

tissues, cells, and molecules – replaceable with equivalents, which can be taken from another person's body or artificially generated outside a human body, and I find no difficulty in saying that these components are health care resources in my society.

So, the essential question to differentiate the authenticity of resourcifying body components is as follows: On what basis can we consider some components irreplaceable? – For this question, Kant's argument might answer with one simple word: *rationality*. In Kant's sense, those irreplaceable components must be the physical base of our rationality, which must be essential to our autonomy, to our subjectivity, therefore to our dignity. So we can argue that brain transplantation must be prohibited, because there is no doubt that the brain is the physical base of our rationality, but brain sciences or molecular genetics may sooner or later identify which components of our brain tissues or DNA sequences are essential for our rationality. When they are identified, we can consider the rest components of our brain or DNA as replaceable, therefore transplantable, reservable, and tradable as resources. Therefore, Kant's argument seems to provide a less restricted norm for resourcifying the human body even compared to libertarian free-market arguments. This is a speculative picture, but we might see it tomorrow.

Acknowledgements

I would like to express my appreciation to Friedrich Heibel for his knowledgeable advice on this work, and Richard Ashcroft at Imperial College School of Medicine and Aisushi Kido at Niigata University for helping to prepare the manuscript. This work was supported by Grant-in-aids for Scientific Research (project number: 12871005) provided by Japan Society for the Promotion of Science.

References

Bayertz K.: 1995, 'Die Idee der Menschenwürde, Probleme und Paradoxien', *Archiv für Rechts- und Sozialphilosophie* 81 (4), 465–481.

- Beauchamp T.L. and J.F. Childress: 2001, *Principles of Biomedical Ethics*, New York: Oxford University Press.
- Daniels N.: 1985, *Just Health Care*, New York: Cambridge University Press, p. 2.
- Duffin J.: 1999, *History of Medicine: A Scandalously Short Introduction*, Toronto: University of Toronto Press, p. 171.
- Heidegger M.: 1962, 'Question Concerning Technology', in: W. Lovitt ed., 1977, *Question Concerning Technology and Other Essays*, New York: Harper and Row, pp. 3–45.
- Howard R. and Najarian J.: 1978, 'Organ Transplantation: Medical Perspective', in: W.T. Reich (ed.), *Encyclopedia of Bioethics*, New York: Free Press, vol. 3, p. 1160.
- Kant I.: 1781, *Critique of Pure Reason*, in: P. Guyer and A.E. Wood (eds.), 1998, New York: Cambridge University Press, p. 224.
- Kant I.: 1785, *Groundwork of the Metaphysics of Morals*, in: M.J. Gregor ed., 1996, *Practical Philosophy*, New York: Cambridge University Press, pp. 37–108.
- Kant I.: 1788, *Critique of Practical Reason*, in: M. Gregor (ed.), 1996, *op.cit.*, pp. 133–271.
- Kant I.: 1790, *Critique of the Power of Judgment*, in: P. Guyer and E. Matthews ed., 2000, New York: Cambridge University Press, pp. 244–245.
- Kant I.: 1797, 'The Metaphysics of Morals', in: M. Gregor (ed.), 1996, *Practical Philosophy*, New York: Cambridge University Press, pp. 353–603.
- Monioka M.: 2001, 'Reconsidering Brain Death – A Lesson from Japan's Fifteen Years of Experience', *Hastings Center Report* 31 (4), 41–46.
- Simpson J.A. and E.S.C. Weiner (eds.): 1989, *The Oxford English Dictionary*, 2nd ed., Oxford: Clarendon Press, vol. XVII, p. 28.
- Pence G.E.: 2003, *Classic Cases in Medical Ethics: Accounts of Cases That Have Shaped Medical Ethics, with Philosophical, Legal, and Historical Backgrounds*, New York: McGraw-Hill.
- Rendonoff, J.D.: 2002, 'Basic ethical principles in European bioethics and biolaw: Autonomy, dignity, integrity and vulnerability – Towards a foundation of bioethics and biolaw', *Medicine, Health Care and Philosophy* 5, 235–244.
- Secker B.: 1999, 'The Appearance of Kant's Deontology in Contemporary Kantianism: Concepts of Patient Autonomy in Bioethics', *Journal of Medicine and Philosophy* 24 (1), 43–66.
- The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (U.S.A.): 1979, *The Belmont Report – Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*.

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

* 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 Yamaguchi, Yamaguchi 753-8598, 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 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 Symptom 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 dysomnia, (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 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.

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 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. 1-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

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] Eliebhorn TE, Moller 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, Inghilenti M, Monge A, Ruggieri S, Berardelli A, Manfredi M. Urodynamic and urophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1997;62:507–11.
- [3] Nutt JG, Hamnerstad JP, Ganchev ST. Affective, cognitive and sleep disturbances. *Parkinson's disease* 100 maxims. St. Louis: Mosby; 1992. p. 108–20.
- [4] Pal PK, Cahne 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, Furrado S, Rohs G. Beneficial effect of intranasal desmopressin for nocturnal polyuria in Parkinson's disease. *Mov Dis* 1995;10:337–40.
- [6] Berger Y, Blauvas 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. Neurologic 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] Katsuta 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-kennshi Byon Ishi* 1999;31:79–82.
- [13] Tomiyasu H, Iwasa M, Kato T, Yoshida N, Kawase I, Inoue M, Suzuki T. Effect of pergolide on nocturnal pollakiuria by switching from cabergoline. *Genit Med* 2002;407:667–74.

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 and 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.

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 pramipexole, 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 1-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 1-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 1-PSS irritative symptom score decreased to 9 points and the QOL of urinary symptoms score was 17. 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.

- [14] Kuno S, Yamasaki S, Kinoshita 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, Nantomi H, Hayashida Y, Akiyama K, Fukuda J, Iwashita H. Actual survey on the patient who died of intractable neuromuscular disease. *Kango Gijyutsu* 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, Marignoni E, Paschetti C, Angeletti VA, Lamberti P, Muratorio A, Bonuccelli U, De-Mari M, Foschi N, Cossutta E, Nicoletti F, Giannone 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, Shirataki S, Yoshida R, Maeda A, Ito Y, Miyazaki H, Saito Y. Effect and safety of pergolide mesilate in treatment refractory Parkinson's disease. *Geriatr 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, Kiabara 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, Gahani 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, Yamashita 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原則

久野 貞子*

Key Questions
Q1: パーキンソン病の病態生理とはどのようなものか?
Q2: パーキンソン病における薬物治療とは?
Q3: パーキンソン病における外科的治療と神経保護治療とは?

パーキンソン病は、1817年にJames Parkinsonによって、振戦麻痺(paralysis agitans: shaking palsy)という疾患名で記載された¹⁾。そのとき、静止時の身体の振るえ(振戦)と前屈、急ぎ足の歩行がこの疾患に特徴的な症状として報告された²⁾が、疾患の原因も不明であった。その治療法の手がかりも得られなかった。それにもかかわらず、Parkinsonはこの疾患の治療に関しては悲観的でなく、むしろ、期待がもてると述べている。それは、パーキンソン病は進行がきわめて緩慢な疾患であるという理由からであった。どのような疾患でも、治療が早ければ成功の確率が高いから、パーキンソン病のように進行が緩慢であれば、治療法が開発されたときには、治療効果が期待できる期間の長いパーキンソン病は有利であるというのがParkinsonの論旨であった。その後、パーキンソン病に対する多くの治療法が開発され、現在、この疾患の症状を有意に改善することが可能となった。しかし、パーキンソン病を根治する治療法はまだ開発されていない。したがって、パーキンソン病の患者の平均寿命は一般人と比較して大きな差はないが、治療によっても完全に除くことができない振戦、運動障害の症状が残り、究極的には起立も不可能となり、日常生活を自ら管理することが困難となる症例も少なくない。

パーキンソン病の治療には、基本的に薬物治療

と外科的治療があり、最近、さらに移植、神経栄養因子による神経保護治療の開発が試みられている。本稿は、最初に、パーキンソン病の病態生理を解説し、次に、3種の治療法の説明を通じて、パーキンソン病治療の現状を記載する。

◆パーキンソン病の病態生理

パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで発病頻度の高い神経変性疾患で、アルツハイマー病と同様に、発病率は高齢者に高い。例えば、パーキンソン病患者数は全人口の約0.3%であるが、年齢65歳以上の人口では3%に達する³⁾。パーキンソン病に特徴的な病理変化は黒質緻密部(substantia nigra pars compacta; SNc)のニューロンの脱落(細胞死)である⁴⁾。このSNcのニューロンはドーパミン(以下、DA)を産生し、線条体に投射している。SNcのニューロンの数は正常人で減少するが、病的状態は伴わない⁵⁾。しかし、細胞死が50%以上に達するか、あるいは、線条体のDAレベルが80%以上低下するとパーキンソン病の症状が発現する⁶⁾。

