



抗パーキンソン病薬

加納 茉里[†] 赤木 祐貴 西村 富啓 鈴木 義彦

IRYO Vol. 67 No. 10 (424-429) 2013

【キーワード】レボドパ, ドパミンアゴニスト, 徐放製剤, 配合剤

パーキンソン病

パーキンソン病とは、主に中高年以降に発症して徐々に悪化する、安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害を主な症状とする病気である。人口1000人に1人と、比較的高率にみられる病気で、神経変性疾患としては、アルツハイマー病に次いで2番目に多いといわれている¹⁾⁻³⁾。パーキンソン病の患者の病理組織では、脳内の中脳黒質におけるドパミン産生細胞が変性、脱落している⁴⁾(図1)。脳内のドパミン不足とアセチルコリンの相対的增加(図2)により、錐体外路症状を示す進行性の疾患である。

薬物治療

パーキンソン病の治療法としては、薬物療法を行いながらリハビリテーションを実施していくのが一般的である。この病気の原因は脳の神経異常であり、ドパミンが減少していることが根本的な要因である。ドパミンの作動性神経の変性進行を止める治療はまだ発見されておらず、したがって薬を使って不足しているドパミンを補う補充療法が主な治療方法となる。患者の症状により重症度を分類し⁷⁾(表1)、その重症度や年齢を考慮しながら、計画的に薬物治療

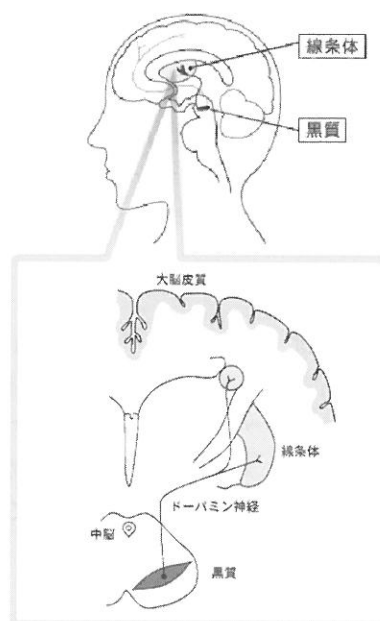


図1 パーキンソン病神経変性・脱落部位(黒質・線条体)

(東京都神経科学総合研究所サイト <http://tmin.igakuken.or.jp/etc/siteguide.html> より転載)

を実施する。パーキンソン病治療ガイドライン⁷⁾では、治療開始時はレボドパまたはドパミンアゴニストを使用するよう記されている(表2)。

国立病院機構東京医療センター 薬剤科 †薬剤師
別刷請求先: 加納茉里 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
e-mail: MKano@ntmc.hosp.go.jp
(平成25年8月2日受付, 平成25年9月13日受理)

Antiparkinson Drug

Mari Kano, Yuuki Akagi, Takahiro Nishimura and Yoshihiko Suzuki, NHO Tokyo Medical Center

Key Words: levodopa, dopamine agonist, sustained-release product, combination products

