

パーキンソン病の治療ガイドライン

倉田 智子^{a*}, 阿部 康二^b

^a岡山大学病院 神経内科, ^b岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

Guidelines for the treatment of Parkinson's disease

Tomoko Kurata^{a*}, Koji Abe^b

^aDepartment of Neurology, Okayama University Hospital, ^bDepartment of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

日本神経学会の「パーキンソン病治療ガイドライン（2011年改訂版）」を中心に解説し¹⁾, いくつか最近のトピックスを追記したい。

パーキンソン病の症状と診断

1. 疫学と症状

パーキンソン病は中高年に好発し, 日本には約15~18万人の患者がいると推定されている。パーキンソン病の病因は未だに不明であり, 症状は安静時振戦, 筋強剛, 無動, 姿勢反射障害などの運動症状を特徴とする一方, 自律神経障害, うつ, 睡眠障害, 認知機能障害などの非運動症状も高頻度に合併する多系統変性疾患である。

2. 診断

パーキンソン病の診断は患者の臨床症状を主に行い, 各種検査・画像検査(頭部CT, MRI)では特異的な異常は認められず, これらは他疾患の除外診断に用いることが多い。特にパーキンソン病と進行性核上性麻痺や多系統萎縮症との鑑別は初期には困難であることが多いが, 臨床症状(眼球運動障害, 実際の転倒の有無)や脳血流シンチ所見(Area 8の血流)が有用であることを我々は以前, 示している^{2,3)}。

1996年に示された厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班による診断基準⁴⁾を以下に示す(図1)。

パーキンソン病の治療(図2)

1. 治療開始の目安

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。薬物治療を遅らせることによることの利点は明らかではない。

2. 薬物療法

1) 未治療のパーキンソン病患者に対して

治療の第一目標は問題症状(動作

緩慢, 姿勢反射障害, すくみ足, 歩行障害)の改善である。

ドパミンアゴニストまたはL-DOPA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, 運動障害の程度, 合併症などの患者背景による。

2) 治療を開始した患者に対する治療継続について

薬剤用量は患者の自覚症状及び他覚的徴候の変化, 副作用を指標に調節し, 漸増・漸減が原則である。緊急時(高度の幻覚・妄想や緊急手術)ではない限り, 複数の薬用量の同時変更はしない。抗パーキンソン病薬

次の1~5のすべてを満たすものをパーキンソン病と診断する。

1. 経過は進行性である。
2. 自覚症状で以下のうちいずれか一つ以上がみられる。
 - A: 安静時のふるえ(四肢または顎に目立つ)
 - B: 動作がのろく拙劣
 - C: 歩行がのろく拙劣
3. 神経所見で以下のうち, いずれか一つ以上がみられる。
 - A: 毎秒4~6回の安静時振戦
 - B: 無動・寡動(仮面様顔貌, 低く単調な話し方, 動作の緩徐・拙劣, 姿勢変換の拙劣)
 - C: 歯車現象を伴う筋固縮
 - D: 姿勢・歩行障害: 前傾姿勢(歩行時に手の振りが欠如, 突進現象, 小刻み歩行, 立ち直り反射障害)
4. 抗パーキンソン病薬による治療で, 自覚症状・神経所見に明らかな改善がみられる。
5. 鑑別診断で以下のものが除外できる。
 - A: 脳血管障害のもの
 - B: 薬物性のもの
 - C: その他の脳変性疾患

図1 パーキンソン病の診断基準(1996年厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班文献4より改変引用)

平成24年5月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7365
FAX: 086-235-7368
E-mail: toko11@cc.okayama-u.ac.jp

