新しいParkinson病治療薬と使い方

要 旨

近年, 新しい作用機序の非ドパミン系治療薬が上市されてきた. イストラデフィリンは世界初のアデノシンA2A受容体拮抗薬で, 大脳基底核間接経路の過剰興奮を抑える働きがある. ゾニサミドはT型Caチャネル阻害作用, $\delta 1$ 受容体アゴニスト作用など多彩な作用を有するレボドパ賦活薬である. ドパミン系治療薬に関してもドパミンアゴニストは徐放製剤, 貼付薬など長時間作用型へ改良され, 使用されている. また, レボドパ/ドパ脱炭酸酵素/COMT阻害薬3剤の合剤も上市された.

〔日内会誌 104: 1558~1564, 2015〕

永井 将弘

Key words イストラデフィリン, アデノシン受容体, ゾニサミド, エンタカポン, ドパミンアゴニスト

はじめに

Parkinson病は中脳黒質にあるドパミン神経細胞の変性・脱落により発症する. Parkinson病患者のドパミン神経細胞には α シヌクレインを構成成分とする細胞内封入体Lewy小体がみられ, 発症機序に関与していると考えられている. しかし, 現在においてもはっきりとした発症メカニズムは依然不明である. また, Parkinson病患者における神経変性の程度を適切に評価できるバイオマーカーがないため, ドパミン神経細胞変性を抑制する根治療法(disease modifying therapy)である神経細胞保護薬はいまだ上市されていない.

一方で, 動作緩慢, 静止振戦, 筋強剛, 姿勢反射障害, 歩行障害などParkinson病患者にみられる運動症状の多くは, 脳内ドパミン欠乏に起

因するものであり, 約半世紀前より現在に至るまでレボドパを中心とした対症療法(symptomatic therapy)が行われている. 根治療法ではないにせよ, レボドパを始めとしたドパミン補充療法が行われるようになってから, Parkinson病患者の運動機能, 生命予後は劇的に改善した¹⁾(図1).

レボドパはいまだParkinson病薬物治療のgold standardであるが, 短い消失半減期(約1時間), 不安定な消化管吸収など薬物動態的な短所がある. また, 長期使用によりジスキネジア(薬剤によって誘発される不随意運動), ウェアリングオフ現象(レボドパが効いており症状が軽い状態(オン時間)と, レボドパの効果が弱まり症状が重い状態(オフ時間)を, 1日のうちに何度も繰り返す現象)などの運動合併症を引き起こしやすくなる. このため, ドパミン受

愛媛大学附属病院臨床研究支援センター

Treatments for Parkinson's Disease—Essential Knowledge for General Physicians—, Topics: III. Recommended usage of new antiparkinson drugs. Masahiro Nagai: Clinical Therapeutic Trial Center, Ehime University Hospital, Japan.

図1 レボドパ治療による生命予後の改善

レボドパがParkinson病治療に使用されるようになってから、全ての罹病期間別患者層において、重度障害患者および死亡患者の割合は明らかに減少した。

容体刺激薬（ドパミンアゴニスト）、抗コリン薬、monoamine oxidase (MAO-B) 阻害薬、catechol-O-methyltransferase (COMT) 阻害薬などの薬剤が上市され、主にレボドパの補助薬として使用されている（表）。最近では、アデノシンA2A受容体拮抗薬といった新規の非ドパミン系治療薬も開発されており、また、既存のドパミンアゴニストも徐放製剤、経皮吸収薬などドラッグデリバリーシステムの技術により長時間作用型薬剤に生まれ変わっている。

長期間、単一の治療薬のみでParkinson病を上手くコントロールするのは困難であり、種々の薬剤を組み合わせる必要がある。Parkinson病治療薬は神経変性疾患治療薬の中で最も種類が豊富であり、新規作用機序の薬剤も数多く開発中である。治療の選択肢は増えたが、非専門医にとって各薬剤を上手く使いこなすの

表 日本におけるParkinson病治療薬の発売年

1953年	トリヘキシフェニジル（抗コリン薬）
1964年	ビベリデン（抗コリン薬）
1972年	レボドパ
1975年	アマンタジン（NMDA受容体拮抗薬）
1980年	レボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害薬合剤
1985年	プロモクリプチン（ドパミンアゴニスト）
1989年	ドロキシドパ（ノルアドレナリン前駆物質）
1994年	ペルゴリド（ドパミンアゴニスト）
1996年	タリペキソール（ドパミンアゴニスト）
1998年	セレギリン（MAO-B阻害薬）
1999年	カベルゴリン（ドパミンアゴニスト）
2004年	プラミペキソール（ドパミンアゴニスト）
2007年	エンタカポン（COMT阻害薬） ロピニロール（ドパミンアゴニスト）
2009年	ゾニサミド（レボドパ賦活薬）
2011年	プラミペキソール徐放剤
2012年	アポモルヒネ（ドパミンアゴニスト）注射剤 ロピニロール徐放剤
2013年	ロチゴチン（ドパミンアゴニスト）貼付薬 イストラデフィリン（アデノシンA2A受容体拮抗薬）
2014年	レボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害薬/エンタカポン合剤

