

I. 緒 言

1982年の老人保健法の制定によって施設ケアから在宅ケアへの移行が進み、制度改定により訪問看護の対象は拡大してきた。さらに、1994年の新ゴールドプランに訪問看護ステーションの増加政策が盛り込まれたこと等から、ステーションの開設数が増加した。2000年10月には、指定訪問看護ステーション数は4994事業所で、訪問看護ステーションの常勤と非常勤を合わせた看護職総従事者数は2万5259人になっている。

訪問看護師の養成については1982年の老人保健法の制定以来、各自治体、看護協会、訪問看護振興財団、民間の訪問看護事業所、在宅医療関連サービス業者などで積極的に研修が行われるようになった¹⁾。日本看護協会では1983年訪問看護教育プログラムの開発に着手し訪問対象の変化によりカリキュラムの改訂を行っている¹⁾。2000年の日本看護協会中央ナースセンターの報告書によると、訪問看護師養成研修を受講したことの者の割合は、訪問看護に従事している者の42.4%、非常勤職員では22.8%という結果であった。訪問看護は常に看護師が1人で訪問して看護を提供するため、的確な判断力が求められる。質の高い看護を提供するためには、訪問看護に特有な知識や技術を習得するための教育が必要であると考えられる。

このような現状を踏まえて、訪問看護活動における臨床判断のための情報収集に不可欠なフィジカルアセスメント技術ならびに知識を体系化することを目的とし、訪問看護場面でのフィジカルアセスメントについての知識・ニーズ・使用頻度の調査を既に行った²⁾。その調査は訪問看護師養成講習会の受講者を対象として行ったものである。しかしその調査対象者のうち、既に実務として行っている訪問看護の経験年数が1年未満の者が2/3を占め、訪問看護に携わる予定の者も含まれていた。従ってその調査結果が訪問看護の現状を必ずしも反映しているとは言い難いと考えられた。

そこで、今回は訪問看護におけるフィジカルアセスメントの実態を把握することを目的として、対象者を既に実際に訪問看護に携わっている看護職に限定して、訪問看護場面におけるフィジカルアセスメントに関する知識・ニーズ・使用頻度の調査を行ったので報告する。

II. 方 法

本研究は、既に開発され、その信頼性及び妥当性が確立している構成的自記式質問紙³⁾を用いて調査を行った。この質問紙は表1に示した34のフィジカルアセスメント項目各々に関して、知識・使用頻度・ニーズの3側面について、あらかじめ用意された各々5段階の選択肢から選択するように構成された。

知識についての選択肢は、「1：全く知らない／聞いたこともない」「2：聞いたことはあるかもしれないが忘れた」「3：知ってはいるが自分では行えない」「4：自分で行える程度に知っている」「5：他人に教えることができる程度に知っている」の5段階からなり、使用頻度についての選択肢は、「1：全く行っていないか、行ったとしても年に1回未満」「2：年に1回以上行っているが、毎月行っているほどではない」「3：月に1回以上行っているが、毎週行っているほどではない」「4：週に1回以上行っているが、毎日行っているほどではない」「5：毎日行っている」という5段階から構成され、さらにニーズの選択肢は、「1：全く必要ない」「2：なくてもよい」「3：どちらともいえない」「4：あったほうがよい」「5：絶対に必要である」の5段階からなるように作成された。また対象者の看護経験背景についてもこの質問紙で調査を行った。

表1：フィジカルアセスメント項目

項 目	項 目
バイタルサイン	心尖拍動触診
起立性低血圧の有無	心音聴取
意識レベル	脈拍と心拍の比較
皮膚病変(褥瘡・熱傷)	乳房触診
皮膚緊張度	腹部グル音聴取
浮腫の有無	腹部打診
リンパ節触診	腹部触診
眼球結膜の視診	関節可動域
眼球運動	筋力測定
瞳孔対光反射	表在知覚
鼻腔の視診	振動覚
口腔・咽頭の視診	歩行・歩容
頸動脈拍動	体幹の平衡機能
頸静脈怒張	深部腱反射
胸部音声振盪触診	失 語
胸部打診	失 認
呼吸音聴取	失 行

(1) 対 象

3つの県の訪問看護ステーションに就業中の看護師のうち、調査への同意を得られた283名を対象とした。

(2) 調査方法

3つの県の155訪問看護ステーションに依頼文を添えて質問紙を郵送し、同封した返信用封筒を使用し回収した。

(3) 調査期間

2002年11月～2003年1月

(4) データの分析方法

フィジカルアセスメント項目毎の知識・使用頻度・ニーズの相関分析は、スピアマンの順位相関係数とケンドールの順位相関係数を求め、相関の検定を行った。さらに対象者の看護経験年数により2群に分け、経験年数により知識・使用頻度・ニーズの程度について差があるかウィルコクソンの順位和検定を行った。

Ⅲ. 結 果

質問紙は155の訪問看護ステーションに郵送し、返送があったのは81施設(回収率52.3%)であった。質問紙の回答者は283名、有効回答者数は250名であった。

(1) 回答者の看護経験背景(図1)

有効回答者250名の平均看護経験年数は13.83(SD=6.60)年であった。訪問看護経験は、経験がない者は5名、経験がある者は245名であり、平均した経験年数は3.17(SD=2.72)年であった。医療機関での看護経験は、経験のない者は5名、経験がある者は245名であり、平均年数は9.84(SD=6.05)年であった。

医療機関については、複数の科がある病院、単科病院、療養所を選択肢とした。複数の科がある病院で看護経験がある者は241名、平均経験年数

は8.69(SD=6.03)年であった。単科病院で看護経験がある者は37名、平均経験年数は0.69(SD=2.55)年であった。療養所で看護経験がある者は42名、平均経験年数は0.58(SD=1.72)年であった。

(2) 訪問看護におけるフィジカルアセスメント項目のニーズ

フィジカルアセスメント項目を「絶対に必要である(ニーズについての選択肢で5)」と回答した割合が多い順に並べてニーズの度合を図2に示した。「絶対に必要である(ニーズについての選択肢で5)」と回答した者が70%を超えた項目は、「バイタルサイン」238名(95.2%)、「皮膚病変」210名(84.0%)、「浮腫の有無」205名(82.0%)、「意識レベル」199名(79.6%)、「呼吸音聴取」179名(71.6%)の5項目であった。

「絶対に必要である(ニーズについての選択肢で5)」あるいは「あったほうがよい(ニーズについての選択肢で4)」と回答した者をあわせて70%以上を超えた項目は、「腹部グロ音聴取」、「関節可動域」、「皮膚緊張度」、「腹部触診」、「起立性低血圧の有無」、「心音聴取」、「眼球結膜の視診」、「口腔・咽頭の視診」、「歩行・歩容」、「瞳孔対光反射」、「失語」、「失認」、「リンパ節触診」、「失行」、「脈拍と心拍の比較」の15項目であった。

上記の5項目と15項目を除いた項目、すなわち「どちらともいえない(ニーズについての選択肢で3)」、「なくてもよい(ニーズについての選択肢で2)」、「全く必要ない(ニーズについての選択肢で1)」の3つを合計して30%を越えた項目は、「深部腱反射」、「振動覚」、「乳房触診」、「心尖拍動触診」、「胸部音声振盪触診」、「胸部打診」、「鼻腔の視診」、「表在知覚」、「頸静脈努張」、「筋力測定」、「頸動脈拍動」、「腹部打診」、「体幹の平衡機能」、「眼球運動」の14項目であった。これ

