

- disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J Neurol Sci* 155 : 60-67, 1998.
- 14) 山本敏之 : パーキンソン病の嚥下障害. *MB Med Reha* 83 : 57-68, 2007.
 - 15) Bushmann M, et al : Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology* 39 : 1309-1314, 1989.
 - 16) Tison F, et al : Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 11 : 729-732, 1996.
 - 17) Monte FS, et al : Swallowing abnormalities and dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20 : 457-462, 2005.
 - 18) Leopold NA, Kagel MC : Prepharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia* 11 : 14-22, 1996.
 - 19) Nagaya M, et al : Videofluorographic study of swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia* 13 : 95-100, 1998.
 - 20) Bachmann CG, Trenkwalder C : Body weight in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21 : 1824-1830, 2006.

(受付日 2011 年 6 月 27 日 受理日 2011 年 9 月 21 日)

パーキンソン病

高まるL-ドパ再評価の機運



独立行政法人国立精神・
神経医療研究センター病院
特命副院長(経営・臨床研究担当)
神経内科診療部長/
パーキンソン病・運動障害
疾患センター センター長

村田 美穂氏

パーキンソン病は、脳内のドーパミン作動性神経細胞が変性してドーパミンが不足し、安静時に手足がふるえたり、動作がゆっくり小さくなるといった症状を来す。難病(特定疾患)に指定されているものの、決して珍しい疾患ではなく、現在日本には約15万人の患者が存在するとみられている。また、有病率は加齢とともに増加し、70歳以上では100人に1人程度の頻度と推定されている。L-ドパ(レボドパ)、ドーパミンアゴニストなどを適切に使用すればQOL、ADL(Activities of Daily Living: 日常生活動作)ともに著しく改善するcommon diseaseでありながら、いままなお誤解に基づき恐ろしい難病だと思いついたり、副作用を心配するあまり治療に必要な薬を服用しなかったりするケースが少なくない。そこで、村田美穂氏に本症をめぐる誤解を正し、薬物治療の基本をご教示いただくとともに、北浦円氏には患者心理に寄り添った服薬指導のポイントをお示しいただいた。



独立行政法人国立精神・
神経医療研究センター病院
薬剤部 薬剤師

北浦 円氏

Part 1 [専門医の処方を読む]

適切な服薬指導で薬物療法の効果を実感、前向きに楽しく生活できるよう導く

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 特命副院長(経営・臨床研究担当) 神経内科診療部長 村田美穂氏

パーキンソン病の主要症状は 安静時振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害

パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)は、脳内のドーパミン作動性神経細胞が変性してドーパミンが不足し、次のような運動症状、非運動症状を示す神経変性疾患の一つである。

運動症状

【安静時振戦】安静時に手足、顎がふるえる。手足を膝や床に置いた状態で出現する規則正しいリズムのふるえで、意識

して手足を動かそうとすると、少なくとも一瞬は止まるのが特徴である。そのため、食事や書字、楽器の演奏などには不自由を感じないという患者がいる一方、周囲の目を気にする患者もいる。患者は安静時に手足や顎の筋肉を絶えず動かしているため、疲労が募ることも問題である。

【筋強剛(筋固縮)】患者が感じる自覚症状ではない。筋肉の緊張が亢進し、医師が診察のために患者の四肢の関節や首を屈伸させたり回転させたりすると抵抗を感じるという他覚所見である。

【無動、寡動】動作がゆっくり小さくなることと、動きが乏し

くなることという2つの要素がある。仮面様顔貌（まばたきが少なく大きく見開いた眼、表情に乏しい顔貌）、小刻み歩行、前傾姿勢、小字症、小声症、すくみ足（歩行開始時に第一歩を踏み出せない）などが特徴的である。

【姿勢反射障害】 方向転換のときなどに新しいバランスを作ることが難しく、バランスを崩す。転倒・骨折の最大原因となる。

■非運動症状

【自律神経症状】 便秘などの消化器症状、起立性低血圧、食後性低血圧、発汗過多、脂汗性顔貌、排尿障害、勃起不全などがある。

【精神症状】 不安、うつ症状、精神症候（特に幻視）、認知障害を合併することがある。

神経内科では「たちのよい疾患」

L-ドパ、ドパミンアゴニストなどが奏効

PD 以外の変性疾患、薬剤、脳血管障害などにより、二次性に上述の運動症状のうち2つ以上がみられる場合にパーキンソン症候群と呼ぶ。

PD の診断では病歴と診察が最も重要である。簡便な病期評価には Hoehn-Yahr 分類が用いられる（表1）。また、運動症状・非運動症状を含む諸症状を総合的に評価する指標には統一パーキンソン病評価スケール（Unified Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS）がある。

日本では Hoehn-Yahr 分類3度以上のPDは難病（特定疾患治療研究事業対象疾患）に指定され、医療費の公費補助が可能となっている。ただし、病初期で3度未満の治療は健康保険の範囲内で自己負担せざるをえない。

一般向けの医学解説書や医学書、ネット上の医学情報などを見ると、PDについては概ねこのように記されていることから、患者や家族はもとより医療関係者のなかにもPDを恐ろしい難病だと思い込んでいる人々が少なくない。

「神経内科領域では未だに原因不明で治療法が見出されていない疾患が多いのですが、PDはL-ドパ、ドパミンアゴニストをはじめ治療薬が豊富に揃っており、それぞれ高い有効性が認められています。このため、適切な薬物療法に努めさえすれば、少なくとも発症から5年程度はまったく病気を意識せずに過ごせる方が少なくありません」

村田氏はこのように指摘し、「服薬指導に当たる薬剤師さんには、患者さんに必要以上の不安を持たずに前向きに病気と向き合い、医師の指示通りに服薬するようにお勧めいただ

表1 Hoehn-Yahrの運動機能重症度分類

1度	・症状は一側のみみられる ・機能的障害はないか、あっても軽度
2度	・症状は両側にあるが、姿勢保持障害はない ・日常生活と職業には多少の障害はあるが行い得る
3度	・姿勢保持障害がみられる ・機能的障害は軽度～中等度で、自力で日常生活が可能 ・支えられずに立つことや歩くことはどうか可能 ・機能的障害は重度となり、日常生活に介助が必要になる ・立つことが不可能で、介助がなければベッド上生活や車椅子生活を強いられる

村田美徳編著「やさしいパーキンソン病の自己管理 改訂版」
（医薬ジャーナル社）から一部改変

きたいと思います」と述べた。

L-ドパの長期投与に伴い wearing-off 現象、ジスキネジアが出現

PDは脳内ドパミン不足により諸症状を来す疾患であり、ドパミン補充療法が最も理に適っている。ただし、ドパミンそのものは内服しても血液脳関門を通過できないため、その前駆物質であるL-ドパとドパ脱炭酸酵素阻害薬（カルビドバまたはベンセラジド）の合剤が用いられている（L-ドパの単剤も存在するが、近年、合剤での使用が増加傾向のため本稿ではこれらの合剤をL-ドパと表記）。

L-ドパは1960年代に臨床応用されて以来、PDの薬物治療のゴールドスタンダードとされているが、半減期が1時間と短いうえに、長期投与に伴いwearing-off現象（薬効持続時間が短縮し次の薬剤の服用前に効果が切れてしまうこと）、ジスキネジア（不随意運動）などの合併症が発現することが問題視されてきた。

このようなL-ドパの弱点を克服すべく開発されたのが、ドパミンアゴニストである。この薬は、ドパミンのようにドパミン受容体に結合することでドパミン補充療法と同様の効果を期待するもので、構造的に麦角系、非麦角系に大別される。

麦角系としてはカベルゴリン（カバサル[®]）、ベルゴリド（ベルマックス[®]）、プロモクリプチン（パーロデル[®]など）、非麦角系としてはプラミベキソール（ピ・シフロール[®]、ミラベックス[®]LA）、ロピニロール（レキップ[®]）、アポモルヒネ（アポカイン[®]）（皮下注射）などがある。

また、麦角系薬剤では稀に心臓弁膜症や間質性肺炎などの重篤な副作用が報告されており、非麦角系薬剤にも「車庫入れしている最中に突然眠り込む」「食事中、茶碗と箸を持ったまま眠り込む」と表現されるような突発性睡眠を起こすことがあることが知られている。

