

第 4 章 非薬物療法

Q and A 4-1

手術療法の適応基準は何か

回答

- 薬物療法で改善不十分な運動症状の日内変動とジスキネジアに対して、視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）もしくは淡蒼球内節脳深部刺激療法（GPi-DBS）を考慮する。明らかな認知症が合併している場合は、原則として考慮しない。神経心理学的検討を行い、DBSの導入に伴って認知機能低下が生じるリスクを評価する。
- 薬物療法で改善不十分な振戦に対して、視床腹中間核脳深部刺激療法（Vim-DBS）もしくは視床腹中間核破壊術を考慮する。

Q and A 4-2

手術療法を考慮するタイミングはいつか

回答

- 視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）の適切なタイミングは、運動症状の日内変動やジスキネジアが薬物療法で改善困難で、かつオン時の運動機能やADLが損なわれていない時期である。若年のほうが効果が高く、高齢では前頭葉機能低下のリスクが大きくなり、QOLの改善が得られづらくなる。運動合併症出現3年以内の早期の導入も症例によっては有効である。顕著なジスキネジアの改善を目的とする場合には、オン時のADLが損なわれていても考慮されることがある。
- 淡蒼球内節刺激療法（GPi-DBS）のタイミングも、STN-DBSに準じて考慮される。
- 視床腹中間核脳深部刺激療法（Vim-DBS）もしくは視床腹中間核破壊術については、特に適したタイミングはない。

背景・目的

1940年代から始まったヒトの定位脳手術は、1950年代より振戦に対する視床腹中間核破壊術が行われるようになった。1990年代には運動合併症に対して後腹側淡蒼球破壊術が広く行われるようになったが、2000年に視床下核脳深部刺激療法 subthalamic nucleus deep brain stimulation（STN-DBS）が保険適用された後は、可逆性、調節性が支持されて事実上破壊術に

取って代わった。手術療法の適応基準は「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」でも述べられているが、治療戦略における手術療法の位置付けは、侵襲的な対症療法であるため薬物療法の発達とともに変わりえるものである。また、DBSの合併症としては認知機能低下、精神合併症が最も問題になるが、そのリスクの度合いは個々の症例によって異なるだけでなく、各症例の進行度合いによっても変化する。DBSは導入時期を含めたテーラーメイド治療戦略が患者にもたらす価値を決定的に左右することから、適応基準とタイミングについて現時点のエビデンスから検討する。

解説

1. 運動合併症に対するDBSと薬物療法の比較研究

STN-DBSもしくは淡蒼球内節刺激療法 globus pallidus interna deep brain stimulation (GPi-DBS)と最善の薬物療法 Best Medical Therapy (BMT)の間でのRCTはこれまで3報あり、それぞれDBS群はSTN-DBSとGPi-DBSが半数ずつ¹⁾、両者混在だがほとんどがSTN-DBS²⁾、全例STN-DBSで運動合併症出現3年以内³⁾となっており、追跡期間は各々6か月、1年、2年である。いずれの報告でもオフ時のUPDRS part IIIスコアとUPDRS part IVスコアは、BMT群と比較してDBS群で有意な改善を認めている。また、うち1試験ではUPDRS part IIスコア¹⁾、他2試験ではオフ時のUPDRS part IIスコアがBMT群と比較してDBS群で有意に改善している^{2,3)}。有害事象としては、詳細に神経心理学的検討を行った1試験においてDBS群でワーキングメモリー、処理速度、音韻流暢性、遅延再生の低下がみられ¹⁾、他の試験では手術合併症も含めてDBS群で有害事象が183例中65例で96件(うち死亡2例)認められたのに対して、BMT群では183例中13例で14件(うち死亡1例)であった。運動合併症出現3年以内の患者で検討された試験での有害事象は、DBS群124例中68例で123件(うち死亡2例)、BMT群127例中56例で128件(うち死亡1例)であった。

2. STN-DBSの長期効果

DBSと薬物療法についてより長期の経過を検討した研究として、STN-DBSを施行した患者と、STN-DBSの適応はあると判断されたものの、希望撤回などの病態と無関係な理由で施行しなかった患者を比較した報告がある。6年後のオン時のUPDRS part IIスコア、オン時とオフ時のUPDRS part IIIスコアはDBS施行群と非施行群に有意差なく、オフ時のUPDRS part IIスコアとUPDRS part IVスコア、ジスキネジアの時間と程度、オフ時間がDBS施行群で有意に良好であった。本研究でも詳細な神経心理学的検討がされているが、DBS施行群で非施行群に比して有意に劣ったのは phonetic fluency のみであった⁴⁾。

10年もしくはそれ以上の長期経過については、STN-DBSに関する観察研究が3報ある⁵⁻⁷⁾。これらの報告では共通して術前に比べてUPDRS part IVスコアが有意に良好に保たれており⁵⁻⁷⁾、ジスキネジアとウェアリングオフを個別に調べたものでは、どちらも術前より有意に低いスコアが保たれている^{5,6)}。L-ドパに換算した薬用量はうち2研究で術前より有意に少なく保たれていた^{5,6)}。オン時のUPDRS part IIスコアやオン時およびオフ時のUPDRS part IIIスコアは術前と比べて有意に悪化し^{5,6)}、神経心理学的検討では有意な遂行機能の低下、短期および長期記憶の悪化が認められている^{6,7)}。これらの長期経過後の運動症状および認知機能の悪化は、パーキンソン病の進行に伴うものと結論付けられている^{6,7)}。

3. STN-DBSのリスク

STN-DBSとBMTを比較したRCTを分析したメタ解析では、DBS群でBMT群と比較し

て認知症スケール，言語流暢性，言語記憶，視空間記憶などの認知機能や遂行機能の低下が示されている．一方で，全般的な精神機能や抑うつは DBS 群で改善を認めている⁸⁾．これらのリスクに関連する要因としては STN-DBS と BMT の RCT のサブ解析で，患者側の要因としては高齢，術前の L-ドパ換算薬用量が多い，術前の UPDRS part III の体幹スコアが高い場合には，術後に遂行機能低下をきたしやすく⁹⁾，術前の認知機能が境界領域であった患者では STN-DBS 後に QOL が改善していない¹⁰⁾ ことが報告されている．また，治療との関連では術後に前頭葉機能が低下した患者では手術経路が尾状核を通過していたことも報告されている¹¹⁾．STN-DBS 導入に伴う認知機能や遂行機能低下のリスクを十分低減させるためには，加齢の影響や体幹機能障害，潜在的な認知機能低下を慎重かつ客観的に評価することが重要と考えられる．

