

Table 1 Results of videofluoroscopic examination of swallowing in patients with Parkinson's disease

	<i>n</i> (M:F)	Mean age	H&Y-I	H&Y-II	H&Y-III	H&Y-IV	H&Y-V
Aspiration (+)	9 (8:1)	69.6 ± 9.6	0	0	3	3	3
Aspiration (-)	52 (32:20)	66.5 ± 9.2	4	8	25	12	3
Total	61 (40:21)	67.0 ± 9.2	4	8	28	15	6

M male, *F* female, *H&Y* Hoehn-Yahr stage, aspiration (+), patient with aspiration during videofluoroscopic examination (VF); aspiration (-), patient without aspiration during VF

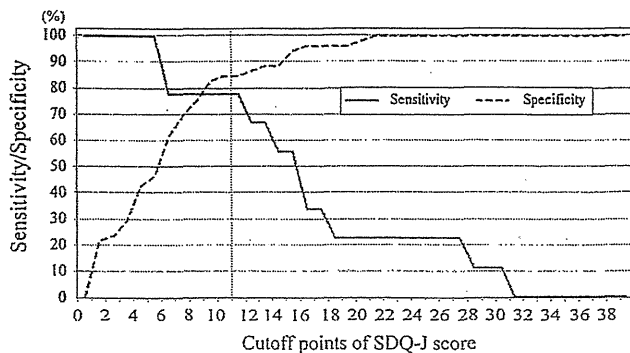


Fig. 1 The receiver operating characteristics curve. This graph enables us to visualize the sensitivity and specificity curves on a single axis. The *x*-axis represents the cutoff points for the SDQ-J score, and the *y*-axis represents the sensitivity and specificity. The sensitivity and specificity curves cross at 9 points, but the sensitivity curve is flat between 6.5 and 11.5 points. When the cutoff score of the SDQ-J is equal to 11 points, its sensitivity is 77.8% and its specificity is 84.6%

In ROC analysis, the sensitivity and specificity curves crossed at 9 points and the sensitivity curve became flat between 6.5 and 11.5 points (Fig. 1). We determined 11 points to be an appropriate cutoff point for the SDQ-J because in a screening tool, when sensitivity is same, higher specificity is better. Then, 15 patients (24.6%) who scored more than 11 points on the SDQ-J were assessed to have dysphagia. The sensitivity of the SDQ-J in predicting aspiration was 77.8%, and its specificity was 84.6%; therefore, the SDQ-J significantly predicted aspiration ($P < 0.01$) (Table 2). The positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 0.47 and 0.96, respectively. The pre- and post-test probabilities of aspiration were relatively low, at 14.7 and 46.7%, respectively.

Discussion

The original study for the SDQ reported that its Cronbach's alpha coefficient was 0.89 [2]. Cronbach's alpha coefficient was similar between the SDQ-J and the original scale, suggesting that the internal consistency of the SDQ-J was good and that this questionnaire would be reliable. According to the ROC analysis for the SDQ-J, 11 points was an appropriate

Table 2 Results of the Japanese version of the Swallowing Disturbance Questionnaire in comparison with those of videofluoroscopic examination while swallowing liquid

SDQ-J finding	Aspiration during VF		
	Positive	Negative	Total
Dysphagia (+)	7	8	15
Dysphagia (-)	2	44	46
Total	9	52	61
Sensitivity	77.8%		
Specificity	84.6%		
Positive predictive value	0.46		
Negative predictive value	0.96		
Pre-test probability	14.8%		
Post-test probability	46.7%		

SDQ-J The Japanese version of the Swallowing Disturbance Questionnaire, *VF* videofluoroscopic examination of swallowing

cutoff point for the SDQ-J, and this cutoff point was the same as that of original study. The SDQ comprised of questionnaire about the swallowing function, and there were few culture-related questions. Therefore, unlike subjective QOL assessment tools, physical assessment tool such as SDQ may be less influenced by culture.

In the original study, the subjects were PD patients who were referred to a speech and language pathologist (SLP), and the authors suggested that the subjects might have experienced speech, voice, or swallowing disturbances. Indeed, 41 of the 57 subjects (71.9%) were diagnosed with swallowing disturbance by the SLP and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES). The original study reported that the sensitivity of the SDQ was 80.5%, and its specificity was 81.3%. The pre- and post-test probabilities of aspiration in the original study were high, at 71.9 and 91.7%, respectively. We selected the present patients from our inpatient population, irrespective of subjective symptoms of dysphagia; moreover, we defined dysphagia as the presence of aspiration on VF. VF shows various abnormal findings in PD patients with dysphagia [7, 8], but the clinical importance of these findings has not been determined. However, aspiration during VF is a risk factor for the onset of pneumonia and the discontinuation of oral intake in patients with Lewy body disease, and the

cumulative rate of pneumonia up to 24 months after VF is higher in PD patients with aspiration [9]. Our wide selection of subjects and strict definition of dysphagia may be the reasons of the sensitivity of the SDQ-J being lower than those of the original SDQ.

For the original SDQ, the PPV and NPV were calculated as 0.92 and 0.62, respectively. The relationships between the PPV and NPV in the original SDQ were opposite to those in the SDQ-J. The PPV was relatively low in the SDQ-J, so a potential use of the SDQ-J might be for the early identification of severe dysphagia in PD patients, and some type of further objective test, such as VF or FEES, would be required to diagnose the dysphagia.

