

パーキンソン病治療 Controversy

編著

武田 篤

独立行政法人国立病院機構
仙台西多賀病院 院長

中外医学社

序 文

人口の高齢化に伴い高齢者に多い疾患であるパーキンソン病は世界中で増加し続けている。そしてこうした増加を背景にPD パンデミックという言葉が提唱されるに至っている。特に本邦では諸外国に先駆けて高齢化が進行し、全人口に占める65歳以上の割合を示す高齢化率はここ40年で概ね3倍に増加し、現在30%近くまで進んでいる。これに伴ってパーキンソン病患者数も増加の一途をたどっており、もはや一部の専門家だけでは対応しきれなくなっている。しかしパーキンソン病は運動症状のみならず多彩な非運動症状も呈することもあり、中々治療が奏効せずに診療に苦慮することも少なくない。

本書ではパーキンソン病の日常診療でしばしば経験するものの、その対応に議論が分かれるポイントを選択して取り上げている。パーキンソン病治療の標準的な考え方はもちろん診療ガイドラインに記載されている。近年EBMの重要性が強調され、診療ガイドラインはエビデンスに基づいた厳密な手順に沿って作成される。しかしパーキンソン病にはエビデンスが乏しいが対処を求められる問題が少なくない。またガイドラインを構成するエビデンスが大部分、65歳以下を対象とした治療介入試験であり、現在大多数を占める65歳以上のパーキンソン病症例を対象としたエビデンスは極めて限られているのが現状である。こうした中で診療現場では手探りの診療を進めざるを得ない状況に陥っている。

また新たな内服薬とともにデバイス補助療法の選択肢も増えたが、どの様な場合にどの様な症例に適用すべきかの判断に迷う場合が少なくない。これらもまた十分なエビデンスのないまま現場での対応に任されている現状がある。本書の執筆は編者が信頼する各エキスパートの先生方をお願いした。記載された内容はいずれも診療現場で直ぐに役立つ内容であると信じる。一人でも多くの患者さんの診療に役立てて頂けることを切に願っている。

2024年3月

春の日差しを感じる仙台にて

武田 篤

どんなときに DA アゴニスト、 MAOBI が選択されるのか？

武田 篤

国立病院機構仙台西多賀病院

My Answer

早期治療において、DA アゴニスト、MAOBI ともに疾患修飾効果は証明されていないが、特に若年発症などジスキネジア誘発のリスクの高いと考えられる場合は、L-ドパ量をジスキネジアの誘発閾値以下に抑えるための併用療法として重要な選択肢となる。また L-ドパ治療よりも優れた効果が期待できる非運動症状、特に抑うつ・不安などの情動面の障害に対する治療薬としても良い選択肢である。

進行期治療においてはウェアリングオフの改善効果が期待できるとともに、L-ドパ療法だけでは改善が十分ではない就寝後の夜間症状や早朝のオフ症状を改善させる効果が期待できる。夜間症状の改善効果は間接的に睡眠の質を向上させて、日中の傾眠を改善できる可能性がある。

Controversy をひも解く ▶

これまでに疾患進行を抑制できる治療法は確立されていないが、DA アゴニストや MAOBI による治療介入を早期に導入すると運動機能予後が改善される可能性を示唆したいくつかの研究が報告されている。Delayed start design（遅延開始デザイン）と呼ばれるこうした治療介入試験では、最初に実薬群とプラセボ群に分け一定期間を置いてプラセボ群にも実薬を投与することで、最初から実薬を投与されている群と疾患の進行度を比較し疾患修飾効果（Disease modifying effect）を証明しようとするものである **図1**。もし、プラセボ→実薬群について途中から実薬が導入されても、実薬→実薬群と同じ程度まで症状の改善効果を得られなければ、最初の介入期間に治療薬は疾患の進行を抑制したと解釈することも可能である。一方で、プラセボ→実薬群に実薬を遅れて導入した場合も、実薬→実薬群と比較して進行の程度が変わらなければ、症状改善効果（Symptomatic effect）はあるものの、疾患進行を抑制していること、すなわち疾患修飾効果は証明されないことになる。

パーキンソン病における Delayed start design の源流は、セレギリンに関して行われた DATATOP (Deprenyl And Tocopherol Antioxidative Therapy Of Parkinsonism) 研究¹⁾にまで遡る。その後ラサギリンによる TEMPO (TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatients) 研究²⁾と ADAGIO (Attenuation of Disease progression with AZILECT Given Once-daily) 研究³⁾が報告され、さらにプラミペキソールによる

