

## 運動症状の薬物治療

### CQ2-1

#### 振戦の治療はどうか

##### 推奨

- 1) 強剛，無動を伴っている場合：若年者，高齢者ともに，L-ドパまたはドパミンアゴニストを未治療パーキンソン病治療のアルゴリズムに準じて，許容用量まで増量する（**グレードA**）。
- 2) 1) で振戦の抑制が目標レベルまで達しない場合，若年者であれば，抗コリン薬（トリヘキシフェニジル）を追加併用する（**グレードC1**）。用量は6mg/日未満にとどめる。
- 3) ほとんど振戦のみの場合：若年者であれば，トリヘキシフェニジルを常用最大用量（6mg/日）まで効果・副作用を観察しながら増量する（**グレードC1**）。
- 4) 1, 2) で効果不十分な場合は，第二選択薬としてセレギリン，エンタカポン，ゾニサミドの追加併用を試みる（**グレードC1**）。
- 5) 薬物治療で患者の日常生活に支障がある場合には，手術療法を薦める（**グレードB**）。

##### 背景・目的

パーキンソン病の振戦は，主として静止時に生じ，随意動作中は抑制されることが多い。そのため，振戦はうつや無動と比べてQOLの低下要因としては軽く位置づけられ<sup>1)</sup>，その消失を治療の第一目標とはしないことが多い。しかし，振戦が患者の社会活動の支障となり，その消失を患者が希望する場合には，治療に伴った合併症が出現する危険がない限り振戦の抑制を図るべきである。振戦以外の運動徴候（無動，強剛，姿勢反射障害など）が軽く，ほとんど振戦のみの場合や，静止時に振戦を認めるが，その肢の動作中は抑制され，肢が一定の姿勢を保っていると数秒ないし10秒の潜時を経て再現するタイプの振戦がある（re-emergent tremor）。このような振戦はしばしばドパミン補充療法に抵抗性で治療に難渋する。振戦が高度で薬物治療によって希望レベルまで抑制されず，なお患者が振戦の消失を強く望む場合には手術療法の対象となる。

## 解説・エビデンス

### I. 薬物療法

パーキンソン病の振戦に対する第一選択の薬剤として、L-ドパ、ドパミンアゴニスト（プロモクリプチン、カベルゴリン、ペルゴリド、プラミベキソール、ロピニロール）、抗コリン薬（トリヘキシフェニジルほか）、第二選択の薬剤として、L-ドパへのセレギリン、エンタカポンの追加併用、アマンタジン、ゾニサミド、 $\beta$ -遮断薬（プロプラノロール）が挙げられる。第二選択薬は、第一選択薬で完全には振戦が抑制されない場合に第二選択薬を補助的に追加併用してみるという程度の位置づけの薬剤であり、効果が第一選択薬に勝るというわけではない。

#### 1. 第一選択の薬剤

##### 1) L-ドパとドパミンアゴニスト

L-ドパ<sup>2)</sup>、ドパミンアゴニストは振戦を含むすべてのパーキンソニズムに有効である。タリベキソールには振戦を一次評価項目にした臨床試験はないが、わが国のプロモクリプチンを対象としたランダム化比較試験において単独治療、L-ドパ併用治療の症状別解析においてプロモクリプチンと同等の振戦の改善を認めている<sup>3)</sup>。カベルゴリンには最近振戦を一次評価項目に actigraphy で測定したオープンラベル、10例の報告があり振戦抑制効果が確認されている<sup>4)</sup>。他のドパミンアゴニスト（ペルゴリド、プラミベキソール、ロピニロール）<sup>5-8)</sup>については、振戦を一次評価項目にしたランダム化比較試験があり振戦に対する効果が確認されている（エビデンスレベルII）。

ドパミンアゴニストの中でプラミベキソールが最も抗振戦作用が強いという報告<sup>5)</sup>がある一方、ペルゴリドとの比較において差がないとする報告もある<sup>6,7)</sup>。したがって、振戦の著しい症例に対して、L-ドパ、ドパミンアゴニスト、いずれを先に投与するかは、治療開始のときの薬剤選択の基準に準じて、年齢、認知症の有無を参考に決め、一剤で目的の効果が得られた場合にはそのまま継続、効果不十分の場合はもう一方の薬剤を併用するのがよい。

##### 2) 抗コリン薬

トリヘキシフェニジルは通常の抗パーキンソン病薬として有効であり、特に振戦に対して有効というわけではない。9例のパーキンソン病患者を対象に8mg/日のトリヘキシフェニジルとL-ドパ300mg/日の振戦に対する効果を比較した報告では、5例ではトリヘキシフェニジルのほうが、4例ではL-ドパのほうの改善がより勝っていて、両薬に各1例著明改善例がみられたという報告があるが、概してトリヘキシフェニジルの抗振戦作用はL-ドパと同等かまたはやや劣る<sup>9,10)</sup>。また少量のL-ドパ投与下で残る振戦にトリヘキシフェニジル6mg/日追加併用し、振戦の振幅の50%軽減をみたという報告がある<sup>11,12)</sup>。一方、Cochrane Database of systematic reviews 2003によると、パーキンソニズム全般に対する効果は認めるものの、振戦に対する特異的な効果については結論がなされていない（エビデンスレベルII）。またこのsystematic reviewsの対象となった論文の試

験薬にはトリヘキシフェニジルは含まれていなかった。精神症状や認知機能障害の副作用が生じることがあるため、その使用には限界がある旨記載されている<sup>13)</sup>。また、トリヘキシフェニジルの6 mg/日、2年以上の投与はアルツハイマー病変（老人斑や神経原線維変化）を生じるとの報告があるため投与量と投与期間には注意が必要である。

このようなことから、L-ドパ、ドパミンアゴニスト投与でなお振戦が残る症例で、年齢が若く認知症のない症例では抗コリン薬を追加併用する。

## 2. 第二選択の薬剤

### 1) セレギリン，エンタカポン，あるいはその双方の併用

L-ドパ製剤がすでに使用されている場合、セレギリンまたはエンタカポン、あるいはその双方の追加併用を行ってもよい。いずれもL-ドパの効果増強による振戦抑制が目的である。両薬剤の使い分けとして、セレギリンはL-ドパの効果を全般に増強させたい場合、エンタカポンはoff時の症状として振戦が現れるような場合により。

### 2) アマンタジン

アマンタジンはパーキンソニズム全般に効果が認められるが、多くの報告から、パーキンソニズム全般のスコア改善率が10~30%である点や、振戦、強剛への効果がやや劣るといふ報告もある。抗振戦作用に関しては、少量のL-ドパ治療下で残る振戦にアマンタジン200 mg/日を追加併用した際の効果が25%程度の振幅低下であったこと<sup>14)</sup>（エビデンスレベルⅢ）から、顕著な効果は期待できない。

### 3) ゾニサミド

パーキンソン病の振戦に対するゾニサミドの効果については、振戦を除くパーキンソニズムに対して至適治療が行われている少数例の患者にゾニサミドを追加併用し、振戦の軽減を得たとする報告がある<sup>15)</sup>が、振戦の改善を一次評価項目にしたランダム化比較試験での報告はない（エビデンスレベルⅤ）。

### 4) $\beta$ -遮断薬

$\beta$ -遮断薬は古い時代からパーキンソン病の振戦が高度な例では用いられてきた。

長時間作用性プロプラノロール160 mg/日、プリミドン250 mg/日（眠前）、クロナゼパム4 mg/日についてパーキンソン病10症例を対象に、二重盲検クロスオーバー試験で行った試験<sup>12)</sup>では、プロプラノロールのみで患者の自覚症状や振戦振幅の軽減がみられ、副作用はなかった（エビデンスレベルⅢ）。しかし、プロプラノロールはわが国では許容量上限が120 mg/日であること、剤型が長時間作用性ではないことなどから、上記の試験条件に適合しない。Cochrane Databaseのメタ解析でもパーキンソン病の振戦に対して $\beta$ -遮断薬（わが国で市販されている薬剤アロチノロールは含まれていない）が有効かどうかについては未結論であり、副作用としての徐脈に対する注意が必要である旨述べられている<sup>16)</sup>。したがって、特殊な症例（本態性振戦にパーキンソン病が合併した症例）を除いて、使用を推奨する明確な理由がない。

