

第 5 章 非運動症状の治療

Q and A 5-1

日中過眠の治療はどうするか

回答

- ・覚醒障害には、夜間睡眠障害の改善と並行してドパミンアゴニストの減量を試みる。

背景・目的

パーキンソン病における日中過眠の背景因子としては加齢、パーキンソン病による睡眠-覚醒機構の障害、夜間の睡眠障害、うつ、向精神薬、レム睡眠行動障害 rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD)、睡眠時無呼吸などが知られており、抗パーキンソン病薬使用開始、症状進行、投薬量増加、罹病期間延長などとともに頻度が増すとされている。日常診療においては、薬剤誘発性の眠気の有無について日頃より問診などで確認しておく必要がある。

解説

1. モダフィニル(本邦保険適用外)

パーキンソン病における日中過眠に対するモダフィニルの効果を検討した研究としては、これまでにプラセボを対照とした2報のランダム化二重盲検試験、2報のランダム化クロスオーバー試験、およびこれら4研究をまとめた1報のメタ解析が報告されている。

Sheng ら¹⁾のメタ解析では、モダフィニルとプラセボとを比較した4報の研究結果を基に、各群60例ずつのデータを統合し検討を行っている。このメタ解析では、モダフィニルの使用がプラセボと比較してエプワース睡眠スケール Epworth Sleepiness Scale (ESS) で平均2.41 (95% CI 0.79~4.03) 点の有意な改善をもたらすことを明らかにしている ($p < 0.004$)。このメタ解析で用いられた論文のうち、二重盲検デザインで行われた2報ではモダフィニルの有効性は確認されていない。Ondo ら²⁾は40例のパーキンソン病患者に対してモダフィニル200~400 mg/日あるいはプラセボを4週間投与し、前後でのESSを評価したが、両群間でのESSの変化量には有意差はなかったと報告している。また、Lou ら³⁾は、19例のパーキンソン病患者に対して、モダフィニル100 mg/日あるいはプラセボを投与し、8週間後のESSがモダフィニル群では 8.3 ± 1.6 点から 6.0 ± 1.6 点に改善したのに対し、プラセボ群では 9.8 ± 1.5 点から 9.0 ± 1.5 点の変化にとどまったと報告している。本研究では群間差についての記載はないが、数値上群間差はないと考えられる。これらのランダム化二重盲検試験では患者選択の際に日中過眠の症状についての基準がなく、比較的軽症の患者も含まれている。

一方で、クロスオーバーデザインを用いた2研究では日中過眠の症状が強い患者を対象にしており、モダフィニルの有効性が示唆されている。Adler ら⁴⁾は21例のESSが10点以上の

パーキンソン病患者を対象に、モダフィニル 200 mg/日もしくはプラセボを投与し、3週間後の変化を検討したところ、モダフィニル群では ESS の変化量が $-3.4 (\pm 5.8)$ 点であったのに対して、プラセボ群では $+1.0 (\pm 2.4)$ 点であり、両群間で眠気の改善度に有意に差を認めている ($p=0.039$)。また Högl ら⁵⁾ も ESS が 10 点以上のパーキンソン病患者 12 例を対象に、モダフィニル最大 200 mg/日の投与とプラセボとを比較し、2週間後の ESS の変化量がモダフィニル群 3.42 ± 3.90 点に対してプラセボ群 0.83 ± 1.99 点と有意差を認めたと報告している ($p < 0.011$)。

副作用については、レヴィ小体型認知症患者において、焦燥、精神症状などの出現が報告されているほか、パーキンソン病以外の神経疾患も含めたメタ解析の結果では¹⁾、プラセボに比べて不眠・頭痛・めまい・不安・消化器症状などの副作用が大きいことが示唆されており、注意が必要である。

2. その他の治療法について

ドパミンアゴニストに関しては、Eggert ら⁶⁾ が、80 例のホーン-ヤール Hoehn-Yahr 重症度分類 1~4 度のパーキンソン病患者を対象にプラミペキソールあるいはロピニロールから piribedil (本邦未承認) への切り替えの効果を検討したランダム化二重盲検試験を報告している。11 週間の観察期間後に、一次観察項目の注意機能には有意差はなかったが、二次観察項目の ESS は piribedil 群で 14.3 点から 10.5 点に、ロピニロール/プラミペキソール群では 14.7 点から 12.6 点と変化し、両群間で有意な差がみられ、UPDRS part III スコアには有意な差がなかった。

他の薬物療法としては、melatonin (本邦未承認) の効果が 1 つのランダム化二重盲検試験で、1 つのランダム化クロスオーバー試験で検討されているが、いずれの検討でも日中過眠への有意な効果は確認できなかった。メマンチン (本邦保険適用外) についても 2 つのランダム化二重盲検試験が行われているが、日中過眠に対する効果はいずれも有意でなかった。

また、1 つの小規模なランダム化二重盲検試験が、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチン (本邦保険適用外) 80 mg/日の投与がうつ症状を有するパーキンソン病患者における日中過眠を改善させると報告している。

非薬物療法としては、持続的気道陽圧法 continuous positive airway pressure (CPAP) の有効性が、1 つのランダム化クロスオーバー試験で報告されているが、光線療法の効果については 1 つのランダム化二重盲検試験では明らかではなかった。

抗パーキンソン病薬に伴う日中過眠については、ドパミンアゴニストなどの薬剤減量なども考慮されるが、エビデンスは十分ではない。減量に伴う運動症状の悪化のリスクもあり、全体的な患者の利益を考慮した調整が望ましい。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病における日中過眠、特に中等度以上の日中過眠を有するパーキンソン病患者に対してモダフィニルは有効である可能性があるが、安全性および効果持続期間などについてのエビデンスは乏しい。副作用としては、不眠、頭痛、消化器症状のほか、精神症状などが認められ、特に認知機能障害を有する患者での投与は慎重に行う必要がある。その他の薬物療法・非薬物療法に関する有効性エビデンスは乏しい。

文献

- 1) Sheng P, Hou L, Wang X, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders : a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013 ; 8(12) : e81802.
- 2) Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease : double blind, placebo controlled parallel trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 ; 76(12) : 1636-1639.
- 3) Lou JS, Dimitrova DM, Park BS, et al. Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease : a double-blind, placebo-controlled pilot study. Clin Neuropharmacol. 2009 ; 32(6) : 305-310.
- 4) Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, et al. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2003 ; 18(3) : 287-293.
- 5) Högl B, Saletu M, Brandauer E, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. Sleep. 2002 ; 25(8) : 905-909.
- 6) Eggert K, Öhlwein C, Kassubek J, et al. Influence of the nonergot dopamine agonist piribedil on vigilance in patients With Parkinson Disease and excessive daytime sleepiness (PiViCog-PD) : an 11-week randomized comparison trial against pramipexole and ropinirole. Clin Neuropharmacol. 2014 ; 37(4) : 116-122.

検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1983/01/01~2015/12/31

#1 Search ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "Review" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) AND ("Parkinsonian Disorders" [MeSH Terms] OR "Parkinson Disease" [MeSH Terms]) AND ("1983/01/01" [Date-Publication] : "2015/12/31" [Date-Publication]) AND ("Disorders of Excessive Somnolence" [MeSH Terms] OR "daytime sleepiness" [Other Term])
77 件

医中誌検索 : 1983/01/01~2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

突発的睡眠の治療はどうか

回答

- 突発的睡眠の有効な治療についてのエビデンスはない。経験的にドパミンアゴニストの使用に伴う突発的睡眠に関しては薬剤の減量および変更が試みられることが多いが、エビデンスは十分ではない。
- 突発的睡眠が出現している患者においては、危険を伴う行為や作業を行わせないように注意する。

背景・目的

突発的睡眠は、交通事故などの誘因となるなど患者の社会活動を制限する要因となりうる点で重要である。

解説

狭義の突発的睡眠は予兆なく寝入り、2～5分で目覚める睡眠発作であるが、文献によっては眠気を伴い、よりゆっくりと経過する睡眠発作を含める場合もあり、後者については日中睡眠との異同が問題になる。これらを合わせた広義の睡眠発作は、ドパミン系薬剤使用患者の6.6%に認められるが、報告によって0～30%とばらつきが大きい¹⁾。使用薬剤との関連では、L-ドパと比較してドパミンアゴニスト使用患者での発症率が高いという報告が多い^{2,3)}。ドパミンアゴニスト間での差異については明らかではない。

現時点では、突発的睡眠に対するエビデンスレベルの高い報告は存在しない。上記のようにドパミン系薬剤との関連が示唆されていることから、特にドパミンアゴニスト使用患者における突発的睡眠に対しては、薬剤の減量、および薬剤の変更が試みられており、症状の軽減が報告されているが¹⁾、減量・変更に伴う運動症状増悪のリスクなどについての検討は十分行われていない。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病における突発的睡眠に対する治療に関するエビデンスは不足している。ドパミンアゴニストとの関連が疑われる例については経験的に薬剤の減量、変更が試みられているものの、その効果および減量などに伴うリスクなどについての情報は不十分である。

文献

- 1) Homann CN, Wenzel K, Suppan K, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists : review. BMJ. 2002 ; 324

(7352) : 1483-1487.

- 2) Montastruc JL, Brefel-Courbon C, Senard JM, et al. Sleep attacks and antiparkinsonian drugs : a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. Clin Neuropharmacol. 2001 ; 24(3) : 181-183.
- 3) Paus S, Brecht HM, Koster J, et al. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. Mov Disord. 2003 ; 18(6) : 659-667.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1983/01/01~2015/12/31

#1 Search ("Sleep Attack" OR "Falling Asleep" OR "Sudden Sleep" OR "sudden onset of sleep") AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "Review" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) AND ("Parkinsonian Disorders" [MeSH Terms] OR "Parkinson Disease" [MeSH Terms]) AND ("1983/01/01" [Date-Publication] : "2015/12/31" [Date-Publication]) AND (Japanese [Language] OR English [Language])
14 件

医中誌検索 : 1983/01/01~2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

夜間不眠に対する治療はどうか

回答

- パーキンソン病における夜間不眠に対しては、エスゾピクロン、ロチゴチン、L-ドパ徐放剤（本邦未承認）などの薬物療法、光線療法や認知行動療法などについて考慮してもよいが、いずれの治療もエビデンスは十分でない。特に薬物の長期的使用に伴う効果、安全性についてはほとんど情報がない点に留意する必要がある。

背景・目的

夜間不眠はパーキンソン病における非運動症状のなかでも頻度が高く、入眠障害や中途覚醒などの症状は60%を超える患者に認められるとされている。不眠は日中の疲労や眠気、認知機能の低下などのほか、介護負担増大の原因にもなることから、その治療は患者および介護者のQOL向上のうえで極めて重要である。

解説

パーキンソン病における夜間不眠の原因としては、中枢コリン系・セロトニン系・ノルアドレナリン系ニューロンの変性・脱落などパーキンソン病態としての睡眠覚醒機構の障害やパーキンソン病の症状に関連した二次的障害、薬剤などの影響による睡眠覚醒機構への影響など多岐にわたる。

パーキンソン病における夜間不眠に対してはいくつかのRCTが行われているが、それぞれ症例数が少ない、不眠についての評価が不十分であるなどの問題があり、エビデンスは不十分である。

1. エスゾピクロン

Menza ら¹⁾は、ランダム化二重盲検試験で、不眠を有するパーキンソン病への非ベンゾジアゼピン系のベンゾジアゼピン受容体刺激薬であるエスゾピクロンの効果を検討している。この試験では不眠を有するパーキンソン病患者30例を対象とし、エスゾピクロン群15例と、プラセボ群15例との2群に分けて6週間投与し、その効果を検討している。intention to treat解析では、一次評価項目である患者日誌による睡眠時間の延長効果には有意差はなかったが、中途覚醒回数、睡眠の質などの二次評価項目においてエスゾピクロン群での有意な改善が認められている。この研究においては、安全性に関してはプラセボ群と比較して有意差を認めなかった。

2. ドパミン系薬剤

Trenkwalder ら²⁾は287例のパーキンソン病患者を対象に、ランダム化二重盲検試験におい

て、2~16 mg (24時間吸収換算量) のロチゴチン経皮投与の夜間症状・睡眠障害などに対する効果を検討している。この研究では不眠そのものに対する評価は行われていないが、段階的に増量後4週間ロチゴチンを維持投与した結果、PDSS-2で評価した入眠障害と、Parkinson's disease non motor symptom assessment scaleで評価した不眠・疲労の項目が有意に改善することが示されている。ただし、ロチゴチン投与群ではプラセボ群と比較して、悪心、皮膚反応、めまいなどの副作用が多く認められている。

Stocchi ら³⁾ はL-ドパ/カルビドパ徐放剤 (本邦未承認) 200 mg の眠前投与によるパーキンソン病の不眠に対する効果を検討している。40例のパーキンソン病患者を対象としたランダム化クロスオーバーデザインで行われたこの研究では、夜間の無動は改善したが、睡眠潜時や自覚的な睡眠の質に有意差は認められなかった。

また、Comella ら⁴⁾ は不眠を有するパーキンソン病患者を対象にペルゴリドを追加することで不眠が改善するかどうかを検討したRCTを行っている。この研究ではペルゴリド1 mgを眠前に投与した群とプラセボ群とで、活動量計を用いた睡眠評価を行っており、ペルゴリド群では睡眠の質、中途覚醒などが悪化し、ふらつきなどの副作用も多かったと報告されている。

3. その他

2つのRCTが、パーキンソン病における不眠に対するmelatonin (本邦未承認) の効果を報告している。Medeiros らは⁵⁾ 20名のパーキンソン病患者を2群に分け、melatonin 3 mg とプラセボとを投与し、28日後の変化を検討している。この検討では一次評価項目の1つである自覚的な睡眠の質についてmelatonin群での有意な改善が認められたが、同じく一次評価項目の1つであるポリソムノグラフィでの客観的な評価では有意差は明らかでなかった。

また、Dowling ら⁶⁾ は、43例の不眠を呈するパーキンソン病患者を対象にランダム化クロスオーバーデザインでmelatonin 5 mg、50 mg とプラセボとの比較を行った。この研究では、10週間後の評価で、melatonin 50 mg 投与で、活動量計を用いた客観的な評価での総睡眠時間の延長を認め、melatonin 5 mg 投与では自覚的な睡眠の質の向上が認められている。いずれの研究でも明らかな重篤な副作用は認めていない。

Rios Romenets ら⁷⁾ は、ランダム化並行デザインを用いた研究で、不眠を有するパーキンソン病患者18例に対して、三環系抗うつ薬の一種であるdoxepin (本邦未承認) および光線療法を含む認知行動療法の効果をプラセボ群と比較している。この研究では、doxepin 10 mg 投与群で一次評価項目である6週間後のSCOPA睡眠評価、および不眠の重症度評価が有意に改善し、二次評価項目である睡眠の質や睡眠障害の程度も改善していた。また光線療法を含む認知行動療法群で一次評価項目の不眠の重症度評価は有意に改善していたが、QOLや運動機能については悪化するという結果が得られている。また、doxepin 10 mg 投与群では、立位時のふらつきなどの副作用が3例に認められている。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病における不眠に対しては少数例を対象としたRCTで、エスゾピクロン、ロチゴチン、melatonin、doxepin、L-ドパ徐放剤 (本邦未承認)、光線療法を含む認知行動療法などの効果が示唆されているものの、それぞれ症例数が少ない。本来不眠を対象にしておらず、評価が十分行われていないなどの問題があり、エビデンスとしては不十分である。特に薬物の長期投与に伴う効果や安全性についての検討は行われておらず、長期的な治療に関する情報は

