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:ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病のﾋﾄﾗｰ、総統地下壕、ﾊｯｸﾙﾍﾞﾘｰﾌｨﾝの冒険、ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病の Michael J. Fox、
主は来ませり、Back to the future、ｼﾞｬｯｸ・ﾍﾞﾆｰ・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 のﾊﾟ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。著者はﾛﾝﾄﾞﾝ、ｶﾅﾀﾞ、ﾄﾞ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。

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

① ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病定義:安静時振戦,強剛,緩慢,姿勢反射障害,画像正常,薬物無し,抗ﾊﾟ剤有効。
② ﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟ分 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(ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ,ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ,ｶﾊﾞｻｰﾙ)使うな。振戦にﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ,ﾄﾚﾘｰﾌ,ｱｰﾃﾝ。dyskinesia にｼﾝﾒﾄﾘﾙ。
【ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病の運動症状に対する薬剤一覧】
⑤ L-ﾄﾞﾊﾟは小腸近位で吸収、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 にｱﾎﾟｶｲﾝ(DA)皮下注が器具使用で最も非侵襲的。ｳﾞｨｱﾚﾌﾞ(Lﾄﾞﾊﾟ)皮下注も有用。
⑦ L-ﾄﾞﾊﾟ経腸用液(ﾃﾞｭｵﾄﾞｰﾊﾟ)は胃をﾊﾞｲﾊﾟｽして十二指腸へ。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、ｱﾘｾﾌﾟﾄ(RCT なし)、認知症にｲｸｾﾛﾝ。
⑫ 胃蠕動↓にﾅｳｾﾞﾘﾝ(ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ不可),起立性低血圧にﾅｳｾﾞﾘﾝ,ﾒﾄﾘｼﾞﾝ,ﾌﾛﾘﾈﾌ。流延にｱﾄﾛﾋﾟﾝ。
⑬ 不眠にﾒﾗﾄﾍﾞﾙ,ﾃﾞｼﾞﾚﾙ,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(ﾚｰｻﾞｰﾍﾟﾝ、音楽、ﾒﾄﾛﾉｰﾑ)、小声に声出し練習。

小生今までﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病患者さんの治療はL-ﾄﾞﾊﾟ導入を総合病院の神経内科でお願いして数か月毎にそちらに通院、その合間を小生が診ておりました。
この Lancet 総説だけでは Parkinson 治療がよくわかりませんでしたので、下記文献も熟読しました。

1）ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ　2018　医学書院
2）順天堂大学脳神経内科はこうしている　最新ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病診療　日本医事新報社　2021
3）実践ﾊﾟ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

この総説で小生特に驚いたのは「ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病初期治療は dopamine agonist でなく levodopa から開始すべき」であることと「麦角製剤（ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ,ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ,ｶﾊﾞｻｰﾙ）使用の禁止」でした。
麦角製剤は弁膜症や胸膜・腹膜線維症を起こすﾘｽｸがあるからです。

1. ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病定義：安静時振戦,強剛,緩慢,姿勢反射障害,画像正常,薬物無し,抗ﾊﾟ剤有効。

ﾋﾄﾗｰはﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病だったと言われます。下記の動画と写真をご覧ください。
ﾋﾄﾗｰは左手の振戦があったのですが当時のナチの宣伝映画では左手の映像は削除されていました。
しかし 1970 年代にこのﾉｰｶｯﾄのﾌｨﾙﾑが東ﾄﾞｲﾂで発見されたのです。

This Video Exposes Hitler's Secret Illness (youtube.com)
ﾋﾄﾗｰ青年隊への勲章授与。ﾋﾄﾗｰの後ろに回した左手の振戦に注目。（ﾕｰﾁｭｰﾌﾞ 2 分 57 秒）
振戦は 1 分 05 秒、前傾姿勢は 2 分 00 秒から始まります。

ナチス・ドイツによるフランス占領 - Wikipedia
ｴｯﾌｪﾙ塔を背景にｼｬｲﾖｰ宮に立つﾋﾄﾗｰ。左手首を右手で抑えている（Wikipedia）
小生、ﾉﾙﾏﾝｼﾞｰ戦跡ﾂｱｰに参加した時、このｼｬｲﾖｰ宮に朝まだ真っ暗な 7AM 集合でした。

