

## パーキンソン病患者のカルテ調査による薬剤の使用状況と ADL に及ぼす影響

大川浩子\*†<sup>1</sup>, 谷本明日香†<sup>2</sup>, 旭 満里子†<sup>1</sup>, 成橋和正†<sup>2</sup>,

松下 良†<sup>2</sup>, 坂尻顕一†<sup>3</sup>, 宮本謙一†<sup>1</sup>

金沢大学医学部附属病院薬剤部†<sup>1</sup>

金沢大学大学院自然科学研究科医療薬学専攻†<sup>2</sup>

金沢大学医学部附属病院神経内科†<sup>3</sup>

### Study of Effect of Pharmacotherapy on ADL in Patients with Parkinson's Disease Based on Medical Report

Hiroko Ohkawa\*†<sup>1</sup>, Asuka Tanimoto†<sup>2</sup>, Mariko Asahi†<sup>1</sup>, Kazumasa Naruhashi†<sup>2</sup>,

Ryo Matsushita†<sup>2</sup>, Ken-ichi Sakajiri†<sup>3</sup> and Ken-ichi Miyamoto†<sup>1</sup>

Department of Pharmacy, Kanazawa University Hospital†<sup>1</sup>

Division of Pharmacy and Health Sciences, Graduate School of

Natural Science and Technology, Kanazawa University†<sup>2</sup>

Department of Neurology, Kanazawa University Hospital†<sup>3</sup>

{ Received December 7, 2000 }  
{ Accepted May 7, 2001 }

The control of drug use for Parkinson's disease is very important for both the QOL and ADL of patients. Nowadays, patients with Parkinson's disease are treated with the concomitant use with L-dopa, dopamine receptor agonists and norepinephrine receptor agonists. However, these drugs elicit some adverse effects. Therefore, we tried to search for the effects and adverse effects, based on patient histories. As a result of our investigations, most patients broke out with tremors and were administered anticholinergic drugs, while a few patients were treated with L-dopa as the first drug of choice. Avoid the administration of L-dopa at first seemed to help prevent the onset of Wearing-off or On-off phenomenon. Gastric mucosal cytoprotective drugs appeared to be effective for preventing of gastric symptoms due to drugs for Parkinson's disease. Moreover, we found that mental symptoms only rarely occurred after the re-administration of anticholinergic drugs. We must be careful to treat patients with brain infarction after the onset of mental symptoms. These results are valuable for helping to improve the treatment of Parkinson's disease, and may also help in performing further studies on the use of new drugs.

**Keywords** — Parkinson's disease, ADL, QOL, effect, adverse effect, medical report

### 緒 言

パーキンソン病は、神経変性疾患の一つである。中脳

の黒質神経細胞は、軸索を線条体に送っており、その終末からドパミンを分泌している。この黒質-線条体ドパミン神経路は、滑らかですばやい運動を行うには必須で

†<sup>1-3</sup> 石川県金沢市宝町13-1 ; 13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8641 Japan

ある。パーキンソン病では、この黒質神経細胞の変性のためドパミンの分泌量が減少し、線条体でのドパミン含有量が低下するため、さまざまな運動障害が出現する<sup>1,2)</sup>。パーキンソン病の症状には、運動症状、精神症状、自律神経症状が知られている。そのうち運動症状には4大主要症候①振戦、②筋固縮、③無動、④姿勢反射障害（歩行障害を含む）が見られる。また、パーキンソン病の重症度を臨床症状によって分類し、評価する方法としては、Hoehn and Yahrの重症度分類（表1）がよく用いられる<sup>3)</sup>。

パーキンソン病の治療法には、①薬物療法②リハビリテーション③外科的方法がある。薬物療法では、L-dopa製剤の登場により、パーキンソン病患者のQuality of life (QOL)は著しく向上し、予後も改善された<sup>4)</sup>。しかしながら、L-dopa製剤の長期使用には、Wearing-off, On-off現象<sup>5)</sup>などの問題点があり、今日ではその予防と患者の症状にあった薬剤の投与が行われてきている。そこでわれわれはパーキンソン病の外来・入院患者71名について、投薬されている薬剤の使用状況・有効性・副作用を

