

エキスパートに聞く

No.19



聞き手 埜中 征哉

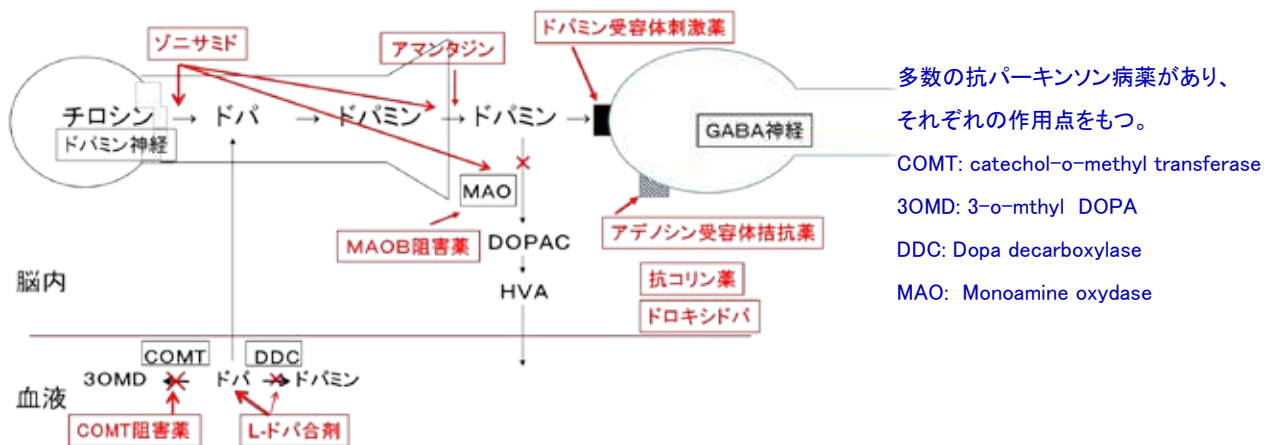
公益財団法人 精神・神経科学振興財団 理事

お話 村田 美穂先生

国立精神・神経医療研究センター 病院長

抗けいれん剤（ゾニサミド）がパーキンソン病治療薬へ発展 —臨床医の鋭い臨床観察力が治療薬の開発へ—

パーキンソン病治療薬



ゾニサミドはこの図に示したドパミン合成亢進作用、ドパミン放出亢進作用、MAOB 阻害作用の他、線条体 GABA ニューロンにあるデルタ1オピオイド受容体刺激作用や、視床下核を主体とする T 型カルシウムチャネル拮抗作用により、抗パーキンソン作用を示していると考えられています。

愛犬の死が医師になる決心へ

埜中：本日はご多忙なか時間を割いていただきありがとうございます。まず、村田先生のご略歴と、ご専門のパーキンソン病に興味をもたれたきっかけなどお話をさせていただけますか？

村田：生まれたのは、山梨県の甲府で、2歳から横浜育ちです。幼稚園のころ、診療所に行くと、薬局の中で天秤を使って薬を量るのを見るのが面白かったので、薬剤師になろうと思ったのですが、でも、なるなら医者のほうが面白いかなと思っていました（笑）。小学校2年のときかわいがっていた犬が腎臓がんで死んだので、私はがんを治す医師になろうと決心しました。私が幼稚園くらいの時からかわいがっていたテリア系の雑種で、その頃ですから外で飼っていましたが、いつもそばにいました。