ドパミンアゴニストファーストの治療 エビデンスをもとに見直し機運

90年代には海外で多数のドパミンアゴニストが開発された。経口ドパミンアゴニストは、L-ドパに比較して効果は弱い、半減期が長いので運動合併症に対する効果が期待された。またドパミン大量投与により培養細胞などの実験系で細胞死を認めることが報告され、L-ドパは毒ではないかという考え方もあった。確かにドパミンアゴニストで治療を開始し、のちにL-ドパを併用した群のほうがL-ドパのみで治療した群よりも運動合併症の発現率が低いことが、複数のドパミンアゴニストによる2~4年の経過観察で発表されている。さらに2000年に発表されたCALM-PD/CIT Studyでは、初期PD患者を対象にドパミン神経細胞の減少を反映するとされる β -CIT/SPECTで評価したところ、プラミベキソールで治療を開始した群のほうがL-ドパのみで治療した群よりも低下率が低かった。このとき同時に評価した運動症状は、L-ドパで治療を介した群のほうが改善率は高かったが、SPECTの結果は極めて明快な結果で、プラミベキソールの神経保護作用が証明できたかのように思われた。

このようなエビデンスに基づき、比較的若年で未治療のPD患者に対してはドパミンアゴニストから治療を開始することを推奨する「ドパミンアゴニストファースト」がガイドラインに示されるようになった。

ところが、2004年に発表されたELLDOPA Studyでは、発症早期の患者でL-ドパおよびプラセボを1年間投与後休薬したところ、服薬中はもちろん、L-ドパの容量依存的に症状は改善しているが、休薬後は服薬中よりも症状は悪化するものの、休薬2週間後でもL-ドパ投与群はプラセボ群に比較して明らかに良い状態が維持されていることが示された。しかも、 β -CIT/SPECTの結果はL-ドパ投与群のほうがプラセボ群より低下しており、 β -CIT/SPECTでは神経保護については評価できないこと、少なくとも治療量のL-ドパには細胞毒性はなく、むしろ早めにきちんと治療し、より正常に近い状態にすることがより良い予後につながると考えられるようになった。

村田氏が実施した臨床経験から ゾニサミドの抗PD効果発見へ

L-ドパ、ドパミンアゴニスト以外のPD治療薬としては、アママンタジン、MAO-B阻害薬、COMT阻害薬、抗コリン薬、

ゾニサミドなどが用いられている(表2)。

■アママンタジン

インフルエンザ治療薬として開発されたが、本剤を投与されたPD患者の運動症状が改善されたことからPD治療薬としても認可された。最近ではNMDA受容体拮抗作用によりジスキネジアの改善作用を期待して処方されることが多く、その際は200~300mg/日の投与を要する。腎排泄性の薬物であるため、高齢者、腎機能障害者に投与した場合、幻覚が出現しやすい。

■MAO-B阻害薬

中枢内に多く存在するドパミンの代謝経路の選択的モノアミン酸化酵素B(MAO-B)を選択的に阻害することで、ドパミン濃度を高める。従来、L-ドパの併用薬として用いられていたが、本年4月から単独投与も可能になった。

■COMT阻害薬

末梢に存在するドパミン代謝経路のカテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)を阻害する薬剤。血中L-ドパの半減期を延長することでwearing-off現象の改善に効果がある。

■抗コリン薬

最も古くから用いられているPD治療薬であり、姿勢異常(ジストニア)などの改善効果も認められる。前立腺肥大、緑内障には禁忌であり、記憶力障害を実現することがあるので高齢者への投与には注意が必要である。

■ゾニサミド

村田氏は、2000年にてんかん発作を併発したPD患者の治療経験からゾニサミドの抗PD効果を発見した。以後、ゾニサミドは第II相および第II相後期/III相、第III相の各試験を経て、2009年1月にPD治療薬として正式に認可されている。

村田氏らのこれまでの臨床経験から、PD治療薬としてのゾニサミドの効果が最も得られやすい患者像は、L-ドパの効果が高く、wearing-off現象を有する症例であり、振戦への効果も高く、ジスキネジアや幻覚なども含め副作用が極めて少ないことが特徴であるとしている。今後、振戦を主訴とする高齢のPD患者には第一選択としての有用性が期待するという。

適切な薬物療法と前向きな生活で PDはこんなにも良くなるものかと実感

このほか、新規のPD治療薬としてはアポモルヒネの皮下注射剤が登場しており、投与後およそ10分で効果を示し、1時間で消退するというユニークな特徴を持つことから注目を

表2 主なパーキンソン病治療薬の種類と特徴

種類	一般名	主な商品名	作用	特徴	副作用・禁忌	
ドパミンを補充する薬 (L-ドパ合剤)	ドバ+カルビドバ	L-ドバ・カルビドバ配合 (10:1)	メネシット [®] ネオドバストン [®] ドバコール [®]	・ドパミンを補充する	L-ドパは、脳内でドパミンに変わり、ドパミンを捕う	吐き気・食欲不振、便秘、ジスキネジア、幻覚・妄想、いらいら、起立性低血圧、睡眠発作
	ドバ+ベンセラジド	L-ドバ・ベンセラジド配合 (4:1)	マドパー [®] イーシー・ドパー [®] ネオドバゾール [®]			
ドパミンの作用を補充する薬 (ドパミンアゴニスト)	麦角系薬	ベルゴリド	バーロデル [®]	・ドパミンの作用を補充する (ミラベックスLAはピ・シフロールと同じ成分で長時間作用薬 [1日1回服薬] である)	ドパミン受容体刺激作用があり、麦角系と非麦角系がある	麦角系薬で心臓弁膜症 吐き気・食欲不振、便秘、起立性低血圧、幻覚・妄想、興奮、眠気、むくみ、睡眠発作
		カベルゴリン	カバサル [®]			
		プラミベキソール	ピ・シフロール [®] ミラベックスLA [®]			
	非麦角系薬	ロビニロール	レキップ [®]			
	アボモルヒネ	アボカイン [®]				
ドパミンの放出を促す薬 (ドパミン遊離促進薬)	アマンタジン	シンメトレル [®]	・ドパミンの放出を増やす ・ジスキネジアを改善する	シンメトレルはドパミンニューロンの終末からのドパミン遊離促進作用を有する	口の渇き、食欲不振、便秘、幻覚、むくみ	
ドパミンの分解を抑える薬 (MAO-B阻害薬)	セレギリン	エフビー [®]	・脳内でL-ドパの作用を強く、長くする ・wearing-off現象を改善する	ドパミン分解抑制作用を有し、L-ドパと併用する。パーキンソン症状を改善する	禁忌: 三環系抗うつ薬、SSRI、SNRIとの併用 L-ドパ合剤の副作用と同じ	
L-ドパの分解を抑える薬 (GOMT阻害薬)	エンタカボン	コムタン [®]	・血液中でL-ドパの作用時間を長くする ・wearing-off現象を改善する	L-ドパの半減期を延ばし、効果持続時間を延長する	L-ドパ合剤の副作用と同じ	
ノルエピネフリンを補充する薬 (ノルアドレナリン前駆物質)	ドロキシドパ	ドプス [®]	・進行するとノルエピネフリンも減少するため、これを補充する ・すくみを改善することがある	すくみ足、起立性低血圧に有効である	禁忌: 閉塞隅角緑内障 口の渇き、吐き気、食欲不振、幻覚、妄想	
アセチルコリンを抑える薬 (抗コリン薬)	トリヘキシフェニジル	アーテン [®]	・脳内アセチルコリンを抑制してドパミンとのバランスをよくする ・振戦を改善する	パーキンソン病で亢進しているアセチルコリンニューロンの活動を抑制する	禁忌: 緑内障、前立腺肥大 口の渇き、食欲不振、便秘、妄想・興奮	
ドパミン合成を増やす薬 (ドパミン賦活薬)	ゾニサミド	トレリーフ [®]	・ドパの効果を強くする ・振戦を改善する ・wearing-off現象を改善する	パーキンソン症状の改善がみられる	吐き気、食欲不振、幻覚、妄想、眠気	

SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SNRI: 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

