

には不随意運動の頻度は明らかに増加した。これは次のような理由による。Wearing-off現象を認める患者ではL-dopaを1日の3, 4回以上服用している。これらの患者でエンタカポンを服用すると、L-dopaの半減期が延長することにより1日のうちの2回目, 3回目の服用時には服用前よりもL-dopaの濃度が高い状況下でL-dopaを服用することになり、当然、 $C_{max}$ も上昇し、不随意運動も出現しやすくなるといえる。

## 今後の臨床応用

欧米ではすでにL-dopa+DCI(カルビドパ)+COMTIの製剤が採用されている。L-dopa合剤+エンタカポンの効果はほぼL-dopa合剤の半減期が異なるだけといえるので、服用の手間を考慮すると、できるだけ早く3者の合剤が開発されることを期待している。その場合には、現在のようにwearing-off現象を認める患者のみでなく、できるだけドパミン系のパルス様刺激を避けるために、病初期より使用することができるようになることが期待される。

## ほかの薬剤との関連

Wearing-off現象の改善のためにこれまでに多くの薬剤が開発されてきた。ドパミン受容体刺激薬は半減期が長く有用な薬剤であるが、力価が低いためにwearing-off現象が問題になるようなYahr III以上の患者ではレボドパを超える効果は得られない。しかし、オフ時の症状をより底上げするためにはエンタカポン併用後もこれまで通り有用な薬剤である。一方、脳内でのドパミン代謝を抑制することでwearing-offを改善する目的でモノアミン酸化酵素B阻害薬(selegiline)があるが、ドパミン以外のほかのモノアミン系にも効果があるため抗うつ薬との併用が禁忌であること、不随意運動や幻覚などドパミン過剰による副作用のコントロールが難しいことが欠点である。これまでにMAOBIとCOMTIの併用による循環器系への作用などが検討されており、併用は問題ないとされている<sup>10)</sup>。

## 服薬指導上の注意・留意点

エンタカポンは上記のごとく半減期が1時間程度とL-dopaと同様に短いために、原則としてL-dopaと同時に1日8回まで服用可能とされている。L-dopaの半減期を延長させる薬剤であるので、パーキンソン症状の改善がL-dopa血中濃度とよく相関する本来のwearing-off現象のある患者であれば必ずなんらかの改善効果は得られると思われる。従って、本剤服用で注意すべきは過量投

与である。先に述べたように半減期を延長させることにより、1日複数回服用により、もし、同じ時間間隔でL-dopaを服用していれば午後から夜になるにつれL-dopa濃度は上昇することになり、L-dopa過量による不随意運動、幻覚、眠気などの副作用は出現しやすくなる。また、もしエンタカポンを十分量服用してもなお、ほとんど効果を感じられないとすると、患者の訴える症状変動はドパミン変動に依存しない症状である可能性が極めて高いといえる。従って、エンタカポン処方時にはドパミン過量の副作用が新たに出現、あるいは増悪していないか、もしあるとすると、どのような時間帯に出現しているかを患者に聞き、医師に伝えることで、その患者に合うより良い処方計画を組むことができるといえる。

併用禁忌薬は特にない。ただし、アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリン(メジヘラー等)などカテコール基をもつ薬剤はCOMTにより代謝されるので作用を強め、心拍数増加、不整脈、血圧変動などを起こす恐れがある。セレギリンについては、先に述べたようにMAOBの選択性が確保できる10mg/日の容量内ではエンタカポンとの併用には問題ないとされている。

機序は不明であるが、ワーファリンのAUCを18%増加させ、INRを13%増加させたという報告がある。実際に問題になる程度とは考えにくい、ワーファリン併用時にはINRの変動に注意を促す必要がある。

エンタカポンは消化管内で鉄とキレートを形成することがあるため、鉄剤併用時は、エンタカポンとは少なくとも2, 3時間空けて(例えば睡眠前などに)服用するよう指導する必要がある。

## おわりに

エンタカポンは、パーキンソン病長期治療中の大きな問題点の1つの解決策として大変有用な薬剤である。しかし、1錠で数時間、半減期が伸びるわけではないので、症状の変動を十分見極めて投与する必要がある。またDCIの併用により、本来マイナーな代謝経路であったCOMTの系が活性化されたためにCOMTIが世に出ることになったが、これらの薬剤を使っているうちにまた新たなマイナーな代謝経路が活性化される可能性があり、十分に効果を見極めていく必要がある。

## 引用文献

- 1) I. Kuruma, G. Bartholini, R. Tisot *et al.*: The metabolism of l-3-O-methyldopa, a precursor of dopa in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12, 678-682 (1971).
- 2) J.G. Nutt, W.R. Woodward, R.M. Beckner: Effect of

- peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients, *Neurology*, **44**, 913-919 (1994).
- 3) P. Watkins: COMT inhibitors and liver toxicity, *Neurology*, **55**(Suppl 4), S51-S52 (2000).
  - 4) T. Keranen, A. Gordin, M. Karlsson *et al.*: Inhibition of soluble catechol-O-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 151-157 (1994).
  - 5) 医薬品インタビューフォーム：コムタン錠100mg, ノバルティスファーマ株式会社, 2007年4月.
  - 6) Parkinson Study Group: Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients, *Ann. Neurology*, **42**, 747-755 (1997).
  - 7) U.K. Rinne, J.P. Larsen, A. Siden *et al.*: Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group, *Neurology*, **51**, 1309-1314 (1998).
  - 8) J.P. Larsen, J. Worm-Petersen, A. Siden *et al.*: The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease, *Eur. J. Neurol.*, **10**, 137-146 (2003).
  - 9) Y. Mizuno, I. Kanazawa, S. Kuno *et al.*: Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients, *Mov. Disord.*, **22**, 75-80 (2007).
  - 10) J. Lvvтинен, S. Kaakkola, A. Gordin *et al.*: Entacapone and selegiline with L-dopa in patients with Parkinson's disease; an interaction study, *Parkinsonism. Relat. Disord.*, **6**, 215-222 (2000).

