パーキンソン病に対するL-dopa長期治療の 問題点に対するdrug holidayの効果について

自治医科大学神経内科

水野 美邦◇ 城下 裕 吉田 充男
金子 仁 田中 康文 長塚八重子

EFFECTS OF DRUG HOLIDAY ON PROBLEMS OF LONG TERM LEVODOPA THERAPY AGAINST PARKINSON'S DISEASE

Yoshikuni MIZUNO, MD, Yutaka JOSHITA, MD, Mitsuo YOSHIDA, MD
Jin KANEKO, MD, Yasufumi TANAKA, MD and Yaeko NAGATSUKA
Department of Neurology, Jichi Medical School

概要 L-dopa治療により、効果減弱、up-down現象、すくみ足など長期治療に伴う種々の問題点を生じたパーキンソン病患者に対し、2週間の休薬後L-dopaを再開する。いわゆるdrug holidayを試み、その効果を臨床的観察並びに、運動のスピード、大きさの定量的記録により比較検討した。対象症例は6例で、臨床的観察にはWebsterのrating scaleを用い、定量的記録にはoculotrackerを利用した。drug holidayのやり方は、全ての抗パーキンソン剤を一斉に2週間中止する方法で行なつたが、これによる合併症は皆無で安全に行なう事ができた。休薬1週間目頃患者のADLは最も悪く、大部分ベッドに寝たきりとなつたが、10日をすぎる頃より一部の症例では、症状の自然改善傾向を示し、再開後は、少量のL-dopaによく反応し、休薬前に見られたup-down現象、すくみ足は、消失又は軽減した。Oculotrackerによる手足の随意運動の定量的記録にても、休薬中に、運動のスピードや大きさが改善する症例のある事が証明され、L-dopa再開後は全ての症例において運動機能が休薬前に比して改善する事が客観的に証明できた。しかし、その後の外来観察ではこの様な改善を長期に維持する事ができず、2ヵ月頃より一部の症例でup-downが出現しはじめ1年後には休薬前の問題が再発した。しかし、休薬によるL-dopaに対する反応の改善は、ドーパミン受容器の感受性の回復を示唆し、L-dopa治療の困難になつた症例に対し、一時的ではあるが改善をもたらす事が可能な一治療法であると考えられた。

はじめに

L-dopaがパーキンソン病の治療に導入されて欧米で20年以上、我国でも10年以上を経過し、パーキンソン病に対する現時点での最も有効な治療法である事は、多くの人々に認められているが、長期治療に伴う種々の問題点が、数年来指摘されてきている。これは、要約すると、次の様にまとめられる。1) 薬効時間の短縮による症状の日内変動(end of dose deterioration, up-down現象)、2) 服

薬時間に関係しない症状の急激な日内変動(on-off現象)、3) 薬効そのものの減弱(loss of efficacy)、4) すくみ現象(freezing phenomenon)、5) 不随意運動、6) 精神症状、7) 突然死以上である^{1)~7)}。何故これらの現象を生ずるかは充分わかつていないが、黒質線条体ドーパミンニューロンの変性が進行し、線条体におけるドーパミンの保持能力の減少の他、ドーパミンニューロン以外のニューロンにも障害が及ぶ⁴⁾、長期投与によるドーパミン受容器のドーパミンに対する感受性の低下⁸⁾⁹⁾などが挙げられている。何れにし

[昭和58年8月23日受稿]

でも、これらの問題点が出現しはじめると、患者のADL、社会生活は著しく制約を受ける。これらの問題点に対処すべく種々の試みがある。それらを列挙すると、最初からできるだけ少ない維持量で治療を試みる他、L-dopaの使用開始時期をできるだけ遅らせる⁵⁾、L-dopaの使用を一定時期中断して、より低い維持量で再開する (drug holiday^{10)~14)}、又再開後も週1~2日休業したり、隔日投与にしたりする¹⁵⁾¹⁶⁾、ドーパミン受容器の直接刺激剤であるbromocriptineやpergolideを使用する、それから植林ら¹⁷⁾の発案になるL-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine (L-threo DOPS)の使用などがある。L-threo DOPSはすくみ足現象に可成の効果がある様であるが、まだ一般に使用できる所迄は行っていない。dopamine受容器刺激剤も一部の症例には有効であるが、上記L-dopa長期使用の問題点全てを解決する所迄は行っていない。