*ドバコールはジェネリック医薬品だが、L-ドパ合剤で唯一50mg錠があるので本表に載せた。少量服薬するときに便利のように、患者の希望で作った薬剤。吐き気、食欲不振は、どの薬も出現する可能性がある。ドパミン受容体作用薬以外は、出現頻度は5%以下。

村田美穂「やさしいパーキンソン病の自己管理 改訂版」(医薬ジャーナル社)、浦部晶夫ら編「今日の治療薬2012 解説と便覧」(南江堂) から編集部で作成

集めそうだ。また、ゲル状のL-ドパを小腸に持続投与する治療法も治験が進行中であり、臨床での有用性が期待される。

村田氏は、「ドパミンアゴニストにはL-ドパの積算量の減少、ジスキネジアに対する長期的効果が認められる一方、L-ドパ以上に副作用のリスクが高く、ドパミンアゴニストで治療を開始したとしても数年後には間違いなくL-ドパを併用しなくてはならなくなる。長期の運動機能やQOLはどちらで開始しても変わらないこと、多くの薬剤の開発で運動合併症は30年前ほど大きな問題ではない (Rascol O, et al. Mov Disord 2011; 26: 1072-1083)、というのが世界的なコンセンサスになってきています」という。

日本神経学会が監修した「パーキンソン病治療ガイドライン2011年版」でも、認知症や精神疾患を伴わない70歳未満のPD患者でも、当面の症状改善を優先する特別な事情がある場合には、L-ドパで治療を開始することを推奨してい

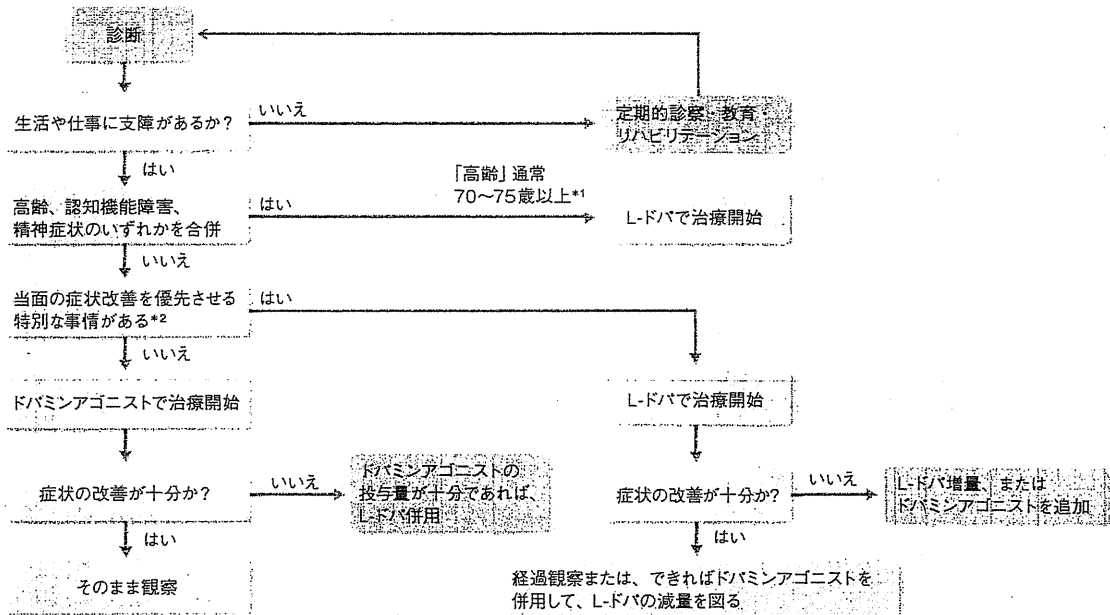
る(次頁図1)。

村田氏は、PD治療薬の服薬指導に当たる薬剤師への要望として、「最近ではL-ドパ再評価の機運が高まっていることを十分に認識していただき、L-ドパを処方された患者さんに『こんな強い薬で治療を始められるのですか』などと話して不安を抱かせることのないように配慮していただきたいと思います」と話す。

また、麦角系ドパミンアゴニストにおいて心臓弁膜症のような重篤な副作用が報告されているのは事実だが、報告数はごく少なく、医師はこのような副作用を回避すべく投与開始前および開始後の定期的な心臓超音波検査などに努めていると伝えることも重要だという。

一方、L-ドパ服用に食前・空腹時の服用、水やレモン水に溶かして服用すると効き目が良くなるといった説明をされることがあるが、L-ドパは半減期が短く、血中濃度が急峻

図1 パーキンソン病初期(未治療患者)の治療のアルゴリズム



*1: 年齢については、エビデンスはないものの、通常、70~75歳以上を高齢者と考えることが多い。
*2: 例えば、症状が重い、転倒のリスクが高い、あるいは患者にとって症状改善の必要度が高い場合などが相当する。

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「パーキンソン病治療ガイドライン2011」(医学書院)から一部改変

に変動することが運動合併症を出現しやすくしており、安易に空腹時に服用すると運動合併症の出現や悪化を促進するので、指導には十分注意すべきである。吸収が遅い人ではこのような方法が効果的なこともあるが、村田氏は「必ず医師と相談して行うように指導してほしい」と強調する。

村田氏は、「適切な薬物療法を行い、患者さんに前向きに生活していただくと、PDはこんなにも良くなるものかと日々実感しています。それだけに、薬剤師さんには患者さんに治療の効果が実感できるような服薬指導に努めていただきたいと思っています」と述べた。

CRain 24 [エキスパートの服薬指導]

PD治療薬の副作用の伝えかたに配慮し、服薬のメリットを実感できるよう指導を

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 薬剤部 薬剤師 北浦 円氏

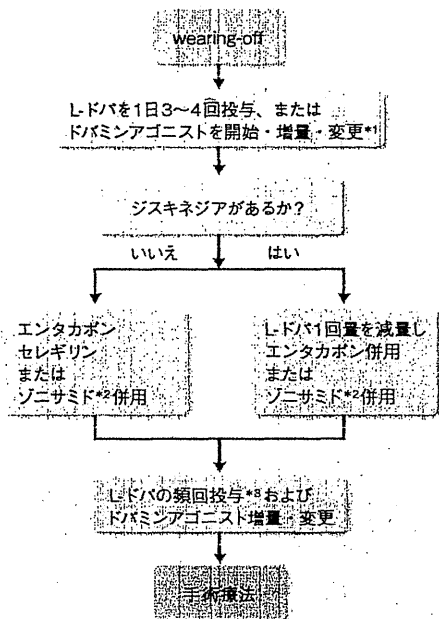
病歴の長い患者には自己調節をせず 処方通り服薬できるようサポート

国立精神・神経医療研究センター病院は、専門施設という性格上、パーキンソン病(PD)患者のほとんどが他施設からの紹介である。入院される患者さんは、主に治療の長期化によって出現したwearing-off現象やジスキネジアの改善のための薬物調節を目的とすることが多い。他の精神・神経疾患と鑑別するために受診する患者も少なくない(図2)。

このようなPD患者に接する際、心がけていることは「『お薬を飲むうえで困っていることはありませんか』と話しかけ、まずはお話を伺い、医師に相談せず、食後の薬を食前に飲む、などの自己調節をしていないか確認することです」と北浦氏はいう。

「また、私たち薬剤師の役割は、例えば手指がふるえてPTPシートから薬剤を取り出しにくい、上を向くことができず粉薬が飲みにくい、嚥下機能が低下して大きな錠剤が飲めないといったようなことがある場合、調剤上の工夫を行う

図2 wearing-off現象の治療アルゴリズム



*1: wearing-off出現時は、投与量不足の可能性もあるので、L-Dopaを1日3~4回投与していない、あるいはドパミンアゴニストを十分加えていない場合は、まず、これを行う。
*2: ゾニサミドは25mgではoff症状の改善を、50~100mgでoff時間の改善を認めた。現在保険で認められているのは25mgのみである。
*3: 1日5~8回程度。

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
【パーキンソン病治療ガイドライン2011】(医学書院)から一部改変

ことで処方通りに服用していただけるようなお手伝いすることだと思っています」

Part 1で村田氏が強調するように、PDはL-Dopa、ドパミンアゴニストをはじめ、有効性の高い治療薬がそろっているので、病歴の長い患者の多くは薬物療法の効果を実感し、大きな信頼を寄せていると考えてよいのだろう。一方、未治療のPD患者に対し、初めてPD薬が処方された際の服薬指導にはどのような配慮が求められるだろうか。

