

あなたも名医!

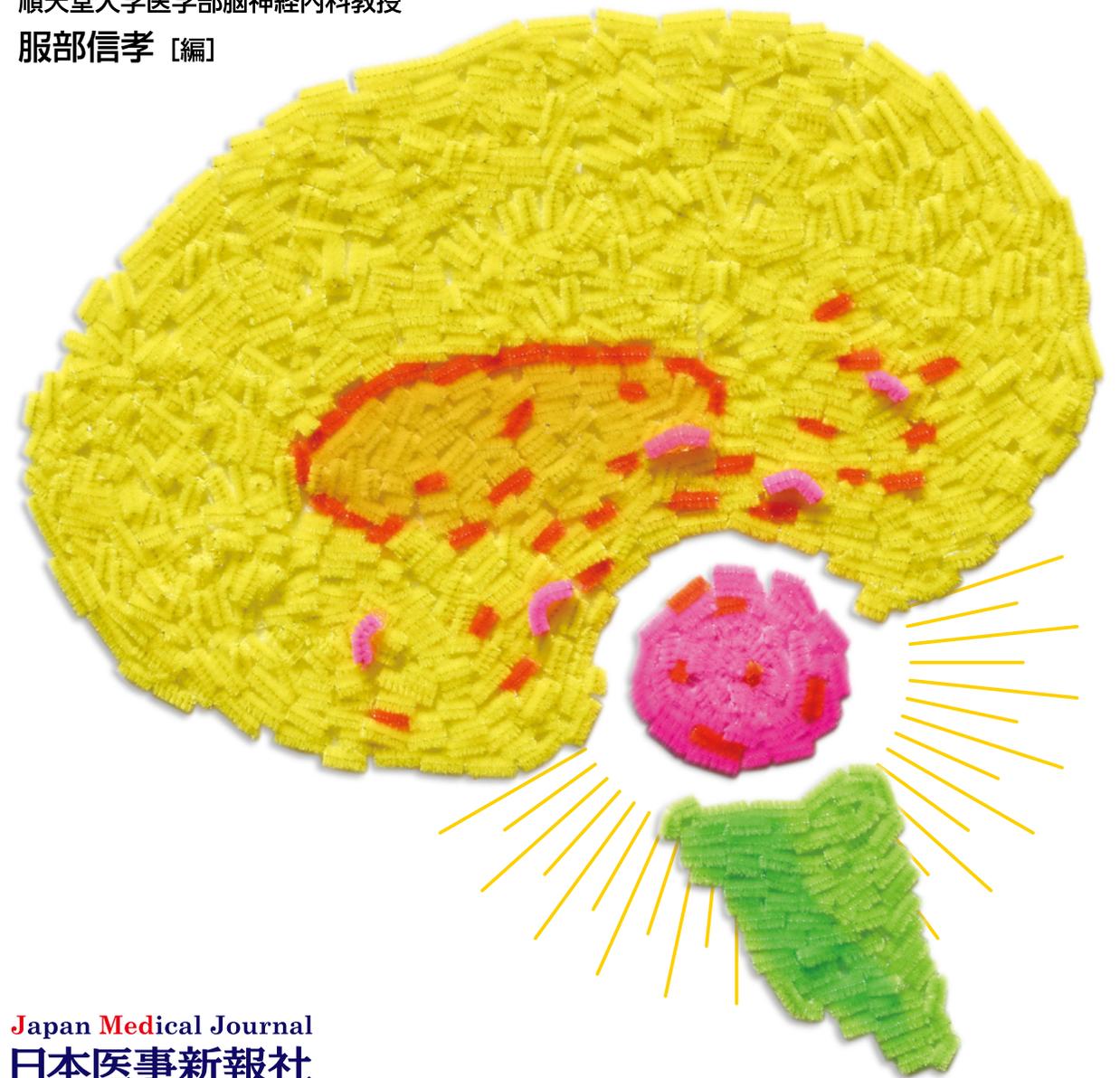
jmed  
[ジェイメド]

23

# ここを押さえる! パーキンソン病診療

34のギモンに答える

順天堂大学医学部脳神経内科教授  
服部信孝 [編]