ないということを留意して治療を行う必要がある。

文献

- 1) Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. Treatment of insomnia in Parkinson's disease : a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord.* 2010 ; 25(11) : 1708-1714.
- 2) Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011 ; 26(1) : 90-99.
- 3) Stocchi F, Barbato L, Nordera G, et al. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1998 ; 245(Suppl 1) : S15-S18.
- 4) Comella CL, Morrissey M, Janko K. Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease : a controlled study using actigraphy. *Neurology.* 2005 ; 64(8) : 1450-1451.
- 5) Medeiros CA, Carvalhedo de Bruin PF, Lopes LA, et al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol.* 2007 ; 254(4) : 459-464.
- 6) Dowling GA, Mastick J, Colling E, et al. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2005 ; 6(5) : 459-466.
- 7) Rios Romenets S, Creti L, Fichten C, et al. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease—a randomized study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19(7) : 670-675.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

- #1 Search ("Sleep Initiation and Maintenance Disorders" [MeSH Terms] OR "Sleep Deprivation" [MeSH Terms] OR "Insomnia" [Other Term]) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "Review" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) AND ("Parkinsonian Disorders" [MeSH Terms] OR "Parkinson Disease" [MeSH Terms]) AND ("1983/01/01" [Date-Publication] : "2015/12/31" [Date-Publication]) AND (Japanese [Language] OR English [Language])
37 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

レム睡眠行動障害の治療はどうか

回答

- パーキンソン病におけるレム睡眠行動障害に対しては、経験的にクロナゼパム（0.5～2.0 mg）の投与が有効と考えられており、考慮してもよいが、パーキンソン病における有効性および安全性についてのエビデンスには乏しい点に留意する必要がある。
- また、リバスチグミン（本邦保険適用外）およびメマンチン（本邦保険適用外）の投与も考慮してもよいが、エビデンスは不十分である。

背景・目的

レム睡眠行動障害 rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) はレム睡眠中に筋弛緩を生じず、夢の内容に従った、しばしば暴力的な体動を認めるものであり、パーキンソン病患者の15～59%に生じる。しばしば運動症状に先行して発症することが知られており、prodromal Parkinson's disease と位置付けられている。RBD は睡眠中の外傷と関連し、ベッドパートナーへの暴力行為にもつながることからその治療は重要である。

解説

パーキンソン病における RBD に対する治療としては、パーキンソン病を合併しない RBD 患者と同様に、経験的にクロナゼパム 0.5～2.0 mg 眠前投与が行われており、RBD 全体としては、87～90% の患者に何らかの効果があるといわれているが、パーキンソン病における RBD の治療としてのエビデンスは不十分であることには留意する必要がある。パーキンソン病における RBD への治療としては、リバスチグミン（本邦保険適用外）の効果が、少数例でのランダム化二重盲検クロスオーバー研究によって示されている¹⁾。他にも、一次評価項目として RBD への効果を検討したものではないが、認知症を伴うパーキンソン病患者およびレヴィ小体型認知症を対象にしたランダム化二重盲検試験によって、メマンチン（本邦保険適用外）の有効性が報告されている²⁾。

1. クロナゼパム

パーキンソン病の合併を問わない RBD に対する治療として、クロナゼパムは経験的に最も多く使用されており、RCT は存在しないが、大規模な症例対照研究により、87～90% の患者に RBD の改善が認められるといわれている³⁾。パーキンソン病に合併した RBD に対しても、クロナゼパムは経験的に使用されているが、エビデンスは不十分である。

2. リバスチグミン

Di Giacomo ら¹⁾ は、ランダム化二重盲検クロスオーバーデザインを用いて、クロナゼパム

および melatonin（本邦未承認）に抵抗性の、ポリソムノグラフィで診断された RBD を有するパーキンソン病患者 12 例を対象に、4.6 mg/日のリバスチグミンおよびプラセボをそれぞれ 3 週間投与し、投与中の睡眠中のエピソードの異常行動の出現頻度を比較した。リバスチグミン投与中は異常行動エピソードが有意に減少したのに比べ、プラセボでは有意な変化を認めなかった。

3. メマンチン

Larsson ら²⁾ は、認知症を伴うパーキンソン病患者とレヴィ小体型認知症患者 57 例を 2 群に分け、27 例にはメマンチン 20 mg/日を、30 例にはプラセボを投与した。intention to treat 解析の結果、24 週間後の評価で、睡眠中の異常行動がメマンチン群で有意に減少した。

4. その他

melatonin（本邦未承認）は、特発性 RBD ではクロナゼパムとともに高い有効性が示されており、パーキンソン病における RBD についても有用である可能性が示唆される⁴⁾。非薬物療法として床にマットレスをおく、ベッドの周囲に危険物（先の尖った物など）を置かない、家具の角にパッドを当てる、などの睡眠環境の整備、症状が安定するまではベッドパートナーは別室に寝るなどの危険回避措置も有効である⁴⁾。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病における RBD に対して、リバスチグミン、メマンチンについては、RCT での有効性が示唆されているが、症例数が少なく、エビデンスは不足している。経験的にパーキンソン病における RBD に対してクロナゼパムの投与が行われているが、本邦保険適用外であること、およびパーキンソン病に合併する RBD に対する有効性についての情報は十分ではない点に留意して、治療を行う必要がある。

文献

- 1) Di Giacomo R, Fasano A, Quaranta D, et al. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 ; 27(4) : 559-561.
- 2) Larsson V, Aarsland D, Ballard C, et al. The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 ; 25(10) : 1030-1038.
- 3) Trotti LM, Bliwise DL. Treatment of the sleep disorders associated with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 2014 ; 11(1) : 68-77.
- 4) Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD) : *J Clin Sleep Med.* 2010 ; 6(1) : 85-95.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 Search (("parasomnias" [mesh terms] or "rem sleep behavior disorder" [mesh terms] or "rbd") and "sleep") and ("practice guideline" or "parkinsonian disorders" [mesh terms] or "parkinson disease" [mesh terms]) and ("1983/01/01" [date-publication]:"2015/12/31" [date-publication]) and (japanese [language] or english [language])
463 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

重要なレビューをハンドサーチで追加した。

下肢静止不能症候群(むずむず脚症候群)の治療はどうか

回答

- 特発性の下肢静止不能症候群(むずむず脚症候群)に関してはドパミンアゴニスト、ガバペンチンエナカルビルの有効性が証明されており、経験的に、パーキンソン病に合併する下肢静止不能症候群においてもこれらの薬剤が使用されることもあるが、パーキンソン病における下肢静止不能症候群合併例の治療に対するエビデンスは不足している。

背景・目的

下肢静止不能症候群(むずむず脚症候群)は、夕方から夜間にかけての安静時の下肢の不快で耐えがたい異常感覚と下肢を動かしたいという衝動を自覚し、実際に動かすことで不快感や衝動が軽減することを特徴とする症状であり、不眠などの原因となることで、患者のQOLへの影響が大きい。アジアからの報告は欧米からの報告と比較して有病率が低い傾向があり、人種差がその出現に影響している可能性も指摘されている。一般での有病率(欧米で4~19%、アジアでは1~12%)と比較して、パーキンソン病では合併する頻度が高い(欧米で5.5~27%、アジアで1~16%)と考えられているが¹⁾、ドパミン系薬剤の長期投与が、下肢静止不能症候群の症状を悪化させる可能性も指摘されていることや、またドパミン系薬剤による治療を行っていない初期のパーキンソン病患者での有病率は一般と有意差がないとの報告もあり²⁾、パーキンソン病との関連については結論が出ていない。

解説

1. 薬物療法

特発性の下肢静止不能症候群に対する薬物療法としては、プラミペキソール、ロチゴチンなどのドパミンアゴニストおよびガバペンチンエナカルビル、プレガバリン(本邦保険適用外)などのカルシウム(Ca)チャネル $\alpha 2\delta$ リガンドの有効性がメタ解析などによって証明されている³⁾。一方、パーキンソン病における下肢静止不能症候群に対する治療に関するRCTの報告はなく、現時点ではこれらの薬剤がパーキンソン病に合併する下肢静止不能症候群に対しても同様に有効であるかどうかについては明らかではない。実際に特発性の下肢静止不能症候群と、パーキンソン病に合併した下肢静止不能症候群とで、ドパミンアゴニストおよびクロナゼパムによる治療効果を比較した観察研究においては、ドパミンアゴニストの増加量は両群で同等であったが、パーキンソン病に合併した下肢静止不能症候群でクロナゼパムの必要量が多く、治療効果もやや劣るという結果が得られている⁴⁾。

2. 非薬物療法

視床下核脳深部刺激療法 subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) を施行する

ことで、下肢静止不能症候群の改善が認められたという報告もあるが⁵⁾、STN-DBS 後に、195 例中 11 例で下肢静止不能症候群の新規発症が認められたという別の報告もあり⁶⁾、現時点で STN-DBS がパーキンソン病に合併する下肢静止不能症候群の治療に有効であるかどうかの結論は得られていない。

臨床に用いる際の注意点

特発性下肢静止不能症候群に関してはドパミンアゴニスト、Ca チャンネル $\alpha 2\delta$ リガンドの有効性が証明されている。経験的に、パーキンソン病に合併する下肢静止不能症候群においてもこれらの薬剤が使用されることは多いが、パーキンソン病に合併する下肢静止不能症候群におけるエビデンスは不十分であり、特発性下肢静止不能症候群とは治療効果が異なる可能性もあることを留意する必要がある。

文献

- 1) Rijsman RM, Schoonderman LF, Rundervoort RS, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 ; 20(Suppl 1) : S5-S9.
- 2) Angelini M, Negrotti A, Marchesi E, et al. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients : absence of co-morbid association. *J Neurol Sci.* 2011 ; 310(1-2) : 286-288.
- 3) Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 ; 173(7) : 496-505.
- 4) Nomura T, Inoue Y, Nakashima K. Clinical characteristics of Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 ; 250(1-2) : 39-44.
- 5) Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 ; 17(3) : 208-211.
- 6) Kedia S, Moro E, Tagliati M, et al. Emergence of restless legs syndrome during subthalamic stimulation for Parkinson disease. *Neurology.* 2004 ; 63(12) : 2410-2412.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 Search ("Restless Legs Syndrome" [MeSH Terms]) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "Review" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "comparative study" [Publication Type]) AND ("Parkinsonian Disorders" [MeSH Terms] OR "Parkinson Disease" [MeSH Terms]) AND ("1983/01/01" [Date-Publication] : "2015/12/31" [Date-Publication]) AND (Japanese [Language] OR English [Language]) AND ("Humans" [MeSH Terms]) AND (Therapy [MeSH Subheading])
32 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

うつ症状の治療はどうか

回答

- まずはパーキンソン病の運動症状に対する十分な治療を行う。オフ時のうつ症状にはウェアリングオフやオン/オフに対する治療を十分に行う。ドパミンアゴニストを用いて治療を行う際には、プラミペキソールなどの使用を考慮する。
- そのうえでうつ症状の改善が認められない場合、三環系抗うつ薬（TCA：ノルトリプチリン）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI：パロキセチン）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI：ベンラファキシン）を試みる。
- 認知行動療法を試みてもよい。

背景・目的

パーキンソン病におけるうつ症状は、近年最も頻度が高い非運動症状の1つとして認識されている。またQOLや運動機能、ADLの低下を招く要因であることが知られている¹⁾。うつ症状はオフ時に増悪することも知られており、不十分なパーキンソン病治療はうつ症状を増悪させる。パーキンソン病に起因するうつ症状なのか、うつ病を併発しているのかにも臨床注意が必要である。うつ症状はパーキンソン病の運動症状出現前にみられる主要症状の1つでもあるが、現時点では特にこの前駆症状期における有効な治療法についての報告はない。

解説

1. 薬物療法

a. 抗うつ薬（SSRI, SNRI, その他）

パーキンソン病におけるうつ症状に対する薬物療法については、2011年以降3つのメタ解析および1つのネットワークメタ解析の結果が報告されている。

2013年には3研究の結果が報告された。Rochaらの薬物療法に関する5研究〔SSRI：citalopram（本邦未承認）、セルトラリン、パロキセチン/SNRI：ベンラファキシン/三環系抗うつ薬 tricyclic antidepressant（TCA）：desipramine（本邦発売中止）、ノルトリプチリン〕のリスク比を尺度としたメタ解析の結果、抗うつ薬はプラセボに対して統計学的に有意差を認めなかった²⁾。Troengらの薬物療法に関するプラセボコントロール5研究（解析対象研究はRochaらと同じ）の標準化平均差 standardized mean differences（SMD）を尺度としたメタ解析の結果、抗うつ薬の pooled effect は中等度であるも有意差を認めなかったが、TCAに限ると有意な改善を認めた³⁾。Liuらのドパミンアゴニスト（プラミペキソール、ペルゴリド）、TCA、SSRI、SNRIに関する11研究のネットワークメタ解析の結果、TCA、プラミペキソール、ペルゴリド、SNRIは許容性がありSSRIよりも有意に非継続率が少なかったものの、それぞれの薬剤の有効性を裏付けるには証拠不十分であった⁴⁾。

2015年に報告された Bomasang-Layno らの薬物療法に関する 13 研究〔SSRI：citalopram, セルトラリン, fluoxetine (本邦未承認), パロキセチン / SNRI：ベンラファキシン / TCA：desipramine, ノルトリプチリン, doxepin (本邦未承認) / その他：トラゾドン, nefazodone (本邦未承認)〕の SMD を尺度としたメタ解析の結果、抗うつ薬は有意な治療効果を示した。層別解析の結果、SSRI では統計学的有意差を認めしたが、TCA は以前のメタ解析と同様に大きな pooled effect を有したが統計学的有意差を認めなかった⁵⁾。SSRI/SNRI ではパロキセチン⁶⁾、citalopram⁷⁾ の effect size が大きかった。トラゾドンが有効であったとの報告があるが、少人数での検討であり、投与量も少なく、うつ症状と運動症状は中等度改善したが有意ではなかった⁸⁾。

b. ドパミンアゴニスト

ドパミンアゴニストのなかでは、プラミペキソールが最もパーキンソン病におけるうつ症状に対して研究されている¹⁾。Bomasang-Layno らのメタ解析では、プラミペキソールおよびペルゴリドに関する 1 研究のみが引用されたが、ドパミンアゴニストの優位性は示されなかった⁵⁾。プラミペキソールの無作為二重盲検プラセボ比較試験の結果、プラミペキソールが有意にパーキンソン病におけるうつ症状を改善したとの報告がある⁹⁾。

プラミペキソールとペルゴリドを比較検討した研究においては、Self-Rating Depression Scale by Zung (SDS) では、両群ともそれぞれの前後比較で有意差を認めしたが、Montgomery-Asberg Rating Scale (MADRS) ではプラミペキソール群のみで改善を認めた¹⁰⁾。なおペルゴリドは心臓弁膜症や線維症などのリスクがあるため、うつ症状のみをターゲットとした使用は勧められない。

c. その他の薬剤、サプリメントなど

アトモキセチン (ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、本邦保険適用外) のランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験¹¹⁾ では、主要評価項目の Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) に有意な改善を認めなかった。

ω-3 脂肪酸についてのランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験¹²⁾ では、MADRS, Clinical Global Impressions (CGI) Scale に有意な改善を認めしたが、ベックうつ病自己評価尺度 Beck Depression Inventory (BDI) には改善を認めなかった。少人数でのパイロット研究であり、今後多数例での検討が必要である。

メマンチンについての二重盲検プラセボコントロール試験ではうつに対する効果を認めなかった¹³⁾。

2. 非薬物療法

a. 認知行動療法 cognitive behavior therapy (CBT)

Dobkin らの CBT の RCT において、主要評価項目であるハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)-17 に有意な改善を認めた。この CBT はうつ症状をターゲットとした介護者教育プログラムを含むプロトコルであった¹⁴⁾。