「過度に副作用を恐れるあまり、服薬アドヒアランスが低下しないよう努めています。

例えば、麦角系のドパミンアゴニストの副作用としては心臓弁膜症が報告されていますが、手術を要するほど重症化することは極めて稀とされています。したがって、副作用だけを伝えるのではなく、服薬することによるメリットを強調し、このような情報や、開始から3~6ヵ月後、および年1~2回の心臓超音波検査で観察し、早期に異常を発見すれば心配ないことをきちんとお伝えする必要があると思います」と北浦氏は強調した。

高齢化を背景に患者数は増加の一途 パーキンソン病への正しい理解を深め

ドパミンアゴニストは食欲不振や吐き気の副作用が出やすく、これらの症状が強い場合はドンペリドン（ナウゼリン®）が処方されることがある。また、PD患者はもとより便秘になりやすいうえ、薬の副作用で便秘が強くなることもある。便秘を防ぐために、日ごろから食物繊維の摂取、水分の摂取、歩行を中心とした適度な運動を勧めるという。

非麦角系のドパミンアゴニストの副作用としては、「食事中、茶碗と箸を持ったまま眠り込む」と表現されるような突発性睡眠が起こることがあり、当然ながら自動車の運転などは禁忌となるが、この副作用によってPDが悪化するわけではないことを伝えるとよい。

また、PD治療薬服用時には「糸くずが虫に見える」「部屋にいるはずのない子供がみえる」といった幻覚を来すことがあるが、多くの場合、本人が「これは幻覚だ」と認識していることが多い。

そのような場合はそのまま経過観察でよいが、日常生活に支障があって、治療が必要な場合は

- ①直近に加えて幻覚・妄想の誘因となった薬物があれば中止
- ②幻覚・妄想を生じやすい抗コリン薬、アマンタジン（シメトレル® など）、セレギリン（エフビー® など）を中止
- ③ドパミンアゴニストを減量・中止、エンタカボン（コムタン®）、ゾニサミド（トレリーフ®）を中止
- ④L-Dopaを減量
- ⑤それでも改善が見られない場合は、クエチアピン（セロクエル®）などの非定型抗精神病薬を追加するといった対応が可能だ。

「患者さんの中には、副作用について詳しくお伝えするとかえって服薬アドヒアランスが低下しかねないと思われる方もいますので、敢えて詳しくはお伝えせずに服薬のメリットを強調し、いつもと違うと感じた時には、飲むのをやめちゃう前に、細かいことでもすぐに教えていただくようにお話することもあります。副作用についてお尋ねするときも、例えば『悪い夢を見ていませんか?』とお聞きするよりは『最近よく眠れていますか?』とお聞きしたほうが、患者さんの不安も軽くなるのではないかと考えています」と北浦氏は話す。

調剤薬局の立地によっては、PD治療薬の処方箋を扱う機会に乏しい薬剤師も少なくない。しかしながらPDはもはや70歳以上の100人に1人が発症するとみられる common

disease である。

「私自身、調剤薬局に勤務していた時、L-Dバを処方された患者さんが『この薬はレモン水に溶かして飲むといいのよ』といわれ、どのようなパーキンソン病患者さんでもそういうものかと思ってしまったことや怖い病気だという印象を持ってしまったことがあります。PD 患者さんの数が増加の一途をたどるいま、私たち薬剤師が正しい認識の下で服薬指導に

当たり、より多くの患者さんに服薬のメリットを感じていただく意義は大きいと思います」と北浦氏は述べた。

参考

- ・村田美穂編著 『やさしいパーキンソン病の自己管理 改訂版』(医薬ジャーナル社)
- ・浦部晶夫ら編 『今日の治療薬2012 解説と便覧』(南江堂)
- ・日本神経学会監 『パーキンソン病治療ガイドライン』作成委員会編『パーキンソン病治療ガイドライン2011』(医学書院)

処方解析のための Case Conference

症例1

ゾニサミドの追加で振戦などが改善した症例

●患者プロフィール

72歳男性。67歳時、右手振戦にてPD発症。無動、歩行障害が徐々に進行し、PDの診断で、プラミベキソールで治療開始した。1.5mg/日にてある程度症状は改善したが改善度が不十分であったため、1年後にL-Dバを併用し、300mg/日まで増量した。診察所見ではかなり運動症状は改善していたが、あごや手指の振戦が残存しており、患者さんの満足度は低かった。

●処方例

ネオドパゾール[®]100mg 3錠 1日3回食後
ミラベックスLA[®]1.5mg 1日1回朝食後
トレリーフ[®]25mg 1錠 1日1回朝食後

●処方理由・経過

眠気があり、プラミベキソールは増量しにくいこともあったので、振戦の改善目的でゾニサミドを加えた。その結果、顎、手指の振戦の消失とともに、夕方なんとなく体の動きが遅くなっていたのが気にならなくなった、動作が以前より早くなったなどの報告があり、患者および家族の満足度が改善した。眠気の増強などの副作用は特に認めなかった。

症例2

COMT阻害薬追加によりL-Dバの効果を持続させ症状を軽減させた症例

●患者プロフィール

53歳女性。45歳時、右手の使いにくさで発症。ドパミンアゴニスト、L-Dバにて治療していたが、wearing-off現象、ジスキネジアが著明。服薬しても効果は2時間で切れてしまう。

●処方例

ドバコール[®]50mg 起床時
ドバコール[®]100mg 3.5錠 (1-1.5-1) 1日3回食後
ドバコール[®]50mg 17時
ベルマックス[®]250ug 3錠 1日3回食後
コムタン[®]3錠 1日3回食後

●処方理由、経過

処方箋上はドバコール100mgは食後服用としていたが、実際には患者が自己判断で50mgずつ1日8～12回服用していた。少量頻回服用は薬効時間が短縮し、血中濃度の変動が著明になりやすく、服薬が不規則となりやすいため、運動合併症を悪化させやすい。朝食、夕食の準備のために、起床時と17時に追加し、それ以外は3食後に確実に服用させること、特に午後の動きが悪いことから、昼食後のL-Dバを150mgに増量し、さらにL-Dバの効果を延長させるために、コムタンを併用している。コムタンは17時もいれると、夕方の不随意運動が強くなったため、食後のみにした。この結果、明らかなwearing-off現象はほとんどなく、ジスキネジアも比較的軽度収まるようになった。

薬剤師に期待される服薬指導のポイント

1. 現在、日本にはパーキンソン病患者が約15万人存在するとみられ、高齢化の進展とともに有病率は増加の一途をたどっている。
2. パーキンソン病は、L-Dバ、ドパミンアゴニストなどを適切に使用すればQOL、ADLともに著しく改善する common disease である。
3. これまでドパミンアゴニストのメリットが強調されてきたが、最近ではL-Dバ再評価の機運が高まっている。
4. 各薬剤の副作用対策が確立していることから、服薬指導では患者に服薬のメリットを強調し、有用性を実感してもらうことに主眼を置く。

パーキンソン病の診断と治療

パーキンソン病治療薬：L-dopaと関連薬剤

国立精神・神経医療研究センター神経内科
村田 美穂

はじめに

L-dopa を使いこなせればあなたはパーキンソン病 (PD) 治療のエキスパートです。

L-dopa とは (図 1) ^{1,2)}

PD は黒質^{*1} ドパミンニューロンの変性脱落による疾患ですので、ドパミンを何らかの形で補充するのが最も適切な症状改善方法といえます。ドパミンは脳血液関門 (BBB: blood-brain barrier) を通過できないのでその前駆物質である L-dopa を投与します。

L-dopa は脳内でドパミンに変換されるのでドパミン受容体への結合特性は合成したドパミン受容体アゴニストよりも生理的といえます。効果は高く、L-dopa に対する反応性が PD の診断基準の 1 つになっていますし、L-dopa の出現により PD の生命予後まで改善したことはよく知られています。生命予後まで改善する薬は多くはありません。1960 年代以降長い使用経験があり、その間に肝障害・腎障害など身体に重篤な副作用もなく、今も PD 治療の王道です。

