

治療総論

CQ1-1

パーキンソン病の薬物治療はいつ開始すべきか

推奨

パーキンソン病の治療は、症状の程度、日常生活の不自由さ、職業を勘案して開始する（**グレードB**）。薬物治療の開始を遅らせることの利点は明らかでない（**グレードB**）。

背景・目的

実験的にL-ドパは代謝の過程で活性酸素を生じることが示されたため、L-ドパの服用はドパミン神経の変性を促進する可能性が挙げられている¹⁾。また、運動合併症の発生を抑制するためにL-ドパの使用をなるべく遅らせるべきだとの提案もなされている²⁾。このことから治療開始時期を検討するために2通りの研究が実施されている。一つは、パーキンソン病の診断時に薬物治療の開始を遅らせ、数か月間経過を観察してから薬物治療を開始した群と、診断後に遅らせることなく治療を開始した群を比較する研究であり、もう一つは、治療開始は遅らせることなく同時期に治療を開始するが、L-ドパで開始する群とドパミンアゴニストで開始する群を長期間観察し、長期の予後を観察して検討する研究である。

解説・エビデンス

パーキンソン病の診断後すぐに、あるいは、まもなく治療薬を特定せずにL-ドパ、ドパミンアゴニスト、セレギリン、アマタジン、抗コリン薬のいずれかで治療を開始した群と、平均18か月間治療薬の開始を遅らせた群を比較すると、治療薬を遅らせた症例ではパーキンソン病症状が悪化した。治療した群では症状の悪化はみられず、治療薬の開始を遅らせるメリットはなかった³⁾（エビデンスレベルⅡ）。また、モノアミン酸化酵素B（MAOB）阻害薬のrasagilineによる治療では、プラセボを6か月間投与した後に実薬を6か月間投与した群と、初めから実薬を12か月間投与した群との比較では、12か月後の評価は遅れて治療した群で障害が強かった⁴⁾（エビデンスレベルⅡ）。長期予後を検討した結果では、治療の開始を遅らせることによる死亡率の改善はみられなかった^{5,6)}（エビデンスレベルⅡ）。

L-ドパによる治療開始を遅らせるべきだとの提案に対しては、長期の予後について検討されている。L-ドパ単独、ドパミンアゴニストのプロモクリプテン、L-ドパとセレギリンの3群で開始した長期予後の検討では、平均14年後まで評価したところ、L-ドパ開始群で死亡率の高まることはなかった。また、運動合併症、認知症の頻度にも差はみられず、L-ドパによる治療開始を遅らせることにより長期予後が改善されることはなかった⁷⁾ (エビデンスレベルⅢ)。なお、L-ドパ治療の開始を遅らせ、非麦角系ドパミンアゴニストで開始した群では、運動合併症は軽かった。しかし、日中過眠、浮腫、幻覚は多く、運動症状の改善はL-ドパで開始した群で優れていた⁸⁻¹¹⁾。初期のパーキンソン病に対してプラセボとL-ドパの150 mg、300 mg、600 mg/日による治療を40週間行い、その後2週間治療薬を中止して比較した試験では、L-ドパ600 mg群で最も運動症状が改善しており、L-ドパによる治療を遅らせる利点は確認されなかった¹²⁾。

なお、これまでパーキンソン病の治療開始薬として検討された薬物はいずれもドパミン補充療法に関するものであり、アマタジンや抗コリン薬などについて検討したエビデンスはない。

推奨を臨床に用いる際の注意点

薬物治療の開始を遅らせることにより神経変性が予防されるエビデンスはなく、むしろ運動症状は悪化することから、薬物による治療開始を遅らせる必要はない。

文献

- 1) Asanuma M, Miyazaki I, Ogawa N. Dopamine-or L-DOPA-induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 2003; 5 (3): 165-176.
- 2) Lesser RP, Fahn S, Snider SR, et al. Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology.* 1979; 29 (9 pt1): 1253-1260.
- 3) Grosset D, Taurah L, Burn DJ, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78 (5): 465-469.
- 4) Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004; 61 (4): 561-566.
- 5) Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Ann Neurol.* 1998; 43 (3): 318-325.
- 6) Marras C, McDermott MP, Rochon PA, et al; Parkinson Study Group. Survival in Parkinson disease: thirteen-year follow-up of the DATATOP cohort. *Neurology.* 2005; 64 (1): 87-93.
- 7) Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al; Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008; 71 (7): 474-480.
- 8) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2): CD006564.
- 9) Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord.* 2007; 22 (16): 2409-2417.
- 10) Biglan KM, Holloway RG Jr, McDermott MP, et al; Parkinson Study Group CALM-PD Investigators. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 69 (2): 187-195.

- 11) Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al; Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol. 2004; 61 (7): 1044-1053.
- 12) Fahn S; and the Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? J Neurol. 2005; 252 (Suppl 4) IV37-IV42.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年3月6日)

((parkinson disease[MAJR]) AND (therap* OR treatment*)) AND (denovo[TI] OR "de nova"[TI] OR delayed[TI] OR untreated[TI] OR start*[TI] OR initiat*[TI] OR initial[TI] OR commencement[TI] OR early [TI] OR timing [TI] OR newly [TI] OR first [TI] OR primary [TI] OR when [TI]) AND ((Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]:"2009"[DP]))

検索結果 165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。

CQ1-2

パーキンソン病の進行を遅らせる治療はあるか

推奨

現在用いられている治療ではADLの低下や生命予後は改善できる。しかし、ドパミン神経の変性を遅らせるエビデンスはない（**グレードB**）。

背景・目的

パーキンソン病の進行は、ドパミン神経の変性ととも、ADLの低下、生命予後の短縮として表現される。治療によりパーキンソン病の予後は改善し平均寿命は延長している¹⁾。しかし、治療開始時には改善した症状も、その後神経変性の進行に伴い強くなる。このことから神経の変性を抑制し症状を悪化させない治療薬が期待されている。

解説・エビデンス

プラセボを投与し実薬治療を12~18か月間控えた症例では、1年間でUPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) で7.6点、PDQ (Parkinson's Disease Questionnaire)-39で4.5点の症状悪化がみられた²⁾。また、初期のパーキンソン病に対して、MAOB阻害薬のrasagilineによる治療において、プラセボを6か月間投与した後に実薬を6か月間投与した群と、初めから実薬を12か月投与した群を比較したところ、12か月後のUPDRSによる評価では、プラセボを半年間投与した群で障害度が高く、治療薬開始を遅らせる意義はなかった³⁾ (エビデンスレベルII)。早期に治療を開始した群で改善度が高いことからrasagilineの神経保護作用が提案された。しかし、神経系の可塑性やリハビリテーション効果など、rasagilineによる運動機能改善の二次的な効果による持続的な症状改善の可能性があり、神経保護作用の確認とはされていない。セレギリンの長期検討では運動障害度は軽度であった⁴⁾。セレギリンとL-ドパによる治療では、生命予後の短いことが報告されたが⁵⁾、その後の検討で差のないことが示されている⁶⁾。ドパミンアゴニストのプロモクリプチンで治療を開始した群と、L-ドパで開始した群の14年後の比較では、運動障害度はL-ドパ開始群で軽度であった。生命予後は両群に差はなく⁷⁾ (エビデンスレベルII)、セレギリンやドパミンアゴニストの投与で神経変性の進行を遅らせることは確認されていない。

ドパミン神経の変性を防止することを目的に、抗アポトーシス薬のTCH346およびCEP-1347、またクレアチン、ミノサイクリン、コエンザイムQ10による臨床試験も実施されている (エビデンスレベルII)。神経変性の抑制は確認されていないが、一部の試験では可能性を示唆する結果もあり、検討が続けられている^{2,8~11)} (エビデンスレベルII)。疫学的調査ではパーキンソン病の発症がコーヒー、ビタミンEの摂取、喫煙と逆相関す

るという報告があるが、カフェイン、ビタミンEによる神経変性の抑制は確認されていない^{12,13)} (エビデンスレベルⅣ)。またニコチンは神経変性抑制を示唆する基礎的な検討はあるが、臨床試験では確認されていない^{14,15)}。

ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) または¹⁸F-dopaでドパミン神経終末を検討する方法でドパミン神経の変性の評価が試みられている。初期パーキンソン病82例に対してプラミベキソールまたはL-ドパで46か月治療した後の結果では、プラミベキソール群では被殻でのトレーサーのDATへの取り込み減少率は16.0%で、L-ドパ群の25.5%よりも少なかった¹⁶⁾ (エビデンスレベルⅡ)。コホート全体での再取り込みの低下率は5.2%/年であった。ロピニロールでの検討では、被殻での¹⁸F-dopa取り込みの減少はロピニロール群では14.1%で、L-ドパ群の22.9%に比べて減少が少なかった¹⁷⁾ (エビデンスレベルⅡ)。FahnらはL-ドパの神経変性進行について β CITを用いて被殻のDATを検討している。プラセボ、L-ドパ150 mg, 300 mg, 600 mg/日で40週間治療し、2週間休薬後の検討では、L-ドパ600 mg群でDATが減少していた。一方UPDRSスコアでみた症状は600 mg群で試験開始前よりも改善していた¹⁸⁾ (エビデンスレベルⅡ)。このDATの減少はドパミン神経の変性によるものか、L-ドパの薬理学的作用によるものかは不明であり、この結果からL-ドパによる神経変性の有無は不明であると結論している。なお、 β CITとL-ドパを用いた検討では、短期間(2週間)でもDATが減少することが示されている¹⁹⁾。

また、黒質線条体系ドパミン神経数を忠実に反映するバイオマーカーとしてのトレーサーは存在しない、というのが神経画像専門家の共通した意見であり²⁰⁾、必ずしもこれらの結果が神経保護や神経毒性を示すものではないとする議論がある。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病の神経変性を抑制し、進行を遅らせる治療薬は確認されていない。

文献

- 1) Rajput AH, Uitti RJ, Rajput AH, et al. Timely levodopa (LD) administration prolongs survival in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 1997; 3(3): 159-165.
- 2) Olanow CW, Schapira AH, LeWitt PA, et al. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006; 5(12): 1013-1020.
- 3) Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004; 61(4): 561-566.
- 4) Pålhagen S, Heinonen E, Häggglund J, et al; Swedish Parkinson Study Group. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 66(8): 1200-1206.
- 5) Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *BMJ.* 1995; 311(7020): 1602-1607.
- 6) Olanow CW, Myllylä VV, Sotaniemi KA, et al. Effect of selegiline on mortality in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurology.* 1998; 51(3): 825-830.
- 7) Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al; Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008; 71(7): 474-480.

- 8) Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 69(15): 1480-1490.
- 9) NINDS NET-PD investigators. A pilot clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease: 18-month results. *Clin Neuropharmacol*. 2008; 31(3): 141-150.
- 10) NINDS NET-PD investigators. A randomized clinical trial of coenzyme Q10 and GPI-1485 in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 68(1): 20-28.
- 11) Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al; Parkinson Study Group. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol*. 2002; 59(10): 1541-1550.
- 12) Simon DK, Swearingen CJ, Hauser RA, et al; NET-D Investigators. Caffeine and progression of Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2008; 31(4): 189-196.
- 13) Etminan M, Gill SS, Samii A. Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2005; 4(6): 362-365.
- 14) Itti E, Villafane G, Malek Z, et al. Dopamine transporter imaging under high-dose transdermal nicotine therapy in Parkinson's disease: an observational study. *Nucl Med Commun*. 2009; 30(7): 513-518
- 15) Shimohama S. Nicotinic receptor-mediated neuroprotection in neurodegenerative disease models. *Biol Pharm Bull*. 2009; 32(3): 332-336.
- 16) Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*. 2002; 287(13): 1653-1661.
- 17) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al; REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003; 54(1): 93-101.
- 18) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(24): 2498-2508.
- 19) Guttman M, Stewart D, Hussey D, et al. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology*. 2001; 56(11): 1559-1564.
- 20) Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64(2): 208-215.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 21 日)

```
((parkinson disease[MAJR]) AND (progres* OR suppres* OR delay* OR slowing OR neuroprotect* OR inhibition OR control OR controlled)) AND ("disease progression"[MH])) OR (((parkinson disease [MAJR]) AND (progres* OR suppres* OR delay* OR slowing OR neuroprotect* OR inhibition OR control OR controlled)) AND ("follow-up studies"[MH])) AND (Humans[MH] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]:"2008"[DP]))
```

検索結果 210 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。

CQ1-3

L-ドパはドパミン神経の変性を促進するか

推奨

臨床的な用量・用法のL-ドパ投与により、ドパミン系を含む神経細胞の変性が生体内で促進されることを示すエビデンスはない（**グレードB**）。

背景・目的

L-ドパおよびその代謝産物であるドパミンは、その代謝過程において酸化ストレスを生じる可能性があり、*in vitro*では細胞毒性を示すとするデータが多数報告されている。*in vivo*では適切なドパミン処理過程が脳内に存在することにより、L-ドパ投与に伴うこうした潜在的な神経毒性は抑制されていると考えられ、実際、L-ドパ投与により生体内での神経毒性が惹起されることを示すデータは報告されていない。以上はパーキンソン病治療ガイドライン2002に記載されている通りである。

その後、ドパミン神経の細胞質部分にドパミンが蓄積するように遺伝子改変された動物モデル^{1,2)}においては、ドパミン毒性により神経細胞死が誘発されること¹⁾、大量のL-ドパ・DCI (0.3 g/kg 体重)の投与によりその傾向はさらに促進されること²⁾が示された。これらの結果から、通常 *in vivo*では厳密にコントロールされている細胞質ドパミン濃度が、何らかの病的基盤を背景としてL-ドパ投与によって上昇するならば、細胞死が惹起される可能性があると推定される。またドパミン神経が脱落した状態の線条体では、投与されたL-ドパは本来のドパミン産生神経のみならず、セロトニン神経³⁾やその他⁴⁾の本来ドパミン合成に関与していない神経細胞にも取り込まれ、ドパミンが産生されることも示唆されている。これらの神経細胞についてはドパミンを適切にコントロールする機能が乏しいと推定され、潜在的にはL-ドパによる細胞毒性を誘発する基盤になり得ると考えられる。さらにL-ドパ投与の結果、脳血管障害などのリスク因子としても知られる血中のホモシステインが上昇することが知られているが、これが間接的に神経毒性を惹起するのではないかとの議論⁵⁾もある。

