

《パーキンソン病の治療戦略》 早期患者への治療方針

村田 美穂*

要 旨

- 最近の知見により早期治療の重要性、L-dopa (levodopa) の重要性が再認識されてきている。
- 発症年齢により、運動合併症の出現しやすさが異なるので、若年発症ではドパミン受容体刺激薬(アゴニスト)を中心に、高齢発症者では L-dopa を中心に治療計画を立てる。
- 初期から適切な治療をして、よりよい状態を維持することが重要である。
- 運動合併症の出現しやすさのほか、症状の改善度、改善までに要する時間、医療費なども加味して治療方針を立てることが重要である。
- 治療により症状が改善することを、患者および家族に十分に説明することも重要である。

はじめに○

多くの薬剤の開発や治療経験の蓄積により、パーキンソン病の治療のテキストは書き換えられつつあるといえる。

現在の治療が不足するドパミンを何らかのかたちで補充するという方法であるがゆえに、薬剤治療の開始はあわてずに、むしろなるべく遅くしたほうがよいという考えもあった。また、初期においてはどの薬剤を使っても一定の効果は得られると考えられ、中期以降の効果持続時間の短縮(wearing-off)や不随意運動など、いわゆる motor complication (運動合併症) が出現してからが専門医の腕のみせどころである、といった考えも根強い。しかし最近の知見から、パーキンソン病治療における初期治療の重要性がクローズアップされてきている。

本稿では、2001年に発表された日本神経学会ガイドラインによる初期治療の方法と、その後の知

見により変化してきた内容について述べる。なお、ここで「早期」とは、L-dopa (levodopa) もドパミン受容体刺激薬(アゴニスト)も未使用の比較的早期の患者、おおむね Yahr 3 度未満の患者を指す。

L-dopa とドパミン受容体刺激薬○

パーキンソン病では L-dopa とドパミン受容体刺激薬が治療の中心であり、早期治療を考えるうえで、この2種類の薬剤の長所と短所を理解することがまず重要である。二つの薬剤の最大の違いは、半減期と力価といえる。

L-dopa は半減期が短く、力価は高く、効果の出現は速やかである。一方、ドパミン受容体刺激薬は緩徐な作用で力価もやや弱いので、運動合併症は出現しにくい。吐き気、便秘などの消化器症状、幻覚、眠気などの副作用は、ドパミン受容体刺激薬のほうが多い。薬価は、圧倒的に L-dopa が安い。bromocriptine, pergolide はジェネリック薬が発売されたためやや廉価になったが、その他の薬剤はかなり高価といえる。力価については、L-

* M. Murata (科長) : 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)。

dopa 合剤 100 mg と, bromocriptine 10 mg, pergolide 1 mg, pramipexole 1.5~2 mg がほぼ同等とされている。Yahr 2 度までは, ドパミン受容体刺激薬の増量により L-dopa と同等の効果を得ることが可能であるが, Yahr 3 度以上においては, ドパミン受容体刺激薬では L-dopa と同等の効果は得られないというのが通説である。

現在わが国では 6 剤のドパミン受容体刺激薬が使用可能であるが, 効果や副作用に統計学的に有意差が出るほどの差はない¹⁾。ドパミン受容体刺激薬は麦角構造をもつか否かにより, bromocriptine, pergolide, cabergoline の麦角系と, pramipexole, talipexole, ropinirole の非麦角系に分類される。麦角系ドパミン受容体刺激薬については胸膜の線維化などのほか, 心弁膜症も最近問題になっている。眠気については, 統計学的有意差はないが, 睡眠発作といわれる急激な眠り込み発作については, やや非麦角系に多い印象がある。

経験的には, pergolide は力価が高く L-dopa に類似しており, cabergoline は半減期が長いために 1 日 1 回服用が可能であるため, 初期のコンプライアンスのわるい患者にも使いやすい。pramipexole, ropinirole の非麦角系は消化器系副作用が少ないため, 比較的迅速に増量可能で効果発現が早い。pramipexole はわが国で唯一, 海外と同一用量までの増量が可能である。なお pramipexole, ropinirole はともに腎排泄性であるが, pramipexole は未変化体のまま腎から排泄されるため, 腎機能低下時には用量の変更が必要である。ropinirole は代謝されてからの腎排泄であるため, 腎機能低下時も使用可能である。

抗コリン薬, amantadine も初期治療薬として有用である。一般的には振戦が目立つ例に抗コリン薬を, 無動が目立つ例に amantadine を使用している。抗コリン薬は記銘力障害が出現しうること(可逆的であるといわれているが), 病理学的に NFT (neurofibrillary tangle) の増加を認めるという報告もあり, 高齢者には注意を要する。amantadine はドパミン放出促進以外に, グルタメイトアンタゴ

ニスト作用による不随意運動改善作用が注目され, 最近ではむしろ運動合併症出現後に用いられることも多い。amantadine も腎排泄性なので, 高齢者では注意が必要である。

日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン²⁾ (Fig. 1)○

1. 時代背景

L-dopa および L-dopa 合剤(L-dopa + dopa 脱炭酸酵素阻害薬)が 1960~70 年代に開発され, パーキンソン病の治療効果, 予後は大きく変化した。当初, この薬剤の適切な使用方法が十分明らかでなかったために, あまりにも顕著な効果から過量投与になる傾向にあった。その結果, 不随意運動や wearing-off などの運動合併症が問題になり, この反省からドパミン受容体刺激薬が多数開発された。さらに 90 年代には *in vitro* でドパミン受容体刺激薬の神経保護作用が報告され, ドパミンは高用量では細胞毒性があること(ただし, グリアとの共培養では逆に神経保護的に作用するという報告もあったが)が知られていたこともあり, L-dopa は危険, ドパミン受容体刺激薬は安全といった極端な思想が広がった。

このような時期に北米, 欧州, 日本で相次いでパーキンソン病治療ガイドラインが発表された。とくにわが国のガイドライン発表直前に SPECT によるドパミン神経終末の減少割合の評価で, ドパミン受容体刺激薬での治療開始群は L-dopa での治療開始群に比較して有意に少ないという発表(CALM-PD^{3,4)}, REAL-PET⁵⁾)が出たこともあり, わが国のガイドラインは, よりドパミン受容体刺激薬を中心に据えて作られている。

2. 概要

Yahr 2 度までの軽症例では, ドパミン受容体刺激薬も L-dopa もほぼ同程度の効果が得られる。つまり, 初期にはドパミン受容体刺激薬と L-dopa のどちらで治療しても, 一定の効果は得られる。しかし, ドパミン受容体刺激薬は血中半減期は 6 時間程度あるいはそれ以上で, L-dopa と異な

り緩徐な血中動態をとるので、wearing-off や不随意運動は出現しにくいですが、一方で1錠あたりの力価が低いために、いずれL-dopaの併用は必要になる。ドパミン受容体刺激薬で治療を開始しても2年後には50%がL-dopaを併用しているという報告もあり、もっともよいデータでも、ドパミン受容体刺激薬で開始して5年後には66%がL-dopaを併用⁶⁾している。

ところで、これら運動合併症は発症後5年目以降ぐらいで問題になってくることが多いが、この発症頻度には、明らかな年齢依存性がある。40歳未満発症の若年性パーキンソニズムではきわめて多く、40~50歳代発症でも出現しやすいが、65~70歳以上発症ではきわめて頻度は低く、出現しても若年で認めるような高度なものはずまない。一方、幻覚などの精神症状は高齢者のほうがより発現しやすいが、これはドパミン受容体刺激薬のほうがL-dopaより出現しやすい。