Drug holidayは主にL-dopaの効果が減弱した症例に対し、一定期間L-dopa投与を中止して、再び投与を開始すると、比較的少量のL-dopaで、症状の改善が得られる事を利用したもので、或程度の効果が報告されている^{10)~14)}。しかし、drug holiday期間中は、ADLが極めて悪くなり、多くの患者は寝たきりとなり全面的介助が必要となり、その間に、肺炎、褥創、尿路感染等を惹起する危険が高くなる事も考慮しておかねばならない。又急激にL-dopaを中断する事に危険を伴わないかとの

懸念もある。又、drug holidayの効果に対しても、或程度客観的な方法で評価する事が望ましい。これらの点に対し基礎的検討を加えるために、我々は、L-dopaの効果が減弱したパーキンソン病患者に対し、2週間のdrug holidayを行ない、それによる危険又は利点の有無を検討すると共に、その間の運動症状に対するひとつの客観的な評価方法を考案し、施行した。これらの報告が本論文の目的である。

方 法

対象症例は、L-dopa投与中次第にその効果減弱又はすくみ足現象を来し、drug holidayを試みる事に同意した6症例である (表1)。症例1はL-dopaの治療期間が短い、すくみ足現象が目立ってきたためdrug holidayを行なった例である。

入院後数日間は、外来時の投薬のままとし、drug holiday前の評価と、一般検査を行なった。評価方法は、Webster¹⁸⁾のrating scaleによるパーキンソン症状の半定量的評価と、後に述べる浜松テレビ製oculotrackerによる随意運動の速さと大きさの記録である。Websterのrating scaleによる評価は、主なパーキンソン症候について、高度障害3、中等度2、軽度1の点数を与えるもので、我々は、その趣旨に従いつつ、評価項目を一部そのオリジナルから改変し、表2に示した諸項目について、それぞれ半定量的評価を行なった (表2)。従つて、固縮、振戦、無動については、最高度の障害は18点、歩行姿勢保持反射については24点に

表1. 対象患者並びにdrug holidayの短期効果

症例番号	年齢	性	発症年齢	Yahr重症度	Dopa療法	休業前維持量	問 題 点	転 帰	退院時維持量
1	68	女	64	III	2ヵ月	600mg*	Frozen gait	Frozen gait消失	600mg*
2	54	女	24	III	10年	500mg*	Frozen gait EDD**	Frozen gait消失 EDD改善	500mg*
3	60	女	54	III	5年	200mg*	EDD	改 善	400mg*
4	50	女	34	III	7年	400mg*	EDD	改 善	300mg*
5	58	男	56	IV	2年	600mg*	Frozen gait LOE***	両者共やや改善	400mg*
6	56	女	47	IV	4年	1000mg	Frozen gait LOE	両者共やや改善	200mg*

* 末梢性Dopa脱炭酸酵素阻害剤併用

** EDD=End of dose deterioration(up-down現象)

*** LOE=Loss of efficacy of L-dopa

表2. Websterのrating scaleによる評価項目
(一部改変)

1. 固 縮	3. 無 動
頸 部	指鼻試験の { 右
軀 幹	スピード { 左
上 肢 { 右	回内回外運動の { 右
左	スピード { 左
下 肢 { 右	母指示指対立運 { 右
左	動のスピード { 左
2. 振 戦	4. 歩行姿勢保持障害
舌	姿 勢
下 顎	歩行の状態
上 肢 { 右	上肢のSwing
左	Start hesitation
下 肢 { 右	Frozen gait
左	Ante-pulsion
	Retro-pulsion
	Lateropulsion

なる。一定の検査が終了した後、一気にL-dopaを含む全ての抗パーキンソン剤を2週間中止し、中止後約1週目と、2週目に、臨床的評価を行ない、又中止期間中最低1回上記oculotrackerによる随意運動の記録を行なった。

2週間のdrug holidayの後、L-dopaを再開したが、原則として末梢性dopa脱炭酸酵素阻害剤併用下、L-dopaとして1日100mgより始め、徐々に、改善がほぼplateauに達する所迄増量した。この際できるだけ過剰投与に陥らない様、少量投与を心掛け投与方法も、必ずしも分3とせず、朝昼2回投与などを試みた。維持量に達した所で、再び、臨床的評価並びにoculotrackerによる記録を行なった。

