

ドロキシドパと $\alpha 1$ 遮断薬

今回もある薬剤師さんの質問からの話題です。「ドロキシドパ（ドプス®）と前立腺肥大の薬 $\alpha 1$ 遮断薬が併用されるのですが、大丈夫なんでしょうか？一応疑義照会をかけてみたのですが、そのまま継続になりました」という内容でした。

1) ドロキシドパ（ドプスOD錠・細粒®、ジェネリックCap）について

適応症は1)パーキンソン病におけるすくみ足など、2)シャイドレーガー症候群などによる起立性低血圧など、3)起立性低血圧を伴う血液透析患者のめまい、立ちくらみなどが適応になっています。いずれの適応症も不足するノルアドレナリンの補給が目的になります。

ドロキシドパは脳内や全身に存在する芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素によってノルアドレナリンに変換されて本来の作用を発揮します。特にパーキンソン病における脳内のノルアドレナリン不足ではノルアドレナリン自体が血液脳関門を通過できないため、血液脳関門を通過できるドロキシドパを投与して脳内でノルアドレナリンへ変換させる方法が有用になります。

作用の機序を要約すると、各神経細胞にドロキシドパが取り込まれ細胞内にある芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素によりノルアドレナリンに変換され、さらにそのノルアドレナリンが神経終末から放出されて向こう側にあるアドレナリン受容体を刺激するという構図になります。副作用もノルアドレナリンの薬理作用による全身性の血圧上昇、動悸、尿閉などが報告されています。

この尿閉の機序：膀胱平滑筋には $\beta 3$ 受容体が多数存在しており、そこをドロキシドパから変換されたノルアドレナリンが刺激して膀胱を弛緩し、さらに膀胱の出口付近にある尿道括約筋や前立腺平滑筋にある $\alpha 1$ 受容体を刺激して出口を閉めるため尿閉につながるわけです。

2) 前立腺肥大治療薬 $\alpha 1$ 受容体遮断薬について

前立腺肥大症では尿道括約筋や前立腺平滑筋に存在する $\alpha 1$ 受容体の数が増加して、ノルアドレナリンの刺激を受けやすくなっており、その結果、前立腺などが収縮し尿道をふさいで尿を出にくくしています。この状態を改善するためにシロドシン(ユーフ)、タムスロシン(ハルナール)、ナフトピジル(フリバス)などの $\alpha 1$ 受容体遮断薬が利用され、尿路の閉塞を改善します。一方で血管の $\alpha 1$ 受容体の刺激は血管収縮になるため、その遮断作用は血管拡張からの低血圧という副作用を引き起こします。

3) ドロキシドパと $\alpha 1$ 受容体遮断薬の併用について

さて本題のきっかけとなった併用ですが、ドロキシドパの添付文書を見ますと、ドロキシドパから変化したノルアドレナリンと $\alpha 1$ 受容体遮断薬が $\alpha 1$ 受容体で相反する作用を示しますから、その程度は分かりませんがドロキシドパの作用が減弱するため併用注意の扱いになっています。

一方、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬のフリバス、ユリーフ、ハルナールなどの相互作用の項目にはドロキシドパの記載はありませんでした。

添付文書での相互作用の整合性が取れていない一例なのでしょうが、併用注意の記載のあるドロキシドパを基準にして対応すべきでしょう。

4) 過活動性膀胱(OAB)の治療

話は飛びますが、**過活動性膀胱**は**尿意切迫感**を必須とし、**頻尿**や**尿失禁**などの蓄尿障害を伴う泌尿器疾患です。**副交感神経系のアセチルコリン**は膀胱の**ムスカリン受容体**を刺激して膀胱を収縮し**排尿に作用**するため、過活動膀胱の治療には**蓄尿を目的とした抗コリン薬**のイミダフェナシン(ウリス/ステブラ)、オキシブチニン(ポラキス)、ソリフェナシン(ベシア)などが利用されます。また膀胱を拡張して**蓄尿**に作用する **$\beta 3$ 受容体作動薬**のミラベグロン(ベタニス)も利用されています。基本的には抗コリン薬か **$\beta 3$ 受容体刺激薬**の**単独療法**ですが、効果不十分時には両薬剤の**併用療法**も考慮されます。

5) 前立腺肥大症に過活動膀胱を伴う場合の治療

前立腺肥大症患者のうち**50~75%**は**過活動性膀胱症状**を伴うとされています。この場合、前立腺肥大で閉塞気味の尿道を開くのが優先か、過活動膀胱で尿失禁になるのを防ぐのが優先かという問題が出てきます。ガイドラインによると、まず閉塞気味の**尿道を開いて尿路を確保するのが優先**されます。つまり **$\alpha 1$ 受容体遮断薬をまず先に投与**して様子を見ることとなります。そして、過活動膀胱症状が改善されないようであれば、**抗コリン薬が併用**されます。ただし、**排尿困難や尿閉のリスク**が発生するので**慎重な投与**が望まれます。この併用療法の推奨グレードは**Aランク**になっており『**強く奨められる治療法**』になっているようです。

また **$\beta 3$ 受容体刺激薬**も抗コリン薬と同じ目的で **$\alpha 1$ 受容体遮断薬と併用**されます。

6) 再び、ドロキシドパと $\alpha 1$ 受容体遮断薬の併用について

ドロキシドパは**交感神経刺激系**の薬として、前項のベタニスと同様に過活動膀胱を伴う前立腺肥大症に **$\alpha 1$ 受容体遮断薬と併用**してよさそうな印象を持てしまいます。

しかしドロキシドパは代謝されて**ノルアドレナリン**になり膀胱の **$\beta 3$ 受容体**を刺激し**膀胱を拡張**、さらに前立腺平滑筋の **$\alpha 1$ 受容体**を刺激して**尿の出口を閉める**ため、尿を膀胱にためる方向に作用します。**完璧な蓄尿型薬剤**と言ってもよいでしょう。これに **$\alpha 1$ 受容体遮断薬**を併用しても**尿の出口での競合**が起こり十分な効果は得られない可能性があります。

一方、**ミラベグロン**は **$\beta 3$ 受容体を刺激する**だけで、たぶん尿の出口の **$\alpha 1$ 受容体**を遮断もしなければ刺激もせず悪さをしません。もちろん抗コリン薬も同様に出口には悪さをしません。出口は **$\alpha 1$ 受容体遮断薬**がしっかりと開いてくれていますので、**ドロキシドパと併用するよりは蓄尿にはなりにくい**という話になるのではないのでしょうか。

7) まとめ

以下は、あくまで私見で上記のような根拠しかないのですが、 **$\alpha 1$ 受容体遮断薬と抗コリン薬もしくは $\beta 3$ 受容体刺激薬との併用**は過活動膀胱症状を伴う前立腺肥大患者には**強く推奨**できるものの、**排尿困難や尿閉に注意**が必要になります。**強く推奨**の組み合わせさえ**注意が必要**なのですから、 **$\alpha 1$ 受容体遮断薬とドロキシドパ(ドプス®)の併用**は、前者の組み合わせ以上に**排尿困難や尿閉になる確率が高い**と思われるので、併用後のフォローが**強く必要**と考えられます。