Japan Medical Journal  
日本医事新報社

# Q17 パーキンソン病治療における COMT 阻害薬の位置づけは？

## 結論から先に

- COMT 阻害薬は、進行期パーキンソン病で長期治療によりウェアリング・オフが発現した患者に対し、オフ時間短縮による運動機能改善を行う薬である。
- 日本で使える COMT 阻害薬は消化管でのレボドパ代謝を阻害するため、レボドパ(L-DOPA)/DCI 合剤と併用しなければ効果を発現しない。
- 副作用としてレボドパの効果を増強することによるジスキネジアがある。この際はレボドパとともに用量の調節が必要である。

## 1 COMT と COMT 阻害薬について

### ● COMT とは？

- COMT とは、カテコール O-メチル基転移酵素 (catechol O-methyltransferase) という、アドレナリン、ノルアドレナリン、レボドパなどのカテコールを含むカテコール産物とそれらの脱アミノ酸物をメチル化する酵素です。
- レボドパは末梢でドパ脱炭酸酵素 (DOPA decarboxylase; DDC) によりドパミンに代謝されますが、ほかに COMT により 3-O-メチルドパ (3-O-methyl DOPA; 3OMD) にも代謝されます。
- DDC 以外でレボドパを代謝する副経路を担っているのが COMT で、これを阻害する薬剤が COMT 阻害薬です。

### ● ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) の役割

- DDC により代謝されたドパミンは血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) を通過しません。
- 消化管でレボドパが代謝されドパミンにならないようにするために、パーキンソン病の治療薬としてのドパミン製剤にはドパ脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) との合剤が使用されています。
- こうなると消化管でのレボドパは DDC では代謝されにくくなるため、もう1つの経路である COMT が主な代謝経路となり、レボドパを 3OMD に代謝してしまうのです。

- 3OMD は BBB を通って脳内に移行しますが抗パーキンソン病作用はなく、BBB を通過する際レボドパと競合してしまうため、せっかく DCI で末梢でのレボドパ代謝を抑えても、3OMD が多くなるとレボドパの脳内への移行が少なくなってしまうのです。

### ● COMT 阻害薬とは？

- そこで COMT によるレボドパの代謝を抑える薬として開発されたのが COMT 阻害薬です。
- レボドパ/DCI 合剤に COMT 阻害薬を併用すれば、レボドパの代謝経路が大幅に抑えられ脳内への移行が増えるので、服用したドパミンをより効率よく活用でき、パーキンソン病の症状に対する改善効果も上がると期待されます (図1)<sup>1)</sup>。
- 日本ではエンタカポンが COMT 阻害薬として唯一使用可能な薬です。エンタカポンは脳内に移行しないため、末梢選択的に COMT を可逆的に阻害します<sup>2)</sup>。

