

今回もパーキンソン病の治療薬のお話しを続けます。これまでに、L-ドーパ (=レボドーパ) 補充療法, ドパミンアゴニスト, そしてセレギリンと進んできました。セレギリン (エフピー錠など) はドパミンを分解する MAO-B という酵素の働きを抑えるということは既に述べましたが, 今日の話題はこれとよく似た作用の薬で, COMT (日本では「コムト」と呼ばれることが多いようです) という酵素の働きを阻害する薬です。COMT 阻害薬は日本ではコムタンという商品名で発売されているエンタカポンが現在のところ唯一の薬です。

COMT 阻害薬の説明に入る前に重要なことを復習しておきます。以前みどり 21号で解説したように L-ドーパは L-ドーパ脱炭酸酵素 (略して DDC) によってドパミンに変換されてしまい, 脳に届く L-ドーパはごくわずかになってしまいます。そこで DDC を阻害する薬を L-ドーパと一緒に配合した製剤を使うことが一般的になっています。現在パーキンソン病で使われている L-ドーパ製剤の大部分はこの合剤です。

しかし, L-ドーパを分解する酵素は DDC だけではありません。

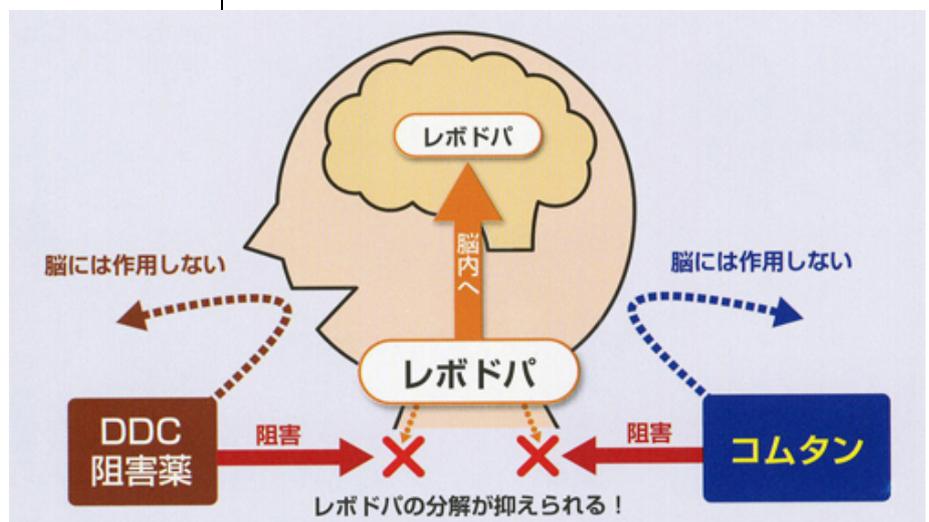
## パーキンソン病の 治療 (4)

ん。COMT も L-ドーパを分解して別な物質に代謝してしまいます。COMT も阻害すれば L-ドーパの作用をさらに発揮できることが期待されます。そのようなもくろみで開発されたのが COMT 阻害薬 (コムタン) です。図1のように

COMT 阻害薬は L-ドーパ・DDC 合剤と一緒に内服することで効果があります。

COMT 阻害薬の作用を理解するために, 内服した L-ドーパの体内での旅をたどってみます。小腸の上部で吸収された L-ドーパは門脈から肝臓を経て脳に向かっています。もし阻害薬が配合されていなければ脳に至る前に DDC と COMT によって大部分の L-ドーパは代謝されて役に立たない物質に変えられてしまいます。通常 L-ドーパは DDC 阻害薬の合剤ですから DDC の作用はブロック

