トピックス

IV. Parkinson病

2. 新しいParkinson病治療薬による初期治療

長谷川隆文

要 旨

Parkinson病はAlzheimer病に次いで頻度の高い神経変性疾患であり、日常臨床の現場で遭遇することの多い疾患の一つである。中核症状として振戦、筋固縮、無動といった運動症状を認めることに加え、認知症や自律神経障害などの非運動症状の出現を特徴とする。臨床現場では、既知のエビデンスや薬剤の特徴に留意しながら、症例毎に最適と思われる薬剤を治療効果や副作用を確認しつつ処方することが重要である。

〔日内会誌 103：1861～1868, 2014〕

Key words Parkinson病, 初期治療, 新規薬剤

はじめに

近年Parkinson病治療に関する新規薬剤の上市が続いており、従来に比べよりきめ細やかな症状コントロールが可能となってきた(表)。一方で、薬剤の選択肢が増えたことにより患者の年齢や状態によってどの様に使い分けたら良いのか判断が難しい、という声も聞く。本項では、Parkinson病の初期治療に関して、未治療患者に対する治療導入時期の問題、初期治療の導入法、さらに初期治療における新規薬剤の位置付けなどを中心に解説する。

1. 未治療患者の薬物治療は何時から開始すべきか？

中脳黒質のドパミン神経細胞は正常加齢によっても徐々に減少するが、Parkinson病では運動症状の出現する5～10年前から黒質神経細胞数が指数関数的に激減し始めることが推測されている。そして線条体のドパミン量が健常人に比し、10～20%のレベルにまで減少するとParkinson病の運動症状が生じる¹⁾。この時線条体における中脳黒質神経細胞由来の神経終末密度も著明に低下しており、黒質緻密斑におけるドパミン神経細胞数は健常人の約半分に減少している²⁾。

Parkinson病の初期治療に関しては、従来から

東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

Neurological Common Diseases in the Super-Elder Society. Topics: IV. Parkinson's Disease; 2. Current and new drugs for the initial treatment of Parkinson's disease.

Takafumi Hasegawa: Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

トピックス

表. パーキンソン病治療ガイドライン 2011 発刊後に上市された新規Parkinson病治療薬

発売(承認) 年月	2011年 7月	2011年 7月	2012年 7月	2012年 8月	2013年 2月	2013年 5月	2013年 8月
一般名 (商品名)	ドロキシドパ (ドプスOD)	プラミベキ ソール (ミラ ベックスLA)	アボモルヒネ (アボカイン)	ロピニロール (レキップ CR)	ロチゴチン (ニュープロ)	イストラデ フィリン (ノ ウリアスト)	ゾニサミド (トレリーフ)
特徴	ノルアドレナリン作動性神経機能改善薬の口腔内崩壊錠	非麦角系ドパミンアゴニストの徐放薬, 1日1回内服で安定した血中濃度を維持	国内初の非麦角系ドパミンアゴニストの皮下注射製剤, オフ症状のレスキューに使用	非麦角系ドパミンアゴニストの徐放薬, 1日1回内服で安定した血中濃度を維持	非麦角系ドパミンアゴニストの経皮吸収型製剤, 1日1回貼付で安定した血中濃度を維持	国内で開発された世界初のアデノシンA _{2A} 受容体拮抗薬, wearing offを改善	Off時間短縮が認められる50 mg/日の効能効果が追加

図 1. ELL DOPA studyにおけるUPDRS合計スコアの変化

(Parkinson Study Group: NEJM 351: 2498-2508, 2004 より, 一部改変)