この論文を含む 5 研究のメタ解析では、統計的に有意な effect size を認めた⁵⁾。ただし本邦では CBT が実施できる医療機関は限られているのが現状である。

b. 精神科専門医の受診

患者の希死念慮が著しい場合には、早急に精神科医にコンサルトすることが必要である。

c. 脳刺激, 手術など

修正型電気痙攣療法 modified electroconvulsive therapy (mECT) は質の高い研究はない。

Bomasang-Layno らのメタ解析では反復経頭蓋磁気刺激法 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) の2研究が取り上げられているが、検出力不足であり、さらなる研究が必要である⁵⁾ [Q and A 6-1 (274頁) も参照]。

うつ症状に対する脳深部刺激療法 deep brain stimulation (DBS) のメタ解析の結果、STN-DBS 手術後の短期間のうつ症状改善効果はある可能性があるが、各研究間の不均一性が高く、さらなる検討が必要であり¹⁵⁾、うつ症状の治療目的のみでのDBS施行は、現時点では勧められない。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病におけるうつ症状の治療として、まずはパーキンソン病の十分な治療を行う。オフ時のうつ症状にはまずウェアリングオフやオン/オフに対する治療を十分に行う。それでもうつ症状の改善が認められない場合に抗うつ薬などの薬物療法を試みる。

一般的に、TCAには口渇・便秘・排尿困難や麻痺性イレウス・不整脈などの重篤な副作用もあり使用には注意が必要である。SSRI/SNRIはTCAに比較して副作用が少ないとされるが、モノアミン酸化酵素B monoamine oxidase B (MAOB) 阻害薬との併用はセロトニン症候群合併の危険性があり禁忌となっているので注意を要する。プラミペキソールに関しては眠気および突発的睡眠や精神症状などの副作用に留意する [第1編第2章5「プラミペキソール」(41頁)を参照]。

文献

- 1) Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Drugs*. 2011; 71(3): 273-286.
- 2) Rocha FL, Murad MG, Stumpf BP, et al. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2013; 27(5): 417-423.
- 3) Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79510.
- 4) Liu J, Dong J, Wang L, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(10): e76651.
- 5) Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, et al. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(8): 833-842: discussion 833.
- 6) Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012; 78(16): 1229-1236.
- 7) Devos D, Dujardin K, Poirot I, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008; 23(6): 850-857.
- 8) Werneck AL, Rosso AL, Vincent MB. The use of an antagonist 5-HT_{2a/c} for depression and motor function in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(2B): 407-412.
- 9) Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9(6): 573-580.
- 10) Rektorová I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol*. 2003; 10(4): 399-406.
- 11) Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2010; 75(5): 448-455.
- 12) da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, et al. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord*. 2008; 111(2-3): 351-359.
- 13) Ondo WG, Shinawi L, Davidson A, et al. Memantine for non-motor features of Parkinson's disease: a double-blind placebo controlled exploratory pilot trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011; 17(3): 156-159.

- 14) Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease : a randomized, controlled trial. Am J Psychiatry. 2011 ; 168(10) : 1066-1074.
- 15) Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, et al. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease : systematic review and meta-analysis. Acta Med Port. 2014 ; 27(3) : 372-382.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 ("Parkinson Disease" [MH] OR parkinson [TIAB]) AND ("Depression/therapy" [MH] OR "Depressive Disorder/therapy" [MH] OR "Depression/etiology" [MH] OR "Antidepressive Agents" [TW]) AND (systematic [SB] OR Meta-Analysis [PT] OR "Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh:noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI] OR "Comparative Study" [PT]) NOT "Case Reports" [PT] NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
211 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (((((Parkinson 病/TH) AND (([抑うつ]/TH) OR (うつ病/TH)))) AND (DT=1983:2015 AND (PT=症例報告除く) AND (PT=会議録除く) AND CK=ヒト))) AND (PT=原著論文, 総説 AND SH=治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)
48 件

関連する薬剤の添付文書も参考とした。

不安の治療はどうか

回答

- まずはパーキンソン病の十分な治療を行う。そのうえでも不安の改善が認められない場合、三環系抗うつ薬（TCA：ノルトリプチリン）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などを試みる。認知行動療法を試みてもよい。

背景・目的

パーキンソン病における不安は、うつと並び比較的頻度が高い非運動症状の1つとして近年認識されてきている。不安はオフ時に増悪することも知られており、不十分なパーキンソン病治療は不安を増悪させる。不安はうつと併存することも多く、対処法もうつの場合に準じることが多い。いずれの薬剤においてもパーキンソン病の不安を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検試験は存在しないが、不安を副次評価項目としたうつに対するいくつかのトライアルが存在する¹⁾。日常診療においては、患者の疾患受容の過程において、実際に患者が不安に思っている様々な具体的な事項について傾聴し、解決する姿勢を見せていくことも患者の不安解消につながる。

解説

1. 薬物療法

a. 三環系抗うつ薬、SSRI など

うつを対象としたノルトリプチリン（25～75 mg/日）とパロキセチン（12.5～37.5 mg/日）についてのランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験²⁾によると、ノルトリプチリンはパロキセチン徐放剤 controlled release (CR) 群やプラセボ群に比して副次評価項目のハミルトン不安評価尺度 Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) が優れていた。パロキセチン CR 群もプラセボ群よりも優れている傾向はみられたが有意差は認められなかった。citalopram（本邦未承認）（20 mg/日）、desipramine〔三環系抗うつ薬 tricyclic antidepressant (TCA)、本邦販売中止、75 mg/日〕およびプラセボの比較検討³⁾では（48例）、両薬剤とも副次評価項目の HAM-A が治療開始前およびプラセボ群と比較して有効（投与30日での評価）であった。これら2つの研究結果をまとめたメタ解析¹⁾では、抗うつ薬の pooled effect size は大きかったが有意差はみられなかった。TCA のみの解析では有意差を認めた（SSRI は有意差なし）。

これらの研究は比較的少数での検討結果であり、TCA や SSRI がパーキンソン病の不安に対して有効であるかどうかについては、不安を主要評価項目としたより多数例での検討が必要である。

〔一般的な TCA および SSRI の副作用と併用禁忌薬などは Q and A 5-6（230 頁）を参照のこと〕。

b. ドパミンアゴニスト, その他の薬剤について

一般的な不安症状に対してはベンゾジアゼピン系薬剤が用いられることは多いが, 今回検索した範囲内では特にパーキンソン病における不安に対する有意な報告は認められなかった. なおベンゾジアゼピン系薬剤の使用に際しては, 易転倒性の増大や傾眠などの副作用に十分留意する必要がある.

うつを対象としたアトモキセチン (ノルアドレナリン再取り込み阻害薬, 本邦では保険適用外) (40~80 mg/日) についてのランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験⁴⁾ によると, 副次評価項目の State Trait Anxiety Inventory (STAI) に有意な改善を認めた.

2. 非薬物療法

a. 認知行動療法 cognitive behavior therapy (CBT)

80 例のうつを対象とした CBT の RCT において, 副次評価項目であるハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) に有意な改善を認めた⁵⁾. この CBT はうつをターゲットとした介護者教育プログラムを含むプロトコルであった. ただし, 本邦では CBT が実施できる医療機関は限られているのが実状である.

b. 脳刺激, 手術など

メタ解析の結果, 不安に対する DBS の効果は, 薬物療法のほうが視床下核 subthalamic nucleus (STN)-DBS を上回っており, 淡蒼球内節 globus pallidus (GPi)-DBS がわずかに STN を上回る傾向にあったものの, 各研究間の不均一性が高く, さらに検討が必要である⁶⁾. 不安の治療目的のみでの DBS 施行は勧められない.

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病における不安の治療としては, まずはパーキンソン病の十分な治療 (特にオフ時間の短縮) を行う. そのうえでも不安の改善が認められない場合に, 副作用に十分配慮のうえで TCA, SSRI を試みる. CBT が可能な場合には試みてもよい.

文献

- 1) Troeung L, et al. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. PLoS One. 2013 ; 8(11) : e79510.
- 2) Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. Neurology. 2009 ; 72(10) : 886-892.
- 3) Devos D, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Mov Disord. 2008 ; 23(6) : 850-857.
- 4) Weintraub D, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. Neurology. 2010 ; 75(5) : 448-455.
- 5) Dobkin RD, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease : a randomized, controlled trial. Am J Psychiatry. 2011 ; 168(10) : 1066-1074.
- 6) Couto MI, et al. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease : systematic review and meta-analysis. Acta Med Port. 2014 ; 27(3) : 372-382.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/14

("Parkinson Disease" [MH] OR parkinson [TIAB]) AND ("Anxiety" [TW] OR "Anti-Anxiety Agents" [TW]) AND (systematic [SB] OR Meta-Analysis [PT] OR "Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh:noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI] OR "Comparative Study" [PT]) NOT "Case Reports" [PT] NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])

159 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/14

(((((Parkinson 病/TH OR parkinson 病/AL OR パーキンソン病/AL) AND ((不安/TH OR 不安/AL)))) AND (DT=1983:2015 AND (PT=症例報告除く) AND (PT=会議録除く) AND CK=ヒト))) AND (SH=治療的利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)

60 件

上記の検索式を用いてランダム化二重盲検試験, メタ解析, システマティックレビューを抽出し参考とした。なお, うつと重複している部分もあるため, 前項(Q and A 5-6)のうつに関する検索式を用いて抽出された論文も参考とした。

アパシーの治療はどうか

回答

- ・うつの部分症状として発症したアパシーはうつの治療に準じる。アパシーには、ドパミンアゴニストとコリンエステラーゼ阻害薬の有効性が示されている。

背景・目的

アパシーは動機付けの欠如した状態であり、「興味・関心の喪失」で特徴付けられる¹⁾。米国精神医学会による最新の精神疾患の診断基準 DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) の「うつ病/大うつ病性障害 major depressive disorder」の症状に、「興味または喜びの喪失」が含まれているとおり、アパシーは、うつ病の部分症状としても出現するが、パーキンソン病ではうつ気分や悲哀を伴わずアパシーが単独で発症する²⁾。

解説

1. 病態と頻度

パーキンソン病におけるアパシーに関する 2011 年のクリティカルレビュー (27 報)³⁾ では、アパシーの頻度は 17~60% で、アパシーがパーキンソン病において独立した症状かどうかは明らかではないとの結論であった。その後、2013 年のレビュー (81 報)⁴⁾ で、その頻度は平均 35% (13.9~70% : 25 報) で、うつや認知症を伴わない「pure apathy」の頻度はやや低く、3~47.9% で、重度のアパシーは、ADL の低下、認知機能低下、家族へのストレスの増加と関連するとしている。さらに 2015 年のシステムティックレビューとメタ解析⁵⁾ によれば、アパシーの頻度は、メタ解析 (23 報, 5,388 例) から、39.8% で、高齢、低い MMSE 総得点に関連し、うつの合併率は有意に高く、UPDRS part III スコアも有意に高値、また ADL もより重篤に障害されていた。アパシーのある患者の約半数は、うつも認知症も合併しておらず、アパシーが独立した臨床症状であることを裏付けていると結論付けている。

2. 評価尺度

15 種類のアパシー評価尺度に関するシステムティックレビュー (1980~2008 年, 100 報)⁶⁾ では、Neuropsychiatric Inventory (NPI), Lille Apathy Rating Scale (LARS), Apathy Evaluation Scale (AES), Apathy Scale (AS) の 4 つが、アパシーの評価の信頼性と妥当性が検証されたものとされている。ただし、いずれもパーキンソン病に特化した評価尺度ではない点に注意が必要である。

3. システマティックレビュー

パーキンソン病のアパシーの治療に関するシステマティックレビューは1報のみ、アパシーを含めた非運動症状の治療に関するMDS EBM review update (54報:2002~2010年)⁷⁾では、アパシーの治療に関して、inclusion criteriaを満たすRCTは存在せず、エビデンスは不十分であるとされている。

4. RCT

a. ドパミンアゴニスト

早朝にオフがみられるパーキンソン病患者267例における非運動症状に対するロチゴチン貼付剤によるRCTのpost hoc解析⁸⁾では、Non-Motor Symptoms Assessment Scale (NMSS)合計点は、ロチゴチン群で有意に改善効果を示し、さらにNMSSのmood/apathy domain (気分障害/アパシーの項目)の「Lost interest in surroundings」と「Lost interest in doing things」において、ロチゴチン群で有意な改善を認めた。また、NMSSが40点以上のパーキンソン病患者333例におけるロチゴチン貼付剤のRCT⁹⁾では、NMSSのmood/apathy domainでは、ロチゴチン群で有意な改善を認めた。ドパミン補充療法を受けていないパーキンソン病患者311例におけるプラミペキソール(速放剤)のRCT¹⁰⁾では、ASで有意な改善効果は認められなかった。

b. コリンエステラーゼ阻害薬

認知症とうつがなく、アパシーを認めるパーキンソン病患者31例におけるリバスチグミン貼付剤9.5 mg/日(本邦保険適用外)のRCT¹¹⁾では、リバスチグミン群は、Lille Apathy Rating Scale (LARS)にて有意な改善効果を認め、さらにZarit Burden Interviewによる介護者負担、手段的日常生活動作Instrumental Activities of Daily Living (IADL)によるADLの改善効果も認められたが、PDQ-39によるQOLの改善効果はみられなかった。

c. アマンタジン

ジスキネジアがあり、アマンタジン(200 mg/日以上)を6か月以上内服しているパーキンソン病患者57例のRCT(アマンタジンのウォッシュアウト試験, AMANDYSK trial)¹²⁾では、ウォッシュアウトにより、ジスキネジアは有意に増悪したが、運動症状には有意な変化はみられなかった。患者自身によるASでは、有意な改善効果は認められなかったが、介護者によるASでは、アマンタジンウォッシュアウト群で有意な増悪が認められ、その効果が推定された。

d. モノアミン酸化酵素B monoamine oxidase B (MAOB) 阻害薬

認知症のないパーキンソン病患者123例におけるうつ関連症状に対するMAOB阻害薬ラサギリン1 mg/日のRCT (ACCORD study)¹³⁾では、ASにて、有意な改善効果は認められなかった。

e. 脳深部刺激療法 deep brain stimulation (DBS)

DBS後の対応において、dopamine withdrawal syndrome (DAWS)の出現には注意が必要だが、STN-DBS後のパーキンソン病患者63例におけるDAWSに関する前方視的研究(12か月)¹⁴⁾では、Starkstein Apathy Scaleによるアパシーは63例中34例で、術後平均4.7か月(3.3~8.2か月)に出現したが、12か月後、半数では改善していた。ベックうつ病自己評価尺度

Beck Depression Inventory (BDI) によるうつは、63 例中 17 例で、術後平均 5.7 か月 (4.7~9.3 か月) に一過性に出現し、本検討では 1 例以外はすべてアパシーも合併していた。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病患者に「興味・関心の喪失」を特徴とするアパシーを認めた場合、うつ症状や罪業感、希死念慮など、うつに特徴的な症状の有無を確認することが重要である。早朝にオプがみられる患者、また非運動症状の目立つ患者のアパシーにはロチゴチン貼付剤、認知症とうつがない患者のアパシーにはリバスチグミン貼付剤 (本邦保険適用外) の有効性が示されている。

文献

- 1) Marin RS. Apathy : a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991 ; 3 (3) : 243-254.
- 2) Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, et al. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology.* 2006 ; 67 (1) : 33-38.
- 3) Bogart KR. Is apathy a valid and meaningful symptom or syndrome in Parkinson's disease? A critical review. *Health Psychol.* 2011 ; 30 (4) : 386-400.
- 4) Santangelo G, Trojano L, Barone P, et al. Apathy in Parkinson's disease : diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment. *Behav Neurol.* 2013 ; 27 (4) : 501-513.
- 5) den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, et al. Apathy in Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015 ; 30 (6) : 759-769.
- 6) Clarke DE, Ko JY, Kuhl EA, et al. Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. *J Psychosom Res.* 2011 ; 70 (1) : 73-97.
- 7) Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update : Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 ; 26 (Suppl 3) : S42-S80.
- 8) Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease : post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19 (7) : 660-665.
- 9) Antonini A, Bauer L, Dohin E, et al. Effects of rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease presenting with non-motor symptoms-results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol.* 2015 ; 22 (10) : 1400-1407.
- 10) Kieburtz K. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease : a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2011 ; 26 (1) : 37-44.
- 11) Devos D, Moreau C, Maltête D, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease : a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 ; 85 (6) : 668-674.
- 12) Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease : the AMANDYSK trial. *Neurology.* 2014 ; 82 (4) : 300-307.
- 13) Barone P, Santangelo G, Morgante L, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* 2015 ; 22 (8) : 1184-1191.
- 14) Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease : predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* 2010 ; 133 (Pt 4) : 1111-1127.