ﾋﾄﾗｰは左手の振戦がありそれを隠すためにいつも左手首を右手で抑えるか左手を背中に回していたのです。すなわち左右差のある安静時振戦です。ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病ではこれはよくある格好だそうです。Parkinson 病は N 字型あるいは逆 N 字型進展（例えば左手、左下肢、右手、右下肢の順）で進行することが多く同時に両手の振戦は始まりません。
両手で同時に振戦が始まったら普通 Parkinson は考えません。

ﾋﾄﾗｰの前屈姿勢にも注意してください。動画の中では 1940 年と 1944 年の姿勢が比較されており（2 分 00 秒）1940 年では胸を張っていますが 1944 年では明らかに前傾が目立ちます。
またﾋﾄﾗｰの署名には小字症がありました。
小生、神経内科の先生が患者さんの歩行時の片手の振りが小さいことだけからﾊﾟｰｷﾝｿﾝを疑っていたのには驚きました。

上記の動画は生前のﾋﾄ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、ﾌｭｰﾗｰﾌﾞﾝｶｰ、ﾌﾞﾝｶｰはｺﾞﾙﾌのﾊﾞﾝｶｰと同じ）の外でﾋﾄﾗｰﾕｰｹﾞﾝﾄ（ﾋﾄﾗｰ青年隊）に十字勲章を与える場面です。ﾋﾄﾗｰが 56 歳で自殺する 10 日前です。
ｿﾋﾞｴﾄ軍がﾍﾞﾙﾘﾝに侵攻し既にﾄﾞｲﾂ国防軍（Wehrmacht、ヴェアマハト）は弱体化、少年たちの Hitlerjugend(ﾋﾄﾗｰﾕｰｹﾞﾝﾄ、14 歳以上のﾋﾄﾗｰ青年隊)や老人たちの Volkssturm(ﾌｫﾙｸｽｼｭﾄｳﾙﾑ、民族前衛)がﾊﾟﾝﾂｧｰﾌｧｳｽﾄ（携帯用対戦車砲）を持ってｿﾋﾞｴﾄ軍戦車に立ち向かったのです。

小生 2017 年に家内とﾍﾞﾙﾘﾝに行った時、この総統地下壕の跡地を訪れました。
ｹﾞﾙﾄﾙｰﾄ・ｺﾙﾏｰﾙ通りとｲﾝ・ﾃﾞﾝ・ﾐﾆｽﾀｰｹﾞ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。
ﾋﾄﾗｰやｹﾞｯﾍﾟﾙｽ夫妻がｶﾞ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）森鴎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。この地下壕にｹﾞｯﾍﾟ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。

ｹﾞｯﾍﾟﾙｽと妻ﾏｸﾞﾀﾞは SS（Schutzstaffel, ナチ親衛隊）付き医師のﾍﾙﾑｰﾄ・ｸﾝ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。ｸﾝ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、ｹﾞｯﾍﾟﾙｽは「彼らはｹﾞｯﾍﾟﾙｽの子供なのだ！」と拒否します。
1945 年 4 月 30 日ﾋﾄﾗｰは愛人ｴﾊﾞ・ﾌﾞﾗｳﾝと結婚式を挙げた後ﾋﾟｽﾄﾙ自殺（56 歳）、総統地下壕の外で 180L のｶﾞｿﾘﾝで焼却されます。この時期、既にｶﾞｿﾘﾝも貴重でした。
子供たちは地下壕のﾍﾞｯﾄﾞにいました。地下壕には食料、菓子、酒は豊富にあり、子供たちはﾋﾄﾗｰの風呂も使うこともできました。

ﾏｸﾞﾀﾞは子供たちに「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、青酸ｶﾘのｱﾝﾌﾟ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、皮膚がﾋﾟ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です。その後、ｹﾞｯﾍﾟﾙｽ夫妻も地下壕の外で青酸ｶﾘを口に含むと同時にﾋﾟｽﾄﾙ自殺、ｶﾞｿﾘﾝ焼却されます。ｿﾋﾞｴﾄ側の剖検ではﾋﾄﾗｰもｹﾞｯﾍﾟﾙｽ夫妻も口腔からｱﾝﾌﾟﾙが見つかったようです。

帝国放送ﾍﾞﾙﾘﾝ（Reichssender Berlin、ﾗｲﾋｽｾﾞﾝﾀﾞｰﾍﾞﾙﾘﾝ）は既に沈黙していました。
5 月 1 日帝国放送ﾊﾝﾌﾞﾙｸは 9PM からﾜｰｸﾞﾅｰのﾀﾝﾎｲｻﾞｰ序曲、神々の黄昏（Götterdämmerung ｹﾞｯﾀｰﾃﾞﾝﾒﾙﾝｸﾞ）を流した後、「Achtung（ｱﾊﾄｳﾝｸﾞ注意）！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ｼﾞを流しました。

