

パーキンソン病の治療 (Series3) The Lancet, Jan.20, 2024

僻地で世界最先端 西伊豆健育会病院早朝カンファ 2024.3 仲田和正

付けたり:パーキンソン病のヒラー、総統地下壕、ハックルベリーフィンの冒険、パーキンソン病の Michael J. Fox、主は来ませり、Back to the future、ジャック・ヘニー・ショー、FEN (Far East Network)、猿の惑星、米海軍軍楽隊の軍艦マーチ

著者

•Prof.Tom Fotynie, Prof.Andrew J Lees

Department of Clinical and Movement Neurosciences, UCL Institute of Neurology,
National Hospital for Neurology and neurosurgery, London

•Veronica Bruno MD: Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Canada

•Prof.Susan Fox: Krembil Brain Institute, TorontoWestern Hospital, Canada

•Andrea A Kühn: Berlin Institute of Health, NeuroCure Cluster of Excellence

•Fiona Lindop: Charite Universitätsmedizin, Berlin

この Lancet, Jan.20, 2024 のパーキンソン病総説は 2018 年以降の Parkinson 病治療の進歩をまとめています。著者はロンドン、カナダ、ドイツの神経内科の医師たちです。著者たちのコンセンサスですが、ある程度主観的なものです。

パーキンソン病総説 Lancet, Jan.20, 2024 最重要点 14 は以下の通りです。

- ① パーキンソン病定義: 安静時振戦, 強剛, 緩慢, 姿勢反射障害, 画像正常, 薬物無し, 抗パ剤有効。
- ② パーキンソン病初期治療は dopamine agonist でなく levodopa から開始すべき。
- ③ L-ドパ分 2,3 で開始→2-3h 毎分服 CDS に、<65 歳は DA, MAO-BI, COMT 等併用。
- ④ 麦角(パーロテル, ヘルマックス, カバサル)使うな。振戦にビシフロール, トレリーフ, アーテン。dyskinesia にシンメトリル。

【パーキンソン病の運動症状に対する薬剤一覧】

- ⑤ L-ドパは小腸近位で吸収、蛋白摂取で吸収低下、食事とずらせ！ off 時間帯は炭水化物を。
- ⑥ off にアポカイン(DA)皮下注が器具使用で最も非侵襲的。ワイアレブ(Lドパ)皮下注も有用。
- ⑦ L-ドパ経腸用液(デュオドパ)は胃をバイパスして十二指腸へ。食事影響せず効果迅速。
- ⑧ DBS は「日内変動と dyskinesia」に視床下核か淡蒼球内節、「振戦」は視床腹側中心核。
- ⑨ 振戦は視床腹側中心核の超音波切除で治療可能。DBS は感染リスク、MRI 撮れない。
- ⑩ off 時の精神症状は落ち込み(不安, 無関心), on 時は精神高揚(興奮, 幸福感, 精神病)。
- ⑪ 妄想にセロケル、幻覚にイクセロン、アリセプト(RCT なし)、認知症にイクセロン。
- ⑫ 胃蠕動↓にナウゼリン(プリンペラン不可), 起立性低血圧にナウゼリン, メリジン, フロリネフ。流延にアトロピン。
- ⑬ 不眠にメトベル, デジレル, レメロン。疼痛も起きる。SSRI は Restless leg を助長。
- ⑭ 有酸素運動推奨、すくみ足に cueing (レーザーペン、音楽、メロノム)、小声に声出し練習。

上記の動画は生前のヒラーが確認できる最後のものです。1945年4月20日に総統地下壕(Führerbunker、フューラーブunker、ブunkerはゴルフのバンカーと同じ)の外でヒラーユーゲント(ヒラー青年隊)に十字勲章を与える場面です。ヒラーが56歳で自殺する10日前です。

ソビエト軍がベルリンに侵攻し既にドイツ国防軍(Wehrmacht、ヴェアマハト)は弱体化、少年たちのHitlerjugend(ヒラーユーゲント、14歳以上のヒラー青年隊)や老人たちのVolkssturm(フォルクスシュトゥルム、民族前衛)がパンツァーファウスト(携帯用対戦車砲)を持ってソビエト軍戦車に立ち向かったのです。

小生2017年に家内とベルリンに行った時、この総統地下壕の跡地を訪れました。ゲルトルト・コルマル通りとイン・テン・ミンスターゲルテン通りの交差点の辺りです。現在ここはネオナチの聖地にならぬよう駐車場にされ地下壕入口がどこだったのかも全くわかりません。ヒラーやゲッペルス夫妻がガソリン焼却された場所も特定できません。しかし周辺の住民が観光客から頻回に訊ねられるため2006年に立札だけは建てられました。戦前、日本公使館はここから数百mのVoss通りにあり1884年(明治17年)森鷗外が挨拶に訪れています。

総統地下壕のコンクリート壁の厚さは2.5m、天井は4mありました。このため戦後地下壕を破壊することができず埋め立てられたのです。この地下壕にゲッペルス宣伝相の妻とその5歳から12歳までの1男5女、6人の子供たちも避難して来ました。子供たちの名はHitlerのHをとってHelga、Hilde、Helmut、Holde、Hedda、Heideです。この子供たちの到着はそこにいた人達の涙を誘いました。殺されることが判ったからです。

ゲッペルスと妻マグダはSS(Schutzstaffel、ナチ親衛隊)付き医師のヘルムート・クッツに自分達の自殺と子供たちの殺害方法について相談します。クッツは子供たちを病院に連れていき赤十字に託してはと提案しますが、ゲッペルスは「彼らはゲッペルスの子供なのだ！」と拒否します。1945年4月30日ヒラーは愛人エバ・ブラウンと結婚式を挙げた後ピストル自殺(56歳)、総統地下壕の外で180Lのガソリンで焼却されます。この時期、既にガソリンも貴重でした。子供たちは地下壕のベッドにいました。地下壕には食料、菓子、酒は豊富にあり、子供たちはヒラーの風呂も使うこともできました。

マグダは子供たちに「これからワクチンの注射をしますよ」と言ってモルフィンを注射します。10分後、子供たちの意識が無くなってから、青酸カリのアンブルを子供たちの口の中に入れ口を手で閉じて噛み砕かせます。最年長のHelgaの遺体だけは顔に傷があり激しく抵抗したようです。青酸カリは一酸化炭素中毒と同様、皮膚がピンク色になりますので子供たちの死体はまるで生きているようだったとのこと。その後、ゲッペルス夫妻も地下壕の外で青酸カリを口に含むと同時にピストル自殺、ガソリン焼却されます。ソビエト側の剖検ではヒラーもゲッペルス夫妻も口腔からアンブルが見つかったようです。

帝国放送ベルリン(Reichssender Berlin、ライヒスエンダーベルリン)は既に沈黙していました。5月1日帝国放送ハンブルクは9PMからワーグナーのタンホイザー序曲、神々の黄昏(Götterdämmerung、ゲッターデンメルング)を流した後、「Achtung(アハトクング注意)！ Achtung！これから重大放送があります。」の告知をし、次のようなメッセージを流しました。

Aus dem Führerhauptquartier wird gemeldet, daß unser Führer Adolf Hitler, heute Nachmittag in seinem Befehlsstand in der Reichkanzlei bis zum letzten Atemzuge gegen Bolschewismus kämpfend für Deutschland gefallen ist.