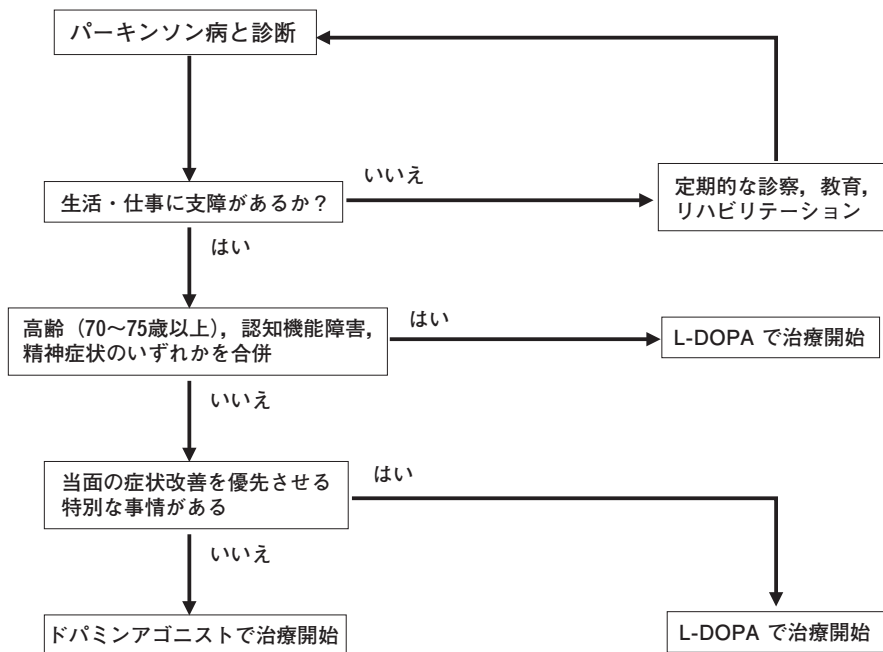


図2 パーキンソン病初期（未治療患者）の治療アルゴリズム（文献1より改変引用）

は表1に示すものが代表的であり、それぞれの症例により使い分けが重要である。

3) 進行期の治療について

パーキンソン病の治療期間が長期にわたると症状の日内変動（wearing-off現象、on-off現象）や不随意運動（ジスキネジア）、姿勢異常が生じる場合がある。特に症状の日内変動については患者の quality of life (QOL) を著しく障害する可能性があり、このような場合には、まず、L-DOPA の投与量と服薬回数十分であるかどうかを確認し、ドパミンアゴニストを開始、増量したり、他のアゴニストに変更したりすることを検討する。以上で改善が見られない場合はエンタカポンやセレギニン

表1 代表的な抗パーキンソン病薬（文献1より改変引用）

薬剤名	特徴
L-DOPA	パーキンソン病の運動機能障害すべてに効果があり、有効性が最も高い。運動機能障害の改善に加えて、重症化及び死亡率の低下も期待でき、現在、治療の中核を占める。ただし、治療が長期に及ぶと wearing-off 現象やジスキネジアを引き起こす。
ドパミンアゴニスト (麦角系：プロモクリプテン、ベルゴリド、カベルゴリン 非麦角系：タリベキソール、プラミベキソール、ロピニロール)	脳内のドパミン受容体に作用してドパミン様の薬理作用を示す。L-DOPA とともに主要な治療薬である。L-DOPA より抗パーキンソン病作用は弱い、作用時間が長く、持続的なドパミンの刺激作用を示す。また、神経保護効果も期待され、早期から使用することにより、L-DOPA の使用量の減量が期待できる。ただし、消化器症状や精神症状、浮腫、眠気の副作用が強く、麦角系では心臓弁膜症などの重篤な副作用も知られている。
アマンタジン	脳内ドパミン神経終末からのドパミン放出促進作用やドパミン再取り込み阻害作用を有している。しかし、高い選択性を持ってドパミン受容体に作用するわけではないので、抗パーキンソン病作用は弱く、病早期の運動障害が軽い症例が対象となり、長期間の治療には向かない。ただし、認知機能が低下した症例などに対する意欲・自発性の改善効果は期待できる。
抗コリン薬 (トリヘキシフェニジル、ピロヘプチン、ピベリデン)	振戦に対して有効性が高い。ただし、副作用として幻覚、せん妄に加え、認知機能障害の増悪があり、さらに自律神経系に対して口渇、排尿障害、便秘、緑内障を増悪させる可能性がある。
ドロキシドパ	パーキンソン病で減少したノルアドレナリンを補充することで症状の改善を期待する。すくみ足、後方突進現象、起立性低血圧などに有効。副作用としては消化器症状が主。
セレギニン	モノアミン酸化酵素B阻害薬。抗パーキンソン病効果のほか、神経保護効果も期待できる。パーキンソン病患者のシナプスで減少しているドパミンの代謝を遅らせ、効果の持続時間を長くさせることを目的とする。しかし、逆にドパミンが過剰な状態になることで、ジスキネジアや幻覚、不眠を引き起こす可能性がある。抗うつ薬（三環系、選択的セロトニン再取り込み阻害薬）との併用はセロトニン症候群を引き起こす可能性があることから禁忌。
エンタカポン	カテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬。末梢血中のL-DOPAの最高濃度をあまり上げることなく、半減期を延長する効果。末梢のみに作用するため、脳内のドパミン代謝に直接影響を及ぼすことはない。この点が、セレギニンと異なり、セレギニンでは併用禁忌である抗うつ薬と併用可能である。副作用としては消化器症状、ジスキネジア、着色尿などがある。
ゾニサミド	抗てんかん薬として開発された。詳細な抗パーキンソン病作用のメカニズムはまだ解明されていないが、中等度の中枢神経系のモノアミン酸化酵素B阻害作用やチロシン水酸化酵素の合成誘導作用が報告されている。パーキンソン病のすべての運動機能障害、特に振戦に効果がある。副作用としては眠気、口渇、嘔気、幻覚がある。

