

パーキンソン病におけるせん妄への対応について

パーキンソン病は、安静時振戦、筋強剛(筋固縮)、無動・寡動、姿勢反射障害を特徴とする進行性の神経変性疾患です。緩徐に運動障害が進行し、その特徴的な運動障害は中脳黒質・線条体系ドパミン細胞の変性脱落によって生じると考えられており、近年では運動症状のみならず、精神症状などの非運動症状も注目されています。パーキンソン病は50～65歳に好発し、高齢になるほど発病率が増加します。また、せん妄の病態に関連するとされているドパミンやアセチルコリンなどの神経伝達物質の異常を有しているため、誤嚥性肺炎や転倒による骨折などで入院した際にしばしばせん妄を合併します。そこで今回、パーキンソン病のせん妄への対応について取り上げました。

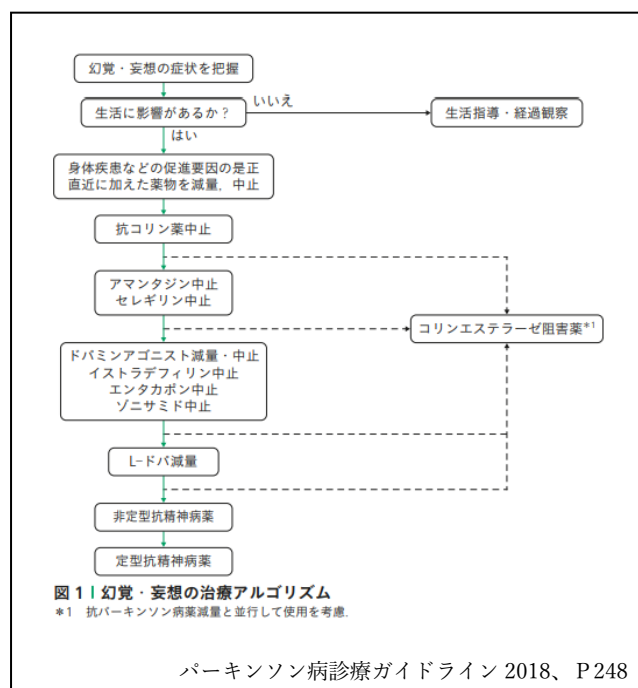
パーキンソン病におけるせん妄と精神状態

パーキンソン病はアルツハイマー病について2番目に頻度が高い神経変性疾患で、我が国における有病率は2004年時点で人口10万人当たり166.8人と推計されており、これに基づいて推計すると現在のわが国のパーキンソン病患者数は概ね20万人程度と予想される。パーキンソン病では進行期になると幻視や被害妄想などからなる精神病状態がしばしば合併し、その頻度は60%程度とされ、Parkinson's disease psychosis (PDP)として知られている。PDPは意識障害を伴わない精神病状態でせん妄とは区別されるべきであるが、精神症状には類似点もあり、一部には共通の病態機序も想定される。パーキンソン病を持つ人が、入院後に幻覚妄想を訴えた場合、以前からPDPを有していたのかを確認する必要がある。有していなければせん妄の発症をまず考慮し、有していればPDPの増悪を、さらにはせん妄の重畳を疑う。

パーキンソン病におけるせん妄への対応

(1) パーキンソン病薬の調節(太字: 当院採用薬)

パーキンソン病診療ガイドライン2018によれば、幻覚・妄想に対しては、日常生活に悪影響を及ぼすようになった時点で治療を開始するとなっている。直近に投与して幻覚・妄想の誘因となった薬物があれば、減量・中止し、次いで抗コリン薬、アマンタジン(シンメトレル)、セレギリン(エフピー)を中止、さらにドパミンアゴニストを減量・中止、イストラデフィリン(ノウリアスト)、エンタカポン、ゾニサミド(トレリーフ)を中止する。またコリンエステラーゼ阻害薬の有効性が示されており、追加を考慮する。薬物減量で運動症状が悪化する場合、L-ドパを増量して運動症状へ対応する。



(2) せん妄に対する薬物療法(太字: 当院採用薬)

抗パーキンソン病薬の調節でせん妄が十分に改善しない場合、運動症状悪化のリスクの点から第2世代抗精神病薬が選択肢となる。中でもクロザピン(クロザリル)はドパミン受容体遮断作用が弱いいため運動症状を悪化させるリスクが低く、精神症状を改善し、運動症状を増悪させない。しかし、難治性統合失調症のみが適応で、約1%に無顆粒球症を生じるなどの有害事象の問題や、厳密なモニタリング、特定の施設での頻回の血球数測定、入院治療など実

際の使用は難しい。一般に、錐体外路系障害を生じにくいクエチアピン(**セロクエル**)が勧められる。大規模 RCT によるエビデンスは示されていないが、運動障害は少なく、オープン試験では幻覚・妄想への効果がクロザリルとほぼ同等である。12.5mg/日程度の少量から開始し、効果が不十分であれば慎重に増量する。ただし、高血糖、糖尿病性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシスや逆に低血糖を生じることがあり糖尿病患者への投与は禁忌である。糖尿病合併例でクエチアピンが禁忌の場合には、受容体への作用特性からアリピプラゾール(**エビリファイ**)が選択肢になりうると考えられるが、十分なエビデンスがなく、精神症状を改善するが、運動症状を増悪させるとの報告がある。**リスパリドン**は精神症状をクロアピン同様に改善するが、運動症状を増悪させる。クエチアピン無効例や使用困難例に二次選択薬として使用を考慮する。米国では FDA によりセロトニン(5-HT_{2A})受容体のインバーサゴニスト*である pimavanserin が PDP に対して承認されている。Pimavaserin は 5-HT₂ 受容体の活性を低下させることにより PDP への効果を発揮すると考えられている。薬理的に考えれば、5-HT₂ 受容体遮断作用を持つ薬剤も pimavanserin と同様の効果を期待できる可能性があり、トラゾドン(**レスリン**)やミアンセリン(テトラミド)が挙げられる。また、内服困難な場合に、ハロペリドール(**セレネース**)の注射はパーキンソン病に禁忌であるため、臨床的にヒドロキシジン(**アタラックス-P**)の点滴が使用されることもある。

*インバーサゴニスト: 受容体を抑制するように刺激する薬物

各薬剤の受容体遮断のプロフィール

受容体	受容体への結合親和性の比較				受容体遮断の効果
	リスパリドン	クエチアピン	クロザピン	Pimavaserin	
ドパミン	+++	+	+	なし	せん妄改善*
セロトニン					
5-HT _{1A}	+	+	+	なし	
5-HT _{1D}	+	なし	なし	なし	
5-HT _{2A}	++++	+	+++	++++	運動症状改善 せん妄改善*
5-HT _{2C}	+++	なし	++	++	せん妄改善*
ムスカリン	なし	++	+++	なし	運動症状改善
ヒスタミン	++	+++	+++	なし	鎮静

++++: 非常に強い、+++ : 強い、++ : 中程度、+ : 弱い

* : 抗精神病作用はせん妄改善をもたらすものとした

せん妄の薬物療法は対症療法であり、せん妄の薬物療法によって全身状態を悪化させる事態は避けなければならず、リスクとベネフィットを常に検討して、薬剤選択、用量調節を行う必要があります。以上、パーキンソン病におけるせん妄の対応についてまとめましたので参考にしてください。

参考文献

パーキンソン病診療ガイドライン 2018

月間薬事 2020 Vol.62 No.8