

Fig. 1. Simultaneous recordings of isovolumetric bladder pressure and urethral perfusion pressure (UPP).

evaluating bladder function and behavioral changes in normal rats and 6-OHDA lesioned rats [Kontani et al., 1990; Seki et al., 2001; Yoshimura et al., 2003].

#### Statistics

All data values are expressed as mean  $\pm$  SE. Statistical significance was determined with Mann-Whitney U-test and one-way ANOVA. *P*-values less than 0.05 were considered to be significant.

#### RESULTS

##### Effects of Quinpirole Hydrochloride (D2-Like Receptor Agonist)

i.v. administration of quinpirole (0.03, 0.1, and 0.3 mg/kg) decreased dose-dependently baseline urethral pressure to  $45.33 \pm 5.8$ ,  $33.7 \pm 3.3$  ( $p < 0.05$ ,  $n = 6$ ), and  $27.7 \pm 3.3$  cm H<sub>2</sub>O ( $p < 0.05$ ,  $n = 5$ ), respectively, from the control value ( $46.0 \pm 4.0$  cm H<sub>2</sub>O) (Figs. 2 and 4A, Table I). These effects were observed 1–2 min after i.v. quinpirole application. Quinpirole also elicited a small decrease in the amplitude of HFO activity of urethral striated muscles (Fig. 3) and an increase in the frequency of isovolumetric bladder contractions (Fig. 2A); however, these changes were not statistically significant (Table I and Fig. 4B). i.v. application of quinpirole had no apparent effects on the other parameters. Furthermore, the decrease in urethral pressure ( $42.0 \pm 6.2$  to  $39.7 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O) induced by quinpirole (0.3 mg/kg) was restored to  $38.8 \pm 5.7$  cm H<sub>2</sub>O after

Neurobiology and Urodynamics DOI 10.1002/nau

administration of remoxipride (3 mg/kg) ( $n = 5$ ) (Figs. 2B and 4F), indicating that the effects of quinpirole on baseline urethral pressure were mediated by D2-like receptors.

i.c.v. application of quinpirole also dose-dependently reduced baseline pressure of the urethra as found after i.v. administration (Fig. 4D). Quinpirole at a dose of 1  $\mu$ g significantly reduced the baseline pressure from  $51.4 \pm 4.9$  to  $33.6 \pm 3.0$  cm H<sub>2</sub>O ( $p < 0.05$ ,  $n = 4$ ). Other parameters were not affected by i.c.v. administration. However, i.v. administration of quinpirole (1 and 3  $\mu$ g) did not affect urethral baseline pressure (Fig. 4C).

To investigate the mechanism underlying the effects of quinpirole on the urethral baseline pressure, some rats were injected intravenously with  $\alpha$ -bungarotoxin (BGT) (Sigma-Aldrich Co.) (333  $\mu$ g/kg), a neuromuscular nicotinic receptor antagonist, to suppress striated muscle activity. These animals were then artificially respired. After BGT treatment, urethral baseline pressure was significantly decreased from  $46.8 \pm 4.3$  to  $34.2 \pm 0.3$  cm H<sub>2</sub>O ( $p < 0.05$ ,  $n = 4$ ). i.v. administration of quinpirole after BGT injection did not alter urethral baseline pressure ( $34.2 \pm 0.5$  vs.  $34.7 \pm 1.3$  cm H<sub>2</sub>O), indicating that the inhibitory effects of D2 receptor activation on baseline urethral pressure were mediated by suppression of the urethral striated muscle activity (Fig. 4E).

##### Effects of Remoxipride Hydrochloride (D2-Like Receptor Antagonist)

i.v. administration of remoxipride (1 and 3 mg/kg) did not affect any parameter of urethral activity (Fig. 5, Table I).

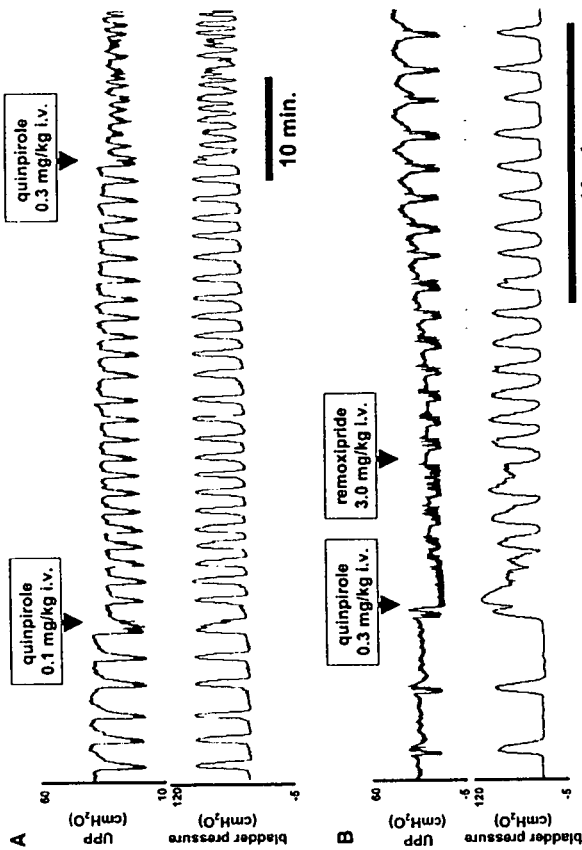


Fig. 2. A: Effects of intravenous (i.v.) injection of quinpirole, a D2-like receptor agonist, on the simultaneous recordings of isovolumetric bladder pressure and UPP. Note that urethral baseline pressure dose-dependently decreased after i.v. injection of quinpirole. B: The administration of quinpirole (0.3 mg/kg) significantly decreased baseline urethral pressure and the reduced baseline pressure was restored by remoxipride at a dose of 3 mg/kg.

Similarly, neither i.v. administration (100  $\mu$ g) nor i.c.v. administration (10.0  $\mu$ g) elicited any effect on urethral function (Table II).

##### Effects of ( $\pm$ )-SKF38393 (D1-Like Receptor Agonist)

i.v. administration of SKF38393 (0.3, 1, and 3 mg/kg) did not affect any parameter of bladder and urethral activity (Fig. 5, Table I). Similarly, neither i.v. (3  $\mu$ g) nor i.c.v. administration (3  $\mu$ g) elicited any effect on urethral function (Table II).

##### Effects of SCH23390 (D1-Like Receptor Antagonist)

i.v. administration of SCH23390 (1 and 3 mg/kg) significantly decreased the frequency of the HFO to  $3.6 \pm 0.2$  and  $3.0 \pm 0.2$  Hz, from  $4.1 \pm 0.2$  Hz, respectively. ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ ,  $n = 6$  each) (Fig. 6 and Table II). Other parameters were not affected (Fig. 5, Table I). However, neither i.v. (3  $\mu$ g)

#### DISCUSSION

The results of this study indicate that activation of D2-like receptors (i.e., D2, D3, and D4 subtypes) at a supraspinal site can reduce baseline urethral pressure by suppressing urethral striated muscle activity whereas inhibition of dopamine receptors has a minimal effect on urethral function in normal rats under urethane anesthesia.

Previous studies have documented that patients with PD exhibit bladder and urethral dysfunctions detected by cystometry or electromyography. For example, Pavlakis et al. [1983] have reported that, in a population of 30 patients with PD, 17 of which were treated with levodopa alone or in combination with carbidopa, detrusor overactivity occurred in 75% of patients and that pseudo-dyssynergia (voluntary

Neurobiology and Urodynamics DOI 10.1002/nau

TABLE I. Changes in Bladder Pressure and UPP After i.v. Administration of Dopamine Agonists and Antagonists

	SCH23393				Remoxipride			
	Saline (n = 5)	0.3 mg/kg (n = 4)	1.0 mg/kg (n = 4)	3.0 mg/kg (n = 6)	Saline (n = 4)	1 mg/kg (n = 4)	3 mg/kg (n = 4)	3 mg/kg (n = 6)
Urethral baseline pressure (cm H <sub>2</sub> O)	46.3 ± 2.5	57.7 ± 3.6	51.0 ± 3.1	50.3 ± 3.9	51.0 ± 3.2	54.6 ± 2.3	53.4 ± 5.1	53.8 ± 3.6
Nadir pressure (cm H <sub>2</sub> O)	18.7 ± 2.5	21.2 ± 2.9	19.3 ± 1.3	22.2 ± 2.1	18.0 ± 2.9	19.9 ± 2.4	19.6 ± 2.6	19.6 ± 2.6
Amplitude of HFO (cm H <sub>2</sub> O)	8.0 ± 1.0	7.8 ± 1.2	9.4 ± 1.2	9.5 ± 1.1	11.4 ± 2.0	11.6 ± 2.1	11.4 ± 1.8	12.3 ± 2.2
Frequency of HFO (Hz)	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.1 ± 0.2	3.6 ± 0.2*	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4
Maximum voiding pressure (cm H <sub>2</sub> O)	97.6 ± 6.6	96.2 ± 9.6	96.2 ± 6.3	91.4 ± 9.2	94.0 ± 8.2	94.2 ± 8.8	78.9 ± 14.0	94.6 ± 9.1
Pressure threshold (cm H <sub>2</sub> O)	48.8 ± 4.7	51.8 ± 6.6	51.8 ± 5.1	50.9 ± 5.5	46.3 ± 2.2	54.2 ± 1.9*	47.1 ± 9.2	52.9 ± 2.6
	Quinpirole				Remoxipride			
	Saline (n = 6)	0.01 mg/kg (n = 3)	0.1 mg/kg (n = 5)	0.3 mg/kg (n = 5)	Saline (n = 4)	1 mg/kg (n = 4)	3 mg/kg (n = 4)	3 mg/kg (n = 6)
Urethral baseline pressure (cm H <sub>2</sub> O)	46.0 ± 4.0	45.3 ± 5.8	33.7 ± 3.3*	27.7 ± 3.3*	51.8 ± 4.1	53.4 ± 5.1	52.7 ± 4.9	52.7 ± 4.9
Nadir pressure (cm H <sub>2</sub> O)	14.3 ± 2.1	16.0 ± 1.9	13.6 ± 2.2	17.3 ± 4.0	11.7 ± 1.3	10.5 ± 2.2	11.0 ± 2.0	11.0 ± 2.0
Amplitude of HFO (cm H <sub>2</sub> O)	11.3 ± 1.3	7.9 ± 0.8	8.5 ± 2.2	6.3 ± 1.0	14.2 ± 2.8	11.4 ± 1.8	9.9 ± 2.4	9.9 ± 2.4
Frequency of HFO (Hz)	4.6 ± 0.4	4.3 ± 0.6	4.1 ± 0.4	4.4 ± 0.4	4.0 ± 0.4	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4
Maximum voiding pressure (cm H <sub>2</sub> O)	94.5 ± 1.9	93.6 ± 1.2	90.0 ± 1.6	74.0 ± 3.4	82.2 ± 1.5	78.9 ± 14.0	78.7 ± 14.1	78.7 ± 14.1
Pressure threshold (cm H <sub>2</sub> O)	41.6 ± 6.4	47.7 ± 3.3	39.7 ± 5.7	38.2 ± 5.4	45.6 ± 7.8	47.1 ± 9.2	46.3 ± 5.9	46.3 ± 5.9

\**P* < 0.05.\*\**P* < 0.01.\*\*\**P* < 0.001 compared with saline.

contraction of the pelvic floor in an attempt to prevent urine leakage) and sphincter bradykinesia (manifestation of skeletal muscle hypertonicity characteristic of parkinsonism) during bladder contraction were identified in 7 and 11% of the patients, respectively [Pavakis et al., 1983]. More recently, Sakakibara et al. [2000] reported that in a total of 24 patients with PD, detrusor overactivity and uninhibited external sphincter relaxation during filling occurred in 81 and 33% of the patients, respectively. However, detrusor-external sphincter dyssynergia during voiding or postvoid residual urine greater than 100 ml was not found [Sakakibara et al., 2000]. Overall, these data indicate that patients with PD have primarily storage symptoms due to detrusor overactivity rather than voiding symptoms induced by functional bladder outlet obstruction and that the effects of PD on urethral function are relatively small compared with those on bladder function.

These clinical observations are in line with the findings in the present study that inhibition of D<sub>1</sub>- and D<sub>2</sub>-like receptors by SCH23390 and remoxipride, respectively, did not have a major effect on urethral activity except for a reduction in the frequency of urethral HFO activity after SCH23390 application. Because the effects of SCH23390 on HFO were found when the drug was administered i.v., but not i.c.v. or i.t. at the L6-S1 spinal cord level, it is possible that dopaminergic pathways might facilitate urethral HFO activity via activation of D<sub>2</sub>-like receptors located in the spinal cord other than the L6-S1 level or that efficacy of SCH23390 at either site alone (i.c.v. or i.t.) might be insufficient to mimic the systemic effect.