罹病後早期に薬物療法を開始すべきという意見と、出来るだけ開始時期を遅くすべしという2つの相反する意見があった。こうした議論に答えるべく、米国コロンビア大のFahn教授が中心となり実施されたのがELL-DOPA studyである³⁾。初期Parkinson病患者を対象とし、プラセボもしくはL-ドパ (150 mg, 300 mg, 600 mg/日)による治療を40週間行い、その後2週間治療薬を中止してUPDRS(Unified Parkinson's Dis-

ease Rating Scale)スコアを比較したところ、驚くべき事にL-ドパ 600 mg投与群はプラセボ投与群に比べ有意に運動症状が軽症であることが確認された(図1)。すなわち臨床的にはドパミン補充療法を遅らせる利点は確認出来なかったということになる。このstudyの結果については、早期に十分量のL-ドパを投与することにより、ガス欠状態にあった線条体のドパミンが適切な量に補充され、それ以降の神経回路網の機能が

維持・活性化されたためではないか、という解釈が一般的である。

治療ガイドラインにも記載されている通り、早期で日常生活や仕事に支障のない患者では治療をしないで経過観察するという選択肢もある⁴⁾。しかし、実際には医療機関を受診された理由は何らかの支障を自覚されたからという場合が殆どであろう。Parkinson病であることを告知され、十分にその事実を受け入れられないまま治療を拒む症例も時に経験するが、時間をかけて病気の経過や薬物治療の必要性を説明し、いたずらに治療開始時期を伸ばすことなく薬物治療を導入することが肝要である。

2. 初期治療の導入法

1) L-ドパかドパミンアゴニストどちらを選ぶか？

Parkinson病の運動症状に対する薬物療法は、L-ドパ、ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素B (monoamine oxidase B : MAOB) 阻害薬などのドパミン補充・賦活療法と、アマンタジン塩酸塩、ゾニサミドなどのドパミン補充療法以外の薬物療法とに大別される。運動症状出現の背景には線条体におけるドパミン枯渇があること、またアマンタジンやゾニサミドによる初期単独治療については治療成績についての十分なエビデンスが無いことから、現状ではエビデンスのあるドパミン補充療法で開始することが原則となっている⁴⁾。

各種ドパミンアゴニストとL-ドパを比較した4つの大規模ランダム化比較試験では、運動症状(UPDRS-part III)に対する改善度は、ドパミンアゴニストよりもL-ドパで治療開始した群が有意に勝っているという結果であった⁵⁾。L-ドパを使用する場合には、四肢・体幹や口唇に出現する不随意運動であるジスキネジアや、薬物濃度の変動とともに症状が変化するwearing off現象

といった運動合併症が出現する可能性を念頭に置く必要があるが、L-ドパに対してドパミンアゴニストで治療を開始した方が将来の運動合併症発現を遅らせることが可能であったことも明らかとなっている。興味深いことに非麦角系ドパミンアゴニストであるロピニロールを用いた長期試験において、L-ドパが中途併用された症例群におけるL-ドパ併用後のジスキネジア発現率は、L-ドパ単独治療開始群と差がなかったと報告されている⁴⁾。また、麦角系ドパミンアゴニストのプロモクリプチンもしくはL-ドパ単独で治療開始され、その後14年間経過観察した報告によると、当初プロモクリプチン群で運動合併症頻度が少なかったものの、14年目での運動合併症の頻度には有意差がなかったとされている⁴⁾。

これらのエビデンスをもとに考えると、若年者で比較的軽症の場合はドパミンアゴニストで開始するのが患者にとって有益であると思われる。若年者でも日常の活動度が高い例、症状が重く転倒のリスクが高い例など症状改善の必要度が高い場合はL-ドパで開始することが推奨される。高齢者(通常70~75歳以上)では運動症状の進行が早い傾向があり、ジスキネジアを生じる割合が低いことから、L-ドパで治療開始するのが有益である。また、治療時すでに認知症を発症している場合は、ドパミンアゴニスト使用により幻覚、妄想などの精神症状を生じやすい傾向があるため、このような場合もL-ドパ使用が優先されるべきである(図2)。

2) アゴニスト使用にあたって注意すべき事

ドパミンアゴニストは構造式から麦角系(プロモクリプチン、ベルゴリド、カベルゴリン)と後発品である非麦角系(プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン)に大別される。麦角系アゴニストで最も憂慮すべき副作用として、頻度は少ないものの心臓弁膜症・心肺後腹膜線維症の出現が知られている。その原因として麦角系アゴニストが心臓弁に高発現しているセロ