4. STN-DBS の効果と関連する要因

STN-DBS による運動症状改善効果は L-ドパ反応性と正の相関をもつ¹²⁾．適応検討にあたっては薬剤反応性の客観的評価が重要である．

STN-DBS による運動症状改善効果は年齢と負の相関をもつ¹²⁾．年齢層別では，60 歳代ではオン時の運動症状は変わらずオフ時の運動症状が改善する．60 歳より若年ではオフ時だけでなくオン時も改善するのに対して，70 歳より高齢ではオフ時の改善が乏しく，オン時は悪化することが報告されている¹³⁾．

5. 早期の STN-DBS の効果

運動合併症を発症して 3 年以内の若年の患者（平均年齢 52 歳，罹病期間 7.5 年）を対象として行われた STN-DBS と BMT での RCT が報告されている．本研究では PDQ-39 で調べた QOL が 2 年間，DBS 群で BMT 群よりも良好に保たれている³⁾．一方で，運動合併症を有さない内服開始 6 か月～4 年の症例を無作為に STN-DBS と BMT に割り付けた研究では両群の運動症状の間に 2 年間有意差がみられていない¹⁴⁾．

6. 運動合併症に対する DBS のまとめ

STN-DBS および GPi-DBS による最大の効果は運動症状の日内変動とジスキネジアの改善であり，その効果はほぼ 10 年にわたって持続的と考えられる．一方，オン時の運動症状や ADL の改善はないか，あっても一時的である．このため，オン時の状態が損なわれてからでは有用性が低下する．効果と安全性は若年のほうが高い．早期導入は 1 つの選択肢であり，病状や生活状況に応じて判断される．

危険因子としては外科的合併症の他，言語流暢性に代表される前頭葉機能の低下が挙げられる．認知機能はパーキンソン病の自然経過に伴って低下するが，DBS を施行することによって潜在的な認知機能低下が顕在化して，患者と家族の QOL を損なわないように留意する．

7. 視床腹中間核破壊術および Vim-DBS

一側の視床腹中間核破壊術により，対側の振戦が抑制される．パーキンソン病の運動緩慢や筋強剛に対する効果はない．視床腹中間核脳深部刺激療法 ventral intermediate nucleus deep brain stimulation (Vim-DBS) も同等の振戦抑制効果をもたらす¹⁵⁾．視床腹側の posterior subthalamic area と呼ばれる白質の DBS により Vim-DBS と同等以上の振戦抑制効果をもたらされることが報告されている¹⁶⁾．

臨床に用いる際の注意点

DBS の導入により，機器の管理や将来のジェネレーター交換手術，定期的な充電（充電式の

場合)などの負担が生じることを説明する。STN-DBSとGPI-DBSが患者にもたらす価値は職業や生活様式、人生観に大きく左右される。予想される利得と損失を平易な言葉で説明し、最終決定は家族と患者に委ねる。DBSの効果はリード植込みの正確さに依存する。適切な植込みには十分な熟練が必要であり、習熟した術者の執刀が必要である。今日のDBSに関する知見はほとんどがメドトロニック社のDBS機器を用いたものである。他社の機器や同社の新世代の機器を用いる場合、従来のエビデンスが必ずしも当てはまらない可能性を想定する。

文献

- 1) Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease : a randomized controlled trial. JAMA. 2009 ; 301(1) : 63-73.
- 2) Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial) : a randomised, open-label trial. Lancet Neurol. 2010 ; 9(6) : 581-591.
- 3) Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med. 2013 ; 368(7) : 610-622.
- 4) Merola A, Rizzi L, Zibetti M, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease : a different long-term outcome? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 ; 85(5) : 552-559.
- 5) Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease : a blinded evaluation. Arch Neurol. 2011 ; 68(12) : 1550-1556.
- 6) Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease : from the advanced phase towards the late stage of the disease? Parkinsonism Relat Disord. 2014 ; 20(4) : 376-381.
- 7) Janssen ML, Duits AA, Turaihi AH, et al. Subthalamic nucleus high-frequency stimulation for advanced Parkinson's disease : motor and neuropsychological outcome after 10 years. Stereotact Funct Neurosurg. 2014 ; 92(6) : 381-387.
- 8) Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease : meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol. 2014 ; 261(11) : 2051-2060.
- 9) Daniels C, Krack P, Volkmann J, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010 ; 25(11) : 1583-1589.
- 10) Witt K, Daniels C, Krack P, et al. Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2011 ; 310(1-2) : 261-266.
- 11) Witt K, Granert O, Daniels C, et al. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease : results from a randomized trial. Brain. 2013 ; 136(Pt 7) : 2109-2119.
- 12) Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology. 2002 ; 59(6) : 932-934.
- 13) Rusmann H, Ghika J, Villemure JG, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. Neurology. 2004 ; 63(10) : 1952-1954.
- 14) Charles D, Konrad PE, Neimat JS, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014 ; 20(7) : 731-737.
- 15) Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, et al. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. Mov Disord. 2008 ; 23(8) : 1146-1153.
- 16) Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, et al. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. Brain. 2006 ; 129(Pt 7) : 1732-1747.

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" [Mesh] OR "Parkinson's disease" [TIAB]) AND ("Deep brain stimulation" [TIAB] OR "Deep Brain Stimulation/methods" [MAJR] OR DBS OR (stimulation AND (STN OR subthalamic OR GPi OR pallidum OR Vim OR thalamus OR subthalamus)))) AND (English [LA] OR Japanese [LA])) AND ("review" [pt] OR "clinical trial" [pt] OR "Meta-Analysis" [pt] OR "Meta-Analysis" [TIAB] OR "practice guideline" [pt] OR "Randomized Controlled Trial" [pt] OR "Multivariate Analysis" [MeSH Terms] OR "Comparative Study" [pt] OR "Evaluation Studies" [pt] OR "Longitudinal Studies" [MeSH Terms] OR "Multicenter Study" [pt] OR "Treatment Outcome" [MeSH Terms])) AND 1983 [DP]:2015 [DP]

Q and A 4-3

視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS) と淡蒼球内節脳深部刺激療法 (GPi-DBS) の使い分けはどうか

回答

薬物療法で改善不十分な運動症状の日内変動とジスキネジアに対する手術療法として、まず STN-DBS の適応について検討する。以下のような理由で、STN-DBS の適応としては適切でないと考えられる場合に GPi-DBS を検討する

- ・オン時の運動機能や ADL が損なわれている
- ・すくみや姿勢反射障害などの体軸症状が認められる
- ・抑うつ傾向を認める
- ・軽度の認知機能障害や遂行機能障害を認める

