

Q and A 2-1

L-ドパはドパミン神経の変性を促進するか

回答

- 臨床的な用量・用法のL-ドパ投与により、ドパミン系を含む神経細胞の変性が生体内で促進されることを示すエビデンスはない。

背景・目的

L-ドパおよびドパミンは、その代謝過程で酸化ストレスを生じること、実際に *in vitro* では大量のL-ドパ投与により細胞毒性を示す場合があると多数報告されていることから、臨床的にL-ドパが神経毒性を示すかどうか古くから議論になっている。しかし、*in vitro* においても、通常使用量相当のL-ドパを投与した場合や、培養系が神経単独培養ではなくより生理的と思われるグリアとの共培養系であった場合は細胞毒性を示さないこと、実際にL-ドパ投与により生体内での神経毒性が惹起されたことを示すエビデンスはないことは、「パーキンソン病治療ガイドライン2002, 2011」に記載されているとおりである。しかしながらなお、可能性は否定しきれないという考え方があり、2009年以降のデータを提示する。

解説

L-ドパの毒性について、正常のドパミン細胞は影響を受けないが、障害されたドパミン細胞は毒性の影響を受けやすいという考え方がある。これまでの剖検脳を用いた検討で、本態性振戦で長期にわたりL-ドパ投与を受けた患者でも黒質ドパミン細胞の障害はなかったという報告¹⁾があったが、パーキンソン病患者脳におけるL-ドパの影響については不明であった。Parkkinenら²⁾は96例のパーキンソン病患者脳で、黒質細胞数、黒質および大脳皮質のレヴィ小体数とL-ドパ投与量との関連について調べ、細胞障害、レヴィ小体数とL-ドパ投与量との関連はないことを示した。

臨床研究では、治療開始時にL-ドパ、ドパミンアゴニスト、MAOB阻害薬の3剤のいずれかにランダムに割り付け、7年間経過を観察し、L-ドパの開始を遅らせる意義について検討したPD MED研究が2014年に報告された。L-ドパで治療を開始した群は他の薬剤で開始し、L-ドパの投与を遅らせた群より主要評価項目であるPDQ-39の運動スコアはむしろやや良く、L-ドパを早期から投与されることによる不利益は示されなかった³⁾。

また、ウェアリングオフ、ジスキネジアなどの運動合併症の発現がL-ドパ投与量および投与期間に関連することから、これらの出現がL-ドパの神経毒性によるという考えもあるが、これは、L-ドパ持続経腸療法により明らかに運動合併症が減少することから、否定され

ている⁴⁾。

臨床に用いる際の注意点

L-ドパの神経毒性を完全に否定することは困難であるが、少なくとも、神経毒性を心配してL-ドパ使用を躊躇する必要はないと思われる⁵⁾。ただし、投与量は十分な効果を得られる最小量にすべきと思われる。

文献

- 1) Rajput AH, Rajput ML, Robinson CA, et al. Normal substantia nigra patients treated with levodopa—Clinical, therapeutic and pathological observations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 ; 21(10) : 1232-1237.
- 2) Parkkinen L, O'Sullivan SS, Kuoppamäki M, et al. Does levodopa accelerate the pathologic process in Parkinson disease brain? *Neurology.* 2011 ; 77(15) : 1420-1426.
- 3) Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED) : a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014 ; 384(9949) : 1196-1205.
- 4) Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease : a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(2) : 141-149.
- 5) Olanow CW. Levodopa : effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 ; 30(1) : 37-44.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：2009/02/10～2015/12/31

#1 "Parkinson Disease" [MAJR] AND ("cognition disorders" [MAJR] OR "dementia" [MAJR] AND "drug therapy" [SH]) AND ("humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("2009" [DP] : "2015" [DP]))
249 件

上記の検索式を用いてランダム化二重盲検試験、メタ解析、システマティックレビューを抽出し参考とした。

医中誌検索：2009/02/10～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

運動合併症の発現に影響する因子は何か

回答

- 運動合併症の発現は、パーキンソン病の発症年齢（若いこと）、治療開始時の重症度（高いこと）が強く影響している。
- 治療開始薬としてL-ドパを用いないほうが短期的には運動合併症の発現頻度を減らすことができるが、長期的には治療開始薬の違いによる影響は小さい。

背景・目的

パーキンソン病の長期治療中にはウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症が発現することがしばしばあり、これらは、QOL低下の大きな原因になる。これらの運動合併症の発現に影響する因子として、これまでは主に治療開始薬による比較的短期的影響、すなわち、ドパミンアゴニストで治療を開始し必要に応じてL-ドパを併用する群と、L-ドパで治療を開始しL-ドパのみで治療を継続する群との1~3年間の比較について検討されてきた¹⁾。これらの検討では、ドパミンアゴニストで治療を開始するほうがL-ドパで治療を開始するより運動合併症の発現頻度は明らかに少ないが、運動機能改善度はL-ドパで治療を開始するほうがやや良いという結果であった。現実には、ドパミンアゴニストのみで治療が可能なのは3年程度であり、パーキンソン病の治療は生涯にわたる。しかも特に本邦では、L-ドパで治療を開始してもドパミンアゴニストを併用することが多く、長期経過を含めた実際の臨床場面で、治療開始薬による影響がどのくらいあるのか、薬剤以外の要因の影響はどの程度なのか問題になってきた。

解説

PD MED 研究²⁾は、治療開始薬をL-ドパ、ドパミンアゴニスト、MAOB阻害薬〔後者2つを合わせてL-ドパsparing群〕のいずれかに割り付け、その後通常の治療を行い、7年間まで（平均3年）経過観察した。PDQ-39の運動スコアは運動観察期間中すべてにわたり、僅差ではあるが有意にL-ドパ開始群がL-ドパを最初からは投与しない群（L-ドパsparing群）より良好であった。ジスキネジアについては、5年後までは明らかにL-ドパsparing群が少ないが、7年後にジスキネジアを認めたのはそれぞれ36%と33%であった。ウェアリングオフは、5年後までL-ドパsparing群が少ないが、7年後には、53%、56%と発現率は逆転していたと報告している。なお、このように、L-ドパsparing効果は長期治療中にはほぼ消失するという結果は、1985~1990年にリクルートされ、その後平均14年間経過観察したKatzenschlagerら³⁾の研究（L-ドパ、プロモクリプチン、セレギリンの比較）とほぼ同様であった。またL-ドパ持続経腸療法によるウェアリングオフ、ジスキネジアの著明な改善結果から、運動合併症の発現には、L-ドパかドパミンアゴニストかということよりも、薬物動態が大きく関与することが示唆さ

れている⁴⁾。

Bjornestad ら⁵⁾ はノルウェーにおいて、薬物療法開始から5年間のパーキンソン病患者の前方視的観察研究を行い、5年間でウェアリングオフを42.9%、ジスキネジアを24.3%に認め、ウェアリングオフ、ジスキネジアともに、治療開始時の重症度が最も強い危険因子であったとしている。また、ウェアリングオフ発現には年齢が強く関連し、5年間で、60歳未満では64%、60～79歳では41%、80歳以上では11%のみにウェアリングオフを認めた。一方、ジスキネジアは女性に多かった。L-ドパとドパミンアゴニストのどちらで治療を開始したかという点では、L-ドパで開始したほうが頻度が高かったが、運動合併症発現時のL-ドパ投与量も含めて解析すると、どちらで治療を開始したかの関連性は消え、L-ドパ累積投与量とは相関しないが、運動合併症発現時のL-ドパ投与量が有意に関連していた。なお、Bjornestad ら⁵⁾ は、5年間で発現した運動合併症はいずれも比較的軽度であり、しかも、ウェアリングオフの37%、ジスキネジアの49%は経口薬の変更などで消失していることもあわせて報告している。