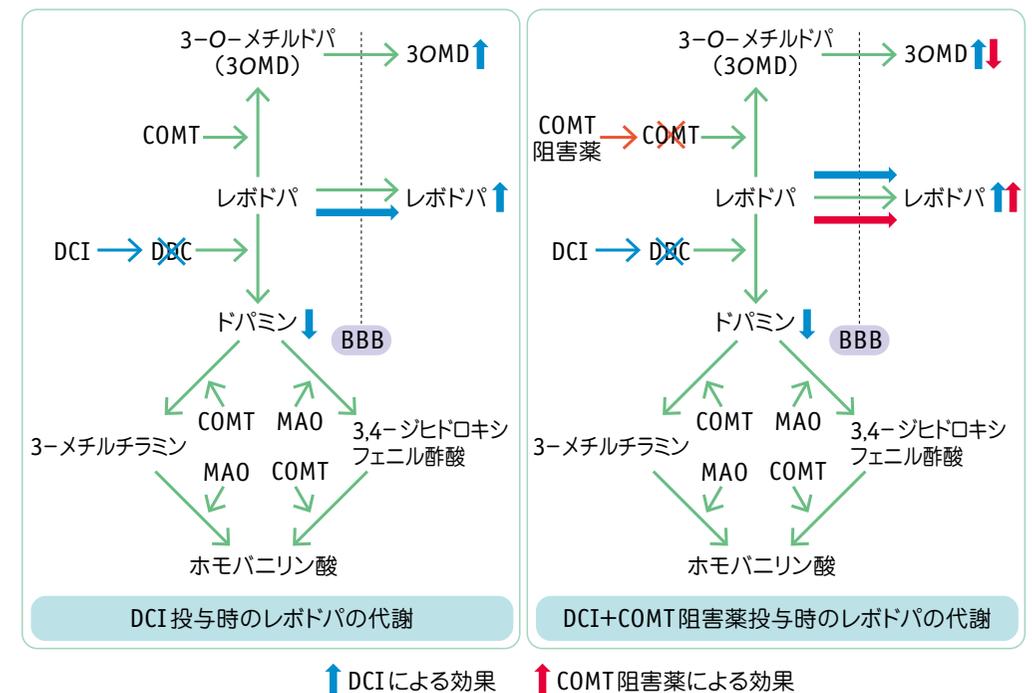


図1 ▶ ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) および COMT 阻害薬投与時のレボドパの代謝

COMT: カテコール O-メチル基転移酵素, DDC: ドパ脱炭酸酵素, MAO: モノアミン酸化酵素, BBB: 血液脳関門

(文献1より改変)

## 2 COMT阻害薬の役割とは？

□ お示してきたように、COMT阻害薬は末梢でのレボドパ代謝を抑え、効率よく脳内にレボドパを移行させ、より多くの抗パーキンソン病作用を発揮させる薬です。これはどのような時期に活用すればよいのでしょうか。

### ● 早期パーキンソン病の場合

□ 早期のパーキンソン病患者に対する大規模臨床試験の結果では、レボドパ/DCI合剤とCOMT阻害薬の併用により、自覚症状は改善するものの運動症状を含め客観的な症状改善は得られませんでした。また、長期治療により発生する治療抵抗性の運動合併症であるジスキネジアの発現に関しても、この時期を遅らせたり、発現率を下げたりすることはできないと報告されています。

□ 『パーキンソン病治療ガイドライン2011』<sup>2)</sup>においては、早期パーキンソン病患者への効果は不明と評価しています。

### ● 進行期パーキンソン病の場合

□ 一方、進行期パーキンソン病患者においては、薬剤の作用時間短縮に伴い薬効の変動とともに運動症状が変動するウェアリング・オフに対して、効果が認められるオンの時間が延長するという効果が報告されており、有効と評価されています。

□ 国内での大規模試験では1回量が100mgでも200mgと変わらぬ効果があり、オン時間が1.4時間延長したと報告されています。すなわち、COMT阻害薬は進行期パーキンソン病でウェアリング・オフのある患者において、オン時間の延長効果が期待できる薬剤といえます。

□ これらの結果から、COMT阻害薬は進行期パーキンソン病の患者さんで、レボドパ治療によっても運動症状の改善が得られない患者さんや、レボドパの作用時間短縮に伴うウェアリング・オフが出現している患者さんにおいて運動症状改善とオン時間延長が期待できる薬剤といえます(図2)。

## 3 ウェアリング・オフに対する効果について

□ 『パーキンソン病治療ガイドライン2011』<sup>2)</sup>には、ウェアリング・オフに対してエンタカポンはグレードAと評価され、オフ時間短縮効果があると評価されています。詳細はQ18をご参照下さい。