## II. 手術療法〔本編第3章CQ3-1「手術療法の適応基準は何か」の項（130頁）参照〕

パーキンソン病の薬物治療下で抵抗性に振戦が残る非高齢の患者の場合、手術療法を選

扱する。振戦に対する効果については、視床破壊術、視床刺激術、淡蒼球破壊術、淡蒼球刺激術、視床下核破壊術、視床下核刺激術 (STN-DBS)、いずれも有効とされている。進行例における L-ドパ (1 日用量 600~700 mg/日) と STN-DBS の振戦に対する効果の比較では STN-DBS がややよいという報告もある<sup>17)</sup>。

### 推奨を臨床に用いる際の注意点

振戦のみの患者の場合も、治療下で振戦が残っている患者の場合でも、患者が振戦の軽減ないし消失を希望する場合は、副作用に注意しながら薬物治療を許容用量の範囲内で可能な限り試みる。

薬物療法で振戦が残り、日常生活の支障となる場合には、患者の意思を確認し、手術療法を薦める。

### 文献

- 1) Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(3): 308-312.
- 2) Lieberman A, Goodgold A, Jonas S, et al. Comparison of dopa decarboxylase inhibitor (carbidopa) combined with levodopa and levodopa alone in Parkinson's disease. *Neurology*. 1975; 25(10): 911-916.
- 3) 中西孝雄, 古和久幸, 水野美邦, 他. B-HT920(塩酸タリベキソール)のパーキンソン病に対する臨床評価—メシル酸プロモクリプチンを対照とした第Ⅲ相多施設二重盲検比較試験. *臨評価* 1993; 21(1): 59-110.
- 4) Binder S, Deuschl G, Volkmann J. Effect of cabergoline on parkinsonian tremor assessed by long-term actigraphy. *Eur Neurol*. 2009; 61(3): 149-153.
- 5) Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(6): 713-720.
- 6) Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, et al. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord*. 2003; 18(11): 1324-1331.
- 7) Navan P, Findley LJ, Undy MB, et al. A randomly assigned double-blind cross-over study examining the relative anti-parkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide. *Eur J Neurol*. 2005; 12(1): 1-8.
- 8) Schrag A, Keens J, Warner J; Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of tremor in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2002; 9(3): 253-257.
- 9) 安藤一也, 祖父江逸郎, 河野慶三. Parkinson 病に対する L-DOPA の効果: 二重盲検法による Trihexyphenidyl との比較試験を中心として. *医学のあゆみ*. 1970; 75: 95-105.
- 10) Koller WC. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. *Arch Neurol*. 1986; 43(2): 126-127.
- 11) Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. A controlled study comparing trihexyphenidyl hydrochloride plus levodopa with placebo plus levodopa in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1974; 24(10): 912-919.
- 12) Koller WC, Herbster G. Adjuvant therapy of parkinsonian tremor. *Arch Neurol*. 1987; 44(9): 921-923.
- 13) Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2): CD003735.
- 14) Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD003468.
- 15) 中西一郎, 河本純子, 三輪英人, 他. パーキンソン病の治療抵抗性振戦に対する zonisamide の効果. *脳と神*. 2003; 55(8): 685-689.
- 16) Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Beta-blocker therapy for tremor in Parkinson's disease. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2003; (1): CD003361.

- 17) Blahak C, Wöhrle JC, Capelle HH, et al. Tremor reduction by subthalamic nucleus stimulation and medication in advanced Parkinson's disease. J Neurol. 2007; 254 (2): 169-178.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 16 日)

("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]: "2008"[DP])

検索結果 77 件

PubMed (検索 2008 年 10 月 21 日)

("Parkinson Disease/drug effects"[MAJR] OR "Parkinson Disease/drug therapy"[MAJR] OR "Antiparkinson Agents"[MAJR]) AND "Tremor"[MH] AND (bromocriptine OR talipexole OR pergolide OR cabergoline OR pramipexole OR ropinirole OR rotigotine OR levodopa OR anticholinergic OR amantadine OR selegiline OR rasagiline) 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]: "2008"[DP])

検索結果 33 件

医中誌 (検索 2008 年 10 月 16 日)

(((((Parkinson 病/TH or パーキンソン病/AL)) or ((Parkinson 病/TH or Parkinson 病/AL))) and (SH = 薬物療法)) or (抗 Parkinson 病剤/TH)) and ((振戦/TH or 振戦/AL)) and (PT = 症例報告除く, 原著論文, 解説, 総説 and CK = ヒト)

検索結果 103 件

## CQ2-2

wearing off, on-off, no on, delayed on などの運動症状の日内変動の治療はどうするか

## 推奨

- 1) wearing off に対しては、エンタカポン（グレードA）、ドパミンアゴニスト（グレードB）、ゾニサミド（グレードB）は off 時間を短縮する。セレギリン、ゾニサミドは off 症状を改善する（グレードB）。L-ドパ頻回投与、ドパミンアゴニストの変更も有用である（グレードC1）。上記で効果不十分の場合は手術療法が有効である（グレードB）。
- 2) no on, delayed on に対してはL-ドパの空腹時服用、懸濁液服用、1回服用量の増量などが有用である（グレードC1）。
- 3) on-off は、wearing off と no on, delayed on に対する治療に準じた対策を試みる（グレードC1）。

## 背景・目的

運動症状の日内変動（motor fluctuation）には wearing off のほか、on-off, no on, delayed on など含まれる。wearing off とは抗パーキンソン病薬の効果持続時間が短縮し、薬物濃度の変動とともに症状が変動する現象である。これらの症状変動は見逃されていることも多いので、まず症状の変動がないか自宅での様子を患者や家族から十分に聴取することが重要である。症状日記などのツールの使用も有用である。症状の変動がある場合には服薬と症状変動のタイミングを症状日記、場合によっては入院の上確認して、wearing off, on-off など、どのタイプの症状変動なのかを確実に判定することが重要である。

L-ドパ製剤を1日3~4回服用してなお、次の薬剤を服用する前に効果の消退を自覚する場合を wearing off と呼ぶ。パーキンソン病の進行とともに、ドパミン神経終末が減少しドパミンを保持できなくなることが第一の原因であり、L-ドパ製剤の半減期が短いため顕在化する。最近ではドパミンアゴニスト単独でも wearing off が出現し得るとして、次の薬剤を服用する前に効果の減弱を自覚する場合を wearing off と呼ぶ傾向にある。この場合は、ドパミン保持能などは無関係で、薬剤の半減期にのみ依存することになる。

on-off 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、wearing off が予測可能であるのに対して、on-off は予測不可能であることが特徴である。wearing off の高度なものは短時間に急激に症状が変化するために on-off と誤解されることがあるが、wearing off では on-off と異なり、次の服薬までは改善することはない。一方 on-off 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。発症機序としては、wearing off の病態、no on, delayed on の病態、ドパミン受容体感受性の動揺の三つの病態の複合要因で起きている可能性が示唆されている

が、まだ十分にわかっていない。

no on はL-ドパを服用しても効果発現がみられないもの、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・エビデンス

wearing off の治療アルゴリズムを図1に示す。

### 1. wearing off

wearing off の改善としては off 時間の短縮と off 時の症状改善の2種類がある。エンタカポン<sup>1,2)</sup> (エビデンスレベル I)、ドパミンアゴニスト〔プロモクリプチン<sup>3)</sup> (エビデンスレベル II)、ペルゴリド<sup>4)</sup> (エビデンスレベル I)、カベルゴリン<sup>5)</sup> (エビデンスレベル II)、プラミペキソール<sup>6)</sup> (エビデンスレベル I)、ロピニロール<sup>7)</sup> (エビデンスレベル I)〕で off 時間の有意な短縮が認められた。セレギリンについては off 時間の短縮のエビデンスはないが、off 時の症状改善は報告されている<sup>8)</sup> (エビデンスレベル II)。なお、頬粘膜吸収型 (zydis selegiline) について、off 時間短縮のエビデンスが得られたが<sup>9)</sup> (エビデンスレベル II)、わが国では開発されていない。ゾニサミドは 50~100 mg/日で off 時

