パーキンソン病

富山大学附属病院　神経内科
診療教授　高嶋　修太郎

はじめに

パーキンソン病（以下、PD）は、静止時振戦、筋固縮、運動緩慢、平衡機能障害の4主徴を呈する神経変性疾患であり、小刻み歩行を特徴とする歩行障害などの運動障害のために、PD 患者は日常生活に支障を来す。神経疾患の中では比較的頻度が高く、有病率は 10 万人に 100～150 人である。50 歳代、60 歳代以後に発症することが多いが、40 歳前の若年発症も存在する。神経変性疾患では有効な治療法のない難病が多いが、PD では病態生理が解明され、L-ドパ製剤やドパミンアゴニストなどの PD 治療薬が次々と開発されたので、PD 患者の QOL は近年飛躍的に改善した。しかし、未だ根治的治療薬は存在せず、PD の治療は充分とは言えない。今回、臨床家の立場から、現在使用可能な治療薬の特徴と問題点、および今後開発が期待される治療薬に関して、考察と提案をする。

PD の病態生理

PD は、黒質および青斑核でメラニン含有神経細胞が変性脱落し、細胞封入体（Lewy 小体：リン酸化 α-シヌクレインの異常な蓄積）を認めることが、病理学的特徴である。生化学的には黒質から線条体に投射するドパミン作動性神経の減少により、線条体でドパミン（抑制性神経伝達物質）が著明に減少する。その結果、淡蒼球内節や視床下核の神経核に異常な過剰活動が起こり、最終的に視床-大脳皮質投射が過剰抑制される。このような機序で運動野の活動低下に繋がり、運動緩慢などのパーキンソン症状が発現する。

また、線条体でドパミンが減少することで、線条体における介在ニューロンから分泌されるアセチルコリン（興奮性伝達物質）が相対的に優位となる。さらに、進行例では脳内におけるノルアドレナリンの減少も認められる。

PD 治療薬の特徴と問題点

現在使用できる PD の治療薬は L-ドパ、ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素 B（MAOB）阻害薬、カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ、ゾニサミドである。

ドパミンは血液脳関門（BBB）を通過しないので、前駆物質である L-ドパを治療薬として投与する．L-ドパは脳内に入り，芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の作用で，ドパミンにかわり、減少しているドパミンを補う。血中での分解を防ぐ目的で、L-ドパ・末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬（DCI）配合剤が使用される。さらに、COMT 阻害薬を併用すると、L-ドパの血中半減期を延長し脳内へ

の移行を改善することができる。しかし、L-ドパによる長期間のPD治療では、様々な問題が生じる。薬効が減退して，症状の日内変動が出現する（Wearing-Off 現象)、薬効のある時とない時が突然交代する（On-Off現象)、さらに、すくみ現象、dyskinesiaなどの不随意運動、幻覚などの精神症状などが発現する。そこで，L-ドパに比べて半減期の長いドパミンアゴニスト、脳内のドパミン濃度を上げる作用のあるMAOB阻害薬、抗PD作用が偶然発見されたアマンタジンやゾニサミドなどを併用して、PD の治療が行われる。しかし、現在の治療薬で行える治療には限界がある。

期待される治療薬

生理的には、ドパミンは脳内で持続的に作用しているので、PDの治療においてもContinuous Dopaminergic Stimulation (CDS)が理想的と考えられる。CDSを目的に、L-ドパの少量分割投与や、ドパミンアゴニスト、MAOB阻害薬、COMT阻害薬の併用が行われているが、現状で充分とは言えない。CDSのために望まれる製剤として、L-ドパの貼付薬や経腸薬、ドパミンアゴニストの徐放薬などに加え、L-ドパ 50 or 100 mg錠・ドパ脱炭酸酵素阻害薬・COMT阻害薬の合剤も有用と考えられる。

また、offに対して吸収をよくする製剤の工夫として、アポモルフィンのような注射薬の他に、L-ドパの口腔内崩壊剤や水剤、あるいは、L-ドパ・ビタミンC・ドンペリドン・ドパ脱炭酸酵素阻害薬・COMT阻害薬などの合剤も有用と考えられる。

視床下核に電極を挿入する脳深部刺激療法（DBS）により、PD症状が画期的に改善する症例を経験する。もし、視床下核の抑制性神経細胞を選択的に抑制する薬剤を開発できれば、PD 治療の新たな展開に繋がるかもしれない。さらに、iPS細胞に関連する研究の進歩が、近い将来、PDの治療へ繋がることが期待される。

実地臨床家としては、日常診療で行っている薬物治療を補助するような、既存の薬剤の剤型の工夫や合剤の工夫を、現実的な「創薬」として提案する。さらに、選択的視床下核抑制薬の開発と移植医療の発展が、PD治療に対する新たな「創薬」として、期待する。

【略歴】

高嶋　修太郎（たかしま　しゅうたろう）

昭和 54 年　慶應義塾大学医学部　卒業
昭和 54 年　慶應義塾大学内科学教室　研修医
昭和 56 年　東京都済生会中央病院内科　専修医
昭和 58 年　慶應義塾大学神経内科　助手
平成 2 年　国立療養所東埼玉病院　第一内科医長
平成 3 年　米国ベイラー医科大学神経内科　研究員
平成 5 年　富山医科薬科大学医学部第二内科　助手
平成 11 年　富山医科薬科大学保健管理センター　講師
平成 17 年　富山大学附属病院神経内科　助教授
平成 19 年　富山大学附属病院神経内科　准教授（名称変更）
（併任）富山大学附属病院　診療教授

【主な著書】

必携 脳卒中ハンドブック 改訂第 2 版（診断と治療社）