

実践パーキンソン病治療薬



前田哲也 (岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野教授)

本コンテンツはハイブリッド版です。PDFだけでなくスマホ等でも読みやすいHTML版も併せてご利用いただけます。

▶ HTML版のご利用に当たっては、PDFデータダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶ シリアルナンバー付きのメールはご購入から3営業日以内にお送り致します。

▶ 弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することでHTML版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶ 登録手続

Introduction	p2
1 パーキンソン病治療薬の“これまで”と“これから”	p4
2 早期の治療実践	p8
3 進行期の治療実践	p11
4 非運動症状 (NMS) の治療実践	p16
5 late stage の治療とこれから	p18
おわりに	p19

▶ 販売サイトはこちら

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶ Webコンテンツ一覧

Introduction

1 パーキンソン病治療薬の“これまで”と“これから”

- ・パーキンソン病 (PD) の薬物療法における基本的コンセプトはドパミン補充療法 (DRT) である。
- ・運動合併症の治療および防止のための治療戦略的コンセプトとして持続的ドパミン受容体刺激 (CDS) は重要である。
- ・非ドパミン系治療薬はドパミン神経伝達の機能障害を間接的に補うことでDRTのコンセプトを叶えた旧世代治療薬と、 大脳基底核回路の直接的な賦活を行う新世代治療薬に分けられる。
- ・近年のPD治療薬の開発は、 症状改善にとどまらず疾患修飾療法 (DMT) をめざして大きな転換期を迎えている。

2 早期の治療実践

- ・標準的な診断基準はMDS Clinical Diagnostic Criteriaである。
- ・レボドパ反応性は診断上の最も重要な所見で、レボドパ治療前後でMDS unified PD rating scaleパートⅢが30%以上改善と定義されている。
- ・『パーキンソン病診療ガイドライン2018』では、治療開始薬としてレボドパ配合薬のほかにドパミンアゴニスト (DA) とモノアミン酸化酵素B (MAOB) 阻害薬を挙げている。
- ・麦角系DAと非麦角系DAはPD治療薬の第一選択薬として使用されない。
- ・単独で治療に使用可能なMAOB阻害薬はセレギリンとラサギリンの2剤である。

3 進行期の治療実践

- ・臨床的には運動合併症の出現および日常活動への弊害をもって早期の終了、進行期の始まりととらえるのが一般的である。
- ・日内変動の改善目的のDRT強化はジスキネジアトラブルのリスクがある。

- ・ゲル化レボドパ配合薬の経腸投与療法は、ジスキネジアの発現を低く抑えつつ、運動障害の治療効果が十分に得られる。
- ・DAはジスキネジアへの影響が少ないため、進行期のADL改善に有用である。
- ・カテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) 阻害薬はエンタカポンとオピカポンがレボドパ配合薬との併用で使用可能である。
- ・MAOB阻害薬は脳内のドパミン代謝を抑制し、COMT阻害薬は末梢血中でドパミン代謝を抑制して血液脳関門を通過するレボドパを増やす。
- ・進行期のアマンタジンハレボドパ誘発性ジスキネジアの治療薬として用いる。
- ・ゾニサミドはドパミン神経伝達賦活作用などにより、運動障害および症状変動を改善する。
- ・イストラデフィリンはレボドパ併用下で症状変動と運動障害の治療に用いる。

4 非運動症状 (NMS) の治療実践

- ・NMSは直接ADLを障害することはないが、QOLを著しく損なう。
- ・NMSは重症度の高さのみならず、その数が多いこともQOLを阻害する。
- ・特異的な治療はないため、十分なDRTが行われていることが最も重要で、次に対症的なテイラーメイドを行うことが重要である。

5 late stage の治療とこれから

- ・転倒や幻視などの精神症状、認知症発症、施設入所などのマイルストーン出現をもって、進行期のその先にある臨床病期をlate stageと見なす。
- ・経過中にはPDの病態のみならず、他疾患の合併や加齢、生活環境の変化、社会資源の問題などにより、治療への反応性や継続性におのずと限界が訪れる。

- ・late stageは、ADL強化ではなくQOLを重視したpatient centered medicineの提供に治療方針を舵取りする検討を行う病期である。

1 パーキンソン病治療薬の“これまで”と“これから”

(1) ゴールドスタンダード

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) の薬物療法における基本的コンセプトはドパミン補充療法 (dopamine replacement therapy : DRT) である。1960年にPDでは線条体のドパミンが欠乏していることが明らかにされ¹⁾、やがて大脳基底核回路に生じた神経伝達機能不全が運動障害の要因であることも広く知られるに至った。