Aus dem Führerhauptquartier wird gemeldet, daß unser Führer Adolf Hitler, heute Nachmittag in seinem Befehlstand in der Reichkanzlei bis zum letzten Atemzuge gegen Bolschewismus kämpfend für Deutchland gefallen ist.
(総統司令部発表、我らの総統ｱﾄﾞﾙﾌ･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ﾄﾞｲﾂの為に亡くなられた)

このﾍﾞ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」

【ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病定義】
ﾊﾟ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) ﾊﾟｰｷﾝｿﾝﾆｽﾞﾑがある。
　ﾊﾟｰｷﾝｿﾆｽﾞ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) ﾊﾟｰｷﾝｿﾆｽﾞﾑを起こす薬物・毒物への曝露がない。
4) 抗ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病薬(ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ受容体刺激薬または L-ﾄﾞﾊﾟ)にてﾊﾟｰｷﾝｿﾆｽﾞﾑに改善がみられる。

以上4項目を満たした場合、ﾊﾟ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、ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病疑い症例(Probable)とします。

まとめますと、ﾊﾟ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、抗ﾊﾟ剤が有効の時です。

2. ﾊﾟ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、今までﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病治療はまず dopamine agonist(ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ受容体刺激薬:ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ、ﾍﾞﾙﾏｯｸｽ、ｶﾊﾞｻｰﾙ、ﾋﾞ･ｼﾌﾛｰﾙ、ﾚｷｯﾌﾟ、ﾆｭｰﾌﾟﾛ)から開始してそのあとで levodopa(ﾚﾎﾞﾄﾞﾊﾟ含有製剤:ﾄﾞﾊﾟｽﾄﾝ、ﾈｵﾄﾞﾊﾟｽﾄﾝ、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-ﾄﾞﾊﾟからﾄﾞﾊﾟﾐﾝに変換されることなく直接ﾄﾞﾊﾟ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ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ受容体(D1、D2)でﾄﾞﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟは他のどんな薬よりもﾊﾟ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
「ﾊｯｸﾙﾍﾞﾘｰ・ﾌｨﾝの冒険」の中でﾌｨﾝが逃亡奴隷ｼﾞﾑ達と気球に乗り地球の地動説について話す
のですがｼﾞﾑが「何を言いなさる。太陽が地球の周りを動くのは一目瞭然ですだ。」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ﾋﾟ州は赤く塗ってあるので、ここは
ﾐｼｼｯﾋﾟ州で間違いない、地図が嘘を言うはずはないとｼﾞﾑは断言します。

L-ﾄﾞﾊﾟは、若年者では老人よりも dyskinesia を起こしやすいのですが、L-ﾄﾞﾊﾟ<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
心配のいらないことを伝えよ（reassure）とのことです。
Dopamine agonists と比べて L-ﾄﾞﾊﾟ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)
L-ﾄﾞﾊﾟによる dyskinesia(youtube, 3 分 01 秒)

下記は映画「Back to the future」の主人公 Michael J. Fox の若年性ﾊﾟ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
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）がﾀｲﾑﾏｼﾝのﾃﾞﾛﾘｱﾝで 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ﾌﾞﾗｳﾝ博士に会います。しかしﾌﾞﾗｳﾝは信じません。ﾌﾞﾗｳﾝは
「それじゃ、1985 年の大統領は誰だ？」と尋ねます。
ﾏｸﾌﾗｲが「ﾛﾅﾙﾄﾞ・ﾚｰｶﾞﾝ」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
ｼﾞｬｯｸ・ﾍﾞﾆーだとでも言うのか」という場面があって小生大笑いでした。ﾛﾅﾙﾄﾞ・ﾚｰｶﾞﾝ大統領は俳優で
西部劇などに出ていたのです。

ｼﾞｬｯｸ・ﾍﾞﾆーはお笑い芸人で 1932 年から 1955 年までﾗｼﾞｵのｼﾞｬｯｸ・ﾍﾞﾆー・ｼｮｰというｺﾒﾃﾞｨ番組に出演
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）でｼﾞｬｯｸ・ﾍﾞﾆー・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が実に
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。

「ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病治療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2018、医学書院」に L-ﾄﾞﾊﾟ換算用量相当量の表があり非常に興味深く見ました。L-ﾄﾞﾊﾟと比べて dopamine agonist や MAO-BI がこんなに非力、微力だったとは思いも寄りませんでした。L-ﾄﾞﾊﾟの 1/10 か 1/100 程度の効果だなんて。

【L-ﾄﾞﾊﾟ換算用量相当量】

L-ﾄﾞﾊﾟ（DDI と合剤） ×1
ﾃﾞｭｵﾄﾞｰﾊﾟ（L-ﾄﾞﾊﾟ＋DDI、経腸液） ×1
ｴﾝﾀｶﾎﾟﾝ（ｺﾑﾀﾝ、COMT 阻害薬） L-ﾄﾞﾊﾟ×0.33
ｾﾚｷﾞﾘﾝ（ｴﾌﾋﾟｰ、MAO－BI） ×10
ﾗｻｼﾞﾘﾝ（ｱｼﾞﾚｸﾄ、MAO-BI） ×100
ﾌﾞﾛﾓｸﾘﾌﾟﾁﾝ（ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ、麦角系 DA） ×10
ｶﾍﾞﾙｺﾞﾘﾝ（ｶﾊﾞｻｰﾙ、麦角系 DA） ×66.7
ﾍﾟﾙｺﾞﾘﾄﾞ（ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ、麦角系 DA） ×100
ﾌﾟﾗﾐﾍﾞｷｿｰﾙ（ﾋﾞ・ｼﾌﾛｰﾙ、非麦角系 DA）×100
ﾛﾋﾟﾆﾛｰﾙ（ﾚｷｯﾌﾟ、非麦角系 DA） ×20
ﾛﾁｺﾞﾁﾝ（ﾆｭｰﾌﾟﾛ、非麦角系 DA） ×13.3
ｱﾎﾟﾓﾙﾋﾈ（ｱﾎﾟｶｲﾝ、非麦角系 DA） ×10
ｱﾏﾝﾀｼﾞﾝ（ｼﾝﾒﾄﾚﾙ、ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ遊離促進） ×1

まとめますとﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟ分 2,3 で開始→2-3h毎分服 CDS に、＜65 歳は DA, MAO-BI,COMT 等併用。

ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病の治療は L-ﾄﾞﾊﾟで開始しますが、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「持続的なﾄﾞﾊﾟﾐﾝ刺激」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）等を併用してﾄﾞﾊﾟﾐﾝの 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ﾄﾞﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟ単剤から開始、1 日 3 回投与。
2）効果不十分なら L-ﾄﾞﾊﾟ増量、DA(ﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ/ﾐﾗﾍﾟｯｸｽ，ﾚｷｯﾌﾟ，ﾆｭｰﾌﾟﾛ)か MAO-BI（ｱｼﾞﾚｸﾄ，ｴﾌﾋﾟｰ,ｴｸﾌｨﾅ）追加

3) L-ﾄﾞﾊﾟによる運動症状変動(motor fluctuations)は消化吸収に注意、L-ﾄﾞﾊﾟ調節、
COMT 阻害薬(ｺﾑﾀﾝ, ｵﾝｼﾞｪﾝﾃｨｽ)追加。Dyskinesia に amantadine(ｼﾝﾒﾄﾚﾙ)考慮。
4) 深部脳刺激(DBS)、ｱﾎﾟｶｲﾝ注、levodopa-carbidopa 腸溶ｹﾞﾙ、ｳﾞｨｱﾚﾌﾞ
(L-ﾄﾞﾊﾟ配合持続皮下注)考慮。

日本の「ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2018　医学書院」での推奨順位は次の通りです(p125)。

【ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病診療ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ 2018　推奨順位】

1) L-ﾄﾞﾊﾟを 1 日 3 回投与しても効果減弱(wearing off)がある。
2) L-ﾄﾞﾊﾟを 1 日 4－5 回投与、または dopamine agonist(DA:ﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ/ﾐﾗﾍﾟｯｸｽ、ﾚｷｯﾌﾟ、
ﾆｭｰﾌﾟﾛ等)を開始、増量、変更。
3) entacapone(ｺﾑﾀﾝ、COMT 阻害)、selegiline(ｴﾌﾋﾟｰ、MAO-BI)、istradefylline
(ﾉｳﾘｱｽﾄ、ｱﾃﾞﾉｼﾝ A2A 受容体拮抗)、zonisamide (ﾄﾚﾘｰﾌ、ﾚﾎﾞﾄﾞﾊﾟ賦活薬)などの併用。
4) 更に L-ﾄﾞﾊﾟの頻回投与および DA 増量、変更。ｱﾎﾟﾓﾙﾋﾈ(ｱﾎﾟｶｲﾝ)併用。
5) DAT(device aided therapy)即ち DBS(deep brain stimulation)、L-ﾄﾞﾊﾟ持続経腸
療法の考慮。

