

＜シンポジウム 8—4＞パーキンソン病の臨床，基礎の最前線

パーキンソン病の治療—薬物療法の up to date—

村田 美穂

(臨床神経, 48 : 986—988, 2008)

Key words : L-dopa製剤, ドパミンアゴニスト, 非運動症状, ゾニサミド, 神経保護

はじめに

近年多数の抗パーキンソン病薬(抗PD薬)が開発され, 治療効果が改善している. そのなかで最近は多数開発されたドパミンアゴニスト(アゴニスト)についての非運動症状の副作用についての見直しとL-dopaの再評価がなされ, また細胞死のメカニズムに関する知見に基づく新たな治療の開発も進行している. ここではL-dopa, アゴニストの再評価と新たな抗PD薬開発の動向について述べる.

ドパミンアゴニストとL-dopaの再評価

2002年に日本神経学会より出されたパーキンソン病治療ガイドラインでは早期パーキンソン病においては高齢者あるいは認知症をとまなう者以外はアゴニストで治療を開始することが推奨されている. これはアゴニストで治療を開始するほうがmotor complicationが少ないというエビデンスに基づいている. この時代, パーキンソン病の治療上の問題点はwearing-off現象やジスキネジアなどの治療後期のmotor complicationのみが注目され, さらにL-dopaは神経毒性をもち, アゴニストは神経保護効果をもつのではないかという考えを支持している人も多かったという時代背景があった. ところが最近, これらについて見直されてきている.

まず, 2008年のコクランデータベース¹⁾では早期パーキンソン病患者を対象29試験のメタアナリシスでアゴニストとL-dopaの副作用を比較し, 確かにmotor complicationはL-dopaに多いが, 吐き気, 幻覚, めまい, 便秘, 眠気, 浮腫などはいずれもアゴニストに有意に多いことを示した(Fig. 1). さらにこれらの副作用による服用中止頻度はL-dopaは9.4%, アゴニスト22.1%と大きな差があること, 運動症状の改善度は明らかにL-dopa>>アゴニストであるが, 数字では示せないことを報告している. しかもこれらは治療早期の問題点である.

さらにアゴニストの副作用として, 心弁膜の変化と眠気が問題になっている. 心臓弁逆流については麦角剤とくにベルゴリドとカベルゴリンで有意に心臓弁の弁尖肥厚, 可動制限が出現しやすいことが問題となった. これらは低容量でも出

現しうが高容量で出現しやすく, 1日投与量3mgが一つの目安となっている. わが国ではベルゴリドの最大投与量が健康保険上1.25mgと諸外国に比較して非常に低く制限されているため, わが国でのベルゴリドによる心臓弁逆流の発生率はいずれの報告も非麦角剤と同レベルである(Fig. 2)²⁾.

眠気についてはパーキンソン病患者では日中の眠気が出現しやすいが, これは年齢, アゴニスト服用, PD重症度に相関し, アゴニスト服用にて突発性睡眠の出現頻度は約3倍増加する. アゴニストの種類による差異はないとされるが, 明らかな容量依存性があり, プラミペキソール, ベルゴリドで1日3mg, ロピニロールで12mgが目安である³⁾.

運動症状についての効果についてはYahr 1, 2まではL-dopaとアゴニストは同等の効果をえられるが, 2.5以上ではアゴニストの効果は明らかにL-dopaより劣る⁴⁾ため, アゴニストのみで治療を継続するのは困難である.

一方motor complicationについては多くの臨床研究がアゴニストで治療を開始するほうがmotor complicationの出現頻度が低いことを示している. しかし, たとえば生活の障害となるジスキネジアの出現頻度は4年間観察でプラミペキソールでの治療開始群で4.4%, L-dopaでの治療開始群で6.9%とわずかな差であり⁵⁾, QOLはどちらの薬剤で治療を開始しても差はなく, むしろL-dopa開始群のほうがよい傾向にあり, motor complicationの頻度のみでは薬剤の優位性は評価しにくい.