線条体は大脳皮質の運動野から興奮性入力を受け、大脳基底核の入力部を形成している(図1)。大脳基底核は大脳皮質下に存在する神経細胞群の意味で、英語ではbasal gangliaと呼ばれている

る。しかし、gangliaとは結節(knot)のことであるから、中枢神経系の細胞群をgangliaと表現するのは誤りで、正しくはbasal nucleiと呼ぶべきであるといわれている⁷⁾。霊長類では、通常、大脳基底核として線条体(striatum: 尾状核と被殻を含む)、淡蒼球外節(external or lateral globus pallidus; GPe)、淡蒼球内節(internal or medial globus pallidus; GPi)、視床下核(subthalamic nucleus; STN)、黒質(substantia nigra; SN)が含まれる。黒質には緻密部(pars compacta; SNc)と網様部(pars reticulata; SNr)が存在し、緻密部は線条体に投射し、網様部は大脳基底核の出力を形成する。図1は大脳基底核のニューロン回路網を示す。線条体ニューロンはGABA(γ -aminobutyric acid: γ -アミノ酪酸)作動性の抑制性ニューロンで、これらのニューロンは2つの投射経路を構成する。第一は、直接、淡蒼球内節(GPi)、黒質網様部(SNr)に投射する経路で、この経路は直接経路と呼ばれる。第二の経路は、淡蒼球外節(GPe)、視床下核(STN)を介してGPi、SNrに投射する経路で、これは間接経路と呼ばれる⁸⁾。GPi、SNrは抑制性ニューロンの集団で、大脳基底核の出力部となる。これらの大脳基底核の出力部である抑制性ニューロンは視床、橋脚被蓋核に投射する。

パーキンソン病患者ではSNcのDAニューロンの数が減少し、その結果、線条体のDAレベルが低下する。線条体にはD₁、D₂の2種類のDAレセプターが存在する。直接経路に参与する線条体ニューロンに投射するSNc由来のDAはD₁レセプターを介して興奮性効果を誘発する。したがって、パーキンソン病では、SNcのGPi、SNrに対する抑制効果は低下する。これに対し、間接経路に参与する線条体ニューロンに投射するSNc由来のDAはD₂レセプターを介して抑制性効果を示す。したがって、パーキンソン病では、この抑制効果が減弱し、その結果、GPi、SNrの興奮性入力活動が増加する。このようにして、パーキンソン病では、大脳基底核のGPi、SNrの抑制性出力が上昇し、視床-大脳皮質および、脳幹部の運動系活動が過剰に抑制される。これがパーキンソン病患

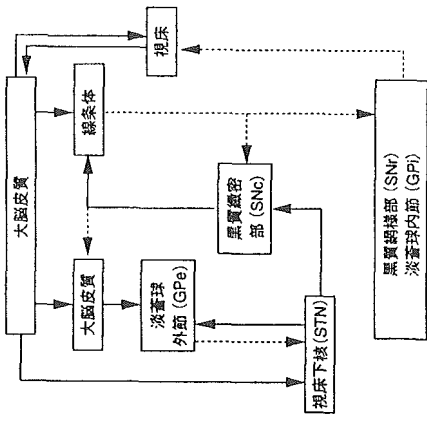


図1 大脳基底核のニューロン回路網
矢印の矢印は興奮入力、破線の矢印は抑制性入力を示す。

者にみられる振戦、無動の原因と考えられる⁹⁾。パーキンソン病患者のGPiあるいは視床下核の活動性を低下させると、症状が改善される。この結果も、パーキンソン病の運動失調が大脳基底核ニューロンの活動性的な変化に起因していることを示唆する。

現在、パーキンソン病の疾患原因、発症のメカニズムは不明であるが、この疾患では、(1)線条体のDAレベルの低下と、(2)大脳基底核の抑制性出力ニューロン(黒質網様部と淡蒼球内節)の活動性的な上昇という2つの特徴がみられる。したがって、この疾患の治療の原則はいかにして、線条体のDAレベルあるいはその効果を上昇させるか、いかにして大脳基底核出力の活動性を低下させるかの2点に集約できる。

◆パーキンソン病における薬物治療

DAは正常人の線条体に多量に存在するが¹⁰⁾、

*くまもと県立精神・神経センター武蔵病院 医師 千187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
0915-1554/05/¥400/論文/JCL8

パーキンソン病患者では、線条体のDAが選択的に低下する¹⁰。この発見に基づいて、パーキンソン病におけるDA補充療法として、その前駆体、L-dopa (3,4-dihydroxyphenylalanine)の投与が試みられ、驚異的な治療効果が得られた。

1. L-dopa 治療

L-dopa (levodopa: レボドーパ)のパーキンソン病に対する優れた治療効果が最初に報告されたのは1969年である^{11,12}。現在でも、L-dopaはパーキンソン病において最も有効な治療薬である¹³。しかし、長期間のL-dopa治療においては好ましくない効果も知られている。第一は、“wearing-off”効果とよばれる現象で、L-dopa治療開始後、2~3年以内にその有効性が低下する。第二に、L-dopa投与により不随意運動(dyskinesia)が発現する^{14,15}。これらの副作用は、L-dopa治療開始後、平均35カ月に発現し、約58%のパーキンソン病患者にみられると報告されている¹⁶。

1) L-dopaの長期治療における運動機能の変動

上記の“wearing-off”と“dyskinesia”の発症は、一般に、運動機能の変動(motor fluctuations or motor complications)と呼ばれ、L-dopa長期治療における深刻な副作用である。この発症はL-dopaのように作用時間が比較的短い(半減期が1~2時間程度)薬物に特徴的であることから、その発現は短期間のDAレセプターの反復刺激(pulsatile repetitive stimulation)に起因することが示唆されている¹⁶⁻¹⁸。事実、L-dopaの代わりに有効作用時間の長いDA受容体作動薬(ropinirole)の長期投与ではdyskinesiaの発現、運動機能の変動の発症が少ない¹⁹。Wearing-offあるいはdyskinesiaの発症はL-dopaの投与に起因するので、パーキンソン病の治療は最初、DA受容体作動薬(DAアゴニスト)で開始し、L-dopaの使用をできる限り遅延させることが推奨されている²⁰。しかし、臨床的には、L-dopaのほうがDAアゴニストより有効であるから、若年か症状が比較的軽度のパーキンソン病患者の場合はDAアゴニストで治療を開始し、高齢者あるいは重症の患者に対してはL-dopaで治療を開始するのが妥

当とされている²⁰。また、L-dopa治療において反復投与の代わりに持続投与を試みることも提案されている¹⁹。

L-dopaには細胞毒性の可能性がしばしば議論の対象となっている。事実、L-dopaは培養ドーパミン細胞に対して有毒な作用を示し、これは活性酸素を介しての効果と考えられている²¹。しかし、*in vivo*の実験では、線条体においても黒質においても、L-dopaの細胞毒性は検出されず、むしろ、神経保護効果が報告されている^{18,22}。

2) L-dopa 長期治療における精神症状

L-dopaの長期治療において、パーキンソン病患者、特に高齢患者は、しばしば認知障害に伴って、錯乱(confusion)、妄想(paranoia)、幻覚(hallucination)症状を示す。これらの症状の発現は、約20%のパーキンソン病患者にみられ、通常、初期痴呆(dementia)の前兆である²³。そのような認知障害の原因となる機構は、現在不明である。パーキンソン病における神経変性は黒質-線条体に限局しているのではなく、大脳皮質、胼胝体、マイネルト基底核にも及ぶから、これらの部位の変性に関与している可能性も考えられる。

L-dopaの投与量の減少は精神症状の改善には有効であるが、パーキンソン病症状の悪化を伴う。精神症状の改善に有効な治療薬としてD₁レセプター阻害剤、clozapineが用いられている。しかし、clozapineは無顆粒球症(agranulocytosis)の原因となるので、最近では、quetiapineが使用されている²⁴。Cholinesterase阻害剤によるパーキンソン病における認知障害の改善効果は軽度であると報告されている。

2. L-dopa以外の薬剤の治療効果

L-dopaあるいはそのアゴニストと比較すると、他の抗パーキンソン病薬剤の効果はそれほど顕著ではなく、補助的治療薬として位置づけられている。以下、代表的な薬剤の効果を記載する。

1) Selegiline (Deprenyl)

Selegilineはモノアミン酸化酵素B (monoamine oxidase-B; MAO-B)阻害剤で、DAがモノアミン酸化酵素によって酸化分解することを阻止することにより、L-dopaの効果を延長させる。

L-dopa治療にselegilineを追加することによって、motor fluctuationsの改善がみられる。

Selegilineのみの投与による単独治療(monotherapy)においても軽度の効果があり、パーキンソン病症状を改善し、L-dopaによる治療の必要性を数か月遅延できると報告されている²⁵。SelegilineとL-dopaの組み合わせ投与はパーキンソン病患者の死亡率を高めると報告されている²⁶。この結果は、他の研究者によっても確認されなかった²⁷。

