

2 神経疾患

認知症(中核症状)

検索Key Word

aged, elder, seniler, older, aging, geriatrics, geriatric assessment, choline esterase inhibitors, memantine, neuroleptics; antipsychotics, benzodiazepines, barbiturates, antidepressive agents, donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, nicergoline

サマリー

1 CQ：高齢の患者に使用すると認知機能障害(せん妄・認知機能低下・認知症)をきたす可能性のある薬物には何があるか？

抗コリン作用をもつ薬物〔フェノチアジン系などの抗精神病薬、三環系抗うつ薬、パーキンソン病治療薬(抗コリン薬)、第一世代ヒスタミンH₁受容体拮抗薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、頻尿治療薬など〕は、認知機能障害と関連するため減量または中止を検討する。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

向精神薬(抗不安薬、抗精神病薬、睡眠薬、抗うつ薬)は抗コリン作用と同様、認知機能障害と関連する可能性がある。(エビデンスの質：低、推奨度：弱)

特に、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬、オキシブチニンは、せん妄・認知機能低下・認知症発症に関連することが強く示されている。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

2 CQ：コリンエステラーゼ阻害薬は精神症状(激越、落ち着きのなさなど)の出現・悪化と関連するか？

すべてのコリンエステラーゼ阻害薬で激越・落ち着きのなさなどの精神症状の有害事象報告がある。(エビデンスの質：不十分、推奨度：弱)

しかしながら、病態自体の悪化や環境変化などによっても精神症状は出現・増悪するため、コリンエステラーゼ阻害薬の中止・減量の判断には注意を要する。

3 CQ：NMDA拮抗薬(メマンチン)を安全に使用するために注意することは何か？

メマンチンの副作用としては、めまい、ふらつき、便秘、傾眠が高頻度にみられる。特に腎機能障害を有する患者において生じやすいため注意が必要である。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて 該当の場合は無記 載)	対象となる 患者群 [*] (すべて 対象となる 場合は 無記載)	主な 副作用・理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考 にしたガイド ライン または 文献
三環系抗 うつ薬	アミトリプチリン、 クロミプラミン、 イミプラミンなど、すべての三 環系抗うつ薬		認知機能低下、せん妄、 便秘、口腔乾燥、起立性低 血压、排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用を 控える	エビデンス の質:高 推奨度:強	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7]
パーキンソン 病治療薬 (抗コリン 薬)	トリヘキシフェ ニジル、 ピベリデン		認知機能低下、せん妄、 過鎮静、口腔乾燥、便秘、 排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用を 控える 代替薬:L-ドパ	エビデンス の質:中 推奨度:強	[1] [2] [3] [8] [9] [10]
オキシブチ ニン(経口)	オキシブチニン		尿閉、認知機能低下、せん 妄のリスクあり。 口腔乾燥、便秘の頻度高い	可能な限り使用し ない。 代替薬として他の ムスカリン受容体拮抗薬	エビデンス の質:高 推奨度:強	[1] [11] [12]
ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬(第一世代)	すべてのH ₁ 受容 体拮抗薬(第一世代)		認知機能低下、せん妄の リスク、口腔乾燥、便秘	可能な限り使用を 控える	エビデンス の質:中 推奨度:強	[1] [2] [5] [13] [14]
ヒスタミン H ₂ 受容体拮抗薬	すべてのH ₂ 受容 体拮抗薬		認知機能低下、 せん妄のリスク	可能な限り使用を 控える。特に入院 患者や腎機能低下 患者では、必要最 小限の使用にとど める	エビデンス の質:中 推奨度:強	[1] [15] [16] [17] [18] [19]
ベンゾジア ゼピン系睡 眠薬・抗不 安薬	フルラゼパム、 ハロキサゾラム、 ジアゼパム、 トリアゾラム、 エチゾラムなど すべてのベンゾ ジアゼピン系睡 眠薬・抗不安薬		過鎮静、 認知機能低下、 せん妄、 転倒・骨折、 運動機能低下	長時間作用型は使用 するべきでない。 トリアゾラムは健 忘のリスクがあり 使用するべきでない。 ほかのベンゾ ジアゼピン系も可 能な限り使用を控 える。使用する場 合、最低必要量を できるだけ短期間 使用に限る	エビデンス の質:高 推奨度:強	[1] [2] [20] [21] [22]

* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp.22参照)

開始を考慮すべき薬物のリスト

なし。

解説

神経領域では、認知症とパーキンソン病に焦点を当ててレビューを行った。いずれも高齢者においては、その薬物療法が何らかの有害事象につながるリスクが高く、取り上げる必要性が高いと判断した。

高齢者で認知機能障害が疑われる場合、疾患の症状ととらえる前に薬物の有害事象が合併している可能性を検討することが重要である^[13, 15]。これは生理的予備能力の低下や複数疾患の合併・多剤併用など、薬物が認知機能障害を生じるリスクを高める要因が高齢者で多くみられるためである^[23]。ただし実際には、薬物が認知機能障害の単一の原因となるよりも、アルツハイマー病などの認知機能低下をきたす基礎疾患に重畳するケースが多いことに注意する必要がある^[13, 24]。

薬物の有害事象としての認知機能障害(drug-induced cognitive impairment)は、さまざまな状態や症状として把握されうる。軽微な認知機能低下は把握されにくく、関連しうる要因が複数ある場合には薬物の影響を判断することが難しくなる^[23]。臨床的には、①注意力低下が目立つ、②薬物使用と時間的に関連が疑われる認知機能障害の経時的变化がみられる、③せん妄に類似した症状を呈する場合がある、④薬物中止により認知機能障害が改善する、⑤薬物の過剰投与により認知機能障害が悪化する、ことが気づきのポイントとして挙げられている^[25]。