レボドパによるDRTが運動障害に有効であることが1960年代に確立されて以来²⁾、そのコンセプトに基づく治療薬が多数開発されている。DRTのコンセプトはPD薬物療法における普遍的なゴールドスタンダードである。

(2) 持続的ドパミン受容体刺激 (CDS) の考え方

レボドパがDRTに用いられるようになって間もなく、慢性的なレボドパ治療が薬効減弱と効果の日内変動をまねくことが明らかになった³⁾。同様にレボドパ誘発性ジスキネジアと併せて、これらを運動合併症と称するようになった。日常生活を直接阻害するこれらの問題症状を、治療および防止するために提案されたのが「持続的ドパミン受容体刺激」(continuous dopaminergic stimulation : CDS) と呼ばれる治療戦略的コンセプトである (図1)。

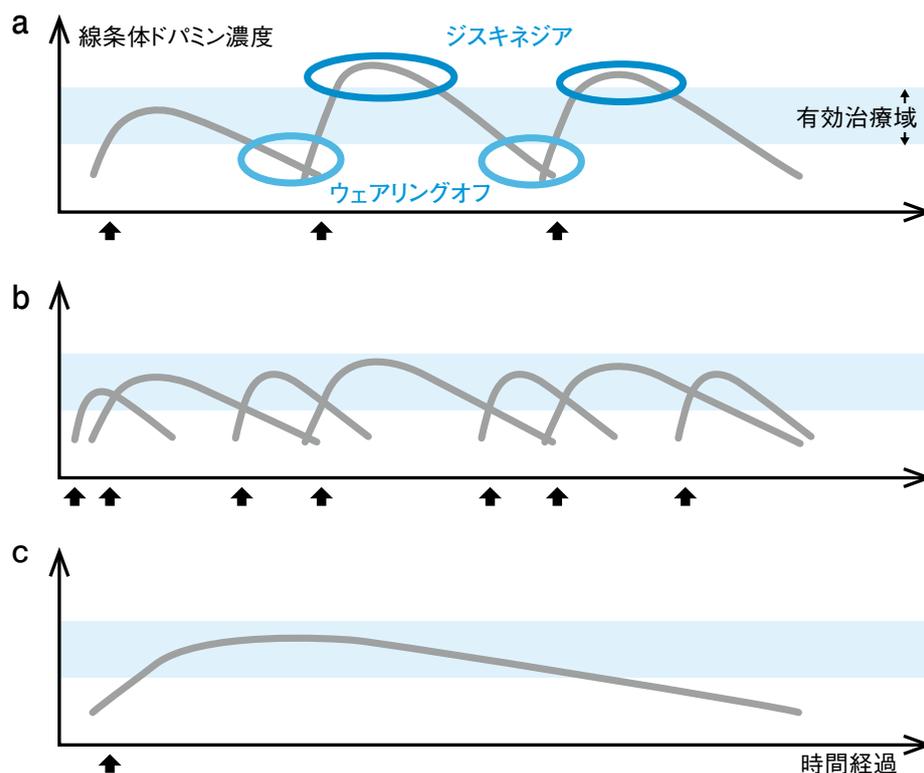


図1 運動合併症とCDS治療ストラテジー

a: 1日3回内服した場合の運動合併症出現例

b: 少量頻回投与による治療例: レボドパ配合薬

c: 持続性薬剤による治療例: ドパミンアゴニスト徐放薬・貼付薬, 経腸レボドパ配合薬など

CDS: continuous dopaminergic stimulation, 持続的ドパミン受容体刺激

レボドパはその血中半減期が短いため症状の日内変動をきたしやすく、またそのために生じる脳内の波状のドパミン受容体刺激が、運動合併症招来の原因になりうるということが明らかにされた。治療目的においては、血中半減期を補うためにレボドパの少量頻回投与が提案され、予防目的では、レボドパよりも血中半減期の長い治療薬の開発が盛んに行われるようになった。

(3) ドパミン神経伝達の機能補充

DRTの確立以前から、PDの薬物療法は既に抗コリン薬により行われていた。その機序は線条体におけるドパミン減少に由来するアセチルコリンとのアンバランスを是正することと考えられている。一方、DRT確立後も抗ウイルス薬のアマンタジン、わが国ではノルアドレナリン前駆体のドロキシドパなどが開発された。前者はドパミン放出促進作用を