2) COMT Inhibitors

カテコール-O-メチル転移酵素(catechol-O-methyltransferase; COMT)はカテコロールアミンをメチル化する酵素である。L-dopaもDAも共にCOMTにより代謝される。したがって、COMT阻害剤はL-dopa, DAの分解を妨げ、L-dopaの効果を増長する。欧米で市販されているCOMT阻害剤はentacaponeのみで、L-dopaとの併用でパーキンソン病の運動機能およびmotor fluctuationsの改善が報告されている²⁸。現在、日本では試験が終了し、医薬品機構に申請中である。

3) 抗コリン剤と Amantadine

抗コリン剤とamantadineは共に古くから使用されている廉価な抗パーキンソン病薬剤である。抗コリン剤、trihexyphenidylはパーキンソン病の症状、特に振戦の改善効果を示すことが知られている²⁹。しかし、motor fluctuationsの発現を阻止できるか、パーキンソン病患者の死亡率を有意に低下させるかなどの定量的なデータは得られていない。

Amantadineは、もともと、インフルエンザに対する抗ウイルス剤として使用されていた化合物であるが、抗パーキンソン病効果とDA放出作用が見い出されてパーキンソン病の治療薬として用いられるようになった。Amantadineの作用機序は不明であるが、最近、グルタミン酸のNMDAレセプターをブロックすることが見い出された。現在、amantadineによるdyskinesiaの治療効果が注目されている³⁰。DyskinesiaにNMDAレセプターが関与する可能性も考えられる。

パーキンソン病における外科的治療

パーキンソン病の外科的治療は1940年代に開始されていたが、L-dopaによる有効な薬物療法導入に伴って、1970年以降は外科的治療に対する関心とその進行は一時的に減衰した。しかし、1990年頃からパーキンソン病治療の外科的アプローチは再び注目されるようになった。その理由の一つは、L-dopaの長期療法における効果の低下と副作用の発現であり、第二の理由は、大脳基底核の回路網と機能の理解に著しい進歩がみられたこと起因したと考えられる。しかし、現段階では、外科的治療は、依然として、薬物療法によってはパーキンソン病症状の改善がもはや期待できない状況においての改善の策として導入されている³¹。

1. 定位的脳破壊療法

定位的脳破壊療法 (stereotaxic brain lesions)の目的はパーキンソン病の主症状である振戦(tremor)と固縮(rigidity)を軽減することである。この試みにおいて、1950年代には、すでに、淡蒼球内節(GP), 視床(thalamus)の外科的障害によって、ある程度、有望な結果が得られていた。この治療の実施はそれほど高頻度ではないが、現在でも継続されている。視床破壊療法(thalamotomy)は、特に、振戦に有効で、45~95%のパーキンソン病患者において振戦が消失したと報告されている³²。淡蒼球内節破壊(pallidotomy)もパーキンソン病症状の改善がみられ、L-dopaによって誘発されたdyskinesiaの消失も観察されている³³。視床下核の障害(subthalamotomy)はballismを誘発することが知られているが³⁴、パーキンソン病患者においてはballismの誘発はみられず、視床下核の障害によりパーキンソン病症状が軽減する³⁵。

2. 脳深部刺激療法

定位的脳破壊療法には、当然ながら、術部の損傷による神経機能の消失を伴う。したがって、理想的には、目標とする脳部位のニューロンの活動性を機能的にブロックすることが望ましい。これを目的として導入されたのが脳深部刺激(deep brain

特集・脳疾患の治療薬の使い方

パーキンソン病

久野貞子*

Summary

パーキンソン病(以下PD)の主な病態は、大脳基底核のドパミン機能障害によって生ずる。従ってドパミンを補充するL-dopaとドパミン受容体を直接刺激するトパミアゴニスト(以下DA)が対症療法の機軸となる。日本神経学会による治療ガイドラインでは、DAによる先行治療が推奨されている。しかし、病期が進行すれば両者を併用し、さらに必要に応じてMAOB阻害薬、アマントジン、トロキソドパ、抗コリン剤などを追加する多剤併用療法となる。

Sadako KUNO (副院長・神経内科)：国立精神・神経センター武蔵病院

特集・脳疾患の治療薬の使い方

パーキンソン病

久野貞子

1. はじめに

PDは、中年期以降に発症し、動作緩慢、安静時振戦、小刻み歩行、仮面様顔貌、前屈姿勢などの運動障害を主な徴候とする緩徐進行性の神経変性疾患である。患者脳では中脳黒質緻密質から線条体へ投射するドパミン神経細胞が変性脱落する結果、線条体ではドパミン欠乏をきたし、パーキンソニズムと呼ばれる特有の運動障害が出現する。PDの治療では黒質ドパミン神経細胞死を抑制する根治療法と、ドパミン機能を修正する対症療法に分けられるが、現状では確実な根治療法は見いだされていない。治療の目標は、振戦、無動、筋固縮、姿勢反射障害といった4大神経徴候のためには生じた、歩行や食事・言語など生活の基本となる動作障害を可能な限り元の良好な状態に戻して、日常生活の質(quality of life morbidity)を向上させることにある。対症療法としては1960年代に開発されたドパミンの前駆アミノ酸のL-dopaおよび1970年代に開発されたDAが機軸薬である。経口投与されたL-dopaは血液脳関門を通り、脳内で代謝されてしまうために、末梢性脱炭酸酵

素阻害剤との合剤(以下LD)が開発され、最近ではこのLDが専ら臨床で用いられている。LDはその顕著な効果から長い間PD治療薬の主役を担ってきたが、長期使用に伴いwearing-off, on and offと呼ばれる日内変動やジスキネジア(不随意運動)などの運動合併症が過半数の患者に生ずることがわかり対症薬が模索されている。2001年に米国で発表されたPD治療ガイドライン¹⁾においては、DAがファーストラインの使用薬剤として推奨されており、日本においても2002年に発表された日本神経学会のPD治療ガイドライン²⁾において、高齢発症例や痙攣を合併している患者を除き、DAからの使用が推奨されている。その背景としては、初期PD患者対象のDA群とLD群との複数比較試験³⁾⁴⁾において、運動合併症の発症率が明らかにDA群で少ないことが明らかにされたことがあげられる。LD長期使用に伴う各種の問題症状を軽減し、PD患者のQOLを長期的に維持していくために、DAの担う役割は大きく関わっている。また、末梢でのL-dopaの分解を抑制して脳内へ移行するL-dopa濃度を高めるCOMT阻害剤の開発がなされてきた。本稿では、早期から進行期までのPD患者の治療について著者が通常行っている

*Sadako KUNO (副院長・神経内科)：国立精神・神経センター武蔵病院

「クリニカ」Vol.32 No. 1 別冊 2005 年

株式会社
ト ブ コ 東京都千代田区一丁目20-401 〒102-0082 電話(03)3221-0821

(03)98-7332/56/4180/論文/ICLS)

表1 抗パーキンソン病薬の種類と主な薬理作用

一般名	薬理作用
ドーパミンのプロドラッグ (ネオドパストン [®] , メネシット [®] , マドパー [®] , ECドパー [®] 等)	ドーパミンの補充
ドーパミン作用薬 (ドーパミンアゴニスト)	D ₂ 受容体の直接刺激 (変角アルカロイド) D ₁ , D ₂ 受容体の直接刺激 (変角アルカロイド) D ₂ 受容体の直接刺激 (非変角アルカロイド) D ₁ , D ₂ 受容体の直接刺激 (変角アルカロイド) D ₂ 受容体の直接刺激 (非変角アルカロイド)
ドーパミン放出促進薬 中脳性抗コリン作用薬	アママンタジン (シンメトレル [®] 等) トリヘキシフェニジル等 (アーテノン [®] 等)
ノルアドレナリンのプロドラッグ	ノルエピネフリン補充
MAO-B阻害薬	DAの代謝抑制

表2 抗パーキンソン薬の主な副作用

L-DOPA-DCI	ジスキネジア (異常不随意運動) (特異なものとして二相性ジスキネジア, 早期ジスキネジアなど) L-DOPA単剤に比し胃症状, 循環器症状は少ないが, 神経症状は同程度
ドーパミン作用薬	胃症状 (悪心, 嘔吐, 食欲不振) 循環器症状 (起立性低血圧, 動悸) 精神症状 (幻覚, 妄想, 錯乱) ジスキネジアは少ない
アママンタジン	下肢浮腫, 視覚異常, 倦怠, 抑うつ, 錯乱, 精神症状 (起立性低血圧, 動悸), 脱毛, 多毛, めまい感, 口渇, 悪心, 動悸
抗コリン薬	口渇, 便秘, 頻脈, ジスキネジア (特に口舌ジスキネジア), 幻覚, せん妄, 錯乱, 散瞳, 視調節障害, 緑内障

る内科的治療について概説する。

2. PDの薬物治療

抗PD薬の種類と薬理作用を表1, 主な副作用を表2に示した⁹⁾。市販されている抗PD薬は、表1に示すようにドーパミンのプロドラッグであるLD, DA(プロモクリプシン; パーロデル, ペルゴリド; ペルマックス, タリベキソール; ドミン, カベルゴリン; カバサル, プラミベキソール; ビ・シフロール), ドパミンの産生・放出促進剤とされるアママンタジン, MAO-B阻害剤(セレギリ

