

非運動症状の治療

CQ4-1

睡眠，覚醒障害の治療はどうか

推奨

- 1) パーキンソン病に伴う夜間の一般的睡眠障害には催眠鎮静薬を用いる（**グレード C1**）。
- 2) 振戦，寝返り困難などパーキンソニズムに関連した睡眠障害には睡眠前に抗パーキンソン病薬を増量し，夜間頻尿，うつ，幻覚・妄想による睡眠障害にはそれぞれに対応した治療を行う（**グレード C1**）。
- 3) REM 睡眠行動異常症（RBD）にはクロナゼパムを試みる（**グレード C1**）。
- 4) 下肢静止不能症候群（RLS）にはドパミンアゴニスト，クロナゼパムを試みる（**グレード B**）。
- 5) 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（**グレード C1**）。

背景・目的

パーキンソン病患者には入眠障害，頻回中途覚醒，REM 睡眠行動異常症（RBD）などの夜間の睡眠障害や，日中過眠（excessive daytime sleepiness），突発的睡眠（sudden onset of sleep）に代表される覚醒障害など，様々なタイプの睡眠障害がみられる（図 1）。パーキンソン病患者の睡眠障害治療に対するエビデンスは乏しい。その背景を示して機序理解の一助とするとともに，現在行われている対処法をまとめる。

解説・エビデンス

パーキンソン病患者 20 例以上を対象にランダム化比較試験による検討がなされた治療法は，日中過眠に対するモダフィニルの効果を検討した 2 件のみ（エビデンスレベル II）である^{1,2)}。

I. 夜間の睡眠障害

1. パーキンソン病病態による睡眠障害

パーキンソン病患者では罹病期間の延長とともに睡眠潜時が延長し，総睡眠時間，深睡眠時間，REM 睡眠時間が減少，睡眠が断片化し，睡眠効率が低下する。中枢コリン系，

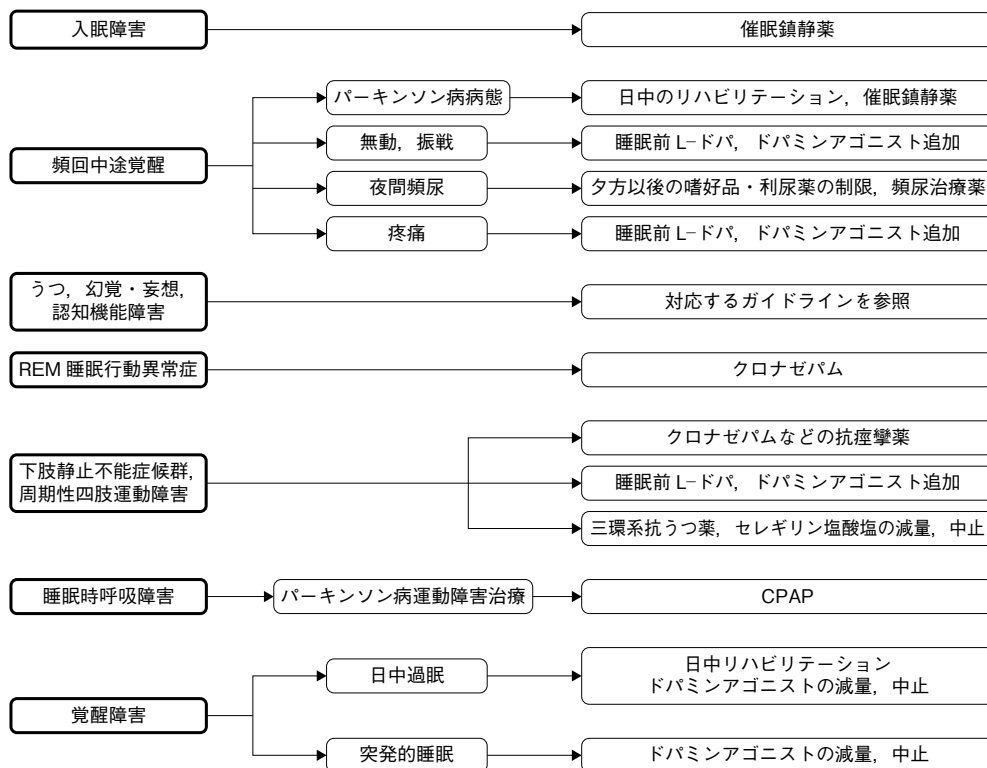


図 1 睡眠障害の治療アルゴリズム

表 1 睡眠環境調整

日中の十分な活動 日中十分光を浴びる 昼寝は 15 時以前に短時間 (20~30 分程度) 就寝前の刺激物 (アルコール, カフェイン), 喫煙, 飲水を避ける 夜食を控える 眠前のリラックス 適温で静かな環境 寝る前にいつもと変わったことをしない 規則正しい入眠時間 睡眠時間は 7~8 時間以内 決まった寝室
--

[Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. CMAJ. 2006;175(12): 1545-1552 および内山 真編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 東京, じほう. 2002 を参照]

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, パーキンソン病病態としての睡眠-覚醒機構障害やパーキンソン病の症状に関連した二次的障害, 薬剤などが入眠障害, 夜間頻回覚醒, 早朝覚醒, 概日リズム障害を引き起こす. 夜間の睡眠障害は翌日の運動症状悪化, 日中過眠の一因ともなる.

治療には, まず睡眠環境を調整する (表 1). 薬物治療のランダム化比較試験としてメラトニンの睡眠障害改善効果が報告されている⁵⁾ (エビデンスレベル II). ベルゴリド睡

眠前投与のランダム化比較試験では睡眠効率が悪化し、睡眠が断片化する⁶⁾ (エビデンスレベルⅡ)。オープンラベル試験ではL-ドパ徐放剤、カベルゴリン、クエチアピンによる改善が報告されている (エビデンスレベルⅢ)。

1) 入眠障害、概日リズム障害 (昼夜逆転)

系統的検討によるエビデンスはないが、短時間作用型催眠鎮静薬のプロチゾラム (常用量 0.25 mg)、ゾピクロン (7.5~10 mg)、ゾルピデム (5 mg) が薦められる。

2) 頻回中途覚醒、早朝覚醒

作用がより長期に持続するフルニトラゼパム (1~2 mg) も考慮する。薬効残存による過鎮静、脱力、日中過眠に注意する。

3) パーキンソン病関連症状による二次的睡眠障害

振戦、寝返り困難、off時に伴う疼痛などパーキンソンニズムが入眠困難や頻回中途覚醒を生じる場合は睡眠前にL-ドパやドパミンアゴニストを投与する。ジスキネジアによる入眠障害には抗パーキンソン病薬を減量する。夜間頻尿、うつ、幻覚、妄想に関連した睡眠障害にはそれぞれに対応した治療薬を使用する。

2. REM 睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD)

REM 睡眠中に筋弛緩を生じず、夢のまま叫んだり、荒々しい、けがをするような体動を生じる。診断に際しては終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography; PSG) 検査にて筋活動低下を伴わない睡眠 (REM sleep without atonia) を証明することが必須である。パーキンソン病患者の15~50%に合併する。パーキンソン病に伴うRBDへのランダム化比較試験による治療効果の検討はないが、一般のRBDでは約90%にクロナゼパム (0.5~1.5 mg) が有効である⁷⁾。メラトニン、プラミペキソールの有効性も報告されている。パーキンソン病、レヴィ小体型認知症に伴うRBDではL-ドパ、プラミペキソール、ドネベジル、リバスチグミンの効果が検討されているが、有効、無効、悪化例などあり評価は一定しない。

3. 下肢静止不能症候群 (restless legs syndrome; RLS)

RLSは夕方から夜間にかけての安静時に下肢の不快で耐え難い異常感覚と、下肢を動かしたいという強い衝動を自覚し、実際に動かすと不快感や衝動が軽減することを特徴とする。治療の対象となるのは入眠困難など不眠に苦しんでいる場合に限られる。パーキンソン病にはRLSが合併する頻度が高く、欧米では約20%、日本では12%と報告されている。一次性RLS治療にはクロナゼパム (1 mg)、ガバペンチン、カルバマゼピン、バルプロ酸などの抗痙攣薬、L-ドパ、ドパミンアゴニストが有効とされる⁸⁾。ドパミンアゴニストではベルゴリド (0.05~0.75 mg; 睡眠2時間前1回投与)⁹⁾、プラミペキソール (0.375~0.75 mg; 1時間前)¹⁰⁾、ロピニロール (0.25~4.0 mg; 1~3時間前)^{11,12)}、カベルゴリン (0.5~4 mg; 夕方投与)¹³⁾がランダム化比較試験で有効 (エビデンスレベルⅡ) である。近年、一次性RLSに対するドパミンアゴニスト治療効果のメタアナリシス結果が報告され、プラミペキソール、ロピニロール、カベルゴリンが有効である (エビデンスレベルⅠ)¹⁴⁾。これらのうちプラミペキソールのみ、保険適用が承認されている (2011年1月現在)。これらの治療で効果が得られない場合は、診断そのものが正しいかどうかを再検討すべきである。

4. 周期性四肢運動障害 (periodic limbs movement disorder; PLMD)

入眠中、四肢（主に下肢）に20～40秒ごとに出現する足関節背屈運動などの常同的な反復性運動を睡眠時周期性四肢運動 (periodic limb movement during sleep; PLMS) という。PLMDは頻回なPLMSによって睡眠が分断され、不眠や日中過眠を呈する疾患概念であり、診断にはPSG検査により覚醒反応を伴ったPLMSの頻発を証明する。RLSでも80%にPLMSを伴うが、この場合はRLSと診断される。パーキンソン病ではPLMSが高頻度に合併する。PLMDも高頻度とされるが、否定する報告もある。パーキンソン病患者のPLMSに対しカベルゴリンが有効とのオープンラベル試験結果がある（エビデンスレベルⅢ）¹⁵⁾。一次性PLMDにはクロナゼパム、L-ドパ、ベルゴリド、カベルゴリン、プラミペキソール、ロピニロールの有効性が報告されている⁸⁾。

5. 睡眠時無呼吸

日中過眠を呈するパーキンソン病患者の20%に閉塞性睡眠時無呼吸がみられる¹⁶⁾。一般の睡眠時無呼吸への治療は、肥満のある場合は体重減少、および^ocontinuous positive airway pressure (CPAP)である。パーキンソン病合併例の治療にはエビデンスがない。病態としてパーキンソニズムによる上気道機能障害が挙げられており、L-ドパによる改善効果も期待される¹⁶⁾。

II. 覚醒障害

1. 日中過眠

背景に加齢、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、薬剤、RBD、睡眠時無呼吸などが知られる。男性に多く、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。薬剤ではL-ドパ、ドパミンアゴニスト、催眠鎮静薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬などが原因となる。高用量ほど日中過眠を生じやすい¹⁷⁾。日中過眠誘発率はカベルゴリン17.5%（プラセボ対照群18.3%）、ベルゴリド7.6%（3.4%）、プラミペキソール27.3%（14.6%）、ロピニロール33.9%（9.7%）であり、メタアナリシスによると非麦角系ドパミンアゴニストである後二者で有意に頻度が高い¹⁸⁾。