Drug-induced cognitive impairmentの研究では、アウトカムとして「せん妄」、「認知機能低下」、「認知症発症」のいずれかが設定されている。「せん妄」は幅広い薬物が関連する可能性がある。せん妄発症要因の中で直接因子として位置付けられる薬物は、症状改善の介入ポイントとして重要である。せん妄の成因として薬物が関与している割合は12%から39%と報告されている^[26]。「認知機能低下」については、memory、attention、reaction time、executive functionなどのテストバッテリーの評価で同定されるもので臨床研究以外では同定されにくい、「転倒」や「交通事故」として報告される可能性があり注意が必要である^[23]。また薬物が認知機能に及ぼす影響は患者の状態により異なることが多く、フレイルな高齢者では幅広い薬物が関連する可能性がある。一貫して認知機能障害との関連が示唆される薬物を把握しておく必要がある^[13]。

高齢の患者に認知機能障害を生じやすい薬物として最も重要なのは、抗コリン作用をもつ薬物である。抗コリン作用をもつ薬剤は数多く存在するが、認知機能障害との関連で重要なものとして、フェノチアジン系等の抗精神病薬^[13]、三環系抗うつ薬^[27]、パーキンソン病治療薬(抗コリン薬)^[10]、第一世代ヒスタミンH₁受容体拮抗薬^[13]、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬^[16, 18, 28]、頻尿治療薬^[29]が挙げられる。単独では抗コリン作用が大きくななくても、併用することで抗コリン作用が増加し、認知機能障害を生じやすくなることに注意が必要である。抗コリン作用をもつ薬剤による記憶障害は短期間の投与では可逆的で投与中止により

改善されているが、抗コリン作用の累積が認知症の新規発生リスクに関連する可能性が示唆されている^[30]。服用薬物の抗コリン作用の強さの指標があり参考となる^[8, 31]。

向精神薬(抗不安薬、抗精神病薬、睡眠薬、抗うつ薬)は抗コリン作用と同様、認知機能障害と関連する可能性が示されている^[13, 21, 22]。

個々の薬物では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬^[22]とオキシブチニン^[29]について、せん妄・認知機能低下・認知症発症との関連を示す報告が揃っている^[13]。認知機能障害との関連に言及されている薬物はほかにも副腎皮質ステロイド^[13, 32]、抗てんかん薬^[13, 33]、オピオイド^[13, 34, 35]などがある。

軽度認知障害(mild cognitive impairment ; MCI)は、①本人や家族から認知機能低下の訴えがある、②認知機能は正常とはいえないが認知症の診断基準も満たさない、③複雑な日常生活動作に最低限の障害はあっても、基本的な日常生活機能は正常、を満たす状態と定義され、成因は複数存在する^[36]。このためMCIに対する薬物療法の効果を画一的に論ずることは困難である。MCIの段階で保険適用が正式に認められている薬物はない。

アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease ; AD)の認知機能低下(中核症状)に対する薬物には、コリンエステラーゼ阻害薬(ChE阻害薬)3剤(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)とNMDA受容体拮抗薬(メマンチン)がある。

ChE阻害薬の副作用には、コリン作動性神経の末梢での賦活に伴う副作用[消化器症状、心血管系症状、全般的な症状(疲労感・体重減少等)]と中枢での賦活に伴う副作用(神経症状)がある^[37]。ChE阻害薬に関するRCT全体のメタアナリシスでは、報告された有害事象は49種類で、プラセボ群よりも有意に多かったものは、「腹痛」、「異常な夢」、「食思不振」、「衰弱」、「下痢」、「めまい」、「疲労」、「頭痛」、「不眠」、「こむら返り」、「嘔気」、「むくみ」、「失神」、「振戦」、「嘔吐」、「体重減少」と報告されている^[38]。ChE阻害薬3剤の承認時安全性データ(ドネペジルについては、再審査終了時の安全性データも含む)の発生割合をみると、代謝および栄養障害、神経障害、胃腸障害が共通して報告されている^[39~42]。リバスチグミンは経皮吸収であることから、胃腸障害の発生頻度が低く、かわりに皮膚障害の発生頻度が高くなっている^[43]。

「消化器症状」は最も頻度の多い副作用であり、投与初期に発現することが多い。嘔気・嘔吐・食思不振などはある程度連用すると慣れが生じ消失することが多いとされる^[44]が、症状が重篤な場合は減量や休薬を検討する。

「呼吸器症状」は、コリン作動性神経の末梢での賦活に伴う airway obstruction の結果生じると予想される一方、地域住民のコホート調査で、ChE阻害薬を新規に開始したCOPD患者と使用していない患者との間でCOPD増悪や、何らかの呼吸器症状で病院を緊急受診した割合は変わらなかったという報告がある^[45]。

「精神症状」の有害事象がChE阻害薬3剤で報告されており議論となっている。ドネペジルについては承認時・再審査終了時の総計4,083名(軽度から高度のAD)のうち、落ち着きのなさ(0.49%)、激越(0.61%)、不眠症(0.54%)が報告されている^[39]。発生頻度を他のChE阻害薬と単純に比較することは、(対象数が少ないことや高度ADが含まれないことなどから)難しいが、報告されている精神症状の種類には違いがない。また承認時データの安全性報告では、どの薬剤でも精神症状の発生頻度はプラセボとの有意な差は確認されておらず^[38]、