ン、ゾニサミドの追加を検討する。

4) 副作用

抗パーキンソン病薬で見られる副作用で頻度の高いものは嘔気、嘔吐などの消化器症状、起立性低血圧、幻覚・妄想、日中仮眠（車の運転に注意）、足背・下腿浮腫などである。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になっている。その他、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、原則として非麦角系ドパミンアゴニストで治療を開始し、その効果が不十分、または忍容性に問題がある場合のみ使用する。

5) 悪性症候群

抗パーキンソン病薬の中断や急速な減量が誘因となるが、そのほかにも感染症、脱水、著明な wearing off などが誘発因子となることが知られ、パーキンソン病患者は高齢者が多いこともあり、要注意である。悪性症候群は致死的な転帰を取ることがあり、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。治療には早期発見が有効で、軽症例は十分な補液・冷却で改善されるが、中等度から重度になるとダントロレンやプロモクリプチンを用いる。

3. 非薬物療法

1) 手術療法

薬物治療にて改善が不十分な主要運動症状や運動症状の日内変動とジスキネジアに対して考慮される。L-DOPA に対する反応性がよく、手術時の年齢が若いほど手術効果も高い傾向がある。症状の一側性が特に目立つ場合は症状の強い側と反対側の刺激術が推奨される。ただし、自律神経症状、認知機能、精神症状、

睡眠障害に対しては効果がない。手術はドパミン神経の変性を止めるものではないので、多くの症状は術後も緩徐に増悪する。代表的な手術法として脳深部刺激術（視床下核、淡蒼球）、破壊術がある。

2) リハビリ療法

リハビリ療法のエビデンスとしてはパーキンソン病の進行自体を抑制する効果や一次的機能障害を改善する訓練方法はないとの論文はあるが、内科的かつ外科的な治療に加えて行うことで症状の更なる改善が期待できる治療法である。特に運動療法は身体機能、QOL、筋力、バランス、歩行速度の改善、さらに転倒頻度の減少が期待できる。さらに聴覚・視覚刺激による歩行訓練で歩行が改善し、音楽療法も試してみる価値がある。

3) その他

教育、カウンセリング、食事などの指導も運動症状の改善や QOL の維持に有用である。

4. 将来の治療法について

1) 磁気刺激療法

一次運動野や補足運動野を高頻度刺激した場合に運動機能の改善が、外側前頭前野を高頻度刺激した場合にうつ症状の改善が期待できるかもしれないが、長期にわたる安全性は確立していない。

2) 細胞移植

胎児細胞移植は60歳以下あるいは症状が軽い症例では有効との報告があるが、不随意運動が高頻度に出現するため、現時点では推奨できないといわれている。しかし、将来、更なる研究で期待できる治療である。

3) 遺伝子治療

現時点では有効性を判断するに足る科学的根拠がない。

5. パーキンソン病患者における認知機能について

James Parkinson の原典ではパーキンソン病に認知症は伴わないとされていたが、最近、パーキンソン病患者でも長期経過中（10年以上）、半数以上に認知機能障害を認めるといふ論文が相次いで発表されている。当科のパーキンソン病外来に通院中の患者においてもパーキンソン病の Hohen-Yahr stage が3以上になると認知機能が低下する傾向があり、治療を考慮する必要がある。一般的な治療法としてはアルツハイマー型認知症の治療薬であるドネペジルやリバスチグミンが有望である。

文 献

- 1) 日本神経学会監修：パーキンソン病治療ガイドライン2011（2011年改訂版）。<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson.html>（平成24年5月閲覧）
- 2) Kurata T, Hayashi T, Murakami T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Takehisa Y, Nagai M, Kawarabayashi T, Takao Y, Ohta T, Harigaya Y, et al. : Differentiation of PA from early PSP with different patterns of symptoms and CBF reduction. *Neurol Res* (2008) 30, 860-867.
- 3) Kurata T, Kametaka S, Ohta Y, Morimoto N, Deguchi S, Deguchi K, Ikeda Y, Takao Y, Ohta T, Manabe Y, Sato S, Abe K : PSP as distinguished from CBD, MSA-P and PD by clinical and imaging differences at an early stage. *Int Medicine* (2011) 50, 2775-2781.
- 4) 厚生省（現・厚生労働省）特定疾患神経変性疾患調査研究班：パーキンソン病診断基準（1996）。