

レボドパとドパミンアゴニスト



最近の症例検討で『パーキンソン病患者に認知症が発症した際に推奨される認知症治療薬は?』という題目を取り上げました。早期パーキンソン治療では高齢者または認知症の患者さんにはレボドパをまず先に使うと『パーキンソン病診療ガイドライン2018年版(以下、ガイドライン)』に書いてあります。ドパミンアゴニストを最初に利用しない根拠は何でしょうか?という話題になります。

1) パーキンソン病の概略

パーキンソン病は原因不明の黒質-線条体のドパミン神経変性から生じる運動症状(無動、振戦、強剛、姿勢保持障害)から発症し、次第に他の神経系(ノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系)も変性し、非運動症状(睡眠障害、精神・認知・行動障害、自律神経障害、感覚障害等)も出てきます。

2) ガイドラインが推奨する早期パーキンソン病治療

おさらいになりますが2011年版ガイドラインと併せて読み解くと以下のようにになります。

①非高齢者(65歳未満)の場合

- ・非高齢者は日内変動や運動合併症がでやすいため、副作用で日内変動や運動合併症が出にくいドパミンアゴニストまたはMAOB阻害薬を選択する。
- ・改善が認められない場合はレボドパを含む他剤への変更または他剤との併用を考慮する。

②高齢者、精神症状・認知症合併の場合

- ・ドパミンアゴニストでは精神症状などがレボドパより出やすいため、レボドパを選択する。
- ・改善が認められない場合はレボドパ増量もしくはドパミンアゴニストやMAOB阻害薬を追加する。
 ◀いずれにしても症状が進行してくると両方の併用もありということにはなります。

3) 早期パーキンソン病治療の臨床効果での両薬剤群間の違い

ガイドラインではレボドパ製剤群とドパミンアゴニスト/MAOB阻害薬(レボドパ以外)群の2つに分けて評価項目①運動症状改善から⑥副作用による脱落例まで比較検討した結果が掲載されています。レボドパ以外群を基準(0又は1)にした時のレボドパ製剤群の効果(平均値の差や比)で示されています。

評価項目	レボドパ製剤	レボドパ以外	評価項目	レボドパ製剤	レボドパ以外
①運動症状改善	-3.5(-5.3, -1.5)	0.0 [#]	④精神症状発現	0.5(0.3, 0.8)	1.0 ^{\$}
②ジスキネジア発症	2.0(1.6, 2.7)	1.0 ^{\$}	⑤認知機能改善	1.0(0.0, 1.8)	0.0 [#]
③症状日内変動	1.3(1.2, 1.5)	1.0 ^{\$}	⑥脱落例(副作用)	0.45(0.3, 0.8)	1.0 ^{\$}

()内は95%信頼区間(95%CI)を現わし、#は差で評価(95%CIが0をまたいでいないと有意差あり)、\$は比で評価(95%CIが1をまたいでいないと有意差あり)。ゴシック体赤字部分の薬が各評価項目で有意に優れていることを示します。以上の結果をまとめますと次のようになります。

1. 早期治療においてはレボドパ製剤が運動症状の有効性、副作用少なさから好ましい(①⑥)。
2. 精神症状が出やすい高齢者・認知症患者にはレボドパ製剤が第一選択となる(④⑤)。
3. 症状の日内変動が出やすい若年者(65歳未満)にはドパミンアゴニストもしくはMAO-B阻害薬が第一選択となる(②③)。

これらの臨床比較試験の結果がガイドラインでの薬剤選択の根拠になっていると思われます。

4) ドパミンD2受容体への親和性

臨床効果以外で選択の根拠はないのでしょうか？パーキンソン病発症には**ドパミン受容体**(特にD2受容体)への**ドパミンの刺激不足**が関与すると言われています。レボドパはドパミンの前駆体でドパミン神経内部に入りレボドパからドパミンに変換され分泌され、相手神経のドパミンD2受容体を刺激して症状を改善します。ドパミンアゴニストはドパミンの代わりに直接ドパミンD2受容体を刺激します。MAOB阻害薬はドパミンを分解する酵素(MAOB)を阻害して脳内で不足しがちになるドパミンを少しでも長持ちさせる薬になります。いずれもドパミンD2受容体を刺激することには違いはないのに、どうして2)項のような選択肢の違いがでてくるのでしょうか？ドパミンとドパミンアゴニストで受容体への親和性に違いがあるからでしょうか？

薬剤 \ 引用 I F	ロチゴチン	ロピニロール
ロチゴチン	10.2	—
ロピニロール	7.8	5.8
プラミペキソール	8.6	6.0
アポモルヒネ	9.3	—
プロモクリプチン	—	8.5
ペルゴリド	—	8.1
ドパミン	8.5	6.1

ロチゴチン(ニュープロパッチ®)とロピニロール(レキップ®)のインタビューフォーム(IF)から受容体への**阻害定数(pKi)**を拾いました(右上表)。pKi値は**値が大きいほど受容体との親和性が強くなります**。in vitro 実験ですから必ずしも臨床効果を反映しませんが、ゴシック体で示した非麦角系ドパミンアゴニストはドパミンと比べて特徴的にドパミンD2受容体への親和性が**高いとは言えない**ようです。結局、**親和性だけでは薬剤選択の根拠を説明できません**でした。

5) 血中濃度動態の違いから

代表的な成分で比較すると右ようになります(ドパミンアゴニスト*は徐放性製剤に限定しました)。

レボドパは半減期が短く1日3回投与した時、血中

一般名(商品名)	Tmax(h)	t _{1/2} (h)	回/日
レボドパ+カルビドパ(ネトパストン®)	1~5	2	3
プラミペキソール*(ミラックスLA®)	6~10	8.4~9.4	1
ロピニロール*(レキップCR®)	9~9.9	4.6~5.1	1
ロチゴチン*(ニュープロパッチ®)	16	5.3	1

濃度の上下動の振れ幅が大きいと予想されます。一方ドパミンアゴニストは全て徐放性製剤としてみましたが、ゆっくりと上昇しゆっくりと消失していくので上下動の振れ幅は小さいと予想されます。

以上の特徴を踏まえて**怪しげな結論**にまとめると『**非高齢者への投与**：非高齢者は高齢者より筋肉運動が元々活発なため、血中濃度上下動の激しいレボドパ製剤のピーク時は効果の出過ぎ、ボトム時は効果の無過ぎとなり日内変動への影響が見かけ上(?)強くでてしまう。その点ドパミンアゴニストは安定した血中濃度幅を維持できるので非高齢者への日内変動に対する影響が見かけ上少ない。**高齢者への投与**：もともと高齢者は認知機能や精神に影響を受けやすいがレボドパで1日3回生じる低い血中濃度の存在が精神症状へのダメージをある程度軽減している』とは言えないでしょうか？

6) まとめ

早期パーキンソン病での治療薬選択の根拠を、受容体への結合力では全く、薬物動態では怪しげにし説明できませんでしたが、**臨床比較観察の結果を基に治療薬の選択が設定**されているようです。

ただ14年以上観察した2研究においてレボドパ群とドパミンアゴニスト群で運動合併症の発現頻度では差はないとされているものもあり、実際には患者さんの症状や患者さんの意向(経済的な観点、公費適用の範囲)などで選択する必要があるとされています。(終わり)