さらにL-dopaでの治療群は40週間の治療を中止した2週間後でも偽薬群より有意に臨床症状がよいというELL-DOPA studyの結果⁶⁾から, L-dopaはパーキンソン病の進行を加速させないこと, さらにその他のdelayed start方式に臨床研究の結果から, むしろできるだけ早く治療を開始し, より良い状態にしておくことがもっとも効果的な神経保護療法であるという考え方も出てきている.

新たな治療薬の開発

新たな薬剤としては日本発の抗PD薬としてゾニサミドが挙げられる. パーキンソン病は薬物の効果がわかりやすいため, 臨床経験から新たな薬剤をみだしやすい疾患ともいえる. ゾニサミドはわが国で開発された抗てんかん薬であるが,

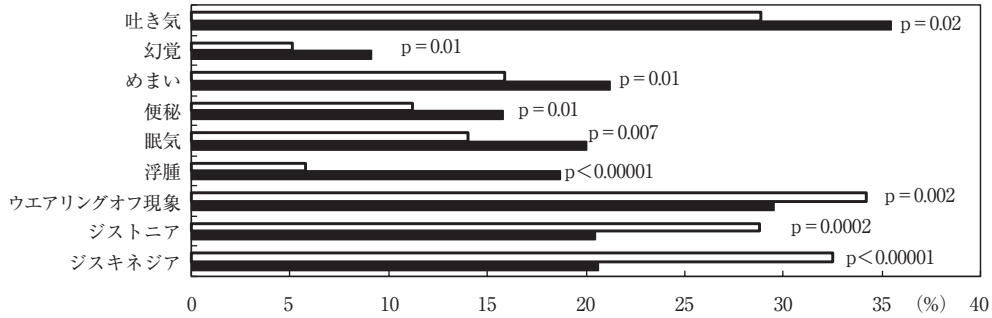


Fig. 1 ドパミンアゴニストと L-dopa の比較

早期パーキンソン病患者を対象とした臨床試験の副作用の出現頻度
文献 1 より改変

□は L-dopa, ■はドパミンアゴニスト

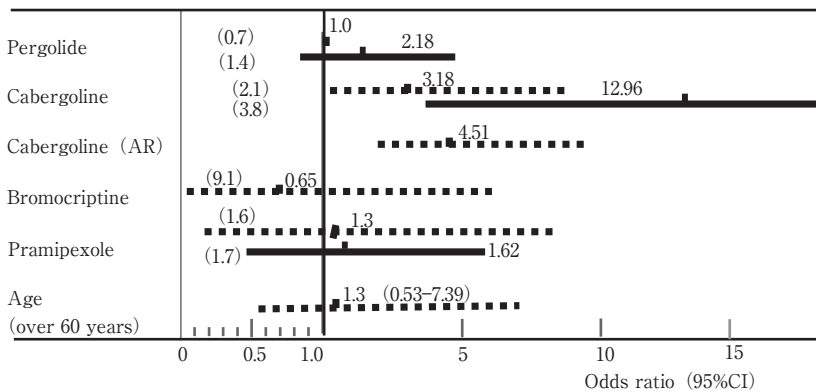


Fig. 2 わが国におけるドパミンアゴニストによる心臓弁逆流の頻度

文献 2 と自験データ (青木ら 臨床神経 2007 : 47 : 1019) のまとめ
実線は文献 2, 破線は自験データ
カッコ内は平均投与量 (mg/day)

筆者が臨床経験から抗 PD 作用を発見し試験が終了し、現在厚生労働省の認可をまっているところである。進行期の患者に現在の治療に付加する形で 25~100mg/日 1 回投与することで運動症状および wearing-off 現象の改善をえられた⁷⁾。進行期の患者を対象とした長期試験でも 4 週間後から有意な改善をみとめ 1 年後にさらに改善する傾向にあった。作用機序はドパミン合成亢進と中等度の MAOB 阻害作用であるが、Na チャンネル阻害作用、T 型 Ca チャンネル阻害作用が関与している可能性もある。また、著明なキノン体消去作用、グルタチオン合成亢進作用、MnSOD 増加作用をもち、神経保護効果も期待される。

遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子の発見、異常蛋白の解析から細胞死のメカニズムの解明が進み、ドパミン補充ではなく、神経変性そのものを改善する薬剤に対し大きな期待がもたれている。しかし、現時点ではこれらの知見を基になされた治験では効果はえられなかった。一方神経栄養因子は GDNF については 90 年代から研究が進行しており、動物モデルでは著明な効果をえられたが、患者では有意な効果はえられず、現在新たな GDNF analog として neurturin の AAV

(アデノ随伴ウイルス) をもちいた遺伝子治療の第 2 相二重盲検試験が進行している。AAV をもちいた治療としては、視床下核に GAD (glutamine decarboxylase) を投与し視床下核を抑制性ニューロンに変換しようという発想の治療が第 1 相オープン試験⁸⁾である程度の効果をえたとして、第 2 相を始めるところである。また、自治医科大学グループでドパ脱炭酸酵素 (DDC) を AAV に組み込み、過剰なドパミン産生を L-dopa 投与量で調節しながら症状を改善することを期待して第 1 相が進行している。

胎児黒質移植脳において、移植後 14~16 年後の剖検脳において宿主側のみならず移植片にもレビー小体出現していた事実⁹⁾¹⁰⁾は、PD 発症機序を解明する上できわめて重要な知見である。新たな治療法の開発もこの PD 発症環境が新たな細胞にも影響を与えるという事実を無視しては進められず、新たな展開が期待される。

文 献

- 1) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al: Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane Database

- Syst Rev 2008; 16: CD006564. Review
- 2) Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T: Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2006; 67: 1225—1229
 - 3) Avorn J, Schneeweiss S, Sudarsky LR, et al: Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1242—1248
 - 4) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, 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. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484—1491
 - 5) Holloway RG, Ahoulson I, Fahn S, et al: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044—1053
 - 6) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498—2508
 - 7) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al: Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 68: 45—50
 - 8) Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, et al: Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet* 2007; 369: 2097—2105
 - 9) Li JY, England E, Holton JL: Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008; 14: 501—503
 - 10) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al: Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008; 14: 504—506

Abstract

Therapy of Parkinson's disease—up to date

Miho Murata

Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology & Psychiatry

The prognosis of Parkinson's disease (PD) has been improved with developing anti-parkinsonian agents. Recently the re-evaluation of L-dopa and dopamine agonists is the topic in the world based on focusing non motor side effects of dopamine agonists such as sudden uncontrollable somnolence and valvulopathy in place of motor complication. The development of anti-parkinsonian drugs based on the new mechanism has been progressed such as CEP-1347, AAV-neuturin, AAV-GAD, and AAV-DDC. The most reliable new drug is zonisamide which is originally synthesized in Japan for epilepsy. A nation-wide randomized double blind study showed that Zonisamide improves motor function of advanced PD patients. Long-term efficacy was also shown. The mechanism of zonisamide for PD is the increase of dopamine synthesis and moderate inhibition of monoamine oxydase B activity. Inhibitory effects of sodium channel and T-type calcium channel may also affects. Zonisamide has neuroprotective effects though inhibition of quinoprotein and increasing the levels of GSH and Mn SOD. Up to now we have no agents with clinically evidenced neuroprotective effects for PD. Base on the results of ELLDOPA study and "delayed start" clinical trials the most important concept for neuroprotection may be the early dopaminergic support for the degenerating dopaminergic system.

(Clin Neurol, 48: 986—988, 2008)

Key words: L-dopa, dopamine agonist, non-motor symptom, zonisamide, neuroprotection