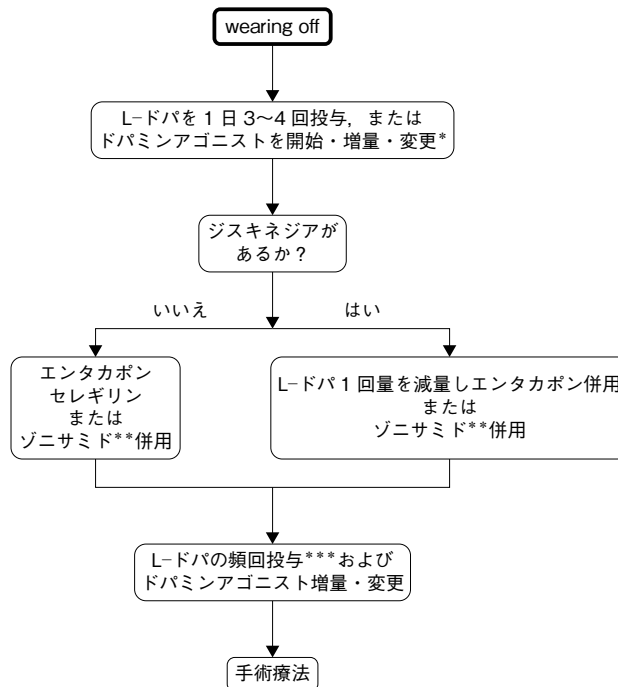


図1 wearing off の治療アルゴリズム

\* : wearing off 出現時は、投与量不足の可能性もあるので、L-ドパを1日3~4回投与にしていない、あるいはドパミンアゴニストを十分加えていない場合は、まず、これを行う。

\*\* : ゾニサミドは 25 mg では off 症状の改善を、50~100 mg で off 時間の改善を認めた。現在保険で認められているのは 25 mg のみである。

\*\*\* : 1日5~8回程度

間の有意な短縮を認めたが、25 mg では認めなかった<sup>10)</sup> (エビデンスレベルⅡ)。なお、2011年の時点ではゾニサミドはパーキンソン病への保険適用は25 mgのみである。エンタカポン、セレギリン、ゾニサミドについてはドパミンアゴニスト併用下でも効果を得られている。ドパミンアゴニストの変更、増量についてのエビデンスはない。

L-ドパの少量頻回投与はwearing offの改善のために古くから行われているが、これについてのエビデンスはない。L-ドパの効果持続時間短縮による症状であるので、頻回投与にすれば確実に改善するが、投与量が増加した場合は1~数年後に、より高度なwearing offとなる場合も少なくない。また、少量頻回投与では、効果不十分あるいは効果持続が著明に短縮し、極めて頻回に服用しなければならなくなることで、服用が食事の前になったり後になったりして、服用回ごとに効果が変動する恐れもある。少量頻回投与とする場合には1回服用量の設定を十分注意して行う必要がある。

以上より、すでにL-ドパとドパミンアゴニストの併用がなされている場合は、エンタカポン、セレギリン、あるいはゾニサミドを加える。この3者については併用も可能である。さらに必要ならL-ドパ頻回投与を行う(エビデンスレベルⅣ)。薬効が発現するL-ドパの1回投与量を設定し、治療ターゲットをoff時間に合わせて服用回数・頻度を定めるが、2時間ごとなど頻回の服用が必要な患者ではジスキネジアが出現しやすい。できるだけ、ドパミンアゴニスト増量や1回量が多くてもL-ドパ食後服用を基本にし、その上で不足分をL-ドパ頻回投与でoff時間を減らしていく。また、経験的にドパミンアゴニストの変更も有用と思われる(エビデンスレベルⅣ)。なお、セレギリンについてはジスキネジアが出現、増悪しやすい(エビデンスレベルⅡ)ので、ジスキネジアがすでにある場合は避けるべきである。また、エンタカポンは単回投与ではL-ドパのピーク濃度は上昇しないが、投与回数が多くなると、夕方になるにつれ、L-ドパのピーク濃度が上昇し、ジスキネジアが出現しやすくなるので、すでにジスキネジアがある場合には注意が必要である。

これらの薬物コントロールを行っても効果不十分の場合は、手術療法を考慮する。手術療法の適応については該当項目を参照されたい。

なお、L-ドパ・カルビドパジェル製剤の経腸的持続投与は、wearing offの改善効果のエビデンスがあり、わが国でも治験を計画中である。

## 2. on-off

on-offに対する治療法のエビデンスはほとんどない。わが国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on-offを改善したと報告されている(エビデンスレベルⅡ)<sup>8)</sup>。先に述べたように、急激なL-ドパ血中濃度変動によりwearing offがあたかもon-offのように見えることがあるので、wearing offに準じて治療を試みる価値はある。また、下記の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。

## 3. no on, delayed on

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large neutral amino acid transporter (LNAA) 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。空腹時服用ではL-ドパ血中動態が急峻になるため、wearing offを自覚しやすくなることがあり、食後服用のまま1回服用量を150～200 mgに増量するほうがよいこともある。

### 推奨を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 wearing off）はCOMT阻害薬などの併用や薬物服用時刻の変更など、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（エビデンスレベルVI）、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) Brooks DJ, Leinonen M, Kuoppamäki M, et al. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2008; 115(6): 843-849.
- 2) 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.
- 3) Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology.* 1997; 49(4): 1060-1065.
- 4) Olanow CW, Fahn S, Muenter M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1994; 9(1): 40-47.
- 5) Deuschl G, Vaitkus A, Fox GC, et al; CAMP Study Group. Efficacy and tolerability of Entacapone versus Cabergoline in Parkinsonian patients suffering from wearing-off. *Mov Disord.* 2007; 22(11): 1550-1555.
- 6) Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo controlled, parallel-group study. *Neurology.* 1997; 49(1): 162-168.
- 7) Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology.* 1998; 51(4): 1057-1062.
- 8) 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.
- 9) Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, et al; Zydis Selegiline Study Group. Zydis selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2004; 19(4): 426-432.
- 10) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al; Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology.* 2007; 68(1): 45-50.

### 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 31 日)

((("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] OR "wearing off"[TIAB]) AND "Double-Blind Method"[MH]) OR ("Parkinson Disease"[MAJR] AND "Practice Guideline"[PT])) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[DP]: "2008"[DP]) AND "humans"[MH])

検索結果 193 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。

## CQ2-3

## off-period ジストニアの治療はどうか

## 推奨

- 1) ドパミンアゴニストを追加または増量する (**グレード B**)。L-ドパの増量もよいが、off 時間を減らすためには投与回数の増加もよい。エンタカポン (**グレード C1**)、セレギリン (**グレード C1**)、ゾニサミド (**グレード C1**) を追加するのもよい。早朝の off-period ジストニアには睡眠前にドパミンアゴニストを服用するか起床前にL-ドパを服用する (**グレード C1**)。
- 2) 薬物治療で症状が十分改善しない場合は視床下核刺激術が有効であり、淡蒼球破壊術・刺激術も有効である。両側手術の場合には刺激術を選択する (**グレード B**)。

## 背景・目的

off-period ジストニアは抗パーキンソン病薬の効果が低下したときにみられる。したがって、起床時から早朝服薬効果が現れるまでの間に生じることが多いが（早朝ジストニア）、日中の off 時に現れることもある。下腿と足の筋に強い持続性の筋収縮が起こり足関節は固定して動かせず足趾の底屈を呈することが多い。歩行は障害される。痛みを伴うことが多い。