一方、順天堂大学の「ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病診療　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「ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病診療　2021　日本医事新報社」の推奨順位】

1)　L-ﾄﾞﾊﾟ＋DDI(dopa-decarboxylase inhibitor)
ﾈｵﾄﾞﾊﾟｽﾄﾝ、ﾒﾈｼｯﾄ(両者 100, 250mg 錠),ﾄﾞﾊﾟｺｰﾙ(50, 100, 250mg 錠)等を 1 回 50 ㎎
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 ㎎(100-100-50)
を分 3、或いは 1 日 300 ㎎を分 3 で投与。後発品のﾄﾞﾊﾟｺｰﾙは 50 ㎎錠があるので半錠 25 ㎎単位
の調節も可能です。

L-ﾄﾞﾊﾟ製剤は吸収に個人差が大きく初期は 1 回用量 100－150 ㎎、1 日投与量 300－600 ㎎を
目安として処方します。Dyskinesia は 4 ㎎/kg を超えると増加、6－8 ㎎/kg 以上でﾌﾟﾗﾄｰに
なります。150 ㎎/日で半年、300 ㎎/日で 9 カ月で症状再発するようです。
最初 L-ﾄﾞﾊﾟが良く効く期間を「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 ｴﾌﾋﾟｰ, rasagiline ｱｼﾞﾚｸﾄ,
safinamide ｴｸﾌｨﾅ)や dopamine agonist(pramipexole ﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ/ﾐﾗﾍﾟｯｸｽ,ropinirole ﾚｷｯﾌﾟ,
rotigotine ﾆｭｰﾌﾟﾛのいずれか)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 時間起きているなら 1 日 6－9 回、1 回 100－150 ㎎内服で 1 日 600－1350 ㎎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、ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ調節異常障害（dopamine dysregulation syndrome）を起こします。

それにしてもがっかりするのはﾊﾟ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（ﾈｵﾄﾞﾊﾟｽﾄﾝ、ﾒﾈｼｯﾄ,ﾄﾞﾊﾟｺｰﾙ）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
（ﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ/ﾐﾗﾍﾟｯｸｽ,ﾚｷｯﾌﾟ,ﾆｭｰﾌﾟﾛのいずれか）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(ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ,ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ,ｶﾊﾞｻｰﾙ)不可。振戦にﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ,ﾄﾚﾘｰﾌ,ｱｰﾃﾝ。dyskinesia にｼﾝﾒﾄﾘﾙ。
【ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病の運動症状に対する薬剤一覧】

ﾊﾟ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 ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ,pergolide ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ, cabergoline ｶﾊﾞｻｰﾙ）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。

麦角とはﾗｲﾑｷﾞ、ｵｵﾑｷﾞ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、ｳｫｰｷﾝｸﾞ中に畑で時々見ます。ｱﾙｶﾛｲﾄﾞを含み子宮収縮をさせます。

バッカクキン　Clavices purpurea Tulasne （バッカクキン科） 今月の薬草　社団法人日本薬学会 (pharm.or.jp)

「順天堂大学脳神経内科はこうしている　最新ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病診療　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 ﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ/ﾐﾗﾍﾟｯｸｽ,
ropinirole ﾚｷｯﾌﾟ,rotigotine ﾆｭｰﾌﾟﾛの 3 つのいずれかを推奨で大きな差異はありません。
Pramipexole（ﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ、ﾐﾗﾍﾟｯｸｽ）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 ﾚｷｯﾌﾟを考慮します。

振戦に有効なのは pramipexol ﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ/ﾐﾗﾍﾟｯｸｽ(DA)、zonisamide ﾄﾚﾘｰﾌ(L-ﾄﾞﾊﾟ賦活薬)、抗ｺﾘﾝ薬(ｱｰﾃﾝ)などです。

Rotigotine ﾆｭｰﾌﾟﾛ(ﾊﾟｯﾁ、添付薬)は off 時のすくみ足や睡眠障害、ｱﾊﾟｼｰ、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(ﾄﾞﾌﾟｽ, ﾉﾙｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ前駆物質)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-ﾄﾞﾊﾟ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とのことです。