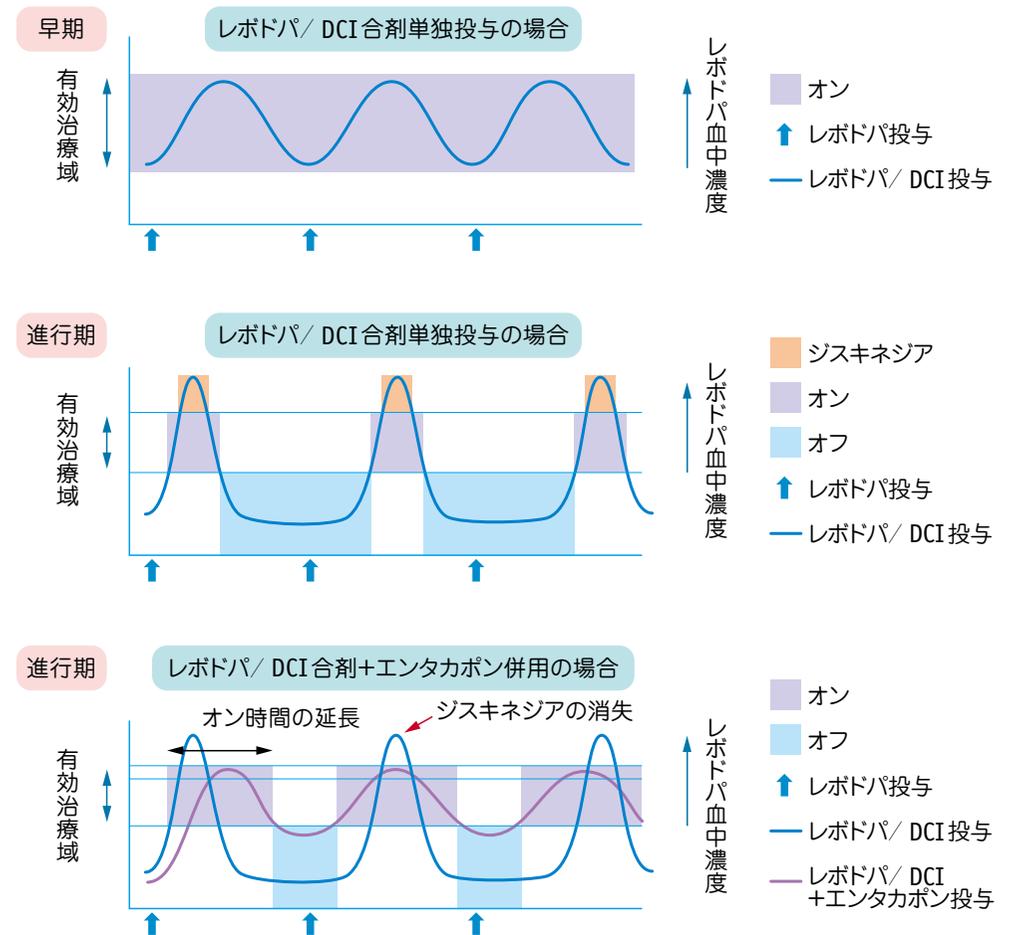


図2 ▶ 進行期パーキンソン病患者におけるCOMT阻害薬併用投与の有効性

## 4 ジスキネジアへの対応は？

□ peak doseジスキネジアとdiphasicジスキネジアがありますが、主にみられるのはレボドパの血中濃度が高い時期に出現するpeak doseジスキネジアで、顔面、舌、頸部、四肢、体幹にくねくねとした舞踏運動がみられます。

□ 時には手足をばたばたと大きく動かシバリズムのような動きや、ジストニアのように姿勢異常がみられる場合もあります。

□ この治療としてはジスキネジアを出現させやすい薬剤、すなわちレボドパ血中濃度を上昇させる働きのあるエンタカポンやセレギリンを減量することがグレードBとして推奨されています<sup>2)</sup>。詳細はQ19をご参照下さい。

## 5

## 副作用は？ 投薬に際して注意することは？

## ● 副作用

- ☐→ レボドパの作用を増強するために起こるジスキネジア、悪心などが主な副作用として挙げられます。また無害ですが、尿が赤褐色に変色します。

## ● 用量と用法

- ☐→ COMT阻害薬は、消化管でレボドパの分解を抑える目的の薬です。レボドパと併用しなければ効果を発揮しません。したがって必ずレボドパ/DCI合剤と併用して下さい。
- ☐→ 通常1回100mgを投与しますが、200mgまで投与可能です。1日の投与回数は8回を超えてはならず、1日用量としては1,600mgを超えられません。
- ☐→ また、肝障害のある患者さんでは血中濃度上昇の報告があるため、1回量を200mgに増量することは慎重に行わなくてはなりません。なお、体重が40kg未満の低体重の患者さんでは1回200mgを投与した場合ジスキネジアの出現頻度が高くなるため、慎重に投与しなくてはなりません。

## ● 注意事項

- ☐→ わが国ではレボドパ治療開始時期からの併用は保険適用が認められていません。
- ☐→ ウェアリング・オフが認められている患者さん、レボドパによる治療(少なくともレボドパとして1日300mg)により十分な効果が認められていない患者さんに対して保険適用があります。

