

第 3 章 運動症状の治療

Q and A 3-1

振戦の治療はどうするか

回答

- 通常のパーキンソン病治療に準じた薬物療法を十分に行い、治療抵抗性かつ生活に支障を来している場合に、改善の程度と満足度を勘案して、抗パーキンソン病薬やその他を併用、あるいは手術療法を考慮する。

背景・目的

静止時振戦は、パーキンソン病診断に極めて重要である。一方、その他にも姿勢時振戦、運動時振戦、orthostatic tremor が知られている。また姿勢時振戦の一型である re-emergent tremor は診断的価値が高く、静止時振戦が通常、動作開始により軽減されるのに対し、その姿勢を一定時間保つことにより出現する。日常生活では新聞を読んだり、電話を持った姿勢などでよく観察される。一般に薬剤反応性は良いが、なかには大変難治性で苦慮することもしばしば経験される。

解説

1. 薬物療法

治療の主体は薬物療法であり、パーキンソン病治療をしっかりと行うことが基本である。抗パーキンソン病薬とそれ以外が用いられ、抗パーキンソン病薬は有効性、安全性から3群に分けられる。すなわちL-ドパと非麦角系ドパミンアゴニスト（プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン）、麦角系ドパミンアゴニスト（プロモクリプチン、カベルゴリン、ベルゴリド）と抗コリン薬（トリヘキシフェニジルほか）、さらにL-ドパ投与下でのセレギリン、エンタカポン、ゾニサミド、イストラデフィリンである。いずれも抗パーキンソン病薬として運動症状改善に有効であることから振戦にも有効である。それ以外には β ブロッカー（プロプラノロール）、 $\alpha\beta$ ブロッカー（アロチノロール）、プリミドン、クロナゼパムなどが用いられる。国外ではクロザピン¹⁾（本邦保険適用外）、カフェイン²⁾に関しても報告された。

L-ドパ、非麦角系ドパミンアゴニストについては、未治療パーキンソン病治療に準じて用いる。「パーキンソン病治療ガイドライン2011」以降、プラミペキソールとロピニロールの徐放剤、ロチゴチン貼付剤が承認されたが、その臨床試験では振戦に限った解析は新たに報告されていない。

麦角系ドパミンアゴニスト、抗コリン薬については、臨床上注意が必要である。すなわち前者は忍容性や年齢、職業などから非麦角系ドパミンアゴニストの使用が憚られる場合に、後者

はL-ドパ、非麦角系ドパミンアゴニストによる治療が不十分な場合で若年かつ認知機能が正常である場合に、変更または追加の選択を考慮する。トリヘキシフェニジルはL-ドパに追加してさらに改善が得られることも期待される一方で、長期使用剖検例でアルツハイマー病理の増強が示唆されている。

L-ドパ投与下での各種併用薬剤については、セレギリン、エンタカポンではL-ドパ効果が増強される。ゾニサミドでは、「パーキンソン病治療ガイドライン2011」以降、アクチグラフィを用いた少数例の症例対照研究³⁾が追加され、内服1か月後から振戦の軽減が認められ12か月間持続した。振戦に対する有効性は過去にも示されており、保険適用上はL-ドパ投与下でなおかつ他の治療薬との併用で用いる。イストラデフィリンでは、「パーキンソン病治療ガイドライン2011」以降、進行期パーキンソン病に対する運動症状改善効果およびオフ時間短縮効果を調べる臨床試験が行われ、有効性と安全性が認められ使用承認が得られた⁴⁾。振戦に限った解析の報告はないが、運動症状改善用量での治療を試みてよい。一方、アマタジンの振戦に対する効果は顕著ではない。なお「パーキンソン病治療ガイドライン2011」以降、セレギリンは未治療パーキンソン病に対する単独使用が承認された。論文発表はまだであるが、他剤と同様の理由から用いてよい。また同じMAOB阻害薬であるラサギリンは、国外ではL-ドパ治療中の進行期パーキンソン病を対象にラサギリンとエンタカポンのオフ時間短縮効果を調べた無作為化二重盲検比較試験⁵⁾の下位研究⁶⁾が報告され、オフ時の振戦には有効性が乏しいことが示された。

その他、 β ブロッカー、プリミドンは「パーキンソン病治療ガイドライン2011」のとおり有効性も安全性も明らかではなく、クロナゼパム、 $\alpha\beta$ ブロッカーも同様に根拠は乏しいものの、これらの薬剤は本態性振戦の治療に用いられている事実があることから、それに準じた使用は考慮してもよい。クロザピン（本邦保険適用外）は小規模かつ後方視的研究²⁾が報告されたが、安全性の問題から使用できない。カフェインの小規模なオープン試験³⁾が報告され、静止時振戦が有意に改善した一方で、安全性の問題が指摘された。

2. 手術療法

最善と考えられる薬物療法を施してもコントロールできない振戦に対して手術療法が検討される。視床腹中間核 ventral intermediate nucleus (Vim) 破壊術と Vim 脳深部刺激療法 Vim deep brain stimulation (Vim-DBS) が有効であるが、詳細は第I編第10章「手術療法」(77頁)で述べられる。「パーキンソン病治療ガイドライン2011」以降、caudal zona incerta (cZi) あるいは posterior subthalamic area を標的としたDBS⁷⁾の有効性が報告された。片側優位な振戦型パーキンソン病で薬物療法では治療困難な14例を対象としてcZi-DBSを行い平均18.1か月の評価でUPDRS part IIIスコアは47.7%、振戦は82.2%改善した。cZi-DBSのみで静止時振戦が消失した症例が66.7%、動作時振戦が消失した症例が53.3%に認められた。筋強剛や運動緩慢に対する効果は、他の部位刺激に劣るものの、振戦に対する有効性が示唆された。

臨床に用いる際の注意点

振戦は様々な要因により大きく影響されるため普遍的な基準で評価する必要がある。現在はMovement Disorder Society (MDS)-UPDRSを用いることが適切である。薬物療法は十分量の抗パーキンソン病薬で行い、そのうえで治療抵抗性か否かを判断する。

文献

- 1) Thomas AA, Friedman JH. Current use of clozapine in Parkinson disease and related disorders. *Clin Neuropharmacol.* 2010 ; 33(1) : 14-16.
- 2) Altman RD, Lang AE, Postuma RB. Caffeine in Parkinson's disease : a pilot open-label, dose-escalation study. *Mov Disord.* 2011 ; 26(13) : 2427-2431.
- 3) Mochio S, Sengoku R, Kono Y, et al. Actigraphic study of tremor before and after treatment with zonisamide in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 ; 18(7) : 906-908.
- 4) Mizuno Y, Kondo T : Japanese Istradefylline Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 ; 28(8) : 1138-1141.
- 5) Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study) : a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005 ; 365(9463) : 947-954.
- 6) Stocchi F, Rabey JM. Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2011 ; 18(12) : 1373-1378.
- 7) Blomstedt P, Fytagoridis A, Åström M, et al. Unilateral caudal zona incerta deep brain stimulation for Parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 ; 18(10) : 1062-1066.

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/drug effects" [MAJR] OR "Parkinson Disease/drug therapy" [MAJR] OR "Parkinson Disease/prevention and control" [MAJR] OR "Parkinson Disease/rehabilitation" [MAJR] OR "Parkinson Disease/therapeutic use" [MAJR] OR "Parkinson Disease/therapy" [MAJR] OR "Antiparkinson Agents" [MAJR]) AND "Tremor" [MH] AND (Clinical Trial [PT] OR Meta-Analysis [PT] OR Practice Guideline [PT] OR Randomized Controlled Trial [PT]) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP])
79 件

医中誌検索 : 1983/01/01~2015/12/31

#1 ((((((振戦/TH) AND (SH = 薬物療法)) AND (Parkinson 病/TH OR parkinson 病/AL OR パーキンソン病/AL))) AND (PT = 会議録除く AND CK = ヒト))) AND (DT = 1983:2015 AND PT = 症例報告除く)
4 件

重要なオープン試験, 症例対照研究, 横断研究, 症例報告もハンドサーチで追加した。
文献 4) はハンドサーチで追加した。

peak-dose ジスキネジアの治療はどうか

回答

まずは以下を試みる（優先順位に明らかなエビデンスはなく、症例ごとに検討する）

- L-ドパの1回量を減量して投与回数を増やす。
- 併用している場合イストラデフィリン、MAOB阻害薬、エンタカポンを減量中止する。
- L-ドパの1日量を減量し、不足分をドパミンアゴニストの追加・増量で補う。
- アマンタジンの投与あるいは増量（本邦では上限は300 mg/日）。
- 上記を試みても調整が困難な場合はDBS（視床下核刺激術、淡蒼球刺激術）が有効である。両側性の手術はDBSを選択する。DBSを希望しない場合、適応外の場合はL-ドパ持続経腸療法も選択肢となる。