初期からエンタカポンを併用することでウェアリングオフの発現率が低下するかどうかを見た、STRIDE-PD研究の後解析で、Olanow ら⁶⁾ は、ジスキネジアの発現には、発症年齢(若い)、L-ドパ投与量(多い)、性(女性)、UPDRS part IIが、ウェアリングオフの発現には、発症年齢(若い)、UPDRS II、L-ドパ投与量(多い)、性(女性)、UPDRS part IIIが、強く関連するとしている。

運動合併症については、ドパミン神経脱落により、ドパミン緩衝能が低下することが大きな要因であることが、以前より指摘されており、これらの研究の他にも¹⁸F-N-3-fluoropropyl-2- β -carboxymethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane positron emission tomography (FP-CIT PET)の研究⁷⁾でもドパミントランスポーター結合能が低いほど、ジスキネジアが発現しやすいことや、イタリアとガーナでの治療結果を比較して、治療開始が遅いほど、治療開始から運動合併症発現までの期間が短いことが報告されている⁸⁾。

以上より、運動合併症発現に影響する因子としては、ドパミン神経脱落の程度、発症年齢、L-ドパ投与量、女性であることが挙げられ、どの薬剤で治療を開始するかは、長期的にはそれほど関与しないことが示された。

臨床に用いる際の注意点

運動合併症の発現には、発症年齢と治療開始時の重症度が大きな要因になる。治療開始早期には特に若年発症者では、明らかにL-ドパで治療を開始しないほうが運動合併症が発現しにくい⁹⁾が、早期の運動合併症は比較的軽度なものも多い。長期的には運動合併症を予防するために治療開始薬にこだわる必要はないと思われるが、過剰なL-ドパ投与は明らかに運動合併症発現の要因となりうる¹⁰⁾ので、L-ドパ投与量には十分注意し、十分な効果の得られる最少量を投与すべきである。一方、運動合併症発現を恐れて治療開始を遅らせることは意味がなく、むしろ薬剤効果を得られない状態をしいることになり、しかも治療開始時には運動合併症が発現しやすい状況を作り上げてしまうことになるので、十分注意が必要である。

文献

- 1) Fox S, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update : Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 ; 26(Suppl 3) : S2-S41.
- 2) Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED) : a large, open-label, pragmatic randomized trial. *Lancet.* 2014 ; 384(9949) : 1196-1205.
- 3) Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008 ; 71(7) : 474-480.
- 4) Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ. New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov Disord.* 2015 ; 30(11) : 1451-1460.
- 5) Bjornestad A, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 ; 22 : 48-53.
- 6) Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, et al. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 ; 28(8) : 1064-1071.
- 7) Hong JY, Oh JS, Lee I, et al. Presynaptic dopamine depletion predicts levodopa-induced dyskinesia in de novo Parkinson disease. *Neurology.* 2014 ; 82(18) : 1597-1604.
- 8) Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease : insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014 ; 137(Pt 10) : 2731-2742.

検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 2009/01/01~2015/12/31

#1 (Parkinson disease [MAJOR]) AND (Dyskinesia [MAJOR] OR movement [MAJOR] OR "motor fluctuation" OR "motor fluctuations" OR "motor complication" OR "motor complications") AND (Human [MH] AND (Meta-Analysis [PT] OR Practice Guideline [PT] OR Randomized Controlled trial [PT] AND (English [LA] OR Japanese [LA] AND ("2009" [DP] : "2015" [DP])))

7,094 件

パーキンソン病の予後に影響を与える因子は何か

回答

- 運動機能や日常生活機能の悪化，あるいは死亡率上昇に共通する因子として，高齢発病，長い罹病期間，診断時の高度運動障害，早期からの認知機能障害がある。
- 病型別では運動緩慢，姿勢反射障害，歩行障害優位な患者で進行が早く，振戦優位型は遅い。
- 適切な治療はパーキンソン病患者の生命予後，QOLを改善する。

背景・目的

パーキンソン病の予後に影響する因子には，病態を修飾して進行を早めるか遅らせる因子，および，重症病態を反映する臨床症状などがある。いずれも予後予測に有用と考えられる。適切な治療は運動症状や認知機能を改善し，パーキンソン病の生命予後，QOLを改善する。

解説

症状の進行促進因子の検討に関連して2報のメタ解析^{1,2)}がある。メタ解析の報告後も同テーマによる検討の報告がいくつかある。これらのうち，対象患者数が100例以上の報告をあわせてまとめた。

病態を修飾する可能性のある因子には，遺伝的要因を含むパーキンソン病の発病危険因子，薬物，リハビリテーション，生活習慣，身体合併症などがある。臨床症状には運動症状，非運動症状などが挙げられる。発病危険因子には高齢（発病年齢が60歳以上），男性，家族歴などが報告されている³⁾。国際的にはパーキンソン病発病危険因子の1つに“男性”が挙げられるが，本邦では女性の発症頻度がより高く，男性が危険因子とはいえない。

臨床症状では便秘，嗅覚障害，起立性低血圧，排尿障害，レム睡眠行動障害 rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD)，うつなどがパーキンソン病発病の危険因子として議論される。しかし，これら症状はレヴィ病理を背景に生じており，発病の危険因子ではなく，パーキンソン病やレヴィ小体型認知症の前駆症状ないし運動前症状である。一方で，RBD，起立性低血圧，嗅覚障害などはより早く進行する病態を反映している可能性があり，運動障害，認知機能障害の早期進行の予測因子とされる。

なお，ジスキネジア，姿勢異常，便秘，起立性低血圧，排尿障害，下腿浮腫，日中過眠，認知機能障害，幻覚・妄想，行動障害など，一部の運動症状，非運動症状は，抗パーキンソン病薬によって悪化することがあり，一般的副作用とあわせ，十分量の治療薬が使えない原因となる。これらの要因も予後に影響する。

運動機能や日常生活機能を悪化させる因子として，発病時高齢，長い罹病期間，運動障害重症度，RBDや起立性低血圧の合併，早期からの認知機能障害などが挙げられている^{1,2)}。病

型別では運動緩慢、姿勢反射障害、歩行障害優位例、postural instability and gait disturbance (PIGD) score の高い臨床型 (rigid akinetic type)、初発症状に振戦がない患者で進行が早く、振戦優位型では進行が遅い。家族歴は進行に影響しない^{2,4)}。その他、男性、診断時にL-ドパが効きにくい運動障害がある⁵⁾、日中過眠がある⁶⁾などの患者が悪化しやすい。Liepelt-Scarfoneら⁷⁾は50歳以上の健常者807例を5年間経過観察し、パーキンソン病を発症した8例の特徴を検討した。60歳よりも年長、先述の危険因子に黒質高エコー信号を加えた発病危険因子を2つ以上有する対象者で運動障害が悪化しやすいと報告している。

死亡をエンドポイントとした大規模検討⁸⁾では、進行促進因子としてパーキンソン病発病時の高年齢、男性、パーキンソン病診断時の運動障害重症度、運動緩慢の高評価点、認知機能障害が報告されている。

パーキンソン病患者のQOLを悪化させる因子には運動障害とともに認知機能障害、うつ、幻覚、妄想が挙げられる。悪化させる諸因子はそれぞれの項目に譲るが³⁾、認知機能低下については運動障害促進因子と共通しており、発症年齢、運動障害、罹病期間、PIGD優位なサブタイプを挙げる報告が多い。

予後に影響する因子の1つに遺伝子多型がある。このような遺伝子には α シヌクレイン、GBA遺伝子が報告されている^{9,10)}。

生活習慣や合併疾患も運動障害に影響しうる。喫煙はパーキンソン病の発病頻度を減少させるが³⁾、進行抑制効果も報告されている¹¹⁾。一方で、否定する報告もある¹²⁾。カフェインについても発病抑制が報告されるが³⁾、進行抑制効果には否定的報告がある^{12,13)}。尿酸は、血清や髄液での高値例はパーキンソン病になりにくいことが知られ、進行も抑制する¹⁴⁾。女性では進行抑制効果が乏しいとの報告もある¹⁵⁾。