調査した。そして、運動症状を改善しつつ、精神症状、消化器症状の発現を事前に予防する投与法はあるか、また、進行とともに増加するという自律神経症状と薬剤との関連はあるかを検討することとした。以上のことをもとにActivity of daily life (ADL)向上のために、何を指標にパーキンソン病治療薬を選択し、さらには副作用防止に有効な併用薬などを調査し、今後の治療に役立てることとした。

## 方 法

### 1. 調査対象

1993～1998年（5年間）に本院神経内科を受診したパーキンソン病患者71名のカルテ（外来・入院）を調査した。

### 2. 調査内容

①患者の初発症状・初発年齢、②患者のカルテ調査時のYahr重症度分類に基づく症状、③患者の運動症状と薬剤の関連、④患者の自律神経症状<sup>6)</sup>と薬剤の関連、⑤患者の精神神経症状<sup>7)</sup>と薬剤の関連、⑥患者の消化器症状<sup>7)</sup>と薬剤の関連の6項目とした。

なお、調査内容のうち、項目③～⑥の判定基準として、有効性はカルテに有効と明記されているもの、副作用はカルテに副作用と明記されているものあるいは、薬剤の変更、追加、増量によって症状が発現したものとした。

## 結 果

### 1. 対象患者と使用薬剤

調査対象患者は、男性37名、女性34名の計71名であり、平均年齢は66.6歳、平均罹患期間は7.6年、平均発症年齢は56.2歳であった。また、初発症状は男女とも振戦が最も多かった（表2）。

現在の患者の症状としては、Yahr分類による重症度では、ステージによる平均年齢の差は見られなかった

表1. Yahrの重症度分類

ステージⅠ	症状が一側性で障害はごく軽度である。
ステージⅡ	症状は両側性であるが歩行の障害はない。日常生活、就業には多少の支障はあるが行い得る。
ステージⅢ	方向転換が不安定で、突進現象が出現。歩行障害がある。機能的には活動が幾分制限されるが、仕事の種類によってまだ働く力を持っている。患者は独立した生活が可能で障害は中等度である。
ステージⅣ	かなり症状が進んだ著しい障害を示し、また歩行は介助なしにどうやら可能だが、他の日常動作は部分介助を必要とする。
ステージⅤ	日常生活に全面介助が必要で、介助なしで車椅子、ベッドからでることもできない。

表2. 発症年齢と初発症状

発症年齢	女性	男性
平均年齢	59.2歳	53.3歳

初発症状	振戦	姿勢反射障害 (歩行障害)	筋固縮	無動
男性	17件	10件	10件	3件
女性	23件	7件	4件	5件

(図1). また, 最も患者が多かったのはステージⅡ°~Ⅲであった(Ⅱ°はⅢにより近いⅡを, Ⅲ°はⅣにより近いⅢを意味する). 症状の内訳は多い順に振戦64件, 歩行障害54件, 筋固縮38件, 無動33件であった. その他, パーキンソン病症状以外の訴えで多い症状は, 腰痛: 14例, 浮腫: 6例, 構音障害: 4名であった. 併発症は多い順に高血圧: 16名, 高脂血症: 12名, 糖尿病: 9名, 脳梗塞: 7名であった.

各ステージの使用薬剤の種類には明らかな差は認められなかった. しかし, 平均併用薬剤数は, ステージⅠ~Ⅱで約2.8剤, ステージⅡ°~Ⅲで約3.8剤, ステージ

Ⅲ°~Ⅳで約4.2剤と, ステージが進行するにつれて多くなる傾向にあった.

使用薬剤は多い順に①非選択的ドパミン受容体刺激薬(商品名: パーロデル, ペルマックス)が88件(内訳はパーロデル: ペルマックス; 約10: 7), ②L-dopa製剤(商品名: メネシット, ネオドパストン)が73件, ③抗コリン剤(商品名: アーテン, アキネトン)が49件(内訳はアーテン: アキネトン; 約50: 1), ④アマンタジン(商品名: シンメトリル)の30件の順であった. これらパーキンソン病治療薬の選択には決まった基準はなく, 患者の症状に基づいて投与されていたが, 初期症状として最も多くみられる振戦に対しては, 抗コリン剤(商品名: アーテン)から開始する 경우가多かった.