背景・目的

L-ドパ誘発性ジスキネジアには、peak-dose ジスキネジアとdiphasic ジスキネジアとがある。いずれも進行期で症状の変動が明らかとなる時期にみられるようになり、L-ドパ治療4～6年で36%程度に発症する¹⁾。diphasic ジスキネジアは、peak-dose ジスキネジアに比べると頻度は低い。peak-dose ジスキネジアはパーキンソンニズムのオン時に現れ、L-ドパ血中濃度の高い時期に一致する。顔面、舌、頸部、四肢、体幹に舞踏運動として現れる。粗大に上下肢を動かすバリズム様であったり、ジストニア様の異常姿勢が目立ったりすることもある。diphasic ジスキネジアはL-ドパの血中濃度の上昇期と下降期に二相性に出現し、オン時の間、ジスキネジアは消失している。下肢優位に出現し、反復性のバリズム様の動きやジストニアが目立つことが多い。脱神経したドパミン受容体への波状のドパミン刺激が重要な機序であると考えられている。L-ドパおよびL-ドパ/エンタカポン投与群における運動の日内変動の発現抑制に関するRCTについてサブ解析が行われており、そのなかでジスキネジアの発現は発症年齢、L-ドパの量、体重、エンタカポンの併用、女性などが危険因子として挙げられている²⁾。

peak-dose ジスキネジアは薬剤の投与量が多いことが原因の1つであることが知られているため、最初に投与量が多いかどうかについて検討する。減量する場合は併用しているジスキネジア誘発作用の強い薬剤から減量、中止を試みる。そのうえでL-ドパの少量頻回投与への変更を行う。ドパミンアゴニストはL-ドパに比べてジスキネジアが起りにくいので、ドパミンアゴニストの補充、置き換えを行う。アマンタジンは*N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体遮断薬であり、抗ジスキネジア作用がある。経口による薬物療法で治療困難なジスキネジアは、L-ドパ持続経腸療法や手術療法を検討する。セロトニンアゴニスト、metabotropic glutamate (mGlu) 受容体阻害薬、抗てんかん薬などがRCTで試みられているが、現在のところ、いずれも明らかな有効性は証明されていない。

軽症の場合は、日常生活レベルを低下させないので治療は不要である。つまり、軽度のジスキネジアを消失させる必要は、通常ない。よって、日常生活に支障となるジスキネジア *troublesome dyskinesia* の治療について解説する。

L-ドパの1回量を減らして投与回数を増やすことによりL-ドパの血中濃度、脳内濃度のピークを下げ、できる限り持続的ドーパミン刺激を試みる〔第I編第1章「L-ドパ」(25頁)参照〕。

イストラデフィリンを併用することでジスキネジアを増悪させる可能性があるため、減量ないし中止を考慮する³⁻⁶⁾。〔第I編第9章「イストラデフィリン」(75頁)参照〕。

MAOB阻害薬を併用している場合は、ジスキネジアを増悪させる可能性があり、減量ないし中止を考慮する^{7,8)}。ただし、適切にL-ドパを減らせば、MAOB阻害薬は日常生活に支障となるジスキネジアへ悪化させることは証明されていない⁹⁾〔第I編第3章「モノアミン酸化酵素B (MAOB) 阻害薬」(58頁)参照〕。

エンタカポンは、L-ドパの半減期を延長させ血漿中濃度の最高値よりトラフを上げる作用が強いためオフ時間を短縮させる効果があり、適切にL-ドパを減らせば日常生活に支障となるジスキネジアを増加させることはない¹⁰⁻¹⁴⁾。しかし、日常生活に支障となるジスキネジアが出ている状態のときはエンタカポンが原因になっている可能性があるため、中止を考慮する⁹⁾〔第I編第4章「カテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) 阻害薬」(63頁)参照〕。

L-ドパを減量し、不足分をドーパミンアゴニストの追加・増量〔第I編第2章「ドーパミンアゴニスト」(34頁)参照〕で補う。進行期のパーキンソン病が多いので、ジスキネジアを抑制しながらオン時間を維持するためにL-ドパを減量していくと、補充するドーパミンアゴニストが比較的大量に必要になることがある。その場合、精神症状などの副作用が発現しやすくなるので、常用量の範囲を超える場合には注意すべきである。

以上を試みても改善しない場合、あるいは薬剤の減量が難しい場合にアマンタジン投与を検討する。アマンタジンの投与あるいは増量は、パーキンソニズムを悪化させることなくジスキネジアを抑制する¹⁵⁻¹⁷⁾。本邦では、アマンタジン投与の上限は300 mg/日である。アマンタジンの抗ジスキネジア効果は当初は顕著だが、時間とともに減弱し、8か月ほどで元の状態と同様になってしまう¹⁵⁾。しかし、アマンタジンを投与されていた症例に対して実薬の継続もしくはプラセボへ変更するデザインの研究が現在まで2つ報告されており、いずれもプラセボへ変更した症例は、日常生活に支障となるジスキネジアがアマンタジン中止群で有意に認められた^{18,19)}。つまり、アマンタジンの抗ジスキネジア効果は1年程度で見かけ上は減弱するものの、数年経過しても継続していると考えられる。ただし、アマンタジンは腎排泄であり、腎障害のある患者や高齢者では副作用に注意して低用量から開始する必要がある。

非定型抗精神病薬に関しては、クエチアピン25 mgとプラセボを比較した二重盲検交叉試験があるが、無効であった²⁰⁾。また、抗てんかん薬であるレベチラセタム(本邦保険適用外)のジスキネジアに関する有用性を検討した3報のRCTのうち、2報は有効である可能性が示唆され^{21,22)}、1報は無効²³⁾という結果だった。いずれも小さな規模の研究であり、レベチラセタムの有用性について結論付けることはできない。その他、セロトニンアゴニスト、mGlu受容体阻害薬などについても検討されているが、結論は出ていない²⁴⁾。

DBSは薬物療法で十分な効果が得られない場合に考慮する。ジスキネジアに対して視床下核刺激療法、淡蒼球刺激療法が有効である。淡蒼球内節破壊術は直接効果によりジスキネジアを抑制し、視床下核破壊術は主として薬物の減量によりジスキネジアを抑制する。ジスキネジ

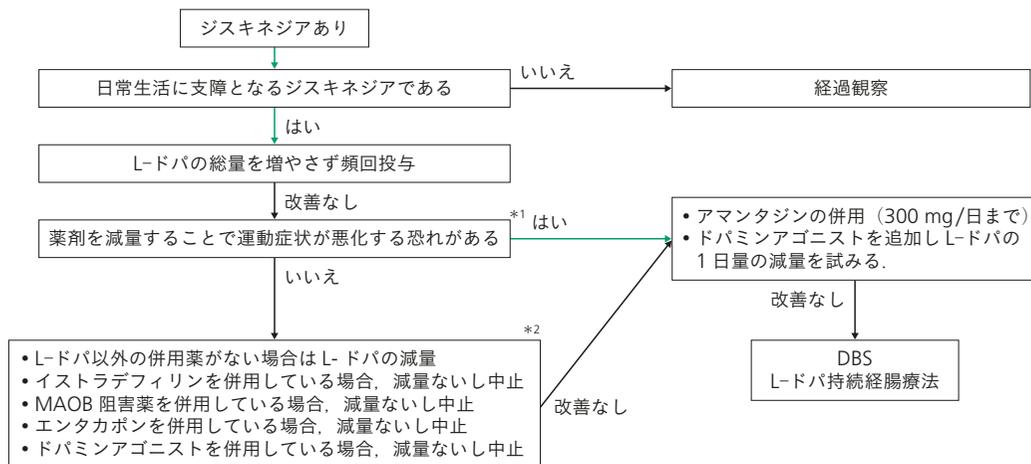


図 1 | peak-dose ジスキネジア治療アルゴリズム

*1 薬剤を減量することでウェアリングオフが悪化する可能性がある。

*2 優先順位に明らかなエビデンスはない。

アが問題となる症例の多くはパーキンソニズムの変動が顕著であることから、パーキンソニズムを改善する目的でも手術適応となることが多い。手術のターゲットや破壊術か刺激術かなど手術方法の選択は、パーキンソニズム、合併症のリスクに加えて各施設の経験を勘案して決められる〔Q and A 4-1~4-3「脳深部刺激療法」参照〕。

DBSを希望しない、もしくは適応外の患者に対してはL-ドパ持続経腸療法も適応となる。多施設で良くデザインされたRCTは1報のみしかないが、12週間の検討で、経口的L-ドパ療法と比較してジスキネジアのないオン時間、日常生活に支障となるジスキネジアのないオン時間についていずれも有意に延長している²⁵⁾。

上記について、治療アルゴリズムを図1に示す。

臨床に用いる際の注意点

peak-dose ジスキネジアの治療はL-ドパの投与方法の減量最適化を行ったうえで、ドパミンアゴニストでL-ドパを置き換える。アマンタジンは直接のジスキネジア抑制効果があるが、長期的には効果が減弱する可能性が指摘されている。手術療法の効果は確実であるが、種々の要素を検討して適応は慎重にすべきである。

文献

- 1) Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001; 16(3): 448-458.
- 2) 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.
- 3) Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord.* 2010; 25(10): 1437-1443.
- 4) Mizuno Y, Kondo T. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(8): 1138-1141.
- 5) Kondo T, Mizuno Y. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2015; 38(2): 41-46.