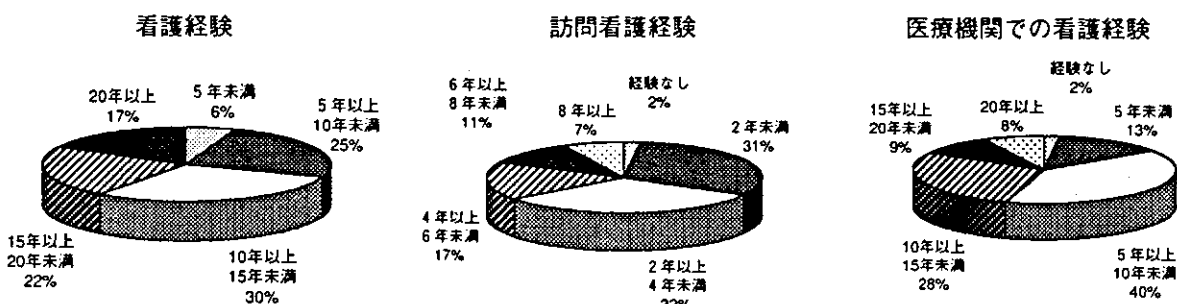


図1：看護経験背景

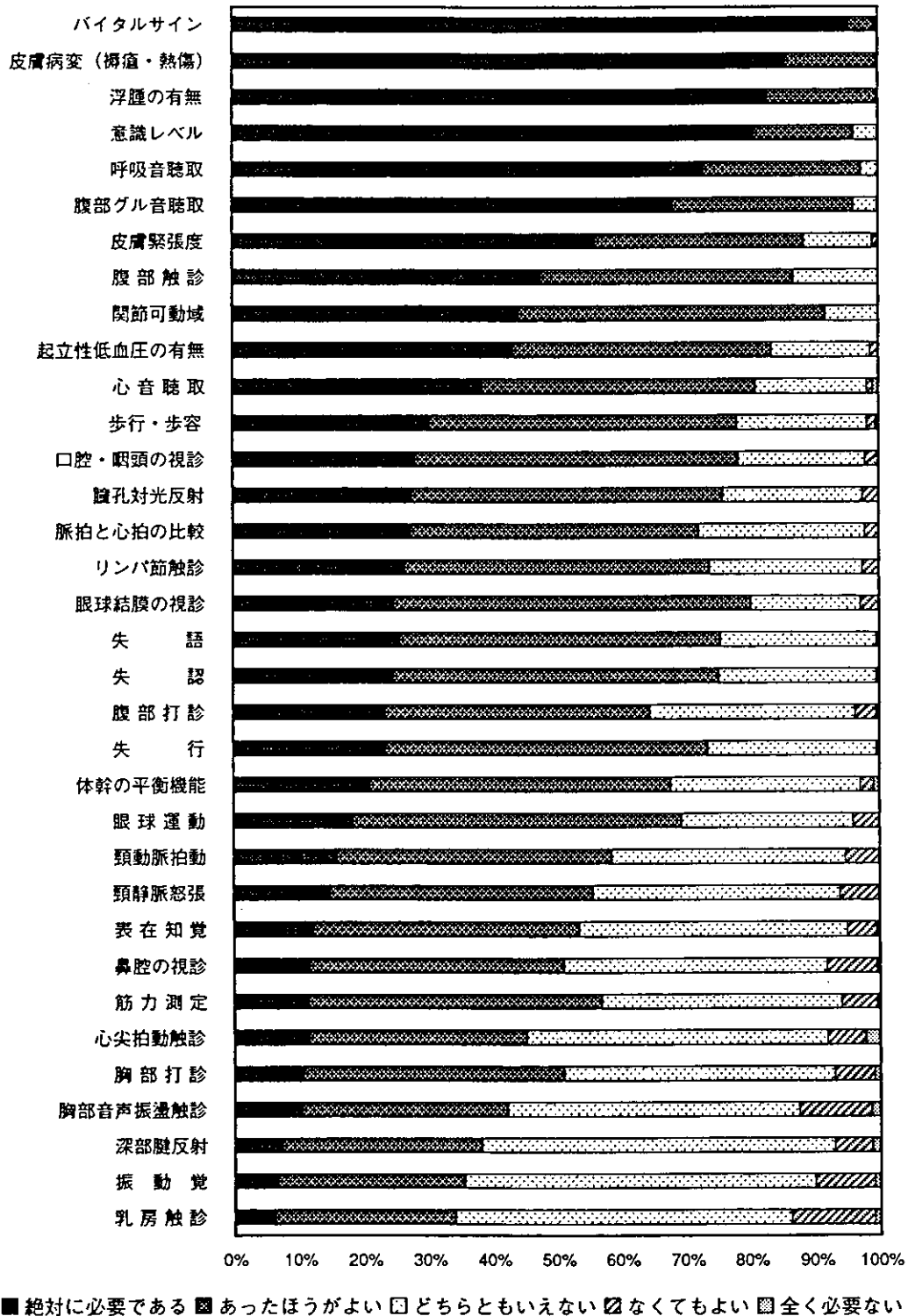


図2：フィジカルアセスメント項目のニーズ

らの14項目では「全く必要ない（ニーズについての選択肢で1）」「なくてもよい（ニーズについての選択肢で2）」と回答した者を合わせても15%よりも少なく、「どちらともいえない（ニーズについての選択肢で3）」が1/4から1/2を占めていた。

(3) 絶対必要であるフィジカルアセスメント項目の知識量と使用頻度 (表2)

「絶対必要である（ニーズについての選択肢で5）」と回答した者が70%を超えた5項目の知識量は、「他人に教える程度に知っている（選択肢5）」「自分でできる程度に知っている（選択肢

表2：絶対に必要であるフィジカルアセスメント項目の知識量と使用頻度

項目	知識量		使用頻度	
	他人に教える程度に知っている	自分でできる程度に知っている	毎日行っている	週に1回以上行っている
バイタルサイン	145 (58.0%)	103 (41.2%)	231 (92.4%)	11 (4.4%)
皮膚病変	94 (37.6%)	139 (55.6%)	190 (76.0%)	40 (16.0%)
浮腫の有無	98 (39.2%)	146 (58.4%)	198 (79.2%)	36 (14.4%)
意識レベル	88 (35.2%)	156 (62.4%)	167 (66.8%)	33 (13.2%)
呼吸音聴取	38 (15.2%)	197 (78.8%)	167 (66.8%)	44 (17.6%)

4)」と回答した者を合わせると、5項目ともに90%を超えた。

「絶対に必要である（ニーズについての選択肢で5）」と回答した者が70%を超えた5項目の使用頻度は、「毎日行っている（選択肢5）」「週に1回以上行っているが、毎日行っているほどではない（選択肢4）」と回答した者を合わせると、「バイタルサイン」「皮膚病変」「浮腫の有無」の3項目は90%を超え、「意識レベル」80.0%、「呼吸音聴取」84.4%であった。

(4) 知識・使用頻度・ニーズの相関関係(表3)

知識量と使用頻度の相関関係でスピアマン順位相関係数が0.6以上の相関があったのは、「胸部音声振盪触診」、「心尖拍動触診」、「腹部打診」、「歩行・歩容」、「失行」の5項目であった。

知識量と使用頻度の相関関係でスピアマン順位相関係数とケンドール順位相関係数が0.4以上かつ0.6未満で弱い相関があったのは、「皮膚緊張度」、「リンパ節触診」、「胸部打診音聴取」、「心音聴取」、「脈拍と心拍の比較」、「腹部触診」、「関節可動域」、「表在知覚」、「体幹の平衡機能」、「失語」、「失認」の11項目であった。

ニーズと知識量の相関関係でスピアマン順位相関係数とケンドール順位相関係数が0.4以上かつ0.6未満で弱い相関があったのは、「胸部音声振盪触診」、「心尖拍動触診」、「腹部打診」、「腹部触診」、「歩行・歩容」、「失語」の6項目であった。

ニーズと使用頻度の相関関係では、ほとんどのフィジカルアセスメント項目で弱い相関傾向が示唆されたが、「バイタルサイン」、「意識レベル」、「皮膚病変」、「浮腫の有無」、「瞳孔対光反射」、「頸動脈拍動」、「呼吸音聴取」、「乳房触診」、「深部腱反射」の9項目では相関は全く認められなかった。

(5) 看護経験背景による差

①看護経験

看護経験が13年未満(118名、47.2%)と13年以上(132名、52.8%)の2群に分け、ニーズ、知識の程度、使用頻度に差があるかウィルコクソンの順位和検定をおこなった。

ニーズにおいて差があった(5%有意水準)項目は、「バイタルサイン」、「皮膚病変」であった。

知識の程度において差があった(5%有意水準)項目は、「皮膚病変」、「リンパ節触診」、「眼球運動」、「乳房触診」、「関節可動域」であった。

使用頻度において差があった(5%有意水準)項目は、「意識レベル」、「皮膚病変」、「眼球運動」、「頸静脈怒張」、「胸部音声振盪触診」、「胸部打診」、「心尖拍動触診」、「乳房触診」、「深部腱反射」であった。

②医療機関での看護経験

医療機関での看護経験を10年未満(137名、54.8%)と10年以上(113名、45.2%)の2群に分け、ニーズ・知識の程度・使用頻度に差があるかウィルコクソンの順位和検定を行った。

ニーズあるいは使用頻度については、差が認められた(5%有意水準)項目は一つもなかった。

知識の程度において差があった(5%有意水準)項目は、「皮膚病変」、「乳房触診」、「関節可動域」であった。

③訪問看護経験

訪問看護経験を3年未満(136名、54.4%)と3年以上(114名、45.6%)の2群に分け、ニーズ、知識の程度、使用頻度に差があるかウィルコクソンの順位和検定を行った。

ニーズにおいて差があった(5%有意水準)項目は、「眼球運動」であった。

知識の程度において差があった(5%有意水準)項目は、「表在知覚」、「歩行・歩容」、「体幹

表3: 順位相関係数 Kendall, Spearman

項目	知識—使用		ニーズ—知識		ニーズ—使用	
	Kendall	Spearman	Kendall	Spearman	Kendall	Spearman
バイタルサイン	0.062	0.062	0.037	0.037	0.105	0.106
起立性低血圧の有無	0.269**	0.300**	0.147*	0.158*	0.521**	0.585**
意識レベル	0.203**	0.214**	0.149*	0.152*	0.338**	0.360**
皮膚病変(褥瘡・熱傷)	0.212**	0.219**	0.015	0.015	0.248**	0.253**
皮膚緊張度	0.467**	0.506**	0.253**	0.272**	0.409**	0.443**
浮腫の有無	0.205**	0.208**	0.114	0.114	0.107	0.108
リンパ節触診	0.444**	0.509**	0.196**	0.219**	0.322**	0.370**
眼球結膜の視診	0.289**	0.330**	0.209**	0.228**	0.388**	0.443**
眼球運動	0.332**	0.382**	0.237**	0.261**	0.460**	0.527**
瞳孔対光反射	0.116*	0.129*	0.056	0.06	0.228**	0.263**
鼻腔の視診	0.391**	0.448**	0.234**	0.261**	0.447**	0.507**
口腔・咽頭の視診	0.244**	0.279**	0.224**	0.244**	0.423**	0.485**
頸動脈拍動	0.150**	0.170**	0.124*	0.136*	0.296**	0.342**
頸静脈怒張	0.347**	0.398**	0.224**	0.252**	0.385**	0.439**
胸部音声振盪触診	0.579**	0.660**	0.411**	0.471**	0.476**	0.528**
胸部打診	0.474**	0.528**	0.389**	0.430**	0.381**	0.425**
呼吸音聴取	0.231**	0.246**	0.137*	0.141*	0.293**	0.308**
心尖拍動触診	0.528**	0.603**	0.428**	0.489**	0.379**	0.427**
心音聴取	0.403**	0.463**	0.356**	0.391**	0.422**	0.479**
脈拍と心拍の比較	0.409**	0.481**	0.305**	0.340**	0.444**	0.514**
乳房触診	0.253**	0.275**	0.176**	0.195**	0.221**	0.241**
腹部グル音聴取	0.191**	0.200**	0.227**	0.231**	0.386**	0.407**
腹部打診	0.527**	0.606**	0.430**	0.480**	0.486**	0.556**
腹部触診	0.433**	0.480**	0.426**	0.453**	0.538**	0.589**
関節可動域	0.445**	0.497**	0.255**	0.272**	0.373**	0.415**
筋力測定	0.388**	0.433**	0.263**	0.292**	0.442**	0.492**
表在知覚	0.480**	0.540**	0.321**	0.360**	0.447**	0.504**
振動覚	0.388**	0.433**	0.369**	0.410**	0.374**	0.409**
歩行・歩容	0.564**	0.644**	0.473**	0.523**	0.488**	0.555**
体幹の平衡機能	0.459**	0.531**	0.377**	0.419**	0.518**	0.579**
深部腱反射	0.323**	0.359**	0.278**	0.309**	0.341**	0.370**
失語	0.499**	0.576**	0.410**	0.451**	0.383**	0.444**
失認	0.518**	0.599**	0.374**	0.417**	0.413**	0.475**
失行	0.518**	0.600**	0.396**	0.443**	0.428**	0.491**