## ◀ 文献 ▶

- 1) 野原千洋子: COMT阻害薬. EBMのコンセプトを取り入れたパーキンソン病ハンドブック. 改訂2版, 水野美邦 編, 中外医学社, 2007, p167-181.
- 2) パーキンソン病治療ガイドライン2011. 日本神経学会 監, 医学書院, 2011, p106-110. <http://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson.html>

松村美由起

## Q23 パーキンソン病における細胞移植治療の可能性は？

## 結論から先に

- 無限に増殖でき、かつ免疫拒絶のないドパミンニューロンを供給するiPS細胞などが注目されている。
- 移植してもレビー小体の形成の可能性がある、長期の安全性は確認されていない。
- 究極的にはドパミンオンデマンドが望まれる。

## 1

## 細胞移植治療のこれまでの経緯と問題点

- ☐→ 1982年に始まったパーキンソン病患者への胎児ドパミンニューロン移植は劇的な症状の改善を示しており、パーキンソン病患者に対してのスタンダード医療になると考えられていました。しかし、妊娠中絶胎児を10体使うなど倫理的問題、数の問題など様々な問題が挙げられ、標準的な移植治療としては確立されませんでした。
- ☐→ そもそも、パーキンソン病の病態は線条体におけるニューロンからのドパミン放出ができなくなった状態であるため、ドパミン分泌細胞としての期待が持たれたのが出発点でした。
- ☐→ その上、これらの移植されたパーキンソン病患者の病理解剖においては、移植されたドパミンニューロンにもパーキンソン病に特徴的な病理所見であるレビー小体が発見され、ただ単に移植するだけで十分とは考えられませんでした。
- ☐→ もちろんレビー小体などの封入体形成は、生存のための細胞側の防御方法という考えもありますが、パーキンソン病の病理が患者の脳内では続いていることを示唆しており、パーキンソン病の病的な状態を含めて治療する必要性も考えられています。
- ☐→ 以上から、パーキンソン病患者に対する細胞移植治療をめざすなら、安全で、量が確保されているだけでなく、細胞への障害を防御することも検討が必要と考えられています。

## 2 研究はどこまで進んでいるのか？

- 移植治療の研究を進めるにあたって、まずパーキンソン病患者に対して移植する細胞群をどのように用意するのが考えられました(表1, 図1)。ヒトから得るのが困難なためブタを用いる方法が考えられましたが、数の問題を解決したにすぎませんでした。
- 次に胚性幹(ES)細胞に焦点が当てられました。このES細胞の研究によりドパミンニューロンの分化に焦点が置かれました。ES細胞の利用によって数の問題はクリアできると考えられたのですが、HLA ミスマッチなどの移植片拒絶の問題は依然残るばかりか、培養系に分化しきれていない細胞の混入によるテラトーマ形成の可能性という新たな問題が出現するようになりました。
- そこで、テラトーマの形成されない細胞群の探索も行われました。骨髄の中に多能性幹細胞(間葉系幹細胞)があることが知られるようになると、分化転換させる可

表1 ▶ ドパミンニューロンを何から誘導するか？

ドパミンニューロンの起源	特徴	問題点
ヒト胎児中脳腹側	<ul style="list-style-type: none"> <li>●初めて改善がみられた移植法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●1人に10体分が必要</li> <li>●倫理的問題</li> <li>●免疫拒絶</li> </ul>
ブタ胎仔中脳腹側	<ul style="list-style-type: none"> <li>●中絶ヒト胎児を用いるより数の問題がない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ヒト由来の細胞でない</li> <li>●免疫拒絶</li> </ul>
ヒトES細胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>●同種の細胞である</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●分化させるのに時間がかかる</li> <li>●分化させた培養系には不必要な細胞の混入の可能性</li> <li>●免疫拒絶</li> </ul>
ヒト間葉系幹細胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>●患者由来の細胞を用いる</li> <li>●免疫拒絶がない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●骨髄より十分量取り出せるかどうか不安</li> <li>●患者由来の細胞であり遺伝子的に脆弱性がある</li> </ul>
ヒトiPS細胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>●患者由来の細胞を用いることができる</li> <li>●免疫拒絶がなく、免疫抑制薬は不要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●分化させるのに時間がかかる</li> <li>●培養系に不必要な細胞の混入の可能性</li> <li>●患者由来の細胞であるため、脆弱性がみられる可能性がある</li> <li>●導入する遺伝子の関係でがん化の可能性はある</li> </ul>
ヒトiN細胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>●誘導するのに導入する遺伝子はがん化の可能性が低い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●増幅できないため大量の細胞の採取が必要</li> <li>●形質転換の培養系に不必要な細胞の混入の可能性</li> <li>●患者由来の細胞であるため、脆弱性がみられる可能性がある</li> </ul>

