



日本神経学会治療ガイドライン

パーキンソン病治療ガイドライン2002

Ⅲ. パーキンソン病の治療ガイドライン総論

1. はじめに

次にこれまでに紹介した各パーキンソン病治療薬・治療法に関するエビデンスに基づいて、パーキンソン病治療のガイドラインを提示したい。表2に現在使用されている主なパーキンソン病治療薬を示す。これら全てを並列に並べて何から治療を開始するのが最も長期予後をよくするかを比較したデータはない。一般的にはL-ドーパとドパミンアゴニストが主たる治療薬とされ、それ以外の薬物は状況に応じて補助的に使われる薬物という位置づけがなされている⁴⁾。

そこでL-ドーパとドパミンアゴニストのどちらを先に使用すべきか、L-ドーパはどの時点で使用すべきかという点が問題となる。L-ドーパは脳内でドパミンに変わって効果を現すので最も生理的な治療と考えられがちであるが、その長期治療により症状の日内変動、ジスキネジア、精神症状などの問題点を起こし、それが日常生活動作や生活の質(QOL)の低下を招く要因となるので、その開始時期が慎重に検討されるようになった。特に症状の日内変動(wearing off現象, on-off現象, no-on/delayed on現象、これにジスキネジアも含めてmotor complicationsという表現がしばしば使用される)は患者自身を悩ます大きな問題点である。その頻度は報告者によりかなり異なる(表3)^{31)204)~208)}。欧米の少し古いデータではあるが、おおよそL-ドーパ治療開始1年毎に10%づつ発現し、5年後には約50%の患者が症状の日内変動に悩むと言われる。

症状の日内変動の発生機序は、黒質神経細胞の変性が進行し、ドパミンを保持する神経終末が減少することと、L-ドーパ治療によるドパミン受容体の間歇的刺激が主たる原因と考えられている。本ガイドラインは、できるだけエビデンスに基づいた治療指針を示すことを基本に作成されている。そのため、ガイドライン作成の背景となった治療に関連したいくつかの疑問を明らかにしておく必要がある。即ち、(1)ドパミンアゴニストはL-ドーパによる運動系合併症の発生を遅らせることができるか、(2)運動系合併症の発生と発症年齢の関係はどうか、(3)L-ドーパ、ドパミンアゴニストの適切な維持量はどのくらいか、(4)L-ドーパは黒質変性を助長することはないか、(5)抗パーキンソン病薬に神経細胞保護効果はあるか、などである。最初にこれらの問題を考察し、治療ガイドラインの解説に入る。

2. ドパミンアゴニストはL-ドーパによる運動系合併症の発生を遅らせる

この問題に対しては、level Ibの調査がある。Montastrucら²⁰⁹⁾は未治療パーキンソン病患者をL-ドーパ治療群(D群)と、プロモクリプチン単独で治療を開始した後にL-ドーパを併用した群(B/D群)に対して5年間RCTを行い、wearing offまたはジスキネジアが出現した時点をエンドポイントとして検討を行った。結果を表4に示す。エンドポイントまで継続できた症例ではD群でL-ドーパ569±47mg/日、B/D群はプロモクリプチン52±5mg/日とL-ドーパ471±46mg/日服用していた。パーキンソン病の運動スコアは最初Colombia scale、途中から新たに開発されたUPDRSを採用している。最終評価時点での運動スコアには両群に有意差はなかった。Motor complicationがでるまでの期間は、B/D群が4.9±0.5年、D群が2.7±0.5年と前者でmotor complication出現までの期間が有意に長く、発生頻度は有意に低かった。Wearing offはB/D群が4.5±0.6年で出現したのに対してD群では2.9±0.6年で出現した。Peak dose dyskinesiaはD群で多く認めた。この試験結果よりプロモクリプチンで治療を開始し必要に応じL-ドーパを追加した方が、L-ドーパのみで治療するより症状の日内変動、ジスキネジアの発生頻度が低いと言える。