しかし、この L-dopa にも欠点があり、第 1 に血中半減期が約 1 時間と短いこと、第 2 に bioavailability が低いこと (末梢でも速やかにドパミンに変換されるため、L-dopa 単剤では服用量の 1% 以下しか脳内に入りません。ドバ脱炭酸酵素阻害薬 (DCI)^{*2} が配合された L-dopa 合剤でも脳内に移行するのは服用量の 5% 程度です)、第 3 に吸収に個体差が大きく、また食事の影響を受けやすいことがあげられます (図 2)³⁾。L-dopa 長期治療中の大きな問題点である wearing off 現象 (後述) や不随意運動 (後述) は、L-dopa の効果が高くしかも半減期が短いことに大きく依存しています。半減期が長く、安定した効果が得られる L-dopa 長時間作用薬が使用可能となれば、現在の PD 治療中の問題点はかなり解消できると思われれます。

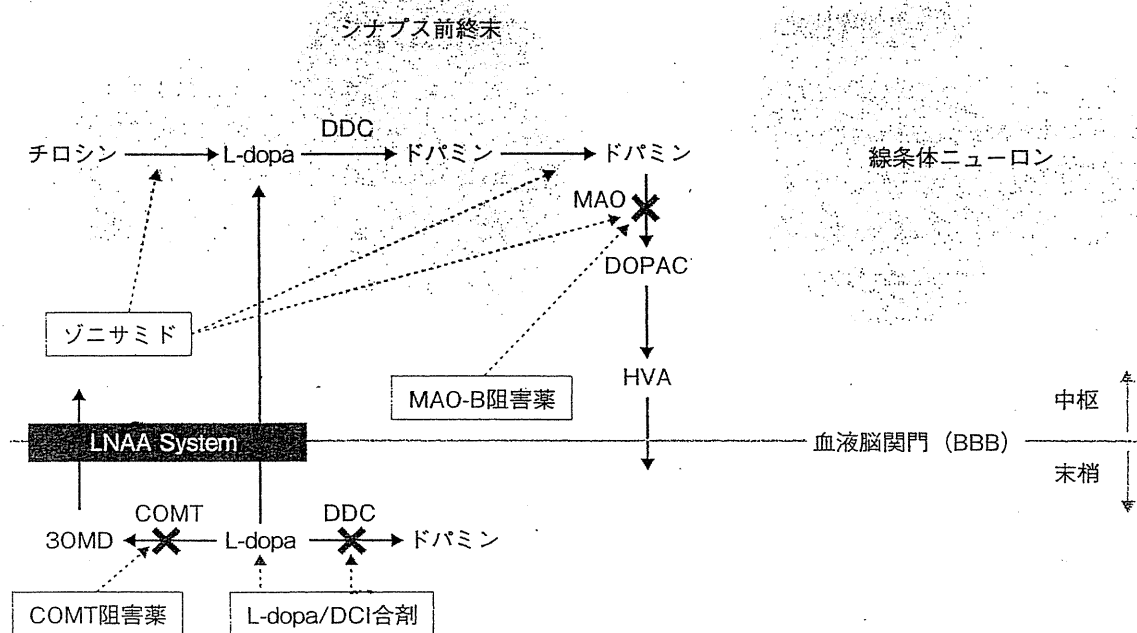
※ 1 黒質

大脳基底核を構成する神経核の 1 つで、緻密部と網様部からなる。緻密部はドパミンを産生し線条体に投射する。網様部は線条体や淡蒼球外節から抑制性の入力、および視床下核から興奮性の入力を受けて、基底核の出口として視床へ抑制性の出力を行う。

※ 2 ドバ脱炭酸酵素阻害薬

末梢の血管内において L-dopa をドパミンに代謝させるドバ脱炭酸酵素の働きを阻害して、L-dopa の脳内移行率を高める作用をもつ。

図1 L-dopa および関連薬剤の作用点



DDC:ドパ脱炭酸酵素, DOPAC:3,4-ジドロキシフェニル酢酸, HVA:ホモバニリン酸, COMT:カテコール-O-メチル基転移酵素, MAO-B:モノアミン酸化酵素 B, 3OMD:3-O-メチルドパ, LNAA System:大型中性アミノ酸輸送系システム

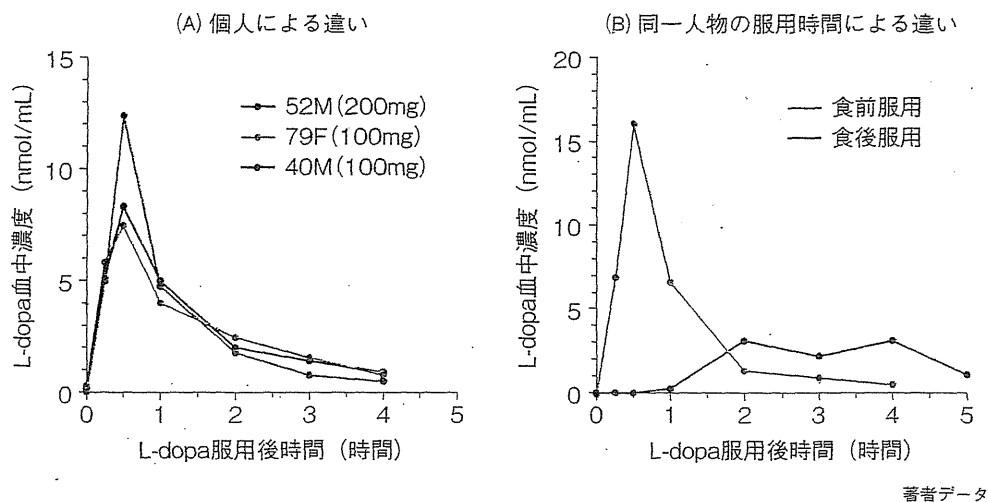
Wearing off 現象と不随意運動⁴⁾

L-dopa 治療中の最大の問題点は wearing off 現象, 不随意運動 (ジスキネジア) 等のいわゆる運動合併症です。

Wearing off 現象はもともとは L-dopa の血中濃度の変動に伴い症状が変動することで, 1日3~4回 L-dopa を服用しても次の服用時間の前に薬効が減弱してしまうことをいいます。この現象の出現にはドパミン神経終末の障害が必要条件です。シナプス間隙に放出されたドパミンは神経終末のドパミントランスポーターにより再取り込みされ, 神経終末に貯蔵され, 必要時に再放出されます。しかし, ドパミン神経終末が減少し, この取り込み・貯蔵・再放出ができなくなると, L-dopa 血中濃度の低下がそのまま脳内シナプス間隙のドパミン濃度の低下に反映されてしまいます。L-dopa の半減期が1時間であるにもかかわらず, 初期には1日2回の服用で1日中良い効果が得られたのに, 5~6年経過すると1日3回の L-dopa 服用でも次の薬の時間の前に薬効減弱 (つまり wearing off) を感じるようになるのはこのためです。

Jenner らは PD モデルサルの実験で, 同じ L-dopa 量を連日投与しても, ドパミン神経細胞の脱落が50%のサルではジスキネジアなしに良好な抗 PD 効果を得られるが, 75%では抗 PD 効果は良好であるものの, 徐々にジスキネジアが出現し, 90%ではパルス様の抗 PD 効果 (wearing off 現象) と急激に高度なジ

図2 血中L-dopa 動態の多様性



著者データ

スキネジアが出現することを示しました⁵⁾。wearing off現象はドパミン神経細胞が高度に減少して緩衝作用がなくなった状況で、半減期が短かつ効果が高い(効果が弱いと改善も軽度なので、強いoffも感じない) L-dopaを投与することにより出現する現象といえます。ドパミンアゴニストの方が運動合併症出現率が低いのは、半減期が長いことが大きな要因といえます。なお、ジスキネジア、wearing off現象の出現のしやすさは同じドパミン神経細胞の障害度であれば、ドパミン刺激が強いほど出現しやすいとされています。

PD治療中にみられる不随意運動(ジスキネジア)には、四肢や頸部、体幹をくねらせるような動き(舞踏運動)や突っ張るような動き(ジストニア^{※3)}があります。通常、ドパミン過剰刺激により出現し、L-dopaをはじめとする抗PD薬が最も効果の高い時間帯に出現(peak dose dyskinesia)することが多いですが、ときに薬の効きはじめと効きおわりに出るbiphasic dyskinesiaもあります。さらに、朝方など薬が切れる時間に痛みを伴う足指のつっぱりなどのジストニアが出現することがあり、これをoff dystoniaと呼んでいます。