臨床試験でもプラセボ群と精神症状の発生割合に差はみられていない^[46]。治験や臨床試験データの結果だけで精神症状の有無を判断することは難しいが、薬剤投与とは関係なく病態自体に起因するものや環境変化等の心理面に起因するものも多いと推測され、ChE阻害薬との因果関係は、現時点では定かではない。

NMDA受容体拮抗薬(メマンチン)は、めまい、ふらつき、便秘、傾眠の頻度が多いが、特に腎機能障害を有する患者において生じやすいため注意が必要である^[47]。高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス値：30mL/分未満)のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は1日1回10mgとする^[48]。

中核症状に対する有効性は、これらの薬剤間に大きな差は認められない。ChE阻害薬3剤は、コリン作動性神経の賦活を通じて認知機能障害の進行を抑制する点で共通するため、安全性の観点から併用は避ける。中等度から高度のアルツハイマー型認知症に対し、コリンエステラーゼ阻害薬とメマンチンは安全に併用可能であることを示唆するデータが示されている^[49]。効果が不十分な場合にChE阻害薬を増量すべきか、ほかのChE阻害薬に切り替えるべきか、NMDA受容体拮抗薬の併用を開始すべきかについては十分なエビデンスがまだ存在しない。

血管性認知症(vascular dementia；VaD)の中核症状に対し、ChE阻害薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)とNMDA受容体拮抗薬(メマンチン)が有効である、というランダム化比較試験(RCT)の報告がある^[50, 51]。これは、①虚血性病変によるアセチルコリン神経投射路の障害が認知機能に影響を及ぼしている可能性や、②ADの合併が多いことによると思われる。しかし現時点で有効性の根拠は十分ではなく、本邦で保険適用は認められていない^[52]。

レヴィ小体型認知症(DLB)の中核症状に対し、ドネペジルの有効性・安全性がランダム化比較試験(RCT)で報告され^[53, 54]、保険適用が認められている。ガランタミン^[55]、リバスチグミン^[56]、メマンチン^[57, 58]でも有効である可能性を示唆する報告はあるが、根拠が十分とは言えず保険適用は認められていない。

継続使用しているコリンエステラーゼ阻害薬・NMDA受容体拮抗薬について、薬剤の適正使用の観点から漫然と投与せずに終了を考慮する基準を設ける必要がある。基準としては、①進行したアルツハイマー型認知症の患者のうち、意志疎通が図れない、寝たきりの状態または身体症状が悪化した患者^[39]、②明らかに薬剤の効果が認められなくなった場合^[59]、③何らかの有害事象を発生した場合^[60]、が挙げられている。ただしコリンエステラーゼ阻害薬を中止した際に腸閉塞を発症したとの報告^[46]やdiscontinuation syndromeについての報告^[61]があり、注意を要する。

引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.
- [2] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015; 44: 213-8.
- [3] Limosin F, Samuelian JC, Rouillon F: Multicenter double-blind study of the efficacy of paroxetine

versus clomipramine in elderly patients with major depression. *Journal of Aging and Pharmacotherapy* 2006; 13: 7-19.

- [4] Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 754-62.
- [5] Talley NJ, Jones M, Nuyts G, et al: Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. 2003; 98(5): 1107-11.
- [6] Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, et al: Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007; 52(4): 248-55.
- [7] Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al: Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001; 161(13): 1629-34.
- [8] Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA: Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 209-20.
- [9] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. 医学書院, 東京, 2011.
- [10] Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al: Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003735.
- [11] Paquette A, Gou P, Tannenbaum C: Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(7): 1332-9.
- [12] Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML: Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. *Curr Urol Rep* 2011; 12(5): 351-7.
- [13] Gray SL, Lai KV, Larson EB: Drug-Induced Cognition Disorders in the Elderly. *Drug Safety* 1999; 21(2): 101-22.
- [14] World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Constipation-A Global Perspective. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 483-7.
- [15] Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drug Aging* 1999; 15: 15-28.
- [16] Boustani M, Hall KS, Lane KA, et al: The association between cognition and histamine-2 receptor antagonists in African Americans. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(8): 1248-53.
- [17] Gray SL, Walker R, Dublin S, et al: Histamine-2 receptor antagonist use and incident dementia in an older cohort. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(2): 251-7.
- [18] Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, et al: Histamine2 receptor antagonist use and decline in cognitive function among community dwelling elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13 (11): 781-7.
- [19] Fujii S, Tanimukai H, Kashiwagi Y: Comparison and analysis of delirium induced by histamine h(2) receptor antagonists and proton pump inhibitors in cancer patients. *Case Rep Oncol* 2012; 5(2): 409-12.
- [20] Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, et al: Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331(7526): 1169.
- [21] Hsiao FY, Peng LN, Lin MH, et al: Dose-responsive effect of psychotropic drug use and subsequent dementia: a nationwide propensity score matched case-control study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 509-13.
- [22] Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0127836.
- [23] von Moltke LL, Greenblatt DJ, Romach MK, et al: Cognitive toxicity of drugs used in the elderly. *Dialogues Clin Neurosci* 2001; 3: 181-90.
- [24] Larson EB, Kukull WA, Buchner D, et al: Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987; 107: 169-73.
- [25] 篠原もえ子, 山田正仁: 【The Border-Land of Dementia】薬剤による認知機能障害. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2012; 64(12): 1405-10.
- [26] Alagiakrishnan K, Wiens CA: An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J*. 2004; 80:388-93.
- [27] Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, et al: Treating the depressed elderly patient: The comparative behavioural pharmacology of mianserin and amitriptyline. In: Costa E, Racagni G editor(s). *Typical and atypical antidepressants: Clinical Practice*. New York: Raven Press, 1982.