## 抗てんかん薬 zonisamide の Parkinson 病に対する効果

The effects of anti-epileptic agent, zonisamide, on Parkinson's disease

### ゾニサミドの抗Parkinson効果の発見

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が、著者は偶然の臨床試験からこのZNSが著明な抗Parkinson作用をもつことを発見した<sup>1)</sup>。すなわち、Parkinson病(PD)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ZNS 300 mgを投与したところ、痙攣発作の消失とともに予期せぬことにPD症状が著明に改善した。ZNSは海馬などにおいてドパミンを増加させる傾向があることが報告されていた<sup>2)</sup>ため、実際にラットにZNSを投与し、線条体のドパミン含量を測定したところ、有意な上昇を認めた。これらをきっかけに10例でオープン試験を行ったところ、PDの運動症状全般に著明な効果を認めた。ZNSは脳内移行がきわめて高く、半減期の長い薬剤であるので、運動症状に効果があるということは当然wearing-offの改善も期待できると考えられる。このオープン試験に参加した患者は平均年齢が50歳代と比較的若く、他の抗PD薬によりonの症状はかなり改善していたが、wearing-offが残っている患者が大半であったため、off時間の短縮およびoff時の症状の改善がめだった。Off時に改善する症状はその患者でoff時に認める症状で(on時には消失している、つまりL-DOPAがよく効く症状)PDの四徴のいずれにも効果を認めた。

### 二重盲検試験

この臨床研究をもとに進行期

PD患者を対象にL-DOPA治療にZNSを加える形で第II相、および第II相後期/III相試験を行った。第II相ではきわめて高い効果を示すことができたが、皆の期待があまりにも大きかったのか、偽薬効果もまた高かった。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かなら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single blindの偽薬期間をつくるというかなり厳しい形式をとることにした。

第II相後期/III相試験でもZNSは朝1回投与のみで、UPDRS III(プラセボ:  $-2.0 \pm 0.8$ , 25 mg:  $-6.3 \pm 0.8$ , 50 mg:  $-5.8 \pm 0.8$ , 100 mg:  $-4.6 \pm 0.8$ )と、25 mg, 50 mg群で有意に改善、また、1日のオフ時間は(プラセボ:  $-0.2$ , 25 mg:  $-0.22$ , 50 mg:  $-1.3$ , 100 mg:  $-1.63$ 時間)と50 mg, 100 mg群で投与前より有意に減少した。これらのオフ時間の改善はCOMT阻害薬と同程度であり、UPDRS IIIの改善は平均罹患期間約8年でL-DOPA、ドパミン受容体刺激薬、そのほか現在使用可能な抗PD薬の併用下の効果としてはきわめて高いといえる。一方で不随意運動、幻覚など副作用の発現率は25, 50 mg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<sup>3)</sup>。

また、長期試験では平均罹患期間8.7年の進行期症例を対象とした長期試験でも、これらの効果は1年間以上持続し、しかも、40週以降もさらに改善する傾向を認めた<sup>4)</sup>。

### 抗Parkinson薬としての作用機序

ZNSの抗PD効果の主体はドパミン合成亢進と中等度のMAOB阻害作用と考えられる。ZNSのMAOB阻害作用のIC50は肝(600  $\mu$ M)、線条体(27  $\mu$ M)<sup>5)</sup>と部位による違いが大きく、末梢ではほとんど作用しないので、MAOB阻害による末梢性の副作用もほとんどないと考えられる。治験結果はセレギリン投与の有無で効果に有意差はなく、むしろ投与群のほうがやや効果が高い傾向があり、ZNSの効果の主体がMAOB阻害ではないことを示唆していた。

現存の抗PD薬で他の症状が消失してもなお残存する振戦がZNSにより改善することはかなり経験されているが、最近振戦に対する作用にはドパミン系を介さない作用もあることが明らかになってきた<sup>6)</sup>。ZNSは、淡蒼球、視床下核の神経活動パターンを正常化することや、ドパミンキノンを減少させ、PDモデルマウスで黒質ドパミン細胞の脱落を有意に減少させるなど、ドパミン神経保護作用を示すことなども研究班の成果として明らかになった<sup>7,8)</sup>。このように臨床効果から見出された薬物は多機能製剤であることが多く、まだまだ、さまざまな効果が明らかになってくると思われる。今後の臨床および基礎研究の発展が期待される。

- 1) Murata, M. et al.: Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci. Res.*, **41**: 397-399, 2001.
- 2) Okada, M. et al.: Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilep. Res.*, **22**: 193-205, 1995.
- 3) Murata, M. et al.: Zonisamide improves motor function in Parkinson's disease. A randomized, double-blind study. *Neurology*, **68**: 40-45, 2007.
- 4) Murata, M. et al.: Long-term efficacy and safety of zonisamide in advanced Parkinson's disease.