A higher modified H&Y stage and lower body mass index are useful clinical parameters to screen for severe dysphagia in PD [10]. Anxiety and depression are also known to adversely affect the results of the SDQ [11]. Even though SDQ is a questionnaire for dysphagia in PD patients, there are no questions associated with parkinsonism. Hence, when the SDQ or SDQ-J is combined with other parameters that are related to parkinsonism, their diagnostic accuracy may change.

To conclude, this study shows the reliability of the SDQ-J and suggests its usefulness to screen for aspiration in PD patients; therefore, we recommend using the SDQ as a screening tool to diagnose dysphagia in PD patients. In the future, we intend to evaluate the SDQ-J and other clinical findings in a larger subject population and improve the diagnostic accuracy of dysphagia in PD patients.

Acknowledgments The authors thank Y. Manor (Tel-Aviv Sourasky Medical Center) for the permission to use the SDQ and proof-reading the back translation. This work was supported by a TMC Young Investigator Fellowship from the National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan, and by an Intramural Research Grant (22–Y2) for Neurological and Psychiatric Disorders that was also awarded by the NCNP.

Appendix

The questions of the original SDQ are enlisted below:

- (1) Do you experience difficulty chewing solid food like an apple, cookie, or a cracker?
- (2) Are there any food residues in your mouth, in your cheeks, under your tongue or stuck to your palate after swallowing?
- (3) Does food or liquid come out of your nose when you eat or drink?
- (4) Does chewed-up food dribble from your mouth?
- (5) Do you feel you have too much saliva in your mouth; do you drool or have difficulty swallowing your saliva?

- (6) Do you swallow chewed-up food several times before it goes down your throat?
- (7) Do you experience difficulty in swallowing solid food (i.e., do apples or crackers get stuck in your throat)?
- (8) Do you experience difficulty in swallowing pureed food?
- (9) While eating, do you feel as if a lump of food is stuck in your throat?
- (10) Do you cough while swallowing liquids?
- (11) Do you cough while swallowing solid foods?
- (12) Immediately after eating or drinking, do you experience a change in your voice, such as hoarseness or reduced?
- (13) Other than during meals, do you experience coughing or difficulty breathing as a result of saliva entering your windpipe?
- (14) Do you experience difficulty in breathing during meals?
- (15) Have you suffered from a respiratory infection (pneumonia, bronchitis) during the past year?

Questions 1–14 have following options and scores; Never, 0 point; Seldom (once a month or less), 1 point; Frequently (1–7 times a week), 2 points; Very Frequently (more than 7 times a week), 3 points. For the 15th question, “Yes” is 2.5 points and “No” is 0.5 points.

References

1. Leow, L. P., Huckabee, M. L., Anderson, T., & Beckert, L. (2010). The impact of dysphagia on quality of life in ageing and Parkinson's disease as measured by the swallowing quality of life (SWAL-QOL) questionnaire. *Dysphagia*, 25(3), 216–220.
2. Manor, Y., Giladi, N., Cohen, A., Fliss, D. M., & Cohen, J. T. (2007). Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(13), 1917–1921.
3. Evatt, M. L., Chaudhuri, K. R., Chou, K. L., Cubo, E., Hinson, V., Kompoliti, K., et al. (2009). Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: Sialorrhea, dysphagia, and constipation—critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(5), 635–646.
4. Calne, D. B., Snow, B. J., & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 32(Suppl), S125–S127.
5. Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. B. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*, 25(24), 3186–3191.
6. Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1), 29–36.
7. Leopold, N. A., & Kagel, M. C. (1997). Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. *Neurology*, 48(2), 373–376.
8. Bushmann, M., Dobmeyer, S. M., Lecker, L., & Perlmutter, J. S. (1989). Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology*, 39(10), 1309–1314.

9. Yamamoto, T., Kobayashi, Y., & Murata, M. (2010). Risk of pneumonia onset and discontinuation of oral intake following videofluorography in patients with Lewy body disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *16*(8), 503–506.
10. Lam, K., Lam, F. K., Lau, K. K., Chan, Y. K., Kan, E. Y., Woo, J., et al. (2007). Simple clinical tests may predict severe oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(5), 640–644.
11. Manor, Y., Balas, M., Giladi, N., Mootanah, R., & Cohen, J. T. (2009). Anxiety, depression and swallowing disorders in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(6), 453–456.

原 著

問診によるパーキンソン病患者の誤嚥の評価

山本 敏之*, 臼井 晴美**, 新庄 孝子**, 市川 直美**,
三好 智佳子**, 村田 美穂*

目的：問診からパーキンソン病 (PD) 患者の誤嚥の合併を評価することを目的とした。対象と方法：対象は PD 患者 69 人 (65.3±8.9 歳)。嚥下障害とパーキンソニズムに関する 20 の質問で構成された問診票を使い、看護師、もしくは医師が対象に対面式聞き取り調査を行った。すべての対象に液体バリウム 10 mL で嚥下造影検査 (VF) を行い、問診の結果と VF での誤嚥を比較した。結果：誤嚥した患者は 18 人、誤嚥しなかった患者は 51 人であった。誤嚥した患者と誤嚥しなかった患者の年齢、パーキンソニズムの重症度、体格指数に有意差はなかった。ロジスティック回帰分析から、VF で誤嚥した患者は「ここ 1 年でやせてきた」「薬を飲むときにむせる」「食事中の症状として動きの悪さがある」を有意に自覚した。予測式は、感度 0.72、特異度 0.90 であった。結論：問診による PD 患者の誤嚥の診断には、嚥下障害の評価と食事中のパーキンソニズムの評価が有用であった。