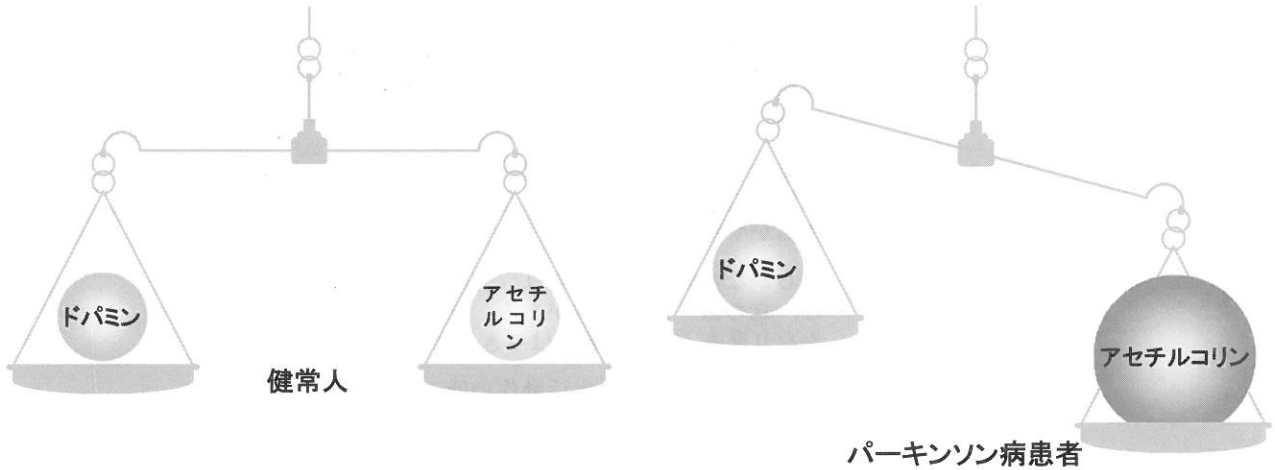


図2 健康人とパーキンソン病患者の脳内神経伝達物質のバランス

薬理作用

主な治療薬の薬理作用、特徴などについて解説する(図3)。

1. レボドパ (L-ドパ) (図3-①)

レボドパは脳内に入り、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の作用でドパミンに変わり、不足しているドパミンを補い、抗パーキンソン効果を表す。この時、末梢でもレボドパからドパミンへの代謝が行われることが、循環器系や消化器系への副作用(悪心・嘔吐、不整脈、起立性低血圧など)の原因となる。

レボドパの作用時間は短いため、内服すると動けるようになるが、2時間もすると効果が切れて急に動けなくなる wearing-off 現象がおきる。効果が切れて動けなくなるのを恐れてレボドパを過剰に服薬すると、今度は身体が勝手に動くレボドパ誘発性の不随意運動(ジスキネジア)が出現しやすくなる。そこで1980年以降我が国ではレボドパと末梢性ドーパ脱炭酸酵素(Dopa-decarboxylase; DDC)阻害薬であるカルビドパ、ベンセラジドとの合剤(イーシー・ドパール[®]、マドパー[®]、ネオドパゾール[®]、メネシット[®]、ネオドパストン[®]など)が一般的に用いられている(図4)。DDCは血液脳関門を通過しないため、脳内でのレボドパ代謝には影響せず、末梢での代謝のみ阻害する。DDC阻害薬と併用することで、高濃度のレボドパを中枢へ移行させることが可能となり、レボドパの必要量を75-80%減少させる。その結果として循環器系や消化器系への副作用が軽減されることが特徴である。

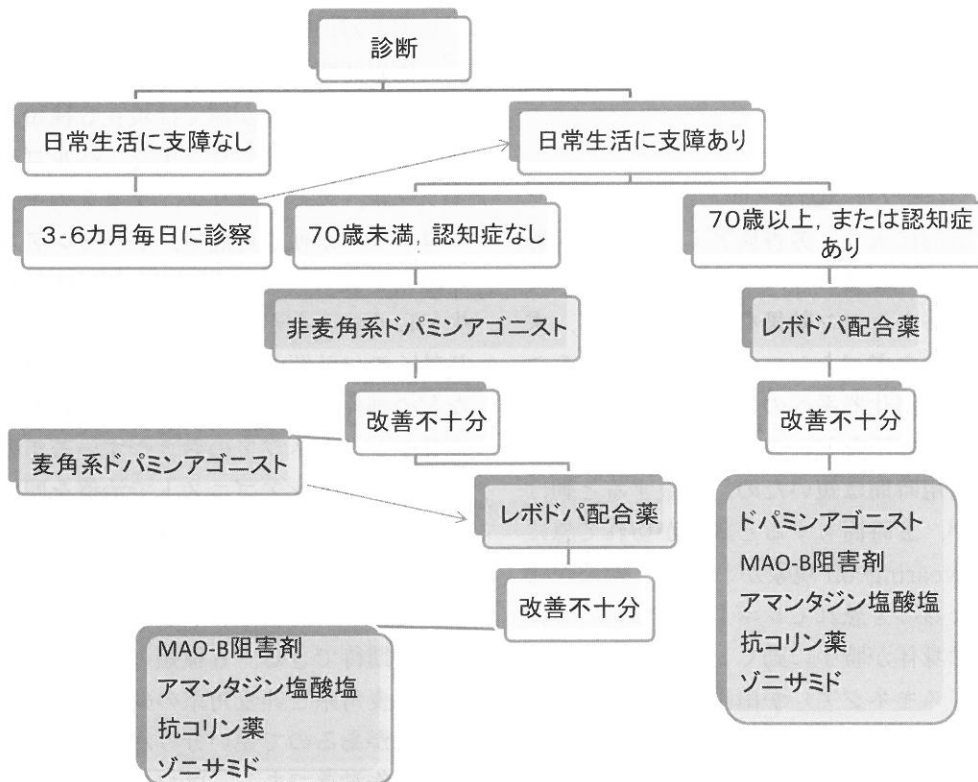
2. ドパミンアゴニスト (図3-②)