(総統司令部発表、我らの総統アドルフ・ヒトラーは本日午後、帝国議会司令部に於いて最期の息まで社会主義と闘いつつドイツの為に亡くなられた)

このベルリン陥落の最期の様子は下記の本に圧倒的迫力で描かれています。

「Berlin The Downfall 1945、Antony Beevor、Penguin Books, 2002」

【パーキンソン病定義】

パーキンソン病とは以下の診断基準を満たすものを対象とします(Probable は対象としない)。

1) パーキンソニズムがある。

パーキンソニズムとは次のいずれかに該当する時

i) 典型的な「左右差のある」安静時振戦(4~6Hz)がある。

ii) 歯車様強剛、動作緩慢、姿勢反射障害(押すと姿勢を立て直せず突進)のうち2つ以上が存在する。

2) 脳 CT 又は MRI に特異的異常がない。

3) パーキンソニズムを起こす薬物・毒物への曝露がない。

4) 抗パーキンソン病薬(ドパミン受容体刺激薬またはL-ドパ)にてパーキンソニズムに改善がみられる。

以上4項目を満たした場合、パーキンソン病と診断します(Definite)。

なお、1、2、3は満たすが、薬物反応を未検討の症例は、パーキンソン病疑い症例(Probable)とします。

まとめますと、パーキンソン病の定義は、左右差のある安静時振戦と、強剛・緩慢・姿勢反射障害のうち2つがあり、画像正常、薬物歴無し、抗パ剤が有効の時です。

2. パーキンソン病初期治療は dopamine agonist でなく levodopa から開始すべき。

小生、今までパーキンソン病治療はまず dopamine agonist (ドパミン受容体刺激薬:パーロテル、ベルマックス、カバサル、ピ・シフロール、レキップ、ニュープロ)から開始してそのあとで levodopa (レボドパ含有製剤:ドパストン、ネオドパストン、メネシット)を使うものだとばかり思い込んでおりました。

Dopamine agonist(DA)は脳内でL-ドパからドパミンに変換されることなく直接ドパミンの効果を模倣します。DAはGABA作動性ニューロンやコリン作動性ニューロンのドパミン受容体(D1、D2)でドパミン接着を促進します。

確かに1980年代後半から2000年代初期にかけては、初期からのlevodopa使用に関して間違った認識があり経口のdopamine agonistやMAO-BI(monoamine oxidase type B inhibitor)が初期薬として推奨されていました。

しかし現在、RCT(randomized control trial)によりL-ドパは他のどんな薬よりもパーキンソンの初期運動症状を最も良く軽減することが確認されたのです。

小生、世の中からざっと 20 年程遅れていたということです。昔、小学生の頃読んだ「ハックルベリー・フィンの冒険」の中でフィンが逃亡奴隷ジム達と気球に乗り地球の地動説について話すのですがジムが「何を言いなされる。太陽が地球の周りを動くのは一目瞭然です。」と反論してフィンが「ざっと 400 年遅れている！」と呆れる場面がありました。また眼下の赤い大地を見下ろして地図ではミシシッピ州は赤く塗ってあるので、ここはミシシッピ州で間違いない、地図が嘘を言うはずはないとジムは断言します。

レドパは、若年者では老人よりも dyskinesia を起こしやすいのですが、レドパ<400mg/日の低用量で開始すれば長期の dyskinesia などの合併症を促進することはなく患者にも心配のいらぬことを伝えよ(reassure)とのことです。

Dopamine agonists と比べてレドパの方が症状改善は優れており初期治療から使うべきとのことです。Dyskinesia は下記動画のような動きです。

[1.3. Parkinson's Disease: Levodopa-Induced Dyskinesia - Parkinsonism and Related \(youtube.com\)](https://www.youtube.com/watch?v=...)

レドパによる dyskinesia(youtube, 3 分 01 秒)

下記は映画「Back to the future」の主人公 Michael J. Fox の若年性パーキンソン病による似たような症状です。

[michael j fox, parkinsonism - Google 検索](https://www.google.com/search?q=michael+j+fox,+parkinsonism)

youtube 8 分 38 秒

Dyskinesia は全身の不規則で繰り返すような運動、dystonia は筋緊張が主で体が硬直(痙性斜頸、書痙、歯を食いしばる)、痙攣するような症状です。

ただ小生、どうもこの二つの違いがよくわかりません。上記の Michael J. Fox の動きは dyskinesia なのか dystonia なのかどなたか教えて下さい。

映画「Back to the future」の中でマクフライ(Michael J.Fox)がタイムマシンのデロリアンで 1985 年から 1955 年へ戻ります。そこでそのタイムマシンの発明者のブラウン博士に会います。しかしブラウンは信じません。ブラウンは「それじゃ、1985 年の大統領は誰だ？」と尋ねます。

マクフライが「ロナルド・レーガン」と答えると「へん、あんな三文役者が大統領だって？それじゃ国務長官はジャック・ベニーだとも言うのか」という場面があって小生大笑いでした。ロナルド・レーガン大統領は俳優で西部劇などに出ていたのです。

ジャック・ベニーはお笑い芸人で 1932 年から 1955 年までラジオのジャック・ベニー・ショーというコメディ番組に出演していました。小生が研修医の頃、FEN(Far East Network、現在の在日米軍の AFN:American Forces Network)でジャック・ベニー・ショーの再放送があり、とても全部は聞き取れませんでした。面白おかしく毎回楽しみに聞いていました。静岡では FEN は中波(810khz)ではうまく入らず、小生短波で聞いておりました。

千葉大総合診療科の生坂政臣先生にお会いした時、生坂先生も東京に出た時、一番嬉しかったのは FEN が聞けることだったとのことでした。その当時、本物の英語が聞けるのは FEN だけでした。

「パーキンソン病治療ガイドライン 2018、医学書院」に L-ドパ[®]換算用量相当量の表があり非常に興味深く見ました。L-ドパ[®]と比べて dopamine agonist や MAO-BI がこんなに非力、微力だったとは思っても寄りませんでした。L-ドパ[®]の 1/10 か 1/100 程度の効果だなんて。