*Mov. Disord.*, 22(Suppl. 16) : S240, 2007.

- 5) Murata, M. : Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr. Pharmacu. Design.*, 10 : 687-693, 2004.
- 6) Miwa, H. et al. : Effects of zonisamide on experimental tremors in rats. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2007 Jun. 21 (Epub ahead print)
- 7) 村田美穂・他 : 日本発の新しい

抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究班. 平成 15~17 年度総合研究報告書. 2006.

- 8) 村田美穂・他 : 新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究班. 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007.

村田美穂 / Miho MURATA  
 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

索伸展促進因子である NGF が重要であることは報告されていたが、逆の働きをする軸索阻止因子の報告はなかった。Sema3a(セマフォリン 3a)は、神経軸索の伸展を妨げることで適切な神経回路形成に必須な蛋白質として発見されたが、Sema3a の心臓内での発現、その生理学的意義は不明であった。著者らは、Sema3a が胎児期に心筋の内側側(心内膜側)で豊富に発現しており、内側から神経の発達を抑制することにより神経が心外膜側から発達すること、また出生後、心筋内 Sema3a の発現が減少することにより神経は心筋内に発達することを見出した<sup>5)</sup>。野生型マウスの心筋内交感神経分布は心外膜側で豊富であるが(正常パターン)、Sema3a ノックアウトマウスでは完全にこのパターンが消失していた。また、Sema3a ノックアウトマウスでは星状神経節の異常もきたしており、心臓交感神経系すべての部位で発達異常が観察された。Sema3a 欠損マウスの約 80%は生後 1 週間以内に死亡するが、その原因はこれまで不明であった。成体まで生き残った Sema3a 欠損マウスを詳細に心電図で解析したところ、これらのマウスは、多発性の心室性期外収縮に加え、洞性徐脈や突然の洞停止を呈することがわかった(図 1)。その原因は、心拍変動解析の結果、

循環器内科学

## 新しい重症不整脈の分子機序

*The novel molecular mechanism of lethal arrhythmia*

若年者やアスリートの突然死は大きな社会問題となっている。死因としては、心筋症、心筋梗塞などがあるが、原因不明のものも多く、その多くは不整脈による突然死と考えられている。運動中や精神的興奮時など交感神経活動と関連した発症が多いが、これまで心臓内の神経発達と不整脈との関連は明らかにされていなかった。

### 心筋梗塞における神経栄養因子、神経分布異常と不整脈

一般的に神経支配は、神経の受け手側である臓器(心臓)から分泌される神経軸索伸展促進因子(神経を増やす因子)と阻止因子(神経を減らす因子)のバランスで決定されることが知られている。著者らは、これまでノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを用いた解析により、心臓の軸索伸展促進因子として神経成長因子(nerve growth factor : NGF)が重要であり、心臓神経の誘導に必須であることを明らかにしてきた<sup>1,2)</sup>。

また、Chen らは心筋梗塞で心筋内 NGF 発現量が変化すること、それに伴い神経分布の異常、致死的不整脈が発生することを報告した<sup>3,4)</sup>。梗塞巣は虚血により除神経の状態となるが、梗塞巣の周囲では逆に NGF 産生が上昇し、それ

とともに交感神経線維の増生、軸索の再生が認められるようになる。この心臓内での不均一な神経支配が、イオンチャネル発現の変化を介して致死的不整脈の原因となることを証明した。梗塞後の神経支配変化は動物実験レベルだけでなく、ヒトでも梗塞後 3~12 カ月の MIBG シンチグラフィで uptake の上昇として報告されている。このように病的状態における心臓内 NGF、神経支配の変化が不整脈と関連することはこれまで知られていたが、正常な神経発達と不整脈との関連は不明であった。

### Sema3aは心臓内神経分布を決定し、致死的不整脈を抑制する

上記のように、心臓にとって軸

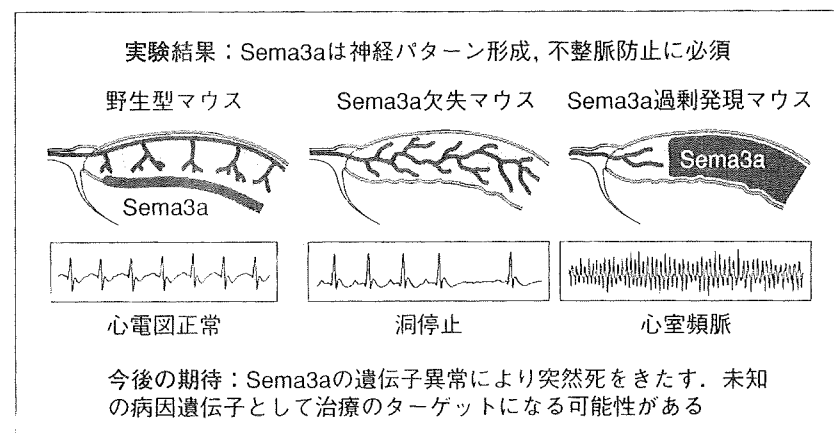


図 1 Sema3aによる心臓内交感神経のパターン形成——神経異常と不整脈

## 特集 ジストニアをめぐって

# ジストニアの内科的治療の現状\*

● 村田美穂\*\*

**Key Words** : trihexyphenidyl, clonazepam, baclofen, L-dopa

### はじめに

ジストニアには、これまでにさまざまな薬物治療がなされてきた。薬剤としては、ドパミン系、コリン系、ベンゾジアゼピン系、GABA系などに大きく分類できるが、たとえば、ドパミン系ではアゴニストでもアンタゴニストでも改善例も悪化例も報告されており、ジストニアの病態の複雑性をよく示している。