- 6) Chen W, Wang H, Wei H, et al. Istradefylline, an adenosine A₂A receptor antagonist, for patients with Parkinson's Disease : a meta-analysis. *J Neurosci*. 2013 ; 324(1-2) : 21-28.
- 7) Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease : a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol*. 2002 ; 51(5) : 604-612.
- 8) Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations : the PRESTO study. *Arch Neurol*. 2005 ; 62(2) : 241-248.
- 9) Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 ; 26(4) : 587-598.
- 10) Myllylä VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, et al. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2001 ; 8(1) : 53-60.
- 11) Brooks DJ, Sagar H, UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease : a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 ; 74(8) : 1071-1079.
- 12) Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, et al. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response : a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand*. 2002 ; 105(4) : 245-255.
- 13) Fénelon G, Giménez-Roldán S, Montastruc JL, et al. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003 ; 110(3) : 239-251.
- 14) Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2007 ; 22(1) : 75-80.
- 15) Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 ; 75(1) : 141-143.
- 16) da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, et al. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 ; 11(7) : 449-452.
- 17) Sawada H, Oeda T, Kuno S, et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease : a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010 ; 5(12) : e15298.
- 18) Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 ; 25(10) : 1357-1363.
- 19) Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease : the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014 ; 82(4) : 300-307.
- 20) Katzenschlager R, Manson AJ, Evans A, et al. Low dose quetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease : a double blind cross over study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 ; 75(2) : 295-297.
- 21) Wolz M, Löhle M, Strecker K, et al. Levetiracetam for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010 ; 117(11) : 1279-1286.
- 22) Stathis P, Konitsiotis S, Tagaris G, et al. Levetiracetam for the management of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 ; 26(2) : 264-270.
- 23) Wong KK, Alty JE, Goy AG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of levetiracetam for dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 ; 26(8) : 1552-1555.
- 24) Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2014 ; 28(12) : 1155-1184.
- 25) 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.