しかしながらこうした理論的な可能性が議論される一方で、これまでの臨床試験の結果からは、臨床的な用法・用量でパーキンソン病患者に投与されたL-ドパが、疾患の進行増悪を促進するとの証拠は一切示されていない。以下に2001年以降に報告された臨床試験の結果を解説する。

解説・エビデンス

パーキンソン病患者をプラセボ群、L-ドパ150 mg、300 mg、600 mg/日治療群に分けて、臨床症状と β CITによる脳機能画像を比較した検討では、1年間の観察期間後、脳機

能画像の結果から 600 mg の L-ドパ群でのみ、線条体における有意な β CIT 結合能の低下が示唆された⁶⁾。他の用量の L-ドパ投与群とプラセボ群の間には有意差がなかった。一方で wash-out 後の UPDRS による評価では、いずれの投与群もプラセボ群に比し有意差をもって運動機能改善を示した。また運動合併症は L-ドパ 600 mg 群で有意に高頻度だった。さらに、パーキンソン病患者を L-ドパ単独治療群とプラミペキソールで開始し L-ドパを併用した群に分けて、臨床症状と β CIT による脳機能画像を比較した検討では、4 年間の観察期間後、線条体における有意な β CIT 結合能の低下が L-ドパ群でみられたが、UPDRS による運動機能評価については L-ドパ群で有意に優れた改善がみられた⁷⁾。また運動合併症は L-ドパ群で高頻度にみられた。Whone ら⁸⁾は、186 例のパーキンソン病患者を L-ドパ単独治療群とロピニロールで治療開始し L-ドパを併用した群に分けて、臨床症状と ¹⁸F-dopa PET による脳機能画像を比較した。2 年間の観察期間後、線条体における有意な ¹⁸F-dopa 取り込み能の低下が L-ドパ群でみられたが、UPDRS による運動機能評価については L-ドパ群で有意に優れた改善がみられた。また運動合併症は L-ドパ群で高頻度にみられた。

これらのランダム化比較試験（エビデンスレベル II）の結果から、L-ドパ投与が用量依存的に運動機能を改善すること⁶⁻⁸⁾、その効果は L-ドパの wash-out 後も持続すること⁶⁾が示された。すなわち L-ドパ投与により疾患の進行が促進されることを示唆するデータは示されず、むしろ早期から L-ドパ投与を進めることにより、運動機能がより良い状態に維持できる可能性が示唆された。しかしながら同時に施行された脳機能画像の結果は、L-ドパ投与による神経毒性が否定できないとも解釈できる結果であり、両者の結果に整合性が得られなかった。その後、脳機能画像の結果については、L-ドパ投与によりドパミン神経の変性によらない見かけ上の変化が生じることも示唆され⁹⁾、必ずしもこれらの結果が L-ドパの神経毒性を示すものではないとする議論がある⁹⁾。一方で、L-ドパ投与群で示された wash-out 後も持続する運動機能の改善効果については、線条体へのドパミン供給を維持することにより以後の神経回路網が適切に維持されることが運動機能維持に重要であることを示しているとの解釈もある。また、L-ドパの投与が運動機能障害を最も確実に改善する一方で、wearing off やジスキネジアなどの運動合併症を用量依存的に惹起することもまた改めて確認された。

推奨を臨床に用いる際の注意点

理論的には L-ドパの投与により神経毒性が生じる可能性が論じられているが、臨床的な用法・用量においてパーキンソン病の進行増悪を促進することを示すデータは一切示されていない。一方で、パーキンソン病の運動機能障害に対して最も有効な治療薬である L-ドパの使用を控えることにより、運動機能の低下が不可逆的に増長される可能性も示された。このため、運動合併症の発生に注意が必要であるものの、その使用を過度に躊躇することは適切ではないと考えられる。

文献

- 1) Caudle WM, Richardson JR, Wang MZ, et al. Reduced vesicular storage of dopamine causes progressive nigrostriatal neurodegeneration. *J Neurosci.* 2007; 27(30): 8138-8148.
- 2) Chen L, Ding Y, Cagniard B, et al. Unregulated cytosolic dopamine causes neurodegeneration associated with oxidative stress in mice. *J Neurosci.* 2008; 28(2): 425-433.
- 3) Maeda T, Nagata K, Yoshida Y, et al. Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered l-DOPA. *Brain Res.* 2005; 1046(1-2): 230-233.
- 4) Darmopil S, Muñetón-Gómez VC, de Ceballos ML, et al. Tyrosine hydroxylase cells appearing in the mouse striatum after dopamine denervation are likely to be projection neurones regulated by L-DOPA. *Eur J Neurosci.* 2008; 27(3): 580-592.
- 5) Müller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol.* 2004; 61(5): 657-660.
- 6) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(24): 2498-2508.
- 7) Parkinson study group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA.* 2002; 287(13): 1653-1661.
- 8) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al; REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003; 54(1): 93-101.
- 9) Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64(2): 208-215.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 23 日)

((l-dopa OR levodopa) AND (nerve degeneration[MH])) OR ((l-dopa OR levodopa) and (neurotoxins [MH])) AND ((English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]: "2008"[DP]))

検索結果 167 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。

CQ1-4

運動合併症の発生に影響する因子は何か

推奨

- 1) 運動合併症の発生に影響する要因には、パーキンソン病治療薬の投与量、治療開始時の治療薬の選択、年齢が挙げられる。
- 2) ジスキネジアはL-ドパおよびドパミンアゴニストなどのパーキンソン病治療薬の総投与量と相関する（**グレードC1**）。またドパミンアゴニストで治療を開始したほうが、L-ドパで開始したときよりも運動合併症の生じる頻度が少なくなる（**グレードA**）。発症年齢と運動合併症の発生頻度には逆の相関がある（**グレードB**）。

背景・目的

パーキンソン病では、L-ドパ治療を開始して数年の経過で wearing off やジスキネジアが起こる。この症状は運動合併症（motor complication）と呼ばれ、ADLを障害することからパーキンソン病治療における大きな課題となっている。ドパミンアゴニスト（麦角製剤）で治療を開始すると、L-ドパと比較して運動症状の改善は劣るが、運動合併症の発症を遅らせることが示されてきた。2001年以後には非麦角製剤とCOMT阻害薬で検討されている。

解説・エビデンス

これまでの検討で、プロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリンで治療を開始することにより、L-ドパによる治療開始に比べて運動合併症が少なくなることが確認されている。その後、プラミベキソール、ロピニロール、エンタカボンが発売された。L-ドパ、ドパミンアゴニストで治療を受けていないパーキンソン病患者を、投与開始10週後までプラミベキソール1日1.5mg分3で治療開始する群と、L-ドパ1日300mg分3（カルピドパ75mgとの合剤）で治療する群を設け、以後治療薬の選択は随意とする比較試験では、プラミベキソールで開始した群で運動合併症は起こりにくかった（ジスキネジア24.5%対54%、wearing off 47%対62.7%）。しかし、UPDRSでみた障害度（disability）はL-ドパ開始群で軽度であった（UPDRSスコア改善度 2 ± 15.4 対 -3.3 ± 17.3 ）。また、すくみ現象もL-ドパ群で少なかった（25.3%対37.1%）¹⁾（エビデンスレベルⅢ）。ロピニロールで治療を開始しても、運動合併症はL-ドパによる開始群に比べて少なかった（ジスキネジア52.4%対77.8%、中等度wearing off 20.5%対48.0%）²⁾（エビデンスレベルⅢ）。一方、エンタカボンの投与によりon時間の増加が確認されている（プラセボに対するon時間の増加1.4時間対0.5時間）³⁾（エビデンスレベルⅡ）。早期パーキンソン病においてもエンタカボンの併用により運動症状の改善は得られたが、wearing off発症の予防効果は

確認されていない⁴⁾ (エビデンスレベルⅡ)。また、ジスキネジアはL-ドパおよびドパミンアゴニストの投与総量 (L-ドパとプラミペキソールの総和) の増加により起こりやすくなる⁵⁾ (エビデンスレベルⅢ)。発症年齢と運動合併症の発生には逆の相関がみられ、発症年齢が上がるとジスキネジアの発生は減少した^{6,7)} (エビデンスレベルⅢ)。

推奨を臨床に用いる際の注意点

運動合併症はL-ドパ投与量の多い症例で起こりやすくなる。L-ドパで治療を開始すると運動症状の改善度は高く浮腫、日中過眠などの副作用は少ないが、運動合併症を起こしやすい。若い症例では運動合併症が起こりやすいことから、ドパミンアゴニストでの治療開始が望ましい。

文献

- 1) Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al; Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004; 61(7): 1044-1053.
- 2) Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord.* 2007; 22(16): 2409-2417.
- 3) Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2007; 22(1): 75-80.
- 4) Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, et al; FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(4): 541-550.
- 5) Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006; 63(12): 1756-1760.
- 6) Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, et al. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted county, Minnesota, 1976-1990. *Arch Neurol.* 2006; 63(2): 205-209.
- 7) Sato K, Hatano T, Yamashiro K, et al; Juntendo Parkinson Study Group. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord.* 2006; 21(9): 1384-1395.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年3月6日)

(parkinson disease[MAJR]) AND (Dyskinesias[MAJR] OR movement[MAJR] OR "motor fluctuation" OR "motor fluctuations" OR "motor complication" OR "motor complications") AND (Humans[MH] AND (Meta-Analysis[PT] OR Practice Guideline[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT])) AND (English [LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]:"2009"[DP]))

検索結果 214 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。

CQ1-5

パーキンソン病の QOL に影響を与える因子は何か

推奨

QOL を低下させる要因として、疾患重症度のほか、認知症、うつ、転倒、運動合併症、不眠がある（**グレード B**）。治療により QOL は改善される（**グレード A**）。

背景・目的

パーキンソン病は無動、強剛、振戦などの運動症状を主体とする慢性進行性の疾患であることから、疾患重症度評価としては、各運動症状を半定量化したスコアが用いられてきた。

しかし、患者 QOL は運動障害のみでは規定できず、疾患に関連した種々の要因が、患者の生活の様々な側面に影響を与えることから、これらの因子をも網羅した健康に関連した生活の質（health related QOL）としての評価が行われるようになった。

解説・エビデンス

Karlsen らが Nottingham Health Profile (NHP) を用いて、パーキンソン病患者 233 名と健常高齢者 100 名とを比較した。この報告では、パーキンソン病患者では、NHP のすべての領域で QOL が低く、うつ、不眠、ADL の低下が QOL の低下に関連していた。また、QOL の低下は必ずしも UPDRS-III の影響を強く受けないことを報告した¹⁾（エビデンスレベル IVb）。

パーキンソン病に特化した疾患関連の QOL 評価スケールとしては、Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ)-39 がある。これは、パーキンソン病によって影響を受けると思われる生活上の問題点について 65 件の質問項目を作成し、実際の回答をもとに統計的に関連の高い 39 項目に絞り込んだもので、再回答による高い信頼度があり、SF-36 とも相関がある²⁾（エビデンスレベル IVb）。この PDQ-39 を用いて 92 名のパーキンソン病患者の QOL について、どのような因子が影響を与えたかについての検討では、うつ、認知機能障害、幻覚の既往、転倒の既往、姿勢不安定、歩行障害、無動・強剛型の各要素をもつものは、もたないものに比べ、PDQ-39 スコアが高く QOL が低かった。これらの因子と年齢、罹病期間などを変数として組み入れた多変量回帰モデルでは、うつ、ADL の低下、姿勢不安定、および Mini-Mental State Examination (MMSE) の得点（低下）が PDQ-39 に独立して影響する因子として、同定された³⁾（エビデンスレベル IVb）。同様に 130 名のパーキンソン病患者を対象として、PDQ-39 に影響を与える因子をパーキンソン病の運動症状、非運動症状（認知、うつ、自律神経障害、感覚障害）、薬剤治療に関連した因子ごとに調査した結果では、運動症状の中でも転倒や着衣の障害が QOL を低下させ

ること、また、抑うつや混乱、疲労感、予想外の off 現象、尿失禁、便秘、頭痛、体の痛みが QOL を低下させることが示されている。これらの因子が独立して QOL を低下させるかを検討した結果、抑うつや ADL、歩行障害が強い影響をもつことが示されている⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。また、わが国を含む 6 か国 1,020 名のパーキンソン病患者を対象に、パーキンソン病重症度、治療内容などが QOL に与える影響を多変量回帰分析した研究では、疾患の重症度と治療内容が QOL を説明できる程度は 17.3% にすぎず、最大の影響をもつ説明変数はうつで、これに、「診断時の状況の説明への満足」「現在、楽観してられること」が次いだ⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。

QOL に影響を与える因子は報告により様々であるが、疾患重症度に加えて、うつ、転倒、運動合併症、転倒傾向、認知症、不眠などが重要な要素であると考えられる。したがって、患者 QOL を低下させないためには、これらの症候に注意しながら適切な治療を行うことが重要である。

パーキンソン病の QOL は疾患重症度が関連していることから、一般的に治療薬は QOL を改善することが期待される。治療を開始した場合に比べ、治療を開始しなかった場合の QOL は著しく低い⁵⁾ ことから裏付けられている (エビデンスレベル III)。運動合併症を改善し得る、エンタカポン⁶⁾、tolcapone⁷⁾、rasagiline⁸⁾、rotigotine⁹⁾、プラミベキソール⁹⁾、ロピニロール¹⁰⁾ で QOL 改善の有効性が証明されている (エビデンスレベル II)。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病患者の QOL には疾患重症度に加えて、認知症、うつ、転倒、運動合併症、不眠などが重要な要素であるが、患者ごとにこれらの要素は異なる。診療に際しては、これらの症状を把握し、適切な指導・治療を行うことが大切である。

文献

- 1) Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, et al. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66(4): 431-435.
- 2) Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res*. 1995; 4(3): 241-248.
- 3) Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(3): 308-312.
- 4) Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord*. 2002; 17(1): 60-67.
- 5) Grosset D, Taurah L, Burn DJ, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(5): 465-469.
- 6) Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, et al; US01 Study Team. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004; 61(10): 1563-1568.
- 7) Baas H, Beiske AG, Ghika J, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63(4): 421-428.