Peak dose dyskinesiaは患者にとっては体が動ける時間帯なので、ジスキネジアはあまり自覚していないことが多く、むしろこのぐらいが体の動きが良くてよいといわれることも少なくありません。しかし、経過とともにジスキネジアの出現閾値は下がる傾向にあるので、可能であれば薬を減量することが望まれます。Peak dose dyskinesiaであれば、治療はドパミン刺激のピークを下げることであり、L-dopaの1回投与量を減量する、あるいは食前投与であれば食後投与に変更する、MAO-B阻害薬(後述)を中止する、ドパミン刺激の総和を減らすために、併用するドパミンアゴニストを減量するなどが考えられます。

Biphasic dyskinesiaの場合は、逆にドパミン刺激の低下、急激な変化を避ける必要があるため、wearing off現象の治療に準じた治療を行います。Off

※3 ジストニア

中枢神経系の障害によって引き起こされる不随意で持続的な筋収縮にかかわる運動障害を指し、ジストニア姿勢とジストニア運動がある。

dystoniaも同様ですが、早朝に出現することが多いため、睡眠前に半減期の長いドパミンアゴニストを投与したり、早朝ベッドのなかでL-dopa 50mgを服用するなど対処しています。

Wearing off現象およびジスキネジアは、L-dopa腸管内持続投与で著明に改善します⁶⁾。この場合、ドパミン濃度が比較的高濃度で維持されてもジスキネジアも改善することから、ドパミン刺激の強さとともに、パルス様でなく、持続的に刺激する(CDS: continuous dopaminergic stimulation)が重要であると考えられています。半減期の長いL-dopaが出現すればこれらの運動合併症はかなり改善するものと思われま

L-dopaにかかわる3つの誤解

L-dopaは効果が高く、用量設定が容易で、効果出現が早く、副作用も少ない大変優れた薬です。しかし、長期投与中に運動合併症が出現することが大きな問題になりました。これに関連して「L-dopaに関する3つの誤解」とでもいうべき誤解が根強くあり、L-dopa phobia(L-dopa恐怖症)ともいうべき状態が治療の妨げになっています。

① 誤解1: L-dopaは5年で効かなくなる

PDは初期の方が進行が早く、初期の2~3年はUPDRS^{*4}総スコアで年間8~10点程度ずつ悪化するとされています。発症から5年程度で黒質全体の細胞数も50%以下に低下しますので、初期と同量のL-dopa量では効果は減弱する可能性はあります。しかし、最近のPD大規模患者調査⁷⁾では、経過9~12年の患者のon時の重症度はHoehn-Yahr重症度分類^{*5}の3度以下が85%、off時で43%と報告されているので(第1部『パーキンソン病の進行と経過』のp88・図2参照)、この40%の違いは経過10年前後の方の抗PD薬(主体はL-dopa)の効果であり、5年どころか10年でもかなりはっきりした効果があることがわかります。

② 誤解2: L-dopaは飲み始めるとすぐに運動合併症が出現する(priming effect)

これは90%程度の細胞脱落に相当するPDモデル動物を作ったときにL-dopaを投与したらすぐに運動合併症が出現したという報告が根拠になっていますが、後に上記のJennerらの実験により否定されています。

③ 誤解3: L-dopaは毒である⁸⁾

L-dopaおよびドパミンは代謝過程において酸化ストレスを生じやすいことが知られており、実際に大量のL-dopa、ドパミンを神経系培養細胞の培養液に添加すると、培養細胞は細胞死を起こします。これらからL-dopaは毒であるという考えが根強くありました。また、長期治療中に出現するwearing offもL-dopaがドパミンアゴニストより出現しやすいのは両者の効果の力価と半減期の違いではなく、ドパミンアゴニストは神経保護的に作用し、L-dopaは神経毒的に作用するためではないかという考えさえ、一定の支持を受けていた時代もあります。しかしながら、培養系としてはより生理的な環境である神経細胞とグリ

※4 UPDRS

パーキンソン病統合評価尺度で、Hoehn-Yahrの重症度分類に比べて細かく評価することができることから、パーキンソン病を総合的に評価するスケール基準として世界中で広く利用されている。

※5 Hoehn-Yahr重症度分類

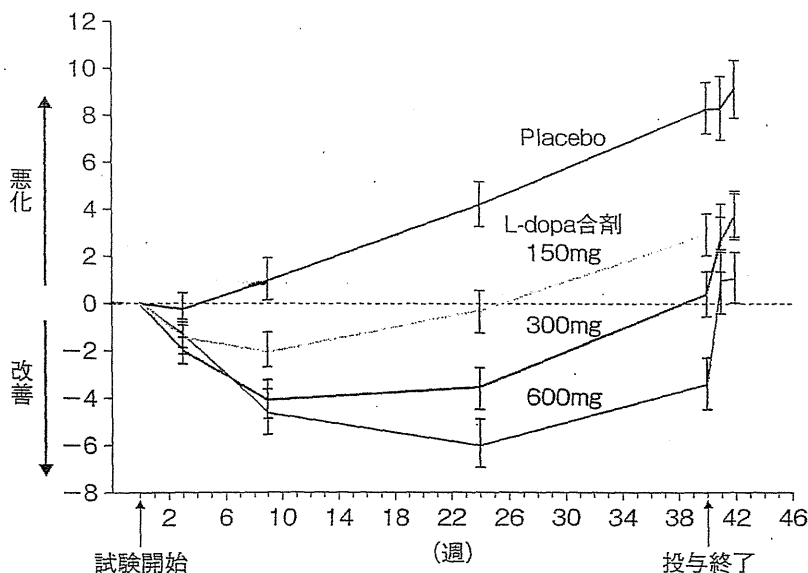
(第1部『パーキンソン病の進行と経過』のp86・図1参照)

ア細胞の共培養では、L-dopa、ドパミンはむしろ神経保護的に作用することが報告されています。また、通常のL-dopa服用量では、脳脊髄液内のL-dopa、ドパミン濃度は培養細胞で見た神経毒性を発揮する濃度には至りません。また、本態性振戦でありながら数十年にわたりL-dopaを服用していた患者にも黒質ドパミン神経の変性が見出されなかったことが報告されています。さらに、ELLDOPA 研究という臨床研究により、L-dopaは少なくとも神経毒性は認めず、場合によっては神経保護作用があるかもしれないという考え方に変わってきました。

ELLDOPA 研究⁹⁾ (図3)

PDの治療を考える上で 歴史的変換点ともなる研究なので、ここで説明します。北米で行われたPD発症早期(2年以内)の患者400名弱を対象に行われた臨床研究です。患者はL-dopa合剤150mg, 300mg, 600mg/日、および偽薬(プラセボ)群の4群に二重盲検の形で割り付けられ、約1年服用し、服用中止後2週間後までUPDRSで評価されました。服用前と服用終了時に β -CIT SPECT(ドパミントランスポーターを評価する画像検査)を行いました。その結果、図3に示すように、服用中止後2週間後でもL-dopa服用群はプラセボ群に比較して有意に症状が改善していました。この結果により、少なくともL-dopaは臨床的に問題となる神経毒性をもつものではないこと、さらに、L-dopa自体が神経保護作用をもつかどうかはともかく、治療により神経回路網をより正常に近く動かすこと、また運動能力をより良くすることが、より良い予後につながるという

図3 早期PD患者における用量別L-dopa治療改善効果(ELLDOPA Study)



Fahn S, et al. N Engl J Med 351 : 2498-2508, 2004.

