

3. パーキンソン病

パーキンソン病 (PD) は、英国の開業医 James Parkinson が 1817 年に “Shaking Palsy (振戦麻痺)” と提唱した疾患を、のちにフランスの神経学者 Charcot が PD と命名した。わが国における PD の有病率は、10 万人に対し 100 ~ 150 人といわれており、今後、人口の高齢化に伴いますますの増加が見込まれている。在宅で PD 患者を診るに当たっては、病期を正確に把握すること、正確に鑑別診断を行うこと、患者の生活を重んじ治療に当たること、医療・介護・福祉の連携を取ることが重要である。本稿では、PD の概要と在宅で診る際のポイントを解説する。

パーキンソン病の症状

PD では、中脳黒質においてドパミン神経細胞が脱落し、 α -シヌクレインが異常に蓄積して生じたレビー小体が現れ、中脳黒質から線条体に至るドパミンニューロンネットワークの障害が引き起こされる。振戦、筋固縮、寡動・無動、姿勢反射障害・歩行障害といった運動症状 (4 大症状) が出現するが、非運動症状が近年注目されている。

PD の運動症状として初期に高頻度に見られる症状は振戦で、4 ~ 6Hz の規則的な安静時振戦が出現する。固縮は、痙縮と異なり、屈筋、伸筋ともに筋緊張の亢進を呈し、PD では断続的にガクガクと感じる歯車様固縮が主である。これらの症状は初発症状として一側の上肢または下肢に出現し、その後、両側上下肢にも現れる。姿勢反射障害が現れるとバランスを崩しやすくなり、進行すると前屈前傾姿勢は顕著となり、突進現象、すくみ足現象がみられ転倒しやすくなる。なかには振戦が目立たず、筋固縮や動作緩慢、歩行障害で初発する例が 2 割程度ある。いずれもやがて、L-ドーパの効果は減弱し、長期投与の諸問題が生じる。

PD の非運動症状はしばしばみられ、時に運動症状に先んじて現れることもある。これはうつ病的になったり不安になる感情障害のこともあり、便秘や発汗異常、排尿障害や血圧変動といっ

た自律神経症状や痛みであったりする。また、レム睡眠行動障害、衝動抑制障害、アパシー (意欲低下) といった精神症状もしばしばみられ、認知症はレビー小体型が多くを占め、20 年の追跡で 83% との報告がある。嗅覚の低下は PD 発症前から現れる症例が報告され、将来の認知症の出現との関連が示唆されている。嗅覚検査を初期診断で活用する試みも行われている。

パーキンソン病の鑑別診断

PD の治療を行い、予後を判定し、必要な社会資源を利用するに当たり、正確な鑑別診断を行うことが不可欠である。しかし、病初期において鑑別が困難なケースがあり、PD として治療されていたケースが、他の疾患であったということも少なからず経験するところである。近年、パーキンソン病の鑑別に有用な新しい画像診断技術が普及してきた。MIBG 心筋シンチグラフィは心不全や心筋症における交感神経機能を診断する際に用いられる。パーキンソン病において自律神経障害を来すステージに至ると、心筋に 123I-MIBG は集積しなくなる。同様の変化はレビー小体型認知症や多系統萎縮症でも見られる。一方、パーキンソン病類縁疾患である進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症では集積低下は認めない。脳内ドパミントランスポーター (DAT) を検出する SPECT 検査 (シ

ンチグラフィ)はDAT スキャンと呼ばれ、パーキンソン症候群やレビー小体型認知症の診断に有用である。在宅診療において臨床症状から診断が困難な場合、これらの画像診断を用い正確な診断と予後予測を迅速に行うことに躊躇すべきでないとする。また、薬剤により惹起されるパーキンソニズムは特に注意する必要がある。抗精神病薬や抗うつ薬の副作用はよく知られているが、制吐薬や抗潰瘍薬、降圧薬、抗腫瘍薬、抗ウイルス薬や抗真菌薬のなかにも薬剤性パーキンソニズムを来すものがある。

パーキンソン病の治療

現在わが国で用いられている薬剤は、L-ドーパおよびドーパ脱炭酸酵素合剤、ドパミン受容体刺激薬、抗コリン薬、ドパミン放出促進薬、モノアミン酸化酵素B型(MAO-B)阻害薬、カテコール-O-メチル転移酵素(COMT)阻害薬、ノルアドレナリン補充薬、ゾニサミド、アポモルヒネ注射薬、アデノシンA2A受容体拮抗薬などである。患者ニーズに応じ、薬剤の多様な剤型や配合剤が開発されている(表)。

日本神経学会の『パーキンソン病治療ガイドライン』によると、70歳未満で認知症を伴わない場合、ドパミン受容体刺激薬を少量から開始し、維持量まで漸増する。原則として非麦角系薬剤を用いるが、理由は麦角系薬剤が心臓弁膜症や後腹膜線維症を惹起する可能性があるためである。75歳以上の高齢者PDまたは認知症を伴う場合、L-ドーパを第一選択とする。このガイドラインは2011年に改定されたが、改定後は患者の多様性を尊重し治療することが推奨されている。