- [28] Tawadrous D, Dixon S, Shariff SZ, et al: Altered mental status in older adults with histamine2-receptor antagonists: a population-based study. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 701-9.
- [29] Kay G, Crook T, Rebeda L, et al: Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006; 50:317-26.
- [30] Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al: Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: A prospective study. *JAMA* 2015; 175(3): 401-7.
- [31] Boustani M, Campbell N, Munger S, et al: Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health* 2008; 4: 311-20.
- [32] Ancelin ML, Carrière I, Helmer C, et al: Steroid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cognitive decline, and dementia. *Neurobiol Aging* 2012; 33(9): 2082-90.
- [33] Mula M, Trimble MR: Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs* 2009; 23: 121-37.
- [34] Højsted J, Kurita GP, Kendall S, et al: Non-analgesic effects of opioids: the cognitive effects of opioids in chronic pain of malignant and non-malignant origin. An update. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 6116-22.
- [35] Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, et al: A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012; 29: 639-58.
- [36] Petersen RC, Morris JC: Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62: 1160-3.
- [37] Buckley JS, Salpeter SR: A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. *Drugs Aging* 2015; 32(6): 453-67.
- [38] Birks J: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1): CD005593.
- [39] エーザイ株式会社: アリセプト錠, アリセプト細粒, アリセプトD錠, アリセプト内服ゼリー, アリセプトドライシロップ 医薬品インタビューフォーム(第28版). 2014年2月改訂. Available at http://www.eisai.jp/medical/products/di/IF/ART_T-FG_ART-D_T_ART-JF_ART_DS_IF/ART_T-FG_ART-D_T_ART-JF_ART-DS_IF.pdf(参照2014-12-16)
- [40] 小野薬品工業株式会社: リバスタッチパッチ医薬品インタビューフォーム(第4版). 2014年10月改訂. Available at http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/180188_1190700S1037_1_004_1F(参照2014-12-16)
- [41] ノバルティスファーマ株式会社: イクセロンパッチ医薬品インタビューフォーム(改訂第4版). 2014年10月改訂. Available at http://product.novartis.co.jp/exp/if/if_exp_1410.pdf(参照2014-12-16)
- [42] ヤンセンファーマ株式会社: レミニール錠, レミニールD錠, レミニール内容液医薬品インタビューフォーム(改訂第6版). 2014年11月改訂. Available at http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/800155_1190019F1028_2_004_1F(参照2014-12-17)
- [43] Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al: A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease- rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 456-67.
- [44] 中村 祐: 最新精神医学 2007; 12: 273-4.
- [45] Stephenson A, Seitz DP, Fischer HD, et al: Cholinesterase inhibitors and adverse pulmonary events in older people with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant dementia: a population-based, cohort study. *Drugs Aging* 2012; 29: 213-23.
- [46] Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, et al: CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1382-92.
- [47] McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N: Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003154.
- [48] 第一三共株式会社: メマリー錠医薬品インタビューフォーム(改訂第6版). 2013年5月改訂. Available at https://www.medicallibrary-dsc.info/di/memary_tablets_5mg/pdf/if_mem_1305_06.pdf(参照2014-12-17)
- [49] Matsunaga S, Kishi T, Iwata N: Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 1-11.
- [50] Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al: Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61(4): 479-86.
- [51] Kavirajan H, Schneider LS: Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6(9): 782-92.

- [52]「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編：認知症疾患治療ガイドライン2010：コンパクト版2012. 医学図書出版，東京，2012. CQ VI-9
- [53] Mori E, Ikeda M, Kosaka K: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012; 72(1): 41-52.
- [54] Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al: Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 36(3-4): 229-41.
- [55] Edwards K, Royall D, Hershey L, et al: Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23(6): 401-5.
- [56] Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(24): 2509-18.
- [57] Aarsland D, Ballard, et al: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(7): 613-8.
- [58] Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al: Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10): 969-77.
- [59]「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編：認知症疾患治療ガイドライン2010：コンパクト版2012. 医学図書出版，東京，2012. CQ V-5, p137.
- [60] Okazaki T, Furukawa K, Kubo H, et al: Paralytic ileus after discontinuation of cholinesterase inhibitor. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(10): 1620-1.
- [61] Singh S, Dudley C: Discontinuation syndrome following donepezil cessation. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(4): 282-4.

パーキンソン病

サマリー

1 CQ：高齢者でパーキンソニズムを生じやすい薬物の種類と対処の注意点は何か？

薬剤性パーキンソニズムを生じる代表的な薬剤として抗精神病薬が挙げられ、特にベンズアミド系薬剤に注意する必要がある。(エビデンスの質：低、推奨度：強)
抗うつ薬、抗不整脈薬、血圧降下薬(Ca拮抗薬)、抗潰瘍薬(ヒスタミンH₂受容体拮抗薬)、抗てんかん薬、抗腫瘍薬、抗真菌薬などもパーキンソニズムを出現・悪化させることがある。(エビデンスの質：不十分、推奨度：弱)
急性・亜急性に進行したパーキンソニズムをみた場合には、薬剤性パーキンソニズムの出現、合併の可能性を考慮すべきである。

