理学療法のための薬理学

III. パーキンソン病および糖尿病治療薬

*Introduction to Pharmacology for Physical Therapy Treatment:
III. Drugs Used in Parkinson's Disease and Diabetes Mellitus*

鈴木 正彦

MASAHIKO SUZUKI

*Department of Pharmacology, Saitama Medical School: Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-04, Japan.
TEL +81-492-76-1157 FAX +81-492-76-1585 e-mail: mhsuzuki@saitama-med.ac.jp*

Rigakuryoho Kagaku 12(4): 213-218, 1997. Received Oct. 3, 1997.

ABSTRACT: A series of the reviews have described the interactions between pharmacotherapy and physical therapy in the treatment of various diseases. This third part deals with the interaction occurring in the treatment of Parkinson's disease and diabetes mellitus. Therapeutic agents for Parkinson's disease consist of dopamine agonists and anticholinergic agents, and those for diabetes mellitus are composed of insulin preparations and oral agents for diabetes. Effects of these agents and the interactions with physical therapy were described.

Key words: pharmacotherapy, physical therapy, Parkinson's disease, diabetes mellitus

要旨: 薬物療法下の患者に理学療法を行うことも多いが、両療法は独立して作用するのではなく相互に影響しあう。本講座の3回目として、治療のために薬物療法と理学療法を併用する例としてパーキンソン病と糖尿病を取り上げた。パーキンソン病治療薬はドパミン作用薬と抗コリン作用薬に、糖尿病治療薬はインスリン製剤と経口糖尿病薬に分類される。これら薬物の効果と理学療法との関わりについて概説した。

キーワード: 薬物療法, 理学療法, パーキンソン病, 糖尿病

埼玉医科大学薬理学教室: 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 (〒 350-04) TEL 0492-76-1157

受付日 1997年10月3日

I. はじめに

現代の医療において薬物療法は重要な役割を果たしており、従って薬物療法下の患者に理学療法を実施することも多い。両療法は独立して作用するのではなく、両者が協力的に働いたり、逆に有害作用として現れる場合もある。今回は、治療のために薬物療法と理学療法を併用する例としてパーキンソン病と糖尿病を取り上げ、両療法の関わりと治療薬について概説する。

II. パーキンソン病治療薬

1. パーキンソン病とは

パーキンソン病は、中年以降に発病し年齢とともに徐々に進行する神経変性疾患である。1817年、英国の医師 J. パーキンソンによって振戦麻痺として初めて報告され、その後、彼の名前を取ってパーキンソン病と命名された。その発現頻度は人口10万人あたり約100人前後であり、神経変性疾患の中ではアルツハイマー病に次いで多い。

パーキンソン病の4大徴候として、筋固縮 (rigidity)、無動 (akinesia)、振戦 (tremor)、姿勢反射障害 (postural disability) があり、このうちのいくつかがあることが診断の必要条件である。脳血管障害、ウイルス性脳炎、頭部外傷、マンガンや一酸化炭素中毒、薬物中毒 (抗精神病薬)、脳腫瘍などに続発してパーキンソン病類似の病

像を示す一群の疾患があり、これらをパーキンソン症候群と呼ぶ。

パーキンソン病の主な病変は、錐体外路系の一部である黒質—線条体系での黒質から線条体へ投射するドパミン系ニューロンの変性である。そのためドパミンが減少し、同神経路の機能が障害される。正常な状態では、線条体においてドパミン系が抑制的に、アセチルコリン系が促進的に作用してバランスをとり不随運動の調節を行っている、ドパミンが欠乏しアセチルコリン系ニューロンへの抑制がとれて、アセチルコリン系優位となりパーキンソン病症状が現れると考えられている (図1)。

パーキンソン病の治療は薬物療法と理学療法を併用して行われる (表1)。薬物療法により筋固縮、無動、振戦

図1 黒質—線条体におけるドパミンおよびアセチルコリン作動系の相互関係⁸⁾

表1 パーキンソン病治療の概要¹⁾

重症度	特 徴	薬物療法	理学療法
初期	運動機能は正常 一側性の振戦、固縮 日常生活、通院に介助不要	トリヘキシフェニジル (振戦に対して) アマンタジン (無動に対して)	予防的運動プログラム
中期前半	両側性無動、固縮 軽度発語障害 前屈姿勢 歩行障害	レボドパ レボドパ+末梢性脱炭酸酵素阻害薬	矯正運動プログラム
中期後半	全ての症状が悪化 立位、独歩可能だが生活能力低下 日常生活、通院に介助必要	レボドパ レボドパ+末梢性脱炭酸酵素阻害薬 アマンタジン、プロモクリプチン	代償性および矯正運動 発語療法 作業療法
晩期	極度に日常生活が障害される 独歩歩行、起立不能 車椅子使用または臥床	レボドパ レボドパ+末梢性脱炭酸酵素阻害薬 プロモクリプチン、ペリゴリド アマンタジン、デプレニル ドロキシドパ	代償性運動 スキンケア

