床応用の適用が検討されるべきである。臨床応用は従って研究レベルである。

D. 研究への提言

今後、磁気刺激療法の効果検討において最も注意されるべき重要な点は、治療効果の再現性である。刺激頻度、刺激強

度、刺激部位、使用コイルなど、変動要因が多くあるために、その効果を比較することができない。したがって、刺激効果の再現性を確認する作業がまず必要である。さらに適切な sham 刺激法の方法が妥当であるかについては重大な議論の余地がある。今後、適切な sham 刺激方法を採用したエビデンスレベルの高い RCT での有効性判定が必要である。

■ 18. 電気けいれん療法

従来から電気けいれん療法 (Electroconvulsive therapy: ECT) は精神科における身体療法の一つとして、うつ病をはじめとした精神症状の治療に用いられてきた。現在では、技術的に改良がなされ、手術室において麻酔科医師の協力のもとで無けいれん性に施行されることが可能となっている (修正電気けいれん療法 modified ECT)。従来から精神科疾患に対して施行されてきたことから、パーキンソン病の精神症状に対する治療法に一つとして応用されてきた経緯があるが、うつ状態以外のパーキンソン病症状 (特に on-off 現象において) に対しての有効性も報告されている¹⁸⁴⁾。パーキンソン病に対する ECT の効果を検討した論文はいずれも、その対象症例数は限られており、一例報告が多くても 10 例未満がほとんどである。したがって、その有効性に関しての臨床的意義付けに関しては慎重に考えるべきであろう。パーキンソン病の運動症状、特に on-off 現象に対しての ECT の有効性は、プラセボ刺激との RCT が行われ有効の報告があるものの¹⁸⁴⁾、その対象患者数は 11 例と小規模なものにすぎず、ECT の効果とその適応に関しての論議には十分ではないと考えられる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

a. パーキンソン病のうつ症状に対する有効性

おそらく有効。パーキンソン病のうつ状態を対象としたエビデンスレベルの高い研究はない。しかし、レベル III で、かつ少数例の対象患者数ではあるが、パーキンソン病患者においても有効であったという報告がある¹⁸⁵⁾。他方、電気けいれん療法はうつ病 (パーキンソン病でない) に対する治療法の一つとしては高いエビデンスがあり、その有効性は確立されている。したがって、パーキンソン病患者においてもおそらく有効であると考えられる。

b. パーキンソン病の運動症状 (on-off 現象を含む) に対する有効性

判定不能。クラス Ib レベルの高いエビデンスを提示した論文は存在するものの¹⁸⁴⁾、その対象症例数は限られている。さらに、エビデンスレベルは下がるが、その効果を疑問視する論文がある¹⁸⁶⁾。したがって、全般的な有効性についての結論は保留すべきものと思われる。今後一つの治療オプションとしての確固たる位置付けを得るためには、さらなる検討が必要である。

c. うつ病に対する電気けいれん療法の有効性

従来から、電気けいれん療法はいわゆるうつ病に対する治

療法の一つとして広く認知されている。プラセボ刺激を対象としたエビデンスレベルの高い研究が複数あり¹⁸⁷⁾¹⁸⁸⁾、その有効性は確立されていると考えてよい。その適用としては、「急速かつ確実な効果を必要とする」場合に最適なものであるとの総意がある。しかし、電気けいれん療法が三環系抗うつ剤による治療よりも効果的に優れているか否かについてのメタアナリシスもなされているが、統計学的解析の方法論の問題や抗うつ剤投与量の不一致など、多くの複合要因があるために治療効果の優位性に関する結論はできない。いずれにせよ、電気けいれん療法のうつ病に対する有効性に関しては十分なエビデンスがあると言える。

B. 安全性

一般に、ECT の安全性については、全身麻酔管理下にけいれん防止処置がなされる mECT として手術室それに準じた設備のある個室で行われ、精神科医、麻酔科医の協力のもとで行われる限りにおいて、その安全性は高いと考えられる。頭蓋内圧亢進がなく、短時間の全身麻酔に耐えられると判断されれば施行可能である。したがって、全身麻酔における危険因子、すなわち心臓血管疾患（心筋梗塞、心不全、房室ブロック）、呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、肺炎）、頭蓋内疾患（頭蓋内占拠性病変、動脈瘤、動脈奇形）、縫内障、妊娠などがある場合には適応決定は慎重になされるべきである。一般に、ECT 後に生じる一過性の症状として、比較的しばしばみられるものとして頭痛や軽度の見当識障害が知られており、時に記憶障害（逆行性健忘、記憶力低下）がみられる。