2 CQ：高齢のパーキンソン病患者の運動症状に対する薬物療法の原則は何か？

パーキンソン病(PD)患者の運動症状に対する中心的な薬剤はL-ドパとドパミン受容体刺激薬であるが、パーキンソン症状に対する効果が高いことと高齢者で精神症状の頻度が高いことから、高齢のPD患者の治療はL-ドパを中心に行うのが原則である。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

3 CQ：高齢のパーキンソン病患者で注意を要するパーキンソン病治療薬はあるか？

抗コリン薬はPD治療薬の中でも最も古典的な薬剤であるが、高齢者ではイレウス・尿閉・認知機能障害・幻覚を生じやすいため、注意を要する。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

4 CQ：高齢のパーキンソン病患者の精神症状に対する薬物療法の注意点は何か？

精神症状がPD治療薬の使用に起因するものでないかをまず検討する。抗精神病薬を用いる場合、パーキンソニズムの悪化、過鎮静・起立性低血圧・便秘など高齢者で注意すべき副作用があり、必要最小限の使用にとどめる。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

定型抗精神病薬に比べて、非定型抗精神病薬、特にクエチアピンはパーキンソニズムの悪化が比較的少ないが、投与量が多くなるとパーキンソニズムが悪化するので注意が必要である。

5 CQ：レビー小体型認知症や認知機能の低下を伴う高齢のパーキンソン病患者に対し、コリンエステラーゼ阻害薬を使用することは、運動症状悪化の観点から避けるべきか？

コリンエステラーゼ阻害薬は、理論的にパーキンソニズムを悪化させる可能性がある。しかし実際の発生頻度が少ないことや、総合的な運動障害スコアの増悪が臨床試験では確認されないことから、レビー小体型認知症や認知機能の低下を伴う高齢のPD患者で一律に避ける必要はない。(エビデンスの質：中、推奨度：弱)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象となる 患者群* (すべて対象 となる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または 文献
パーキンソン病治療薬 (抗コリン薬)	トリヘキシフェニジル、ピペリデン		認知機能低下、せん妄、過鎮静、口内乾燥、便秘	可能な限り使用を抑える 代替薬：L-ドパ	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7]
制吐薬	メトクロプラミド、プロクロルペラジン、プロメタジン		ドパミン受容体遮断作用によりパーキンソン症状の出現・悪化が起きやすい	可能な限り使用を抑える	エビデンスの質：低 推奨度：強	[1] [5] [8] [9]
抗精神病薬全般	定型抗精神病薬(ハロペリドール、クロルプロマジン、レボメプロマジンなど) 非定型抗精神病薬(リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、ペロスピロンなど)	認知症患者全般	錐体外路症状、過鎮静、認知機能低下、脳血管障害と死亡率の上昇。非定型抗精神病薬には血糖値上昇のリスク	定型抗精神病薬の使用はできるだけ抑える。非定型抗精神病薬は必要最小限の使用にとどめる。 ブチロフェノン系(ハロペリドールなど)はパーキンソン病に禁忌。オランザピン、クエチアピンは糖尿病に禁忌	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [10] [11] [12] [13] [14]

* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp.22参照)

開始を考慮すべき薬物のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて該当の 場合は 無記載)	推奨される使用法	注意事項	エビデンスの 質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または文献
L-ドパ (DCI配合 剤)	レボドパ・カル ビドパ配合 剤、レボドパ・ ベンセラジド 配合剤	精神症状あるいは認知機能障害を合併するか、症状改善の必要性が高い高齢パーキンソン病患者。1日量150mgから開始し、悪心・嘔吐などを観察しながら増量し至適用量にする	運動合併症(ウェアリングオフ、ジスキネジア、on-off)の発生が用量依存的に誘発されるため注意する。急な中断により、悪性症候群が誘発されることがあり注意する。閉塞隅角緑内障では禁忌	エビデンスの質：高 推奨度：強	[5] [15]

L-ドパが対象となる疾患・患者群：精神症状あるいは認知機能障害を合併する高齢パーキンソン病患者。

解説

神経領域では、認知症とパーキンソン病に焦点を当ててレビューを行った。いずれも高齢者においては、その薬物療法が何らかの有害事象につながるリスクが高く、取り上げる必要性が高いと判断した。

パーキンソン症候群は、振戦・無動・筋固縮・姿勢反射障害のうち2つ以上の症状がみられる状態であり、特発性パーキンソン病以外に脳血管性パーキンソニズムや薬剤性パーキンソニズムが原因となる頻度が年齢とともに高くなる。このため高齢者にパーキンソン症候群が見られた場合は、薬剤性パーキンソニズムの可能性を考慮することが重要である^[16]。薬剤性パーキンソニズムは、60%が薬剤を服用開始後1カ月以内に、90%は3カ月以内に発症し、数日ないし数週単位で急速に進行するのが特徴である^[17]。パーキンソニズムが急激に悪化した場合には、薬剤性パーキンソニズムの出現・合併を疑う必要がある。薬剤性パーキンソニズムでは、ジスキネジア、アカシジアを伴うことが多い^[9, 18]。また、副作用が発生しやすい条件として、高齢であることに加え女性・使用薬剤の量が多いなどが挙げられる^[9, 18]。症状の特徴として静止時振戦が少ないこと、左右差が少ないことが挙げられるが、臨床症状のみで薬剤性か否かを判断するのは困難であり、疑った場合には原因になると報告のある薬物の投薬を受けているかを知ることが重要である^[9, 17]。Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale(LUMSERS)は、一般の方を含め神経内科医でなくても薬剤性パーキンソニズムの存在を予測するのに役立つことが示されている指標である^[19, 20]。この指標は全体で51の項目からなるが、41項目が副作用に関するもので、10項目が皮膚症状に関するものである。この中で錐体外路症状に関する項目だけを評価するだけでも早期発見に役立つとされ、7項目からなる具体的なチェックリストが示されている^[18]。各項目0から4点の判定で、6点を超えたら薬剤性パーキンソニズムを考慮したほうがよいとされている。評価には、いつも一緒に暮らしている家族のもつ印象が重要であるとされている^[18]。