などの症状が改善され、理学療法により筋固縮や姿勢異常などにより二次的に現れる筋の拘縮や変形が予防され、また、運動障害が改善される。薬物治療が十分な効果を挙げられなかった場合に外科療法（定位脳手術）を行う場合もある。

2. パーキンソン病治療薬

治療薬としては、減少したドパミン系の機能を増加させるドパミン作用薬と亢進したコリン系の活動を遮断する抗コリン作用薬が使用される。

1) ドパミン作用薬

a) レボドパ [L-ドーパ] (ドパストン)

ドパミンを補充する目的でレボドパを使用する。ドパミンは血液—脳関門を通過しないため、静脈注射や経口投与しても脳内に到達しない。ドパミンの前駆物質であるレボドパは血液—脳関門を容易に通過し、脳内のL-アミノ酸デカルボキシラーゼにより脱炭酸されてドパミンに変化して効果を現す。

経口投与されたレボドパの10～20%が小腸から吸収され全身循環に入り、その95%は末梢にあるL-アミノ酸デカルボキシラーゼにより脱炭酸されてドパミンに変化する。そのため脳循環に入るレボドパは経口投与された1%以下になってしまい、線条体で不足したドパミンを補充するためには大量のレボドパを内服する必要がある。そこで末梢においてこの酵素を阻害するカルビドパやベンセラジドが開発された。これらを末梢性L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬(DCI)と呼ぶ。カルビドパおよびベンセラジドを併用するとレボドパの使用量を、それぞれ1/10および1/4に減量することができる。また、併用により末梢性副作用(悪心、嘔吐、不整脈)も軽減される。現在はレボドパ・カルビドパ(ネオドパストン)、レボドパ・ベンセラジド(ネオドパゾール)のような合剤が製造されている。レボドパは無動や筋固縮に有効であるが、振戦に対する効果は弱い。また、日常動作や歩行障害は著明に改善する。

副作用として以下のものがある。

消化器症状:悪心、嘔吐、食思不振などの症状が40～80%の患者にみられる。これは、嘔吐中枢刺激作用による。

循環症状:約30%の患者に起立性低血圧が発現する。ただし、この症状は数週間で耐性を生じることが多い。

精神症状:5～10%の患者で興奮、不穏、不眠がみられる。

神経症状:レボドパの長期投与により20～60%の患者で異常不随運動(ドーパ誘発性ジスキネジア)がみられる。加えて、レボドパの有効時間の短縮(wearing off効果)、レボドパの服薬一定時間後、突然薬効が無くなり症

状が増悪するon and off現象、症状の改善と増悪に日内変動が起きるup and down現象が現れる。これらの症状が現れた場合は、レボドパを減量しプロモクリプチンなどを使用する。

b) アマンタジン (シンメトレル)

当初はA₂型インフルエンザに予防効果のある抗ウイルス薬として開発されたが、パーキンソン病の症状を改善することが分り、臨床応用されるようになった。わが国ではパーキンソン病だけの適応が認められている。

アマンタジンの主な作用は、線条体におけるドパミン系ニューロン終末からドパミン遊離を促進することである。治療効果はレボドパより弱い、抗コリン作用薬より強い。筋固縮、無動、姿勢障害に有効であり、振戦に対する効果はやや劣る。速効性で、振戦のない初期患者に単独で使用される。また、アマンタジンはジスキネジアを生じにくいのでレボドパでジスキネジアが現れた時には、レボドパを減量しアマンタジンを併用する。副作用はレボドパや抗コリン作用薬に比べ少ない。

c) プロモクリプチン (パロデル)

血液—脳関門を通過し、線条体のドパミン受容体を直接刺激する作用薬である。作用時間はレボドパよりはるかに長い。副作用として悪心、嘔吐が現れるが、これらは耐性を生じる。

2) 抗コリン作用薬

異常亢進しているアセチルコリン系の機能を抑制し、ドパミン系とのバランスを保つ。

レボドパによるドパミン補充療法が確立する以前は、専ら抗コリン薬が治療に使用された。重症パーキンソン症候群にはレボドパなどのドパミン作用薬が著効を示すので、抗コリン作用薬は補助的な役割になった。しかしながら、初期治療、軽症パーキンソン病には現在も広く使用されている。