運動症状の進行に応じ薬剤を組み合わせ、さらに非運動症状の治療薬が加わる。自律神経系には、排尿機能に作用する薬剤、起立性低血圧に作用する薬剤、消化管蠕動運動に作用する薬剤、排便機能に関与する薬剤などが用いられる。精神症状や認知症状に対する薬剤も用いられる

が、パーキンソニズムへの影響を考慮して投与しなければならない。

初期に有効であったL-ドーパも治療開始5年を過ぎるころから、ドパミン神経終末の減少が原因で長期投与に伴う諸問題が生じる。精神症状(幻覚、妄想)、神経症状(ジスキネジア、ジストニア)、日内変動、薬効不安定、ドパミン作動薬不応症状(すくみ足、姿勢反射障害)、自律神経症状、知的機能低下などである。

ジスキネジアは舞踏病様あるいは振戦様であり、薬剤の血中濃度が高いときや、薬物濃度が上昇あるいは下降する際に現れる。

治療が進むにつれ問題となる運動症状が、

表. パーキンソン病治療薬の種類 ()内は商品名

<p>●レボドパ レボドパ(ドバストン、ドバゾール) レボドパ・カルビドパ配合薬 (ネオドバストン、メネシット) レボドパ・ベンセラジド配合薬 (マドパー、イーシー・ドパール、ネオドバゾール) レボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合薬(スタレボ)</p>
<p>●MAO-B阻害薬 セレギリン(エフピー)</p>
<p>●COMT阻害薬 エンタカポン(コムタン)</p>
<p>●ドパミンアゴニスト プロモクリプチン(パロデル) ペルゴリド(ペルマックス) カベルゴリン(カバサル) タリペキソール(ドミン) プラミベキソール(ピ・シフロール、ミラベックス) ロピニロール(レキップ、レキップCR) ロチゴチン(ニュープロ)※貼付薬 アポモルヒネ(アボカイン)※注射薬</p>
<p>●抗コリン薬 トリヘキシフェニジル(アーテン) ビペリデン(アキネトン) プロフェナミン(パーキン) ピロヘプチン(トリモール) マザチコール(ベントナ)</p>
<p>●ドパミン遊離促進薬 アマンタジン(シンメトレル)</p>
<p>●ノルアドレナリン前駆物質 ドロキシドパ(ドプス)</p>
<p>●アデノシンA2A受容体拮抗薬 イストラデフィリン(ノウリアスト)</p>
<p>●レボドパ賦活薬 ゾニサミド(トレリーフ)</p>

wearing-off 現象、on-off 現象、no-on 現象などである。wearing-off 現象は薬剤の血中濃度と関連し、運動症状が改善・増悪する現象である。on-off 現象は、服薬時間と関連がなく突然生じる一過性の高度の無動症状である。no-on 現象は、服薬しても無動などの運動症状が改善しない現象である。これらに対しては、服薬時点の工夫や投与回数の増回の他、低蛋白食摂取、ドパミン受容体刺激薬の併用、モノアミン酸化酵素阻害薬や、カテコール-O-メチル転移酵素阻害薬やゾニサミドの投与などが有効とされている。ドパミン受容体刺激薬のなかには、徐放剤やパッチ剤など長時間安定した薬剤血中濃度を維持できる製剤もある。罹病期間が長期になり、運動機能が低下した在宅療養患者の場合、長期経過に伴う諸問題がほぼ必発と考え、患者、家族の負担の軽減と患者の生活スケジュールを考えた治療方針を立てることが求められる。

悪性症候群はD2受容体遮断が関連して生じると考えられており、L-ドーパの中止・減量・不規則服薬、脱水・感染症などによる全身状態の悪化が誘因となり、発熱、発汗、頻脈、筋固縮・無動の急激な悪化、意識障害を来し、ミオグロビン尿による腎不全から死に至ることもある。発症した場合、全身管理と発症前の量のL-ドーパ投与、経腸投与が困難な場合は半量から同量のL-ドーパ点滴投与を行い、重症例はダントリウム[®] 静脈内投与を行って治療する。何よりも日頃の服薬指導管理が重要である。

非薬物療法としては、リハビリテーション(以下、リハ)と手術療法が挙げられる。PD患者に対しリハを行う意義は、身体機能面のみならず、うつや睡眠障害などの精神症状や認知症、さらに言えば老化に対する対応も含め、生活機能の改善とQOLの向上を目指すところにある。治療に対する高い意欲を持ち、自らの意識や生活パターンを変容させようとする気持ちをサポートする関わりが重要である。

実施するリハの項目には、運動療法、作業療

法、言語療法、口腔機能訓練、呼吸訓練、物理療法、装具処方、家屋改造指導などがある。患者の状況に応じ、生活の自立と安全かつ快適な生活を送ることを念頭に置き、プログラムを作成する。基本的身体能力の維持と強化には運動療法をなんらかの形で毎日実施することが望ましい。PDで損ないやすい歩行、方向転換、起居動作、寝返り、起き上がりなどの訓練を行い、転倒を予防し、筋力や心肺機能の衰えの防止と強化を目指す。音楽療法は運動機能に加えQOL向上にも有用である。呼吸機能の低下や誤嚥の予防のために、包括的な呼吸・摂食嚥下リハが有効と考えられている。