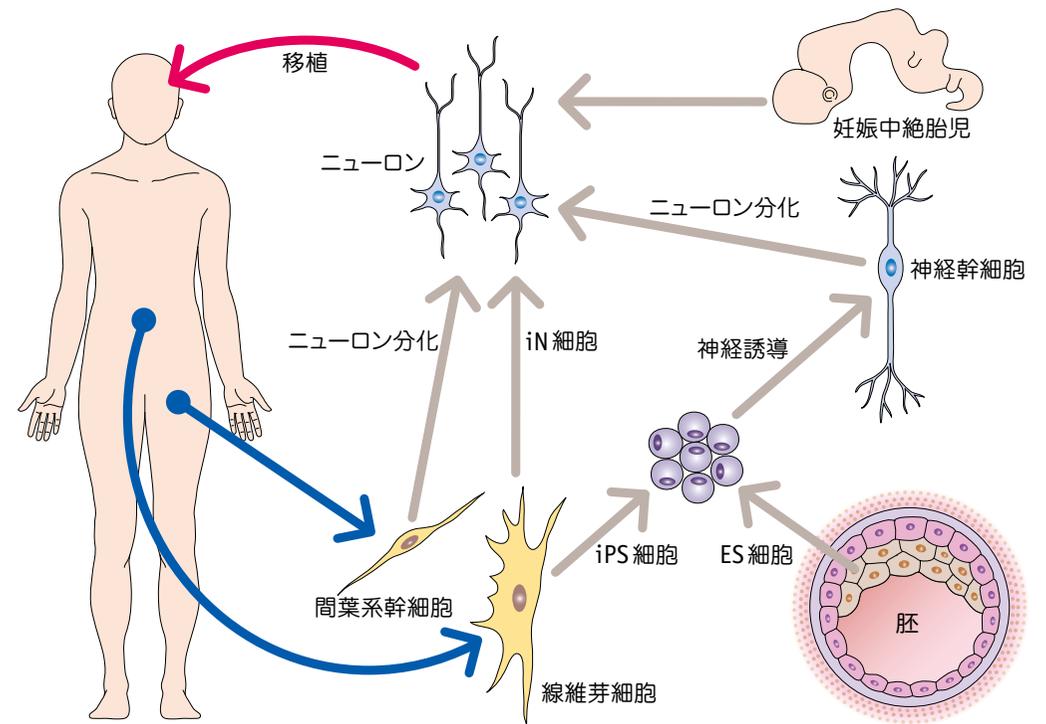


図1 ▶ 各種細胞群とニューロンの移植

能性について検討されました。しかし細胞数を増やすのは難しく、有効な数を稼ぐのは今のところ困難です。

- そんな中開発されたのが人工多能性幹(iPS)細胞です。2012年、iPS細胞の発見により、山中伸弥先生はノーベル生理学・医学賞を受賞しました。iPS細胞は4つの遺伝子を導入して得られる未分化な細胞群です。自分の細胞を用いるので倫理の問題、拒絶の問題も解決され、また皮膚からES細胞と同等の細胞を誘導するので数の問題も解決されました。しかし、がん遺伝子を導入しているためテラトーマが形成される可能性は否定できなくなりました。ES細胞とプロファイルが似ており、ドパミンニューロン以外の細胞の混入が考えられます。
- 遺伝子の導入でES細胞と似たiPS細胞ができるのなら、体細胞から直接神経細胞を誘導してみようというのがiN細胞です。iN細胞は分化しているのでテラトーマなどの形成がないなど期待が寄せられますが、神経細胞は分裂しないため、iPS細胞のように無限に増やせないのが短所です。