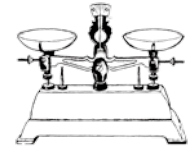
埜中：じゃあ、随分かわいがっておられたんですね。

村田：受験時は自分の進路について、いろいろ考えましたが、やはり初志貫徹で筑波大学医学専門学群に入りました。学生ときは循環器内科と神経内科が結構面白くて、どちらにしようか迷いました。神経内科よりも循環器の方が診断や治療がパッパとできそうなので、循環器に行く方に傾いていたのです。ところが6年生の保健所実習で、考えが変わりました。難病患者の訪問看護をしている日立の保健所を選んだのですが、ちょうど大学で実習で受け持たせていただいた患者さんがいる管内でした。その方は長期療養型の病院に入院されていたのですが、保健師さんがそこに連れて行ってくださいました。私はその方の診察でいろいろな神経学的所見を教えてくださいましたので、「あの時は実習にお付き合いいただき本当にありがとうございました。」という感じだったのですが、患者さんはよく見てくれてうれしかったといってください、ここではあまり先生にも会ったことがないというようなことをおっしゃっていました。「病院というより、収容所になっている、神経難病の患者さんをこういう状態にしてはいけない。何かできることがあるはずだ」と義憤にかられた私は（笑）「何かできることがあるはず、神経内科に行こう」と決めたわけです。当時神経内科は治らない病気ばかりと思われていましたが、そのころの筑波大学神経内科のスタッフは、金澤一郎先生、葛原茂樹先生など明るい方ばかりだったせいもあるかもしれないですね。

埜中：先生が勉強を始められたのは筑波大学の神経内科ですね。神経内科で先生が最初に目指された研究は何ですか？

村田：最初は筋萎縮性側索硬化症（中年以降に発症し、四肢の筋力低下、呼吸不全をきたす難病）を治そうと思ったのです。治そうはちょっと言い過ぎですけど、でも何かやりたいなど思ったのです。

埜中：夢や目的は大きい方がいいと思います。



パーキンソン病研究への第一歩

村田：そう思ったのですが、計画していた試薬がなかなか手に入らなかったりといろいろあり、最初は神経疾患の脳内アミノ酸濃度を測ったりしていました。ある日、多チャンネルの高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を金澤先生が導入されました。まだ日本に1台しかないということでした。パーキンソン病では、L-ドパの濃度の変動により症状が変動するウェアリング・オフ現象というものがありますが、本当に症状と一緒にL-ドパの濃度が変化しているのか見てみたいと思い、症状変動のある患者さんをお願いして、L-ドパ血中濃度を測るということを始めました。当時はドパミンアゴニストなどもほとんどなく、これがまた面白いほど症状と一致するのです。それをきっかけにドパミン系の仕事をするようになりました。

パーキンソン病ではドパミン系という1つのシステムの障害なのに、病像が多様です。ある人は震えがすごく強い。ある人は、ひとりでは起き上がれないのに、いったん起き上がると、すたすたと歩ける。固縮や震えはほとんど目立たないのにアキネジア（無動：動きが少ない、動きがゆっくり）が強い人もおられるし、パーキンソン病は単純な病気だと思っていたら、随分興味深い病気だなと思いました。

埜中：そうすると、先生はパーキンソン病の患者さんを診ていて、症状の多様性、ドパミンの血中濃度との関連性など、まだ十分に解決されていない点に興味を持たれたのですね。

村田：そうですね。1系統疾患なのにこの多様性はどこからくるのだろうと、すごく興味を持ちました。

埜中：パーキンソン病というのは、症状によって分類されているのですか？

村田：一応、振戦優位型とか、無動-筋固縮（akinetic-rigid）型とか区別されています。でも経過や治療により前面に出る症状は変わりますので、分類はむずかしいです。そのような違いを遺伝的多型で説明できないかと考え、20世紀末に戸田達史先生（現神戸大学医学部神経内科教授。福山型先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子

を明らかにされたことで有名)に相談し、21世紀からゲノム研究に関わらせてもらうようになりました(当時ミレニアムという大きな研究費がついたので)。実は戸田先生は金澤先生が東大に赴任された1991年の夏に筑波大学に分子生物学の実験の研修にみえていて、当時大学院生であった私は一緒に実験していました。

埜中: じゃあ割合早く、遺伝子多型と臨床症状の多様性についてチャレンジされたのですね。

村田: そうですね。大学院のテーマは「血中及び脳内ドパミン系に対するL-dopa投与の影響」でした。学位論文の仕事が1月に終わって4月から東大に移ることになっていたのですが、その間に当時実験室で行っていたハンチントン病の遺伝子クローニングの実験を手伝いながら医科学修士の学生に分子生物学実験を教わっていました。その学生さんが今、国立精神・神経医療研究センターメディカルゲノムセンター(MGC)臨床ゲノム解析室長の飯田有俊先生です。