以前はアトロピンやスコポラミンなどが使用されたが副交感神経遮断による副作用や精神症状が強いため、現在はトリヘキシフェニジル(アーテン)などが使用されている。また、抗ヒスタミン薬のうち抗コリン作用の強いジフェンヒドラミンも使用される。

振戦や筋固縮に有効であるが無動に対する効果は弱い。副作用として副交感神経遮断症状(かすみ目、散瞳、緑内障の悪化、尿閉、胃腸運動障害)および精神症状(幻覚、錯乱)、ジスキネジアがある。

3) その他

a) ドロキシドパ (ドプス)

L-アミノ酸デカルボキシラーゼで脱炭酸されノルアドレナリンに変換される合成の前駆物質である。パーキ

ンソン病の脳では、ドパミンに加えノルアドレナリンの欠乏もあり、錐体外路症状、うつ状態、自律神経症状の一因と考えられている。経口投与されたドロキシドパは、脳内へ移行しノルエピネフリンを補充する。末梢性 L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬との併用により、投与量、末梢性副作用を軽減できる。

ドロキシドパは、パーキンソン病の晩期にみられるすくみ現象や意欲低下、起立性低血圧などに著効を示す。

b) MAO_B 阻害薬

モノアミンを分解するモノアミンオキシダーゼ (MAO) には A と B の二種類があり、A 型はノルエピネフリンやセロトニン、B 型はドパミンやチラミンを分解する。MAO_B 阻害薬を使用すると線条体のドパミンシナプス間隙でのドパミン濃度が上昇し、ドパミン神経系を賦活させる。代表薬としてデプレニルがあり、現在わが国では臨床試験中である。

III. 糖尿病治療薬

1. 糖尿病とは

糖尿病は、インスリン作用の不足にもとづいて糖代謝、脂質代謝、蛋白代謝の変動が持続する疾患であり、耐糖の低下・慢性の高血糖を特徴とする。罹患期間が長くなると、しばしば特有の合併症(網膜症、腎症、ニューロパチーなど)が現れ、また動脈硬化が促進される。

糖尿病は、大きくインスリン依存性糖尿病 (IDDM) とインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) に分けられる(表

2)。IDDM は膵臓の B 細胞の病変によりインスリンが絶対的に不足することに起因し、NIDDM はインスリン分泌能は残っているもののインスリン必要量の増大に対する相対的不足によって生じる。わが国での糖尿病の有病率は 40 歳以上の成人の 10 % に達し、糖尿患者は 500 ～ 600 万人になると推定されており、そのほとんどが NIDDM で、IDDM は約 75,000 人とされる。

治療の基本は、①食事療法、②運動療法、③薬物療法の三つであり、IDDM やインスリン療法が適応となる NIDDM などの場合を除いて、まず食事療法と運動療法で治療を開始する。

運動療法は、インスリン感受性改善を介して耐糖の悪化を予防し、糖尿病における糖代謝異常を是正する。また、運動療法は、糖尿病患者にしばしば合併する軽度の高血圧や高脂血症の改善といった糖尿病血管合併症のリスクファクターも軽減する(表 3)。一方で、糖尿病患者に理学療法を施す場合は、糖尿病患者が正常人に比べ、狭心症、心筋梗塞、腎不全、失明などを有している場合が多いことから注意が必要である。

2. 糖尿病治療薬

1) インスリン

IDDM および NIDDM で食事療法、運動療法、経口糖尿病薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合などに使用される。

インスリンは①筋肉、脂肪組織で糖の取り込みを促進し、②脂肪組織で脂肪分解を抑制し、③筋肉、肝臓でグ

表 2 インスリン依存型糖尿病とインスリン非依存型糖尿病の比較⁸⁾

	インスリン依存型	インスリン非依存型
原 因	1) ウイルス感染 2) 自己免疫異常	1) 肥満、過栄養 2) 精神的ストレス 3) 運動不足 4) 遺伝的要因
発症年齢	20歳以下に多い	40歳以上に多い
糖尿病全体に対する比率	5 % 以下	95 % 以上
症状の発現	急性および亜急性	緩徐
代謝性アシドーシスの発現	しばしば	まれ
体 格	やせ型が多い	肥満型が多い
血中インスリン値	減少	一定しない
治療法	1) インスリン注射 2) 食事療法	1) 食事、運動療法 2) 経口糖尿病薬 3) インスリン注射