嚥下医学 1:90-98, 2012

Key words：パーキンソン病, 誤嚥, 問診, 嚥下造影検査

はじめに

パーキンソン病 (PD) は死因の 22.1~44.1% が肺炎であり^{1~3)}、嚥下造影検査 (VF) で誤嚥した PD 患者は、検査から 2 年以内の肺炎発症率が有意に高い⁴⁾。しかしながら、PD では無症候性誤嚥が多く^{4~6)}、早期に誤嚥の合併を診断することは難しい。

問診から嚥下障害を評価する方法として、大熊ら⁷⁾は摂食・嚥下障害スクリーニングのための質問紙を開発した。この質問紙は 15 問で構成され、重症度の高い回答をした患者は嚥下障害ありと判断される。この質問紙を使って PD 患者 24

人の嚥下機能を評価した報告⁸⁾では 16 人が「嚥下障害あり」と判断された。しかしながら、この研究では嚥下障害を判定するための至適基準がなく、問診による嚥下障害の判定が妥当であるかは不明であった。また、Manor ら⁹⁾は、PD 患者の嚥下障害を評価するための自己回答式質問票“Swallowing disturbance questionnaire (SDQ)”を開発した。この質問票は 15 問で構成され、嚥下障害であられる症状の頻度を質問したものである¹⁰⁾。PD 患者 57 人のうち言語聴覚士の臨床評価と嚥下内視鏡で嚥下障害ありと判定された 41 人と嚥下障害なしと判定された 16 人を、SDQ は有意に判定した。Lam ら¹¹⁾は、PD 患者 45 人

* 国立精神・神経医療センター病院神経内科, ** 同看護部

別刷請求：〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経医療センター病院神経内科 山本敏之

を対象に、14問で構成された質問票による評価と50 mL水飲みテストを行い、VFで重度の嚥下障害を伴った6人の患者の特徴として、Hoehn-Yahr (H&Y) 重症度が高い ($p=0.04$)、体格指数 (Body mass index : BMI) が低い ($p=0.01$)、
「口腔で食物や水分を保持するのが困難ですか？」の質問で肯定の答え ($p=0.05$) が有意とした。これまでの報告から、嚥下障害をきたすPD患者には臨床的な特徴があると推定された。

本研究は、問診から簡便に誤嚥しているPD患者を判定することを目的とした。日常の摂取場面での誤嚥の代用評価項目としてVFでの誤嚥を評価し、問診では嚥下障害であられる症状の自覚とパーキンソンニズムに対する自覚の両方を評価した。

対象と方法

2007年10月から2008年2月、2010年5月から2010年9月までの10カ月間に当院に入院し、日常の食事を経口摂取していたPD患者のうち、検査同意が得られた患者69人 (65.3±8.9歳、男40人、女29人) を対象とした。H&Y重症度は中央値3.0 (H&Y I度0人、H&Y II度5人、H&Y III度43人、H&Y IV度16人、H&Y V度5人)、BMIは20.6±3.2であった。すべての患者はprobable PDと診断¹²⁾され、抗パーキンソン病薬で内服治療していた。すべての患者は頭部MRIで他の神経変性疾患を否定し、また、MIBG心筋シンチグラフィで後期像の心筋/上縦隔集積比の低下¹³⁾を確認した。幻覚や精神症状、認知症、脳血管障害の合併、向精神薬を内服している患者は除外した。

われわれは大熊ら⁷⁾の開発した質問紙を参考にPD患者の嚥下障害を評価するための問診票 (表1) を作成し、対面式聞き取り調査を行った。問診票の質問1, 2, 3は過去1年間の症状について、質問4以降は最近3カ月の症状についてとした。なお、質問14は薬の種類や剤型を問わなかった。また、質問15は食物形態について問わ

なかった。質問18では、誤嚥が飲んだものや食べたものが気管に入った状態であることを、適宜、患者に説明した。質問19, 20は嚥下にかかわる器官の動きに限定せず、体全体のパーキンソンニズムの自覚について自由回答させ、複数回答可とした。頻度の選択肢は、「まれに」は月1回以下、「しばしば」は週に1~7回、「よくある」は週に7回以上を基準とした。

すべての対象に研究概要を説明し、本人から文書同意を得て研究を行った。入院後5日以内に看護師、もしくは医師が問診票を使って患者から聞き取り調査した。質問の内容について回答者から質問があった場合は、質問者が理解できる内容で説明した。また、回答があいまいな場合は、質問者がもっとも適していると考えた回答を選択した。

VFはすべての対象に実施した。検査中、被検者は食事のときと同じ座位姿勢をとった。検者は2倍希釈した110 w/v%液体バリウム (液体) 10 mLを被検者の口腔にシリンジで注入した。そして、検者は被検者に嚥下開始の指示を出した。被検者の口腔から上部食道までを側面から透視し、嚥下運動をDVDレコーダーに30フレーム毎秒で記録した。1施行目で嚥下できた場合は2施行目を行わず、口腔からの漏れや指示前に咽頭へ垂れこんだ場合は2施行目を行った。透視時間は5分以内とした。検査後、1人の解析者がフレームごとに動画を解析し、声帯を越える気道侵入を誤嚥として評価した。

統計では、VFで誤嚥したPD患者を誤嚥あり群、誤嚥しなかったPD患者を誤嚥なし群に分類し、年齢、H&Y重症度、BMI、問診票の質問について、Mann-Whitney U検定で2群を比較した。さらに2群の比較で有意だった質問について、尤度比による変数増加法によってロジスティック回帰分析を行い、有意に誤嚥に寄与する質問を同定した。なお、統計処理では、回答された選択肢を順位変数とし、「いいえ=1、あり=2」、「いいえ=1、まれに=2、しばしば=3、よく