また、薬剤を減量することなくジスキネジアを改善したい場合にも GPi-DBS を考慮する。

背景・目的

DBS は、バリズムなどの不随意運動の恐れのため破壊術が禁忌と考えられた視床下核に対するモジュレーションの手法として考案された。視床下核脳深部刺激療法 subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) は顕著な運動合併症改善効果から急速に普及したが¹、認知機能低下や精神合併症のリスクが伴うなどの負の側面があることも認識されるようになった。一方で、古くから破壊術によって運動症状改善をもたらすことが知られた淡蒼球内節に対する定位脳手術も、可逆性、調節性から DBS に移行し、STN-DBS と同様に運動合併症の改善をもたらすことが報告された。このため、STN-DBS と淡蒼球内節脳深部刺激療法 globus pallidus interna deep brain stimulation (GPi-DBS) のそれぞれの効果とリスクに違いがあるのか、あるとすればどのように使い分けたらよいか検討されてきた。

解説

1. 初期の研究

STN-DBS と GPi-DBS の効果を検証した初期の研究では、いずれの治療法も運動合併症を顕著に改善し、十分安全であることを報告している¹⁾。両者の直接比較は行っていないものの、傾向としては運動症状改善効果と薬剤節約効果は STN-DBS が GPi-DBS に勝る一方で、認知・精神合併症は GPi-DBS のほうが少ない傾向を報告している。その後の報告^{2,3)}でも結果はほぼ同様であり、STN-DBS は効果に優れる一方でリスクが高めであり、GPi-DBS は効果はやや劣るもののより安全であると認識されてきた。

NSTAPS 研究の STN-DBS 12 か月後はオレゴン健康科学大学での研究および EARLYSTIM 研究とほぼ同等の改善率を示しており、STN-DBS によるオフの最大改善効果の 1 つの目安

になるかと考えられる。一方、同研究での GPi-DBS によるオフの改善率はすべての研究のなかでも最も低い。CSP468 研究での STN-DBS によるオフの改善率は GPi-DBS を下回っており、一側の GPi-DBS と STN-DBS の比較研究である COMPARE 研究に近い改善率となっている。ただ、36 か月後のデータに着目すれば、STN-DBS によるオフの改善率は NSTAPS 研究と CSP468 研究でそれほど差はなく、むしろ GPi-DBS によるオフの改善率が両研究で大きく異なっていることがわかる。

2. 大規模臨床研究

STN-DBS と GPi-DBS の違いを直接比較する目的で RCT が行われ、4 研究グループより報告されている。このうち、フロリダ大学による COMPARE 研究は一側 STN-DBS と一側 GPi-DBS を比較したものである⁴⁾。両側刺激同士を比較した残り 3 研究のうち、オレゴン健康科学大学で行われた研究は STN-DBS 11 例、GPi-DBS 12 例と症例数が少ない⁵⁾。米国の在郷軍人病院を中心とした CSP468 研究とオランダの NSTAPS 研究が大規模で認知機能の詳細な検討と長期効果も報告しているが⁶⁾、結果は対照的である。

CSP468 研究において、DBS 導入 24 か月後の報告⁶⁾では STN-DBS 147 例、GPi-DBS 152 例について検討している。刺激ありオフ時の UPDRS part III スコアと患者による薬効時間の記録は STN-DBS と GPi-DBS の間で差がなかった。刺激ありオン時の UPDRS part III スコアにも両者の間で差はなかったが、刺激なしオフ時は STN-DBS に比して GPi-DBS で良好であった。PDQ-39 で調べた QOL は、両者の間で差を認めなかった。STN-DBS では GPi-DBS に比して L-ドパ換算薬用量が減少していたが、処理速度の一部と抑うつは GPi-DBS のほうが良好であった。36 か月後の報告⁷⁾では STN-DBS 70 例、GPi-DBS 89 例について検討している。刺激ありオフ時の UPDRS part III スコアは両者で差がなかったが、刺激ありオン時、刺激なしオフ時は STN-DBS に比して有意に GPi-DBS で良好であった。L-ドパ換算薬用量は STN-DBS のほうがやや少ないが、有意差はなかった。PDQ-39 で調べた QOL は 6 か月後に全体としてベースラインより有意に改善し、その後は次第に悪化した。36 か月後も改善を保っており、STN-DBS と GPi-DBS の間で差を認めなかった。Mattis Dementia Scale のスコアは DBS 導入 6 か月後で GPi-DBS ではベースラインと変わらないのに対して STN-DBS ではわずかながら有意に悪化し、36 か月後も GPi-DBS よりも有意に悪化していた。

NSTAPS 研究において、DBS 導入 12 か月後の報告⁸⁾では STN-DBS 63 例、GPi-DBS 62 例について検討している。本研究では評価に患者の ADL 障害を広範に調査する Academic Medical Center Linear Disability Scale (ALDS) を用いているが⁸⁾、薬効に応じて重み付けを行った ALDS のスコアは STN-DBS と GPi-DBS で有意差を認めなかった。平均 ALDS スコアと刺激ありオフ時の UPDRS part III スコアは STN-DBS で GPi-DBS に比して有意に良好であり、薬剤も STN-DBS で有意に減量されていた。刺激ありオン時の UPDRS part III スコアに STN-DBS と GPi-DBS の間で差はなく、認知、情動、行動障害およびその他の有害事象も両者の間で差を認めなかった。12 か月後の詳細な神経心理学的な経過を STN-DBS 56 例、GPi-DBS 58 例について検討した報告⁹⁾では、STN 群で Stroop word reading と Stroop color naming、Trail Making Test B、ウェクスラー成人知能評価尺度 Wechsler Adult Intelligence Scale が GPi-DBS 群に比して有意に悪化していた。36 か月後の報告¹⁰⁾では STN-DBS 43 例、GPi-DBS 47 例について検討している。刺激ありオフ時の UPDRS part III スコアが STN-DBS で GPi-DBS に比して有意に良好で L-ドパ換算薬用量も有意に少なかった。神経心理検査の

悪化や職業および人間関係の喪失、精神症状、抑うつ、不安、死亡を組み合わせた有害事象の複合スコアは両者で有意差を認めなかった。GPI-DBS では効果不足のため 8 例が STN-DBS への変更を必要としたのに対し、STN-DBS で変更が必要であったのは 1 例であり（一側を GPI-DBS に変更）、その間に有意差を認めた。36 か月後の詳細な認知機能を STN-DBS 39 例、GPI-DBS 39 例について検討した報告¹⁰⁾ では 12 か月後に有意差を認めた項目を含めて、両者の間で差を認めなかった。