Rascolら²⁶⁾はHoehn & Yahr stage I-IIIのパーキンソン病患者に対してL-ドーパ治療群(D群)と、ロピニロールで治療を開始した後にL-ドーパを併用した群(R/D群)に対して5年間RCTを行いジスキネジアが出現した時点をエンドポイントとして検討を行った²⁶⁾(表5)。併用薬としてはセレギリンのみが許され、試験開始後の他剤の併用は認めなかった。R/D群は47%、D群は51%が5年間継続し、このうちR/D群の34%はL-ドーパの併用の必要がなかった。終了時ロピニロールの平均投与量は16.5±6.6mgでL-ドーパの追加のあったケースではL-ドーパ427±221mgであり、D群ではL-ドーパの平均投与量は753±398mgであった。L-ドーパの追加併用にもかかわらずR/D群の出現率は20%であるのに対し、D群では45%であり、R/D群で著明に低い。ジスキネジア出現までの期間はR/D群で214週、D群で104週であった。日常生活動作についてはUPDRSのパートIIで、運動能力についてはパートIIIで経過を追ったが両群に有意差はなかった。この結果よりHoehn & Yahr stage I

表2 主な抗パーキンソン病薬（本邦で発売されているもの）

一般名	商品名	維持量（mg）	副作用・禁忌*
ドバミン前駆物質			
L-ドーパ	ドパール・ドバストン	1,200—3,000	禁 忌：妊婦 副作用：悪心、嘔吐，食欲不振，便秘，浮腫 ジスキネジア，幻覚，妄想，興奮， 起立性低血圧，溶血性貧血，血小板・ 白血球減少，GOT・GPT 上昇
L-ドーパ・カルビドーパ合剤	メネシット・ネオドバストン	300—1,200	
L-ドーパ・ベンセラジド合剤	マドパー・EC ドパール ネオドパゾール	300—1,200	
ドバミン受容体アゴニスト			
プロモクリプチン	パーロデル・アップノール B・セロクリ プチン・デパロ・パドパリン バルキゾン・プロスベリン・メーレーン	15—22.5	禁 忌：妊婦，産褥期高血圧，薬剤過敏症 副作用：食欲不振，悪心，胸水，肺線維性変 化，間質性肺炎，後腹膜線維症，胃・ 十二指腸潰瘍悪化，皮疹，白血球減 少，血小板減少，幻覚，妄想，興 奮，眠気，めまい，起立性低血圧
ベルゴリド	ベルマックス	0.75—2.25	
タリベキソール	ドミン	1.2—3.6	
カベルゴリン	カバサル	2—4	
抗コリン薬			
トリヘキシフェニジル	アーテン・トレミン・セドリーナ トリフェジノン・パーキネス・ピラミス チン	2—6	禁 忌：閉塞隅角緑内障，前立腺肥大 副作用：めまい，ふらつき，口渇，尿路閉塞 性障害，眼調節障害，錯乱，妄想， 興奮，排尿困難，肝機能障害
ビロヘプチン	トリモール	2—8	
ビベリデン	アキネトン・アキリデン・タスモリン・ ビカモール	1—4	
プロフェナミン	パーキン	40—600	
メチキセン	コリンホール	15	
マザチコール	ベントナ	12	
モノアミン酸化酵素阻害薬			
セレギリン	エフピー錠	5—10	禁 忌：三環系抗うつ薬，SSRI との併用 副作用：幻覚，妄想，錯乱，狭心症，悪心， GOT・GPT 上昇，白血球減少，めまい
ノルアドレナリン前駆物質			
ドロキシドパ	ドプス	300—900	禁 忌：狭隅角緑内障，妊婦 副作用：食欲低下，吐き気，頭痛，幻覚，妄 想，白血球減少，血圧上昇
ドバミン遊離促進薬			
アマンタジン	シンメトレル	100—300	禁 忌：妊婦 副作用：幻覚，網状青斑，口渇，肝機能異常， 食欲不振