表1 パーキンソン病患者の嚥下障害を評価するための問診表

過去1年間で	選択肢1	選択肢2	選択肢3	選択肢4
質問1. 肺炎と診断されたことはありますか?	いいえ	はい	-	-
質問2. 窒息したことはありますか?	いいえ	はい	-	-
質問3. やせてきましたか?	いいえ	3kg以内	3kg~5kg	5kg以上
この3カ月間で	選択肢1	選択肢2	選択肢3	選択肢4
質問4. 微熱はありますか?	いいえ	まれに	よくある	-
質問5. 食欲はありますか?	はい	いいえ	-	-
質問6. 座っているときに涎が出て困りますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問7. 横になると咳こむことがありますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問8. 食事中や食後に痰が絡んだ感じがありますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問9. 食事以外のときに痰が絡んだ感じがありますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問10. 食べ物を噛みにくいことがありますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問11. 飲み込みにくいと感じることがありますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問12. 食事中にむせることがありますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問13. 水分を飲むときにむせることがありますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問14. 薬を飲むときにむせることがありますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問15. のどに食べ物が残る感じがありますか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問16. パサパサした食べ物が飲み込みにくいのですか?	いいえ	まれに	しばしば	よくある
質問17. 食事形態を工夫していますか?	いいえ	はい	-	-
質問18. 自分は誤嚥していると思いますか?	いいえ	はい	-	-
質問19. 食事ではどのような症状が気になりますか? (複数回答可. 該当した回答を記録)				
(a) 振戦	(b) ジスキネジー	(c) 動きが悪い	(d) 姿勢が悪い	
質問20. 食事に関係なく, 困る症状は何ですか? (複数回答可. 該当した回答を記録)				
(a) 振戦	(b) ジスキネジー	(c) 動きが悪い	(d) 姿勢が悪い	
(e) 会話	(f) 歩行	(g) すくみ	(h) オンオフ現象	

看護師, もしくは医師が対面聞き取り調査を行った. 質問1, 2, 3は過去1年間について, 質問4以降は最近3カ月の症状について質問した. 頻度の選択肢は, 「まれに」は月1回以下, 「しばしば」は週に1~7回, 「よくある」は週に7回以上を基準とした.

ある=4」とした. 質問19, 20は選択肢ごとに症状のありなしを評価した. 有意水準 $p < 0.05$ を有意とした. 統計ソフトはSPSS®(ver. 18)を使用した. 本研究は当院倫理委員会で承認された.

結 果

69人中63人は1施行目で検査を終え, 6人が2施行目で検査を終えた. 誤嚥あり群は18人(年齢 67.6 ± 6.9 歳, 男15人, 女3人), 誤嚥なし

群は51人(年齢 64.5 ± 9.5 歳, 男25人, 女26人)であった. H&Y重症度は, 誤嚥あり群と誤嚥なし群で有意差がなく, いずれも中央値3.0であったが, 誤嚥あり群にはH&Y II度以下の患者はいなかった. BMIは, 誤嚥あり群 19.6 ± 1.6 , 誤嚥なし群 20.7 ± 3.5 で有意差はなかった(表2).

問診票の回答では, 「質問3. やせてきましたか? $p = 0.01$ 」「質問6. 座っているときに涎

表2 誤嚥あり群と誤嚥なし群のプロフィール

	n	年齢	性別(男:女)	BMI	H&Y I度	H&Y II度	H&Y III度	H&Y IV度	H&Y V度
誤嚥あり	18	67.6±6.9	15:3	19.6±1.6	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (61.1)	4 (22.2)	3 (16.7)
誤嚥なし	51	64.5±9.5	25:26	20.7±3.5	0 (0.0)	5 (9.8)	32 (62.7)	12 (23.5)	2 (3.9)
全体	69	65.3±8.9	40:29	20.6±3.2	0 (0.0)	5 (7.2)	43 (62.3)	16 (23.2)	5 (7.2)

年齢, BMI, H&Y 重症度に有意差はなかった. BMI: body mass index, H&Y 重症度: Hoehn-Yahr 重症度.

が出て困りますか? ($p < 0.01$)」「質問7. 横になると咳こむことがありますか? ($p < 0.01$)」「質問8. 食事中や食後に痰が絡んだ感じがありますか? ($p = 0.03$)」「質問9. 食事以外のときに痰が絡んだ感じがありますか? ($p = 0.04$)」「質問12. 食事中にむせることがありますか? ($p < 0.01$)」「質問13. 水分を飲むときにむせることがありますか? ($p < 0.01$)」「質問14. 薬を飲むときにむせることがありますか? ($p < 0.01$)」「質問19(c). 食事ではどのような症状が気になりますか? 一動きが悪い ($p < 0.01$)」が2群の比較で有意差があった(表3). なお、「質問18. 自分は誤嚥していると思いますか?」の質問は誤嚥あり群の55.6%が「いいえ」と回答し、誤嚥なし群と有意差はなかった.

2群の比較で有意であった9項目についてロジスティック回帰分析を行った。「質問3. やせてきましたか? (オッズ比 1.85, $p = 0.05$)」「質問14. 薬を飲むときにむせることがありますか? (オッズ比 2.85, $p = 0.01$)」「質問19(c). 食事ではどのような症状が気になりますか? 一動きが悪い (オッズ比 21.25, $p < 0.01$)」がVFでの誤嚥の予測に寄与する項目であった(表4).