レボドパの副作用を克服するために開発されたのが、作用時間の長いドパミン受容体刺激薬(アゴニスト)である。我が国では現在6種類のドパミンアゴニスト(プロモクリプチン、ペルゴリド、タリベキソール、カベルゴリン、プラミペキソール、ロピニロール)が使用可能で、ドパミンアゴニストは長く服用を続けても、wearing-offやジスキネジアが生じにくいことがわかっている。しかしレボドパより効くのに時間がかかり、また吐き気や幻覚・妄想などの副作用が出やすいという欠点もある。薬効の変動やジスキネジアのおきやすい若年の症例は、なるべくドパミンアゴニストで治療を開始し、レボドパの服薬開始を少しでも遅らせた方がよい。一方、高齢の症例は、薬効の変動がおきにくいと考えられているため、最初からレボドパで治療開始した方が効果が期待できる。6種類のドパミンアゴニストは大きく麦角系と非麦角系の薬剤に分類でき、それぞれ特徴があるので使い分けが必要である。麦角系ドパミン作動薬である、プロモクリプチン(パーロデル[®])、ペルゴリド(ペルマックス[®])やカベルゴリン(カバサール[®])は、副作用として心臓弁膜症や肺線維症がみられたという報告が多い。それ故、非麦角系の薬剤が第一選択とされており、麦角系の投与は非麦角系による効果が不十分な場合のみに限られる。一方、非麦角系のプラミペキソール(ビ・シフロール[®])やロピニロール(レキップ[®])、タリベキソール(ドミン[®])では、突発的睡眠が多くみられると報告されており、自動車の運転等危険をとまなう作業に従事させないよう、厚生労働省から注意

表1 Hoehn-Yahrの重症度分類(文献7)より引用)

| | |
|-----------|---|
| STAGE I | 一側障害で身体の片側だけの振戦, 固縮を示す. 軽症例である. |
| STAGE II | 両側性の障害で, 姿勢の変化がかなり明確となり, 振戦, 固縮, 寡動-無動とも両側にあるため, 日常生活がやや不便である. |
| STAGE III | 明らかな歩行障害がみられ, 方向変換の不安定さなど, 立ち直り反射障害がある. 日常生活動作障害もかなり進み, 突進現象もはっきりとみられる. |
| STAGE IV | 起立や歩行など日常生活動作の低下が著しく, 労働能力は失われる. |
| STAGE V | 完全な廃疾状態で, 介助による車いす移動, または寝たきりとなる. |

表2 パーキンソン病初期治療のアルゴリズム(文献7)より引用)



喚起されいる.

3. モノアミン酸化酵素 B (Monoamine Oxidase-B; MAO-B) 阻害薬 (図3-③)

MAO-B 阻害薬であるセレギリン塩酸塩 (エフピー[®]) は, MAO-B の活性を低下させてドパミンの分解を抑制する. エフピー[®] は必ずレボドパと併用し, 併用することでレボドパの効果が延長する. しかしジスキネジアが悪化することもあり, 注意が必

要である. MAO-B 阻害薬はノルエピネフリンやセロトニンなど他の神経伝達物質の分解も抑制するので, 服薬すると意欲が出て気分が明るくなる傾向がある. その一方で, 幻覚・妄想や夜間不眠などに注意が必要である. 作用時間は非常に長いので, 1日1回(朝)か2回(朝と昼)の服薬で十分である.

