

薬物相互作用 (19—パーキンソン病治療薬の薬物相互作用)

江角 悟, 黒田 智, 松永 尚, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (19. combination with antiparkinson agents)

Satoru Ezumi, Satoshi Kuroda, Hisashi Matsunaga, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

パーキンソン病は神経変性疾患としてはアルツハイマー病に次いで多い疾患である。パーキンソン病の有病率は加齢に伴い増加するため、患者数は増加の一途をたどっている。現在の有病率は約150人/10万人で、50歳以上の中高年での発症が多いが、小児から老年まであらゆる年代で発症しうる疾患である^{1,2)}。さらに、70歳以上での有病率は1%近いとされており、高齢者時代を迎えその頻度は更に高くなることが予想される。また、詳細は後述するが、現段階では詳細な原因や根治療法が確立されておらず、患者の生活面での負担が長期にわたることが考えられるため、厚生労働省の特定疾患治療研究事業の対象疾患として認定されている。

パーキンソン病の原因は、まだ十分には解明されていないが、中脳黒質線条体系のドパミンニューロンの選択的変性により症状が現れることが知られている。現在、ドパミン神経の変性を遅らせる、あるいは神経再生を促す治療法は確立されてい

いため、現時点でのパーキンソン病の治療は、欠乏したドパミンを出来るだけ生理的に補充する、あるいはドパミン受容体を刺激して神経伝達を正常に保つことに限られている。ドパミンは神経伝達物質の一つであり、ドパミン作動性神経は主として脳内の黒質—線条体系(A9神経系)や腹側被蓋野から側坐核にかけての領域である内側前脳束(A10神経系)に多く分布しており、他の神経系と複雑に神経伝達を行っている³⁾。したがって、中枢神経に作用する薬物は、パーキンソン病治療薬と相互作用を生じる可能性があると考えられる。また、ドパミンは末梢で血管を拡張し、利尿を高め、低血圧をきたす一方で、心収縮力を高める作用があり、さらに中枢性の降圧作用を持つことが知られている⁴⁾。すなわち、ドパミン様作用を示すパーキンソン病治療薬も血圧に影響を与える可能性があり、血圧に作用する薬剤と相互作用を示す可能性がある。以上をまとめると、パーキンソン病治療薬は長期間の服薬が必要であり、また多種類の薬物と薬物間相互作用を示すと考えられることから、パーキンソン病治療薬の相互作用には十分な管理が必要であると考えられる。

本編では、パーキンソン病治療薬を作用機序ごとに分類し、この分類ごとの薬物間相互作用について概説

する。

パーキンソン病治療薬の分類

作用機序に基づいたパーキンソン病治療薬の分類と投与禁忌を表1に示す。なお、L-ドーパ製剤については末梢性ドーパ脱炭酸酵素阻害剤(末梢性DCI)との配合剤が広く用いられており、相互作用についてもL-ドーパ+末梢性ドーパ脱炭酸酵素阻害剤配合剤(L-dopa合剤)と類似していると考えられるので、本稿では掲載を省略した。

1. L-ドーパ+末梢性ドーパ脱炭酸酵素阻害剤配合剤

L-ドーパは脳内に入り、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の作用でドパミンにかわり、減少したドパミンを補うことでパーキンソン病治療効果を示す。また、末梢性DCIは末梢におけるL-ドーパの代謝を阻害し、L-ドーパの脳内への移行を促進することでL-ドーパの必要量を減少させ、さらに消化器系副作用の発現を減少させる。L-dopa合剤の併用禁忌薬、併用注意薬を表2に示す。いずれの薬剤も、非選択的モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤と併用した場合、カテコールアミンの代謝が阻害されドパミン濃度が上昇するため、併用禁忌とされている。また、抗精神病薬などの脳内ドパミン受容体遮断作用のある薬剤と併用した場合、L-dopa

平成22年8月受理
 *〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
 電話：086-235-7640
 FAX：086-235-7794
 E-mail：sendou@md.okayama-u.ac.jp

