

パーキンソン病 Parkinson's Disease

Q1：パーキンソン病とは？

A：パーキンソン病は、振戦・固縮・無動・姿勢反射障害の四症状を特徴とする、錐体外路系の変性疾患である。

振戦；安静時に著明となり、随意運動を開始すると減弱する規則的なふるえ。

上肢に最も多く、ついで下顎、下肢である。

固縮；骨格筋を受動的に伸展したときに、ほぼ一様な抵抗がある現象。抵抗がガクガクと断続的になるのが特徴で歯車様固縮と呼ばれる。

無動；動作の開始に時間がかかり、開始した動作も緩慢あるいは不十分にしか行えない現象。

姿勢反射障害；バランスが悪くなる現象。軽く後ろに押されただけで姿勢を立て直せず、後ろに倒れてしまうことがある。

その他副症状として自律神経症状（便秘・頻尿・起立性低血圧など）や精神症状（抑うつ症・痴呆）も認められる場合が多い。さらにパーキンソン病と類似の神経症状を示す一群をパーキンソン症候群（パーキンソニズム）と称する。

大脳基底核にはドパミンとアセチルコリンが神経伝達物質として高濃度に存在し、このドパミン系とアセチルコリン系のバランスによって機能しているが、パーキンソン病ではドパミンニューロンの変性・脱落に伴って、ドパミン作動系の機能低下を来し、相対的にアセチルコリン系が優位となり、両者のバランスが破綻し発病すると考えられている。

パーキンソン病はその多くが中年以降に生じ、人口高齢化とともに患者数が増加しており、パーキンソン病重症度分類（Hoehn-Yahr 分類）Stage 以上は厚生省の特定疾患に指定されている。

Hoehn-Yahr 分類

Stage	症状は一側性で、機能的障害はないかあっても軽微。
Stage	両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、職業は多少の障害はあるが行い得る。
Stage	立ち直り反射に障害がみられる。活動はある程度制限されるが職種によっては仕事が可能であり、機能的障害は、軽ないし中等度だがまだ誰にも頼らず 1 人での生活が可能である。
Stage	重篤な機能障害を呈し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えられずに立つこと、歩くことはどうにか可能である。
Stage	立つことも不可能で、介助なしにはベッドまたは車椅子につききりの生活を強いられる。

Q2：パーキンソン病の振戦と本態性振戦の違いは？

A：パーキンソン病の振戦は、初発症状の約 60%に認められる。一方、本態性振戦はパーキンソン病に比べ患者数は多く、精神的に緊張した時に症状が強くなる傾向があり、治療の基本

は遮断薬である。両者の相違点として、パーキンソン病の振戦が静止時（安静時）に出現するのに対し、本態性振戦ではコップを持つなど一定の姿勢を保とうとする時（姿勢時）や、文字を書いたり箸を使って何かを取ろうとする時（動作時）に出現する。

Q3：使用薬剤は？

A：パーキンソン病の発症機序からも薬物療法の原則はドパミン神経機能の回復あるいはアセチルコリン神経機能の抑制を目的とするものが中心となり、Hoehn-Yahr 分類の Stage までの改善が得られることを目標とする。

1 レボドパ製剤

a) レボドパ単剤（ドパストン，ドパゾール，ドパール）

b) レボドパ＋ドパ脱炭酸酵素阻害薬

ベンセラジド合剤（マドパー，ネオドパゾール，イーシー・ドパール）

カルビドパ合剤（メネシット，ネオドパストン）

ドパミンは血液脳関門を通過できないため、末梢に投与しても脳内には到達しない。ドパミンの前駆物質であるレボドパは血液脳関門を通過し、脳内でドパ脱炭酸酵素によって代謝されドパミンになる。しかし、末梢に投与されたレボドパは、ほとんどが末梢性ドパ脱炭酸酵素によってドパミンに代謝され、脳へ到達するのは1～3%にすぎない。そこで通常量では血液脳関門を通過しないとされるドパ脱炭酸酵素阻害薬（ベンセラジド，カルビドパ）とレボドパの合剤が開発され、末梢でのドパミンへの分解を少なくした。これによってレボドパの投与量を4～5分の1に減量させることができ、消化器系など末梢臓器での副作用が減少した。

レボドパ製剤は一般に効果出現が早く、効果もはっきりしているためパーキンソン病治療の中心に位置する薬剤ではあるが、長期投与に伴いジスキネジア、Wearing-off 現象、On-off 現象（後述）を起こすなどの問題点がある。