ン; エフビー-2.5), 中枢性抗コリン作用薬(トリヘキシアエジル; アーテンなど), ノルアドレナリンのプロドラッグ(ドロキシドパ; ドプス)に分類される。さらに, 新しい非変角のDA(ロビニロール, ロチゴチン)やCOMT阻害剤(トルカポン, エンタカポン)が種々開発されつつあるが, 最も卓越した治療効果を示すのはLDでありこれを凌ぐ薬は知られていない。しかしながら, LDは長期大量投与するとジスキネジアなどの運動合併症を生ずるために, 最近ではDAで治療を開始し必要時にLDを追加する治療方法が推奨されている。

3. 薬物治療の実例

図1に示すように日本神経学会が作成した2002年の治療ガイドライン¹⁰⁾が参考となる。すなわち, PDと診断されても, 中脳病変であるドーパミン神経細胞死の進行を抑制できる確実な治療法がないため, 症状が軽微で日常生活に支障がない患者では, 薬物投与を見合わせることもある。軽症者では, 薬物治療のメリットより副作用のデメリットの方が大きいこともあり, このような患者には不必要な投薬は却って有害のことがある。特に抗PD薬には, 表2に示すような種々の副作用があり, 特に胃腸機能が弱い患者では, DAの早期投与は失敗例が多いのが実状である。抗PD薬物治療を高めるための教育指導や一般的な運動, 栄養, グループ指導を行う。理由はPDの病態や治療方法などを患者や家族に十分理解させると, 以後の治療や服薬コンプライアンスを高めるのに役立つからである。通常, 6ヶ月ごとに来院していただき運動機能障害が進み日常生活遂行に支障がでてきた時点で薬物治療を開始する。初期の基軸薬はLDとDAであり, 抗コリン薬, アマンタジンに補助薬として用いる。かつては, LDを中心にDA, 抗コリン薬, アマンタジンを加えていたが, 最近ではDAを中心にLDを追加する専門

医が増える傾向にある。これは, 発症時年齢が65歳未満の患者では長期治療の可能性が高く, また現役世代でも多量なドーパミン系薬物の補充が必要となるからである。このような患者にLDから開始するかどうか, どうしても1日量が多くなり運動合併症をきたしやすくなる。著者もかつては治癒の患者をLDから開始し, 後にDAを加えていたが, 最近では逆が多くなってきている。しかしながら, DAは高価で, LDに較べると導入時に悪心や嘔吐, 起立性低血圧などを生じ易く導入困難なことが泣き所である。抗悪心薬のドンペリドンを併用したり, 効果の立ち上がり早いアマンタジンを併用すると良いこともある。また, 振戦が強くなることもある。ただし, 初期から明確な病態症状があれば, 幻覚や嚔を来しやすいため, 少量のLD単独で治療を開始する。また, 最初から使いやすいLDから開始しても問題は少ない。以下に具体的な処方例を提示する。

4. 処方例の実例

1) 軽症(Yahr1~2度)

処方例1: 振戦が顕著で比較的苦しい患者
プロモクリプシン([®]パーロデル)3~6錠分3食後または,

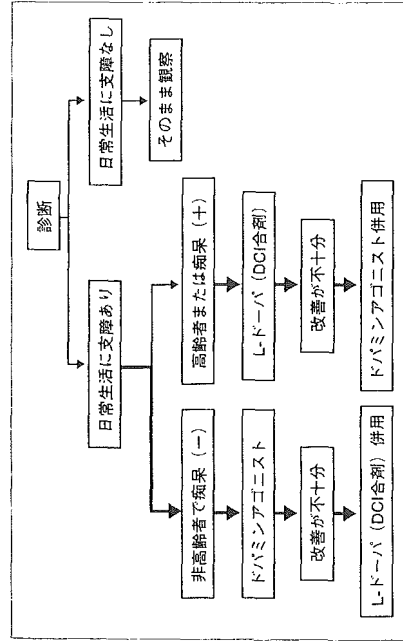


図1 早期パキソン病の日本神経学会治療ガイドライン (日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc委員会; 臨床神経学, 42(5), 2002.)

表3 各ドパミンアゴニストの特徴

アゴニスト	半減期 (時間)	受容体亜型特異性		構造
		D ₁	D ₂	
プロモクリプテン	6	-	++	麦角
ベルゴリド	28 (β相)	+	++	麦角
カベルゴリン	43~72	+	++	麦角
プラミベキソール	5~7	-	++	非麦角
ラビベキソール*	6	-	++	非麦角
ロビベキソール*	5	-	++	非麦角

*:日本では承認
(薬の科学 20:1336,1998,一部改変)

プラミベキソール(®ピシプロール0.5mg錠)3
~6錠分3食後または、
トリヘキソエニジル(®アータン2mg錠)3
錠、分3食後

プロモクリプテン、プラミベキソールは導入初
期に悪心などの副作用をきたしやすいので、①食
事中または食事直後、②ドンペンリドン(®ナウゼ
リン15-30mg)の併用、③お試し錠(®ピシプロ
ールは0.125mg錠)またはお試し錠がないパロ
デルは1/2錠1回投与で開始し、1週間ごとに倍量
に増量する。DAは有効量に達するのに時間がか
かるので、トリヘキソエニジル(アータン®
2mg錠)を併用することがあり、この場合も1/2
錠、1日1回から開始し、3~4日ごとに半錠ずつ
増量する。

処方例1で不安感が強く、安静時振戦のみならず
動作時にも振戦が存在する患者では、クロナゼパ
ム(リボトリール®、0.5mg錠)3錠分3食後遮断剤
の塩酸アロチノロール(アルマル®、5mg錠)3
錠またはプロプラノロール(インデラル®、10mg
錠)を3~6錠、分3を追加する。注意点として、
プラミベキソールは眠気を催すことがあるので、
自動車の運転は厳禁とする。

処方例2:振戦がほとんどみられない患者
アマンタジン(®シンメトレル、50mg錠)6
錠、分3後で分服
カベルゴリン(®カバサル1mg錠)2-4錠
分1朝食後 または、
ベルゴリド(®ベルマックス250µg錠)3~5
錠 分3直後

アマンタジン(®シンメトレル50mg錠)1錠より
開始、7日ごとに1錠増量、1日量で6錠、分3に
分服する。さらにDAのベルゴリド(®ベルマック
ス)を用いるときは、50µg錠1錠夕食直後から開
始し、数日ごとに増量し最終的に250µg錠で1日
量3~5錠、分3食直後とする。カベルゴリン(®
カバサル)を用いる時は、0.25mg錠半錠朝食直
後から開始し、徐々に増量し最終的に1mg錠で1
日量4錠朝食後とする。

表3に示すように麦角アルカロイド構造を持つ
DAは、ベルマックスとカバサルがD₁受容体を
も刺激するのに対して、パロデルはD₂受容体
のみを刺激する点が異なっていることと、作用時
間がかバサルが48時間以上と他のDAに比べて
長い点も異なっているが、基本的にはD₂受容体
刺激作用によって抗PD作用が現れる。D₁受容体
刺激作用はベルマックスがかバサルより勝って
いる。内因性の神経伝達物質ドパミンはD₁とD₂
の両作用を有していることを考慮すると、この3
者ではベルマックスが最もドパミンに近いDAと
いえるかも知れない。

2)中等症以上(Yahr3度~5度)

処方例3

処方例1+マドパ®(100mg)3~6錠
ネオドパストン®(100mg)3~6錠
中等症以上になると、DAのみでは患者のライ
フスタイルの維持は困難となる。そこで、処方例
1または2に加えて、マドパ®(100mg)または
ECドパ®(100mg)3~6錠、ネオドパストン
®(100mg)3~6錠またはメネシット®(100mg)3

~6錠を加える。LDの増量は少量ずつ行うこと
を原則とする。

3)LD抵抗性すくみ現象や低血圧が進行例で出
現した場合

処方例:上記併用維持療法にドブス®(100mg)
3~6錠を加える。ドロキシドパ(L-threo-DOPS)
は、罹病期間が7~8年の進行期例にLDやDAの
補助剤として、特にすくみ足、姿勢反射障害/異
常姿勢、低血圧、うつ症状などに応用がある。
4)MAOB阻害剤セレギリン(エフビー-2.5錠®
2.5mg)2~4錠 2回分服(朝、昏)

セレギリンの開発の経緯は、選択的ドパミン神
経毒のMPTPの作用を、これが抑制することが動
物実験で明らかとなり、大規模な臨床試験が米国
とカナダの軽症PD患者に対して試みられ、疾病
の進行抑止効果の確証試験がなされた。1989年
の論文では1年目は差違があったとされたが、長
期投与では証明されなかった。しかし、セレギリ
ンのドパミン神経細胞死の抑制効果を信ずる欧米
の医師は、軽症時から患者に勧めて了解を得た患
者に投与している。日本では、軽症患者では隣隣
適応はなく、LDで薬効の短縮など問題症状が出
現している患者に使用が認められている。