■ 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" [majr] AND "therapy" OR "dyskinesia" OR "off") AND (review [pt] OR clinical trial [pt] OR meta-analysis [pt] OR practice guideline [pt] OR randomized controlled trial [pt]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND ("1983" [dp]:"2015" [dp]) AND (("dopamine agonists" [mesh] OR "dopamine agonists" [pharmacological action]) OR ("dopamine agonist" [tw]) OR (bromocriptine* [tw]) OR (ropinirole* [tw]) OR (cabergoline* [tw]) OR (lisuride* [tw]) OR (pergolide* [tw]) OR (rotigotine* [tw]) OR (istradefylline* [tw]) OR (levetiracetam* [tw]) OR (entacapone* [tw]) OR (amantadine* [tw]) OR (zonisamide* [tw]) OR (rasagiline* [tw]) OR (selegiline* [tw]) OR (levodopa* [tw]))
3,513 件
```

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

オン/オフの治療はどうするか

回答

- ・ウェアリングオフと no on, delayed on に対する治療に準じた対策を試みる。

背景・目的

オン/オフはスイッチを入れたり切ったりするように急激に症状が変動する現象で、ウェアリングオフが予測可能であるのに対して、オン/オフは予測不可能であることが特徴である。ウェアリングオフの高度なものは短時間に急激に症状が変化するためにオン/オフと誤解されることがあるが、ウェアリングオフではオン/オフと異なり、次の服薬までは改善することはない。一方、オン/オフは血中濃度に関係なく、つまり服薬のタイミングとは関係なく症状が変動する点で鑑別される。発症機序は十分に解明されていない。

解説

オン/オフ改善のエビデンスはほとんどない。本邦で行われたセレギリンの二重盲検試験では、セレギリンが有意にオン/オフを改善したと報告されている¹⁾。先に述べたように、急激なL-ドパ血中濃度変動によりウェアリングオフがあたかもオン/オフのように見えることがあるので、ウェアリングオフに準じて治療を試みる価値はある。また、no on, delayed on の病態の関与も示唆されているので、これらに準じた対策を講じる。

臨床に用いる際の注意点

運動症状の日内変動のうち、薬剤の服用とのタイミングにより予測可能な変動（すなわちウェアリングオフ）は、薬剤服用時刻の変更やCOMT阻害薬などの併用など、薬剤調整により改善可能である。no on, delayed on についてはL-ドパ服用方法の変更を考慮する。パーキンソニズムは不安などによっても変動しやすく、この場合は環境整備、抗不安薬の投与などが有効なことがあり、運動症状の日内変動がどのようなものなのかを正確に把握することが重要である。

文献

- 1) 近藤智善, 後藤幾生, 古和久幸, 他. FPF1100(塩酸セレギリン)のパーキンソン病患者に対する臨床的有用性-プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ, 1996; 177(2): 157-231.

■ 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" [Majr] AND "Practice Guideline" [PT]) OR ("Parkinson Disease" [Majr] AND ("motor fluctuations" [TIAB] OR "motor complications" [TIAB] OR "motor skills/drug effects" [majr] OR "Levodopa/therapeutic use" [majr] OR "Levodopa/administration and dosage" [Majr]) AND "Double-Blind Method" [MeSH])) AND 1983 [PDAT] :2015 [PDAT] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND "humans" [MeSH Terms])
324 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：1983/01/01～2015/12/31

#1 ((Parkinson 病/TH OR パーキンソン病/AL)) AND (ウェアリングオフ/AL) AND (オン/AL AND オフ/AL) AND (運動合併症/AL) AND ((Levodopa/TH OR レボドパ/AL))
0 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

no on, delayed on の治療はどうするか

回答

- L-ドパの空腹時服用，懸濁液服用，1回服用量の増量，L-ドパ持続経腸療法などを考慮する。

背景・目的

no on はL-ドパを服用しても効果発現がみられない現象，delayed on は効果発現に時間を要する現象を呼び，いずれもL-ドパ吸収障害による場合が多い。

解説

いずれもL-ドパの吸収障害によると考えられる。L-ドパは小腸上部で吸収され，腸管および脳血液関門ではLNAA (large neutral amino acid) システムと呼ばれるアミノ酸トランスポーターにより能動輸送される。したがって胃排出時間遅延，アミノ酸大量摂取などにより，吸収の遅れや吸収量の低下が出現する。L-ドパは空腹時服用，あるいは水に溶かして（懸濁液）の服用により，吸収速度が上昇し，ピーク濃度も上昇するので，空腹時服用，懸濁液での服用は試してみる価値がある。消化管運動を促進するために，ドンペリドン，モサプリドを併用するのも有用である。食後服用のまま，1回服用量を150～200 mg に増量するとよいこともある。L-ドパの徐放剤（本邦未承認）とL-ドパ持続経腸療法は，L-ドパの安定した血中濃度を維持するために有用と考えられる¹⁾。

臨床に用いる際の注意点

no on, delayed on については，L-ドパ服用方法の変更を考慮する。運動症状の急速な改善を得るにはアポモルヒネの注射を考慮する。

文献

- 1) Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ. New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov Disord*. 2015 ; 30 (11) : 1451-1460.

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" [Majr] AND "Practice Guideline" [PT]) OR ("Parkinson Disease" [Majr] AND ("motor fluctuations" [TIAB] OR "motor complications" [TIAB] OR "motor skills/drug effects" [majr] OR "Levodopa/

therapeutic use" [majr] OR "Levodopa/administration and dosage" [Majr]) AND "Double-Blind Method" [MeSH]))
AND 1983 [PDAT] :2015 [PDAT] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND "humans" [MeSH Terms]

324 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: 1983/01/01~2015/12/31

#1 ((Parkinson 病/TH OR パーキンソン病/AL)) AND (ウェアリングオフ/AL) AND (オン/AL AND オフ/AL) AND
(運動合併症/AL) AND ((Levodopa/TH OR レボドパ/AL))

0 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

off period ジストニアの治療はどうか

回答

- まずウェアリングオフに対する治療を行い、薬剤調節によってオフ時間を短縮・消失させる。
- 早朝の off period ジストニアに対しては、長時間作用型ドパミンアゴニストを試みるか、起床時に少量の L-Dopa を服用する。睡眠前に L-Dopa またはドパミンアゴニストを服用してもよい。
- 薬物療法で症状が十分改善しない場合は、ボツリヌス毒素治療や視床下核・淡蒼球内節に対する DBS を考慮する。

背景・目的

パーキンソン病患者におけるジストニアは、抗パーキンソン病薬誘発性ジスキネジアとして主としてオン時に出現する場合（on period ジストニア）と、抗パーキンソン病薬の効果が低下したオフ時に出現する場合（off period ジストニア）がある。したがって、まずジストニアの出現時間帯と抗パーキンソン病薬服薬時間との関係を明らかにする。

on period ジストニアの治療は、peak-dose ジスキネジアに準ずる。

off period ジストニアは、日中の特に夕方や夜遅い時間のオフ時に現れることもあるが、抗パーキンソン病薬の服薬間隔は通常就寝中が最も長いので、起床してから最初の内服薬の効果が現れるまでの間に生じやすい（早朝ジストニア）。Kidron ら¹⁾ は 1 年以上 L-Dopa 治療を受けた 207 例のパーキンソン病患者のうち 33 例（15.9%）に早朝ジストニア、20 例（9.7%）に日中の off period ジストニアが認められたと報告している。その後の報告でも、早朝ジストニアは 2 報^{2,3)} でともに進行期パーキンソン病の 16% にみられている。off period ジストニアは足にみられることが多く、下腿と足の筋に持続性の筋収縮が起これ、足趾や足関節が強く底屈して痛みを伴い、歩行は困難である。内反足に母趾背屈を伴う場合もある。まれに手や顔面筋にも生じることがある。

ジストニアは若年発症患者ほど生じやすい。特に *parkin* 遺伝子変異を伴う患者では、治療開始前のいずれかの時点で 78% がジストニアを呈するという⁴⁾。しかし通常の特発性パーキンソン病ではジストニアは進行期にみられる症候であり、早期からみられる場合は遺伝性パーキンソンニズムのほか、進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、Wilson 病、ドパ反応性ジストニアなど、他疾患を考慮すべきである。

解説

1. 薬物療法

まずはウェアリングオフに対する治療を行い、薬剤調節によってオフ時間を短縮・消失させ

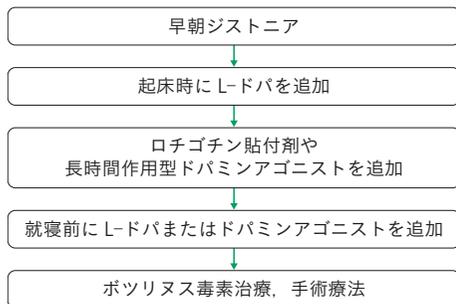


図 1 | 早朝ジストニアの治療アルゴリズム

日中の off period ジストニアはウェアリングオフ対策に準じて行う。

ることを目的とする。

ウェアリングオフの治療方針は、基本的には持続的ドパミン刺激 continuous dopaminergic stimulation (CDS) の考え方に沿って行う。

早朝の off period ジストニア (図 1) に対しては、起床直後に少量の L-ドパを服用するのが有効である。しかし効果が出るまでしばらく時間がかかるので、この間を床上で待てない場合は、睡眠前に L-ドパまたはドパミンアゴニストを服用してもよいが、夜間の悪夢が発生・増悪することがあるので注意する。日中、ドパミンアゴニスト速放剤を服用している場合はドパミンアゴニスト徐放剤 (長時間作用型ドパミンアゴニスト) に変更し、さらに朝夕に分服するなどの工夫を試みる。ロチゴチン貼付剤は、287 例のパーキンソン病に対する RCT で、早朝ジストニアを有意に ($p < 0.01$) 改善したとの報告⁵⁾があり、勧められる。

ゾニサミドやイストラデフィリンなどの非ドパミン系薬剤も長時間作用が持続することが期待できるので、早朝ジストニアに対して試みてよい。

抗コリン薬やバクロフェン⁶⁾、リチウム⁷⁾などが日中の off period ジストニアに有効であったとする報告があるが、かなり以前のものであり、その後検証されていない。

ボツリヌス毒素に関しては、足の off period ジストニアを伴うパーキンソン病患者 30 例の後脛骨筋、前脛骨筋、腓腹筋、長趾屈筋、長母趾伸筋に注射したオープン試験では、全例で 10 日以内に疼痛が改善し、ジストニアも軽減した。さらに 21 例では疼痛が 3~7 か月間消失したという⁸⁾。有害事象は生じておらず、ドパミン補充療法が奏効しない場合は試みてよい。

2. 手術療法

薬物療法やボツリヌス毒素治療で off period ジストニアが十分改善しない場合は、手術療法を検討する。

2009 年以降、off period ジストニアに対する手術療法で、その有効性を群間比較した新たな報告はない。「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」で採用された off period ジストニアに対する手術効果を検討した報告は 10 報であった⁹⁻¹⁸⁾。対象症例数は 8~32 例、観察期間は 3 か月~3 年で、視床下核破壊術・刺激療法、淡蒼球破壊術・刺激療法のいずれも有効性が高く、50% 以上でジストニアとそれに伴う疼痛が消失している。視床破壊術・刺激療法は多数例の試験はなく、有効性は判定できない。