表1 パーキンソン病治療薬の分類

分類	一般名	先発品名	投与禁忌
L-ドーパ+末梢性DCI	L-ドーパ+カルビドパ	メネシット, ネオドパストン	閉塞隅角緑内障, 非選択的 MAO 阻害剤投与中
	L-ドーパ+ベンセラジド	イーシー・ドパール, ネオドパゾール, マドパー	閉塞隅角緑内障, 非選択的 MAO 阻害剤投与中
ドーパミン受容体刺激薬			
麦角誘導体	プロモクリプチン	パーロデル	麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者, 妊娠中毒症の患者, 産褥期高血圧の患者, 心エコー検査により, 心臓弁尖肥厚, 心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者
	ベルゴリド	ベルマックス	既往に麦角製剤に対しての過敏症を有する患者, 心エコー検査により, 心臓弁尖肥厚, 心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者
	カベルゴリン	カバサル	麦角製剤に対し過敏症の既往歴のある患者, 心エコー検査により心臓弁尖肥厚, 心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者, 妊娠中毒症の患者, 産褥期高血圧の患者
非麦角誘導体	プラミベキソール	ビ・シフロール	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
	タリベキソール	ドミン	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者本剤の成分又はクロニジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
	ロピニロール	レキップ	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
中枢性抗コリン薬	トリヘキシフェニジル	アーテン	緑内障の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 重症筋無力症の患者
	ビペリデン	アキネトン	緑内障の患者, 本剤の成分に対し過敏症の患者, 重症筋無力症の患者
	メチキセン	コリンホール	緑内障の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 重症筋無力症の患者, 前立腺肥大等尿路に閉塞性疾患のある患者
	プロフェナミン	パーキン	緑内障の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 重症筋無力症の患者, 前立腺肥大等尿路に閉塞性疾患のある患者
	ピロヘプチン	トリモール	緑内障の患者, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者, 重症筋無力症の患者, 前立腺肥大等尿路に閉塞性疾患のある患者
COMT 阻害薬	エンタカポン	コムタン	悪性症候群, 横紋筋融解症又はこれらの既往歴のある患者
MAOB 阻害薬	セレギリン	エフピー	ベチジン投与中の患者, 非選択的 MAO 阻害剤投与中の患者, 統合失調症又はその既往歴のある患者, 覚せい剤, コカイン等の中枢興奮薬の依存又はその既往歴のある患者, 三環系抗うつ剤を投与中あるいは中止後14日間の患者, SSRI 又は SNRI を投与中の患者
ノルアドレナリン補充薬	ドロキシドパ	ドプス	本剤に対し過敏症の患者, 閉塞隅角緑内障の患者, イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤を投与中の患者, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 重篤な末梢血管病変のある血液透析患者
レボドパ賦活薬	ゾニサミド	トレリーフ	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
ドーパミン遊離促進薬	アマンタジン	シンメトレル	透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦, 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

合剤の作用にこれらの薬剤が競合的に作用し、相互の作用が減弱されるため、併用には注意が必要である。レセルピンやパパベリンといった薬剤にはアミン枯渇作用があり、脳内ドーパミン量が減少するためL-dopa合剤の作用を減弱させるため併用注

意とされている。また、本剤は鉄とキレートを形成し吸収が低下することから、鉄剤や鉄を含むサプリメントとの併用には注意を要する。一方、ドーパミンは降圧的に作用することから、他の血圧降下作用を示す薬剤との併用にも注意が必要である。

2. ドーパミン受容体作動薬

ドーパミン受容体作動薬はその構造的特徴から、麦角アルカロイド誘導体と非麦角系薬剤に分類される(表1)。作用機序はいずれも、薬物が直接、黒質一線条体系におけるドーパミン受容体を刺激して薬理作用を発現する。

ドパミン受容体作動薬の薬物間相互作用を表3に示す。ドパミン受容体作動薬はL-ドーパ製剤と同様に、脳内ドパミン受容体を刺激して薬理作用を示すため、ドパミン受容体遮断作用を示す抗精神病薬などとの併

用には注意を要する。血圧降下作用のある薬物と併用する場合も同様に注意が必要である。また、ドパミン受容体作動薬の中には薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) により主に代謝される薬剤があり、CYP

を阻害・誘導する薬剤やCYPの器質となる薬剤との併用には注意が必要である。具体的には、プロモクリプチンおよびカベルゴリンの代謝にはCYP3A4が大きく関与し、ロピニロールはCYP1A2により代謝されることが知られている。一方、プラミペキソールは肝代謝をほとんど受けず、主に腎排泄により消失するが、有機カチオン輸送系を介して排泄されるため、アマンタジンやシメチジンなど、有機カチオン輸送体を介して排泄される薬剤と併用した場合、クリアランスが低下するおそれがある。また、ペルゴリドは血中蛋白結合率が97.1%と非常に高いため、蛋白結合に影響を与える薬剤と併用した場合、非結合型薬物の血中濃度が上昇する可能性がある。