- 8) Biglan KM, Schwid S, Eberly S, et al; Parkinson Study Group. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21(5): 616-623.
- 9) Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(6): 513-520.
- 10) Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al; EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 68(14): 1108-1115.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 3 月 21 日)

```
((("Parkinson Disease"[MAJR])) AND (((quality-of-life)) OR ("Severity of Illness Index"[MH])) AND (Humans[MH] AND Clinical Trial[PT] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]: "2008"[DP]))) OR (((("Parkinson Disease"[MAJR])) AND ("Quality of Life"[MAJR]) AND (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]: "2008"[DP])))
```

検索結果 515 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。

CQ1-6

パーキンソン病の予後に影響を与える因子は何か

推奨

- 1) 振戦のないもの（無動・強剛型）、発症年齢の高いもの、高齢者、発症から1年以内に認知症を合併するものでは運動症状や全般障害度の点で予後が悪い傾向がある（**グレードB**）。
- 2) アポリポ蛋白 $\epsilon 2$ 遺伝子をもつもの、 $\epsilon 4$ 遺伝子をもつものでは、将来、認知症を合併しやすい傾向がある（**グレードB**）。

背景・目的

パーキンソン病は慢性進行性の疾患であるが、病状の悪化するスピードや薬効が不安定になるまでの期間が患者ごとに大きく異なることが知られている。126名のパーキンソン病患者の予後を検討した報告では、10年後に臥床状態または車いすの利用が必要であったものが9名あった一方、機能障害による生活面の制限がなかったものが13名あった¹⁾。患者の予後に影響を与える因子にはどのようなものがあるのかがわかれば、診断後の予後の推定が可能となり、就労などの社会生活面などで患者に適切なアドバイスを与えることが可能となると期待される。

解説・エビデンス

パーキンソン病の予後に影響を与える因子について、臨床的特徴と予後との関係についてこれまでに発表された論文をもとに検討した。

予後にどのような臨床的特徴が影響するのかについては Marras らの系統的レビューがある²⁾。1966年から2001年1月までに発表された1件の前向きコホート研究、11件の後ろ向きコホート研究、1件のケース対照研究の合計13件を検討している。これによれば、報告により結果にばらつきはあるものの、全般機能障害に関する予後不良を示す因子として、振戦の欠如（無動・強剛型）、早期の身体的要介護、Babinski 徴候陽性、発症後1年以内の認知症、高齢、高齢発症、うつとの合併が、予後不良の指標となっている。一方、地方での生活、パーキンソン病の家族歴、喫煙歴、早期のジスキネジアなどは予後に影響していなかった。これらのうち、振戦の欠如、認知機能障害、高齢発症は複数の検討から支持されている。運動障害に関する予後不良因子としては、認知機能障害、すでに運動障害が強いもの、すでにADLの悪いもの、高齢、無動・強剛型（振戦のないもの）が挙げられる（エビデンスレベルⅡ）。

2002年以降の報告としては、Rotterdam 試験に基づいた地域住民ベースのコホート研究がある。1990～93年をベースとして2回の追跡調査（1993～94年、1997～99年）を行い、認知症の発症と致死率についてCox比例ハザードモデルで検討した。パーキンソン

病があると、認知症のハザード比は2.82 (1.80~4.42) となり有意に認知症を引き起こしやすと考えられた。これはアポEアリルと関連しており、 $\epsilon 2$ を一つでももつと14.26 (4.68~43.5), $\epsilon 4$ を一つでももつと6.49 (3.17~13.31) とリスクは増大した。パーキンソン病の致死率についてのハザード比は1.57 (1.27~1.95) で、罹病期間が2年未満の患者では1.27 (0.92~1.76) であった³⁾ (エビデンスレベルII)。

また、自律神経障害の程度とその後の5年間の治療経過との関連の検討では、自律神経障害の強かったものとそうでなかったものとは、5年後のUPDRS-II, III, およびH-Y重症度に差異は認められなかったが、自律神経障害の強い群では5年後にL-ドパが必要となるものの割合が高く (55% 対 18%), 自律神経障害の強いものでは予後が悪い可能性を指摘している⁴⁾ (エビデンスレベルIV)。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病の予後は、振戦の欠如、高齢発症、高齢者、初期からの運動障害および認知機能障害の強いものではないものに比べ不良であるが、予後の幅は広い。治療介入としては、予後に影響することが科学的に証明されているものはない。

文献

- 1) Hely MA, Morris JG, Traficante R, et al. The sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67(3): 300-307.
- 2) Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review. *Arch Neurol*. 2002; 59(11): 1724-1728.
- 3) de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, et al. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 2005; 62(8): 1265-1269.
- 4) Lucetti C, Gambaccini G, Del Dotto P, et al. Long-term clinical evaluation in patients with Parkinson's disease and early autonomic involvement. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006; 12(5): 279-283.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年3月21日)

((("parkinson disease/mortality"[MAJR])) OR (((parkinson disease[MAJR])) AND ("Disease Progression"[MH])) AND (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1999"[DP]:"2008"[DP])))

検索結果 554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。

CQ1-7

パーキンソニズムを出現・悪化させる薬物は何か

推奨

- 1) 向精神薬の中にはパーキンソニズムを出現・悪化させる薬剤がある。胃腸薬や降圧薬もパーキンソニズムを出現・悪化させることがある（**グレードC1**）。
- 2) 急激に進行したパーキンソニズムをみた場合には、薬剤性パーキンソニズムの出現、合併の可能性を考慮すべきである（**グレードC1**）。

背景・目的

ドパミン受容体遮断薬などによりパーキンソニズムが出現し得る。強力なドパミン受容体遮断薬を長期大量に用いると、薬剤性パーキンソニズムは必発であるが、より弱いドパミン受容体遮断薬や、機序は不明であるがパーキンソニズムを出現させることがある薬剤が知られている。黒質変性はすでに始まっているが未発症であるパーキンソン病が、薬物により顕在化させられる場合もある。

解説・エビデンス

1. 薬剤性パーキンソニズムの特徴^{1,2)}

通常薬剤性パーキンソニズムは60%が薬剤を服用開始1か月以内に、90%は3か月以内に発症する。数日ないし数週の単位で急速に進行するのが特徴である。症状の特徴として静止時振戦が少ないこと、左右差が少ないことが挙げられるが、実際には静止時振戦や左右差のある例も認め、臨床症状のみで薬物性か否かを判断するのは困難である。急速な症状の進行が最も大きな特徴であり、これをみた場合には、必ず詳細に服薬歴を聴取する。

2. 原因となり得る薬物^{3~8)} (表1)

ドパミン遮断作用のある薬物はパーキンソニズムを出現、悪化させ得る。したがって、いわゆる薬剤性パーキンソニズムの原因薬剤として最も多いのは、抗精神病薬である。

パーキンソン病治療に伴う精神症状に対して向精神薬を用いるときには、パーキンソニズムの悪化を予想して注意深く観察する。統合失調症などの治療中の場合は副作用としての錐体外路症状は予想されるので、あらかじめ抗コリン薬などが処方されていることも多く、あまり問題にはならない。パーキンソン病の初期症状としてうつが出現することがあり、これに対する治療としてスルピリドが用いられ、急速にパーキンソニズムが悪化することがあるので注意が必要である。

その他はまれであるが、Caチャンネル遮断薬などの血管拡張薬、抗不整脈薬、消化器機能改善薬などがあり、一般診療でまれならず使用する薬剤であるので、他科での処方内容

表1 パーキンソニズムを悪化させる薬物

薬物名	主な商品名	薬物の種類
ドパミン受容体遮断効果をもつ薬物（パーキンソニズムを出現・悪化しやすい薬物）		
フェノチアジン系 クロルプロマジン レボメプロマジン ペルフェナジン ブチロフェノン系 ハロペリドール ピモジド ベンザミド系 メトクロプラミド スルピリド チアプリド ドンペリドン* レセルピン 非定型抗精神病薬 リスペリドン ペロスピロン オランザピン クエチアピン	コントミン ヒルナミン ビーゼットシー セレネース オーラップ プリンペラン ドグマチール グラマリール ナウゼリン アポブロン リスパダール ルーラン ジプレキサ セロクエル	抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬 消化器用薬 抗精神病薬/消化器用薬 向精神薬 消化器用薬 循環器用薬 抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬 抗精神病薬
ドパミン受容体遮断効果は知られていない薬剤（頻度は少ないが報告がある薬剤）		
Caチャンネル阻害薬 ベラパミル ニフェジピン アムロジピン マニジピン ジルチアゼム アブリンジン アミオダロン アムホテリシンB シクロホスファミド シクロスポリン シタラピン ジスルフィラム プロカイン リチウム メチルドパ バルプロ酸ナトリウム シメチジン ファモチジン SSRI ドネペジル	ワソラン アダラート アムロジン・ノルバスク カルスロット ヘルベッサー アスベノン アンカロン ファンギゾン エンドキサン サンディミュン キロサイド ノックピン 塩酸プロカイン リーマス アルドメット デパケン タガメット ガスター アリセプト	循環器用薬 循環器用薬 循環器用薬 循環器用薬 循環器用薬 循環器用薬 抗真菌薬 免疫抑制薬 免疫抑制薬 抗腫瘍薬 抗酒薬 麻酔薬 気分安定薬 循環器用薬 抗てんかん薬 抗潰瘍薬 抗潰瘍薬 抗潰瘍薬 抗うつ薬 抗認知症薬

*：ドパミン遮断効果をもつが血液脳関門を通過しにくいいため、パーキンソニズムの出現・増悪は極めてまれ。

にも注意する。

フェノチアジン系、ブチロフェノン系、ベンザミド系などの定型抗精神病薬はいずれも強いドパミン受容体遮断作用がある。一方、クエチアピンなどの非定型抗精神病薬は錐体外路症状が出にくいことが特徴であるが、大量投与や、高齢者、認知症を有する患者では

錐体外路症状が出現することはまれでない。なぜ非定型抗精神病薬で、錐体外路症状が出現しにくいかは、十分明らかになっていないが、D₂受容体占拠率、解離定数、分布、5-HT_{2A}受容体遮断作用などが関与すると考えられている。非定型抗精神病薬の中では、クロザピン<クエチアピン<オランザピン<リスペリドン（低用量ではリスペリドン<オランザピン）の順に錐体外路症状が出現しやすくなるとされている。

クロザピンは唯一、二重盲検試験にて、パーキンソン病の精神症状改善効果が示されている薬剤でわが国でも使用可能となったが、副作用として無顆粒球症が出現し得るため、使用は講習を受けて登録された精神科医に限られている。パーキンソン病の幻覚、妄想に対しては、クエチアピン 12.5~25 mg/日程度であれば、ほとんどパーキンソニズムを悪化させることなく、精神症状を改善し得る。

ベンザミド系は、チアプリドのように専ら中枢神経用薬として使われるもの以外に、スルピリドに代表されるように、向精神薬として以外に、胃腸機能調整薬や制吐薬としても用いられる場合があるため、他科から処方されて気づかない場合もある。ベンザミドの錐体外路系副作用は小児、女性、高齢者で多い。日常診療で、制吐目的にメトクロプラミドを慢性的に投与され、薬剤性パーキンソニズムを誘発、もしくはパーキンソン病が悪化している患者がしばしばみられる。ベンザミド系の薬剤のうち、ドンペリドンは脳内移行が極めて低いため、パーキンソニズムの発現・増悪頻度は極めて低い。したがって、制吐薬としてはドンペリドン食前投与が推奨される。クレボプリドは0.1%未満でパーキンソニズムの出現がみられた（発売中止）。イトプリドは同様の構造をもつことから、パーキンソニズムの出現、悪化が心配されるが、現時点では振戦の報告はあるものの、パーキンソニズムの出現、悪化の報告はない。

これらのほか、Caチャンネル遮断薬によるパーキンソニズムの発現はよく知られている。機序としては、ドパミン受容体遮断作用、ドパミン放出抑制作用などが考えられている。頻度は低いが、降圧薬、抗不整脈薬は、高齢者ではよく使われる薬剤であるので、注意が必要である。

作用機序は明らかでないがパーキンソニズムを起こし得る薬剤もあり、抗癌剤としては、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビンなどが報告されている。このほか、フルオロウラシル（5-FU[®]）、テガフルールでは白質脳症が報告されているが、これは著明な無動が前面に立つので、パーキンソニズムと解釈される場合もある。H₂ブロッカーのファモチジン、シメチジンによるパーキンソニズムも報告されている。

3. 治療

1) 薬剤性パーキンソニズム

まずは原因薬剤の中止が原則である。しかし、精神疾患などにより中止困難な場合は、できるだけ非定型抗精神病薬に変更するなどする。抗パーキンソン病薬が予防的に投与されていない場合は抗コリン薬、さらにアマンタジンをを用いる。

向精神薬以外は、ドパミン受容体占有時間の持続は短いので原因薬物の中止のみで治療可能であるが、症状の改善が遅い場合は、L-ドパなど通常の抗パーキンソン病薬を用いる。薬物性パーキンソニズムはドパミン受容体遮断が原因になっていることが多いため、

一般に抗パーキンソン病薬の効果が低いことが特徴とされている。しかし原因薬物を中止後に残存したパーキンソニズムの改善には有用であることが多い。これは残存したパーキンソニズムが、すでにドパミンニューロンの変性は始まっているが、未発症のパーキンソン病が薬剤により顕在化したことによる場合があるためと考えられる。治療導入期の副作用が少なく、効果が高いこと、長期治療となる見込みは通常ないこと、比較的高齢者に多いことなどから、L-ドパでの治療が first choice と考える。

2) パーキンソン病症状悪化の場合

パーキンソン病の治療中、急激に症状が悪化した場合は、パーキンソン病自体の進行は考えにくく、感染症、骨折その他身体合併症や薬物によるパーキンソニズムの悪化を考えるべきである。他科からの処方内容にパーキンソニズムを悪化させ得る薬剤が投与されていないか確認する。基本は原因と思われる薬剤の中止、変更である。

ただし、精神症状が著明な場合には、パーキンソニズムが多少悪化しても、十分量の向精神薬を投与してまず精神症状を改善する。その後、抗パーキンソン病薬の増量、リハビリテーションなどでパーキンソニズムを改善させるべきである。

推奨を臨床に用いる際の注意点

薬剤性パーキンソニズムは疑うことがまず第一であり、常に患者がどのような薬を服用しているかをチェックする。パーキンソン病の症状は急激に悪化することはなく、急激に変化した場合は感染症・骨折など全身状態の悪化か、薬剤性を疑うべきである。他院からの処方も含めて詳細な病歴を取ることが重要である。