約80%のドパミンD2受容体が遮断されるとパーキンソニズムが出現するといわれる^[21]。

したがって薬剤性パーキンソニズムの原因として、ドパミンD2受容体遮断作用のある薬物はパーキンソニズムを出現・悪化させる可能性を常に意識する必要がある。原因として最も頻度の高い薬物は抗精神病薬である^[8, 9, 17, 22]。フェノチアジン系^[23]、ブチロフェノン系^[24]、ベンザミド系^[25]などの定型抗精神病薬はいずれも強いドパミン受容体遮断作用がある。一方、クエチアピンなどの非定型抗精神病薬は60%程度のドパミンD2受容体遮断で本来の効果を発揮でき、パーキンソニズムが出るほどまで薬物濃度を上げなくてよいため錐体外路症状が出にくいことが特徴である。ただし大量投与や高齢者、認知症を有する患者では錐体外路症状が出現することがまれではない^[26]。ベンザミド系では、スルピリドのように向精神薬として以外に、胃腸機能調整薬や制吐薬としても用いられるものがあり注意が必要である^[25]。制吐目的にメトクロプラミドを慢性的に投与され、薬剤性パーキンソニズムを誘発、もしくはパーキンソン病が悪化している患者がしばしばみられる。ベンザミド系の薬剤のうち、ドンペリドンは脳内移行がきわめて低いため、パーキンソニズムの発現・増悪頻度は低く制吐目的での食前投与が代替として考えられる^[17]。ただしパーキンソニズム発現の報告はないわけではなく^[8]、また高齢者では重篤な心室性不整脈・心臓病死の報告もあるため漫然と投与することは控えるべきである。抗精神病薬以外では、中枢・末梢性交感神経抑制型降圧薬(レセルピン・メチルドパ)が、D2受容体を直接遮断しないもののモノアミンの枯渇により降圧効果をもたらすことから、薬剤性パーキンソニズムを含む錐体外路系副作用を生じやすい^[27]。

ドパミンD2受容体遮断作用がない薬剤でもパーキンソニズムが生じる可能性がある。抗うつ薬(SSRI)^[8, 9, 17, 18]、Ca拮抗薬(ベラパミル、ジルチアゼム)^[8, 9, 17, 18, 28]、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬(アリメマジン、ヒドロキシジン)^[8, 17]、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬(ファモチジン、シメチジン)^[17, 18]、抗てんかん薬(バルプロ酸)^[8, 9, 17, 18]、抗腫瘍薬(シタラビン、シクロフォスファミド)^[9, 17, 18]、頻尿治療薬(プロピペリン)^[18]、免疫抑制薬(シクロスポリン)^[17, 18]、気分安定薬(リチウム)^[8, 17]、抗真菌薬(ファンギゾン)^[8, 9, 17, 18]などでパーキンソニズム発生が報告されている^[8]。抗精神病薬に比べると頻度は少ないものの、高齢者でよく使用される薬剤を含むため注意が必要である。

薬剤性パーキンソニズムの治療としては、原因薬剤の中止が原則である。精神症状などにより中止困難な場合、できるだけ非定型抗精神病薬に変更を考慮する。原因薬剤を中止してからパーキンソニズムが完全に消失するまでに通常数カ月を要する^[9]。完全に消失しないで持続することもあるが、これは元々パーキンソン病になる傾向があった人に症状が出たという仮説と関連する。医薬品を中止し、薬剤性パーキンソニズムになった患者の経過を長期に追ったところ、48例中5例^[29]、72例中6例^[30]で、パーキンソン病になり治療を受けているという結果がある。この頻度は一般人口がパーキンソン病になる確率より有意に高く、パーキンソン病になる傾向があったほうが、薬剤性パーキンソニズムになりやすいと結論している。

パーキンソン病の運動症状に対する早期治療は、症状の程度、日常生活の不自由さ、職業を勘案して開始するが、薬物療法を早期に開始することによって死亡率を上げたり、運動合併症や認知症の頻度が高まったりすることはないため、診断が確定したらドパミン補

充治療の導入を遅らせないことが大原則である^[31]。非高齢者と比較して、高齢者では運動症状の進行が早い傾向があり、またジスキネジアを生じる率が低いことから、高齢者や認知機能障害・精神症状を合併する患者では、L-ドパ^[32](特に末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬配合剤(decarboxylase inhibitor; DCI)との合剤から開始することが推奨される^[33]。これは、ドパミン受容体刺激薬^[34]の有害事象である日中過眠、突発的睡眠、幻覚・妄想などが高齢者ではしばしば問題となることが理由とされる^[15]。悪心・嘔吐など有害事象の有無を観察しながら増量し至適用量を模索する^[35]。