パーキンソン病患者における ECT で記載されている副作用としては、ECT 後に生じる一過性せん妄がある。長期にわたる維持療法がなされた場合の影響等に関しての安全性は不明である。したがって、ECT が実施された患者においては、認知機能や記憶障害に関する変動がないのかに関してのモニタリングが必要と考えられる。

C. 臨床への応用

a. パーキンソン病におけるうつ病に対しての臨床応用

現時点では、パーキンソン病患者に認められたうつ病が薬物療法に反応しない場合、精神・身体的観点から早急で確実な改善が求められる場合で、かつ ECT に熟練した医師が実施できる場合においてのみ、その適応の有無が考慮されるべきである。

b. パーキンソン病の運動症状に対して

現時点で、パーキンソン病の運動症状の改善を目的として ECT を実施することは現実的でなく、その適用に関してはまだ研究段階であると位置付けられる。

D. 研究への提言

パーキンソン病におけるうつに対しての電気けいれん療法に際しての最大の関心事は、「抗うつ剤による十分な薬物療法をもってしても克服できないうつ症状に対しての有効性」の検証と、その適用の決定である。したがって、今後検討されるべき点は、治療効果の再現性に対しての客観的エビデンスの蓄積である、さらに、抗うつ剤による薬物療法と比較した際に、どういった実際的利点があるのかについての総

意を得る点にあろう。

パーキンソン病の運動症状に対しの電気けいれん療法が及ぼす効果に関する研究には重要な問題がある。まず、ECT が有効か有効でないかといった点が明らかにされるべきである。このためには、sham 刺激を対象として用いたエビデンスレベルの高い再現性の確認が必要である。さらに、うつ症状に対しての適応を拡大して、パーキンソン病の症状全般に対して治療適応を目指すのであれば、単に電気けいれん療法が有効であるというだけでは不十分で、「薬物療法や外科的治療法をもってしても治療困難な症状に対して電気けいれん療法が有効であるのか」について答える必要がある。さらに、電気けいれん療法の生理学的または生化学的背景に関する基礎研究も必要である。さらなる臨床応用に対する検討が促進されるか否かは、今後の研究にかかっている。

■ 19. リハビリテーション

1) 運動療法

パーキンソン病には姿勢反射障害、無動がみられ、動作時および歩行時に転倒する危険性が高い。転倒は、パーキンソン病にとって ADL の阻害因子として重大である。転倒による骨折、あるいは、転倒に対する恐怖心のための転倒後症候群を合併して、歩行困難となることが少なくはない。われわれのアンケートによると過去 1 年間に転倒の経験があるものはパーキンソン病の約 80% であり、重症度が増加するにつれて、転倒回数は増加した。さらに、転倒時の状況としては、方向転換時、歩行中、歩行開始時、立ちあがり時の順に転倒が多くみられ、重症度が高くなるにつれ、特に方向転換時、歩行開始時、立ちあがり時といった一つの動作から次の動作への転換時に転倒が増加していた。

パーキンソン病の運動機能に対する筋力維持、増強訓練や平衡訓練の重要性は、以前より述べられているが、EBM では不充分であった。最近、EBM 目的のためメタアナリシスの発表があった。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

運動訓練はパーキンソン病の臨床評価の改善に効果があると結論できる。訓練内容についてであるが、関節可動域訓練、筋力増強訓練、ストレッチ訓練、バランス・歩行訓練などが報告されていたが^{189)~191)}、なかでもリズム音刺激による歩行訓練は、訓練効果をあげるとされている¹⁹²⁾。また、効果の面では運動機能面の改善が最も顕著であるが、活動的音楽療法では、情動面に効果が得られている。ただし、いずれも、知的機能についての明確な効果の報告はみられない。また、訓練頻度については週に数回を自宅にて行う方法での検討がなされていたが、週 2~3 回の訓練により運動機能面は維持できると考えられた。訓練室に通わなくても、在宅での日常生活に運動訓練を取り入れることに意義があると報告がある。さらに、軽度に障害される患者においては、運動療法、作業療法、言語療法の必要性は乏しい。病気が進行する