埜中: そして先生は、筑波大学から東京大学医学部の神経内科学教室に移られ、パーキンソン病の研究を続けられていたのですか？

村田: いいえ。東大神経内科に所属して1年ほどは東京医科歯科大学教授の岡澤均先生とハンチントン病のクローニングをしていました。

埜中: すると先生はパーキンソン病のSNPをされたり、ハンチントン病の遺伝子クローニングを心がけられたり、分子生物学的研究にかなり詳しい方だったのですね。そのことをあまりよく知らずに失礼しました。

村田: でも、1993年1月からは1年間東京都老人医療センター(現東京都健康長寿医療センター)に行くことになり、そこでまた多くのパーキンソン病患者さんを拝見しました。一年後医局に戻ったのですが、ハンチントン病は1993年3月にクローニングされ、東大の中でも大学院生を中心に次のステージの研究が進んでいました。一方、パーキンソン病の研究をやっている人が東大の中にはあまりいなかったのです。パーキンソン病の研究はまだまだすることがあると思います、そこで私はパーキンソン病で行こうと思いました。

埜中: そうすると、やっぱり患者さんも診る、分子生物学的な実験もやるということが続けられたのですね。

村田: はい。

パーキンソン病は脳黒質のドパミンが枯渇

埜中: 先生のご略歴を簡単にお聞きする予定でしたが、楽しくて時間が過ぎてしまいました。一番大切なパーキ

ンソン病について、お聞かせいただけませんか。

村田: 基本的には成人以降に発症する病気で、脳の黒質のドパミン細胞が変性、脱落することによって、振戦、固縮、無動というような症状が出る病気です。動きが少ない、動きがゆっくりということを示す「無動」が最も中心をなす症候だということになっています。加齢とともに増加して、昔は60代発症が一番多いといわれていたのですが、今は70代発症のほうが多くなっています。病気に効く薬がかなりあるので、10年、15年、普通に歩いてというか、少なくとも外来には歩いていらっしゃる方が多くなっています。寿命としては健常人とあまり変わらないといわれています。

埜中: 普通に天寿を全うするということですね。

村田: はい。今、患者さんが大体16万人ぐらいいるといわれています。

埜中: すると、どのぐらいの頻度ですか、100人당りに1人ぐらいですか。

村田: そうですね。70歳以上は1%といわれています。最近では欧米では65歳以上で2-3%という報告もあります。決して珍しい病気ではなくなってきていますね。

埜中: 神経の病気ではあるけれど、薬を調節したりするとよくなったりして、やりがいがありそうですね。

村田: はい。非常に、楽しいと言ったら患者さんに申し訳ないですけど、少なくとも若い先生には、医者の方の見せ所というか、さじ加減で明らかに患者さんが変わります。

埜中: 逆に言うと、かなり経験が必要だということになりませんか？

村田: そうですね。基本的には、L-ドパという薬は非常によく効くんですね。そのときにどのぐらいの量を入れたらよくなるかというのは、ドパミンの吸収の個体差も大きく、正直、やってみないと分からない部分があります。うちでは入院した患者さんに1錠のL-ドパの合剤を飲んでいただいて、血中濃度がどう変わるか、症状がどう変わるかというような検査をしているのです。その結果から、こういう飲み方をしたら、効いている時間が長くなりますよとか、副作用なく効かせるためにはこの方には1回何錠の処方が良いかなどがわかってきます。

埜中: 今も治療薬としてはL-ドパとアゴニストが主流ですか？

村田: そうですね。L-ドパは非常によく効きますが、半減期が1時間なので、そのウェアリング・オフ現象(神経細胞の脱落、つまり病気の進行に伴いL-ドパの効果持続時間が短くなって、朝飲んだ薬が昼までもたなくて、症状が変動する)が出てきたり、刺激し過ぎて勝手に体



L-ドパという薬はいい薬なんですけど、半減期が短くて脳内移行がすごく悪いのです。じゃあ、その2つがクリアできて、ドパミンを増やすのだったら、ゾニサミドはすごくいい薬かもしれないと思ったわけです。

(右：村田美穂先生 左：埜中征哉理事)