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「ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病の運動症状に使う薬剤」をまとめます。

【ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病の運動症状に使う薬剤】

● **levodopa with DDI(dopa-decarboxylase inhibitor)**
ﾈｵﾄﾞﾊﾟｽﾄﾝ、ﾒﾈｼｯﾄ、ﾄﾞﾊﾟｺｰﾙ、ﾃﾞｭｵﾄﾞｰﾊﾟ(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。これらはﾊﾟ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 のｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝではﾊﾟ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 ｴﾌﾋﾟｰ、rasagiline ｱｼﾞﾚｸﾄ、safinamide ｴｸﾌｨﾅ)ﾓﾉｱﾐﾝ酸化酵素阻害薬**
ﾄﾞﾊﾟﾐﾝは COMT や MAO によって代謝分解されます。MAO 阻害薬でﾄﾞﾊﾟﾐﾝ分解を抑えます。MAO-BIs は適度(modest)なﾄﾞﾊﾟﾐﾝﾚﾍﾞﾙ上昇に有効(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。

conference_2023_07_02.pdf (nishiizu.gr.jp)
セロトニン症候群(Review Article) NEJM,March17, 2005 西伊豆早朝ｶﾝﾌｧ

● 非麦角系 dopamine agonist
pramipexole ﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ,ropinirole ﾚｷｯﾌﾟ,rotigotine ﾆｭｰﾌﾟﾛ, apomorphine ｱﾎﾟｶｲﾝ注
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 ｱﾎﾟｶｲﾝの舌下製剤の出現(国内未)、ropinirole ﾚｷｯﾌﾟの添付製剤(ﾊﾙﾛﾋﾟ)の出現があり錠剤に比べ非劣勢(劣らない)です。
いずれもﾊﾟ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(ｵﾝｼﾞｪﾝﾃｨｽ)
ﾄﾞﾊﾟﾐﾝは COMT や MAO で代謝分解されます。COMT 阻害でﾄﾞﾊﾟ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！)は尿がｵﾚﾝｼﾞ色に着色します。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 ｵﾝｼﾞｪﾝﾃｨｽは 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。

● AdenosineA_{2A} antagonist : istradefylline(ﾉｳﾘｱｽﾄ)
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 : triphexyphenydil(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(ﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ, ﾐﾗﾍﾟｯｸｽ)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 ｸﾛｻﾞﾘﾙ(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白血球のﾌｫﾛｰが必要です。
また clozapine-induced tachycardia があるのでﾍﾞｰｽﾗｲﾝで ECG を取ります。

まとめますと麦角(ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ,ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ,ｶﾊﾞｻｰﾙ)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。振戦にﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ、ﾐﾗﾍﾟｯｸｽ、ｱｰﾃﾝ。Dyskinesiaにｼﾝﾒﾄﾘﾙが有効です。

5. L-ﾄﾞﾊﾟは小腸近位で吸収、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。

ﾄﾞﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟの半減期は60－90分です。当初はL-ﾄﾞﾊﾟの効果は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ﾌﾟが点滅して突然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-ﾄﾞﾊﾟの血中濃度とは無関係に起こるようです。
そう言えば讃美歌の「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？」と聞かれたことがありました。

3) delayed on
L-ﾄﾞﾊﾟは普通内服後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-ﾄﾞﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟ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。

「実践ﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟ吸収が低下します。だからL-ﾄﾞﾊﾟ摂取は食事とは、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
ﾊﾟｰｷﾝｿﾝでは味方なのです。

またﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟ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 にｱﾎﾟｶｲﾝ(DA)皮下注が器具使用で最も非侵襲的。ｳﾞｨｱﾚﾌﾞ(Lﾄﾞﾊﾟ)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-ﾄﾞﾊﾟ静注や apomorphine
(ｱﾎﾟｶｲﾝ, 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(ｱﾎﾟｶｲﾝ:国内ではﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病で
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(ｱﾎﾟｶｲﾝ)、
levodopa-carbidopa intestinal gel(ﾃﾞｭｵﾄﾞｰﾊﾟ配合経腸用液)があります。
この総説の筆者の考えでは apomorphine ﾎﾟﾝﾌﾟ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。