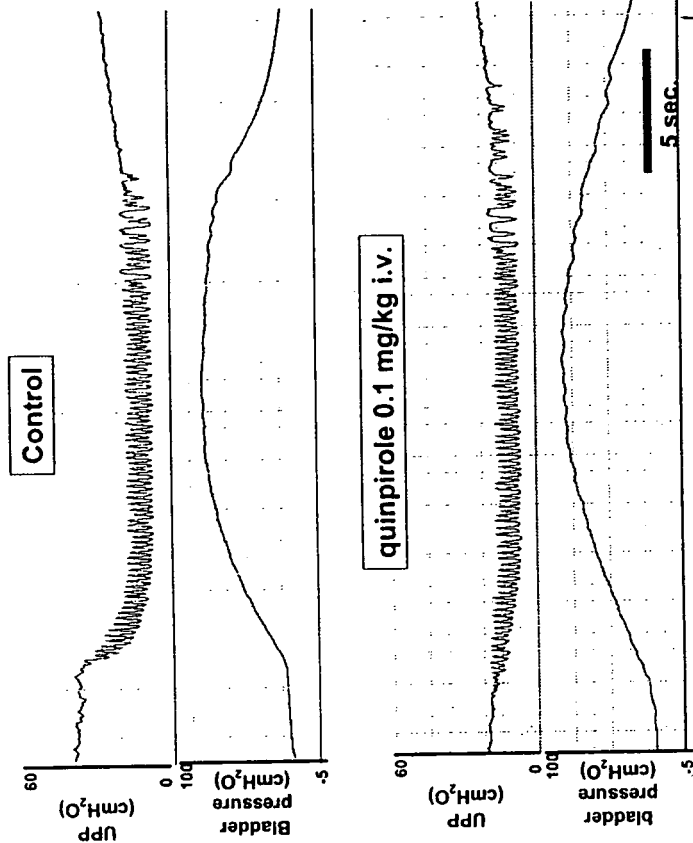


Fig. 3. Effects of i.v. injection of quinpirole on high frequency oscillation (HFO) activity of the urethra. Traces were expanded from Figure 2.

control values and that i.v. clozapine, an antipsychotic agent that has D<sub>2</sub>-like receptor antagonism as well as affinity to other receptors, such as muscarinic and 5-HT receptors, suppressed HFO activity. However, they utilized bladder pressure traces during cystometry to evaluate changes in urethral HFO activity, without measuring urethral pressure or EMG activity directly. Thus, it might be possible that the difference in the methods for evaluating the HFO or modulation of other types of receptors (e.g., muscarinic or 5HT) could contribute to the difference in their results and ours regarding the effects of D<sub>2</sub>-like dopamine receptor antagonists on HFO activity.

In contrast to the minor control of urethral function by the endogenous dopaminergic system, an exogenously applied D<sub>2</sub>-like receptor agonist, quinpirole, significantly reduced baseline urethral pressure via suppression of striated muscle sphincter activity through activation of D<sub>2</sub> receptor at a

supraspinal site. It is thought that the main function of the urethral striated muscle sphincter is to generate sustained urethral contractions during bladder filling and to provide reflex increases in bladder outlet resistance to prevent leakage of urine when abdominal pressure rises [Gosling et al., 1981; Kamo et al., 2004]. Thus, it seems likely that D<sub>2</sub>-like receptor activation can reduce urethral resistance to weaken the urethral continence mechanism. We have previously shown that an activation of dopamine D<sub>2</sub>-like receptors by quinpirole induced detrusor overactivity as evidenced by reduced volume thresholds for inducing bladder contractions in rats, cats, and monkeys [Yoshimura et al., 1993, 1998, 2002]. In addition, Seki et al. [2001] reported that i.v. application of quinpirole facilitated the micturition reflex by reducing bladder capacity in conscious rats. In this study, we also found that quinpirole at a high dose tended to increase frequency of

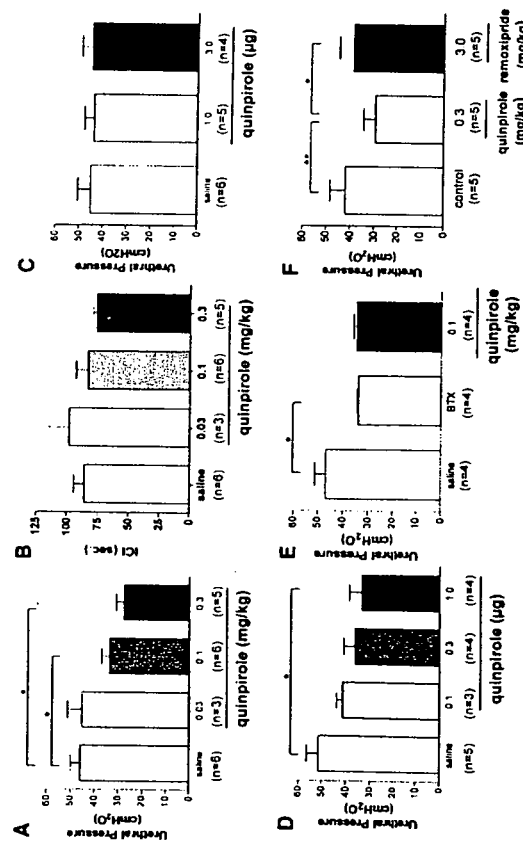


Fig. 4. Effects of i.v., i.t., and i.c.v. injection of quinpirole on the urethral baseline pressure. Each histogram represents mean  $\pm$  SE. \* $P < 0.05$  compared with saline. A: i.v. injection of quinpirole dose-dependently decreased the urethral baseline pressure. B: i.v. injection of quinpirole slightly decreased intercontraction intervals (ICI) at a high dose (0.3 mg/kg) without statistical significance. C: i.t. injection of quinpirole didn't affect urethral baseline pressure. D: i.c.v. injection of quinpirole dose-dependently decreased urethral baseline pressure. E: Effects of i.v. quinpirole injection following administration of *s*-bungarotoxin (BGT), a neuromuscular blocking agent on baseline urethral pressure. Note that a reduction in baseline urethral pressure induced by quinpirole was suppressed by BGT pre-treatment. F: Effects of i.t. administration of quinpirole followed by administration of remoxipride at a dose of 3 mg/kg. Note that the decrement of baseline pressure induced by quinpirole was restored by remoxipride at a dose of 3 mg/kg.

isovolumetric bladder contractions although the changes were not statistically significant. Thus, it seems likely that dopamine D<sub>2</sub>-like receptors mediate facilitatory effects on bladder function. Similar findings have also been obtained in clinical studies. For example, it was recently reported that levodopa (L-dopa) treatment worsened detrusor overactivity, urgency, and urge incontinence in PD patients during the wearing-off phenomenon [Uchiyama et al., 2003]. They suggested that this is probably due to the activation of D<sub>2</sub>-like receptors [Uchiyama et al., 2003]. We have also previously reported that patients with PD who received the treatment with a D<sub>2</sub>-like receptor agonist, bromocriptine, exhibited urinary frequency and urgency [Kuno et al., 1997]. Thus, it seems likely that D<sub>2</sub>-receptor agonist administration for the treatment of motor dysfunction in PD could further worsen the irritative symptoms, such as urinary frequency and incontinence, which is often observed in patients with PD, by D<sub>2</sub>-like receptor-mediated detrusor overactivity combined with a concomitant reduction in urethral pressure. In addition, Staskin et al. [1988]

reported a high risk of urinary incontinence after transurethral prostatectomy in PD patients with urethral dysfunction. They found that, after transurethral prostatectomy, five of six patients continent pre-operatively who had abnormal sphincter control became incontinent compared to 1 of 24 patients who had normal sphincter control [Staskin et al., 1988]. Thus, it is possible that D<sub>2</sub>-like receptor stimulation may further increase the incidence of post-prostatectomy urinary incontinence in patients with PD.

Previous studies have shown that activation of other receptors, such as kappa opioid receptors or 5HT<sub>1A</sub> receptors can change urethral striated muscle activity in the voiding phase including H<sub>2</sub>O activity using external urethral sphincter EMG recordings [Thor et al., 1989, 2002]. Thus, it would be interesting to examine how kappa opioid agonists, 5HT<sub>1A</sub> agonists, and other dopamine receptor antagonists (e.g., clozapine), which can affect the H<sub>2</sub>O, alter urethral pressure responses during the baseline period or voiding phase in future studies. Moreover, the present study did

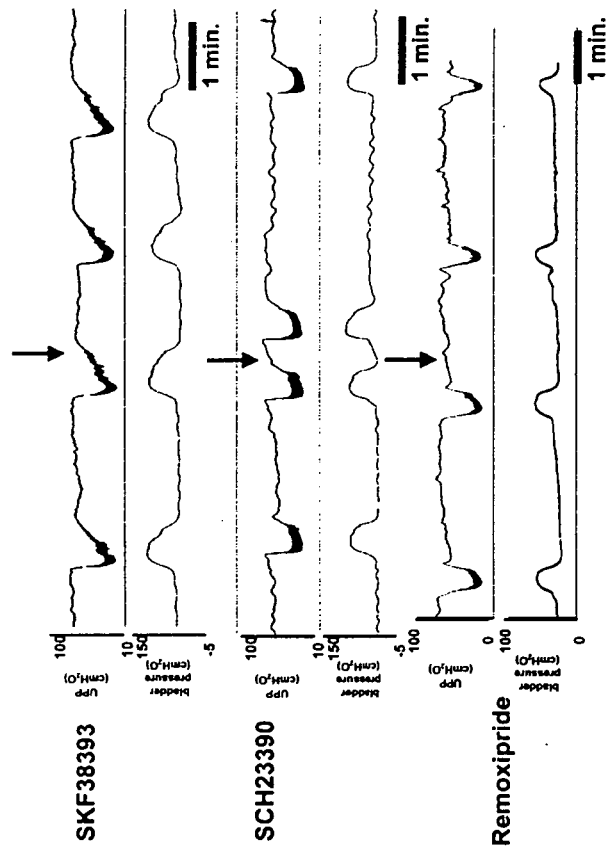


Fig. 5. Effects of SKF38393, SCH23390, or remoxipride on bladder pressure and UPP. Arrows indicate the time of drug administration. No parameters are affected by administration of SKF38393 and remoxipride. No parameters except frequency of HFO are affected by administration of SCH23390.

TABLE II. Changes in Bladder Pressure and UPP After i.t. or i.c.v. Administration of SKF38393, SCH23390, or Remoxipride

	SKF38393						SCH23390					
	i.t.		i.c.v.		i.c.v.		i.t.		i.c.v.		i.c.v.	
	Saline (n=3)	3 μg (n=3)	Saline (n=3)	3 μg (n=3)	Saline (n=3)	30 μg (n=3)	Saline (n=3)	30 μg (n=3)	Saline (n=3)	30 μg (n=3)	Saline (n=3)	30 μg (n=3)
Urethral baseline pressure (cm H <sub>2</sub> O)	39.8 ± 4.8	43.2 ± 3.3	51.6 ± 11.6	49.0 ± 11.4	54.5 ± 3.2	51.9 ± 4.2	53.6 ± 6.1	53.4 ± 4.0	18.7 ± 2.5	16.4 ± 3.2	18.7 ± 2.5	16.4 ± 3.2
Nadir pressure (cm H <sub>2</sub> O)	15.4 ± 3.9	15.5 ± 2.9	12.0 ± 2.9	12.9 ± 4.1	14.5 ± 3.9	14.5 ± 3.9	14.5 ± 3.9	14.5 ± 3.9	8.3 ± 0.6	8.3 ± 0.6	8.3 ± 0.6	8.3 ± 0.6
Amplitude of HFO (cm H <sub>2</sub> O)	9.7 ± 0.4	7.3 ± 2.3	8.3 ± 2.2	9.1 ± 3.1	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3	4.4 ± 0.2	4.4 ± 0.2	4.4 ± 0.2	4.4 ± 0.2
Frequency of HFO (Hz)	4.7 ± 0.8	4.1 ± 1.3	4.6 ± 0.4	4.2 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.2	7.15 ± 0.3	7.15 ± 0.3	7.15 ± 0.3	7.15 ± 0.3
Maximum voiding pressure (cm H <sub>2</sub> O)	85.8 ± 6.6	81.6 ± 3.2	95.8 ± 20.9	84.0 ± 15.0	71.5 ± 9.3	68.4 ± 7.0	68.4 ± 7.0	68.4 ± 7.0	69.6 ± 8.6	69.6 ± 8.6	69.6 ± 8.6	69.6 ± 8.6

