

## 1 L-ドパ単剤

L-ドパは、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、減少しているドパミンを補い、抗パーキンソン病効果を現す。L-ドパ単剤を使用した場合、末梢においてもL-ドパからドパミンへの代謝が行われ、消化器系、循環器系の副作用の原因となる。

### 2001年以降のエビデンス

検索した範囲で報告されていない。

### ガイドライン作成委員会の結論

#### A. 有効性

有効（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

早期および進行期パーキンソン病患者に対する対症効果は有効。

パーキンソン病進行抑制効果は十分なエビデンスがなく判定不能（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

#### B. 安全性

おそらく安全（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

消化器症状が高率にみられるため、末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬（decarboxylase inhibitor; DCI）配合剤の使用が勧められる。まれに不整脈・動悸など循環器系副作用を起こすこともある。心筋梗塞急性期には使用しないほうがよい。

#### C. 臨床への応用

末梢性副作用や導入に時間がかかるなど問題点が多かったが、脳血液関門を通過しない DCI との併用により有効性および安全性が高くなった。

#### D. 今後検討されるべき事項

パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし。

ジスキネジアの発生はL-ドパ・末梢性ドパ DCI 配合剤よりL-ドパ単独療法のほうが少ない。副作用・QOLを含め、単独療法の利点に関する前向き調査が必要である。

## 2 L-ドパ・末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) 配合剤

末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (decarboxylase inhibitor; DCI) は、L-ドパからドパミンへの代謝をブロックするが、血液脳関門を通過しないので、脳内でのドパミンへの代謝は阻害しない。これが末梢性といわれる理由である。末梢でのドパミンへの代謝が抑制されるため、L-ドパの必要量が75~80%削減され、また消化器系の副作用も激減した。そのため治療の導入は容易になった半面ジスキネジアの頻度は増加した。またL-ドパ開始後5年以上を経過すると、過半数の患者に症状の日内変動が出現する。

### 2001年以降のエビデンス

エビデンスレベルⅡの報告が3報<sup>1-3)</sup>あった。

### ガイドライン作成委員会の結論

#### A. 有効性

有効 (パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし)。

早期および進行期パーキンソン病患者に対する対症効果は有効。

L-ドパは現在も早期および進行期パーキンソン病の運動機能改善について最も強力な効果を示すと考えられる<sup>4,5)</sup>。

パーキンソン病進行抑制効果は十分なエビデンスがなく判定不能 (パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし)。

2001年以降のドパミンアゴニストを対象としたランダム化比較試験の結果<sup>1-3)</sup>から、L-ドパの早期導入により少なくとも on 時の運動機能は一貫して、より良い状態に維持されることが示された。こうした結果は、L-ドパの wash-out 後も継続することが示唆された<sup>3)</sup>が、これはL-ドパの直接的な神経保護作用を示しているとする考えと、適切な線条体へのドパミン供給が維持されたことによりそれ以降の神経回路網が保護されたことを示しているとする考えがある。一般的には後者を支持する意見が多いがいまだ結論は出ていない。

#### B. 安全性

おそらく安全 (パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし)。

他剤と比較した短期間 (数週程度) の臨床試験結果において、L-ドパ投与群での有害事象出現率はいずれもより低い結果であり、相対的に安全性は高いと考えられる。一方で数か月以上の中・長期投与においては、ジスキネジアや wearing off などの運動合併症が用量依存的に誘発されることが改めて明確に示されている<sup>1-3)</sup>。

L-ドパ投与により潜在的に神経変性が促進される可能性が理論的には推定されるが、これまでの臨床試験においてパーキンソン病患者に対して投与されたL-ドパが神経毒性を呈したことを示すエビデンスはない [第Ⅱ編第1章 CQ1-3 「L-ドパはドパミン神経の変性を促進するか」の項 (58頁) 参照]。

### C. 臨床への応用

2001年以降の臨床試験結果より、L-ドパを十分量投与することによって運動機能が長期にわたってより良い状態に維持されることが改めて示された。一方で、L-ドパの投与量と投与期間に依存して運動合併症の出現率が確実に上昇することも改めて示された。このためドパミンアゴニストなどの他剤を併用し、ドパミン補充療法全体として適切に調整することにより、十分な運動機能改善を図りつつ、可能な範囲でL-ドパの投与量を低用量に抑えることが重要であると考えられる。しかしながら運動合併症の予防のみに重点を置いてL-ドパを過度に使用抑制することは、運動機能の増悪につながる可能性もあるため慎重に対応しなければならない。

### D. 今後検討されるべき事項

最近報告された経腸的L-ドパ持続投与方法<sup>6)</sup>は、L-ドパ経口投与に伴う間欠的なL-ドパ血中濃度の変動を避けることにより、運動合併症を改善することができることを示した。このことは運動合併症の出現にはL-ドパの投与そのものよりも、L-ドパの血中濃度変動が重要であることを示唆しており、L-ドパの drug-delivery system (薬物送達システム)を工夫することで十分な症候改善と運動合併症予防の両立を実現できる可能性がある<sup>7)</sup>。また理論的には、早期からCOMT阻害剤を併用することでL-ドパ使用に伴う運動合併症出現が予防できる可能性が期待されるが、最近報告された海外での臨床試験では期待された結果が得られなかった〔第I編第4章「カテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) 阻害薬—エンタカポン」の項 (32頁) 参照〕。

こうした結果を踏まえて、今後もL-ドパの適切な投与量・投与方法と併用薬の選択をどのようにすべきかについて前向き調査が必要である。

## 文献

- 1) Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*. 2002; 287(13):1653-1661.
- 2) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003; 54(1):93-101.
- 3) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(24):2498-2508.
- 4) Levodopa: management of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002; 17(Suppl 4):S23-37.
- 5) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*. 2005; 20(5):523-539.
- 6) Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64(2):216-223.
- 7) Lewitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(23):2468-2476.