臨床に用いる際の注意点

まず、ジストニアの出現時間帯と抗パーキンソン病薬服薬時間から、on period ジストニアか off period ジストニアかを明らかにする。off period ジストニアに対しては、ドパミンアゴニスト徐放剤や非ドパミン系薬剤などを適切に組み合わせ、CDS となるよう工夫する。早朝ジストニアなどジストニアの出現時間が決まっていれば、その時間に合わせたドパミンアゴニストの補充もよい。定位脳手術の有効性は高いが、リスクを考慮して慎重に適応を検討する。

文献

- 1) Kidron D, Melamed E. Forms of dystonia in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1987; 37(6) : 1009-1111.
- 2) Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, et al. Early morning dystonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 51(1) : 283-285.
- 3) Cubo E, Gracies JM, Benabou R, et al. Early morning off-medication dyskinesias, dystonia, and choreic subtypes. *Arch Neurol*. 2001; 58(9) : 1379-1382.
- 4) Khan NL, Graham E, Critchley P, et al. Parkin disease : a phenotypic study of a large case series. *Brain*. 2003; 126(Pt 6) : 1279-1292.
- 5) Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*. 2011; 26(1) : 90-99.
- 6) Nausieda PA, Weiner WJ, Klawans HL. Dystonic foot response of Parkinsonism. *Arch Neurol*. 1980; 37(3) : 132-136.
- 7) Quinn N, Marsden CD. Lithium for painful dystonia in Parkinson's disease. *Lancet*. 1986; 1(8494) : 1377.
- 8) Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, et al. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord*. 1995; 10(3) : 333-336.
- 9) Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 1992; 76(1) : 53-61.
- 10) Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy : 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol*. 1996; 40(3) : 355-366.
- 11) Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998; 339(16) : 1105-1111.
- 12) Volkmann J, Sturm V, Weiss P, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1998; 44(6) : 953-961.
- 13) Honey CR, Stoessel AJ, Tsui JK, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg*. 1999; 91(2) : 198-201.
- 14) Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain*. 1999; 122(Pt 6) : 1133-1146.
- 15) Lohr TJ, Burgunder JM, Weber S, et al. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(4) : 395-399.
- 16) Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Zamir O, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for parkinson's disease after successful pallidotomy : clinical and electrophysiological observations. *Mov Disord*. 2004; 19(10) : 1209-1214.
- 17) 大島秀規, 小林一太, 笠井正彦, 他. ドパ誘発性 dyskinesia に対する視床下核刺激療法の効果. *機能脳神外*. 2003; 42(1) : 49-52.
- 18) Alvarez L, Macias R, Lopez G, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease : initial and long-term response. *Brain*. 2005; 128(Pt 3) : 570-583.

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 [MAJR]) AND (therapy OR treatment)) AND dystonia [TI] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [PDAT] : "2014" [PDAT])
109 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌では参考となる文献は見つからなかった。

オープン試験でも 10 例以上を検討しているものはハンドサーチで追加した。

すくみ足の治療はどうか

回答

- ・ウェアリングオフがない場合のすくみ足や、ウェアリングオフのオフ時に出現するすくみ足の場合は、ウェアリングオフ対策を含めた抗パーキンソン病薬の用量調節を行う。
- ・ドパミン補充療法に抵抗性のオン時のすくみ足には、外界からの聴覚・視覚キュー刺激を用いることが勧められる。ドロキシドパを用いてもよい。

背景・目的

パーキンソン病におけるすくみ足は一般に考えられているよりも頻度が高く、最近の研究では6,620例中47%に認められている¹⁾。罹病期間が長く、より進行期の患者に多くみられ、振戦優位型よりも無動強剛型で頻度が高い。急がされたときや狭い通路の通過時、方向転換時に生じやすいため、エスカレーターや電車の昇降時に後方から押されて転倒したり、台所や風呂場で向きを変えようとして転倒したりするなど、日常生活に支障が大きい。すくみ足は心理的な状況で変化しやすく、自動車運転中に急にすくんでブレーキが踏めず、交通事故の原因になることもある¹⁾。すくみ足は、階段を上る、床に描いた線をまたぐなど目印があると軽減する。この現象は矛盾性運動 *kinésie paradoxale* (仏) として知られ、治療に応用されている。

解説

すくみ足の治療には、まずウェアリングオフの有無を確認する (図1)。

ウェアリングオフがなく、すくみ足が生じている場合は、治療薬の用量が不十分と考えられ、抗パーキンソン病薬を増量する。

ウェアリングオフが認められる場合は、すくみ足が主としてオフ時に認められるのか、オン時に目立つのかを確認する。オフ時のすくみ足はウェアリングオフの対策に準じた薬剤調節をし、オフ時間をなくすことで対処する。

一方、筋強剛や無動が改善しているオン時にみられるすくみ足は、ドパミン補充療法に抵抗性と考えられ、治療が困難である。

1. 薬物療法

オン時のすくみ足に対して、RCTで有効性が確認されている薬剤はドロキシドパのみで²⁾、追試はないが試みてもよい。Fukadaら³⁾は、少数例でのオープン試験ながら、ドロキシドパとCOMT阻害薬の併用群が、ドロキシドパ群、COMT阻害薬群に比してL-ドパ抵抗性のすくみ足が有意に改善したと報告し、COMT阻害薬がドロキシドパの血中濃度を高めたためではないかと推察している。また、経験的治療としてタンドスピロン、デュロキセチン、イストラデフィリンなどが試みられる。

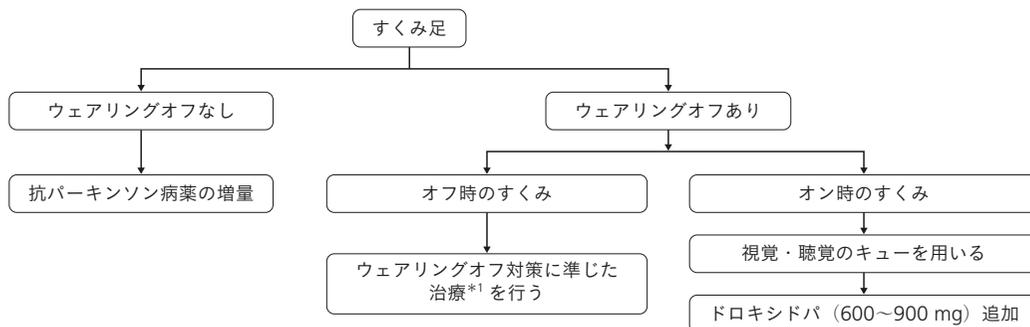


図 1 | すくみ足の治療アルゴリズム

*1 第Ⅱ編 CQ 2 を参照

オン時のすくみ足の機序は明らかではないが、L-ドパ治療によってドパミン神経が安静時にも常に発火しており、運動開始時に必要量のドパミンを放出するために発火頻度を増加させるダイナミックレンジが低下するためではないかとの説もある。実際に臨床現場では、L-ドパやドパミンアゴニストを減量することですくみ足が改善することがあるので、運動症状の増悪に注意しながら試みてよい。

カフェインはアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用によって、一部の患者のすくみ足に有効と報告された⁴⁾が、耐性を生じ、効果は一過性である。類似の作用機序を有するイストラデフィリンがすくみ足に対して有効性を有することが期待される。

アマンタジン点滴静注については 2 報^{5,6)} のプラセボ対照 RCT がある。2~5 日の点滴治療直後には、いずれの試験もすくみ足は改善しなかったが、2~4 週間後に改善がみられたという。さらに検証が必要である。

メチルフェニデートについては 2 報のプラセボ対照 RCT^{7,8)} と 1 報のオープン試験⁹⁾ があるが、有効・無効の両結果がある。本邦ではパーキンソン病に対する保険適用はない。

下腿三頭筋へのボツリヌス毒素 A 注射は 2 報のプラセボ対照 RCT^{10,11)} において、ボツリヌス毒素 B 注射は 1 報のプラセボ対照 RCT¹²⁾ において、いずれも無効であった。

2. 運動療法

Tomlinson ら¹³⁾ は、歩行障害に対する運動療法の有効性をメタ解析によって検討した。39 試験、1,827 例のパーキンソン病患者において、全身運動療法、トレッドミル、キュー訓練、ダンス、武道などを施行した群では、しなかった群より平均歩行速度が有意に速くなり (0.04 m/s, $p=0.0002$)、freezing of gait questionnaire (FOG-Q) スコアが有意に改善 (1.41 点, $p=0.02$) した。運動療法の方法による違いは明らかではなかった。

音楽療法やダンスは、有効性を示す個別の報告はあるが、RCT のメタ解析では、6 試験、168 例のパーキンソン病患者において、歩幅や歩行速度の改善は認められたが、すくみ足への有意な効果は示されなかった¹⁴⁾。施行法の改善が期待される。

外界からのキュー (刺激) を用いた訓練のすくみ足への有効性は、「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」で引用された RESCUE trial¹⁵⁾ 以降も多くの報告がある¹⁶⁻¹⁹⁾。いずれも視覚キューや聴覚キューを用いた運動訓練のランダム化クロスオーバー比較試験・オープン試験で、自覚的にも他覚的にもすくみ足が有意に改善した。

日常においては、運動・感覚トリックが歩行開始時のすくみ足からの解放に役立つ²⁰⁾。前に進めようと思う足をいったん上に上げたり後ろに引いてから前に出すといった体重移動や、体

全体をゆすってリズムをとる，横向きに歩く，かけ声をかける，床に線を想像する，L字形杖を用いる，他人の歩行を見て真似る，などである．すくみ足のある患者は前に転倒するので，膝パッドやリストガード，ヘルメットなどが外傷軽減に有効である．また，歩行器などの歩行補助具はすくみ足を軽減し，転倒防止に役立つ．

3. 手術療法

視床下核脳深部刺激療法 subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) はオフ時のすくみ足には有効だが³，オン時のすくみ足の改善は一過性である．しかし，両側 STN-DBS によってオン時のすくみ足が5年間にわたって改善した²¹⁾との報告もある．また，STN-DBS において，130 Hz から 80 Hz への変更によるすくみ足の改善^{22,23)}，脚橋被蓋核刺激²⁴⁾，視床下核と黒質網様部の同時刺激²⁵⁾ がすくみ足に有効，との報告もある．

臨床に用いる際の注意点

すくみ足は，転倒による骨折や頭部打撲，交通事故につながることもあり，注意が必要である．オフ時に出現するすくみ足と，オン時に目立つすくみ足とでは治療方針が異なる．すくみ足が出現する時間帯と服薬時間との関連，他のパーキンソンニズムの程度を参考にして，いずれであるかを見極めて対策を考える．薬剤は確実に有効といえるものではなく，キューの活用や運動療法を行う．ドパミン作動薬を減量することですくみ足が改善する症例もあるが³，運動症状の増悪に十分注意する．

文献

- 1) Macht M, Kaussner Y, Möller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease : a survey of 6,620 patients. *Mov Disord.* 2007 ; 22(7) : 953-956.