また, 薬物相互作用の報告が多く, モノアミンを多量に含む食品(チーズ, レバー, ワイン等)の摂取も避けるように注意しなければならない.

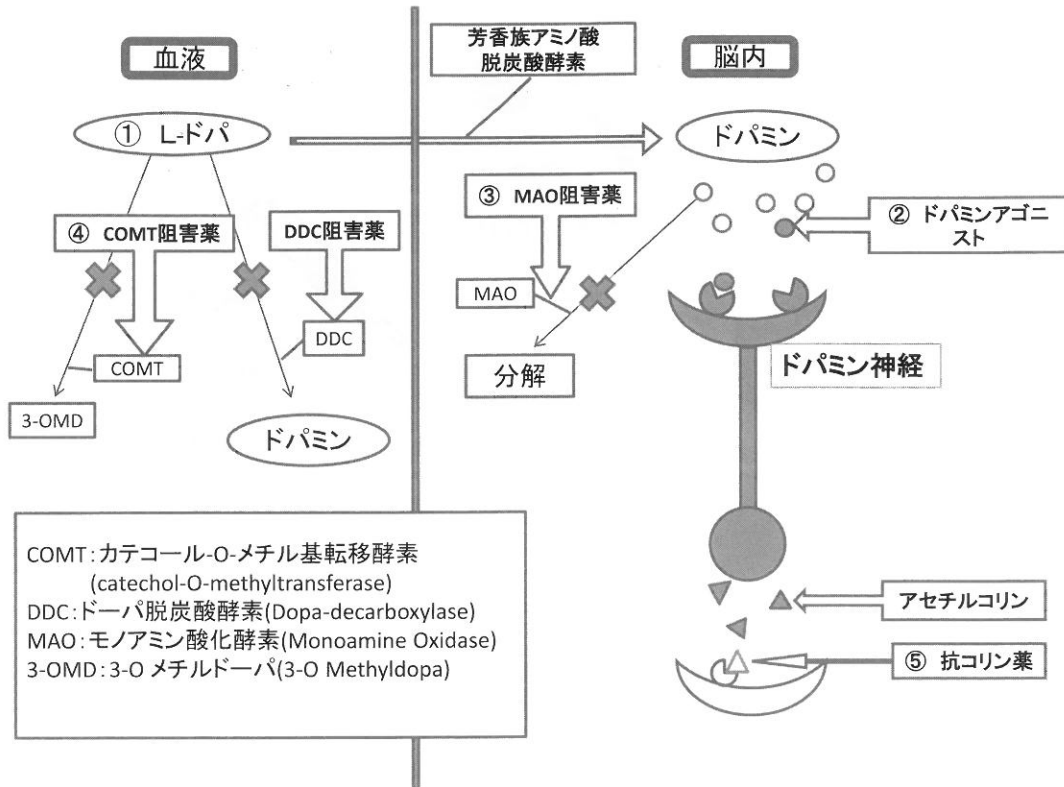


図3 パーキンソン病治療薬の作用機序

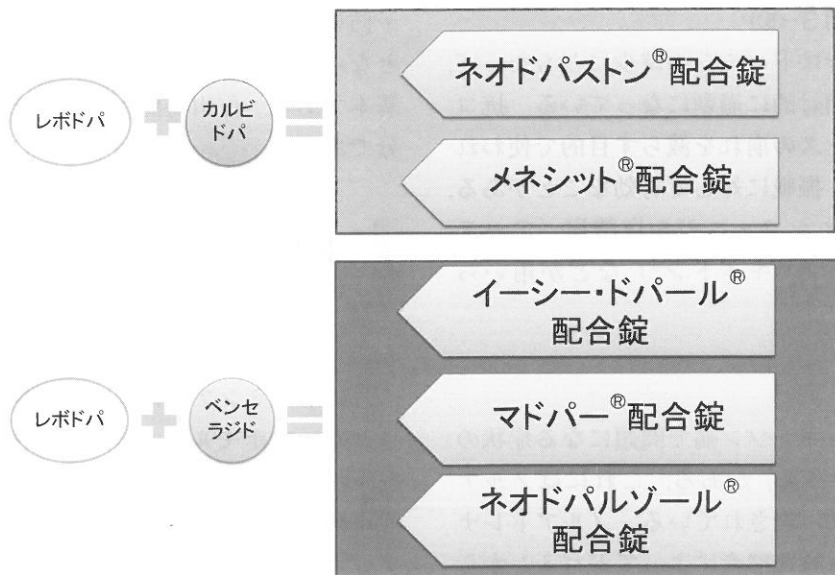


図4 レボドパ配合剤

4. カテコール-O-メチル基転移酵素 (catechol-O-methyltransferase ; COMT) 阻害 (図3-④)

末梢性 COMT 阻害薬のエンタカポン (コムタン®) は、末梢での COMT によるレボドパの分解を防いで、レボドパが脳内に多く移行できるようにする薬剤である。毎回レボドパと同時に服薬する必

要があり、個人差が大きく、効果は短い。