以上のことから、高齢者、あるいは幻覚など精神症状の出やすいと考えられる認知症を伴う患者ではL-dopaを第一選択に、その他はドパミン受容体刺激薬を第一選択にしている。どちらを第一選択にしても、いずれ、併用が必要になる場合が多いが、どの時点で併用にするかは、ガイドラインでは規定されていない。

3. その後の知見

21世紀初頭はCALM-PD, REAL-PET studyにより、ドパミン受容体刺激薬の神経保護作用に高い期待が集まった。しかし、ドパミントランスポーター数を反映すると考えられるβ-CIT SPECTの取り込み低下と臨床症状との乖離が明らかであることが解釈をむずかしくさせ、さらに2004年、ELLDOPA study⁷⁾が発表された。これは発症2年以内のパーキンソン病患者を対象に、偽薬とL-dopa合剤150mg, 300mg, 600mg投与群とで、臨床効果とβ-CIT SPECTを評価したものである。

1年間の投薬後、2週間休薬してもL-dopa服薬群は依然として偽薬群より臨床症状が改善してい

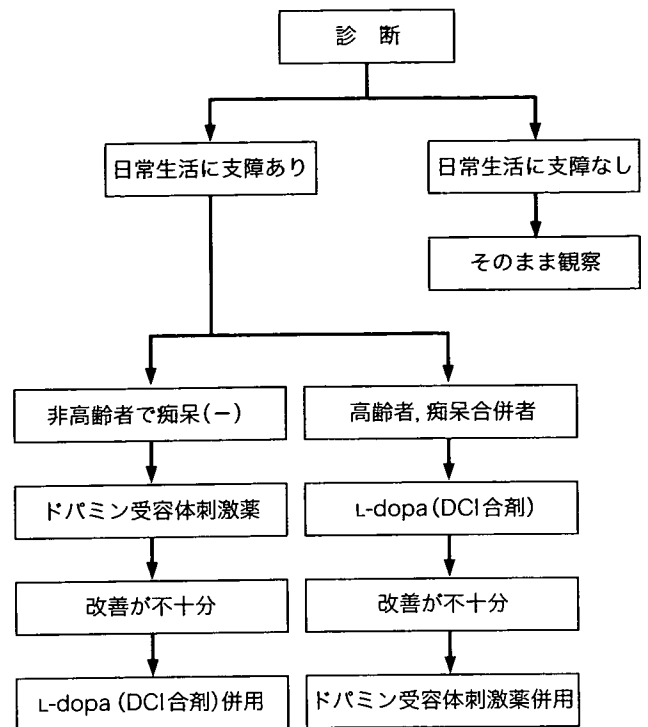


Fig. 1. 早期パーキンソン病の治療ガイドライン

た。しかもこのときのβ-CIT SPECTは、もっとも臨床症状のよい600mg群でもっとも取り込み低下率が高い(わるい)という結果であった。この結果は、①β-CIT SPECTでは(この程度の変化では)神経保護効果を描出できない、②L-dopaはもしかすると神経保護的に作用するかもしれない、少なくとも毒ではない、③神経保護作用はなくても、適切に治療し症状を緩和することで(神経回路網をより正常な形にする、四肢の動きをより正常に近くしておくなどにより)よりよい状態を維持することができる、というきわめて重要な3点を示唆した。また、1年後の治療群と偽薬群との臨床症状の差をみると、遅れて治療を開始するのは明らかに不利であり、早期より適切な治療をすることの重要性を示唆している。

また、運動合併症についても、ドパミン受容体刺激薬で治療を開始した群はL-dopaでの治療開始群に比較して、運動合併症の頻度は明らかに低いですが、生活の障害になるほどの強い不随意運動では差はない⁸⁾という報告もあり、日常生活およびQOLにどのくらい問題があるかを考えながら、薬

剤を選択する必要もある。

実際の処方○

通常パーキンソン病の発症時には、すでにドパミン神経終末は正常の 70% 程度に減少し、最初の 4 年で 50% 程度、10 年で 20% 程度まで減少すると考えられている。経験的に発症初期で、L-dopa 合剤換算で 150 mg 程度、3~4 年で 300 mg 程度は必要と思われる。ドパミン受容体刺激薬で治療しても同じ力価を考える必要があり、初期でたとえば pergolide なら 0.75~1.5 mg, pramipexole なら 1.5~3 mg 程度は必要といえる。

40 歳未満の発症であれば、運動合併症を起こしやすいことと比較的少量の薬剤で効果が出やすいことから、ドパミン受容体刺激薬を中心に治療すべきである。一方、70 歳以上であれば基本的に L-dopa 合剤を中心に治療を組み立てる。高齢者では用量を少なめに設定しがちであるが、L-dopa の吸収は高齢者のほうが低い傾向にあり、むしろ多めに投与しないと効果が出現しないことも多い。40~70 歳未満の発症では初診時の症状、重症度、要求するレベル、改善に要する時間などにより、ドパミン受容体刺激薬から開始するか L-dopa で開始するかを決める必要がある。発症 5 年以降の運動合併症が出現しやすい時期には、ごく初期よりも細かい薬剤量の設定が必要となり、この場合、1 錠あたりの力価が高い L-dopa よりもドパミン受容体刺激薬のほうが調整しやすい。どちらで治療を開始しても早めに両剤の併用にすべきと思われる。

ELLDOPA study では、L-dopa 合剤 600 mg 投与群では、投与開始 6 ヶ月ですでに運動合併症が出現しているが、150 mg, 300 mg では 1 年目の運動合併症出現率は偽薬群と有意差はない。わが国では欧米と異なり、基本的に食後服用としていることから、より血中濃度の変動は少なくピーク濃度も低いことから運動合併症の頻度も低い。一般に、発症 5 年程度であれば L-dopa 合剤投与量は 300 mg 程度が目安になるが、吸収効率の個人差は

大きく、用量の決定は絶対量ではなく、薬剤の効果の評価が重要といえる。

初期治療の重要性○

以上の知見から、現在はガイドライン発表当初に比較して L-dopa の有用性が再認識されているといえる。初期は抗パーキンソン病薬の使用により、ほとんど症状が出ないレベルまで改善できる時期である。L-dopa で治療を開始するのが通常であった時代には、この時期はハネムーン期間といわれていたが、最近ではむしろやや治療が不十分で効果を実感できていない患者が多い印象である。この時期をよりよい状態にするか、少し我慢してできるだけ運動合併症を遅らせるようにするかは、患者の価値観による部分も大きいと思われ、患者の生活のニーズによってどのレベルをめざすかを考慮する必要がある。

できるだけ早く、ある程度のレベルまで改善させないと職業を失う恐れもある。また、ドパミン受容体刺激薬で治療開始した場合に十分な効果を得るためには、ある程度以上の用量が必要であるので、医療費についても考慮する必要がある。たとえば、L-dopa 合剤 200 mg (80 円程度) に対してドパミン受容体刺激薬で同力価を得るためには、1,000~1,500 円程度となり、ジェネリック医薬品を用いても 70% 程度である。このような経済的負担も、患者の QOL にとっては重要となりうることも認識すべきであろう。

患者の中にはパーキンソン病の診断を受けただけで、「細胞変性を抑制することができないという意味での治癒しない」、イコール「症状が改善しない」と思い込み、さらに薬剤の副作用情報だけに踊らされて、十分な治療を受けることに尻込みしてしまう場合もある。専門医が十分な注意のうえで治療をすれば、抗パーキンソン病薬は決して副作用の多い薬剤ではなく、きわめて安全に、しかも十分な治療効果を得られることを患者によく説明することも、初期治療として重要である。