図2 大脳基底核神経回路

線条体のMSN (medium spiny neuron) にはドーパミン受容体など種々の受容体が発現している。直接経路を形成しているMSNにはドーパミンD1受容体が発現しており、ドーパミン刺激によりMSNは興奮する。間接経路を形成しているMSNにはドーパミンD2受容体が発現しており、ドーパミン刺激によりMSNは抑制される。

⇨は興奮，➡は抑制を示す。

は容易ではない。治療ガイドラインが診療の手助けとなるが、各患者にあった治療薬の組み合わせのためには、各々の薬剤の作用機序、薬物動態などを理解しておくことも必要である。本稿では、主に新しい作用機序を持つ Parkinson 病治療薬の薬物特性とその使い方について概説する。

1. 大脳基底核回路と Parkinson 病治療薬

Parkinson 病治療薬の作用機序を理解するうえで、大脳基底核回路に関する知識はぜひおさえておきたい。Parkinson 病は前述したように、黒質のドーパミン神経細胞が減少することにより発症するが、Parkinson 病治療薬の主な作用部位は黒質ではなく、ドーパミン神経細胞の投射先である線条体である。線条体は尾状核と被殻で構成され大脳基底核に含まれる。大脳基底核は運

動の調節に関わっており、ドーパミン欠乏により大脳基底核神経回路機能が乱れ、動作緩慢などの Parkinson 病運動症状が発現する。大脳基底核神経回路は図2のように、大脳皮質から入力を受け、視床を介して最終的に大脳皮質へ出力するループを形成している。直接経路は線条体-淡蒼球内節・黒質網様部、間接経路は線条体-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球内節・黒質網様部により形成されており、ドーパミン受容体は線条体の中型有棘神経細胞 (medium spiny neuron : MSN) に発現している。線条体における神経細胞の約9割はMSNであり、MSNにはドーパミン受容体以外に、アセチルコリン受容体、グルタミン酸受容体など種々の受容体が発現しており、各神経伝達物質による刺激の程度によりMSNの興奮性が調節されている。直接経路に関わるMSNには興奮性ドーパミン受容体であるD1受容体が、間

接経路に関わるMSNには抑制性ドパミン受容体であるD2受容体が発現している。線条体におけるドパミン欠乏により、直接経路、間接経路とも淡蒼球内節・黒質網様部での過剰興奮をもたらし、結果として大脳皮質運動神経細胞の興奮性を低下させる。ドパミンアゴニスト、抗コリン薬、グルタミン酸受容体 (NMDA受容体) 拮抗薬、レボドパ (ドパミンに代謝されて作用) はMSNの各受容体に作用することにより、大脳基底核神経回路における機能異常を是正し、運動症状を改善させる。

2. アデノシンA2A受容体拮抗薬

MSNにはアデノシン受容体も発現しており、Parkinson病治療薬の標的の1つとなっている。アデノシン受容体にはA1, A2A, A2B, A3のサブタイプがあり、生体内で中枢神経、心臓、血管、腎臓、好中球、血小板、肥満細胞など広範囲に分布している。中枢神経系においてもアデノシン受容体は広範囲に分布しているが、アデノシンA2A受容体は線条体、淡蒼球外節、側坐核などに限局しており、間接経路を形成するMSNにもアデノシンA2A受容体が発現している。アデノシンA2A受容体の特異的に阻害することにより、間接経路の過剰興奮を正常な状態に近づけ、その結果、Parkinson病症状を改善することができる。このコンセプトで、本邦で開発された世界初の選択的アデノシンA2A受容体拮抗薬がイストラデフィリンである。ウェアリングオフ現象を有しているレボドパ服薬中のParkinson病患者を対象とした臨床試験の結果、イストラデフィリン20 mg服用群において有意にオフ時間の減少 (オン時間の延長) が認められた。また、40 mg群ではオン時の運動症状改善効果も認められている。イストラデフィリンの消失半減期は約54時間であり、1日1回の内服で薬物血中濃度を定常状態に維持できる。また、空腹時、食後服用時の薬物動態に大きな差