【L-ドパ[®]換算用量相当量】

- L-ドパ (DDI と合剤) ×1
- デュト[®]ドパ (L-ドパ + DDI、経腸液) ×1
- エンタカポン (コムタン、COMT 阻害薬) L-ドパ ×0.33
- セレギリン (エフピー、MAO-BI) ×10
- ラサジリン (アジレト、MAO-BI) ×100
- プロモクリプチン (パーロテル、麦角系 DA) ×10
- カベルゴリン (カバサル、麦角系 DA) ×66.7
- ヘルゴルト (ヘルマックス、麦角系 DA) ×100
- プラミベキソール (ピ・シフロール、非麦角系 DA) ×100
- ロピニロール (レキップ、非麦角系 DA) ×20
- ロチゴチン (ニュープロ、非麦角系 DA) ×13.3
- アポモルヒネ (アポカイン、非麦角系 DA) ×10
- アマンタジン (シントレル、ドパミン遊離促進) ×1

まとめますとパーキンソン病の初期治療は dopamine agonist でなく levodopa から開始すべきです。

3. L-ドパ[®]分 2,3 で開始→2-3h毎分服 CDS に、<65 歳は DA, MAO-BI,COMT 等併用。

パーキンソン病の治療は L-ドパ[®]で開始しますが、単独で 1 回用量を増やしすぎると dyskinesia を起こしやすいので、1 日の回数を増やして極力「持続的なドパミン刺激」とします。これを「CDS (continuous dopaminergic stimulation)」と言います。Dyskinesia とは顔、手足、体幹で現れ口をもぐもぐ動かしたり舌を左右に動かす、手や足が勝手に動いたりします。

またとくに若年者では L-dopa で dyskinesia を起こしやすいので dopamine agonist (DA) 等を併用してドパミンの 1 回用量を増やし過ぎないようにします。DA は levodopa よりも血中半減期が長く持続的にドパミン受容体を刺激します。levodopa 単独増量よりも多剤併用で症状が抑えられることが多いのです。

ただ dopamine agonist (DA) 等は種類が多すぎて小生、今まで一体何を選択してよいのかわかりませんでした。Lancet では次の順位で推奨です。

【Lancet、推奨順位】

- 1) L-ドパ[®]単剤から開始、1 日 3 回投与。
- 2) 効果不十分なら L-ドパ[®]増量、DA (ピシフロール/ミラベックス、レキップ、ニュープロ) か MAO-BI (アジレト、エフピー、エクワイナ) 追加

- 3) L-ドパによる運動症状変動(motor fluctuations)は消化吸収に注意、L-ドパ調節、COMT 阻害薬(コムタン, オンジエンテイス)追加。Dyskinesia に amantadine(シメトレル)考慮。
- 4) 深部脳刺激(DBS)、アポカイン注、levodopa-carbidopa 腸溶ゲル、ヴィアレブ(L-ドパ配合持続皮下注)考慮。

日本の「パーキンソン病診療ガイドライン 2018 医学書院」での推奨順位は次の通りです(p125)。

【パーキンソン病診療ガイドライン 2018 推奨順位】

- 1) L-ドパを 1 日 3 回投与しても効果減弱(wearing off)がある。
- 2) L-ドパを 1 日 4-5 回投与、または dopamine agonist (DA:ピシフロール/ミラベックス、レキップ、ニュープロ等)を開始、増量、変更。
- 3) entacapone (コムタン、COMT 阻害)、selegiline (エフピー、MAO-BI)、istradefylline (ノリアスト、アデノシン A2A 受容体拮抗)、zonisamide (トレリーフ、レボドパ賦活薬)などの併用。
- 4) 更に L-ドパの頻回投与および DA 増量、変更。アポモルヒネ(アポカイン)併用。
- 5) DAT (device aided therapy) 即ち DBS(deep brain stimulation)、L-ドパ持続経腸療法の考慮。

一方、順天堂大学の「パーキンソン病診療 2021 日本医事新報社」では次のような処方計画が推奨されています。

【順天堂大学「パーキンソン病診療 2021 日本医事新報社」の推奨順位】

- 1) L-ドパ+DDI(dopa-decarboxylase inhibitor)
 ネドパストン、メネット(両者 100, 250mg 錠),ドパコール(50, 100, 250mg 錠)等を 1 回 50 mg
 1 日 2-3 回で開始し 2-4 週間、消化器症状や眠気がなければ、1 日 250 mg(100-100-50)
 を分 3、或いは 1 日 300 mg を分 3 で投与。後発品のドパコールは 50 mg 錠があるので半錠 25 mg 単位の調節も可能です。

L-ドパ製剤は吸収に個人差が大きく初期は 1 回用量 100-150 mg、1 日投与量 300-600 mg を目安として処方します。Dyskinesia は 4 mg/kg を超えると増加、6-8 mg/kg 以上でプラトーになります。150 mg/日で半年、300 mg/日で 9 カ月で症状再発するようです。
 最初 L-ドパが良く効く期間を「ハネムーン期」と言うのですがハネムーン期ってこんなに短いのかとがっかりします。まるで成田離婚です。

- 2) 65 歳未満では dyskinesia を起こしやすいので MAO-BI (selegiline エフピー、rasagiline アジレクト、safinamide エクフィナ)や dopamine agonist (pramipexole ピシフロール/ミラベックス, ropinirole レキップ, rotigotine ニュープロのいずれか)を併用します。しかし若年発症では dopamine agonist で衝動性制御障害の発現リスクがあり自動車運転で危険です。衝動性制御障害とは自分または他人に危害を与えるような行為に至る強い内的欲求に抵抗できない、自己制御の障害だそうです(コエー！)。

この Lancet 総説によると、この衝動性制御障害はおそらく遺伝子多型(polymorphism)と関係するのだそうです。これが認識できないと経済的、人間関係に問題を起こすことがあります。という訳で「若年では levodopa を避けるのではなく、薬効の高い levodopa を含めた多剤を用いる」ということです。

- 3) 進行期は off 期を軽減するため 2-3 時間おきに levodopa 製剤を内服する必要があります。
1 日 18 時間起きていたら 1 日 6-9 回、1 回 100-150 mg 内服で 1 日 600-1350 mg となります。
しかし 1 日 8 回位が限度だろうとのことです。行き過ぎた on 状態になると dyskinesia、
軽躁、焦燥感が見られ、ドパミン調節異常障害 (dopamine dysregulation syndrome) を起こします。

それにしてもがっかりするのはパーキンソン病では対症治療しかないことです。
関節リウマチでいうと MTX(リウマトレックス)や生物学的製剤のように疾患のコースを変える(disease modifying)薬剤がなく NSAIDs のような鎮痛剤みたいな対症療法しかないのです。

まとめますと、Levodopa+DDI(ネドパストン、メネット、ドパコール)を分 2,3 で開始して増量し、効果がなければ 1 日 6-9 回、2-3h 毎分服します。65 歳以下は dopamine agonist (ビシフロール/ミラペックス、レキップ、ニュープロのいずれか)等を併用して levodopa の 1 回量を減らし dyskinesia を防ぎます。ただし dopamine agonist は衝動性制御障害があり自動車運転など危険です。

4. 麦角(パーロデル、ペルマックス、カバサール)不可。振戦にビシフロール、トレリーフ、アーテン。dyskinesia にシンメトリル。
【パーキンソン病の運動症状に対する薬剤一覧】