## 解説・エビデンス

off-period ジストニアの治療アルゴリズムを図1に示す。

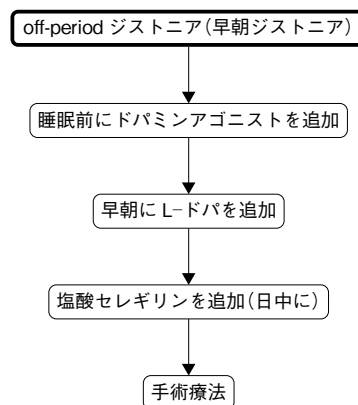


図1 off-period ジストニア（早朝ジストニア）の治療アルゴリズム

（日中の off-period ジストニアは wearing off 対策に準じて行う）

## 1. 薬物治療・調節

薬物治療の原則は wearing off 対策に準じて off 時間を短縮させ on 時間を長くすることが有効と考えられる。ドパミンアゴニスト〔第I編第2章「ドパミンアゴニスト」の項(5頁)参照, エビデンスレベルI〕を追加または増量, あるいはL-ドパの増量もよいが, off 時間を短縮させるために投与回数を4~8回あるいはそれ以上に増やす必要がある。また, L-ドパの総量が増える場合には, peak-dose ジスキネジアがある症例ではそれが悪化する。エンタカポン〔第I編第4章「カテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)阻害薬」の項(32頁)参照, エビデンスレベルII〕, セレギリン〔第I編第3章「モノアミン酸化酵素B(MAOB)阻害薬」の項(27頁)参照, エビデンスレベルII〕, ゾニサミド〔第I編第8章「ゾニサミド」の項(43頁)参照, エビデンスレベルII〕を追加するのもよい。早朝の off-period ジストニア対策では, 睡眠前にドパミンアゴニストを服用する(エビデンスレベルVI)。その場合, 夜間の悪夢が発生または増悪することがあるので注意が必要である。また, 起床時間に合わせて早朝にL-ドパを服用してもよい(エビデンスレベルVI)。塩酸セレギリンは夜間には使用しない。off-period ジストニアと wearing off に対する効果は同一ではないので, エビデンスに基づく推奨グレードは1ランクずつ下げた。on-period ジストニアの治療は peak-dose ジスキネジアと同じと考えられる。

## 2. 手術療法

薬物治療で off-period ジストニアが十分改善しない場合に手術療法を検討する。off-period ジストニアに対する手術効果を調べた試験が10件ある<sup>1-10)</sup>。いずれもエビデンスレベルIVaのコホート試験であり, 対象症例数は8~32例, 観察期間は3か月から3年である。視床下核破壊術・刺激術, 淡蒼球破壊術・刺激術で有効性は高く, いずれも症例の50%以上でジストニアとそれに伴う疼痛は消失した。一側手術では対側ジストニアが改善する。両側手術の場合には合併症のリスクを考えて刺激術を選択する。視床破壊術・刺激術に関しては多数例の試験はなく有効性については肯定も否定もできない。各術式の詳細については第I編第9章「手術療法」の項(45頁)を参照されたい。

### 推奨を臨床に用いる際の注意点

wearing off の治療に準じて薬剤の追加や増量を行うことになる。その場合, 薬剤の副作用の発現や悪化に注意が必要である。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, それに時間を合わせた薬剤の補充もよい。脳外科手術の有効性は高いが, 合併症のリスクなどを検討して適応は慎重にすべきである〔第I編第9章「手術療法」の項(45頁)参照〕。

## 文献

- 1) Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 1992; 76(1): 53-61.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Honey CR, Stoessel AJ, Tsui JK, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg.* 1999; 91(2): 198-201.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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

PubMed (検索 2009 年 3 月 13 日)

("Parkinson Disease/complications"[MH] OR "Parkinson Disease/mortality"[MH] OR "Parkinson Disease/physiopathology"[MH] OR "Parkinson Disease/surgery"[MH] OR "Parkinson Disease/therapy"[MH]) AND (movement[MH] OR dyskinesia[MH] OR dystonia[MH] OR deep brain stimulation) AND "follow-up studies"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[DP]:"2008"[DP])

検索結果 275 件

医中誌 (検索 2009 年 3 月 13 日)

((("off-period dystonia"/AL) or (off-period/AL and (ジストニア/TH or dystonia/AL))) or ((Wearing-off 現象/TH or ウェアリングオフ現象/AL) or (Wearing-off 現象/TH or wearing-off 現象/AL)) or (ジストニア/TH or ジストニア/AL or ジストニア/TH or ジストニー/AL)) and ((臨床試験/TH or 臨床試験/AL) or (準ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/AL) or (第 I 相試験/TH or 第 I 相試験/AL) or (第 II 相試験/TH or 第 II 相試験/AL) or (第 III 相試験/TH or 第 III 相試験/AL) or (第 IV 相試験/TH or 第 IV 相試験/AL) or (ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL or RCT/AL or 無作為化比較試験/AL or 無作為臨床試験/AL) or (比較研究/AL or 比較臨床試験/AL or CCT/AL) or (ランダム割付け/TH or ランダム割付け/AL or 無作為割付け/AL or 無作為化/AL) or (二重盲検法/TH or 二重盲検法/AL or 二重盲検/AL) or ランダム/AL or (システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/AL) or (メタアナリシス/TH or メタアナリシス/AL) or (プラセボ/TH or プラセボ/AL or 偽薬/AL) or (診療ガイドライン/TH or 診療ガイドライン/AL))) or ((#1 and #7) and (LA = 日本語, 英語 and PT = 症例報告除く, 原著論文, 総説))

検索結果 108 件

## CQ2-4

## すくみ足の治療はどうするか

## 推奨

- 1) すくみ足以外に他の主要運動症候（特に一般的無動に関連した症状や筋強剛）が明らかに残っている場合、抗パーキンソン病薬の用量調節を行う（**グレードA**）。
- 2) wearing off の off 時に出現するすくみ足の場合、wearing off 対策を行う（**グレードA**）。
- 3) ドパミン作動性治療に抵抗性の場合にはドロキシドパを投与する（**グレードB**）。
- 4) リズミカルな感覚性キュー（**グレードB**）や補助的用具の使用（**グレードC1**）を勧める。

## 背景・目的

パーキンソン病のすくみ足は運動症状の中では無動に分類されるが、その特徴である動作のろさや自発動作頻度の減少とは異なり、歩き始めの一步が出ない、目標場所への到達間際や狭い通路で歩が進められない、その場で回旋し方向転換しようとするとき歩が進められないなど、歩が進められない現象で、無動一般とは趣を異にする。すくみ足は手の動作や発語の際にもみられる。長期経過し病期の進んだ患者ではしばしばみられる<sup>1)</sup>。無治療ないし治療薬の用量が不十分なために生じる際には、wearing off の off 時に出現する場合と、進行期パーキンソン病でみられるドパミン補充療法に抵抗性の場合とがある。いずれも、転びやすさに結びつく症状であり、可能な限り消失させる必要があるが、ドパミン補充療法に抵抗性の場合、治療困難な症状の一つである。すくみ足は周囲の環境や心理的な状況で変化しやすい症状であり、診察室での所見がその患者の日常の状態を反映していない可能性を常に考慮して対応する必要がある。すくみ足のある患者で、階段を上る、床に描いた線をまたぐなど視覚的な目安があると、歩き始めの一步が容易に出る現象を kinésie paradoxale というが、この現象は強剛や無動一般の症状が軽く、すくみ足がドパミン治療抵抗性に残った場合により顕著である。

## 解説・エビデンス

すくみ足の治療アルゴリズムを図1に示す。

パーキンソン病の治療薬用量不足、off時に生じるすくみ足は、パーキンソン病に対する治療レベルを高める、あるいはwearing off対策を行うことで改善される（エビデンスレベルⅡ）。またカフェインがoff時のすくみ足を改善するという報告もある<sup>2)</sup>が、その効果は一過性であり、すくみ足に特異的ではない。

長期単独治療試験結果の解析からは、ロピニロール<sup>3)</sup>またはプラミペキソール<sup>4)</sup>は、L-ドパと比較してすくみ足の出現頻度が高かった。D<sub>2</sub>受容体の過剰刺激がすくみ足発現を助長するかもしれないという意見もある<sup>5)</sup>。