文献

- 1) Chaudhuri KR, Nott J. Drug-Induced Parkinsonism. In: Sethi KD, editors. Drug-Induced Movement Disorders. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2004. p. 61-76.
- 2) 森 秀生, 水野美邦. 薬剤性パーキンソニズムとパーキンソン病～総論的に～. 医薬ジャーナル. 2004; 40(1): 69-72.
- 3) 中塚晶子, 野元正弘. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム～その成因, 特徴ならびに対応～; 1) フェノチアジン系抗精神病薬. 医薬ジャーナル. 2004; 40(1): 73-78.
- 4) 山本光利, 氏家 寛. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム～その成因, 特徴ならびに対応～; 2) プチロフェノン系抗精神病薬. 医薬ジャーナル. 2004; 40(1): 79-84.
- 5) 長谷川一子. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム～その成因, 特徴ならびに対応～; 3) ベンズアミド系抗精神病薬～胃腸機能調整薬, 制吐薬などに属する薬物も含む～. 医薬ジャーナル. 2004; 40(1): 85-90.
- 6) 村田美穂. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム～その成因, 特徴ならびに対応～; 4) その他の抗精神病薬～非定型抗精神病薬～. 医薬ジャーナル. 2004; 40(1): 91-94.
- 7) 内藤 寛, 葛原茂樹. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム～その成因, 特徴ならびに対応～; 5) カルシウム拮抗薬. 医薬ジャーナル. 2004; 40(1): 95-100.
- 8) 山本梯司. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム～その成因, 特徴ならびに対応～; 6) 中枢・末梢性交感神経抑制型降圧薬(レセルピン, メチルドパ). 医薬ジャーナル. 2004; 40(1): 101-104.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 27 日)

(((((parkinsonism) OR (parkinson's syndrome)) AND ("adverse effects" OR "drug induced")) OR (parkinsonian disorders/ci[MAJR])) AND (Humans[MH] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis [PT] OR Practice Guideline [PT] OR Randomized Controlled Trial [PT]) AND (English [LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]:"2008"[DP]))) OR ((epidemiologic methods[MH] AND (((((parkinsonism) OR (parkinson's syndrome)) AND ("adverse effects" OR "drug induced")) OR (parkinsonian disorders/ci [MAJR]))) AND (deterioration OR exacerbation OR aggravation OR exaggeration) AND (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]:"2008"[DP]))))

検索結果 111 件

医中誌 (検索 2008 年 10 月 21 日)

(((((Parkinson 病/TH or パーキンソン病/AL)) or (parkinson 病/AL) or ((Parkinsonism/TH or Parkinsonism/AL)) or (パーキンソニズム/AL) or (パーキンソン症候群/AL or Parkinson 症候群/AL)) and (PT=会議録除く and CK=ヒト and SH=毒性・副作用, 化学的誘発, 有害作用)) or ((#6 and #10) and (PT=会議録除く and CK=ヒト))) and (パーキンソン/TI or パーキンソニズム/TI or parkinson/TI)

検索結果 183 件

CQ1-8

未治療のパーキンソン病の薬物治療は何で開始すべきか

推奨

- 1) ドパミンアゴニストまたはL-ドパにより治療を開始することを原則とする。いずれを用いるかは、年齢、運動症状の程度、合併症などの患者背景による。
- 2) 非高齢者で精神症状・認知機能障害を呈していない場合は、ドパミンアゴニストで開始し、効果が不十分な場合はL-ドパを併用する（**グレードA**）。
- 3) 高齢者、精神症状・認知機能障害のある場合など安全性に特に注意が必要な場合、あるいは運動症状改善の必要性が高い場合は、L-ドパで治療を開始する（**グレードB**）。

背景・目的

診断時の病状説明に対する患者の満足度や、将来に対してのよい見通しをもてるかどうか、患者のQOLに影響を及ぼすため¹⁾、治療開始に際しては、患者の心情も踏まえた説明を行った上で治療を開始する。治療薬の選択に際しては、①運動症状の改善度、②長期的有効性、③安全性、④服用のしやすさに着目し、患者のライフスタイルや健康状態、年齢に合わせて最もよいものを患者と相談して選択する。その際、高いレベルのエビデンスのある領域と、エビデンスがまだ不十分な領域があることをわかりやすく説明する必要がある。現状では、将来の運動合併症のリスクへの影響、症状改善効果の強さ、安全性については高いレベルのエビデンスがあるが、非運動症状に対する治療、突発的睡眠など頻度は比較的少ないが重要な副作用に対する対処などについてのエビデンスは不十分である。

解説・エビデンス

パーキンソン病の運動症状に対する薬物治療は、L-ドパ、ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素B (MAOB) 阻害薬などのドパミン補充療法と、抗コリン作動薬やアママンタジン塩酸塩などのドパミン補充療法以外の薬物療法とに大別される。抗コリン薬やアママンタジン塩酸塩による初期単独治療については、治療成績についての十分なエビデンスがないことや、運動症状は線条体におけるドパミン濃度の低下が原因であることから、現状ではエビデンスのあるドパミン補充療法で開始することを原則とする。

L-ドパ製剤 [L-ドパ/末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) 配合剤]、ドパミンアゴニスト、MAOB 阻害薬のいずれのドパミン補充療法も、初期治療としてのエビデンスが集積されている。

I. L-ドパ製剤とドパミンアゴニストの比較

1. 治療効果

ドパミンアゴニストとL-ドパとを比較した成績をみると、運動症状に対する改善度はドパミンアゴニストよりもL-ドパが勝っている（エビデンスレベルⅡ）。治療開始前のベースラインからの運動症状（UPDRS-Ⅲ）の改善度は、プラミペキソールと比較してのランダム化比較試験²⁾では、48か月後の比較で4.9ポイントL-ドパ開始群のほうが優れており（ $p=0.01$ ）、すくみ足の出現頻度もL-ドパ群 25.3%、プラミペキソール群 37.1%と、この点からもL-ドパのほうが優れている（ $p=0.01$ ）。ベルゴリドと比較したランダム化比較試験³⁾、カベルゴリンと比較したランダム化比較試験⁴⁾、ロピニロールと比較したランダム化比較試験⁵⁾においても、同様で、L-ドパが有意に優れている。これらの結果を表1にまとめた。治療開始から6か月目の治療効果についてみても、L-ドパとロピニロールとの比較においてUPDRS-Ⅲの成績はL-ドパのほうが優れており、特にH-Y 2.5度以上ではL-ドパのほうがドパミンアゴニストよりも全般改善度の点でも優れているとのデータがある⁶⁾。

2. 将来の運動合併症

L-ドパに比してドパミンアゴニストで治療を行ったほうが運動合併症発現を遅らせることができる（エビデンスレベルⅠ）。

L-ドパで治療を開始した場合には、将来、運動合併症が生じる可能性を十分考慮する必要がある。初期の患者にL-ドパまたはプラセボを投与した二重盲検試験であるELL DOPA 試験では、600 mg/日のL-ドパを投与した場合には、42週目までにジスキネジアが16.5%の患者に、またwearing offが29.7%の患者に観察されている⁷⁾。

初期治療をL-ドパで開始した場合とプラミペキソールで開始した場合とを比較した4年間にわたるランダム化比較試験では、ジスキネジア発生までの期間、wearing off発生までの期間のいずれもL-ドパで治療を開始したほうが有意に短かった²⁾。初期治療成績をL-ドパとロピニロールとで比較したランダム化比較試験では、5年目のジスキネジアの頻度はロピニロール群で低く⁵⁾、さらに引き続き10年間の追跡を行った検討（追跡期間中は治療内容を自由に選択できる）でも、ジスキネジアの頻度、ジスキネジア出現までの期間、wearing offの頻度の点でロピニロール群のほうが優れていた⁸⁾。ベルゴリドとL-ドパとを比較したランダム化比較試験では3年後に生じる運動合併症の程度とジスキネジアが発生するまでの期間の点で³⁾、また、カベルゴリンとL-ドパとのランダム化比較試験においては、5年後の運動合併症の頻度の点で⁴⁾、いずれもL-ドパよりもドパミンアゴニストが優れていた。プロモクリプチンについても同様の結果が得られている。したがって、ドパミンアゴニストで治療を開始したほうが、L-ドパで治療を開始した場合よりも、その後、3~10年間は運動合併症を生じるリスクが低くなると考えられる（エビデンスレベルⅠ）。これらの成績を表1にまとめた。

一方、上記のロピニロールの長期試験において、L-ドパが中途併用された症例群におけるL-ドパ併用後のジスキネジア発現率は、L-ドパ単独治療開始群と差がなかったと

表1 L-ドパで開始した群とドパミンアゴニストで開始した群とを比較したランダム化比較試験での結果

ドパミンアゴニスト		プラミベキソール ²⁾	ベルゴリド ³⁾	カベルゴリン ⁴⁾	ロピニロール ⁵⁾
被験者数(人)		301	294	419	282
観察期間(年)		4	3	5	5
ドパミンアゴニスト群でのL-ドパの追加の有無		あり	なし	あり	あり
ジスキネジアの頻度	L-ドパ開始群 ドパミンアゴニスト開始群	54% 25% $p<0.01$	33% 16% $p=0.013$	21% 10% $p<0.001$	45% 20% $p=0.002$
wearing off の頻度	L-ドパ開始群 ドパミンアゴニスト開始群	63% 47% $p=0.02$	nd nd	nd nd	34% 23%
すくみ足の頻度	L-ドパ開始群 ドパミンアゴニスト開始群	25% 37% $p=0.01$	nd nd	nd nd	25% 32%
ベースラインからのUPDRS-IIIの改善	L-ドパ開始群 ドパミンアゴニスト開始群 2群の差(95%信頼区間)	3.4 -1.3 4.9(1.9~7.8) $p=0.01$	2.8 -2.8 nd $p<0.001$	nd nd nd	4.8 0.8 4.48(1.25~7.72) $p=0.008$

nd: 記載なし

する報告がある⁹⁾。また、プロモクリプチンないしL-ドパの単独で治療が開始され、その後14年間経過観察した報告では、当初プロモクリプチン群で運動合併症の頻度が低かったものの、14年目の運動合併症の頻度には有意差がなかった¹⁰⁾。

このような結果から、ドパミンアゴニスト治療開始による運動合併症頻度の抑制は、ドパミンアゴニストにジスキネジア抑制作用があるというよりもドパミンアゴニスト単独の治療導入によってL-ドパ使用開始が遅くなったため、あるいはL-ドパの用量が低く抑えられたための効果である可能性がある。

3. 安全性

初期治療における安全性は同等か、ややL-ドパが優れている(エビデンスレベルI)。L-ドパとロピニロールのランダム化比較試験では、5年目の成績では全体として安全性に差異はなかったものの日中過眠や幻覚はロピニロールでやや多かった⁵⁾。L-ドパとプラミベキソールとのランダム化比較試験によると、浮腫や日中過眠の副作用はプラミベキソール治療群のほうが有意に多かった²⁾。L-ドパよりもドパミンアゴニストに多い副作用として、日中過眠、下腿浮腫、消化管症状、幻覚が挙げられる¹¹⁾。特に高齢者では幻覚、妄想などの精神症状に注意が必要である。突発睡眠は非麦角系ドパミンアゴニストで特に注意が必要であり、麦角系ドパミンアゴニストは心臓弁膜症のリスクを高めることがわが国のデータからも示されており、このリスクは高血圧症のある者、高齢者で高い。

4. エビデンスをもとにした考え方

初期治療として、ドパミンアゴニストとL-ドパのどちらが望ましいかを検討したランダム化比較試験のいずれも、症状改善効果はL-ドパにやや劣るものの、将来の運動合併症を回避する点からはドパミンアゴニストが優れていることを示している(表2)。若年発症者ではジスキネジアを生じるリスクが高いことから、若年者ではドパミンアゴニストで開始するほうが患者に有益である。症状が重い、あるいは転倒のリスクが高いなど、症

表2 L-ドパとドパミンアゴニストとの比較

	L-ドパ	ドパミンアゴニスト	エビデンスレベル
運動症状の改善効果	優れている	L-ドパに比べてやや劣る	Ⅱ
認知機能障害や精神症状がない場合の安全性	同等かやや優れる	L-ドパに比べて同等かやや劣る	Ⅰ
高齢者、認知機能障害のある場合の安全性	優れている	L-ドパに比べて劣っている	Ⅴ
将来の運動合併症のリスク	長期治療した場合、運動症状の日内変動やジスキネジアを生じるリスクが相対的に高い	将来、運動合併症を生じるリスクが相対的に低い	Ⅰ

状改善の必要度の高い場合は、L-ドパで開始することが推奨される。また、非高齢者と比較し、高齢者では運動症状の進行が速い傾向があり、ジスキネジアを生じる割合が低いことから、L-ドパで治療するほうが患者に有益である。いずれのランダム化比較試験でも精神症状や認知機能障害のある者を対象から除外していることから、L-ドパとドパミンアゴニストの安全性がほぼ同等であるのは精神症状や認知機能障害のない場合に限られ、認知機能障害や精神症状のある場合にはL-ドパが推奨される。

PELMOPET 試験以外のランダム化比較試験ではドパミンアゴニストで治療を開始後、症状改善が不十分な場合はL-ドパの追加を許しており、これらを含めても、将来の運動合併症のリスクは軽減し得ることが示されている^{2,5,10}。したがって、ドパミンアゴニストで治療を開始し、漸増しても運動症状の改善が得られない場合は、L-ドパを併用すべきである。また、L-ドパで治療後にドパミンアゴニストを追加する意義についての直接的検証はないが、ELLDOPA 試験からは、L-ドパでも300 mgでは9か月で元のレベルに戻ってしまうことから⁷、効果の持続にはL-ドパとドパミンアゴニストの併用が重要であると考えられる。これらの概略を図1に示した。

Ⅱ. モノアミン酸化酵素 B (MAOB) 阻害薬

パーキンソン病治療薬として、セレギリン、rasagiline があるが、後者は2010年12月現在、わが国では未承認である。また、前者についても単独での治療は保険適用がないため、わが国では、MAOB 阻害薬を単独で初期治療に用いることはできない。しかし、海外でのデータからは、セレギリン、rasagiline とともに単独でも初期治療に有効性が示されている（エビデンスレベルⅠ）。症状改善効果はL-ドパやドパミンアゴニストに劣るが、内服が1日に1回で済むことなどからも初期治療に適しており¹²⁻¹⁵、最近発表された海外の初期治療アルゴリズムでも軽症例に対する初期治療の方法として推奨されている^{16,17}。わが国でも初期治療に用いることができるようになれば軽症例では選択肢の一つとなる。