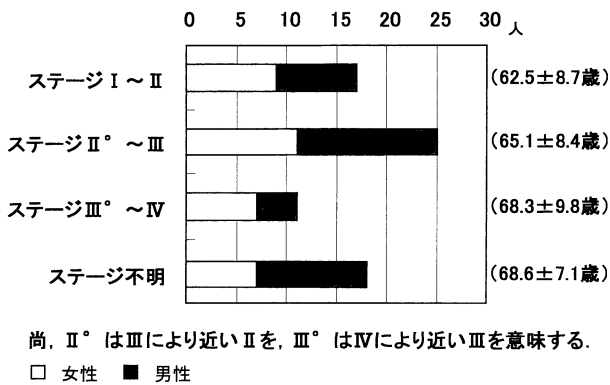


図1. Yahr分類による対象患者の重症度

## 2. 4大症候に対する使用状況と有効性

パーキンソン病の4大症候(振戦, 筋固縮, 無動, 姿勢反射障害: 主に歩行障害)に対する抗パーキンソン病治療薬の使用状況と有効性の関係を調査した結果が図2である. 振戦に対しては抗コリン剤(商品名: アーテン), L-dopa製剤(商品名: メネシット, ネオドパストン)の使用が最も多く, 次いで非選択的ドパミン受容体刺激薬(商品名: パーロデル, ペルマックス), アマンタジン(商品名: シンメトリル)の順であった. このうち, アーテンでは83%, L-dopa製剤では78%で効果が