と薬物学的治療効果は、完全に効果的でなくなる。この時、非薬物学的治療が使用される。運動療法だけでは、パーキンソン病の治療は完全に行えなく、長期の効果は制限されている。そのため、定期的に運動療法を行うことが勧められている。運動療法により頻回に運動機能面の改善を認める。固縮や振戦に対する運動療法の効果は少ないが、ADL やその他の活動の改善は認める。これらは、障害されたシステムが改善するというよりも、訓練により代償システムが働くようになると推測されている。

B. 安全性

Hoehn & Yahr III 度以上では、易転倒性のものや姿勢反射障害が出現し、自宅にて安全に運動訓練ができるかが重要であり、家庭内の環境や訓練の工夫が必要である。パーキンソン病では基本的には活動性の低下があるため、運動の過剰にはなりにくいが、疲労を訴える時にはオーバーワークの考慮が必要である。その他、特に副作用はない。

C. 臨床への応用

パーキンソン病において、在宅にて運動訓練を行うことは、パーキンソン病の活動性の低下に伴う症状を軽減させる効果があると考えられる。長期生命予後の報告はない。報告された研究はすべて 1 年以内であり、定期的な訓練が望ましいと記載されているが、今後長期の研究が望まれる。また、すべての研究において、Hoehn & Yahr は stage II～IV で、stage I や V での報告はほとんどなく、研究対象にされていない。特に Hoehn & Yahr stage II～III での研究が中心である。現時点では Hoehn & Yahr stage I での特別な訓練は必要ないと思われる。

2) 作業療法

作業療法では上肢機能や認知機能、日常生活動作 (ADL) の訓練がなされる。パーキンソン病での作業療法は、パーキンソン病で障害される上肢の巧緻動作、ADL 動作、認知動作の訓練がされる。特に、パーキンソン病では日常動作が障害され、軀幹での寝返り動作、上肢遠位での巧緻動作の訓練が重要となる。これらの訓練は直接的に行うものと、家庭での訓練の指導による在宅生活のパーキンソン病に対しては患者自身だけではなく、家族、介護者への訓練も重要となる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

集団作業療法により 1 年間の機能的動作面の維持が可能であるということが報告されている¹⁹³⁾。また適当な住宅改造や自助具は ADL の改善につながる。

B. 安全性

安全性は高い。

C. 臨床への応用

作業療法では、訓練だけでなく生活指導をとりいれ、患者の障害予防の啓蒙につながる。パーキンソン病の特徴にあつた住宅改造や自助具が取り入れられている。

3) 言語療法

パーキンソン病では、言語障害が疾患の進行とともに徐々に出現てくる。言語障害は構音障害であり、典型的には抑揚のない小声でぼそぼしゃべり、start hesitation のようにどもりがちになったり、次第に早口となり聞き取りにくくなったり、同じ語を何度も繰り返してしまう症状がある。これらに対して言語療法が試みられている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病に対する言語療法では、訓練を行うことにより効果がある^{194)～196)}。しかし、評価期間は 1 ヶ月以内である。長期に言語療法の効果を経過観察した報告はない。自宅での練習で効果を認めている報告は多く、病院では在宅での言語訓練の指導が必要である。言語訓練と呼吸訓練を組み合わせた訓練がより効果的である。以上、長期の観察はないが、パーキンソン病への言語療法はコミュニケーションの改善に有用である。

B. 安全性

安全についてふれた報告はない。また、副作用の記載はない。

C. 臨床への応用

報告では、Hoehn & Yahr stage II～IV での言語障害を有しているパーキンソン病が対象の研究である。進行例では、言語障害のためコミュニケーション障害がおこっており、訓練は一時的な効果にしろ推奨される。EBM としては不充分であるが、有用性としては、廃用の予防に対しては有用である。

