

Parkinson 病治療薬 (Antiparkinsonian agents)

1、Parkinson 病について

中脳 (VTA) のドパミン作動性ニューロンの変性がある。

その結果、相対的にコリン作動性ニューロンの活動の上昇が見られる。

日本では 120 人/10 万人、65 歳以上では 200 人/10 万人 (全国では 15 万人) 。

30～80才に発病し、中年以降に多く、ゆっくり進行する。40 歳以下で発症した場合を若年性

パーキンソン病と呼ぶ。3主症状: akinesia (運動減少)、rigidity (筋緊張)、resting tremor (静止時振戦)。

その他、バランスがとりづらくなる (姿勢反射障害)、非運動症状 (自律神経症状、精神症状) などがある。

3主症状: akinesia (運動減少)、rigidity (筋緊張)、resting tremor (静止時振戦)。

その他、バランスがとりづらくなる (姿勢反射障害)、非運動症状 (自律神経症状、精神症状) などがある。

しかし、2018 年のパーキンソン病診療ガイドラインでは、1) 運動緩慢を必須条件とし、2) 静止時振戦か

筋強剛の一方あるいは両方見られるものを Parkinson 病の定義としている。また、嗅覚障害も 90% に認められ、

Parkinson 病認知症になるリスクが高い。なお、姿勢反射障害は進行期になって出現するので定義から外された。

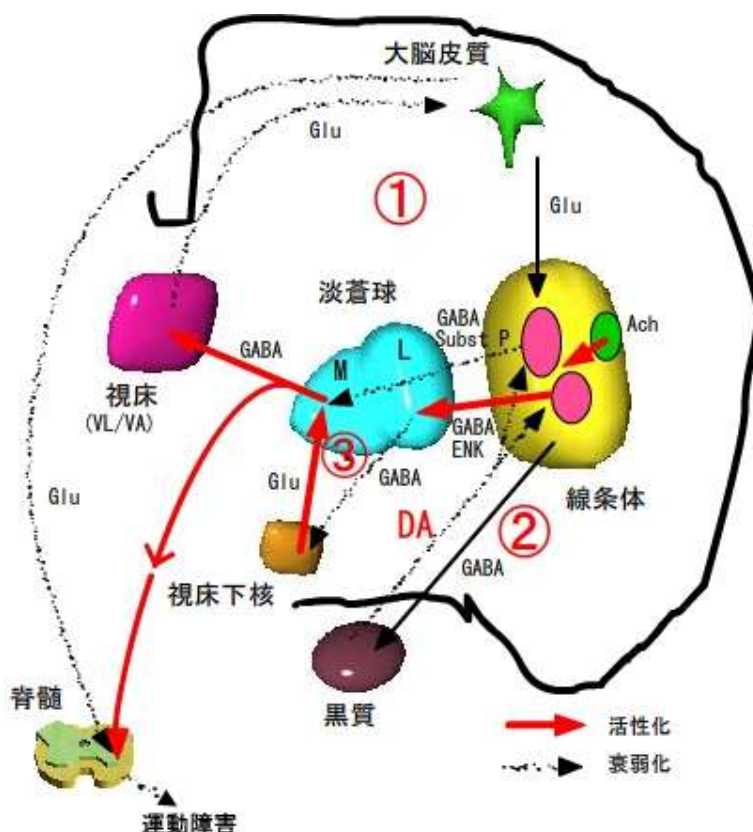
大部分の原因は不明であるが、二次的には、ウイルス、外傷、中毒、血管障害、薬物の副作用などでも起こる。

遺伝性のものとして、若年性 Parkinson 病 (AR-JP) と家族性の優性遺伝型 Parkinson 病が解析されている。

前者は、比較的症候が軽度で、黒質 DA の変性は見られるが、Lewy 小体はない。この原因遺伝子 (parkin) は第6染色体上にあり、ubiquitin ligase 活性を持つ。