トピックス

日本神経学会監修「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」より

図 2. Parkinson病初期（未治療患者）の治療アルゴリズム

トニン 5-HT_{2B}受容体を刺激し、線維芽細胞増殖を促進する可能性が推定されている⁶⁾。従って現状ではアゴニストを使用する場合、まず非麦角系から開始し、これが副作用で継続出来ない、あるいは十分な効果が期待できない場合に限り、年齢・職業などを考慮の上で麦角系に切り替えるか、L-ドパ使用を優先する判断を行うことが推奨されている。止むを得ず麦角系アゴニストを使用する際には、心臓弁膜症、心肺後腹膜線維症の危険性について十分説明し、聴診、胸部X線写真、心超音波診断により心弁膜症のスクリーニングを行う。投与継続中はこれらの検査を最低年1回は継続することが推奨される。なお弁膜症発症は用量依存性であることが示されており、薬剤維持量は可能な限り低くするのが望ま

しい（ペルゴリドは 1,250 μg/日以下、カベルゴリンは 2～3 mg/日以下）。

一方、非麦角系アゴニストを使用する場合は、日中の眠気、前兆のない突発性睡眠に注意する必要がある。日常的に車やバイクを運転する人、機械を使った作業をする、高所などで作業する場合には投与を控えるべきとされている（※本邦では自動車運転者への非麦角アゴニスト投与は警告事項となっている）。とはいえ、現実には公共交通機関がない地方在住者や家族による送迎を望めない場合など自動車なしでは日常生活が成り立たないケースも多くあり、現実的な対応が必要であると筆者は考える。眠気に加え非麦角系アゴニストで頻度の高い副作用として下腿浮腫や腰曲がり、頸下がり、側方湾曲（Pisa

症候群)などの姿勢異常, 衝動制御障害(病的賭博, 買い物依存, 性行動亢進, 過食など)が報告されている。薬剤投与中に原因不明の下腿浮腫, 姿勢異常, 衝動性亢進などがみられた場合にはアゴニストによる副作用を疑い減量・中止するのが望ましい。なお, 衝動制御障害のある症例で急激にアゴニストを中断すると精神症状が急増悪する場合があるため(ドパミンアゴニスト離脱症候群), 減量は徐々に行うのが安全である。

各ドパミンアゴニストの作用の違いの背景にはドパミン受容体サブタイプに対する親和性の違いがあり, 特に精神機能との関連が注目されている。プラミベキソールは脳辺縁系に高発現するD₃受容体への親和性が特に高く, 不安解消効果があるため, Parkinson病の非運動症状の一つであるうつやアンヘドニア(無快楽症)を合併する症例ではこれらを改善する効果も期待できる。これ以外に, 薬物の代謝・排泄系からみるとプラミベキソールは未変化体のまま腎臓より排泄されるのに対し, レキップとロチゴチンは肝臓で代謝されるという違いがある。肝/腎機能障害を有する症例では異常な血中濃度上昇を避ける意味からもそれぞれの臓器に負担を与えない薬剤を選択する必要がある。

3) アゴニスト徐放薬・貼付薬の使用について

近年Parkinson病治療薬の長期使用に伴うジスキネジアの発現を予防する上でcontinuous dopaminergic stimulation (CDS)という考え方が注目されている⁷⁾。ドパミン受容体の波状的刺激(pulsatile stimulation)は, 長期的にはジスキネジアやwearing offを引き起こす原因となるといふ仮説がある。この仮説に基づき, 持続的にドパミン受容体を刺激することによりジスキネジアが予防できるのではないかというのがCDSの概念である。この様な背景から開発された薬剤として非麦角系ドパミンアゴニストの徐放薬がある。本邦では最初にプラミベキソール徐放