- 2) 橋本博太郎, 近藤智善, 中西孝雄, 他. パーキンソン病における L-DOPS の治療効果-レボドopa基礎治療例におけるプラセボを対照薬とした二重盲検比較法による検討. *臨評値.* 1987 ; 15(3) : 423-457.
- 3) Fukuda K, Endo T, Yokoe M, et al. L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) co-administered with entacapone improves freezing of gait in Parkinson's disease. *Med Hypotheses.* 2013 ; 80(2) : 209-212.
- 4) Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K. Effects of caffeine on the freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 ; 22(5) : 710-712.
- 5) Lee JY, Oh S, Kim JM, et al. Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease : a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2013 ; 260(12) : 3030-3038.
- 6) Kim YE, Yun JY, Yang HJ, et al. Intravenous amantadine for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy : a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial. *PLoS One.* 2012 ; 7(11) : e48890.
- 7) Moreau C, Delval A, Defebvre L, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation : a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012 ; 11(7) : 589-596.
- 8) Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M, et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease : a randomized clinical trial. *Neurology.* 2011 ; 76(14) : 1256-1262.
- 9) Devos D, Krystkowiak P, Clement F, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 ; 78(5) : 470-475.
- 10) Gurevich T, Peretz C, Moore O, et al. The effect of injecting botulinum toxin type A into the calf muscles on freezing of gait in Parkinson's disease : a double blind placebo-controlled pilot study. *Mov Disord.* 2007 ; 22(6) : 880-883.
- 11) Wieler M, Camicioli R, Jones CA, et al. Botulinum toxin injections do not improve freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology.* 2005 ; 65(4) : 626-628.
- 12) Fernandez HH, Lannon MC, Trieschmann ME, et al. Botulinum toxin type B for gait freezing in Parkinson's disease. *Med Sci Monit.* 2004 ; 10(7) : CR282-284.
- 13) Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 ; (9) : CD002817.
- 14) de Dreu MJ, van der Wilk AS, Poppe E, et al. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's

- disease : a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 ; 18(Suppl 1) : S114-S119.
- 15) Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease : the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 ; 78(2) : 134-140.
 - 16) Fietzek UM, Schroeteler FE, Ziegler K, et al. Randomized cross-over trial to investigate the efficacy of a two-week physiotherapy programme with repetitive exercises of cueing to reduce the severity of freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil.* 2014 ; 28(9) : 902-911.
 - 17) Kadivar Z, Corcos DM, Foto J, et al. Effect of step training and rhythmic auditory stimulation on functional performance in Parkinson patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011 ; 25(7) : 626-635.
 - 18) Espay AJ, Baram Y, Dwivedi AK, et al. At-home training with closed-loop augmented-reality cueing device for improving gait in patients with Parkinson disease. *J Rehabil Res Dev.* 2010 ; 47(6) : 573-581.
 - 19) Donovan S, Lim C, Diaz N, et al. Laserlight cues for gait freezing in Parkinson's disease : an open-label study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 ; 17(4) : 240-245.
 - 20) Stern GM, Lander CM, Lees AJ. Akinetic freezing and trick movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1980 ; (16) : 137-141.
 - 21) Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, et al. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease : long-term observation. *Mov Disord.* 2009 ; 24(4) : 557-563.
 - 22) Sidiropoulos C, Walsh R, Meaney C, et al. Low-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation for axial symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* 2013 ; 260(9) : 2306-2311.
 - 23) Ricchi V, Zibetti M, Angrisano S, et al. Transient effects of 80 Hz stimulation on gait in STN DBS treated PD patients : a 15 months follow-up study. *Brain Stimul.* 2012 ; 5(3) : 388-392.
 - 24) Nosko D, Ferraye MU, Fraix V, et al. Low-frequency versus high-frequency stimulation of the pedunculo-pontine nucleus area in Parkinson's disease : a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 ; 86(6) : 674-679.
 - 25) Weiss D, Walach M, Meisner C, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain.* 2013 ; 136(Pt 7) : 2098-2108.

■ 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/drug effects" [MAJR] OR "Parkinson Disease/drug therapy" [MAJR] OR "Parkinson Disease/therapy" [MAJR] OR "Antiparkinson Agents" [MAJR])) AND ((freezing/TH) OR (frozen/TH)) AND (Clinical Trial [PT] OR Meta-Analysis [PT] OR Practice Guideline [PT] OR Randomized Controlled Trial [PT]) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP] : "2014" [DP]))

67 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌では参考となる文献は見つからなかった。

オープン試験でも 10 例以上を検討しているものはハンドサーチで追加した。

diphasic ジスキネジアの治療はどうか

回答

- diphasic ジスキネジアの薬物療法として有効性を明確に示したエビデンスはない。
- 持続的ドパミン受容体刺激療法に基づく治療理論のもとで、抗パーキンソン病薬の1回内服量や内服回数あるいは持続投与など患者個々に工夫する。
- 手術療法では、少なくとも STN-DBS の有効性が期待できる。

背景・目的

diphasic ジスキネジアは、L-ドパ誘発性ジスキネジアの一型として 1975 年に Barbeau¹⁾ により提唱され、L-ドパの血中濃度の上昇期と下降期に二相性に出現することからそう呼ばれる。頻度は peak-dose ジスキネジアより低い、臨床的には同程度の問題症状と考えられる。いずれも進行期で症状の変動が明らかとなる時期にみられるようになり、L-ドパ治療開始から 4~6 年で 36% 程度に発症する²⁾。diphasic ジスキネジアの治療は通常の L-ドパ誘発性ジスキネジアととらえて行われることが実際的であるため、diphasic ジスキネジアのみを標的とした臨床試験は少ない。

解説

diphasic ジスキネジアは薬物動態学的には L-ドパ血中濃度が比較的低いときに起こる。したがって、治療はより持続的なドパミン受容体刺激を目指して行うことが理論的である。しかし、それを検証するための大規模臨床試験は行われていない。対象が少数だったり試験デザインがオープン試験であったり、エビデンスを問える報告はない。古くは、L-ドパの内服治療では著しい症状変動を呈していた 10 例を持続静注に変更したら、うち 2 例の diphasic ジスキネジアが抑制されたという報告がある³⁾。また L-ドパ/ベンセラジド配合剤の徐放剤もまた diphasic ジスキネジアに有効であったとするオープン試験がある⁴⁾。他に抗パーキンソン病薬ではドパミンアゴニストとアマンタジンの報告⁵⁻⁷⁾があるが、ドパミンアゴニストで用いられていたのはアポモルヒネ持続皮下注射と lisuride 持続静脈内投与で、いずれも本邦では未承認薬であった。抗パーキンソン病薬以外では抗コリン薬 etybenzotropine とジアゼパムの小規模オープン試験の報告⁸⁾があり、有効であったという。以上のように、「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」以降、臨床試験の報告は行われていない。

手術療法については、L-ドパ誘発性ジスキネジア全般に対する治療の概要と大きく違いはないと考えられる。比較的最近、視床下核 subthalamic nucleus (STN) をターゲットとする DBS の効果を検討した報告^{8,9)}がある。diphasic ジスキネジア 6 例を対象に STN-DBS を施行し、平均 21.5 か月間の観察期間で 3 例は diphasic ジスキネジアが消失、他 2 例で改善、悪化したのは 1 例のみであった。進行期パーキンソン病 8 例を対象に STN-DBS の有効性を検討