違が認められないため、服薬時間に関する制限はないが、覚醒作用をもつカフェインも非選択的ではあるがアデノシン受容体拮抗薬であることを考えると、イストラデフィリンは朝の投与が推奨される。イストラデフィリンの臨床試験では被験者の多くがレボドパに加えて、ドパミンアゴニスト、セレギリン (MAO-B阻害薬)、エンタカポン (COMT阻害薬)、アマンタジン (NMDA受容体拮抗薬)、ゾニサミド (レボドパ賦活薬) などのParkinson病治療薬を併用 (平均4剤併用) していたにもかかわらず、イストラデフィリン使用によりオフ時間の減少、運動症状改善効果が認められた。また、苦痛に感じるジスキネジアの増加は伴わずにオン時間は延長していた。このことから、現時点でイストラデフィリンが対象とするのは、レボドパなどのドパミン系治療薬服用中でウェアリングオフ現象を合併している患者であり、かつ、ジスキネジア合併の有無はあまり考慮しなくてよい。日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン2011」に記載されているウェアリングオフの治療アルゴリズムの中ではイストラデフィリンはゾニサミドと同様な位置づけにあると考えてよい (図3)。

3. レボドパ賦活薬

ゾニサミドは以前より抗てんかん薬として使用されていたが、村田らにより偶然抗Parkinson病効果が見出された薬剤である²⁾。本邦で治験が行われ、2009年抗Parkinson病薬として承認された。レボドパ治療中のParkinson病患者を対象とした試験で、25 mg服用で運動症状改善効果、50 mg服用でオフ時間の有意な短縮効果が認められた。このため、抗てんかん薬に用いられる量 (通常1日量200~400 mg) に比べ、はるかに少ない1日量25~50 mgでParkinson病患者に用いられている。ゾニサミドの消失半減期は約100時間と長く、1日1回服用で安定した

図3 ウェアリングオフの治療アルゴリズム

(日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン2011」より一部改変)

フローチャートを用いたウェアリングオフの対処法において、ゾニサミド、イストラデフィリンはジスキネジアの有無を問わずに使用することが可能である。

血中濃度を維持できる。また、25～50 mgと低用量で使用されるため、忍容性も高い。ゾニサミドの抗Parkinson病効果に関してはいくつかの薬理作用が報告されているが、主たる作用機序については明らかになっておらず、ドパミン賦活薬として分類されている。ゾニサミドの薬理作用としては、1) T型Caチャンネル阻害作用、2) $\delta 1$ 受容体アゴニスト作用、3) チロシン水酸化酵素発現増加作用、4) MAO-B阻害作用、5) 線条体ドパミン放出促進作用などがある。ゾニサミドはレボドパ不応性の振戦に対して効果を認めることがあり、この効果にはT型Caチャンネル阻害作用の関与が考えられている。 $\delta 1$ 受容体は間接経路を形成するMSNに発現しているオピオイド受容体である。ゾニサミドが $\delta 1$ 受容体に作用することにより、Parkinson病患者における間接経路の過剰興奮が是正されることが示唆されている。日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン2011」のウェアリングオフ治療アルゴリズムでは、ゾニサミドはジスキネジア

の有無にかかわらず、ドパミン系治療薬に追加して使用できる (図3)。

4. レボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害薬/COMT阻害薬合剤

Parkinson病で欠乏しているのは脳内ドパミンだが、ドパミンは血液脳関門を通過しないため、その前駆物質であるレボドパがParkinson病治療に使用されている。レボドパの主な代謝経路はドパ脱炭酸酵素によるドパミンへの代謝と、COMTによる3-O-methyldopaへの代謝である (図4)。レボドパ単剤服用の場合、レボドパは末梢で主にドパミンに代謝されるため、脳内に分布できるレボドパ量は投与量の約1%である。また、末梢で生成されたドパミンは悪心・嘔吐・食欲不振などの消化器系副作用、起立性低血圧、不整脈などの循環器系副作用を引き起こす。このため、現在ではレボドパ単剤はほとんど使用されなくなり、レボドパとドパ脱炭酸

図4 レボドパ代謝経路

生体内でレボドパは代謝酵素によりドパミンと3-OMDに代謝される。末梢で生成されたドパミンは脳内に移行することはできない。脳内に移行したレボドパはドパミンに代謝され抗Parkinson病効果を発揮する。ドパミンは最終代謝産物であるHVAまで代謝される。

COMT: catechol-O-methyltransferase, MAO: monoamine oxidase, 3-OMD: 3-O-methyldopa, HVA: homovanillic acid, DOPAC: dihydroxyphenylacetic acid, 3MT: 3-methoxytyramine