随意運動の客観的記録は浜松テレビ製oculotrackerを利用して次の様に行なった。本装置は本来は眼球運動の記録のためのものであり、テレビカメラと、テレビカメラによつてとらえた視標の動きをX方向の動きとY方向の動きに分析する部分と、その記録計より成り眼球運動を記録する時は、角膜に光をあて、その反射光をテレビカメラで追跡する方法をとるが、指先などに小さな光源をつけ、その光をテレビカメラでとらえると、どの様な運動でも記録計に記録する事ができる。そこで示指の先端に豆電球を装置し、1) 母指

図1. Oculotrackerによる随意運動の記録の実際。
第2例についての母指示指対立運動の変化を示す。

と示指の対立運動をできるだけ早く繰返す動作、2) 回内回外運動を空中で繰返す動作、3) 回内回外運動を、膝の上で繰返す動作、4) 指鼻試験をできるだけ速く繰返す動作、5) 母趾に豆電球をつけつま先で、地面をできるだけ速くタッピングする動作の5項目を行なわせ、一定時間繰返させた後、1秒回は何回の割合でそれぞれの運動を繰返す事が可能であるかを求めた。図1に記録の実例を示した。

結 果

6例についての性、年齢、dopa治療期間、drug holiday前の問題点および退院時にそれらの問題点がどう変化したかを表1にまとめてある。それによると、dopa治療に対する反応は、以下に半定量的、並びに定量的観察でも示すが改善している。薬効時間に関しては、定量的には観察しなかったが、患者が症状のup-downを意識する程度は軽くなっている。Frozensgait (すくみ足) については、これを示した全例において、消失ないし軽減を見ている。この様に比較的短期間の経過観察では、L-dopa長期使用に伴う問題点は可成改善する事が判明した。この時の維持量は、drug holiday前の維持量に比して、やや少ない程度で、欧米文献に見られる如く¹¹⁾¹²⁾、50%近くも減量する事は困

表 3. Websterのrating scaleによる評価

	休 薬 前	中止 1 週後	中止 2 週後	再開直後*	維 持 量
固 縮	7.8±5.6	12.0±3.5	11.4±3.2	9.2±4.0	6.0±3.5
振 戦	3.6±1.7	4.8±1.7	5.4±2.2	3.4±0.8	1.8±1.5
無 動	9.4±4.3	12.2±4.0	9.8±2.9	7.4±2.5	5.4±4.9
歩行姿勢保持障害	12.2±6.4	16.4±6.7	16.2±5.3	12.2±5.2	8.0±5.2

5 例の平均±標準偏差(rating scoreのとつてなかった第 5 例を除く)。標準偏差の大きいのは、症例毎に障害度が可成異なるため、固縮、振戦、無動はそれぞれ 6 項目にスコアをつけてあるので最高障害が 18 点となる。歩行姿勢保持障害は 8 項目について、又スコアをつけてあるので、最高障害が 24 点となる。各項目の内容については表 1 参照。

再開 2～3 日以内のスコアで L-dopa は、末梢性dopa脱炭酸酵素阻害剤併用にて 100～200mg/日。

難であつたが、これはひとつには欧米に比し drug holidayに入る前の維持量が少ない事も基因している。

次に Webster¹⁸⁾の rating scale による評価の推移を表 3 にまとめた。休薬により当然の事ながらスコアは悪くなつていくが、興味ある点は振戦をのぞき、中止 2 週目の方が、中止 1 週目よりわずかながらスコアがよい事である。この点は、特に第 2 例において著明であり、別途症例報告をしてある¹⁹⁾。再開 2～3 日後のスコアは、固縮を除き、休薬前のスコアに戻っている。この時期の L-dopa 維持量は、benserazide 併用で、L-dopa にして 1 日 100～200mg の少量であつて、何れの症例でも、休薬前より少ない。しかし、この程度では、維持量

としては不十分で、結局 L-dopa として 200～600 mg を用いざるを得なかつたが、維持量に達した時のスコアは何れの症例においても、休薬前より改善していた。

次にもう少し定量的に、この点を観察するために行なつた oculotracker による随意運動の記録のまとめを表 4 に示す。どの運動についても随意運動のスピードは 6 例の平均値で見ると、L-dopa 中止前に比して、中止後の方が改善している。しかし症例がまだ少なく、推計学的検討で 5% 水準で有意差に達したのは、検査 10 項目（左右合せて）中 3 項目のみであつた。中止前に比して悪化した項目はなかつた。中止時と、再開後を比べて見ると、10 項目中 6 項目が 5% 水準で有意の改善を示し、なお残り 4 項目中 3 項目が、10% 水準で改善傾向を示し、drug holiday 後も、L-dopa に対する反応性は充分保たれている事がわかつた。