した報告では、運動症状の改善により L-ドパ投与量が 47% 減少し、DBS による持続刺激との組み合わせにより diphasic ジスキネジアおよび peak-dose ジスキネジアの持続時間は 52%、重症度は 68% 改善した。しかし、これらの結果を検証するための大規模臨床試験は行われていない。

臨床に用いる際の注意点

diphasic ジスキネジアにはエビデンスに基づく薬物療法、手術療法はない。しかし薬物療法では持続的ドパミン受容体刺激療法に基づく治療の有効性が、また手術療法では少なくとも STN-DBS の有効性が期待できるものと考えられる。

文献

- 1) Barbeau A. Letter : Diphasic dyskinesia during levodopa therapy. *Lancet*. 1975 ; 305 (7909) : 756.
- 2) Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 ; 16(3) : 448-458.
- 3) Quinn N, Parkes JD, Marsden CD. Control of on/off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa. *Neurology*. 1984 ; 34(9) : 1131-1136.
- 4) Pezzoli G, Tesei S, Ferrante C, et al. Madopar HBS in fluctuating parkinsonian patients : two-year treatment. *Mov Disord*. 1988 ; 3(1) : 37-45.
- 5) Luquin MR, Scipioni O, Vaamonde J, et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease : clinical and pharmacological classification. *Mov Disord*. 1992 ; 7(2) : 117-124.
- 6) Durif F, Deffond D, Dordain G, et al. Apomorphine and diphasic dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 1994 ; 17(1) : 99-102.
- 7) Paci C, Thomas A, Onofri M. Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2001 ; 22(1) : 75-76.
- 8) Kim HJ, Lee JY, Kim JY, et al. Effect of bilateral subthalamic deep brain stimulation on diphasic dyskinesia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 ; 110(4) : 328-332.
- 9) Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain*. 1999 ; 122 (Pt 6) : 1133-1146.

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" [MAJR] AND "Dyskinesias/therapy" [MAJR]) AND (Clinical Trial [PT] OR Meta-Analysis [PT] OR Practice Guideline [PT] OR Randomized Controlled Trial [PT]) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP])
91 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献はなかった。

重要なオープン試験、症例対照研究、横断研究、症例報告もハンドサーチで追加した。

姿勢異常の治療はどうか

回答

- 体幹屈曲（腰曲がり）、斜め徴候、首下がりが、抗パーキンソン病薬などの追加後に発症、増悪した場合は追加薬を止める。これらの症状については、まだ有用な治療のエビデンスは確立してはいないものの、薬物による調整で改善する例があり、調整を試みる。

背景・目的

パーキンソン病患者は、首は前方に突き出しやや下がり、体幹は前傾・前屈姿勢 *stooped and bent posture* となり、肘関節や膝関節が屈曲する特徴的な姿勢を示す。また、体幹屈曲（腰曲がり）*camptocormia*、斜め徴候 *Pisa syndrome*、首下がりが *dropped head syndrome*、頸部前屈症 *antecollis* がある。その病態は、基本的に屈筋群と伸筋群の筋緊張のバランスが障害されることが原因と考えられるが、筋強剛、体軸のジストニア、局所性ミオパチーによる筋力低下、中枢性の固有感覚 *proprioceptive sensation* 障害による *body scheme deficit*、空間認知機能障害など、多彩な因子が関与する¹⁾。抗パーキンソン病薬、コリンエステラーゼ阻害薬などの追加後に発症、増悪する例もあり、注意が必要である。

解説

1. 前傾・前屈姿勢 *stooped and bent posture*

前傾・前屈姿勢はパーキンソン病に特徴的な症状であり、早期パーキンソン病患者では、抗パーキンソン病薬の投与・運動療法の効果がみられるが、進行した場合には効果が十分でないことが多い。

2. 体幹屈曲（腰曲がり）*camptocormia*

体幹屈曲（腰曲がり）は、通常の前傾・前屈姿勢と異なる極端な胸腰椎部の屈曲する姿勢異常であり、いわゆる腰が曲がった状態を指す。座位や立位・歩行時に目立ち、臥位で消失するのが特徴である。総説（2016年、102報²⁾）によれば、その定義は、ほとんどの論文で45°以上の体幹の屈曲とされており、7報では、3～18%のパーキンソン病患者に認められた。本邦パーキンソン病患者の体幹屈曲（腰曲がり）の頻度は、多施設共同横断研究³⁾で531例中22例（4.1%）、単一施設の横断研究⁴⁾で1,453例中138例（9.5%）にみられた。また34例ではプラミペキソールの中止にて改善し、プラミペキソールによる体幹屈曲（腰曲がり）の発現は、女性で有意に高かったとされる⁴⁾。

L-Dopa治療の症例対照研究〔体幹屈曲（腰曲がり）のあるパーキンソン病患者67例〕では、L-Dopa投与中止時と投与時で、体幹屈曲（腰曲がり）の改善効果は乏しく、約20%の改善傾向がみられたが、有意な効果ではなかった⁵⁾。その一方、比較的亜急性に出現した場合はL-Dopa

追加だけで改善する例、またドパミンアゴニストで増悪する例も経験される。薬剤追加後に発症、増悪した場合は追加薬を止める。ただし、L-ドパで増悪、ドパミンアゴニストで改善する場合もあることに注意が必要である。

総説（ボツリヌス毒素4報とリドカイン2報）²⁾によれば、ボツリヌス毒素（本邦保険適用外）は、いまだ議論のある治療法であり、またリドカインも長期効果を含め、多数例でのRCTが必要であるとされる。海外の症例集積研究（パーキンソン病患者11例、1例は全身性ジストニア）では、臨床的に腹直筋の収縮がみられた9例でボツリヌス毒素治療を行い、9例中4例にて中等度から著明な改善がみられたとの報告があるが⁶⁾、その後の総説⁷⁾では、この論文のみ⁶⁾が引用され、治療効果に関する検討は不十分とされている。

上部の体幹屈曲（腰曲がり）に対するリドカイン（本邦保険適用外）に関するオープン試験では、投与数日後、腹直筋投与では軽度改善が1例、外腹斜筋では5例全例で改善が認められた⁸⁾。さらに長期効果に関する検討では12例中、外腹斜筋へのリドカイン投与連続4/5日間後、9例にて改善あり、その後リハビリテーションを施行したところ、8例で90日間後にも改善効果が認められた⁹⁾。また、運動療法や装具などの非薬物療法の効果を示した報告もあるが、治療法としてのエビデンスは確立されていない¹⁾。

DBSの効果に関するシステマティックレビュー（21報、パーキンソン病患者131例）¹⁰⁾によれば、L-ドパ内服群の半数では治療効果を認めず、リドカイン群（27例）の71%、DBS群（32例）の68%にて、有意な改善効果を認め、脊椎手術とDBSは、体幹屈曲（腰曲がり）の屈曲角度を有意に改善させた（それぞれ89.9%と78.2%）とされる。また、DBSに関する総説〔13報、視床下核 subthalamic nucleus (STN) 51例、淡蒼球内節 globus pallidus (Gpi) 5例〕²⁾によれば、34例（61%）で姿勢の改善効果を認めている。しかし、治療効果の判定法は論文ごとに一定しておらず、いまだ正確な結論を導くに至っていない。現時点では、L-ドパの治療効果のない患者の適応の選択肢の1つとされている。

3. 斜め徴候 (Pisa 症候群 Pisa syndrome)

いわゆる、斜め徴候 (Pisa 症候群 Pisa syndrome) は、経過が比較的速い例と症状が緩徐に出現する例があり、前者には、薬物によって引き起こされる遅発性ジストニアが含まれる^{11,12)}。抗精神病薬を服用している場合にはその中止や変更を試みる。多施設共同横断研究（パーキンソン病患者1,631例）によれば、Pisa 症候群 ($\geq 10^\circ$) は、143例（8.8%）に認められ¹³⁾、歩行時の一側への片寄り、転倒の頻度が有意に高かった。ドパミン補充療法後にPisa 症候群が出現したパーキンソン病患者8例の症例集積研究（Pisa 症候群出現までの期間は15日～3か月）で、ドパミン補充療法の調整にて7例で、Pisa 症候群は改善した（7例で増量、1例のみ減量）¹⁴⁾。ドパミン補充療法の調整後にPisa 症候群が出現した場合、それが不可逆性変化となる慢性期に至る前に、可能な限り早期の対応（ドパミンアゴニストの調整や抗コリン薬）が重要である。また、ボツリヌス毒素治療（本邦保険適用外）とリハビリテーションとの組み合わせに関するRCT（パーキンソン病患者26例）¹⁵⁾では、体幹筋への投与後、リハビリテーションを施行、両群とも姿勢と体幹のROMの改善効果を認め、ボツリヌス毒素治療群では疼痛スコア、体幹の前屈・伸展も有意に改善させ、6か月後も持続的な効果が示された。体幹屈曲（腰曲がり）とPisa 症候群に対する両側STN-DBSの効果に関する症例集積研究〔パーキンソン病患者：8例の体幹屈曲（腰曲がり）、10例のPisa 症候群〕では、早期効果は8例中4例に、長期効果は8例中5例で認められた¹⁶⁾。

4. 首下がり dropped head syndrome, 頸部前屈症 antecollis

いわゆる、首下がり、頸部前屈症は、多系統萎縮症より頻度は少ないが、パーキンソン病でもみられる^{7,17)}。後頸部筋のミオパチーも原因となるが、最も多い原因は、ジストニアが関与している頸部前屈症と考えられる。ドパミンアゴニストにて惹起された頸部前屈症のあるパーキンソン病患者16例の総説¹⁸⁾によれば、関連因子は、日本人、女性、ホーン-ヤール Hoehn-Yahr 重症度分類3度以上であった。その対応は、9例で中止、2例で減量、1例で他のドパミンアゴニストへの変更、1例でL-ドパの増量、その他であった。頸部前屈症は特定のドパミンアゴニストにて惹起されるわけではなく、単剤でも併用でも起因薬剤となる可能性が示唆された。また、首下がりのあるパーキンソニズム28例（パーキンソン病患者8例を含む）の症例集積研究¹⁹⁾によれば、ドパミンアゴニストにて惹起された症例の場合、起因薬剤の中止・減量、L-ドパの増量が有効であった。したがって症例に応じた対応の必要性がある。ボツリヌス毒素治療に関する総説⁷⁾によれば、質の高い二重盲検のRCTが8報あり、頸部前屈症を含めた頸部ジストニアには、最も効果のある治療とされている。最も頻度の高い副作用は、嚥下障害と頸部の筋力低下である。

臨床に用いる際の注意点

姿勢異常はパーキンソン病に特徴的にみられる症状であるが、その治療についてのエビデンスは少ない。さらにその病態には多彩な因子が関与するため、症例ごとに病態を確認しながら、実際の臨床では副作用の少ない治療法から選択する。比較的亜急性に出現した場合には、速やかな対応が重要で、抗パーキンソン病薬、コリンエステラーゼ阻害薬などの薬剤追加後に発症、悪化した場合は追加薬を止める。

文献

- 1) Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011 ; 10(6) : 538-549.
- 2) Srivanitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease : definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 ; 87(1) : 75-85.
- 3) Seki M, Takahashi K, Koto A, et al. Camptocormia in Japanese patients with Parkinson's disease : a multicenter study. *Mov Disord.* 2011 ; 26(14) : 2567-2571.
- 4) Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, et al. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease : prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19(8) : 725-731.
- 5) Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 ; 77(11) : 1223-1228.