まとめ

病期別にみた薬物治療について、2002年日本

神経学会で制定されたPD病治療指針を参考に概
説した。

文 献

1) Olanow CW, Watts RL, Koller WC: An algorithm
(decision tree) for the management of Parkinson's
disease: Treatment Guidelines. Neurology 56(5)
suppl:188, 2001
2) 本野善和, et al: 日本神経学会治療ガイドライン:パ
ーキンソン病治療ガイドライン 2002. 臨床神経学
42: 428-494, 2002
3) Rascol O, Brooks D, Korczyn A, De Deyn P, Clarke
C, Lang A: A five-year study of the incidence of dyski-
nesia in patients with early Parkinson's disease who
were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J
Med 342: 1484-1491, 2000
4) Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as
initial treatment for Parkinson disease: a randomized
controlled trial. JAMA 284: 1931-1938, 2000
5) 久野貞子: 病期別にみたパーキンソン病治療の進め
かた. Medical Practice 12: 399-403, 1995
6) Parkinson Study Group.DATATOP: a multicenter
controlled clinical trial in early Parkinson's disease.
Arch Neurol 46: 1052-1060, 1989
7) The Parkinson Study Group: Effects of tocopherol
and deprenyl on the progression of disability in early
Parkinson's disease. N Engl J Med 328: 176-183,
1993

新薬展望 2005

第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け～新薬の広場～

パーキンソン病治療薬

久野 貞子*

わが国で 2004 年中に承認/上市された新薬はドパミンアゴニストの塩酸プラミベキソール (ピ・シフロール[®]) であり、申請中の新薬としてドパミンアゴニストの塩酸ロピニロール (Ropinirol) と COMT 阻害薬のエンタカポン (Entacapone) がある。

プラミベキソール、ロピニロールはいずれも非変角構造を有する第2世代のドパミンアゴニストであり、パーキンソン病の運動症状軽減作用を持ち、両薬は既に欧米では市販されており、大規模無作為比較試験で有効性が証明されており、いずれも SPECT (single photon emission computed tomography) や PET (positron emission tomography) による脳画像検査でドパミン神経細胞死を抑制する可能性が示唆されている。一方、エンタカポンは、L-dopa からドパミンへの代謝酵素である catechol-O-methyl-transferase (COMT) の作用を阻害することにより、血液脳門門を通過する L-dopa 濃度を高めてパーキンソン症状を改善する。従って、エンタカポンは L-dopa のエコノマイザー作用を通じて、進行期患者の日内変動を改善する。

■新しい薬剤：塩酸プラミベキソール (ピ・シフロール[®])、ロピニロール、エンタカポン

1 はじめに

1960年代に入ると、パーキンソン病 (PD) 患者の線条体においてドパミンの減少が報告され、L-dopa による治療が開始された。ドパミンアゴニストが PD の治療剤として使用されるようになってからは、1970年代にプロモクリプチンが臨床応用されたのが最初である。

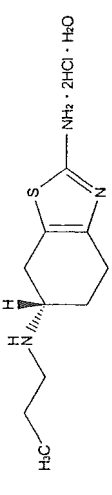
L-dopa・DCl¹⁾ 合剤 (以下 LD) は、その著明な効果から長い間 PD 治療薬の主役を担ってきたが、長期使用に伴う効果減弱や Wearing-off と呼ばれる日内変動やジスキネジア (不随意運動) の発生が問題となっている。2001年に米国で発表された PD 治療ガイドライン²⁾においては、ドパミンアゴニストがファーストラインの使用薬剤として推

¹⁾ DCl : dopa decarboxylase inhibitor
²⁾ wearing off 現象 : L-dopa の服用を続けるうち、薬剤の効果や有効時間が減退すること。

*国立精神・神経センター 武蔵病院、副院長 (く、まだこ)

パーキンソン病治療薬

■表1 塩酸プラミベキソール水和物の概要

一般名 (開発番号)	プラミベキソール (SND919) (1) 和名: 塩酸プラミベキソール水和物 (2) 洋名: pramipexole hydrochloride hydrate (JAN), Pramipexole (INN) 化学名: (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate
商品名	ピ・シフロール [®]
製造、販売会社	日本ベーリンガーインゲルハイム
剤形：錠剤	0.125mg 錠, 0.5mg 錠
効能・効果	パーキンソン病
構造式	 塩酸プラミベキソールの構造式 分子式: C ₁₀ H ₁₃ N ₃ S · 2HCl · H ₂ O, 分子量: 302.26
承認日	2003年12月2日 (薬価収載日: 2003年12月12日)

くために、ドパミンアゴニストの担う役割は非常に大きくなってきている。また、末梢での L-dopa の分解を抑制して脳内へ移行する L-dopa 濃度を高める COMT³⁾ 阻害剤の開発がなされてきた。本稿では平成 16 年度に上市または医薬品機構へ発売申請中の新薬として塩酸プラミベキソール (ピ・シフロール[®])、申請中の新薬ロピニロール (ropinirol) と COMT 阻害薬のエンタカポン (entacapone) の 3 薬を取り上げ概説する。

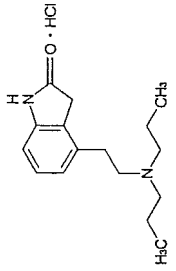
2 ドパミンアゴニスト

1) 塩酸プラミベキソール水和物 (Pramipexole) 塩酸プラミベキソール水和物 (以下 PPX) は、2003 年 3 月現在、45 カ国で承認を受けており、その特徴として、① 非変角形の D₂ 受容体作動薬である、② L-dopa 併用、非併用いずれの症例に対しても有用性が認められている、③ 半減期は 6~8 時間であり、ほとんど代謝は受けて腎から排泄される、④ 副作用発現率は 337 例中 242 例 (71.8%) であり、主な副作用として、ジスキネジア、傾眠、吐き気、消化不良、幻覚、などがみ

³⁾ COMT : catechol-O-methyl-transferase

新薬展望 2005 第Ⅱ部 治療における最近の新薬の位置付け～新薬の広場～

■表2 塩酸ロビニロールの概要

一般名 (開発番号)	ロビニロール (SK&F101468) 和名: 塩酸ロビニロール 洋名: ropinirole hydrochloride (JAN) 化学名: 4-[2-(Dipropylamino) ethyl] indolin-2-one monohydrochloride
商品名	レキップ (予定)
開発申請会社	グラクソ・スミスクライン
効能・効果	パーキンソン病 (予定)
構造式	 <p>塩酸ロビニロール構造式 分子式: C₁₆H₂₄N₂O · HCl, 分子量: 296.84 構造的特徴: 塩酸ロビニロールはインドリノン骨格を有するドパミン構造に類似した分子量の小さな非変角系のドパミンアゴニストである。</p>
承認日	(申請中)

PPXはドパミン受容体に対しては、D₂ファミリーに強く結合し、D₁およびD₃レセプターにはほとんど親和性を示さない。国内におけるPPXの第Ⅲ相試験⁹⁾は、LD服用中の患者を対象にプラセボおよびプロモクリプチンを対照薬として行われた。当該試験は、LD服用中のPD患者209例を対象に行われ、主要評価項目はUPDRS¹⁰⁾のPart IIおよびPart IIIである。投与12週後において、PPXはプラセボ群に対し有意にUPDRSのPart IIおよびPart IIIの合計スコアを改善した。試験中の主な有害事象としては、めまい、ジスキネジア、頭痛、傾眠、幻覚、口乾、食欲不振、消化不良、吐き気、嘔吐、便秘などがみられた。また、初期パーキンソン病におけるPPXとLDの比較試験(CALM-PD)¹¹⁾において、LD治療開始群に比して有意にジスキネジアなどの運動合併症が抑制されることが示されている。本試験で同意を得た患者82名においてドパミントランスポーターのマーカであるβ-CITをSPECT¹²⁾で検討¹³⁾(CALM-PD-CIT)した試験では、PPX開始群は、

LD開始群に比して有意にβ-CIT取り込み低下率が少ないことが示されている。PPXの副作用、臨床検査異常に関しては、国内臨床試験中の副作用発現率は337例中242例(71.81%)であり、主な副作用として、ジスキネジア、傾眠、吐き気、消化不良、幻覚、などが見られた。臨床検査値異常は、336例中68例(20.2%)にみられ、その主なものは、CK上昇、LDH上昇、AST上昇、ALT上昇などであった。また、警告として突発的睡眠が記載されており、国内においては4例の報告があった。

2) 塩酸ロビニロール (ropinirol)
塩酸ロビニロールは、英国スミスクライン・ビーチャム社(現:グラクソ・スミスクライン社)にて開発されたドパミンの構造を基に創製された非変角系のドパミンD₂受容体作用薬である。海外においては58カ国で承認されており、豊富なエビデンスレベルの高いデータを有している薬剤である。5年間の長期投与試験(056 study)では、試験完了例のうち34%がLDの追加投与な