	Remoxipride	
	i.t.	i.c.v.
	Saline (n=3)	10 μg (n=3)
Urethral baseline pressure (cm H <sub>2</sub> O)	33.7 ± 3.5	40.9 ± 2.3
Nadir pressure (cm H <sub>2</sub> O)	8.9 ± 0.5	9.7 ± 0.4
Amplitude of HFO (cm H <sub>2</sub> O)	9.2 ± 1.5	8.2 ± 1.5
Frequency of HFO (Hz)	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.2
Maximum voiding pressure (cm H <sub>2</sub> O)	76.7 ± 7.6	68.6 ± 8.6

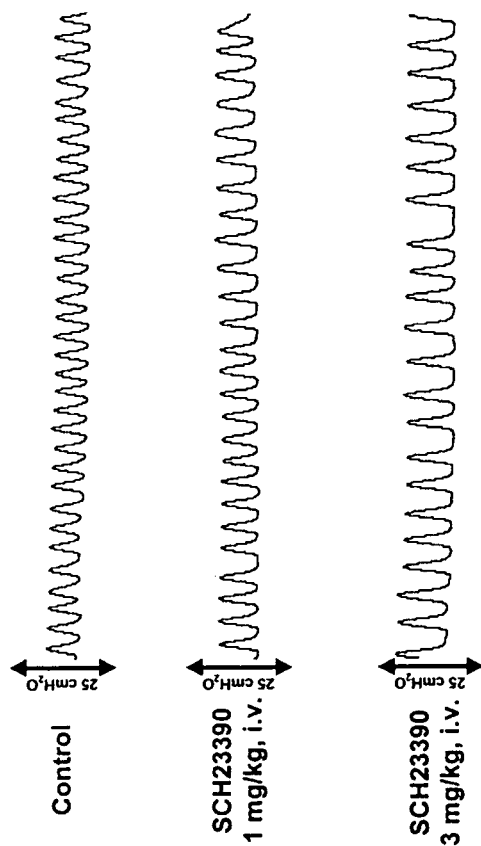


Fig. 5. Effects of i.v. injection of SCH23390 on HFO activity of the urethra. Traces were expanded from Figure 5.

not examine urethral EMG activity although we found that activation of D2-like dopamine receptors reduced baseline urethral striated muscle activity, but not HFO activity while inhibition of D1-like receptors reduced the frequency of HFO. Further studies using EMG recordings could clarify the detailed mechanisms inducing dopamine receptor-mediated modulation of the urethral rhabdosphincter as well as the controlling mechanism of the HFO in the spinal cord.

Although quipirole can affect both bladder and urethral functions, the site of action of quipirole to induce the effects on bladder and urethral activity seems to be different. In the present study, a reduction in baseline urethral pressure was observed after i.v. and i.c.v. injection of quipirole, but not after i.t. injection although it has been reported that there is a high concentration of dopamine in Ouf's nucleus homologs in various species including rats [Holstege et al., 1996]. We have previously reported that quipirole-induced enhancement of bladder activity was more prominent following i.t. injection at the lumbosacral spinal cord level as compared to i.c.v. administration [Yoshimura et al., 2003]. Thus, it is likely that bladder and urethral activity are modulated by activation of lumbosacral spinal and supraspinal D2-like receptors, respectively. Although the excitatory urethral sphincter releases during urine storage are mainly organized in the spinal cord, it has also been reported that a supraspinal urine storage center is located

- Claes DB, 1993. Treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 329:1221-7.
- de Groat WC, Yoshimura N. 2001. Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:691-721.
- de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N, 1993. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: Maggi CA, editor. *Nervous Control of the Urogenital System*, vol. 3. London: Harwood Academic Publishers, pp. 227-96.
- Galloway NT. 1983. Urethral sphincter abnormalities in Parkinsonism. *Br J Urol* 55:691-3.
- Goetting JA, Dixon JS, Gruchley JG, et al. 1981. A comparative study of the human external sphincter and perineurthral levator ani muscles. *Br J Urol* 53:35-41.
- Holstege G, Griffiths D, de Wall H, et al. 1986. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the rat. *J Comp Neurol* 250:449-61.
- Holtgreve JS, Van Dillen LJ, Bain, RM, et al. 1996. Distribution of dopamine innervation activity in the rat, cat and monkey spinal cord. *J Comp Neurol* 376:631-52.
- Jung ST, Fraser MO, Ozawa I, et al. 1999. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex: Implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* 162:204-12.
- Kakizaki H, Fraser MO, de Groat WC. 1997. Reflex pathways controlling urethral striated and smooth muscle function in the male rat. *Am J Physiol* 272:R1647-56.
- Kama I, Cannon TW, Conway DA, et al. 2004. The role of bladder-oesophageal reflexes in urinary continence mechanisms in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 287:F434-41.
- Konami I, Inoue T, Sakai T. 1990. Dopamine receptor subtypes that induce hyporeactive urinary bladder response in anesthetized rats. *Jpn J Pharmacol* 54:482-6.
- Kuno S, Mizuta E, Yoshimura N. 1997. Differential effects of D1 and D2 agonists on nociceptive bladder in Parkinson's disease and MPTP-induced parkinsonian monkeys. *Mov Disord Suppl* 12:1.
- Pachatz AJ, Strick MB, Gallester L, et al. 1983. Neuroanatomic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 129:980-3.
- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. 2001. Videourothral and sphincter motor unit potential analysis in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 71:650-6.
- Sakakibara R, Kadoh K, et al. 2001. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurosci Lett* 301:60-63.
- Strackin DS, Vardi Y, Strick MB. 1988. Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: The significance of盆 voluntary sphincter control. *J Urol* 140:107-8.
- Thor KB, Hattori T, Roppolo JR, et al. 1989. Selective inhibitory effects of ethylethynylclonidine on reflex pathways to the external urethral sphincter of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 248:200-25.
- Thor KB, Kambae MA, Danuser H, et al. 2002. The role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in control of lower urinary tract function in rats. *Brain Res* 946:290-2.
- Torimono K, Fraser MO, Ilirao Y, et al. 2004. Urethral dysfunction in diabetic rats. *J Urol* 171:1939-44.
- Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, et al. 2003. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov Disord* 18:571-8.
- Van PJ, Nadelhaft I. 2001. Effects of the atypical neuroleptic, clozapine on micturition parameters in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 306:23-39.
- Yoshimura N, de Groat WC. 1997. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol* 4:101-25.
- Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, et al. 1993. The dopamine D1 receptor agonist SKF-38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology* 32:315-21.
- Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, et al. 1998. Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 286:228-33.
- Yoshimura N, Kuno S, Chiba-Neto M, et al. 2003. Dopaminergic mechanisms underlying bladder hyperactivity in rats with unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the nigrostriatal pathway. *Br J Pharmacol* 139:1423-32.

## Problems in patients with advancing Parkinson's disease

Sadako Kuno\*

National Center of Neurology and Psychiatry Muashi Hospital, Oyawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan

### Abstract

**Aims:** L-dopa remains the most effective treatment for Parkinson's disease. However, after a few years of L-dopa treatment, the drug often becomes less effective (wearing-off), and patients often manifest abnormal involuntary movements (dyskinesia). Moreover, long-term treatment with L-dopa produces psychiatric side effects. In advancing Parkinson's disease, patients also suffer from autonomic dysfunction. Thus, limitations remain with current antiparkinsonian therapy. This study summarizes the problems encountered during long-term treatment of Parkinson's disease.

**Methods and results:** The symptoms in advancing Parkinson's disease are characterized by an oscillation of mobile and immobile states during long-term therapy with L-dopa. This situation is termed "on-off" phenomenon. There is no evidence that this phenomenon is induced by accumulation of L-dopa. How on-off phenomenon is induced remains unknown. Urinary urgency remains a common problem in parkinsonian patients. However, symptoms improve when agonist therapy is switched from bromocriptine (D<sub>2</sub>-agonist) to pergolide (D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> agonist). This has also been confirmed in animal models of parkinsonism using cynomolgus monkeys.

**Conclusion:** A variety of symptoms can manifest in patients with Parkinson's disease. Several symptoms can be improved by treatment with dopamine agonists, depending on the selective activation of a D<sub>1</sub> or D<sub>2</sub> receptor subtype.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Parkinson's disease; Long-term treatment with L-dopa; Wearing-off effect; Dyskinesia; Urinary dysfunction; Parkinsonian monkeys

### 1. Introduction

There is no doubt that L-dopa remains the most effective treatment for Parkinson's disease (PD) [1,2]. L-dopa improves the motor symptoms and quality of life for patients with PD. In fact, after the introduction of L-dopa treatment, the lifespan of patients was significantly prolonged [3]. However, following 2–5 years of L-dopa treatment, the drug frequently becomes less effective. This is known as the wearing-off effect [4]. In addition, patients frequently begin to show unexpected reactions to antiparkinsonian drugs such as the induction of spontaneous, abnormal involuntary movements, which are termed dyskinesia [4]. Moreover, patients with advancing PD on L-dopa treatment may experience psychiatric side effects, which are extremely difficult to

\*Tel.: +81 42 341 2711; fax: +81 42 346 1787.  
E-mail address: kuno@ncnp.go.jp.

### 2. Results and discussion

#### 2.1. On-off phenomena

As described above, the therapeutic effect of L-dopa often becomes inconsistent for patients with advancing PD [3]. In general, the effective dose of L-dopa increases, and the effective duration of a given dose of L-dopa is shortened. Moreover, the effectiveness of the drug may vary from one trial to another. Fig. 1 illustrates an example observed in a 56-year-old male patient with PD. This patient had been treated with L-dopa (600 or 700 mg/day) and carbidopa (60 or 70 mg/day). Despite constant daily doses of the drugs, the patient could maintain good mobility (on-state) with a help of antiparkinsonian drugs for relatively long periods sometimes, whereas the patient virtually lost mobility (off-state) even in the presence of the antiparkinsonian drugs at other times. The ordinate in Fig. 1 indicates how many hours per day the patient was in the on-state. Thus, it appears clear that patients with advancing PD show daily fluctuations in the effectiveness of L-dopa. It is not known how the on-off phenomenon is produced. Since the on-off phenomenon only occurs after long-term treatment with L-dopa, it is possible that this phenomenon may reflect a cumulative effect of L-dopa. Accordingly, the incidence of the on-off phenomenon may increase when the daily dose of L-dopa is increased. However, the number of patients who showed the on-off phenomena was not markedly different when they were treated with low or high doses of L-dopa for 6 years [8]. Therefore, at present there is no evidence that the on-off phenomenon is produced by the accumulation of L-dopa.

Recently, it has been suggested that repeated, pulsatile dopaminergic stimulation by short-acting L-dopa is

responsible for adverse outcomes such as dyskinesia and changes in motor response [4,9]. In agreement with this concept, treatment with the long-acting dopamine agonist ropinirole, has been proven to reduce incidents of dyskinesia [10].

#### 2.2. Urinary disturbance in parkinsonian patients

Autonomic dysfunction is a common complication in PD. One of the autonomic disturbances manifested by parkinsonian patients is urinary problems. A 43-year-old female patient previously experienced nocturia and increased frequency of urination. However, these urinary symptoms ("neurogenic bladder") markedly improved when the agonist therapy was switched from bromocriptine to pergolide (Fig. 2). Based on this finding, the effects of bromocriptine and pergolide were compared in ten female patients with PD. A decrease in the frequency of urination and improvement in urinary urgency were observed in eight out of ten patients when bromocriptine was replaced with pergolide.

#### 2.3. Therapeutic effects of dopamine D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> receptor agonists in parkinsonian monkeys

The difference in therapeutic effects observed between bromocriptine and pergolide may be attributed to the selective dopamine D<sub>2</sub> agonist (bromocriptine) and the nonselective D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> agonist (pergolide). To investigate this possibility, parkinsonian monkeys, using cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*), were examined. Parkinsonian monkeys were prepared by injecting MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) hydrochloride, as described previously [11,12]. The monkeys developed persistent parkinsonian symptoms, demonstrating postural tremor and hypokinesia.