ここでは、比較的頻度が多いと思われるMeige症候群などの顔面ジストニア、痙性斜頸および、脳血管障害などに伴う片側ジストニアについての文献を中心に紹介する。

### 総論

最近の文献<sup>1)</sup>では、局所性ジストニアの場合はボツリヌス毒素の効果が明らかであるとしてこれを第1選択としているものも多いが、わが国ではボツリヌス毒素の保険適応は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸のみであることや高額であることなどから、使用できない、あるいは使用をためらう場合もあり、薬物治療は重要といえる。通常、初期かつ軽度であれば、まず薬物をためしてみるべきである。発症5年以内か

つ20歳未満の患者では薬物治療で70%の有効率を得られるという報告もある<sup>2)</sup>。経験的には、成人でも発症1~2年以内の軽症例であれば、クロナゼパム、ジアゼパムなどベンゾジアゼピン系薬剤による効果は十分期待できると考えている。

一方、全身性ジストニアの場合は、DYT1は淡蒼球の深部脳刺激術(DBS)が著効を呈するので第1選択と考えられる。その他の全身性ジストニアあるいは痙性斜頸についても多くの場合、DBSが効果を呈すると思われる。しかし、残念ながらこれらの効果が一時的である場合も稀でないので、併用治療としての薬物療法は今後も重要と思われる。

### 顔面ジストニア(眼瞼痙攣, Meige症候群など)

顔面ジストニアは軽度であれば、薬物治療で開始するのが通常である。

1970-80年代はドパミン系の薬剤が試され、アゴニスト、アンタゴニストいずれの薬剤でも改善、無効の両方の報告がある。1990年代に非定型向精神薬のクロザピン(175~300mg)<sup>3)</sup>、リスペリドン(1.5~3 mg)<sup>4)</sup>で効果が得られたことがいずれもopen studyで報告されている。

アセチルコリン系薬剤については、1980年代にさまざまな薬剤が試され、コリン刺激薬では悪化、抗コリン薬で改善はほぼ一致している。

\* Medications on dystonia.

\*\* Miho MURATA, M.D.: 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〕; Department of Neurology, Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan.

抗コリン薬としては塩酸トリヘキシフェニジル (THP) がもっともよく使われ、顔面ジストニアでは通常 2~8 mg 程度が用いられる<sup>5)</sup>。

ベンゾジアゼピン系ではクロナゼパム、ジアゼパムの効果が報告されている。これらは眠気、ふらつきが容量を決める最大のネックといえる。顔面ジストニアではクロナゼパムで 8 mg、ジアゼパムで 30mg 程度までが通常用いられている。

わが国では顔面ジストニアにはあまり用いられないが、GABA 誘導体のバクロフェン (30~60mg) も選択肢にあがる。Greeneらは、それぞれの投与量は明らかでないが、眼瞼痙攣に対し、抗コリン薬、クロナゼパム、バクロフェンでそれぞれ、55%、22%、29%の有効性を報告している<sup>2)</sup>。

### 痙性斜頸

痙性斜頸は非常に軽症であればまず薬物治療を行うが、そうでなければむしろ早めにボツリヌス毒素療法を勧めるべきと考える。しかしながら、ボツリヌス療法でも効果が不十分である、あるいは一時的である場合も稀ではなく、初期の軽症時以外にもボツリヌス療法との併用として薬物内服治療は重要といえる。

痙性斜頸では背景に精神科疾患を伴うもの、あるいは向精神薬による遅発性ジストニアとしての病態もあり、当然のことながらこのような場合は痙性斜頸のみがある場合に比べて治療も困難になりやすい。また、顔面ジストニアも同様であるが、発症のきっかけや増悪因子に精神的ストレスがある場合も多く、精神科医からの援助も含め、これらに対するケアも重要である。

薬物療法としては抗コリン薬、ベンゾジアゼピン系が中心で、その他に抗精神薬や、メキシレチンなどの効果も報告されている。

抗コリン薬は1980年代にFahnにより大量投与 (30~60mg) による有効性が報告された<sup>6)</sup>。Wilson病、Huntington病、遅発性ジストニアを除く一次性および二次性のジストニアで小児期発症、32歳未満の患者を高容量THPの36週の二重盲検試験 (18週×2のクロスオーバー試験) を行ったところ、71%に明らかな改善をみた。2.4年の経過観察で68%は継続投与が可能で、42%が明らか

な効果を持続できたとしている<sup>7)</sup>。36週までの投与量は30mg/日 (7.5mg×4) で、主な副作用は霧視 (blurred vision) と口渇のみであった。若年ではあるが7人に記憶力低下、混乱 (confusion) を認めたとしている。継続投与での平均投与量は40mg (5~120mg) であった。効果は、ジストニアの罹患期間にきわめてよく負の相関を示し、できるだけ早い治療開始が良い効果につながることを示された。彼らは、この中で長期投与により効果が増大することを述べている。