ロジスティック回帰モデルは以下となり、予測確率 $z > 0.5$ のときVFで誤嚥を合併している疑いありと判定された.

$$\text{Logit}(z) = -8.99 + 0.62 \times [\text{質問3}] + 1.05 \times [\text{質問14}] + 3.06 \times [\text{質問19(c)}]$$

このロジスティック回帰モデルは、モデル χ^2 検定の結果が $p < 0.01$ で有意で、ホスマー・レメシヨウの適合度検定の結果は $p = 0.93$ であった.

問診での回答パターン別の予測確率とVFでの誤嚥の比較を表5に示す. このロジスティック回帰モデルによる判別は感度 0.72, 特異度 0.90, 陽性適中率 0.72, 陰性適中率 0.90, 判別適中率 85.5%であった.

考 察

PD患者ではさまざまな嚥下障害が出現する¹⁴⁾. 本研究ではVFでの誤嚥を至適基準とし、嚥下障害についての自覚症状とパーキンソニズムの自覚症状を問診した. 問診表による20問30項目の評価では9項目で誤嚥あり群と誤嚥なし群に有意差があったが、質問間の交絡を考慮し、ロジスティック回帰分析で有意な項目を検討した. VFで誤嚥したPD患者は、以下の質問から評価できた:「この1年でやせてきましたか?」「薬を飲むときにむせることがありますか?」「食事ではどのような症状が気になりますか? 一動きが悪い」. このロジスティック回帰式の適合度、判別の中率は高かった.

PD患者の嚥下障害に対するこれまでの報告^{9, 11)}は嚥下機能の評価を目的とした質問で構成され、パーキンソニズムはH&Y重症度で評価している. 嚥下機能とH&Y重症度については、H&Y重症が高いPD患者ほど嚥下障害のリスクは高いとする報告がある¹⁰⁾ 一方で、PD患者のH&Y重症度と嚥下障害は必ずしも相関しないと

表3 パーキンソン病患者の問診結果

	誤嚥あり群				誤嚥なし群				有意水準
	選択肢1	選択肢2	選択肢3	選択肢4	選択肢1	選択肢2	選択肢3	選択肢4	
質問1	<u>14(77.8)</u>	4 (22.2)	-	-	<u>44(86.3)</u>	7 (13.7)	-	-	0.40
質問2	<u>15(83.3)</u>	3 (16.7)	-	-	<u>44(86.3)</u>	7 (13.7)	-	-	0.76
質問3	5 (27.8)	4 (22.2)	2 (11.1)	<u>7 (38.9)</u>	<u>32(62.7)</u>	7 (13.7)	2 (3.9)	0 (0.1)	0.01
質問4	<u>14(77.8)</u>	4 (22.2)	0 (0.0)	-	<u>43(84.3)</u>	6 (11.8)	2 (3.9)	-	0.59
質問5	<u>16(88.9)</u>	2 (11.1)	-	-	<u>45(88.2)</u>	6 (11.8)	-	-	0.60
質問6	4 (22.2)	4 (22.2)	<u>6 (33.3)</u>	4 (22.2)	<u>31(60.8)</u>	9 (17.6)	6 (11.8)	5 (9.8)	<0.01
質問7	<u>8 (44.4)</u>	4 (22.2)	5 (27.8)	1 (5.6)	<u>42(82.4)</u>	5 (9.8)	3 (5.9)	1 (2.0)	<0.01
質問8	<u>10(55.6)</u>	1 (5.6)	4 (22.2)	3 (16.7)	<u>40(78.4)</u>	7 (13.7)	2 (3.9)	2 (3.9)	0.03
質問9	<u>11(61.1)</u>	3 (16.7)	3 (16.7)	1 (5.6)	<u>43(84.3)</u>	4 (7.8)	3 (5.9)	1 (2.0)	0.04
質問10	<u>8 (44.4)</u>	4 (22.2)	4 (22.2)	2 (11.1)	<u>37(72.5)</u>	3 (5.9)	7 (13.7)	4 (7.8)	0.06
質問11	<u>9 (50.0)</u>	3 (16.7)	2 (11.1)	4 (22.2)	<u>30(58.8)</u>	8 (15.7)	9 (17.6)	4 (7.8)	0.37
質問12	4 (22.2)	4 (22.2)	<u>7 (38.9)</u>	3 (16.7)	<u>35(68.6)</u>	9 (17.6)	3 (5.9)	4 (7.8)	<0.01
質問13	<u>5 (27.8)</u>	3 (16.7)	<u>5 (27.8)</u>	<u>5 (27.8)</u>	<u>35(68.6)</u>	10(19.6)	4 (7.8)	2 (3.9)	<0.01
質問14	<u>7 (38.9)</u>	2 (11.1)	4 (22.2)	5 (27.8)	<u>39(76.5)</u>	7 (13.7)	4 (7.8)	1 (2.0)	<0.01
質問15	<u>14(77.8)</u>	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (11.1)	<u>40(78.4)</u>	5 (9.8)	3 (5.9)	3 (5.9)	0.81
質問16	<u>10(55.6)</u>	2 (11.1)	2 (11.1)	4 (22.2)	<u>38(74.5)</u>	3 (5.9)	6 (11.8)	4 (7.8)	0.11
質問17	<u>12(66.7)</u>	6 (33.3)	-	-	<u>40(78.4)</u>	11(21.6)	-	-	0.32
質問18	<u>10(55.6)</u>	8 (44.4)	-	-	<u>39(76.5)</u>	12(23.5)	-	-	0.10
質問19 (a)	<u>11(61.1)</u>	7 (38.9)	-	-	<u>40(78.4)</u>	11(21.6)	-	-	0.15
質問19 (b)	<u>18(100.0)</u>	0 (0.0)	-	-	<u>46(90.2)</u>	5 (9.8)	-	-	0.17
質問19 (c)	3 (16.7)	<u>15(83.3)</u>	-	-	<u>41(80.4)</u>	10(19.6)	-	-	<0.01
質問19 (d)	7 (38.9)	<u>11(61.1)</u>	-	-	<u>26(51.0)</u>	25(49.0)	-	-	0.38
質問20 (a)	<u>15(83.3)</u>	3 (16.7)	-	-	<u>38(74.5)</u>	13(25.5)	-	-	0.45
質問20 (b)	<u>18(100.0)</u>	0 (0.0)	-	-	<u>47(92.2)</u>	4 (7.8)	-	-	0.22
質問20 (c)	<u>9 (50.0)</u>	<u>9 (50.0)</u>	-	-	<u>31(60.8)</u>	20(39.2)	-	-	0.43
質問24 (d)	<u>10(55.6)</u>	8 (44.4)	-	-	<u>35(68.8)</u>	16(31.4)	-	-	0.32
質問20 (e)	<u>13(72.2)</u>	5 (27.8)	-	-	<u>38(74.5)</u>	13(25.5)	-	-	0.85
質問20 (f)	<u>9 (50.0)</u>	<u>9 (50.0)</u>	-	-	<u>28(54.9)</u>	23(45.1)	-	-	0.72
質問20 (g)	<u>14(77.8)</u>	4 (22.2)	-	-	<u>41(80.4)</u>	10(19.6)	-	-	0.81
質問20 (h)	<u>10(55.6)</u>	8 (44.4)	-	-	<u>35(68.6)</u>	16(31.4)	-	-	0.32