薬物については、L-ドパがパーキンソン病患者の予後を改善することが報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。水素水¹⁹⁾や非ステロイド性抗炎症薬 nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)²⁰⁾による進行抑制効果も報告されているが、後者には相反する報告がある。今後のデータの蓄積が必要である。

リハビリテーションについては、十分な運動がパーキンソン病の発病を抑制することが報告されている。パーキンソン病発病後も、リハビリテーションを受けることで運動機能、認知機能の低下を抑制させる可能性が報告されている。詳細はリハビリテーションの項目〔Q and A 4-4 (211頁) 参照〕に譲るが、薬物療法は患者のもつ運動機能、認知機能を最大限に発揮できることを目標とした調節を目指す²¹⁾。

臨床に用いる際の注意点

エビデンスとして集約された予後修飾因子は、最大公約数的要素に過ぎない。遺伝的因子、生活習慣、合併症、薬剤への副作用など含め、個々の患者に特有の様々な因子が介在しうることを理解したうえで対応する必要がある。

文献

- 1) Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease : a systematic review. Arch Neurol. 2002 ; 59(11) : 1724-1728.
- 2) Post B, Merkus MP, de Haan RJ, et al. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease : a systematic review. Mov Disord. 2007 ; 22(13) : 1839-1851.

- 3) Berg D, Marek K, Ross GW, et al. Defining at-risk populations for Parkinson's disease : lesions from ongoing studies. *Mov Disord.* 2012 ; 27(5) : 656-665.
- 4) Muslimovic D, Post B, Speelman JD, et al. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology.* 2008 ; 70(23) : 2241-2247.
- 5) Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease : a population-based study. *Neurology.* 2005 ; 65(9) : 1436-1441.
- 6) Reinoso G, Allen JC Jr, Au WL, et al. Clinical evolution of Parkinson's disease and prognostic factors affecting motor progression : 9-year follow-up study. *Eur J Neurol.* 2015 ; 22(3) : 457-463.
- 7) Liepelt-Scarfone I, Lerche S, Behnke S, et al. Clinical characteristics related to worsening of motor function assessed by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in the elderly population. *J Neurol.* 2015 ; 262(2) : 451-458.
- 8) Oosterveld LP, Allen JC Jr, Reinoso G, et al. Prognostic factors for early mortality in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 ; 21(3) : 226-230.
- 9) Ritz B, Rhodes SL, Bordelon Y, et al. α -Synuclein genetic variants predict faster motor symptom progression in idiopathic Parkinson disease. *PLoS One.* 2012 ; 7(5) : e36199.
- 10) Davis AA, Andruska KM, Benitez BA, et al. Variants in GBA, SNCA, and MAPT influence Parkinson disease risk, age at onset, and progression. *Neurobiol Aging.* 2016 ; 37 : 209.e1-e7.
- 11) Godwin-Austen RB, Lee PN, Marmot MG, et al. Smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982 ; 45(7) : 577-581.
- 12) Kandinov B, Giladi N, Korczyn AD. The effect of cigarette smoking, tea, and coffee consumption on the progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 ; 13(4) : 243-245.
- 13) Simon DK, Swearingen CJ, Hauser RA, et al. Caffeine and progression of Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2008 ; 31(4) : 189-196.
- 14) Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009 ; 66(12) : 1460-1468.
- 15) Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. Urate : a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2010 ; 4(5) : 701-712.
- 16) Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967 ; 17(5) : 427-442.
- 17) Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease : Olmsted County project. *Neurology.* 1993 ; 43(10) : 1918-1926.
- 18) Rajput AH, Uitti RJ, Rajput AH, et al. Timely levodopa (LD) administration prolongs survival in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 1997 ; 3(3) : 159-165.
- 19) Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M, et al. Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease : a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2013 ; 28(6) : 836-839.
- 20) Rees K, Stowe R, Patel S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease : evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 ; (11) : CD008454.
- 21) Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson's disease? *Neurology.* 2011 ; 77(3) : 288-294.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1983/01/01~2015/12/21

#1 (Parkinson disease) AND (prognostic factors)
53 件

パーキンソニズムを出現・悪化させる薬物は何か

回答

- ドパミン受容体遮断効果をもつ抗精神病薬やスルピリド、ドパミン枯渇薬はパーキンソニズムを出現、悪化させることがある。
- コリンエステラーゼ阻害薬、SSRI、カルシウムチャネル阻害薬などもパーキンソニズムを出現、悪化させることがある。

背景・目的

ドパミン受容体遮断薬など、ドパミン系の伝達を障害する薬物はパーキンソニズムを出現させることがある。黒質ドパミン細胞の変性、脱落を生じているが、運動症状を生じていない前駆期パーキンソン病が薬物で顕在化することもある。薬剤が原因の場合、早期に中止することで症状は改善する。中止困難な場合、よりパーキンソニズムを生じにくい代替薬への変更を考慮する。運動症状はいったん悪化すると回復しにくいことがあるため、症状、経過から薬剤性を疑い、早期の診断、治療に努めることが重要である。

解説

1. 薬剤性パーキンソニズムの特徴

薬剤性パーキンソニズムは運動緩慢、筋強剛が中心で、静止時振戦は少なく、症状の左右差も少ない。しかし、潜在するパーキンソン病が薬剤で顕在化する場合があり、臨床症状のみで薬剤性と診断することはできない。服薬歴の聴取が肝要である。60%は原因薬使用開始1か月以内、90%は3か月以内に発現する。一方で、10年以上の服薬後に発現することもある。いずれの場合も、いったん発現すると、数日～数週で急速に運動症状が悪化することが多い。発熱、脱水など全身状態の変化なく急激に進行するパーキンソニズムを診た場合、薬剤が誘発した可能性を疑うべきである。

2. パーキンソニズムの原因となる薬物

パーキンソン病の運動症状は主として黒質ドパミン細胞の変性脱落で生じる。この系のドパミン伝達を障害する薬物はパーキンソン病類似の運動症状を生じうる。多くの場合、ドパミン受容体遮断作用をもつ薬物が原因となる。ドパミン枯渇作用をもつ薬物も同様な作用を呈す。コリン系を賦活するコリンエステラーゼ阻害薬、セロトニン系を賦活するSSRIなどの抗うつ薬、カルシウムチャネル阻害作用をもつ薬物なども最終的にドパミン系の活動を抑制し、パーキンソニズムを出現させることがある。このような薬物を表1に列挙した¹⁾。パーキンソニズムを出現させる薬物は、既存のパーキンソニズムを悪化させうる。