4) 嘉下訓練

パーキンソン病の症状が進行するに従って、嚥下障害はかなりの頻度で認められるようになる。10 年以上の経過がみられるものでは、15% に嚥下障害が合併しているといわれている。嚥下障害に対して、近年、摂食嚥下訓練法として、舌の運動訓練、声帯の訓練(pushing exercise)、メンデルゾーン手技(舌骨周囲筋の伸長訓練)、頸部・肩・体幹の訓練、空嚥下訓練、口腔内ケア、嚥下材料の工夫などがあり、有効性がいわれている¹⁹⁷⁾。

ガイドライン委員会で結論

A. 有効性

EBM の観点からみると不十分である。嚥下訓練の短期効果は認められる¹⁹⁷⁾。無動や固縮に伴う二次的な運動機能の低下や二次的な廃用性筋力低下に対して訓練の効果は期待できる。しかし、これらの訓練効果が長期に持続するかについての結論はでていない。一時的な嚥下機能の回復により摂食が高まり、全身の栄養状態の改善が得られることや、嚥下機能の悪化の予防に、さらには誤嚥を防ぐことによる誤嚥性肺炎の予防に本治療は有効と考えられる。

B. 安全性

Hoehn & Yahr stage IV のパーキンソン病には、直接嚥下訓練で誤嚥の可能性がある。前もって水のみテストでチェックする必要がある。

C. 臨床への応用

おそらく有用である。

5) 呼吸訓練

パーキンソン病では、前傾姿勢を呈し、また呼吸筋の固縮・無動により呼吸運動の低下が起こる。二次的に肺活量の低下などのため、呼吸機能の低下をまねく。呼吸筋の伸張訓練、あるいは前傾姿勢の矯正などを含めた呼吸訓練が行われる。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

呼吸訓練において、呼吸および歩行能力は上昇する。全身の運動訓練で、最大酸素摂取量を増加させる。全身運動は呼吸機能を向上させる傾向がみられた。EBMに基づいたエビデンスがないので、現時点ではおそらく有効であるとしか結論できない。

B. 安全性

特に問題なし。

C. 臨床への応用

パーキンソン病では、呼吸器感染症の合併も多く、呼吸障害に対して、呼吸訓練と全身の運動訓練を行うことは、臨床的におそらく有用である。

6) 物理療法

物理療法には、温熱療法、水治療、牽引、超音波療法、電磁波療法、電気治療などがある。その中で、温熱療法は筋のトーススの亢進した状態での関節可動域での伸張性に問題がある時によく用いられる。パーキンソン病に対しても1998年のOlanow & Koller¹⁹⁸⁾のパーキンソン病のアルゴリズムでも、筋を温めた後に筋伸張訓練を行うことについて触れられている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

EBMで有効であることのデータはない。

B. 安全性

温熱療法の際には、低温火傷に留意する。

C. 臨床への応用

日常臨床に用いられているエキスパートの意見はあるが、エビデンスはみられない。臨床試験が望ましいが、他の疾患による関節可動域訓練では温熱療法が日常的に用いられている。

7) ブロック療法

筋の過剰収縮や痙攣に対して、末梢神経や神経筋接合部において伝達を減弱するブロック療法が行われている。代表的なものに、フェノールブロック法、MAB (muscle afferent

block)法、ボツリヌス毒素療法などがある。疼痛に対するものにトリガーブロック法、交感神経活動に影響を与えるものに、交感神経ブロック法がある。パーキンソン病でみられるジストニア、振戦、疼痛、便秘に対してボツリヌス毒素療法が試みられている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

ボツリヌス毒素療法はパーキンソン病に伴うジストニーには有効である。振戦に対してはジストニー程の効果を認めていない。

B. 安全性

多量のボツリヌス毒素注射の場合は、呼吸筋や他の筋への予期せぬ影響に注意が必要である。筋電図で確認をしながら最適な筋の同定をし注射することが薦められる。

C. 臨床への応用

ボツリヌス毒素治療は内服治療でコントロールが難しい、パーキンソン病に伴うジストニーには、有効である。

8) 装具・補装具

短下肢装具や杖などの装具・補装具は、運動障害の患者にしばしば用いられている。しかし、従来パーキンソン病の運動障害にそれらが用いられるることは少ない。パーキンソン病の中で、すくみ足症状に対してのものとして、up turned walking stick、リズム発生装置などが用いられている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