数字は回答数、()内は群別パーセンテージ。下線は回答の最頻値。有意水準0.05未満を有意とした(斜字)。

表4 問診結果のロジスティック回帰分析結果

	オッズ比	95%信頼区間	有意確率
質問3	1.85	1.00 - 3.42	0.05
質問14	2.85	1.30 - 6.26	0.01
質問19(c)	21.25	3.94 - 114.74	<0.01

表5 問診の回答パターン別の誤嚥の合併の予測確率と嚥下造影検査結果の比較

問診の回答パターン			予測確率	嚥下造影検査	
質問3	質問14	質問19(c)		誤嚥あり	誤嚥なし
4	4	2	0.98	1 (5.6)	0 (0.0)
3	4	2	0.96	1 (5.6)	0 (0.0)
4	3	2	0.94	1 (5.6)	0 (0.0)
2	4	2	0.93	1 (5.6)	0 (0.0)
3	3	2	0.89	1 (5.6)	0 (0.0)
1	4	2	0.87	1 (5.6)	0 (0.0)
4	2	2	0.84	0 (0.0)	0 (0.0)
2	3	2	0.82	0 (0.0)	0 (0.0)
3	2	2	0.74	0 (0.0)	0 (0.0)
1	3	2	0.71	1 (5.6)	1 (2.0)
4	4	1	0.67	1 (5.6)	0 (0.0)
4	1	2	0.65	3 (16.7)	2 (3.9)
2	2	2	0.61	2 (11.1)	2 (3.9)
3	4	1	0.53	0 (0.0)	0 (0.0)
3	1	2	0.50	0 (0.0)	0 (0.0)

1	2	2	0.46	0 (0.0)	1 (2.0)
4	3	1	0.42	0 (0.0)	0 (0.0)
2	4	1	0.37	0 (0.0)	0 (0.0)
2	1	2	0.35	1 (5.6)	1 (2.0)
3	3	1	0.28	0 (0.0)	1 (2.0)
1	4	1	0.24	0 (0.0)	1 (2.0)
1	1	2	0.23	2 (11.1)	3 (5.9)
4	2	1	0.20	0 (0.0)	2 (3.9)
2	3	1	0.17	0 (0.0)	0 (0.0)
3	2	1	0.12	0 (0.0)	0 (0.0)
1	3	1	0.10	1 (5.6)	2 (3.9)
4	1	1	0.08	1 (5.6)	6 (11.8)
2	2	1	0.07	0 (0.0)	0 (0.0)
3	1	1	0.05	0 (0.0)	1 (2.0)
1	2	1	0.04	0 (0.0)	2 (3.9)
2	1	1	0.03	0 (0.0)	4 (7.8)
1	1	1	0.01	0 (0.0)	22 (43.1)

誤嚥の合併ありの予測				13 (72.2)	5 (9.8)
誤嚥の合併なしの予測				5 (27.8)	46 (90.2)

				18 (100)	51 (100)

予測確率はロジスティック回帰モデルから計算し、0.50以上のとき、誤嚥の合併ありと判定した。()内は群別パーセンテージ。

する報告も多い^{15~17)}。本研究は誤嚥あり群と誤嚥なし群のH&Y重症に有意差がなく、後者を支持する結果になった。また、PD患者の嚥下障害は、動作緩慢が原因であることが指摘されている^{18,19)}。本研究から食事時のパーキンソニズムとして体の動きの悪さを自覚していたPD患者は有意にVFでの誤嚥が多く、これを問うことが嚥下障害の評価に有用であることが示唆された。食事場面以外では誤嚥あり群と誤嚥なし群で自覚的なパーキンソニズムに有意差がなかった。このことから、誤嚥あり群の食事時の動きの悪さの自覚は、食事中だから自覚できるパーキンソニズムである可能性があった。