** 相関係数は1%水準で有意(両側) * 相関係数は5%水準で有意(両側)

の平衡機能]、「失認」であった。

使用頻度において差があった(5%有意水準)項目は、「意識レベル」、「皮膚病変」、「リンパ節触診」、「眼球運動」、「瞳孔対光反射」、「鼻腔の視診」、「口腔・咽頭の視診」、「頸動脈拍動」、「頸静脈怒張」、「胸部音声振盪触診」、「胸部打診」、「脈拍と心拍の比較」、「乳房触診」であった。

IV. 考 察

(1) 訪問看護において必要なフィジカルアセスメント項目

今回の調査で、「バイタルサイン」「皮膚病変」「浮腫の有無」「意識レベル」「呼吸音聴取」の5項目は「絶対に必要である(ニーズについての選択肢で5)」と回答した者が70%を超えており、これらは訪問看護活動において必要度が高いこと

がわかった。これらの必要度が高い5項目については知識量と使用頻度ともに選択肢5と4を回答した者を合わせると80%を超え、自分で行える程度以上に知っており、使用頻度も高いことがわかった。

「バイタルサイン」「皮膚病変」「浮腫の有無」「意識レベル」「呼吸音聴取」は訪問看護活動において必要度が高いために、確実に教育していく必要があると考える。

そもそも、看護におけるフィジカルアセスメントは、アメリカにおいて1960年代後半以降、ナース・プラクティショナー養成課程に組み込まれるようになったのが始まりである。その教育課程を修了した看護師が患者に対して高度の知識と技術に裏付けられたフィジカルアセスメントを行なうようになっている。我が国における大学教育への導入は、1996年に最初の報告がなされている⁴⁾。

このようにフィジカルアセスメントが我が国の看護基礎教育に導入された報告がなされてからまだ6年余りにしかならないことと、今回の調査対象者の平均看護経験年数13.8年であったことから、訪問看護活動に絶対必要である5項目は従来の看護教育の中ですでに教育されてきた事項であると考えられる。

(2) フィジカルアセスメント項目毎のニーズ・知識量・使用頻度の関係

知識量と使用頻度の関係で相関があったフィジカルアセスメント項目は、「胸部音声振盪触診」、「心尖拍動触診」、「腹部打診」、「歩行・歩容」、「失行」であった。知識量と使用頻度の関係で弱い相関があったのは、「皮膚緊張度」、「リンパ節触診」、「胸部打診音聴取」、「心音聴取」、「脈拍と心拍の比較」、「腹部触診」、「関節可動域」「表在知覚」、「体幹の平衡機能」、「失語」、「失認」であった。これらのフィジカルアセスメント項目については、知識量が多ければ多いほど使用頻度が高い傾向にあると言える。

ニーズと知識量の関係で弱い相関があったのは、「胸部音声振盪触診」、「心尖拍動触診」、「腹部打診」、「腹部触診」、「歩行・歩容」、「失語」であった。これらの6項目は知識量と使用頻度の関係においても、相関があるか、弱い相関がある結果であった。このことから、知識量が多ければ多いほど使用頻度が高く訪問看護実践に必要であると判断し、知識量が少ない項目では使用頻度が低

く看護実践に必要ないと判断する傾向があることがわかった。

これらの結果から、知らない項目については使用しない、あるいは必要ないと判断することが推測される。よって、知識量の少ないフィジカル項目については教育を提供し正確な知識を獲得した時点で使用するかどうか、訪問看護実践に必要であるかの判断を行えるようにしていく必要があると考える。

ニーズと使用頻度の相関関係では、ほとんどのフィジカルアセスメント事項で弱い相関があった。この結果からは、訪問看護実践に必要度が高い項目ほど使用頻度が高い、あるいは使用する頻度が高い項目ほど訪問看護実践に必要であると判断していると考えられる。

全く相関がなかったのは、「バイタルサイン」、「意識レベル」、「皮膚病変」、「浮腫の有無」、「瞳孔対光反射」、「頸動脈拍動」、「呼吸音聴取」、「乳房触診」、「深部腱反射」であった。「バイタルサイン」、「意識レベル」、「皮膚病変」、「浮腫の有無」「呼吸音聴取」の5項目については、ニーズ・知識量・使用頻度ともに多いという結果であったからである。

「瞳孔対光反射」、「頸動脈拍動」、の2項目は、ニーズは選択肢3、4、5にほぼ同程度の回答があり、使用頻度は選択肢1～5にばらついている、知識量は自分で行える程度以上には知っている、という結果であったからである。これらの結果から、「瞳孔対光反射」、「頸動脈拍動」については、知ってはいるが訪問対象者の状態により使用するかどうかを判断する、ということが考えられる。

「乳房触診」、「深部腱反射」の2項目は、ニーズはどちらともいえないが50%を占めている、使用頻度が低い選択肢1の回答者が70%程度あり、知識量は自分で行える程度の知識量よりも少ないと回答した者が50%を超える、という結果であったからである。これらの結果から、よく知らないために訪問看護実践に必要であるとも必要でないともいえないという判断になったと考えられ、知識量がないために使用しないとも考えられる。

(3) 看護経験背景による差

使用頻度については、看護経験年数と訪問看護経験年数の差において共通して使用頻度に差がみられた項目は、「意識レベル」、「皮膚病変」、「眼

球運動]、「頸静脈怒張]、「胸部音声振盪触診]、「胸部打診]、「乳房触診]であった。訪問看護経験年数のみで使用頻度に差がみられたのは、「リンパ節触診]、「瞳孔対光反射]、「鼻腔の視診]、「口腔・咽頭の視診]、「頸動脈拍動]、「脈拍と心拍の比較]であった。これらのフィジカルアセスメント項目の使用頻度に差があった要因については、今回の調査では判断することはできない。なお、看護実践に必要なかどうかについての判断については、経験年数による差はほとんどみられなかった。

V. 結 論

今回の調査から「バイタルサイン]「意識レベル]「皮膚病変]「浮腫の有無]「呼吸音聴取]は訪問看護活動において必要度が高いことが明らかとなった。このためこれらの項目に関しては確実に教育していく必要があると考えられる。

本研究の限界として、質問紙ではフィジカルアセスメント項目を列挙したのみであるため、その項目が何を意味しているのかについて対象者の理解が一致しているとは限らないことが挙げられる。アセスメント項目が何を意味しているのかわからなければ実施しているかどうか判断できない、必要であるかどうか判断できない、ことが予測できる。

今後は、確認したいフィジカルアセスメント事項についての理解が一致するような確認方法を考える必要がある。知識の程度については、自己申告という方法をとっているため、正確な知識があるのかどうかについての評価ができないという点も問題としてある。またさらには、フィジカルアセスメントに必要な知識量を正確に測定できる方法を考えていくことも重要であると考えられた。

VI. 文 献

- 1) 岡谷恵子：訪問看護の人材育成の変遷と課題。看護研究 35(1): 57-65, 2002.
- 2) 三笠里香, 小松洋子, 中井順子, 山内豊明：訪問看護実践場面に必要とされるフィジカルアセスメントについての現状調査の試み。訪問看護と介護 7(1): 35-43, 2002.
- 3) Yamauchi, T.: Correlation between work experiences and competencies for physical assessment in Japan. Nursing and Health Sciences 3: 4, 213-224, 2001.
- 4) 横山美樹, 野崎真奈美：フィジカルアセスメントに対する学生の評価 一科目内容、教授・学習方法を中心に一。聖路加看護大学紀要 23: 41-48, 1997.

受付日：2003年4月4日
採択日：2003年6月9日

Case Report

Effects of pergolide on nocturia in Parkinson's disease: three female cases selected from over 400 patients

Sadako Kuno^{a,*}, Eiji Mizuta^a, Shunzo Yamasaki^a, Isao Araki^{b,1}

^aDepartment of Neurology and Clinical Research Center, Utano National Hospital, Kyoto 616-8255, Japan

^bDepartment of Urology, Utano National Hospital, Kyoto 616-8255, Japan

Received 4 February 2003; accepted 11 August 2003

Abstract

We started the subject screening from over 400 patients with Parkinson's disease using strict selection criteria to identify the patients with nocturia who would allow accurate and efficient evaluation of the pergolide effects. The subjects were confined to female patients to exclude patients with potential prostate hypertrophy. The patients treated with bromocriptine at 7.5–15 mg/day adjunctive to L-dopa were selected to replace bromocriptine with pergolide of the equivalent dosage approved in Japan. The nocturia was defined as having more than two episodes of urination during sleep per night on average. The subjects received the urinary sediment test before and during the study for screening urinary tract infection and the study was discontinued when urinary tract infection was found. As a result, we identified total 11 patients with nocturia and three of those completed the 12-week study of switching dopamine agonist from bromocriptine to pergolide. We observed a decrease in nocturia frequency in all three patients, a decrease in irritative urinary symptoms in two and an improvement of sleep QOL in two. The effect of pergolide on nocturia was independent of improvement of parkinsonian symptoms, suggesting a distinct mechanism from that of anti-parkinsonian effects. Our study also suggests that switching from bromocriptine to pergolide improves nocturia, thereby improving sleep status of patients with Parkinson's disease.

© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Parkinson's disease; Nocturia; Bladder dysfunction; Pergolide; Sleep disorder

1. Introduction

Bladder dysfunction is an autonomic nervous symptom that occurs in severely affected Parkinson's disease [1,2]. It is estimated that about two-thirds of the patients have symptomatic urinary disturbance [1,2]. The main symptoms are usually irritative urinary symptoms such as urinary urgency and frequency [1,3]. Above all, nocturia, which appears during the night and early morning when the effects of L-dopa decrease, often disturbs sleep thereby impairing the patients' quality of life [4]. Treatment with intranasal desmopressin is reported to be effective in reducing nocturia in Parkinson's disease [5]. Physiologically, the presence of excessive reflex of the detrusor muscle in patients with Parkinson's disease has been suggested by urodynamic studies [6,7]. To elucidate the mechanism of accelerated

reflex of bladder muscle in association with Parkinson's disease, we previously investigated the bladder function and the effects of various dopamine receptor agonists using a primate model of Parkinson's disease induced by treatment with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP).

In MPTP-treated monkeys, cystometograms exhibited significant reduction in the volume threshold for the micturition reflex compared to those in normal monkeys and subcutaneously injected SKF 38393, a dopamine D1 receptor agonist, significantly increased the bladder volume and pressure thresholds for inducing the micturition reflex without affecting those in normal monkeys [8]. In contrast, subcutaneous injections of quinpirole, a dopamine D2 receptor agonist, and apomorphine, a dopamine D1 and D2 receptor agonist, slightly but significantly reduced the volume threshold of the bladder for the micturition reflex in both normal and MPTP-treated groups. These results indicate that in parkinsonism the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra leads to the detrusor

* Corresponding author. Tel.: +81-75-461-5121; fax: +81-462-3900.

E-mail address: yakuri@alles.or.jp (S. Kuno).

¹ Present address: Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi 409-3898, Japan.

hyperreflexia, probably due to a failure of activation of dopamine D1 receptor [8]. Also, we observed that the selective dopamine D2 receptor agonist bromocriptine significantly reduced the bladder volume threshold for the micturition reflex by 25–30% in both normal and MPTP-treated animals [9]. The nonselective D1 and D2 receptor agonist pergolide significantly reduced the bladder volume threshold by 22% in normal monkeys, but increased the volume threshold by 50% in MPTP-treated parkinsonian monkeys. Another D1/D2 agonist BAM-1110 also increased the bladder volume threshold by 80% in MPTP-treated monkeys without significant effects on the micturition reflex in normal monkeys. The reduction in the volume threshold by bromocriptine in both normal and MPTP-treated groups and by pergolide in normal monkeys was suppressed by pretreatment with the selective D2 antagonist sulpiride, whereas the increment in the volume threshold by pergolide and BAM-1110 in MPTP-treated monkeys was antagonized by pretreatment with the selective D1 agonist SCH23390, but not by sulpiride. These findings suggest that concurrent activation of D1/D2 receptors, rather than selective stimulation of D2 receptors, might be beneficial for treating urinary symptoms caused by detrusor hyperreflexia in Parkinson's disease [9].

Previously, we switched dopamine agonist therapy from bromocriptine to pergolide in 10 female patients with Parkinson's disease who complained of nocturia and observed a decrease in the frequency of urination and improved urinary urgency in eight patients [10]. These clinical observations agree with the results of animal experiments and suggest that the dopamine D₁/D₂ receptor agonist, pergolide suppresses the bladder contraction in patients with Parkinson's disease. Recently several case series supporting the effect of pergolide on nocturia in Parkinson's disease have been reported [11–13]. Urinary retention after administration of pergolide has also been reported, which might result from excessive suppression of the detrusor muscle reflex [14]. Thus, there have been increasing clinical data that support the effects of pergolide in suppressing detrusor muscle activity.

However, the core symptoms of Parkinson's disease such as akinesia and tremor may influence on urination by preventing the patients from going to the bathroom and disrobing in time to urinate [3]. Comorbid urinary tract infection [15], or progression of prostate hypertrophy with aging in elderly male patients may also contribute to micturition symptoms [1]. Therefore, it is by no means easy to accurately diagnose the bladder dysfunction associated with Parkinson's disease and to properly evaluate the effects of treatment. To study the bladder dysfunction in Parkinson's disease, it is necessary to exclude such patients having factors other than Parkinson's disease that may potentially affect micturition symptoms and to include only the patients selected according to strict diagnostic criteria. In addition, a useful approach for detecting the pergolide effects is to compare the effects between D₂ agonist bromocriptine and

D₁/D₂ agonist pergolide on micturition symptoms in the same subject. In the present study, we selected three female patients from over 400 patients with Parkinson's disease according to strict selection criteria, dopamine agonist therapy was switched from bromocriptine to pergolide and the changes in nocturia and other related symptoms were examined.

2. Subjects and methods

2.1. Selection of patients

All patients with Parkinson's disease who were treated in our hospital were screened. To exclude the patients who have factors confounding with bladder dysfunction associated with Parkinson's disease, and to include only the patients who would allow accurate and efficient evaluation of the pergolide effects, we selected patients according to the following procedure.

2.1.1. Screening of medical records

All patients diagnosed as Parkinson's disease or juvenile parkinsonism were extracted on the basis of the medical records. The patients suspected as multiple system atrophy due to the presence of orthostatic hypotension, cerebellar signs or abnormal MRI findings were carefully excluded. Then, only the patients who fulfilled the following inclusion criteria were selected.

Patients with stage 2–4.5 defined by modified Hoehn & Yahr staging [16]. We applied the Japanese version of modified Hoehn & Yahr staging for staging of the patients. The Japanese version defines stages 3.5 (moderate disease; some postural instability; independent in home chores) and 4.5 (severe disability; still able to walk if aided) and appears to observe advanced patients closer than the international version. Less than 10% of patients with Hoehn & Yahr stage 1 complain of urinary urgency and frequency and the incidence tends to increase in patients with advanced disease [3,17]. Therefore, the patients with stage 1 were excluded. The patients with stage 5 need assistance in daily activities and have difficulty in going to the bathroom voluntarily. Accordingly, these patients were also judged to be inappropriate and were excluded.

Female patients. It is well known that in men gender specific urological problems such as prostate hypertrophy and prostate cancer develop with age, thereby inducing urinary disturbance, in particular obstructive symptoms [1]. Among the patients with Parkinson's disease, obstructive symptoms are found to be more common in men than in women (M:F = 49%:21%, $p < 0.04$) [17]. To exclude patients with potential prostate hypertrophy, the subjects were confined to female patients.

Patients treated with bromocriptine at 7.5–15 mg/day adjunctive to L-dopa. The dosage of pergolide to replace bromocriptine should be the dosage approved in Japan, that

is, 0.75–1.25 mg/day in combination with L-dopa. Therefore, it was necessary to select the patients who had been treated with bromocriptine at the dosage equivalent to that of pergolide. The equivalent dose of bromocriptine for the pre-existing therapy was set on the basis of the reported dose conversion ratio of bromocriptine to pergolide (i.e. 10–11 to 1 [18,19]).

The absence of known history of urological diseases in the lower urinary tract such as urethral stenosis.

The absence of obstructive urinary symptoms such as dysuria, urinary retention and residual urine.

The absence of urinary tract infection. The patients who participate in the study received the urinary sediment test for screening urinary tract infection before the start of the study as well as on every visit to the hospital throughout the study period. The study was immediately discontinued and appropriate treatment was given when the following results were obtained: 10 or more white blood cells per visual field (magnification $\times 400$) or urinary white blood cell qualitative 1 + , or bacteria few per visual field ($\times 400$) or more, or bacilluria qualitative 1 + .

2.1.2. Questionnaire

The 'Urinary Disturbance Clinical Study Guideline Part II: Neurogenic Bladder' [20] defines nocturia as cases having more than two episodes of urination during sleep per night on average, excluding that at bedtime and at rising time. A questionnaire regarding nocturnal urinary frequency was sent to all patients selected by screening on the medical record, and the patients with an average nocturia frequency greater than twice per night were selected.

2.1.3. Informed consent

Informed consent was obtained from the patients selected by the questionnaire. The study protocol was examined and approved by the ethical committee of the hospital before the study was conducted.

2.2. Study methods

2.2.1. Study design

The study was an uncontrolled open-label study examining the effects of switching from bromocriptine to pergolide on nocturia in patients with Parkinson's disease. The patients were monitored under treatment with 7.5–15 mg/day of bromocriptine for 2 weeks, after which, the baseline evaluation was made and the study was started. Bromocriptine was discontinued and 0.75 mg/day of pergolide was initiated. The dose of pergolide was adjusted in the range of 0.5–1.25 mg/day for the first 8 weeks and fixed during the subsequent 4 weeks. The endpoint was evaluated after 12 weeks.