が動いちゃうようなジスキネジアが出てくることがあります。それをよくするために、もう少し穏やかに効いて長い時間効くアゴニストを使いましょうという話だったわけです。ところが、アゴニストをたくさん使えばL-ドパと同じレベルに効くのかというと、そうはいかないんですね。天井効果があるので。むしろ量が多くなると幻覚とか他の副作用が多くなってしまって、結局、脱落例が多くなったのです。10年ぐらい前はアゴニストは安全、L-ドパは危険、みたいなキャンペーンがあったのですが、実際には副作用の頻度はアゴニストのほうが多いこともわかり、両者の欠点を補ってうまく使うようになってきました。

埜中：いよいよ本題に入るんですけど、先生がゾニサミドを見つけたのは2000年でしたか。

村田：はい。

埜中：まず、そのきっかけをお聞かせください。

てんかんを合併したパーキンソン病患者さんに抗けいれん剤ゾニサミドが著効

村田：きっかけは全くの偶然なんです。1990年ぐらいから次々とアゴニストが開発され、国際学会にいくと、日本で使えないものばかりでした。で、ようやく日本に入ってきて使ってみると、L-ドパに比べて薬価が高いわりにそんなにすぐ効くかというところでもなかったのです。なので、なんとかウェアリング・オフをよくできないか、もうちょっと何か神経保護的な作用のある薬を作れないか、さらに日本から何か発信できないかというつもっていました。

そうこうしていたら、たまたまパーキンソンの患者さんがけいれん発作を起こしたんですね。

埜中：それはよくあることなんですか。偶然ですか？

村田：全く偶然です。とりあえずバルプロ酸を処方したのですが、増量していてもなかなか完全に発作が止ま

りませんでした。ちょうどそのころ、抗けいれん薬であるゾニサミドは神経保護作用があるという話を知り、しかもそのころわが国初の最も強力な抗てんかん薬ということになっていたのです。この方はパーキンソン病薬のほかに抗てんかん薬も一定期間以上飲まなければいけないのだなと思って、それなら、もしかしたら神経保護作用があるかもしれない薬のほうがよいか、強力そうだし、と思って使ってみました。

埜中：神経保護作用ってどういうことなのですか？

村田：虚血などによる海馬の神経細胞死を抑制するというものです。私自身、そんなに信じていたわけでもないのですが。

埜中：神経保護作用なんて漠然としているので、普通はなかなか信じませんよね。

村田：それで患者さんに抗けいれん薬ゾニサミドを出したら、もちろんてんかん発作は止まったのですが、その上、驚いたことにパーキンソン症状までよくなってしまったのです。お子さんが3人いて、3交代でお父さんの面倒を見てくださっていたのです。その日外来に息子さんが一緒に来られて「先生、なんか分からないけど、一人で何でもするようになったよ」「トイレに手助けなしに行けるようになった」「一人でお風呂に入れるようになった」と言われたのです。診察室に入ってきた患者さんは明らかによくなっておられました。

埜中：先生はびっくりされたでしょうね。

村田：ゾニサミド投与で、どうしてよくなるのだろう、もし本当に神経保護作用があったとしてもすぐ症状がよくなるはずはないだろうと思って調べたら、線条体でドパミンが増えているという論文が1本あったのです。弘前大学精神科のグループが抗てんかん薬としてのゾニサミドの研究をいろいろされていて、その中で報告されていました。もともとゾニサミドって半減期が長い薬なのです。抗てんかん薬なので、脳内移行が非常によくて、しかもドパミンを増やすかもしれない。L-ドパという薬はすごくいい薬なんですけど、半減期が短くて脳内



移行がすごく悪いのですね。それが最大の弱点だったんです。じゃあ、その2つがクリアできて、ドパミンを増やすのだったら、すごくいい薬かもしれないと思ったわけです。
壺中：そこに着眼したのはやっぱり先生の偉大なところですね。

村田：それで、もし本当にこの薬が効くのだったら、ウェアリング・オフのある人では、L-ドパは効くけれど、効果の持続が短いことが問題なわけですから、一番この薬の効果がわかり易いだろうと思いました。そこで、ウェアリング・オフのはっきりしている比較的若くて元気そうな人に飲んでいただいたら、次に見えたときに、「先生、お見事」と言ってくださったのです（笑）。