リコーゲン、蛋白の合成を促進する作用がある。

インスリン製剤には多くの種類があり、作用発現時間と持続時間の違いで速効型、準速効型、中間型、持続型に分類される(表4)。また、インスリンはポリペプチド構造を有するため内服では胃酸で分解されるため、通常、皮下または筋肉内注射される。ただし、速効型インスリンを静脈内注射や筋肉内注射する場合もある。

皮下注射されたインスリンの吸収が理学療法で以下の様に影響される可能性がある。

①投与部位の加温により局所血流量が増加しインスリンの吸収が促進される、②逆に投与局所の冷却により吸収が抑制される、③投与部位を動かす運動により吸収が促進される、④投与部位のマッサージにより吸収が促進されるなどである。

2) 経口糖尿病薬

a) スルフォニル尿素系薬物

抗菌薬のサルファ剤に低血糖を起こす性質のものがあ
り、膵臓を摘出した動物ではその性質が見られないとい
うことをヒントに作られた薬物である。トルブタミド(ラ

スチノン)、クロルプロパミド(ダイヤビニーズ)、アセ
トヘキサミド(ジメリン)、グリベンクラミド(オイグル
コン)などがある。

これら薬物は、ランゲルハンス島B細胞にあるATP依
存性K⁺チャンネルを抑制することによりB細胞を脱分
極して、電位依存性Ca²⁺チャンネルを開き、細胞内Ca²⁺
イオンを上昇する。その結果、内因性インスリン分泌が
促進される。従って、B細胞にインスリン分泌能が残っ
ていない場合は無効である。

NIDDMで、食事療法、運動療法がある程度守られて
3ヶ月以上経過しているにもかかわらず改善が認められ
ない場合に使用する。

b) α-グルコシダーゼ阻害薬

多糖類の分解、特に小腸上皮に存在するα-グルコシ
ダーゼの作用を阻害して、単糖類(ブドウ糖、果糖)への
分解を抑制することにより、食後の急激な血糖上昇を抑
える。食後血糖値の高い例が良い適応となる。アカルボ
ス(グルコバイ)、ボグリボース(ベイスン)などがある。

表3 糖尿病患者における運動療法の効果⁴⁾

急性効果	1) コントロール良好例	血糖値低下、インスリン拮抗ホルモン過剰反応の是正
	2) コントロール不良例	血糖値の上昇、ケトン体・遊離脂肪酸の増加 インスリン拮抗ホルモン過剰反応
慢性効果	1) 耐糖能の改善	
	2) インスリン感受性の改善	
	3) 脂質代謝改善	中性脂肪の低下、LDL-コレステロールの低下 HDL-コレステロールの増加
	4) 肥満改善	
	5) 骨量減少防止	
	6) 心肺機能の改善	
	7) ストレス解消効果など	

表4 インスリン注射製剤の種類と特徴⁸⁾

タイプ	製 剤	外観	作用発現	持続時間	その他
速効型	レギュラーインスリン	透明	0.5~1 h	3~8 h	
	アクトラピッドインスリン	透明	0.5 h	8 h	
準速効型	セミレンテインスリン	懸濁	1.5 h	16 h	
中間型	レンテインスリン	懸濁	2.5 h	24 h	
	NPH インスリン (イソフェ ンインスリン)	懸濁	1~1.5 h	18~24 h	セミレンテ+ウルトラレンテ (3:7)
2相性 持続型	ラピタードインスリン	懸濁	0.5 h	24 h	アクトラピッド+ウルトラレンテ (1:3)
	ウルトラレンテインスリン	懸濁	4 h	36 h	
	プロタミン亜鉛インスリン	懸濁	4~8 h	36 h	

引用および参考文献

- 1) Custon TM, et al.: Pharmacological and nonpharmacological intervention in the treatment of Parkinson's disease. *Phys Ther*, 75: 363-373, 1995.
- 2) Betts EF, et al.: Pharmacologic management of hyperglycemia in diabetes mellitus: Implication for physical therapy. *Phys Ther*, 75: 415-425, 1995.
- 3) 小川紀雄・編: 神経内科治療ガイド, 中外医学社, 東京, 1991.
- 4) 阿部正和・他監: 糖尿病—外来診療のポイント, 日本医師会, 東京, 1990.
- 5) 日野原重明・他監: 今日の治療指針 1997版, 医学書院, 東京, 1997.
- 6) 田中千賀子・他編: NEW 薬理学第3版, 南江堂, 東京, 1996.
- 7) 海老原昭夫・監: 標準薬理学第5版, 医学書院, 東京, 1997.
- 8) 鈴木正彦: 薬理学 (メディサイトクイックマスターブック), 医学芸術社, 東京, 1996.