ドパミン受容体遮断薬の場合はドパミン D₂ 受容体結合親和性の強さ、あわせて示すセロト

表 1 | パーキンソンズムの主な原因薬品

薬剤名	主な商品名	薬物の種類
ドパミン受容体遮断か、ドパミン枯渇を主な作用とする薬物		
フェノチアジン系 クロプロロマジン レボプロロマジン フルフェナジン ベルフェナジン	コントミン® ヒルナミン® フルメジン® ビーゼットシー®	抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬
ブチロフェノン系 ハロペリドール プロムペリドール	セレネース® インプロメン®	抗精神病薬 抗精神病薬
ベンザミド系 メトクロプラミド スルピリド チアプリド	ブリンペラン® ドグマチール® グラマリール®	消化器用薬 抗うつ薬、消化器用薬 向精神薬
非定型抗精神病薬 リスベリドン ペロスピロン オランザピン アリピプラゾール クエチアピン クロザピン	リスバダール® ルーラン® ジブレキサ® エビリファイ® セロクエル® クロザリル®	抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬
その他 ドンペリドン	ナウゼリン®	消化器用薬
ドパミン枯渇薬 レセルピン テトラベナジン メチルドパ	アポプロン® コレアジン® アルドメット®	循環器用薬 不随意運動治療薬 循環器用薬
その他の薬物		
コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル リバスチグミン ガラントアミン	アリセプト® リバスタッチ®, イクセロンパッチ® レミニール®	抗認知症薬 抗認知症薬 抗認知症薬
抗うつ薬 アモキシサン SSRI, SNRI	アモキシサン® パキシル®, ルボックス®, トレドミン®	三環系抗うつ薬 抗うつ薬
Ca チャネル阻害薬 ベラパミル ニフェジピン アムロジピン マニジピン ジルチアゼム アブリンジン アミオダロン	ワソラン® アダラート® アムロジン®, ノルバスク® カルスロット® ヘルベッサ® アスペノン® アンカロン®	循環器用薬 循環器用薬 循環器用薬 循環器用薬 循環器用薬 循環器用薬 循環器用薬
その他 アムホテリシン B シクロホスファミド シクロスポリン シタラピン テガフル カルモフル ジスルフィラム プロカイン ドロペリドール フェンタニル 炭酸リチウム バルプロ酸ナトリウム シメチジン ファモチジン インターフェロン α	ファンギゾン® エンドキサン® サンディミュン®, ネオーラル® キロサイド® ユーエフティ® ミフロール® (販売中止) ノックピン® 塩酸プロカイン ドロレプタン® デュロテップ® リーマス® デバケン® タガメット® ガスター® スミフェロン® など	抗真菌薬 免疫抑制薬 免疫抑制薬 抗腫瘍薬 抗腫瘍薬 抗腫瘍薬 抗腫瘍薬 抗腫瘍薬 抗酒薬 麻酔薬 麻酔薬 合成麻薬 気分安定薬 抗てんかん薬 抗潰瘍薬 抗潰瘍薬 抗ウイルス薬、抗腫瘍薬

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬剤性パーキンソンズム」¹⁾を改変。

ニン 2A (5HT-2A) 受容体への親和性 (ともに遮断効果)、血液脳関門の透過性などが錐体外路症状の出現しやすさに影響する。ドパミンよりも高い親和性をもつ抗精神病薬の特性を **tight binding**、弱いものを **loose binding** と呼ぶことがある²⁾。低親和性の薬物は主に辺縁系に作用して抗精神病効果を生じ、線条体遮断すなわちパーキンソニズム惹起作用は弱い。クロザピンやクエチアピンは特に結合親和性が低く、受容体に結合してドパミン系の伝達を遮断してもすぐに離れてしまう (rapid release) ため、抗精神病効果は発揮しても運動障害は生じにくい。一方、セロトニンニューロンはドパミンニューロンのシナプス前終末でドパミン放出を抑制している。このためセロトニン遮断薬、特に 5HT-2A 受容体を遮断する薬物はドパミン放出を促し、パーキンソニズムの出現や悪化を防ぐ。リスペリドンはハロペリドールよりも強いドパミン D₂ 受容体遮断作用をもつが、ハロペリドールと比べ、パーキンソニズムを生じにくい。これは、5HT-2A 受容体遮断作用もより強いためである。同じ理由で、SSRI はセロトニン系を賦活してドパミン放出を抑制し、パーキンソニズムを発現、悪化させることがある。スルピリドやチアプリドは血液脳関門を通過しにくいいため、ドパミン D₂ 受容体遮断作用をもつにもかかわらず、通常はパーキンソニズムを生じない。しかし、血液脳関門に障害がある血管障害合併者や高齢者ではパーキンソニズムを生じることがある。特に発熱、脱水などで身体の恒常性維持機構が障害された場合に生じやすい。実際には、未発症のパーキンソン病、レヴィ小体型認知症の運動障害がこれらの薬剤で顕在化する場合が多い。このような症例では原因薬除去でいったん症状は軽減するが、いずれ再燃する。ふらつき、悪心の訴えに対してメトクロプラミドが処方され、動けなくなる患者もいる。ドンペリドンは末梢性に抗ドパミン作用を発揮するが、中枢移行性が極めて低いため、パーキンソニズムをほとんど生じない。コリンエステラーゼ阻害薬はパーキンソン病患者の振戦を悪化させることがある。筋強剛、運動緩慢、嚥下障害が悪化することもあり、注意が必要である。

3. 治療

a. 薬剤性パーキンソニズム

原因薬の中止が望まれる。中止困難であれば、ドパミン受容体遮断効果のより低い同効薬に変更する。精神症状が強くと、中止も変更も困難であれば抗コリン薬を併用する。

b. パーキンソン病の症状が悪化した場合

未発症のパーキンソン病が顕在化したか、既知のパーキンソニズムが悪化した場合も、原因薬の中止、変更を試みる。精神症状が強い場合はまず抗精神病薬で鎮静、改善を図り、意思疎通性が回復した後、錐体外路症状をより生じにくい薬物に変更することがある。

臨床に用いる際の注意点

数日、数週単位で急速に進行するパーキンソニズムを診た場合には、薬剤性を疑い処方薬をチェックする必要がある。患者はしばしば長年服用している薬は安全と信じて申告しない。しかし、10年以上服用している薬物でも、体調により急にパーキンソニズムを生じることがある。なお、精神症状の改善を優先し、パーキンソニズムの一時的悪化には目をつむらざるをえない場合がある。

■ 文献

- 1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル—薬剤性パーキンソニズム. 2006. (表は 2008 年に一部修正)
- 2) Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry*. 1998 ; 3 (2) : 123-134.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/21

#1 (parkinsonism OR (Parkinson disease)) AND ((adverse effect of drug) OR neuroleptics)
579 件

悪性症候群の予防・治療はどうか

回答

- 悪性症候群は抗パーキンソン病薬の中断で生じるが、脱水、発熱、感染症、顕著なウェアリングオフ、脳深部刺激療法などに関連して惹起されることもある。
- 予防には、脱水、抗パーキンソン病薬の中断を避ける。
- 治療には早期発見が重要であり、発熱を認めた場合は、これを念頭に置くべきである。
- 軽症例には十分な飲水、補液・冷却を行う。
- 重症例には抗パーキンソン病薬の増量、ダントロレンの点滴を考慮する。

背景・目的

悪性症候群 malignant syndrome, parkinsonism-hyperpyrexia syndrome は、抗パーキンソン病薬の中断や減量で生じる。脱水、発熱、感染症、著明なウェアリングオフ、抗精神病薬使用なども誘因となる。DBS 後の発現も報告される。致死的な転帰をとることがあるため、パーキンソン病患者に発熱を認めたら、悪性症候群の可能性に注意を払い、迅速に適切な対応を行う必要がある。

解説

2008年10月以降、新たなエビデンスはない。「パーキンソン病ガイドライン2011」に準じた治療アルゴリズムを図1に示す。

悪性症候群は元々抗精神病薬の副作用として認識され、神経遮断薬悪性症候群 neuroleptic malignant syndrome と呼ばれた。抗精神病薬使用から72時間以内に生じる大量の発汗を伴う高体温（38.0℃以上）が特徴である。他に、錐体外路症状（筋強剛、無動、ジストニア、構音障害、嚥下障害）、自律神経症状（頻脈、頻呼吸、血圧上昇など）、横紋筋融解症などが出現する。血清ミオグロビンが上昇して腎不全を生じ、死に至ることもある。発症機序はよくわかっていないが、抗精神病薬による中枢ドパミン系の遮断が誘発すると考えられている。