ドパミン補充療法の導入がすでに一定期間行われている進行期では、運動合併症(症状の日内変動・不随意運動など)の対処が主となる。症状の日内変動(特にウェアリングオフ)に用いられる薬剤のほとんどはドパミン刺激薬^[34]であり、幻覚・妄想を生じる可能性がある。幻覚・妄想症状は、抗コリン薬・アマンタジン・セレギリン・ドパミン受容体刺激薬(非麦角系、麦角系)・エンタカポン・ゾニザミドの順に生じやすい。発生した幻覚・妄想に対して何らかの行動を起こしてしまう場合、直近に加えた薬剤の影響を考察したうえで、この順に薬剤量を調整する^[36]。近年、貼付剤(ロチゴチン)やドパミン刺激を介さない治療薬(アデノシンA₂受容体拮抗薬)など新たな薬剤が利用可能となっているが、高齢者でどう用いるべきかはまだ十分なエビデンスがない。MAOB阻害薬(セレギリン)はトラゾドン以外の抗うつ薬との併用は禁忌であり、抗うつ薬の開始はセレギリン中止後14日以上空ける必要がある^[37]。腎機能が低下している場合、腎排泄であるアマンタジンとプラミペキソールは用量の調整を考慮する^[34]。抗コリン薬^[5]はパーキンソン病治療薬の中でも最も古典的な薬剤であるが、高齢者では前述の幻覚に加えてイレウス・尿閉・認知機能障害を生じやすいため、注意を要する^[4, 6]。

幻覚・妄想等の精神症状は、パーキンソン病自体に起因することに加え、治療に用いられる薬物の多くが精神症状を誘発することにより発現する。このため、パーキンソン病の薬物治療を受けている高齢患者が精神症状を発症した場合、新たに薬物を追加する前に、まずパーキンソン病治療薬の使用に起因するものでないか検討する必要がある^[36]。パーキンソン病治療薬を手順^[35]に従って調整をしても幻覚・妄想に対して何らかの行動を起こしてしまう場合、症状緩和を目的とした薬物の追加使用を検討する。精神症状の緩和には抗精神病薬が多く用いられるが、ドパミンD₂受容体遮断によるパーキンソニズムの悪化に注意が必要である^[10, 38~40]。非定型抗精神病薬、特にクエチアピンは定型抗精神病薬に比べパーキンソニズムの悪化をきたしにくい。非定型抗精神病薬の中では、リスペリドン>オランザピン>クエチアピン>クロザピン(低用量ではオランザピン>リスペリドン)の順に錐体外路症状が出現しやすくなるとされている^[36]。パーキンソン病の幻覚、妄想に対しては、クエチアピン12.5mg~25mg/日程度であれば、ほとんどパーキンソニズムを悪化させることなく精神症状を改善しうる^[36]。ただし、クエチアピンでも投与量が多くなるとパーキンソニズムを悪化させること^[10, 38~40]、レビー小体型認知症においては、非定型抗精神病薬においても、定型抗精神病薬と同様の反応が生じる可能性があることに注意が必要である^[41, 42]。またクエチアピンは糖尿病患者で使用禁忌である。

コリンエステラーゼ(ChE)阻害薬は、錐体外路障害のある患者では線条体のコリン系神

経を亢進することにより、パーキンソニズムを誘発または増悪する可能性が否定できない。パーキンソン病認知症(PDD)、レビー小体型認知症(DLB)、パーキンソン病における認知機能障害(CIND-PD)に対するChE阻害薬の有効性、安全性および忍容性を評価するシステマティックレビューが報告されている^[43]。ChE阻害薬投与の有効性は、PDDについては全般的な評価・認知機能・行動障害・日常生活動作について認められるものの、DLBやCIND-PDに対する効果は不明とされている。安全性・忍容性については、ChE阻害薬の投与を受けた患者の方が有害事象を経験する傾向が強く、脱落しがちとされている。有害事象は、リバスチグミンを服用した患者で多くみられ、ドネペジルを服用した患者では差がなかったとされている。パーキンソン病の症状として、特に振戦が投与群では多く報告されているものの、UPDRS(総合および運動機能)スコアに対して有意な影響は与えていない。また投与群のほうがプラセボ群より死亡例が少なかったと報告されている^[43]。

ChE阻害薬のうち、ドネペジルは、唯一国内でDLBの適応を取得している。Probable DLB患者142例を対象としたドネペジルの臨床第三相試験の治験期24週までの有害事象および副作用の発現率は5mg群、10mg群の投与群間で大きな違いは認められていない。パーキンソン症状の発現率は5mg群4.3% (2/47例)、10mg群10.2% (5/49例)であったが、両群ともにUPDRS part IIIによる運動障害スコアの増加はみられていない^[44, 45]。治験期24週以降のオープンラベル長期投与試験(全被験者に10mgを投与)におけるパーキンソン症状に関する有害事象は12.5% (12/96例)で、いずれも軽度または中等度、かつ非重篤であったと報告されている。また、長期投与に伴いUPDRS part IIIが経時的に増加する傾向はみられていない。ただし、UPDRS part IIIのベースライン点数が高い集団で、本事象の発現率が高い傾向が認められている。また抗パーキンソン病薬を併用する部分集団で、本事象の発現率がやや高く、UPDRS part IIIもわずかに増加する傾向がみられている^[44, 45]。

引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.
- [2] Talley NJ, Jones M, Nuyts G, et al: Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. 2003; 98: 1107-11.
- [3] O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al: STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. Eur Geriatr Med 2010; 1: 445-51.
- [4] Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA: Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 209-20.
- [5] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. 抗コリン薬. 医学書院, 東京, 2011, p38.
- [6] Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al: Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD003735.
- [7] Limosin F, Samuelian JC, Rouillon F: Multicenter double-blind study of the efficacy of paroxetine versus clomipramine in elderly patients with major depression. Journal of Aging and Pharmacotherapy 2006; 13: 7-19.
- [8] Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, et al: Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. Mov Disord 2011; 26: 2226-31.
- [9] Thanvi B, Treadwell S: Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older