*副作用・禁忌は、それぞれのカテゴリーに共通の副作用を示す。ドバミン受容体アゴニストのうち、タリベキソールのみ非麦角系で、麦角過敏症がある場合も使用可。

～III のパーキンソン病患者に対しては、ロピニロールで治療を開始し必要に応じて L-ドーパを併用する事でジスキネジアの出現を遅らせる事ができると言える。

カベルゴリンについても 5 年間の長期 RCT がある²¹⁰⁾。Hoehn & Yahr stage I～III のパーキンソン病患者に対しカベルゴリン（C/D 群）と L-ドーパ（D 群）について多施設での RCT を施行した。ファースト・エンドポイントを運動症状の合併症の出現時に設定。観察期間において C/D 群の 22 %、D 群の 34 % で少なくとも 1 つの motor complications が発現した(表 6)。さらに UPDRS において 30 % 以上悪化を認めた者にはオープン試験にて L-ドーパを追加した。4 年目の時点では 35 % がカベルゴリンの単独療法である。

プラミベキソールについては Parkinson study group²⁰⁾が、

Hoehn & Yahr stage I～III のパーキンソン病患者に対してプラミベキソール（P 群）と L-ドーパ（D 群）について多施設 RCT、および投与開始後 10 週以降はオープンラベルで L-ドーパの投与を行うことを任意とした試験を進めている。エンドポイントを wearing off, on-off またはジスキネジアのいずれかが出現した時点で設定。約 2 年間の時点では P 群の 28 %、D 群の 51 % にこれらの運動障害のいずれかが出現しており、P 群で有意に出現が少ない(表 7)。表 8 にこれら 4 アゴニストの試験結果の要点をまとめた。

以上ドバミンアゴニストとしてプロモクリプチン、ロピニロール、カベルゴリンおよびプラミベキソールにおいて L-ドーパ（DCI 併用）単独で治療を開始するより、先にドバミンアゴニストで治療を開始し、その後必要に応じ L-ドーパ

表 3 運動症状の日内変動の頻度

報告者	例数	L-ドーパ mg/日	治療年数	発生頻度	内容
Rajput (1984) ²⁰⁴⁾	34	3.4 g*	5	10%	wearing off
Fahn (1987) ²⁰⁵⁾	34	3.4 g*	5	25%	dyskinesia
			1	10%	fluctuations
			5	50%	fluctuations
Caraceni (1991) ²⁰⁶⁾	125	449	4	29%	fluctuations
	125	403	6	60%	fluctuations
Nakanishi (1992) ³¹⁾	124	400	5	32%	wearing off
	124	400	5	10%	dyskinesia
Miyawaki (1997) ²⁰⁷⁾	446	408	5	20%	wearing off
Koller (1999) ²⁰⁸⁾	187	426	5	21%	fluctuations

* L-ドーパ単剤, fluctuations とあるのは, 症状の日内変動 (wearing off, on-off) とジスキネジアを合わせたもの

表 4 プロモクリプチンと L-ドーパの長期 RCT (Level Ib)

	プロモクリプチン	L-ドーパ	P Value
エンドポイント	Motor complication の出現	Motor complication の出現	
登録例数	31	29	
エンドポイントでの例数	14	26	<0.01
治療期間	5 年	5 年	
L-ドーパ維持量	471±46mg	569±47mg	
プロモクリプチン維持量	52±5mg	0	
Motor complication 迄の期間	4.9±0.5 年	2.7±0.5 年	<0.01
Motor complication の頻度	56%	90%	<0.01
Wearing off 発生迄の期間	4.5±0.6 年	2.9±0.6 年	<0.01
Peak dose dyskinesia の頻度	3 例	14 例	

Montastruc et al, 1994²⁰⁹⁾. プロモクリプチンで開始した群の方が, motor complication の頻度が低く, 発生までの期間が長い。

表 5 ロビニロールと L-ドーパの長期 RCT (Level Ib)

	ロビニロール	L-ドーパ	P value
例数	179	89	
5 年後例数	85	45	
5 年間単独治療例	29	29	
ロビニロール維持量		16.5±6.6mg	
L-ドーパ維持量	427±221mg	753±398mg	
エンドポイント	ジスキネジアの出現	ジスキネジアの出現	
ジスキネジア出現例数	36/177	40/88	P<0.001
ジスキネジア出現頻度	20.3%	45.5%	
ジスキネジア発生迄	214 週	104 週	
Hazard ratio	2.82	1.00	
95% CI	1.78—4.44		P<0.001