⁹⁾UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale; パーキンソン病の進行具合や治療効果を判定するためのスケール

¹⁰⁾CALM-PD: Comparison of the agonist pramipexole with levodopa on motor complications of Parkinson's disease

¹¹⁾β-CIT SPECT: ¹²³I-β-carbomethoxy-3-β-(4-iodophenyl) tropine single photon emission tomography

パーキンソン病治療薬

く、ロビニロール単独投与が継続でき、またジスキネジアの発現はLDで開始した群より有意に低下した⁷⁾。REAL-PET試験⁸⁾では、ドパミン作動性神経への取り込み能低下を抑制し、神経保護効果が示唆されている⁹⁾。また、最近では「Nature Neuroscience」誌において、ロビニロールの神経再生作用が報告されている¹⁰⁾。日本においては、LDとの併用、非併用にかかわらず、パーキンソン病の運動症状や日常生活動作(ADL; activity of daily life)の改善が認められている。また、ドパミンアゴニストの中では、本邦ではじめて大規模臨床試験において“OFF”時間短縮効果が確認されている¹¹⁾。

塩酸ロビニロールの概要は、表2に示した。

(1) 薬理学特徴

塩酸ロビニロールはMPTP¹²⁾処置マウス¹³⁾の自発運動量を用意依存的に増加させ、その作用はプロモクリプチンの約5倍であった¹⁴⁾。また、中脳側被蓋野破壊カニクイザルにおいて抗振戦作用を示し、その作用はプロモクリプチンの約14倍であった¹⁵⁾。

(2) 作用機序など

中脳のドパミンD₂受容体ファミリーを直接刺激し、ドパミン様¹⁶⁾に働き、抗パーキンソン病作用を示す。特にD₂受容体ファミリーのなかでもD₂受容体に対する親和性が最も高い。(D₂ pKi = 7.1) > D₃ (pKi = 5.8) > D₁ (pKi = 5.4)¹⁷⁾。体内動態に関しては、以下の通りである。

吸収: 健康成人男性に塩酸ロビニロール0.4mgを空腹時単回経口投与した時のT_{max}(最高血中濃度到達時間)は1.6時間、C_{max}(最高血中濃度)は0.68ng/mLであった¹⁸⁾。また、ロビニロールは経口投与後速やかに小腸から吸収され、そのバイオアベイラビリティは46%であった¹⁹⁾。

代謝: ロビニロールは主に薬物代謝酵素、肝チトクロムP450 CYP1A2により代謝される¹⁰⁾。排泄: 健康成人男性に、¹⁴C標識ロビニロール0.6mg(50 μCi)を空腹時単回投与した時、投与後24時間までの総放射能排泄率は、尿中に76.3 ±

7.2%、糞中に0.1 ± 0.1% (n = 4) であった¹⁰⁾。

3 COMT阻害薬

1) エンタカポン (entacapone)

Catechol-O-methyltransferase (COMT) 阻害薬であるエンタカポンは、L-dopaの代謝を阻害することにより、L-dopa濃度の半減期を延長させ、Wearing-off現象を改善することを目的として開発された薬剤である。現在、EU、アメリカ等で発売されているが、わが国では承認申請準備中である。エンタカポンは末梢選択性の高いCOMT阻害薬であり、L-dopaの3-O-methyl-dopa (3-OMD) への代謝を阻害することで血中L-dopaのAUC(薬物濃度-時間曲線下面積)を増大させ、血中半減期も延長させる。同時に3-OMDの血中濃度は低下するため、L-dopaの血液脳門の通過が親合優位になり、速やかに脳内に移行すると考えられる。(図1)。脳内に移行したL-dopaは神経細胞に取り込まれドパミン(DA)となり、線条体のDA遊離を増加させる。この機序によりエンタカポンはL-dopaのパーキンソン病治療効果を増強、延長させる。エンタカポンを併用するとL-dopaの治療効果を減弱させることなく減量できるため、末梢ドパミンに起因する悪心、不整脈、低血圧などのリスクも軽減できる可能性もある。

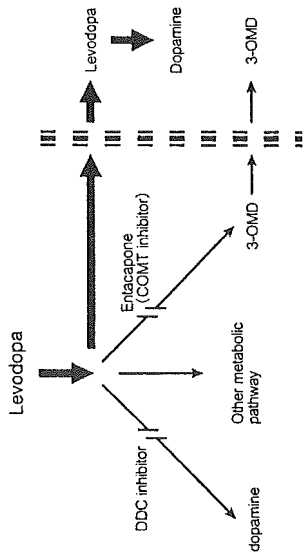
エンタカポンの概要は表3のとおりである。主な特徴は、①選択的かつ可逆的なCOMT阻害作用を示す。②中枢への移行は極めて少なく、主に末梢でのCOMT阻害作用を示す。③Wearing-off患者においてL-dopaのC_{max}を高めることなく、AUC、血中半減期の有意な増大、延長作用を示す。④Wearing-off患者において、症状日誌に基づくL-dopa作用時間(on時間)の延長効果並びにon時間の割合の増加が示されている¹⁰⁾。

エンタカポンの臨床効果における血中半減期を延長させるという特性から、Wearing-off現象を有するパーキンソン病患者を対象に臨床試験が実施されている。

⁷⁾ REAL-PET: Equip as early therapy versus L-dopa PET study

⁸⁾ MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

新薬展望 2005 第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け～新薬の広場～



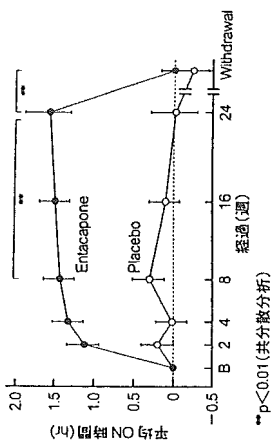
■ 図1 エンタカポンの作用部位
エンタカポンはCOMT阻害剤であるので、Levodopaから3-O-MDへの代謝を阻害する。
COMT: catechol-O-methyl transferase

■ 表3 エンタカポンの概要

一般名 (開発番号)	和名: エンタカポロン (COM998A) 英名: entacapone
化学名	(2E)-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-N,N-diethylprop-2-enamide
商品名	未定
製造、販売会社	ノバルティスファーマ
剤形・錠剤	100mg錠
効能・効果	パーキンソン病
化学構造式/ 分子式	<chem>Cc1ccc(cc1C(=O)N(C)C)C(=O)Nc2cc(O)c(O)c([N+](=O)[O-])c2</chem> 分子式: C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅ 分子量: 305.29
承認日	未承認

Nomcomt Study Group はLD治療を受けているその結果、L-dopa投与量安定後の投与8週～24週を通じて、エンタカポロン200mg投与は、プラセボに比較して有意なon時間延長効果が認められた(p<0.001)。(図2)。また、投与8週～24週を通じてon時間割合(%)の有意な増加、off時間の有意な短縮が認められた。その他、エンタカポロン200mgもしくはプラセボをLDと同時に投与した。

パーキンソン病治療薬



■ 図2 エンタカポロンによるwearing on時間の延長
エンタカポロンの投与群は偽薬群に比べて有意にon時間が延長している。
**p<0.01(共分散分析)

LDの減量認められた。投与8週～24週のLD投与量はエンタカポロン投与群: 699 ± 294mg/日 → 620 ± 252mg/日、プラセボ群: 723 ± 306mg/日 → 735 ± 330mgであった。この結果から、エンタカポロンはWearing-off現象を有するパーキンソン病患者に有効であると考えられる。

Seesaw Study Group は、LD治療を受けているWearing-off現象を有するパーキンソン病患者205例を対象に、エンタカポロン200mg群とプラセボ群(エンタカポロン103例、プラセボ102例)の二重盲検比較試験を24週にわたって実施した。症状日誌に基づき、起きていない時間中のon時間が評価項目とされたが、その結果はLD投与量安定後の投与8週～24週を通じて、エンタカポロン200mg投与は、プラセボに比し有意なon時間割合の増加ならびにoff時間の短縮が認められた。またこれらの評価項目においては、投与8、16、24週の平均でも、プラセボに比し有意な延長効果が認められた。(それぞれp<0.05, p<0.01)。

エンタカポロン投与による副作用はドパミン作動性の副作用(ジスキネジア、吐き気、嘔吐)の頻度が増加した。これらの症状においては、LD量を減量することで対応可能であった。その他、消化器系の有害事象(下痢、軟便、腹痛)の頻度がプラセボ群に比しエンタカポロンで高かった。なお、尿色については本薬または代謝物の色によるものと考えられた。その他、臨床的に特記すべき臨床検査値異常は認められなかった¹⁰⁾。