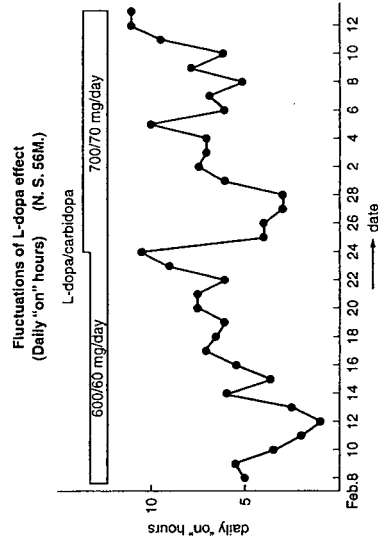


Fig. 1. Daily fluctuations of L-dopa effects observed in a patient with Parkinson's disease, in terms of changes in the length of "on-state" (h/day).

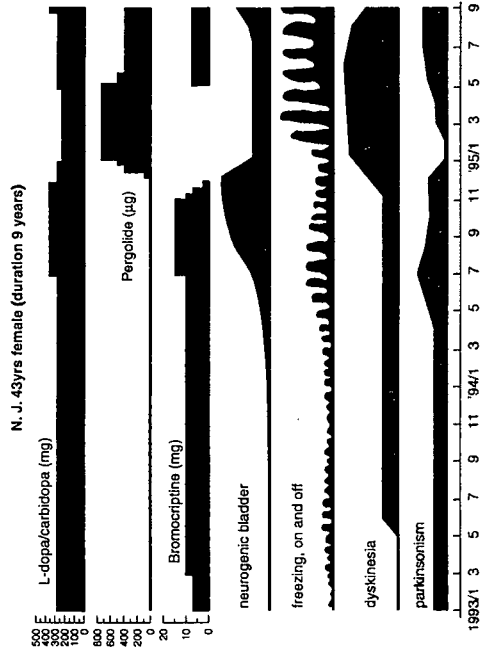


Fig. 2. Changes in parkinsonian symptoms associated with the absence and presence of pergolide treatment observed in a parkinsonian patient.

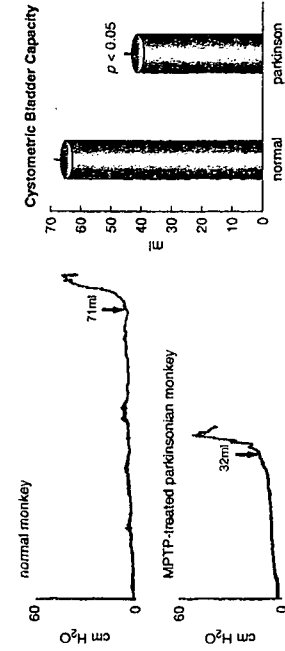


Fig. 3. Bladder volume measured by the amount of liquid injected into the bladder in normal and parkinsonian cynomolgus monkeys.

To investigate urinary function, saline solutions were injected into the urinary bladder, and changes in the pressure within the bladder were recorded. Fig. 3 shows several sample records obtained from a normal monkey (top) and a parkinsonian monkey (bottom). In these particular cases, reflex micturition was initiated when 65 ml of saline was injected into the bladder of the normal monkey, whereas the parkinsonian monkey showed reflex micturition when 32 ml of the fluid was injected into the bladder. The mean volume threshold at which micturition was elicited in five normal monkeys was 61.8 ml, whereas this value was significantly reduced in five parkinsonian monkeys (29.8 ml).

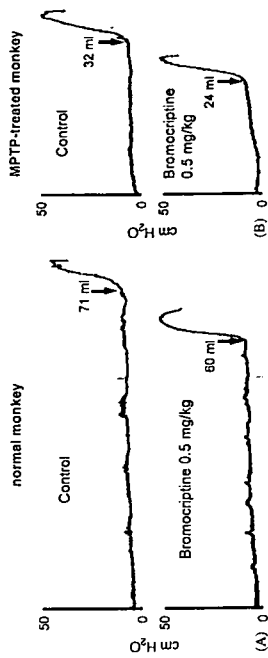


Fig. 4. Bladder volume measured by the amount of liquid injected into the bladder in normal and parkinsonian monkeys, and changes in bladder volume induced by bromocriptine.

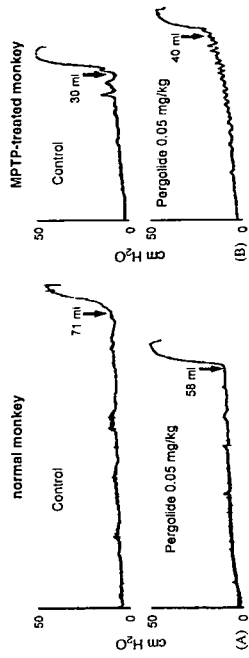


Fig. 5. Changes in bladder volume in normal and parkinsonian monkeys induced by pergolide.

case of parkinsonian monkeys, the micturition reflex was enhanced. Since activation of D<sub>2</sub> receptors by bromocriptine inhibits the micturition reflex, enhancement of the micturition reflex by BAM-1110 or pergolide appears to be due to activation of D<sub>1</sub> receptors. Moreover, the effect of BAM-1110 may possibly be blocked by the D<sub>1</sub> receptor blocker SCH 23390 but not by the D<sub>2</sub> blocker sulpiride.

Presently, the question of how the activation of D<sub>1</sub> and/or D<sub>2</sub> receptors contributes to the improvement of symptoms in parkinsonism remains unknown. Our results imply that D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> receptor agonists such as pergolide or BAM-1110 possess therapeutic benefits.

**Acknowledgements**

This study was performed while the author was present at the Center for Neurological Diseases, Urano National Hospital, Kyoto, Japan. I would like to thank Drs. T. Akai, O. Hoshida, M. Mizuta, M. Ozawa, S. Sasa, M. Yamaguchi, O. Yoshida, and N. Yoshimura for their collaboration on this study.

**References**

- [1] Cozias CC, Papavasiliou PS, Gellence R. Modification of parkinsonism—chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969;339:1044–53.
- [2] Rascoo O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment intervention for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002;359:1589–98.
- [3] Hoehn MM. Parkinsonism treated with levodopa: progression and mortality. *J Neural Trans* 1983;19(Suppl.):233–64.
- [4] LeWitt PA, Nyholm D. New development in levodopa therapy. *Neurology* 2004;62:S9–S16.
- [5] Calne DB. Treatment of Parkinson's disease. *New Engl J Med* 1993;329:1021–7.
- [6] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Printed by Whittington and Rowland for Sherwood, Neely and Jones; 1817.
- [7] Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 1998;50(Suppl. 3):S1–S27.
- [8] Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: A 6-year follow-up study. *Neurology* 1986; 36:1526–30.
- [9] Olanow CW, Schapira AHV, Rascoo O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000;23:S17–26.
- [10] Rascoo O, Brooks DJ, Kurezyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with

- ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1484–91.
- [11] Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, Sasa M, Hoshida O. The dopamine D<sub>2</sub> receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyper-reflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology* 1997;32:315–21.
- [12] Akai T, Ozawa M, Yamaguchi M, Mizuta E, Kuno S. Combination treatment of the partial D<sub>2</sub> agonist terguride with the D<sub>2</sub> agonist SKF 82938 in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Therap* 1995;273:309–14.
- [13] Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S. Therapeutic effects of dopamine D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> receptor agonists on detrusor hyper-reflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned Parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Therap* 1998; 286:228–33.

## 2. パーキンソン病患者の死亡原因

### Causes of death of Parkinson's disease

久野貞子  
Sadako Kuno

はじめに

パーキンソン病 (PD) は 1817 年に James Parkinson によって最初に記載された神経変性疾患である。この疾患は振戦、筋強剛、緩慢動作、姿勢・歩行障害などの運動症状を特徴とするが、進行はきわめて緩慢であり、それ自身が直接、死亡の原因となる疾患ではない<sup>1)</sup>。それにも関わらず、1967 年の報告では、45 歳から 70 歳までの間の死亡例数は、PD 患者のほうが一般人 (非 PD 患者) より、平均約 3 倍高いことが明らかとなった<sup>2)</sup>。

PD に対して最も有効なレポドバ治療が導入されたのは 1967~1969 年のことである<sup>3)</sup>。レポドバ治療を受けた 38 名の PD 患者の平均死亡年齢は 71.5 歳で<sup>4)</sup>、1967 年のレポドバ導入前に報告された PD 患者の平均死亡年齢より 4.5 歳の延長が見られ、一般人の平均死亡年齢に近いと推測された<sup>5)</sup>。図 1 は PD と確実に診断された患者で 1976 年から 1991 年までの 15 年間に著者の勤務していた国立療養所 (現・国立病院機構) 宇多野病院神経内科に入院あるいは外来治療中に死

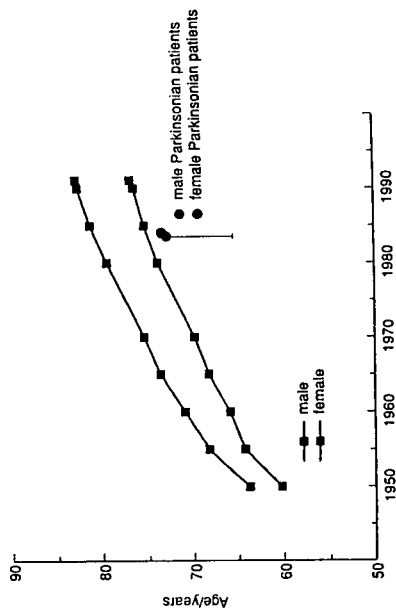


図 1 パーキンソン病患者の男女別死亡年齢  
Death age curves according to Japanese man and woman of parkinson's disease

した 70 症例の男女別の死亡時年齢を表したものであるが、男性患者では非 PD 患者と死亡年齢では大差ないことを示している。

レポドバ治療法の導入以降の PD 患者の死亡率に関しては複数の研究室から報告されているが、レポドバ治療法の導入後でも、PD 病患者の死亡率は一般人の死亡率の 1.9 倍<sup>6)</sup>から 2.5 倍<sup>7)</sup>とする結果がある一方、死亡率 (1.03~1.07 倍)、死亡率 (1.03~1.07 倍) にはほとんど差は見られなかった<sup>8)</sup>という結果も得られている。さらに、北米の Parkinson Study Group による DATATOP の報告では<sup>10)</sup>、平均死亡年齢は一般人より、むしろ PD 患者のほうが高いという矛盾した結果も示されている。このような研究グループによる結果の相違が何に起因しているのかは不明である。しかし、もし、PD 患者と一般人の死亡率に差があるならば、PD 患者と一般人の死亡原因にも差が存在する可能性が考えられる。このような見解から、我々は PD 患者の死亡原因の解析を計画した。

### ■ A. パーキンソン病患者における高率の死亡原因

PD 患者に高率に見られる死亡原因は気管支肺炎である。これは抗 PD 薬で十分に改善できなかった嚥下障害による誤嚥に起因すると考えられる<sup>11)</sup>。表 1 は図 1 と同じく自験 70 症例から得た結果をまとめたものである<sup>12)</sup>。これらの患者の死因は、(1) PD による病死、(2) 非 PD による病死、(3) 突然死に分類した。先に記載したように、PD は、それ自身が直接、死亡の原因になる疾患ではないが、PD によって派生した身体状況によって死亡した例を PD による病死としてリストした。非 PD 死とは PD 以外の疾患が原因で死亡した例である。突然死は、短時間に死亡することが予測できなかった状況下で、食事中等意のような明らかな原因がなく、第 3 者が不在の条件下で死亡した例である。約 2/3 (76%) の死亡例が PD によって派生した身体状況が原因であったと考えられるが、表 2<sup>13)</sup>に見られるように、PD による病死のグループと非 PD による病死のグループにおいては死亡年齢にも罹病期間にも有意差が見られない。これらの結果から、PD 自体は直接、死亡の原因となる疾患ではないことは明らかである。

表 1 確定的なパーキンソン病と診断された 70 名の患者の死亡原因  
(文献 12 の表 1 から引用)

Causes of death in Parkinson's disease patients (70 cases)	Number of cases (%)
Parkinsonism-related	53 (76%)
Aspiration pneumonia and/or urinary tract infection	42 (60%)
Terminal emaciation	6 (9%)
Acute gastrointestinal diseases	4 (6%)
Suffocation	1 (1%)
Parkinsonism-unrelated	11 (16%)
Malignant neoplasm	9 (13%)
Stroke	2 (3%)
Unidentified "sudden death"	6 (8%)

(Kuno, S. 1991)



また、残りの5例中3例も起立性低血圧が著明であったことから、循環器系自律神経障害が突然死に関与している可能性がある。

また、突然死により死亡した患者の発症年齢はPD死グループ、非PD死グループの患者と比較して明らかに低年齢であることから、突然死は特定のPD患者に発現する確率が高い可能性は否定できない。しかし、突然死を示した患者の死亡年齢はPD死グループ、非PD死グループの死亡年齢と大差はなく、これらの結果をどのように解釈すべきかは不明である。