パーキンソン病の運動症状に使う薬剤をこの Lancet 総説からまとめます。
大変驚いたのはこの Lancet 総説には dopamine agonist (DA)として「麦角系」の薬剤 (bromocriptine パーロデル, pergolide ペルマックス, cabergoline カバサール)は全く取り上げられていないことでした。麦角系薬剤は弁膜症、胸膜・腹膜線維症を起こすリスクがあり使いません。「非麦角系を推奨」です。麦角系を使うのなら心エコーのモニターが必要です。

麦角とはライムギ、オオムギなどのイネ科植物の穂に寄生する麦角菌で黒い角のような形をしています。小生、ウォーキング中に畑で時々見ます。アルカロイドを含み子宮収縮をさせます。

<http://pharm.or.jp> バッククキン Clavices purpurea Tulasne (バッククキン科) 今月の薬草 社団法人日本薬学会

「順天堂大学脳神経内科はこうしている 最新パーキンソン病診療 日本医事新報社 2021」でも非麦角系を推奨です。順天堂では非麦角系の DA としては pramipexole ビシフロール/ミラペックス, ropinirole レキップ, rotigotine ニュープロの 3 つのいずれかを推奨で大きな差異はありません。
Pramipexole (ビシフロール、ミラペックス)は振戦、うつ、不安に有効で振戦優位な患者やうつで使用しますが、幻覚や衝動制御障害が起こりやすいそうです。そんな精神症状のリスクが高い時は ropinirole レキップを考慮します。

振戦に有効なのは pramipexol ビシフロール/ミラペックス(DA)、zonisamide トレリーフ(L-ドパ賦活薬)、抗コリン薬(ア-テン)などです。

Rotigotine ニュープロ(パッチ、添付薬)は off 時のすくみ足や睡眠障害、アパシー、排尿機能障害に有用で衝動制御障害のリスクはより低いそうです。国内ではすくみ足に droxydopa(トプス、ルアドレナリン前駆物質)が使われていますがこの Lancet 総説には書いてありませんでした。ただし一般的に DA は L-ドパよりも運動合併症のリスクは軽減できるものの運動症状の改善度は L-dopa よりも劣ることを忘れるなどのことです。

MAO-B 阻害薬は運動症状に対して DA (dopamine agonist)と同様の効果です。
DA による眠気が出た時は MAO-B 阻害薬から開始するのが良いそうです。起立性低血圧を起こすことがあります。

以下にこの Lancet 総説の「パーキンソン病の運動症状に使う薬剤」をまとめます。

【パーキンソン病の運動症状に使う薬剤】

● levodopa with DDI (dopa-decarboxylase inhibitor)

ネオドパストン、メネシット、ドパコール、デュオドパ(配合経腸用液、胃瘻から空腸へ)などです。

DDI は中枢以外での脱炭酸反応を抑制して levodopa の末梢性副作用を軽減、脳内への移行を高めます。これらはパーキンソン病の標準薬で単独で有効です。徐放製剤や経腸用液なら運動症状変動を抑えられます。American Academy of Neurology のガイドラインではパーキンソン病の初期治療に dyskinesia の懸念がない限り推奨です。

この数年の進歩は吸入 levodopa の出現(国内未)、経皮注入が有効なこと、そして長期の levodopa 使用は血漿 homocysteine 上昇を起こし脳卒中、心疾患、認知症のリスクとなり、ルーチンに VB12 と葉酸を併用で防げることが提唱されました。

(ホモシステインは必須アミノ酸メチオニンに代謝され、VB12、葉酸、VB6 がメチオニンへの変換に必要。これら欠乏でホモシステインは血液に移行し動脈硬化起こす)

「今日の治療薬 2024、南江堂」で調べてみましたがこの VB12 や葉酸投与には触れられていませんでした。

● MAO-BIs (selegiline エフピー、rasagiline アジレクト、safinamide エクワイナ)モノアミン酸化酵素阻害薬

ドパミンは COMT や MAO によって代謝分解されます。MAO 阻害薬でドパミン分解を抑えます。MAO-BIs は適度(modest)なドパミンレベル上昇に有効(selegiline は levodopa の1/10の効果)で軽症なら単独でも併用でも有効です。Selegiline は単独でも運動症状変動に有効です。

MAO-BIs と SSRI との併用でセロトニン症候群を起こすことがありますが稀なようです。セロトニン症候群については下記に NEJM 総説をまとめてあります。

● **非麦角系 dopamine agonist**

pramipexole ビシフロール, ropinirole レキップ, rotigotine ニュープロ, apomorphine アポカイン注

単独でも併用でも有効。運動症状変動に有効です。

この数年の進歩は apomorphine アポカインの舌下製剤の出現 (国内未)、ropinirole レキップの添付製剤 (ハルロピ) の出現があり錠剤に比べ非劣勢 (劣らない) です。

いずれもパーキンソン病で有効、安全です。ただし衝動的強迫的行動 (impulsive compulsive behaviours) に注意でその既往があれば投与しません。

Levodopa との併用で levodopa を減量でき dyskinesia を防げるので投与をためらってはなりません。

● **COMT inhibitors : entecapone (コムタン)、opicapone (オンジエンテイス)**

ドパミンは COMT や MAO で代謝分解されます。COMT 阻害でドパミン分解を阻止します。

単独では用いません。運動症状変動に有効です。Entecapone コムタン (変な名前!) は尿が

オレンジ色に着色します。Entecapone コムタンは wearing off に対して 1 日 8 回まで使用しますが、

Opicapone オンジエンテイスは 1 日 1 回投与でよく副作用として hyperdopaminergic になるので

levodopa 投与減量が必要になります。Opicapone は entecapone より副作用が少ないようです。

この数年の進歩として opicapone は運動症状変動に有効でした。

● **Adenosine_{2A} antagonist : istradefylline (ノリアスト)**

単独では用いません。運動症状変動に有効です。Levodopa との併用で、COMT inhibitors

や MAO-Bis と比べて off 期の改善により有効なのかははっきりしませんが levodopa 量を減らして off 期を短縮できます。体重減少、便秘が起こることがあります。

● **Anticholinergics : trihexyphenydil (アーテン)、biperiden (アキネトン)、piroheptine (トリモール)**