Rascol et al., 2000²⁶⁾. ロビニロールで開始した群の方が, ジスキネジアの発生頻度が低く, 発生までの期間が長い。

を上乗せした方が, 運動症状の日内変動またはジスキネジアの発現を遅らせ, その頻度を低くすることができることが示された。これらはいずれも level Ib の RCT であり, その結果は尊重する必要がある。

3. 発症年齢と Motor complication の発生頻度の関係

Motor complication の発生頻度は, 発症年齢と関係があり, 発症年齢が若いほど, また治療開始年齢が若いほどやすい。Kostic ら²¹⁾は表 9 のごとく, 21 歳から 40 歳未満発症のパーキンソン病患者を若年発症とし, 40 歳以上発症の者

表6 カベルゴリンとL-ドーパの長期 RCT (Level Ib)

	カベルゴリン	L-ドーパ	P-value
例数	208	204	
カベルゴリン維持量 median (range)	3mg (0.25—4)		
L-ドーパ維持量 median [range]		500mg(100—600)	
エンドポイント	1つ以上の Motor complication の出現 47/208	1つ以上の Motor complication の出現 70/204	P<0.02

Rinne et al.²¹⁰⁾ カベルゴリン群：0.25mg/日から開始し最大 4mg/日まで（1日1回朝投与）。

L-ドーパ群：100mg/日から開始し最大 600mg/日（1日3回投与）。

いずれの群も、治療開始前に比べて UPDRS の運動障害の改善率が30%を下回ったら L-ドーパを追加投与（5年間の経過観察予定）。カベルゴリンで開始した群の方が³⁾，motor complication の発現頻度が低い。

表7 プラミベキソールとL-ドーパの長期 RCT (Level Ib)

	プラミベキソール	L-ドーパ	P-value
例数	151	150	
調査期間	2年	2年	
プラミベキソール維持量	2.78mg		
L-ドーパ維持量	264mg	509mg	
L-ドーパ補充	80名	58名	
エンドポイント	Motor complication の出現	Motor complication の出現	
Motor complication 出現例数	42 (28%)	77 (51%)	
Hazard ratio	0.45	1.00	
95% CI	0.30—0.66		P<0.001

Parkinson Study Group, 2000²⁰⁾，Motor complication：日内変動及びジスキネジア（試験継続中）。プラミベキソールで開始した群の方が³⁾，motor complication の発現頻度が低い。

表8 4つのドパミンアゴニストとL-ドーパの長期 RCT の比較 (Level Ib)

	プロモクリプチン	ロビニロール	カベルゴリン	プラミベキソール
報告者	Montastruc	Rascol	Rinne	PSG
発表年	1994	2000	1999	2000
調査期間	5Y	5Y	5Y	2Y
上乗せ薬物	L-ドーパ	L-ドーパ	L-ドーパ	L-ドーパ
アゴニスト平均維持量	52±5mg	16.5±6.6mg	median 3mg	2.78mg
L-ドーパ平均維持量	569±47mg	753±398mg	median 500mg	509mg
エンドポイント	motor complications	ジスキネジア	motor complications	motor complications
エンドポイントに達した %	A/D			
	D			
	56%	20%	22%	28%
	90%	45%	34%	51%

PSG：Parkinson Study Group，A/D：アゴニストで開始，後に L-ドーパ追加，D：L-ドーパで開始

Motor complication：日内変動＋ジスキネジア

ドパミンアゴニストで開始した方が，エンドポイントへの到達率が低い。

と比較検討を行った。若年発症パーキンソン病群でL-ドーパ服薬3年から5年で高頻度にジスキネジア，症状の日内変動が生じることがわかる（level III）。Schrage²¹²⁾は21歳前に発症（juvenile parkinsonism, JP）したパーキンソン病患者10人と21歳から40歳までに発症した（young-onsetパーキンソン病，YOパーキンソン病）139人について検討を行った。前者の50%に家族歴がみられパーキンソン病とは一線を画すと考察。YOパーキンソン病はパーキンソン病の範疇で考えられるものの認知機能，転倒やすくみ現象が起これにくい反面，ジスキネジア，症状の日内変動が起きやすい事が特徴であると考察した。L-ドーパ服薬5年で91%にジ