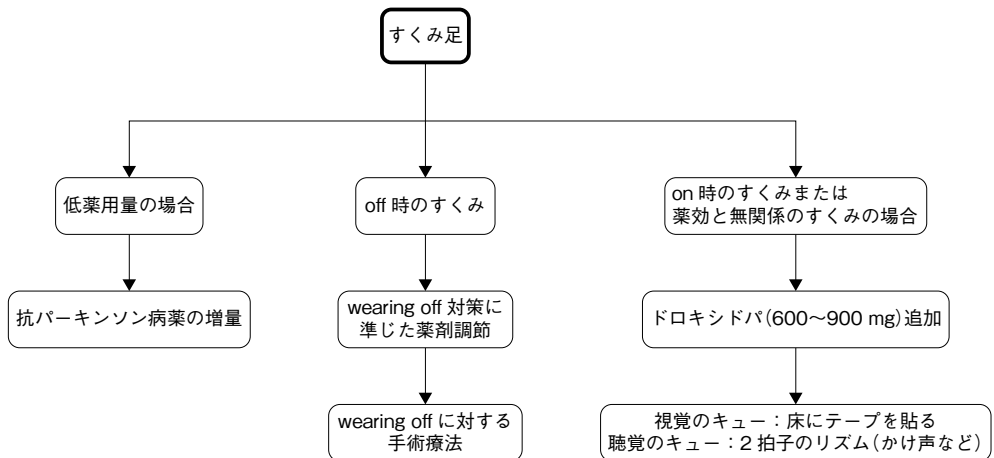


図1 すくみ足の治療アルゴリズム

病期の進行した患者では、強剛や無動全般を指標とした至適治療下ですくみ足がみられることがあり（ドパミン補充療法に抵抗性）、変性が進行しドパミン神経以外の系に及んだためと推定されている。

早期からのL-ドパ治療<sup>4)</sup>やMAOB阻害薬併用<sup>6,7)</sup>がすくみ足出現時期を遅くする可能性を示した報告があるが、これらの効果がドパミン補充療法の治療レベルにかかわる現象かドパミン系以外の機序を介した作用かについては不明である。

これまでドパミン補充療法に抵抗性のすくみ足に対してランダム化比較試験において有効性が確認されている薬剤はドロキシドパ1剤のみで<sup>8)</sup>、すくみ足およびすくみ言語のスコアが2段階以上改善した症例の累積頻度は、それぞれプラセボ群0%、1%に対して実薬群25%、10.2%であった（エビデンスレベルⅡ）。以後はランダム化比較試験による検証はない。

アマンタジンのパーキンソン病のすくみ足に対する効果についての後ろ向き調査では有効、無効の両意見がある<sup>1,9)</sup>（エビデンスレベルⅣb）。

すくみ足症例の下腿後面筋へのボツリヌス毒素注射の効果が期待されたが、プラセボを対象とした二重盲検試験<sup>10-12)</sup>では有効性は確認されなかった（エビデンスレベルⅡ）。

すくみ足に対する理学的療法（リハビリテーションや音楽療法）についてはリハビリテーションの項で述べられる〔本編第3章CQ3-2「リハビリテーションは運動症状改善に有効か」の項（139頁）参照〕。両側視床下核または淡蒼球内節脳深部刺激療法（DBS）の「歩行障害」に対する効果の記載は多いが、すくみ足に特定されたものではない。またこれら療法の「歩行障害」に対する効果は薬剤服用時には認められないか、非服用時に比べて顕著でないことから<sup>13,14)</sup>、仮に「歩行障害」の中にすくみ足が含まれているとしても、L-ドパと同質の効果、つまりL-ドパ服用下におけるwearing offのoff時の症状改善に伴った「すくみ足」の改善であると考えられる。したがって、すくみ足に対するDBSの適応は、ドパミン補充療法に反応するすくみ足に対する適応と考えてよく、本編第3章CQ3-1「手術療法の適応基準は何か」の「解説・エビデンス」の「5. 症状の変

動」の項(133頁)に準じて考える。

外界からのキューを用いた訓練<sup>15)</sup>がすくみ足からの解放に役立つ(エビデンスレベルⅡ)。音刺激(メトロノーム, かけ声など)や視覚的指標の提示(床に線を引く, テープを貼る, ものをまたぐ, L字形杖, など), 振動刺激(携帯のリズム振動発生装置), 片側脚への体重移動(前に進めようとする片足を上げてから前に出す, 後ろに引いてから前に出す, など)が歩行開始時のすくみ足からの解放に役立つと報告されている(エビデンスレベルⅤ)。シルバーカートや歩行器などの歩行補助用具はすくみ足の発現を軽減し, 転倒防止に役立つ。

### 推奨を臨床に用いる際の注意点

すくみ足には, 薬用量が低い場合や wearing off の off 時などドパミン補充療法の効果が不十分なために出現する場合と, ドパミン補充療法が無効なものがある。すくみ足が出現する時間帯と服薬時間との関連, 強剛の程度や無動全般など他のパーキンソニズムの徴候のうち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はなく, 音刺激や視覚刺激のキューの活用(歩行補助具を含む)や理学療法を行う必要がある。

### 文献

- 1) Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al; Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*. 2001; 56(12): 1712-1721.
- 2) 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.
- 3) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342(20): 1484-1491.
- 4) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(24): 2498-2508.
- 5) Ahlskog JE, Muentner MD, Bailey PA, et al. Dopamine agonist treatment of fluctuating parkinsonism. D-2 (controlled-release MK-458) vs combined D-1 and D-2 (pergolide). *Arch Neurol*. 1992; 49(5): 560-568.
- 6) Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al; Parkinson Study Group. 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.
- 7) Giladi N, Treves TA, Simon ES, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2001; 108(1): 53-61.
- 8) 榎林博太郎, 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—レボドーパ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. *臨評価*. 1987; 15(3): 423-457.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 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) 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.
- 13) 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.
  - 14) Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005; 128(Pt 10): 2240-2249.
  - 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.

### 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 28 日)

((("Parkinson Disease/drug effects"[MAJR] OR "Parkinson Disease/drug therapy"[MAJR] OR "Parkinson Disease/therapy"[MAJR] OR "Antiparkinson Agents"[MAJR])) AND ((gait/TH) OR (postural/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]: "2008"[DP])

検索結果 180 件

医中誌 (検索 2009 年 3 月 13 日)

((((Parkinson 病/TH or parkinson 病/AL) or (Parkinson 病/TH or パーキンソン病/AL)) or ((抗 Parkinson 病剤/TH or 抗パーキンソン剤/AL))) and (((歩行/TH or 歩行/AL) or (姿勢/TH or 姿勢/AL)) or ((すくみ足歩行/TH or すくみ足歩行/AL) and (すくみ足歩行/TH or すくみ足/AL)) or ((強硬性すくみ反応/TH or 強硬性すくみ反応/AL)))) and (PT = 症例報告除く, 原著論文, 解説, 総説 and CK = ヒト and SH = 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)

検索結果 127 件

## CQ2-5

## ジスキネジアの治療はどうか

## 推奨

## 1) peak-dose ジスキネジア

以下の順序で行うことが推奨される。

- ①併用していたセレギリン塩酸塩・エンタカポンを減量中止する（**グレード B**）。
- ②L-ドパの1回量を減量して投与回数を増やす（**グレード C1**）。
- ③L-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（**グレード B**）。
- ④アマンタジンの投与あるいは増量（わが国では上限は300 mg/日）（**グレード B**）。
- ⑤手術療法は視床下核刺激術が有効である。淡蒼球破壊術・刺激術と視床下核破壊術も有効である。両側性の手術は刺激術を選択する（**グレード B**）。

## 2) diphasic ジスキネジア

以下の治療が推奨される（推奨される順序はない）。

- ・併用していたエンタカポンを中止する（**グレード C1**）。
- ・L-ドパの1回量をそのまままたは減量して服用回数を増やす（**グレード C1**）。
- ・L-ドパの1回量を増やして服用回数を減らしジスキネジアの出現時期を予測しやすくする（**グレード C1**）。
- ・アマンタジンの投与あるいは増量（わが国では上限は300 mg/日）（**グレード C1**）。
- ・手術療法は視床下核刺激術、淡蒼球破壊術・刺激術と視床下核破壊術が有効である可能性があるが、両側性の手術は刺激術を選択する（**グレード C1**）。