4 おわりに

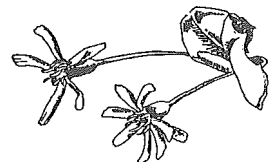
パーキンソン病の薬物治療はL-dopaが基本の薬であるが、その最大の欠点を補う可能性を持つ新薬の第2世代のドパミンゴニストやCOMT阻害薬が登場した。日内変動やジスキネジアなどの副作用が減少し、患者のQOL向上をもたらすのみならず、黒質線条体ドパミン神経細胞死の抑制に寄与することが期待される。

文 献

- Glanow CW, et al: An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. Neurology 56: Supple 5, S1-S88, 2001.
- パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会: 日本神経学会治療ガイドライン: パーキンソン病治療ガイドライン 2002. 臨床神経学 42 (5): 430-494, 2002.
- Parkinson Study Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study

新薬展望 2005 第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け～新薬の広場～

- Group, JAMA 284 (15) : 1931-1938, 2000.
- 4) Rascol O, 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 342 (20) : 1484-1491, 2000.
- 5) Mizuno Y, et al.: Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. Move Disord 18 (10) : 1149-1156, 2003.
- 6) Parkinson Study Group : Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. JAMA 287 (13) : 1653-1661, 2002.
- 7) Parkinson Study Group : Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. JAMA 287 (13) : 1653-1661, 2002.
- 8) Whone AL, et al.: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. Ann Neurol 54 : 93-101, 2003.
- 9) Hoglinger GU, et al.: Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. Nat Neurosci 7 : 726-735, 2004.
- 10) Mizuno Y, et al.: Ropinirole is highly effective on motor function as an adjunct therapy to L-dopa in Japanese patients with Parkinson's disease. Mov Disord Society's 8th International Congress, Rome, Italy, 13-17 Jun, P-467, 2004.
- 11) Fukuzaki K, et al.: Effects of ropinirole on motor behavior in MPTP-treated common marmosets. Pharmacol Biochem Behav 67 : 121-129, 2000.
- 12) Fukuzaki K, et al.: Effects of ropinirole on various Parkinsonian models in mice, rats, and cynomolgus monkeys. Pharmacol Biochem Behav 65 : 503-508, 2000.
- 13) Coldwell MC, et al.: Comparison of the functional potencies of ropinirole and other dopamine receptor agonists at human D₂, D₂ and D₄ receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. Br J Pharmacol 127 : 1696-1702, 1999.
- 14) 浦江明憲ほか：塩酸ロピニロールの第Ⅰ相臨床試験（第3報）－日本人における単回および反復経口投与時の体内動態の検討－。薬理と治療 24(Suppl) : S1805-S1815, 1996.
- 15) Dechant KL, et al.: Ropinirole. CNS Drugs 8 : 335-341, 1997.
- 16) Bloomer JC, et al.: *In vitro* identification of P450 enzymes responsible for the metabolism of ropinirole. Drug Met Dispos 25 : 840-844, 1997.
- 17) Ramji JV, et al.: Disposition of ropinirole in animals and man. Xenobiotica 29 : 311-325, 1999.
- 18) Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J, and the NOMB-COMT Study Group: Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Neurology 51 : 1309-1314, 1998.
- 19) Parkinson Study Group : Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Ann Neurol 42 : 747-755, 1997.



新薬展望 2005

第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け～新薬の広場～

外用抗菌薬／点眼抗菌薬、
抗菌薬以外の外用薬

寺菌 英之*¹⁾・中嶋 幹郎*²⁾・佐々木 均*³⁾

眼科および皮膚科領域においては薬剤による外用薬法が治療の中心となる。特に眼科領域における感染症は、抗菌スペクトルが広域で抗菌力が強い第三世代のニューキノロン系点眼抗菌薬の登場により大きく減少した。しかし、全身性感染症と同様、薬剤耐性菌の出現により増大した肺炎球菌、淋菌感染症や術後感染症等が問題となっており、臨床において点眼抗菌薬の重要性は高くなってきている。また、点眼剤や貼付剤等の外用薬は、局所投与型の薬物送達システム (Drug Delivery System : DDS) としても再認識されている。これは、内用薬や注射薬と比べて局所効果に優れ、副作用の軽減が期待できるため、多くの新しい製剤が開発されている。

画新しい薬剤：ガチフロキサシン水和物 (ガチフロ[®]0.3%点眼液)、ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン[®]テープ、ナボール[®]テープ)、ロプレドノールエタホネート (ステロイドの点眼液)、トシル酸トスフロキサシン (抗菌薬の点眼液)

載日・発売日：2004年9月、剤形：水溶性点眼剤】

はじめに

外用剤には、点眼剤、軟膏・クリーム剤、貼付剤、塗布剤、坐剤、吸入剤、パッカル剤、点鼻剤等があり、剤形も多種多様である。本稿では、外用抗菌薬／点眼抗菌薬および抗菌薬以外の外用薬で2004年に新しく発売された2製剤と現在開発中・申請中の2製剤について、その特徴および有用な使用方法について解説する。

臨床使用可能となった外用剤

1) ガチフロ[®]0.3%点眼液¹⁾
 【一般名：ガチフロキサシン水和物、製造発売元：千寿製薬、製造承認日：2004年7月、薬価収元：無菌化療法。
 (適応症)眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、結膜炎、睑板腺炎、角膜炎(角膜破壊を含む)、眼科周術期の無菌化療法。

*長崎大学医学部・歯学部附属病院薬剤部¹⁾(てらその・ひでゆき)²⁾助教・副薬剤部長(なかしま・みさろ)³⁾教授・薬剤部長(ささき・ひとし)

V. 研究報告会プログラム

『第1回 神経難病の非侵襲呼吸ケア・ワークショップ』

メインテーマ：ALSにおけるNPPVと呼吸理学療法

開催日：平成17年9月17日（土）14:00～18:30（受付13:30～）
開催場所：大手町サンケイプラザ 311・312号室
参加者：医師、看護師、保健師、理学療法士、臨床工学技士、その他
定員：200名（ハンズオン参加は120名まで：FAXにて申し込み順）
参加費：1000円

《プログラム》

14:00～14:05 開会の挨拶 小森 哲夫 東京都立神経病院 神経内科

14:05～14:40

基調講演 『呼吸療法とALSのQOLについて』

演者：中島 孝 国立病院機構 新潟病院 神経内科

『ALSにおけるNPPVと呼吸理学療法のガイドラインにむけて』

演者：小森 哲夫 東京都立神経病院 神経内科

14:40～15:30 司会：今井 尚志 国立病院機構 西多賀病院 神経内科

教育講演 『PEGとNPPVによるALS診療モデル』

演者：川上 英孝 国立病院機構 新潟病院 神経内科

『ALS診療に置けるNPPVの長所と問題』

演者：荻野 美恵子 北里大学医学部東病院 神経内科

『NPPV看護における問題点』

演者：笠井 秀子 東京都難病相談支援センター

***** 休憩 15分 *****

15:45～16:35 司会：中島 孝 国立病院機構 新潟病院 神経内科

特別講演 『神経・筋疾患におけるNPPVの理論と実践』

演者：石川 悠加 国立病院機構 八雲病院 小児科

16:35～16:55

ハンズオン解説 小森 哲夫 東京都立神経病院 神経内科

三浦 利彦 国立病院機構 八雲病院 理学療法室

***** 休憩 15分 *****

17:10～18:25

ハンズオン

①NPPV機器と在宅酸素濃縮器の使用法

②NPPVに使用するマスクの選択と装着法

③カフマシーン(カフアシスト)の使用法と適応

④呼吸理学療法の手技と実際

18:25～18:30 閉会の挨拶 中島 孝 国立病院機構 新潟病院 神経内科

主催：神経難病の非侵襲呼吸ケア研究会

共催：特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究班

フジ・レスピロニクス株式会社/テルモ株式会社

■ 第一日目(1月8日)

9:00～ 9:15 班長挨拶・ALSケアの問題点の整理と研究計画 班長 中島 孝

9:15～11:04 ALS呼吸ケア
座長:小森哲夫(東京都立神経病院)・中島 孝(独立行政法人国立病院機構新潟病院)