おわりに○

抗パーキンソン病薬は比較的安全で、しかもきわめて効果が高い薬剤である。効果には個人差があるため、薬剤の効果を見極めながら治療を進めることが重要といえる。効果の評価には、外来診療のみならず日常生活での不便さなども重要であるので、患者や家族に疾患をよく理解していただき、患者、家族、医師をはじめとする医療スタッフが協力して治療にあたることが重要である。

文 献○

- 1) Miyasaki JM et al : Practice parameter : initiation of treatment for Parkinson's disease : an evidence-based review : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **58** : 11, 2002
- 2) 日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」作成小委員会(編) : 早期パーキンソン病の治療ガイドライン. パーキンソン病治療ガイドライン, 医学書院, 東京, p322-324, 2003. <http://www.neurology-jp.org/guideline/parkinson/2_0401.html>
- 3) Parkinson Study Group : Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease : a randomized controlled trial. *JAMA* **284** : 1931, 2000
- 4) Holloway RG et al : Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease : a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* **61** : 1044, 2004
- 5) Whone AL et al : Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa : the REAL-PET study. *Ann Neurol* **54** : 93, 2003
- 6) Rascol O et al : A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* **342** : 1484, 2000
- 7) Fahn S et al : Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* **351** : 2498, 2004
- 8) Lee A : Ten-year follow up of three different initial therapy in de novo Parkinson's disease. *Neurology* **57** : 1687, 2001

座談会

パーキンソン病治療のこれから*

服部 信孝^{司会}
佐藤 健一

村田 美穂
鈴木 正彦^{発言順}

パーキンソン病の鑑別

服部 本日は、お忙しい中をお集まりいただきまして、ありがとうございます。最初に、パーキンソン病の診断についてですが、パーキンソン病の診断はむずかしいのか、簡単なのかと聞かれることがよくあります。村田先生、いかがでしょうか。

村田 典型的な患者さんですと、診察室に入ってきたときの雰囲気、パーキンソン病と診断できることも多いと思いますが、たくさんの症例を診ていると、非常にむずかしい場合もあります。

臨床的にパーキンソン病としか思えないけれども、L-dopa (levodopa) の効きが今一つである症例や——このあと MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチグラフィのお話が出ると思いますが、MIBG が正常であるとか、途中から進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) を疑わせる垂直性眼球運動障害が出現する症例もあります。最近、PSP とパーキンソン病の合併例 (PSP-P) があるという病理報告もあり、奥が深いなあと感じております。

服部 PSP-P というのは、われわれも最近は何回診のたびに、「これは PSP なのだけれども、パーキンソン病としてもよいような症例」があると思ふことがあります。いわゆる (drug response)——

L-dopa の反応性がよい症例もあり、本当に PSP-P という概念というものは、存在しうると考えてよいのでしょうか。

村田 むずかしいですね。多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) の場合ですと、MRI 上で被殻の萎縮を認めても、ドパミン神経終末の障害がより優位なのか、L-dopa の効果がかなりよい症例もあると思うのですが、PSP でパーキンソン病と思えるほど L-dopa の効果がよい症例は、普通はなくて、仮にパーキンソン病との合併例としても、あとから PSP になるに違いないと思いません。

服部 パーキンソン病の診断で、1年ぐらいするとわかるというような症例もあると思いますが、初期はパーキンソン病だけれども、しばらく経過を追うと別の疾患だという症例はありますか？ 佐藤先生が経験している中では、どういった疾患が初期において間違えやすいといえるのでしょうか。

佐藤 最初は、それこそパーキンソン症候群を起こす病気はすべて、間違えてしまう可能性が十分にあると思います。とくに、パーキンソン病の診断が簡単かどうかということですが、症状がもっとも大事だという意味で、一般内科の先生には意外にむずかしいと感ぜられることが多いのではないかと思います。典型的な患者さんであっても、われわれが診ているのは、症状だけなのです。「この症状があったからパーキンソン病だ」ということはあっても、画像上に何かがあったからパーキンソン病だということはないですね。

* 2007年1月19日(金)

** N. Hattori (教授) : 順天堂大学脳神経内科 ; M. Murata (部長) : 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 ; K. Sato (講師) : 順天堂練馬病院脳神経内科 ; M. Suzuki (診療医長) : 東京慈恵会医科大学附属病院神経内科.

とくに初期ですと、MIBG 心筋シンチが落ちなくてもおかしくはないですし、画像上何も異常がないからパーキンソン病という場合が多いです。

服部 私自身は、MSA-P がパーキンソン病との鑑別がむずかしいと思います。最初は薬剤の反応もそれなりに——劇的とはいいがたいですが、しかし1年ぐらいすると、典型的なMSA-Pの臨床像を呈するケースがあります。村田先生は、いかがですか。

村田 1年どころではなくて、たしかに途中で「L-dopaの効きがちょっとわるいな」という印象はあったようですが、4~5年診ていて5年目ぐらいになって、「小脳や脳幹が少しやせているかもしれない」となり、さらに時間が経って、MSAとして典型的な画像を呈してきた患者さんが、当院にいました。

服部 佐藤先生は、L-dopa 負荷試験などはどう思われますか？ 教科書にも書いてありますが。

佐藤 やはり重要だと思いますし、順天堂では水野美邦 名誉教授も、必ず900 mgまで増やすようにといわれます。600 mgで効かない患者さんが、900 mgで効く場合もあります。ただそれが、実はMSA-Pである場合があるのかもしれないのですが、これは診断にどこまでこだわるかということにも関わってくると思います。

たとえばMSA-Pであっても、薬剤の効果があれば、そのあいだはパーキンソン病として治療することで、患者さんにとっては何らのデメリットもないと思います。

服部 それはそうですね。

画像診断の有用性

服部 画像診断というのは非常にむずかしいと思うのですが、最近ではPET (positron emission tomography)や、MIBGがあります。鈴木先生は、ライフワークの一つとしてイメージング・スタディをやられていますが、その辺りについていかがで

しょうか。

鈴木 まず一般的に広く認識されていることですが、パーキンソン病ではMIBG 心筋シンチグラフィにおける心・縦隔比(H/M比)は多くの場合低下します。一方でMSAやPSP、脳血管障害性パーキンソン症候群や本態性振戦ではほとんど低下しません。したがってパーキンソン症候群の鑑別診断にH/M比が役立つと考えられます。しかしこのような結果を示した多くの研究は各疾患群ごとの群間比較の結果であり、しかもほとんどの論文の症例は autopsy proven ではないため、外来で診る個々の症例をMIBG 心筋シンチグラフィの結果だけで鑑別するのは問題があると思います。

私見ではありますが、パーキンソン症候群を呈する患者のH/M比が低い場合は、パーキンソン病と診断して本当によいか、Lewy小体型痴呆の可能性はないか、服薬の影響はないか、また検査の順序が逆転しますが心臓病の可能性はないか、などの点に注意を払う必要があります。

また脳血流SPECTも、パーキンソン症候群の鑑別に有用と考えています。大脳半球における左右差、線条体や小脳の血流代謝の変化に注目し、臨床所見と対比しながら画像をみていくことが重要です。大脳皮質基底核変性症では、大脳皮質の左右差が特徴的ですし、PSPではややむずかしいのですが、脳幹や前頭葉内側面における集積が低下します。MSAは症例ごとに臨床所見が多彩で初期診断はむずかしいのですが、線条体や小脳半球での集積変化に注目します。