## 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<sup>1)</sup>。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ニズムの on 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スム様であったり、ジストニア様の異常姿勢が目立つこともある。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、on 時の間はジスキネジアは消失している。下肢優位に出現し、反復性のバリス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。

peak-dose ジスキネジアの治療は、まず、併用しているジスキネジア誘発作用の強い薬剤の減量、中止を行う。その上で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NMDA受容体遮断薬であり抗ジスキネジア作用がある。薬物で治療困難なジスキネジアは手術療法を検討する。diphasicジスキネジアの治療は困難でありエビデンスも乏しい。

## 解説・エビデンス

### 1. peak-dose ジスキネジア

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、日常生活に支障があるようなジスキネジアの治療について解説する。図1にその治療アルゴリズムを示す。

①最初に行うことは、併用していた塩酸セレギリンを減量中止する（エビデンスレベルVI）〔第I編第3章「モノアミン酸化酵素B（MAOB）阻害薬」の項（27頁）参照〕。

②次に、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る（エビデンスレベルVI）〔第I編第1章「L-ドパ」の項（2頁）参照〕。具体的には、1回量を50～80%に減らして服用回数を4～8回/日、あるいはそれを2時間ごとに増やす。

③これで不十分な場合は、さらにL-ドパを減量し不足分をドパミンアゴニストの追加・増量〔第I編第2章「ドパミンアゴニスト」の項（5頁）参照〕で補う（エビデンスレベルII）。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on時間を維持するためにL-ドパを減量していくと、補充するドパミンアゴニストが比較的大量になることがある。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。

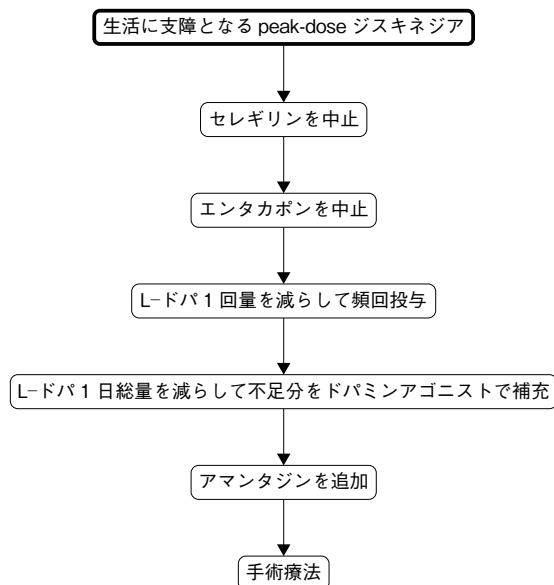


図1 生活に支障となる peak-dose ジスキネジアの治療アルゴリズム

エンタカポンはL-ドパの半減期を延長させL-ドパの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 off 時間を短縮させる効果があり<sup>2)</sup>、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(エビデンスレベルⅡ)<sup>3-7)</sup>。しかし、支障となるジスキネジアが出ている状態のときに、L-ドパを調節しながらエンタカポンを加えることによりジスキネジアを有効に減少させる、というエビデンスはまだない。むしろ、生活に障害があるジスキネジアではエンタカポンが原因になっている可能性があるため、中止を原則とする。ゾニサミドは25~100 mg/日の投与試験で50 mg/日でジスキネジアによる障害の程度が改善する傾向がみられたが持続時間や頻度に改善はなかった<sup>8)</sup>。使用開始してまだまもない薬剤であり、ジスキネジアに対する効果は今後さらに検討する必要がある。

④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<sup>9-12)</sup>(エビデンスレベルⅡ)。わが国では上限は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。しかし、1年後でも、改めてL-ドパ負荷でアマンタジンの抗ジスキネジア効果を見た研究では、当初と同等の効果があることから、見かけ上の効果は減弱するものの、抗ジスキネジア効果は1年以上継続していると考えられる。効果のある間に、L-ドパとドパミンアゴニストの投与の仕方をさらに検討することも可能であり、次の治療法である定位脳手術を検討することもできる。腎排泄であるため、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こと。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<sup>13)</sup>。

⑤定位脳手術は薬物治療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術が有効であり、淡蒼球破壊術・刺激術と視床下核破壊術も有効である(エビデンスレベルⅡ)。淡蒼球手術は直接効果によりジスキネジアを抑制し、視床下核手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〔本編第3章 CQ3-1「手術療法の適応基準は何か」の項(130頁)参照〕。

## 2. diphasic ジスキネジア

治療は難しく、確立された治療法や治療手順はない。ジスキネジアの出現する on 時と off 時の中間期を減らすためにL-ドパの量を減らさずに頻回投与を行うことが一つの方法であるが、総投与量が増えていくにつれてジスキネジアの発現閾値が下がることが多い。逆に投与回数を減らして、ジストニアの出現時間を把握することにより計画的に生活しやすくする方法もある<sup>14)</sup>。L-ドパ血中濃度が比較的低いときに diphasic ジスキネジアは起こるので、エンタカポンは悪化させることがあり、ドパミンアゴニストも無効のことが多いが<sup>15)</sup>、推奨する意見もある(エビデンスレベルⅣ)。アマンタジンは diphasic ジスキネ

ジアにも抗ジスキネジア作用が予想されるがエビデンスはない。定位脳手術は diphasic ジスキネジアに対して視床下核刺激術、淡蒼球破壊術・刺激術、視床下核破壊術がジスキネジア全般に有効と推測されるが、diphasic ジスキネジアを対象とした試験はない。

### 推奨を臨床に用いる際の注意点

peak-dose ジスキネジアの場合、L-ドパの投与方法の減量最適化を行った上で、ドパミンアゴニストでL-ドパを置き換える。アマント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。diphasic ジスキネジアの場合は、確実な薬物治療法はなく患者に合った治療法を見つける必要がある。

### 文献

- 1) Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001; 16(3): 448-458.
- 2) Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology.* 1994; 44(5): 913-919.
- 3) Myllylä VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, et al; FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2001; 8(1): 53-60.
- 4) Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(8): 1071-1079.
- 5) Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, et al; Celomen Study Group. 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.
- 6) 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.* 2003; 110(3): 239-251.
- 7) 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.
- 8) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I; Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology.* 2007; 68(1): 45-50.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Paci C, Thomas A, Onofrj M. Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2001; 22(1): 75-76.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al; European Federation of Neurological Societies; Movement

Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006; 13(11): 1186-1202.

- 15) Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2001; 56(11 Suppl5): S1-S88.

### 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 1 月 18 日)

("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]: "2008"[DP])

検索結果 91 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。

## CQ2-6

## 姿勢異常の治療はどうするか

## 推奨

- 1) 前傾・前屈姿勢には、まずパーキンソン病に対する基本的な薬物治療を行い、可動域訓練など理学療法を行う（**グレードC1**）。
- 2) 腰曲がり（camptocormia）、斜め徴候（Pisa症候群）、首下がり（dropped head syndrome）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（**グレードC1**）。

## 背景・目的

振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害の4徴とともに、パーキンソン病の姿勢異常は特徴的であり、診断の際に重要な所見である。パーキンソン病患者の特徴的な姿勢は、首は前方に突き出してやや下がり、体幹は前傾・前屈姿勢となり、手足は肘や膝が屈曲する。これらの姿勢異常はJames Parkinsonも記載しており、パーキンソン病の重症度が進むにつれて多くみられる特徴的な症状である。パーキンソン病の姿勢異常は、歩行などの日常生活動作に大きな影響を与えるので、その治療をいかに行うのかは臨床的に重要である。パーキンソン病の姿勢異常の中でも、特に治療に難渋するのは、腰曲がり（camptocormia）、斜め徴候（Pisa症候群）、首下がり（dropped head syndrome）あるいは頸部前屈症（antecollis）と呼ばれる姿勢異常である。これらのパーキンソン病の姿勢異常に対する有用な治療は確立していないが、エビデンスレベルが低い報告も取り上げてまとめることとする。

## 解説・エビデンス

パーキンソン病の姿勢異常としては、まず、前傾・前屈姿勢が挙げられる。これはパーキンソン病に必発ともいえる特徴的な症状であり、これに対しては、未治療の早期パーキンソン病患者に対して、抗パーキンソン病薬の投与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。リハビリテーションの有効性についての高いエビデンスはないが、自動的あるいは他動的な関節可動域（range of motion; ROM）訓練やストレッチなどの理学療法を行うことが有用である<sup>1,2)</sup>（エビデンスレベルV）。