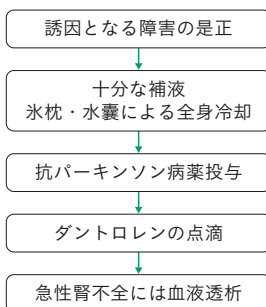


図1 | パーキンソン病に合併した悪性症候群の治療アルゴリズム

パーキンソン病では抗精神病薬の使用がなくとも同様の症状を生じ、悪性症候群¹⁾の他、akinetik crisis²⁾、パーキンソニズム異常高熱症候群 (parkinsonism hyperpyrexia syndrome)³⁾、acute akinesia⁴⁾、neuroleptic malignant-like syndrome⁵⁾などと呼ばれる。パーキンソン病患者ではドパミンニューロンが変性、脱落しているため、ドパミン補充療法薬の急な減量、中断で、抗精神病薬使用時と同様、ドパミン系伝達障害を生じる⁶⁾。中断しなくとも感染症、手術侵襲、消化器疾患⁵⁾、便秘、脱水、発熱、低栄養、疲弊、脳器質性疾患などの身体的要因、ウェアリングオフ時の急激な運動障害の悪化に関連しても生じる。もちろん、抗精神病薬などパーキンソニズムを悪化させる薬物〔Q and A 2-4 (158頁)を参照〕で生じることもある。DBS後17時間～7日を経て同状態を生じる例も報告されている⁷⁾。発熱や血清CK上昇が軽い場合もあり、注意を要する。

予防には抗パーキンソン病薬の急激な中断を避ける。薬物吸収障害の原因となる便秘の解消に努める。脱水、発熱、感染症などがみられた場合は原因疾患を治療するとともに、十分な補液を行う。パーキンソニズムを悪化させる薬物を使用している場合は、悪性症候群誘発の可能性に留意するとともに、継続使用が必要か検討する。

治療には補液、冷却、全身管理、抗パーキンソン病薬投与が重要である(図1)。誘因となった身体合併症があれば治療し、誘発薬は中止する。軽症例は補液のみでも改善する。悪性症候群の状態では、抗パーキンソン病薬の効果が減弱していることがある^{5,6)}。重症例では筋強剛緩和目的でダントロレンの点滴を考慮する。

臨床に用いる際の注意点

早期発見、早期治療が重要であるため、パーキンソン病患者が発熱、大量発汗を起こしている場合は、悪性症候群を念頭に置くことが重要である。

文献

- 1) Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RC. Neuroleptic malignant-like syndrome due to L-dopa withdrawal. *Ann Neurol.* 1984; 16(1) : 126.
- 2) Danielczyk W. Die Behandlung con akinetischen Krisen, *Med Welt.* 1973; 24(33) : 1278-1282.
- 3) Granner MA, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome or parkinsonism hyperpyrexia syndrome. *Semin Neurol.* 1991; 11(3) : 228-235.
- 4) Takubo H, Harada T, Hashimoto T, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003; 9(Suppl 1) : S31-S41.
- 5) Onofrij M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64(7) : 1162-1169.
- 6) Kipps CM, Fung VSC, Grattan-Smith P, et al. Movement disorder emergencies. *Mov Disord.* 2005; 20(3) : 322-334.
- 7) Govindappa ST, Abbas MM, Hosurkar G, et al. Parkinsonism Hyperpyrexia Syndrome following Deep Brain Stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(10) : 1284-1285.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/21

#1 (Parkinson's disease) AND ((malignant syndrome) OR (Parkinsonism hyperpyrexia syndrome) OR (akinetik crisis) OR (acute akinesia) OR (neuroleptic-malignant like syndrome))

11件

外科手術や全身状態の悪化に伴い絶食しなくてはならないときにどう治療するか

回答

- 手術・絶食に際しては、神経内科医、外科医、麻酔科医、消化器内科医同士で十分な連携をとる。
- 手術前には可能な限り抗パーキンソン病薬を内服継続させ、症状増悪や合併症を予防する。
- 経口摂取困難な際には、L-ドパ/DCI 配合剤 100 mg につき L-ドパ 50～100 mg 程度を静脈内に 1～2 時間かけて点滴投与する。なお、症例や状況に応じて適宜投与量・投与時間の調整を行う。
- 低用量の抗パーキンソン病薬を内服中の症例には、従来薬よりも低い L-ドパ換算用量のロチゴチンへの切り替えを考慮する。アポモルヒネも短時間のレスキューには有用である。

背景・目的

パーキンソン病患者が開腹手術など手術前後に絶食を要する手術を受ける場合、あるいはイレウスや頻回の嘔吐、誤嚥性肺炎などの全身状態の悪化に伴い経口摂取を中止せざるをえない場合には、他の抗パーキンソン病薬の投与方法を検討する必要がある。このことはパーキンソンニズムの悪化や悪性症候群 malignant syndrome, parkinsonism-hyperpyrexia syndrome [Q and A 2-5 (162 頁) を参照] の発症を回避するために臨床上重要な問題である。しかしながら、絶食時の対応については現在までのところ十分なエビデンスが少なく、少数例や単独例での症例報告、および経験豊富な専門医の判断によるところが大きい。

解説

緊急手術時に経鼻胃管からの薬剤投与が有用であったとする症例報告がある¹⁾が、消化管が完全に使用できない際には選択不可能な方法であり、他の薬剤投与経路を模索する必要がある。抗パーキンソン病薬の内服薬中断では、症状の増悪や悪性症候群が問題となる²⁾。これらは他の抗パーキンソン病薬による代替が不十分な際にも問題となり、十分量の代替薬でこれらを阻止することが必要不可欠である。

代替の抗パーキンソン病薬の投与量については十分な配慮が必要である。従来内服していた抗パーキンソン病薬が有する長い半減期や長期作用、幻覚・精神症状などの副作用、ジスキネジアの発生による周術期管理への影響などを考慮すると、代替薬に切り替え直後の時点では従来内服薬の L-ドパ換算用量相当量 levodopa equivalent daily dose (LEDD) よりも低用量での代替で十分である症例も少なからず存在する。しかし長期経口摂取困難例では運動機能の改善、

ひいては予後改善のために十分量の抗パーキンソン病薬の投与が考慮されるべきである。よって症状や薬剤中断期間の長短などの状況により、適宜投与薬剤・投与量・投与方法の調整が必要である。

1. L-ドパ注射剤

L-ドパ注射剤は、本邦では添付文書上、1日量が50 mgまでとなっているが、特に進行期のパーキンソン病患者の運動症状のコントロールにおいては、本投与量では全く不十分であることを理解しておく必要がある。実際、従来内服していた抗パーキンソン病薬投与量よりも少ない不十分なL-ドパ静脈内投与で、手術後に悪性症候群を発症したとの症例報告がある³⁾。経口摂取不可時にL-ドパ注の持続点滴を行ったパーキンソン病患者5例での検討では、L-ドパ注射剤を10 mg/時で投与すると血中濃度が1 μM となることが明らかにされた⁴⁾。約2~3 μM の血中濃度を維持できるようにL-ドパの持続点滴投与を20~30 mg/時で1日10時間程度行ったとすると、1日量は計200~300 mgとなる。この投与量は、1日L-ドパ/DCI配合剤を300 mg内服している患者を仮定した際に、「パーキンソン病治療ガイドライン2011」での「L-ドパ/末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬(DCI)100 mgにつきL-ドパ50~100 mgを静脈内に1~2時間かけて点滴投与」と示されていた投与量とほぼ同量となる⁴⁾。以上より、本ガイドライン作成委員会では、抗パーキンソン病薬の経口摂取困難な状況では、内服薬にかわるL-ドパ注射剤を十分量投与することを勧める。

なお、内服薬をL-ドパ静脈内投与に切り替えた際の正確な換算用量・換算式に関する明確な報告はない。切り替え直後は、周術期のジスキネジアや副作用の予防、および切り替え直前まで内服していた各種抗パーキンソン病薬が有する長い半減期や長期作用のもち越し分を考慮すると、LEDDよりも低めの投与量が望ましい場合もある。しかし長期経口摂取困難例では、全身の運動機能を十分に改善させ、予後を改善しその後の治療コスト軽減を図るためにも、十分量のパーキンソン病治療薬の代替投与を検討すべきである。

投与方法については、「パーキンソン病治療ガイドライン2011」では単回毎の投与が推奨されていたが、治療効果持続、運動合併症の安定したコントロールの必要性、副作用軽減の観点、症状・合併症に応じて適宜投与量を変更・決定できる利点などを考慮すると、持続点滴の方法も有用である可能性がある^{2,5)}。