図1 : L-ドーパ (=レボドーパ) の分解抑制

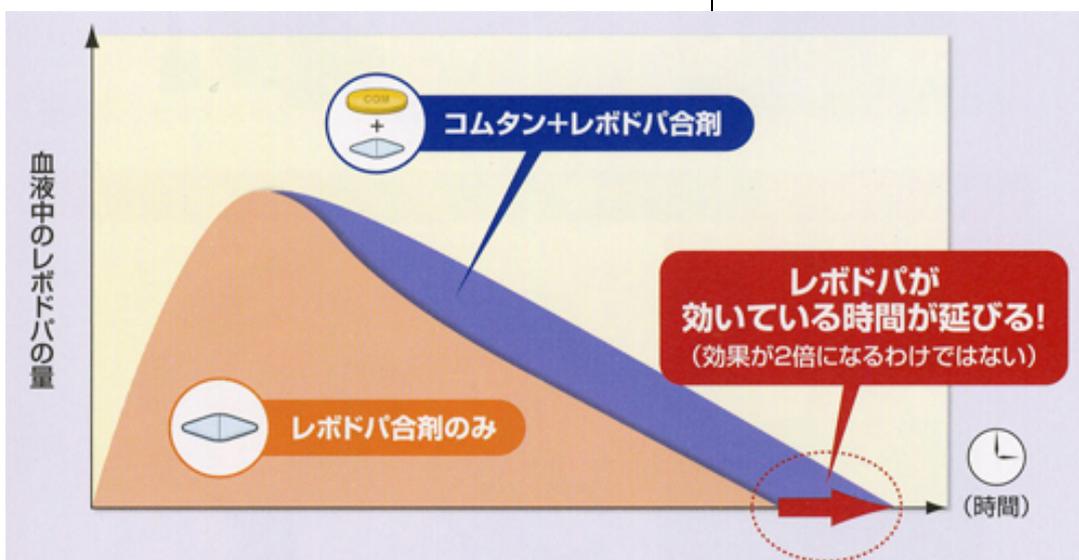


されます。しかし、これだけでは COMT が働いてしまいますから COMT 阻害薬を同時に服用しておけば分解が抑えられるわけです。こうして内服し吸収された L-ドーパは分解を免れて効率よく脳に移行していきます。DDC 阻害薬や COMT 阻害薬は L-ドーパを脳に送り込むだけで自身は脳に入って抗パーキンソン病薬として働くわけではありません。

繰り返しになりますが、COMT 阻害薬は L-ドーパ・DDC 阻害薬の合剤と同時に内服することが大切です。すでに欧米では Stalevo (スタレボ) という商標で COMT 阻害薬のエンタカポン (コムタン) と DDC 阻害薬のカルビドパを L-ドーパに配合剤した錠剤が使用されています。では、そのようにしてまで使われる COMT 阻害薬がもたらす効果にはどのようなものがあるのでしょうか。

図2に示すように、COMT 阻害薬の作用の仕方からわかるように L-ドーパの分解を抑えるので、血液中の L-ドーパの濃度を維持する時間が延びます。つまり効果時間が延びることになります。この際、1回の内服に限ってみると L-ドーパの最高濃度には不思議と影響を与えないようです。

図2 : L-ドーパ (=レボドパ) 血中濃度の維持



効果時間が延びると、wearing-off (ウェアリング・オフ) がみられる患者さんには好都合です。Wearing-off とは薬効時間の短縮です。例えば、朝食後に飲んだ薬が昼前には効果がなくなってしまい、パーキンソン症状が悪化することをいいます。開発治験の成績ではこのオフの症状の緩和に有効性が認められています。上手に使えば大変よい薬です。

ドパミン受容体を波動性に刺激すると不随意運動の出現などの副作用が現れやすいという動物実験をもとにした報告があります。これとは逆に持続性に刺激することでそのような副作用が抑えられるであろうという推定から、COMT 阻害薬を使用することが推奨されることがありますが、現時点で明確な結論は出ていないようです。

この薬剤を使用する上で注意すべき点はいくつかあります。まず着色尿です。暗い黄色あるいは赤みがかかった茶色の尿が高頻度に見られます。最初は驚く方が多いのですが、着色尿自体はなんら心配いりません。その他にはパーキンソン病の薬一般にみられるものが副作用として現れる可能性があります。

### 終わりに

以前から熱心に読んで下さる方は文章に重複が多いと思われるかも知れませんが、この号だけを読んだ方には何のことやら分からないといったこともあるようです。その辺の書き方が難しいのですが、もうしばらく薬の話が続きますのでお付き合い下さい (M.T.)