5. アマンタジン

アマンタジン塩酸塩 (シンメトレル®) は、もともと抗ウイルス薬として開発され、A型インフルエンザの治療薬としても使われている。線条体での

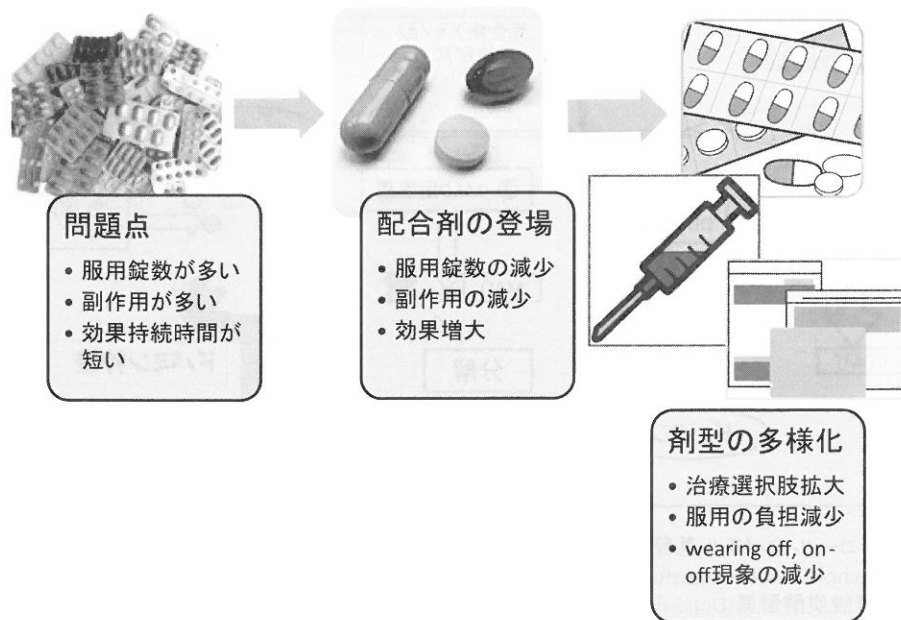


図5 パーキンソン病治療薬の歴史

パミン放出を促す働きがある他、ジスキネジアを抑制する効果が示されている⁵⁾。しかし個人差があり、副作用として幻覚や妄想が出やすい。

6. 抗コリン薬 (図3-⑤)

パーキンソン病ではドパミンの減少にともなって、アセチルコリンが相対的に過剰になっている。抗コリン薬はこのバランスの崩れを減らす目的で使われる。効果は弱いですが、振戦に対して有効なことがある。臨床では、トリヘキシフェニジル塩酸塩 (アーテン[®]) やピペリデン (アキネトン[®]) などが用いられている。