2 ドパミン受容体作動薬（ドパミンアゴニスト）

a) 麦角製剤 D₂アゴニスト：プロモクリプチン（パーロデル）

カベルゴリン（カバサル）

D₁D₂アゴニスト：ペルゴリド（ペルマックス）

b) 非麦角製剤 D₂アゴニスト：タリベキソール（ドミン）

ドパミン受容体作動薬はドパミン受容体に直接作用してドパミン様作用を示すことによりパーキンソン症状を改善する。一般にレボドパの効果安定させ長期療養に伴う Wearing-off 現象や効果減弱を予防・改善する目的でレボドパと併用することが多い。

3 ドパミン放出促進薬

アマンタジン（シンメトレル）

アマンタジンはインフルエンザAの予防薬として開発されたが、投与された症例から抗パーキンソン病作用のあることがわかり、その後ドパミンの放出を高めることが明らかにされた。効果は、比較的軽度で、初期の患者に使うことが多いが、中等度以上の患者で意欲、歩行、姿勢の改善に効果を認めることがある。

4 モノアミン酸化酵素B (MAO-B) 阻害薬 セレギリン (エフピー)

MAO-Bは、ドパミンの酸化代謝の主役であり、これを阻害することによりレボドパの効果を増大、延長させる。レボドパ同様効果は期待できるが、脳内のドパミン受容体にとってはレボドパの増量と同等であるので、安易な併用は慎むべきである。

5 抗コリン薬

トリヘキシフェニジル (アーテン) ピペリデン (アキネトン・タスモリン)
ピロヘプチン (トリモール) メチキセン (コリンホール)
マザチコール (ペントナ) プロフェナミン (パーキン)

抗コリン薬は、ムスカリン性アセチルコリン受容体を遮断することにより、減少したドパミン系に対してコリン系との機能的不均衡を是正することで、その効果を発揮する。振戦に対して特に効果が強く、軽症例ほど効果が得られやすい。全般的な効果としては比較的軽度だが、初期にはレボドパより高い効果が得られることもある。

6 ノルアドレナリン神経作用薬 ドロキシドパ (ドプス)

進行したパーキンソン病ではドパミン神経細胞のみならず、ノルアドレナリン神経細胞も中等度に脱落している。これを補うためにノルアドレナリン前駆物質ドロキシドパが開発された。中等度以上のパーキンソン病にみられる、すくみ足や姿勢保持障害に有効とされている。

Q4 : ジスキネジアとは？

A : ジスキネジアはドパミン作用が過剰になるために起こる不随意運動で、口・舌・顔面・四肢・体幹にみられる。レボドパの血中濃度ピーク値が高すぎる場合にみられる peak dose dyskinesia と血中濃度が上昇する途中と下降する途中で起こる diphasic dyskinesia がある。レボドパの減量を行うのが原則であるが、減量により症状の悪化がみられる場合には減量を行わないでチアプリド (グラマリール) を用いる。

Q5 : Wearing-off 現象とは？

A : 薬物の有効時間が1～3時間に短縮され、症状が悪化することを言う。原因は、ドパミン神経が変性により減少し、脳内のレボドパがドパミン神経細胞に保持されることなく、短時間に他の細胞 (グリア細胞やセロトニン細胞) のドパ脱炭酸酵素でドパミンに代謝されるためと考えられている。レボドパが短時間に大量のドパミンになりドパミン受容体に作用するためジスキネジアが出現し、その後ドパミンが減少するため無動となる。単純にレボドパを増加すると、この現象は憎悪することが多い。従って、この場合はレボドパの1日投与量を増量するのではなく投与回数を増加してレボドパの血中濃度を調節する。

Q6 : On-off 現象とは？

A : 服用時間や血中濃度に関係なく急激な症状の軽快と憎悪が繰り返される現象を言う。レボドパの吸収・代謝過程やドパミン受容体の感受性の変化によると考えられているが、発症機

序は不明である。On-off現象が消失するまでレボドパを徐々に減量し、再び漸増、少し低い維持量を目指す。

Q7：薬剤性パーキンソニズムとは？

A：二次性パーキンソニズムは全パーキンソニズムの30～40%を占め、そのなかで薬剤性パーキンソニズムが最も多く、その他に変性疾患・脳血管障害・中毒代謝性疾患に伴うものなどがある。薬剤性パーキンソニズムの発現メカニズムとしては、ドパミンニューロンの末端からドパミンの遊出を来して枯渇させてしまうもの（レセルピン）や、ドパミン受容体に結合して神経伝達を遮断してしまうもの（向精神薬など）などが知られている。

治療は疑わしい薬剤を中止することが第一で、通常は数週間から数ヶ月で消失する。継続投与が必要な場合でもいったん中止し、パーキンソニズムが消失した後に少量から投与を再開する。重症例には抗パーキンソン薬を投与するが、レボドパ製剤よりもドパミン受容体作動薬や抗コリン薬の方が有効である。