3. 研究の比較

これらの結果をまとめると、NSTAPS 研究では DBS 導入後のオフ時の改善と薬剤減量について STN-DBS のほうが GPI-DBS に優れるのに対して、CSP468 研究ではオフ時の改善に有意差がなく、オン時は GPI-DBS のほうが STN-DBS に優れ、薬剤減量効果の STN-DBS の有意性が 3 年後に失われている。有害事象は、NSTAPS 研究では遂行機能の一部で GPI-DBS のほうが STN-DBS に比して良好である他は概ね同等であるのに対して、CSP468 研究では STN-DBS で有意に抑うつを認めている。全般に、NSTAPS 研究では GPI-DBS に対する STN-DBS の優位性が示されているのに対して CSP468 研究では示されていない。STN-DBS と GPI-DBS を比較した RCT 4 研究と若年発症パーキンソン病患者に対する早期 STN-DBS 導入効果を薬物療法と比較した RCT である EARLYSTIM 研究について、オフ時の UPDRS part III スコアの改善をグラフにすると **図 1** のようになるが、一見して研究による結果のばらつきが多い。NSTAPS 研究の STN-DBS 12 か月後はオレゴン健康科学大学での研究および EARLYSTIM 研究とほぼ同等の改善率を示しており、STN-DBS によるオフの最大改善効果の 1 つの目安になるかと考えられる。一方、同研究での GPI-DBS によるオフの改善率はすべての研究のなかでも最も低い。CSP468 研究での STN-DBS によるオフの改善率は GPI-DBS を下回っており、一側の GPI-DBS と STN-DBS の比較研究である COMPARE 研究に近い改善率となっている。ただ、36 か月後のデータに着目すれば、STN-DBS によるオフの改善率は NSTAPS 研究と CSP468 研究でそれほど差はなく、むしろ GPI-DBS によるオフの改善率が両研究で大きく異なっていることがわかる。

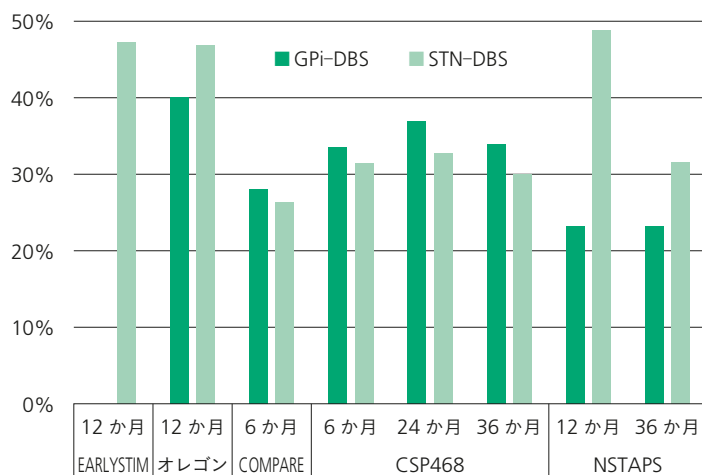


図 1 | RCT におけるオフ時の UPDRS part III スコア改善率の比較

DBS 導入前と比較したオフ時の UPDRS part III スコアの改善率 (%) を示す。CSP468 研究、NSTAPS 研究のデータは各々 36 か月間および 24 か月間通して追跡された症例の結果。
 [文献：EARLYSTIM 研究¹⁰⁾、オレゴン健康科学大学研究⁵⁾、COMPARE 研究⁴⁾、CSP468 研究^{6,7)}、NSTAPS 研究^{8,10)}]

4. メタ解析

GPi-DBS と STN-DBS を比較した研究に関するメタ解析のうち、RCT について行われたものでは、GPi-DBS と STN-DBS の運動症状改善効果に有意な差は認められず¹¹⁻¹³⁾、L-ドパ換算薬用量は有意に STN で減量され^{12,13)}、抑うつは GPi-DBS のほうが STN-DBS より良好^{11,12)}である一方で、研究間の異質性を認め、無視できないばらつきの大きさが指摘されている。特に運動症状改善効果については、CSP468 研究もしくは NSTAPS 研究のどちらかの排除により研究間の異質性が大きく低下することが示されている^{11,12)}。両研究の対象患者を比較してみると(表 1)、いずれも平均年齢 60 歳前後、平均パーキンソン病治療期間約 10 年、オフ時の平均 UPDRS part III スコアは $40 + \alpha$ 、オフ時の平均 Schwab and England ADL scale は約 50%、平均 L-ドパ換算薬用量は約 1,300 mg であり、ほぼ同等の患者群であるが、オン時の平均 UPDRS part III スコアが CSP468 研究より NSTAPS 研究でやや良好である。Sako らによる追加解析¹⁴⁾ではオン時の平均 UPDRS part III スコアが異質性の要因となっていることが示されており、オン時の運動症状の良好さが STN-DBS を選択する基準となりえることを報告している。RCT を含む患者対象研究について検討したメタ解析¹⁵⁾では、STN-DBS は GPi-DBS に比してオフ時の ADL の改善と薬剤減量に有意に優れていた。GPi-DBS は STN-DBS に比してオン時の ADL の改善に有意に優れ、抑うつスコアが有意に良好であった。

5. RCT と実臨床の差異、長期効果の比較

薬剤の臨床試験と同様に、DBS においても RCT と実臨床には対象患者の乖離が存在する。GPi-DBS と STN-DBS を比較した RCT の対象患者は DBS の適応としては典型的であるが、

表 1 | CSP468 研究と NSTAPS 研究の患者群の比較

		CSP468 研究 (GPi-DBS/STN-DBS)	NSTAPS 研究 (GPi-DBS/STN-DBS)
<i>n</i>		152/147	65/63
男性 (%)		87.5/78.9	67.7/69.8
年齢 (歳)		61.8(8.7)/61.9(8.7)	59.1(7.8)/60.9(7.6)
治療期間 (年)		11.5(5.4)/11.1(5.0)	9.0(3.9)/9.5(5.6)
UPDRS part I		2.5(1.9)/2.9(2.0)	NA
UPDRS part II	#	19.1(5.8)/19.0(6.0)	NA
	オフ時	NA	17.9(6.2)/18.2(6.5)* ¹
	オン時	NA	6.0(4.9)/7.9(5.1)* ¹
UPDRS part III	オフ時	41.8(13.1)/43.0(15.0)	43.8(13.5)/44.4(15.5)* ¹
	オン時	22.6(11.9)/22.4(11.9)	16.0(8.0)/17.0(9.9)* ¹
UPDRS part IV		8.8(3.1)/9.0(2.9)	NA
ホーン-ヤール Hoehn-Yahr 重症度分類	オフ時	3.3(0.9)/3.4(0.9)	NA
	オン時	NA	2.5(0~4)/2.5(0~4)
Schwab and England ADL scale (%)	オフ時	51.2(20.5)/50.7(20.1)	50(10~90)/40(10~90)* ¹
	オン時	NA	80(40~100)/80(30~100)* ¹
L-ドパ換算薬用量 (mg)		1,361(545)/1295(585)	1,331(637)/1,254(473)* ¹