以上は随意運動のスピードについて見たものであるが、次に母指示指対立運動と、足によるタッピングの運動の大きさと速度の推移を、比較したものを表 5 に示すが、L-dopa 治療再開による改善が運動の平均速度に最も、はつきりと現われている。

この様に休薬直後の状態を見ると、種々の検討項目で、休薬による L-dopa に対する反応性の改善が見られたが、その後長期的に観察した結果では、残念ながらこの様な改善は長続きはしなかつた。

表 4. Oculotracker による随意運動のスピードの推移

		例数	休 薬 前	中止約 1 週後	再開維持量	推計学的検討	
						休薬前／再開	中止／再開
母指示指 対立運動	右	6	2.30±1.40	1.80±0.98	3.27±0.91	ns	p<0.05
	左	6	2.12±1.08	2.15±0.84	2.84±0.55	p<0.1	p<0.1
回内回外-1	右	6	1.41±0.78	0.71±0.39	1.64±0.58	ns	p<0.05
	左	6	1.12±0.65	0.82±0.35	1.67±0.64	p<0.02	p<0.05
回内回外-2	右	5	0.78±0.39	0.62±0.26	1.19±0.28	p<0.05	p<0.05
	左	4	0.80±0.29	0.79±0.21	1.20±0.48	p<0.1	ns
指鼻運動	右	5	0.83±0.46	0.57±0.30	1.08±0.48	ns	p<0.1
	左	5	0.65±0.32	0.48±0.21	1.07±0.46	p<0.05	p<0.05
足タッピング	右	5	1.61±0.98	0.96±0.74	2.10±0.55	ns	p<0.1
	左	5	1.75±1.00	1.43±0.78	2.32±0.68	p<0.1	p<0.02

単位 cycle/sec. 1 秒間に何回それぞれの運動ができるかで表わしてある。回内回外-1 は空中で行なわせたもの、2 は膝の上で行なわせたもの

表5. 随意運動の振幅と速度の推移

		例数	休 薬 前	中止約1週後	再開維持量	推計学的検討	
						休薬前／再開	中止／再開
運動の振幅 (cm) ¹⁾							
母指示指 対立運動	右	6	2.31±0.37	1.80±0.95	3.01±0.75	p<0.1	ns
	左	6	2.36±1.32	2.21±0.86	3.34±0.90	ns	ns
足タッピング	右	5	5.30±1.74	3.49±1.46	4.34±0.79	ns	ns
	左	5	4.99±2.08	3.90±2.85	4.27±1.08	ns	ns
運動の速度 (cm/sec) ²⁾							
母指示指 対立運動	右	6	9.55±5.16	5.86±2.78	20.12±9.09	p<0.05	p<0.05
	左	6	7.82±4.23	8.39±2.05	17.44±6.90	p<0.05	p<0.05
足タッピング	右	5	15.31±9.86	6.16±5.90	15.00±4.19	ns	p<0.05
	左	5	14.36±9.07	7.05±3.39	20.14±9.01	ns	p<0.1

$\bar{m} \pm S.D.$ 1) 各症例についての平均の運動の振幅を算出し、それを対象症例について平均したもの

2) 各症例の平均の運動の大きさに平均の1秒間の運動回数を掛けて2倍した値を対象症例について平均したもの

すなわち患者は2～3カ月頃より徐々に、薬効時間の短縮を感じる様になり、次第にend of dose deteriorationがはつきりし、又、すくみ足が休薬前にあつた症例においては、4～5カ月頃より、それも少しずつ出現し始め、結局1年後迄、drug holidayの効果を持てた症例はなかつた。

Drug holiday期間中、これに基因すると思われる障害は見られなかつたが、大部分の症例は、drug holiday期間中、ADLは著明に悪化し、食事、排尿、排便等ADL全てにわたる介助が必要であつた。ただしこの様な状態になるのは、休薬翌日からなるのではなく、2～3日経つてからこの様な状態になる事が多かつた。又一部の症例では、休薬10日過ぎる頃より、わずかではあるがADLに改善の見られる事があり、6例中2例に、その傾向がはつきりしていた。