壺中：「やった」と思われたでしょうね。

村田：「何がよかった？」と聞いたら、「効いている時間が長くなった」と言われました。もう一人の方は、「口が渇く」と言われたので、「じゃあ、やめましょうか」と言ったら、「いやいや、口が渇くけど、確実に効くから、半分にして飲んだ」と言われました。そこで、これは本当に効くのではないかと思ったわけです。

壺中：3人続けて著効。もう確実に思われたでしょうね。

村田：会社から、ゾニサミドの原末をもらって、次のような実験をしました。当時、私はネズミにL-ドパを飲ませて線条体を取り出してドパミンを測ることをしていたので、ゾニサミドの原末を、ネズミに飲ませて、線条体でドパミンが増えるかどうか見たら、本当に増えていたのです。それで、これはいける！と思ったのです。

壺中：実験的にも裏付けできて、すごいですね。

村田：そして、9人の患者さんに飲んでいただいて、本当にちょっとびっくりするぐらいよくなったんですね（図1）。L-ドパは効くけど効いている時間が短いという人を選んでお願いしたところ、そのオフの時間が確実に短くなったし、オフの状態がよくなったということなので、これはいけると思って会社に治験をお願いしました。

壺中：有効性の確認には、ダブルブラインドテストなどをなされたのですか？

村田：そうです。ゾニサミドをもともと開発した日本の製薬会社が進めました。あの頃はまだ医師主導治験という考え方がなかったのです。でも会社も最初は半信半疑だったと思います。第2相は探索的ということで1群30人と少ない人数でやったのですが、やってみたら

すごくよい結果が出ましたので、そのまま大規模二重盲検試験に進むことができ、これもよい結果を得られました。

壺中：それで、治療薬として認められたわけですよね。

ゾニサミドはパーキンソン病治療薬として承認

村田：ゾニサミドはトレリーフという名前で発売されました。でも、私としては不本意なところもありました。元々安くて効果が高い薬を作ろうと思ってはじめてなのに、すごく高い薬価が付いたのです。ゾニサミドは抗てんかん薬エクセグランだと100mg40円ぐらいなのに、抗パーキンソン病薬トレリーフになったら、25mg 1100円ぐらいになってしまいました。もちろん、25mgでも10円、というわけにはいかないと思っていましたが、ここまで高くなるとは思いませんでした。ちなみに会社の名誉のために言うと、この価格は会社が勝手に決めるのではなく、中医協で公式に沿って計算するところになるのだそうです。drug repositioningという言葉は当時まだなかったと思いますが、とにかくすでに安全性が認められ使用されている薬剤で、しかもてんかんには300-600mg/日で投与するところ、パーキンソン病には25mg、50mgという量で効くわけですから、安全性を担保するための基礎データを新たに作る必要もなく、通常の薬の開発よりコストは少なく済むわけです。しかし、そういう薬に対する薬価を決める形がありませんでした。レジデントのころ、methotrexate (MTX) が悪性腫瘍に使うメソトレキセートなら2.5mg 40円が、リウマチで使うリウマトレックスという名前になると2mg 286円になることに憤慨していた私は、その時から問題だったはずなのに、どうして日本はしくみが変わらないんだ、と怒っていました。
壺中：少し高価な薬にはなったけれど、それは非常に朗報で、もうかなりの人が使っていますか？

村田：そうですね。ウェアリング・オフのある方だと割と使っていると思います。それにこの薬はいろんな作用があるのです。ドパミン系だけじゃなくて、T型Caチャネルブロッカーの作用があって、震えに結構効くのです。パーキンソン病の震えというのは静止時の細かい震えが特徴なんですけど、中には粗大な震えが出る人がいるのです。そういう人はあまりドパミン系の薬が効かないのですが、ゾニサミドはそれによく効くのです。