後者の原因遺伝子は、4番染色体上の α -synuclein 遺伝子で、それに変異があると報告されている。

2、Parkinson 病における各種ニューロンの相互作用



運動制御の主経路は、1) 大脳皮質→線条体→淡蒼球→視床→皮質である。

副経路は、2) 黒質↔線条体(運動の進行作用)と、3) 淡蒼球↔視床下核(運動の制止作用)である。

線条体の Ach ニューロン(促進系)は、DA ニューロン(抑制系)と機能的にバランスを取っている。

赤太線は Parkinson 病で活性化されている回路

破線は Parkinson 病で減弱している回路

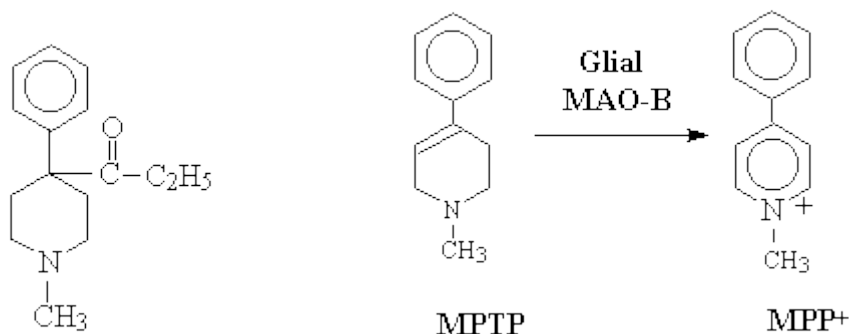
GABA: GABA 作動性ニューロン、Glu: Glutamate 作動性ニューロン、Ach: コリン作動性ニューロン、

M: 内側淡蒼球、L: 外側淡蒼球

3、MPTP 中毒説について

アメリカで、自分で合成した合成ヘロイン(pethidine)を注射した学生が Parkinson 病になった。

合成ヘロインの by-product である methy-phenyl-tetrahydropyridine(MPTP) が Parkinson 病を引き起こすことが分かった。MPTP は、グリア細胞のミトコンドリア外膜にある MAO-B により酸化され MPP⁺ となり DA transporter により、ドーパミン神経に特異的に取り込まれて、ラジカルとして作用し、ミトコンドリア呼吸鎖阻害、膜電位消失、各種酵素の活性化などにより、ドーパミンニューロンの変性を引き起こす。



pethidine (meperidine)