スキネジア，92%に症状の日内変動が生じ，ジスキネジアは10年で，日内変動は12年で全例に出現した（level III）。Caraceni²⁰⁶⁾は，パーキンソン病のL-ドーパ治療に伴う症状の日内変動を起こす要因を知るために，L-ドーパで治療を開始した125人のパーキンソン病患者2～10年経過観察を行った結果60名にwearing off, early morning akinesiaを認めた。L-ドーパ開始4年後で比較してみると表10に示すように振戦優位パーキンソン病では13.1%であるのに対し，無動型は31.9%と日内変動発生のリスクが高い事を示した。更に開始時の年齢が高い者では日内変動発生リスクが低い事を確認した。ここでは46歳から55歳で42.5%に日内変動がみ

表 9 40 歳未満と 40 歳以後の発症者での症状の日内変動とジスキネジア頻度の比較 (Level III)

	若年発症 (21—40)	高齢発症 (40>)
例数	25	25
女性 / 男性	14/11	14/11
発症年齢	33.5±5.5	55.8±5.2
罹病期間 (年)	9.1±3.5	9.1±3.4
Hoehn & Yahr	2.96±0.80	2.98±0.85
L-ドーパ使用期間 (年)	7.28±2.52	7.28±2.46
L-ドーパ維持量 (mg)	608±285	605±269

L-ドーパ 使用期間	ジスキネジア		日内変動	
	若年発症 例数 (%)	高齢発症 例数 (%)	若年発症 例数 (%)	高齢発症 例数 (%)
1 カ月	2 (8%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
6 カ月	5 (20%)	2 (8%)	6 (24%)	1 (4%)
1 年	7 (28%)	2 (8%)	9 (36%)	4 (16%)
2 年	12 (48%)	5 (20%)	10 (40%)	6 (24%)
3 年	18 (72%)	7 (28%)	16 (64%)	7 (28%)
4 年	22 (88%)	15 (60%)	20 (80%)	11 (44%)
5 年	24 (96%)	16 (64%)	20 (80%)	11 (44%)

Kostic et al., 1991²¹¹⁾. 上の表と下の表の関係は次の通りである。対象症例は、それぞれ 25 例ずつ。例えば、若年発症者 25 例中、L-ドーパ開始後 1 カ月でジスキネジアの出現した症例は、2 例 (8%)、5 年でジスキネジアの出現している症例は、24 例 (96%) と読む。高齢発症者の方が、ジスキネジア、日内変動ともに少ないことがわかる。

表 10 運動症状の日内変動発生に影響する因子 (Level III)

	例数	日内変動 発生例数 *	%
Hoehn & Yahr 重症度			
I	24	10	22.9
II	67	35	37.4
III	34	15	40.0
パーキンソン病のタイプ			
完全型	62	35	33.1
無動型	41	20	31.9
振戦型	22	5	13.1
L-ドーパ開始年齢			
<45	24	16	36.9
46~55	46	25	42.5
55~65	34	15	15.1
>66	21	4	14.6

* L-ドーパ 治療開始 4 年後の例数, Caraceni et al., 1991²⁰⁶⁾. 振戦型では日内変動の発生が低い。また L-ドーパ開始年齢が遅いと日内変動の発生が少ない。

られたのに対し、66 歳以上では 14.6% であった (level III)。第 17 回日本神経学会総会 (1976) で行われたパーキンソン症候群の L-ドーパ：治療上の問題点に関するパネルディスカッションにて横地²¹³⁾は若年発症のパーキンソン病は L-ドーパが著効する一方不随意運動の合併が高率であり出現部位は四肢体幹に強い事を発表 (level III)。この時示したデータの一部を**表 11**²¹³⁾に示す。L-ドーパによるジスキネジ

表 11 発症年齢と L-ドーパによるジスキネジアの発生率 (Level III)

発症年齢	例数	ジスキネジア 発現例数	ジスキネジア 発現頻度
—20	23	10	43.5
20—39	26	10	40
40—49	96	36	37
50—59	135	41	30.3
60—69	124	34	37.7
70—	20	1	5.9
合計	424	132	31