2.2.2. Clinical measurements

Nocturia frequency. The patients were given a micturition diary and were instructed to record nocturia

frequency. The physicians checked the record and calculated the mean nocturia frequency from the records for the three consecutive days before the date of medical examination.

Subjective symptoms regarding the status of micturition according to the International Prostatic Symptoms Score (I-PSS) [21]. Originally, the I-PSS was developed for the purpose of evaluating subjective symptoms of prostate hypertrophy. We evaluated the contents of I-PSS and judged valid enough for the present study [22,23]. Based on I-PSS questionnaire, the patients recorded a micturition diary and subjective urinary symptoms. The I-PSS questionnaire comprises seven questions on urinary symptoms: (1) incomplete emptying, (2) frequent urination within 2 h, (3) intermittency, (4) urgency, (5) weak stream, (6) straining to start, and (7) nocturia. Nocturia was scored from 0 to 5 (five or more times per night) as the actual voiding frequency per night. Other symptoms were scored on a frequency scale from 0 (not at all) to 5 (almost always). The index score of I-PSS includes irritative and obstructive urinary symptom index scores. The (2), (4) and (7) may reflect the state of irritative symptoms, whereas (1), (3), (5) and (6) may be indicative of obstructive symptoms. Overall subjective satisfaction on urinary condition was scored from 0 (delighted) to 6 (terrible) to use as a urinary QOL.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 3 [24]. The core symptoms of parkinson's disease was monitored by UPDRS part 3 total score to study the relationship of parkinsonian symptoms and nocturia.

Sleep disturbances. Clinical measures for sleep disturbances and abnormal nocturnal motor activities were selected from the review article of Pal et al. [4] and recent studies regarding sleep disturbances associated with Parkinson's disease [25,26]. On the basis of interview with the patients, (1) sleep maintenance insomnia, (2) initial insomnia, (3) excessive daytime sleepiness, (4) dyskinesia, (5) dystonic pain, (6) early morning dystonia, (7) muscle cramp, and (8) restless legs were evaluated according to a 3-point scale (0: none, 1: mild, 2: moderate to severe), and (9) sleep QOL, i.e. "how much is the impact of the nocturnal symptoms on good sleep at night," was evaluated according to a 5-point scale (0: no impact at all, 1: a slight impact, 2: a moderate impact, 3: a big impact, 4: an extremely big impact).

The concomitant use of drugs with the same mechanism of action as bromocriptine and pergolide (dopamine receptor agonists) and drugs that are thought to affect micturition functions (anti-pollakiuria drugs) was prohibited during the study period. Since parasympathetic blockers, sympathomimetic agents and drugs with anticholinergic actions may affect micturition, the dose of such drugs was kept constant during the study period.

3. Results

3.1. Selection of patients

More than 400 patients diagnosed as Parkinson's disease or juvenile parkinsonism were identified by the medical records of our hospital. Two hundreds and forty of these were female, and 64 female patients were found to be treated with L-dopa and bromocriptine. Thirty-six of the 64 female patients could be traced for questionnaire to identify eligible subjects. According to the questionnaire, nocturia frequency was as follows: 0 times in two patients, 1 in 12, 2 in 8, 3 in 8, 4 in 2, 5 or more in 1, and others in 4. Eleven patients moved on to the screening stage after informed consent was obtained. The demographics of these patients are summarized in Table 1.

From the 11 patients who moved on to the screening stage, one patient was excluded because reliable nocturia frequency could not be recorded due to her cognitive impairment. Three patients were excluded from the study due to urinary tract infection. One patient was excluded due to a history of colon cancer. One patient was excluded due to inappropriate concomitant medication. Five patients satisfied all inclusion criteria and were regarded as eligible. One patient withdrew her informed consent and discontinued the study before the start of administration. Four patients received administration of pergolide, but one patient complained of sleepiness and light-dizziness and declined a continuation of the study on the day after the start of pergolide administration. The remaining three patients completed the study, as described below.

3.2. Case report

Table 2

3.2.1. Case 1

A 77-year-old woman with a history of hysterectomy and salpingo-oophorectomy and cataract noticed resting tremor in the right arm 7 years previously and was diagnosed as Parkinson's disease. The Hoehn & Yahr stage was 3 at the time of screening and the patient was treated with 300 mg of L-dopa/carbidopa, 15 mg of bromocriptine, and 150 mg of amantadine. The UPDRS

Table 1
Demographics of patients enrolled in this study ($n = 11$)

	Median	Minimum	Maximum
Age (yr)	77	55	86
Duration of disease (months)	94	57	212
Modified H & Y Stage	3.5	3	4.5
I-PSS irritative	6	3	10
obstructive	3	0	8
total	10	5	14
Urinary QOL	4	0	6

Table 2
Changes in clinical measurements after switching from bromocriptine to pergolide

	Bromocriptine period (baseline)	Pergolide period (endpoint)
Patient 1		
DA agonist doses (/day)	15 mg	1.0 mg
UPDRS part3	25	35
Nocturia frequency	3.0/2.7	2.3/2.0
I-PSS irritative	9	5
Sleep QOL	2	1
Patient 2		
DA agonist doses (/day)	7.5 mg	0.75 mg
UPDRS part3	17	10
Nocturia frequency	3.3/2.3	2.0/1.7
I-PSS irritative	4	4
Sleep QOL	1	0
Patient 3		
DA agonist doses (/day)	7.5 mg	0.75 mg
UPDRS part3	16	17
Nocturia frequency	2.3/2.3	0.7/0.7
I-PSS irritative	11	9
Sleep QOL	0	0

Nocturia frequency was recorded as of the time point of -2 week/0 week in the bromocriptine period, and as of 8 week/12 week in the pergolide period.

part 3 score was 25 points at the beginning of the study. Nine months earlier, the patient became aware of nocturia. This symptom deteriorated gradually, and eventually the patient's sleep was disturbed. The mean nocturia frequency at the time of screening was 3.0 times per night. She had dominant irritative urinary symptoms. The I-PSS irritative symptom score was 9 points, and obstructive symptom score was 5 points at the beginning of the study. The QOL of urinary symptoms score was 5 points. The scores for the sleep disturbances were as follows: sleep maintenance insomnia, 1 point; excessive daytime sleepiness, 1 point; and sleep QOL, 2 points. Orthostatic hypotension was not recorded.

Clinical course. Bromocriptine at 15 mg/day was switched to pergolide at 1.25 mg/day. About 2 months after pergolide administration, mild 'stomatitis' developed when the dose increased to 1.5 mg/day, so that the dose was reduced to 1.0 mg/day.

The mean nocturia frequency increased to 3.3 times after 4 weeks of pergolide administration, but decreased to 2.3 and 2.0 at 8 and 12 week, respectively. The I-PSS irritative symptom score improved to 5 points at the end of study while obstructive symptom stayed at 4 points. In association with these changes, the sleep maintenance insomnia score decreased to 0 point after 8 weeks and the sleep QOL score decreased to 0 point and 1 point at 8 and 12 week, respectively. Although the Hoehn & Yahr stage did not change, the UPDRS score at 8 and 12 week increased to 35 points, suggesting mild exacerbation of parkinsonian symptoms.

3.2.2. Case 2

A 79-year-old woman with congenital dislocation of the hip joint diagnosed as suffering Parkinson's disease 16 years previously. The Hoehn & Yahr stage was 3.5 at the time of screening, and the patient was treated with 300 mg of L-dopa/carbidopa, 7.5 mg of bromocriptine, 30 mg of propranolol, and 0.5 mg of clonazepam. The UPDRS part 3 score was 17 points at the beginning of the study. Several years ago, she became to go to the bathroom frequently at night. The mean nocturia frequency was 3.3 and 2.3 times at the time of screening and the beginning of study, respectively. She had dominant irritative urinary symptoms. The I-PSS irritative symptom score was 4 points, and obstructive symptom score was 1 point at the beginning of the study. The QOL of urinary symptoms was 2 points. The scores for the sleep disturbances were as follows: sleep maintenance insomnia, 1 point; and sleep QOL, 1 point. Orthostatic hypotension was not recorded.

Clinical course. Bromocriptine at 7.5 mg/day was switched to pergolide at 0.75 mg/day. At 12 week, findings of urinary tract infection were detected, such as the white blood cell 40–60/visual field and the bacteria 2 + in urinary sediment. The mean nocturia frequency decreased to 2.0 times at 4 and 8 weeks and to 1.7 times at 12 week. The scores of excessive daytime sleepiness and dyskinesia became positive, but the scores of sleep maintenance insomnia and sleep QOL improved to 0 point.

3.2.3. Case 3

A 60-year-old woman noticed resting tremor in her left leg and was diagnosed as Parkinson's disease 5 years prior to the start of the study. The Hoehn & Yahr stage was 3 and the patient was treated with 600 mg of L-dopa/carbidopa and 7.5 mg of bromocriptine. The UPDRS part 3 score was 16 points at the beginning of the study. She developed troublesome pollakiuria 3 years earlier. The mean nocturia frequency was 2.3 times at the beginning of the study. The I-PSS irritative symptom score was 11 points, and obstructive symptom score was 1 point. The QOL of urinary symptoms score was 6 points. She did not complain of sleep problems. Orthostatic hypotension was not recorded.

Clinical course. Bromocriptine at 7.5 mg/day was switched to pergolide at 0.25 mg/day. The dose of pergolide was increased to 0.75 mg/day at 4 week. The mean nocturia frequency decreased to 1.0 time after 4 weeks and to 0.7 times after 8 weeks of administration. The I-PSS irritative symptom score decreased to 9 points and the QOL of urinary symptoms score to 5 points. On the other hand, the UPDRS part 3 score was 17, indicating no changes of parkinsonian symptoms. Mild 'insomnia' occurred at about 12 week, but disappeared 9 days after administration of zopiclone.