2. 突発的睡眠

狭義の突発的睡眠は予兆なく寝入り、2～5分で目覚める。危険因子としてパーキンソン病罹病期間、ドパミンアゴニスト服用、日中過眠が挙げられている¹⁹⁾。1999年、Fruchtら²⁰⁾はドパミンアゴニスト投与患者の8例に運転中の突発的睡眠による交通事故を報告し、抗パーキンソン病薬による日中過眠や突発的睡眠が注目される端緒となった。

突発的睡眠と抗パーキンソン病薬との関係について、L-ドパ単独服用者では発症頻度が低く（2.9%）、ドパミンアゴニスト単独服用はより高率（5.3%）、両者併用でさらに高頻度（7.3%）となる¹⁹⁾。ドパミンアゴニスト間では誘発頻度に差異を認める、認めないという両報告がある。

日中過眠や突発的睡眠はドパミン補充療法薬で発現頻度が増し、交通事故など重大な過失、事故を生じ得る。L-ドパ、ドパミンアゴニスト、エンタカポン処方時には自動車の

運転、高所作業など、危険を伴う作業に従事させない注意が求められている。

3. 治療

夜間の睡眠障害を是正し、鎮静作用をもつ薬物を見直し、ドパミンアゴニストの減量、中止、変更を考慮する。催眠鎮静薬、抗うつ薬、抗不安薬などは、夜間の睡眠や睡眠-覚醒機構を改善し、日中過眠を改善する一方、過鎮静による逆効果もあり得る。離床、活動促進に向けた家族による働きかけ、デイサービスの利用や、リハビリテーションの導入により日中の覚醒度を高める。日中過眠の薬物治療では覚醒作用を有するナルコレプシー治療薬モダフィニルの有効性が小規模ランダム化比較試験で検討され、2報告は有効^{1,21)}、1報告は無効²⁾とされている。わが国では保険適用がない。カフェイン、メチルフェニデートなど、覚醒作用をもつ薬物の効果も報告されている。カフェインは日中の覚醒度を上げるが、夜間不眠を招く問題点があり、高齢者では薦められない。アマンタジンやセレギリンも試み得るが、カフェインと同様、逆効果があり得る。起床時の高照度光刺激（7,500 lux, 30分, 15日）のランダム化比較試験では日中過眠の改善は得られなかった²²⁾。

推奨を臨床に用いる際の注意点

睡眠障害の背景を理解し、原因に対応した適切な治療を選択する。各要因に対する対処法の概略を図1に示す。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ.* 2006; 175(12): 1545-1552.
- 4) 内山 真編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 東京, じほう. 2002.
- 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) 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.
- 7) Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain.* 2000; 123(Pt 2): 331-339.
- 8) Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, et al; EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol.* 2006; 13(10): 1049-1065.
- 9) Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, et al; PEARLS Study Group. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology.* 2004; 62(8): 1391-1397.
- 10) Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology.* 1999; 52(5): 938-943.
- 11) Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, et al; TREAT RLS US Study Group. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(1): 17-27.
- 12) Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, et al. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2006; 21(10): 1627-1635.

- 13) Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. 2004; 63(12): 2272-2279.
- 14) Zintzaras E, Kitsios GD, Papanthanasou AA, et al. Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome: a systematic review, quality assessment, and meta-analysis. *Clin Ther*. 2010; 32(2): 221-237.
- 15) Högl B, Rothdach A, Wetter TC, et al. The effect of cabergoline on sleep, periodic leg movements in sleep, and early morning motor function in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(10): 1866-1870.
- 16) Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002; 58(7): 1019-1024.
- 17) Pal PK, Thennarasu K, Fleming J, et al. Nocturnal sleep disturbances and daytime dysfunction in patients with Parkinson's disease and in their caregivers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004; 10(3): 157-168.
- 18) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD006564.
- 19) Paus S, Brecht HM, Köster J, et al. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 18(6): 659-667.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Paus S, Schmitz-Hübsch T, Wüllner U, et al. Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord*. 2007; 22(10): 1495-1498.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年2月17日)

・パーキンソン病態と睡眠覚醒障害について

"Parkinsonian Disorders"[MAJR] AND ("Sleep Stages"[MAJR] OR "Sleep Disorders"[MAJR]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1"[DP]: "2008"[DP])

・PDとSDの治療について (Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT, Reviewのみ)

"Parkinson Disease"[MH] AND "Sleep Disorders"[MH] AND "therapy"[SH] AND "humans"[MH] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT] OR Review[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1"[DP]: "2008"[DP])

・RBDの病態生理学, およびREMと薬剤の関係について

"REM Sleep Behavior Disorder/physiopathology"[MAJR] OR (("REM Sleep Parasomnias"[MAJR] OR "Sleep, REM"[MAJR]) AND ("Clonazepam"[MH] OR "Melatonin"[MH] OR "pramipexol"[NM] OR "Serotonin Agents"[MH] OR "Antidepressive Agents"[MH] OR "Levodopa"[MH] OR "donepezil"[NM] OR "rivastigmine"[NM])) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1"[DP]: "2008"[DP])

・PDとRLS, およびRLSの治療 (Clinical Trial, Meta-Analysis, RCTのみ) について

("Restless Legs Syndrome/therapy"[MAJR] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT])) OR ("Parkinson Disease"[MAJR] AND "Restless Legs Syndrome"[MAJR]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1"[DP]: "2008"[DP])

・睡眠(薬剤の影響)と, 抗PD剤およびドパミン補充療法

"Sleep/drug effects"[MH] AND ("Antiparkinson Agents"[MAJR] OR "Levodopa"[MAJR] OR "Dopamine Agonists"[MAJR]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1"[DP]: "2008"[DP])

上記の検索式をORにより検索して得た文献 774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。

CQ4-2

うつの治療はどうするか

推奨

パーキンソン病の十分な治療を行ってもうつの改善が認められない場合、三環系抗うつ薬（ノルトリプチリン、アミトリプチリン）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬〔SSRI（セルトラリン、フルボキサミン）〕、ドパミンアゴニスト（プラミペキソール、ペルゴリド）を試みる（ノルトリプチリン：**グレードB**、その他の薬剤：**グレードC1**）。

背景・目的

パーキンソン病におけるうつが、その運動症状と同等あるいはそれ以上に QOL の低下を招く要因であることが知られるようになってきた。Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee (GPDS) のメンバーが認知症のないパーキンソン病患者 6 か国 1,020 例を対象に QOL を調査した結果、うつが QOL を規定する最も重要な因子であることを報告した。これによれば、QOL 尺度である PDQ-39 の統計的ばらつきの 17.3% は、Hoehn-Yahr Stage と薬剤(L-ドバ)使用により説明し得るが、それらにうつ尺度の Beck Depression Inventory を加えることで、ばらつきの 58.2% が説明可能となるとしている¹⁾。

解説・エビデンス

I. 薬物療法

1. 三環系抗うつ薬

ノルトリプチリンについては、Andersen ら²⁾による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（19 例、ノルトリプチリン 25~150 mg/日、8 週間+8 週間）がある。ノルトリプチリンは、Andersen 自作の尺度にて評価したうつの改善に有効 ($p < 0.001$) で、かつ運動機能には変化はなく、副作用は、めまい、失神など軽度であった（エビデンスレベルⅢ）。

ノルトリプチリン（25~75 mg/日）とパロキセチン CR（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の報告（エビデンスレベルⅡ）がある³⁾。その結果、ノルトリプチリンについてのみ、プラセボに比較し有意に Hamilton Depression Scale (HAM-D) にて評価したうつの改善効果を認めた。ノルトリプチリンは、パロキセチン CR にも有意に勝っていた。レスポンス率でもノルトリプチリンが有意に高かった。UPDRS には、すべての群で有意な変化を認めなかった。短期間（8 週間）、少数例（52 例）の観察という限界があるが、ノルトリプチリンの有効性と安全性を示唆する結果である。一方、パロキセチン CR については、有効性が証明できなかったが、短期間

の観察であったことに加え投与量が少ないという問題点がある。本試験における副作用では、ノルトリプチリンで便秘、口渇が多かったが、QTc延長は認めなかった。しかし、一般的に、三環系抗うつ薬は、抗コリン作用、抗ヒスタミン作用、鎮静作用が強く、不整脈、心伝導障害、起立性低血圧などの副作用も時に重症となり、認知障害、せん妄の原因ともなるなど、第一選択薬としては問題がある。

2. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

セルトラリン (25~100 mg/日) についてランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験 (12例) が実施されたが、10週間投与後、うつスケール (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS) では、セルトラリン群とプラセボ群の間で有意差を認めなかった⁴⁾ (エビデンスレベルⅢ)。citalopram (10~40 mg, わが国未発売) のランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験 (37例) でも、52週間後、HAM-Dにて、プラセボと有意差が認められなかった⁵⁾ (エビデンスレベルⅡ)。

SSRI [パロキセチン, セルトラリン, citalopram, fluoxetine (わが国未発売), フルボキサミン] の class effect を解析したメタアナリシスで、SSRIはプラセボ群と同程度の効果しか認めず、パーキンソン病のうつにSSRIは無効かもしれないと書かれている⁶⁾ (エビデンスレベルⅠ)。

一方、有効性を示す多数の小規模試験がある。ランダム化比較試験としては、セルトラリン (25~100 mg/日) とアミトリプチリン (三環系抗うつ薬, 25 mg/日) が比較検討され (31例, 3か月), HAM-Dにて両薬剤とも有効とされている⁷⁾ (エビデンスレベルⅡ)。しかし、プラセボ群が設定されていない。citalopram (20 mg/日), desipramine (三環系抗うつ薬, わが国販売中止, 75 mg/日) およびプラセボの比較検討では (48例), 両薬剤とも MADRS において有効 (投与30日での評価) とされている⁸⁾ (エビデンスレベルⅡ)。早期効果発現 (投与14日での評価) では desipramine が優れていたが、副作用が2倍であった。citalopram (20 mg/日)/fluoxetine (20 mg/日)/フルボキサミン (150 mg/日)/セルトラリン (50 mg/日) のランダム化比較試験 (52例, 6か月) では、この4種の薬剤すべてに Beck Depression Inventory (BDI), HAM-D において有効性が認められている⁹⁾ (エビデンスレベルⅡ) が、プラセボ群を欠いた報告である。

SSRIの副作用としては、いずれも症例報告であるため頻度は明らかにできないが、振戦、無動、歩行障害、wearing offなどのパーキンソンニズム悪化の報告があり、注意が必要である。

なお、抗うつ薬 (三環系, SSRI) とセレギリンとの併用によるセロトニン症候群が報告されており、抗うつ薬 (三環系, SSRI) とセレギリンとの併用は禁忌となっている。四環系抗うつ薬とセレギリンとの併用にも注意が必要である (四環系抗うつ薬とセレギリンの併用によるセロトニン症候群の報告はないが、四環系抗うつ薬の添付文書の併用禁忌薬には MAO 阻害薬の記載あり)。