検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1983/01/01~2015/12/31

#1 ("Parkinson Disease" [MH] OR parkinson [TIAB]) AND apathy [TW] AND (systematic [SB] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Clinical Trial" [PT] OR "comparative study" [PT] OR "Epidemiologic Studies" [MH] OR Review [PT]) NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])

126 件

ランダム化二重盲検試験は、重要と判断された post hoc 解析も含めて参考とした。

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

(Parkinson 病/TH OR parkinson 病/AL OR パーキンソン病/AL) AND (アパシー/AL OR apathy/TA OR 意欲低下/TA OR 意欲欠如/TA OR 無感情/TA OR 無欲/TA OR 無気力/TA OR 無感動/TA OR 情動症状/TH OR @情動/MTH) AND PT=会議録除く AND CK=ヒト AND DT=1983:2015

101 件

エビデンスとなる文献は見つからなかった.

疲労の治療はどうか

回答

- ・運動症状に関連した身体疲労にはドパミン補充療法の有効性が示されている。

背景・目的

パーキンソン病における疲労は、うつの一部として現れることもあるが、うつとは独立した非運動症状の1つと認識されている。Chaudhuriら¹⁾は、疲労を「随意活動を開始、あるいは維持することが困難な状態」と定義し、さらに末梢性疲労と中枢性疲労とを区別すべきであるとしている。またパーキンソン病における疲労は中枢性疲労とされるが、指タップや急速変換運動で振幅や速度が早期に低下する疲労現象がみられることも知られ、疲労を身体疲労 physical fatigue と精神疲労 mental fatigue に分類する立場もある²⁾。

解説

1. 頻度

疲労はパーキンソン病患者の32~56%にみられ³⁾、年齢・性・罹病期間・重症度・治療内容・認知機能などとの関連はみられないとされる。本邦における調査でも、頻度は41.8%で、欧米と同等である⁴⁾。

2. パーキンソン病における疲労の評価尺度

2010年に国際 Movement Disorders Society (MDS) の task force によってエビデンスに基づき、適切なスケールの評価がなされている⁵⁾。各評価尺度は、①疲労のスクリーニングと②重症度評価の2点から評価されている。Fatigue Severity Scale (FSS) は①と②の両者にて推奨、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue は①のみにて推奨、Multidimensional Fatigue Inventory は②のみにて推奨、Parkinson Fatigue Scale (PFS) は①のみにて推奨とされている。

3. システマティックレビュー

2009年以降、パーキンソン病の疲労における治療に関するシステマティックレビューは2報ある。疲労を含めた非運動症状の治療に関するMDS EBM review update (54報: 2002~2010年)⁶⁾では、パーキンソン病における疲労の治療に関するRCTは3つあるが、inclusion criteria を満たすRCTは、メチルフェニデート(本邦保険適用外)に関する1つ⁷⁾のみで、モダフィニル(本邦保険適用外)に関する2つ^{8,9)}は inclusion criteria を満たしていない。さらに8週間以上のRCTは存在せず、短期間の治療効果の検討にとどまっているため、結論として、エビデンスは不十分であるとされている。また、2014年のパーキンソン病における疲労の治

療に関するシステマティックレビュー（14報：～2013年，1,890例）¹⁰では，excellentは10，goodは3，fairは1報で，薬物療法に関する11報中，有意な改善を示したのは4報〔モダフィニル，プロモクリプチン，プラミペキソール，doxepin（本邦未承認）〕であった．また同論文のアンフェタミン（本邦保険適用外）に関するメタ解析（3報，90例：アンフェタミン投与群45例，プラセボ群45例）¹⁰では，パーキンソン病における疲労の改善は証明されず，現時点でのエビデンスは不十分との結論である．

4. RCT

a. 抗パーキンソン病薬

早朝にオフがみられるパーキンソン病患者267例における非運動症状に対するロチゴチン貼付剤のRCTのpost hoc解析¹¹では，Non-Motor Symptoms Assessment Scale（NMSS）の合計点はロチゴチン群で有意な改善を示し，またNMSSのsleep/fatigue domainの「Fatigue（tiredness）or lack of energy」においてロチゴチン群で有意な改善を認めた．また疲労に関する症状のある患者の割合は，プラセボ群では介入前後で変化を認めなかったが，ロチゴチン群では低下した．ドパミン補充療法を受けていないパーキンソン病患者311例におけるプラミペキソール速放剤のRCT¹²では，プラミペキソール（速放剤）にて，PFSで有意な疲労改善効果は認められなかった．一方，プラミペキソール（速放剤）の内服が疲労に及ぼす影響を検討した多施設共同横断研究（350例の認知症のないパーキンソン病患者）では，多変量ロジスティック回帰分析の結果，プラミペキソール（速放剤）内服群で，疲労（PFS）が有意に軽度であった¹³．未治療パーキンソン病患者におけるラサギリンの検討では，ADAGIOのRCTの非運動症状全般に関するpost hoc解析¹⁴と，特に疲労に注目したサブ解析¹⁵の2種の報告がある．サブ解析¹⁵では，1,105例の未治療パーキンソン病において，疲労をPFSを用いて評価した．プラセボ群においてPFSは有意に増悪したが，ラサギリン群では，PFSの増悪の程度が有意に少なく，疲労の進行を抑制する効果が認められた．さらにADAGIO（RCT：Phase I）のpost hoc解析では，抗うつ薬を内服していた192例の未治療パーキンソン病においてラサギリン追加投与の効果を検討した．抗うつ薬の内服は継続したまま疲労を評価したところ，プラセボ追加群においては有意に増悪したが，ラサギリン追加群では増悪が有意に少なく，疲労の進行を抑制する効果が認められた．また，ラサギリンによるRCT（30例のパーキンソン病患者）でも，Fatigue Impact Scale scoreはラサギリン群で有意な改善を認めた¹⁶．ジスキネジアがあり，アマンタジン（200 mg/日以上）を6か月以上内服しているパーキンソン病患者57例におけるRCT（アマンタジンのウォッシュアウト試験，AMANDYSK trial）¹⁷では，ウォッシュアウトによりジスキネジアは有意に増悪したが，運動症状には有意な変化はみられなかった．FSSでは両群間に有意差は認められなかったが，ウォッシュアウト群では疲労が増悪する傾向がみられたことから，アマンタジンの効果が推定された．L-ドパ（L-ドパ持続経腸療法）のオープン試験によれば，22例の進行期パーキンソン病にて，NMSSのsleep/fatigue domainの項目は，6か月後に有意な改善を認めている¹⁸．

b. その他

モダフィニル（本邦保険適用外）の検討も少数例（13例）であるが追加されている．4週間二重盲検，プラセボ対照のRCTで，疲労（FSSにて評価）に対する効果は認められなかった¹⁹．疲労を含めた非運動症状に対するメマンチン（本邦保険適用外）のRCTでは，疲労（FSSにて評価）に対する効果は，認められなかった²⁰．またカフェインの検討（日中過眠を認めるパーキン

ソン病患者 61 例) では、疲労 (FSS にて評価)、日中過眠に関して、ともに有意な効果はみられなかった²¹⁾。DBS の効果を指摘した検討もある²²⁾ が、パーキンソン病患者 20 例にて DBS 後 6 か月の時点で、PFS は有意な改善を示さなかったとの報告もあり²³⁾、今後の検討が必要である。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病患者では、運動症状に関連した身体疲労と、非運動症状として発症する精神疲労が独立して存在することを念頭に置く。身体疲労はドパミン補充療法で改善することが示されている。精神疲労が、うつの一部として発症している場合はその治療を試みるが、うつと独立して発症している場合は有効な治療法が確立されているとはいえ、今後のエビデンスの集積が待たれる。

文献

- 1) Chaudhuri A, PO Behan. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004 ; 363(9413) : 978-988.
- 2) Lou JS, Kearns G, Oken B, et al. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001 ; 16(2) : 190-196.
- 3) Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, et al. Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinson disease. *Neurology*. 2008 ; 71(7) : 481-485.
- 4) Okuma Y, Kamei S, Morita A, et al. Fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease : a study using Parkinson fatigue scale. *Mov Disord*. 2009 ; 24(13) : 1977-1983.
- 5) Friedman JH, Alves G, Hagell P, et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 ; 25(7) : 805-822.
- 6) Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update : Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 ; 26(Suppl 3) : S42-S80.
- 7) Mendonca DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease : a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2007 ; 22(14) : 2070-2076.
- 8) Ondo WG, Fayle R, Atassi F, et al. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease : double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 ; 76(12) : 1636-1639.
- 9) Lou JS, Dimitrova DM, Park BS, et al. Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease : a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 2009 ; 32(6) : 305-310.
- 10) Franssen M, Winward C, Collett J, et al. Interventions for fatigue in Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 ; 29(13) : 1675-1678.
- 11) Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease : post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 ; 19(7) : 660-665.
- 12) Kieburtz K. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease : a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 2011 ; 26(1) : 37-44.
- 13) Morita A, Okuma Y, Kamei S, et al. Pramipexole reduces the prevalence of fatigue in patients with Parkinson's disease. *Intern Med*. 2011 ; 50(19) : 2163-2168.
- 14) Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study) : prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol*. 2011 ; 10(5) : 415-423.
- 15) Stocchi F. Benefits of treatment with rasagiline for fatigue symptoms in patients with early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2014 ; 21(2) : 357-360.
- 16) Lim TT, Kluger BM, Rodriguez RL, et al. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 ; 30(13) : 1825-1830.
- 17) Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease : the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014 ; 82(4) : 300-307.
- 18) Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease : a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord*. 2009 ; 24(10) : 1468-1474.
- 19) Tyne HL, Taylor J, Baker GA, et al. Modafinil for Parkinson's disease fatigue. *J Neurol*. 2010 ; 257(3) : 452-456.
- 20) Ondo WG, Shinawi L, Davidson A, et al. Memantine for non-motor features of Parkinson's disease : a double-blind placebo controlled exploratory pilot trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 ; 17(3) : 156-159.
- 21) Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease : a randomized controlled trial.

- Neurology. 2012 ; 79(7) : 651-658.
- 22) Berney A, Panisset M, Sadikot AF, et al. Mood stability during acute stimulator challenge in Parkinson's disease patients under long-term treatment with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2007 ; 22(8) : 1093-1096.
- 23) Chou KL, Taylor JL, Patil PG. The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19(11) : 966-969.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

("Parkinson Disease" [MH] OR parkinson [TIAB]) AND fatigue [TW] AND (systematic [SB] OR "Meta-Analysis" [22] OR "Clinical Trial" [22] OR "comparative study" [22] OR "Epidemiologic Studies" [MH] OR Review [22]) NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
173 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (Parkinson 病/TH OR parkinson 病/AL OR パーキンソン病/AL) AND (疲労/TH OR 疲労/TA OR 倦怠/TA) AND
PT=会議録除く AND CK=ヒト AND DT=1983:2015
83 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

重要と判断されたランダム化二重盲検試験の post hoc 解析，オープン試験もハンドサーチで追加した。

幻覚・妄想の治療はどうか

回答

- ・幻覚・妄想の病状，日常生活への影響を把握し，生活指導を行う。
- ・身体疾患などの促進要因の是正を試みる。
- ・薬物追加後に発症，増悪した場合は追加薬を止める。
- ・次いでL-Dopa以外の抗パーキンソン病薬を減量・中止する。
- ・コリンエステラーゼ阻害薬の有効性が示されている。
- ・緊急の対応が必要な場合には，抗精神病薬を投与する。クエチアピンは抗幻覚・妄想作用が期待され，運動症状を悪化させにくい。

背景・目的

幻覚・妄想は，パーキンソン病の病態そのものに関連する内因（中枢神経系の変性・脱落）を背景に，外因（薬物）や促進因子（身体・心理・環境要因；発熱，脱水，入院，転居など）とともに出現する。まずは促進因子の是正，薬物の見直しを行う。治療開始，手順に関するエビデンスはない。本項ではパーキンソン病，レヴィ小体型認知症 dementia with Lewy body (DLB) 患者の幻覚・妄想に対する非定型抗精神病薬，コリンエステラーゼ阻害薬の治療効果を中心にエビデンスをまとめる。なお，DLBのみを標題とする論文は検討の対象外とした。

解説

1. 抗精神病薬

非定型抗精神病薬に関してはレビューが2報ある。薬剤誘発性精神症状に関するシステマティックレビュー（7報：～2006年）¹⁾によれば，①低用量のクロザピン（本邦保険適用外）の二重盲検 RCT（2報）にて，クロザピン群にて有意な効果が認められた。②クロザピンとクエチアピン（本邦保険適用外）の単純盲検 RCT（1報）で，両薬は同等の効果が示された。③クエチアピンのプラセボ対照二重盲検 RCT（2報）では，有意な効果は示されなかった。④オランザピンのプラセボ対照二重盲検 RCT（2報）で，オランザピン群では精神症状に対する有意な効果は示されず，副作用として錐体外路症状の出現が有意に多かった。結論として，パーキンソン病における薬剤誘発性の精神症状の治療でエビデンスが示されているのは，クロザピンのみとなっている。もう1つのシステマティックレビュー（16報：2002～2010年）は，精神症状を含めた非運動症状の治療に関する MDS EBM review update²⁾で，①クロザピン；3試験（RCT）が追加され，有効と判定。安全性では，無顆粒球症（頻度は0.38%）を含めて，副作用に関する厳密なモニタリングが必要とされる。②オランザピン；2試験（RCT）が追加され，有効とはいえないと判定。安全性では，運動症状の増悪のため，容認できないリスクありと判定。③クエチアピン；6試験が追加されたが，判定は十分なエビデンスがない。安全性では，

特別なモニタリングは不要と判定。ただし、いずれの薬物でも、22週間以上の検討がなく短期間の治療効果を示したエビデンスであるとの註が記載されている。

a. クロザピン(本邦保険適用外)

前述のとおり、最もエビデンスが示された薬物であり、精神症状を改善し運動症状を増悪させない³⁾。約1%に無顆粒球症を生じる。本邦では本病態に保険適用がなく、使う場合も特定施設での頻回の血球数測定、入院治療など厳密な経過観察が求められている。

b. クエチアピン(本邦保険適用外)