表2 L-ドーパ・末梢性ドーパ脱炭酸酵素阻害剤配合剤の薬物間相互作用

	非選択的MAO阻害剤	レセルピン	降圧薬	抗精神病薬	抗パーキンソン病薬	パパベリン	鉄製剤	イソニアジド	全身麻酔剤
L-ドーパ+カルビドパ	禁忌	↓	a	↓	b	↓	↓	↓	
L-ドーパ+ベンセラジド	禁忌	↓	a	↓	b	↓	↓	↓	c

- ↓：L-ドーパ・末梢性ドーパ脱炭酸阻害剤配合剤の作用が減弱する
a：降圧作用が強くあらわれることがある
b：精神神経系副作用の増強
c：不整脈を起こすおそれがある

表3 ドパミン受容体作動薬の薬物間相互作用

	降圧薬	ドパミン拮抗薬	抗パーキンソン病薬	交感神経興奮剤	子宮収縮剤	アルコール	シクロスポリン・タクロリムス	マクロライド系抗生物質	HIVプロテアーゼ阻害剤	アゾール系抗真菌薬	オクトレオチド	（アスピリン、フェニトイン等） 蛋白結合に影響する薬剤	カチオン輸送系を介して排泄される薬剤 （シメチジン、アマンタジン）	CYP1A2阻害剤	エストロゲン含有製剤
プロモクリプチン		↓		a	a	b	▲	↑	↑	↑	↑				
ペルゴリド	c	↓										↑			
カベルゴリン	c	↓						↑							
プラミペキソール		↓	↑			↑							↑		
タリペキソール	c	↓	↑			↑									
ロピニロール		↓												↑	↑

- ↑：ドパミン受容体作動薬の作用を増強する
↓：ドパミン受容体作動薬の作用を減弱する
▲：併用薬の血中濃度が上昇することがある
a：血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれるおそれがある
b：胃腸系の副作用やアルコール不耐性を起こすことがある
c：降圧作用が強くあらわれることがある

3. 中枢性抗コリン薬

パーキンソン病では、脳内ドパミン神経の機能が低下する一方で、アセチルコリン神経の活動が亢進し、ドパミン神経系に対してアセチルコリン神経が相対的に優位な状態となっている。中枢性抗コリン薬は、相対的に優位となっているアセチルコリン神経の活動を抑制し、両神経系の不均衡を是正することで治療効果を発現するとされている。

中枢性抗コリン薬の薬物間相互作用を表4に示す。アセチルコリン神経を抑制するため、他の中枢神経抑制作用のある薬剤と併用した場合には作用が相互に増強され、眠気などの中枢性副作用や、腸管麻痺などの末梢性副作用の発現が増加する可能性がある。

4. MAO-B 阻害薬

B型モノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害剤であるセレギリンは、ドパミンをはじめとしたモノアミンの酸化分解を抑制し、脳内ドパ

ミンの作用を増強することで治療効果を示す。MAOにはA型とB型の2種類のサブタイプが存在するが、ヒトの線条体にはB型が多く存在していることから、MAO-B阻害薬が用いられる。セレギリンの血中濃度半減期は約30分と短い、MAO-Bを不可逆的に阻害することから、セレギリンを中止した4週間後にも症状の改善が持続することが報告されている。したがって、投与中止後にもしばらくの間、特に薬力学的相互作用に注意が必要であると考えられる。

MAO-B阻害薬の薬物間相互作用を表5に示す。ペチジンと併用した場合は、機序は不明であるが高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されており、併用禁忌とされている。非選択的MAO阻害剤と併用した場合には高度の起立性低血圧の発現が報告され、併用禁忌である。また、抗うつ薬と併用した場合には脳内モノアミン濃度が過度に上昇し、セロトニン症候群などの副作用があらわれ、死亡例も報告されていることから併用禁忌とされている。また、MAO-B阻害薬は脳内

ドパミン濃度を上昇させて薬理作用を発現することから、脳内モノアミンを枯渇させる作用を持つレセルピンや、ドパミン受容体遮断作用をもつ薬剤と併用した場合には作用が十分に発現せず、MAO-B阻害薬の作用が減弱する可能性がある。MAO-B阻害薬であるセレギリンは、肝臓のCYP2D6および3A4で代謝された後、消失する。したがって、これらの薬物代謝酵素を阻害、あるいは誘導する薬剤と併用した場合、セレギリンの作用が増強、または減弱するおそれがある。

