治療薬 シリーズ(25) パーキンソン病治療薬②

パーキンソン病治療薬の問題点と今後望まれる薬剤

村田 美穂

要約：パーキンソン病 (PD) は大脳黒質ドパミンニューロンの変性により振戦、無動、固縮、姿勢調節障害を主体とする、アルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患である。抗 PD 薬はドパミン前駆物質である L-dopa を始めドパミン受容体刺激薬、MAO 阻害薬、COMT 阻害薬等多数開発されているが、現時点では L-dopa をしのぐ薬剤はない。L-dopa は効果が高く、副作用は少なく廉価で極めて優れた薬剤であるが、半減期が短いのが最大の欠点である。PD 治療においては現存の薬剤で初期には良好な効果を得られるが、長期治療中には効果持続時間の短縮により wearing-off 現象や不随意運動、精神症状などの問題点が出現してくる。今後期待される薬剤としては、半減期の長い L-dopa 製剤、振戦、すくみ、姿勢調節障害に効果の高い薬剤、さらに、細胞変性を 50% 程度で維持できる神経保護薬の開発が強く望まれる。

1. パーキンソン病とは(1)

パーキンソン病 (PD) は大脳黒質ドパミンニューロンの選択的変性によりおこる神経変性疾患である。通常 40 歳代以上で発症する孤発性の疾患であるが、10 歳未満の若年発症もありうる。平均発症年齢は 60 歳台であるが、L-dopa 製剤の開発以後、生命予後は格段に改善しほぼ健常者とかわらないため、加齢とともに患者数は増加し、現在の有病率は人口 10 万人あたり 150 人程度、70 歳以上では 1% 近いとされている。

臨床症状は振戦、固縮、無動を三大徴候、さらに姿勢調節障害を含めて 4 大徴候と呼んでいる。姿勢調節障害は中等度以上の重症度の場合に認める症状で、PD では初期からこれが前面に立つことはない。実際の生活では歩行障害や、日常生活動作のやりにくさ、遅さ、バランスの悪さなどが問題になる。PD ではこ

れらの運動症状のほかに便秘、脂顔、起立性低血圧などの自律神経障害や、抑うつなど精神症状も伴うことが多い。多数の抗パーキンソン病薬の開発により運動症状はかなり改善してきたこともあり、最近はこれらの非運動症状も注目されている。

2. パーキンソン病の治療と長期治療上の問題点

パーキンソン病における黒質神経細胞の減少は図 1 (2) のように初期により速く、進行に伴い緩徐になることが知られている。治療初期の 3-5 年ぐらひは現存の抗 PD 薬を十分量使用することでかなりよい効果を得られることが多い。その後ドパミン神経細胞が 50-70% 程度障害されると、wearing-off 現象や不随意運動が出現しやすくなる (3)。Wearing-off 現象とは L-dopa の効果持続時間が短縮し、1 日 3-4 回 L-dopa

図 1 パーキンソン病の罹患期間と年齢補正した残存黒質ドパミン神経細胞数

正常黒質ドパミン細胞数を 100% としている。発症時すでに 70% 程度に減少していると考えられている。これらの病理学的検討や PET の結果から、発症までに 7 年程度経過していると考えられている。(文献 2 より一部改変)

キーワード：L-dopa, wearing-off 現象, 細胞保護薬

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 (〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1)

e-mail: mihom@ncnp.go.jp 原稿受領日：2008 年 1 月 26 日、依頼原稿

Title: The development of therapeutic agents for Parkinson's disease and problems in their clinical application.

Author: Miho Murata

であるが、いずれも L-dopa に比較するとより緩徐な動態を示し、効果が持続しやすいことが最大の利点である。一方抗 PD 効果はやや弱く、パーキンソン病の重症度の Yahr 2 までであればアゴニストは増量により L-dopa と同等の効果をえられるが、Yahr 2.5 以上（中等症以上）では L-dopa に匹敵する効果をアゴニスト単独で得ることはできない(8)。したがって、アゴニストで治療を開始しても疾患の進行に伴い必ず L-dopa と併用する必要がある。

副作用は L-dopa よりも頻度が多い。吐き気、便秘などの消化器症状、動悸などは末梢のドパミン受容体への作用と考えられる。幻覚は中枢性のドパミン刺激作用と考えられるが、アゴニストは L-dopa に比較すると運動系への作用が弱いにもかかわらず幻覚の頻度は高いことが知られている(9)。