一方ドパミン系PET検査ですが、日本ではきわめて限られた施設でしか行われておらず一般的ではありませんが、パーキンソン病では線条体におけるドパミン系プレシナプスの変化が特徴的です。被殻の後方、背外側での低下と、この変化に対応したD₂受容体のupregulationの所見が認められます。一方MSAでは、D₂は病状とともに低



服部 信孝 氏

下する特徴があり、パーキンソン病と MSA では PET を用いると、かなり明瞭に鑑別可能と思われます。

以上、パーキンソン症候群の発症早期、あるいは発症前であっても、このような核医学検査を組み合わせると診断精度はより向上すると考えられます。

服部 診断の補助的手段として、MIBG 単独では判断するのは危険であるが、ある程度組み合わせることで診断に有効であるといつてよいと思います。

一方、海外では、核の曝露の問題があり、あまり行うべきではないという意見もあります。しかし、診断のメリットを考えたときには、人体に悪影響を与えるか否かは、あまり大きい問題ではないと考えてよいのでしょうか？

鈴木 そうですね。そのような背景があつてのことでしょうか、transcranial sonography による黒質における輝度の変化にも注目が集まっています。ただこの検査が日本において普及するかどうかは、まだわかりません。その他、嗅覚試験や拡散強調画像 (DWI) の MRI なども、今後パーキンソン病の鑑別診断において重要な位置を占めるかもしれません。

いずれも核を使わないので、より低侵襲、いや、

ほとんど侵襲はないと考えてよいと思います。

服部 そういったものが主要になってくるわけですね。

鈴木 そうかもしれません。

パーキンソン病の治療

服部 次に治療についてですが、これにはいろいろ意見があります。L-dopa から開始してもよいという意見もちろんありますし、ドパミン受容体刺激薬がよいという意見もあります。村田先生、ご意見をいただけますか。

村田 治療を開始するときの患者さんの重症度には相当な差があると思います。最近では、比較的パーキンソン病という名前が知られるようになったので、非常に軽い、ごくわずかに静止時振戦が出て、診察してみると軽い固縮があるという程度の患者さんから、「よく今まで我慢してきましたね」というくらいの、無動がかなり強くて、動きが非常にわるい患者さんまでおられます。ですから、治療開始時に症状がどのようなレベルかというのが、まず重要だと思います。

また、その人の必要とされる改善レベルがどれくらいなのかも重要なポイントだと思います。自宅で自分のペースで生活をすればよい患者さんと、24 時間フルに働きたい患者さんとは、おのずと要求されるレベルが異なります。また、できるだけ早くある程度のレベルに改善しないと失業する恐れがあるという場合もあります。

症状の軽い患者さんであれば、ドパミン受容体刺激薬 (アゴニスト) から開始するというのがよい選択だと思います。しかし、ヤール (Yahr) III 以上はもちろんです、Yahr III は超えていなくても、動きがそれなりにわるく早めに症状を改善したい場合は L-dopa を使ってもよいと思います。職業に関わることもありますし、パーキンソン病という診断をきいて、もう症状は改善しないと思込込

村田美穂氏

でいるような場合は、早くよくしなければ、その後の人生が変わってきてしまいます。

服部 佐藤先生は、いかがでしょうか。

佐藤 今のお話は非常に勉強になりました。私は、今までガイドラインに型通りに従い、年齢で分けて考えてしまっている部分が大きかったです。比較的若い患者さんであれば、多少動きがわるくて困っていても、必ずドパミン受容体刺激薬からはじめています。「ゆっくりよくしていきましょう」という感じでしています。一方で、最近診ている患者さんは、練馬という地域の特性なのかもしれませんが、高齢の方が多いです。高齢発症の患者さんですと、比較的軽い症状でも L-dopa からはじめています。80歳で初発という患者さんも意外と多いのですが、この年齢であれば、wearing-off など気にせずに L-dopa から開始します。高齢発症、若年発症と年齢で型通りに分けてしまっています。

ただ、治療の dose に関しては、本人の needs を大事にしています。Yahr I で症状が軽くても、本人が動きやふるえで困るという場合には、ドパミン受容体刺激薬を増量して max dose まで増やすこともあります。L-dopa でも同様に 600 mg, 900 mg と増量していき、患者さんの needs に合った投与量を決めていきます。この点では、日本はまだまだ投与量が少ないのではないかと思います。

一方で、Yahr III ぐらいでも、パーキンソン病の患者さんはわりと薬を嫌がる方が多いものですから、絶対に薬を飲みたくないという方には、Yahr III であっても投薬しない場合もあります。

村田 パーキンソン病の患者さんは薬についてもよく勉強してこられます。とにかくできるだけ薬を飲まないというのが、その患者さんの生活信条であるならば、それはそれでよいのかもしれませんが、「L-dopa が危ない」というのをどこかで聞



いて、それに凝り固まってしまい、誤解に基づく判断である場合もかなりあると思います。

その場合は、L-dopa は使い方さえ誤らなければ決して危ないものではないということを、きちんと伝えていくことも、最初の治療として、あるいは少し時間をかけて行う初期段階の治療として、かなり重要なのではないかと思います。

服部 鈴木先生は、いかがでしょうか。

鈴木 やはり、初診時には患者さんの重症度を正確に把握することに注意を払います。また、前医をすでに受診されていて、すでに抗パーキンソン病薬が処方されていることもありますので、その点にも気をつけています。

そのほかには、運動障害の仕事への影響も重要視しています。たとえば床屋さんが、手がふるえたりしていると仕事に支障をきたしてしまいます。そういう場合には、積極的に薬を導入していきます。一方、職業上それほど問題はないのだけれども、手の安静時振戦だけの患者さんや、明らかに病初期で ADL も十分維持されている方には経過を観察することもあります。ただ現実には、この経過観察という行為は日本人はあまり好きではないようですが……。

また薬の使い方ですが、ガイドラインを参考にしながら個々の症例で勘案しています。具体的に



佐藤 健一 氏

はドパミン受容体刺激薬から処方するケースが多いのですが、これから神経保護作用をもつ新薬が登場してきますと、患者さんのほうからいろいろな要望が出てくると思います。

服部 薬の使い方に関しては、型通りに使うことよりも、目の前の患者さんのADL、あるいはQOLの要求度によって、当然、変えるべきであろうと私も思います。

ただ基本的には、私もドパミン受容体刺激薬から使用します。若年性のパーキンソン病を多く診る機会があるのもその理由です。軽症例の *de novo* の症例を診ることが多いので、そういった場合ではドパミン受容体刺激薬からはじめ、それから完全に足を引きずっているという症例には、L-dopa を 150 mg や、300 mg で治療します。一般的には 300 mg が多いですが、それを使ってみて、できるだけ職業を失わないようにする、あるいはADLを高くするために、L-dopa から使うこともあります。しかし、比率では圧倒的にドパミン受容体刺激薬から使うことが多いのが現状です。

私もやはり、村田先生のおっしゃるように、目の前の患者さんが、はたしてどういったレベルを目指しているかということに着目したいと思います。ガイドラインに従うだけでなく、患者さんのQOLも考慮して治療方法を決定してよいのでは

ないかと思います。

鈴木先生からお話しのあったドパミン受容体刺激薬の位置づけということでもう一ついえば、麦角系と非麦角系の2群に分けられるわけですが、おそらく次のガイドラインは、この麦角系と非麦角系においても、優先順位が出てくる可能性があるかなと思います。実際にヨーロッパでは、そういう順位をつけたガイドラインが改訂されています。村田先生、その辺りについてお考えはございますか。