考 案

前文に述べた如く、今日パーキンソン病患者の治療にとつて最も重要な問題は、L-dopa長期投与に伴う種々の問題点である。特に、薬効時間が短かくなつて、L-dopaをのんでも、効果が1～2時間しか続かず、次のdoseをのむ前に急速に動きが悪くなる事は、しばしば見られる現象である。そのため、投与間隔をつめてのまねばならない場合も少なくなく、そうすると自然維持量が増えて、

不随意運動や精神症状が出現する事もまれでない。on-offはこれによりはるかに頻度は低い、これがあるとoffの時間が何時出現するかわからず、患者の行動範囲は著しく制限される。すくみ現象もしばしば見られるもので、これが歩行中に出現すると、足が急に前にでなくなつてしまい、その場に暫く立ち止つてしまふか、或いは上体のみ前へでて転倒する事もまれでない。すくみ足はパーキンソン病本来の症状として見られる事もあるが、L-dopaの使いすぎで副作用として出現する事もある。後者はL-dopaを減量する事により改善するので、L-dopaの副作用である事が確認できる。

これらの諸問題に対し、種々の試みがなされているがまだ充分満足のいくものはない。drug holidayは姑息的な手段ではあるが、これらの問題に対処するひとつの方法で、1972年Sweetら¹⁰⁾により始めて試みられ、或程度の成果を得た。これ迄に可成の報告はあり^{11)~14)}、そのガイドラインも発表されているが²⁰⁾、二、三の特定機関からのもので、まだ余り広く試されている方法ではない。評価方法も、これ迄のものは、ベッドサイドでの半定量的なものであり観察者のbiasが一部加わっている可能性は全面的には否定できない。

我々は今回、1) 急激かつ可成長期に及ぶL-dopaの中止が安全に行なえるかどうか、2) L-

dopaに対する反応性の改善を客観的にとらえられるかどうかをまず見たいと考え、drug holidayを試みた。第一の点に関しては、2週間に及ぶ休薬期間を全例において、安全に行なう事が可能である事がわかった。ただし、ADLは可成悪化するので、質のよい看護ができる体制である事が必要条件である。肺炎、褥創、尿路感染等はこれにて予防できる。欧米ではthrombophlebitisやpulmonary embolismを休薬期間中におこす症例の報告があるが¹²⁾、これらは、日本人には元来頻度の低い疾患で、我々の症例中には、これらの合併症を呈したものはなかった。又血圧並びに循環系にも、特に影響は見られなかった。

次に、臨床的改善が客観的にとらえられるかどうかの点に関しては、随意運動のスピードと大きさを、中止前、中止後、再開後で比較したが表3～5に示した如く、スピードについては調査10項目中3項目ではあるが、ほぼ同じ量のL-dopa維持量で、有意の改善が見られ、又、有意差に至らなかった項目も、平均値は全て再開後の方がよい値を示しており、運動の平均速度で見ると改善はもつと著しく、休薬後はL-dopaに対する反応性が改善する事がわかった。さらに定性的観察ではあるが、再開後は比較的少量のL-dopa服用量の間に改善が見られ始め、さらに症例によつては、L-dopa再開以前からわずかではあるが、症状に改善の見られる症例があり、後者は、生理的或いはそれ以下の量のドーパミンに、受容器が反応し始めた事を示唆し、ドーパミン受容器のドーパミンに対する感受性の回復を示唆する所見と考えられる。これ迄にL-dopaを長期用いると、ドーパミン受容器の感受性が低下する事が報告されており⁹⁾、又パーキンソン病患者剖検脳線条体ドーパミン受容器の定量結果については、L-dopa治療を受けずに死亡した症例では、ドーパミン受容器の数が増加しているのに対し、L-dopa治療を受けて死亡した症例ではドーパミン受容器の数が増加していると報告されている⁹⁾。これらの報告を合せて考察すると、長期のL-dopa治療は、線条体ドーパミン受容器の感受性低下を来す事が推定され、これは、

L-dopaの効果減弱のひとつの要素と考え得るであろう。drug holidayは、このドーパミンに対する受容器の感受性を回復させる様であり、この点に関してはそれなりの意義を持つものではないかと思われる。しかし長期的効果を見ると1年後に効果を持続していたものではなく、文献的にも、drug holidayの効果は平均9カ月との報告があり¹²⁾、多くを期待できる治療法とは考えにくい。L-dopaの維持量がふえてしまい、効果減弱に加えて、すくみ足現象なども加わり、どうしてもなくなつた症例に対し、維持量を減らし、L-dopaの副作用を軽減しながらADLの改善も計りたいような症例に対して、行なう価値があるのであらうと考えている。