1990年代になって成人 (平均年齢50歳) の痙性斜頸を対象に行われた12週間のボツリヌス毒素とTHPの二重盲検試験 (全員がTHPを服用し、注射は半数が偽薬、残りはボツリヌス毒素注を施行する) では、ボツリヌス注射群では改善を認めたが、偽薬群では改善はなく、THPの効果は認められないという結果であった<sup>8)</sup>。この結果について、罹患期間平均9.4年と長いのか、患者の平均年齢が高いためか、あるいは12週間という比較的短い期間での評価のためかについては不明である。

なお、痙性斜頸をtonic型 (姿勢異常のみのタイプ) とphasic型 (頸の大きな動きを伴うタイプ) に分けて効果をみたところ、tonic型において20~40mgで明らかな効果を得たとの報告もある<sup>9)</sup>。このタイプによる効果の差については賛否があるが、phasic型のほうが一般的に薬物療法の効果が出にくいという印象はある。Phasic型で肩など上半身の動きも伴うように広がった場合には早めにDBSを考慮すべきであろう。

このほかには顔面痙攣と同様、クロナゼパム、ジアゼパム、バクロフェンなどが使われている。一般に痙性斜頸のほうが顔面痙攣に比べて必要薬量は多く、ふらつき、眠気などに注意して徐々に増量する必要がある。Greeneらは痙性斜頸に対し、抗コリン薬、クロナゼパム、バクロフェンでそれぞれ、39%、11%、21%の有効性を報告している<sup>2)</sup>。

メキシレチンはリドカインと同様、クラスIbのナトリウムチャンネル遮断薬であるが、大原らは、メキシレチンのジストニアへの有効性を報告している。9例の痙性斜頸患者に450~1,200mgのメキシレチンを投与して明らかな効果を得、

9 カ月以上にわたってその効果が維持できたことを報告した<sup>10)</sup>。彼らはリドカイン注射により短期効果を確認した上で経口投与を行い、さらに血中および脳脊髄液中のメキシレチン濃度と効果がよく相関することも示している。投与量は通常不整脈などに対して使用するよりもかなり多い量ではあるが、副作用は上部消化管症状のほか、めまい、ふらつき、構音障害でいずれも軽く問題はなかったとしている。その後彼らは眼瞼痙攣での効果も報告している<sup>11)</sup>。さらに、イタリアでも全身ジストニア3例、痙攣性斜頸3例の計6例のオープン試験が行われ<sup>12)</sup>、6週間で800mg/日まで増量し、のち1年間の経過観察で効果が確認されている。いずれも少数例でのオープン試験のため、今後明確なエビデンスを示していく必要があろう。

### 二次性の片側ジストニア

日常診療においては脳梗塞、頭部外傷後の片側ジストニアも稀でない。Chuangら<sup>13)</sup>はその総説の中で、自験例33例と文献例158例計191例のうち半数が脳血管障害後のものであること、多くは片麻痺が存在し、これの改善の後にジストニアが出現していること、脳血管障害後の場合は脳血管障害発症後1年以内に出現することが多いこと、責任病巣は対側基底核、とくに被殻と尾状核に多いことを述べている。このなかで治療については、自験例ではベンゾジアゼピン系で50%、抗コリン薬で30%になんらかの効果を認めたが、文献例では抗コリン薬で41%、ベンゾジアゼピンで約30%と、いずれにしても特発性のものよりやや薬物効果が低いとしている。視床破壊術やDBSなどの手術療法はかなりの効果をあげるが、半数程度が一時的な効果であったとしている。

### L-dopa反応性ジストニア

ジストニアの中には瀬川病(DYT5)のようにL-dopaが効果を示すジストニアがあることを忘れてはいけない。また、若年性パーキンソニズムにおいては、初発症状がジストニアであることは稀でなく、小児では、初発症状はいわゆるパーキンソニズムよりジストニアが前面に出ること

のほうが多いとさえいえる。いずれも少量のL-dopaでよく反応する。若年者の局所性ジストニアではこれらの疾患も考慮し、L-dopaを試してみる必要がある。

### 実際の薬物の使い方

#### 1. 抗コリン薬(THR; アーテン®)

1日1mgから開始し、3~5日に1mgずつ増量し、1カ月以上かけて6mg(2mg×3)/日まで増量する。その後1週間に2mgずつ増量し、状態をみながら90mg/日まで増量する。

1日60mgを超えないと効果が出現しない場合もある。若年者では比較的認容性が高く高容量でも問題のないことも多いが、高齢者では認容性が低いことが多い。

副作用：認知能低下、眠気、口渇、眼調節障害、便秘、排尿障害など。

禁忌：緑内障。

#### 2. ベンゾジアゼピン系(クロナゼパム; リボトリル®, ランドセン®)

1日0.5mgから開始し、3~5日ごとに0.5mgずつ増量し、最高6mg/日とする。

副作用：眠気、ふらつき、呼吸抑制、肝機能障害に注意が必要である。

禁忌：急性狭隅角緑内障。

#### 3. GABA誘導体(バクロフェン; リオレサル®, ギャバロン®)

1日5mgから開始し、3~5日ごとに5mgずつ増量し、副作用をみながら必要なら最大120mg/日とする。わが国での筋弛緩薬としての標準使用量は30mgであるので、高容量使用時は十分副作用に注意する必要がある。