村田 私達がドパミン受容体刺激薬を使いはじめたころには、麦角系による消化器症状がかなり問題になり、なかなか十分な量の投与ができず、もどかしいことがありました。非麦角系は、比較的服用しやすいという印象があります。最近、麦角系で問題になっている心臓の弁膜の障害に関しても、実際に手術をしなければならない、または心不全になってしまうという症例はきわめてまれだとは思いますが、検査で弁膜変化の頻度が高いと、長期に使う薬だけに、多少の不安はあります。

眠気に関しては、はじめ非麦角系で問題になりましたが、現時点では、麦角系と非麦角系で有意な差はないとされています。しかし、いわゆる「sleep attack」、つまり突然の眠り込み発作については、私はやはり非麦角系のほうが多いという印象をもっています。眠気を別にすれば、非麦角系のほうが使いやすいという印象はあります。

非麦角系は比較的最近に承認されたこともあり、国内での許容量が海外とほぼ同じになっています。非麦角系は、のみやすいこともあり、つい量が増えてしまい、幻覚が出てしまうこともあります。使いやすい反面、それなりに効果のある薬ですから、逆からみれば副作用も出るということをも、よく認識して使わなければいけないと思っています。

服部 佐藤先生、いかがでしょうか。

鈴木正彦氏

佐藤 今までの薬は麦角系のほうが多かったの
で、麦角系を飲んでいる患者さんが圧倒的に多い
ですね。ですから、切り替えで非麦角系に変える
ケースが増えています。

服部 具体的には、どういうケースですか。

佐藤 多いのは、むくみですね。心臓弁膜症で
患者さん本人が困る症状が出ることを経験したこ
とはないのですが、浮腫で困る患者さんは意外と
多いです。pramipexole の場合は眠気がわりと強い
ですから、私は非麦角系が使いやすいという感じ
はもっていません。むしろ、麦角系のほうを多く
使っていたのですが、むくみで困る患者さんに関
しては、非麦角系に変えています。

非麦角系でもむくみがありますが、そうするこ
とで本当によく、びっくりするぐらい浮腫が
とれる方もいます。眠気の副作用さえクリアでき
れば、非麦角系は使いやすいので、そういう意味
では、今後は第一選択になっていくのかもしれま
せん。

服部 鈴木先生はいかがでしょう。

鈴木 ドパミン受容体刺激薬のきちんとした選
択基準はもっていませんが、pramipexole を使うと
表情が明るくなったり、うつ症状が改善する患者
さんがいます。Hamilton のうつスケールもときど
き記録しますが、改善度がよくわかります。per-
golide については、姿勢異常に効果があるような
気がします。これはパーキンソン病だけでなく、
MSA でも奏効した症例を経験しました。それか
ら私は、麦角系から非麦角系へのスイッチング
(switching) は、基本的にはしていません。ただ
し dropped head、つまり首下がり症候群を呈した
ため切り替えを行った症例の経験はあります。

また近年、各種ジャーナルで取り上げられてい
る心臓弁膜症や線維症の問題ですが、私自身は経
験がありません。しかしこれは先ほど村田先生か
らお話がありましたが、ドパミン受容体刺激薬の



処方用量が少ないからかもしれません。今後は、
こういった有害事象の出現にも注意を払っていく
義務が生じてきたなと感じています。

話は少し戻って先ほどご指摘のあった
pramipexole ですが、やはり眠気が問題と感じてい
ますので、カフェインを摂取することも対策の一
つになると思います。強い眠気で仕事に差し支え
る、運転もできない、といったことでは困ります
し、突発性睡眠による交通事故などの話を聞か
すとちょっと恐くなってきます。こういった患者
さんには、ropinirole という薬も登場しましたの
で、そちらはどうだろうかというように、いろい
ろ試行錯誤していくことになると思います。われ
われの課題としては症状に対応した適切な処方
のあり方に関しての議論を深めることが重要だと思
います。

日本発の新しい抗パーキンソン病薬の発見

服部 それぞれのドパミン受容体刺激薬のメ
リットがあって、それを生かして使うことが大事
だろうと思います。一方で、valvulopathy の発生
率が 0.03% ぐらいだというデータもありますの
で、症状をきたすような心臓弁膜症はほとんどな
いけれども、検査をしてグレード 2 くらいになっ
てくると、やはり使っている側も注意を払う必要

が出てきます。そういう意味では、心エコーの検査を定期的にするということが、とくに麦角系を使っている場合には大事だろうと思います。

ドパミン受容体刺激薬とは別になりますが、最近の新聞に、zonisamide という新しい薬のことが大きく報道されました。Ca, Na などのイオンチャネル系が、パーキンソン病の治療薬として新しいターゲットになるのかなと思います。

zonisamide も、抗てんかん薬ということで、この薬のもつ新しいイメージをわれわれにもたらしめてくれたわけですが、村田先生、zonisamide の開発のときのお話や、メリット、デメリットについて解説していただけますか？ 先生はいつも、「患者さんに使ったらよかったから」ということをおっしゃいますが、droxidopa では世界の人たちにトライして駄目だったということもあります。その辺りについても、何かコメントしていただければと思います。

村田 たまたまパーキンソン病の患者さんがてんかんの発作を起こされて、その時期に、これもたまたまですが、zonisamide に神経保護作用があるという話を聞いていたので、その患者さんが、抗パーキンソン病薬と、抗てんかん薬の両方をずっと飲んでいかなければいけないのなら、「神経保護作用のあるかもしれない薬のほうがいいかな？」というぐらいの考えで飲んでいただいたのです。そうしましたら、次の外来診察日におどろくほどパーキンソン症状もよくなっていました。

それまでは、家族の方が引っ張りあげるようにしてトイレに連れて行っていたのに、一人でトイレにも、お風呂にも入れるようになったということです。「そんなことがあるのかな」と思ったのですが、たしかに、目の前の状態もよいですし、その後もその状態が持続しました。

それで少し文献を探してみましたら、すでに弘前大学精神科グループが抗てんかん薬としての zonisamide の研究の中で、線条体でドパミンを増

やすことを報告していました。私も早速、ラットに投与したところ、確かに線条体のドパミン量が有意に増加しました。それで、「これはいけるかもしれない」と思ったのです。

もともと L-dopa の血中濃度を測っていたのですが、L-dopa は非常によい薬ですが、脳内移行がわるくて、半減期が短いのが欠点です。zonisamide は、脳内移行が非常によく、半減期が長い薬です。「しかも効くのなら、すごくいいじゃない？」との思い込みがスタートでした。

半減期が長いということがわかっていたので、おそらく wearing-off の患者さんなら効果がわかりやすいと考え、飲んでいただいたらそれが的中し、それをもとに治験がはじめられ、大規模試験までいったわけです。

ドパミンを増やすということは確かです。また、中等度のモノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害作用があるのも確かです。しかも、その MAO-B 阻害作用というのが、服用量の脳内濃度で、線条体では 50% 阻害のレベルですが、末梢での IC₅₀ が非常に高く、末梢ではほとんど作用しません。つまり、末梢での MAO-B 阻害による副作用が非常に出にくい薬であるということになります。

先ほど服部先生がいわれたように zonisamide は、T タイプ Ca チャネル拮抗薬で、かつ、Na チャネルの拮抗薬です。これらのチャネルに対する作用と抗パーキンソン病作用との関係は、現在検討中です。

それらも今後明らかにしていかなければいけないのですが、今回発表をしたときに、いくつか海外から手紙をいただきました。その中に一人、restless leg 症候群に対する効果について教えてくださいました。その先生は、restless leg 症候群を伴うてんかん症例に zonisamide を投与したところ、てんかん発作はもちろんのこと、restless leg 症状も全症例で消えたということです。ドパミン刺激作用があるので効いて当然とも思い