Ⅲ. その他

アマタジン塩酸塩、抗コリン作動薬はL-ドパ、ドパミンアゴニストに比べ、一般には症状改善効果が劣るが、著効例もあることからL-ドパ、ドパミンアゴニストで効果が

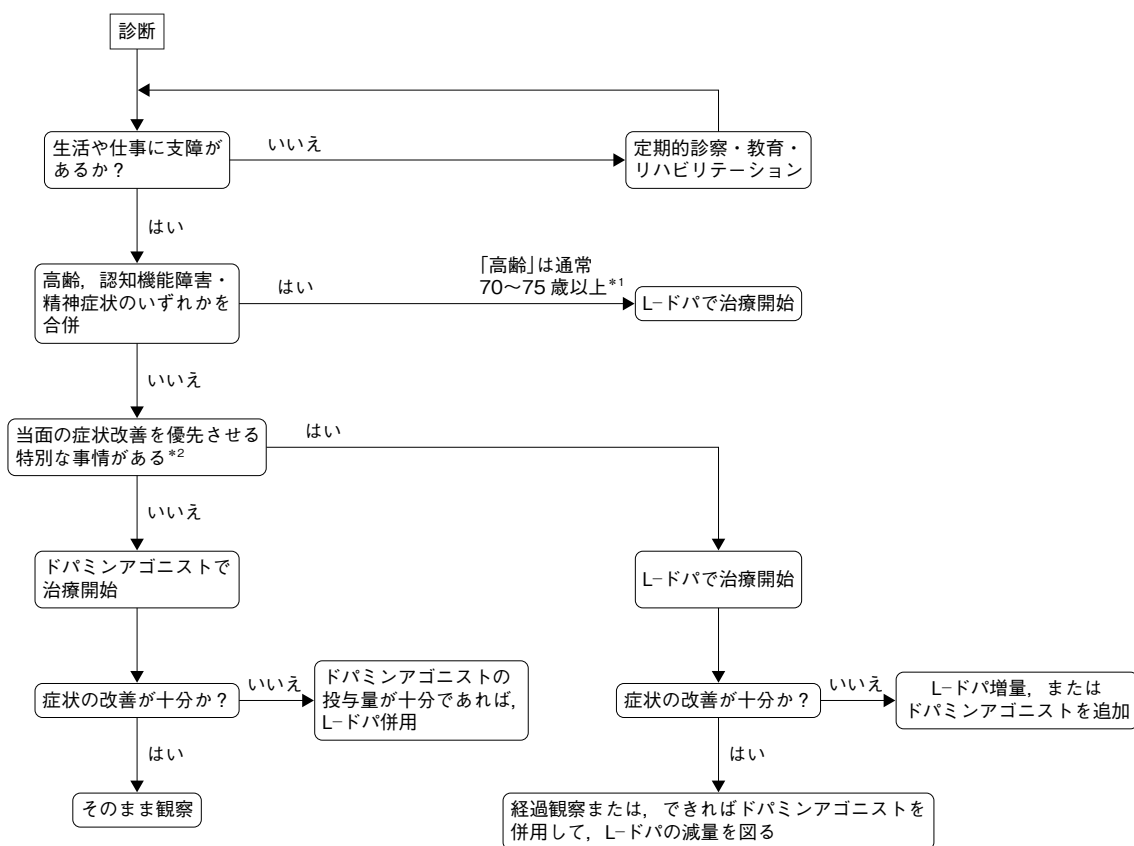


図1 パーキンソン病初期（未治療患者）の治療のアルゴリズム

* 1：年齢については、エビデンスはないものの、通常、70～75歳以上を高齢者と考えることが多い。

* 2：例えば、症状が重い、転倒のリスクが高い、あるいは患者にとって症状改善の必要度が高い場合などが相当する。

不十分な場合には考慮してもよい（エビデンスレベルV）。

推奨を臨床に用いる際の注意点

開始薬の選択にあたっては、エビデンスをもとに、有効性、安全性、将来の運動合併症のリスクを考慮して決定するが、どこに重点を置くかは、患者一人ひとりの重症度や合併症、あるいは社会的状況により違う。薬剤の投与量が症状改善に十分であるか、副作用がないかを確認しながら治療を進めることも重要である〔本章CQ1-10「抗パーキンソン病薬の維持量をどのように決めたらよいか」の項（82頁）、CQ1-11-①～③「抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か」の各項（88頁）参照〕。

文献

- 1) Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 2002; 17(1): 60-67.
- 2) Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004; 61(7): 1044-1053.

- 3) Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord.* 2006; 21 (3): 343-353.
- 4) Bracco F, Battaglia A, Chouza C, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs.* 2004; 18(11): 733-746.
- 5) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Eng J Med.* 2000; 342(20): 1484-1491.
- 6) Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, et al. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. 056 Study Group. *Mov Disord.* 1998; 13(1): 39-45.
- 7) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Eng J Med.* 2004; 351 (24): 2498-2508.
- 8) Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord.* 2007; 22(16): 2409-2417.
- 9) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al; 056 Study Group. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord.* 2006; 21 (11): 1844-1850.
- 10) Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al; Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008; 71 (7): 474-480.
- 11) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2): CD006564.
- 12) Pålhagen S, Heinonen EH, Hägglund J, et al. Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. *Swedish Parkinson Study Group. Neurology.* 1998; 51 (2): 520-525.
- 13) Pålhagen S, Heinonen E, Hägglund J, et al; Swedish Parkinson Study Group. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 66 (8): 1200-1206.
- 14) Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002; 59(12): 1937-1943.
- 15) Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004; 61 (4): 561-566.
- 16) Schapira AH. Treatment options in the modern management of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007; 64 (8): 1083-1088.
- 17) Schapira AH, Olanow CW. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008; 64(Suppl 2): S47-55.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 3 月 12 日)

((("Parkinson Disease/drug effects"[MAJR] OR "Parkinson Disease/drug therapy"[MAJR]) OR "Antiparkinson Agents"[MAJR]) AND ("denovo" OR early OR beginning OR first) AND ("1983"[DP]:"2008"[DP]) AND "humans"[MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND (Meta-Analysis [PT] OR Randomized Controlled Trial [PT]))

検索結果 209 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。

CQ1-9

ドパミンアゴニストにどのような選択基準があるか

推奨

- 1) どのドパミンアゴニストを選択すべきかの、明確な選択基準を示したエビデンスレベルの高い検討はない。
- 2) ドパミンアゴニストで治療を開始したほうが、運動合併症を生じるリスクは少ない（**グレード A**）。
- 3) 若い年代で発症した症例（おおむね 50 歳以下）では L-ドパ投与により運動合併症をきたしやすいため、ドパミンアゴニストで治療を開始することが推奨される（**グレード B**）。
- 4) ドパミンアゴニストを使用する場合には、運動症状の重症度と、日中過眠、幻覚、心臓弁膜症、浮腫などのリスクと、運動合併症を惹起しにくいというベネフィットとの相対的評価により使用する（**グレード A**）。
- 5) 麦角系ドパミンアゴニストは心臓弁膜症を惹起する恐れがある（**グレード B**）。
- 6) 日中過眠や突発的睡眠が惹起される恐れがあるため、非麦角系ドパミンアゴニストは自動車の運転、機械の操作、高所作業など危険を伴う作業に従事する者には推奨されない（各ドパミンアゴニスト添付文書参照）（**グレード C1**）。
- 7) 麦角系ドパミンアゴニストは第一選択薬として使用しない（**グレード B**）。しかし、その後、非麦角系ドパミンアゴニストによる日中過眠に関する報告が集積されており、リスクと薬物効果を勘案した薬物使用が望まれる（**グレード C1**）。
- 8) 高齢者や認知機能障害を認める場合には、ドパミンアゴニストの使用にあたっては幻覚・妄想の発現に留意すべきである（**グレード C1**）。

背景・目的

現在、わが国で使用されているドパミンアゴニストは麦角系が3種類、非麦角系が3種類の6種類である。治療を行う上で、どのドパミンアゴニストから使用するかについての明確な指針や選択基準はない。以下にエビデンスを示し、薬物選択の様々な基準を示す。

解説・エビデンス

6種類のドパミンアゴニストで、タリペキソールを除く5種類については早期治療をL-ドパかドパミンアゴニストで開始し、一次評価項目を運動症状の日内変動とジスキネジアの発現にした比較試験がある。これらの試験ではいずれもドパミンアゴニストで治療を開始したほうが、一次評価項目に達する割合が少なかったため、ドパミンアゴニストでの治療開始が推奨されるに至った¹⁾（エビデンスレベル I）〔第 I 編第 2 章「ドパミンアゴニスト」の項（5 頁）参照〕。しかし、同時にドパミンアゴニスト群では副作用として、

表1 40歳未満と40歳以後の発症者での症状の日内変動とジスキネジア頻度の比較（エビデンスレベルⅢ）

	若年発症 (21~40)	高齢発症 (40>)		
例数	25	25		
女性/男性	14/11	14/11		
発症年齢	33.5±5.5	55.8±5.2		
罹病期間 (年)	9.1±3.5	9.1±3.4		
Hoehn & Yahr	2.96±0.80	2.98±0.85		
L-ドパ使用期間 (年)	7.28±2.52	7.28±2.46		
L-ドパ維持量 (mg)	608±285	605±269		
L-ドパ使用期間	ジスキネジア		日内変動	
	若年発症	高齢発症	若年発症	高齢発症
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
1 か月	2 (8%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
6 か月	5 (20%)	2 (8%)	6 (24%)	1 (4%)
1 年	7 (28%)	2 (8%)	9 (36%)	4 (16%)
2 年	12 (48%)	5 (20%)	10 (40%)	6 (24%)
3 年	18 (72%)	7 (28%)	16 (64%)	7 (28%)
4 年	22 (88%)	15 (60%)	20 (80%)	11 (44%)
5 年	24 (96%)	16 (64%)	20 (80%)	11 (44%)

パーキンソン病罹病期間, Yahr 重症度, L-ドパ使用量には若年群, 高齢発症群に差異はないが, ジスキネジアや wearing off 現象の発現率は若年者のほうが有意に高頻度である。

(Kostic V, Przedborski S, Flaster E, et al. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. Neurology 1991; 41: 202-205 より)

末梢性浮腫, 日中過眠, 便秘, めまい, 幻覚, 嘔気などの発現が多いことも示された。

これらの臨床試験結果については, ドパミンアゴニスト間での優劣に関する差異は明確ではない。経過の長い観察についての報告があるのはロピニロールとプラミベキソールであるが, 試験を継続している症例が少なく, 結論を導くには臨床試験数が乏しい。また, UPDRS の ADL パートや運動パートで L-ドパとの差異を示しているのはロピニロールとプラミベキソールであるが, いずれも L-ドパより若干ポイントの改善が悪い。プラミベキソールではコスト, および QOL の点から L-ドパと比較している²⁾が, 経過が長期化するにつれプラミベキソールが L-ドパよりこの点では優位となり, 運動症状の改善の程度は同等となるが, 日中過眠などの副作用も多かった (エビデンスレベルⅣa)。すなわち, どの薬物も差別化するに足るエビデンスレベルの高い優位性は示されていない。

若年者のほうが運動症状の日内変動をきたしやすいことはパーキンソン病治療ガイドライン 2002 で触れられている (表 1)。また, ドパミンアゴニスト間のパーキンソン病の様々な症候に対する効果の特性などについては, 直接比較した論文は極めて乏しく, エビデンスはほとんどない。それぞれの薬物について振戦やうつ改善効果を述べているのみである。

副作用の点からはドパミンアゴニスト群では投与開始期に嘔気, 嘔吐などの消化器症状, 起立性低血圧などの心循環系副作用の頻度が L-ドパに比較して高い。ドパミンアゴ

ニストのクラスエフェクトとしては、麦角系ドパミンアゴニストでは心臓弁膜症のリスクが高い。カベルゴリンのほうがよりリスクが高いとするエビデンスが多い（エビデンスレベルⅢ～Ⅳ）。その中でもプロモクリプチンでは心臓弁膜症が少ないと考えられていたが、本ガイドラインの文献検索対象期間を過ぎてから報告があり、相対リスクは3.32（ベルゴリド3.66）とまれではないことが示された⁴⁾（エビデンスレベルⅣb）〔本章CQ1-11-①～③「抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か」の各項（88頁）参照〕。その他ドパミン補充療法全般でみられることではあるが、日中過眠、突発的睡眠、幻覚、妄想状態の発現が、他のドパミン補充療法に比較してドパミンアゴニストで頻度が高い。特に非麦角系ドパミンアゴニストのほうが、日中過眠や突発的睡眠の発現率が高く、薬物投与中は運転や危険を伴う作業に従事させないよう各薬物の添付文書で警告が記されている（エビデンスレベルⅣb）。幻覚、妄想の発現については各ドパミンアゴニスト間での直接比較はないが、高齢者や認知障害を示す症例でのドパミンアゴニスト投与の際には、これらに留意して使用する（エビデンスレベルⅣb）。

推奨を臨床に用いる際の注意点

ドパミンアゴニストの利点と欠点を勘案し、症例に適したドパミンアゴニストの選択が望ましい。

文献

- 1) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2): CD006564.
- 2) Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009; 66 (5): 563-570.
- 3) Kostic V, Przedborski S, Flaster E, et al. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 202-205.
- 4) Tan LC, Ng KK, Au WL, et al. Bromocriptine use and the risk of valvular heart disease. *Mov Disord.* 2009; 24 (3): 344-349.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 1 月)

((parkinson disease)) AND (((Dopamine Agonists)) OR (bromocriptine OR pergolide OR cabergoline OR pramipexole OR ropinirole OR rotigotine OR apomorphine)) AND ((English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("2008"[DP]:"2009"[DP]))

検索結果 195 件

各ドパミンアゴニスト and Parkinson's disease and clinical trial and meta-analysis and randomized controlled trial and publication date from 2001/1/1 to 2008/11/10, 各ドパミンアゴニスト and Parkinson's disease and adverse effects and publication date from 2001/1/1 to 2008/11/10, 各ドパミンアゴニスト and review and publication date from 2001/1/1 to 2008/11/10, 各ドパミンアゴニスト and guideline and publication date from 2001/1/1 to 2008/11/10, および Human, meta-analysis, practice guideline, review, comparative study, evaluation studies, government publications, guideline, patient education handout, English, Japanese, systematic review, Medline, Pub Med Central

日本神経学会ホームページ

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ1-10

抗パーキンソン病薬の維持量をどのように決めたらよいか

推奨

- 1) 治療：問題症状（動作緩慢，姿勢反射障害，すくみ足，歩行障害など）の改善を第一目標とする。
- 2) 薬剤用量の変更は漸増/漸減が原則である（**グレード C1**）。
- 3) 患者の自覚症状および他覚的徴候の変化，副作用を指標に用量を調節する（**グレード C1**）。
- 4) 緊急（例えば高度の幻覚・妄想，緊急手術など）に処方修正する必要がない限り，複数の薬用量の同時変更はしない（**グレード C1**）。