3. ドパミンアゴニスト

パーキンソン病患者のうつに対するペルゴリド (1.5~4.5 mg/日) とプラミペキソール (1.5~4.5 mg/日) の効果がランダム化比較試験 (41例, 8か月) で検討された¹⁰⁾。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たと、MADRS ではプラミペキソール群のみで改善した (エビデンスレベルⅡ)。ただし、プラセボ群の設定がない。

プラミペキソール (1.5~4.5 mg/日) とセルトラリン (50 mg/日) についてのランダム化比較試験 (67 例, 12 週間) の結果, HAM-D による評価では, プラミペキソール, セルトラリンとも同程度の改善を認めた¹¹⁾ (エビデンスレベルⅡ)。MOS 36-item short-form health survey (SF-36) を使用した QOL の検討でも改善を認めていた。しかし, プラセボのない前後比較であること, セルトラリンそのもののパーキンソン病のうつに対する効果が確定していないこと⁴⁾, 短期間, 少人数での観察であること, プラミペキソールの運動機能改善作用が交絡因子となっていることなどが問題点として指摘できる。

Ⅱ. 非薬物療法

1. 心理療法

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。

2. 脳刺激, 手術など

修正型電気痙攣療法 (modified electroconvulsive therapy; mECT) は, 内因性うつ病においてエビデンスの蓄積がある。パーキンソン病においては, うつに加えて運動症状の改善も目的とされるがレベルの高い研究はない。

反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) の, うつをターゲットとした研究では¹²⁾, rTMS が fluoxetine と同等の効果があることを示した (エビデンスレベルⅡ)。ただし, プラセボ+sham 刺激群が設定されていない。脳深部刺激療法 (deep brain stimulation; DBS) では, うつ (一次評価項目ではない) に有効との報告がある一方, 術後, 新たなうつ出現を 1.5~25% に認めている。

推奨を臨床に用いる際の注意点

薬物療法では, ノルトリプチリンを除くいずれの薬剤についても, プラセボを対照とし再現性のある有効性を示すエビデンスは存在しない。一般的に, 三環系抗うつ薬には重篤な副作用もあり使用には注意が必要である。一方, SSRI は三環系抗うつ薬に比較して副作用が少ないとされる。

パーキンソン病のうつの治療としては, パーキンソン病の十分な治療を行ってもうつの改善が認められない場合に, 現時点では, 三環系抗うつ薬, SSRI, ドパミンアゴニストを試みる。

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) Andersen J, Aabro E, Gulmann N, et al. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurol Scand.* 1980; 62(4): 210-219.
- 3) 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.
- 4) Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, et al. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(6): 552-554.
 - 5) Wermuth L, Sorensen PS, Timm S, et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram: A placebo-controlled trial. *Nord J Psychiatry*. 1998; 52(2): 163-169.
 - 6) Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2005; 20(9): 1161-1169.
 - 7) Antonini A, Tesei S, Zecchinelli A, et al. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord*. 2006; 21(8): 1119-1122.
 - 8) 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.
 - 9) Dell' Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2001; 24(4): 221-227.
 - 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) Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al; Depression/Parkinson Italian Study Group. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*. 2006; 253(5): 601-607.
 - 12) Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(8): 1171-1174.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索日 2009年2月3日)

("Parkinson Disease/therapy"[MAJR] AND "Antidepressive Agents/therapeutic use"[MAJR]) OR ("Parkinson Disease"[MAJR] AND ("Depressive Disorder"[MAJR] OR "Depression"[MAJR]) AND "Quality of Life"[MAJR]) OR (("Parkinson Disease"[MAJR] AND ("Depressive Disorder"[MAJR] OR "Depression"[MAJR])) AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Practice Guideline[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT] OR Review[PT] OR Comparative Study[PT])) OR ("Parkinson Disease"[MAJR] AND ("Depressive Disorder"[MH] OR "Depression"[MH] OR ("Depressive Disorder"[TIAB] OR "Depression"[TIAB])) AND (("Serotonin Uptake Inhibitors"[MH] OR "SSRI"[All] OR "Fluvoxamine"[MH] OR "Paroxetine"[MH] OR "Fluoxetine"[MH] OR "Sertraline"[MH] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[MH] OR "Imipramine"[MH] OR "Nortriptyline"[MH] OR "Amitriptyline"[MH] OR "Clomipramine"[MH] OR "Trimipramine"[MH] OR "Lofepamine"[MH] OR "Amoxapine"[MH] OR "Dothiepin"[MH] OR "Maprotiline"[MH] OR "Mianserin"[MH] OR "setiptiline"[NM] OR "Trazodone"[MH] OR "Amantadine"[MH] OR "Citalopram"[MH] OR "reboxetine"[NM] OR "Tranlycypromine"[MH] OR "venlafaxine"[NM] OR "Isocarboxazid"[MH] OR "nefazodone"[NM] OR "Phenelzine"[MH] OR "Desipramine"[MH] OR "Doxepin"[MH] OR "Moclobemide"[MH]) AND "therapeutic use"[SH])) OR ("Parkinson Disease/therapy"[MAJR] AND ("Depressive Disorder"[MH] OR "Depression"[MH] OR ("Depressive Disorder"[TIAB] OR "Depression"[TIAB])) AND ("cognitive therapy"[MAJR] OR "Deep Brain Stimulation"[MAJR] OR "Electroconvulsive Therapy"[MAJR] OR "Transcranial Magnetic Stimulation"[MAJR])) AND ("1"[EDAT]:"2008"[EDAT]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 323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。

CQ4-3

アパシーの治療はどうか

推奨

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が、うつに関連しないアパシーに対しては科学的根拠をもって勧められる治療はない（**グレードC2**）。

背景・目的

アパシーは動機づけの欠如した状態であり¹⁾、「興味・関心の喪失」で特徴づけられ、アンヘドニア（喜びの喪失）とともにパーキンソン病の非運動症状としてしばしば認められる。アパシーはDSM-IVによる小うつ病の診断基準に含まれ、うつ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ことが確認されている²⁾。アパシーはパーキンソン病患者のQOLや家族の介護負担に悪影響を与えるため、適切な対応が求められる。

解説・エビデンス

パーキンソン病におけるアパシーの責任病変は前頭前野背外側部-背側尾状核回路の機能的断裂とされている³⁾が、十分解明されていない。

パーキンソン病におけるアパシーの頻度は全体で40%程度であり、うつや認知機能障害を伴わずにアパシーを発症する患者は10%前後である^{4,5)}。アパシーの診断は面接と診断基準¹⁾によって下され、重症度判定にはApathy Scale⁴⁾、Neuropsychiatric Inventory (NPI)⁶⁾、Marin Apathy Evaluation Scale (AES)⁷⁾、Lille Apathy Rating Scale⁸⁾などが用いられるが、いずれもパーキンソン病に特化したものではない。

パーキンソン病のアパシーを標的とした臨床試験はほとんど行われていない。

認知症を伴うパーキンソン病41例をランダム化し、20例は従来治療を継続、21例にはgalantamine（わが国未発売）を追加投与し、24週後にNPIで評価した研究では、galantamine群ではアパシーが有意に（ $p=0.006$ ）改善したと報告した⁹⁾（エビデンスレベルⅢ）。

しかしその後、認知症のないパーキンソン病患者69例をランダム化し、galantamineかプラセボを16週間以上投与し、神経心理学的検査を二重盲検にて施行した研究では、認知・行動・運動機能に両群間で有意な差はなく、幻覚やアパシーの変化もみられなかった¹⁰⁾（エビデンスレベルⅡ）。

また、18例のうつを伴うパーキンソン病患者に対してtianeptine（わが国未発売）を3か月間投与した研究では、アパシーには有意な変化はみられなかった¹¹⁾（エビデンスレベルⅣb）。

一方、メチルフェニデート（わが国保険適用外）によってアパシーが改善したパーキンソン病の一例が報告されている¹²⁾（エビデンスレベルV）。

最後に、脳深部刺激療法（DBS）がアパシーを誘発したとする報告がいくつかあるが、両側視床下核DBSを施行されたパーキンソン病患者1,398例のシステムティックレビューでは、アパシーの発症は0.5%以下であったと報告されている¹³⁾。

推奨を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、うつ気分や罪業感、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。パーキンソン病患者のアパシーに対する治療は確立しておらず、今後のエビデンスの集積が待たれる。

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) Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006; 16(7): 916-928.
- 4) Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992; 4(2): 134-139.
- 5) Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, et al. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(4): 295-299.
- 6) Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994; 44(12): 2308-2314.
- 7) Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* 1991; 38(2): 143-162.
- 8) Sockeel P, Dujardin K, Devos D, et al. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(5): 579-584.
- 9) Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, et al. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol.* 2008; 38(9): 937-945.
- 10) Grace J, Amick MM, Friedman JH. A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80(1): 18-23.
- 11) Levin OS. Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol.* 2007; 37(4): 419-424.
- 12) Chatterjee A, Fahn S. Methylphenidate treats apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14(4): 461-462.
- 13) Temel Y, Kessels A, Tan S, et al. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12(5): 265-272.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年12月12日)

((((((((Parkinson Disease[MH])) OR (parkinson[TIAB])))) AND (apathy[TIAB])) AND (Humans[MH] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Practice Guideline[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT] OR Review[PT] OR Comparative Study[PT] OR Multicenter Study[PT])) AND

(English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP]: "2009" [DP])))) OR (((((((Parkinson Disease [MH]) OR (parkinson [TIAB])) AND (apathy [TIAB])) AND (epidemiologic studies [MH]) AND (Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP]: "2009" [DP]))))

検索結果 59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。

CQ4-4

疲労の治療はどうか

推奨

- 1) 精神疲労には確立された治療法はない（グレードC2）。
- 2) 運動症状に関連した身体疲労にはドパミン補充療法が有効である（グレードC1）。

背景・目的

パーキンソン病患者は、「だるい」「疲れやすい」など、疲労感を訴えることがしばしばある。こうした疲労感は、うつの部分症状として現れることもあるが、パーキンソン病ではうつと関連しない疲労が生じることが徐々に明らかとなり、うつとは独立したパーキンソン病の非運動症状の一つと認識されている。

疲労はパーキンソン病患者の32～56%にみられ¹⁾、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。わが国における調査でも、疲労を訴えるパーキンソン病患者の頻度は41.8%で、欧米諸国と同等と報告されている²⁾。

疲労はパーキンソン病患者のADLやQOLに悪影響を与えるため、適切な治療介入の必要性が指摘されているが、疲労の認知は主観的で客観的評価が困難なため、その病態解明や治療の研究は立ち遅れている。

