

パーキンソン病診療のポイント

青森県立中央病院 神経内科 富山誠彦

パーキンソン病の診断のポイントと最近のパーキンソン病薬の進歩について概説した。

1. パーキンソン病診断のポイント

パーキンソン病の四大徴候（振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害）を見つけることが大事となる。2つ以上あればパーキンソン病の可能性が高い。振戦は掌を上にして両手を膝の上に置いてもらい、暗算させると誘発されやすい。安静時振戦があれば大抵の場合はパーキンソン病である。固縮をみるには肘、手、膝関節を他動的に動かしてみる必要があり、軽度の場合の判断には多少経験が必要となる。無動は体の動きをみるのが現実的で、ゆっくりかどうかをみる。姿勢反射障害の存在は難病認定の意見書作成の際に必須で（姿勢反射障害がないと難病として認定されない）、後ろへ引っぱりバランスを崩すと「有り」と判定する。パーキンソン病は専ら臨床診断でされるが、最近は画像診断も進歩してきた。パーキンソン病では MIBG 心筋シンチで心集積を欠くことが示され、さらにドパミントランスポーターのシンチにより線条体でのドパミン神経終末の減少が可視化できるようになり、鑑別診断が以前より容易になってきている。しかし診断上のバイオマーカーはまだ不十分で、画像でこの所見があればパーキンソン病といえるとか、採血すれば診断がつくという状況にはまだ達していない。薬剤性パーキンソン症候群（ドグマチールが圧倒的に多く、次いでプリンペランが多い）は比較的速く悪化する以外はパーキンソン病と区別が難しい。パーキンソン病を疑った時には、服薬歴のチェックは必須である（特にドグマチールのジェネリックは多種類あり見逃しやすい）。一方で薬剤性パーキンソン症候群は発症すると薬剤を中止しても回復しないこともあるので、高齢者へのドグマチールの投与には慎重であるべきと思われる。

2. 最近のパーキンソン病薬の進歩

パーキンソン病の治療は L-ドパ（現在はドパ脱炭酸酵素阻害薬配合剤（DCI）との合剤となっている）が依然ゴールドスタンダードである。配合される DCI の違いがあるが（カルビドーパ配合がメネシットとネオドパストン、ベンセラジド配合がネオドパゾールと EC ドパール）、基本的には同じ薬と考えて構わない。有効性において L-ドパに勝る薬はない。しかし L-ドパの長期服用に伴い運

動合併症（ウェアリング・オフ現象やジスキネジア）が生じるために、それを予防・軽減する目的でドパミンアゴニストが開発され、現在 L-ドパとドパミンアゴニストがパーキンソン病治療の二本柱といえる。L-ドパはその半減期が短いことが欠点であり、その代謝を調節し、L-ドパが長時間作用するための薬の併用がおこなわれている。コムタンは末梢での L-ドパの分解を防ぎ、エフピーは脳内のドパミンの代謝酵素を阻害することにより、共に L-ドパの作用時間を伸ばす。従ってコムタンとエフピーは L-ドパ製剤との併用が基本である。しかし、エフピーの初期パーキンソン病患者への L-ドパ非併用投与は保険適応外ではあるが、現在使用しても査定されないことになっている。

ドパミンアゴニストは運動合併症への予防効果があり、高齢でないパーキンソン病患者への比較的早期からの使用が推奨されている。効果が L-ドパに比べ低いこと、高価であることが欠点といえる。最近徐放剤の開発が進みアドヒアランスを考えて徐放剤処方例が圧倒的に増えている。また貼付剤も出てきて、選択肢が増えた。注射薬（アポモルヒネ）も登場したが、これは速効短時間作用型の薬剤でオフ現象に対するレスキューに用いる。ドパミンアゴニストといってもパロデルだけであった時代と大きく異なり、それぞれの薬の特徴を生かした治療が求められている。アゴニストの多様化がパーキンソン病治療を解りにくく、難しくしているかもしれない。

その他の作用機序の薬として、従来使用されてきたアーテン、アマンタジンがある。アーテンは抗コリン剤であり作用機序がアルツハイマー病治療薬の抗コリンエステラーゼ阻害薬と反対であることから、認知機能を低下させることが明らかになってきており、高齢者への投与は慎重になるべきである。蛇足ではあるが、過活動性膀胱の治療薬も抗コリン剤である。初期のポラキスやバップフォーだと中枢移行性があり高齢者では認知機能低下を来すことがあることに留意されたい。抗てんかん薬（イクセグラン）に抗パーキンソン病作用が見つかり、低容量の剤型となってトレリーフとして抗パ剤として販売されている。また昨年アデノシン A2A 受容体阻害薬（ノウリアスト）が抗パ剤として発売された。両薬は日本発の薬物であり、現時点で日本でのみ使用可能な薬である。非ドパミン系薬剤として今後どのように発展していくか興味深い。

このようにパーキンソン病治療の選択肢が増え、テーラーメイドとはいかないまでもパタンメイドの治療が可能になってきている。複雑化しつつあるパーキンソン病治療において、かかりつけ医と専門医の連携は重要である。精神症

状などがなければ薬の変更は頻回に必要ないので、普段はかかりつけ医、問題があった場合は専門医、定期的に年2回程度専門医の診察を受けるという形も可能である。当科では、遠方の患者さんの場合、当科に6ヶ月毎くらいに受診されて状態を把握、普段はかかりつけ医で処方してもらっている患者さんも少なくない。パーキンソン病患者を診るにあたり、治療選択に不安を感じた場合には専門医に相談することが薦められる。

表

日本での抗パーキンソン病薬発展史

1961	トリヘキシフェニジル (アーテン)
1972	L-DOPA (ドパストン)
1975	アマンタジン (シンメトレル)
1980	L-DOPA/DCI 合剤 (メネシット、ネオドパストン)
1985	ブロモクリプチン (パロデル)
1989	ドロキシドパ (ドプス)
1994	ペルゴリド (ペルマックス)
1996	タリペキソール (ドミン)
1998	セレギリン (エフピー)
1999	カベルゴリン (カバサール)
2004	プラミペキソール (ビ・シフロール)
2006	ロピニロール (レキップ)
2007	エンタカポン (コムタン)
2009	ゾニサミド (トレリーフ)
2010	プラミペキソール徐放剤 (ミラペックス LA)
2012	ロピニロール徐放剤 (レキップ CR) アポモルヒネ注射剤 (アポカイン)
2013	ロチゴチン (ニュープロ) イストラデフィリン (ノウリアスト)
2014	L-DOPA/DCI/エンタカポン合剤 (スタレボ)

緑 L-ドパおよびその修飾薬

青 ドパミンアゴニスト

黒 その他の薬剤