



脳神経内科 臨床アップデート

編 (株)Medixpost 代表取締役医師 大平純一郎

ドパミンアゴニストとMAO-B阻害薬の使い分けは？

ラクナ梗塞とBADは何が違う？

レベチラセタムの有効性と限界は？

2,000人以上の医師から需要があったテーマを
厳選した1冊

日本医事新報社

9 パーキンソン病の ドパミンアゴニストと MAO-B阻害薬の使い分け



執筆者への
質問は
Medixpostへ

澤村正典

Key Point

- L-ドパの次に重要な薬剤として、ドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬がある。
- ドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬はそれぞれに特徴があり、使い分けることが重要である。

Key論文

- 1 日本神経学会：パーキンソン病診療ガイドライン2018. 2018.
[https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html]
- 2 Antonini A, et al:A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2009;8(10):929-37.
- 3 Tsuboi T, et al:Effects of MAO-B inhibitors on non-motor symptoms and quality of life in Parkinson's disease:A systematic review. NPJ Parkinsons Dis. 2022;8(1):75.

▶ パーキンソン病 (Parkinson's disease:PD) ではL-ドパが基本となる薬剤ですが、その次に重要な薬剤と言えるのがドパミンアゴニストとMAO-B (monoamine oxidase B) 阻害薬になるでしょう。実際、「パーキンソン病診療ガイドライン2018」(Key 1)では、初期治療としてL-ドパもしくはドパミンアゴニスト/MAO-B阻害薬と記載されており、その重要性がわかります。ここではドパミンアゴニストとMAO-B阻害薬の使い分けについて、私見を交えながら述べたいと思います。

1 L-ドパと併用するドパミンアゴニスト, MAO-B阻害薬

- ▶ まず初期治療から考えましょう。初期治療は若年など運動合併症のリスクが高い場合は、L-ドパではなくドパミンアゴニスト/MAO-B阻害薬で始めることも選択肢です。しかしながら、就労のため早期に症状を改善させたいという希望が多いこと、診断的治療という面、薬価の安さなどを考えると、L-ドパ100~200mg/日程度でまず始めてみる人が多いと思います。とはいえ、L-ドパでの治療は運動合併症のリスクであることはよく知られておりますので¹⁾²⁾、L-ドパだけを増やしていくのではなく、ドパミンアゴニスト/MAO-B阻害薬などを併用していくケースが多いと思います。
- ▶ ドパミンアゴニストとMAO-Bのどちらを使用すべきかについては、明確な指針がないため悩むことが多いのではないかと思います。結局はどちらから始めてもよいのですが、それぞれの特徴(表1)を知っておくと、どちらを選ぶかの参考になるとと思います(Key 2, 3)。

表1 ドパミンアゴニストとMAO-B阻害薬の特徴

ドパミンアゴニスト	①長時間効果があり、効果もそれなりに強い ②ある程度の抗うつ作用など非運動症状の改善効果もある ③ICD(衝動制御障害)や幻覚など精神症状リスクがある ④非麦角系は突発性睡眠で運転禁止。麦角系は弁膜症リスクあり、心エコーフォロー必要
MAO-B阻害薬	①長時間効果があるが、効果はそれほど強くない ②ある程度の抗うつ作用など非運動症状の改善効果もある ③SSRIが使用できない ④進行抑制作用があるかもしれない ⑤ジスキネジア、幻覚などのリスク

1) MAO-B阻害薬から使用開始

- ▶ こういった特徴をもとに、どちらを使用するかを個々のケースで判断していくことになります。たとえば若年性PDでは車の運転希望が多い、衝動制御障害リスクが高い、少しでも進行抑制作用に期待したいといったことから、筆者はドパミンアゴニストよりMAO-B阻害薬を使用しています。ただ、MAO-B阻害薬は高額であるため、患者が使用を容認しない場合もあります。また、MAO-B阻害薬における進行抑制作用はラサギリン1mgで報告されていますが、2mgではなぜか再現されませんでした³⁾。そのため、疾患修飾作用は存在するとしてもそれほど強いものではない可能性が高く、絶対に使用すべきということではないと考えます。
- ▶ またMAO-B阻害薬はL-ドパ換算ではせいぜい100mgなので、これだけで乗り切れる期間は短く、ドパミンアゴニストのほうが運動症状の改善は良いといわれています⁴⁾。L-ドパ200mg + MAO-B阻害薬でしばらく粘り、ウェアリングオフが出てきたところで、結局はドパミンアゴニストを追加することになるでしょう。L-ドパ300mg程度に増やしますが、その後はドパミンアゴニストの量を増やししながら、運動合併症の発現を遅らせるために、L-ドパの量を節約します。これも治療歴が長くなってくればドパミンアゴニストだけでは足りず、L-ドパを5、6回内服と増やさざるをえないので、バランスよく増やします。
- ▶ ちなみにドパミンアゴニストは1剤での使用が基本だと考えています。2剤以上を高用量で使用して衝動制御障害(impulse control disorder: ICD)や幻覚などを生じると、進行期になり脳深部刺激療法(deep brain stimulation: DBS)を検討する際に、精神症状のため適応外となる可能性があります。