副作用：眠気、頭痛、脱力、ふらつき、食欲不振

バクロフェン髄注：わが国でも2005年から重度の痙攣性麻痺に対して留置ポンプによるバクロフェンの髄腔内長期持続投与が認められた。脳性麻痺などによる下肢のジストニアおよび痙攣性にもっとも効果が高い。海外ではポンプの留置位置により上肢のジストニアの改善なども報告されている。詳細は外科治療を参照されたい。

## おわりに

ジストニアでは、ボツリヌス毒素療法や深部脳刺激術(DBS)により症状が著明に改善する例があり、これらに比べて現在の内科治療は効果が不十分といわざるをえない。しかし一方、ボツリヌス治療やDBSによる効果が不十分な症例や一時的である症例もあり、今後も内科治療の重要性は変わらない。いずれの治療法も罹患期間が短いほど効果は高く、できるだけ早い時期に治療を開始することが重要である。ジストニアは本来症候名であり、いろいろな基礎疾患、状態が含まれており、病態をより詳細に解析し、どのような病態にどのような治療法が適切なのかを明らかにしていく必要がある。

## 文 献

- 1) Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes : report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 433-44.
- 2) Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord* 1988 ; 3 : 46-60.
- 3) Karp BI, Goldstein SR, Chen R, et al. An open trial of clozapine for dystonia. *Mov Disord* 1999 ; 14 : 652-7.
- 4) Zuddas A, Cianchetti C. Efficacy of risperidone in idiopathic segmental dystonia. *Lancet* 1996 ; 347 : 127-9.
- 5) Tanner CM, Glantz RH, Klawans HL. Meige disease : acute and chronic cholinergic effects. *Neurology* 1982 ; 32 : 783-5.
- 6) Farn S. High dose anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 1983 ; 33 : 1255-61.
- 7) Burke RE, Fahn S, Marsden D. Torsion dystonia : A double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 1986 ; 36 : 160-4.
- 8) Brans JWM, Lindeboom R, Snoek JW, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia : A prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology* 1996 ; 46 : 1066-72.
- 9) Scherikman B, Jabbari B, Gunderson CH, et al. Trihexyphenidyl and torticollis. *Neurology* 1986 ; 36 : 1626.
- 10) Ohara S, Hayashi R, Momoi H, et al. Mexiletine in the treatment of spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1998 ; 13 : 934-40.
- 11) Ohara S, Tsuyuzaki J, Hayashi R. Mexiletine in the treatment of blepharospasm : experience with the first three patients. *Mov Disord* 1999 ; 14 : 173-5.
- 12) Lucetti C, Nuti A, Gambaccini G, et al. Mexiletine in the treatment of torticollis and generalized dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2000 ; 23 : 186-9.
- 13) Chuang C, Fahn S, Frucht SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 59-67.

\* \* \*



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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。

### 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)5)</sup>。

さらに製薬会社の協力を得て、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 IC<sub>50</sub> は 670 $\mu$ 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、IC<sub>50</sub> は 27 $\mu$ M で、50mg 服用の推定脳内濃度が 20 $\mu$ 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、口渴感のため、自己判断で 50mg/日にしていた。口渴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。

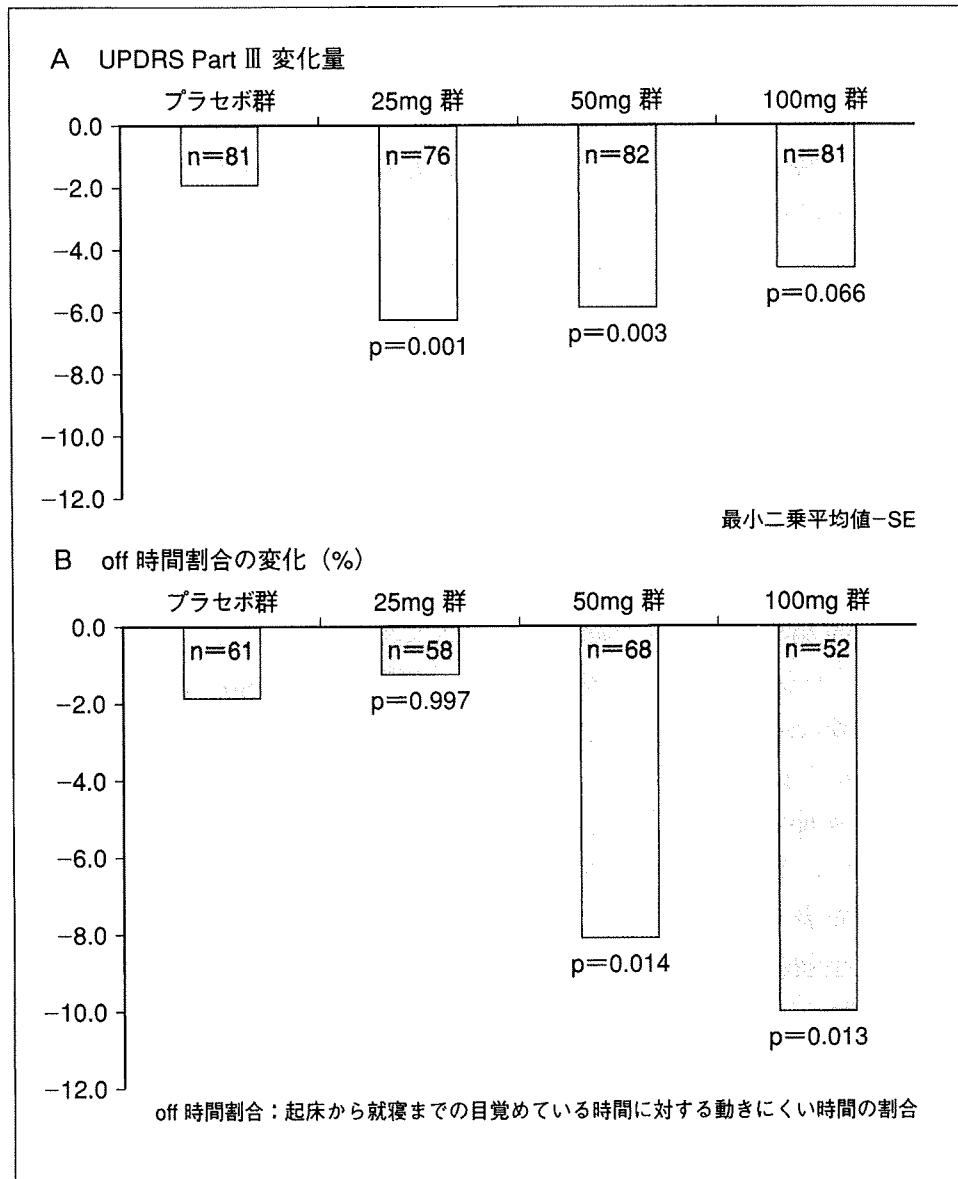
第1例目の投与開始から1年以上経過して、2001年の神経学会総会に臨床効果を発表した。この発表を聞かれた複数の医師が実際に試してみたところ、比較的良い効果を得たことを伝えられたことは、私にとって大変うれしいことであった。なぜなら、自分のみの結果では無意識のうちに患者に良い結果を期待してしまい、評価も甘くなっている可能性を否定できないからである。最初の10例の効果<sup>2)</sup>をもとに、製造元会社に非常に強く勧めて治験を始めてもらうことができた。当時医師主導の治験という考え方はまだ確立しておらず、エビデンスとして評価に耐えるものにするためには会社主導の大規模治験を施行することが不可欠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