薬剤性パーキンソニズムの原因となる代表的薬剤

フェノチアジン系（向精神薬） クロルプロマジン（ウインタミン、コントミン） ペルフェナジン （トリオミン、PZC, トリラホン） プロクロルペラジン（ノバミン、バソトミン） レボメプロマジン（ヒルナミン、レボトミン） フルフェナジン（フルメジン、アナテンゾール フルデカシン）	降圧薬 レセルピン（アポプロロン） レシナミン（ツルセルピ） メチルドパ（アルドメット）
ブチロフェノン系（向精神薬） ハロペリドール（セレネース、ケセラン） ブロムペリドール（インプロメン） チミペロン（トロペロン）	脳循環代謝改善薬 フルナリジン（フルナール） チアプリド（グラマリール）
ベンズアミド系 抗うつ薬 スルピリド（ドグマチール、アビリット）	抗不整脈薬 アミオダロン（アンカロン） アプリンジン（アスペノン）
消化器用剤 メトクロプラミド（プリンペラン、 プロメチン、テルペラン） ドンペリドン（ナウゼリン）	抗癌剤 テガフル（フトラフル、 サンフラル、フルエード） カルモフル（ミフロール、 ヤマフル）
その他の向精神薬 ピモジド（オーラップ） イミプラミン（トフラニール、クリテミン） リチウム（リーマス）	抗真菌薬 アムホテリシンB（ファンギゾン）

参考図書

PROGRESS IN MEDICINE Vol.19 No.6 (1999)

薬局 Vol.48 No.9 (1997)

今日の治療薬 各社添付文書

担当：島田

経口抗パーキンソン病薬 薬剤一覧

薬剤名		製剤	用法・用量	初回量	漸増量	維持量	禁忌	効能・効果
レボドパ製剤	ドパストン (三共)	カプセル：250mg 散：98.5%	1日200～600mg（ドパストンは250～750mg）1～3回分服 食直後服用 2～3日毎に1日量200～400mg（ドパストンは250mg）を漸増 1日2000～3600mg（ドパストンは1.5～3.5g）				<ul style="list-style-type: none"> 閉塞隅角緑内障の患者 本剤に対し過敏症の患者 非選択的モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者 	パーキンソン病 パーキンソン症候群
	ドパゾール (第一)	錠：200mg						
	ドパール (協和醗酵)	錠：200mg カプセル：200mg 細粒：99.5%						
	マドパー (日本ロシュ)	錠：レボドパ 100mg	レボドパ未投与 1日1～3錠を1～3回食後服用 2～3日毎に1日量1～2錠を漸増 1日3～6錠	レボドパ投与中 1日量は投与中のレボドパ量の1/5 相当量を1～3回服用 1日3～6錠				
イーシー・ドパール (協和醗酵)	ベンセラジド 25mg							
ネオドパゾール (第一)								
ネオドパストン (三共)	100錠： レボドパ100mg カルビドパ10mg	レボドパ未投与 1回100～125mg 1日100～300mg 毎日又は隔日に100～125mg ずつ増量 標準量：1回200～250mgを1日3回服用 1日量として1500mgを超えない	レボドパ投与中 1日量は投与中のレボドパ量の1/5 相当量を目安としてレボドパ単味製剤服用後少なくとも8時間の間隔をおいてから1日3回食後服用 標準量：1回200～250mgを1日3回服用					
メネシット (萬有)	250錠： レボドパ250mg カルビドパ25mg							
ドパ	メシル酸プロモクリプチン パーロデル (ノバルティス)	錠：2.5mg	1日1回1.25又は2.5mgを朝食直後服用 1又は2週毎に1日2.5mgずつ増量 標準量：1日15.0～22.5mg 1日5.0mgの場合は朝・夕食直後に、7.5mg以上の場合は毎食直後に分服				<ul style="list-style-type: none"> 本剤又は麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者 妊娠中毒症の患者 産褥期高血圧の患者 	パーキンソン症候群 産褥性乳汁分泌抑制 乳汁漏出症 高プロラクチン血性 排卵障害 高プロラクチン血性下垂体腺腫 末端肥大症 下垂体性巨人症
ミン	カベルゴリン カバサル (キッセイ)	錠：0.25mg 1.0mg	1日0.25mgから始め、2週目には1日0.5mg 1週毎に1日0.5mgずつ増量 標準量：1日2～4mg いずれの場合も1日1回朝食後服用				<ul style="list-style-type: none"> 麦角製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦又は妊娠の可能性のある婦人 	パーキンソン病
アゴニスト	メシル酸ベルゴリド ベルマックス (イーライリリー)	錠：50μg 250μg	本剤は通常、レボドパ製剤と併用 1日1回50μgを夕食直後2日間服用 2～3日ごとに1日50μgずつ増量し、第1週末には1日150μg服用 第2週目は300μgより始め2～3日ごとに1日150μgずつ増量し、第2週末には1日600μg服用 第3週目は1日750μgより始める 標準量：1日750～1250μg 1日100μgの場合は朝・夕食直後に、150μg以上の場合は毎食直後に分服			<ul style="list-style-type: none"> 麦角製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 		
	塩酸タリペキソール ドミン (ベーリンガー)	錠：0.4mg	1日1回0.2又は0.4mgを夕食後服用 1週毎に1日0.4mgずつ増量 標準量：1日1.2～3.6mg 1日0.8mgの場合は朝・夕食後に、1.2mg以上の場合は毎食後に分服				<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は妊娠の可能性のある婦人 本剤又は塩酸クロニジンに対し過敏症の既往歴のある患者 	