クエチアピンに関するクリティカルレビュー⁴⁾では、オープン試験8報、単盲検RCT(クロザピンとの比較)2報、RCT(～2010年)5報を検討し、①オープン試験(191例のパーキンソン病患者)での効果は152例(80%)にて認められた。②クロザピンとの単純盲検RCT(2報:72例のパーキンソン病患者)で、クエチアピンはクロザピンと同等の効果が示された。③5つのRCTでは、プラセボ対照の1試験のみ(幻視のみで、せん妄のない16例のパーキンソン病患者)で、幻視への効果が示されたが、その他の4つのRCTでは効果は示されていない。現時点では大規模のRCTがなく、今後の検討が必要であると結論されている。大規模RCTによるエビデンスが示されていないが、運動障害は少なく、オープン試験では幻覚・妄想への効果がクロザピンとほぼ同等である。高血糖、糖尿病性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシスや、逆に低血糖を生じることがあり、糖尿病患者への使用は禁忌である。クロザピン使用が容易でない現状では、錐体外路症状を生じにくいクエチアピンが一般に勧められる。通常12.5mg 眼前投与から開始し、効果が不十分であれば慎重に増量する。

c. その他

オランザピン(本邦保険適用外)は幻覚・妄想を改善せず、運動症状を増悪させる。糖尿病患者への使用は禁忌である。薬剤誘発性の精神症状を認めるパーキンソン病患者23例のRCTでは、Brief Psychiatric Rating Scaleにて、オランザピン群で有意な改善は認められなかった⁵⁾。リスペリドンは精神症状をクロザピン同様に改善するが、運動症状を増悪させる⁶⁾。クエチアピン無効例や使用困難例にオランザピンとともに二次選択薬として使用を考慮する。アリピプラゾールもオープン試験で精神症状を改善するが、運動症状を増悪させる⁷⁾。海外では、選択的5-HT_{2A}インバーシアゴニスト(pimavanserin、本邦未承認)⁸⁾の有効性が示されている。

なお、重篤な精神症状への緊急の対応が必要で、非定型抗精神病薬に抵抗性の場合には、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬の投与も考慮する。

2. コリンエステラーゼ阻害薬

認知症を伴うパーキンソン病 Parkinson's disease with dementia (PDD) と DLB 患者の精神神経症状に関するシステマティックレビューとメタ解析 [44報:2015年3月までのレビューと、6報(1,118例)のメタ解析]がある⁹⁾。メタ解析(PDDに関するリブグループ解析)では、ドネペジル(本邦保険適用外)、リバスチグミン(本邦保険適用外)とも有意な効果が示されたが、副作用はコリンエステラーゼ阻害薬で有意に多かった。もう1つのメタ解析(6報:PDDとDLB患者1,236例)でも、全般改善度、認知機能、Mini-Mental-State Examination (MMSE)スコア、behavioural disturbance rating scales、ADLのいずれも改善することが示され、副作用に関してはリバスチグミン(本邦保険適用外)内服群で有意に多いが、ドネペジル内服群では有意差がな

かったとしている¹⁰⁾。ドネペジルと精神症状発症のリスクに関する2年間の後方視的コホート研究では、抗コリン薬は精神症状のリスクを上昇させるが、ドネペジルはリスクを低下させる¹¹⁾。リバスチグミンのPDD患者の認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) に関するオープン試験では、Neuropsychiatric Inventory (NPI) scale の総スコアは有意に改善し、特に幻視に対して有意な改善が認められた¹²⁾。なお、非定型抗精神病薬との効果の比較に関するエビデンスはない。

3. NMDA 受容体拮抗薬

メマンチン (20 mg/日, 本邦保険適用外) に関するメタ解析 (3報¹³⁻¹⁵⁾, 277例)⁹⁾ では、NPI scale による評価にて、有意な改善はみられなかった。副作用、また運動症状についても、有意差が認められなかった。軽症から中等症のPDD患者とDLB患者でのRCT (24週間) では、NPI scale はDLB患者で有意に改善したが、PDD患者では改善が認められなかった¹³⁾。またPDD患者におけるRCT (16週間) では、NPI scale で有意な改善は認められなかったが、6週間のウォッシュアウト後に、プラセボ群に比べメマンチン群では有意な増悪が認められた¹⁴⁾。PDD患者とDLB患者でのRCT (22週間) でも、NPI scale では有意な改善は認められなかった¹⁵⁾。

4. 抑肝散

RCTなど、高いレベルのエビデンスはない。認知症の行動心理学的症候 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) を認めるパーキンソン病患者7例、PDD患者7例でのオープン試験では、4週間の抑肝散 (7.5 g/日) (本邦保険適用外) 投与後、4週間のウォッシュアウトで、NPI scale にて、BPSDの有意な改善、特に幻覚の発生頻度と発生時間に改善が認められた¹⁶⁾。また、BPSDを認め、認知機能障害がないパーキンソン病患者25例でのオープン試験 (7.5 g/日: 12週間) では、NPI scale の総スコアの間値は12点から4点へ有意に改善した¹⁷⁾。Subscaleでは幻覚・不安・アパシーにて有意な改善がみられた。なお、甘草が含まれているため、これに伴う偽アルドステロン症、特に低カリウム血症について十分な観察が必要である。

5. 電気痙攣療法

電気痙攣療法 electroconvulsive therapy (ECT) に関する比較対照試験は行われていないが、薬物療法に抵抗性の重篤な精神症状を改善させたとの4例の症例が報告されている。しかし、実施可能な施設も限定され、認知機能低下のみられる患者では、せん妄を引き起こす可能性もあるため、適応は選択された症例のみで、現時点で広く勧められる治療法としてのエビデンスはない¹⁸⁾。

臨床に用いる際の注意点

直近に投与して幻覚・妄想の誘因となった薬物があれば減量・中止、次いで抗コリン薬、アマンタジン、セレギリンを中止する。次いでドパミンアゴニストを減量・中止、イストラデフィリン、エンタカボン、ゾニサミドを中止する。また、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル・リバスチグミン、抑肝散の有効性が示されている。改善しない場合には非定型抗精神病薬を投与する。

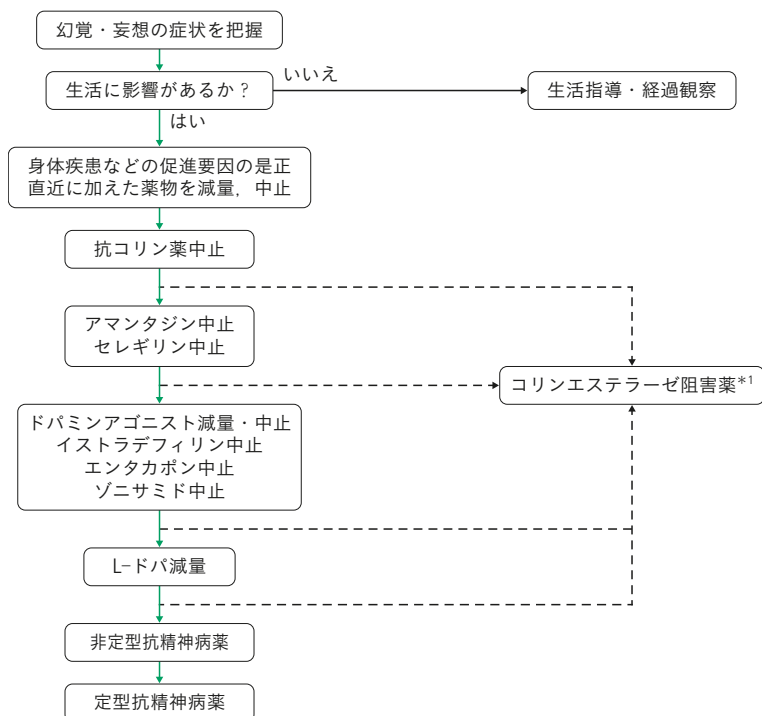


図 1 | 幻覚・妄想の治療アルゴリズム

*1 抗パーキンソン病薬減量と並行して使用を考慮。

薬物減量で運動症状が悪化する場合、L-ドパを増量して運動症状へ対応する。同じ目的で薬物減量よりコリンエステラーゼ阻害薬や非定型抗精神病薬を優先使用することもある。幻覚・妄想の治療アルゴリズムを図 1 にまとめる。

文献

- 1) Frieling H, Hillemecher T, Ziegenbein M, et al. Treating dopamimetic psychosis in Parkinson's disease : structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007 ; 17(3) : 165-171.
- 2) Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update : Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 ; 26(Suppl 3) : S42-S80.
- 3) Pollak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease : a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 ; 75(5) : 689-695.
- 4) Shotbolt P, M Samuel, A David. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010 ; 3(6) : 339-350.
- 5) Nichols MJ, Hartlein JM, Eicken MG, et al. A fixed-dose randomized controlled trial of olanzapine for psychosis in Parkinson disease. *F1000Res.* 2013 ; 2 : 150.
- 6) Ellis T, Cudkowicz ME, Sexton PM, et al. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000 ; 12(3) : 364-369.
- 7) Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 ; 21(12) : 2078-2081.
- 8) Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014 ; 383(9916) : 533-540.
- 9) Stinton C, McKeith I, Taylor JP, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2015 ; 172(8) : 731-742.
- 10) Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 3 : CD006504.
- 11) Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, et al. Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs : a retrospective cohort study. *BMC Neurol.* 2013 ; 13 : 145.

- 12) Oh YS, Kim JS, Lee PH. Effect of Rivastigmine on Behavioral and Psychiatric Symptoms of Parkinson's Disease Dementia. *J Mov Disord.* 2015 ; 8(2) : 98-102.
- 13) Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 ; 9(10) : 969-977.
- 14) Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 ; 24(8) : 1217-1221.
- 15) Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies : a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009 ; 8(7) : 613-618.
- 16) Kawanabe T, Yoritaka A, Shimura H, et al. Successful treatment with Yokukansan for behavioral and psychological symptoms of Parkinsonian dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 ; 34(2) : 284-287.
- 17) Hatano T, Hattori N, Kawanabe T, et al. An exploratory study of the efficacy and safety of yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2014 ; 121(3) : 275-281.
- 18) Schrag A, A Sauerbier, KR Chaudhuri. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 ; 30(11) : 1490-1504.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 ("Parkinson Disease" [MH] OR parkinson [TIAB]) AND (Hallucinations [MH] OR delirium [MH] OR delusions [MH] OR "Psychoses, Substance-Induced" [MH]) AND (systematic [SB] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Clinical Trial" [PT] OR "comparative study" [PT] OR "Epidemiologic Studies" [MH] OR Review [PT]) NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
98 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (Parkinson 病/TH OR parkinson 病/AL OR パーキンソン病/AL) AND (幻覚/TH OR 妄想/TH) AND (SH = 治療的利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法 OR RD = メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン) AND (PT = 症例報告除く AND PT = 会議録除く) AND CK = ヒト AND DT = 1983:2015
198 件

ランダム化二重盲検試験とともに、重要と判断されたオープン試験は、患者数が20名以下の検討も含めてハンドサーチで追加した。

衝動制御障害，ドーパミン調節障害の治療はどうするか

回答

- ・ドーパミン補充療法薬，特にドーパミンアゴニストの減量，変更，中止を考慮する。

背景・目的

パーキンソン病患者では，ドーパミン補充療法や前頭葉，扁桃核などの機能障害と関連して，病的賭博，性欲亢進，買いあさり，むちゃ食い（過食），punding と呼ばれる複雑な動作の常同的反復などの衝動制御障害を生じることがある^{1,2)}。必要量を超えたドーパミン補充療法薬への渴望を主徴とし，社会生活に支障を生じるような上記行動障害や情動障害を呈する症状は，ドーパミン調節障害 dopamine dysregulation syndrome (DDS) と呼ばれる^{3,4)}。これら行動障害のパーキンソン病患者全般での発現頻度は 6.1%，ドーパミンアゴニスト服用患者では 13.7% である²⁾。パーキンソン病運動症状発現からの平均潜時は約 5～9 年である⁵⁻⁸⁾。病的賭博，性欲亢進，L-ドーパミン渴望など快楽への欲求が抑えられない行動障害の背景には，脳内報酬系を形成する腹側線条体回路の過活動や側坐核に分布するドーパミン D₃ 受容体の過剰刺激が重視される。一方，punding の背景には背側線条体回路の感受性亢進が考えられている。米国食品医薬局 Food and Drug Administration (FDA) に報告された衝動制御障害の有害事象の報告⁹⁾ ではドーパミンアゴニストとの関連が示され，なかでも D₃ 受容体に親和性のあるプラミペキソール ($n=410$; PRR=455.9, $p<0.001$) とロピニロール ($n=188$; PRR=152.5, $p<0.001$) と最も強い相関を示した。

解説

1. 衝動制御障害の種類

a. 病的賭博 pathological gambling

家庭的，社会的活動の継続に困難を生じてまもなく，賭博欲求に抗することのできない状態をいう。パーキンソン病では若年発症，進行期〔平均罹病期間 6.3 年以上⁵⁻⁷⁾〕の男性患者に生じやすい^{4,6,7)}。発現頻度は 2.6～8.0% である^{1,2,7,10)}。新奇性追求性格，衝動的な性格，アルコール症の既往，うつ傾向も危険因子である^{1,2)}。

b. 性欲亢進 hypersexuality

若年発症，進行期〔平均罹病期間 6.5 年以上^{5,8)}〕，ドーパミンアゴニスト服用中の男性患者に多い^{2,8)}。頻度は 2.4～8.4% である^{1,2)}。うつの既往，プラミペキソール服用，新奇性追求性格，衝動的な性格も危険因子とされる^{1,2)}。

c. 買いあさり excessive shopping, compulsive shopping

頻度は0.4～3.6%との報告がある^{1,5)}。患者はなぜそれを買ってしまったのか、合理的に説明できないことが多い⁵⁾。

d. むちゃ食い(過食) compulsive eating, binge eating

頻度は3.6%との報告がある⁵⁾。夜間生じることが多く、結果的に体重が増加する⁵⁾。男女差はなく、プラミペキソール服用患者に多いとの報告がある¹¹⁾。

e. punding

頻度は1.4～14%^{1,12)}、本邦では10%との報告がある。平均罹病期間8.7年の進行期に生じる¹²⁾。機械の分解、衣類や家具の整理、掃除など、不急、無目的な動作を反復する。熱中するが、完結しにくい。L-ドパやドパミンアゴニストの過量使用で出現しやすい。L-ドパ換算薬用量800 mg/日以上服用者50例中17例(34%)に出現、それ以下の用量の服用では生じないとされる¹²⁾。

さらにDDS症状は、抗パーキンソン病薬の乱用的な症状である。

若年男性患者において、L-ドパ服薬を調整する場合に、L-ドパへの依存や乱用へと発展しやすい^{3,13)}。多幸福感を求め、あるいはオフ時の不快から逃れるため³⁾、運動症状改善に必要な量を超えてL-ドパを渴望する。薬物過量入手のため予定より早い来院を繰り返したり、複数の医療機関を受診する例は要注意である。DDSの発現頻度は3.4～4.0%と報告されている¹⁾。

2. 治療

病的賭博にはドパミンアゴニストの減量、変更、中止が有効である^{6,14,15)}。抗うつ薬投与、カウンセリング、断酒会のような患者会への参加も奏効例がある^{13,14)}。家族、介護者による監視、制止も有効である^{7,14)}。少数例だが17例を対象とした二重盲検クロスオーバー試験を行い、アマンタジン200 mg/日の投与が有効性を示した¹⁶⁾。一方でアマンタジン服用者では非服用者と比較し、病的賭博やその他の衝動制御障害の頻度が高いとの報告がある¹⁷⁾。