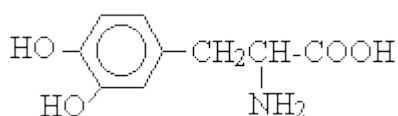
グリア細胞ミトコンドリア外膜の MAO-B で酸化

4、治療薬

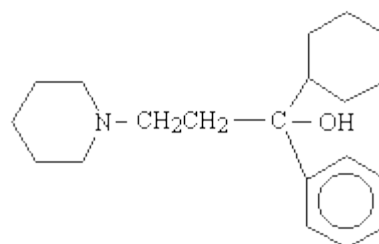
DA の補充をするか、相対的に強くなった Ach 作用を抑える。

日本神経学会のガイドラインによると、未治療のパーキンソン病の薬物治療はドーパミンアゴニストまたは levodopa により治療を開始する。

分類	作用別	薬物	解説
ドパミン作動薬	生合成促進	levodopa	DA の前駆体で、dopa decarboxylase により DA となる。
		levodopa + carbidopa	carbidopa は、dopa decarboxylase を阻害するために、末梢での levodopa の利用を減少させる。また BBB を通らない。従って、carbidopa との併用により、levodopa の量が 1/5 になる。
		levodopa + zonisamide	zonisamide は抗てんかん薬で、DA の合成促進や MAO 阻害により、levodopa の作用を増強し、wearing off 現象を改善する。
	遊離促進	amantadine	DA を遊離させる。NMDA 受容体阻害作用あり。振戦の初期には有効。
	受容体刺激	bromocriptine pergolide cabergoline	ergotamine 誘導体である。DA 受容体を直接刺激する。pergolide と cabergoline は心弁膜障害と心肺後腹膜繊維症の副作用が報告されており、第一選択薬としない。
		pramipexole ropinirole	non-ergotamine 系で、DA 受容体を直接刺激する。ドパミン作動性神経に保護的に作用し、病態の進行を抑制。突発的睡眠や傾眠がある。
	MAO 阻害	selegiline	MAO-B を選択的に阻害する。levodopa で効果不十分な時に用いる。固縮や無動の改善がある。三環性抗うつ薬との併用は禁忌。
	COMT 阻害	entacapone	COMT を阻害することにより、levodopa の半減期を延長する。levodopa ・ carbidopa と併用すると、効果発現時間が長くなり、wearing-off 現象を改善する。
抗コリン薬	ムスカリン受容体阻害	trihexyphenidyl	末梢作用が弱い。振戦に有効。
		biperiden	上記に同じ。
ノルアドレナリン作動薬	合成促進	droxidopa	Parkinson 病では noradrenaline の欠乏もある。droxidopa は脳内で noradrenaline に変換される。levodopa の効果が不十分なすくみ足に有効。血圧上昇作用がある
アデノシン受容体阻害薬	A _{2A} 受容体阻害	istradefylline	Parkinson 病では、図の 3) の経路の抑制が解除され、運動抑制が生じる。アデノシン A _{2A} 受容体は 3) の経路の細胞に特異的に発現しており、この経路を活性化している。この受容体を阻害することによりパーキンソン病の運動抑制症状を改善させる。



levodopa



trihexyphenidyl

a. Levodopa (L-Dopa)

Dopamine は、BBB を通過できないので、前駆体で DOPA を用いる。

DOPA は dopa decarboxylase の作用で DA になる。

dopa decarboxylase 阻害薬の **carbidopa** と併用することにより、L-Dopa の使用量を減らすことができる。

経口投与で、DOPA の 10-20%が血中に入り、脳内へは 1%が入る。末梢でも dopa decarboxylase により DA ができるので、低血圧、頻脈、不整脈が生じる。

5年間の治療で、半数は効かなくなる。

up and down: 症状の改善と増悪が日内変動する。

wearing off (end-of-dose akinesia): 効果持続時間が短縮し、薬物濃度の変動とともに症状が、変動する現象で、次の薬剤を服用する前に効果の消退を自覚する。

on and off: スイッチを入れたり切ったりするように急激に症状が変動する現象で、wearing off が予測可能であるのに対して、on-off は予測不可能であることが特徴である。

副作用

- 1) 悪心、嘔吐、食欲不振: 嘔吐中枢の刺激による。
- 2) 起立性低血圧
- 3) 精神症状として、焦燥感、抑鬱、錯乱、幻覚がでる。
- 4) 異常不随運動

禁忌: 非選択的 MAO 阻害薬との併用は禁忌。VB6 と併用しない (dopa decarboxylase を活性化する)。

b. ドパミンアゴニスト (dopamine agonists)

第二世代のドパミンアゴニスト (pramipexole など) が開発され、L-Dopa に比して効果は弱い、持続時間が長く安定している。これを使用することにより、L-dopa の運動合併症の発症を遅らせることができる。しかし、最近、pergolide と cabergoline には心弁膜逆流障害と心肺後腹膜繊維症の副作用があることが報告され、第1選択薬から外された。