考えに変化してきています。一方、ジスキネジア、wearing offは600mg群では半年後から有意に多く出現しており、症状の改善度と考え合わせて、これらの運動合併症はL-dopa用量が多いほど出現しやすいが、これがL-dopaの神経毒性の結果ではないと考えられました。

なお、 β -CIT SPECTの結果は、600mg群が最も取り込み低下が大きく、L-dopaによるドパミントランスポーターの発現抑制を見ているのであって、ドパミン神経細胞脱落と同義ではないと考えられています。ELLDOPA研究の前に、ドパミンアゴニストがL-dopaに比較して β -CIT SPECT取り込み低下が少ないので、ドパミンアゴニストは神経保護効果がL-dopaより高いという考え方が報告されていましたが、ELLDOPA研究によりこの考え方は否定されました。

ドパミン調節異常症候群

(DDS : Dopamine Dysregulation Syndrome)¹⁰⁾

DDSは最近では病的賭博なども含めて広い意味で使われて、ドパミンアゴニストとの関連が強く言われていますが、もともとはL-dopaを必要以上に服用してしまう脅迫的薬物使用が主体です。L-dopaは非常に効果が高い薬剤であり、急激にoffからonに変化する時には霧が晴れるような爽快感を伴うこともあり、精神的な依存を起こしやすいともいえます。特に若年発症の患者ではより効果がシャープであり、職業、家庭生活などのためにも必要量も多いことから、病的依存になりやすく、激しいジスキネジアを出現してもなお、より大量のL-dopaを希望することも少なくありません。しかし、これらの患者では病的賭博を含めた問題行動の合併も多いことから、治療初期から服用状況、生活状態に気を配ることが重要です。

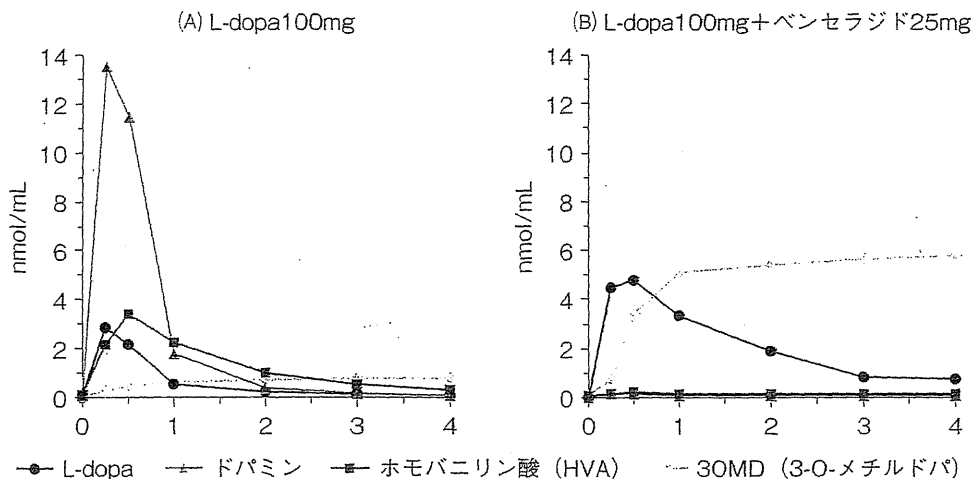
COMT 阻害薬²⁾

上に述べたように、通常私たちが使用しているL-dopa製剤はドパ脱炭酸酵素阻害薬(DCI)との合剤です。L-dopaは主な代謝経路を抑制されているため、副経路であるカテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)により3-O-メチルドパ(3OMD)に代謝される経路が活性化されています(図4)。3OMDは半減期が14時間と長いので、L-dopa合剤を長期に服用しているとL-dopaより3OMDのほうが高い濃度で維持されるようになります。L-dopaは消化管での吸収や脳血液関門での移行にはLシステムと呼ばれるアミノ酸輸送システム^{※6}を使用していますが、他の大型中性アミノ酸とともに3OMDとも共有しているため、3OMDの濃度が非常に高くなるとL-dopaの取り込みにも影響する可能性があります。少なくとも、L-dopaの第2の代謝経路を抑制することで、L-dopaの血中半減期を長くすることが可能であり(図5)、COMT阻害薬はこの目的で開発されました。現在、わが国ではエンタカポンが使用されています。欧米ではすでに、L-dopa + DCI(カルビドパ) + COMT阻害薬(エンタカポン)の合剤が使用されており、近い将来、わが国でも使用可能になると考えられます。

※6 アミノ酸輸送システム

モノアミン神経伝達物質生成の前駆物質となる芳香族アミノ酸を含めた大型の中性アミノ酸、およびL-dopa等のアミノ酸構造をもつ薬物を能動輸送する、細胞栄養において最も重要な輸送機構の1つ。

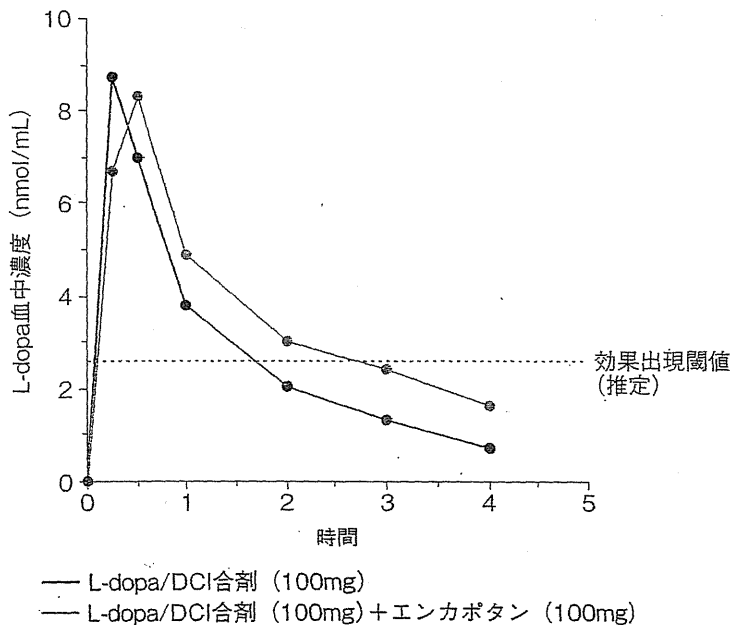
図4 L-dopa およびL-dopa/DCl 合剤の代謝の違い



L-dopa のみではドパミン濃度の上昇が目立ち、L-dopa 濃度は低い。3OMD は測定限界以下である。L-dopa 合剤ではドパミン濃度はほぼ測定限界以下のレベルとなり、L-dopa 濃度が確保され、それとともに3OMD 濃度が上昇する。

著者データ (未発表データ)

図5 COMT 阻害薬併用によるL-dopa 血中濃度の変化



エンタカポンの併用により L-dopa 半減期が延長し、効果出現時間が延長した。

著者データ (未発表データ)

エンタカポンの本来の特徴は、L-dopa のピーク濃度を上昇させずに半減期を延長することです。したがって、on の状態は現状でよい（あるいはジスキネジアがあるので、これ以上はドパミン刺激を強くしたくない）が、off を改善したいときに最も効力を発揮する薬です。

エンタカポンは半減期が1時間程度とL-dopaと同様ですので、基本的にL-dopaと同時に服用します。ただし、エンタカポンによりL-dopa半減期が長くなると1日の後半になるにつれ、これまでよりもL-dopa濃度が上がりやすくなるので、すでに進行期でジスキネジアが出現しやすい状態の方では、エンタカポンを減らす、L-dopa 1回量を減らす、ドパミンアゴニストを減らす等の工夫が必要になることもあります。

エンタカポンそのものの副作用はきわめて少なく最も頻度が高いのは、無害ですが着色尿（燈色）で、そのほか、便秘、下痢などです。むしろドパミン刺激が過剰になることによる副作用を注意する必要があります。

MAO-B 阻害薬²⁾

COMT 阻害薬が末梢でdopaの代謝を抑制するのに対し、MAO-B（モノアミン酸化酵素B：monoamine oxydase B）阻害薬は脳内のドパミン代謝を抑制してドパミンの効果をより強く持続させる目的で使用します。現在、わが国ではセレギリンが認可されています。

非可逆的なMAO-B阻害薬のため、効果の半減期は2週間以上と考えられています。1日投与量が10mgを超えるとMAO-Bに対する特異性が低下し、MAO-A活性も阻害し、急激な血圧変化などを起こしうするため、10mgを超える投与は禁忌です。また、夜間の服用は不眠を起しやすいため、朝のみまたは朝昼の2回で服用することになっています。内在性ドパミンの代謝も抑制しますので、早期には自己のドパミンを効率的に使用するという効果も期待できますが、現在のところわが国ではL-dopaとの併用のみが認められています。