数値は平均(標準偏差)。NA はデータなし。# オン時、オフ時の記載なし。

*¹ 脱落例を除いた 125 例(GPi-DBS 62 例/STN-DBS 63 例)の集計。

実臨床での対象は年齢、重症度ともにより幅広い。このうち、より軽症もしくは早期の患者については他の RCT によって最善の薬物療法 Best Medical Therapy (BMT) に比較して STN-DBS の有用性が高いことが示されている¹⁶⁾。より高齢もしくは重症、特に薬物療法が限界に達して重度の運動合併症のために DBS を検討せざるをえない進行期の症例に関する RCT は存在しない。進行期の症例における DBS の治療効果については観察研究が参考になると考えられる。

2009 年以前に報告された DBS 施行 3 年以上の経過を検討した観察研究を対象としたメタ回帰分析で、固縮や寡動、振戦などの主要症状とオフ時の姿勢・歩行障害に分けて STN-DBS と GPi-DBS 後の違いを検討している¹⁷⁾。オフ時の主要症状改善は STN-DBS でより大きい傾向にあり、5 年後もその差は概ね保たれていた。姿勢・歩行障害はオフ時については STN-DBS と GPi-DBS で大きな差はなく、DBS 施行によって大きく改善した後に緩除に悪化するが、5 年後も術前より改善を保っている。オン時の姿勢・歩行障害は GPi-DBS 群で 5 年後も術前より改善を保っているのに対して STN-DBS 群では術後 2 年で術前のレベルに戻り、その後は術前より悪化するとしている。ただし、本研究では分析の対象となった 11 研究のうち、GPi-DBS を含むのは 3 研究のみであり、GPi-DBS 症例は全 301 例中の 13.2% と少数である。一方、STN-DBS と GPi-DBS を比較する RCT に参加した患者について、姿勢調節に与える影響を生理学的に検討したオレゴン健康科学大学での研究では、どちらの DBS でも術前に比べて anticipatory postural adjustments が悪化した¹⁸⁾が、GPi-DBS では automatic postural response は術前と変わらなかったのに対して、STN-DBS では悪化した¹⁹⁾。

STN-DBS では 6 年後の経過を薬物療法と比較した研究²⁰⁾、10 年以上の長期経過を検討した観察研究²¹⁻²³⁾ が存在し、術前に比べて運動合併症の改善が保たれていることが報告されている〔Q and A 4-1, 4-2 (200 頁) 参照〕。GPi-DBS については 5 年を超える長期経過の報告はない。認知機能低下や遂行機能低下、L-ドパ不応性の体軸症状のため STN-DBS には適さないと判断された 25 例について GPi-DBS を施行して 3 年後の経過を検討した報告²⁴⁾ では、オフ状態は術前と比較して有意に改善を保ち、オン状態は術前と変わらず、体軸症状も悪化しなかった。構語障害はやや悪化した。神経心理検査では抑うつ、前頭葉機能検査、遂行機能検査の一部の項目が悪化した²⁴⁾が、術前の病態から考えてパーキンソン病進行に伴う変化と判断されている。薬剤は術前と比較して減量されなかったが、ジスキネジアのサブスコアが 50% 改善したことより、ジスキネジアの改善には特に有効と結論している。

6. まとめ

オン時の運動機能や ADL が十分保たれていて、抑うつや認知機能障害が全くみられない理想的な症例では、STN-DBS の効果が GPi-DBS を上回り、薬剤も有意に減量できて精神合併症のリスクも高くない。オン時の運動機能や ADL がやや損なわれていたり、オン時のすくみ足や姿勢反射障害などの体幹機能の低下がみられる場合には、GPi-DBS に対する STN-DBS の優位性は失われ、むしろ GPi-DBS のほうが長期的なオン時の運動機能が保たれる。抑うつや認知機能低下がみられる場合は、STN-DBS のほうが GPi-DBS よりも悪化しやすい。STN-DBS として適応に支障がある場合には、GPi-DBS を選択することを考慮すべきである (表 2)。

より多くの症例でより長期にわたって効果が確認されているのは STN-DBS であり、十分

表 2 | 病態による STN-DBS と GPi-DBS の有用性

	Optimal	Sub-optimal	
オフ時の運動症状	STN > GPi	STN ≒ GPi	Optimal : STN-DBS として適応に懸念がない Sub-optimal : STN-DBS として適応に懸念がある STN > GPi : STN-DBS のほうが GPi-DBS よりも有用 STN < GPi : GPi-DBS のほうが STN-DBS よりも有用 STN ≒ GPi : STN-DBS と GPi-DBS で概ね違いを認めない *1 STN-DBS は薬剤減量による間接的な効果, GPi-DBS は薬剤減量によらない直接効果
オン時の運動症状	STN ≒ GPi	STN < GPi	
姿勢安定性, 歩行	STN ≒ GPi	STN < GPi	
薬剤減量	STN > GPi	STN ≒ GPi	
ジスキネジア抑制*1	STN ≒ GPi	STN ≒ GPi	
認知・遂行機能	STN ≒ GPi	STN < GPi	
抑うつ	STN ≒ GPi	STN < GPi	

効果が見込めて安全と考えられる症例には STN-DBS を施行することが合理的である。STN-DBS の適応基準に抵触する症例で GPi-DBS を検討することには一定の正当性がある。

7. 問題点と展望

DBS のエビデンスは STN-DBS に偏っており、GPi-DBS のエビデンスは少ない。特に、10 年を超えた長期フォローアップのデータや薬物療法と比較して長期間検討した研究が不足している。また、RCT の比較においても明らかな GPi-DBS の効果の一貫性不足は、その要因の検討が不可欠である。STN-DBS、GPi-DBS に共通して不足しているのはオフ時間やオン時間を主要評価項目として検討した研究である。この点は薬物療法との比較を困難にしている。DBS の効果と有害事象は単極刺激、双極刺激などの刺激設定、刺激周波数や刺激パルス幅などの刺激条件によって異なる可能性があるが、これらに関する大規模臨床研究は存在しない。近年はこれまでのリング状の刺激点を円弧状に分割して任意の方向に刺激を指向させることができる DBS リードも開発されており、効果の最大化と有害事象の最小化に有用と考えられているがその検証は今後の課題となっている。