1. 「ALSにおける呼吸管理ガイドライン」の骨子 ―グループワークからの報告― (25分)
○小森哲夫¹、中島 孝²、小倉朗子³
¹都立神経病院神経内科、²独立行政法人国立病院機構新潟病院、³東京都神経科学総合研究所
2. ALSにおけるSNIPの有用性について ―第1報―
荻野美恵子¹、○上出直人²、平賀よしみ²、由井進太郎¹、荻野 裕¹、坂井文彦¹
¹北里大学医学部神経内科学、²北里大学東病院リハビリテーション部
3. 長期療養中のALS患者を対象にした人工呼吸療法のコンシューマーリサーチ
橋本 操¹、○川口有美子²、小長谷百絵³、海野幸太郎⁴
¹NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会会長、²NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会理事・立命館大学大学院先端総合学術研究科立岩研究室、³NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会理事・東京女子医科大学看護学部助教授、⁴NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会調査研究班
4. 神経病院におけるTPPVで在宅呼吸療養を行っているALS患者の療養実態調査
○川田明広、平井 健、長尾雅裕、清水俊夫、林 秀明
東京都立神経病院脳神経内科
5. 在宅人工呼吸器利用時の処置等に関する意識についての予備的調査の試み
山内豊明¹、○佐々木詩子²、三笠里香³、志賀たずよ⁴
¹名古屋大学医学部基礎看護学講座、²名古屋大学大学院博士前期課程
³聖路加看護大学大学院博士後期課程、⁴大分大学医学部地位老年看護学講座
6. ALS在宅人工呼吸器療養者の支援ニーズと拠点病院の役割
○小川一枝¹、小倉朗子⁴、岡戸有子¹、川崎芳子¹、白木富幸¹
道山典功²、笠原良雄²、南雲浩隆²、川田明広³、鏡原康裕³、林 秀明³
¹東京都立神経病院地域療養支援室、²東京都立神経病院 ³リハビリテーション科 脳神経内科
⁴東京都神経科学総合研究所
7. 南岡山医療センター神経内科におけるNPPVの経験
○信国圭吾、井原雄悦、坂井研一、田邊康之、高田 裕、西中哲也、高橋幸治、永井太士
独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター

11:04～12:04 教育講演 座長:中島 孝(独立行政法人国立病院機構新潟病院)

8. 難病のサイバーニクス研究 ロボットの生体装置の現状と今後(仮題) (60分)
山海嘉之 筑波大学大学院システム情報工学研究科

12:04～13:24 昼 食(班構成員会議 1階 No.5会議室)

13:24～14:06 ケア技術他 座長:福永秀敏(独立行政法人国立病院機構南九州病院)

9. 環境制御装置の利用によるQOL向上の検討
中島 孝¹、○松尾光晴² ¹独立行政法人国立病院機構新潟病院、²ファンコム株式会社
10. 脳・神経疾患患者における膀胱留置カテーテル抜去時期の検討
福永秀敏、○吉岡 渚、藤田雅子、山口由美、上野真理子、岩本照子、吉原由美
独立行政法人国立病院機構南九州病院神経内科・4病棟
11. 難病患者への胃瘻造設についての一考察
○福原信義、鈴木 隆 上越総合病院神経内科

12. ゲノム解析時代における患者のQOL向上のための情報提供の検討
○水島 洋 国立がんセンター研究所 疾病ゲノムセンター
13. ハンチントン病のケアガイドブック製作についてーほしいときに必要な情報を得るためにー
○武藤香織¹、中井伴子²、長谷川一子³
¹信州大学医学部保健学科、²日本ハンチントン病ネットワーク、³国立病院機構相模原病院
14. 保健所の難病患者支援について～災害時の対応に関して～
福永秀敏¹、○上室真由美²、宇田英典²
¹独立行政法人国立病院機構南九州病院、²鹿児島県川薩保健所
15. 医学部教育における神経難病教育の現状と課題
○熊本俊秀 大分大学医学部脳・神経機能統御講座(内科学第三)
16. 難病在宅看護の質向上をめざした現任教育プログラムの検討
○牛久保美津子¹、牛込三和子¹、飯田苗恵²、羽鳥秋子³、小林直樹⁴、大槻雪子⁵、佐々木馨子¹、新井明子¹
¹群馬大学医学部保健学科、²群馬県民健康科学大学、³訪問看護ステーション粕川
⁴訪問看護ステーションホームナース、⁵群馬県看護協会訪問看護ステーション

17. ALSケアにおける事前指示書に関する問題点の整理ーワークグループ(準備会)からの報告(20分)
○武藤香織¹、「神経難病における事前指示書の在り方に関する研究グループ」準備会
伊藤道哉²、成田有吾³、宮坂道夫⁴、荻野美恵子⁵、伊藤博明⁶
川口有美子⁷、金沢公明⁸、今井尚志⁹、中島 孝⁶
¹信州大学医学部保健学科、²東北大学大学院医療管理学、³三重大学附属病院神経内科
⁴新潟大学医歯学系保健学科、⁵北里大学神経内科、⁶独立行政法人国立病院機構新潟病院、
⁷NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会、⁸日本ALS協会、⁹独立行政法人国立病院機構宮城病院
18. ALS等神経難病領域における事前指示の在り方に関する検討課題
○伊藤道哉¹、石上節子²、「神経難病における事前指示書の在り方に関する研究グループ」準備会
¹東北大学大学院医療管理学、²東北大学附属病院緩和医療部
19. ALSにおける事前指示の有用性と限界についてー標準的「事前指示書」作成にむけてー
○伊藤博明¹、中島 孝¹、「神経難病における事前指示書のありかたに関する研究グループ」準備会委員
¹独立行政法人国立病院機構新潟病院神経内科
20. ALSにおける事前指示書の問題点、患者と家族の視点から
川口有美子¹、金沢公明²
¹NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会、²日本ALS協会
21. 「ナラティブ」に配慮した事前指示のあり方についての基礎的検討
○宮坂道夫 新潟大学医学部保健学科
22. ALS患者の重症期ケアの自己決定、事前指示についてー三重県内の予備調査から
○成田有吾 三重大学医学部附属病院医療福祉支援センター
23. 人工呼吸器装着を選択しないALS患者の心理
湯浅龍彦¹、○森 朋子²
¹国立精神・神経センター国府台病院神経内科、²東京国際大学大学院臨床心理学研究科
24. 追加発言：事前指示に関する4班合同研究にむけて
○今井尚志 独立行政法人国立病院機構宮城病院

■ 第二日目(1月9日)

9:00~11:40 QOL他

座長:大生定義(横浜市立市民病院)・中島 孝(独立行政法人国立病院機構新潟病院)

25. SEIQoL (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life)-DWの
わが国での普及の現状と課題 (20分)
大生定義¹、○秋山(大西)美紀²、中島 孝³
¹横浜市立市民病院神経内科、²東京大学大学院医学系研究科精神看護学分野博士課程
³独立行政法人国立病院機構新潟病院
26. QOL概念と人の尊厳
○清水哲郎
東北大学大学院文学研究科
27. 入院ALS患者のQOL -心理検査と心理面接による多面的理解を通して-
藤井直樹¹、○石坂昌子²
¹国立病院機構大牟田病院神経内科、²九州大学大学院人間環境学府(心理療法士)
28. ナラティブ・ベースド・メディシンの実践的有用性 -家族の「語り」がもつメタファーとその意味-
○後藤清恵、中島 孝
独立行政法人国立病院機構新潟病院
29. SF-36を使用した神経難病患者のQOLの検討
○西山毅彦、鈴木ゆめ、児矢野繁、戸田宏幸、馬場泰尚、波木井靖人
岸田日帯、中江啓晴、工藤洋祐、渡辺大祐、三富陸美、黒岩義之
公立学校法人横浜市立大学医学部神経内科
30. 筋萎縮性側索硬化症の初期の診断とQOLに与える影響について
○宮武聡子、岡橋里美、鈴木幹也、大友 学、谷田部可奈
尾方克久、布施 滋、重山俊喜、田村拓久、川井 充
国立病院機構東埼玉病院神経内科
31. 音楽療法が筋萎縮性側索硬化症患者のQOLにおよぼす影響 -SEIQoL-DWによる検討-
○栗原真弓¹、高橋陽子¹、河端裕美¹、美原淑子²、富田 裕³、永島隆秀³、美原 盤³
¹美原記念病院看護部、²美原記念病院音楽療法士、³美原記念病院神経内科
32. パーキンソン病患者に対する音楽の効果
中島 孝¹、○本多明子²、金子裕子²、猪爪千春²、桑原和子²、大橋千榮子²、三浦 修³、小黑須美子⁴
¹独立行政法人国立病院機構新潟病院神経内科
²独立行政法人国立病院機構新潟病院看護部 神経内科病棟
³独立行政法人国立病院機構新潟病院ケースワーカー、⁴音楽講師コーディネーター
33. 難病病棟に長期入院する重度神経難病患者のQOLを向上するための取り組み
○吉野 英¹、亀井徹也¹、佐々木ゆみ子²、星 孝³、尾形 勉⁴
¹山形徳洲会病院神経内科、²同 看護部、³同 療法部、⁴同 薬剤部
34. 若年性パーキンソン病患者の「生活の現状」に関する研究
○秋山 智
産業医科大学
35. 多発性硬化症患者の生活の質の2年の変化
久野貞子¹、○山本敏之¹、林 幼偉¹、村田美穂¹、山村 隆²
¹国立精神・神経センター武蔵病院神経内科、²国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部

11:40~12:36 在宅支援・診療所

座長:堀川 楊(医療法人朋有会 堀川内科・神経内科医院)・川島孝一郎(仙台往診クリニック)

36. ALS等在宅重症患者の医療・介護サービスへの評価
○川島孝一郎¹、伊藤道哉²、濃沼信夫²
¹仙台往診クリニック、²東北大学大学院医学系研究科医療管理学分野