4. Discussion

The primary purpose of this study was to extend the results observed in animal experiments to human levels. In a primate model of Parkinson's disease, bromocriptine facilitated the urinary reflex whereas pergolide suppressed it [9]. Based on the findings, we examined whether pergolide, in contrast with bromocriptine, indeed improves bladder dysfunction in Parkinson's disease. To enroll right subjects, we thoroughly excluded the patients who have potential confounding factors with micturition symptoms and included only the patients with nocturia caused by Parkinson's disease according to strict, systematic criteria. We had started patient selection from more than 400 patients treated in our hospital, 11 patients were enrolled in the study and three patients completed the study.

The number of eligible patients was smaller than we expected mainly because the number of patients treated with bromocriptine has become relatively small in recent years. We could find only 64 female patients presently being treated with bromocriptine in our hospital. Moreover, we applied the strict definition of nocturia for diagnosis according to the Urinary Disturbance Clinical Study Guideline. According to the guideline, the diagnosis of nocturia is made when the frequency of urination during sleep is more than 2. However, the patients do not always urinate more than twice during sleep though they are aware of subjective symptoms of excessive reflex of the detrusor muscle such as urinary urgency and frequency. In our study, nocturia meeting the definition was only present in 70% of the 15 patients who were aware of irritative urinary symptoms. Frequent occurrence of asymptomatic urinary tract infection also restricted patients enrollment. Three out of the 11 patients who consented to the study participation were excluded from the study because asymptomatic urinary tract infection was detected. Additionally, one patient could not start the study because she failed to record the nocturia frequency due to her cognitive impairment.

There are many causes of nocturia in Parkinson's disease, that include the effect of supine hypertension and impaired autonomic function as well studied in MSA patients [27,28]. However, we excluded MSA patients from the study on neurological examination and MRI findings and concomitant use of sympathomimetic agents was prohibited during the study. In fact, the selected three female patients did not develop orthostatic hypotension though they had suffered from Parkinson's disease for many years. Therefore, our observed nocturia and urinary symptoms in those patients are more likely to be associated with Parkinson's disease.

In all of the three patients in this study, the nocturia frequency decreased and improved to a level below the diagnostic criteria of nocturia. I-PSS irritative symptoms improved in Cases 1 and 3 and improvement of the QOL of urinary symptoms was also seen in Case 3. Previously we found in an animal model of Parkinson's disease that

the bladder volume decreased and the bladder contraction was accelerated after administration of bromocriptine, a selective D₂ receptor agonist, whereas the bladder contraction was suppressed by administration of pergolide, D₁/D₂ receptor agonist [9]. Observed clinical findings in this study suggest that switching from bromocriptine to pergolide reduced the activity of bladder contraction in patients with Parkinson's disease so as seen in an animal model of Parkinson's disease. Decrease in nocturia frequency could be due to either elimination of the action of bromocriptine in accelerating bladder contraction, suppression of bladder contraction by pergolide, or both.

The results of this study agree with the findings from our previous case series, in which we observed improvement of nocturia and urinary urgency in eight of 10 female patients after administration of pergolide [10]. Above all, three patients who had switched dopamine agonist from bromocriptine to pergolide reported a marked improvement and disappearance of nocturia. Additionally, we experienced two cases who developed urinary retention after administration of pergolide [14]. One of those recovered from polyuria at the earlier time of pergolide treatment and later developed to urinary retention. This observation is also consistent with the inhibitory effects by pergolide on micturition reflex. Recently, Inoue et al. [11] reported cases in which improvement of nocturia as well as disappearance of pain at night were noted after pergolide administration. Tomiyasu et al. [13] also reported six cases which showed improvement of nocturia after switching from cabergoline to pergolide. The present study confirmed the reported clinical effects of pergolide on nocturia with objective clinical measures by strictly selected cases in a prospective manner.

In Cases 1 and 3, the core symptoms of Parkinson's disease did not change significantly (Case 3) or became even slightly exacerbated (Case 1) during the study period, suggesting that the decrease in the nocturia frequency and improvement of micturition symptoms were caused by a mechanism distinct from that of anti-parkinsonian effects. Previous animal experiment suggests that the suppression of bladder contraction by pergolide is attributed to the direct action on the bladder through D₁ receptors [9]. Our observation also indicates a direct action of pergolide on the bladder independent of the action on the nigrostriatal system.

In the present study, we observed that sleep disturbances and sleep QOL also improved after pergolide administration in Cases 1 and 2. Generally, 74–81% of the patients with Parkinson's disease have sleep disturbance [4]. This may be caused by nocturia, anxiety, depression, restless legs syndrome, pain, dystonia or dyskinesia [4]. Our preliminary study also demonstrated that sleep disruption by nocturia significantly contributed to sleep disturbances seen in patients with Parkinson's disease [29]. Improvement of sleep disturbances and sleep QOL in Cases 1 and 2 may result from the decrease in nocturia frequency.

In summary, we observed improvement of nocturia in Parkinson's disease after switching bromocriptine to pergolide in three carefully selected patients. The effect on nocturia was observed independently from improvement of parkinsonian motor symptoms, suggesting the presence of distinct mechanisms for improvement of parkinsonian symptoms and for nocturia. Our study also suggested that switching from bromocriptine to pergolide improves nocturia, thereby improving sleep status of patients with Parkinson's disease.

Acknowledgements

This study was supported by Eli Lilly Japan.

References

- [1] Eichhorn TE, Möller JC, Oertel WH. Management of adverse effects and other problems of the autonomic nervous system in patients with Parkinson's disease. In: LeWitt PA, Oertel W, editors. *Parkinson's disease: the treatment options*. London: Martin Dunitz; 1999. p. 187–96.
- [2] Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, Monge A, Ruggieri S, Berardelli A, Manfredi M. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:507–11.
- [3] Nutt JG, Hammerstad JP, Gancher ST. Affective, cognitive and sleep disturbances. *Parkinson's disease 100 maxims*. St. Louis: Mosby; 1992. p. 108–20.
- [4] Pal PK, Calne S, Samii A, Fleming JAE. A review of normal sleep and its disturbances in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1999;5:1–17.
- [5] Suchowersky O, Furtado S, Rohs G. Beneficial effect of intranasal desmopressin for nocturnal polyuria in Parkinson's disease. *Mov Dis* 1995;10:337–40.
- [6] Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, Salinas JM. Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1987;138:836–8.
- [7] Pavlakis AJ, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Neurourologic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1983;129:80–3.
- [8] Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, Sasa M, Yoshida O. The dopamine D1 receptor agonist SKF38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology* 1993;32:315–21.
- [9] Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S. Therapeutic effects of dopamine D₁/D₂ receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned Parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:228–33.
- [10] Yoshimura N. Effects of dopamine receptor agonists on detrusor hyperreflexia in the monkeys with Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Prog Med* 1997;17:432–6.
- [11] Inoue N, Miyoshi S. The effect of pergolide on nocturnal disabilities in cases of Parkinson's disease. *Neurol Med* 2001;55:405.
- [12] Katsuoka H, Mitsuoka T, Higaki M, Harada A, Mimori Y, Nakamura S. Effect of pergolide mesilate on nocturnal pollakiuria and obstructive ventilatory impairment in a case of Parkinson's disease. *Hiroshima-kenritsu Byoin Ishi* 1999;31:79–82.
- [13] Tomiyasu H, Iwata M, Kato T, Yoshida N, Takeda N, Kawase J, Imoto M, Suzuki T. Effect of pergolide on nocturnal pollakiuria by switching from cabergolin. *Geriat Med* 2002;40:667–74.

- [14] Kuno S, Yamasaki S, Kitahara M, Araki I. Urinary retention in 2 cases of Parkinson's disease. The 18th Annual Meetings of Japanese Society of Neurological Therapeutics; 2000:92(B-43).
- [15] Takashima H, Morisaki K, Narutomi H, Hayashida Y, Akiyama K, Fukuda J, Iwashita H. Actual survey on the patient who died of intractable neuromuscular disease. *Kango Gijutsu* 1988;34:1346–9.
- [16] Hasegawa K. Clinical signs and diagnosis criteria of Parkinson's disease. *Curr Ther* 1999;17:1165–70.
- [17] Hattori T, Yasuda K, Kita K, Hirayama K. Voiding dysfunction in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatr Neurol* 1992;46:181–6.
- [18] Pezzoli G, Martignoni E, Pacchetti C, Angeleri VA, Lamberti P, Muratorio A, Bonuccelli U, De-Mari M, Foschi N, Cossutta E, Nicoletti F, Giammona F, Canesi M, Scarlato G, Caraceni T, Moscarelli E. Pergolide compared with bromocriptine in Parkinson's disease: a multicenter, crossover, controlled study. *Mov Disord* 1994; 9:431–6.
- [19] Kobayashi T, Yamada M, Mizusawa H, Watabiki S, Matsumoto Y, Takahashi M, Tsunemi Y, Matsunaga T, Ozawa E, Orimo T, Ichikawa T, Shintani S, Yoshida R, Maeda A, Ito Y, Miyazaki H, Saito Y. Effect and safety of pergolide mesilate in treatment refractory Parkinson's disease. *Geriat Med* 1998;36:167–87.
- [20] The committee for clinical trial guideline of voiding disorder, Clinical trial guideline of voiding disorder. Tokyo: Igaku Tosyo Syuppan; 1997.
- [21] Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett ATK. The measurement committee of the American urological association. The American urological association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148:1549–57.
- [22] Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:429–33.
- [23] Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000;164:1640–3.
- [24] Fahn S, Elton RL, the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease, vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153–63.
- [25] Chaudhuri KR, Agapito C, Porter MC, Mills J, Clough CG. Cabergoline, a long-acting dopamine agonist, overcomes levodopa refractory nocturnal disabilities in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52(Suppl. 2):A263.
- [26] Chaudhuri KR, Gathani T, Agapito C, Clough C. Comparative study of the effect of pergolide and cabergoline on nocturnal disabilities in Parkinson's disease: a single blind study. *Parkinsonism Relat Disord* 1999;5:S70.
- [27] Sakakibara R, Matsuda S, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. The effect of intranasal desmopressin on nocturnal waking and urination in multiple system atrophy patients with nocturnal polyuria. *Clin Auton Res* 2003;13:106–8.
- [28] Mathias CJ, Young TM. Plugging the leak—benefits of the vasopressin-2 agonist desmopressin in autonomic failure. Editorial. *Clin Auton Res* 2003;13:85–7.
- [29] Mizuta E, Yamasaki S, Kuno S. Voiding dysfunction and sleeping disorder in Parkinson's disease. The 43rd Annual Meetings of the Japanese Society of Neurology; 2002:85(P1-B-12).