横地, 1976²¹³⁾. 70 歳以上での発症者は、ジスキネジアの頻度が低い。

アは 60 代で 27.7% であるのに対し 70 歳以降は 5.9% と極端に出現率が減少している。

以上。L-ドーパによる運動系合併症は、発症年齢が若くなるほど発生しやすく、高齢発症者では発生頻度は低くなるものの、66 歳以上の発症者でも約 15% に発生していることも銘記すべきであろう。

■ 4. L-ドーパ、ドパミンアゴニストの適切な維持量

L-ドーパの維持量をどこに設定するかは難しい問題である。維持量が低ければ患者の QOL, ADL は改善せず、維持量が高すぎれば motor complication を起こしやすい。維持量の設定にあたって参考になるデータは、最近海外で相次いで行われたドパミンアゴニストと L-ドーパの長期成績に関す

る大規模比較試験である²⁰⁾²⁶⁾²⁰⁹⁾²¹⁰⁾。これらの調査はいずれも初期の維持量設定が二重盲検で行われ、維持量は症状が充分とれて患者の日常生活にはほぼ不自由がなくなる所を目標にしている。この間治療者は、自分がドパミンアゴニストとL-ドーパのどちらの実薬を患者に処方しているかを知らずに維持量設定を行っているので、その結果は充分な改善を得るにはどのくらいのL-ドーパまたはドパミンアゴニストが必要であるかを推定するよい目安となる。初期の維持量に達した後、症状の進展に伴い更なるL-ドーパの追加がどちらの群でも可能とするデザインである。これらの4つの調査でのL-ドーパの維持量は、それぞれ569±47mg, 753±398mg, 500mg (median 値), 509mgとなっている(表7)。またドパミンアゴニストの維持量は、プロモクリプチン52±5mg, ロビニロール16.5±6.6mg, カベルゴリン3mg, プラミベキソール2.78mgである。即ち十分な改善を期待するにはこれくらいの維持量が必要であるということが示されている。この中で、プロモクリプチンのみはまだ高用量が使用されていた時代の調査であるので、現在の使用量からみるとかなり高用量になっているが、それ以外のものは、最近の調査であり、十分参考にすべきデータである。

一方、本邦における臨床において使用されているL-ドーパ、ドパミンアゴニストの維持量はこれをかなり下回っているのが実状であろう。どこまでの改善をめざすかは、種々の要素を考慮しなければならない問題ではあるが、治療者の裁量のみにかかせておいてよい問題ではなく、ガイドラインで一定の目標を示すことが必要な時代になっていると考える。パーキンソン病の患者は少なくとも進行期に至るまでは、治療を積極的に行えば十分社会生活に参加できる人々であるから、治療者は患者にその機会を与える必要があろう。特に病気のために職を失うことがないように最大の努力を払うべきである。このような人道的見地にたった配慮が治療において最も重要なことは勿論であるが、本邦も訴訟社会に入り、治療者の側も適切な治療をしなかったために、患者が不利益をこうむったと訴えられないよう注意しておくことも必要である。そのためには、パーキンソン病治療の国際的なコンセンサスがどこにあるかを常に勉強して頭に入れておき、それに添った治療をめざすことが重要である。その原則でうまくゆかない場合に、個々人の特徴をとらえ、治療に変更を加えてゆくことが次に行うことである。

このような観点に立ちドパミンアゴニストにて治療を開始した場合、副作用がなければ十分な改善が得られるまで服用量を増量する。厚生省で定められている最高維持量まで使用しても、十分な改善が得られない場合は、他のドパミンアゴニストに代えるか、L-ドーパの追加に踏み切る。但し、少量でも満足のえられる改善を示す場合があるので、各用量において改善度、満足度を注意深く評価して維持量を決定する。ドパミンアゴニストのみで治療できている間は不随意運動や症状の日内変動を起こす心配は殆どないことを治療者は認識しておく必要がある。一方L-ドーパを一度でも使用してしまうと、L-ドーパのプライミング効果によりその患者