5. ノルアドレナリン作動性神経機能改善薬

ノルアドレナリンの非生理的前駆物質であるドロキシドパは、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る。パーキンソン病では青斑核の神経細胞が脱落し、青斑核の主な神経伝達物質がノルアドレナリンであるため、パーキンソン病で見られるすくみ足などの症状はノルアドレナリンの枯渇によるという仮説に基づいて、脳内ノルアドレナリンを補充するために用いられる。

表4 中枢性抗コリン薬の薬物間相互作用

	抗パーキンソン病薬	中枢神経抑制剤 (MAO阻害薬等)	抗コリン作用を有する薬剤 (三環系抗うつ薬等)	ノルアドレナリン遊離抑制薬
トリヘキシフェニジル	↑	↑	a	
ピペリデン	↑	b	a	
メチキセン	↑	b	a	
プロフェナミン		b	a	
ピロヘプチン		b	a	▼

↑：中枢性抗コリン薬の作用が増強する

▼：併用薬の作用が減弱する

a：腸管麻痺をきたし、麻痺性イレウスに移行することがある

b：眠気、精神運動機能低下、幻覚、妄想等があらわれることがある

表5 セレギリンの薬物間相互作用

	ペチジン	抗うつ薬	MAO阻害剤	レセルピン	ドパミン拮抗薬	CYP2D6・3A4阻害剤	トラゾドン	交感神経興奮剤 (エフェドリン等)
セレギリン	禁忌	禁忌	禁忌	↓	↓	↑↑	a	b

↑：セレギリンの作用を増強する

↑↑：セレギリンの作用を大幅に増強する

↓：セレギリンの作用を減弱する

a：相互作用は明らかになっていないが、塩酸トラゾドンの中
止直後あるいは併用する場合には、本剤の投与量を徐々に
増加するなど、慎重に投与を開始すること

b：血圧上昇、頻脈等の発現が報告されている

表6にドロキシドパの薬物間相互作用を示す。カテコールアミン製剤と併用した場合、相加作用を示すため併用禁忌である。また、ハロゲン含有した吸入麻酔薬は心筋のノルアドレナリン感受性を高め、頻脈や心室細動の危険性が増すため併用禁忌とされている。モノアミン酸化酵素阻害剤や三環系抗うつ薬と併用した場合、細胞外ノルアドレナリンの濃度が上昇し、血圧の異常上昇などをきたすおそれがある。一方、脳内モノアミン枯渇作用を持つレセルピンや、交感神経 α_1 受容体遮断作用のある薬剤と併用した場合、ノルアドレナリンによる神経伝達が抑制されるためにドロキシドパの作用が減弱する。また、分娩促進薬や抗ヒスタミン薬などの末梢血管収縮作用のある薬剤と併用した場合、ノルアドレナリンによる末梢血管収縮作用と相加作用を示し、血圧の異常上昇をきたすことがある。

6. COMT 阻害薬

L-ドーパはドーパ脱炭酸酵素により代謝されドパミンとなるほか、カテコール-O-メチルトランスフェ

ラーゼ(COMT)により3-O-methyldopaへ代謝される。COMT 阻害薬はL-ドーパから3-O-methyldopaへの代謝を阻害し、血液脳関門におけるL-ドーパの脳内移行を高めることでL-ドーパ濃度を一定に維持し、wearing off 現症を改善する。

COMT 阻害剤であるエンタカポンの薬物間相互作用を表7に示す。COMT 阻害薬はL-ドーパだけでなく、カテコール基を持つ薬物全般を阻害する。したがって、構造内にカテコール基を持つ薬物と併用した場合、COMT 阻害剤はこれらの薬物の代謝を阻害するため、併用薬の作用を増強し心拍数増加や不整脈を起こす可能性がある。MAO-B 阻害薬であるセレギリンと併用した場合、生理的カテコールアミンの代謝が相加的に抑制された結果血圧上昇などの副作用が発現するおそれがある。また、COMT 阻害薬であるエンタカポンは消化管内で鉄とキレートを形成するため、鉄剤や鉄を含むサプリメントと併用した場合には吸収が低下する。