併用薬として用います。振戦が levodopa に反応しない時に用います。認知症悪化、末梢の

抗コリン作用つまり便秘、尿閉、かすみ目 (散瞳)、口腔乾燥、眠気が起こります。

振戦が問題な時はこれらを使うか pramipexole (ビシフロール, ミラペックス) でしょうか。

● **Amantadine シンメトリル**

Dyskinesia を減らすのに極めて有効です。とくに levodopa に反応しないときに有用です。

Amantadine は dyskinesia を減らす証拠のある唯一の薬です。ただし幻覚が悪化することが

あります。Dyskinesia を減じ off 期を改善します。疲労感やすくみ足にも経験的 (anecdotal) に

使われます。幻覚や起立性低血圧を起こすことがあります。

● **Clozapine クロザリル (MARTA 多元受容体作用抗精神病薬)**

dyskinesia と幻覚に有用ですが無顆粒球症を起こすことがあります白血球のフォローが必要です。

また clozapine-induced tachycardia があるのでベースラインで ECG を取ります。

まとめますと麦角(パーロテル,ペルマックス,カハサル)は弁膜症リスクがあり Lancet では推奨しません。長期 L-dopa で homocysteine 上昇し認知症、脳卒中、心疾患起こすため VB12,葉酸併用が推奨されるようになりました。振戦にビシフロール、ミラペックス、アーテン。Dyskinesia にシメトリルが有効です。

5. L-ドパは小腸近位で吸収、蛋白摂取で吸収低下、食事とずらせ！ off 時間帯は炭水化物を。

ドパミンを長期間継続すると薬の有効時間が短くなったり薬効不安定、不随意運動が誘発されたりして、これを運動合併症 (motor complication) と言います。

運動合併症は、症状の日内変動と dyskinesia に分けられますが、日内変動には次のようなものがあります。

【日内変動】

1) wearing off

L-ドパの半減期は 60-90 分です。当初は L-ドパの効果は 1 日中持続しますが、進行すると途中で薬が切れて運動症状(動作緩慢、固縮、振戦、dystonia)が出現しこれを wearing off と言います。

2) on-off

昔、ウルトラマンは情けなくて怪獣と格闘して 3 分経過すると胸の赤ランプが点滅して突然 off となり格闘を中断して「シュワッチ」とどこかへ去って行きました。突然に運動症状が悪化することを on-off 減少と言います。L-ドパの血中濃度とは無関係に起こるようです。

そう言えば讚美歌の「もろびとこぞりて」で「主は来ませり、主は来ませり」は「シュワッチとウルトラマンが来る」ことだと思っていた子がいました。昔長男に「サラリーマンって強いのか？」と聞かれたことがありました。

3) delayed on

L-ドパは普通内服後 30-60 分で効いてきますが 2 時間位経ってようやく効き始めることがありますこれを delayed on と言います。

腸管からの吸収が非常に遅くなってしまうためです。L-ドパは食前服用と食後服用で大きく吸収が異なることがあります。

4) no on

L-ドパを内服しても効果が表れないことを no on と言います。腸管からうまく吸収されないためと考えられます。

「実践パーキンソン病治療薬をどう使いこなすか？ 武田篤他、柏原健一、織茂智之、南江堂 2018」によると L-ドパはアミノ酸であり小腸近位部で吸収されるため、蛋白(アミノ酸)摂取で競合により L-ドパ吸収が低下します。だから L-ドパ摂取は食事とは、ずらして 30 分後或いは 30 分前に摂取せよと言うのです。Wearing off の症状が出る時間帯は炭水化物中心の食事を

増やすと良いそうです。小生今まで食事の影響なんて考えたこともなかったので、なかなか面倒なものだなあと驚きました。とかく炭水化物は肥満で目の敵にされますがパーキンソンでは味方なのです。

またパーキンソン患者は便秘が多く補水に留意し線維分の多い食事を推奨です。大規模 RCT はありませんが地中海食 (Mediterranean diet) を勧めます。また有酸素運動 (aerobic exercises) を行いますが患者の体力 (fitness) とフレイル度を考慮します。

まとめますと L-ドパは小腸近位で吸収され蛋白摂取で吸収低下しますので、食事とずらします。Wearing off の時間帯は炭水化物を摂ります。

6. off にアポカイン (DA) 皮下注が器具使用で最も非侵襲的。ヴァレブ (L-ドパ) 皮下注も有用。

1980 年代、長期の levodopa 治療で生じてくる wearing off は L-ドパ静注や apomorphine (アポカイン, dopamine agonist) 皮下注で改善しました。これから夜間不動時や効果発現が遅い時 (delayed start up time) に、apomorphine 注 (アポカイン: 国内ではパーキンソン病で levodopa 頻回投与や治療薬増量でオフ症状が改善しないとき皮下注、30mg/3ml) が信頼すべきレスキューとして使われるようになりました。また経口薬での予測不能な反応時や、不安定 (brittle) な時に用いる waking day infusion (日中の覚醒中に連続投与) もあり on-off 時に効果的な治療です。

重度の症状変動、dyskinesia に対しては DBS (深部脳刺激) の他には apomorphine (アポカイン)、levodopa-carbidopa intestinal gel (デュオドパ配合経腸用液) があります。この総説の筆者の考えでは apomorphine ポンプが最も非侵襲的で容易に開始、停止ができ幻覚、off 時の重度不安、夜間困難時にも有用であるとのことで、DAT (device aided therapy) の第 1 選択としています。

この総説によるとデンマーク、ConvaTec 社の Neria 注入セットは腹壁の脂肪織炎を大幅に減らし、皮膚トラブルによる中断は稀になったとのことです。国内ではまだ販売されていないようです。

<https://www.youtube.com/watch?v=VUoLi-gcyE>

(Neria guard Infusion Set、ユーチューブ、ドイツ語 1 分 56 秒)

海外には apomorphine の舌下製剤 (国内未、住友ファーマがサルピオン社と舌下フィルム of 契約締結) もあり off 期を急速に改善します。しかし 1/3 は口腔咽頭の副作用で中止します。海外には吸入製剤もありますが喉頭の一過性刺激があります。

apomorphine の副作用としては、その鎮静効果、起立性低血圧によるめまい (dizziness)、神経精神学的変化による初期認知症 (incipient dementia) があります。まれに自己免疫性溶血性貧血があり 6 カ月毎に血算、網状赤血球数、Coombs test が推奨です。

foslevedopa-foscarbidopa(ヴィアレブ、L-ドパ配合持続皮下注)の持続皮下注入もあり
dyskinesia が減少します。局所反応が見られることがあります。

ヴィアレブは国内では 2023 年 5 月より使用可能となりましたが、所定の研修を受講し登録された施設のみの使用です。

まとめますと wearing off にアポカイン(DA)皮下注が器具使用(DAT, device aided therapy)で最も非侵襲的です。ヴィアレブ(Lドパ)皮下注も有用です。

7. L-ドパ経腸用液(デュオドパ)は胃をバイパスして十二指腸へ。食事影響せず効果迅速。

患者が進行期(complex phase)に入って、off 時の症状と、用量ピーク時の dyskinesia との間の窓が狭くなった時(narrow therapeutic window)に、非経口の DA 投与、或いは電気刺激を用います。

LCIG(Levodopa-carbidopa intestinal gel、経腸用液)は levodopa-carbidopa をゲル状態にして経皮的に十二指腸内に持続的投与します(国内:デュオドパ配合経腸用液、レボドパ 2000 mg +カルビドパ 500 mg/1 セット 100ml)。症状にひどい変動がある場合にヨーロッパで 2004 年導入されました。Systematic review では長期的効果があります。ただチューブの移動やよじれ、内部バンパーの皮下への迷入(buried bumper syndrome)などがあります。

