

一般演題抄録

I-3 パーキンソン病モデルラットにおけるアマンタジンの
治療効果は反復投与により変動する

○村上佳生¹⁾ 西島春生²⁾ 中村崇志²⁾ 木下郁²⁾ 今智矢³⁾
鈴木千恵子³⁾ 畠山誠彦³⁾
(弘前大学 医学部医学科5年¹⁾ 同 医学部附属病院脳神経内科²⁾
同 大学院医学研究科神経内科学講座³⁾)

【背景】パーキンソン病は黒質のドパミンニューロンが進行性に脱落する神経変性疾患である。最も有効な治療薬はドパミンの前駆体であるL-Dバであるが、病気の進行とともにその有効性は減弱し、ウェアリングオフ(効果が切れて動けなくなる)やL-Dバ誘発ジスキネジア(自分でコントロールできない異常不随意運動)が出現する。アマンタジンはL-Dバ誘発ジスキネジアに対して臨床応用されている唯一の薬剤であり、さらにオフ時間の短縮効果も報告されているが、長期反復投与後の効果持続性については諸報告あり定かでない。

【目的】パーキンソン病モデルラットを用い、L-Dバ誘発性の異常運動に対するアマンタジン反復投与の効果を検討する。

【方法】神経毒である6-hydroxydopamineを脳内に注入して片側パーキンソン病モデルラットを合計22匹作成した。まずL-Dバ単独療法群、L-Dバ・アマンタジン併用療法群に分け、15日間の薬物投与を行った。その後それぞれの群をさらにL-Dバ単独療法群、L-Dバ・アマンタジン併用療法群に分けて16日間の薬物投与を行った。この4群で行動評価(day 1, 7, 14, 16, 22, 29)を行った。異常行動のうち回転運動がL-Dバの抗パーキンソン病効果の、上肢・体幹・口部の不随意運動がジスキネジアの反映と考えられ、それぞれについてスコアをつけた。薬物最終投与後に脳を摘出し、線条体を含む脳切片で免疫染色を行った。

【結果】初回薬物投与時はアマンタジン併用群でジスキネジアは抑制された。反復投与後にはジスキネジア抑制効果は消失した。Day16にアマンタジン併用を開始した群も、開始時にはジスキネジア抑制効果があり、その後失われた。一方回転運動については初回薬物投与時にはアマンタジンによる効果を認めなかったが、反復投与後にアマンタジン併用群で回転運動持続時間が延長した。すなわちオフ時間短縮効果が現れた。ドレプリンに対する免疫染色ではL-Dバ単独療法群で病変側の陽性構造物(樹状突起上スパインを反映)が肥大しており、アマンタジンを併用してもやはり肥大していた。

【結論】アマンタジンの抗ジスキネジア効果は持続しないので患者への投与時は漫然と使うべきではない。一方アマンタジンのオフ時間短縮効果は反復投与後に現れるので、すぐに効果がでなくても一定期間使い続けるべきである。