背景・目的

パーキンソン病の，特に初期の症例では，安全治療域が広く治療に伴った中枢性副作用も出にくい。しかし，病気が進行してくると，薬用量が過剰であっても過少であっても，あるいはドパミン受容体刺激が間欠的であっても，幻覚・妄想，パーキンソンニズム改善不足による QOL の悪化や転倒による外傷，ジスキネジアなどのリスクを高める。したがって，副作用を勘案しつつ，できるだけ日常生活の支障となっている症状を取り除き，異常となっている神経回路網の正常化が達成できるような維持量を使用する。

未治療例や運動合併症例，幻覚・妄想症例の治療アルゴリズムは，それぞれ項を設けて述べられるので，ここでは，維持用量を決める際に注意すべき一般的事項について述べる。

解説・エビデンス

薬剤の選択やアルゴリズムは，その患者の薬剤調節開始時点での，問題症状によって異なる。また患者の年齢，認知症の有無，現在の治療薬の用量や種類，これまでの治療歴，副作用発現歴，などによって対応も異なる。そこで判断の基準になるのは，治療薬剤の一般的特徴である。例えば，L-ドパは有効率，症状改善度とも抗パーキンソン病薬の中で最も高いが血中半減期が1時間強と短く病気の進行によって作用時間が短くなる欠点があり，運動合併症が生じやすい。一方，ドパミンアゴニストはいずれもL-ドパと比べて作用時間は長い，L-ドパとの換算用量は非常に低く，幻覚や日中過眠，末梢性浮腫の出現など副作用頻度が高い。各薬剤の詳細は第Ⅰ編「抗パーキンソン病薬と手術療法の有効性と安全性」を参照されたい。

I. 治療目標について

原則として，患者の年齢相応の日常生活活動レベルないし現在就いている職業の維持が

図れる程度の症状改善を目標にする。進行期の患者または経過の長い高齢者の場合、本来の病気によるパーキンソニズム以外に、運動効果器官の廃用性の要素やパーキンソン病の非運動症状が加味されている可能性が高いので、抗パーキンソン病薬の調節のみで問題解決を図らず、他の治療（リハビリテーションなど）を併用しながら目標に近づける。

治療レベルの設定は患者が日常生活に十分適応できるレベルであることが最も重要である。維持用量の決定は、患者の自覚的改善度と主治医の目標に設定した徴候の改善度で判断する。そのためには主治医が、患者の日常生活の支障の原因となっている症状をよく把握することが重要である。症状ダイアリーやUPDRSのパートの一部等をあらかじめ指標として決め、用量調節を始めるとよい。薬剤用量は効果が目標レベルに達しており、副作用がない状態が理想である。しかし、患者の薬剤反応性や薬剤への忍容性の差によって必ずしも理想通りにはいかない。仮に副作用が生じた場合でも、その患者にとって効果レベルを維持することが必要で、副作用も患者・家族が許容できる範囲の程度であれば、その用量を維持することもある。

II. 薬剤使用について

薬剤反応性には個人差があり、反応性の低い薬剤ほど効果を得るための用量も高くなる。

1. ドパミンアゴニスト

ドパミンアゴニスト単独治療を選択した場合、仮に効果不十分な場合には、副作用のない限り少なくともその薬剤の臨床試験の平均用量までは増量し、効果の有無を確認すべきである。なぜなら、わが国でこれまで行われたドパミンアゴニストの臨床試験での中等度以上の改善率は平均用量投与下で約50~60%であり、これより低い用量では効果の有無が確認できない可能性があるからである。平均用量まで増量しても効果が明らかでない場合は他のドパミンアゴニストに変更する。

漸増途中で効果が認められた場合には、あらかじめ設定した効果レベル、患者の日常生活活動に適應できるかどうかを参考に維持量を設定する。その際、ドパミンアゴニストでは効果安定に2週間程度必要であることを念頭に置く。

ドパミンアゴニスト漸増中は、特に上部消化管の副作用（食欲低下、悪心、嘔吐など）の出現に注意する。上部消化管症状が強い場合には漸増ペースを緩やかにし薬剤耐性ができるのを待つが、制吐薬ドンペリドン（15~30 mg/日、分3食前30分）および/またはモサプリドクエン酸塩15 mg/日を併用することで対応する。制吐薬の使用はほとんどの患者では治療導入期を過ぎると必要なくなる。ドパミンアゴニストはL-ドパと比べて幻覚や上部消化管症状、便秘などの副作用発現頻度が高い。副作用で治療が維持できない場合はL-ドパ主体の治療に変更せざるを得ない。

先行投与されたL-ドパにドパミンアゴニストを追加する場合は、L-ドパ用量を低めに設定し残りの症状をドパミンアゴニストでコントロールしようとする場合か、wearing off対策として追加併用するか増量される場合かであると考えられる。後者の場合には、off時間の短縮またはoff時の症状改善が漸増の目安になる。L-ドパ製剤とドパミンアゴニスト

表1 わが国で現在使用されているドパミンアゴニストの1日用量の目安と臨床試験成績にみられるドパミンアゴニスト単独およびL-ドパ併用療法時の1日平均用量

薬剤名	添付文書にある1日標準維持量 (併用, 非併用の記載なし)	わが国の第3相臨床試験成績における1日平均用量 (カッコ内は後期第2相試験)	
		単独療法	L-ドパ併用療法
プロモクリプチン	15~22.5 mg	14~16 mg	12~17 mg
ペルゴリド	750~1,250 μ g	1,506.3 μ g (984.9 μ g)	1,270.5 μ g (944.4 μ g)
カベルゴリン	\leq 3 mg	2.8 mg	2.9 mg
タリベキソール	1.2~3.6 mg	1.87 mg	1.78 mg
プラミベキソール	1.5~4.5 mg	—	3.24 mg
ロピニロール	3~9 mg (最大 15 mg)	7.25 mg	7.12 mg

トの併用試験のうち、L-ドパ用量の変更が許されていた試験では、どれもL-ドパ製剤の用量が低くなることから推測される通り、両薬剤の効果は相加的であることがわかる。ドパミンアゴニストの併用によってoff時間の短縮やoff時の症状改善が得られてもon時にジスキネジアの新たな出現や増悪がみられる場合がある。このような場合にはL-ドパの用量を減量してもドパミンアゴニストの用量を保ったほうが目的にかなった治療法といえる。このことを念頭に置いて、用量過剰の徴候が出た場合には、L-ドパ製剤の1回用量を抑制する方向で調整する。

表1にわが国で現在使用されているドパミンアゴニストの1日用量の目安と臨床試験成績にみられるドパミンアゴニスト単独およびL-ドパ併用療法時の1日平均用量を示す。

2. L-ドパ

L-ドパの場合もドパミンアゴニストの場合と同様、効果、副作用に留意しながら漸増する。L-ドパは一定用量を使えばほぼ100%の患者で効果が期待できる半面、運動合併症(wearing offやジスキネジア)が発現しやすい欠点がある。すなわち、ジスキネジアが出にくいとされる高齢者を除いて、運動合併症はほぼL-ドパの効果を反映した現象といえるほどである。このようなL-ドパの欠点を最小にするには、ドパミンアゴニストなど他薬の併用に対応したL-ドパの1回用量や服薬回数の調節が必要になる。早期からL-ドパ血中濃度半減期を延ばすCOMT阻害薬併用は運動症状改善に^{1,2)}、脳内ドパミン作用の持続を延ばすMAOB阻害薬の併用^{3,4)}はL-ドパの減量に効果がある(エビデンスレベルⅡ)。この際、COMT阻害薬併用はL-ドパの服薬回数が1日4回以上の場合には午後から夕にかけてL-ドパ血中濃度が上昇する傾向がある〔第Ⅰ編第4章「カテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)阻害薬—エンタカポン」の項(32頁)参照〕こと、MAOB阻害薬併用のほうが同一のL-ドパ用量では、より高い効果が発現する(第Ⅰ編参照)ことに留意して、効果、副作用を指標にL-ドパの用量調節を行う。

3. MAOB阻害薬

MAOB阻害薬(セレギリン)の補助的使用は、L-ドパ製剤使用早期からの併用が、進行期からの併用に比べ副作用発現の可能性が低く、L-ドパ製剤の用量を節減できる点で有利と考えられる^{3,4)}。

一方、進行例ですでに安全治療域が狭くなっていたり、L-ドパ製剤の用量が高い症例にセレギリンを追加使用する、例えばwearing off対策として投与する場合、ジスキネジアあるいは幻覚・妄想の発現や増悪などが生じることがあるので注意する。セレギリンはMAOB蛋白と不可逆的に結合し、その作用は蛋白の消失・再合成が行われるまで持続〔脳では半減期が約40日間という報告もある⁵⁾〕するので、その副作用対策としては仮にセレギリン追加がそのきっかけであったとしても、セレギリンの中止のみですぐには解決されないことに留意する。

4. COMT 阻害薬（エンタカポン）

L-ドパ/DCIとエンタカポン100mgの同時服薬によって、1回服薬のL-ドパのピーク濃度を上昇させることなく血中濃度半減期を約33%延長、AUCを13%増大させる。実際には薬剤を1日複数回服用するので、血中濃度半減期の延長によって服薬と服薬の谷間の血中濃度（トラフ値）が上昇する結果、1日に服薬する回数が4回以上の患者では、1日の後半に、L-ドパの血中濃度ピーク値が上昇⁶⁾しジスキネジアの増悪や幻覚・妄想が生じやすくなる。そのような対策としてはL-ドパ製剤の服薬間隔を延ばすか、1回服用量の減量が必要になる。どちらを選ぶかは1回服用の効果の延長具合をみて決める。なお、わが国では、L-ドパ治療開始時からの使用は保険適用上認められていない。

5. 抗コリン薬とアマンタジン

抗コリン薬はドパミン補充療法に抵抗性の振戦に対して追加併用するか、若年の患者にL-ドパの導入を遅くさせる一つの手段としての位置づけが考えられるが、維持量や投与期間については6mg/日未満、2年を超えないよう注意する⁷⁾。第I編第6章「抗コリン薬」（38頁）と本編第2章CQ2-1「振戦の治療はどうするか」の項（101頁）を参照されたい。

アマンタジンは主に、軽症例のL-ドパ投与開始を遅らせる意図をもって投与される場合とジスキネジア対策としての投与が考えられるが、その使用に関しては、高齢者における精神症状と腎機能低下患者（後述）への注意が必要である。本編第2章CQ2-5「ジスキネジアの治療はどうするか」の項（118頁）を参照されたい。

6. ドロキシドパ

ドロキシドパは抗パーキンソン病薬としては極めて特殊な薬剤でパーキンソン病の運動症状の中では、L-ドパ抵抗性のすくみ足のみに適応がある〔第I編第7章「ドロキシドパ」の項（40頁）参照〕。効果が明らかでない場合、漸増して用量を最大まで増やしてみることが大切であるが、その効果は必ずしも用量依存的ではないので注意する。

7. その他

各薬剤の用量設定は、それぞれの薬剤に定められた初期量と漸増ペースに従って、効果、副作用をみながら行うのが原則である。L-ドパやドパミンアゴニストの吸収には個人差が10倍程度あるとされている⁸⁾、また食餌や併用薬によっても生物学的利用率が影響される。これらが患者ごとに用量調節が必要な理由であるが、期待される効果が得られない場合の対策として、また副作用発現防止の観点から知識として役立つ事柄（表2）^{9~14)}がある。

表2 副作用発現防止の観点から知っているのと役に立つ知識

薬剤名	生物学的利用率に影響を及ぼす因子	生物学的利用率に及ぼす機序
L-ドパ	食餌蛋白質	L-ドパの吸収低下, 吸収遅延, 脳への移行低下
	腸管運動促進薬 (ドンペリドンなど)	L-ドパの吸収増大
	鉄剤	L-ドパをキレートし吸収を低下 (同時刻の摂取を避ける)
	イソニアジド	脳内でのドパミンへの変換を抑制
カベルゴリン, プロモクリプチン	イトラコナゾール, マクロライド系抗生物質, グレープフルーツ	カベルゴリン, プロモクリプチンの血中濃度の上昇 (2~3倍に上昇)
セレギリン	CYP3A で代謝される女性ホルモン	セレギリンの効果を増強
アマンタジン	腎機能低下	アマンタジンの効果・副作用の増強
プラミペキソール	腎機能低下	効果・副作用の増強

推奨を臨床に用いる際の注意点

基本的にはL-ドパとドパミンアゴニストの漸増・用量調節が中心になるが、補助薬を含め各薬剤の特性を知ることと、正確な患者の状態把握が重要である。

文献

- 1) Nissinen H, Kuoppamäki M, Leinonen M, et al. Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with Parkinson's disease: a long-term, retrospective analysis. *Eur J Neurol*. 2009; 16(12): 1305-1311.
- 2) Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, et al; FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(4): 541-550.
- 3) Myllylä VV, Sotaniemi KA, Hakulinen P, et al. Selegiline as the primary treatment of Parkinson's disease—a long-term double-blind study. *Acta Neurol Scand*. 1997; 95(4): 211-218.
- 4) Pålhagen S, Heinonen E, Hägglund J, et al; Swedish Parkinson Study Group. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology*. 2006; 66(8): 1200-1206.
- 5) Fowler JS, Volkow ND, Logan J, et al. Slow recovery of human brain MAO B after L-deprenyl (Selegiline) withdrawal. *Synapse*. 1994; 18(2): 86-93.
- 6) Kuoppamäki M, Korpela K, Marttila R, et al. Comparison of pharmacokinetic profile of levodopa throughout the day between levodopa/carbidopa/entacapone and levodopa/carbidopa when administered four or five times daily. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65(5): 443-455.
- 7) 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.
- 8) 野元正弘, 中塚晶子, 永井将弘, 他. パーキンソン病の病態と治療—パーキンソン病治療の個人差と薬物動態. *臨神経*. 2005; 45(11): 895-898.
- 9) Wenning GK, O'Connell MT, Patsalos PN, et al. A clinical and pharmacokinetic case study of an interaction of levodopa and antituberculous therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1995; 10(5): 664-667.
- 10) Campbell NR, Rankine D, Goodridge AE, et al. Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 30(4): 599-605.
- 11) Christensen J, Dupont E, φStergarrd K. Cabergoline plasma concentration is increased during