ますが、なかなか興味深いことだと思いました。

服部 restless leg 症候群とパーキンソン病には関連性があるわけですので、それはおもしろいですね。

佐藤先生は、zonisamide はお使いになったことがありますか。

佐藤 実際には、まだパーキンソン病に対して保険が通っていないので使ってはいません。村田先生、そのいちばん最初の患者さんは、L-dopa の効果はあったのですか。

村田 効果があった患者さんです。ドパミン受容体刺激薬も効果があって、10年ぐらいの経過で、けっこう動きがわるくなっていたのです。その方は zonisamide 投与の数年前に、某アゴニストの治験に参加していただいているのですが、それよりもよかったです(笑)。

佐藤 10年の経過で、L-dopa の効果が短くなった症例で効いたというわけですね。

村田 ええ。すでにあるいろいろな薬を使って、なおうまくいかない患者さんでないと、私としても、試すことを頼めなかったですね。どの薬を飲んででも効くだろうという患者さんに、効くかどうかわからない薬を飲んでみてくださいとはいえないですから。いろいろな薬を使っていて、もうちょっとなんとかしたいという方々に飲んでいただきました。ある一人の患者さんは、次の受診日に、「先生、お見事!」と行ってくださいました。そのくらい、はっきりよくなったのです。

佐藤 でも抗てんかん薬ですから、副作用として眠気などありますでしょうか？

村田 そうですね、ありえます。ただ、抗てんかん薬として使うとしたら 300 mg ぐらい使いますが、パーキンソン病では 25~100 mg ぐらいでかなりよいのです。

佐藤 1日の量ですか。かなり少ない量で効果があるのですね。

村田 パーキンソン病で治療中にふるえが残っ

てしまう患者さんがいますよね。そういう方で、本人が 100 mg でかなりよいので、もっと飲みたいとおっしゃって 200 mg にすると、ぜんぜん眠気もなく、ふるえは消失したというケースもけっこうありました。

服部 私の患者さんは、けっこう眠気が強くて、100 mg だったのを 50 mg にして、少しオフの時間が短くなったかなと思っています。鈴木先生は、いかがですか。

鈴木 私は使用経験がないのですが、ある程度進行された患者さんが適応になるのですね。

村田 ええ。治験は進行例を対象にしました。

鈴木 薬が入っているわけですよね。そうすると、初歩的な質問ですが、zonisamide そのものの効果なのか、あるいは相互作用、つまり L-dopa が入ったうえでの zonisamide の効果なのかなど、いろいろ考えられると思うのですが、いかがでしょうか。

村田 L-dopa や、ドパミン受容体刺激薬で治療していて、はっきり wearing-off のある患者さんの on 時間が延びているので、相互作用ということはいえるかもしれませんが、zonisamide 単独の作用がメインだと思います。

鈴木 MAO-B の……。

村田 ええ、MAO-B 阻害作用があるので、もちろん L-dopa 併用での効果があるのは確実ですが、治験のときに、たまたま 50% の患者さんが selegiline を処方されていまして、MAO-B 阻害作用は zonisamide より selegiline のほうが強いですから、selegiline を飲んでいるグループは成績がわるいかと思っていたのです。ところが、逆に selegiline グループのほうが効果がよいぐらいで、ほとんど差がないという状況でした。ですから、作用機序の生体は MAO-B 阻害作用ではないだろうと考えました。

鈴木 そうしますと積極的に使う症例はどういうケースですか。ある程度進行した患者で、L-

dopa がすでに処方されており、しかし ADL があまり上がらないという場合に 50~100 mg を使うとよい、ということになるでしょうか。

村田 そうですね。wearing-off のある患者さんは、効果が非常にわかりやすいです。いろいろな薬を使っても残ってしまったふるえに対しても、効果が高いと思います。

L-dopa の一番の欠点は半減期が短いことで、脳内でパルス様刺激になるのですが、サルの実験データですが、zonisamide を加えると L-dopa の効果がそのまま持続するかたちになっています。ということは、初期から少量の L-dopa と併用することで、L-dopa のパルス様刺激を防ぐ、つまり、wearing-off になりにくくすることが期待されます。実は比較的初期から服用している患者さんがいらして、その患者さんがたまたまよいのかもしれませんが、かなりよい状態を保っています。

服部 L-dopa の持続的刺激 (continuous stimulation) ということですね。

佐藤 zonisamide をたくさん使うと、ジスキネジアは出ないのですか？

村田 たくさん使うと出ると思います。

佐藤 「たくさん使う」という言い方は変ですが、何年も経っているような患者さんですと、ジスキネジアがひどくなり wearing-off も強い方が多いと思うのですが、そういう方に使うと、ジスキネジアがひどくなるということはありませんか？

村田 L-dopa を頻回に飲んでる患者さんですと、zonisamide 併用により L-dopa の服用間隔が長くなります。それで結果的に L-dopa の量が減るので、むしろジスキネジアは減ります。治験のデータでは、ジスキネジアは増えていませんでした。実は、『Neurology』に出したときに、ジスキネジアはどうなっていたのかという質問が、やはり一番多かったので、もう一度解析をしておしたのですが、増えていませんでした。

これからの治療に期待するもの

服部 zonisamide の話をさせていただきましたが、佐藤先生、これからのパーキンソン病治療薬に期待するもの、ということはいかがですか。

佐藤 期待でしたら果てしなくあります。まだまだパーキンソン病の治療は、ある意味では対症療法にすぎないですね。ですから神経保護作用など、パーキンソン病を根治する治療ができるとよいですね。

そうなってくると、ほんとうに早期診断が非常に大事になってきて、早期診断をして「これを使えば治りますよ」といえる日がくるとよいですね。治るといえることがむずかしいとしても、進行を止めることができる治療があれば素晴らしいですね。でも現実には、まだまだ厳しいかなという気がしています。

服部 鈴木先生はいかがでしょう。

鈴木 近未来的には神経保護作用のある薬剤に期待が寄せられると思います。そういった意味では、ラサジリンなどの新規 MAO-B 阻害薬なども日本で使えるとよいのではないかと思います。しかし現状では非麦角系の神経保護作用はどうでしょうか。正常コントロールとの比較試験がないので何ともいえませんが、pramipexole の SPECT データ、ropinirole の PET データでは、保護作用の可能性を示しています。これらに少し期待してもよいのかなと思っています。

個人的には、村田先生が発見された zonisamide もいろいろなよい効果が期待できそうなので、進行期の患者さんのみならず、早期から使ってもよいのかもしれないと思いました。

early sign としての non-motor 症状

服部 パーキンソン病の治療薬の開発で重要なのは、発症時には、すでに 20% ぐらいのドパミン低下が存在するわけですね。そういう意味で、

パーキンソニズムの前駆状態として、最近是非・モーター(non-motor)が注目されています。このノン・モーターが非常に重要なのは、運動症状の出現する前の early sign としての捉え方が、今後、神経保護作用というところにつながるのだろうと思っています。

村田先生、そのノン・モーターについて、治療も含めて将来的な展望はございますか。

村田 たとえば REM 睡眠行動異常症(RBD)などは、今おっしゃったノン・モーターの一つだと思います。今まで、それほどいないと思っていたのですが、聞き方がわかったのでしょうか(笑)。RBD の話などが新聞に出ますと、患者さんがご自分で気づかれます。非常に軽いパーキンソン病で、実は 5~6 年前から RBD があったというような方が、だんだんみつかってきていまして、反省しています。