## 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<sup>3)</sup>。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。

図1 ゾニサミドの効果



A：25mg, 50mg 群で有意な UPDRS III スコアの改善をみた。

B：50mg, 100mg 群で有意な off 時間割合の減少（50mg 群で平均 1.3 時間，100mg 群で平均 1.63 時間の減少）を認めた。

### 作用機序とその後の研究の展開

型どおり治験を進めながら，一方で基礎実験を進めた。比較的初期に行った実験で非常にうれしかったのは，MPTP サルでの ZNS の効果を見たときである。患者で効果があるのだから MPTP サルで効果があつて当然なのではあるが，静注での実験であつたこともあり，目の前で症状が改善していく，また，

L-DOPA との併用により明らかに L-DOPA の効果の持続が延長するのを見ると，偽薬効果のない動物での結果であるだけに，確かに効果があることを実感できた。またこの静注での即時効果から，ZNS の抗パーキンソン作用には TH mRNA 合成を介さない，より速いタイムスケールでの機序もあることが明らかになった。

この薬剤の作用機序や新たな可能性を明ら

かにするためには多くの方の協力が必要であり、2003年度より厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究費を頂き、「日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究班」を立ち上げ、さらに2006年度から「新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究班」として研究を進めている。ZNSの作用機序などを明らかにすることは、ZNSを越える新たな抗パーキンソン病薬の開発につながると考えている。班員のご協力により多くの成果が得られている<sup>78)</sup>。線条体でのドパミン量の増加は、細胞内のみならず、細胞外液中のドパミン量の増加をマイクロダイアリシス法により確認した(愛媛大学 野元正弘教授ら)。現時点では、ZNSは被殻を作用点としてドパミン合成亢進作用、中等度のMAO-B阻害作用を持ち、ドパミン取り込み阻害作用もあると考えられる。さらにZNSは、静止時振戦のみならず姿勢に伴う粗大な振戦(本態性振戦も含めて)にも効果を認めるが、この抗振戦作用にはドパミン系を介さない作用機序があることが明らかになり、ZNSの抗パーキンソン作用発現にドパミン系以外の系の関与が初めて明らかになった(和歌山県立医科大学 近藤智善教授ら)。またサルモデルで、ZNSがパーキンソン病で認める淡蒼球、視床下核の異常発火パターンの正常化作用を持つことが見いだされた(生理学研究所 南部 篤教授ら)。この正常化作用にドパミン系が関与するのか、あるいはZNSがT型カルシウムチャネルブロッカーであることが関与するのか、などについては今後明らかにされる予定である。

さらに、最初にZNSをパーキンソン病患者に投与するきっかけとなった神経保護作用について、班研究の中で素晴らしい成果が得られた。すなわちZNSは、脳内グルタチオン増加作用とドパミン自動酸化系でのキノン体の速やかかつ強力な除去作用を持つことが

明らかになった。これまでL-DOPAが毒と思われた最大の原因はこの自動酸化におけるキノン体合成であり、ZNSが速やかにこれらを消去するという事は、ZNSを併用することによりL-DOPAをパーキンソン病初期から安心して使えることを示唆する。6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA)によるモデルマウスにおいては、6-OHDA投与3週間後のZNS投与でも黒質ドパミン神経の脱落は有意に減少しており、すでに発症している患者での効果も期待できる結果を得た(岡山大学 浅沼幹人准教授ら)。