経腸経路で胃をバイパスすることにより食餌中の蛋白による levodopa 吸収の干渉が防げます。levodopa 吸入は迅速な効果があり 12 カ月にわたり安全でした。

稀ですが重症合併症として末梢性神経炎がありその原因は不明です。予防的に B1, B6, B12, 葉酸投与が推奨されます。またポンプが夜間止まって diphasic dyskinesia が起こることがあります。

まとめますと L-ドパ経腸用液(デュオドパ)は胃をバイパスして十二指腸へ注入し食事蛋白の影響を受けず効果迅速です。

8. DBS は「日内変動と dyskinesia」に視床下核か淡蒼球内節、「振戦」は視床腹側中心核。

視床下核(subthalamic nucleus)への深部脳刺激(deep brain stimulation)すなわち STN-DBS は 1995 年に始まり RCT により、off 期の akinesia、on 期の dyskinesia に有効なことがわかりました。日内変動と dyskinesia に有効なのです。QOL 改善に有効なことからパーキンソン病の早期からの使用で運動症状や神経精神的合併症の予防が提案されました。

最近の RCT の meta-analysis では神経刺激は最善の内科治療より優れることが確認されました。運動症状の平均改善率は 35.4%で、off-time 減少が 50.8%、levodopa 誘発 dyskinesias は 49.1%改善しました。

STN-DBS 後の dopaminergic drug 減少により神経精神的変動が減少し衝動制御障害が改善します。
また hyperdopaminergic behavior(ドパミンは報酬系に関与し過剰により薬物への依存、ギャンブル、性的行動などの問題を起こす)も改善します。この状態は特に若い患者で失業や社会参加で問題を生ずるのです。

STN-DBS は tremor(振戦)と rigidity(固縮)に対して一定(constant)の効果があります。
しかし加齢による神経変性が進んで levodopa 不応性の症状(転倒、歩行障害、幻覚、認知症)
にはその効果は限界があります。

運動症状改善(on 延長、off 短縮)に GPi(globus pallidus pars interna、淡蒼球内節)と STN
(subthalamic nucleus)刺激が承認されました。GPi 刺激は dyskinesia が改善され STN 刺激は
より内服薬減量ができ、より広く使用されています。術前に levodopa 内服での反応がよければ
STN-DBS で運動症状が改善します。

なお GPi は線条体からの GABA 作動性入力を受け、また淡蒼球外節(GPe)から GABA 作動性入力、視床下核からグルタミン酸作動性の入力を受けます。

下記の動画では手指のひどい振戦に対して一泊で DBS が行われ 2 週後、娘さんの結婚式でこの父親がシャンパンを手を持ちスピーチと乾杯をしています(4 分 10 秒)。

[Deep Brain Stimulation \(DBS\) for Movement Disorders | Penn Medicine \(youtube.com\)](https://www.youtube.com/watch?v=...)

手指振戦に対する脳深部刺激の効果 Princeton Medical Center、ユーチューブ 4 分 49 秒
4 分 10 秒から片手にシャンパンを持つ場面

振戦(tremor)は ventrointermediate(VIM)thalamic nucleus(視床腹側中心核)刺激で改善
します。薬剤不応性の振戦は DBS で反応します。

ただし認知症と急性精神障害は DBS や手術で悪化することがあり除外クライテリアに入っています。
GBA1 変異がある場合 STN-DBS で認知脳低下が速いという報告があります。

重度の症状変動、dyskinesia に対しては DBS の他には apomorphine(アポカイン)、levodopa-carbidopa
intestinal gel(デュオドーパ配合経腸用液)があります。この総説の筆者の考えでは apomorphine
ポンプが最も非侵襲的で容易に開始、停止ができ、幻覚や off 時の重度不安、夜間困難時にも有用です。
Levodopa-carbidopa intestinal gel は MCI(軽度認知症)、日中の傾眠、自律神経失調などに
有用です。両者とも DBS の代替オプションです。STN-DBS 同様、両者とも経口薬を大幅に減量できます

まとめますと DBS は「日内変動と dyskinesia」には視床下核か淡蒼球内節刺激、「振戦」は
視床腹側中心核刺激が有効です。

9. 振戦は視床腹側中心核の超音波切除で治療可能。DBS は感染リスク、MRI 撮れない。

小生が中学生の頃、「猿の惑星」というアメリカ映画があり大ヒットしました。宇宙旅行をして冷凍睡眠から覚めると猿の惑星に到着していました。同僚の 1 人はサルに脳の切除 (ablative neurosurgery) をされて廃人になりしゃべれなくなっています。小生、脳切除ってなにかそういう恐ろしい手術かとずっと思っていました。

映画の最後で主人公 (チャールトン・ヘストン) が海岸で馬を走らせていると突然、倒壊した自由の女神の廃墟を眼にします。そこで主人公は猿の惑星は核戦争後の地球だったことを初めて知り泣き崩れるのです。しかし、猿たちが流暢な英語を話していた時点で、なぜ地球に帰ったことに気が付かなかったのか小生素朴に疑問に思いました。

パーキンソン病での振戦 (tremor) は視床の VIM nucleus (視床腹側中心核) 病変の正確な破壊 (thalamotomy) で非常に効果的に治療できるのだそうです。深部脳刺激 (DBS) だと電極の感染の可能性があります。また MRI が撮れなくなります。また VIM-DBS だと耐性 (tolerance) が生じることがあります。Thalamic DBS も thalamotomy もそのリスクは似たようなものなので患者の thalamotomy への関心は高まっているのだそうです。メスで切除するのではなく超音波 (high-intensity focused ultrasound) で thalamotomy が可能です。

下記はパーキンソンではありませんが特発性振戦 (essential tremor) に対する超音波による focused ultrasound thalamotomy の NEJM quick take です。

[thalamotomy, parkinson - Google 検索](#)

(Essential tremor and Thalamotomy, NEJM group, 2016/8/25, ユーチューブ 1 分 48 秒)

DBS が使えぬ場合、pallidotomy または pallidothalamic tractotomy や subthalamotomy で dyskinesia や off 症状は良くコントロールできます。一般に両側でなく片側で行います。

まとめますと振戦は視床腹側中心核の超音波切除で治療可能です。DBS だと感染リスクがありまた MRI は撮れません。

10. off 時の精神症状は落ち込み (不安, 無関心), on 時は精神高揚 (興奮, 幸福感, 精神病)。

パーキンソン病で非運動症状 (non-motor symptoms) の多くはオフ時の dopamine 低下でおこります。特に不安 (anxiety)、無関心 (apathy)、疼痛、dysautonomia などです。一方、levodopa の利益が最大時に、精神病 (psychosis)、興奮 (agitation)、幸福感 (euphoria) が起こります。