薬剤名	製剤	用法・用量	初回量	漸増量	維持量	禁忌	効能・効果
塩酸アマタジン シンメトレル (ノバルティス)	錠：50m g 錠：100m g 細粒：10%	1日100m gを1～2回分服 1週間後に維持量として1日200m gを2回分服 1日300m g 3回分服まで				<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦又は妊娠の可能性のある婦人及び授乳婦 ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	パーキンソン症候群 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善 A型インフルエンザウイルス感染症
塩酸セレギリン エフピー (藤本)	錠：2.5m g	レボドパ含有製剤と併用 1日1回2.5m gを朝食後服用 2週毎に1日2.5m gずつ増量 標準量：1日7.5m g 1日5m g以上は朝・昼食後に分服 7.5m gの場合 朝5m g 昼2.5m g 1日10m gを超えない				<ul style="list-style-type: none"> ・本剤に対し過敏症の患者 ・塩酸ペチジンを投与中の患者 ・非選択的モノアミン酸化酵素阻害薬（塩酸サフラジン）を投与中の患者 ・精神分裂病又は既往歴のある患者 ・覚せい剤、コカイン等の中枢興奮薬の依存又はその既往歴のある患者 ・三環系抗うつ剤を投与中又は中止後14日間の患者 ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与中の患者 	パーキンソン病に対するレボドパ含有製剤との併用療法（レボドパ治療において十分な効果が得られていないものYahr分類Stage～）
	覚せい剤原料のため次の点、取り扱いに注意 1. 購入には譲受証を卸に交付する必要がある。 2. 医師の処方箋により調剤したものを、その処方箋を所持するものに限り譲渡できる。 3. 保管はかぎをかけた場所。 4. 盗難等の事故、廃棄の場合は届け出が必要。（廃棄は、立会いのもとに行う。） 5. 卸への返品、薬局間の貸し借りは不可。						
抗 コ リ ン 剤	塩酸トリヘキシフェニジル アーテン (ワイズレダリー)	錠：2m g 散：1%	効能・効果のA 1日2～10m gを3～4回分服 効能・効果のB 第1日目1m g 第2日目2m g、以後1日2m g ずつ増量 1日6～10m g 3～4回分服			<ul style="list-style-type: none"> ・緑内障の患者 ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・重症筋無力症の患者 	A. 向精神薬投与によるパーキンソニズム・ジスキネジア（遅発性を除く）・アカシジア B. 特異性パーキンソニズム その他のパーキンソニズム（脳炎後・動脈硬化性）
	塩酸ピベリデン アキネトン (大日本)	錠：1m g 細粒：1%	1回1m g（細粒は0.1g）1日2回より始め漸増 1日3～6m g（細粒は0.3～0.6g）を分服				
	塩酸ピロヘプチン トリモール (藤沢)	錠：2m g 細粒：2%	1日6～12m gを3回分服			<ul style="list-style-type: none"> ・緑内障の患者 ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・重症筋無力症の患者 ・前立腺肥大等尿路に閉塞性疾患のある患者 	パーキンソン症候群
	塩酸メチキセン コリンホール (三菱東京)	錠：2.5m g 散：1%	1日15m gを2～3回分服				
	塩酸マザチコール ベントナ (ウェルファイド)	錠：4m g 散：1%	1回4m g（散は0.4g）を1日3回服用				向精神薬投与によるパーキンソン症候群
	塩酸プロフェナミン パーキン (ウェルファイド)	糖衣錠：10m g 糖衣錠：50m g 散：1%	糖衣錠：1日40～200m g 重症の場合500～600m gまで増量してもよい 散：1回0.1gを1日4回服用 2～3日毎に1回0.1g増量し2週目の終わりに1回0.5gを1日4回服用 症状の激しい場合1日5～6gを数回分服				特異性パーキンソニズム その他のパーキンソニズム
ドロキシドパ ドプス (住友)	カプセル：100m g 200m g 細粒：20%	1日100m gを1日1回服用 隔日に100m gずつ増量 標準量：1日600m gを1日3回分服 1日900m gを超えない				<ul style="list-style-type: none"> ・本剤に対し過敏症の患者 ・閉塞隅角緑内障の患者 ・本剤投与中の患者にハロタン等ハロゲン含有吸入麻酔剤を投与しない ・イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤を投与中の患者 ・妊婦又は妊娠の可能性のある婦人 	パーキンソン病（Yahr分類Stage）におけるすくみ足・たちくらみの改善