PDに対する外科的治療はL-ドーパ療法以前より行われており、近年、薬剤が功を奏さず日内変動が激しい症例には保険診療が認められた脳深部刺激法(DBS)が適応となる。以前はウイルスベクターを用いた遺伝子治療が注目されていたが、iPS細胞によるドパミン産生神経細胞の移植治療が実用段階に入り、創薬の分野における応用とともに期待されている。

パーキンソン病患者を在宅で 診るために

在宅医療の原点は、「生活の場」である日常を尊重し、生活のなかで治療を進めることにある。当然のことだが、治療のために生活があるのではなく、生活のために治療があることを念頭に置いて、患者を診ていくことが重要である。

発病初期はL-ドーパやドパミン受容体刺激薬の効果が良好であるため、PDであることを早期に診断し、早期治療に結び付けることが重要である。ドパミン受容体刺激薬には神経保護作用があるとの報告もあり、日本神経学会治療マニュアルに沿った薬物治療を進めつつ、散歩、ストレッチ、筋力強化訓練メニューが日常生活のなかで自然にできるよう働きかける。さらに、薬剤の使用量は必要かつ十分量を投与すること

が重要である。L - ドーパの効果の不十分な場合L - ドーパを増量するかドパミン受容体刺激薬を追加する。ドパミン受容体刺激薬の投与量が十分にもかかわらず効果が不十分な場合、L - ドーパを追加する。また、ドパミン受容体刺激薬には徐放剤やパッチ剤といった剤型があり、薬剤の特性と併せて検討の上投与し、副作用の発現に注意する。それでもL - ドーパなどの効果が乏しい場合には、他のパーキンソン症候群の可能性があるので、迅速な精査、並びに鑑別診断を行う必要があり、専門医との連携を行う。

在宅で診察することの多い進行期におけるwearing-offに対しては、L - ドーパの投与を頻回にする他、セレギリン、エンタカポンといったドパミン代謝に作用する薬剤の使用や非ドパミン作動薬であるゾニサミドやイストラデフィリンの使用を検討する。また、振戦に対し少量の抗コリン薬は若年者には有効であるが、高齢者においては認知症を助長する恐れがある。すくみ足に対してドロキシドパ、ジスキネジアに対してアマタジンが有効である。

精神症状において、性的妄想や病的賭博はしばしばみられ、このことが介護者の多大な精神的負担となることがある。このような場合、運動機能を犠牲にしても精神症状に対する治療を優先させる必要がある。L - ドーパなどのドパミン作動薬の減量や、非定型向精神薬の使用を試み、精神症状の出ないぎりぎりの投薬量の設定を行う。PD治療に精通した医師と協働し、治療に当たることが勧められる。地域における医療連携システムを活用するとよい。PD患者は、診察場面などで緊張すると、実際の生活場面での能力以上に振舞いがちであるため、在宅医は日常における患者の生活能力や介護状況などを専門医に情報提供し、診察場面のみならず、生活場面において適正な治療が行われるように援助し、患者利益につなげる必要がある。

さらに病期が進み、通院治療を受けることができなくなった状況において重要となるのは、

合併症予防と全身管理である。1日を通じ、薬物の効果が現れる時間が短くなり、運動症状の進行とともに起立性低血圧が加わり、起居動作、起立保持、座位保持が困難となる。場合によっては失神を来すため、臥床時間が長くなり、このことがさらに寝たきり状態を助長する。寝たきり状態は、排尿障害、便秘などを悪化させ、さらに廃用症候群全般を進行させる。幻覚妄想やうつ状態は病状の進行と薬剤によるものがあり、大きく患者のQOLを損なう。対策としては、薬剤の効果が現れているonの状況を少しでも長い時間維持し、offであっても意識障害はないためメンタル面での刺激を与え、身体面においては廃用症候群や合併症予防の対応を行い、患者自身の生活と介護状況の双方を踏まえて薬物の投与法を考慮することを基本とする。

高度障害を呈するPD治療と介護には、患者・家族に多大な負担が強いられる。主治医は種々の制度や社会資源の活用を勧め、負担の軽減を図らなければならない。難病と身体障害の認定は、Yahr Stage III以上の機能障害を呈する状況になったころ、本人家族に認定を受けることを勧めるとよい。いずれの認定も、指定医が診断書の作成を行うことになるため、必要に応じて身近な指定医を紹介し手続きを行う。また、このころから在宅療養を意識し、かかりつけ医と訪問診療などについて相談するとよい。

おわりに

PDは神経難病のなかでも最もポピュラーな疾患であり、治療の進歩と人口の高齢化に伴い患者数も増加している。筆者は、PD患者が将来への希望と尊厳を持ちながら生活できる場合は、在宅が一番であると確信している。しかしながら、望みながらも在宅生活ができないでいる患者が多くいることも現実である。本稿が、在宅医にとってPD診療の一助になれば幸いである。

(石垣 泰則)