DBS はどんな時に導入するのか？ タイミングは早い方がよいのか？

下 泰司, 中島明日香

順天堂大学医学部附属練馬病院脳神経内科

My Answer

運動合併症が問題となった時は、いたずらに導入を遅らせる必要はない。

Controversy をひも解く ▶

脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) は、海外では 1990 年代から、本邦では 2000 年になり保険収載となっているパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) や振戦、ジストニアに対して行われる脳外科の治療方法である。頭蓋内に電極を挿入 / 留置し、胸部皮下に電池 (implantable pulse generator: IPG) を埋設、その間を皮下を通してケーブルで結線し、電流を頭蓋内に流す治療方法である **図1**。刺激するターゲットとしては、視床下核 (subthalamic nucleus: STN)、淡蒼球内節 (globus pallidus interna: GPi)、視床腹中間核 (ventral intermediate nucleus: Vim) が選択されるが、現在は STN が選択されることが多い。PD においては、その劇的な効果もあり、すでに本邦では 1 万例程度 (2021 年時点)、海外では 18 万例程度 (2021 年時点) 行われている。その治療効果の発現機序は不明な点が多いが、おそらく刺激部位の神経核の出力を調整して効果を発現させているのだろうと考えられている。薬物治療でコントロールの困難な運動合併症 (ウェアリングオフ、ジスキネジア)、薬物治療でコントロールが困難な振戦を有するいわゆる進行期 PD の症例が適応となる。適応外となる症例としては、認知機能低下や薬物治療抵抗性の精神症状が合併している、外科的治療に対して禁忌があることが挙げられる。一般的には、術前の L-ドパ投与に対する運動症状の改善率が術後の結果を予測因子として重要視されている¹⁾。

これまでに進行期 PD における DBS と最善の薬物治療 (best medical therapy: BMT) との効果差を報告したランダム化比較試験 (randomized control trial: RCT) は 5 研究報告されている²⁻⁶⁾。これらの報告は 3 カ月から 1 年の経過を見ているが、いずれの研究でも primary outcome は DBS 群に軍配が上がる結果であった。また RCT ではないが、DBS を導入した患者の長期成績が徐々に蓄積されつつある。14 年間フォローを行った研究では、刺激 on/ 薬 off の状態は、術前の薬 off の状態と比較して 20% 程度 unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) part 3 は改善していたが、有意差はなくなっていた⁷⁾。また、発症年齢、手術時年齢、性別をそろえて薬物治療群と比較した中央値 14 年のフォローアップ研究では、頻回の転倒、精神症状は DBS を行った群で有意差をもって少なかった⁸⁾。また、同研究において認知症や、死亡に関して有意差はなかった。以上は長期観察において

頻尿の治療をどうするのか？

榎原隆次

脳神経内科津田沼

My Answer

PDの頻尿を中心とする膀胱障害（過活動膀胱・知覚性尿意切迫・夜間多尿）は、疾患の一部であるが、L-ドパおよびドパミン受容体刺激薬で十分に改善されない場合がある。膀胱障害に対する適切な追加治療（add-on therapy）が、生活の質の改善のために重要と思われる。

Controversy をひも解く ▶

パーキンソン病（Parkinson's disease: PD）は、筋固縮・動作緩慢・振戦・姿勢反射障害などの運動障害を呈する疾患であるが、近年PDの非運動性徴候が注目されている¹⁾。非運動性徴候として認知機能障害・精神症状・自律神経障害・睡眠障害が挙げられる。自律神経障害の中には、便秘・起立性低血圧・発汗障害・膀胱障害・性機能障害などがあるが¹⁾、特に頻尿を中心とする膀胱障害（過活動膀胱・知覚性尿意切迫・夜間多尿）はPD患者に多く認められ、生活の質の低下の大きな原因となっている²⁻⁴⁾。一方、PD病理が脳皮質に広がった形であるレビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies: DLB）は高齢者で多く、DAT scan・心筋MIBGシンチグラフィなど核医学などによる検討では、80歳台での頻度は7~8%とも言われ、決して稀ではない。DLBの排尿障害は、高齢者排尿障害に寄与している可能性がある^{5,6)}。