解説・エビデンス

Chaudhuriら³⁾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、筋力低下ともうつとも異なると述べている。彼らは疲労の病態生理や治療法を考慮する上で、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。末梢性疲労は筋自体の易疲労性を指し、通常筋力低下を伴い、主として筋疾患や神経筋接合部疾患によって生じる。これに対し中枢性疲労は、中枢神経によって主観的に知覚される消耗感を特徴とし、多発性硬化症や脳血管障害後遺症、片頭痛などを基礎疾患とする。中枢性疲労は大脳皮質・大脳基底核・視床・辺縁系間の線維連絡断裂によって生じると考えられている。パーキンソン病によ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ており、この場合は主観的な疲労感は伴わず、運動症状の重症度と関連する。そのため、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り、パーキンソン病ではこれらが独立して存在するとされる⁴⁾。疲労を評価する代表的な指標の一つであるMultidimensional Fatigue Inventory（MFI）⁵⁾では、全般疲労、身体疲労、精神疲労を区別して評価できるよう工夫されている。

1983年から2009年までの検索において、20例以上のパーキンソン病患者を対象として

疲労に対する有効性を検討した臨床試験の報告は、エビデンスレベルⅡが4報⁶⁻⁹⁾、エビデンスレベルⅣaが2報^{10,11)}、エビデンスレベルⅣbが1報¹²⁾であった。さらに、少数例を対象としたランダム化比較試験が2報^{13,14)}、非比較観察試験が2報^{15,16)}あった。

中等症のパーキンソン病36例をランダム化し、メチルフェニデート（わが国保険適用外）かプラセボかを6週間投与して、疲労に対する効果をMFIおよびFatigue Severity Scale (FSS)¹⁷⁾を用いて評価した研究では、メチルフェニデート群ではMFI、FSSとも有意に改善したが、プラセボ群では変化はなかった⁶⁾（エビデンスレベルⅡ）。またMFIサブスコアでは全般疲労が有意に改善した（ $p < 0.001$ ）としている。一方、少数例（12例）のwearing offを有するパーキンソン病に対するメチルフェニデートとプラセボとのランダム化比較試験では、疲労を含む情緒機能には差がなかったと報告されている¹³⁾（エビデンスレベルⅢ）。

25例のパーキンソン病患者をL-ドパ群・プラセボ群に分け、内服前後で指タップテストと反復筋力測定を施行した研究では、L-ドパ群でこれらの疲労症状が改善したが、MFIは身体疲労の項目を含めていずれのサブスコアにおいてもプラセボ群と差はなかった⁷⁾（エビデンスレベルⅡ）。このことからパーキンソン病患者における身体疲労の一部がドパミン欠乏に関連しているとした。

45歳以上の男性パーキンソン病患者のうち血中遊離テストステロン値が低値の30例に対するテストステロン筋肉注射のランダム化比較試験⁸⁾（エビデンスレベルⅡ）、および、40例のパーキンソン病患者に対するモダフィニル（わが国保険適用外）のランダム化比較試験⁹⁾（エビデンスレベルⅡ）では、いずれもプラセボ群に比して疲労に対する効果はみられなかった。一方、少数例（19例）のパーキンソン病患者をランダム化し、モダフィニルかプラセボを2か月間投与して二重盲検にて比較した研究では、モダフィニル群では指タップの頻度と易疲労性が改善したがMFIはどの項目でも改善はみられなかった¹⁴⁾（エビデンスレベルⅢ）。

また、日中過眠を有する30例のパーキンソン病患者に対するsodium oxybate（わが国未発売）の前向きオープン試験では、FSSが有意に（ $p < 0.001$ ）改善したと報告されている¹⁰⁾（エビデンスレベルⅣa）。さらに、22例の進行期パーキンソン病患者の内服薬をL-ドパ腸内持続注入に変更して6か月間観察する前向きオープン試験では、日中過眠・疲労が有意に改善した¹¹⁾（エビデンスレベルⅣa）。

L-ドパ服用中のパーキンソン病（Hoehn-Yahr 3~4度）に対して、25例にペルゴリド、16例にプロモクリプチンを追加投与し、30項目からなるfatigue scale questionnaireで評価したオープン試験では、ペルゴリド群で有意に疲労が改善（ $p < 0.05$ ）したが、プロモクリプチン群では服用前後で有意差がなかった¹²⁾（エビデンスレベルⅣb）。

その他、少数例のオープン試験として、12例のパーキンソン病患者にクロザピンを投与し疲労が改善したとの報告¹⁵⁾（エビデンスレベルⅤ）、5例のパーキンソン病に対して週1回30分間のmultiple-task walking trainingを3週間施行し、身体疲労・精神疲労が改善したとの報告がある¹⁶⁾（エビデンスレベルⅤ）。

推奨を臨床に用いる際の注意点

神経内科医はパーキンソン病の疲労の多くを見過ごしているという指摘¹⁸⁾には留意が必要である。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必要がある。前者はドパミン補充療法で改善するが、後者は、うつの部分症状として発症している場合はその治療を試みてもよいが、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ず、今後の課題である。

文献

- 1) Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, et al; Parkinson Study Group ELLDOPA Investigators. Fatigue in levodopa-naive subjects with Parkinson disease. *Neurology*. 2008; 71(7): 481-485.
- 2) 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.
- 3) Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004; 363(9413): 978-988.
- 4) 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.
- 5) Smets EM, Garssen B, Bonke B, et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995; 39(3): 315-325.
- 6) Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2007; 22(14): 2070-2076.
- 7) Lou JS, Kearns G, Benice T, et al. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mov Disord*. 2003; 18(10): 1108-1114.
- 8) Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease: results of the TEST-PD Study. *Arch Neurol*. 2006; 63(5): 729-735.
- 9) 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.
- 10) Ondo WG, Perkins T, Swick T, et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol*. 2008; 65(10): 1337-1340.
- 11) 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.
- 12) Abe K, Takanashi M, Yanagihara T, et al. Pergolide mesilate may improve fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2001-2002; 13(3-4): 117-121.
- 13) Nutt JG, Carter JH, Carlson NE. Effects of methylphenidate on response to oral levodopa: a double-blind clinical trial. *Arch Neurol*. 2007; 64(3): 319-323.
- 14) 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.
- 15) Fischer PA, Baas H, Hefner R. Treatment of parkinsonian tremor with clozapine. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1990; 2(3): 233-238.
- 16) Canning CG, Ada L, Woodhouse E. Multiple-task walking training in people with mild to moderate Parkinson's disease: a pilot study. *Clin Rehabil*. 2008; 22(3): 226-233.
- 17) Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46(10): 1121-1123.
- 18) Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002; 8(3): 193-197.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 12 月 12 日)

```
(((((parkinson disease[MH]) AND (fatigue))) AND (epidemiologic studies[MH]) AND (Humans [MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]))) OR (((parkinson disease[MH]) AND (fatigue)) 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]:"2009"[DP]))
```

検索結果 52 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。

CQ4-5

幻覚・妄想の治療はどうするか

推奨

- 1) 丁寧な問診を行い、幻覚・妄想が客観視できず、日常生活に悪影響を及ぼすようになった時点で治療を開始する（**グレード C1**）。
- 2) 薬剤追加後に発症，悪化した場合は追加薬を止める（**グレード C1**）。
- 3) 身体疾患などの促進要因からは是正を試みる（**グレード C1**）。次いでL-ドパ以外の抗パーキンソン病薬を減量，中止する。
- 4) 改善しない場合には非定型抗精神病薬を投与する（**グレード C1**）。クエチアピンは抗幻覚・妄想作用が期待でき，運動症状を悪化させにくい（**グレード C1**）。
- 5) ドネペジルの効果も期待できる（**グレード C1**）。

背景・目的

幻覚・妄想はパーキンソン病病態による中枢神経系の変性・脱落（内因），薬物（外因），身体・心理・環境要因（促進因子；発熱，脱水，入院，転居など）を背景に出現する。まずは促進因子の是正，薬物の見直しを行う。同じドパミンアゴニスト間でもベルゴリド，プラミペキソール，ロピニロールがその他のドパミンアゴニストより幻覚・妄想を生じやすいとするメタアナリシスの結果がある¹⁾。治療開始，手順へのエビデンスはない。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。

解説・エビデンス

20例以上を対象としたランダム化比較試験のうち2001年以後の報告は非定型抗精神病薬が5件〔クロザピン²⁾，クエチアピン^{3,4)}，オランザピン^{5,6)}〕，コリンエステラーゼ阻害薬が4件〔ドネペジル⁷⁾，リバスチグミン⁸⁻¹⁰⁾〕，10~19例ではクエチアピン¹¹⁾，ドネペジル¹²⁾が各1件みられる。

1. 非定型抗精神病薬

クロザピンは精神症状を改善し運動症状を悪化させない²⁾。約1%に無顆粒球症を生じる。わが国では本病態に保険適用がなく，使う場合も特定施設で頻回の血球数測定，入院治療など厳密な経過観察が求められている。

クエチアピンはランダム化比較試験で有効性が示されないが，運動障害は少ない^{3,4,11)}（エビデンスレベルⅡ）。オープンラベル試験では幻覚・妄想への効果，副作用がクロザピンと同等¹³⁾ないし劣る^{14,15)}（エビデンスレベルⅢ）。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第一に試みるべき抗精神病薬である。通常 12.5 mg 眠前投与から開始し、効果が不十分であれば慎重に増量する。

オランザピンは幻覚・妄想を改善せず、運動症状は悪化させる^{5,6)}。糖尿病患者への使用は禁忌である。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、運動症状を悪化させる¹⁶⁾。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¹⁷⁾、ziprasidone¹⁸⁾もオープンラベル試験で精神症状を改善するが、運動症状を悪化させる。

2. コリンエステラーゼ阻害薬

ドネペジルは小規模ランダム化比較試験で記憶障害を改善するが、幻覚・妄想を改善せず、精神症状悪化例もある^{7,12)}。オープンラベル試験ではパーキンソン病やレヴィ小体病において運動症状を悪化させず、認知機能障害、精神症状を改善させる報告が多い¹⁹⁾。妄想より幻覚への有効性が高い²⁰⁾。3~10 mg/日を投与する。

リバスチグミンは認知機能改善とともに幻覚を減少させる⁸⁾が、27.3%で運動障害、10.2%で振戦を悪化させる⁸⁾。このほか、幻視の改善¹⁰⁾、レヴィ小体型認知症患者における精神症状の改善も報告されている⁹⁾。軽~中等度認知症を伴うパーキンソン病患者 500