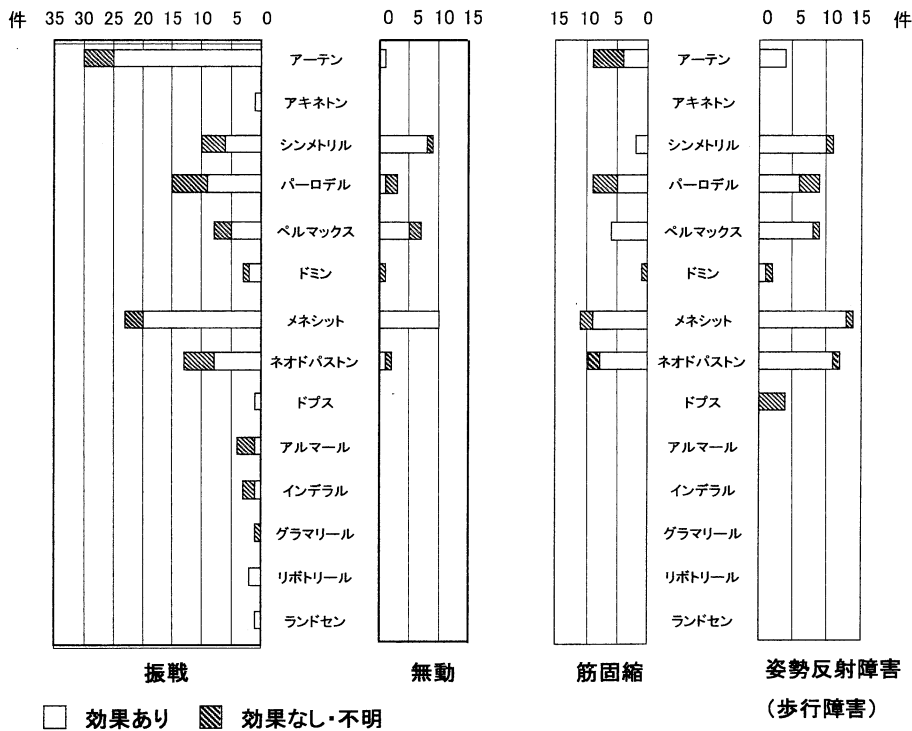


図2. 各薬剤のパーキンソン病4大症状への有効性

認められていた。無動に対しては、L-dopa 製剤、シンメトリル、非選択的ドパミン受容体刺激薬が多く用いられ、有効率では L-dopa 製剤が91%、シンメトリルが88%、非選択性ドパミン受容体刺激薬が60%であった。筋固縮に対しては、L-dopa 製剤、非選択性ドパミン受容体刺激薬、アーテンの順に使用頻度が高く、有効率では L-dopa 製剤が80%、非選択性ドパミン受容体刺激薬が73%、アーテンが44%であった。歩行障害に対しては、L-dopa 製剤、非選択性ドパミン受容体刺激薬、シンメトリルの順に使用頻度が高く、有効率は L-dopa 製剤が92%、非選択性ドパミン受容体刺激薬が70%、シンメトリルが90%であった。一般に、すくみ足に効果があるとされているノルエピネフリン製剤（ドロキシドパ、商品名ドプス）は、本院ではほとんど使用されていなかった。

### 3. 自律神経症状の発現頻度

ステージ別の自律神経症状の発現を図3に示した。各ステージ間に有意な差は見られなかった。男女とも、便秘、頻尿が多く見られた。投与薬剤との関係では明確なものは少なかったが、抗コリン剤による口渴、メネシット、ペルマックス、パーロデルによる下痢、便秘の悪化が疑われた。

### 4. Wearing-off, On-off 現象

Wearing-off, On-off 現象の発現時期を、L-dopa 製剤服用年数と Yahr 分類のステージ間で比較した(図4)。L-dopa 製剤服用患者69名中 Wearing-off 現象の発現が見られたのは11名で、ステージⅡ°~Ⅲが8名、ステージⅢ°~Ⅳが3名で、ステージⅠ~Ⅱでの発現は見られなかった。また、発現時期は服用開始から10年以内がほとんどであった。On-off 現象が見られたのは5名で、このうち Wearing-off, On-off 現象の両方が発現したのは2名であった。On-off 現象では、服用年数に差は見られなかった。

また、Wearing-off や On-off 現象の回避には、ドパミン受容体刺激薬が有効であった。

### 5. 副作用発現

1) 本院で使用されている主なパーキンソン病治療薬の副作用発現率を文献報告(各薬剤インタビューフォーム<sup>7)</sup>より)されているものと比較した(表3)。

①文献報告より発現率が高かったのは、シンメトリルの消化器系症状とアーテン、L-dopa 製剤の精神・神経系症状であった。また、その他の症状では、ドパミン受容体刺激薬の起立性低血圧が高かった。