感覚性キューは、すくみ足に効果を示している。また、長期効果の有効性の検討はまだである。すくみ現象を軽減しADLを改善させており、使用した時には臨床的に有効である。

B. 安全性

一側の手に杖をもつことにより、転倒時の身体の保護に注意する必要がある。

C. 臨床への応用

使用することにより歩行、動作に、有用である。

9) 研究への提言 (リハビリテーション全体を通じ)

リハビリテーション医学では、エビデンスレベル Ia のメタアナリシスは、最近の一報告が運動療法についてあるのみである¹⁹⁹⁾。運動療法に関して、また、他の項目に関してもさらに厳格な計画のもとにされたRCTが必要である。

■ 20. カウンセリング、精神療法など薬物以外の治療

パーキンソン病は、神経変性疾患のなかで最も治療が進歩している疾患の一つである。従って、パーキンソン病の治療というと薬物療法や定位脳手術ばかりが注目されがちであった。しかし、パーキンソン病患者の生活の質 (QOL) を高めるためには、生活指導など非薬物療法の果たす役割も決

して少なくない。本稿ではエビデンスに基づいた nonpharmacologic treatment の適用指針を示すことを目的とする。

1) 教育 (Education)

教育はパーキンソン病患者とその家族にとって、疾患を正しく理解し、病気と上手に付き合っていくために大切である。しかし、初期から過剰な情報を与えることは、いたずらに患者や家族の不安をかきたてることになる可能性があり、さけるべきである。症状の進行に伴って出現していく個々の問題点に対し、その時点で適切なアドバイスを与えるのが効果的と思われる。

A. 有効性

レベル Ib のエビデンス²⁰⁰⁾に基づき、教育はパーキンソン病の補助療法として有効である。

B. 安全性

安全性には問題はないが、誤った情報や、病期にそぐわない過剰な情報が与えられないように配慮する。

C. 臨床への応用

パーキンソン病患者、家族が病期に合った教育的情報を得られるよう配慮することが推奨され、あらゆるステージで、教育は有用である。

2) 支援、援助 (Support)

パーキンソン病のように慢性進行性の疾患に対処するためには、様々な精神的、物的な支援、援助が必要となる。以下、項目別に記載する。

A. 情緒面の評価・援助 Emotional needs assessment

医療従事者は、常に患者や家族の情緒面での援助の必要性を評価し、対処しなければならない。特に、うつ状態、不安、ストレス、怒りの感情がないかどうかに注意する。患者と家族のニーズは異なっていることがあるので、出来れば別々に評価し、対処すべきである。家族がかかえる問題点としては、不眠、抑うつ、ケアを行うためのストレス、経済的圧迫、施設への入所に関する悩みなどがある。

B. 家族・介護者による援助 Peer support

健康で、よく教育された介護者は、患者にとってかけがえのない存在である。しかし、配偶者（介護者）にかかる負担は精神的身体的両面で大きく、病期が進むにつれ大きくなる。配偶者（介護者）に対する、より効果的な支援体制が望まれる。

C. グループでの援助 Group support

友の会などの支援団体に加入することは、同じような経験をした患者、家族との交流を生み、不安を解消し、他人と接するストレスも減らしうる。ちょっとした秘訣や工夫の伝授も貴重である。

D. 医学的カウンセリング、精神療法 Professional counseling, Psychotherapy

パーキンソン病患者は種々のストレスにさらされ、精神的にも不安定になりがちである。パーキンソン病の診断をうけ、反応性の抑うつ状態に陥ることもある。また、頻度は報

告により異なるが内因性のうつ状態も存在する。そのような心理社会的問題(psychosocial problem)があるときには、カウンセリングや精神療法の対象となる。カウンセリングや精神療法の有効性を検討した論文は、極めて限られている。

E. 法律面・経済面のカウンセリング Legal/financial counseling

米国版治療指針では、慢性疾患に伴う諸問題に詳しい法律家（弁護士）や動産プランナーにアドバイスを求めるよう、記載されている。我が国ではこのような問題に対処するシステムがなく、地域の保健婦などが個々に対応しているのが現状ではないかと思われる。

