

2001年以降のエビデンス

エビデンスレベルⅡの報告が4報、エビデンスレベルⅢが1報、エビデンスレベルⅣaが1報あった。このうち1報（エビデンスレベルⅡ）は静注療法による短期効果をみたものであるため今回の検討からは除外した。システマティックレビューが3件¹⁻³⁾報告されているが、さらに追加すべき論文はなかった。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する有効性

有効（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

多くの症例に有効であるが、症状改善率は高くなく、無効例も確認されている。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する有効性

1) 症状変動に対する効果

不明（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

十分なエビデンスがなく判定不能。

2) ジスキネジアに対する効果

有効。

アマンタジンはパーキンソン病治療ガイドライン 2002 ではL-ドパ誘発性ジスキネジアに対して有用であるとの結論であったが、根拠とした試験の投与期間が2~3週と短期間であった。その後、有効期間を調べた Thomas らのエビデンスレベルⅡ試験⁴⁾と Paci らのエビデンスレベルⅣa 試験⁵⁾がある（両論文は同一グループの研究による）。Thomas らは、L-ドパ治療歴平均 7.5 年でドパミンアゴニスト併用、peak-dose ジスキネジアあるいは diphasic ジスキネジアを認める 40 例の進行期パーキンソン病症例（平均年齢 62.7 歳）において、アマンタジンのジスキネジアへの有効性を検討した。ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験で、アマンタジン 300 mg/日の最長 12 か月間投与が計画された。おのおのの症例につき、ジスキネジアが試験前と同等になるかあるいは悪化した時点で試験は終了とし、UPDRS、Dyskinesia Rating Scale (DRS) で評価された。アマンタジン投与 15 日後および 30 日後に、DRS は 45% 低下した。UPDRS-IV (32~34) も投与前あるいはプラセボ群と比較して有意に改善した。UPDRS-I ~ III は有意に減少した。ジスキネジアの悪化により、プラセボ群では 1~3 か月で、アマンタジン群では 3~8 か月で試験終了となった。ジスキネジア持続時間が 50% 以上増加した時期は、5 例で 3 か月、4 例で

4か月、1例で5か月、1例で6か月、2例で7か月、1例で8か月だった。アマンタジンの有効平均期間は4.9か月（プラセボ1.3か月、有意差あり）であった。20例中11例で中止後10～20%のジスキネジア悪化を認め、効果が消失したわけではないことを示したが、「リバウンド」として好ましくない現象との判断も可能である。結論として、アマンタジン300mg/日はジスキネジアを軽減するが、効果の持続は8か月以下である。アマンタジン群の副作用は、1例で頻脈、2例で精神症状と網状皮斑が出現し試験が中止された。服薬中止後に2例で高体温症を認めた。一方、1年後でも、改めてL-ドパ負荷でアマンタジンの抗ジスキネジア効果をみた先行研究があり、それでは、当初と同等の効果があることから、見かけ上の効果は減弱するものの、抗ジスキネジア効果は1年以上継続していると考えられることもできる。

da Silva-Júnior ら⁶⁾（エビデンスレベルⅢ）は、L-ドパ誘発性ジスキネジアがあり、MMSE 25以上の18例において、ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験を行った。アマンタジン200mg/日を3週間投与した。主要評価項目は、clinical dyskinesia rating scale (CDRS), UPDRS-II, Ⅲであった。その結果、アマンタジンはCDRSを改善しなかったが、ジスキネジアの持続時間を減少させた。またUPDRS-IIを改善した。副作用は認めなかった。さらに2010年に2件の報告があった^{7,8)}。

B. 安全性

安全（パーキンソン病治療ガイドライン2002から変更なし）。

副作用として注目されるのは薬剤中止後の高体温症であり、Thomasらの試験では20例中2例に出現していた⁴⁾。高体温症の報告はほかになく頻度は不明で、機序は悪性症候群との類似性が指摘されるが不明である。Thomasらの1例では、アマンタジンの再投与で解熱した。

アマンタジンは腎排泄なので、腎障害のある患者や高齢者では副作用に注意して低用量から開始する必要がある。日本腎臓学会「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」では、クレアチニンクリアランスによる減量が必要な薬剤とされており、透析患者では禁忌である。

C. 臨床への応用

アマンタジンは、L-ドパ誘発性ジスキネジアに対して有効であるが、8か月までに、アマンタジン投与前と同程度あるいはより悪化した状態になってしまう。効果のある間に、他の方法を用いてジスキネジアを抑制することを検討する。投与を中止した場合には、その後に現れる高体温症に注意が必要である。

D. 今後検討されるべき事項

投与量と有効期間について、多数例での検討が必要である。

特に、ジスキネジアに対する研究では、投与量が200～300mgとわが国の維持量（200mg）に比較して高いと思われる。血中濃度との関係が検討されているが、改めて投与量

の検討が必要である。

文献

- 1) Amantadine and other antiglutamate agents. management of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17 (Suppl 4): S13-22.
- 2) Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2): CD003467.
- 3) Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006; 66(7): 983-995.
- 4) Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(1): 141-143.
- 5) Paci C, Thomas A, Onofrj M. Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2001; 22(1): 75-76.
- 6) da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, et al. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11(7): 449-452.
- 7) Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(10): 1357-1363.
- 8) Sawada H, Oeda T, Kuno S, et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2010; 5(12): e15298.