②文献報告より発現率が低かったのは、L-dopa 製剤

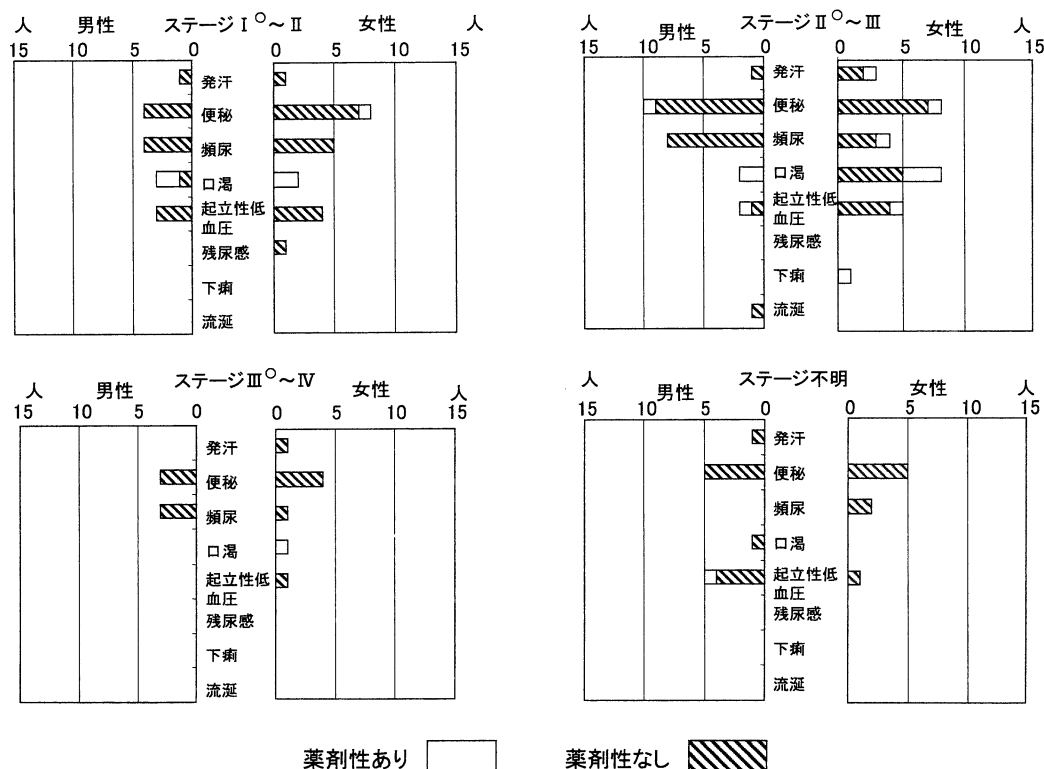


図3. 自律神経症状と薬剤との関係

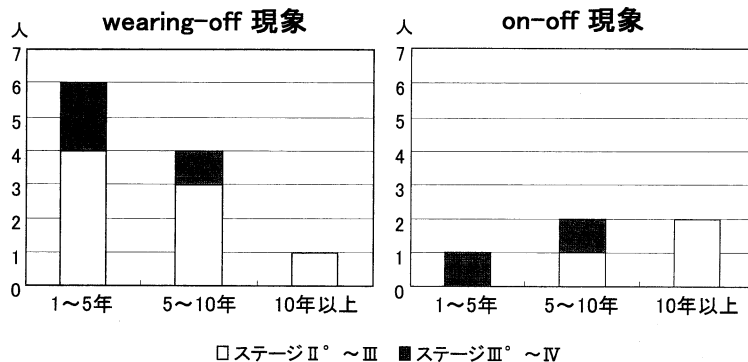


図4. L-dopa 製剤服用開始からの wearing-off, on-off 現象出現時期 (服用患者数69名)

表3. 文献報告 (各薬剤のインタビューフォームより)と本調査における副作用の比較

薬剤分類	商品名	消化器症状		精神神経症状		その他	
		文献報告	本調査	文献報告	本調査	文献報告	本調査
抗コリン剤	アーテン	76.0%	45.0%	10.0%	45.0%	14.0%	10.0%
アマンタジン	シンメトリル	10.3%	42.9%	36.7%	42.9%	53.0%	14.2%
ドパミン受容体刺激薬	パーロデル	46.5%	54.2%	39.5%	25.0%	14.0%	20.8%
	ペルマックス	60.0%	60.0%	32.8%	10.0%	7.2%	30.0%
L-dopa製剤	メネシット	35.0%	17.0%	36.0%	73.0%	29.0%	10.0%
	ネオドパストン	47.0%	10.0%	40.0%	75.0%	13.0%	15.0%

の消化器系症状であった。この理由として、ほとんどの症例で胃粘膜保護、胃腸機能調整薬などが併用されていたためと考えられた。

③アーテンによる物忘れ・幻覚などの症状の発現は減量または中止によってほとんどの場合消失した。うち約半数の症例で、再度少量から投薬を開始したが、幻覚の再発は見られなかった。

2) パーキンソン病治療薬の服用中に精神神経症状を起こした患者を、既往に脳梗塞のある場合とない場合で比較した (図5)。脳梗塞の既往があった26人中7名の患者すべてが精神神経症状を訴えていた。

## 考 察

パーキンソン病患者は、20歳代や80歳近くの発症もある<sup>1)</sup>が、そのほとんどが50歳代後半~60歳代の発症である。今回、調査対象とした患者の平均発症年齢は56.2歳であった。

本症の進行パターンは、一般には振戦や歩行障害が片側上肢または下肢から始まり、ついで反対側の上肢、下肢へと進展していく。この進行は脳血管性や薬剤性のパーキンソニズムと異なっている<sup>2)</sup>。今回調査対象の患者のほとんどすべてが片側から発症しており、発症に気