薬(ミラベックス[®]LA錠剤)が2011年4月に上市され, 続いてロピニロール徐放薬(レキップ[®]CR錠)が販売となっている。両者とも1日1回の服用で安定した血中濃度推移を示し, Parkinson症状の日内変動改善(オフ時間の短縮・オフ症状の軽減)に有効であることが確認されている。また服用回数を減らせることで患者の利便性が向上し, 内服忘れも防ぐ効果もある。内服の徐放薬に加え, 唯一の非麦角系ドパミンアゴニスト持続放出型貼付薬であるロチゴチン(ニュープロパッチ[®])も2013年2月26日に国内発売となっている。脂溶性が高く経皮吸収に優れているロチゴチンは, 1日1回の貼付により24時間に渡って安定した血中濃度を維持し, 日中・夜間を問わず症状の安定化をもたらす⁸⁾。経口の非麦角製剤と同様初期Parkinson病患者における運動症状改善効果が期待できるほか, 早朝の運動症状や睡眠の質を改善することが示されている。手術で内服が出来ない, 嚥下障害や消化器症状のため内服ができない場合のほか, 便秘が高度で消化管からの薬物吸収が良くない場合も重宝される。徐放薬や貼付薬は速放錠からの切り替えも簡便に行え, wearing offのある例, 夜間や早朝の症状コントロールが十分でない症例では試みる価値がある。

4) セレギリンの位置付け

ドパミン分解酵素MAOB阻害薬であるセレギリンは, 効果は弱いが単独でも運動症状に対する改善効果があり, 欧米では早期患者に比較的良好に使用されている薬剤である。進行例ではL-ドパとの併用でwearing off, end of dose dyskinesia, early morning dystoniaを改善し, L-ドパ平均作用時間の延長効果がある。使用上の注意点として三環系抗うつ薬, SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor), SNRI(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor), NaSSA(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)との併用はセロトニン症候群誘発の可能性

トピックス

があり禁忌である。併用薬のL-ドパによるものを含め、副作用で最も多いのはジスキネジアであり、その他幻覚、妄想などの精神症状が知られている。他に頻度は低いが吐き気や食欲不振、めまい、ふらつき、起立性低血圧、味覚異常などを生じる場合がある。本邦では原則ではL-ドパとの併用で使用される薬剤であるが、現在セレギリン単独投与でのプラセボ対象二重盲検試験および長期投与試験が国内で進行しており、結果次第では将来的に本邦でも早期症例への単独投与が浸透する可能性がある。

5) ゾニサミドについて

ゾニサミドは元々抗てんかん薬エクセگران®として本邦で開発され、その後偶然の臨床経験から抗Parkinson作用が見出された薬剤である。1日1回25mg/日投与量で抗Parkinson病薬トレリーフ®としてL-ドパ含有製剤に他の抗Parkinson病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合の効能・効果で2009年1月に承認されている。作用機序は不明であるが、ドパミン合成促進作用、ドパミン遊離促進作用、MAO活性阻害作用、アストロサイトを介した神経保護作用などが報告されている。臨床試験の結果によると、ゾニサミドは25~50mgで運動症状を改善し、50~100mgでオフ時間を短縮させる効果がある。これを受け本邦において2013年8月からParkinson病におけるwearing offの改善には、1日1回50mgを経口投与するという用法・用量が追加承認されている。L-ドパとの併用でもジスキネジアの悪化率は低く比較的使用しやすい薬剤である。

6) アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬イストラデフィリン

我が国で開発されたアデノシンA_{2A}受容体拮抗薬(イストラデフィリン、商品名ノウリアスト®)という新しい作用機序をもつParkinson病治療薬である。Parkinson病患者ではドパミン量が減っていることによって、相対的に基底核における