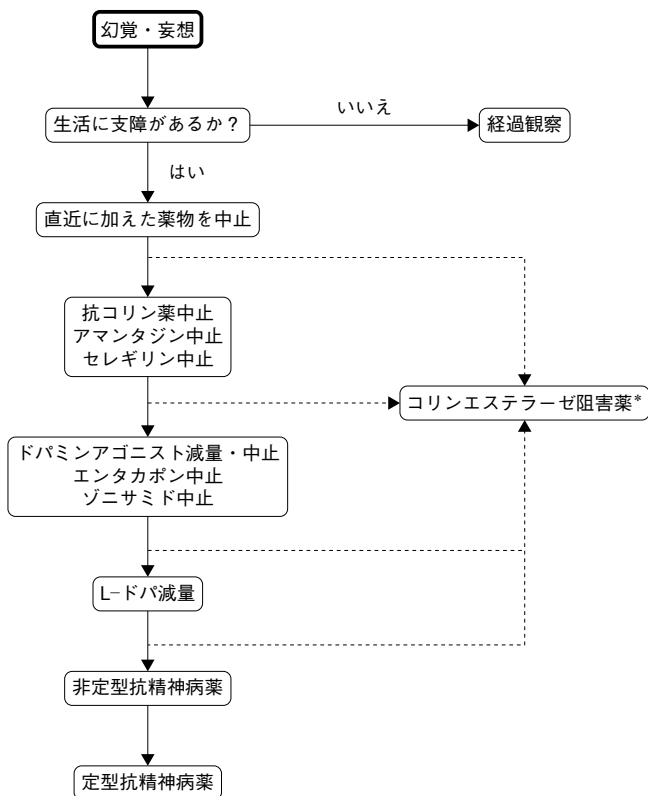


図1 幻覚・妄想の治療アルゴリズム

*：抗パーキンソン病薬減量と並行して追加を考慮

例を対象としたランダム化比較試験のメタアナリシス²¹⁾では精神症状 (NPI), MMSE スコアとも改善する (エビデンスレベル I)。わが国では未承認である。

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。安全性と効果とを十分観察しつつ使用する。

3. 抑肝散

漢方薬の抑肝散によりレヴィ小体型認知症患者 15 例中 12 例で幻視が消失したとする報告がある²²⁾。漢方薬の効果についてはさらなる検討が必要である。

推奨を臨床に用いる際の注意点

薬物の減量は、直近に加えて幻覚・妄想の誘因となった薬物があれば中止。次いで抗コリン薬、アマタジン、セレギリンを中止する。次いでゾニサミド、ドパミンアゴニスト、エンタカポンを中止する。

薬物減量で運動障害が悪化する場合は、L-ドパを増量して QOL 維持に配慮する。同じ目的で薬物減量より非定型抗精神病薬やドネペジルを優先使用することもある。これらの対応による過鎮静、日中過眠、運動症状の悪化、誤嚥性肺炎、窒息、転倒、転落事故、悪性症候群などの発生に留意する。認知症患者に非定型抗精神病薬を使った場合、軽度ながら有意に死亡率が増える (OR=1.54) とするランダム化比較試験のメタ解析結果が報告されている²³⁾。

幻覚・妄想の治療アルゴリズムを図 1 にまとめる。

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) 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.
- 3) Ondo WG, Tintner R, Voung KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20 (8): 958-963.
- 4) Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, et al. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord.* 2007; 22 (3): 313-318.
- 5) Breier A, Sutton VK, Feldman PD, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2002; 52 (5): 438-445.
- 6) Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord.* 2002; 17 (5): 1031-1035.
- 7) 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.
- 8) Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351 (24): 2509-2518.
- 9) McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000; 356 (9247): 2031-2036.
- 10) Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21 (11): 1899-1907.
- 11) Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Quetiapine for

- agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 2007; 68 (17): 1356-1363.
- 12) 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.
 - 13) Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27(4): 153-156.
 - 14) Merims D, Balas M, Peretz C, et al. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29(6): 331-337.
 - 15) Klein C, Prokhorov T, Miniovich A, et al. Long-term follow-up (24 months) of quetiapine treatment in drug-induced Parkinson disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29(4): 215-219.
 - 16) Ellis T, Cudkovic ME, Sexton PM, et al. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000; 12(3): 364-369.
 - 17) 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.
 - 18) Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Velasco F, et al. Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2005; 28(3): 111-114.
 - 19) Mori S, Mori E, Iseki E, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 60(2): 190-195.
 - 20) 柏原健一, 大野 学. Parkinson 病に伴う幻覚, 妄想への donepezil の効果. *神経治療*. 2005; 22(6): 777-782.
 - 21) Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1): CD004747.
 - 22) Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, et al. Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(12): 1612-1613.
 - 23) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005; 294 (15): 1934-1943.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 1 月 26 日)

("Parkinson Disease"[MAJR] AND ("Hallucinations"[MAJR] OR "Delirium"[MAJR] OR "Delusions"[MAJR] OR "Psychoses, Substance-Induced"[MAJR]) OR (("Parkinson Disease"[MAJR] OR "Lewy Body Disease"[MAJR]) AND ("Cholinesterase Inhibitors/therapeutic use"[MAJR] OR "Antipsychotic Agents/therapeutic use"[MAJR] OR "Dopamine Agonists/therapeutic use"[MAJR])) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (Clinical Trial [PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT])) AND ("1"[EDAT]:"2008"[EDAT]))

検索結果 230 件

医中誌 (検索 2009 年 1 月 26 日)

(Parkinson 病/MTH and (幻覚/MTH or 妄想/MTH) and (PT = 症例報告除く, 原著論文, 解説, 総説 and CK = ヒト)) or (Parkinson 病/MTH and (幻覚/TH or 妄想/TH) and ((PT = 症例報告除く, 原著論文, 解説, 総説 and 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 CK = ヒト) or (臨床試験/TH or 臨床試験/AL or 治験/AL or 準ランダム化比較試験/AL or 第 I 相試験/AL or 第 II 相試験/AL or 第 III 相試験/AL or 第 IV 相試験/AL or ランダム化比較試験/AL or RCT/AL and or 無作為化比較試験/AL or 無作為臨床試験/AL or 比較研究/AL and or 比較臨床試験/AL or CCT/AL or ランダム割付け/TH or ランダム割付け/AL and or 無作為割付け/AL or 無作為化/AL or 二重盲検法/TH or 二重盲検法/AL or 二重盲検/AL or ランダム/AL or システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/AL or メタアナリシス/AL or プラセボ/TH or プラセボ/AL or 偽薬/AL or 診療ガイドライン/AL))) and (DT = 1983: 2008))

検索結果 21 件

CQ4-6

衝動制御障害・ドパミン調節障害の治療はどうするか

推奨

ドパミン補充療法薬，特にドパミンアゴニストの減量，変更，中止を試みる（**グレードC1**）。

背景・目的

パーキンソン病患者ではド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，L-ドパ渴望などの衝動制御障害，punding と呼ばれる複雑な動作の常同的反復などを生じることがある^{1,2)}。ドパミン補充療法薬への必要量を超えた渴望を主徴とし，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)}。これら行動障害の発現頻度は6.1%，ドパミンアゴニスト服用者では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-ドパ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。治療は経験症例の記述的報告にとどまり，高いレベルのエビデンスはない。

解説・エビデンス

1. 行動障害の種類

1) 病的賭博（pathological gambling）

家庭的，社会的活動の継続に困難を生じてもなお，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^{1,2,7,9)}。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)}。

2) 性欲亢進（hypersexuality）

若年発症，進行期〔平均6.5年以上^{5,8)}〕，ド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，プラミベキソール服用，新奇性追求性格，衝動的な性格も危険因子とされる^{1,2)}。

3) L-ドパ渴望/依存/乱用

若年男性患者が勝手にL-ドパ服薬を調整する場合に発展しやすい^{3,10)}。多幸福感を求め，あるいはoff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⁾。

4) 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⁾。

5) むちゃ食い (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、プラミベキソール服用例に多いとの報告がある¹¹⁾。

6) punding

頻度は1.4～14%^{1,12)}、わが国では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、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800mg/日以上服用者50例中17例(34%)に出現、それ以下では生じないとされる¹²⁾。

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^{6,13,14)}。抗うつ薬、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^{7,13)}。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^{10,12,15)}。pundingには減薬、SSRI、クロザピンが試みられ、明らかな効果はない¹⁶⁾。薬物調整後も改善がみられない場合、視床下核脳深部刺激療法も考慮する^{7,17)}。効果は主としてドパミン補充療法薬の減量効果によるとされるが、悪化例¹⁸⁾、誘発例¹⁹⁾もみられる。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²⁰⁾。

3. 今後検討すべき課題

わが国における発症頻度の検討が必要である。また、よりよい対処法確立に向け、①ドパミンアゴニストの中止、減量、変更、②on時の受容体過剰刺激を軽減し、off時の不快を除くためのcontinuous dopaminergic stimulationの概念に沿った治療計画、③視床下核脳深部刺激療法、④抑制系障害是正を目的としたドネペジルの効果などが系統的に検討されてよい。

推奨を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は、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行動障害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) 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.
- 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) 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.
- 14) 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.
- 15) Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, et al. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol.* 1989; 12(5): 375-383.
- 16) Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; 19(4): 433-437.
- 17) Ardouin C, Voon V, Worbe Y, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord.* 2006; 21(11): 1941-1946.
- 18) Lim SY, O' Sullivan SS, Kotschet K, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2009; 16(9): 1148-1152.
- 19) Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, et al. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(5): 517-519.
- 20) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年1月29日)

("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 ("1" [EDAT]:"2008" [EDAT])
AND "humans" [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]))

検索結果 342 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。

CQ4-7

認知症が合併した場合の薬物治療はどうするか

推奨

パーキンソン病の認知症に対しては、ドネペジルを試みる（**グレードB**）。

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。しかし最近、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⁾が相次いで発表された。そこで、パーキンソン病の認知症の治療についてエビデンスを確認する。なお、レヴィ小体型認知症を標題とする論文は検討の対象外とした。

解説・エビデンス

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⁾（エビデンスレベルⅡ）。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名，18週）により、ドネペジル群（2.5~10 mg/日）ではDementia Rating Scaleの記憶subscaleにおいて選択的かつ有意（ $p<0.05$ ）な改善を示した⁴⁾（エビデンスレベルⅢ）。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名が早期に脱落した。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+（ $p=0.034$ ）にて有意な効果を示した⁵⁾（エビデンスレベルⅢ）。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。

2. リバスタチグミン

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ではリバスタチグミン群（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 ($p < 0.001$)⁶⁾ (エビデンスレベルⅡ)。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, NPI-10, MMSE, CDR, D-KEFS, Ten Point Clock-Drawing testのすべてでリバスチグミン群が有意に良好な結果を示した (エビデンスレベルⅡ)。副作用として、嘔気、嘔吐および振戦が最も高頻度にみられた。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病の認知症に対し、ドネペジル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。リバスチグミンはわが国においては現在治験が実施されている段階で、いままぐには使用できないが、パーキンソン病の認知症に対し有効かつ安全である。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。

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) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年2月10日)

"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]: "2008"[DP]))

検索結果 249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。

CQ4-8

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

推奨

- 1) 抗コリン薬は記憶障害・実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）（**グレードB**）。
- 2) 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（**グレードD**）。

背景・目的

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。その根拠となり得るエビデンスについて検討した。

解説・エビデンス

1. 神経心理学的検討—抗コリン薬投与の影響

benztropine（～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word recallが5～10%悪化した¹⁾（エビデンスレベルⅡ）。

認知症のない19例のパーキンソン病患者にプラセボと塩酸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，実行機能検査8課題中5課題で成績の低下が認められたが，その一方で非実行機能検査11課題では有意な変化を認めなかった²⁾（エビデンスレベルⅢ）。

