

モノアミン酸化酵素 B(MAOB) 阻害薬

モノアミン酸化酵素 B(monoamine oxidase B; MAOB) 阻害薬はドパミンやセロトニンの分解酵素である MAOB の働きを阻害することによって、脳内のドパミン濃度を 40~50% 上げるとの報告があり¹⁾、パーキンソン病症状を改善する。現在世界的に使用されている MAOB 阻害薬はセレギリンと rasagiline で、わが国ではセレギリンのみが認可されている。

1 セレギリン

2001 年までにエビデンスレベル II のランダム化比較試験 (1 群 20 人以上, 観察期 4 週間以上) が 16 報ある。2001 年以降のエビデンスとしては早期パーキンソン病患者を対象としたメタアナリシス 1 件 (エビデンスレベル I) と、1 件のランダム化比較試験 (エビデンスレベル II) が、また進行期パーキンソン病患者を対象としたランダム化比較試験が 1 件 (エビデンスレベル II) 行われた。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効 (パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし)。

未治療の初期パーキンソン病患者では改善効果が認められており、L-ドパ使用開始を遅らせることも可能である。ただし、わが国ではセレギリンの単独使用は保険では承認されていない。L-ドパ長期治療による問題点発生抑制効果を期待してのセレギリン早期使用については、明らかな有効性を示すエビデンスはない^{1,2)} (エビデンスレベル I)。早期パーキンソン病患者では L-ドパ単独投与より L-ドパとセレギリンの併用療法のほうが L-ドパ服薬量の増量を抑制することはできる²⁾ (エビデンスレベル II)。しかし、セレギリン併用はシナプス間隙において内因性および外因性のドパミン (L-ドパ製剤) の代謝が抑制され、服用 L-ドパを 30% 増量と同等と考えられていることから、L-ドパ服薬量の増量を抑制することの意味づけは明らかでない。一方で初期からの L-ドパとの併用により、ジスキネジア出現予防効果はなく、数年以上にわたる長期継続服用ではむしろ増加させた²⁾ (エビデンスレベル II)。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効 (パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし)。

wearing off, end of dose akinesia, early morning dystonia を改善し、L-ドパ平均作用時

間の延長効果がある。セレギリンはこれまで off 時の症状改善のエビデンスは示されていないが、off 時間の明らかな短縮を示す十分なエビデンスがなかった。2001 年以降、わが国では使用されていない頬粘膜吸収剤を使った研究で off 時間の短縮効果が認められた^{3,4)} (エビデンスレベル II)。off 症状改善、off 時間短縮に有用といえる。

c. パーキンソン病進行抑制効果

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)。

d. 通常使用量

1 日 1 回 5 mg 投与を 7 日間連続投与すると投与 4 日後より血小板 MAOB 酵素活性をほぼ完全に阻害する。添付文書には標準維持量は 1 日 7.5 mg と記載されている。10 mg を超えると MAOB 活性阻害の選択性が失われるため 1 日 10 mg を超える投与は禁忌である。

B. 安全性

安全 (パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし)。

単独投与では安全性は高い。L-ドパとの併用投与では L-ドパの効果を増強するために L-ドパの副作用発現頻度は増加する。かつて、セレギリン投与により死亡率が増加すると報告されたが、現在では否定されている¹⁾ (エビデンスレベル I)。

セレギリン投与時には三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor; SNRI) との併用はセロトニン症候群を誘発する可能性があることから、禁忌である。

C. 臨床への応用

早期パーキンソン病患者ではセレギリンの単独投与は軽度の効果を認める。初期からの L-ドパ併用では L-ドパ服用量の減量効果はあるが、wearing off 出現抑制効果はなく、長期継続服用では不随意運動出現頻度は有意に高い²⁾ (エビデンスレベル II)。

進行期患者では運動症状の変動の改善効果を認める。ジスキネジアは増悪しやすいので、ジスキネジアがすでに出現している患者ではセレギリン併用は避ける。

D. 今後検討されるべき事項

rasagiline が認可されていないわが国ではセレギリンが唯一の MAOB 阻害薬である。L-ドパ投与量も欧米とは異なるので、不随意運動発現率なども異なることが予想され、わが国での早期併用効果を明らかにしていく必要がある。また、認知症、うつなどへの効果についても検討する必要がある。

2 rasagiline

rasagiline はアンフェタミン骨格構造をもたない非可逆的特異的 MAOB 阻害薬で、セレギリンの 5~10 倍の MAOB 阻害効果を認める。非可逆性のため、服用後 1 週間は効果が持続し、rasagiline 2 mg 1 回服用で 55% 以上、3 日連続服用で 90% 以上の MAOB 阻害作用が得られる。