この総説によるとﾃﾞﾝﾏｰｸ、ConvaTec 社の Neria 注入ｾｯﾄは腹壁の脂肪織炎を大幅に減らし、
皮膚ﾄﾗﾌﾞ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、ﾕｰﾁｭｰﾌﾞ、ﾄﾞｲﾂ語　1 分 56 秒)

海外には apomorphine の舌下製剤(国内未、住友ﾌｧｰﾏがｻﾉﾋﾟｵﾝ社と舌下ﾌｨﾙﾑの契約締結)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(デュオドーパ)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:デュオドーパ配合経腸用液、レボドパ 2000 mg ＋カルビドーパ 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(デュオドーパ)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(ﾄﾞﾊﾟﾐﾝは報酬系に関与し過剰により薬物への依存、
ｷﾞｬﾝﾌﾞﾙ、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、視床下核からｸﾞ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
父親がｼｬﾝﾊﾟﾝを手に持ちｽﾋﾟ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)
手指振戦に対する脳深部刺激の効果　Princeton Medical Center、ﾕｰﾁｭｰﾌﾞ 4 分 49 秒
4 分 10 秒から片手にｼｬﾝﾊﾟﾝを持つ場面

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(ｱﾎﾟｶｲﾝ)、levodopa-carbidopa
intestinal gel(ﾃﾞｭｵﾄﾞｰﾊﾟ配合経腸用液)があります。この総説の筆者の考えでは apomorphine
ﾎﾟﾝﾌﾟ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 の代替ｵﾌﾟｼｮﾝです。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おりました。

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。

ﾊﾟ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。

下記はﾊﾟ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, ﾕｰﾁｭｰﾌﾞ 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）。

ﾊﾟ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-ドパ投与で不安、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 SSRIs、SNRIs 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、エクフィナ、アジレクト）と SSRIs、SNRIs 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)
セロトニン症候群（Review Article） NEJM,March17, 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。

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 5HT2A)、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（ｸﾛｻﾞﾘﾙ）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
（ｱﾘｾﾌﾟﾄ）などの ChEIs が非常に有効なことがありますが RCT はありません。

認知症はﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病の非運動症状として多く ChEI は前脳基底部（basal forebrain: ｱﾙﾂﾊｲﾏｰではこ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(ｱﾘｾﾌﾟﾄ)、rivastigmine(ｲｸｾﾛﾝ)がﾊﾟ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↓にﾅｳｾﾞﾘﾝ(ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ不可),起立性低血圧にﾅｳｾﾞﾘﾝ,ﾒﾄﾘｼﾞﾝ,ﾌﾛﾘﾈﾌ。流延にｱﾄﾛﾋﾟﾝ。

L-ﾄﾞﾊﾟ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、今までﾊﾟ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）はﾊﾟ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(ﾅｳｾﾞﾘﾝ)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(ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ)は dopamine D2 antagonists でﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病の運動症状を悪化
させるので避けます。

便秘はﾊﾟ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（ﾗｯｸ 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(ﾍﾞｼｹｱ)、
fesoterodine(ﾄﾋﾞｴｰｽ)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 3adrenoceptor agonist、ﾍﾞﾀﾆｽ)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、ｵﾙｶﾞｽﾑに達しない、libido 低下がある。
勃起不全には禁忌がなければ Sildenafil（ﾊﾞｲｱｸﾞﾗ）、tadalafil（ｼｱﾘｽ）、 vardenafil
（ﾊﾞﾙﾃﾞﾅﾌｨﾙ）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。砂糖ﾌﾘｰのｶﾞ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(ｱﾄﾛﾍﾞﾝﾄ)、ｱﾄﾛﾋﾟﾝ舌下、glycopyrronium(ｼｰﾌﾞﾘ)があります。
その副作用として口喝、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。
弾力ストッキング、腹部ベルトもありますが効果的でありません。
症状が続く場合は、levodopa 内服 1 時間前に domperidone（ﾅｳｾﾞﾘﾝ、抗ﾄﾞﾊﾟﾐﾝ作用）内服、
midodrine(ﾒﾄﾘｼﾞﾝ、ｶﾃｺﾗﾐﾝ系薬)、fludrocortisone(ﾌﾛﾘﾈﾌ)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。ﾅｳｾﾞﾘﾝ使用します。ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝは
ﾊﾟ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ｾﾞﾘﾝ,ﾒﾄﾘｼﾞﾝ,ﾌﾛﾘﾈﾌ、流延にｱﾄﾛﾋﾟﾝです。