にはドパミンアゴニストによっても不随意運動を起こす可能性が生じてしまう。

L-ドーパを使用する際も、治療者はL-ドーパ治療により得られる得失を客観的に患者に説明し、症状の日内変動を起こす可能性があっても全員ではないことを説明し(5年間のL-ドーパ使用で50%以下と推定される)、できるだけ患者の症状を軽減する方向での治療を行うことを本ガイドラインは推奨する。具体的には、Hoehn & Yahr 重症度でIII度以上の患者はII度以下までの改善を、II度の患者ではI度あるいはほぼ症状が消失する時点を一度はめざすことが治療者の努めであろう。それにより患者は積極的に社会的活動に参加する機会が増し、職を失う危険が少なくなり、職場や家庭にあっても運動障害が改善し、精神的苦痛も軽減しQOL/ADLの改善が計られるであろう。

■ 5. L-ドーパは黒質変性を助長しない

L-ドーパ補充療法は中脳黒質変性に伴うドパミンの不足を補う観点からは最も理に適った治療であるが、L-ドーパ自身が酸化ストレスを惹起し神経細胞障害を助長する可能性があるのでL-ドーパの使用はできるだけ遅らせるべきであるという議論がある²¹⁴⁾。In vitroの実験系では、L-ドーパまたはドパミンが酸化ストレスを起こし細胞障害性に働くというデータは沢山ある^{215)~221)}。しかしin vivoの実験系やヒトにおいては、L-ドーパが黒質に対して細胞障害性に働くことを示すデータはない¹²⁾²²²⁾。

In vivoの実験の1例をあげると、Heftiら²²³⁾はL-ドーパ長期投与による黒質線条体ドパミン細胞に対する毒性の有無を確認するためにマウス7匹に各々L-ドーパ200mg/日の長期(18カ月)投与を行い、断頭後脳組織のドパミン、3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), tyrosine hydroxylase (TH), dopa decarboxylase (DDC)の含有量を測定し、対照マウス7匹と比較検討を行った。この結果両群で各々の含有量に有意差はなく、このことよりL-ドーパ投与は黒質線条体ドパミン細胞に障害を起こさないと結論した(level IIa)。

ヒトについてはQuinnら²²⁴⁾は、4年以上L-ドーパを総計2Kg服薬された72歳本態性振戦の患者の病理所見を示し、黒質、青班核に異常がなかった事を報告した(level IV)。Rajputら²²⁵⁾はL-ドーパ使用した4人の本態性振戦、1人のジストニアの患者の病理所見を確認した。表12に5人のプロフィールを示す。最低9年、最高で26年のL-ドーパ服薬歴であるがいずれも黒質線条体の神経細胞には障害が無いことを報告した(level III)。

また臨床的調査でも、L-ドーパを早期から使用しても、発症から5年以上たってから使用を始めても長期予後にはかわりのないことが示され¹⁰⁾²²⁶⁾(level III)、更に生命予後は早期に使用したほうがよいとの臨床データも発表されている²⁴⁾²²⁷⁾。従ってL-ドーパの開始時期は、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よく故意にその使用を延期する必要はない。考慮すべきはmotor

表 12 L-ドーパはヒトにおいては黒質毒性を示さない (Level III)

症例	L-ドーパ 開始年齢	L-ドーパ 使用年数	L-ドーパ 総使用量 (kg)	最後の診察	診断
1	32	21	22	79 歳で生存	本態性振戦
2	40	9	6.6	97 歳で生存	本態性振戦
3	13	26	18.7	57 歳で生存	本態性振戦
4	5	11	3	19 歳で死亡*	Dopa-responsive dystonia
5	57	26	23.9	92 歳で死亡*	本態性振戦

Rajput et al, 1997²²⁵⁾

*黒質の神経細胞のメラニン色素の減少はあるが、*細胞数は正常。黒質の色素並びに細胞数は正常。

complication の発現に対する配慮である。

L-ドーパの投与量とジスキネジアの出現期間に関する研究として、Poewe ら²⁵⁾は比較的低用量の L-ドーパ/DCI(上限 500mg/day) で治療した 35 例と大量投与 (平均 814mg/day) した 25 例を 6 年後に比較検討し、前者では wearing off 52%, on-off 6%, peak dose dyskinesia 54% の出現率に対し、後者ではそれぞれ 80%, 20%, 88% であった (level III)。この結果より将来予想される日内変動を少しでも遅らすためには必要以上の L-ドーパを使用しないことも重要と考えられる。