経済面のサポートで、臨床医が知っていなければならないものとして、パーキンソン病患者に対する公的援助がある。特に大事だと思われるのは特定疾患医療費助成で、Yahr III度以上で生活機能障害度II度以上の場合に、特定疾患医療受給者証が交付され、治療費の公費負担がうけられる。重症患者と認定されれば全額公費負担となる。窓口は都道府県（区）の保健所（自分の住んでいる地域を管轄する）である。

パーキンソン病に限らず、身体障害者手帳の交付には、身体障害者福祉法の規定による指定医師の診断書が必要である。パーキンソン病の場合は通常肢体不自由で申請する。主治医は、その施設または地域での指定医師を把握し、認定が必要と判断したときは診断書の作成を依頼すべきである。窓口は市町村ごとに異なり、福祉事務所、市町村役場、健康保健センターなどである。主治医はこれらの制度があることを患者に知らせ、時期をみて診断書を作成することが必要である。

介護保険制度の導入に伴い、主治医は医師意見書を作成する必要がある。審査には医師以外のメンバーも加わるため、医療専門職以外の人にも理解できるよう、専門用語や略語を避け具体的かつ簡明な記載を心掛ける。

F. 職業に関するカウンセリング Occupational counseling

臨床医は、患者の仕事場での働きにも注目すべきである。仕事は、経済面のみならず、患者に尊厳と自立心を与える源でもあるので、職種や時間を調節することにより職場にうまく適応し、不必要的早期退職が起きないように努力すべきである。米国版治療指針には、作業療法士が患者の仕事場に向いてよい適応法を考えられるよう訓練されるべきであると記されているが、我が国の現状では難しい。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

パーキンソン病の psychosocial problem に対してカウンセリング、精神療法はおそらく有効である²⁰¹⁾。

B. 安全性

十分な知識と経験を持った者が行う限り安全と考えられるが、エビデンスはない。

C. 臨床への応用

パーキンソン病患者の主治医は、上述した種々の支援、援

助に関する知識を持ち、必要に応じてアドバイスをすることが望ましい。パーキンソン病の psychosocial problem に対してカウンセリング、精神療法は常に考慮されるべきものである。

D. 研究への提言

今後どのような患者、家族にどのような療法が最も適しているかを調べる研究が必要がある。

3) 栄養指導 (Nutrition)

パーキンソン病の患者は、同年齢の健康人と比較すると体重減少をきたしやすい。体重減少は女性に多いという報告がありホルモンに関連するとの意見もあるが、多くの場合は多因子が関与していると考えられている。それらには咀嚼・嚥下障害、抗パーキンソン病薬の副作用、エネルギー消費の増大、うつ状態による食欲低下などが含まれる。栄養状態を適切に保つことは、早期、進行期の患者にかかわらず健康的な生活をおくるために大切である。特別な食事メニューが必要なわけではないが、線維と水分を十分含んだバランスのとれた食事を心掛ける。

食事に関連して、十二指腸からのL-ドーパの吸収をよくする方法として、錠剤を噛み碎いて服用する、空腹時に服用する、レモン水など酸味飲料で服用する、などがあげられる。反対に、吸収を悪くする要因としては、消化の悪い食事のあとに服薬する、制酸剤とともに服薬する、牛乳で服薬する、

抗コリン剤など消化管の運動を抑制する薬物を併用している、などがあげられる。このような知識はL-ドーパの効果が減弱した患者へのアドバイスとして役立つと思われる。

低蛋白食摂取がL-ドーパの効果を増強することが知られている。高蛋白食を摂取すると、血中で大型中性アミノ酸が増加するため、それがL-ドーパの血液脳関門通過に競合するためと考えられている。

ガイドライン委員会の結論

A. 有効性

低蛋白食療法は、薬物療法でコントロール不能のwearing off現象に有効であるという、レベルIbおよびレベルIIIのエビデンスがある²⁰²⁾²⁰³⁾。

B. 安全性

体重減少、ジスキネジアの悪化、うつ状態の出現などの副作用の報告があるので、十分なモニタリングが必要である。

C. 臨床応用

症例を慎重に選んで、十分な観察下に行うべきであると考えられる。

D. 研究への提言

日本人の食生活に即した蛋白制限療法の研究が望まれる。またパーキンソン病患者一般にみられる体重減少・やせの発症機序並びにその予防に関する研究が必要である。