- concomitant treatment with itraconazole. *Mov Disord.* 2002; 17(6): 1360-1362.
- 12) Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H, et al. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics of cabergoline in healthy controls and in patients with Parkinson's disease. *J Pharmacol Sci.* 2006; 100(1): 59-64.
 - 13) Nelson MV, Berchou RC, Kareti D, et al. Pharmacokinetic evaluation of erythromycin and caffeine administered with bromocriptine. *Clin Pharmacol Ther.* 1990; 47(6): 694-697.
 - 14) Laine K, Anttila M, Helminen A, et al. Dose linearity study of selegiline pharmacokinetics after oral administration: evidence for strong drug interaction with female sex steroids. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 47(3): 249-254.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 23 日)

((Parkinson Disease/dt [MAJR] AND antiparkinson agents/ad [MAJR]) OR (Parkinson Disease/dt [MAJR] AND (optimization OR maintenance dose OR optimal dose)) AND "humans"[MH] AND (Clinical Trial [PT] OR Meta-Analysis [PT] OR Randomized Controlled Trial [PT]) AND (English [LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]: "2008"[DP]))

検索結果 162 件

医中誌 (検索 2008 年 10 月 20 日)

(((((Parkinson 病/TH or パーキンソン病/AL)) or ((Parkinson 病/TH or parkinson 病/AL)) or ((抗 Parkinson 病剤/TH or 抗パーキンソン薬/AL)) or (抗パーキンソン剤/AL or 抗パーキンソン病薬/AL or 抗パーキンソン病剤/AL or 抗 parkinson 病薬/AL)) and ((維持量/AL or 維持用量/AL or 適量/AL or 至適用量/AL or 至適量/AL or 至適/AL or 最適/AL) or ((薬物用量効果相互関係/TH or 薬物用量効果相互関係/AL)))) and (PT = 会議録除く and CK = ヒト and SH = 治療の利用, 薬物療法)) and (パーキンソン/TI or parkinson/TI)

検索結果 98 件

CQ1-11-①

抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か—突発的睡眠

推奨

- 1) 患者にはパーキンソン病の治療過程において日中過眠や突発的睡眠が生じ得ることを勧告する（**グレードA**）。
- 2) 突発的睡眠を生じた場合には、抗パーキンソン病薬、特にドパミンアゴニストの減量と変更を行う（**グレードB**）。
- 3) 突発的睡眠による事故予防の観点から、ドパミンアゴニストを使用している場合には自動車の運転、機械の操作、高所作業など危険を伴う作業に従事させないように注意する必要がある。一部のドパミンアゴニスト（非麦角系ドパミンアゴニスト）では添付文書に警告として記載されている（**グレードC1**）。

背景・目的

抗パーキンソン病薬でみられる副作用で頻度の高いものは、嘔気、嘔吐などの消化管症状、起立性低血圧、幻覚・妄想、日中過眠などである。また、最近、抗パーキンソン病薬で薬物服用後に衝動性・強迫性障害が生じることも問題となっている。これから3項にわたって、特に重要と思われる突発的睡眠、心臓弁膜症、浮腫について触れる。

ドパミンアゴニスト単独、あるいはL-ドパとの併用療法中の患者に日中過眠や突発的睡眠が生じることがFruchtらにより報告された¹⁾。その後、多数の報告があり、ドパミン補充療法は日中過眠を誘発すること、L-ドパとドパミンアゴニストの併用は日中過眠や突発的睡眠の頻度を増すこと、突発的睡眠には必ずしも日中過眠を伴わないことが明らかとなった。突発的睡眠は自動車事故、火傷などの事故を伴うことがあり、抗パーキンソン病薬すべてに生じ得る副作用である。ここではドパミン補充療法の突発的睡眠の頻度、突発的睡眠を生じやすい背景因子などについて解説した。

解説・エビデンス

突発的睡眠については単報を含め多数の報告例があるが、いずれもエビデンスレベルは低い。頻度はHobsonら²⁾、Fruchtら³⁾によれば、全パーキンソン病の2%とされる。最近のフランスの全国調査では日中過眠29%、突発的睡眠は0.8%（予期しない突発的睡眠0.5%）と報告された⁴⁾。公的なコメントとしてはEuropean Medicines Agency（EMA）より2002年に出されたものがある⁵⁾。これによると「①パーキンソン病における睡眠障害はパーキンソン病そのものとドパミンアゴニストとの相互作用により強調された病態であること、②どのドパミンアゴニストであっても程度の差はあるものの日中過眠を伴うこと、薬物併用はそれを悪化させること、③突発的睡眠もドパミンアゴニストそれぞれに程

度の差はあるものの共通した事象であること、ただし突発的睡眠はロピニロール、プラミペキソール、若干頻度が低くカベルゴリンで多くみられる。④日中過眠と突発的睡眠のエピソードは「運転やADLを阻害する」としている。さらに日中過眠と突発的睡眠についての頻度を次のように記載している。①L-ドパ、プロモクリプチン：非常にまれである (very rare)。②ペルゴリド：まれ (rare)。③カベルゴリン、プラミペキソール、ロピニロール：頻繁ではない (uncommon)。ドパミンアゴニスト使用中の患者における突発的睡眠に関するレビューが出されたが、基本的にはEMAの勧告を肯定するものであった⁶⁾。

日中過眠や突発的睡眠の危険因子として男性、ADL（運動機能）低下、投薬量が多いことなどがあり、薬物併用でより頻度が増加することが報告されている^{5,6)}。また、睡眠時無呼吸、REM睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD) の合併、わが国では頻度が少ないが下肢静止不能症候群 (restless legs syndrome; RLS) の合併も危険因子として挙げられる。

治療については睡眠環境を整えること、夜間頻尿の治療、鎮静作用のある薬物の日中での使用中止などが挙げられている。薬物療法としてはRBDに対してはクロナゼパムなどのベンゾジアゼピン系製剤の投与が推奨される。日中過眠にはモダフィニルの投与を考慮することも海外では推奨されている⁷⁾。

車の運転については関心のあるところであるが、パーキンソン病患者では突発的睡眠のみならず、認知障害、運動障害、視力障害などが混在しているため、運転免許の更新には地域の運転免許センターなどでの運転機能チェックを受けることも必要があれば勧められる。なお、エキスパートオピニオンとして、同乗している家族が危険を感じた際に運転を中止する時期であるとする意見もある (エビデンスレベルVI)。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病では疾患そのもの、あるいは治療薬物による修飾により日中過眠や突発的睡眠が生じ得る。患者にこれらの事象を説明するとともに、これらの事象が発現した場合には薬物の変更を行う必要がある。

文献

- 1) Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 1999; 52(9): 1908-1910.
- 2) Hobson DE, Lang AE, Martin WR, et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*. 2002; 287(4): 455-463.
- 3) Frucht SJ, Greene PE, Fahn S. Sleep episodes in Parkinson's disease: a wake-up call. *Mov Disord*. 2000; 15(4): 601-603.
- 4) Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, et al. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord*. 2007; 22(11): 1567-1572.
- 5) ema.europa.eu [homepage on the Internet]. London: European Medicines Agency; CPMP/578/02 Rev. 1 [updated 2002 Feb 28; cited 2009 May 23]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pos/057802.pdf>.

- 6) Homann CN, Wenzel K, Suppan K, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ*. 2002; 324(7352): 1483-1487.
- 7) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians; 2006. p 124-128.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年3月23日)

((("Parkinson Disease/drug therapy"[MH] OR "Parkinson Disease/complications"[MH] OR "Antiparkinson Agents/adverse effects")) AND (sleep OR sleep disorders OR sudden onset of sleep OR daytime sleepiness) AND ((English[LA] OR French[LA] OR German[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1999"[DP]: "2009"[DP])))

検索結果 478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。

CQ1-11-②

抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か—心臓弁膜症

推奨

- 1) 麦角系ドパミンアゴニスト（カベルゴリン>ベルゴリド>プロモクリプチン）は心臓弁膜症をきたすことがあり，原則としてドパミンアゴニストの第一選択薬とはしない．非麦角系ドパミンアゴニストで治療効果が不十分，または忍容性に問題がある場合にのみ使用する〔日本神経学会「ドパミンアゴニスト使用上の注意」（2007年5月22日）一部改変〕（**グレードB**）．
- 2) ベルゴリドまたはカベルゴリンを使用する場合，頻度は低いが心臓弁膜症，心肺後腹膜線維症が起きる可能性を患者に説明する．署名での同意の必要はないが，カルテに説明したことを記載する（説明義務）（**グレードB**）．
- 3) ベルゴリドまたはカベルゴリンを使用する際は，使用前に身体所見，心電図，胸部X線，心エコーなどにより，これら薬物使用の禁忌となるような病的所見のないことを確かめる（**グレードB**）．
- 4) ベルゴリドまたはカベルゴリンを開始したら，心臓弁膜症，心不全，その他の漿膜線維症などの発現に注意するとともに，開始から3~6か月後（維持量に達した時点を目安とする），およびその後は6~12か月に1回，身体所見，心エコー，胸部X線検査などにより異常のないことを確認する．また維持量はできるだけ低くする（カベルゴリン投与量は3mg/日以下に制限された）（**グレードB**）．
- 5) 心臓弁膜症，心不全徴候，その他の漿膜線維症を示唆する徴候が現れたら，可及的速やかに，これら薬物の中止，他の抗パーキンソン病薬への変更を行い，必要に応じて循環器内科専門医に診察を依頼する．これら薬物を中止または他薬物への変更を行う際は，悪性症候群が発生しないように注意して減量，中止する（**グレードB**）．
- 6) すでにカベルゴリン，ベルゴリドを服用している場合は，心臓弁膜症などが生じる可能性を説明し，身体所見，心エコー，胸部X線などで異常が発現しないことを定期的を確認する（**グレードB**）．

背景・目的

心肺後腹膜線維症は麦角系ドパミンアゴニストでみられるが，かつては片頭痛薬として使われたマレイン酸メチセルギドが誘発薬物として有名であった．これらの作用はエルゴリン環による5-HT_{2A}と5-HT_{2B}の刺激作用によって生じるとされ，特に5-HT_{2B}の関与が深いとされる．これは，5-HT_{2A}を刺激し5-HT_{2B}を刺激しないlisurideは線維化症候群をきたさないことが根拠となっている¹⁾．麦角系と非麦角系ドパミンアゴニストの受容体親和性を表1に示す．線維化の機序は，G蛋白質系を介しPKC, Src-P, ERK1/2を刺激し，Rb-P(retinoblastoma protein)をリン酸化して細胞分裂をきたすと考えられている³⁾．

表1 ドパミンアゴニストのヒト受容体（クローン）に対する結合親和性

受容体タイプ/ サブタイプ	プロモクリプチン	カベルゴリン	ベルゴリド	プラミベキソール	ロピニロール
D1	1,659	182	172	>50,000	36,600
D2	12.2	2.1	0.5	2.2	4.4
D ₂	2.5	0.7	0.2	3.9	3.7
D ₃	12.2	1.5	0.5	0.5	2.9
D ₄	59.7	9.0	1.3	5.1	7.8
D ₅	1691	165	164	>10,000	41,211
5-HT _{1A}	12.9	20	1.9	692	288
5-HT _{1B}	354.8	478.6	281.8	8318	>10,000
5-HT _{1D}	10.7	8.7	13.2	1,660	1,380
5-HT _{2A}	107.2	6.2	8.3	>10,000	>10,000
5-HT _{2B}	56.2 (PAg)	1.2 (Ag)	7.1 (Ag)	>10,000	3,802
5-HT _{2C}	741.3	692	295.1	>10,000	>10,000
D2/D1	136	83	337	25,000	8,375
D ₃ /D ₂	0.2	0.5	0.4	7.8	1.3

D：ドパミン，5-HT：セロトニン，PAg：部分アゴニスト，Ag：アゴニスト。

(阻害定数 [K_i] nmol/L*) *：[K_i] の数値が小さいほど結合が強いことを示す。

[Kvernmo T, Hartter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. Clin Ther. 2006; 28(8):1065-1078 より]

解説・エビデンス

心臓弁膜症についてはベルゴリド、カベルゴリンが注目されたが、Tan ら⁴⁾の2009年の報告によれば、プロモクリプチンによる相対リスクも3.32（ベルゴリド3.66）とまではないことが示された（エビデンスレベルIVb）。わが国の報告としてはYamamoto ら⁵⁾、Yamashiro ら⁶⁾、Oeda ら⁷⁾の報告があり（エビデンスレベルIVb）、Yamamoto らによる相対リスクはカベルゴリン群で12.96（95%CI=3.59~46.5）、ベルゴリド群では1.62（95%CI=0.45~5.87）、Oeda らは、カベルゴリン群5.49（95%CI=2.23~12.83）、ベルゴリド群5.42（95%CI=1.87~15.66）と報告している。詳細は第I編第2章「ドパミンアゴニスト」の「2. ベルゴリド」の項（7頁）を参照されたい。発症は麦角系ドパミンアゴニストの投与期間、総投与量に関連するとされる（エビデンスレベルIVb）。ここでは心臓弁膜症の症状、対策について述べる。

心弁膜のみならず胸膜、心外膜、肺間質にも線維化をきたす可能性があるため、心不全徴候、咳、呼吸困難、胸部痛、体重減少、発熱、貧血がみられた場合に麦角系ドパミンアゴニストによる線維化症を考慮する。診断には心臓弁膜症には心エコー、その他には胸部CTやMRIが有用である。

麦角系ドパミンアゴニストの慢性投与による心臓弁膜症についても、EMAによる警告と非適応に関する推奨が発表されている⁸⁾。大要は日本神経学会の勧告と同様である。

なお、現在のところ非麦角系ドパミンアゴニストでの心弁膜疾患の発生は対照症例と同等とされる。

治療については、麦角系ドパミンアゴニストが原因であると疑われるときは、非麦角系ドパミンアゴニストに変更してパーキンソン病のコントロールを継続する（エビデンスレベルⅢ）。薬物の変更により症状が軽快することが多い。心弁膜置換術を行った症例は、2009年の時点で全世界で数例である。

推奨を臨床に用いる際の注意点

麦角系ドパミンアゴニストは非麦角系ドパミンアゴニストが副作用その他により使用できない場合に投与を考慮する。投与する場合には患者に心臓弁膜症、その他の漿膜線維症の危険性があることを説明した後に使用する。投与量は必要最小量にとどめるべきで、ペルゴリドは認可用量以下（～1,250 μg/日）、カベルゴリンは3 mg/日（推奨は2 mg/日以下）が薦められる。投与開始後は心臓弁膜症、漿膜線維症の発生について定期的なモニタリングを行う。