2. 神経心理学的検討—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³⁾（エビデンスレベルⅢ）。この8例（トリヘキシフェニジル7例；4～6 mg/日/0.5～13年，ピペリデン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WMS-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），ピペリデン（平均6 mg），orphenadrine（平均138.3 mg），benztropine（平均4 mg）〕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⁴⁾（エビデンスレベルⅢ）。

3. 病理学的検討

Perryら⁵⁾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の脳において、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(エビデンスレベルⅣb)。しかし、後ろ向き関連研究である本研究から因果関係は結論できない。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。

推奨を臨床に用いる際の注意点

抗コリン薬の投与により、記憶、実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) 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.
- 4) 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.
- 5) 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

PubMed (検索 2009年2月10日)

((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]))

検索結果 174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。

CQ4-9

起立性低血圧の治療はどうするか

推奨

- 1) 非薬物療法として塩分摂取を行い、臥床中に頭部を高くする（**グレードC1**）。
- 2) 薬物療法としては、ミドドリン塩酸塩、フルドロコルチゾン、ドロキシドパによる治療を行う（**グレードC1**）。

背景・目的

起立性低血圧は進行期パーキンソン病に認められる非運動症状である。発症早期から起立性低血圧が顕著に認められる場合は、パーキンソン病以外の疾患、例えば多系統萎縮症を考慮すべきである。一方、起立性低血圧はL-ドパの副作用として生じることがあり、注意が必要である。起立性低血圧は失神を生じるなどQOLに与える影響が大きく、適切に対処する必要がある。

解説・エビデンス

起立性低血圧は、起立後3分以内に収縮期血圧が20 mmHg以上、あるいは拡張期血圧が10 mmHg以上低下するものとされている。パーキンソン病では、約60%に認めるとする報告もある。パーキンソン病患者では¹²⁵I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィにて心筋での取り込み低下が観察され、心臓における交感神経系の脱神経が指摘されている¹⁾。また、パーキンソン病患者ではノルアドレナリンの血中濃度が低下しているのに対して、多系統萎縮症患者では低下していないと報告されている²⁾。これらの知見から、パーキンソン病における自律神経症状の発現にはノルアドレナリン系機能低下の関与が強く示唆されている³⁾。しかし、パーキンソン病患者におけるMIBG心筋シンチグラフィと起立性低血圧の関連を検討した報告によると、両者の間に有意な相関はみられなかったとされる⁴⁾。

一方、起立性低血圧はL-ドパの副作用により生じることが知られている。最近では、セレギリンが交感神経系の反応を低下させるとする報告⁵⁾があった。これに対しセレギリンがL-ドパによる起立性低血圧を増悪させるか否かの検討がある⁶⁾。パーキンソン病患者をセレギリン単独、セレギリンとL-ドパ/カルビドパ併用、L-ドパ/カルビドパ単独の3群に分けて比較検討したところ、起立性低血圧の発現に有意差がなかったと報告している。しかし、セレギリンによる起立性低血圧は臨床の場では高齢者で経験するので、注意が必要である⁶⁾。

またパーキンソン病患者では食後低血圧を呈する頻度が高く、60%にも及ぶとする報告がある⁷⁾。

パーキンソン病患者における起立性低血圧の治療を開始する前に、まずドパミン作動薬を含めた薬物の副作用による起立性低血圧を除外すべきである⁸⁾。

非薬物療法としては、弾性ストッキングの効果が報告されている⁹⁾。高齢者を対象にした検討では有効性が証明されているが、パーキンソン病患者を対象にした研究はない。また、患者への指導として、急な姿勢変化や、壁などにもたれる姿勢を長時間とることを避ける、高温の環境下に身を置かない、たくさんの食事を一気にとらない、アルコールを避ける、などが有効である。食後低血圧に対しては、ゆっくり立ち上がる、食事は細かく分けて摂取する、炭水化物を避ける、寝るときは頭部を挙げて就寝する、などの指導が有効である。頭部を高くして寝るのは末梢血管の抵抗性を上げるためである。低塩分食を避けることも重要で、1日8g以上の塩分摂取が起立性低血圧に対して有効である。

薬物治療としては、パーキンソン病患者における起立性低血圧を対象としたエビデンスレベルの高い研究はないが、腎不全患者の起立性低血圧に対する治療では、ミドドリン塩酸塩が推奨される¹⁰⁾ (エビデンスレベルⅡ)。フルドロコルチゾンも有効性が示されている。夜間高血圧を認める患者に関しては半減期の短いミドドリン塩酸塩が推奨される。また服用時間を朝・昼として夕の服用を避けることで夜間の臥床高血圧を予防できる。一方、ドロキシドパも透析患者における起立性低血圧に有効性が確認されている¹¹⁾ (エビデンスレベルⅡ)。多系統萎縮症や pure autonomic failure でもドロキシドパ 300 mg/日で有効性が確認されている¹²⁾ (エビデンスレベルⅢ)。しかしパーキンソン病患者では、通常投与されているカルビドパなど L-aromatic amino acid decarboxylase inhibitor がドロキシドパからノルアドレナリンへの転換を阻害するので、効果が減弱することが予想される。パーキンソン病患者の起立性低血圧に対するドロキシドパの有効性に関しては十分なエビデンスがない。治療の順番としては、まず非薬物療法として水分摂取をすすめ、一方でアルコール摂取、三環系抗うつ薬、降圧剤などの薬剤誘発性を検討すべきである。その上でまず半減期の短いミドドリン塩酸塩 (維持量：8~16 mg/日)、その次にフルドロコルチゾン (維持量：0.1~0.3 mg/日)、それでも効果がなければドロキシドパ (300~900 mg/日) を検討する。

脳深部刺激療法 (DBS) についても非運動症状に対する効果が検討されている。L-ドパが血圧低下作用を示すことと、DBS で L-ドパを減量できることから、結果的に起立性低血圧が改善したとの報告がある¹³⁾。一方、運動症状には改善は認めたが非運動症状には効果がなかったとの報告もある¹⁴⁾。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病では起立性低血圧などの自律神経症状の頻度が高く、食後低血圧や夜間の臥床高血圧と関連している。起立性低血圧の治療はパーキンソニズムの改善や転倒防止につながる。治療としては、薬物の副作用による可能性を除外した上で、まず非薬物療法を開始し、次いで薬物療法を検討する。パーキンソン病を対象としたエビデンスはないが、一般的な起立性低血圧に対してはミドドリン塩酸塩、フルドロコルチゾン、ドロキシドパが有効である。

文献

- 1) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. (123) I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67(2): 189-194.
- 2) Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, et al. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*. 2003; 60(8): 1327-1332.
- 3) Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*. 2003; 2(11): 669-676.
- 4) Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Does cardiac metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in Parkinson's disease correlate with major autonomic symptoms? *Parkinsonism Relat Disord*. 2006; 12(5): 284-288.
- 5) Turkka J, Suominen K, Tolonen U, et al. Selegiline diminishes cardiovascular autonomic responses in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997; 48(3): 662-667.
- 6) Bhattacharya KF, Nouri S, Olanow CW, et al. Selegiline in the treatment of Parkinson's disease: its impact on orthostatic hypotension. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003; 9(4): 221-224.
- 7) Chaudhuri KR, Ellis C, Love-Jones S, et al. Postprandial hypotension and parkinsonian state in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997; 12(6): 877-884.
- 8) Pathak A, Senard JM. Pharmacology of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: from pathophysiology to management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004; 2(3): 393-403.
- 9) Henry R, Rowe J, O'Mahony D. Haemodynamic analysis of efficacy of compression hosiery in elderly fallers with orthostatic hypotension. *Lancet*. 1999; 354(9172): 45-46.
- 10) Janković N, Varlaj-Knobloch V, Pavlović D, et al. The role of sympathetic dysfunction in blood pressure regulation in uremic patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1993; 13(Suppl 2): S399-401.
- 11) Iida N, Koshikawa S, Akizawa T, et al. Effects of L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2002; 22(4): 338-346.
- 12) Mathias CJ. L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension: the European experience. *Clin Auton Res*. 2008; 18(Suppl 1): 25-29.
- 13) Ludwig J, Remien P, Guballa C, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(7): 742-745.
- 14) Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol*. 2007; 58(4): 218-223.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 2 月 12 日)

("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]) AND "Norepinephrine/blood"[MH]) OR ("Parkinson Disease"[MAJR] AND ("3-Iodobenzylguanidine"[NM] AND "Radiopharmaceuticals"[NM] AND "diagnostic use"[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])) OR (("Stockings, Compression"[MAJR] OR "Bandages"[MAJR]) AND "Hypotension, Orthostatic/therapy"[MAJR]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1"[DP]: "2008"[DP]))

検索結果 324 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。

CQ4-10

排尿障害の治療はどうか

推奨

- 1) 過活動膀胱に対しては、ソリフェナシン、トルテロジン、イミダフェナシンを用いる。他の抗コリン薬として、オキシブチニン、プロピペリン、trospium、プロパンテリン、フラボキサートも用いられる（**グレード C1**）。
- 2) 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場合は、パロキセチンやミルナシプランを用いる（**グレード C1**）。
- 3) 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（**グレード C1**）。

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^{1,2)}。尿失禁も含めると男性53%、女性63%となる³⁾。ほとんどのパーキンソン病患者において、排尿障害の発症は運動症状発現後であるとされている。性機能障害との関連性はない³⁾。一方、排尿障害と運動機能低下には相関があり、排尿障害はQOLに大きな影響を与えるため、十分な治療が必要である。

解説・エビデンス

神経内科疾患は排尿障害をきたしやすい。それは蓄尿、排尿といった一連の機能が、大脳、脊髄、末梢神経によって制御されているからである。そしてこの経路のどこが障害されても排尿障害をきたし、それを神経因性膀胱と呼ぶ。神経因性膀胱は大きく2群に分けられる。仙髄の排尿中枢より中枢側に病巣がある場合を上位型、排尿中枢より末梢に障害があれば下位型という。パーキンソン病の場合、主として上位型障害を呈する。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。

排尿障害を考える上で排尿のメカニズムを理解することがパーキンソン病における排尿障害の出現、治療においても重要である。下部尿路は膀胱と尿管からなる。膀胱にはM2/M3ムスカリン受容体とアドレナリンβ受容体が分布し、それぞれコリン作動性、ノルアドレナリン作動性神経により刺激を受ける。尿管にはアドレナリンα_{1A/D}受容体とニコチン受容体が分布しており、それぞれノルアドレナリン作動性、コリン作動性神経の刺激を受ける。一般に大脳基底核は排尿に対して抑制的に作用する。したがって、大脳基底核疾患であるパーキンソン病の場合は、膀胱は過活動状態になることが予想される⁴⁾。一方、パーキンソン病の発症年齢を考えると、男性では前立腺肥大症の頻度の高い年齢と重

なりがあるので、閉塞性排尿障害を起こしやすい。これに対し中高年女性の場合はストレス性尿失禁を起こしやすい。さらに、65歳以上では特発性過活動膀胱の頻度が高くなるのが指摘されている。したがって、パーキンソン病患者の排尿障害には様々な病態が重なっていることが予想されるが、主体は過活動膀胱と考えられている。