特徴的な徴候としては、まずcamptocormiaが挙げられる<sup>3,4)</sup>。camptocormia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、いわゆる腰曲がりの状態を指す。座位や立位あるいは歩行時に目立ち、臥位で消失するのが特徴である。パーキンソン病のほかにも、多系統萎縮症、ジストニア、脳梗塞、筋萎縮性側索硬化症、封入体筋炎、ネマリニンミオパチー、重症筋無力症、圧迫骨折、薬剤性、心因性など様々な病態に随

伴する<sup>5)</sup>。L-ドパの服薬期間が長く、体幹症状や日内変動、自律神経症状や認知症を有する比較的進行した症例に伴うことが多い一方で、初期からみられる場合もあり、パーキンソン病の3.0~6.9%に出現すると報告される<sup>6,7)</sup>。一般にL-ドパは効果がない<sup>4,5,8)</sup>（エビデンスレベルV）が、比較的亜急性に出現した場合はL-ドパ追加だけで改善する例がある。一方、ドパミンアゴニストで増悪することもしばしば経験される。ただし、L-ドパにより増悪したり、ドパミンアゴニストにより改善する場合もあることを念頭に置いて薬剤の調整を試みる（エビデンスレベルVI）。また、両側視床下核脳深部刺激術により改善したという症例報告もあるが<sup>9,10)</sup>（エビデンスレベルV）、無効例もあり、一定した効果は得られていない<sup>5)</sup>。ボツリヌス治療に関しては、わが国での保険適用は認められていないが、海外では、腹直筋へのボツリヌス毒素注射により9例中4例が改善したとする報告がある<sup>5)</sup>。一方、腸腰筋に注射した場合には効果がなかったとの報告がある<sup>11)</sup>。

いわゆる斜め徴候（Pisa 症候群）は、経過が比較的速いものとゆっくりと出現する場合がある<sup>12)</sup>。その中で比較的経過の速い場合には、薬物によって引き起こされる遅発性ジストニアの一種とされるものも含まれる<sup>13,14)</sup>。また、一側の定位脳手術後にみられることもあり<sup>15)</sup>、まだ不明の点が多い。したがって、まず試みる治療は、抗精神病薬を服用している場合にはその中止や変更、抗コリン薬やドパミン作動薬の増量などである<sup>16)</sup>（エビデンスレベルV）。また、運動療法を行い、斜め徴候の程度が軽減したとの報告もある<sup>17)</sup>。わが国では保険適用はないが、クロスオーバー試験でボツリヌス治療を行い、有効であったとの報告もある<sup>18)</sup>（エビデンスレベルIII）。

いわゆる首下がり（dropped head syndrome）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時にみられる<sup>19-21)</sup>。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（antecollis）である。したがって、薬剤の調整、L-ドパの増量やドパミンアゴニストの減量や中止などにより改善することがある<sup>19,20)</sup>（エビデンスレベルV）。また、リドカインにより頸部前屈症が一過性に著明改善した症例や、アルコール局注治療やボツリヌス治療により改善が得られたとする報告がある<sup>19)</sup>（エビデンスレベルV）。camptocormiaと同様に脳深部刺激療法により改善する場合もあるが、確立されているとはいえない。

## 推奨を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りながら、その治療についてのエビデンスは少ない。また、その原因も様々であるので、まず、原因を確認しながら、実際の臨床では副作用の少ない治療法から選択していくことも大切である。

## 文献

- 1) Benatru I, Vaugoyeau M, Azulay JP. Postural disorders in Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin*. 2008; 38(6): 459-465.
- 2) 阿部和夫. 臨床にいかすりハビリテーション診断学；パーキンソン病の姿勢障害. *J Clin Rehabil*. 2006; 15(5): 442-446.
- 3) Tiple D, Fabbrini G, Colosimo C, et al. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and



- clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(2): 145-148.
- 4) Melamed E, Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006; 253(Suppl 7): VII14-16.
  - 5) Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology*. 2005; 65(3): 355-359.
  - 6) Lepoutre AC, Devos D, Blanchard-Dauphin A, et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(11): 1229-1234.
  - 7) Tiple D, Fabbrini G, Colosimo C, et al. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(2): 145-148.
  - 8) Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(11): 1223-1228.
  - 9) Hellmann MA, Djaldetti R, Israel Z, et al. Effect of deep brain subthalamic stimulation on camptocormia and postural abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21(11): 2008-2010.
  - 10) Yamada K, Goto S, Matsuzaki K, et al. Alleviation of camptocormia by bilateral subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006; 12(6): 372-375.
  - 11) von Coelln R, Raible A, Gasser T, et al. Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord*. 2008; 23(6): 889-892.
  - 12) Yokochi F. Lateral flexion in Parkinson's disease and Pisa syndrome. *J Neurol*. 2006; 253(Suppl 7): VIII17-20.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) van de Warrenburg BP, Bhatia KP, Quinn NP. Pisa syndrome after unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: an unrecognised, delayed adverse event? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(3): 329-330.
  - 16) 中川恵樹, 寺川信夫, 森川将行, 他. Pisa 症候群に quetiapine への置き換えが有効であった 1 例. *新薬と臨牀*. 2006; 55(4): 668-673.
  - 17) 林田研介, 長瀬浩明, 林 良一, 他. Parkinson 病患者の"Pisa 徴候"に対する運動療法. *神経内科*. 2005; 63(1): 102-105.
  - 18) Bonanni L, Thomas A, Varanese S, et al. Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov Disord*. 2007; 22(14): 2097-2103.
  - 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.
  - 20) Fujimoto K. Dropped head in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006; 253(Suppl 7): VII21-26.
  - 21) Kashiwara K, Ohno M, Tomita S. Dropped head syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21(8): 1213-1216.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 3 月 21 日)

((camptocormia) AND (((((camptocormia) OR ("pisa syndrome")) OR ("dropped head")) OR ("head movement"))) AND (English[LA] OR Japanese[LA]))

検索結果 74 件

医中誌 (検索 2009 年 3 月 24 日)

((治療/TH or 治療/AL) and (((Parkinson 病/TH or parkinson 病/AL) or (Parkinson 病/TH or パーキンソン病/AL)) or ((抗 Parkinson 病剤/TH or 抗パーキンソン剤/AL))) and ((姿勢異常/AL) or (体幹屈曲/AL) or ((姿勢反射/TH or 姿勢反射/AL) or (姿勢反射障害/AL) or ((Pisa 症候群/TH or ピサ症候群/AL)) or ((Pisa 症候群/TH or Pisa 症候群/AL)))) and (PT = 原著論文, 解説, 総説 and CK = ヒト)

検索結果 84 件

## CQ2-7

## 嚥下障害、流涎、構音障害の治療はどうか

## 推奨

- 1) 嚥下障害は様々な障害でみられるので、嚥下評価を行い、対処方法を検討する必要がある。嚥下訓練により改善する（**グレードC1**）。
- 2) 流涎は抗コリン薬で分泌量を抑えられる（**グレードB**）。
- 3) 構音障害に対して、短期的には言語療法が有効である（**グレードB**）。

## 背景・目的

嚥下障害、流涎、構音障害はパーキンソン病の重要な運動障害である。嚥下障害と流涎と構音障害とに三つに分けて解説する。

## 解説・エビデンス

## 1. 嚥下障害

嚥下障害はパーキンソン病の死因で最も多い肺炎のうちの誤嚥性肺炎の原因となるので、その治療は重要である<sup>1-3)</sup>。パーキンソン病でみられる嚥下障害の特徴としては以下のようなことが挙げられる<sup>4)</sup>。パーキンソン病患者の30～80%程度が嚥下障害を自覚しているとされるが<sup>5)</sup>、その一方で、嚥下障害の自覚に乏しく、むせのない誤嚥（不顕性誤嚥）もみられる。また、通常は重症度に伴って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もみられる場合もある。抗パーキンソン病薬の副作用でみられるジスキネジア、口内乾燥の影響やoff時間帯での嚥下機能の悪化による日内変動にも注意する必要がある。また、パーキンソン病の嚥下障害は認知期、準備期、口腔期、咽頭期、食道期全体にわたり起こり得る。認知期ではうつや認知障害による摂食障害、準備期では上肢の運動障害、口腔期では舌や咀嚼の運動障害、流涎、口渇、咽頭期では嚥下反射の低下や誤嚥、咽頭運動の減弱、首下がりなどによる咽頭・喉頭の運動障害、食道期では上部食道括約筋の機能不全などにより、嚥下障害をきたす可能性がある。そのほかに、自律神経障害による食事性低血圧では時に失神するために、食物による窒息の危険性があることに注意を要する。