- 6) Azher SN, Jankovic J. Camptocormia : pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology.* 2005 ; 65(3) : 355-359.
- 7) Mills R, Bahroo L, Pagan F. An update on the use of botulinum toxin therapy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 ; 15(1) : 511.
- 8) Furusawa Y, Mukai Y, Kobayashi Y, et al. Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 ; 27(6) : 802-803.
- 9) Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, et al. Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19(3) : 350-354.
- 10) Chieng LO, Madhavan K, Wang MY. Deep brain stimulation as a treatment for Parkinson's disease related camptocormia. *J Clin Neurosci.* 2015 ; 22(10) : 1555-1561.
- 11) Solla P, Cannas A, Tacconi P, et al. Lateral trunk flexion and Pisa syndrome in Parkinson's disease. Are they really always different conditions although denoting similar features? *J Neurol.* 2008 ; 255(3) : 450-451.
- 12) Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia : late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology.* 1982 ; 32(12) : 1335-1346.
- 13) Tinazzi M, Fasano A, Geroin C, et al. Pisa syndrome in Parkinson disease : An observational multicenter Italian study.

- Neurology. 2015 ; 85(20) : 1769-1779.
- 14) Cannas A, Solla P, Floris G, et al. Reversible Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease on dopaminergic therapy. J Neurol. 2009 ; 256(3) : 390-395.
 - 15) Tassorelli C, De Icco R, Alfonsi E, et al. Botulinum toxin type A potentiates the effect of neuromotor rehabilitation of Pisa syndrome in Parkinson disease : a placebo controlled study. Parkinsonism Relat Disord. 2014 ; 20(11) : 1140-1144.
 - 16) Umemura A, Oka Y, Ohkita K, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on postural abnormality in Parkinson disease. J Neurosurg. 2010 ; 112(6) : 1283-1288.
 - 17) Kashihara K, Imamura T. Clinical correlates of anterior and lateral flexion of the thoracolumbar spine and dropped head in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012 ; 18(3) : 290-293.
 - 18) Uzawa A, Mori M, Kojima S, et al. Dopamine agonist-induced antecollis in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009 ; 24(16) : 2408-2411.
 - 19) Oyama G, Hayashi A, Mizuno Y, et al. Mechanism and treatment of dropped head syndrome associated with parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord. 2009 ; 15(3) : 181-186.

■ 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 [TI]) AND (antecollis [TIAB] OR "lateral flexion" [TIAB] OR "lateral trunk flexion" [TIAB] OR camptocormia [TW] OR "pisa syndrome" [TIAB] OR "dropped head" [TIAB] OR "Posture/abnormalities" [Mesh]) NOT "Case Reports" [PT] NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("2008" [DP] : "2016" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
52件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

(((((OR 抗 Parkinson 病剤/TH) AND ((姿勢異常/AL) OR (前傾/AL) OR (前屈/AL) OR ((体幹前屈症/TH OR 腰曲がり/AL)) OR (斜め/AL) OR ((首下がりがり病/TH OR 首下がりがり/AL)) OR (側弯/AL)))) AND ((PT=症例報告除く) AND (PT=会議録除く) AND CK=ヒト))) AND (SH=治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)

9件

さらにランダム化二重盲検試験とともに、重要と判断されたオープン試験や case series も、患者数が 20 名以下の検討も含めてハンドサーチで追加した。

嚥下障害の治療はどうか

回答

- L-ドパなどの薬物の適正化を考慮する。ウェアリングオフによる場合には、食事のタイミングがオン時間になるように服薬を調整する。
- 食形態調整・姿勢調整のほかに、運動低下や廃用の予防を含めて嚥下機能訓練を行う。
- 嚥下が困難で誤嚥性肺炎の危険が高い場合や食事摂取が十分にできない場合には、胃瘻造設や声門閉鎖術などの方法も考慮する。

背景・目的

嚥下障害は、パーキンソン病の死因の24～40%を占める誤嚥性肺炎の原因となるので、その治療は重要である¹⁻³⁾。通常は重症度に伴い、嚥下障害の頻度が多くなるが、重症度と相関しない嚥下障害がある。パーキンソン病の患者の30～80%程度が嚥下障害を自覚している⁴⁾。また、流涎の原因となる唾液の貯留による不顕性誤嚥が約15%にみられるので、問診やスクリーニングテストのほか、嚥下造影検査 videofluorography (VF) や嚥下内視鏡検査 videoesophagoscopy (VE) を適宜選択して検査を行い診断し、治療を考慮する必要がある。

解説

パーキンソン病の嚥下障害は、咀嚼期、口腔期、咽頭期、食道期全体にわたり起こりうる。摂食や嚥下にかかわる筋強剛・振戦・ジスキネジアの軽減を目的に、まずL-ドパを含めた抗パーキンソン病薬の調整を考慮する。次に、ウェアリングオフなどとの関連がある場合には、オン時が食事のタイミングに合うように調整することを考慮する。また、内服が困難な場合には、ロチゴチン貼付剤やアポモルヒネ自己注射を考慮してもよい。食形態調整としては、とろみ食を試すことも考慮してもよい。リハビリテーションとして行う嚥下訓練としては、認知行動訓練や呼吸筋力訓練やビデオによる補助嚥下訓練も考慮してもよい⁵⁻⁸⁾。

臨床に用いる際の注意点

嚥下障害はパーキンソン病の予後決定の重要な因子である。嚥下障害を引き起こす原因は単一ではなく多様であり、その原因を特定していくことが治療の一步である。すなわち、うつ症状や認知障害はどうか、首下がりや斜め徴候などの姿勢異常はどうか、流涎の状態、口や舌、咀嚼の運動の状態はどうか、食道蠕動の状態や胃食道逆流などの有無などがかわってくる。多くの状態を把握して、嚥下障害の治療を行うことが必要である。

文献

- 1) Nakashima K, Maeda M, Tabata M, et al. Prognosis of Parkinson's disease in Japan. Tottori University Parkinson's Disease Epidemiology (TUPDE) Study Group. *Eur Neurol.* 1997 ; 38(Suppl 2) : 60-63.
- 2) Beyer MK, Herlofson K, Arslan D, et al. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2001 ; 103(1) : 7-11.
- 3) Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, et al. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease : a 9-year follow-up. *Mov Disord.* 2003 ; 18(11) : 1312-1316.
- 4) Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003 ; 2(2) : 107-116.
- 5) Baijens LWJ, Speyer R. Effects of Therapy for Dysphagia in Parkinson's Disease : Systematic Review. *Dysphagia.* 2009 ; 24(1) : 91-102.
- 6) van Hooren MR, Baijens LW, Voskuilen S, et al. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease : a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 ; 20(8) : 800-807.
- 7) El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, et al. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) : a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 ; 72(1) : 31-36.
- 8) Manor Y, Mootanah R, Freud D, et al. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19(2) : 207-211.

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索 : 2008/10/01~2015/12/31

- #1 ("parkinson disease" [MeSH Terms] OR ("parkinson" [All Fields] AND "disease" [All Fields]) OR "parkinson disease" [All Fields] OR ("parkinson's" [All Fields] AND "disease" [All Fields]) OR "parkinson's disease" [All Fields]) AND ("deglutition disorders" [MeSH Terms] OR ("deglutition" [All Fields] AND "disorders" [All Fields]) OR "deglutition disorders" [All Fields] OR "dysphagia" [All Fields]) AND ("Treat Rev" [Journal] OR ("treatment" [All Fields] AND "review" [All Fields]) OR "treatment review" [All Fields])) AND ("2008/10/01" [PDAT] : "2015/12/31" [PDAT])
34 件

医中誌検索 : 1983/01/01~2015/12/31

- #1 (Parkinson 病/TH OR パーキンソン病/AL) AND (嚥下障害/TH OR /AL) AND (治療/TH OR 治療/AL)
126 件.

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。