2. ロチゴチン

術前に従来の治療薬からロチゴチンに切り替えた14例でのオープン研究での検討によると、切り替えが容易で忍容性があり副作用も少なかった⁶⁾。ただし元々のLEDDが高い患者においてはロチゴチン単独投与では治療不十分が予想され²⁾、L-ドパやアポモルヒネの併用も適宜考慮することが望ましい。ロチゴチン投与時も、L-ドパと同様、副作用やジスキネジアの予防、および抗パーキンソン病内服薬の長期作用を考慮し、代替当初はLEDDよりも低めの投与量(LEDD \times 0.55とする文献¹⁾がある)から開始してもよいであろう。本邦で投与可能なロチゴチン最高用量(36 mg/日)を考慮すると、ロチゴチン単剤で代替可能なLEDDは計算上、800 mg強/日程度が上限と考えられるが、嘔気・嘔吐や眠気・突発的睡眠、および精神症状などの副作用に十分留意してロチゴチン投与量を決定する必要がある〔第1編第2章7「ロチゴチン」(50頁)を参照〕。

3. アポモルヒネ

海外のレビューでは、L-Dopa換算用量が比較的多い患者に対する経皮持続皮下投与が推奨されている¹⁾。しかしながら本邦では、現時点では経皮持続皮下投与は承認されていない(2018年3月時点)。本邦で承認されている用法では、アポモルヒネの効果は単回投与による短時間のオフレスキューにとどまることに注意が必要である。使用に際しては、血圧低下や嘔気などの合併症に注意が必要である〔第I編第2章8「アポモルヒネ」の項(55頁)を参照〕。

臨床に用いる際の注意点

症例や状況毎に必要なとされる代替薬の投与量は異なるため、最終的には個々のパーキンソン病患者の様子をその都度みながら薬剤を調整していくことが望ましい。手術に際しては周術期を通して外科医や麻酔科医と、消化器疾患で絶食時には消化器内科医との綿密な連携のもとに加療されることが望ましい。

文献

- 1) Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ*. 2010 ; 341 : c5718.
- 2) Shimohata T, Shimohata K, Nishizawa M. [Perioperative management of Parkinson's disease]. *Brain Nerve*. 2015 ; 67 (2) : 205-211. [Article in Japanese].
- 3) Shinoda M, Sakamoto M, Shindo Y, et al. [Case of neuroleptic malignant syndrome following open heart surgery for thoracic aortic aneurysm with parkinson's disease]. *Masui*. 2013 ; 62(12) : 1453-1456. [Article in Japanese].
- 4) 西川典子, 永井将弘, 久保 円, 他. 経口摂取不可時の Parkinson 病治療薬の検討. *神経治療学*. 2011 ; 28(6) : 677-680.
- 5) Wüllner U, Kassubek J, Odin P, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010 ; 117(7) : 855-859.
- 6) 西川典子. パーキンソン病治療-New Standards : 絶食時の対応. *Clin Neurosci*. 2011 ; 29(5) : 516-517.

検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1983/01/01~2015/12/31

#1 (("Parkinson Disease" [MH] OR parkinson [TIAB]) AND ("Levodopa/administration and dosage" [MH] OR "Antiparkinson Agents/administration and dosage" [MH] OR "Drug Administration Routes" [MH]) AND ("Perioperative Care" [MH] OR "Preoperative Care" [MH] OR "Postoperative Care" [MH] OR "Intraoperative Complications/prevention & control" [MH])) OR ("Levodopa" [MH] AND "Infusions, Intravenous" [MH]) AND "Surgery" [TW] AND "humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP])
21 件

医中誌検索 : 1983/01/01~2015/12/31

#1 (((パーキンソニズム/TH OR parkinson 病/AL OR パーキンソン病/AL) AND (((絶食/TH OR 絶食/AL) OR ((周術期/TH OR 周術期/AL) OR ((経口摂取不可時/TH OR 経口摂取不可時/AL) AND (投薬/AL OR 服薬/AL)))))) AND (DT = 1983:2015 AND PT = 会議録除く)
21 件

上記の検索式を用いて症例報告およびレビューを抽出し参考とした。

関連薬剤については、本邦における添付文書およびインタビューフォームも参考とした。

妊娠した場合、抗パーキンソン病薬はどのように調整するか

回答

- 妊婦、授乳婦のいずれに対しても、本人の健康を優先し治療を行う。
- パーキンソン病の治療を要する妊婦に対しては、最低限のL-Dopa製剤の使用を考慮する。他の抗パーキンソン病薬については安全という十分なエビデンスがなく、使用に際しては、妊婦に対して禁忌の薬剤も多数あり、十分な注意と確認を要する。また、可能な限り禁忌薬以外の抗パーキンソン病薬による治療を考慮する。
- 授乳婦に対しては、授乳を避けるように指導する。

背景・目的

45歳以下、すなわち通常妊孕性があると考えられる年齢の女性のパーキンソン病患者数はそれほど多くなく、妊娠症例はまれであるため過去の症例報告数も少ない。抗パーキンソン病薬のなかには催奇形性を有するものや乳汁分泌抑制作用を有するもの、乳汁移行するものが多数あり、妊婦や授乳婦に対する使用に際しては十分な注意が必要である。

解説

本邦では妊婦に対してアマンタジン、タリペキソール、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、ゾニサミド、ドロキシドパ、イストラデフィリンの使用は禁忌であり、これらの薬剤を使用した際には、胎児に対して催奇形性や出生時体重低下・生存率低下などの悪影響が及ぶ可能性がある。また授乳婦に対してはアマンタジンの使用は禁忌であり、その他の現在承認されているすべての抗パーキンソン病薬においても、投与しないことや授乳を避けさせることが添付文書にて明示されている（表1）。

1. 妊娠時の注意点

器官形成期における胎児への催奇形性を避けるため、妊娠の可能性がある女性のパーキンソン病患者に対しては、パーキンソン病の重症度、ADLなどを判定し、妊娠・出産が現実的かどうかについて家族、主治医、産科医、薬剤師などと相談のうえ、出産と妊娠についての情報提供および生活指導、服薬指導が必要である。すなわち、計画妊娠を推奨する。その際には、本人の健康と治療をまず優先する。また妊娠が予想される場合の抗パーキンソン病薬の選択については、可能であればL-Dopa製剤単剤にし、妊婦への投与が禁忌である薬剤を予め避けておくことが望ましい。

妊娠が判明した際には、可能な限り速やかに催奇形性が報告されている抗パーキンソン病薬

表 1 | 現在本邦で市販中の抗パーキンソン病薬の添付文書による妊婦・授乳婦への投与の際の禁忌・警告・注意事項

一般名	商品名	妊婦への投与						授乳婦への投与						
		禁忌	警告	投与しないことが望ましい	治療の有益性が危険性を上回る場合のみ投与	理由			投与しないこと/しないことが望ましい	授乳を避けさせること	理由			
						①：動物実験で催奇形性	②：安全性が確立していない	③：その他			①：乳汁分泌抑制	②：乳汁移行	③：安全性が確立していない	④：その他
レドバ	ドバゾール*			○						○	○	○		
レドバ/ベンセラジド	マドバー*			○		○				○	○	○		
レドバ/カルビドバ	メネシット*			○		○				○	○	○		
空腸投与用レドバ/カルビドバ配合剤	デュオドーバ*			○		○				○	○	○		
トリヘキシフェンジル	アーテン*			○		○				○	○		○	
エンタカボン	コムタン*				○	○				○		○		
レドバ/カルビドバ/エンタカボン	スタレボ*			○		○	○			○	○	○		
セレギリン	エフビー*			○		○				○		○		
プロモクリプチン	パーロデル*	△			○		○		△	○	○	×		産褥期高血圧患者に禁忌
カベルゴリン	カバサル*	△		○			○		△	○	○	○	○	産褥期高血圧患者に禁忌
ベルゴリド	ベルマックス*			○						○	△(可能性)	不明	○	
タリベキソール	ドミン*	○								○		○		
ブラミベキソール	ビ・シフロール*	○					○			○	○	○		
ブラミベキソール	ミラベックス®LA	○					○			○	○	○		
ロビニロール	レキップ*	○				○				○	○	○	○	
ロビニロール	レキップ®CR	○				○				○	○	○	○	
ロチゴチン	ニュープロ®パッチ	○					○			○	○	○	○	
アポモルヒネ	アポカイン*			○			○			○	○	○		
ドロキシドバ	ドプス*	○				○				○	○	○		ラットで児の発育抑制
アマンタジン	シンメトレル*	○	○			○			○	○		○		
ゾニサミド	トレリーフ*			○			○			○		○		
イストラデフィリン	ノウリアスト*	○					○			○		○		ラットで出生時生存率低下、体重増加量低値