結 論

1) L-dopa治療により、効果減弱、up-down現象、すくみ足など、長期治療に伴う種々の問題点を生じた6例のパーキンソン病患者に対し、2週間の休薬再投与を行なういわゆるdrug holidayを試み、その安全性並びに上記諸問題に対する効果を検討した。

2) 観察にできるだけ客観性を持たせるため、臨床的には、Websterのrating scaleによるパーキンソン症状の半定量的評価を行ない、さらに、oculotrackerを利用して、回内回外運動など、簡単な随意運動の記録を行なつた。

3) 休薬を行なうと、1週目頃患者のADLは最も悪くなるが、10日目過ぎる頃より一部の症例では、症状に自然改善傾向が見られ、再開後は、少量のL-dopaによく反応し、休薬前に見られた上記諸問題は、全例において、消失ないし軽減した。

4) Oculotrackerによる随意運動の客観的記録によつても、L-dopa再開後は、休薬前に比して、随意運動の速度が改善し、L-dopaに対する反応性が回復する事がわかった。これらの結果は、休薬により、ドーパミン受容器の感受性が、回復する事を示しているものと考えられた。

5) 休薬期間中、drug holidayによる合併症は見られなかったが、良質の看護を必要とする。

6) 長期観察の結果では、drug holidayの効果は

残念ながら一時的であり、1年後迄効果を維持できた症例はなかつた。

文 献

- 1) Sweet RD, et al: Five years treatment of Parkinson's disease with L-dopa. *Ann Inter Med* 83: 456, 1975.
- 2) Yahr MD: Evaluation of long-term therapy in Parkinson's disease: Mortality and therapeutic efficacy. *Advances in Parkinsonism*, ed. by Birkmayer W and Hornykiewicz O, Edition Roche, Basel, 1976, p435.
- 3) 榎林博太郎: パーキンソン病治療上の問題点、長期治療の問題点より。 *神経内科* 4: 363, 1976.
- 4) Marsden CD and Parkes JD: Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1: 345, 1977.
- 5) Lesser RP, et al: Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology* 29: 1253, 1979.
- 6) 加瀬正夫, 他: Parkinson病に対するLevodopa療法, 10年間の治療経過。 *神経進歩* 25: 737, 1981.
- 7) 水野美邦: パーキンソン病に対するlevodopa長期治療の効果と問題点。 *日内会誌* 71: 1553, 1982.
- 8) Reisine TD, et al: Neurotransmitter receptor alterations in Parkinson's disease. *Life Sci* 21: 335, 1977.
- 9) Lee T, et al: Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease. *Nature (Lond)* 273: 59, 1978.
- 10) Sweet RD, et al: Enhanced response to low dose of levodopa after withdrawal from chronic treatment. *Neurology* 22: 520, 1972.
- 11) Direnfeld L, et al: The L-dopa on-off effect in Parkinson disease: Treatment by transient drug withdrawal and dopamine receptor sensitization. *Ann Neurol* 4: 573, 1978.
- 12) Direnfeld KL, et al: Is levodopa drug holiday useful? *Neurology* 30: 785, 1980.
- 13) Weiner WJ, et al: Drug holiday and management of Parkinson disease. *Neurology* 30: 1257, 1980.
- 14) Koller WC, et al: Complications of chronic levodopa therapy: Long-term efficacy of drug holiday. *Neurology* 31: 473, 1981.
- 15) Goetz CG, et al: Weekly drug holiday in Parkinson's disease. *Neurology* 31: 1460, 1981.
- 16) Koller WC: Alternate day levodopa therapy in parkinsonism. *Neurology* 32: 324, 1982.
- 17) Narabayashi H, et al: L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine treatment for akinesia and freezing of parkinsonism. *Proc Japan Acad* 57(Ser B): 351, 1981.
- 18) Webster DD: Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Modern Treat* 5: 257, 1968.
- 19) 寺田友彦, 他: Drug holiday期間中症状に自然緩解の見られた若年性パーキンソン病の1例。 *神経内科* 18: 520, 1983.
- 20) Goetz CG, et al: Practical guidelines for drug holiday in parkinsonism patients. *Neurology* 31: 641, 1981.