The reason why ▶

排尿症状・検査・病態生理

(1) 排尿症状

コントロールスタディによると、PD患者（大多数が治療中）での膀胱症状は27~64%にみられ、健常対照群より有意に多くみられた²⁾。このうち夜間頻尿が60%以上と最も多く、尿失禁は男性で26%、女性で28.5%にみられ、残尿はほとんど認められなかった。すなわち、過活動膀胱（overactive bladder: OAB、尿意切迫症候群ともいう）が、パーキンソン病の排尿症状の特徴といえる。ただし、残尿は少ないものの排出症状も28~70%にみられた。著者らが、未治療早期PD患者50名（経過2年、Hoehn-Yahr重症度1.9）で検討したところ、同様の結果を得ており、膀胱障害は、早期にみられる症状といえる。膀胱障害は、運動障害、年齢、便失禁との間に相関がみられた²⁾。

痛みにどう対処するか？

中村友彦

浜松医科大学医学部附属病院脳神経内科

My Answer

パーキンソン病では痛みはしばしばみられることを常に認識し、痛みがパーキンソン病に関連しているかを鑑別し特異的治療を行うとともに、日常生活の質の向上をめざす。

Controversy をひも解く ▶

痛みはパーキンソン病の30～80%にみられる頻度の高い非運動症状の一つとして知られ、疾患の進行に伴い有病率も高くなる。しかしパーキンソン病の診断時にすでに痛みを認める例が20%程度存在するのみならず¹⁾、痛みがパーキンソン病の初発症状となる例もあり²⁾、診療においては常に注意をはらう必要がある。痛みは患者の生活のあらゆる側面に重大な影響を及ぼし、運動症状の管理すら困難にする³⁾。慢性的な痛みは、うつ症状、自尊心の低下、フラストレーション、睡眠不足とも関連し、これらの症状によって痛みが増幅されることもある^{3,4)}。しかし診療の現場ではパーキンソン病の痛みはあまり認識ならびに管理されてこなかった^{4,5)}。その理由はパーキンソン病における痛みの性質が複雑、かつ痛みの原因が複数の要因からなっており、特徴や定義が難しいからである⁶⁾。

多くの患者は痛みをパーキンソン病に関連のあるものと考えておらず、脳神経内科以外の科に相談することもある。そのため痛みの治療は根底にある病態生理学に基づくものよりも、診察を受けた医療専門家の専門性に依存してしまうことが多いのも現状である⁴⁾。しかし患者は、優れた疼痛管理による活動性、気分、睡眠の改善や社会生活、QOLの向上、精神的、肉体的影響負担の軽減、安心感など多くの効果を期待しており⁵⁾、痛みの対策は非常に重要である。

パーキンソン病の痛みの原因には様々なものがある。パーキンソン病それ自体に関連して出現している痛みもあり、その一部は中枢性の痛みとして発生する。これは、上行性および下行性経路内での他覚的痛覚処理および痛み認知の障害の結果である⁴⁾。痛みは感覚識別、情動的動機付け、認知評価、自律神経-神経内分泌のプロセスが複雑に統合されることによって生じている。したがって、痛みの処理構造の多くは、さまざまな神経病理学的段階での神経系におけるパーキンソン病そのものの病態、解剖学的構造の広がりに関連している。大脳基底核は上行性および下行性の中枢性痛み処理に実質的に関与しており、ドパミンの減少によりさまざまなタイプの痛みの閾値が低下する。さらに、パーキンソン病においては、脊髄の興奮性において局所的な神経変性が起こり、一次的な感覚受容ニューロンである痛覚受容体の過剰な活動による痛みの増幅や、ドパミン作用による抑制の低下が痛みの病態に関連

衝動制御障害をどう治療するか？

齊藤勇二，高橋一司

東京都立神経病院脳神経内科

My Answer

ドパミン補充療法薬で特にリスクの高い DA アゴニストの減量や中止，変更を試みるが難渋することが多く，ハイリスク患者では初めからドパミンアゴニストの投与を避け，少量からの慎重に投与するなどの予防策が最も重要である。

Controversy をひも解く ▶

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) では，運動緩慢や振戦，筋強剛などの運動症状のほかに，便秘などの自律神経障害や嗅覚低下，認知症といった様々な非運動症状も注目されるようになってきた。PD 診療において特に非運動症状が注目される理由として，これら非運動症状が PD 患者の quality of life (QOL) を大きく低下させることに加え，PD 患者を支える家族の身体・精神・経済的負担を強いるといった，療養上の大きな障害となるためである。特に家族への負担は家族関係を崩壊させようため，結果的に PD 患者を社会的に孤立させる恐れがある¹⁾。