抗パーキンソン病薬の重大な副作用と初期症状

	主要商品名	一般名	副作用	初期症状
レボドパ製剤	ドパストン	レボドパ	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり
	ドパゾール		錯乱・幻覚	頭痛、不快感、無力感、集中力の低下、記憶力の低下、手足のふるえ
	ドパール		胃・十二指腸潰瘍の悪化	食欲低下、胸やけ、吐き気、胃痛、黒い便
			溶血性貧血	血尿、黄疸、発熱、立ち眩み、頭痛、動悸・息切れ
ドパミン受容体アゴニスト	パーロデル	メシル酸 プロモクリプチン	ショック	顔面発赤、皮膚のかゆみ、口唇のしびれ、くしゃみ・咳、動悸、尿意・便秘、のどがつまる、呼吸困難、目の前が暗くなる
			悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり
			胃・十二指腸潰瘍の悪化	食欲低下、胸やけ、吐き気、胃痛、黒い便
			肺線維症	咳、呼吸困難、発熱、皮疹、関節痛、吐き気、下痢、体重減少、尿の濁り
			痙攣	めまい、ふらつき、頭痛、手足のふるえ
			脳血管障害	動悸、顔面発赤、激しい頭痛、吐き気、めまい
			後腹膜線維症	側腹部・下腹部・腰部の痛み、食欲不振、体重減少、全身倦怠感、易疲労感
	カバサル	カベルゴリン	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり
			錯乱・幻覚	頭痛、不快感、無力感、集中力の低下、記憶力の低下、手足のふるえ
			肺線維症	咳、呼吸困難、発熱、皮疹、関節痛、吐き気、下痢、体重減少、尿の濁り
			狭心症	胸痛、胸の締め付け感、胸の圧迫感
	ベルマックス	メシル酸 ベルゴリド	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり
			錯乱・幻覚	頭痛、不快感、無力感、集中力の低下、記憶力の低下、手足のふるえ
肺線維症			咳、呼吸困難、発熱、皮疹、関節痛、吐き気、下痢、体重減少、尿の濁り	
後腹膜線維症			側腹部・下腹部・腰部の痛み、食欲不振、体重減少、全身倦怠感、易疲労感	
ドミン	塩酸 タリペキソール	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり	
		錯乱・幻覚	頭痛、不快感、無力感、集中力の低下、記憶力の低下、手足のふるえ	

	主要商品名	一般名	副作用	初期症状
ド パ ミ ン 放 出 促 進 薬	シンメトレル	塩酸アマンタジン	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり
			心不全	動作時の息切れ、易疲労感、足のむくみ、横臥時の咳・呼吸困難
			びまん性表在性角膜炎	目の強い痛み
			角膜上皮浮腫様症状	かすみ目、視力低下
M A O 阻 害 薬	エフピー	塩酸セレギリン	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり
			錯乱・幻覚	頭痛、不快感、無力感、集中力の低下、記憶力の低下、手足のふるえ
			狭心症	胸痛、胸の締め付け感、胸の圧迫感
抗 コ リ ン 剤	アーテン	塩酸 トリヘキシフェニジル	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり
			錯乱・幻覚	頭痛、不快感、無力感、集中力の低下、記憶力の低下、手足のふるえ
	コリンホール	塩酸メチキセン	錯乱・幻覚	頭痛、不快感、無力感、集中力の低下、記憶力の低下、手足のふるえ
	ペントナ	塩酸マザチコール	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり
	パーキン	塩酸プロフェナミン	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり
そ の 他	ドプス	ドロキシドパ	悪性症候群	急な発熱・発汗、唾液の増加、嚥下困難、頻脈、筋肉のこわばり