臨床に用いる際の注意点

GPi-DBS が適切な効果をもたらすためには後腹側に位置する somatosensory area に刺激点を一致させる必要がある。GPi の腹側直下にある視索と安全な距離を確保し、適切な位置に DBS リードを植込むように留意する。多くの GPi-DBS の対象は高齢でより進行した患者になるため、導入後、比較的短い期間のうちに認知機能障害が顕在化するリスクが相対的に高いことを事前に十分に説明する。GPi は STN よりも大きいため、十分な効果のためにより多くの電流量を必要とする。このため、ジェネレーター交換の頻度や充電の頻度（充電式の場合）は STN-DBS の場合よりも頻繁であることを想定して説明する。

文献

- 1) Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001 ; 345(13) : 956-963.
- 2) Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 ; 25(5) : 578-586.
- 3) Weaver F, Follett K, Hur K, et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease : a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.* 2005 ; 103(6) : 956-967.
- 4) Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation

- surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol.* 2009 ; 256(8) : 1321-1329.
- 5) Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2005 ; 62(4) : 554-560.
 - 6) Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2010 ; 362(22) : 2077-2091.
 - 7) Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease : thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012 ; 79(1) : 55-65.
 - 8) Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study) : a randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013 ; 12(1) : 37-44.
 - 9) Odekerken VJ, Boel JA, Geurtsen GJ, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology.* 2015 ; 84(13) : 1355-1361.
 - 10) Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease : Three-year follow-up. *Neurology.* 2016 ; 86(8) : 755-761.
 - 11) Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, et al. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 ; 85(9) : 982-986.
 - 12) Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2014 ; 121(3) : 709-718.
 - 13) Xie CL, Shao B, Chen J, et al. Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms : A multiple-treatments meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016 ; 6 : 25285.
 - 14) Sako W, Murakami N, Miyazaki Y, et al. On-period unified Parkinson's disease rating scale before surgery correlates with differences in outcomes between pallidal and subthalamic stimulation : a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2016 ; 37(1) : 135-137.
 - 15) Xu F, Ma W, Huang Y, et al. Deep brain stimulation of pallidal versus subthalamic for patients with Parkinson's disease : a meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 ; 12 : 1435-1444.
 - 16) Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013 ; 368(7) : 610-622.
 - 17) St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, et al. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology.* 2010 ; 75(14) : 1292-1299.
 - 18) Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, et al. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease : laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2012 ; 117(6) : 1141-1149.
 - 19) St George RJ, Carlson-Kuhta P, King LA, et al. Compensatory stepping in Parkinson's disease is still a problem after deep brain stimulation randomized to STN or GPi. *J Neurophysiol.* 2015 ; 114(3) : 1417-1423.
 - 20) Merola A, Rizzi L, Zibetti M, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease : a different long-term outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 ; 85(5) : 552-559.
 - 21) Castrìo A, Losano AM, Poon YY, et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease : a blinded evaluation. *Arch Neurol.* 2011 ; 68(12) : 1550-1556.
 - 22) Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease : from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 ; 20(4) : 376-381.
 - 23) Janssen ML, Duits AA, Turaihi AH, et al. Subthalamic nucleus high-frequency stimulation for advanced Parkinson's disease : motor and neuropsychological outcome after 10 years. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2014 ; 92(6) : 381-387.
 - 24) Bonenfant J, Drapier S, Houvenaghel JF, et al. Pallidal stimulation in Parkinson's patients with contraindications to subthalamic target : A 3 years follow-up. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 ; 34 : 20-25.