衝動制御障害 (ICDs) とは

衝動制御障害 (impulse control disorders: ICDs) は PD にみられる代表的な精神神経症状であり，PD 治療薬に関連して引き起こされるという薬剤関連性の非運動症状ともいえる。PD にみられる代表的な ICDs は病的賭博 (pathological gambling) や，性欲亢進 (hypersexuality)，買いあさり (excessive shopping, compulsive shopping)，むちゃ食い・過食 (compulsive eating, binge eating) があり，これらの ICDs の他に，PD 治療薬を乱用的に求めるドパミン調節障害 (dopamine dysregulation syndrome: DDS) や，無目的な行動を長時間繰り返す punding，趣味に没頭する hobbyism，過度で目的なく放浪・徘徊する walk-about，物をため込む hoarding などが臨床上問題となり，生活が破綻することも少なくない。ICDs とこれらの異常行動をあわせて衝動強迫行動 (impulsive compulsive behaviors: ICBs) とよぶ²⁾。

2000 年代に入り，ドパミンアゴニスト (dopamine agonist: DA) 内服中に ICDs が発生した PD 患者の報告が相次いだ³⁾。最新の米国の American Academy of Neurology の早期 PD 診療ガイドライン⁴⁾ において，DA を処方する際の注意すべき副作用として，ICDs，日中過眠，突発的睡眠，悪心，幻覚を挙げている。一番先頭に ICDs を掲げていることは ICDs がいかに重大な副作用であるかを物語っている。そのため，同ガイドラインでは DA 投与前

誤嚥性肺炎をどう予防・治療するか？

手塚俊樹，関 守信

慶應義塾大学医学部神経内科
慶應義塾大学病院パーキンソン病センター

My Answer

誤嚥性肺炎の治療には十分な抗菌薬投与を行うと共に、予防も視野に入れた処方内容の最適化，嚥下機能に対応させた食物調整やリハビリテーション，経管栄養や胃瘻造設の検討を行う。

Controversy をひも解く ▶

肺炎発症のリスク因子である誤嚥は声帯を越えるような異物の気道侵入と定義され，肺炎はパーキンソン病（Parkinson's disease: PD）患者の死因の25%を占める¹⁾。健常者では，口腔内に分泌された唾液は常に嚥下されていると考えられるが，健常者でも夜間には無意識に口腔内分泌物を気道内に誤嚥している²⁾。PD患者では嚥下障害が生じると，食事の時のみではなく，常時口腔内に唾液が貯留することになる。PD患者の嚥下障害は，パーキンソンニズムが重症で，経過が長いほど，悪い傾向にあるが³⁾，発症早期にも1/4～1/3の患者が食物を飲み込む速度の低下や咽頭での食物のつまり感，液体嚥下後の湿性嘔声や咳嗽を自覚しており⁴⁾，経過中のどの時期においても嚥下障害を合併しうる。

神経刺激伝達物質であるサブスタンス P（substance P: SP）の減少が，咳嗽反射や嚥下反射の障害を生じ，誤嚥と関連する。PDにより，黒質線条体からのドパミンの分泌量が減少すると，舌咽神経・迷走神経の知覚枝の頸部神経節で合成される SP が減少する。知覚線維中の SP の減少により，嚥下反射の遅延や咳嗽反射の低下が生じる。そのため，PD患者では不顕性誤嚥が多く，咳嗽で排出されなかった異物が気道の末梢に到達しやすく⁵⁾，唾液が流入しやすい右下葉などに肺炎を生じることが多い。誤嚥性肺炎は，「侵襲」と「抵抗」のバランスによって生じる⁶⁾。侵襲には，誤嚥されたものの量や性質が含まれ，抵抗には異物の喀出力や体力，免疫機能が含まれる。嚥下障害により，摂食が困難になると，栄養障害，体重減少（サルコペニア）に陥り，感染に対する免疫力も低下する。不顕性誤嚥に加えて，嚥下障害・摂食障害による免疫力低下も重なり，誤嚥性肺炎に進展する。

嚥下は認知期，口腔期，嚥下期，食道期の4期からなるが，PD患者ではそのいずれにおいても障害が見られる。認知期においては，PD患者では遂行機能障害があるため，摂食の段取りがうまくいかず，介助を要することがある。また，食欲自体が低下することもある。意識レベルが低下している場合には，誤嚥の頻度が高く，摂食を避けることも重要となる。口腔期には，無動・運動緩慢のため，咀嚼が低下し，口腔形態を保持することができない。咽頭期では，舌根部の後方移動の減弱や不十分な咽頭収縮が原因で，喉頭蓋谷（中咽頭）や梨状窩（下咽頭）に食物が貯留しやすくなる。項部が後屈している場合，食物の咽頭通過が障