パーキンソン病治療の展望

新潟大学医学部脳研究所神経内科教授 **にしざわ 西澤** **まさとよ 正豊**

一部の遺伝性パーキンソン病を除いて、パーキンソン病の原因は明らかになっていないため、原因に即した治療を行うことは未だできない。しかし、従来のドパミン補充療法にもさまざまな工夫が加えられ、さらにドパミンニューロンの機能保護や再生を目指す治療法の開発が進められている。また脳外科治療も著しく進歩している。

1. 原因に即した治療

パーキンソン病は大半が孤発性であるが、少数ながら遺伝性のパーキンソン病が知られている。遺伝性パーキンソン病であれば、その原因遺伝子を同定することは理論的には可能であり、実際、表1に示すようにいくつかの病型で原因遺伝子が突き止められている。

遺伝性パーキンソン病で明らかになった遺伝子産物についての知見は、遺伝性パーキンソン病に留まらず、孤発性パーキンソン病の病態を解明する上で

も重要な情報を提供している。PARK 1、PARK 4の原因遺伝子 α -シヌクレインは、パーキンソン病の形態学的なマーカーであるレビー小体の構成成分でもある。

また、パーキンソニズムを呈する疾患としてパーキンソン病との鑑別が必要になる多系統萎縮症MSAにおいても、特徴的な病理所見であるグリア細胞の細胞質内封入体の構成成分でもあることが明らかになっている。 α -シヌクレインは線維性のタンパク質であり、リン酸化を介して凝集しやすく不溶性の線維構造に変化すると、細胞内に蓄積し始め、神経細胞機能を障害するようになると考えられている。

PARK 2の原因遺伝子パーキンは、細胞内で不要なタンパク質を分解するタンパク質品質管理システムとして働いているユビキチンリガーゼの一つであり、その基質（分解されるタンパク質）としていくつかの候補タンパク質が挙げられている。

ユビキチンは分解されるべきタンパク質に付けられる目印の役割を果たして、多数のユビキチンでマークされたタンパク質は、タンパク質分解酵素の複合体であるプロテアソームにより分解されることになる。

PARK 5の原因遺伝子UCH-L1はこの重合したユビキチンを脱ユビキチン化する酵素である。PARK 7の原因遺伝子DJ-1も修飾を受けると、ユビキチンシステムに影響を及ぼす可能性が想定されている。これらの知見から、ユビキチン-プロテアソーム系の何らかの機能障害により、本来ならば分解・除去されるべきタンパク質が異常に蓄積して、これらの遺伝性パーキンソン病が引き起こされると考えられている。

孤発性パーキンソン病でも遺伝性パーキンソン病の場合と同様に、正常に存在する線維状のタンパク

表1 家族性パーキンソン病の原因遺伝子

病型	遺伝形式	原因遺伝子	遺伝子変異
PARK 1	AD	α -シヌクレイン	点変異
PARK 2	AR	パーキン	欠失
PARK 4	AD	α -シヌクレイン	重複
PARK 5	AR	UCH-L1	点変異
PARK 7	AR	DJ-1	欠失と点変異

AD：常染色体優性遺伝、AR：常染色体劣性遺伝

質に何らかの修飾が加わって不溶性となり細胞内に蓄積する、あるいはタンパク質を分解するユビキチン-プロテアソーム系に何らかの異常が生じて、本来ならば分解されるべきタンパク質が処理されず、徐々に細胞内に蓄積することにより発症するという病態機序が想定できる。孤発性パーキンソン病の分子病態を正確に理解できれば、その過程のいずれかの段階で進行を阻止することによって、パーキンソン病を治療できる可能性が生まれてくる。孤発性パーキンソン病の発症機序に関する研究は最近急速に進歩しており、近い将来、このような原因に即した治療が実現する可能性は高い。

2. 神経保護療法

パーキンソン病で変性していく黒質緻密層のドパミンニューロンを生存・維持することができれば、パーキンソン病の進行を遅らせる、あるいは阻止することができると考えられる。事実、ドパミンニューロンを効率よく生存させる活性をもつ神経栄養因子は既に知られている。なかでもGDNF（グリア細胞が産生する神経栄養因子）は培養系ばかりでなく、パーキンソン病モデル動物においても、ドパミンニューロンの生存・維持に有効であることが示されている。

具体的には、このような神経栄養因子の遺伝子を導入し、発現させて中脳黒質のドパミンニューロンに作用させる、あるいはこのような神経栄養因子を効率よく産生するように遺伝子操作を加えた細胞を、脳内に移植するという方法が用いられている。さらには、これらの神経栄養因子の産生を高める作用をもつ低分子量の物質のスクリーニングも行われている。

神経栄養因子はタンパク質であるので、活性をもったタンパク質をドパミンニューロンに到達させる必要があるが、このような低分子量物質であれば、薬剤として直ちに応用できる可能性が高い。筋萎縮性側索硬化症ALSにおいても、運動ニューロンの生存・維持活性をもつ神経栄養因子を脳室内に持続投与するという治療法が実際に進行中であり、ALSの進行を抑制できるのではないかと期待されている。

現在パーキンソン病の治療薬としてゴールドスタンダードの位置を占めているL-ドーパについては、L-ドーパの服用をいつから開始すべきかという

問題が議論されている。その理由は、L-ドーパがドパミンニューロンに対して神経毒として作用して、その変性を進行させる、あるいはまた、ドパミン受容体刺激薬がドパミンニューロンに対して神経保護的に作用する可能性が指摘されているためである。

最近のフルオロドーパを用いたPETや β CITを用いたSPECTによる研究では、線条体におけるこれらの取り込みの低下（ドパミンニューロンの変性を示すと解釈されている）は、L-ドーパで治療を開始した場合よりも、ドパミン受容体刺激薬で治療を開始した場合の方が軽いと報告されている。

そこで、ドパミン受容体刺激薬は神経保護の方向に、L-ドーパは神経障害の方向に作用する可能性が考えられたわけであるが、パーキンソン病の症状は薬剤の中止後でもL-ドーパで治療した場合の方が明らかに改善していたという。

昨年発表されたELLDOPA studyは発症初期の1年間、L-ドーパの内服量を少量、中等量、大量に分けて、 β CITの取り込みを追跡したものであるが、これによると β CITの取り込みはL-ドーパの投与量が多くなるとともに低下していた。L-ドーパを使用しなかった場合の取り込みは、従来のドパミン受容体刺激薬を使用した場合と差がなかった。

これらの結果からは、ドパミン受容体刺激薬には神経保護作用があるとはいえ、また、L-ドーパには β CITの取り込みを低下させ、神経障害作用がある可能性が考えられた。しかし同時に、臨床症状の改善はL-ドーパを大量に用いた場合が明らかによりという結果が得られ、 β CITの取り込みの低下が実際にドパミンニューロンの変性を示すのかどうか、疑問を投げかけることになった。現時点ではL-ドーパがドパミンニューロンに対して毒性をもつか否かは未解決であり、40歳から65歳（70歳）の年齢層のパーキンソン病に対して、いつからL-ドーパを開始すべきかは、個々に決める必要がある。

3. 補充療法

現在のパーキンソン病治療の中核は、ドパミンニューロンの進行性的変性に伴って不足するドパミンを補充する薬物療法であり、上述したようにL-ドーパはその強力な薬効から、パーキンソン病治療のゴールドスタンダードの位置を占めている。

しかし、L-ドーパを長期に服用すると、さまざま

な運動合併症を生じることが広く知られるようになり、これらの合併症を如何にコントロールするか、L-ドーパの服用を如何に最適化するかが大きな課題となってきた。そこで最近では、よりきめ細やかに個々の症状に対応できるように、テイラーメイド治療が工夫されるようになってきている。

しかしながら、医療の現場ではこのような治療法は必ずしも十分普及しておらず、保健所などで開催される難病の医療相談では、多くの患者さんが自分の受けている治療に満足していないことが実感される。パーキンソン病の治療は患者さんと治療者との共同作業が必要であり、患者さんはパーキンソン病について、自らが服用している薬剤とその特性について、最低限の知識は持つ必要がある。

抗パーキンソン病薬を急に中断すると、数%の頻度ではあるが、危険な悪性症候群を生じることがあるので、急性胃腸炎などで一次的に内服が困難になった場合にどのように対処するかを理解しておくことなどが、臨床の現場では大切である。

一方治療者には、L-ドーパの吸収、血中濃度の変化などについて、十分な知識が必要である。L-ドーパは主に十二指腸から吸収されるので、胃の中で如何に速やかに溶解するか、胃から如何に速やかに排出されるかが薬効に影響する。制酸剤の併用により胃の酸度が低下していれば、L-ドーパの吸収が悪くなる。