■ 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" [Mesh] OR "Parkinson's disease" [TIAB]) AND ("Deep brain stimulation" [TIAB] OR "Deep Brain Stimulation/methods" [MAJR] OR DBS OR (stimulation AND (STN OR subthalamic OR GPi OR pallidum OR Vim OR thalamus OR subthalamus)))) AND (English [LA] OR Japanese [LA])) AND ("review" [pt] OR "clinical trial" [pt] OR "Meta-Analysis" [pt] OR "Meta-Analysis" [TIAB] OR "practice guideline" [pt] OR "Randomized Controlled Trial" [pt] OR "Multivariate Analysis" [MeSH Terms] OR "Comparative Study" [pt] OR "Evaluation Studies" [pt] OR "Longitudinal Studies" [MeSH Terms] OR "Multicenter Study" [pt] OR "Treatment Outcome" [MeSH Terms])) AND 1983 [DP] :2015 [DP]
```

重要な文献をハンドサーチで追加した。

運動療法は運動症状改善に有用か

回答

- ・薬物療法や手術療法とともに運動療法を行うことで運動症状の改善が得られ、有用である。

背景・目的

運動療法を含めたりハビリテーションは、薬物療法や手術療法に加えて行うことで、症状のさらなる改善（伸びしろ）が期待できる治療法である。患者本人が主体的に参加できる治療法でもあり、患者やその家族の関心も高い。パーキンソン病は緩徐進行性の経過をたどるので、重症度や症状に応じた適切な運動療法を提供するためには治療目標や介入項目を明らかにする必要がある¹⁾。

解説

パーキンソン病はその進行度によって、症状や障害の程度がかなり変化する疾患である。重症度ごとに当然リハビリテーションのアプローチの方法も異なるため、診断からホーン-ヤール Hoehn-Yahr 重症度分類 5 度までの治療目標と介入方法を選択・設定することが必要となる²⁾。

パーキンソン病の診断がなされたばかりの時期には、パーキンソン病という疾患に対する患者の理解が必要である。ADL が低下しないように予防し、身体能力を維持あるいは改善するようにし、転倒への過度の不安を予防するなどの教育や助言を行う。患者本人だけでなく配偶者や介護者を含めて病気への正しい取り組み方の情報を提供することが、精神的なサポートの意味からも重要である。重症度が 3~4 度では、転倒の予防、移動、姿勢、手を伸ばしてつかむ運動、バランス、歩行について取り組むことが必要である。重症度 5 度になると、呼吸や嚥下などの生命活動の維持、褥瘡の予防、関節拘縮の予防について考慮する。

運動療法には、リラクゼーション、緩徐な体幹の捻転運動、緩徐な関節可動域 range of motion (ROM) 訓練とストレッチング、頸部と体幹部の捻転運動、背部の伸展と骨盤傾斜訓練、座位と姿勢制御、呼吸訓練、移動訓練（緩徐な移動や、ベッドから椅子への移乗を含む）、反復運動を促進する自転車訓練、トレッドミルを利用した歩行訓練、キューを用いた歩行訓練、立位、バランス訓練、エアロビック訓練、ホームエクササイズ、筋力訓練、音楽療法などが挙げられる^{3,4)}。

Tomlinson らの報告では、RCT 39 報の 1,827 例の被験者を対象とした結果が示されている⁵⁾。運動療法を行った群では、介入のない群と比較して歩行速度が速く (0.04 m/s, $p=0.002$)、2 分間歩行検査ないし 6 分間歩行検査の結果が長く (13.37 m, $p=0.02$)、すくみ足の質問表での改善 (-1.41 , $p=0.02$)、Timed Up & Go テストでの移動・バランスの改善 (-0.63 s,

$p=0.003$), 上肢の機能的なリーチの改善 (2.16 cm, $p=0.0008$), バランステストでの改善 (3.71, $p<0.00001$), UPDRS スコアの改善 (-6.15 , $p<0.00001$) が認められた。一方, 転倒 (転倒スケールで -1.91 , $p=0.19$) と生活の質 quality of life (QOL) (PDQ-39 で -0.38 , $p=0.73$) では有意差を認めなかった。異なる介入方法間での効果の差異は指摘できず, 長期効果や費用対効果を考慮して適切な介入方法かが必要であるとしている。

2013年以降のリハビリテーションの新しい知見としては, 運動療法の大半を占めるエクササイズでは, 運動機能と認知機能の改善などが報告されている⁴⁾。エクササイズで少数ではあるが患者の血清中の脳由来神経栄養因子 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) が有意に上昇することも報告され, 動物実験と同様に患者でも神経保護作用の可能性が指摘されている^{6,7)}。トレッドミル歩行訓練やストレッチでの歩行や筋力増強への有効性の報告⁸⁾もある。また, 多くの報告は3か月の期間であるのに対して, 2年での長期での有効性の報告もある⁹⁾。高強度の筋力訓練のほうが低強度訓練よりも2年後においても効果があり, L-ドーパ投与量が抑制されたとの報告がある¹⁰⁾。そのほか, 太極拳, ロボットアシスト歩行訓練, LSVT BIG[®]を含めた認知行動療法, 音楽療法, ダンスやビデオゲームによるエクササイズの報告など多様な介入方法の有効性が報告されている⁵⁾。

臨床に用いる際の注意点

薬物療法や手術療法とあわせることで, 運動療法は運動症状に対して改善が期待できる。注意点として最も大事なことは, 運動療法は患者本人が主体となって行う治療法である点にある。運動療法の介入方法の選択は, 患者が楽しくできるか, 継続性はどうか, 患者本人にモチベーションがあるか, 提供できる環境にあるかなど, 患者個人の状況あるいは介護者の有無を含めた環境の問題が大きく影響してくる。運動療法を含めたリハビリテーションを推進するには, 痛みや疲労感, うつ症状などの非運動症状などを含めたリハビリテーションの阻害因子の改善を考慮することが必要である。

文献

- 1) Keus SH, Munneke M, Niikrake MJ, et al. Physical therapy in Parkinson's disease : Evolution and future challenges. *Mov Disord.* 2009 ; 24(1) : 1-14.
- 2) Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, et al. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord.* 2007 ; 22(4) : 451-460.
- 3) Jain SS, Kirshblum SC. Parkinson's disease and other movement disorders. In : Delisa JA, et al. (eds.). *Rehabilitation medicine : principles and practice.* 3rd ed. Philadelphia : Lippincott ; 1998. pp.1035-1056.
- 4) Bloem BR, de Vries NM, Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 ; 30(11) : 1504-1520.
- 5) Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease. systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 ; 345 : e5004.
- 6) Frazzitta G, Maestri R, Ghilardi MF, et al. Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients : a randomized study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014 ; 28(2) : 163-168.
- 7) Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, et al. Exercise-enhanced Neuroplasticity Targeting Motor and Cognitive Circuitry in Parkinson's Disease. *Lancet Neurol.* 2013 ; 12(7) : 716-726.
- 8) Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013 ; 70(2) : 183-190.
- 9) Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, et al. Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease : a randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015 ; 29(2) : 123-131.
- 10) Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 ; 28(9) : 1230-1240.

■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索：2008/10/01～2015/12/23

#1 (Parkinson's disease) AND [(rehabilitation) OR (physiotherapy) OR (training) OR (physical exercise)]

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 [(リハビリテーション/TH OR リハビリテーション/AL) AND (理学療法/TH OR 理学療法/AL)]

219 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.

Q and A 4-5

教育，カウンセリング，食事，サプリメントなどの非薬物療法は症状の進行予防や運動症状改善に有用か

回答

- 教育，支援，カウンセリングは患者・家族の QOL の維持・改善に有効である。
- 将来に希望を与える病気の説明がより良い QOL の維持に関与する。
- サプリメントについては，現時点では明確に有効であるとするデータはない。

背景・目的

パーキンソン病患者に対する教育，支援，カウンセリング，生活指導，食事指導は，薬物療法，手術療法，リハビリテーションとともに，患者の QOL 維持に大きな役割を果たす¹⁾。患者本人だけでなく配偶者や介護者にも病気への正しい取り組み方の情報を提供することが重要である。近年，多くの健康食品やサプリメントなどが発売され，急速なインターネットの普及に伴い通信販売などでこれらが容易に入手できる環境となっている。しかし効果がなかったり不確実であったりするものも数多くみられており，健康食品やサプリメントの使用についても一定の見解を示しておく必要がある。