2) ドパミンアゴニストから使用開始

- ▶ MAO-B阻害薬ではなくドパミンアゴニストで始める場合は、最近是非麦角系の徐放剤で始めることがほとんどだと思います。しかしながら非麦角系アゴニストは「内服中に運転をさせないこと」と添付文書に明記されてい

ます。そのため、患者が薬価の安いものを希望していて、かつ運転を希望する場合、例外的に麦角系を使用しています。筆者は、カベルゴリンが半減期も長いので使用することが多いですが、ベルゴリドを使用されている先生も多いようです。

- ▶ 麦角系を使用する場合は弁膜症のリスクがあるので、心エコーを必ず定期的に行う必要があります。

2 高齢PD患者への使用

- ▶ また高齢のPDでは、ガイドライン上ではドパミンアゴニストは推奨されていませんが、精神症状がひどくなければ少量～中等量を使用しても意外と問題はありません。むしろ倦怠感やアパシー (apathy: 無感情) といった非運動症状への効果も期待できますし、L-ドパだけではどうしても半減期が短く、ウェアリングオフに対処できないので、良い選択肢になります。ただし、ドパミンアゴニストは幻覚などの精神症状を起こすリスクには十分注意が必要です。
- ▶ プラミペキソールなどD3受容体への親和性が高いものはICDリスクが高いのですが、倦怠感や抑うつ傾向などの非運動症状への効果も高いようです⁵⁾。前述の通り、ドパミンアゴニストは単剤処方の基本とは思いますが、プラミペキソールの非運動症状への効果を狙って、エキスパートオピニオンとしてロピニロールなどにプラミペキソールを0.375～0.75mg程度併用するという使い方をしている場合もあります。

3 副作用にどのように対応するか

- ▶ ウェアリングオフやジスキネジアが問題となるケースでは、ドパミンアゴニストを貼付剤へ変更すると改善する場合があります。貼付剤は非常に使いやすいのですが、ずっと貼っていることを嫌がるケースや、皮膚症状で続けられないケースがあります。
- ▶ MAO-B阻害薬はジスキネジアを悪化させるケースが多いので教科書的に

は中止が基本ですが、サフィナミドを50mg→100mgへと増量するとむしろ改善するケースがあると報告されています⁶⁾。実際に筆者もそのようなケースを経験したので、確かにジスキネジアへの効果もあるようです。既にサフィナミドを使用している場合は増量もひとつの手です。

- ▶ MAO-B阻害薬は、以前はセレギリンのみで高齢者はやや幻覚を起こしやすい印象があり、処方のためらうこともありましたが、ラサギリン・サフィナミドのほうがその点では安全性が高い印象で、高齢でも比較的使いやすくなったように思います。一方でセレギリンは覚醒作用があると言われており、実際にセレギリンをラサギリンにスイッチしたところ、眠くて仕方がないと言われた経験もあります。
- ▶ なお、MAO-B阻害薬は抗うつ作用をひとつの強みにして、筆者も気分障害の改善に期待して使用することはありますが、本格的な症状には力不足の印象です。個人的な意見としては、明確なうつ状態の場合はSSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) を使用する可能性を考えるとMAO-B阻害薬は避けて、精神科の先生にお願いしたほうがよいように思っています。MAO-B阻害薬にSSRIを併用しても問題はなかったという報告もありますが、添付文書に禁忌と記載されている以上は、可能であれば避けるほうが安全だと思います。

4 筆者の使用方法

- ▶ 以上、ケースバイケースで使い分ける必要があり少しややこしいのですが、筆者の使用方法ではL-ドパ少量で始めて、若年であれば早めにMAO-B阻害薬を併用してその後にドパミンアゴニスト、中年ではオフ症状に合わせてドパミンアゴニストかMAO-B阻害薬を追加して十分に増量、高齢では少量ドパミンアゴニストかMAO-B阻害薬を追加するが気をつけて使う、といったところでしょうか。
- ▶ L-ドパ、ドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬のどれかに偏重せずバランスよく使用して、薬剤でのコントロールが大変と思ったタイミングでDBSなどデバイス治療を考えるのが重要だと思います。

文献

- 1) Gray R, et al: Lancet. 2014; 384(9949): 1196-205.
- 2) Olanow CW, et al: Mov Disord. 2013; 28(8): 1064-71.
- 3) Olanow CW, et al: N Engl J Med. 2009; 361(13): 1268-78.
- 4) Gray R, et al: JAMA Neurol. 2022; 79(2): 131-40.
- 5) Seeman P: Synapse. 2015; 69(4): 183-9.
- 6) Cattaneo C, et al: J Parkinsons Dis. 2015; 5(3): 475-81.