### IC. パーキンソン病の心自律神経機能

PDの心自律神経機能に関して石崎らは心電図QTc間隔延長と突然死について検討しPD患者のQTc間隔は表4に示すように対照に較べて有意に延長していることを報告している<sup>17)</sup>。この延長はHohen-Yahr重症度と有意に相関し、罹病期間や治療期間とは相関せず、起立性低血圧やV<sub>1</sub>-R<sub>1</sub>値で異常例、血圧日内変動では夜間血圧上昇型ではQTc間隔が有意に、そうでない症例に比べ延長していた。1992年、Pedro & Joseph Brugadaは、近年、活動的な若者の突然の心原死が1えており、心電図上QTc間隔の延長(再分極時間の延長)が原因ではないかという仮説を提唱し、これをBrugada症候群と呼んでいる<sup>18,19)</sup>。PDでは高齢者が多いのが異なっているが、よく似た機序が働いている可能性がある。現に、心交感神経機能異常がMIBG心筋シングラフィにより、指摘されており、PDおよび関連疾患の心自律神経機能に關しては突然死と関連を含めて今後注意が必要であろう。

表4 パーキンソン病患者のQTc間隔と臨床背景

QTc Intervals and Clinical Features						
Subjects	No.	Age at onset (yr)	Duration of PD (yr)	Year Stage	QTc (msec)	CV-R.R (%)
PD	48	59.3±9.7	5.1±3.8	2.8±0.8	*412±26	**1.88±1.02
Controls	44	—	—	—	401±14	3.17±0.88
mean±SD						*p<0.02 **p<0.001 t-test

(Fumiko Isizaki, et al. No To Sinkai. 1996; 48: 443-448)

表5 パーキンソン病の直接死因

Direct causes of sudden death in patients with parkinsonism

- Suffocation in advanced PD or PS
- Vocal cord abductor paralysis in MSA
- Pulmonary embolism in pallidodigral luvysian atrophy (PNLA)
- Myocardial infarction, CVA
- The long QT, Brugada syndrome like state in PD or PS

### IB. パーキンソン病患者における突然死

本邦におけるPD患者の突然死の報告は表3に示したが、自験70例のPD患者の死亡例中6例(8%)は突然死であった。この値は非PDの一般人における突然死の発症率より低位に高いと見られる。その他の報告例に関しては、'95年1例<sup>14)</sup>、'96年2例<sup>15,16)</sup>合計3例が順天堂大学脳神経内科グループから報告されている。この3例は全て剖検例であり、それぞれ肺栓塞による呼吸不全のために突然死した淡蒼球黒質ルイ体萎縮症の75歳男性、窒息によって突然死した若年性PDの78歳男性、線条体黒質萎縮症(SND)の46歳男性の原因不明の突然死例についてである。さらに、'96年には広島大第3内科から2例の突然死例について、石崎らによる臨床報告がされている<sup>17)</sup>。13年間の罹病期間を有する82歳男性例PD例と17年間の罹病期間の79歳女性例である。2例とも心電図にQTc間隔の延長が認められていた。自験例でも、6例中には息や肺炎などは含まれておらず3例は入浴中の症例であった。入院病室で死亡が見られた。歩行中、失神による意識消失を来す患者であった。この患者の剖検結果は脳幹型レビー小体病<sup>18)</sup>であり、心筋梗塞や窒息などは否定され、直接死因は順天堂大の若年例と同様に不明であった。

表2 パーキンソン病患者の背景を死因別にまとめた結果(文献13の表3から引用)

	Patient's background of causes of death in PD patients			
	Parkinsonism-related (Man/Female = 15/11)	Parkinsonism-nonrelated (Man/Female = 7/5)	sudden death (Man/Female = 3/3)	Total (Man/Female = 25/9)
Onset on Disease (age)	61.6±8.9	61.5±5.2	54.5±14.1	60.6±9.0
Age of death (age)	71.8±7.2	72.8±4.5	69.7±8.1	71.8±6.7
Disease duration (yrs)	10.3±4.4	11.3±4.7	15.3±9.7	11.2±5.6
Duration of L-dopa administration (yrs)	7.5±3.6	7.1±4.6	9.2±5.7	7.6±4.2

(Kuno S, et al. Statistics of Department of Neurology Utano Hospital 1976-'87)

表3 本邦の突然死例の報告

Report of sudden death in parkinsonian patients

Kuno S	1993	6 pts out of 70 pts with Parkinson disease
Nagaoaka M, et al.	1995	case report (75 yrs male, pulmonary embolism, PNLA)
Miyasaka H, et al.	1996	case report (78 yrs male, suffocation, juvenile parkinsonism)
Iattori N, et al.	1996	case report (46 yrs male, SND)
Isizaki F, et al.	1996	2 cases (82 yrs male, PD, 79 yrs female, PD)

まとめ

PD (関連疾患を含む) における突然死の直接死因は、窒息、声帯の外転麻痺<sup>20)</sup>、肺性羞症、心筋梗塞、脳血管障害、心電図 QT 時間の延長 (Brugada 症候群様状態) とまとめられることが可能である (表 5)。

■文献

- 1) Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. 3rd edition. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1998.
- 2) Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
- 3) Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969; 280: 337-45.
- 4) Yahr D, Duvoisin RC, Scheer MJ, et al. Treatment of parkinsonism with Levodopa. *Arch Neurol* 1969; 21: 343-5.
- 5) Hoehn MM. Parkinsonism treated with levodopa: Progression and mortality. *J Neural Transmission, Suppl* 1983; 19: 253-64.
- 6) Sweet RD, McDowell FH. Five years treatment of Parkinson's disease with levodopa. *Ann Intern Med* 1975; 83: 456-63.
- 7) Barbear A. Six years of high-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. *Arch Neurol* 1976; 33: 333-8.
- 8) Diamond SG, Markham CH, Trecoles LJ. Long-term experience with levodopa: Efficacy, progression and mortality. In: *Advances in parkinsonism*. ed. by Birkmayer W, Hornykiewicz O, Basel: 444, Roche Scientific Service; 1976.
- 9) Joseph C, Chassan JB, Koch M. Levodopa in Parkinson disease: A long-term appraisal of mortality. *Ann Neurol* 1978; 3: 116-8.
- 10) Parkinson Study Group. Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 318-25.
- 11) Nakashima K, Maeda M, Adachi Y, Kusumi M, Ohshiro H, & the Tottori University Parkinson's disease epidemiology (TUPDE) study group. Prognosis of Parkinson's disease in Japan. *Eur Neurol* 1997; 38: 60-3.
- 12) 久野貞子. パーキンソン病の死因、罹病期間および死亡年齢. 厚生省特定疾患調査研究班研究報告書. 1993. p.44-46.
- 13) 久野貞子. Parkinson 病の予後と死因. *老年精神医学* 1988; 5: 392-5.
- 14) Nagaoka M, Nakamura N, Yamamura A, et al. A 75-year-old man with parkinsonism and sudden death. *脳と神経* 1995; 47: 1199-208.
- 15) Hatton N, Goto K, Mori H, et al. A 46-year-old man with right-side dominant parkinsonism, who suffered a sudden death. *脳と神経* 1996; 48: 1059-67.
- 16) Miyasaka H, Mori H, Sakawa T, et al. A 78-year-old man with young onset parkinsonism and sudden death. *脳と神経* 1996; 48: 487-95.
- 17) 石崎文子, 原田俊英, 吉良元孝, 他. パーキンソン病における心電図 QTc 間隔延長—自律神経障害および突然死との関連—. *脳神経* 1996; 48: 443-8.
- 18) Antzelevitch C. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular and ionic aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 177-85.
- 19) Atarashi H. Brugada syndrome. *日本臨床* 2005; 63: 1190-4.
- 20) Isozaki E, Naito A, Horiguchi S, et al. Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 399-404.

## Parkinson 病に対する talipexole から pramipexole への切り替え方法の検討

久野 貞子\*,\*\*\*\* 水田 英二\*\* 北川 尚之\*\*  
後藤 啓五\*\*\* 波田野靖子\*\*\* 望月 秀樹\*\*\*\*

【要約】 Parkinson 病患者に対する talipexole から pramipexole への切り替えによる安全性と有効性について検討した。切り替え方法は、患者の痛楚に応じて直接切り替える方法 (rapid switching) と段階的に切り替える方法 (slow switching) とし、切り替え後 4 週間以上観察した。その結果、slow switching 法では rapid switching 法と比較して有効性評価項目である Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動能力検査) 合計スコアの有意な改善が認められ、副作用の発現率も約 1/3 となったことから、slow switching 法の方がより有用な切り替え方法であることが示された。また、切り替えの際の阿片剤の対応力は、talipexole : pramipexole = 0.4mg (1錠) : 0.5mg (1錠) で妥当と考えられた。

以上、Parkinson 病患者において talipexole から pramipexole への切り替えは、有効性と安全性の両面から有用な手段であることが示唆された。

(神経治療 23 : 157-163, 2006)

**Key Words :** Parkinson's disease, pramipexole, talipexole, rapid or slow switching, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

### はじめに

Parkinson 病においては黒質線条体ドーパミン神経細胞の変性に伴うドーパミンの不足を補う観点から、L-DOPA 補充療法が最も理にかなった治療であると考えられている。しかしながら、長期 L-DOPA 補充療法は wearing-off 現象などの運動症状の日内変動、また、これにジスキネジーを含めた運動合併症の発現が大きな問題となっている。一方、ドーパミン受容体作動薬は L-DOPA 療法に

伴う wearing-off 現象のある患者に対して有効で、先にドーパミン受容体作動薬で治療を開始し、その後必要に応じて L-DOPA を上乗せした方が、運動症状の日内変動やジスキネジーの発現を遅らせ、その発生頻度を低くすることが可能であるといわれている<sup>1,2)</sup>。なかでも、ドイトゾペーリンガンゲルハルハイム社で合成された benzothiazole 誘導体の非莖角系選択的ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬である pramipexole は神経保護作用を有する可能性が示唆されており<sup>3)</sup>、ドーパミン受容体作動薬は Parkinson 病治療の中心に位置づけられるようになってきている<sup>4,5)</sup>。

1997 年、欧米において pramipexole は Parkinson 病患者に対する単独ならびに L-DOPA 併用での有効性と安全性が確認され承認された。また、日本では、前期第 II 相試験<sup>6)</sup> に引き続き、莖角系ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬

\* 国立療養所 (現: 国立病院機構) 宇多野病院臨床研究部  
\*\* 国立療養所 (現: 国立病院機構) 宇多野病院神経内科  
\*\*\* 順天堂大学医学部脳神経内科  
\*\*\*\* 現: 国立精神・神経センター 神経センター長  
(2005 年 10 月 14 日受付 / 2006 年 1 月 27 日受理)

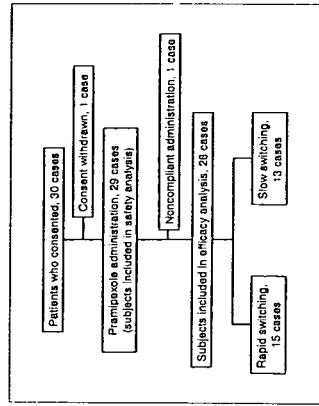


Fig. 1 Numbers of patients who received medication, completed and withdrew

6. 評価項目

(1) 主要評価項目

Talipexoleからpramipexoleへの切り替え後に発現した有害事象により中止に至った症例数(率)とした。

(2) 副次評価項目

1) 有効性評価

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II (日常生活動作)の合計スコアの変化。

UPDRS Part III (運動能力検査)の合計スコアの変化。

Hoehn & Yahr重症度のスコアの変化。

talipexole投与時と比較したpramipexole投与による有効性に対する全般的な印象(試験責任医師もしくは試験分担医師が有効性に係る全般的な印象について7段階で評価する)。

2) 安全性評価

有害事象、血圧・脈拍数、臨床検査値、心電図所見。

7. 解析方法

欠測値については、直前のデータを代用するlast observation carried forward (LOCF) および observed case (OC) の両方の手法を使用した。なお、安全性についてはOCによる評価とした。

結果

患者の内訳をFig. 1に示した。患者の同意が得られ本試験に登録されたのは30例で、うち1例においてpramipexole投与前に同意が撤回された。したがって、本試験では計29例がpramipexoleの投与を受けた。

有効性解析対象集団は、pramipexoleが投与された症例29例のうち、服薬不規則であったR法の1例を除いた28例とした。また、安全性解析対象集団は、pramipexoleが1回でも投与された29例全例とした。