解説

1. 教育・支援・カウンセリングについて

パーキンソン病の教育は，患者のみならず，家族や介護者，あるいは一般社会に行うことが疾患のより良い理解につながる。患者や家族のための市民公開講座やシンポジウムの開催に加え，パーキンソン病に関係した患者・家族を対象とした教育的な出版物やインターネット上での啓発も有用である²⁾。なお，その際には誤った情報や病期にそぐわない過剰な情報に配慮すべきである。患者・介護者には常に正確な情報を伝えることが，パーキンソン病を専門とする医師の責務である。

パーキンソン病に対する支援は，精神的にも経済的にも必要である。患者の病気への偏見（スティグマ stigma），家族・介護者にかかる精神的・身体的あるいは経済的な負担に対して心理的なサポートやカウンセリングを行うことにより，不安を減らすことができる³⁾。パーキンソン病の患者 64 名および介護者 46 名に対する心理社会的介入を目的とした 8 週間の教育プログラム The Patient Education Program Parkinson (PEPP) の介入試験の結果，気分や心理社会的な問題，主介護者における手助けの必要性などが有意に改善したとの報告がある⁴⁾。

経済的負担に対しては，公的制度について助言する必要がある〔第 I 編第 12 章（90 頁）参照〕。また，パーキンソン病の支援・自助団体として全国パーキンソン病友の会の組織が積極的に活動しており，各都道府県に支部があるので，情報を提供する。

2. 食事・栄養指導について

パーキンソン病で見られる症状の日内変動にはL-ドパの吸収障害が関与していることがある。吸収を妨げる要因として、胃酸濃度の低下、胃の中の大量の食物の存在、胃排出時間の延長が挙げられる。これらのことから、運動症状の改善のためにL-ドパの吸収をよくする方法として、錠剤を砕いての服用、空腹時での服用、レモン水など酸性飲料での服用が挙げられる。しかしあまり十分なエビデンスはなく、またこれらの方法を用いる際にはpeak-doseジスキネジアの増悪などに注意が必要である。逆にL-ドパの吸収を悪くする要因には、消化の悪い食事の後の服薬、制酸薬や牛乳と同時の服薬、消化管の運動低下を引き起こす薬剤との服薬などが挙げられるので、食事指導は必要である。

低蛋白食については十分なエビデンスはなく⁵⁾、過度な蛋白摂取制限により低栄養状態とならないように十分に注意が必要である。朝食・昼食時に摂取する蛋白量を減らし、かわりに夕食時に高蛋白食を摂取する蛋白再配分療法 protein redistribution diet (PRD) が有効であるとの報告がある⁵⁾。PRDは運動合併症を解消する可能性があるが、一方でジスキネジアの増悪や体重減少、夕食前の空腹感などの合併症を起こす可能性があり、栄養状態や有効性をしっかりと評価しながら行い、L-ドパ投与量の変更も考慮する必要も生じうるため、医師・栄養士と綿密に相談しながらの運用が必要である。

3. サプリメントなど

サプリメントに関して、有効性の高いエビデンスを示す報告はない。

本邦から水素水の使用に関する報告があるが⁶⁾、まだ少数数での検討であり今後の十分な検討が必要である。ムクナ豆（ハッシュウマメ）は天然成分のL-ドパを含有しているが、L-ドパの含有量は一定でなく、安全とは言い切れないため、摂取することを勧められない。グルタチオン療法は多数例のRCTによる有用性が証明されていない。クレアチン⁷⁾は大規模RCTにおいて効果がないと報告された。酸化型コエンザイムQ10は多数例でのRCTにおいて効果がないと報告された⁸⁾が、近年、還元型コエンザイムQ10がウェアリングオフを呈する患者に有用であったとする少数例でのRCT結果が報告された⁹⁾。ビタミンEは有効性が証明されておらず、過剰摂取による骨粗鬆症リスクに注意が必要である。カフェインはL-ドパの吸収を増強し、運動機能に直接的な効果があるとされる¹⁰⁾が、効果の証明にはより大規模なコントロール研究が求められるのに加え、過剰摂取による種々の副作用の出現に注意する必要がある。

臨床に用いる際の注意点

教育、カウンセリング、食事・栄養指導に関するエビデンスはいまだ少ないが、教育・支援については経験上パーキンソン病の診療に有用である。サプリメントに関しては患者の自己責任による自発的な使用までは妨げないが、その必要性を十分に吟味・検討するよう患者・家族に伝えることが望ましい。

文献

- 1) 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.

- 2) 大熊泰之. カウンセリング, 精神療法など薬物以外の治療. 日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」作成小委員会(編). パーキンソン病治療ガイドライン—マスターエディション. 東京: 医学書院; 2003. pp301-307.
- 3) Macht M, Gerlich C, Ellgring H, et al. Patient education in Parkinson's disease: Formative evaluation of a standardized programme in seven European countries. *Patient Educ Couns*. 2007; 65(2): 245-252.
- 4) A'Campo LE, Wekking EM, Spliethoff-Kamminga NG, et al. The benefits of a standardized patient education program for patients with Parkinson's disease and their caregivers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(2): 89-95.
- 5) Cereda E, Barichella M, Pedrolini C, et al. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Mov Disord*. 2010; 25(13): 2021-2034.
- 6) 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.
- 7) Writing Group for the NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) Investigators, Kieburtz K, et al. Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(6): 584-593.
- 8) Parkinson Study Group QE3 Investigators, Beal MF, et al. A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. *JAMA Neurol*. 2014; 71(5): 543-552.
- 9) Yoritaka A, Kawajiri S, Yamamoto Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(8): 911-916.
- 10) Zesiewicz TA, Evatt ML. Potential influences of complementary therapy on motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2009; 23(10): 817-835.

■ 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

教育・支援・カウンセリングなど

#1 "Parkinson Disease" [MAJR] AND ("Patient Education as Topic" [MH] OR "Counseling" [MH] OR "Social Support" [MH]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND "humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND (systematic [SB] OR Meta-Analysis [PT] OR "Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh:noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI] OR "Comparative Study" [PT] OR Review [PT]) NOT "Case Reports" [PT] NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
57 件

食事療法

#2 ("Parkinson Disease" [MAJR] AND ("Nutrition" [TW] OR "Food Habits" [TW] OR "Diet" [TW] OR "Nutritional Physiological Phenomena" [TW] OR "Dietary Proteins" [MH] OR "Fatty Acids" [MH]) OR "Parkinson Disease/diet therapy" [Mesh]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND (systematic [SB] OR Meta-Analysis [PT] OR "Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh:noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI] OR "Comparative Study" [PT] OR Review [PT]) NOT "Case Reports" [PT] NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH])
149 件

サプリメントなど

#3 "Parkinson Disease" [MAJR] AND ("Dietary Supplements" [MAJR] OR "Hydrogen/therapeutic use" [MH] OR "Creatine/therapeutic use" OR "Ubiquinone" [MH] OR "Complementary Therapies" [MAJR]) AND (systematic [SB] OR Meta-Analysis [PT] OR "Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh:noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI] OR "Comparative Study" [PT] OR Review [PT] NOT "Case Reports" [PT]) NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
178 件

医中誌検索: 1983/01/01~2015/12/31

#1 (((((Parkinson 病/TH) AND (SH = 食事療法, 精神療法, 看護))) AND (DT = 1983:2015 AND (PT = 症例報告除く) AND (PT = 会議録除く) AND CK = ヒト))) AND (PT = 原著論文, 総説)
146 件