と言うことは、dopamine 低下による off の精神症状は、陰性症状(精神の落ち込み)で、On の時の精神症状は陽性症状(精神高揚)と言うことでしょうか。

levodopa 量の調節でこれらの非運動症状を減らせますが、かなりの患者は非運動症状が変動しないそうです。

不安と鬱は運動症状に何年も先行して出現することがあります。L-dopa 投与で不安、鬱が改善します。

MAO-BIs は初期パーキンソン病でうつを改善しますが進行期ではあまり効果がありません。

Dopamine agonists は運動症状よりも鬱に有効のことがあります。

しかし dopamine agonists は睡眠障害や衝動制御障害 (Impulse control disorder: 病的賭博、性欲亢進、過食、買い物依存など) を起こすことを忘れてはなりません。

パーキンソン病のうつに対して小規模 RCT が行われ一般に SSRI、SNRI が三環系抗うつ剤に比して優れていました。

ただし MAO-BI (エフピー、エクフイナ、アジレクト) と SSRI、SNRI 併用で稀にセロトニン症候群を起こす危険があることから MAO-BI が使われている場合、処方されない傾向があります。

セロトニン症候群については下記 NEJM 総説をご覧ください。

[conference_2023_07_02.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](https://www.nishiizu.gr.jp/conference_2023_07_02.pdf)

セロトニン症候群 (Review Article) NEJM, March 17, 2005 西伊豆早朝カンファ

パーキンソン病での不安 (anxiety) に対しては EBM が乏しく benzodiazepine や抗うつ剤が使われます。オフ期に起こる不安に対しては levodopa 用量との関連に留意します。

うつに対し transcranial magnetic stimulation は非パーキンソンでのうつには有効ですがパーキンソンではあまり使われません。

CBT や bright light therapy (日光浴)、鍼治療もある程度効果があるかもしれません。

無感動 (apathy) も治療が難しいようです。

まとめますと off 時の精神症状は落ち込み(不安, 無関心), on 時は精神高揚(興奮, 幸福感, 精神病)です。

L-dopa で調節するか、うつには SSRI、SNRI 使用しますが MAO-BI と併用でセロトニン症候群を起こすことがあります。

11. 妄想にセロケル、幻覚にイクセロン、アリセプト(RCT なし)、認知症にイクセロン。

パーキンソン病関連の精神病 (psychosis) としては幻覚 (illusions、visual hallucinations)、偏執的妄想 (paranoid delusion)、認知症があります。

その原因としては cholinergic、serotonergic (とくに 5HT_{2A})、dopaminergic があります。

感染、便秘、代謝的異常などが精神症状悪化を起こしますので内科的治療を行います。

非定型的精神病薬すなわち quetiapine(セロクエル)、clozapine(クロザリル)などがありますが、quetiapine は使いやすさから第1選択となることが多いようです。RCTはありませんが、meta-analysis では clozapine が偏執的妄想(paranoid delusion)改善に有効ですが無顆粒球症を起こし白血球数のモニターが必要なことからあまり使用されません。

幻覚(visual hallucinations)には認知症がなくても rivastigmine(イクセロン)、donepezil(アリセプト)などの ChEIs が非常に有効なことがあります RCTはありません。

認知症はパーキンソン病の非運動症状として多く ChEI は前脳基底部分部(basal forebrain: アルツハイマーではこのマイネルト基底核のコリン作動性ニューロンが減少)や皮質のコリン作動性を促進します。

Donepezil(アリセプト)、rivastigmine(イクセロン)がパーキンソン病での認知症に使用されますが RCT で効果があったのは rivastigmine のみです。

ChEIs の早期使用が評価されましたがはっきりした利点はありませんでした。

より進行した Lewy bodies を伴う認知症ではあらたな dopamine D1 agonist の mevidalen (Eli Lilly)が治療薬として評価されましたが無効でした。

12. 胃蠕動↓にナウゼリン(プリンペラン不可),起立性低血圧にナウゼリン,メリジン,フロリネフ。流延にアトロピン。

L-ドパが非応答性になる時期は自律神経症状、認知脳低下と一致することが多いそうです。

小生、今までパーキンソン病で非運動症状なんて気にしたことがありませんでしたが、これほど多彩な症状が起こるとは思いませんでした。

自律神経症状(autonomic symptoms)も問題になります。

胃蠕動低下(delayed gastric motility)はパーキンソン病で特徴的(primary feature)なのだそうで嘔気、嘔吐に繋がります。Domperidone(ナウゼリン)10-30mg/日で嘔気が減少しますが前もって心電図の QT 間隔を確認しておきます。

Metoclopramide(プリンペラン)は dopamine D2 antagonists でパーキンソン病の運動症状を悪化させるので避けます。

便秘はパーキンソン病の全期で見られ、運動症状発現の何年も前から見られることもあります。

便秘で腸閉塞、腸捻転、腸管穿孔を起こすこともありますし levodopa 吸収に干渉します。運動を促し、食餌に線維を増やし、probiotics(ラク B)、水分摂取を薦め、抗コリン剤や麻薬を避けます。効果がなければ下剤を使用します。

膀胱機能不全には夜尿、尿意切迫、失禁があります。非薬物治療としては水分制限、カフェイン制限、薬物治療としては dopaminergic 治療の最適化、抗コリン薬例えば solifenacin(ベンシケア)、fesoterodine(トビエース)などがありますが便秘、認知症、精神病を起こすことがあります。

Mirabegron(β 3 adrenoceptor agonist、ベタニス)を使うことがあります。

Detrusor muscle に botulinum toxin type A の注射も。

sexual dysfunctionとしては勃起不全、オルガスムに達しない、libido 低下がある。

勃起不全には禁忌がなければ Sildenafil (ハイアグラ)、tadalafil (シアリス)、 vardenafil (バルデナフィル)があります。

Sialorrhoea(流えん、よだれ)は軽症では主に夜間起こりますが進行するにつれ昼間にもおこり誤嚥リスクになります。砂糖フリーのガムを噛んで自然な飲み込み (swallowing) を促します。薬物治療としては ipratropium spray(アトロVENT)、アトロピン舌下、glycopyrronium(シーブリ)があります。その副作用として口渇、霧視 (blurring vision)、便秘、尿閉、幻覚、記憶障害を起こします。Botulinum toxin の唾液腺注入を行うことがあります。

起立性低血圧は起立 3 分以内に sBP20mmHg、または dBP10mmHg 低下することですが Parkinson ではよく見られます。3 分以後の遅発性起立性低血圧もあります。治療は降圧剤の減量、塩分・水分を摂る、大食いを避ける、ベッドの頭部挙上を避けるなどです。弾カストッキング、腹部ベルトもありますが効果的ではありません。症状が続く場合は、levodopa 内服 1 時間前に domperidone (ナウゼリン、抗ドパミン作用)内服、midodrine(メリジン、カテコラミン系薬)、fludrocortisone(フロネフ)早朝内服などがあります。