ドパミンアゴニストの効果が不十分になれば、L-Dopa を追加する。

副作用として、突発的睡眠、妄想、せん妄などがある。

c. trihexyphenidyl

末梢作用の弱い中枢性抗コリン薬である。振戦に効くが、筋緊張や運動減少には効かない。

副作用として、中枢作用では: 錯乱、妄想、幻覚、せん妄など。

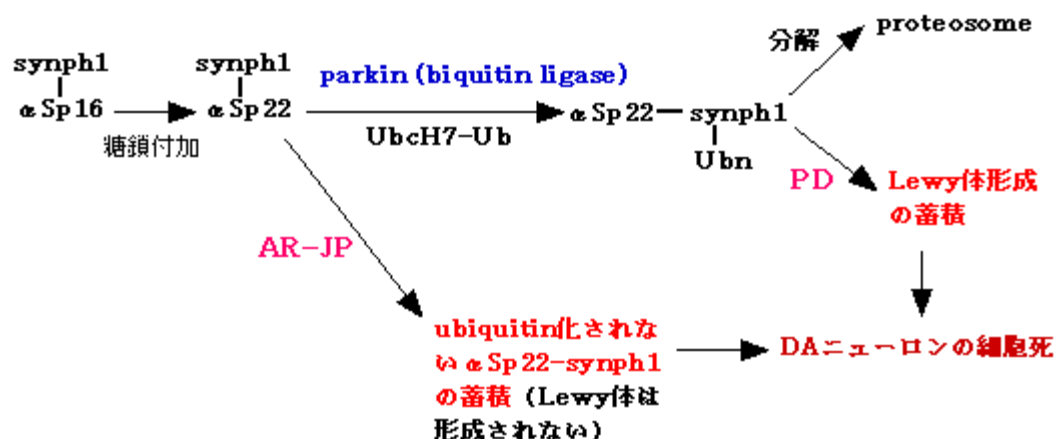
末梢作用: 口渇、散瞳、悪心、動悸、排尿困難

5、話題

Parkinson 病における Lewy body (レビ小体) について

α -synuclein は、Torpedo (電気なまず) の発電器官を支配するコリン作動性神経のシナプス小胞から単離されたもので、核にも分布しているので、synuclein と命名された (1988)。

1993 年に Alzheimer 病の amyloid 斑から単離された NAC と同じものであった。 α -synuclein は、Lewy 小体に ubiquitin と共に多く含まれている。1997 年に、遺伝性 Parkinson 病の原因遺伝子が α -synuclein であり、点変異が A53T にあることが明らかにされた。さらに、 α -synuclein をマウス脳に過剰発現させると、黒質や皮質で Lewy 小体の蓄積が見られ、運動障害も生じた (2000)。



α -synuclein (α Sp16) は、synphilin-1 (synph1) と強く結合しており、糖鎖付加を受け α Sp22-synph1 となる。parkin は、synph1 を ubiquitin 化し、 α Sp16-synph1-Ubn となり、proteasome により分解される。

Parkinson 病 (PD) では、 α -synuclein に異常があるために ubiquitin 化された α Sp22-synph1 が分解されずに蓄積し、Lewy 小体を形成する。

一方、若年性 Parkinson 病 (AR-JP) では、parkin に異常があるために、 α Sp22-synph1 の ubiquitin 化が起こらず、 α Sp22-synph1 が蓄積するが、Lewy 小体は形成されない。

Science, 293,263 (2001)、Nature Med., 7, 1144 (2001)。

parkin の他の基質として、Pael-R が見出された。Parkin に異常があると Pael-R が蓄積し、細胞死を引き起こす。細胞死は、ミトコンドリアの膨張からチトクロームCの遊離をへて引き起こされる。Neuron, 38, 13, 2003。

α -synuclein (α syn) の細胞毒のメカニズムを調べた。 α syn は小胞体(ER)-Golgi の蛋白輸送を阻害することが分かった。このステップで、 α syn の細胞毒性と関連している蛋白として Rab GTPase を同定した。Rab GTPase を、 α syn を発現させたニューロンに導入すると、細胞死が抑制された。以上より、 α syn と ER-Golgi の結合による細胞障害作用を Rab GTPase が抑制することが示された。(Cooper, A.A. et al., Science 313, 324, 2006)

(三木、久野)

(2018/9/7)