アデノシンA_{2A}受容体による作用が強くなり、その結果として抑制性GABA (gamma-aminobutyric acid) 作動性神経が興奮状態になり、無動、固縮といった運動機能の低下が生じている。イストラデフィリンは間接路を介した淡蒼球内節/黒質網状部への抑制シグナルを減弱させ、運動症状を改善すると推定されている。基礎研究からのエビデンスとして、イストラデフィリンはドパミン神経毒6-OHDA (6-hydroxydopamine) に対し神経保護効果を示したほか、抑うつ改善作用をもたらしたという報告もある。本邦で実施された臨床試験において、L-ドパ製剤で治療中のwearing off現象を有するParkinson病患者に対し、20mg・40mg/1日1回投与群ともに平均off時間を減少させ、40mg/日ではon時における運動能力を有意に改善させることが確認されている⁹⁾。本剤の治療上の位置づけは、苦痛を感じるジスキネジアありのon時間が増えないとの第3相試験の結果を踏まえると、ガイドラインのwearing off治療アルゴリズム(図3)において、ゾニサミドなどと同様ジスキネジアの有無に関わらず選択肢となる薬剤と考えられる。

7) エンタカポン、L-DOPA/カルビドパ配合薬

国内で今年度発売が予定されている薬剤にドパミン分解酵素COMT (catecholamine-O-methyl transferase) 阻害薬(エンタカポン)とL-ドパ/カルビドパの合剤(スタレボ®)がある。COMT阻害薬は当初wearing off現象を有するParkinson病患者において適応が認められたが、先に述べたCDSの概念に則り早期からL-ドパとCOMT阻害薬を併用することで分解を遅らせることによりドパミン受容体の刺激に波がなくなりCDSが実現し、将来的な運動合併症が軽減出来るのではないかと期待された。これを検証するために、STRIDE (Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation)-PD Studyが欧米で実施されたが、残念ながらかえってジスキネジアが早期に生じて

図3. wearing offの治療アルゴリズム

*wearing off出現時は、投与量不足の可能性もあるので、L-ドパを1日3～4回投与にしていない、あるいはドパミンアゴニストを十分加えていない場合は、まずこれを行う。

**ゾニサミドは25 mgではoff症状の改善を、50～100 mgでoff時間の改善を認めた。

***1日5～8回程度。

日本神経学会監修「パーキンソン病治療ガイドライン2011」より

しまうという結果であった¹⁰⁾。進行期でL-ドパとCOMT阻害薬併用が必要な症例では魅力的な薬剤であるが、早期例での有用性については上記理由により明確な結論が出ていないのが現状である。

おわりに

Parkinson病の初期治療の選択に当たっては、エビデンスや個々の薬剤の特性を理解した上で、患者の年齢、職業、重症度、合併症の有無などに留意しつつ最適と思われる薬剤を処方することになる。処方後は症状改善度および副作用の有無を定期的に観察する必要がある。運動合併症や認知・精神症状、自律神経障害などの随伴症状のコントロールなどで苦慮する場合は、早

めに専門医の判断を仰ぐことも重要である。Parkinson病の病像は症例毎に多彩である。治療ガイドラインおよび新規薬剤の情報を参考にしながら、患者家族の意見も取り入れたテーラーメイド医療が真に望まれる治療方針となるであろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Marsden CD: Parkinson's disease. Lancet 335: 948-952, 1990.
- 2) 武田 篤編：ガイドラインサポートハンドブック パーキンソン病。初版，医薬ジャーナル社，大阪，2011，19-35.
- 3) Fahn S, et al: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Eng J Med 351: 2498-2508, 2004.

トピックス

- 4) 日本神経学会監修：パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 初版, 医学書院, 東京, 2011, 73-77.
- 5) 水野美邦編：パーキンソン病診療Q&A110. 初版, 中外医学社, 東京, 2009, 92-96.
- 6) Hofmann C, et al : Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties : absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction receptors supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor antagonism in cardiac valvular fibrosis. Clin Neuropharmacol 29 : 80-86, 2006.
- 7) Stocchi F, Olanow CW : Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. Neurology 62 (Suppl 1) : S56-63, 2004.
- 8) Trenkwalder C, et al : Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). Mov Disord 26 : 90-99, 2011.
- 9) Duno R, Deeks ED : Istradefylline : first global approval. Drugs 73 : 875-882, 2013.
- 10) Stocchi F, et al : Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease : the STRIDE-PD Study. Ann Neurol 68 : 18-27, 2010.