文献

- 1) Hofmann C, Penner U, Dorow R, et al. Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29(2): 80-86.
- 2) Kvermo T, Hartter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006; 28(8): 1065-1078.
- 3) Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(1): 6-9.
- 4) Tan LC, Ng KK, Au WL, et al. Bromocriptine use and the risk of valvular heart disease. *Mov Disord.* 2009; 24(3): 344-349.
- 5) Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2006; 67(7): 1225-1229.
- 6) Yamashiro K, Komine-Kobayashi M, Hatano T, et al. The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23(7): 935-941.
- 7) Oeda T, Masaki M, Yamamoto K, et al. High risk factors for valvular heart disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2009; 116(2): 171-178.
- 8) ema.europa.eu [homepage on the Internet]. London: European Medicines Agency; EMEA/CHMP/322395/2008 [updated 2008 Jun 26; cited]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32239508en.pdf>.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年3月23日)

(((((parkinson disease)) OR (dopamine agonists)) OR (bromocriptine)) OR (cabergoline))) AND (((valvulopathy)) OR (valvular heart disease)) OR (fibrosis)) AND ((English[LA] OR French[LA] OR German[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1999"[DP]; "2009"[DP])))

検索結果 200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。

CQ1-11-③

抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か—浮腫

推奨

- 1) 抗パーキンソン病薬で治療中に下腿浮腫がみられた場合には、心、腎機能検査とともに漿膜線維症によるものを除外する（**グレードC1**）。
- 2) 下腿浮腫はパーキンソン病治療薬の変更，あるいは利尿薬で軽快することがある（**グレードC1**）。

背景・目的

抗パーキンソン病薬を投与していると主として足背に浮腫を認めることがある。高度となると下腿全体に及ぶことがある。古くはアマンタジンの副作用として知られていたが、ドパミンアゴニスト、L-ドパでもみられる。頻度についての横断的研究は少なく、臨床試験の副次評価項目としての記載が多い。そのため、ここでは主としてガイドライン作成委員会の意見を主体に対処方法について述べる。

解説・エビデンス

パーキンソン病でみられる下腿浮腫は一般に、薬物の副作用とみなされていることが多い。しかし、下腿浮腫の要因は様々であり、顕在化しない心不全、腎不全、運動低下によるリンパ浮腫などの要因も無視できない。浮腫発現早期の間は弾性ストッキング着用、運動などによる対処も可能であるが、遷延化すると難治性となる。一般に、アマンタジンによる下肢の浮腫は足趾を中心としたものが多く、また livedo reticularis（網状皮斑）を伴うことも少なくない¹⁾。可逆性といわれるが、慢性化すると難治化する。ドパミンアゴニストによる末梢性の下腿浮腫は下腿下 1/3～1/2 にみられることが多く、難治性である。発症機序は不明であるが、多くはリンパ系の浮腫で、微小リンパ管障害とされる。薬理学的効果によって何らかの受容体を刺激している可能性もあり、今後の研究の進展が待たれる²⁾。RS3PE 症候群（remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome）を合併したという報告もあり³⁾、何らかの免疫機序を介する可能性もある。また、CALM-PD の 4 年目の分析から、下腿浮腫は女性で、ドパミンアゴニスト群（プラミベキソール）、心疾患の合併が危険因子とされる⁴⁾。なお、ドパミンアゴニスト間での浮腫の発現頻度の差異は明らかではない。ドパミンアゴニストによる浮腫も薬物中止により早期には軽快するが⁵⁾、遷延化すると難治性となるのはアマンタジンと同様である。

浮腫の治療、経過についても報告が少ないが、自然軽快 5%、利尿薬による軽快 11%、薬物中止による軽快 37%、薬物減量による軽快 18% とする報告もある⁶⁾（エビデンスレベルⅣa）。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病の治療の過程で浮腫が発現した場合には、合併する心、腎疾患の有無を検討するとともに、薬物の減量、変更、中止、および利尿薬の投与が推奨される。

文献

- 1) Löffler H, Habermann B, Effendy I. [Amantadine-induced livedo reticularis]. *Hautarzt*. 1998; 49(3): 224-227.
- 2) Husmann MJ, Roedel C, Leu AJ, et al. Lymphoedema, lymphatic microangiopathy and increased lymphatic and interstitial pressure in a patient with Parkinson's disease. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999; 129(10): 410-412.
- 3) Ito E, Okamoto H, Mochizuki A, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome accompanied by Parkinson's disease. *Intern Med*. 2007; 46(14): 1139-1142.
- 4) Biglan KM, Holloway RG Jr, McDermott MP, et al; Parkinson Study Group CALM-PD Investigators. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 69(2): 187-195.
- 5) Tan EK, Ondo W. Clinical characteristics of pramipexole-induced peripheral edema. *Arch Neurol*. 2000; 57(5): 729-732.
- 6) Kleiner-Fisman G, Fisman DN. Risk factors for the development of pedal edema in patients using pramipexole. *Arch Neurol*. 2007; 64(6): 820-824.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 3 月 23 日)

((((parkinson disease)) AND (drug therapy OR medication OR "adverse effects" OR complications)) AND (edema))

検索結果 98 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。

CQ1-12

悪性症候群の予防・治療はどうするか

推奨

- 1) 悪性症候群は抗パーキンソン病薬の中断が誘因となることが多いが、治療薬の中断がなくとも、脱水、感染症、著明な wearing off でも惹起される。
- 2) 治療には早期発見が有効であり、発熱を認めた場合、まず念頭に置くべきである（**グレード C1**）。
- 3) 軽症例は十分な補液・冷却で改善されるが、中等度から重症になるとダントロレン、プロモクリプチンを用いる（**グレード C1**）。

背景・目的

悪性症候群は抗パーキンソン病薬の中断や急速な減量が誘因となる。drug holiday が盛んに行われた時期には多数の症例が悪性症候群を発症した。しかし最近では、治療薬の急激な中断がなくとも、感染症、脱水、著明な wearing off などが誘発因子となることが知られている。悪性症候群は致死的な転帰をとることがあるので、パーキンソン病患者で発熱を認めたら注意が必要である¹⁾。

解説・エビデンス

2002年以降、新しいエビデンスは存在しない。パーキンソン病治療ガイドライン2002の悪性症候群の治療アルゴリズムを一部改変して図1に示す。

悪性症候群の治療には早期発見が有効である。臨床経過やデータから悪性症候群が疑われれば、十分な輸液を行い電解質異常の是正、高熱に対しては冷却を行いながら、中等度から重症例にはダントロレン（1～2 mg/kg を6時間ごとに静注し、経口可能ならば100～200 mg/日に切り替える）、プロモクリプチン（15～22.5 mg/日）を用いる（エビデンスレベルVI）。播種性血管内凝固症候群（DIC）を併発した場合は、ヘパリンナトリウム（10,000～15,000単位を24時間で持続点滴）、ガベキサートメシル酸塩（20～39 mg/kg を24時間持続点滴）を投与する。急性ミオグロビン尿症による急性腎不全を呈した場合は、血液透析を行う。

セロトニン症候群は、臨床的に悪性症候群と類似した症候を呈することがあるが、セロトニン症候群の場合は、セロトニン拮抗剤であるシプロヘプタジン（拮抗作用には30 mg/日が必要とされている）が投与される²⁾。クロルプロマジンの筋注投与（軽症例50 mg筋注、重症例100 mg筋注）が行われることもある。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）による悪性症候群の報告もある³⁾ので、両者の鑑別は重要である。

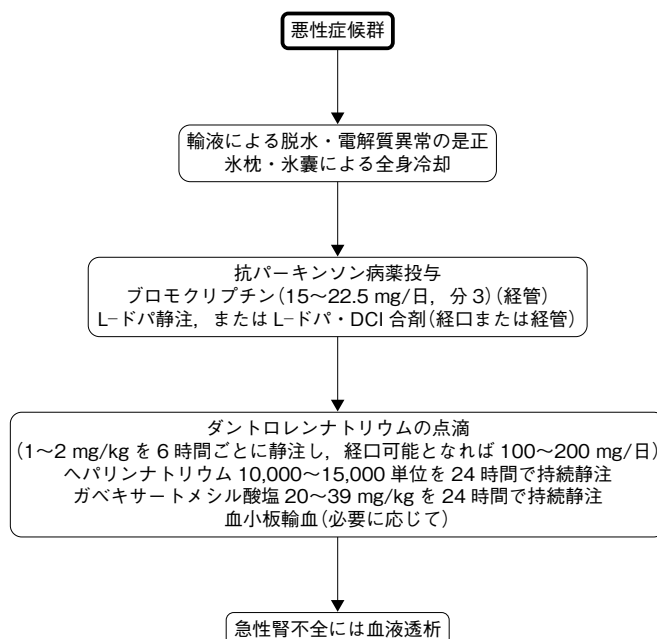


図1 悪性症候群の治療アルゴリズム

L-ドパの量は、原則として悪性症候群発症前の量を参考にして経口・経管摂取が困難の場合L-ドパ合剤100 mgにつきドパストン50 mgで開始し、効果が足りなければ75~100 mgの割合で換算する。1回量1時間で静注する。1日3~4回で投与する。

〔日本神経学会治療ガイドラインパーキンソン病治療ガイドライン作成小委員会. 日本神経学会治療ガイドライン パーキンソン病治療ガイドライン 2002. 臨神経 2002; 42(5): 421-494 より一部改変〕

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病治療ガイドライン 2002 以降のエビデンスは存在しない。早期発見が重要であるため、パーキンソン病患者が発熱を起している場合は、まず悪性症候群を念頭に置くことが重要である。

文献

- 1) Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, et al. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. Parkinsonism Relat Disord. 2003; 9(Suppl 1): S47-49.
- 2) Kaufman KR, Levitt MJ, Schiltz JF, et al. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome in the critical care setting: case analysis. Ann Clin Psychiatry. 2006; 18(3): 201-204.
- 3) 濱田征宏, 宮本勝一, 稲次洋平, 他. Paroxetine による悪性症候群をきたしたパーキンソン病の1例. 臨神経. 2006; 46(8): 575-578.
- 4) 日本神経学会治療ガイドラインパーキンソン病治療ガイドライン作成小委員会. 日本神経学会治療ガイドライン パーキンソン病治療ガイドライン 2002. 臨神経 2002; 42(5): 421-494.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 1 月 22 日)

("Parkinson Disease"[MAJR] AND "Neuroleptic Malignant Syndrome"[MAJR]) OR ("Neuroleptic Malignant Syndrome"[MAJR] AND "Serotonin Syndrome"[MAJR]) AND "humans"[MH] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Practice Guideline[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT] OR Review[PT] OR Case Reports[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("I"[DP]:"2008"[DP])

検索結果 44 件

医中誌 (検索 2009 年 1 月 22 日)

Parkinson 病/MTH and 神経遮断薬性悪性症候群/MTH and (DT=1983:2008 and CK=ヒト)

検索結果 8 件

CQ1-13

外科手術などで絶食しなくてはならないときにどう対処するか

推奨

- 1) 手術当日、朝1回1時間程度でL-ドパ・末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬（DCI）配合剤100mgにつきL-ドパ50～100mgを経静脈内に点滴投与する。2日目以降も同様な対応を行うが、症状に応じて増量してよい（**グレードC1**）。
- 2) 長期に経口摂取が不能であれば腸瘻を設置する。

背景・目的

パーキンソン病患者が開腹手術など術後に絶食を要する手術を受ける場合、あるいはイレウスなどにより経口摂取を中止せざるを得ない場合に、抗パーキンソン病薬をどのように投与すべきか、パーキンソニズムの悪化・悪性症候群の発症を回避するために、臨床上重要な問題である。手術前のL-ドパ換算量でL-ドパ製剤経静脈投与を行うことが大事である。

解説・エビデンス

持続的L-ドパ経静脈的投与の検討や脳深部刺激療法時における静注投与の報告はあるが、十分なエビデンスはない。腹部手術時のL-ドパ静注投与に関する過去の報告では、L-ドパ1日投与量として4,000mgの大量投与でも安全としている¹⁾（エビデンスレベルV）。わが国でもL-ドパ大量投与で周術期を管理した報告がある²⁾。この報告では、L-ドパを100mg/時で静脈内持続点滴投与を行っている。一方、脳深部刺激療法の周術期では、朝に通常内服量の1.5倍量のL-ドパを静注するとの報告もあり、L-ドパの静注投与量にはかなり幅があるといえる。パーキンソン病治療ガイドライン2002では、L-ドパ・DCI合剤100mgにつきL-ドパ50～100mgの割合で、1回2～3時間で経静脈投与を行うとしているが、1時間でもよいと考える（エビデンスレベルVI）。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病患者を対象として検討した報告はほとんどない。ガイドライン作成委員会の意見として、L-ドパ・DCI合剤100mgにつきL-ドパ50～100mgが妥当と考える（エビデンスレベルVI）。ドパミンアゴニストを服用している場合は、L-ドパ換算量（L-dopa equivalent dose）を投与する。プロモクリプチン10mgがL-ドパ・DCI合剤100mgに相当する。その他のドパミンアゴニストについては第I編第2章「ドパミンアゴニスト」の「1. プロモクリプチン」の項（5頁）参照。

文献

- 1) Rosin AJ, Devereux D, Eng N, et al. Parkinsonism with 'on-off' phenomena. Intravenous treatment with levodopa after major abdominal surgery. Arch Neurol. 1979; 36(1): 32-34.
- 2) 宝来哲也, 西山友貴, 山本博俊, 他. レボドパ大量持続静注で周術期管理を行ったパーキンソン病患者の開腹術症例. 麻酔. 2002; 51(1): 42-45.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 1 月 27 日)

("Parkinson Disease"[MAJR] AND "Levodopa/administration and dosage"[MH] AND ("Perioperative Care"[MH] OR "Preoperative Care"[MH])) OR ("Levodopa"[MH] AND "Infusions, Intravenous"[MH]) AND "Surgery"[SH] AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1"[DP]: "2008"[DP])

検索結果 6 件

医中誌 (検索 2009 年 1 月 27 日)

Parkinson 病/TH and 患者管理/TH and Levodopa/TH and 静脈内投与/TH and (DT=1983:2008 and CK=ヒト)

検索結果 2 件