1. 患者背景

安全性解析対象集団(29例)は、男性7例(R法4例、S法3例)、および女性22例(R法12例、S法10例)であった。平均年齢はR法69.3±7.2歳(平均値±S.D.)以下同様)、S法68.9±10.6歳、Parkinson病の平均病期間はR法5.1±4.1年、S法9.5±4.5年であった。R法およびS法におけるon時のmodified Hoehn & Yahr重症度は3~3.5がそれぞれ7例(43.8%)および6例(46.2%)、2~2.5がそれぞれ5例(31.3%)および5例(38.5%)であった。また、R法およびS法におけるon時のmodified Hoehn & Yahr重症度はL-DOPA未治療の2例(R法、S法で各1例)を除いて、3~3.5がそれぞれ6例(37.5%)および6例(46.2%)、4~4.5がそれぞれ4例(25.0%)および3例(23.1%)、2~2.5がそれぞれ4例(25.0%)および2例(15.4%)であった。

肝疾患などの合併症を有する患者、⑥車の運転、機械の操作、高所での作業もしくはその他危険性の高い作業に就事する患者、⑦妊婦または妊娠している可能性がある患者および授乳中の患者、⑧他の治療に参加中の患者もしくは過去3ヵ月以内に治療薬を服用したことがある患者、⑨上記以外に本試験への参加が不適当と判断された患者などであった。

3. 試験デザイン

本試験は、talipexole服用中のParkinson病患者において、pramipexoleへの切り替えによる安全性と有効性の評価を目的に、非盲検試験として実施した。

4. 使用薬剤、投与量、投与方法

Pramipexole hydrochlorideとして0.5mgを含有する錠剤のみ1種類を用いた。Talipexoleからpramipexoleへの切り替え時の対応量はtalipexole 0.4mg(1錠)とpramipexole 0.5mg(1錠)を等力価と推定し、切り替えは患者の病態に応じて次のいずれかの方法を用いた。

1) Rapid switching法 (R法): talipexoleを漸減せずに投与を終了し、翌日より全量をpramipexoleに切り替える。

2) Slow switching法 (S法): talipexoleを半減し、同時にそれに対応したtalipexoleを投与する(移行期)。2週間の移行期終了後、残りのtalipexoleをすべてpramipexoleに切り替える。

両方法とも、pramipexoleへの切り替え後、有効性と安全性に応じた維持量に到達するまで1週もしくは2週ごとに0.5mg(1錠)ずつ増量し、最大用量は4.5mg/日に設定した。また、pramipexoleの投与期間は4週以上12週までとし、維持量投与期間は少なくとも2週以上とした。なお、有害事象の発現により減量の必要性が生じた場合は、忍容性のある用量まで減量しそれを維持量と判断した。

5. 併用薬剤

ドパミン受容体作動薬(bromocriptine, pergolide, cabergoline)は併用を禁止した。L-DOPA製剤、抗コリン薬、amantadine, droxidopa, selegilineについては試験開始4週間前から服用している場合は併用を認め、試験開始中は用量を変更しないこととし、新たな投与量も考えられたらその他、本薬の評価に影響を及ぼすと考えられる中核性降圧薬(methyldopa, reserpine)、フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、ベンズアミド系薬剤、リソコ酸クレボド製剤、ドパミン受容体拮抗薬(metoclopramide)などの薬剤の併用は禁止した。

であるbromocriptineおよびアラセロを含む3群間による無作為化二重盲検法による第III相試験が実施され、本薬のL-DOPA併用での有効性と安全性が確認された。さらに、長期投与試験により本薬単独ならびにL-DOPA併用での有効性と良好な安全性が確認され、2003年12月に承認に至っている。

このような状況のなか、従来のドパミン受容体作動薬から新規ドパミン受容体作動薬であるpramipexoleへの切り替えの検討が報告されており、変角系ドパミンD<sub>2</sub>受容体作動薬であるpergolideにて維持療法中のParkinson病患者に対するpramipexoleへの切り替えや、L-DOPA維持療法により運動合併症が認められ、bromocriptineまたはpergolideの併用投与にもかかわらず効果の減弱がみられる進行期Parkinson病患者に対するpramipexoleへの切り替え<sup>10)</sup>による本薬の有効性および安全性が示唆されている。しかしながら、azepin誘導体の非変角系ドパミンD<sub>2</sub>受容体作動薬であるtalipexoleは日本で開発され使用されている薬剤であるため、talipexoleからその他のドパミン受容体作動薬への切り替えについては、これまで海外を含め検討されていなかった。

そこで今回、talipexoleを服用中のParkinson病患者において、pramipexoleへの切り替えによる有効性および安全性を検討するとともに、切り替えの際の両薬剤の対心力面について検討したので報告する。

対象・方法

1. 実施施設および実施期間

本試験は、2004年1月から2004年11月まで、国立療養所(現:国立病院機構)宇野野病院神経内科と順天堂大学医学部脳神経内科の2施設において実施した。また、本試験の実施にあたっては、各医療機関の治療審査委員会の承認を得たうえで、good clinical practice (GCP)を遵守して実施した。

2. 対象

Talipexoleおよび他の抗Parkinson病薬の用法・用量が試験開始前4週間にわたり変更されていないParkinson病患者(若年性parkinsonismを含む)のうち、次の選択基準を満たす患者が対象として選択された。①20歳以上、②性別、入院・外来の別は問わない、③重症度(modified Hoehn & Yahr重症度)は問わない、④除外基準は、①pramipexoleへの過敏症の既往を有する患者、②錯乱、幻覚、妄想、興奮、せん妄、異常行動などの精神症状を有する患者、③起立性低血圧に基づく自覚症状を有する患者、④低血圧症の患者(収縮期血圧100mmHg以下)、⑤重篤な心疾患、腎疾患、



る日本での無作為化二重盲検法による第III相試験での pramipexole による副作用発現率は69.6% (有害事象発現率85.3%) であることから、今回の試験においては、rapid switching法での副作用発現率が特に高いものでないと考えられた。ネフローゼ症候群については、腎臓害をきたす可能性のある抗生剤 (cefdirin) や NSAID (diclofenac) も併用されており、それら薬剤との因果関係も疑われ、pramipexole のみの責任に帰することはできない。また、突発的睡眠は食事中に発現し、発現時間も1~2分間と短いため、生命に危険を及ぼすものではなかった。

これらのことから、talipexole から pramipexole への切り替えは有効性ならびに安全性の面から有用と考えられ、特に rapid switching 法に比べて slow switching 法では有効性評価項目の UPDRS Part III (運動能力検査) が有意に改善し、副作用発現率もおよそ1/3であったことから、slow switching 法がより有用な切り替え方法であると考えられた。また、切り替え時の対応量は、talipexole : pramipexole = 0.4mg (1錠) : 0.5mg (1錠) で妥当と考えられた。

これまでも、従来のドパミン受容体作動薬から新規ドパミン受容体作動薬である pramipexole への切り替えの検討が報告されており、菱角系ドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬である pergolide にて維持療法中の Parkinson 病患者に対する pramipexole への切り替えでは著明な変化は認められなかったものの、UPDRS の各サブスコアの改善や L-DOPA 投与量の減量、忍容性に優れていることが示されている<sup>10)</sup>。また、L-DOPA 維持療法により運動合併症が認められ、従来薬の bromocriptine または pergolide の併用投与にもかかわらず効果の減弱がみられる進行期 Parkinson 病患者に対する pramipexole への切り替えは、UPDRS Part III (運動能力検査) を有意に改善させることが確認されたとともに、これらドパミン受容体作動薬と等力価の pramipexole を用いて直接切り替えた場合において、段階的に切り替えた場合よりも速やかに効果が発現し、安全性についてもより良好であることが示されている<sup>11)</sup>。しかしながら、azepin 誘導体の非菱角系ドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬である talipexole からその他のドパミン受容体作動薬への切り替えについては、この検討はこれまでなく、今回の結果は talipexole にて効果不十分あるいは忍容性に問題があるなどの治療方針の変更を余儀なくされている Parkinson 病患者において、pramipexole への切り替えによる治療の新たな可能性を示唆するものと考えられた。

なお、対象を無作為化していないため、厳密な意味での切り替え方法の比較には cross over 法を加えて再検討

する必要があると考ええる。

## 結 論

以上のことから、すでに talipexole により治療されている Parkinson 病患者において、pramipexole への切り替えは有効性に優れるとともに、安全性に關しても特記すべき問題はないと考えられたことから、有用な手段であると結論づけられた。

[註]	(一般名)	(商品名)
	talipexole hydrochloride	ドミン
	pramipexole hydrochloride hydrate	ピ・シフロール
	bromocriptine mesilate	パーロチル
	pergolide mesilate	ペルゴメックス
	cabergoline	カバセロール
	levodopa (L-DOPA)	ドパストン、ドパゾール、ドパー
	amantadine hydrochloride	シメトトレル
	droxidopa	ドクス
	selegiline hydrochloride	エプビー
	azosemide	タイアード
	cefdirin	セフゾン
	diclofenac sodium	ボルタレン、ナボール、ロクタス
	dumperidone	ナウゼリン
	etizolam	テバス
	forexemide	ランックス
	methyldopa	アルドメット
	metoprolamide	プリンベラン、テルベラン
	rebamipide	ムコスタ
	reserpine	アポアロン

本論文の要旨は、第46回日本神経学会総会 (2006年5月、鹿角島) で発表された。

## 文 献

- 1) Montastruc JL, Rascol O, Senard JM et al : A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease : a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 : 1034-1038, 1994
- 2) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al : A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 342 : 1484-1491, 2000
- 3) Rinne UK, Bracco F, Chouza C et al : Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications : results of a

double-blind levodopa controlled trial. *Eur J Neurol* 6 (Suppl 5) : 17-23, 1999

4) Parkinson Study Group : Pramipexole vs Levodopa as initial treatment for Parkinson disease : A randomized controlled trial. *JAMA* 284 : 1931-1938, 2000

5) Parkinson Study Group : Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 287 : 1653-1661, 2002

6) Olanow CW, Watts RL, Koller WC : An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001) : Treatment guidelines. *Neurology* 56 (Suppl 5) : S1-S88, 2001

7) 日本神経学会パーキンソン病担当小委員会 : パーキンソン病治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 42 : 430-494, 2002

8) 水野美邦, 吉和久幸, 柳澤信夫ほか : パーキンソン病に対する SND919 (プラミベキソール) 錠の前期第II相試験. *臨床医薬* 19 : 179-204, 2003

9) Mizuno Y, Yamagisawa N, Kuno S et al : Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 18 : 1149-1156, 2003

10) 水野美邦, 柳澤信夫, 長谷川一子ほか : Parkinson 病に対する SND919 (pramipexole) の長期投与試験. *神経治療* 20 : 465-477, 2003

11) Pogarral O, Gasser T, van Hilten JJ et al : Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor : a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72 : 713-720, 2002

12) Hanna PA, Ratkos L, Ondo WG et al : Switching from pergolide to pramipexole in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 108 : 63-70, 2001

13) Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT : Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease. Is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 52 : 1227-1229, 1999

## Switching from Talipexole to Pramipexole in the Treatment of Patients with Parkinson's Disease

Sadako Kuno, Eiji Mizuta\*, Naoyuki Kitagawa\*, Keigo Goto\*\*, Yasuko Hatano\*\*, Hideki Mochizuki\*\*

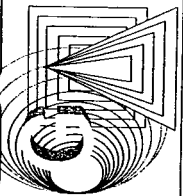
Vice Director, National Center of Neurology and Psychiatry, Musashi Hospital

\* Department of Neurology and Clinical Research Center, Utano National Hospital

\*\* Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

The safety and efficacy of replacement of talipexole with pramipexole in the treatment of Parkinson's disease were evaluated. Switching was performed rapidly or slowly, depending on the clinical conditions of the patient. Follow-up was conducted for four weeks after switching was completed. With the slow-switching method, the total score of Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (motor function test) as efficacy evaluation was significant; and the incidence of adverse drug reactions was reduced to

one third as compared to the rapid-switching method. This suggests that the slow-switching method is more useful than the rapid-switching method for the treatment of Parkinson's disease. The drug equivalence for switching was 0.4mg (1 tablet) of talipexole to 0.5mg (1 tablet) of pramipexole. The present study shows that the replacement of talipexole with pramipexole is an effective and safe procedure for treating patients with Parkinson's disease.