性欲亢進、買いあさり、むちゃ食いにはドパミン補充療法薬の減量、中止、変更が奏効する可能性がある^{10,12,18)}。

pundingには減薬、SSRI、クロザピンの投与が試みられ、明らかな効果はない¹⁹⁾。ドパミンアゴニストの減量により衝動制御障害が軽減した²⁰⁾が、pundingの改善は少なかった²¹⁾。視床下核のDBSでIowa gambling task、病的賭博が有意に改善したとの報告があるが同時にドパミンアゴニストも減量されており、手術による直接的な効果であるか不明である^{22,23)}。術後に新規発症した報告も認められる²⁴⁾。刺激中は非刺激中と比べて衝動性が高まるとの報告がみられる²⁵⁾。

ナルトレキソンのランダム化二重盲検比較試験が行われたが、Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP-RS) スコアの減少がみられたが有意差は認めなかった²⁶⁾。

DDSに対する治療は明確でない。

3. 今後検討すべき課題

多数例でのエビデンスレベルの高い研究デザインによる検討を要する。

臨床に用いる際の注意点

ドパミンアゴニストの減量、変更、中止など、抗パーキンソン病薬の見直し³⁾が、最も基本的、かつ期待できる対処法である。発症危険性が高い症例、特に若年発症、新奇性追求性格の男性患者では、治療開始時から衝動制御障害や DDS 発現への予防に向けた薬剤選択や投薬法に配慮する。また、家族、介護者から情報を集め、症状の早期発見に努める。

文献

- 1) Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20(4) : 484-492.
- 2) Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 67(7) : 1254-1257.
- 3) Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease : reward systems gone awry? *Lancet Neurol.* 2003; 2(10) : 595-604.
- 4) Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17(4) : 393-398.
- 5) Giladi N, Weitzman N, Schreiber S, et al. New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease : the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *J Psychopharmacol.* 2007; 21(5) : 501-506.
- 6) Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, et al. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2005; 62(9) : 1377-1381.
- 7) Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease : a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord.* 2000; 15(5) : 869-872.
- 8) Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, et al. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11(6) : 381-386.
- 9) Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(12) : 1930-1933.
- 10) Nausieda PA. Sinemet "abusers". *Clin Neuropharmacol.* 1985; 8(4) : 318-327.
- 11) Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord.* 2006; 21(4) : 524-529.
- 12) Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease : its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord.* 2004; 19(4) : 397-405.
- 13) Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007; 64(2) : 212-216.
- 14) Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, et al. Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30(5) : 249-255.
- 15) Singh A, Kandimala G, Dewey RB Jr, et al. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci.* 2007; 14(12) : 1178-1181.
- 16) Thomas A, Bonanni L, Gambi F, et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol.* 2010; 68(3) : 400-404.
- 17) Lee JY, Kim HJ, Jeon BS. Is pathological gambling in Parkinson's disease reduced by amantadine? *Ann Neurol.* 2011; 69(1) : 213-214.
- 18) Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, et al. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol.* 1989; 12(5) : 375-383.
- 19) Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; 19(4) : 433-437.
- 20) Sohtaoğlu M, Demiray DY, Kenangil G, et al. Long term follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16(5) : 334-337.
- 21) Ávila A, Cardona X, Martín-Baranera M, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease : a one-year follow-up study. *J Neurol Sci.* 2011; 310(1-2) : 197-201.
- 22) Castrioto A, Funkiewiez A, Debù B, et al. Iowa gambling task impairment in Parkinson's disease can be normalised by reduction of dopaminergic medication after subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(2) : 186-190.
- 23) Eusebio A, Witjas T, Cohen J, et al. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84(8) : 868-874.
- 24) Kim YE, Kim HJ, Kim HJ, et al. Impulse control and related behaviors after bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2013; 20(7) : 964-969.
- 25) Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, et al. Hold your horses : impulsivity, deep brain stimulation, and medication in

parkinsonism. Science. 2007 ; 318(5854) : 1309-1312.

- 26) Papay K, Xie SX, Stern M, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease : a placebo-controlled study. Neurology. 2014 ; 83(9) : 826-833.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：2009/01/01～2014/12/31

- #1 ((("Parkinson Disease" [MAJR] AND ("Impulse Control Disorders" [MAJR] OR "dopamine dysregulation syndrome" [TIAB] OR "dopamine replacement therapy" [TIAB] OR "impulsivity" [TIAB])) OR ("Substance-Related Disorders" [MAJR] AND ("Dopamine" [MAJR] OR "Levodopa" [MAJR] OR "dopamine replacement therapy" [TIAB])) AND (Clinical Trial [PT] OR Meta-Analysis [PT] OR Randomized Controlled Trial [PT] OR Review [PT] OR Case Reports [PT])) OR ((("Parkinson Disease" [MAJR] OR "Dopamine" [MAJR] OR "Dopamine agonists" [MAJR] OR "Levodopa" [MAJR] OR "Dopamine agents" [MAJR]) AND ("Gambling" [MAJR] OR (hypersexual [TIAB] OR hypersexual' [TIAB] OR hypersexualisation [TIAB] OR hypersexualism [TIAB] OR hypersexualith [TIAB] OR hypersexuality [TIAB] OR hypersexuality' [TIAB] OR hypersexualization [TIAB] OR hypersexualized [TIAB] OR hypersexuals [TIAB]) OR "Hyperphagia" [MAJR] OR "Punding" [TIAB])) AND (("2009" [EDAT] : "2014" [EDAT]) AND "humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA])))
767 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

認知症が合併した場合の薬物療法はどうするか

回答

- レドパ中心の治療を考慮する。
- パーキンソン病における認知症に対しては、コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、リバスチグミン）を考慮する。
- 抗コリン薬の中止を考慮する。
- NMDA 受容体拮抗薬（メマンチン）を考慮する。

背景・目的

James Parkinson の原典ではパーキンソン病に認知症は伴わないと記されていた。しかしパーキンソン病の診断後 12 年で 60% に認知症を認め¹⁾、20 年後では 80% になるという論文²⁾ が発表され、パーキンソン病における認知症の治療について議論されるようになった。なお、レヴィ小体型認知症 dementia with Lewy body (DLB) を標題とする論文は検討の対象外とした。

解説

1. ドネペジル

ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験 (22 例, 10 週+10 週) により、ドネペジル群 (5~10 mg/日) はプラセボ群と比較して MMSE で 2 点の有意な改善を示した ($p=0.0044$)³⁾。Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-cog) による評価では、ドネペジル群はプラセボ群と比較して 1.9 点の改善傾向が認められたが有意ではなく ($p=0.18$)、Mattis Dementia Rating Scale では差がなかった。ドネペジルは忍容性が高く、パーキンソニズムを悪化させなかった。

ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験 (16 例, 18 週) により、ドネペジル群 (2.5~10 mg/日) では Dementia Rating Scale の記憶サブスケールにおいて選択的かつ有意 ($p<0.05$) な改善を示した⁴⁾。psychomotor speed と attention の領域 (Trail Making Test-Part A) でも改善の傾向があった。精神症状、運動機能、ADL に関しては開始前、終了時いずれも両群間の差はなかった。パーキンソニズム悪化の副作用のため、ドネペジル群で 1 例が早期に脱落した。末梢性コリン作動性効果による副作用も認められ、高齢者へは慎重投与を勧められている。

別のランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験 (14 例, 10 週+10 週) では、プラセボと比較してドネペジル (5~10 mg/日) は MMSE ($p=0.013$) と CIBIC+ (Clinician's Interview-Based Impression of Change plus caregiver input, $p=0.034$) にて有意な効果を示した⁵⁾。ドネペジル投与中もパーキンソニズムは悪化しなかった。

別のランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験 (550 例, 24 週) ではプラセボと比較してド

ネペジル（5～10 mg/日）は用量依存的に ADAS-cog（5 mg： $p=0.02$ ，10 mg： $p<0.01$ ）に改善を示したが ADL や行動には有意差がなかった⁶⁾。

本邦で行われた DLB を対象としたランダム化二重盲検化試験ではプラセボ、ドネペジル 5 mg と比較してドネペジル 10 mg 群において MMSE の有意な改善（ $p=0.016$ ）を認めた⁷⁾。

2. リバスタグミン

大規模な多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験（541 例，24 週）では，ADAS-cog ではリバスタグミン群（3～12 mg）がベースライン 23.8 点から 2.1 点の改善があったのに対し，プラセボ群では 24.3 点から 0.7 点の悪化がみられた（ $p<0.001$ ）⁸⁾。Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) では，24 週目での平均スコアはそれぞれ 3.8 と 4.3 であった（ $p=0.007$ ）。その他，ADCS-ADL，Neuropsychiatric Inventory (NPI)-10，MMSE，Clinical Dementia Rating (CDR)，Delis-Kaplan Executive Function SystemTM (D-KEFSTM)，Ten Point Clock-Drawing test のすべてでリバスタグミン群が有意に良好な結果を示した。副作用として，嘔気，嘔吐および振戦が最も高頻度に見られた。

大規模なランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験でリバスタグミン群はプラセボ群と比し遂行機能，記憶，言語，行為の領域において良い結果を有意に示した^{9,10)}。

3. メマンチン

前方視的研究でメマンチン群と非治療群を比較したオープン試験では（62 例，52 週）メマンチン投与群で MMSE，ADAS-cog，Clock Drawing test，Frontral Assessment Battery (FAB) にて有意に良好な結果を示した。特に高ホモシスチン血症の患者で改善がみられた¹¹⁾。

パーキンソン病と DLB を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照試験で（72 例，24 週）ADCS-CGIC がメマンチン群において有意に良好な結果が得られた¹²⁾。一方で別のランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験（パーキンソン病 120 例，DLB 75 例，24 週）において，DLB ではメマンチン群はプラセボ群に比較して ADCS-CGIC で有意に良好な結果を示したが，パーキンソン病では有意な改善を認めなかった¹³⁾。パーキンソン病と DLB を対象としたメタ解析では，ADCS-CGIC に改善を認めるものの MMSE では有意な改善を認めなかった¹⁴⁾。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病における認知症に対し，ドネペジルおよびリバスタグミンは有効かつ安全である。ただし，高齢者への投与は慎重に行う。副作用として振戦の出現・悪化が懸念されるが，一過性であると報告されている。ドネペジル，リバスタグミンの大規模な試験が行われているがメマンチンについてはまだ小規模の研究しか報告がなされていない。

文献

- 1) Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson disease : a 12-year population study. *Neurology*. 2008 ; 70(13) : 1017-1022.
- 2) Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease : the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008 ; 23(6) : 837-844.
- 3) Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease : a randomised, double blind, placebo

- controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 ; 76(7) : 934-939.
- 4) Leroi I, Brandt J, Reich SG, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 ; 19(1) : 1-8.
 - 5) Aarsland D, Laake K, Larsen JP, et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease : a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 ; 72(6) : 708-712.
 - 6) Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia : a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*. 2012 ; 27(10) : 1230-1238.
 - 7) Ikeda M, Mori E, Matsuo K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther*. 2015 ; 7(1) : 4.
 - 8) Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004 ; 351(4) : 2509-2518.
 - 9) Schmitt FA, Farlow MR, Meng X, et al. Efficacy of rivastigmine on executive function in patients with Parkinson's disease dementia. *CNS Neurosci Ther*. 2010 ; 16(6) : 330-336.
 - 10) Schmitt FA, Aarsland D, Brønneck KS, et al. Evaluating rivastigmine in mild-to-moderate Parkinson's disease dementia using ADAS-cog items. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2010 ; 25(5) : 407-413.
 - 11) Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, et al. Use of memantine (akatinol) for the correction of cognitive impairments in Parkinson's disease complicated by dementia. *Neurosci Behav Physiol*. 2010 ; 40(2) : 149-155.
 - 12) Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies : a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009 ; 8(7) : 613-618.
 - 13) Emre M, Tzolaki M, Bonuccelli U, et al. 11018 Study Investigators. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9(10) : 969-977.
 - 14) Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies : systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 ; 86(2) : 135-143.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1983/01/01~2015/12/31

#1 ("Parkinson Disease" [MAJR] AND ("cognition disorders" [MAJR] OR "dementia" [MAJR] AND "drug therapy" [SH]) AND ("humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1" [DP] : "2015" [DP]))
471 件

上記の検索式を用いてランダム化二重盲検試験, メタ解析, システマティックレビューを抽出し参考とした.

医中誌検索 : 1983/01/01~2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

抗コリン薬はパーキンソン病患者の認知機能を悪化させるか

回答

- ・抗コリン薬は記憶障害・遂行機能障害を惹起することがあり、その改善には投薬を漸減・中止する（投薬の中止により改善する）。
- ・抗コリン薬は、認知症のある患者および高齢者では使用を控えたほうがよい。

背景・目的

抗コリン薬はムスカリン受容体へのアセチルコリンの作用を阻害する。アルツハイマー病の治療におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の効果が認められるようになり、抗コリン薬が認知機能を低下させるのではないかとの危惧から、高齢者への投与は極めて慎重になされるようになってきた。その根拠となりえるエビデンスについて検討した。

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」以降、新たなエビデンスを有する論文は1本であった。

解説

1. 神経心理学的検討

a. 抗コリン薬投与の影響

benztropine（本邦未承認、～2 mg/日）の認知機能に対する影響をランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験（29例、治療期10週間、インターバル5週間）で検討したところ、benztropine投与期において語想起が5～10%悪化した¹⁾。

認知症のない19例のパーキンソン病患者にプラセボとトリヘキシフェニジル（6 mg）を各2週間クロスオーバーで投与し認知機能を検討した結果、遂行機能検査8課題中5課題で成績の低下が認められたが²⁾、その一方で、非遂行機能検査11課題では有意な変化を認めなかった²⁾。またパーキンソン病の患者で抗コリン薬を投与した群は投与しない群（235例、4～8年）よりMMSEにて有意に認知機能障害（中央値6.5点の低下）がみられ（ $p=0.025$ ）、その程度は投与量と投与期間と相関（投与量 $p=0.04$ 、投与期間 $p=0.032$ ）した³⁾。

b. 抗コリン薬中止の影響（可逆性の検討）

抗コリン薬の投与を受けていた90例（投薬内容、投与期間の詳細な記載はなし）のパーキンソン病患者に神経心理検査〔Wechsler Adult Intelligence Scale（WAIS）およびWechsler Memory Scale-Revised（WMS-R）〕を行い、8例に何らかの機能低下（言語性IQあるいは言語記憶機能の低下）を認めた⁴⁾。この8例（トリヘキシフェニジル7例；4～6 mg/日/0.5～13年、ビペリデン1例；4

mg/日/0.5年)において、抗コリン薬を中止したところ、WAIS および WSM-R の点数が改善した。その後抗コリン薬を再開した症例では再悪化を認めた。また、平均7.8年の抗コリン薬〔トリヘキシフェニジル(平均8 mg/日)、ビペリデン(平均6 mg/日)、orphenadrine(本邦未承認、平均138.3 mg/日)、benztropine(平均4 mg/日)〕服用歴のある18例の患者で、抗コリン薬中止により、近時記憶(WMS-R)の改善が認められた⁵⁾。

2. 病理学的検討

Perry ら⁶⁾は、抗コリン薬(ムスカリン受容体阻害薬、抗パーキンソン病薬以外の薬剤も含む)を服用していた認知症のない54例のパーキンソン病患者者剖検脳について、老人斑および神経原線維変化などのアルツハイマー病の病理学的変化を検討した。長期(2~18年)に抗コリン薬を服用していた患者脳において、非服用者や短期服用者に比較し、老人斑の数が2.5倍になっており、神経原線維変化も有意に増加していた。しかし後方視的関連研究である本研究から因果関係は結論付けられない。論文中、パーキンソン病症例における病理学的変化は、アルツハイマー病症例における変化より極めて軽度なものであったと述べられている。病理学的変化の臨床上の重要度が推測できない点が問題と考えられる。