酵素阻害薬の合剤が主に用いられている。レボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害薬の使用により末梢ドパミンによる副作用の発現は減少し、脳内に移行できるレボドパ量も単剤と比べ約5倍増加した。ドパ脱炭酸阻害薬にはカルビドパとベンセラジドの2種類があり、各合剤服用時のレボドパ最高血中濃度と血中濃度-時間曲線下面積(AUC)を比較すると、レボドパ/ベンセラジド合剤の方が優れているが³⁾、臨床効果として大きな違いはない。

ドパ脱炭酸酵素を阻害することにより、COMTによるレボドパ代謝の割合が大きくなる。レボドパの有効時間を延長することを目的にCOMT阻害薬であるエンタカポンが開発、上市された。また、2014年にはレボドパ/カルビドパ/エンタカポン合剤が上市され服薬の利便性が向上している。エンタカポンはウェアリングオフ現象を有しているParkinson病患者に対して使用が認められている。エンタカポン使用によりレボドパ消失半減期は約1.3倍延長する

が、頻回投与でなければレボドパ血中濃度の谷を完全に埋めることはできない。この場合、レボドパ製剤1回服薬量を増やす対処法があるが、レボドパ血中濃度のピークが高くなりジスキネジアを増加させる可能性がある。レボドパ血中濃度の変動を少なくする方法として、1日レボドパ服薬総量は変えずに服薬回数を頻回にする少量分割投与が日常診療で行われている。

5. 長時間作用型ドパミンアゴニスト

レボドパの短い消失半減期に起因し、レボドパから代謝されたドパミンによる線条体ドパミン受容体へのパルス状刺激がジスキネジアなど運動合併症を引き起こす原因として考えられている。このため、レボドパより消失半減期の長いドパミンアゴニストが開発され、現在数種類の薬剤がParkinson病治療薬として使用されている。ドパミン受容体を持続的に刺激することにより、レボドパ治療群に比べ運動合併症の発症頻度を減らすことはできたが、効果、忍容性に関してレボドパ製剤を凌駕するまでには至っていない。ドパミンアゴニストは早期Parkinson病患者に対する単独治療や、レボドパとの併用療法で使用されている。ドパミンアゴニストで開始されたParkinson病患者が全期間にわたってドパミンアゴニストのみでコントロールされることは難しく、レボドパが必要となることがほとんどである。ドパミンアゴニストは麦角系ドパミンアゴニスト（プロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリン）と非麦角系ドパミンアゴニスト（プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、アポモルヒネ）に大別されるが、麦角系ドパミンアゴニストは心臓弁膜症の副作用の問題があり、現在第2選択薬となっている。プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチンの消失半減期はそれぞれ約7時間、5時間、5時間とレボドパよりは長い。プラミペキソール速放錠、ロピニロール速放錠とも1日3回服用

が必要である。このため、両薬剤は徐放製剤化され、1日1回服用で安定した血中濃度が得られるようになった。ロチゴチンは消化管での初回通過効果を受けやすいため経口剤には適さず、1日1回貼付の経皮吸収型製剤として開発され2013年に上市された。ウェアリングオフ現象のある患者で、夕食後もしくは就寝前にレボドパを服用したとしても起床時まで効果は持続しない。長時間作用型ドパミンアゴニスト使用により、夜間、起床時のオフ症状の改善が期待できる。

おわりに

Parkinson病薬物治療に関しては、まずは日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン2011」を参考に治療方針を決定してほしい。しかし、Parkinson病患者の症状の進行速度、薬剤

感受性（有効性と副作用）、合併症、生活背景などは十人十色であり、試行錯誤を繰り返しながら患者ごとにbetterな治療法を探っていく必要がある。今後も新規Parkinson病治療薬が開発、上市されてくるが、新規治療薬はガイドラインに記載されていない場合が多い。薬剤は治験の結果をもとに承認されるが、治験の被験者は選択基準等に適合した患者であり、その結果を対象疾患患者全てに一般化できるわけではない。また、長期投与時の有効性、安全性の情報も乏しい。このため、新しい薬剤使用時には効果、副作用発現の有無などを特に注意深く観察していく必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：永井将弘；講演料（大塚製薬、ノバルティスファーマ）

文献

- 1) Poewe WH, Wenning GK : The natural history of Parkinson's disease. *Neurology* 47 : S146-152, 1996.
- 2) Murata M, et al : Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res* 41 : 397-399, 2001.
- 3) Iwaki H, et al : Pharmacokinetics of levodopa/benserazide versus levodopa/carbidopa in healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience* 3 : 68-73, 2015.