作用機序から、当然wearing offの改善効果があります。ただし、ドパミンそのものの効果を増大（L-dopaを30%程度増量したのと同程度）させるため、ジスキネジアの出現頻度が増える可能性があります。これはL-dopaを減量することによりコントロールすることも可能です。三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）との併用は禁忌ですから注意が必要です。

ゾニサミド²⁾

ゾニサミドはもともとわが国で抗てんかん薬として開発された薬剤ですが、臨床経験を端緒に抗PD薬としても認可されました。治験では進行期PD患者にL-dopaと併用して運動症状の改善やwearing offの改善が報告されました。50mgではoff時間の有意な減少も認めました。現在承認されているのは25mg/日のみですが、進行期の運動症状や、off時の痛みの改善などが経験されています。半

減期は90時間と長く、1用量(25mg)のみで1日1回の投与であること、運動症状の改善に比較して不随意運動、幻覚なども含めて副作用の頻度がきわめて低いことから、比較的使いやすい薬になっています。現在、50mgも含めたoff時間短縮効果を指標とした治験が進行中です。

L-dopa の使い方

1) 原則は食後服用

生活時間の確認が重要。食事時間の間隔があまりにも長ければ、途中で軽食を取って、L-dopaを4回服用することを勧めます。

2) 効果を確認しながら投与量を決める

L-dopaは基本的に効果がある薬です。吸収の個人差なども考慮して、たとえば朝食後のみは1回200mg処方し、1カ月後の効果を確認するなどして、その患者の今に必要な投与量を決定します。

① 服用後の症状改善はあるが、日内変動は明らかでない

血中濃度の変動は穏やかであると考えられ、増量を考慮する場合は、頻回投与よりも1回量の増量で対応します。

② 昼、夕食直前にoffになる感じがする(穏やかなoff)

L-dopa 3食後投与にCOMT阻害薬を併用します。夕方のoffで生活の障害が大ききようなら、夕方にL-dopa 50~100mg程度を追加します。なるべく軽食を取りその後服用するように勧めます。なお、onの状態も全体に改善したい場合はL-dopa 1回量の増量、ドパミンアゴニストの増量をも考慮します。

③ 服用後15分で効くが2時間で切れるなどの訴えがある場合

まず、ドパミンアゴニストの増量、L-dopaは食後服用に切り替え1回量の増量、ゾニサミドの追加、ジスキネジアがなければMAO-B阻害薬の追加など、急峻な刺激を避けて、全体に穏やかに上げる努力をします。その上で残ったoffの改善のために、COMT阻害薬の追加、L-dopa少量(50mg程度)をoff時の30分前ぐらいに追加などの、微調整を行います。

やさしい

改訂版

パーキンソン病の自己管理

国立精神・神経医療研究センター病院 特命副院長/神経内科診療部長
パーキンソン病・運動障害疾患センター センター長

村田 美穂 編著



医薬ジャーナル社

高齢者パーキンソン病に対する治療の考え方

国立精神・神経医療研究センター神経内科診療部長

村田美穂

summary

高齢者パーキンソン病患者では、運動合併症の頻度は低いが非運動合併症は出現しやすい。無動、歩行障害が前面に立つことが多く、さらに加齢に伴う筋骨格系の障害が予後に大きく影響する。L-dopaを中心とした薬物治療とともに、十分なリハビリテーションが重要である。認知症、幻覚などの精神症状は予後増悪因子であり、適切な対応が必要である。

key words

パーキンソン病, 運動合併症, 非運動合併症, レビー小体型認知症, リハビリテーション

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は中脳黒質ドパミンニューロンの変性脱落により、振戦、固縮、無動、姿勢調節障害などが出現する疾患である。ドパミンニューロンはもともと20歳をピークに加齢とともに減少し、加齢によるドパミンニューロン脱落の速度から、150歳になれば全員がPDになるという話もあるほどである。実際、PDの発症は60歳台後半が最も多く、有病率は70歳台が最多である。一方、PD患者の生命予後は非PD患者とほとんど差がなくなっているため、PD患者の半数以上は高齢者PD患者ということになる。本稿では、高齢者PD患者として70歳以上の患者を想定して述べる。

高齢者PD患者の特徴

高齢者PD患者の特徴は一言で言うと、運

動合併症は少ないが、幻覚や自律神経障害などの非運動合併症が多いことと、無動、歩行障害が前景に立つことが多く、加齢に伴う筋骨格系の障害が予後に大きく影響するということである。以下に、それぞれについて述べる。

L-dopaをはじめとする多くの薬剤の開発により、PDの症状の改善には目覚ましいものがある。しかし、未だ治療中の問題点があり、これを大きく運動合併症と非運動合併症に分けて考える。

(1) 運動合併症

PDの長期治療中の問題点には、L-dopa効果の持続時間が短縮し、L-dopaを1日3~4回服用しても次の薬剤服用前に効果が減弱してしまうwearing-off現象や、ドパミン過剰刺激による不随意運動などがある。これらの運動合併症は、50歳未満発症の患者では発症後5~7年で50%以上に出現するが、高齢発症者では頻度は低く、しかも出現してもきわ

めて軽度であることが普通である。これまで多くの抗PD薬がこの運動合併症を標的に開発され、一定の効果を上げており、最近ではむしろ次に述べる非運動合併症が注目されるようになってきた¹⁾。

(2) 非運動合併症²⁾

PDでは固縮、振戦、無動などの運動症状のほかに、便秘、起立性低血圧などの自律神経症状や、抑うつ、幻覚、妄想、認知症、睡眠障害などの非運動症状も出現し、患者のquality of life (QOL) 低下の原因となっている。これまで多くの抗PD薬が前記の運動合併症を標的に開発され、一定の効果が上げられるようになって初めて、これらの非運動合併症が注目されるようになったとも言える。

非運動合併症は疾患そのものによる場合と、抗PD薬が原因あるいは抗PD薬により増悪する場合もあり、注意が必要である。運動合併症と異なり、非運動合併症は明らかに高齢者のほうが発現頻度は高い。さらに、幻覚・妄想がドパミン刺激により増悪することは容易に想像されるため、これらの出現により運動症状の改善に十分量の薬剤を使いにくくなる。

また、認知症の存在によりL-dopaの効果が減弱することが報告されており、これらの合併症そのものがQOL低下要因であるとともに、運動症状の改善を妨げる要因ともなりうるが高齢者PD患者の治療上の大きな問題と言える。

(3) 加齢に伴う筋・骨格系の障害

転倒はPD予後不良の重要な因子である。加齢に伴う筋力低下や膝関節、腰椎の変形などにより運動機能が低下するため、高齢者PD患者では若年患者より転倒などのリスクは明らかに高くなる。また、すくみや姿勢調節障害なども筋力低下があると一層日常生活動作

(activities of daily living ; ADL) の障害度が大きくなる。PDでは無意識の動きが少ないことがその特徴であるため、ADLの中でも同年齢の非PD患者よりも廃用性の筋力低下になりやすく、加齢に伴う動きの減少をさらに増悪させていると言える。

(4) 経過

一般に高齢者PD患者のほうが若年者PD患者よりも進行が早いとされている。病理学的に確定診断したPD患者の経過についての欧米での検討によると、いずれの年齢で発症しても、亡くなる5年前頃より認知症が出現し、多くはそれに先行して幻覚や易転倒性が出現していた。これらはどの年齢で発症してもあまり大きな違いはなく、若年発症者ではこれらが発現するまでの比較的良好な経過を得られる期間が長く、高齢発症になるに従いその期間が短くなったとされている³⁾。

この結果からは、高齢者ほど早期に診断し、より早く薬物治療やリハビリテーションを開始し、できるだけ運動機能を落とさないようにすることが重要であると言える。

高齢者PD患者の治療

以上の特徴を踏まえ、高齢者PD患者の治療における薬の使い方、リハビリテーションなどについて述べたい。

(1) 抗PD薬の使い方

① L-dopaとドパミン受容体刺激薬

PD治療の詳細については『パーキンソン病治療ガイドライン2011』⁴⁾を参照いただきたいが、現在、PD治療の中心はL-dopaとドパミン受容体刺激薬であり、ほかの薬剤はこれらの効果をより良くするための補助薬としての位置づけになっている。

L-dopaは脳内でドパミンに変換され、高