臨床に用いる際の注意点

抗コリン薬の投与により、記憶、遂行機能の一部が比較的短期間で障害されることおよび服薬中止により障害が回復する可能性が示された。中止する際は、漸減後に中止とする。抗コリン薬は認知症のある患者および高齢者では投与を控えたほうがよい。

文献

- 1) Syndulko K, Gilden ER, Hansch EC, et al. Decreased verbal memory associated with anticholinergic treatment in Parkinson's disease patients. *Int J Neurosci*. 1981; 14(1-2): 61-66.
- 2) Bédard MA, Pillon B, Dubois B, et al. Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's disease: specific effects on the subcortico-frontal syndrome. *Brain Cogn*. 1999; 40(2): 289-313.
- 3) Ehrt U, Broich K, Larsen JP, et al. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(2): 160-165.
- 4) Nishiyama K, Sugishita M, Kurisaki H, et al. Reversible memory disturbance and intelligence impairment induced by long-term anticholinergic therapy. *Intern Med*. 1998; 37(6): 514-518.
- 5) van Herwaarden G, Berger HJ, Horstink MW. Short-term memory in Parkinson's disease after withdrawal of long-term anticholinergic therapy. *Clin Neuropharmacol*. 1993; 16(5): 438-443.
- 6) Perry EK, Kilford L, Lees AJ, et al. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol*. 2003; 54(2): 235-238.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01~2015/12/31

```
#1 (((Parkinsonian Disorders [MH]) OR (Lewy Body Disease OR Parkinson Disease OR parkinsonism OR parkinson)) AND (Cholinergic Antagonists OR anticholinergic OR parasympatholytic) AND (intellect* OR cognitive dysfunction OR Cognition Disorders OR Confusion OR Dementia OR memory OR memory disorders) AND (Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]))) AND ("1" [DP]:"2015" [DP]))
```

205 件

医中誌検索：1983/01/01~2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

起立性低血圧の治療はどうか

回答

- 薬物療法を開始する前に、患者と家族への日常生活指導を行う。
- 抗パーキンソン病薬を含め、起立性低血圧に影響しうる内服中の薬物の見直しを考慮する。
- 薬物療法として、ドロキシドパ、ミドドリン、フルドロコルチゾンなどによる治療を考慮する。

背景・目的

起立性低血圧はパーキンソン病で認められる主要な非運動症状の1つである。臥位から立位となった際に収縮期血圧 20 mmHg、拡張期血圧 10 mmHg 以上の低下を認める。メタ解析によると頻度は 30.1% である¹⁾。一般に進行例で認めるが、早期から出現する例もあり、多系統萎縮症や他疾患の合併などを慎重に鑑別する必要もある。抗パーキンソン病薬の副作用としても生じることがある。失神とそれに伴う転倒を生じるなど QOL にも影響するため、適切に対処する必要がある²⁻⁵⁾。

解説

1. 非薬物療法

患者と介護者に姿勢の変化に伴う血圧の低下について教育する。具体的には、急な姿勢変化を避ける、長時間座っていた後にはゆっくりと立ち上がり歩き始めるまでに時間をかける、安全に座れる場所を確保するなどを助言、指導する。また、運動、体温上昇、食事によっても血圧の低下が起こりうることを説明する。

心不全や臥位高血圧には十分に注意しながら塩分摂取（毎食 0.5～1.0 g）と水分摂取を行い、十分な循環血液量を確保できるように指導する。起立性低血圧症状がある際には、誤嚥に留意しながら 350～500 mL の水分を取ることで血圧の上昇が期待できる。長時間の座位時には脚を組む、スクワットをする、つま先を上げるなども起立性低血圧予防に有用である。

次に多剤併用がある場合には処方内容の見直しが望まれる。特に利尿薬、降圧薬は避ける。ただし臥位高血圧がある場合には、短時間作用型降圧薬の就眠前投与を考慮する。三環系抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、抗コリン作用のある薬物は、最小限にするよう考慮する。ドパミン系薬剤、セレギリン、抗コリン薬、アマンタジンも血圧を低下させうる。L-ドパや短時間型ドパミンアゴニストの血中濃度がピークの際に起立性低血圧を認める場合には分割投与を考慮する。

弾性ストッキングやコルセットも有用であるが、日常的な装着は容易ではない。また、下肢のみの弾性ストッキングの効果は限定的であることが多い。臥位の際には頭部を 30° ほど挙上

することで臥位高血圧や夜間頻尿を避ける助けになり、末梢血管抵抗の上昇につながるため起立性低血圧の予防にもつながる。

2. 薬物療法

a. ドロキシドパ

起立性低血圧のあるパーキンソン病症例に対し、2週間の二重盲検下でドロキシドパ（300～1,800 mg/日、本邦における標準投与量は600 mg/日、最大投与量は900 mg/日）とプラセボの用量調整を行った後、8週間の二重盲検試験を行った研究が報告されている⁶⁾。最初の51例は、プライマリーエンドポイントとして起立性低血圧に関する質問紙の合計スコアを設定し、8週間後に両群で有意差はなかった。次の171例は、プライマリーエンドポイントとして内服1週間後における起立性低血圧に関する質問紙の浮遊感、軽度の頭痛、眩暈、もしくは眼前暗黒感スコアの差を設定し、ドロキシドパ群はプラセボ群に比べて有意に改善を得た ($p=0.018$)。2, 4, 8週間目の時点で統計学的有意差はなかった。また1週間後の平均収縮期血圧はドロキシドパ群で有意に高かった (名目上の $p=0.032$)。有害事象は、両群間で差はなかったが、有害事象のために中止した症例の割合はドロキシドパ群が12.4%、プラセボ群が6.1%であった。副作用として頭痛と浮遊感を10%以上に認めた。

パーキンソン病、多系統萎縮症、純粋自律神経不全、非糖尿病性自律神経障害を対象とした報告では、ドロキシドパ（300～1,800 mg/日）内服1週間後に起立性低血圧に対する質問紙の各スコアの合計はドロキシドパ群でプラセボ群に比して有意に改善し、起立時の平均収縮期血圧と臥位の平均収縮期血圧はともに改善した。別の研究では、ドロキシドパ（300～1,800 mg/日）内服2週間後に起立性低血圧に対する質問紙中の浮遊感と軽度の頭痛スコアは両群で差を認めなかったが、起立性低血圧症状が日常生活に影響するスコアは有意に改善し、post hocにて起立性低血圧に対する質問紙の各スコアの合計はドロキシドパ群でプラセボ群に比して有意に改善した^{7,8)}。

ドロキシドパは、末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬 decarboxylase inhibitor (DCI) により中枢神経外においてノルアドレナリンへの変化を阻害するため、DCI合剤との併用は留意する必要がある。しかし、この影響はカルビドパの1回投与量を200 mgまで増量しないと認めないとされる⁹⁾。

b. ミドドリン

交感神経 α 受容体刺激薬であるミドドリンは、末梢血管抵抗を上げることで起立性低血圧を改善する。パーキンソン病のみを対象とした検討はない。ピークは投与後1時間で、3～4時間効果が持続する。通常8 mg/日で、重症の場合には段階的に16 mgまで増量を試みる。

半減期が短いため、服用時間を朝・昼として夕の服用を避けることで夜間の臥位高血圧を予防できる可能性がある。

c. フルドロコルチゾン

合成コルチコステロイドの1つで、強い鉱質コルチコイド作用を有し、塩分と水分を貯留させる働きを有する。パーキンソン病において治療効果を確認した研究があり、血圧の上昇を認めているが、対象とした症例に全例起立性低血圧を認めたわけではなく、プラセボを対照としていない。フルドロコルチゾンは、朝1回少量から開始し、3～7日で効果を確認する。維持量は0.1～0.3 mgである。

臨床に用いる際の注意点

いずれの薬物も治療効果を確認しながら段階的に増量する。臥位高血圧、頭痛、浮遊感などに留意する。治療効果がない場合には漫然とした投与はしない。

また、フルドロコルチゾンでは、低カリウム血症、心不全には十分に留意する。投与中は、採血や胸部単純X線写真撮影などを適宜考慮する。下肢の浮腫も出やすくなる。

文献

- 1) Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease : a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 ; 17(10) : 724-729.
- 2) Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease : evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 ; 10 : 169-176.
- 3) Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update : Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 ; 26(Suppl 3) : S42-S80.
- 4) Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease : a review. *JAMA.* 2014 ; 311(16) : 1670-1683.
- 5) Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 ; 15(Suppl 3) : S224-S232.
- 6) Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, et al. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord.* 2015 ; 30(5) : 646-654.
- 7) Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension : a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014 ; 83(4) : 328-335.
- 8) Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, et al. Randomized withdrawal study of patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension responsive to droxidopa. *Hypertension.* 2015 ; 65(1) : 101-107.
- 9) Espay AJ, LeWitt PA, Kaufmann H. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease : the case for noradrenergic enhancement. *Mov Disord.* 2014 ; 29(14) : 1710-1719.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson Disease" [MAJR] AND ("Hypotension, Orthostatic" [MAJR] OR "orthostatic hypotension" [TIAB] OR "postprandial hypotension" [TIAB]) OR (((("Parkinson Disease" [MAJR] OR "Multiple System Atrophy" [MAJR]) AND "complications" [SH]) OR (("Hypotension, Orthostatic" [MH] OR "orthostatic hypotension" [TIAB]) AND ("Midodrine" [MAJR] OR "amezinium" [NM] OR "fludrocortisone acetate" [NM] OR "Droxidopa" [MAJR] OR "Selegiline" [MAJR] AND "therapeutic use" [SH])) AND "Norepinephrine/blood" [MH]) AND "humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP])

302件

上記の検索式を用いてランダム化二重盲検試験、メタ解析、システマティックレビュー、を一義的に抽出し、またこれらが少ない場合にはオープン試験、症例対照研究、横断研究、複数例を検討した症例報告も抽出し参考とした。

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

排尿障害の治療はどうか

回答

- 過活動膀胱には非薬物療法，ドパミン補充療法を適宜行う。
- 過活動膀胱には，膀胱選択性の高い抗コリン薬（ソリフェナシン，トルテロジン，イミダフェナシン，フェソテロジン）を考慮する。
- 抗コリン薬の有効性が確認できない場合や副作用のため服用できない過活動膀胱には，ミラベグロンを考慮する。
- 排尿困難に関してはアドレナリン遮断薬ウラピジルを用いる。ほかにはタムスロシン，ナフトピジルを考慮してもよい。

背景・目的

パーキンソン病における排尿障害の頻度は27～63.9%と高い。尿失禁も含めると男性53%，女性63%となる^{1,2)}。排尿障害の種類は，夜間頻尿（60%以上）が最も頻度が高く，次いで尿意切迫感（33～54%），日中頻尿（16～36%）である。排尿障害はQOLに大きな影響を与えるため³⁾，十分な治療が必要である。

解説

パーキンソン病における排尿障害に対して高いエビデンスのある治療方法はない⁴⁾。

a. 非薬物療法⁵⁾

頻尿を認める場合，膀胱訓練や骨盤底筋訓練が有用な場合がある。週に4回以上失禁のあるパーキンソン病患者に対して，筋電図によるバイオフィードバックによるアシストを併用した骨盤底筋のリハビリテーションを行うことで，中央値として週に9回あった失禁が1回に減り，QOLも改善したとする報告がある⁵⁾。

b. ドパミン補充療法^{1,2,6)}

ドパミン欠乏が排尿障害の主因の1つであることを考えるとドパミン補充療法は有効であることが予想されるが，その効果は不定である。L-ドパの急性効果では排尿障害が悪化し，慢性効果では排尿障害に対して有効とする報告や，ドパミン D₁ 受容体に対する親和性が比較的高い薬剤は排尿障害に有効であるとの報告がある。

c. 抗コリン薬

パーキンソン病の排尿障害の病態の中心が過活動膀胱であることを考えると，一般的な過活動膀胱の標準的治療薬である抗コリン薬は第1選択薬と位置付けられる。問題は副作用であ

り、高次脳機能に対する影響を考慮すべきである^{1,2,6,7)}。口渇症、便秘、起立性低血圧にも留意する。このため副作用の少ない薬剤として、選択的 M₃ 受容体阻害薬（ソリフェナシン、イミダフェナシンなど）、膀胱選択性の高いトルテロジンを考慮する。

d. β_3 アドレナリン受容体刺激薬

ミラベグロンは、 β_3 アドレナリン受容体刺激を介して膀胱を弛緩させ、過活動膀胱を改善する。抗コリン作用がないため、抗コリン薬の有効性を確認できない場合や副作用のために服用できない場合は考慮する。

e. SSRI, SNRI など

前述の薬剤の有効性を確認できない場合や副作用のために服用できない場合は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) であるパロキセチンや、選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI) あるデュロキセチンやミルナシプランを考慮する²⁾。副作用として静穏作用や日中過眠がある。パーキンソニズムの悪化の可能性も考慮する。

f. 脳深部刺激療法

少数例における検討であるが、視床下核脳深部刺激療法がパーキンソン病で認める過活動性膀胱を改善するとの報告が報告されている。

g. その他

過活動膀胱に対し、A 型ボツリヌス毒素による治療もあるが、侵襲の面からは推奨できない（本邦保険適用外）。

h. 排尿困難に対する治療

低緊張性膀胱に対する治療に準じて、アドレナリン遮断薬ウラピジル、タムスロシン、ナフトピジルを考慮する。

臨床に用いる際の注意点

排尿障害の病状に応じて治療法を選択する。有用性と副作用のバランスを十分配慮して薬剤の使用を考慮する。パーキンソン病における排尿障害の頻度の高さを考えると、パーキンソン病患者を対象としたランダム化二重盲検比較試験が望まれる。

文献

- 1) Campeau L, Soler R, Andersson KE. Bladder dysfunction and parkinsonism : current pathophysiological understanding and management strategies. *Curr Urol Rep.* 2011 ; 12(6) : 396-403.
- 2) Sakakibara R, Tateno F, Nagao T, et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *Int J Urol.* 2014 ; 21(7) : 638-646.
- 3) Tapia CI, Khalaf K, Berenson K, et al. Health-related quality of life and economic impact of urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition : a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2013 ; 11 : 13.
- 4) Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update :

- Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 ; 26 (Suppl 3) : S42-S80.
- 5) Vaughan CP, Juncos JL, Burgio KL, et al. Behavioral therapy to treat urinary incontinence in Parkinson disease. *Neurology.* 2011 ; 76(19) : 1631-1634.
 - 6) Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, et al. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol Urodyn.* 2016 ; 35(5) : 551-563.
 - 7) Merchant RA, Li B, Yap KB, et al. Use of drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment in community-living older persons. *Age Ageing.* 2009 ; 38(1) : 105-108.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson Disease" [Mesh] AND ("Parkinson Disease/urine" [Mesh] OR "Lower Urinary Tract Symptoms" [Mesh] OR "Urinary Bladder" [Mesh]) AND "humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP])
166 件

上記の検索式を用いてランダム化二重盲検試験，メタ解析，システマティックレビューを一義的に抽出し，またこれらが少ない場合にはオープン試験，症例対照研究，横断研究，複数例を検討した症例報告も抽出し参考とした。

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

便秘の治療はどうか

回答

- 便秘にはまず食物繊維と水分の摂取を行う。身体を動かし、座りがちな生活を避けるように指導する。
- 薬物療法としては、酸化マグネシウム、センナ・センノシド、モサプリド、ルビプロストンなどの投与を行う。

背景・目的

パーキンソン病における便秘の頻度は、その定義の違いもあり7~70%と幅広いが、一般に最も頻度の高い消化器症状と考えられている¹⁾。便秘はQOLを低下させ、消化管穿孔や巨大結腸など生命に影響を及ぼす病態を引き起こす可能性もあり適切な管理が必要である^{2,3)}。