づかず進行してから病院にかかった患者も含め、薬剤性パーキンソニズムの患者はいないと考えられた。また、初発症状として振戦が最も多く見られたのも、通例どおりといえる。

また、外来患者のほとんどがYahr分類のステージII°~IIIであったのは、ステージI~IIは症状が軽く患者が病気に気づいていないことが考えられ、ステージIII以上になると外来通院が困難となるため患者数が少なかった理由と考えられる。

最近の、本症の進行度と重症度別による治療薬の選用法は、早期/軽症にはドパミン受容体刺激薬を単独で使用するの一般的なようになってきている<sup>9)</sup>。症状が進行すればアマンタジンを追加併用する。L-dopa製剤は初めから使用しないのが通例だが、早期に症状の改善を計らなければならない場合は、少量から開始する。進行期/中等~重症には低用量・多剤併用を基本とする<sup>9)</sup>。

今回の対象者のほとんどが初発症状として振戦が多くみられ、抗コリン剤から開始するが多かった。しかしながら、徐々にドパミン受容体刺激薬、アマンタジンを追加し、重症度を増すにつれ多剤併用療法となっていた。また、Wearing-off, On-off現象の発現を避けるため、初めからL-dopa製剤を使用する場合はほとんど見

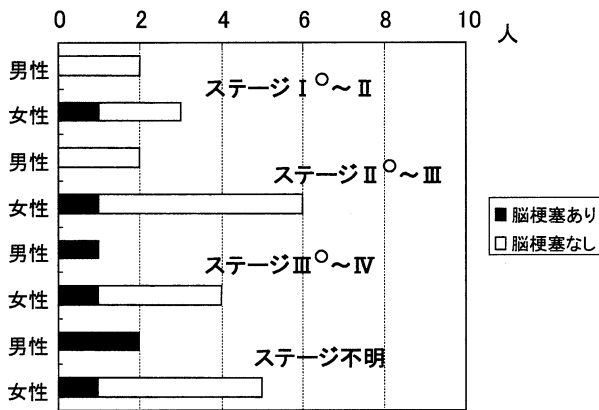


図5. 精神神経症状の発現と脳梗塞との関係

られなかった。

使用薬剤の効果を、4大症状に関して表4に示す文献報告<sup>9)</sup>と本調査を比較して評価を行った。振戦に対しては、文献報告では抗コリン剤（アーテン、アキネトン）、アマタジン（シンメトリル）、ドパミン受容体刺激薬（パーロデル、ペルマックス、ドミン）、L-dopa製剤（メネシット、ネオドパストン）、β受容体遮断薬（アルマール、インデラル）、クロナゼパム（リボトリール、ランドセン）が有効（2+）としているが、本調査では抗コリン剤のうちアーテンの使用頻度が高く、有効であった。ドパミン受容体刺激薬のうち、非選択性のパーロデル、ペルマックスが比較的使用されており、効果も認められていた。しかし、D<sub>2</sub>選択性のドミンの使用頻度は低かった。これは、近年、中枢神経系において、ドパミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>受容体がともにパーキンソン病の病態において重要な役割を果たしていることが分かってきたから<sup>10)</sup>、と考えられる。シンメトリル、L-dopa製剤はともに文献と同様有効であった。無動、筋固縮、歩行障害に対しては、L-dopa製剤が有効であり、これは文献報告と一致する。次いで、非選択性ドパミン受容体刺

激薬、シンメトリルが使用されていた。したがって、L-dopa製剤を非選択性ドパミン受容体刺激薬やシンメトリルと併用させながら、L-dopa製剤の副作用であるWearing-off、On-off現象をいかに発現させずに使用するかが焦点といえる。最近では、新たなパーキンソン病治療薬（塩酸セレギノン、カベルゴリンなど）が発売され、使用されておりこれらの有効性も期待される。