を中止することが望ましい。L-ドパやトリヘキシフェニジル、セレギリン、ブロモクリプチンなどを内服していた妊婦が無事に出産に至ったとの報告が散見されているが、症例報告レベルである。安全性は担保されておらず、もしどうしても使用する必要がある場合にはそれぞれの各薬剤の添付文書の指示に従うことが望ましい。またレビュー¹⁾によると、過去の24症例のうち過半数の14症例でパーキンソン病の症状悪化がみられており、妊娠期の症状増悪に注意が必要である。症状増悪の原因として、エストロゲンの低下によるメカニズムなどが提唱されている。

2. 出産後の注意点(特に授乳に関して)

抗パーキンソン病薬は乳汁分泌抑制作用を有するもの、乳汁移行するものがほとんどであり、現在承認されているすべての抗パーキンソン病薬において、授乳婦に投与しないことや授乳を避けさせることが添付文書にて明示されている。授乳婦に対しては有益性が危険性を十分上回ると判断される際にのみ使用することが望ましいと考えられる。抗パーキンソン病薬を内服中の授乳婦に対しては、授乳は避けるように伝え、人工乳などで対応するように指導するのが望ましい。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病の妊婦に対しては、文献レビュー上はL-ドパ製剤が相対的には安全である。アゴニストを含む他の抗パーキンソン病薬については、安全という十分なエビデンスがないものの、安全であったという症例報告は散見されるため、必要時は最新の添付文書を参照し危険性/有益性を十分吟味のうえで、これらの薬剤を慎重に使用せざるをえない。ただし、妊婦に対して禁忌となっている薬剤の使用は避けるべきであり、授乳婦に対しては授乳をしないように指導する必要がある。

なお、妊娠中はパーキンソン病の症状は変動・増悪しやすいため、薬剤調整には十分注意が必要である。

文献

- 1) Robottom BJ, Mullins RJ, Shulman LM. Pregnancy in Parkinson's disease : case report and discussion. Expert Rev Neurother. 2008 ; 8 (12) : 1799-1805.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

- #1 ("Parkinson Disease" [MH] OR "Parkinson" [TIAB]) AND ("levodopa" [TW] OR "Antiparkinson Agents" [TW]) AND ("Pregnancy" [MH] OR "Teratogenesis" [Mesh] OR "Abnormalities, Drug-Induced" [MH]) AND "humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP])
28件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

- #1 ((((((妊娠/TH OR 妊娠/AL)) OR ((胎児/TH OR 胎児/AL))) AND ((抗 Parkinson 病剤/TH) AND (SH=毒性・副作用))) AND (PT=会議録除く AND CK=ヒト)) AND (パーキンソニズム/TH OR parkinson 病/AL OR パーキンソン病/AL) OR (([母体胎児間物質交換]/TH) AND (抗 Parkinson 病剤/TH))
8件

本邦で承認されているすべての抗パーキンソン病薬の添付文書も参考とした。

終末期を踏まえた医療およびケアはどうあるべきか

回答

- 治療による改善の余地はないか十分検討する。
- QOL を重視した緩和医療が重要となる。
- 必要に応じ、胃瘻、気管切開など侵襲的医療を考慮する。
- 治療方針決定に際し、患者、家族の意思を尊重する。
- 医療従事者は患者、家族の意思形成に必要となる適切な情報を提供する。
- 患者、家族を含めた話し合いで、治療方針の決定が困難な場合、多専門職種 of 医療従事者からなる医療、ケアチームで協議し、医学的妥当性をもとに判断する。

背景・目的

終末期は「臨死の状態で、死期が切迫している時期」であるが、多様であるため、あえて定義はされていない¹⁾。一般的対応については日本医師会¹⁾、厚生労働省²⁾のガイドラインなどに詳しい。パーキンソン病の終末期は、長い時間をかけて徐々に身体、認知機能が低下していく経過が背景にあり、根治不能な現状では、全経過が緩和医療の対象となる。緩和医療の目的は、患者、家族が最良のQOLを得られることにある。本ガイドラインでは終末期を含めた高度進行期 late stage を中心に、対応方針を示す。

パーキンソン病の進行期は、薬効が不安定になり運動合併症が出現した時期、あるいは姿勢反射障害が出現し、仕事や日常生活に支障を生じるようになった時期である。高度進行期は、薬物療法に反応しない運動症状（すくみ足、転倒、姿勢反射障害、嚥下障害、構音障害など）が出現し、認知機能障害、幻覚・妄想、起立性低血圧、排尿障害、便秘などの非運動症状も重篤化した段階と定義する。出現時期であるが、診断10年後には転倒59%、オン時の姿勢反射障害63%、すくみ足87%、認知症49%、幻覚・妄想60%、低血圧35%、尿失禁41%との報告がある³⁾。この段階では患者のみならず、家族、介護者のQOLも低下する。また、骨折、窒息、脱水、肺炎、尿路感染などの合併症への緊急対応もしばしば必要となる。十分量投薬してもQOLを障害する運動症状、非運動症状（認知機能障害）が改善せず、身体合併症が反復ないし連続し、あるいは副作用のため十分な投薬ができず、最善の医療を尽くしても死に瀕するようになると、終末期 end stage となる。

一般に、疾病の高度進行期においては疼痛や身体的、精神的問題症状を取り除くことを目的に、緩和ケア palliative care が行われる。緩和ケアの定義は世界保健機関 World Health Organization (WHO) によると、生命を肯定し、死を自然の過程と捉え、死を早めることも引き延ばすこともしない。疼痛やその他の不快な症状を緩和し、精神的ケアやスピリチュアルなケアを内包する。緩和ケアは癌患者への入院による終末期ケアとして始められたが、神経疾患でも脳梗塞、筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS)、認知症患者に対する緩和ケアの報告が散見される。ホスピスケアは看取りを中心に据えた対応である。パーキンソン病患者

への緩和ケア、ホスピスケアについての報告は少ないが、Miyasaki & Kluger の総説⁴⁾、英国の国立医療技術評価機構 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁵⁾ のパーキンソン病治療ガイドラインが参考になる。

パーキンソン病の進行は癌や ALS と比べて緩やかであり、重症度も諸要因により変動するため、進行期といえども予後の予測は困難である。しばしば可否が議論される胃瘻であるが、その造設により十分な服薬が可能となり、栄養が改善して運動症状や QOL が改善することもまれではない。声門閉鎖術による嚥下機能改善でも同様な効果が得られる例がある。したがって、最良の治療が行われたうえでの高度進行状態か、改善の余地はないのか、まずは十分に吟味する必要がある。十分治療してもなお、重大な生活上の困難が存続する場合に、緩和ケア主体の医療を考慮する。その導入時期、方法に関しては、文化、宗教、生命倫理など、患者、家族、地域社会の価値観に配慮した対応が必要である。胃瘻や人工呼吸器装着など、侵襲的手段の是非については今後、国民間での幅広い議論と、一定の合意形成が望まれる。また、これらの問題について、患者、家族が適切な情報を得られるようにする必要がある。