アゴニストはその構造により麦角剤と非麦角剤に分類される。麦角剤では以前より後腹膜繊維症や胸膜炎などが起こりうることが言われていたが、最近ペルゴリドとカベルゴリンについては心臓弁の逆流を起こす頻度が高いことが問題になっている(10)。セロトニン 5HT_{2B} 受容体へのアゴニスト作用が関係するとされ、麦角剤でもプロモクリプチンでは頻度は極めて低い。ただしこれら 2 剤では確かに弁逆流の頻度は高いものの、臨床的に問題になるケースは極めて少ない。したがって直ちに使用を中止する必要はないが、1 年に 1-2 回心エコー等でチェックすることと、第 1 選択にすべきではないことが神経学会からも通達されている(11)。一方、眠気についてはどの抗 PD 薬にもあるとされ、薬剤による統計学的な有意差はないとされているが、現場の印象では非麦角剤のプラミペキソール、タリペキソール、ロピニロールは眠気特に睡眠発作とも呼ばれる急激な眠り込み（コーヒーを飲んでいて眠ってしまうなど）の頻度がかかなり高い。自動車運転などは警告事項になっているが、実際には自動車が使えなければ通院もできない地域も少なくなく、日常生活にはむしろこちらのほうが問題が大きいとも言える。

3) モノアミン酸化酵素(MAO)B 阻害薬、

カテコール o メチル転移酵素 (COMT) 阻害薬

いずれも L-dopa と併用し、MAOB 阻害薬（わが国ではセレギリンのみ）は脳内でドパミン代謝を抑制し、COMT 阻害薬（エンタカポン）は末梢で L-dopa 合剤（脱炭酸酵素阻害薬との合剤）投与時の L-dopa の代謝を抑制し、L-dopa の欠点である効果の持続時間短縮を改善する、つまり wearing-off 現象を改善するための薬剤である。MAOB 阻害薬は内因性のドパミンの代謝も抑制するので初期に単独で使う価値はあるが、

わが国では L-dopa との併用のみが認められている。セレギリンは神経保護作用も期待されるが現時点で臨床的なエビデンスはまだない。

セレギリンはドパミン刺激を大きくするため、効果持続時間が延長するとともに、場合によっては不随意運動を発現あるいは増強する可能性がある。また、MAOB 阻害薬であることから、抗うつ薬との併用が制限されているのが難点である。

エンタカポンは単回投与では L-dopa の Cmax は上昇させずに T_{1/2} だけを延長させることになっているが、L-dopa と同時に 1 日数回服用するため、タイミングにより L-dopa の Cmax も上昇し、不随意運動が増強してしまうこともある(12)。

4. 今後望まれる薬剤

現在、多数の抗 PD 薬があるが、L-dopa に勝る薬剤はまだない。最も望まれるのは、半減期の長い L-dopa である。L-dopa は切れ味の良いたが身上であるので、Tmax が長いと患者満足度が低く、Tmax が短く、かつ半減期が長い薬剤が望まれる。日中と夜間は生理的なドパミン必要量が異なると考えられ、24 時間同量の L-dopa を投与すると効果出現閾値が上昇するため(13)に、L-dopa 持続投与（腸管内投与など）は 1 日 12-16 時間持続投与とされている(13, 14)。これを考慮すると T_{1/2} が 24 時間以上あることはむしろ不要で 6-7 時間であれば十分であり、たとえば貼付薬で夜間は剥がす、あるいは容量を少なくするなどの調節ができるものが望まれる。

ドパミン神経の変性が 50-60% 程度で維持できれば現存の薬剤でかなりコントロール可能であると考えられることから、新たな薬剤を考える上で、ターゲットとすべき症状と神経保護の 2 点に分けて次に述べる。

1) 症状に対し

L-dopa は固縮、無動に高い効果を示すが、振戦にはやや効果が低い。また、姿勢調節障害やすくみ現象は L-dopa 反応性の場合もあるが、L-dopa に不応性の場合も少なくない。振戦については抗コリン薬が比較的效果が高いが最近認知症との関連でとくに高齢者では使いにくくなっている。筆者が抗 PD 作用を発見し、現在、抗 PD 薬として申請中のゾニサミドはドパミン系を介す作用と介さない作用の 2 つの作用により振戦に対し比較的高い効果を示す(15, 16)。