副作用に関して、本院では薬剤性と考えられる自律神経症状や消化器症状の発現頻度は、インタビューフォームなどの報告<sup>7)</sup>に比べて著しく低いものであった。このことは、胃粘膜保護、胃腸機能調整薬の併用により発現頻度を抑えていたためと考えられる。自律神経症状、精神神経症状は本症によるものと薬剤性との区別がつきにくく患者の症状を見ながら薬剤の種類および投与量の変更を考慮すべきであると考えられる。また、脳に器質的な障害の既往を有する患者の27%、中でも脳梗塞の既往歴のある患者のすべてがパーキンソン病治療薬で精神神経障害を起こしていた。一般に、脳血流に異常が見られる場合、パーキンソン病治療薬による精神神経障害が発現しやすいとの報告<sup>8)</sup>とも一致する。

パーキンソン病患者のADLの向上には、①薬剤の選択および投与量の判断、さらに②コンプライアンスを保つことが大変重要である。①に関しては、まず症状に効果のある薬剤を選択する。また、L-dopa製剤の早期使用はできるだけ避け、最も効果があると考えられる非選択性ドパミン受容体刺激薬を用いていく。また、L-dopa製剤の使用開始から約5~10年の間にWearing-off、On-off現象の発現する可能性が高いため、薬剤の作用時間の減弱が見られた場合は増量の前に他剤を加えることが重要であることが、本研究からも明らかとなった。②に関しては、パーキンソン病患者のADLを向上させるには、コンプライアンスを保つことが第一であり、そのためにはパーキンソン病治療薬による副作用を早期に発見し、中止・変更を考慮する。また、自律神経症状は便

表4. 文献報告<sup>9)</sup>

分類・一般名	商品名(本院採用品)	振戦	無動	筋固縮	その他
抗コリン剤	アーテン、アキネトン	++	+	+	
アマタジン	シンメトリル	++	++	++	
ドパミン受容体刺激薬	パーロデル・ペルマックス・ドミン	++	++	++	
L-dopa製剤	メネシット・ネオドパストン	++	+++	+++	
ノルエピネフリン製剤	ドプス	-	+	+	すくみ足、立ちくらみ
β受容体遮断薬	アルマール・インデラル	++	-	-	
テアブライド	グラマリール	-	-	-	ジスキネジア
クロナゼパム	リボトリール・ランドセン	++	-	-	

秘・頻尿が多く見られ、薬剤のみならず疾患によっても発現しやすいため、下剤、神経因性膀胱治療剤などの投与を早期に考慮すべきである。脳梗塞を既往している患者の場合は精神神経障害が発現しやすいため、事前に起こりうることを説明するなどの対処が必要であると考えられる。今回のこの調査研究が、パーキンソン病患者のADLの向上のための薬剤師の薬学的管理の一助となれば幸いである。また、今後は新薬に関する調査も進める必要があると考えている。

### 引用文献

- 1) 大熊泰之, 水野美邦, パーキンソン病とは, 薬局, **48**, 2-5 (1997).
- 2) 水野美邦編集, “神経内科ハンドブック 第2版”, 医学書院, 1996, pp. 662-670.
- 3) 阿部隆志, 石崎恵理, 東儀英夫, パーキンソン病の病態と臨床症候, 薬局, **48**, 20-26 (1997).
- 4) 阿部隆志, 山崎公也, 東儀英夫, L-DOPA 治療に

よる wearing-off 現象の発現機序とその対策, 最新医学, **52**, 65-71 (1997).

- 5) 横地正之, Parkinson 病治療のストラテジー, 最新医学, **52**, 56-64 (1997).
- 6) 朝比奈正人, 服部孝道, Parkinson 病の自律神経症状, 医学のあゆみ, **186**, 59-62 (1998).
- 7) 各種インタビューフォーム.  
 アーテン (日本ワイスレダグリー株式会社)  
 シンメトリル (ノバルティスファーマ株式会社)  
 パーロデル (ノバルティスファーマ株式会社)  
 ペルマックス (日本イーライリリー株式会社)  
 メネシット (萬有製薬株式会社)  
 ネオドバトン (三共株式会社)
- 8) 中村重信, 北村健, 抗 Parkinson 病による精神症状の発現機序とその対策, 最新医学, **52**, 86-91 (1997).
- 9) 小川紀雄, パーキンソン病治療薬の使い分け, 薬局, **48**, 49-57 (1997).
- 10) 柏原健一, ドーパミン受容体とドーパミントランスポーター, 最新医学, **52**, 18-24 (1997).