したがって、問診やスクリーニングテスト、嚥下造影検査（videofluorography; VF）を含めて診断していき、対処方法を検討する必要がある<sup>6)</sup>。Olanowらによるパーキンソン病管理のアルゴリズム（2001）を踏まえると、次のようなことが対処法として挙げられる。不顕性誤嚥もあることから、訴えがなくても、疑いがあれば嚥下評価を行う。嚥下障害はoff時で悪化しon時で改善するので、抗パーキンソン病薬の服薬量や服薬時間の調整を行って、on時を延長させ、on時に摂食させるようにするとよい<sup>7)</sup>（エビデンスレベ

ルVI)。また、リハビリテーションとして行う嚥下訓練は、無動や強剛による二次的な障害である運動機能の低下を防ぎ、廃用を予防することにある。舌の運動訓練や頸部、肩、体幹の運動訓練により、嚥下反射惹起時間の有意な短縮を認めている<sup>8)</sup> (エビデンスレベルV)。また、食物形態も重要である。キザミ食は口腔内や咽頭を通過するとき分散してしまい嚥下が困難になることから、嚥下障害のある場合にはかえって危険であることもある。したがって、咽頭残留しやすい食材の制限や、適度な粘度と凝集性を食材に与えるために、片栗粉、小麦粉、増粘剤でとろみをつけたり、ゼラチン状にしたり工夫することも嚥下障害のある場合には必要となる。さらに、嚥下障害が強い場合には、経管栄養や胃瘻造設術を考慮する (エビデンスレベルVI)。

## 2. 流涎

流涎はパーキンソン病の78%が経験しているとされる<sup>9)</sup>。流涎の原因は、嚥下の自動運動の低下を含む嚥下障害による唾液の貯留と考えられている<sup>9,10)</sup>。パーキンソン病では唾液の分泌量は過剰ではないが、その分泌速度がパーキンソン病では速いため唾液の貯留をきたしやすいたする報告がある一方<sup>11)</sup>、唾液分泌量は正常かむしろ低下しているとの報告が近年なされている<sup>12-14)</sup>。また、首下がりなどの頸部前屈も一因となるとの指摘がある<sup>9)</sup>。

流涎そのものは肺炎の原因ではないが、流涎が嚥下機能の低下を示唆することや、パーキンソン病ではむせなどの症状が目立たない不顕性誤嚥があることから、唾液の貯留が、誤嚥による窒息や誤嚥性肺炎発症の危険性が高いことを示唆する徴候であることに留意すべきである<sup>9)</sup>。

流涎に対する治療は、唾液量を減らす効果のある薬剤 (アトロピン舌下錠) の使用、抗コリン作用のある薬剤 (イプラトロピウム) のスプレーの使用<sup>14,15)</sup>、ボツリヌス毒素の唾液腺への注射、放射線治療などにより、流涎が改善した報告がある<sup>9)</sup> (エビデンスレベルV)。特に耳下腺へのボツリヌス治療はランダム化比較試験での報告があり、流涎の改善が得られる<sup>16)</sup> (エビデンスレベルII)。しかし、これらは保険適用はない。

## 3. 構音障害

パーキンソン病の構音障害は、呼吸筋の運動障害による拘束性呼吸機能障害によるものと声帯の内転障害による運動低下性構音障害である。まずは抗パーキンソン病薬による治療を行う必要がある<sup>17)</sup> (エビデンスレベルV)。また、リハビリテーションで行う言語療法での発声訓練で効果がみられ、コミュニケーションの改善にも有効である<sup>18-20)</sup> (エビデンスレベルII)。長期効果については今度検討する必要がある。

## 推奨を臨床に用いる際の注意点

嚥下障害については、薬物治療に加えて嚥下のリハビリテーションが運動低下や廃用の予防として推奨される。流涎は経口薬で唾液の分泌量は減らせるが、誤嚥の予防に直接にはつながらない。構音障害には言語療法が一定の効果があるが、長期効果については検討が必要である。

## 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) 野崎園子. 神経疾患の摂食・嚥下・栄養を考える：パーキンソン病の摂食・嚥下障害. *医療*. 2007 ; 61(2) : 99-103
- 5) Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003; 2(2): 107-116.
- 6) 浦上祐司. パーキンソン病のリハビリテーションガイド；パーキンソン病の嚥下障害. *Medical Rehabilitation*. 2007; 76: 59-64.
- 7) Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease(2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2001; 56(11 Suppl 5): S1-S88.
- 8) Nagaya M, Kachi T, Yamada T. Effect of swallowing training on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Scand J Rehabil Med*. 2000; 32(1): 11-15.
- 9) Chou KL, Evatt M, Hinson V, et al. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007; 22(16): 2306-2313.
- 10) Nóbrega AC, Rodrigues B, Torres AC, et al. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14(3): 243-245.
- 11) Nicaretta DH, de Rosso AL, Maliska C, et al. Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14(4): 338-341.
- 12) 池上友紀子, 葛西育実, 鈴木珠美, 他. Parkinson 病患者の唾液分泌量. *神経内科*. 2008 ; 69(1) : 75-81.
- 13) 佐藤 聡, 瀬戸牧子, 辻畑光宏. パーキンソン病講座：唾液分泌量と嚥下障害. *難病と在宅ケア*. 2005 ; 10(12) : 55-57.
- 14) Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, et al. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20(2): 204-207.
- 15) Thomsen TR, Galpern WR, Asante A, et al. Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrhea in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22(15): 2268-2273.
- 16) Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, et al. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2006; 21(5): 704-707.
- 17) De Letter M, Santens P, Estercam I, et al. Levodopa-induced modifications of prosody and comprehensibility in advanced Parkinson's disease as perceived by professional listeners. *Clin Linguist Phon*. 2007; 21(10): 783-791.
- 18) Sapir S, Spielman JL, Ramig LO, et al. Effects of intensive voice treatment (the Lee Silverman Voice Treatment [LSVT]) on vowel articulation in dysarthric individuals with idiopathic Parkinson disease: acoustic and perceptual findings. *J Speech Lang Hear Res*. 2007; 50(4): 899-912.
- 19) Deane KH, Whurr R, Playford ED, et al. Speech and language therapy for dysarthria in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2): CD002812.
- 20) Scott S, Caird FI. Speech therapy for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46(2): 140-144.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 3 月 13 日)

((("Parkinson Disease/complications"[MH] OR "Parkinson Disease/drug therapy"[MH] OR "Parkinson Disease/physiopathology"[MH] OR "Parkinson Disease/therapy"[MH])) AND (((sialorrhea[MH])) OR ("deglutition disorders" [MH])) OR (dysarthria [MH]))) OR (((pneumonia OR dysphagia) AND ("Parkinson Disease/complications"[MH] OR "Parkinson Disease/mortality"[MH])) AND (English[LA]

OR Japanese[LA]) AND ("1994"[DP]:"2008"[DP]) AND "humans"[MH]

検索結果 267 件

医中誌 (検索 2008 年 10 月 28 日)

(((((Parkinson 病/TH or parkinson 病/AL) or (Parkinson 病/TH or パーキンソン病/AL)) and ((嚥下障害/TH or 嚥下障害/AL)) or ((構音障害/TH or 構音障害/AL)) or ((流涎/TH or 流涎/AL)))) and (LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト and SH = 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)) and (LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト)) and (PT = 会議録除く)

検索結果 70 件