壺中：ゾニサミドの有効性が確立し、多くの患者さんに使用されるようになったので、製薬会社は大もうけではないですか。

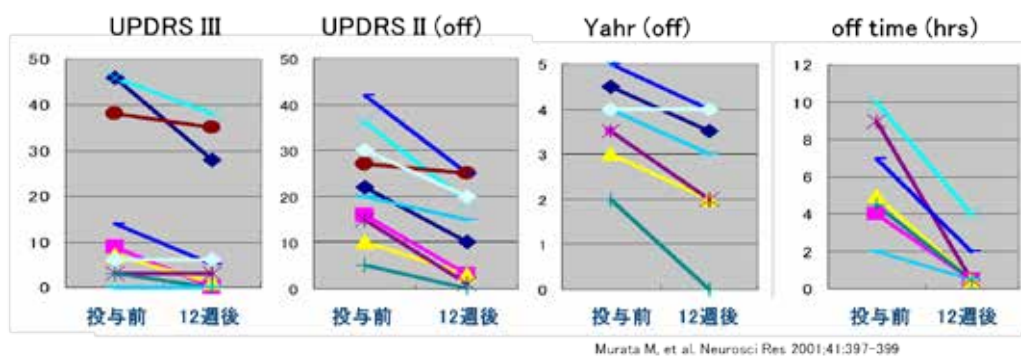


図1 ゾニサミドの最初の臨床研究の結果

進行期パーキンソン病患者9名での研究。

オープン研究ではあるが、極めて良い結果が得られたことでその後の治験につながった。

UPDRS III： オン時（ドパ効果出現時）の運動機能の指標

UPDRSII(off): オフ時（ドパ効果が切れている時間）の日常生活動作の指標

Yahr (off): オフ時のパーキンソン病重症度（1-5 の5段階）

Off time (hrs): 1日のオフ時間の合計時間

村田：そうかもしれませんね。

埜中：もちろん先生は英語で論文を出されて、他の国からも論文が出て、世界的にはかなり広く使用されているのですか？

村田：抗てんかん薬としては世界中で使われているのですが、抗パーキンソン病薬として認可されているのは日本だけです。でもこれから使われるかもしれません。実はゾニサミドは副作用が少ないのが特徴の一つなのです。ドパミン系の薬剤では避けて通れない副作用に幻覚とジスキネジアがありますが、そのいずれもゾニサミドは非常に少ないです。DLB（レビー小体型認知症）は幻覚が出やすいのが特徴なので、DLBのパーキンソン症状に対する治療はかなり難しいのですが、ゾニサミドは副作用が少ないので、かなり安全に治療をすることができそうなのです。実は今、治験をしています。

埜中：やっぱりそれも効きそうですか。

村田：ええ、割と良さそうで、第2相はうまく行って、第3相がもうすぐキーオープンなんですけれど、幻覚を悪くしないで運動症状がよくなりますということが出せると、海外でも使われるかもしれないです。

埜中：先生は国際誌に、ゾニサミドにはいろいろな効果があると報告されているのですから、もっと全世界に認めてもらいたいですね。

ちょっとした臨床的な現象を病気の治療のヒントに結びつけられ、それを動物実験で確かめられて、また、それを治験に持っていかれたのはすごいと思います。それ

で神経学会で荣誉ある榊林賞というのをもらったのですね。

村田：はい。実は1996年ごろ榊林先生は手術を見にいらっしゃいとおっしゃってくださったのです。それで月2回ぐらい通っていました。

埜中：脳定位手術ですね。パーキンソン病の患者さんに手術をしたら震えがピタッととまった映像を見せてもらったことを記憶しています。

村田：先生の目が悪くなって手術できなくなるまでの間ずっと行かせていただいてパーキンソン病について、あるいはもっと広い範囲で多くのことをお教えいただきました。そういう意味でも榊林賞はすごくうれしかったです。

埜中：臨床医の注意深い観察が治療へのヒントを与えてくれる。そのヒントを確認して、治療への応用に結びつける、さらにその有効性を科学的に証明する。先生が行ってこられた一連の研究の全容が分かりました。とても感動的なお話でした。

長時間、貴重なお話を聞かせていただきありがとうございました。この薬で先生が大金持ちに成られ、センターの財政がよくなったらいいのですが（笑）。本当に楽しい時間をありがとうございました。先生の前で、緊張して手の震えがきていたのですが、とまりました（笑）。

（収録 2017年3月8日）