培養細胞系では、ZNSが高濃度ドパミンおよびMPP<sup>+</sup>に対して保護効果を持つことを明らかにした。ZNSによってアポトーシス経路のPTEN(phosphatase and tensin homolog), akt1, FOXO3A(forkhead transcription factor)のリン酸化が増加することより、ZNSがAkt経路の最終機転をリン酸化して不活性化することで細胞死抑制に作用しているものと考えられた(順天堂大学 服部信孝教授ら)。

ZNSの長期投与試験において、平均罹患期間8.7年の患者でも1年以上改善が維持され、しかも40週以降より改善する傾向にあることは、臨床的な神経保護効果を期待できる結果であると考えられる。現時点ではパーキンソン病の神経保護効果を評価する系が確立していないことから、まずその系を確立し、ZNSの臨床的な神経保護作用の評価を行いたいと考えている。

ところで、パーキンソン病患者の中にはZNSの効果が驚くほど高い患者が少なからず存在する。これらの人々の臨床的な特徴ははっきりせず、現在1塩基多型(SNP)タグチップを用いて検討を進めている。この研究がパーキンソン病のテーラーメイド治療のきっかけになることを期待している(大阪大学 戸田達史教授ら)。

また、半減期の長いドパミン系刺激薬剤の1つとして、むずむず脚症候群への効果も少数例で確認され、この効果の評価を進める予定である（国立病院機構相模原病院 長谷川一子医長ら）。

#### おわりに

現在、まだダメ押しの追加の治験をしているところであるが、ZNS を使うことで手術例がかなり減ったという話も聞き、1日も早く使用承認が得られることを心待ちにしている。

ZNS が抗パーキンソン作用を持つことを発見したのは全くの偶然であった。しかし、ある病態に対する治療薬が別な作用を持つことは当然ありうることで、このような「発見」は、実は身近にあるのに気がついていないだけかもしれないとも思われる。注意深い臨床的な観察と、事実を科学的・論理的に分析すること、それに少しの思い込みにより、誰にも新たな「発見」のチャンスはあるものと思われる。

#### 謝 辞

患者さんをはじめ、治験や研究にご参加いただいた先生方、その他多くの皆さまのご協力でこれら

の成果を挙げることができたことを、この場をお借りして深く感謝いたします。特に、終始ご指導いただいた金澤一郎国立精神・神経センター名誉総長、および大学院生として初期の基礎実験と一緒に進めてくれた現 国立病院機構相模原病院神経内科 堀内恵美子博士に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Murata M, et al: Zonisamide improves motor function in Parkinson's disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* 68: 45-40, 2007.
- 2) Murata M, et al: Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res* 41: 397-399, 2001.
- 3) Okada M, et al: Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilepsy Res* 22: 193-205, 1995.
- 4) Murata M, et al: Zonisamide increases dopamine synthesis by inducing TH mRNA. *Mov Disord* 17 (Suppl 5): S56, 2002.
- 5) Murata M: Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 10: 687-693, 2004.
- 6) 村田美穂: 日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究班. 平成 15~17 年度総合研究報告書, 2006 年 3 月.
- 7) 村田美穂: 新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究班. 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 2007 年 3 月.

---

### Development of the New Anti-parkinsonian Drug: Zonisamide

Miho Murata

Department of Neurology, Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

《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

特集 内科医のためのパーキンソン病診療

臨床雑誌「内科」第99巻 第5号〔2007年5月号〕別刷

南 江 堂



## 《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<sup>1)</sup>。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。抗コリン薬は記憶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, グルタミン酸アンタゴ

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<sup>2)</sup> (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<sup>3,4)</sup>, REAL-PET<sup>5)</sup>)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<sup>6)</sup>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ン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 study<sup>7)</sup>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

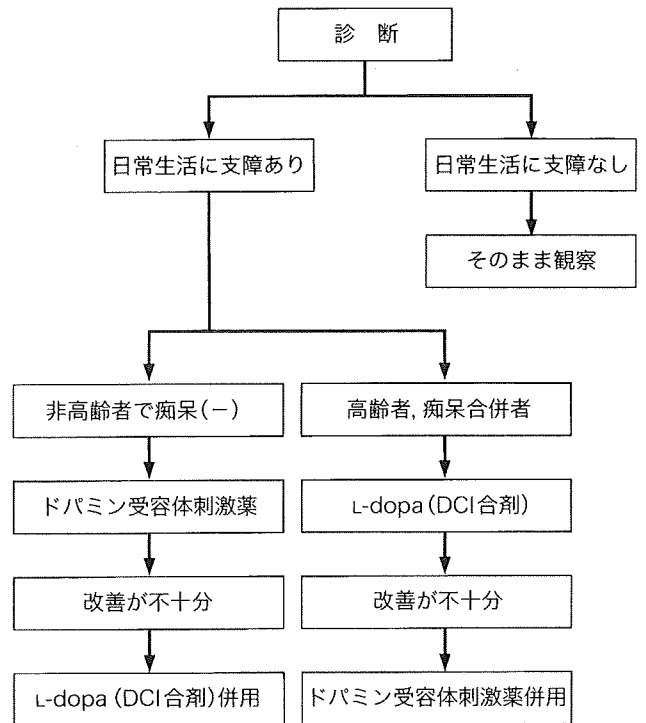


Fig. 1. 早期パーキンソン病の治療ガイドライン

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<sup>8)</sup>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ヵ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のみを踊らされて、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。