## パーキンソン病における認知障害

久野貞子\*1, 大江田知子\*2

### 抄 録

パーキンソン病は、1817年のJames Parkinsonによる記載で「知能の障害を伴わない」と明記されているが、人口の高齢化や治療法の進歩によって経過の長い患者が増えて、認知症(痴呆)を伴うパーキンソン病患者が増加している。認知症を伴うパーキンソン病の頻度は、対照高齢者の数倍との報告もあり、認知症対策が課題となっている。筆者らの自験症例の解析からは、パーキンソン病発症後10年以上を経た認知症を合併したPDD (Parkinson's disease with dementia) 症例では、典型的なDLB (dementia with Lewy bodies) とは、少なくとも、認知症状の強弱において異なり、患者マネジメントではPDDとDLBとは異なる対応が必要であることが予測される。

Key words: パーキンソン病, 認知症, 認知障害, 高齢患者

老年精神医学雑誌 17: 430-433, 2006

### 1 パーキンソン病における認知障害の頻度

アルツハイマー病にみられる認知障害は大脳皮質の病変に由来するとされているが、進行性核上性麻痺のように大脳基底核の障害によっても皮質下性認知症(皮質下性痴呆)とよばれる認知障害の発現が観察され<sup>1,2)</sup>、以来、パーキンソン病における認知障害が目されるようになってきた。現在、パーキンソン病患者の約30%<sup>3)</sup>から70%<sup>4)</sup>に認知症が存在すると報告されている。

### 2 パーキンソン病の認知障害の特徴

パーキンソン病の認知障害はその疾患の初期の段階では、日常生活への影響が少なく、その障害の存在は神経心理学的検査の実施によって初めて明らかとされることが多い。その特徴は遂行機能

の障害である<sup>5)</sup>。遂行機能とは、被験者自らが目標を設定し、計画を立てて、効果的に行動を実施する能力である。したがって、遂行機能には注意、記憶、行動(動作)を含む複数の機能要素を必要とする。前頭葉の障害はしばしば遂行機能の障害を誘発するといわれているが、パーキンソン病患者にみられる認知障害の性質は純粋な前頭葉障害に由来する症状とは必ずしも一致しないことが指摘されている<sup>6)</sup>。

パーキンソン病患者の認知障害には加齢との密な関係がみられ、50歳以下のパーキンソン病患者には認知障害はほとんど存在しないが、80歳以上のパーキンソン病患者ではその約70%に認知障害の合併が報告されている<sup>7)</sup>。しかし、パーキンソン病発症後、認知機能が低下し始める期間経過は患者によって著しい差異がみられる。図1は、Mini-Mental State Examination (MMSE)によってパーキンソン病患者の発症後の認知機能の低下の経過を調べたものである<sup>8)</sup>。その結果は患者により異なり、ある患者群では発症後、

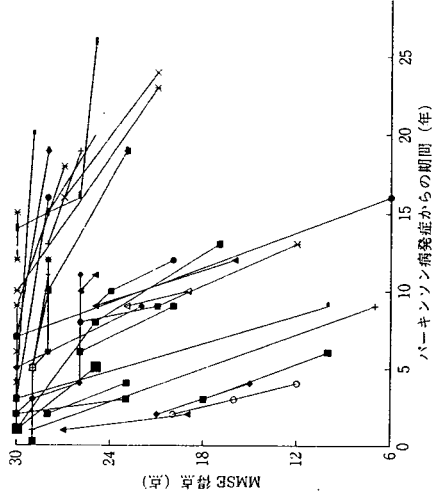


図1 パーキンソン病患者の発症後の認知機能低下発現の時間経過  
認知機能はMini-Mental State Examination (MMSE)により測定した。各点は個々の異なるパーキンソン病患者から得られた結果。(大江田知子, 久野貞子; 痴呆を伴うパーキンソン病の臨床的側面, 山本光利パーキンソン病痴呆の問題, 55-62, 中外医学社, 東京, 2005)

表1 パーキンソン病の認知症の責任病変

1. 大脳皮質のアルツハイマー型病変
2. Meynert 後の病変 (ACh 系)
3. 中脳辺縁系・前頭葉系の病変 (DA 系)
4. 背根核の病変 (NE 系)
5. 縫線核の病変 (serotonin)

10年以下の比較的短期間に認知機能が低下するのに対し、他の患者群では10年以上の比較的長期間において、初めて認知機能の低下の傾向が認められる。さらに、認知機能の低下の傾向はみられるが、長期にわたっても典型的な認知障害を発現しない患者群も存在し、パーキンソン病に伴う認知障害はさまざま多様であることが示唆された。

### 3 パーキンソン病に伴う認知症の責任病変

パーキンソン病に伴う認知症の責任病変に関しては、表1に示すようにアルツハイマー型病変と脳幹・大脳基底核上行系のドーパミン (DA) 系、

ノルアドレナリン (NE) 系、セロトニン (serotonin) 系、アセチルコリン (ACh) 系病変が知られているが、臨床評価からは Albertら<sup>9)</sup>によって提唱された皮質下性認知症(前頭葉病変による知的障害)がパーキンソン病の認知症の本態であろうとされている。

### 4 レビー小体型認知症

パーキンソン病における認知障害の主要な特徴は遂行機能の障害であるが、そのほかにも、体で覚える手続記憶あるいは感情認知にも障害がみられ、この疾患の認知障害を正確に記載することは容易でない。現在、パーキンソン病における認知障害とは「パーキンソン病の発症後1年以上を経た発症した認知症」という消極的な定義で、この障害を認知症の性質、特徴によって明確に定義することは試みられていない<sup>10)</sup>。

認知症、パーキンソンニズムを主症状として黒質、青斑核、大脳皮質、扁桃核に多数のレビー小体が発見される症候群はびまん性レビー小体病 (dif-

\*1 Sadao Kuno: 国立精神・神経センター 武蔵野病院  
\*2 Tomoko Oeda: 国立病院機構宇野野病院  
\*3 〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

□特集

Parkinson's disease ; An 8-year prospective study. *Arch Neurol*, 60 : 387-392 (2003).

2) Aarsland D, Ballard CG, Halliday G : Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 17 : 137-145 (2004).

3) Albert ML, Feldman RG, Willis AL : The 'subcortical dementia' of supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37 : 121-130 (1974).

4) Cormack F, Aarsland D, Ballard C, Tovee MJ : Pen-tagon drawing and neuropsychological performance in dementia with Lewy bodies. Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19 : 371-377 (2004).

5) Cummings JL : Intellectual impairment in Parkinson's disease ; Clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1 : 24-36 (1988).

6) Kosaka K : Dementia and neuropathology in Lewy body disease. *Acta Neurol*, 60 : 456-463 (1993).

7) Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, et al. : A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia ; Relationship to age and gender. *Arch Neurol*, 49 : 492-497 (1992).

8) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, et al. : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) ; Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47 : 1113-1124 (1996).

9) Noè E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, et al. : Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*, 19 : 60-67 (2004).

10) 大江田知子, 久野貞子 : 痴呆を伴うパーキンソン病の臨床的側面. (山本光利編) パーキンソン病痴呆の問題, 55-62, 中外医学社, 東京 (2005).

11) Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA, et al. : Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain*, 116 : 1159-1175 (1993).

12) Pilon B, Boiler F, Levy R, Dubois B : Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. *In* Handbook of neuropsychology, 2nd ed., ed. by Boiler F, Cappa S, 311-371, Elsevier, Amsterdam (2001).

13) 田丸冬彦 : 大脳基底核病変と知的機能障害. 神経進歩, 39 : 305-310 (1995).

標になるとは考えられない。

ここで、われわれが考慮にいなければならないことは、パーキンソン病の経過、応答を解析する場合、対象とする患者は同様な母集団から由来している必要があるという点である。もし、個々の患者の応答、経過の姿勢があまりに大きければ、これらの患者は同一母集団とみなせない可能性が考えられる。まさに記載したように、パーキンソン病に伴う認知障害の結果には、きわめて高い多様性がみられた(図1)。この点を考慮して、筆者らは、認知障害を合併するタイプに基づいて、PDDの患者を2群に分類することを試みた。国立療養所宇多野病院(現・国立病院機構宇多野病院)で1年間、入院した患者を調査した結果、パーキンソン病の運動症状発現後10年未満に認知障害を合併したPDD群の平均発症年齢(59.4歳)は、10年以上を経て認知障害を合併したPDD群(56.5歳)より高い傾向を示した。これらの2群の患者の初発症状は、10年未満に認知症を合併したPDD群では約半数がakineti-rigidタイプで、DLB群と同様な結果であった。これに対して、10年以上を経て認知症を合併したPDD群の8例の初発症状はすべて tremorタイプであった(図2)。

本研究の結果においても、これまでの報告と同様に、DLBとPDDには明らかに類似性がみられた。しかし、DLBとパーキンソン病発症後10年を経て認知症を合併した症例では、少なくとも、その症状の強弱において異なり、患者マネジメントではDLBとPDDに対しては異なった対応が必要になることが予測された。今後、DLBとPDDにおける認知症の病態生理が病理組織学的のみならず、分子レベルで解析されることが望まれる。とくに、認知障害進行の時間経過の過程の理解がキーポイントと考えられる。

文 献

1) Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, et al. : Prevalence and characteristics of dementia in

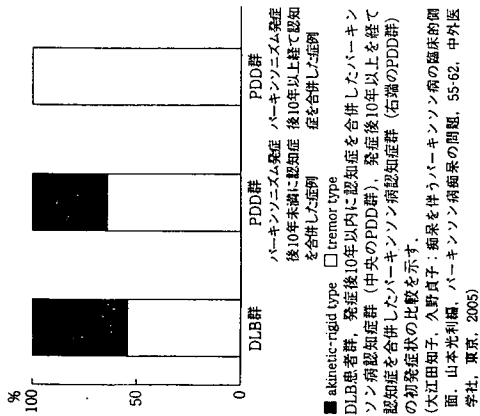


図2 初発症状の比較

fuse Lewy body disease) とよばれる<sup>9)</sup>。この疾患に伴う認知症はレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) とよばれる<sup>10)</sup>。当然、この疾患はパーキンソン病における認知症 (Parkinson's disease with dementia ; PDD) と類似し、DLBとPDDは同一の疾患と考えられるべきか、異なる疾患と考えるべきかという疑問が提起される<sup>9)</sup>。

5) パーキンソン病の認知障害の分類とレビー小体型認知症との比較

DLBとPDDが同一疾患でなければ、両疾患の症状には差異がみられることが予測される。問題は、それはどの程度の差異かという点である。認知機能の障害に関しては、その程度が軽度な場合は、DLBはPDDより強い速行機能障害がみられている<sup>9)</sup>。また、幻覚・妄想などの精神症状は発症時の初発時にはPDDではみられないが、DLBでは31%の患者で認められた<sup>9)</sup>。しかし、これらは定量的な差異であり、両疾患を質的に識別する指



# パーキンソン病治療ガイドライン

久野貞子\*

キーワード パーキンソン病 治療ガイドライン

## はじめに

パーキンソン病の薬物治療に関しては、レドーパをはじめ多数の症状改善薬が開発・市販されており、外科治療などの非薬物療法も発展してきている。このような状況下でいつから治療を開始し、どのような治療方法を選ぶのかは、患者の長期予後や QOL (quality of life) を左右する重要な因子となる。

そこで、2000年7月に日本神経学会ではパーキンソン病治療ガイドライン作成委員会(委員長:水野美邦)が設置された。この委員会で、種々の治療法に関する報告がEBM (evidence based medicine)に基づいて分析され、討論のうえ作成されたガイドラインは日本神経学会理事会の承認後、学会のホームページに公開された。その後、一般会員からのフィードバックを得て、最終案が2002年に学会誌<sup>1)</sup>に掲載され、2003年には「パーキンソン病治療ガイドライン—マスタージェンシジョン<sup>2)</sup>」として刊行された。

筆者は、このガイドライン作成委員会の委員の1人として参加したので、日常診療でかかりつけ医として多くのパーキンソン病患者を診ておられる臨床医の方々に手引きとして利用していただけることを願って、パーキンソン病治

療ガイドラインの要点を記載した。

## I. パーキンソン病治療ガイドラインの作成方法

本ガイドライン作成にあたっては、ガイドライン作成小委員会委員が分担して、すべてのパーキンソン病治療薬・治療法について、1996年から2000年12月の文献検索を行い、各論文をエビデンスのレベルに基づき分類した。

エビデンスのレベルは、米保健政策研究局 (Agency for Health Care Policy and Research; AHCPR, 1999年12月から Agency for Health-care Research and Quality; AHRQ と改名) によるものを使用した(表1)。エビデンスレベル Ib 以上の論文はすべて検討し、エビデンスレベル Ib 以上の論文が少ない場合は、それ以下のエビデンスレベルの論文を順次参考にした。