現在パーキンソン病の初期症状として注目されている RBD、嗅覚障害、抑うつなどは、いずれも頻度の高い症候なので、これらのある患者さんのうち、どのくらいでパーキンソン病になるかが問題です。これらがいくつもみつかって、それらの組み合わせが早期診断につながるとよいと思います。

服部 佐藤先生は、ノン・モーターについてはいかがでしょうか。

佐藤 私はまだまだ現病歴の取り方が不十分で、パーキンソン病の early sign についてあまり聞いていません。でも病院にいる患者さんは、ある程度症状がわるくなってからの方たちですので、early sign としてのノン・モーターだけのときに病院にくるということは、実際にはないですね。現時点では、それで困ることもないですし、神経保護の治療はできないのが現状です。それこそ今後、早期に診断して、神経保護の薬が使えるようになったときには、われわれ神経内科医が大々的に社会にアピールしていかなければならないのか

もしれません。

ただ、こういう神経症状の患者さんが皆、神経内科にきたら大変かもしれませんが(笑)。今後がおもしろいという感じもあります。

服部 患者さんたちがご自分で症状をチェックするセルフアセスメントツール(MASAC)を、東海大学の高橋裕秀先生と、東京歯科大学の野川茂先生と、私とで作りました。その表にはモーターとノン・モーターの両方が入っていて、インターネットでダウンロードできるようになっていますので、ぜひ使ってみてください。

鈴木先生は、いかがでしょうか。

鈴木 ノン・モーターとして重要な症候はきわめて多岐にわたりますが、うつに注目しています。これは、QOL や治療に対する満足度に影響があるからです。最近精神科の先生からうつ先行型のパーキンソン病患者さんの紹介もありますし、外来通院中に、不安や意欲の低下などの軽度のうつ状態を呈する患者さんも少なくありません。ここでの注意点ですが、必ず drug-induced をまず除外することからはじめます。

服部 うつに関していうと、パーキンソン病に特徴的なうつといえますか、気分障害などがいわれています。村田先生はたくさんの患者さんを診察なさっていますが、いかがでしょうか。

村田 普通、パーキンソン病に伴う抑うつでは、「大うつ病」といえるようなものはまれで、パーキンソン病との診断による反応性の抑うつがかなり多いと思います。しかしまれにある、初期から大うつ病に近いようなものがあり、そのあとにパーキンソニズムを発症される患者さんは——私自身はうつの内容をコメントできるほどの力量はないのですが、治療にはきわめて難渋します。

抑うつ的であるがゆえに、パーキンソン症状がわるくみえたり、薬を服用するに当たっても不安が先に立ってしまい、十分服用できないことも多く、治療が非常にむずかしいです。当院では、精

神科の先生に抑うつのをきちんと治療していただけるので、心強いです。

服部 佐藤先生のところは、いかがでしょうか。

佐藤 たしかに抗パーキンソン病薬に対して懐疑的な患者さんがいますね。私は、抑うつのお患者さんに対しては、選択的セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)をまず試しています。そういう方々の中には、L-dopaを飲みたくないといひだす方もいるのですが、入院してもらって、多めにL-dopaを使用してある程度しっかり効かせてから退院してもらおうと、本人も納得する場合があります。

バイオマーカーの開発の可能性

服部 今、ノン・モーターは早期診断のサインということで、非常に注目されています。早期診断を可能にするにはバイオマーカーをみつけることができれば一番よいわけで、進行の指標となりうるようなバイオマーカーは一つのターゲットになると思ひます。鈴木先生、その辺りで何かコメントはありますか。

鈴木 早期診断のバイオマーカーとしてはやはり一般的に普及しうるものが重要で、これらはすでにこれまでの話に出ていますMIBG心筋シンチグラフィ、嗅覚検査、DWI-MRI、黒質超音波などの検査やRBDなどに集約されるのではないのでしょうか。これらをうまく組み合わせるのが現実的ではないかと思ひます。一つの検査で診断を決定するのは非常に危険です。あくまでも、コンビネーションで病態を把握することが重要と考えます。

服部 村田先生はいかがでしょうか。

村田 順天堂で研究されている、 α -synucleinの定量や、尿中の8-hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG)はどうですか。

服部 進行期の診断には、尿中8-OHdGはまあまあよいのですが、早期の診断はむずかしいです。

村田 実はいま、「プロテインファクトリー」という共同研究があつて、髄液や、血液からバイオマーカーを探すとひいうことをしていますが、なかなかむずかしいです(笑)。

服部 佐藤先生はいかがでしょうか。

佐藤 本特集の企画を練っていたときに、ほかの内科の先生から、「パーキンソン病の診断が進歩して、たとえば血液で何かわかるようになったのですか?」と聞かれたのですが、「まだまだです」と答えるしかありませんでした。一般の内科の先生から、神経内科やパーキンソン病がむずかしいといわれるのは、これが一番大きい原因なのではないかと思ひます。血液を探つて、「陽性でしたから、この病気です」とひいうふうには、まだいえるものがないですね。

ですから鈴木先生がおっしゃったように、いろいろなものを組み合わせて行ひうしかないですね。MIBG心筋シンチグラフィもかなりよいのですが、やはりそれだけにとられるわけにはいきませんので、そういう意味では、神経内科医による臨床症状の診察が、まだまだ重要視される疾患だといひうことでしょうかね。

服部 パーキンソン病は非常に長期にわたる、生涯、薬を飲み続けなければならない難病です。一方で、難病の認定などにもまだまだ大きな問題が残っています。

われわれにできることは、患者さんたちがtax payerであり続けるための治療、つまり、働き続けられるような治療を考えていくことで、そのためならなければならないことがたくさんあるといひうことも、現段階でわかっています。

神経保護の薬が現実に生まれるかどうか? これから先生方に研究、臨床とがんばっていただひいて、患者さんたちがその恩恵を得られるようになればと思ひます。本日は、どうもありがとうございます。

最新医学・第62巻・第7号 (2007年7月号 別刷)

特集 パーキンソン病—最近の進歩—

薬物治療：我が国発の新規治療薬の
開発に向けて

—新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの開発—

村田美穂

最新医学社

薬物治療：我が国発の新規治療薬の 開発に向けて

—新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの開発—

村田 美穂*

要 旨

ゾニサミド (ZNS) は日本で開発された抗てんかん薬であるが、偶然の臨床経験から抗パーキンソン病効果が発見された。大規模二重盲検試験結果の報告により、国際的にも日本発の抗パーキンソン病薬として注目されている。共同研究により、ZNS はドパミン合成亢進作用、MAO-B 阻害作用、パーキンソン病で認める基底核の異常発火パターンの正常化作用、ドパミン系を介さない抗振戦作用、培養細胞、モデル動物での神経保護作用などが明らかになった。

はじめに

ゾニサミド (ZNS) は日本で開発され、すでに 10 年以上難治性てんかんの治療に用いられてきた薬剤である。筆者は偶然の臨床経験からこの ZNS が著明な抗パーキンソン作用を持つことを発見し、開発元会社とともに治験にかかわり、現在厚生労働省の使用許可承認を待っているところである。これまで我が国で使える抗パーキンソン病薬はドプス®を除いてはいずれも海外で開発され、海外よりかなり遅れて我が国で使用可能になったものである。ゾニサミドは日本で開発され、世

界で初めて大規模二重盲検試験の結果が海外雑誌¹⁾に報告され、国際的にエビデンスを認められたことから、日本から海外に発信できる抗パーキンソン病薬となると考えている。本稿では、発見のきっかけとその背景、治験や研究の進展について述べたい。