7. レボドパ賦活型パーキンソン病治療薬

ゾニサミドは以前より抗てんかん薬として用いられてきた薬剤であるが、線条体におけるMAO-Bを軽度阻害し、さらにチロシン水酸化酵素の蛋白量や酵素活性の増加を介してドパミン合成を促進させることで抗パーキンソン病作用を現すことが示され、2009年にパーキンソン病治療薬として認可された。ゾニサミドの薬物間相互作用を表7に示す。ゾニサミドを抗てんかん薬と併用した場合、多くの抗てんかん薬が代謝酵素誘導・阻害作用を有するため、ゾニサミドの血中濃度が上昇、あるいは併用した抗てんかん薬の副作用が発現しやすくなると考えられる。また、ゾニサミドのパーキンソン病治療薬としての薬理作用は間接的なドパミン賦活作用に基づくため、レセルピンのようなアミン枯渇作用のある薬剤やドパミン受容体遮断作用のある薬剤と併用した場合、ゾニサミドの作用が減弱することがある。

8. ドパミン遊離促進薬

アマンタジンのパーキンソン病治療効果の作用機序には不明な点が多いが、ドパミン放出促進、ドパミン再吸収阻害、ドパミン受容体刺激、ドパミン合成促進、グルタミン酸受容体阻害などの作用を介していると考えられている。

アマンタジンの薬物間相互作用を表7に示す。アマンタジンを他の抗パーキンソン病薬や中枢刺激薬、食欲抑制薬などと併用した場合、脳内モノアミン量が増加し幻覚、睡眠障害などの副作用が増強されることがある。また、アマンタジンは腎臓から排泄される。アマンタジンをプラミペキソールと併用した場合、有機カチオン輸送体を介した排泄が競合

表6 ドロキシドパの薬物間相互作用

ドロキシドパ	ハロゲン含有吸入麻酔薬	カテコールアミン製剤	MAO阻害剤	レセルピン誘導体	フェノチアジン系・ブチロフェノン系薬剤	三環系抗うつ薬	子宮収縮剤	抗ヒスタミン剤	α_1 受容体拮抗薬 (タムスロシン等)	アメジニウム	レボドパ、アマンタジン
↑	禁忌	禁忌	↑	↓	↓※	↑	↑	↑	↑	↑	↑

↑：ドロキシドパの作用を増強する

↓：ドロキシドパの作用を減弱する

※これらの薬剤は抗ドパミン作用のほかにも末梢の α 受容体遮断作用を有する

表7 エンタカボン，ゾニサミド，アマンタジンの薬物間相互作用

	レセルピン誘導体	ドパミン拮抗薬	抗パーキンソン病薬	鉄製剤	抗てんかん薬	フェニトイン	三環系抗うつ薬	カテコール基を持つ薬剤 (フルアドレナリン、ドパミン等)	セレギリン	ワルファリン	中枢興奮剤	食欲抑制剤	チアジド系・カリウム保持性利尿剤
エンタカボン				▼				▲	c	▲			
ゾニサミド	↓	↓			a	▲	b						
アマンタジン			↑								↑	↑	↑

- ↑：エンタカボン，ゾニサミド，アマンタジンの作用を増強する
 ↓：エンタカボン，ゾニサミド，アマンタジンの作用を減弱する
 ▲：併用薬の血中濃度が上昇する
 a：併用後，抗てんかん薬を中止した際に本剤の血中濃度が上昇する
 b：セレギリンにおいて，高血圧，失神，不全収縮，発汗，てんかん，動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用が発現する
 c：血圧上昇などを起こすおそれがある

的に阻害されるために両剤の排泄が低下する。また，チアジド系利尿薬やカリウム保持性利尿薬と併用した際にもクリアランスの低下が報告されている。

最後に

パーキンソン病治療薬が起こしうる薬物間相互作用について概説した。パーキンソン病治療薬の作用機序は多岐にわたり，薬剤毎に特異的な相互作用をもつことに加えて，これらの作用機序の中核には中枢ドパ

ミン神経への作用が関与していることから，中枢モノアミン神経系に作用する薬剤との相互作用が多く認められる。さらに，薬剤ごとに異なる薬物消失機構が関与しているため，各々の消失経路上の相互作用にも注意する必要がある。以上のことから，パーキンソン病治療薬を用いる際には，使用する薬剤に応じた薬学的管理を十分に行う必要があると考える。

文 献

- 1) 増刊号：病気と薬パーフェクトブッ

ク2010，薬局（2010）61.

- 2) パーキンソン病治療ガイドライン作成小委員会編：パーキンソン病治療ガイドライン2002（2002）.
 3) Isacson O, Bjorklund LM, Schumacher JM: Toward full restoration of synaptic and terminal function of the dopaminergic system in Parkinson's disease by stem cells. Ann Neurol (2003) 53, 135-148.
 4) 榊原隆次，岸 雅彦：パーキンソン病の自律神経障害. 東邦医学会誌（2009）32, 296-305.