まとめますと胃蠕動低下で嘔気、嘔吐が起こります。ナウゼリン使用します。プリンペランはパーキンソンを悪化させますので不可です。起立性低血圧にナウゼリン、メリジン、フロネフ、流延にアトロピンです。

13. 不眠にメトヘル、デジレル、レメロン。疼痛も起きる。SSRI は Restless leg (むずむず足)を助長。

小生、老人に BZD (benzodiazepine) は決して処方しないことにしております。パーキンソン病で昼間に傾眠を起こすような鎮静剤は避けます。症例によっては不眠に非ベンゾジアゼピン系の melatonin(メトヘル、メトニン製剤), trazodone (デジレル、レスリン、抗うつ薬), mirtazapine(リフレックス、レメロン、NaSSA)が有効です。日中の傾眠にたいしては日中に強い光 (intense light) を浴びる、刺激的環境、規則的運動を薦めます。

傾眠には dopamine agonists や抗コリン薬、amantadine(シンメレル)等を減らします。カフェインも人によっては有効かもしれませんが marginal benefit(限界利益)です。

REM 睡眠障害 (rapid eye movement sleep behavior)は睡眠の妨げになりますし一緒に寝ている伴侶の怪我につながります。これはパーキンソン病のごく初期から始まることがあります。SSRI や三環系抗うつ薬はこれを助長することがあるそうです。Clonazepam (リボトリール、ランドセン、BZD 系) や melatonin(メトヘル)の低量の眠前内服が広く行われていますがエビデンスはありません。

Restless legs syndrome (むずむず足症候群)はパーキンソンではよく見られ規則的運動、カフェインやアルコールを避ける、よく眠る、鉄欠乏貧血治療で改善することがあります。Gabapentin, pregabalin, opioids などが有効なことがありますが RCT はありません。

疼痛はパーキンソン病関連と思われる。オフ期に出現することもあるし dyskinesia、早朝 dystonia に付随することもあります。ストレッチ、運動、マッサージ等を行ないます。OTC (over the counter) の鎮痛薬で軽減することもあります。Dystonic pain は抗パーキンソン病薬でたいてい反応しますが相当する筋肉への botulinum toxin 注射が奏功することがあります。

まとめますと不眠にメトヘル、デジレル、レメロンです。パーキンソン病で疼痛も起きます。SSRI は Restless leg を助長することがあります。

14. 有酸素運動推奨、すくみ足に cueing (レーザーペン、音楽、メロノム)、小声に声出し練習。

パーキンソン病は内服だけでは解決にならず多職種連携 (multidisciplinary team approach) が必要です。特に 有酸素運動は運動症状を緩和し機能的予後を改善し、認知脳、気分を含む非運動症状を改善する RCT (randomized control trial) のエビデンスがあります。運動により入院リスクも減ります。パーキンソン病が進行するにつれて理学療法は重要になります。とくに 歩行、バランス、転倒予防、姿勢、移動などの問題です。理学療法により軽症パーキンソン病での転倒を減らせます。

立ちすくみ (freezing of gait) は転倒リスクであり anxiety (不安) で増強します。狭い室内やエレベーターに入る時に突然立ちすくむと後ろから押されて転倒します。Cueing techniques (レーザーペンで前方地面を示す、音楽、メロノム) は立ちすくみに有効です。音楽を聴きながら歩くのです。

[parkinsonism, cueing techniques - Google 検索](#)

(cueing technique ユーチューブ、2 分 15 秒)

こんな簡単なことで立ちすくみがこんなに改善するのかと驚きです。いちに、いちにと声を掛けながら歩く、または音楽を聴きながら歩く、床の物差しのような線を見ながら歩くと歩行、腕の振りが改善します。

軍艦マーチとか水前寺清子の三百六十五歩のマーチ(・・古い!)など聞きながら歩くとよいのかもかもしれません。伊豆下田の黒船祭りには米海軍軍楽隊も来るのですが、堂々の軍艦マーチを演奏してくれたのにはたまげました。そのすぐ後が「どらえもんの歌」でした。

国内ではすくみ足に droxydopa (ドプス、ノルアドレナリン前駆物質) が認可されていますが、この Lancet 総説には記載はありませんでした。

パーキンソン病で声の質の変化、例えば小声、弱々しい声はコミュニケーションに問題です。
スピーチ開始の遅れ、早口になりますので早期から ST(スピーチセラピスト)に紹介します。
LVST(Lee Silverman Voice Therapy)は大きく声を出す練習で声量を取り戻します。

[LSVT LOUD Speech Therapy for Parkinson disease \(youtube.com\)](https://www.youtube.com/watch?v=...)

(ユーチューブ 2 分 53 秒、練習後の声の違いには驚きます)

まとめますとパーキンソン病に有酸素運動を推奨します。すくみ足に cueing(レーザーペン、音楽、メロノム)が有効です。小声に声出し練習(LVST)します。

それではパーキンソン病総説 Lancet, Jan.20, 2024 最重要点 14 の「怒涛の反復」です。

- ① パーキンソン病定義: 安静時振戦, 強剛, 緩慢, 姿勢反射障害, 画像正常, 薬物無し, 抗パ剤有効。
- ② パーキンソン病初期治療は dopamine agonist でなく levodopa から開始すべき。
- ③ L-ドパ分 2,3 で開始→2-3h 毎分服 CDS に、<65 歳は DA, MAO-BI, COMT 等併用。
- ④ 麦角(パロデル, ペルマックス, カバサル)使わない。振戦にドシフロール, トレリーフ, アーテン。dyskinesia にシンメトリル。
【パーキンソン病の運動症状に対する薬剤一覧】
- ⑤ L-ドパは小腸近位で吸収、蛋白摂取で吸収低下、食事とずらせ！ off 時間帯は炭水化物を。
- ⑥ off にアポカイン(DA)皮下注が器具使用で最も非侵襲的。グイアレブ(L-ドパ)皮下注も有用。
- ⑦ L-ドパ経腸用液(デュオドパ)は胃をバイパスして十二指腸へ。食事影響せず効果迅速。
- ⑧ DBS は「日内変動と dyskinesia」に視床下核か淡蒼球内節、「振戦」は視床腹側中心核。
- ⑨ 振戦は視床腹側中心核の超音波切除で治療可能。DBS は感染リスク、MRI 撮れない。
- ⑩ off 時の精神症状は落ち込み(不安, 無関心), on 時は精神高揚(興奮, 幸福感, 精神病)。
- ⑪ 妄想にセロクエル、幻覚にイクセロン、アリセプト(RCT なし)、認知症にイクセロン。
- ⑫ 胃蠕動↓にナウゼリン(プリンペラン不可), 起立性低血圧にナウゼリン, メリジン, フロリネフ。流延にアトロピン。
- ⑬ 不眠にメラトベル, デジレル, レメロン。疼痛も起きる。SSRI は Restless leg を助長。
- ⑭ 有酸素運動推奨、すくみ足に cueing(レーザーペン、音楽、メロノム)、小声に声出し練習。