解説

1. 高度進行期治療の方針

進行期には、一般治療と並行して身体的、精神的、社会的苦痛を和らげ、患者、家族の最良の QOL を目指す緩和医療、ケアを考慮する。2017 年に改訂された NICE のパーキンソン病治療ガイドライン⁵⁾ では、緩和ケアにおいて、患者、家族目線で病気への対応を議論する機会を提供するよう提案している。この目的で伝え、議論すべき情報として、①進行するパーキンソン病症状、②治療薬で生じる副作用、③アドバンス・ケア・プランニング、④将来における治療、介護の選択肢、⑤終末期に生じること、⑥利用できる社会資源などを挙げている。このような緩和ケアはパーキンソン病の診断時点から必要となる。

高度進行期には上記問題がより大きくなり、緩和医療が主体の治療、ケアとなる。このような時期には、輸液、中心静脈栄養、経管栄養（胃瘻）、人工呼吸器装着、気管切開、声門閉鎖、人工透析、昇圧薬投与など、侵襲的治療の導入についても判断が求められる。侵襲的手段の適応基準についての普遍的合意はなく、パーキンソンニズムや合併症の重症度、心理社会的状況、患者、家族の希望、精神的充足度などを踏まえて決定する^{6,7)}。患者の年齢、認知機能障害度は判断の参考となる。家族のなかで意見がまとまらない場合や、医療従事者との話し合いのなかで、妥当で適切な医療内容についての合意が得られない場合、医療行為の開始・不開始、医療内容の変更、医療行為の中止などは、多専門職種の治療従事者から構成される医療・ケアチームによって、医学的妥当性と適切性をもとに慎重に判断されるべきである^{1,2)}。

高度進行期には運動症状、認知機能障害により意思の疎通が困難となることがあるため、侵襲的手段による延命治療を望むか否かなど、意思確認はより早期から行っておくことが望まれる。この目的で事前指定（示）書を用いることがある。書式例としては、日本臨床倫理学会 (<http://square.umin.ac.jp/j-ethics/index.htm>) の physician orders for life sustaining treatment (POLST、医療処置に関する医師による指示書) などが参考になる。意思確認に先立って、疾患の症状や予後に関する十分な説明が必須であり、診断時点からの患者、家族に対する疾病教育もおろそかにはできない。意思決定は医療制度や社会の価値観に左右され、例えばオランダでは医師の意向が強く、一方米国では家族の意向がより強く反映される。

2. 緩和医療主体の治療、ケア導入時期

緩和ケアは本来、疾患の診断がついた時点から開始するべきである⁸⁾。病名告知時に詳しい病気の説明と楽観的な病気への対応を促すことは、よき QOL 達成に重要であることが明らかになっている⁹⁾。一方、高度に進行した状態では、治療による十分な運動症状改善効果が失われ、あるいは非運動症状のため増薬や治療継続が困難となる。このような段階で、運動症状治療優先から緩和医療主体の対応に切り替える。MacMahon & Thomas¹⁰⁾ は切り替え時期を、①抗パーキンソン病薬を許容範囲で増量しても改善がない、②手術療法も適応がない、あるいは③重度の身体合併症を生じた時点と定義している。目安となる具体的症状には誤嚥が重要であり¹¹⁾、感染症反復、運動症状の急な進行、誤嚥性肺炎、認知機能障害、体重減少、重大合併症も挙げられている。予測徴候に幻視、頻回転倒、軽度認知機能低下、介護施設入所がある¹¹⁾。ホスピス導入については一般的神経疾患を対象とした米国の基準で、①安静時呼吸困難、肺活量 30% 以下、安静時でも酸素が必要、②急速に進行した臥床状態、言語的意思疎通困難、嚥下食の必要などが挙げられている⁶⁾。認知症進行も基準となる⁶⁾。

繰り返しになるが、高度進行期の医療やケアの目標は延命でなく、患者、家族の最良の QOL にあることを銘記するよう、医療、介護者の意識を変革する必要がある¹¹⁾。患者、家族の QOL が改善すると、生存期間の延長も期待できる。この目的から、家族の教育も重要である。家族が疾患の予後に関する知識や侵襲的治療の限界を理解した場合、緩和医療期患者の緊急入院が減少する¹²⁾。

3. 多職種連携医療

高度進行期には運動症状のみならず、非運動症状の検出、対応にも努め、最良の QOL を目指して総合的、全人的な医療、ケアを提供する必要がある。このためには主治医、特定病態の専門医、家庭医、看護師、介護士、リハビリテーション専門職、ケースワーカー、行政職、家族、ボランティアなどでチームをつくり、歩調を合わせて協力し合える態勢が望まれる。ケア計画を進めるにあたっては、疾患治療、経済的問題、生きる意志、心肺蘇生への希望などを念頭に置く。並行して介護者の QOL にも配慮が必要で、不眠、うつ、心血管障害などの精神、身体疾患に気を配る。

なお、高度進行期患者の 16~45% が合併症のため年に 1 度以上救急搬送される¹³⁾。その 74% は抗パーキンソン病薬を不適切に減量・中止されており、61% がそのため後遺症を残す¹³⁾。他科医との良い連携とともに、減薬に注意喚起できる家族教育の重要性が示唆される。

臨床に用いる際の注意点

終末期の医療およびケアは患者、家族、社会の様々な価値観をもとに最終決定される問題であり、画一的な基準はない。患者、家族の QOL に配慮し、両者の意向を把握しながら対応する必要がある。高度進行期に疎通困難となる患者の意思確認には、事前指定（示）書が有用である。しかし、前もって表明された人間の意思は、状況により変化するものである²⁾。本邦の医療、介護制度に沿った現実的対処法の現状把握と、その効果についての検証が期待される。

文献

- 1) 終末期医療に関するガイドラインについて。平成 18・19 年度 生命倫理想談会 答申, 日本医師会, 2008.
- 2) 人生の最終段階における医療決定プロセスに関するガイドライン。厚生労働省 2006 作成, 2015 改訂.
- 3) Auyeung M, Tsoi TH, Mok V, et al. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(6) : 607-611.
- 4) Miyasaki JM, Kluger B. Palliative care for Parkinson's disease : Has the time come? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 ; 15 (5) : 26.
- 5) Palliative care. In : Parkinson's disease in adults. Nice guideline, National Institute for Health and Care Excellence. 2017 : pp.19-22.
- 6) Boersma I, Miyasaki J, Kutner J, et al. Palliative care and neurology : time for a paradigm shift. *Neurology*. 2014 ; 83(6) : 561-567.
- 7) Walker RW, Churm D, Dewhurst F, et al. Palliative care in people with idiopathic Parkinson's disease who die in hospital. *BMJ Support Palliat Care*. 2014 ; 4(1) : 64-67.
- 8) Richfield EW, Jones EJ, Alty JE. Palliative care for Parkinson's disease : a summary of the evidence and future directions. *Palliat Med*. 2013 ; 27(9) : 805-810.
- 9) Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease : results from an international survey. *Mov Disord*. 2002 ; 17(1) : 60-67.
- 10) MacMahon DG, Thomas S. Practical approach to quality of life in Parkinson's disease : the nurse's role. *J Neurol*. 1998 ; 245(Suppl 1) : S19-S822.
- 11) Walker RW. Palliative care and end-of-life planning in Parkinson's disease. *J Neural Transm(vienna)*. 2013 ; 120(4) : 635-638.
- 12) Wye L, Lasseter G, Percivl J, et al. What works in "real life" to facilitate home deaths and fewer hospital admissions for those at end of life? Results from a realist evaluation to new palliative care services in two English countries. *BMC Palliat Care*. 2014 ; 13 : 37.
- 13) Gerlach OH, Winogrodzka AN, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient : systematic review. *Mov Disord*. 2011 ; 26(2) : 197-208.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/21

#1 ((terminal care) OR palliative care) OR hospice) AND ((Parkinson's disease) OR (neurological disease))
100 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (ターミナルケア OR 終末期医療) AND パーキンソン病
25 件