- people. *Postgrad Med J* 2009; 85: 322-6.
- [10] Lertxundi U, Ruiz AI, Aspiazu MA, et al: Adverse reactions to antipsychotics in Parkinson disease: an analysis of the Spanish pharmacovigilance database. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38: 69-84.
 - [11] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS: Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(3): 191-210.
 - [12] Carson S, McDonagh MS, Peterson K: A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 354-61.
 - [13] Mittal V, Kurup L, Williamson D, et al: Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2011; 26(1): 10-28.
 - [14] Iersel MB, Zuidema SU, Koopmans RT, et al: Antipsychotics for behavioural and psychological problems in elderly people with dementia: a systematic review of adverse events. *Drugs Aging* 2005; 22(10): 845-58.
 - [15] Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al: Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD006564.
 - [16] 林 祐一, 犬塚 貴: 特集後期高齢者診療ガイド-これからの時代に求められる高齢者医療とは? 各論: 後期高齢者に多い疾患 パーキンソン症候群. 治療 2010; 92(1): 50-52.
 - [17] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. 医学書院, 東京, 2011. [CQ1-7]
 - [18] 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性パーキンソニズム. 平成18年11月. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c01.pdf>
 - [19] Day J, Bentall R, Wood G, et al: A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects: Validation in a group of schizophrenia in a group of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 650-3.
 - [20] Jung H, Kim J, Ahn Y, et al: Livepol university side-effect rating scale(LUNTERS) as a subjective measure of drug-induced parkinsonism and akathisia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20: 41-5.
 - [21] Farde L, Wiessel FA, Halldin C, et al: Central D2 dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 71-6.
 - [22] 森 秀生, 水野美邦: 薬剤副作用としてのパーキンソニズム. 薬剤性パーキンソニズムとパーキンソン病 総論的に. 医薬ジャーナル 2004;40(1):69-72.
 - [23] 中塚晶子, 野元正弘: 薬剤副作用としてのパーキンソニズム. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズムその成因, 特徴ならびに対応 フェノチアジン系抗精神病薬. 医薬ジャーナル 2004;40(1):73-7.
 - [24] 山本光利, 氏家寛: 薬剤副作用としてのパーキンソニズム. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズムその成因, 特徴ならびに対応 ブチロフェノン系抗精神病薬. 医薬ジャーナル 2004;40(1):79-84.
 - [25] 長谷川一子: 薬剤副作用としてのパーキンソニズム. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム その成因, 特徴ならびに対応 ベンズアミド系抗精神病薬 胃腸機能調整薬, 制吐薬などに属する薬物も含む. 医薬ジャーナル 2004;40(1):85-90.
 - [26] 村田美穂: 薬剤副作用としてのパーキンソニズム. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズムその成因, 特徴ならびに対応 その他の抗精神病薬 非定型抗精神病薬. 医薬ジャーナル 2004;40(1):91-4.
 - [27] 山本悌司: 薬剤副作用としてのパーキンソニズム. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズムその成因, 特徴ならびに対応 中枢・末梢性交感神経抑制型降圧薬(レセルピン, メチルドパ). 医薬ジャーナル 2004;40(1):101-4.
 - [28] 内藤 寛, 葛原茂樹: 薬剤副作用としてのパーキンソニズム. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム その成因, 特徴ならびに対応 カルシウム拮抗薬. 医薬ジャーナル 2004;40(1):95-100.
 - [29] Stephen PJ, Williamson J: Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984; 2: 1082-3.
 - [30] Marti-Marssó JF, Pozza JJ: Cinnarizine-induced parkinsonism: Ten years later. *Mov Disord* 1998; 13: 453-6.
 - [31] Fahn S, Oakes D, Suls L, et al: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.
 - [32] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. L- ドパ. 医学書院, 東京, 2011, p2.
 - [33] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al: Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatment of Parkinson's disease; 2001-2004. *Mov Disord* 2005;20:523-39.
 - [34] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. ドパミンアゴニス

ト. 医学書院, 東京, 2011, p5.

- [35] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. 医学書院, 東京, 2011. [CQ1-8]
- [36] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. 医学書院, 東京, 2011. [CQ4-5]
- [37] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. モノアミン酸化酵素B(MAOB)阻害薬. 医学書院, 東京, 2011, p27.
- [38] Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, et al: Atypical antipsychotics and parkinsonism. Arch Intern Med 2005; 165: 1882-8.
- [39] Marras C, Kopp A, Qiu F, et al: Antipsychotic use in older adults with Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22: 319-23.
- [40] Zahodne LB, Fernandez HH: Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. Drugs Aging 2008; 25:665-82.
- [41] Aarsland D, Perry R, Larsen JP, et al: Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. J Clin Psychiatry 2005; 66:633-7.
- [42] Burke WJ, Pfeiffer RF, McComb RD: Neuroleptic sensitivity to clozapine in dementia with Lewy bodies. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998; 10: 227-9.
- [43] Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al: Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD006504. DOI: 10.1002/14651858.CD006504.pub2
- [44] アリセプト承認時審査資料(<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201400140/index.html>)
- [45] Ikeda M, Mori E, Matsuo K, et al: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. Alzheimers Res Ther 2015; 7: 4.