各薬物の有効性は、早期パーキンソン病 (early stage Parkinson's disease) 患者に対する有効性、進行性パーキンソン病 (advanced stage Parkinson's disease) 患者に対する有効性の順に記載し、また疾患の進行への影響に関する研究が行われている場合には、これについても言及した。治療ガイドライン (アルゴリズム) の作成は、上記各薬物、各治療法の文献検索結果に基づいて、委員会としての結論を記した。領域によってはエビデンスレベルの高いデータが少ない領域もあり、このような場合には現時点における本委員会の勧めとして記載した。

\*の、さだこ:国立精神・神経センター武蔵病院副院長。

昭和43年京都大学医学部卒業。  
主研究領域/神経内科、神経薬理、臨床研究、パーキンソン病。

表1 AHRQによるエビデンスレベルの分類

レベル	試験デザイン
Ia	ランダム化比較試験のメタアナリシス
Ib	少なくとも1つのランダム化比較試験
IIa	少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験
IIb	少なくとも1つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究
III	よくデザインされた準実験的記述的研究比較試験、相関試験、ケースコントロール研究など
IV	専門委員会のレポートや意見、権威者の臨床経験

(参考書一冊、2001)

## II. パーキンソン病診療の現状

パーキンソン病は安静時振戦、無動(暴動)、筋強剛、姿勢反射障害を4大症状とする神経変性疾患で、20~80歳までいずれの年齢でも発症するが、50歳以降の中老年齢者に好発する。病理学的には黒質・線条体ドーパミン神経細胞の変性・脱落と、Lewy小体の出現が特徴である。診断は、厚生省(現厚生労働省)特定疾患・神経変性疾患調査研究班が作成した診断基準(1996)、英国 Brain Bank の診断基準 (Hughes AJ, et al., 1992) 等によってなされる。

パーキンソン病と診断するための要点は、①前記の4大症状(安静時振戦、無動、筋強剛、姿勢反射障害)のうち少なくとも2つが存在すること、②レドopaまたはドパミンアゴニストによって明らかかな症状の改善を認めること、③頭部CTまたはMRI所見に原則として明らかな異常を認めないこと、④感染、薬物や中毒などによるパーキンソン症候群を除外できることである。

上記の運動障害は黒質・線条体系ドーパミン欠乏によって、基底核の運動統御機構に障害を来した結果であるため、パーキンソン病の治療は、ドーパミンの前駆アミノ酸で血液脳関門を通過するレドopaによる補充療法が基本となる。しか

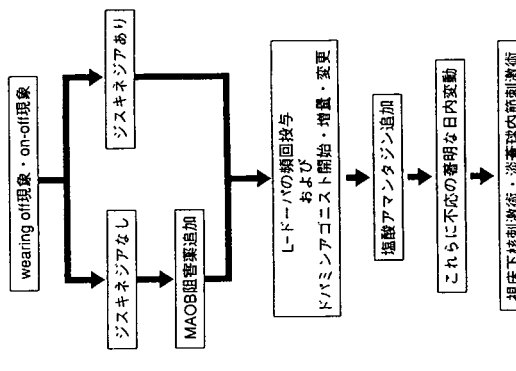


図1 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン:

wearing off 現象、on-off 現象  
ジスキネジアのないwearing off、on-off 症例で、MAOB 阻害薬追加の代わりに、COMT 阻害薬を使用してもよいが本邦では未発表(治験中)。ジスキネジアを伴うwearing off、on-off 症例で、やむをえずMAOB 阻害薬、COMT 阻害薬を用いる場合はレドopaの減量を試みる。  
外科療法(深部脳刺激)は、各施設の経験、専門的意見、患者の特性を勘案して、最終的に決定されるべき性質のものである。  
(日本神経学会監修: パーキンソン病治療ガイドライン-マスタートレーディング、医学書院、東京、2003:324)

し、レドopaは糖尿病病に対するインスリンに匹敵する優れた症状改善薬ではあるが、黒質ドーパミン神経細胞死を抑制しないので、年余の薬物療法中には種々の問題症状が出現し、現在はドパミンアゴニストなどの他のパーキンソン病治療薬との併用療法が中心となっている。

## III. 早期パーキンソン病の治療ガイドライン

早期パーキンソン病とは、まだレドopaもドパミンアゴニストも使用されていない、比較的軽度 (Hoehn&Yahr 重症度のstagelII以下) のパーキンソン病である。抗コリン薬、塩酸アマ

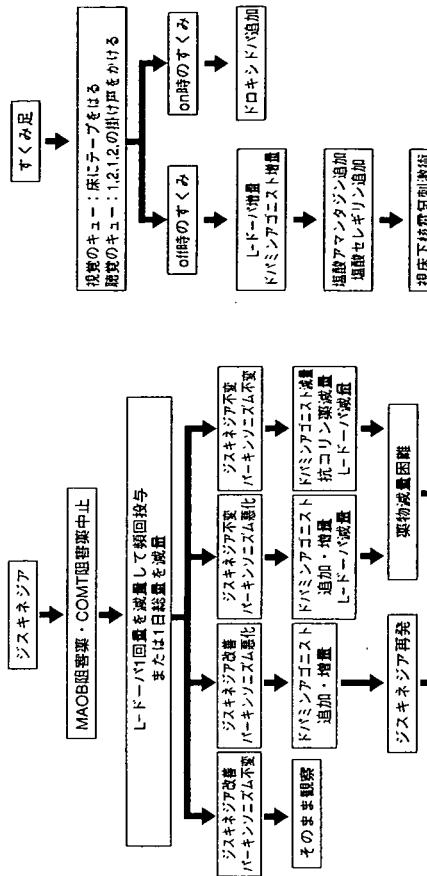


図3 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン: すくみ足

図2 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン: ジスキネジア(Peak-dose dyskinesia, diphasic dyskinesia)

外科療法(深部脳刺激)は、各施設の経験、専門的意見、患者の特性を勘案して、最終的に決定されるべき性質のものである。

(日本神経学会監修: パーキンソン病治療ガイドライン-マスタートレーディング、医学書院、東京、2003:328,330)

ンタジン、MAOB (モノアミン酸化酵素B) 阻害薬などを服用中の患者はここに含めて考える。早期パーキンソン病の治療ガイドラインについては他稿(本誌41ページ)を参照いただきたい。

## IV. 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン

進行期パーキンソン病とはレドopa療法を必要とし、それをすてに服用しており、さらに何らかの治療上の問題点が出ている状態を指す。すなわちwearing off 現象、on-off 現象、no on/delayed on 現象、不随意運動、幻覚・妄想やうつ状態のような精神症状、起立性低血圧や排尿障害のような自律神経症候群などが出現している患者を指す。治療ガイドラインは早期、進行期に分けて記載した。

## V. パーキンソン病治療ガイドラインの特徴

この治療ガイドラインは、パーキンソン病のほか、頭痛、脳血管障害、痴呆疾患、てんかん、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の6疾患について、基本的に日本神経学会を中心とした神経内科学医に対して、現在におけるエビデンスに基づい

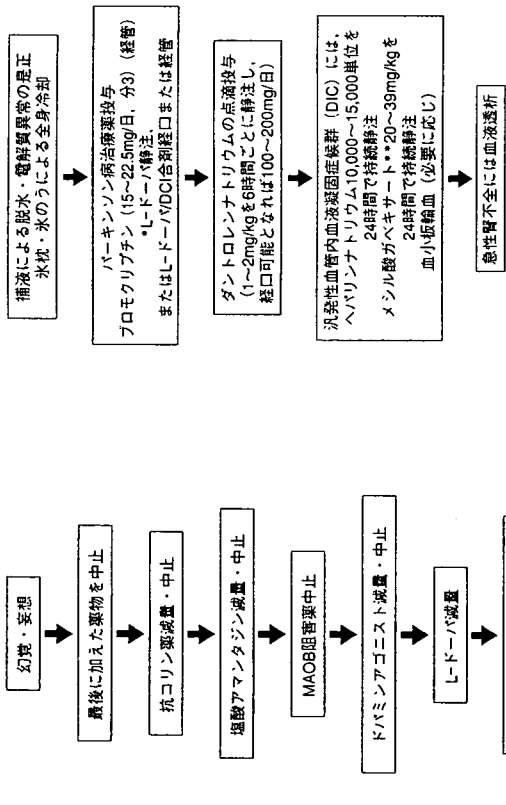


図4 進行期パーキンソン病の治療ガイドライン：  
幻覚・妄想状態  
重症の幻覚・妄想状態またはせん妄状態の強い場合は抗コリン薬、塩酸アママンタジン、MAOB阻害薬は同時に中止する。  
(日本神経学会監修：パーキンソン病治療ガイドライン—タマーエディション、医学書院、東京、2003:331)

た各種治療の評価を提供し、診療に役立てても  
らう趣旨で作られたものである。したがって、本  
症に対する基本的知識が十分でない、このガ  
イドラインを实地に使いこなすのは必ずしも容  
易ではない。また、治療効果と副作用について、  
EBMに重点が置かれているため、医療経済面は  
考慮されていないことなども問題であろう。

しかし、根治療法が未確立な現況では、当初  
著効を示したL-DOPAは経過が長期化すると  
効果が減弱することや、加齢と共に合併症を伴  
い病態が重篤化しやすいことなどから治療に難  
渋することが少なくない。このようななか、多  
数の選択肢のなかで標準となる標準治療法が

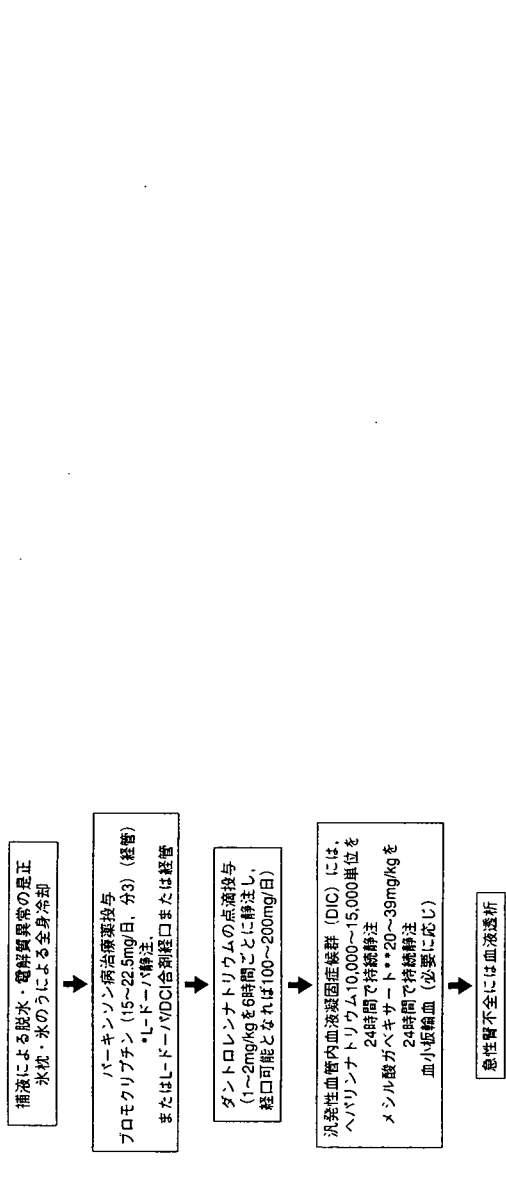


図5 悪性症候群の治療ガイドライン  
\*L-DOPAの量は、原則として、悪性症候群発生前の量を使用する。経口・経管投与が困難な場合、L-DOPA/DCI合剤100mgにつき、L-DOPA(ドパストン®静注用)50mgの割合で開始し、50mgでは不足と考えられた場合は、75~100mgの割合で換算する。経静脈投与は、1回量を3時間で持続静注、1日3~4回繰り返す。  
\*\*エフォーワイ®  
(日本神経学会監修：パーキンソン病治療ガイドライン—タマーエディション、医学書院、東京、2003:340)

イドラインとして示されたことは、治療者のみならず患者にとっても有意義であろう。ただし、このガイドラインはあくまで参考であって、主治医の裁量を制限するものではないこと

脳科学の最先端を走るパーキンソン病の治療には、今後、根治療法を含めて新しい治療法についてのエビデンスが次々と報告されると思われるので、数年に一度は改訂される必要があるであろう。

参考文献

- 1) 日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会：パーキンソン病治療ガイドライン2002。脳神経 2002;42:428-494.
- 2) 日本神経学会監修：パーキンソン病治療ガイドライン—マスターエディション。日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン作成委員会編、医学書院、東京、2003。