発見のきっかけ

パーキンソン病で外来診療中の 60 歳男性が、たまたま痙攣発作を起こした。この痙攣の治療のために当初バルプロ酸を 600mg まで投与したが効果不十分であったため、その時点で初めて、この患者に対してはきちんとしたてんかん治療がある程度以上の長期にわたって必要であることを認識した。ちょうど同じ時期に、たまたま ZNS が神経保護作用を持つという報告を知ったので、もしかする

* 国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科 部長

キーワード：抗パーキンソン病薬、ゾニサミド、
ドパミン合成亢進作用、
神経保護作用、日本発

とパーキンソン病についても長い目で見れば少しはいいこともあるかもしれないという程度の気持ちで、ZNS 300mg を投与することにした。そうしたところ、次の外来受診時にはてんかん発作も消失したが、それと同時にパーキンソニズムが著明に改善していた。それまでは子ども3人が3交代で介助していたが、トイレ・入浴などもゆっくりではあるが自立となった²⁾。

基礎実験

これをきっかけに、ZNS の抗パーキンソン作用についての研究がスタートした。文献を検索すると、すでにてんかん薬としての研究の中で ZNS がラット線条体ドパミン含量を増加させることが報告されていた³⁾。早速自分でもラットに ZNS 25, 50, 100mg/日を経口投与し線条体ドパミン含量を測定すると、確かに明らかに上昇していた。この投与量は多く見えるが、実際に抗てんかん薬として用いられるヒト脳内 ZNS 濃度と同等の濃度を得られる量である。

筆者はもともとパーキンソン病患者での L-DOPA 血中動態を多数例で検討しており、L-DOPA は極めて優れた薬剤であるが、半減期が短く急峻な血中動態をとることと、脳内移行が悪いことが最大の欠点であることを常に感じていた。そのため、半減期が 60 時間と長く、脳内移行が良好で、かつドパミンを増加させる薬剤は素晴らしいと思い込んだ。しかも、それまでドパミンアゴニストの薬価の高さが常に気になっていたため、1錠 (100mg) 50 円足らずという薬価は理想的と思えた。これらの思い込みが、以後研究を進める原動力になったと言える。

ラットに ZNS を投与し、線条体内ドパミン含量を増加させることを確認した後、増加の機序を明らかにするためにドパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) 活

性、TH タンパク質量を測定した。これらの増加を確認したのち、さらに TH mRNA 量をリアルタイム PCR 法を用いて測定し、ZNS が TH mRNA 増加を介して TH タンパク質量を増加させることを明らかにした⁴⁾⁵⁾。

さらに製造元会社の協力を得て、ZNS が中等度のモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) 阻害作用を持つことを明らかにした。当初、肝細胞ミクロソーム分画を用いた実験では、ZNS の MAO-B 阻害の IC₅₀ は 670 μ M とほとんど効果がないと思われた。ところが線条体膜分画を用いてやり直したところ、IC₅₀ は 27 μ M で、50mg 服用の推定脳内濃度が 20 μ M 前後であり、セレギリンに比較すると弱いものの、ある程度の阻害作用を持つことが分かった。また一方で、ドパミン受容体をはじめとするモノアミン受容体や、ドパミントランスポーターには親和性がないことを明らかにした。

自主臨床研究

これら基礎実験の一方で、倫理委員会の承認のもと、臨床研究を進めた。1例目は非常に高い効果を得たが、常にそうである保証はない。ZNS は抗てんかん薬として 10 年以上我が国で使用されている薬剤であるので、安全性という意味ではあまり不安はなかったが、効果が確立している抗パーキンソン病薬が存在するにもかかわらず、どの程度効果を示すか不明な薬剤を患者さんに服用していただくことには、こちらとしてもかなりの決心が必要であった。したがって、自分としては現存の薬剤でベストと思われる治療をしてきたが、なおそれでも効果が不十分でもう少し改善したいと考えている患者で、かつ、元気そうで何かあればすぐに訴えてくれる方に事情を説明し、これまでの抗パーキンソン病薬に add on する形で ZNS を服用していただいた。第1例目はもともと抗てんかん作用を期待し

ていたので 300mg/日であったが、第2例目はまず 100mg/日、朝1回とした。4週間後その患者さんは診察室に入ってくるなり、「先生、お見事」と言ってくださった。何が良くなったのかを尋ねてみると、全体の動きが良くなったこと、薬剤効果の切れ目がほとんどなくなったとのことであった。第3例目は 100mg/日で処方したところ、口渇感のため、自己判断で 50mg/日にしていた。口渇があるならやめましょうかと言ったところ、「この薬をのむと切れ目がほとんどなくなる、振るえが減る、半錠でも十分効果はあるので半錠のまま続けたい」ということであった。

この3例が自覚的・他覚的ともに明らかな効果を示したことから、この薬剤の効果にはかなり自信を持つことができた。しかし一方、この話はアマンタジンの発見によく似ていることから、ZNS もアマンタジンと同様に最初は良い効果を示すが、2～3ヵ月で効果が消失してしまうのではないかというのが次の不安であった。幸いこの不安は杞憂で、結果的にはほとんどの症例が1年以上効果を持続できた。

第1例目の投与開始から1年以上経過して、2001年の神経学会総会に臨床効果を発表した。この発表を聞かれた複数の医師が実際に試してみたところ、比較的良い効果を得たことを伝えられたことは、私にとって大変うれしいことであった。なぜなら、自分のみの結果では無意識のうちに患者に良い結果を期待してしまい、評価も甘くなっている可能性を否定できないからである。最初の10例の効果²⁾をもとに、製造元会社に非常に強く勧めて治験を始めてもらうことができた。当時医師主導の治験という考え方はまだ確立しておらず、エビデンスとして評価に耐えるものにするためには会社主導の大規模治験を施行することが不可欠であった。

無作為化二重盲検試験

最初の治験は探索的ということで、ZNS 50mg, 100mg, 200mgと偽薬という計4群で各群30人ほどの小規模のものであったが、進行期パーキンソン病患者を対象にL-DOPA治療にZNSを加える形で、50mg/日という少量のZNSで有意な効果を得られた。200mg群では眠気、幻覚などが偽薬群より有意に多かった。しかし皆の期待があまりにも大きかったのか、効果は明らかであるが偽薬効果も非常に高かった。そのため、これ以後の治験では偽薬効果をできるだけ小さくするために、二重盲検であるうえにさらに患者には必ずどこかに偽薬の期間があると説明し、実際には最初の2週間に単盲検の偽薬期間を作るというかなり厳しい形式をとることにした。

さらにこの結果を受けて、より大規模にZNS 50mgの有用性を明らかにするために第Ⅱ相後期/第Ⅲ相の臨床試験を行った。この結果、平均罹患期間8.6年の進行期パーキンソン病患者で、UPDRSⅢは25, 50mg群で有意に改善、wearing-offのoff時間は50, 100mg群で有意な改善を認めた¹⁾。一方で、不随意運動、幻覚など副作用の発現率は25, 50mg群では偽薬群と有意差はなく、眠気などがやや多い程度であった(図1)。またこの結果で興味深かったのは、セレギリン投与例と非投与例が約半数ずつであったが、両群で効果には差はなく、むしろセレギリン非投与群のほうがやや効果が高い傾向があったことである。この結果は、ZNSの効果の主体がMAO-B阻害ではないことを示唆している。ZNSのような多機能製剤では、基礎実験では何が臨床効果の主体なのかが分かりにくいことが多く、治験が、つまり患者さんが真実を教えてくれることを実感した。