すくみ現象はコントロール困難な臨床で極めて重要な症状であるが、現存の抗 PD 薬の効果は少ない。ドプスはノルアドレナリンの前駆体で、すくみ現象に対する効果を期待されて開発された薬剤であるが、高い

効果が得られる頻度は少ない。ターゲットとする症状としてはこの振戦とすくみ現象があげられる。

PDに伴う精神症状に対する薬剤は抗PD薬ではないが今後運動症状に対する治療が向上するにつれ、ますます重大な問題になっていくと思われるので、簡単に触れる。PDに伴う精神症状としては、抑うつ症状と、抗PD薬と認知障害によると思われる幻覚、妄想が主なものである。抑うつ症状はいわゆる大うつ病はまれであるが、抑うつ的な患者の頻度は高く、これにより、抗PD薬の効果が半減、あるいは効果不十分と考えて抗PD薬を増量することにより薬物性の幻覚を引き起こすほど過量投与になってしまう場合もあり、治療上の大きな問題である。薬物開発という点から考えるとPDに特異的な抗うつ薬というよりは神経内科医が抗うつ薬の使い方により通暁することでかなり解決する問題かもしれない。一方、幻覚、妄想は、患者の高齢化に伴い、また以前より多くの抗PD薬を使うようになったこと、それに伴い運動症状はより改善したことなどから、より大きな問題になってきている。クエチアピンなど非定型向精神薬の開発により、以前よりは治療しやすくなったものの、やはり治療に苦慮している、また同様にPDに伴う認知症あるいはレビー小体型認知症に対する治療薬の開発も強く期待される。

2) 細胞変性に対し

胎児黒質細胞移植の結果が期待されたものではなかった(17)ことを考慮すると、脳内でネットワークが構築できていないドパミン産生細胞の移植の効果はL-dopa服用とあまり大きな差はないことがわかる。薬の服用というわずらわしさはあるものの、必要に応じてドパミン量のある程度調節できる点ではむしろ

L-dopaのほうが勝っているとさえいえる。一方で、上に述べたようにドパミン残存細胞が40-50%あれば現存の薬剤のみでもかなりよい治療効果を得られる。細胞変性を多少抑制する、あるいは遅くすることができれば、PDの長期治療効果は飛躍的に改善できるといえよう。詳細は基礎編で述べられていると思うが、ドパミン神経細胞死のメカニズムとして、小胞体やミトコンドリアの機能障害が明らかになってきており、これらに対する薬剤、あるいは神経細胞の機能維持に重要な役割を担っているグリアの機能を修飾する薬剤などがこの細胞変性を遅らせる薬剤として有望であろう。

現時点では臨床的に神経保護作用を評価する方法論が確立していないため、薬として世にだすことはかなり難しいという側面はあるが、今後この方面での研究の発展が強く期待される。

文 献

- 1) 「脳の科学」編集委員会. パーキンソン病のすべて. 脳の科学増刊. 2004.
- 2) Fearnley JM, et al. Brain. 1991;114:2283-2301.
- 3) Jenner P, et al. Mov Disord. 2006;21 Suppl 13:S73.
- 4) Suchowersky O, et al. Neurology 2006;66:976-982.
- 5) The Parkinson Study Group. NEJM. 2004;351:2498-2508.
- 6) 村田美穂. 内科. 1999;83:491-493.
- 7) Pahwa R, et al. Neurology. 2006;66:983-995.
- 8) Rascol O, et al. Mov Disord. 1998;13:39-45.
- 9) Miyasaki JM, et al. Neurology. 2002;58:11-17.
- 10) Antonini A, et al. Lancet Neurol. 2007;6:826-829.
- 11) 葛原茂樹. 臨床神経. 2007;47:687-688.
- 12) Mizuno Y, et al. Mov Disord. 2007;22:75-80.
- 13) Cedarbaum JM, et al. Neurology. 1990;40:995-997.
- 14) Stocchi F, et al. Arch neurol. 2005;62:905-910.
- 15) Murata M, et al. Neurology. 2007;68:45-50.
- 16) Miwa H, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2007 Jun 21(Epub ahead).
- 17) Olanow CW, et al. Ann Neurol. 2003;54:403-414.