13.不眠にﾒﾗﾄﾍﾞﾙ,ﾃﾞｼﾞﾚﾙ,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。
ﾊﾟ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ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾞﾋﾟﾝ系の melatonin(ﾒﾗﾄﾍﾞﾙ、ﾒﾗﾄﾆﾝ製剤), trazodone
(ﾃﾞｼﾞﾚﾙ、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(ｼﾝﾒﾄﾚﾙ)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。これはﾊﾟ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（ﾘﾎﾞﾄﾘｰﾙ、ﾗﾝﾄﾞｾﾝ、BZD 系）や melatonin(ﾒﾗﾄﾍﾞﾙ)の低量の眠前内服が広く
行われていますがｴﾋﾞﾃﾞﾝｽはありません。

Restless legs syndrome（むずむず足症候群）はﾊﾟ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。

疼痛はﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病関連と思われます。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、ﾏｯｻｰｼﾞ等を行ないます。OTC
（over the counter）の鎮痛薬で軽減することもあります
Dystonic pain は抗ﾊﾟ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ﾗﾄﾍﾞﾙ,ﾃﾞｼﾞﾚﾙ,ﾚﾒﾛﾝです。ﾊﾟ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（ﾚｰｻﾞｰﾍﾟﾝ、音楽、ﾒﾄﾛﾉｰﾑ）、小声に声出し練習。

ﾊﾟ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）のｴﾋﾞﾃﾞﾝｽがあります。
運動により入院ﾘｽｸも減ります。ﾊﾟ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、ﾊﾞﾗﾝｽ、転倒予防、姿勢、移動などの問題です。
理学療法により軽症ﾊﾟ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。
狭い室内やｴﾚﾍﾞ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（ﾚｰｻﾞｰﾍﾟﾝで前方地面を示す、音楽、ﾒﾄﾛﾉｰﾑ）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 ﾕｰﾁｭｰﾌﾞ、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
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(ﾄﾞﾌﾟｽ、ﾉﾙｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ前駆物質)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。

ﾊﾟ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。
ｽﾋﾟｰﾁ開始の遅れ、早口になりますので早期からST(ｽﾋﾟｰﾁｾﾗﾋﾟｽﾄ)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)
(ﾕｰﾁｭｰﾌﾞ2分53秒、練習後の声の違いには驚きます)

まとめますとﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病に有酸素運動を推奨します。すくみ足にcueing(ﾚｰｻﾞｰﾍﾟﾝ、音楽、ﾒﾄﾛﾉｰﾑ)が有効です。小声に声出し練習(LVST)します。

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

① ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病定義:安静時振戦,強剛,緩慢,姿勢反射障害,画像正常,薬物無し,抗ﾊﾟ剤有効。
② ﾊﾟ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-ﾄﾞﾊﾟ分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(ﾊﾟｰﾛﾃﾞﾙ,ﾍﾟﾙﾏｯｸｽ,ｶﾊﾞｻｰﾙ)使うな。振戦にﾋﾞｼﾌﾛｰﾙ,ﾄﾚﾘｰﾌ,ｱｰﾃﾝ。dyskinesiaにｼﾝﾒﾄﾘﾙ。
【ﾊﾟｰｷﾝｿﾝ病の運動症状に対する薬剤一覧】
⑤ L-ﾄﾞﾊﾟは小腸近位で吸収、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にｱﾎﾟｶｲﾝ(DA)皮下注が器具使用で最も非侵襲的。ｳﾞｨｱﾚﾌﾞ(Lﾄﾞﾊﾟ)皮下注も有用。
⑦ L-ﾄﾞﾊﾟ経腸用液(ﾃﾞｭｵﾄﾞｰﾊﾟ)は胃をﾊﾞｲﾊﾟｽして十二指腸へ。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、ｱﾘｾﾌﾟﾄ(RCTなし)、認知症にｲｸｾﾛﾝ。
⑫ 胃蠕動↓にﾅｳｾﾞﾘﾝ(ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ不可),起立性低血圧にﾅｳｾﾞﾘﾝ,ﾒﾄﾘｼﾞﾝ,ﾌﾛﾘﾈﾌ。流延にｱﾄﾛﾋﾟﾝ。
⑬ 不眠にﾒﾗﾄﾍﾞﾙ,ﾃﾞｼﾞﾚﾙ,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(ﾚｰｻﾞｰﾍﾟﾝ、音楽、ﾒﾄﾛﾉｰﾑ)、小声に声出し練習。