そこで、予めL-ドーパを咬んでから服用する、酸性のレモン水などに溶かして服用する、胃の蠕動を高める薬剤を併用するなどの工夫が考えられている。L-ドーパが脳に移行する段階では、他の中性アミノ酸の存在するとL-ドーパと競合してしまう。L-ドーパの効果は午前中によく、午後になると悪くなる場合が多いのは、食事による血中アミノ酸濃度の上昇によるためと考えられている。これを基に、日中のタンパク質摂取を制限して、タンパク質は夜まとめて摂取する治療法が開発されている。

L-ドーパは最近ではL-ドーパの脱炭酸酵素阻害剤(DCI)との合剤として処方されることが多いが、L-ドーパの単独の場合に比べて合剤の場合は、L-ドーパの血中濃度が急激に立ち上がりやすい。さらにDCIにもベンセラザイドとカルビドーパの2種類があり、1回の内服や連用時のL-ドーパの血中濃度の推移に差があるという報告もある。

L-ドーパもジギタリスや抗けいれん薬のように血

中濃度をモニターすることが可能になっているが、一般には普及していない。これはL-ドーパの血中半減期が約1時間と非常に短いためと考えられるが、L-ドーパの効果をパーキンソン病診断の参考にしようとする場合や、運動合併症の発現時にdelayed-onやwearing offがL-ドーパの血中濃度とどのように関係しているか、ジスキネジアがend of doseかpeak of doseか、あるいはbiphasicかという臨床的な判断とL-ドーパの血中濃度の推移が一致しているかを確認する場合などでは、血中濃度のモニタリングは临床上重要な情報を提供してくれる。

4. 脳外科療法

パーキンソン病に対する外科的治療の歴史は古いが、最近広く普及してきた視床下核や淡室球内節を標的とした深部電極刺激療法は、薬物治療に行き詰まった場合にも劇的といってよい効果をもたらしている。パーキンソン病の治療全体を最適化するためには、外科的治療も含めて考える必要があるが、外科的治療に踏み切る前提としてまず、内科的薬物治療が十分に、適切に行われているかどうかを判断しなければならない。

外科的治療としてはこれまで電気凝固が行われてきたが、破壊術で麻痺などの合併症を生じた場合には不可逆であるため、最近は破壊術を避けて、電極を深部に挿入して電気刺激を行うことが多い。刺激閾値の調節など術後にも専門的な管理が必要であり、L-ドーパの内服量の調節など内科的な管理も重要である。手術効果の判定には、神経内科医も関与すべきである。

深部電極刺激の経験は世界的にまだ10年に満たないため、長期的な治療効果や副作用の判定はこれからである。しかし、薬物治療に行き詰まっても、その後さらに有効な治療法が選択できるようになったということは、進行期のパーキンソン病治療に大きな意義をもっている。

5. 細胞移植と遺伝子治療

2003年8月、米国でパーキンソン病を対象とした遺伝子治療(臨床第1相)が開始された。これは視床下核にグルタミン酸脱炭酸酵素GADを遺伝子をAAVベクターに組み込んで導入するというもので、

2002年にラットモデルにおいて有効性が示されている。GADは抑制性の神経伝達物質であるGABA(ガンマアミノ酪酸)を合成する酵素であり、パーキンソン病で興奮性が異常に亢進している視床下核の活動を抑制することにより、パーキンソン病症状の改善を期待したものである。視床下核の活動を抑制するという意味では、前述した深部電極刺激療法と同じ発想に基づいている。AAVは安全性が高いベクター系と考えられているが、ヒトにおける安全性は未確認であり、この治療の妥当性に関しては専門家の間でも意見が分かれている。

日本でも自治医大で、L-ドーパからドパミンを合成する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素AADC遺伝子をAAVベクターに組み込み、線条体に導入する遺伝子治療が計画され、倫理委員会をパスしている。この方法ではL-ドーパの効果が減弱してきた場合を対象として、線条体におけるドパミン産生をL-ドーパの内服量を調節することによりコントロールできるので、安全性が高いと考えられ、既にカニクイザルにおける臨床試験で有効性が確かめられている。この場合にも、AAVベクターの安全性評価が必要であることはいうまでもない。

ドパミンニューロンを産生する細胞にはいくつもの可能性が考えられるが、ドパミンを産生するように遺伝子操作を加えた細胞を人工的に作成する方法

と、神経幹細胞をドパミンニューロンに分化させる方法に大別される。これらの方法ではいずれも、中脳黒質のドパミンニューロンが投射する線条体にこれらの細胞を移植することになる。神経幹細胞を黒質に移植しても、そこから軸索を伸長させて線条体に到達させることには成功していない。したがって、いずれの方法を用いても、複雑な大脳基底核の神経回路網を再構成することはできないわけである。

この点で、線条体への細胞移植治療の効果については、2つの見解が対立することになる。すなわち、生理的な神経回路が再生できなくても、移植によって局所的に形成される神経回路網が非生理的なものであっても、目的は十分量のドパミンを供給することであり、ドパミンを受容体に供給することができれば十分とする立場と、他の脳領域からの調節を受けない非生理的な神経回路を長期的に利用することで、望ましくない現象が起こる可能性が否定できない現状では、弊害の方を重視すべきとする立場との対立である。

生理的な神経回路の再構成に向けた研究も活発に進められているが、前者の立場でよいということが実証されたわけでもない。細胞移植の臨床応用には十分に慎重であるべきであろう。

線維筋痛症とたたかう

最新刊

未知の病に挑む医師と患者のメッセージ

監修／西岡久寿樹 聖マリアンナ医科大学教授・難病治療研究センター長
執筆／ホールネス研究会

A5判・164頁
定価 2,520円(本体 2,400円 税 5%)
ISBN4-263-20555-3

- 線維筋痛症は、欧米では頻度も高く、米国ではACR(米国リウマチ学会)から診断基準も発表されているが、わが国では診断や治療が容易でない数多いリウマチ性疾患の中でも、線維筋痛症の認知度は極めて低く、慢性疼痛を抱え原因不明の痛みを苦しんでいる患者が多い(推定100万人)。
- 日本では2003年、線維筋痛症研究会の発足(3月)と厚生労働省の第1回線維筋痛症調査研究会議(10月)により、現在、線維筋痛症に対するキャンペーンが実施されている。
- 線維筋痛症患者は「手を当てる」ことすら、激痛を誘うため拒否する。現代医療の根本を問う病の多彩な切り口を、はじめて専門医が語り、患者が語った実例から、本症の情報を専門医・臨床医に周知してもらうことと、コメディカルスタッフの教育を緊急の課題として編集した啓蒙書!

本書のおもな内容

- | | |
|--------------------|-----------------------|
| 第一章 わが国の線維筋痛症患者の実態 | 第三章 線維筋症の診断と治療へのアプローチ |
| 第二章 未知の病に出会った医師たち | 第四章 これからの患者支援のあり方 |

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>

医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL.03-5395-7610 FAX.03-5395-7611

2004年4月作成 TP

臨床倫理学 3

2004

☆特集☆検討システム最新版—2004 春

★コミュニケーション★

★ケアの倫理★意思決定★

★医学教育における倫理学★

★特殊性・普遍性★二重結果・相応性★

——臨床倫理検討システム開発プロジェクト
——プロジェクト研究《医療システムと倫理》

コミュニケーションとケアの倫理

清水哲郎*

医療活動においてケアは、ナースの務めであるばかりでなく、医師をはじめとして医療従事者全てが行っている営み、あるいは活動の相手に対してとるべき姿勢・態度である。ここでは、そのケアについて、そもそもそれは人間のどのような営みであるのかを把握し、そこから人間同士の間になり立つ倫理における位置を見定めたい。その上で、医療活動の中でケアという営みないし姿勢がどのように生きて働くかを考えることにする¹。

1 コミュニケーションの二つのかたち

〈ケア〉はコミュニケーションを通して進められるものである。コミュニケーションとはどういうものであるかを考えると、ひとつの形として人間同士が〈向き合って〉言葉や表情をやり取りしているという場面がある。人間同士がやり取りしながらコミュニケーションは進んでいく。医師もナースも患者を目の前にし、相手にして、話をし、やり取りをしながら、ケアを進めていく——こういうかたちが多いで

あろう。

もうひとつのコミュニケーションのかたちとして、〈共に同じものに向かう・与る〉というものがある。一緒に同じものを見るというような場合がこれである。同じ景色を見て「綺麗だねえ」と言い合うとか、同じ映画を見て感動を共有する——泣いたり笑ったり、あっと思ったり——など。一緒に見るというのは非常に大事なコミュニケーションである。「同じ釜の飯を食う」という言葉があるが、これは「釜の飯」が〈共に同じものに向かう〉というあり方における「同じもの」になっている。「同じ釜の飯を食う」という表現で表されているあり方、それが交流である。このように、コミュニケーションというのは必ずしも向き合って言葉のやり取りをするものだけではなく、何か同じものに向かって同じ方向を向いているということもコミュニケーションのあり方としてつけ加えられるべきである。離婚の理由として「同じものを見なくなった」と言われることが時としてあるが、これはまさしく二人の間で〈共に同じものに向かう〉というコミュニケーションの欠如が生じたことを言うのであろう。

* 東北大学大学院文学研究科

¹ ケアを巡る倫理的考察としては、川本隆史『現代倫理学の冒険——社会理論のネットワークへ!』(創文社 1995) 第2部第6章や、加藤尚武、加茂茂樹編『生命倫理学を学ぶ人のために』(世界思想社 1998) II-F ケアに収められた、松川俊夫、松島哲久、竹山重光氏の諸論考が身近にある。しかし、本論は、そのアプローチの仕方の故に、これらの論考への応対は割愛せざるをえなかった。