パーキンソン病を対象としたエビデンスレベルの高い報告は存在しないが、ドパミン欠乏がその排尿障害の主因であることを考えるとドパミン補充療法が有効であることが予想される。古い報告であるが、L-ドパと apomorphine が下部尿路障害に有効とされている⁵⁾。さらに最近の検討では、L-ドパの排尿機能に与える影響が、200 mg 1回内服1時間後（急性効果）と、300±150 mg/日を2か月間内服した後（慢性効果）で違いがあることが指摘されている⁶⁾。L-ドパの慢性効果は排尿障害に対して有効であったが、急性効果では排尿障害が悪化した。この原因として、D₂受容体への刺激が優位になったことが推定されている。動物モデルでもD₂受容体刺激で膀胱機能が悪化することが報告されている。ドパミン作動薬に関しても、D₁受容体に対する親和性が比較的高いベルゴリドは排尿障害に有効であると報告されている。

一方、抗コリン薬の排尿障害に対する効果は、Cochrane のシステマティックレビューでは、メタアナリシスの結果おおむね良好であり、排尿回数を5回/週減らし、失禁も4回/週減らすとされている⁷⁾。問題は副作用であり、特に口渇は大きな問題となる。また高齢者が投与対象となるため、高次脳機能に対する影響も考慮すべきである。特にオキシブチニンは、認知症の悪化をきたす可能性があるため注意が必要である。便秘もM₂/M₃ムスカリン受容体を阻害することで発現するので注意が必要である。副作用の少ない薬剤として、M₃受容体の選択的阻害薬としてソリフェナシン、イミダフェナシン、ムスカリン受容体サブタイプの選択性は高くないが膀胱選択性の高いトルテロジンが開発された。ソリフェナシンはトルテロジンより有効性が高いことがランダム化二重盲検比較試験で証明されている^{8,9)}（エビデンスレベルII）。抗コリン薬の推奨グレードを表1に示す。

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、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）であるパロキセチンやセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）であるミルナシプランが推奨されている¹⁰⁾。副作用として静穏作用や日中過眠がある。非薬物療法としてはA型ボツリヌス毒素による治療もあるが、膀胱鏡を使った注入の必要性など侵襲の面からは推奨できない^{11,12)}。ボツリヌスの排尿障害への保険適用はない。

排尿困難に対しては、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ビジルを用いる。塩酸タムスロシン、ナフトピジルを用いることもある（エビデンスレベルVI）。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病を対象としたエビデンスレベルの高い研究は行われていないが、パーキンソン病の膀胱障害の主体が過緊張膀胱であることを考えると過活動膀胱のエビデンスが参考となる。よってグレードC1であるが抗コリン薬が推奨度からは第一選択となると考

表1 過活動膀胱診療ガイドライン（日本排尿機能学会）における抗コリン薬の推奨グレード

薬剤の種類	オキシブチニン	プロピベリン	トルテロジン	ソリフェナシン	イミダフェナシン	プロバンテリン
効能・効果	下記疾患または状態における頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁 神経因性膀胱, 不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱）	下記疾患または状態における頻尿, 尿失禁 神経因性膀胱, 神経性頻尿, 不安定膀胱, 膀胱刺激状態（慢性膀胱炎, 慢性前立腺炎）	過活動膀胱における尿意切迫感, 頻尿および切迫性尿失禁	過活動膀胱における尿意切迫感, 頻尿および切迫性尿失禁	過活動膀胱における尿意切迫感, 頻尿および切迫性尿失禁	下記疾患における分泌・運動亢進ならびに疼痛 胃・十二指腸潰瘍, 胃酸過多症, 幽門痙攣, 胃炎, 腸炎, 過敏大腸症（イリタブルコロム）, 膵炎, 胆道ジスキネジー夜尿症又は遺尿症, 多汗症
1日投与量	6~9 mg	10~40 mg	4 mg	5~10 mg	0.2 mg	45~60 mg
1日投与回数	3回	1回	1回	1回	2回	3~4回
推奨グレード	グレードA	グレードA	グレードA	グレードA	グレードA	グレードB

（日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン 改訂ダイジェスト版. 東京, Blackwell Publishing, 2008, pp 10-16 をもとに作成）

える. 選択的 M₃ 受容体阻害薬であるソリフェナシン, イミダフェナシンあるいは膀胱選択性の高いトルテロジンには比較的従来の副作用が少なく高齢者にも使用できる. 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) Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(4): 429-433.
- 2) Lemack GE, Dewey RB Jr, Roehrborn CG, et al. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology*. 2000; 56(2): 250-254.
- 3) Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*. 2001; 92(1-2): 76-85.
- 4) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2008; 115(3): 443-460.
- 5) Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(5): 600-606.
- 6) Brusa L, Petta F, Pisani A, et al. Acute vs chronic effects of l-dopa on bladder function in patients with mild Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 68(18): 1455-1459.
- 7) Nabi G, Cody JD, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4): CD003781.
- 8) Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, et al. Randomized, double-blind placebo-and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*. 2004; 93(3): 303-310.
- 9) Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, et al; STAR study group. Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. *Eur Urol*. 2007; 52(4): 1195-1203.

- 10) Andersson KE. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology*. 2000; 55 (5A Suppl): 51-57.
- 11) Cohen BL, Rivera R, Barboglio P, et al. Safety and tolerability of sedation-free flexible cystoscopy for intradetrusor botulinum toxin-A injection. *J Urol*. 2007; 177 (3): 1006-1010.
- 12) Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D, et al. Preliminary results of a dose-finding study for botulinum toxin-A in patients with idiopathic overactive bladder: 100 versus 150 units. *Neurourol Urodyn*. 2009; 28 (3): 205-208.

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 ("Urinary Bladder Diseases"[MH] OR "Urinary Incontinence"[MH]))
OR ("Urinary Bladder Diseases/drug therapy"[MH] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT]
OR Randomized Controlled Trial[PT])) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])
AND ("2000"[DP]: "2008"[DP])

検索結果 600 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。

CQ4-11

消化管運動障害の治療はどうか

推奨

- 1) 便秘にはまず食物繊維と水分の摂取を行う（**グレード C1**）。
- 2) 薬物療法としては、酸化マグネシウム、センナ・センノシドを投与する（**グレード C1**）。モサプリドクエン酸も有効である（**グレード C1**）。
- 3) 嘔気に対しては、ドンペリドンを用いる（**グレード C1**）。

背景・目的

パーキンソン病患者に主としてみられる消化管運動障害は嘔気と便秘である。

消化管運動は、機能的に、内容物の輸送（蠕動運動）、直腸・肛門での蓄便、排便に分けられる。これらのうち、蠕動運動はアウエルバッハ神経叢・マイスナー神経叢により神経支配されている。パーキンソン病では早期からアウエルバッハ神経叢にレヴィ小体が出現することが報告されており、したがって消化管運動障害はパーキンソン病の非運動症状として重要な位置づけといえる。

パーキンソン病患者では排便回数の低下が 20～81%、排便困難が 57～67%、下痢が 21% と健常対照者と比較して高く、特に便秘は極めて高頻度である^{1,2)}。しかし、これらの消化管運動障害は高齢者にも認められる症状であり、パーキンソン病に特異的な症状とはいえない。また消化管運動の障害は L-ドパなどの薬剤吸収の阻害因子となるので便秘を改善させることは運動症状改善にもつながるといえる。

嘔気は L-ドパやドパミン作動薬に伴う副作用であることが多い。

便秘に関する検討は、2001 年以降でパーキンソン病を対象にしているオープン試験はわが国より 3 報発表されている³⁻⁵⁾。ランダム化比較試験はクエン酸マグネシウムを用いた 1 報が報告されている⁶⁾。

解説・エビデンス

一般に常習性弛緩性便秘の場合、多量の水とともに塩類下剤が有効である。それでも有効でなければ腸刺激性下剤を用いる（エビデンスレベル VI）。便秘に関する臨床試験では、パーキンソン病患者の腸管の動きに対するモサプリドクエン酸の効果を、放射性同位元素を用いた Gastric Emptying テストにて評価し、同時にパーキンソニズムの症状変動を検討している。その結果、モサプリドクエン酸は胃の通過時間を短縮してパーキンソニズムの日内変動を改善した³⁾（エビデンスレベル V）。重大な副作用は認められず、日内変動を認めるパーキンソン病患者へのモサプリドクエン酸の有効性を示唆する結果であるパーキンソン病患者 7 名の便秘に対するモサプリドクエン酸の効果を評価した別の検討では、

大腸通過時間を短縮させ、排便時直腸収縮を増強した⁴⁾ (エビデンスレベルV)。少数例のためエビデンスレベルは高くないが、videomanometryで客観的に評価しており、その有効性が証明されている。脱落症例は1例のみで忍容性は優れており、パーキンソニズムが悪化した症例はなかった。モサプリドクエン酸は選択的セロトニン5-HT₄受容体刺激薬であり、パーキンソニズムを悪化させる可能性が低いと考えられる。

大建中湯の効果をパーキンソン病6例、多系統萎縮症4例、コントロール10例に対して検討した臨床試験では、パーキンソン病において大腸通過時間の短縮を認めている⁵⁾

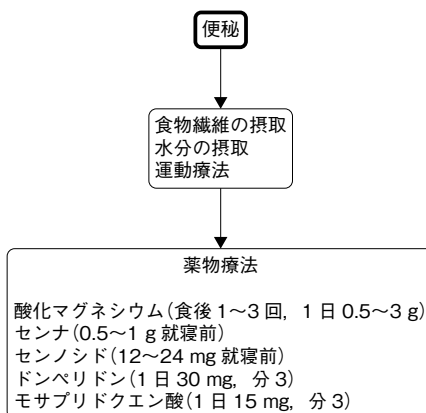


図1 便秘の治療アルゴリズム

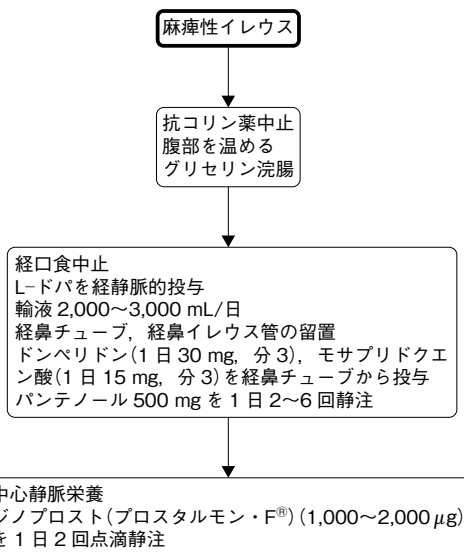


図2 麻痺性イレウスの治療アルゴリズム

[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]