PD患者のBMIの低下はVFで誤嚥した患者の特徴の1つである¹⁰⁾。しかしながら、PD患者では嚥下障害以外にも味覚鈍麻、摂食動作の障害、抑うつ症状、筋強剛や不随意運動による必要エネルギーの増加など、さまざまな原因で体重が低下する²⁰⁾。本研究では誤嚥あり群と誤嚥なし群のBMIは有意差がなく、過去1年間の体重減少の自覚が誤嚥あり群で有意に多かった。VFで誤嚥した患者は、BMIが有意に低下する以前に体重減少を自覚している可能性があった。

誤嚥あり群で有意に自覚されていた、食事時のむせ(質問12)、水分飲みでのむせ(質問13)、内服時のむせ(質問14)は、日常の摂食場面での誤嚥を示唆する臨床所見である。PDではVFで誤嚥していない患者でも嚥下障害を自覚していることが多い⁴⁾ことが知られている。本研究のロジスティック回帰解析から、食事や飲水でのむせよりも、内服時のむせの自覚がVFでの誤嚥の合併の予測に寄与することが示された。

結論として、VFで誤嚥するPD患者は、ここ1年でやせてきた、薬を飲むときにむせる、食事時の自覚症状として動きの悪さがある、という質問で判定できることを示した。レヴー小体病では、VFでの誤嚥が肺炎発症や経口摂取中止のリスク因子であり⁴⁾、問診から早期に誤嚥の合併を疑うことは治療方針の決定において有用であると

考えた。今後、本研究対象と異なるPD患者を対象に本研究の信頼性を検討する予定である。また、VFで誤嚥したPD患者において、パーキンソニズムの治療で食事時の動きの悪さの自覚がなくなった場合、誤嚥が改善するのか検討する予定である。

謝辞：本研究は精神・神経疾患研究開発費「レヴー小体病関連疾患に関する研究」(21委-4)で行った。

文 献

- 1) Nakashima K, et al : Prognosis of Parkinson's disease in Japan. Tottori University Parkinson's Disease Epidemiology (TUPDE) Study Group. *Eur Neurol* 38S2 : 60-63, 1997.
- 2) Fall PA, et al : Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease : a 9-year follow-up. *Mov Disord* 18 : 1312-1316, 2003.
- 3) Wang X, et al : Clinical course and cause of death in elderly patients with idiopathic Parkinson's disease. *Chin Med J* 115 : 1409-1411, 2002.
- 4) Yamamoto T, et al : Risk of pneumonia onset and discontinuation of oral intake following videofluorography in patients with Lewy body disease. *Parkinsonism Relat Disord* 16 : 503-506, 2010.
- 5) Bird MR, et al : Asymptomatic swallowing disorders in elderly patients with Parkinson's disease : a description of findings on clinical examination and videofluoroscopy in sixteen patients. *Age Ageing* 23 : 251-254, 1994.
- 6) Fuh JL, et al : Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99 : 106-112, 1997.
- 7) 大熊るり, 他 : 摂食・嚥下障害スクリーニングのための質問紙の開発. *日摂食嚥下リハ会誌* 6 : 3-8, 2002.
- 8) 手塚淑恵, 他 : Parkinson病患者の嚥下障害 -質問紙による検討-. *神経内科* 68 : 488-490, 2008.
- 9) Manor Y, et al : Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 : 1917-1921, 2007.
- 10) 山本敏之 : パーキンソン病の嚥下障害とその治療. *MB Med Reha* 135 : 37-44, 2011.
- 11) Lam K, et al : Simple clinical tests may predict severe oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 : 640-644, 2007.
- 12) Gibb WR, Lees AJ : The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 15 : 27-44, 1989.
- 13) Yoshita M : Differentiation of idiopathic Parkinson's

- 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、脳内のドパミン作動性神経細胞が変性してドパミンが不足し、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、いまなお誤解に基づき恐ろしい難病だと思い込んだり、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/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、脳内のドパミン作動性神経細胞が変性してドパミンが不足し、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	・症状は一侧のみにみられる ・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
4度	・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
5度	・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

村田美穂編者「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（ビ・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[®]）（皮下注薬）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、プラミペ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、プラミペ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)	ドパ+カルビドパ	L-ドパ・カルビドパ配合 (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、ドパミンを補う	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
	ドパ+ベンセラジド	L-ドパ・ベンセラジド配合 (4:1)	マドパー [®] イーシー・ドパール [®] ネオドバソール [®]			
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	ベルマックス [®]	・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	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	ロピニロール	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 (COMT阻害薬)	エンタカポン	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。