7. ドロキシドパ

長期経過したパーキンソン病で問題になる症状のひとつに、「足のすくみ」がある。これにはノルアドレナリンの関与が示唆されている。ノルアドレナリンはドパミンβ水酸化酵素によってドパミンから合成されるため、ドパミンが減るとやがて不足する。前駆体であるドロキシドパ (ドプス[®]) はそれを補うために使用される。その他、意欲低下や立ちくらみを改善する効果もあるが、個人差がある。

8. ゾニサミド

てんかんの治療薬として使われていたが、2009年にパーキンソン病の適応を得た。

ゾニサミドによる抗パーキンソン作用は、まだ機

序が明らかにはなっていないが、ドパミン合成亢進、MAO阻害作用、T型Caチャネル阻害作用などの関与が推定されている⁶⁾。パーキンソン病に使う薬はトレリーフ[®]で、1錠が25mgである (てんかん予防に使用するのはエクセグラン[®]で、1錠100mgとなっている)。使用時はレボドパ製剤との併用が基本である。作用時間が長く、1日1回の服薬で十分である。

トピックス

パーキンソン病の治療には、数種類の内服薬を組み合わせて調整していくのが基本であるが、2012年7月にドパミンアゴニストの注射剤が本邦でも発売された。アポモルヒネ塩酸塩水和物 (アボカイン[®]皮下注) は、1993年に英国で承認されて以降、世界20カ国以上で臨床使用されている非麦角系ドパミンアゴニストである。患者自身が専用の注入器を用いて自己注射する日本初のパーキンソン病治療用注射剤で、off症状を、注射後20分ほどで速やかに改善することから、レスキュー薬としての使い方が期待されている。ただし、注射後120分で効果が消失する短時間作用型製剤である。内服薬を調整してもoff症状のコントロールが困難となり、脳深部刺激療法への検討が必要といった時期において選択肢となる薬剤である。

また、非麦角系ドパミンアゴニスト徐放剤として、

プラミペキソール徐放剤（ミラベックス LA[®]）と、ロピニロール徐放剤（レキップ CR[®]）が既に発売されている。1日1回の服用で安定した血中濃度推移を示すことが確認されており、服用回数を減らせることで患者の利便性が向上し、内服忘れも防ぐことができる。

最新の治療薬としては、2013年2月にドパミン作動性パーキンソン病治療剤、レストレスレッグス症候群治療剤として、ニュープロパッチ[®]が発売開始された。本剤は、非麦角系構造を有するドパミン受容体作動薬であるロチゴチンの経皮吸収型製剤（貼付剤）であり、1日1回貼付することで24時間安定した血中濃度を維持できる薬剤である。

2013年5月には新規パーキンソン病治療剤、ノウリアスト[®]錠が発売された。世界初のアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を持つ非ドパミン系の薬剤であり、wearing off 症状を有する患者に対し、1日平均オフ時間を減少する。通常1日1回20mg 投与であるが、オン時における運動機能改善を期待する場合は1日1回40mg を投与できる。

パーキンソン病では、神経変性による嚥下障害を随伴し、また服用する薬剤の錠数が多いケースが少なくない。治療薬の剤型が増えることは、治療の選択肢が広がり、服薬の負担軽減につながっていくと考えられる（図5）。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med, 1988 ; 339 : 1044-53.
- 2) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. N Engl J Med 1988 ; 339 : 1130-43.
- 3) Moore DJ, West AB, Dawson VL et al. Molecular pathophysiology of Parkinson's Disease. Annu. Rev. Neurosci 2005 ; 28 : 57-87.
- 4) Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 ; 79 : 368-76
- 5) Sawada H, Oeda T, Kuno S et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial, PloSOne 2010 ; 5(12) : e15298.
- 6) Murata M. The discovery of an antiparkinsonian drug, zonisamide. Rinsho Shinkeigaku 2010 ; 50 : 67-73
- 7) 日本神経学会治療ガイドライン作成委員会, パーキンソン病治療ガイドライン作成学会. パーキンソン病治療ガイドライン. 東京: 日本神経学会; 2011.