(エビデンスレベルV)。排便時直腸収縮も増強したが、有意差は認めなかった。便秘はイレウスを誘発することが予想されるため、十分注意が必要である。薬物療法とともに検討すべき改善策としては、運動量の増加、水分の摂取（最低 1,500 mL/日）、また食物繊維（30～35 g/日）は薬物療法開始前に検討するか、あるいは薬物療法を併用することで効果が期待される（エビデンスレベルV）。便秘に関するアルゴリズムを示す（図 1）。

イレウスは、抗コリン薬など腸管運動を低下させるような薬剤、低カリウム血症や低マグネシウム血症などの電解質異常が誘因になるが、パーキンソン病の場合は、自律神経機能障害そのものによる場合もあり得る。またL-ドパをはじめとする抗パーキンソン病薬もイレウスの原因になり得る。イレウスに関する治療アルゴリズムを示す（図 2）（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 と変更なし）。

嘔気に関しては、ドンペリドンではエビデンスレベルの高い研究は行われていないが、経験的にパーキンソン病における嘔気などの消化管運動障害に有効性が認められる（エビデンスレベルVI）。ドンペリドン 30 mg を分 3 食前投与する。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病の便秘に対するエビデンスレベルの高い研究はない。少数例に対するオープン試験では、モサプリドクエン酸（15 mg 分 3、食前または食後）と大建中湯（顆粒；15.0 g 分 2～3、食前または食間）において、パーキンソン病患者の便秘の改善、運動症状変動の改善が認められている。また、嘔気に関してはドンペリドンの有効性が期待される。

文献

- 1) Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003; 2(2): 107-116.
- 2) Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci.* 2001; 92(1-2): 76-85.
- 3) Asai H, Udaka F, Hirano M, et al. Increased gastric motility during 5-HT4 agonist therapy reduces response fluctuations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11(8): 499-502.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2007; 22(9): 1239-1244.
- 7) 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 26 日)

"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]: "2008"[DP])

検索結果 274 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。

CQ4-12

性機能障害の治療はどうするか

推奨

シルденаフィルクエン酸塩（1回の使用量：50～100 mg）は男性パーキンソン病の性機能障害に有効である（**グレードB**）。

背景・目的

パーキンソン病患者における性機能障害の頻度は、正常対照者の37.5%に比して60%と高く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²⁾、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。

これまで、男性パーキンソン病患者の性機能障害に対する研究は3件報告されている³⁻⁵⁾。

解説・エビデンス

パーキンソン病患者12人と多系統萎縮症患者12人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シルденаフィルの性機能障害に対する効果が検討されている³⁾。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дена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（エビデンスレベルⅡ）。忍容性については、パーキンソン病患者は12名のうち10名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名のうち9名が反応良好であった。8名は100 mg/回まで増量できており、1名は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дена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⁴⁾（エビデンスレベルⅣb）。

男性パーキンソン病患者における性機能障害へのペルゴリド3 mg/日の効果が、IIEFを用いてオープン試験で検討され、その有効性が報告されている⁵⁾（エビデンスレベルⅣb）。3 mgの投与は心臓弁膜症の副作用の面から推奨されない。またその投与量はわが国では保険適用外である。

推奨を臨床に用いる際の注意点

シルデナフィルは、男性パーキンソン病患者における性機能障害に有効である。1回の使用量は50～100 mgで有効性が期待される。治療開始時には、起立性低血圧に注意が必要である。最近使用可能になったバルデナフィル、タダラフィルのパーキンソン病における効果については報告がない。今後の検討課題である。

文献

- 1) Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, et al. Sexual function in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991; 54(10):942.
- 2) Heaton JP. Central neuropharmacological agents and mechanisms in erectile dysfunction: the role of dopamine. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; 24(5):561-569.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Pohanka M, Kanovský P, Bares M, et al. Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neurol*. 2004; 11(7):483-488.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 1 月 26 日)

"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 ("1"[DP]:"2008"[DP])

検索結果 69 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。

CQ4-13

発汗発作の治療はどうか

推奨

発汗発作は運動症状の変動と関連性があり、まず運動症状の治療を優先すべきである。つまり off 時に発汗が多ければ off 時間短縮を行い、ジスキネジア出現時に発汗過多があればジスキネジアの治療を優先する（**グレード C1**）。

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、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^{1,2)}ため、臨床上、看過すべきではない。

解説・エビデンス

パーキンソン病の発汗発作に特化した治療のエビデンスはない。

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、off 時に発汗過多の頻度が増えること、および、on 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が可能と考えられる。また、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いるが⁴⁾、パーキンソン病の発汗過多が体幹に多いことを考えると A 型ボツリヌス毒素局所的投与の有効性は期待できないかもしれない。唾液分泌過多などの治療には有効であるかもしれない。

推奨を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が、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優先すべきである。

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) Naumann M, Jost W. Botulinum toxin treatment of secretory disorders. Mov Disord. 2004; 19(Suppl 8): S137-141.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 1 月 26 日)

"Parkinson Disease"[MH] AND ("Hyperhidrosis"[MH] OR "Sweating"[MH]) AND "humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1"[DP]: "2008"[DP])

検索結果 35 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。

CQ4-14

感覚障害・痛みの治療はどうか

推奨

- 1) 感覚障害・痛みの診断を行い，他疾患による痛みを除外する。
- 2) off 症状として起こる痛みにはL-ドパが有効であり，wearing off を軽減する治療を行う（**グリードB**）。

背景・目的

パーキンソン病では運動障害が最も大きな症状であるが，しびれや痛みなどの感覚症状が出現することも少なくない。その頻度は，軽いものも含めると約半数のパーキンソン病患者でみられ，強い症状は数%の症例にみられる^{1,2)}。パーキンソン病による痛みは安静や消炎鎮痛薬では消失せず，症状に日内変動のあるものではwearing offに伴って起こる³⁾（エビデンスレベルⅣ）。

解説・エビデンス

感覚障害・痛みの治療アルゴリズムを図1に示す。

痛みの治療は原因疾患を調べて対処するが，wearing offに連動する痛みにはパーキンソン病が関与している。感覚障害や痛みを起こす疾患の有無を検討した後に，off症状として痛みに対応することが勧められる。パーキンソン病ではoff時に痛みの閾値が低下しており，L-ドパの内服によりこの閾値は上昇して正常範囲に復する。健常者では痛み閾値の上昇はみられない⁴⁾（エビデンスレベルⅢ）。パーキンソン病患者を対象にしたPET

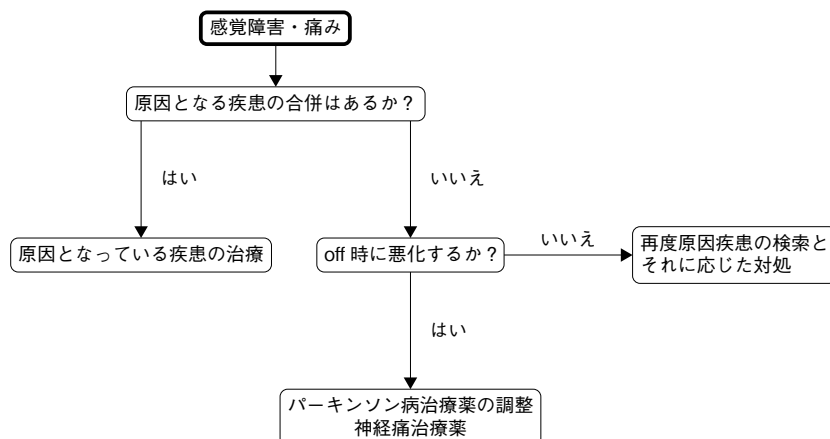


図1 感覚障害・痛みの治療アルゴリズム

研究では、off時の痛みには insula と anterior cingulate cortex の関与が示唆されている。これらの領域は線条体との線維連絡があり、線条体へのドパミン神経の入力が痛みに関与していることが推測される⁴⁾。アミトリプチリンは痛みの閾値を上げることが示されているが、パーキンソン病患者にみられる感覚症状としての慢性頭痛に対しても有効性が示されている⁵⁾ (エビデンスレベルⅢ)。off painful dystonia にはボツリヌス毒素の有効性が示されている (わが国では未承認)⁶⁾。wearing off の強い患者の治療に用いられている持続 apomorphine 皮下投与は、パーキンソン病の痛みにも有効である (わが国では apomorphine は未承認)⁷⁾ (エビデンスレベルⅢ)。また、定位脳手術 (pallidotomy) によりパーキンソン病の痛みは軽快し⁸⁾ (エビデンスレベルⅢ)、視床下核 DBS も変動する痛み (pain/sensory fluctuation) に有効であることが示されている⁹⁾ (エビデンスレベルⅢ)。

また、パーキンソン病では早期から嗅覚の低下が起こる。治療薬の効果の検討が今後の課題である¹⁰⁻¹²⁾。

推奨を臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病では off 時に痛みの閾値が低下しており、L-ドパ内服で正常化する。off に伴う痛みには L-ドパの調整が有効である。痛みや感覚症状は中枢性に起こっており、消炎鎮痛薬よりも神経痛に対する治療薬で対応する。持続 apomorphine 皮下投与 (わが国では未承認)、定位脳手術も疼痛緩和に有効である。

文献

- 1) 湯浅龍彦, 米谷富美子, 角田 博, 他. パーキンソン病患者の慢性疼痛について. 医療. 2008; 62 (7): 381-385.
- 2) Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1986; 1 (1): 45-49.
- 3) Quinn NP, Koller WC, Lang AE, et al. Painful Parkinson's disease. *Lancet.* 1986; 1 (8494): 1366-1369.
- 4) Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord.* 2005; 20 (12): 1557-1563.
- 5) Indaco A, Carrieri PB. Amitriptyline in the treatment of headache in patients with Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled study. *Neurology.* 1988; 38 (11): 1720-1722.
- 6) Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, et al. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord.* 1995; 10 (3): 333-336.
- 7) Reuter I, Ellis CM, Ray Chaudhuri K. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1999; 100 (3): 163-167.
- 8) Honey CR, Stoessl AJ, Tsui JK, et al. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg.* 1999; 91 (2): 198-201.
- 9) Witjas T, Kaphan E, Régis J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22 (12): 1729-1734.
- 10) Ward CD, Hess WA, Calne DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology.* 1983; 33 (7): 943-946.
- 11) Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987; 50 (1): 88-89.
- 12) Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 (7): 490-494.

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 ((pain) OR ("Sensation Disorders")) AND (therapy) AND (Humans [MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1983"[DP]:"2008"[DP]))

検索結果 192 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/TH or parkinson 病/AL))) and ((感覚障害/TH or 感覚障害/AL)) or ((感覚異常症/TH or 感覚異常/AL)) or ((知覚障害/TH or 知覚障害/AL)) or ((感覚/TH or 感覚/AL)) or ((知覚/TH or 知覚/AL)) or (感覚症状/AL) or ((疼痛/TH or 痛み/AL)) or ((しびれ/TH or しびれ/AL)))))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト)) and (パーキンソン/TI or parkinson/TI) and (感覚/TI or 疼痛/TI or 痛/TI or 痺/TI or しびれ/TI or 知覚/TI) or (#19 AND (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)) or (#16 and #21) or (#16 and #24)

検索結果 130 件