2001 年以降のエビデンス

2001 年以降 4 件のエビデンスレベル II の臨床試験の結果が報告され、すでに欧米では MAOB 阻害薬の中心として広く使用されているため、わが国では現在治験も始まっていない状況ではあるがここで紹介する。早期パーキンソン病患者を対象に TEMPO 試験⁵⁾、ADAGIO 試験⁶⁾、進行期患者を対象に PRESTO 試験⁷⁾、LARGO 試験⁸⁾ (すべてエビデンスレベル II) がなされた。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効。

rasagiline 1 mg および 2 mg/日の単独投与は早期パーキンソン病患者に対する 26 週間の投与で症状を改善した (TEMPO 試験)⁵⁾ (エビデンスレベル II)。1 mg および 2 mg の 1 年間観察でも、6 か月プラセボ、6 か月 2 mg の群に比べて症状改善効果が認められた⁹⁾ (エビデンスレベル II)。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効。

進行期の wearing off 現象に対し、0.5 mg、1 mg/日で有意な off 時間の短縮、UPDRS-II (off)、III の改善効果を認めた (PRESTO 試験)⁷⁾ (エビデンスレベル II)。しかし、1 mg 群では生活の障害となるジスキネジアの増悪が有意であった⁷⁾ (エビデンスレベル II)。また L-ドパと、rasagiline は 1 mg/日、またはエンタカポンは 1 回 200 mg を併用した 2 群の比較試験では off 時間の短縮効果は両者ともほぼ 1.2 時間/日、CGI、UPDRS でもほぼ同等の改善効果を示し、ジスキネジアの発現率にも有意差がなかった (LARGO 試験)⁸⁾ (エビデンスレベル II)。以上より、ジスキネジアの増悪に注意すれば、有効な薬剤であるといえる。

c. パーキンソン病進行抑制効果

十分なエビデンスがなく判定不能。

rasagiline の神経保護作用に注目して、偽薬群に rasagiline 2 mg/日を投与し、rasagiline を半年早く開始した群と遅れて開始した群とで症状の進行に差異が出るかどうかを評

価する delayed start 方式の研究が行われ、治療開始後から 6.5 年まで、後発群 (2 mg, 6 か月投与) に比較して早期開始群では 1 mg 群, 2 mg 群ともに UPDRS 合計スコアが有意に改善していた¹⁰⁾ (エビデンスレベル II)。同様の delayed start 方式で実薬群は 72 週まで、偽薬群は 36 週まで偽薬で、36~72 週は 1 mg または 2 mg の rasagiline が投与された大規模なランダム化比較試験では 72 週後の改善度が 1 mg では早期治療群が優れていたが、2 mg 群では有意差がなかった (ADAGIO 試験)⁹⁾ (エビデンスレベル II)。早期治療群の症状改善が優れているという結果が、rasagiline の神経保護作用を示しているのか、早期パーキンソン病における何らかの代償作用を示しているのかについてはまだ結論は出ていない。

B. 安全性

ほぼ安全。

治験での副作用はジスキネジアの出現・悪化、悪心、体重減少、起立性低血圧、口渇程度で、安全性に問題はないと考えられる。

しかし、CYP1A2 による代謝を受けるので、シプロフロキサシンなど CYP1A2 を抑制する薬剤との併用には注意が必要である。肝障害のある患者では代謝が遅れ、AUC が増大するため、慎重に投与する。MAOB への特異性は高くチラミン効果は知られていないが、安全と言い切れるデータもないため、チラミン大量摂取は避ける。

C. 臨床への応用

早期の症状改善から、進行期の wearing off 改善まで有用であると考えられる。セレギリンとの比較では off 時間の短縮効果に関しては rasagiline のほうに高いエビデンスがある〔第II編第2章 CQ2-2 「wearing off, on-off, no on, delayed on などの運動症状の日内変動の治療はどうか」の項 (106 頁) 参照〕。

D. 今後検討されるべき事項

rasagiline の早期 L-ドパ併用により、神経保護作用が得られるか、あるいは wearing off の出現を予防できるかについて、今後の検討が必要である。

文献

- 1) Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ*. 2004; 329(7466): 593.
- 2) Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al; Parkinson Study Group. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol*. 2002; 51(5): 604-612.
- 3) Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, et al; Zydys Selegiline Study Group. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2004; 19(4): 426-432.
- 4) Clarke A, Johnson ES, Mallard N, et al. A new low-dose formulation of selegiline: clinical efficacy, patient preference and selectivity for MAO-B inhibition. *J Neural Transm*. 2003; 110(11): 1257-1271.

- 5) Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002; 59(12): 1937-1943.
- 6) Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al; ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009; 361(13): 1268-1278.
- 7) Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005; 62(2): 241-248.
- 8) Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005; 365(9463): 947-954.
- 9) Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004; 61(4): 561-566.
- 10) Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, et al; TEMPO Open-label Study Group. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(4): 564-573.