解説

1. 非薬物療法

治療を開始する前に、便秘の原因としてカルシウム拮抗薬、抗コリン薬、三環系抗うつ薬などの薬物の見直しを考慮する。抗パーキンソン病薬のなかで便秘の原因となりうる、ドパミンアゴニストやアマンタジンの減量や変更ができれば考慮する。その他の便秘の原因となる疾患を適宜除外する。常習性弛緩性便秘に対しては、その後、食物繊維摂取や水分摂取を増やすことを勧める。負荷の大きくない有酸素運動を促し、座位を減らすことを指導する。

2. 膨張性下剤、浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤

常習性弛緩性便秘に用いる経口下剤には、膨張性下剤、浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤があり、海外では膨張性下剤である、ポリエチレングリコールやオオバコの有用性が報告されているが、本邦では使われていない薬剤である。浸透圧性下剤には酸化マグネシウムが経験的に用いられている。主に頓用として大腸刺激性下剤であるセンナ・センノシドも用いられる。ただし特に腎不全や高齢者の場合、酸化マグネシウムが高マグネシウム血症を誘発する可能性が指摘されている。また、センナ・センノシドなどのアントラキノン系刺激薬の長期使用により大腸黒皮症が誘発され、さらなる便秘の増悪につながる可能性も指摘されている。

3. ルビプロストン

小腸に存在する塩素イオン (Cl^-) チャネルを活性化することで小腸内への水分分泌を促し、腸の内容物の水分含有量を増加させることにより、便秘を改善する作用を有する。パーキンソン病では、 $24\mu\text{g}$ (本邦の使用量と同等) を1日2回、4週間内服し、プラセボに比べて排便回数と腸の動きの改善、全般改善度の改善 ($p=0.001$)、ビジュアルアナログスケールの改善 (p

<0.001), 便秘の質問紙改善 ($p<0.05$) が得られている⁴⁾。主な副作用は軟便 (48%) であったが, 軽度もしくは自制内であった。他の薬物に比して薬価は高い。1報の報告のみであるが, 本邦で使用可能な薬剤のなかでは, パーキンソン病を対象とした治療エビデンスを有する薬剤である。

4. モサプリド

モサプリドは, 選択的 5-HT₄ 受容体作動薬であり, 3 か月のオープン試験においてパーキンソン病患者の便の大腸通過時間を短縮させ, 排便時直腸収縮を増強し, 便秘を改善したとする報告がある⁵⁾。パーキンソニズムの悪化は報告されていない。

5. 排便障害の治療

排便障害の治療は難しい。少数であるが, L-ドパやアポモルヒネの有用性が報告されている。L-ドパは, 便の直腸注入開始後の初排便意量を有意に少なくし, 排便時の奇異性括約筋収縮に関連する振幅が有意に低下し, 直腸内残便も減少させるとの報告がある。アポモルヒネにも少数であるが, 奇異性括約筋収縮を改善するとの報告がある。恥骨直腸筋への A 型ボツリヌス毒素により, 力み時の肛門圧の低下や直腸肛門角の改善が報告されている (本邦保険適用外)。

6. その他

漢方薬も用いられる。大建中湯はパーキンソン病において便の大腸通過時間の短縮を認めるとの報告がある⁶⁾。常習性弛緩性便秘に対して非薬物療法や内服療法で効果を認めないときには, 坐薬を考慮するが, パーキンソン病における有用性は確認されていない。また嘔気時に用いるドンペリドンの便秘に対する有用性は確認されていない。

臨床に用いる際の注意点

便秘の誘因となる薬剤の見直しや, パーキンソン病以外の便秘の原因の鑑別も適宜行いつつ, 日常生活指導による便秘の改善をまずは図る。弛緩性便秘と排便障害で治療法は異なる。「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」以降利用可能となったルビプロストンは, パーキンソン病において有用性が確認されている。

文献

- 1) Fasano A, Visanji NP, Liu LW, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015 ; 14(6) : 625-639.
- 2) Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update : Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 ; 26(Suppl 3) : S42-S80.
- 3) Rossi M, Merello M, Perez-Lloret S. Management of constipation in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 ; 16(4) : 547-557.
- 4) Ondo WG, Kenney C, Sullivan K, et al. Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology.* 2012 ; 78(21) : 1650-1654.
- 5) Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT₄ agonist and partial 5-HT₃ antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2005 ; 20(6) : 680-686.
- 6) Sakakibara R, Odaka T, Lui Z, et al. Dietary herb extract dai-kenchu-to ameliorates constipation in parkinsonian patients (Parkinson's disease and multiple system atrophy). *Mov Disord.* 2005 ; 20(2) : 261-262.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson Disease" [MAJR] AND ("Gastrointestinal Diseases" [MH] OR "Constipation" [MH] OR "Gastrointestinal Motility" [MH]) AND "humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND (" 1" [DP] : "2015" [DP])
486 件

上記の検索式を用いてランダム化二重盲検試験，メタ解析，システマティックレビューを一義的に抽出し，またこれらが少ない場合にはオープン試験，症例対照研究，横断研究，複数例を検討した症例報告も抽出し参考とした。

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

性機能障害の治療はどうか

回答

- 男性パーキンソン病患者の性機能障害には、シルデナフィル（1回の使用量：50～100 mg）が有効である可能性が示されており、考慮してもよい。

背景・目的

男性パーキンソン病患者における性機能障害の頻度は37～65%に達する¹⁾。若年のパーキンソン病患者においても、その頻度は高い。勃起反応にはドパミンが根本的な役割を果たしていることが知られており、男性患者の性機能障害はパーキンソン病発症後に認められることが多い。

解説

1. シルデナフィル

シルデナフィルの性機能障害に対する効果がパーキンソン病患者12例と多系統萎縮症患者12例を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験で検討されている²⁾。評価は、国際勃起機能スコア international index of erectile function questionnaire (IIEF) を用い、同時に、低血圧の副作用の有無についても検討した。シルデナフィル群では50 mg/回より開始し、効果や忍容性をみながら増量ないし減量したが、増量は100 mg/回まで、減量は25 mg/回までとした。薬剤の投与は性行為1時間前として、1週間に3回までとした。24週間を経過観察期間とし、IIEFによる評価に加えてベッドパートナーに対しても短い質問票を配布し、プラセボ群と比較検討した。その結果、パーキンソン病患者、多系統萎縮症患者とも有効性が確認された。忍容性については、パーキンソン病患者は12例のうち10例が試験を最後まで遂行できたが、多系統萎縮症患者では服用後の起立性低血圧のため脱落症例が半数を占めた。10例のうち9例が反応良好であった。8例は100 mg/回まで増量できており、1例は25 mg/回に減量している。男性パーキンソン病患者に対するシルデナフィルの効果はオープン試験でも有効性と安全性が報告されている^{3,4)}。

2. 抗パーキンソン病薬

パーキンソン病では運動症状出現後に性機能障害が出現し、ドパミンの減少は陰萎に関連していることが知られているが、L-ドパの性機能障害に対する有用性は検討されていない。ドパミンアゴニストについては、アポモルヒネの有用性が報告されている。

臨床に用いる際の注意点

シルデナフィルは、硝酸薬、一酸化窒素供与薬併用にて降圧作用を増強するために併用禁止である。また投与前に心血管系障害の有無を確認する。治療開始時には、起立性低血圧に注意が必要である⁵⁾。

バルデナフィル（1回の使用量5～20 mg、高齢者、中等度の肝障害患者は5 mgから開始し10 mgまで）、タダラフィル（1回の使用量5～20 mg、軽～中等度の肝障害は10 mgまで、中等度の腎障害は10 mgまで、重度の腎障害は5 mgまで）もシルデナフィルと同様に phosphodiesterase 5 (PDE-5) 阻害薬であるが、エビデンスはない。

文献

- 1) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 ; 25 (1) : 2-12.
- 2) Lombardi G, Nelli F, Celso M, et al. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. *J Sex Med.* 2012 ; 9(4) : 970-985.
- 3) Zesiewicz TA, Helal M, Hauser RA. Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000 ; 15(2) : 305-308.
- 4) Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 ; 71(3) : 371-374.
- 5) Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, et al. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol.* 2002 ; 41(4) : 382-386.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson Disease" [MH] AND "Sexual Dysfunction, Physiological" [MH] OR ("Sexual Dysfunction, Physiological" [MH] AND "dopamine" [MH]) AND "humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP])

106件

上記の検索式を用いてランダム化二重盲検試験、システマティックレビューを抽出し参考とした。

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

発汗発作の治療はどうするか

回答

- 運動症状の変動と関連性がある発汗発作では、まず運動症状の治療を考慮する。つまりオフ時に発汗が多ければオフ時間短縮、ジスキネジア出現時に発汗過多があればジスキネジアに対する治療をそれぞれ行う。

背景・目的

パーキンソン病における発汗過多は、早期では中枢神経系の関与が指摘されているが¹、進行期になるに従い四肢汗腺の機能低下に伴う体幹汗腺の代償性亢進の頻度が増えるとされている。パーキンソン病では、発汗過多はQOLに悪影響を及ぼし、発汗過多のある群では、ない群と比較して、うつ病の頻度が高いと指摘されているため、臨床上、看過すべきではない^{1,2)}。

解説

パーキンソン病における発汗発作に特化した治療のエビデンスはない。

a. 運動合併症の治療

パーキンソン病の運動症状の変動と発汗発作との関連性について検討した研究では、オフ時に発汗過多の頻度が増えること、および、オン時のジスキネジアに伴って発汗過多が生じることが明らかにされ、運動合併症状との相関が指摘されている³⁾。したがって、運動症状に対する治療を優先することで発汗過多の症状を改善させることまずは考慮する。脳深部刺激法の有用性も報告されている⁴⁾。

b. A型ボツリヌス毒素

重度の発汗過多に対しては、A型ボツリヌス毒素の腋窩・手掌への局所的投与の効果がエビデンスレベルの高い研究で証明されており、保険適用となっている。パーキンソン病の発汗過多が局所で認められない場合には治療効果を期待することは難しい⁵⁾。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病の発汗発作を対象としたエビデンスレベルの高い治療研究は存在しない。運動合併症状との相関が報告されており、まず運動症状に対する治療を考慮する。

文献

- 1) Schestatsky P, Valls-Solé J, Ehlers JA, et al. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 ; 21(10) : 1744-1748.
- 2) Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006 ; 253(Suppl 7) : VII42-47.
- 3) Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, et al. Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Mov Disord.* 2007 ; 22(6) : 828-832.
- 4) Trachani E, Constautoyannis C, Sirrou V, et al. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on sweating function in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 ; 112(3) : 213-217.
- 5) Mills R, Bahroo L, Pagan F, et al. An update on the use of botulinum toxin therapy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 ; 15(1) : 511.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson disease" [MAJR] AND (("Hyperhidrosis" [MeSH Terms] OR "Hyperhidrosis" [All Fields]) OR "Sweating" [All Fields]) AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields]) AND ("humans" [MeSH Terms] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [PDAT] : "2015" [PDAT]))

39件

上記の検索式を用いてシステマティックレビューを抽出し参考とした。

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

痛みの治療はどうするか

回答

- 痛みの診断を行い、原因に応じた治療を行う。
- パーキンソン病の運動症状や内服と痛みの関係を調べ、運動症状に対する内服の適正化を行う。
- 脳深部刺激療法の痛みに対する有用性も報告されている。
- 侵害受容性疼痛には非ステロイド性鎮痛薬など、神経因性疼痛が原因の場合にはプレガバリンなどを考慮する。種々の治療に抵抗性の痛みに対し、脊髄刺激療法が有用であったとする症例報告がある。

背景・目的

パーキンソン病における痛みの頻度は調査方法や痛みの定義によって変化するため29～85%と報告により幅が大きいものの、一般に健常者より高頻度でQOLの低下と密接に関連する。複数の痛みを訴える割合も1/3に上り、痛みの治療のためには、適切な痛みの評価が重要となる。痛みの原因は多岐にわたるが、まず、パーキンソン病に関連する痛みかあるいは関連しない痛みであるか、次に、①侵害受容性疼痛（筋骨格系疼痛、内臓痛、皮膚の痛み）、②神経因性疼痛（末梢性疼痛、中枢性疼痛）、③他の痛み、のいずれであるのかを鑑別し、そのうえで特異的な病態を考えることで、痛みの原因を特定し、病態に応じた治療を行う¹⁻⁴⁾。

解説

痛みの原因は多岐に渡るため、ランダム化二重盲検試験はない。

1. パーキンソン病の運動症状に対する治療の適正化

抗パーキンソン病薬は、強剛、運動緩慢、姿勢異常、運動合併症、下肢静止不能症候群（むずむず脚症候群）、アカシジアなどに伴う多岐の痛みを軽減しうる。また末梢性の神経根痛や中枢性疼痛の改善も期待できる。このため、まず抗パーキンソン病薬への反応が期待できる痛みか否かを鑑別する必要がある。適切な問診や症状日誌などから抗パーキンソン病薬の内服や、オフ、ジストニア、ジスキネジアなどとの関係を調べ、抗パーキンソン病薬の選択を行う。post hoc 解析であるが、ロチゴチンが痛みにも有効であったとする報告もある⁵⁾。DBSの痛みに対する有用性も複数報告されている⁶⁻⁸⁾。

2. 抗パーキンソン病薬や脳深部刺激療法以外の治療

侵害受容性疼痛では非ステロイド性鎮痛薬やオピオイド製剤の投与を行う。神経因性疼痛では、鎮痛薬以外にも鎮痛補助薬であるプレガバリン、抗うつ薬・抗てんかん薬（本邦保険適用

外) などが有用な場合があり、運動症状の増悪やセロトニン症候群などに留意しながら使用する。難治性疼痛に対して脊髄刺激療法が有用であったとする症例報告がある⁹⁾。

起立性低血圧が頭痛や頸部痛の原因となっている場合、便秘や逆流性食道炎などが内臓痛の原因となっている場合があり、この際には起立性低血圧や便秘などに対する適切な治療を行う。またうつが原因となっている場合もある。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病の運動症状や内服との関連が疑われる場合には、抗パーキンソン病薬の適正化が第1選択となる。難治性運動合併症に伴って痛みを認める場合には、DBSも考慮する。自律神経症状やうつが痛みの原因になっていることもある。

文献

- 1) Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 ; 27(4) : 485-491.
- 2) Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol.* 2012 ; 8(5) : 284-294.
- 3) Truini A, Frontoni M, Cruccu G. Parkinson's disease related pain : a review of recent findings. *J Neurol.* 2013 ; 260(1) : 330-334.
- 4) Conte A, Khan N, Defazio G, et al. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2013 ; 9(12) : 687-697.
- 5) Kassubek J, Chaudhuri KR, Zesiewicz T, et al. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease : a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol.* 2014 ; 14 : 42.
- 6) Marques A, Chassin O, Morand D, et al. Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation : A crossover randomized trial. *Neurology.* 2013 ; 81(7) : 633-640.
- 7) Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2014 ; 83(16) : 1403-1409.
- 8) Jung YJ, Kim HJ, Jeon BS, et al. An 8-Year Follow-up on the Effect of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Pain in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2015 ; 72(5) : 504-510.
- 9) Geroin C, Gandolfi M, Bruno V, et al. Integrated Approach for Pain Management in Parkinson Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 ; 16(4) : 28.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson disease" [MAJR] AND (("pain" [MeSH Terms] OR "pain" [All Fields]) OR "Sensation Disorders" [All Fields]) AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields]) AND ("humans" [MeSH Terms] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [PDAT] : "2015" [PDAT]))
405 件

上記の検索式を用いてメタ解析、システマティックレビューを抽出し参考とした。

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。