6. パーキンソン病治療薬の神経細胞保護効果の有無

明かな神経細胞保護効果のある抗パーキンソン病薬が存在すれば診断がついたらすぐ使用すべきであろう。抗パーキンソン病薬ではドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素 B 阻害薬 (セレギリン) については動物実験において神経細胞保護効果が認められている。ドパミンアゴニストではプロモクリプチン²²⁸⁾、パーゴライド^{229) 230)}、タリペキソール²³¹⁾およびロピニロール²³²⁾で in vitro および齧歯動物生体内の実験系で神経保護作用を示す報告があるが、ヒトにおいてこれを証明したデータはない。

セレギリンに関しては MAOB 阻害を介すもの、介さないで神経細胞保護作用に関するものなど実験系による報告は非常に多い。ドパミンは MAOB により酸化的脱アミノを受ける過程でヒドロキシルラジカルが形成され、これが脂質過酸化など細胞障害を起こすと言う仮説 (フリーラジカル説) がある²³³⁾。また選択的ドパミン神経細胞死に MAOB による酸化が関与すると言う仮説 (神経毒素説) もある²³⁴⁾。これらよりセレギリンの MAOB 活性阻害作用に神経細胞保護を期待する考えがある。また MAOB 活性阻害を介さず、フリーラジカル消去作用や抗アポトーシス作用に神経細胞保護を期待する考えもある²³⁵⁾。また NMDA 受容体を介した細胞毒性に対する抑制作用の報告²³⁶⁾もある。

セレギリンの神経保護に関する臨床試験としてはアメリカ、カナダで行われた DATATOP study⁶⁵⁾が有名である。未治療軽症例のパーキンソン病患者を対象にフリーラジカルスカベンジャーであるトコフェロール (ビタミン E) を対照薬として 5 年間ランダム化比較試験を行い、L-ドーパ治療が必要となる時期をエンド・ポイントとした。最初の 2 年間の

成績の解析結果では、セレギリンを服用した群が、しなかった群に比べエンドポイントに到達する時期が有意に遅かった。このデータは、最初セレギリンの神経細胞保護効果を示すものと期待されたが、セレギリンにわずかながらパーキンソン症状に対する対症的改善効果があり、エンドポイント到達の遅れは、そのためとされた^{65) 74)}。しかしセレギリンに進展予防を示唆する報告もあり⁷²⁾、この点は今後の検討が必要である。

アマタジンも NMDA 受容体の拮抗薬として作用する報告²³⁷⁾があり神経保護作用が期待されているが、動物実験でも明らかな神経細胞保護作用を示したデータはない。

以上より、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、実験系で神経保護作用を示す報告は多いが、パーキンソン病患者に対して明かな神経細胞保護効果を証明できた抗パーキンソン病薬は無かった。しかし、最近ドパミンアゴニストの一部について、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 Group^{19) 20)}が行った早期パーキンソン病に対する、プラミベキソールと 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、プラミベ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⁾。これはドパミンアゴニストで治療した群の方が、ドパミン神経終末の減少程度が軽かったことを示唆する。即ち、ドパミンアゴニストに神経細胞保護効果の存在を示唆する報告である。まだ学会抄録の段階であるが、ロピニロールについても、2002 年度のアメリカ神経アカデミーの総会で同様の結果が報告されている。

しかし、これらの調査からドパミンアゴニストに神経細胞保護効果があるとする結論を導くには多少問題がある。まず両群間のドパミントランスポーターの密度差はあまり大きい差ではない。むしろ小さい差である。また休薬をせずに測定しているので、両群間の線条体におけるドパミンに濃度差があると、測定に影響した可能性がある。更にプラセボ群がなく、自然経過に対してどうであるかのデータがない。

以上から、診断がついたらすぐドパミンアゴニストを使用すべきと結論するには、まだエビデンスが十分とはいえないと思われるが、上記のデータからエビデンスは十分と信じる

れる人にとっては、最初から使用すべきであるのかもしれない。ガイドライン委員会では、この問題は正式に討論してお

らず、現状では治療者ひとりひとりが、データをよく見て判断すべき問題であろう。