村田英徳「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

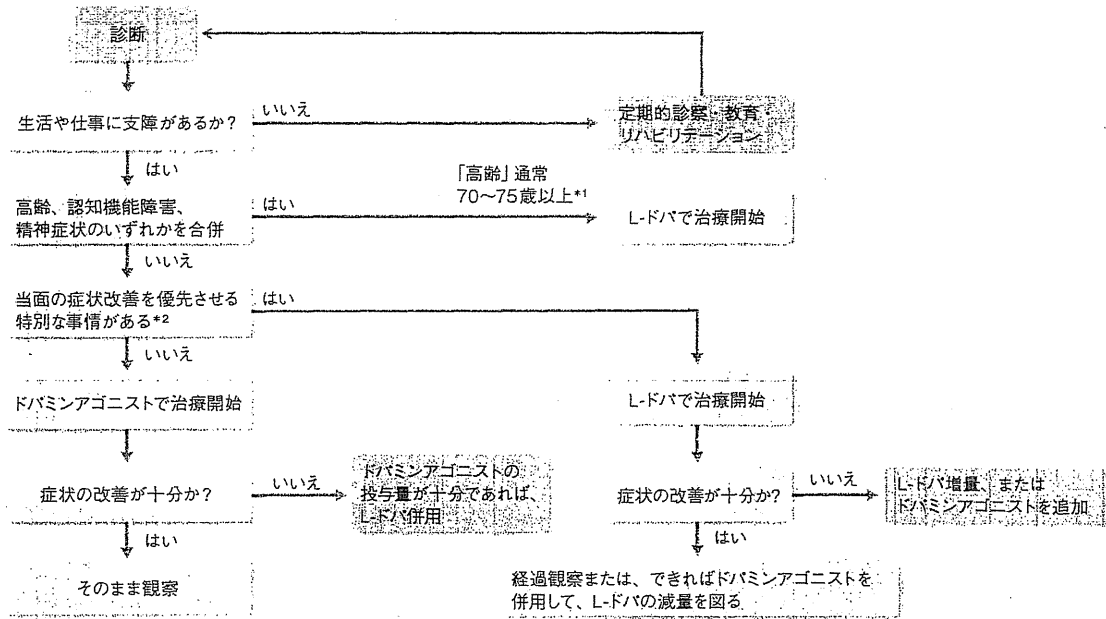
る(次頁図1)。

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えます」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)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。

Part 2 [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

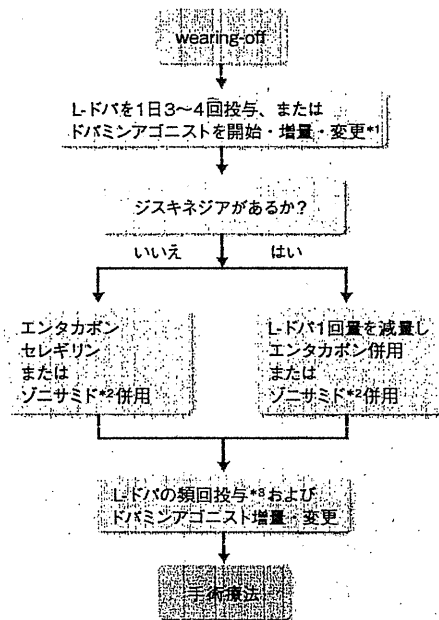
病歴の長い患者には自己調節をせず 処方通り服薬できるようサポート

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-ドパを1日3~4回投与にしていな、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)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をする
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-ドパ、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、交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ります」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®)など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。

非交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、エンタカポン(コムタン®)、ゾニサミド(トレリーフ®)を中止
- ④L-ドパを減量
- 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し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て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』(医学社)

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
ミラペックス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

ドパコール[®]50mg 起床時
ドパコール[®]100mg 3.5錠 (1-1.5-1) 1日3回食後
ドパコール[®]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

処方箋上はドパコール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になるようになった。

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。ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (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。

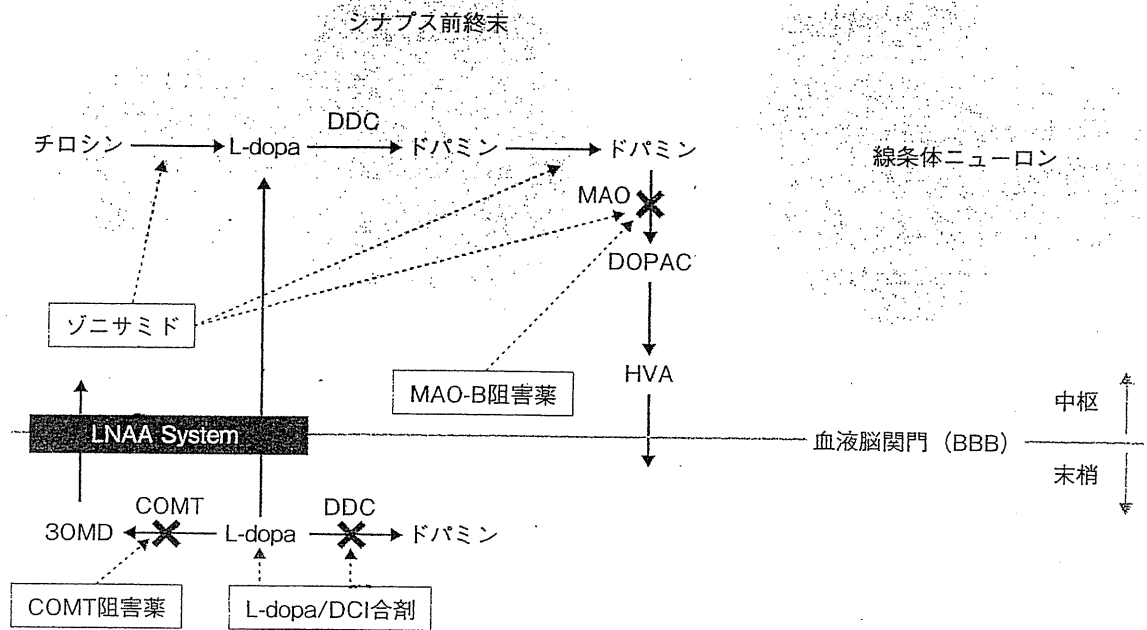
※1 黒質

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 ドパ脱炭酸酵素阻害薬

末梢の血管内において L-dopa をドパミンに代謝させるドパ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, LNAAS 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减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减弱 (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