

パーキンソン病治療における和漢方剤の新たな可能性について

加藤 敦

富山大学附属病院薬剤部

パーキンソン病の治療法として一般的にドパミン (DA) の前駆物質であるレボドパを投与し脳内の DA を補充する方法が用いられている。しかし、レボドパ製剤を長期間大量に投与した場合、薬効の減弱あるいは持続時間の短縮によって次の服用時間前に症状が強くなる、いわゆる wearing off 現象が現れることが知られている。従って現在では、レボドパが末梢で DA に変換されるのを抑制する目的でカルビドパやベンセラジドなどのドパ脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) を配合した製剤を用いた治療が主流になっている。しかしながら、これら合剤服用患者では、DCI の作用によりレボドパから 3-O-メチルドパ (3-OMD) への代謝が逆に亢進してしまい、結果的に血液脳関門においてレボドパの脳内へ移行を阻害してしまうことが新たな問題となっている。そこで、本研究ではレボドパから 3-OMD への代謝に関与するカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) に着目し、パーキンソン病治療に汎用されている和漢方剤による阻害効果を検討した。測定した 6 種の和漢方剤 (半夏厚朴湯、川芎茶調散、芍薬甘草湯、四逆散、六君子湯、抑肝散) のうち、川芎茶調散と抑肝散に阻害活性が認められた。次に、川芎茶調散の構成生薬に着目し同様の測定を行ったところ、川芎が強い阻害活性を示し、香附子と荊芥にも中程度の活性が認められた。パーキンソン病に用いられる方剤の多くは、四逆散や芍薬甘草湯に代表されるように芍薬と甘草をベースとするものが多いが、両者には顕著な COMT 阻害活性は認めら

れなかった。川芎から活性成分の単離を試みたところ、阻害物質として ferulic acid, sinapic acid, 5-hydroxyferulic acid および chlorogenic acid が同定できた。このうちメタ位に水酸基が配位している 5-hydroxyferulic acid と chlorogenic acid には、比較的強い COMT 阻害活性が認められた。また、5-hydroxyferulic acid は Lineweaver-Burk Plot を作成して検討した結果、競合型の阻害様式を示すことが明らかとなった。以上の結果から、川芎茶調散はパーキンソン病治療にあたり、COMT 阻害作用によってレボドパの代謝を抑制し、脳内への移行性を高めている可能性が考えられる。