

**Table IV.** Pharmacokinetic parameters of subjects with each genotype in the young and the elderly groups and the statistical results by use of two-way ANOVA<sup>a</sup>

Genotype	CL (L/h)	HI	MRT (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)
<b>Young group</b>				
Homozygous EMs (n = 8)	20.6 ± 11.0	0.260 ± 0.086	0.76 ± 0.20	0.74 ± 0.29
Heterozygous EMs (n = 9)	12.7 ± 4.0	0.253 ± 0.079	0.98 ± 0.24	0.84 ± 0.22
PMs (n = 6)	3.2 ± 1.0	0.033 ± 0.017	2.80 ± 0.47	2.01 ± 0.33
<b>Elderly group</b>				
Homozygous EMs (n = 8)	5.4 ± 4.0	0.118 ± 0.094	1.19 ± 0.49	1.64 ± 0.48
Heterozygous EMs (n = 12)	3.7 ± 1.4	0.073 ± 0.047	2.04 ± 0.70	1.71 ± 0.49
PMs (n = 8)	2.1 ± 0.7	0.016 ± 0.015	2.28 ± 0.73	2.17 ± 0.32
<b>p-Values of effects of covariates on pharmacokinetic parameters by two-way ANOVA</b>				
Age	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Genotype	<0.0001	<0.0001	0.0366	<0.0001
Age × genotype	0.0018	0.0028	0.0005	0.0162

a Values are expressed as mean ± SD.

CL = systemic clearance; EMs = extensive metabolisers; HI = hydroxylation index; MRT = mean residence time; PMs = poor metabolisers;  $t_{1/2\beta}$  = terminal elimination half-life.

elderly PMs were similar or closer to those of the young PMs, and the ratios between PMs and EMs in the elderly group were much smaller than those in the young group. The results of the elderly homozygous and heterozygous EMs were between elderly PMs and the young heterozygous EMs in terms of the profile of omeprazole pharmacokinetics and, possibly, the *in vivo* CYP2C19 activity.

In a previous study reporting the effects of age on the disposition of diazepam, the  $t_{1/2\beta}$  of diazepam was increased linearly with age, from approximately 20 hours at 20 years of age to approximately 90 hours at 80 years of age. The prolongation of  $t_{1/2\beta}$  with age was considered to be dependent on an increase in the initial distribution volume and, subsequently, the  $V_{ss}$  of the drug.<sup>[30]</sup> In our study, however,  $V_{ss}$  of omeprazole in the elderly group was significantly smaller than that in the young group. If the reduction in  $V_{ss}$  affects CL, MRT or  $t_{1/2\beta}$ , elderly PMs should show similar changes to what was found in the elderly homogenous and heterogenous EMs because the aging effect on the  $V_{ss}$  should be independent of the CYP2C19 genotype. Smaller differences in CL, MRT or  $t_{1/2\beta}$  between PMs and EMs of the elderly group, and the change in HI with age, could be explained by the age-related reduction in metabolic activity of CYP2C19, but not by the age-related reduction in  $V_{ss}$ . Therefore, the reduc-

tion in the CL of the elderly group resulted from the decrease in the *in vivo* CYP2C19 activity. In addition, the aging effect on the metabolic activity may be greater in a subject with a higher CYP2C19 activity because some elderly homozygous EMs, as well as heterozygous EMs, have similar HI to PMs. Omeprazole is a racemic mixture of (*R*)- and (*S*)-isomers. Since a previous *in vitro* study reported that the intrinsic clearance of (*R*)-omeprazole was higher than that of (*S*)-omeprazole, and the contribution of CYP2C19 was greater in (*R*)-omeprazole than (*S*)-omeprazole,<sup>[31]</sup> the pharmacokinetics of (*R*)-omeprazole would more clearly show the results of age-related reduction in metabolic capacity of CYP2C19.

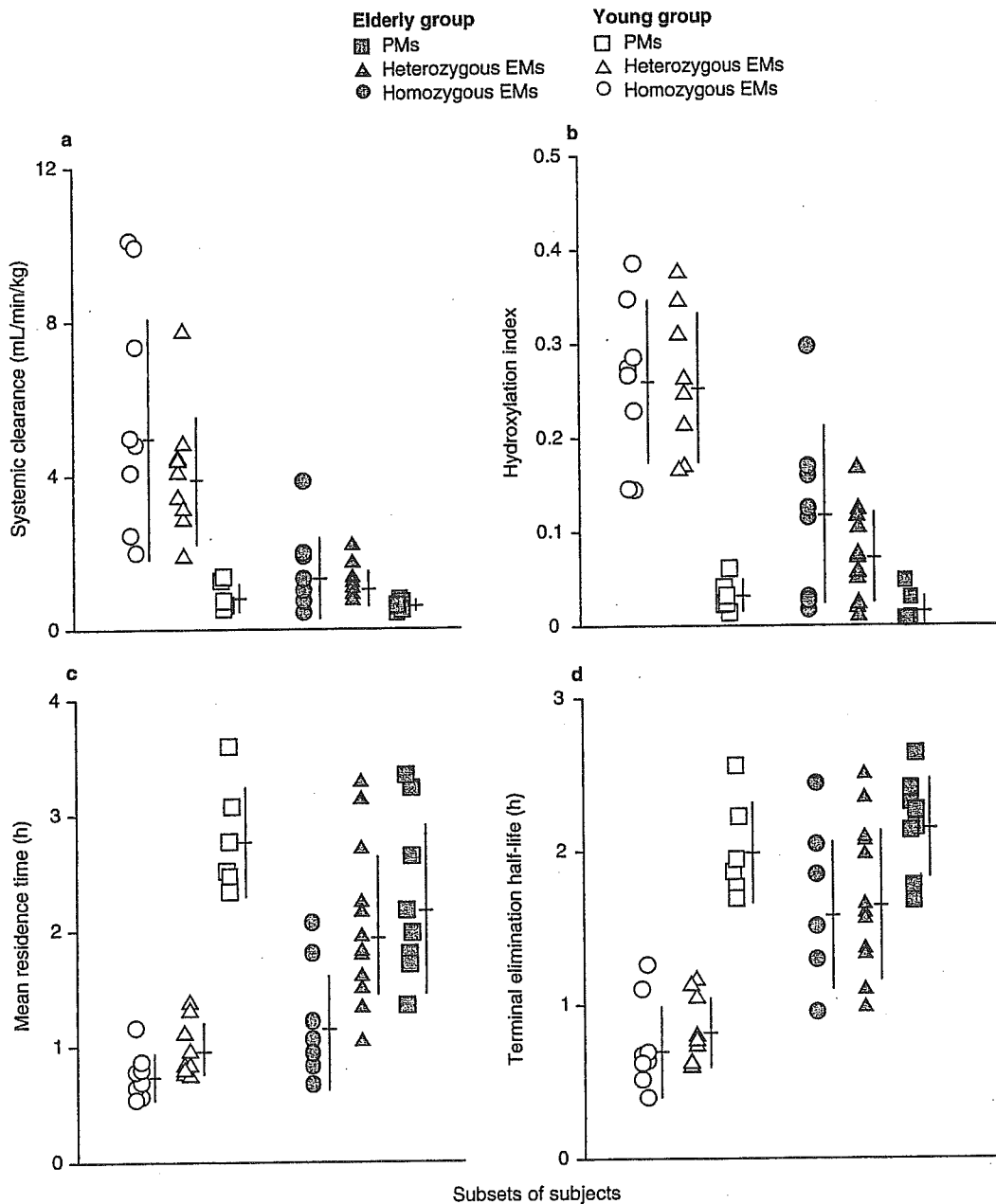
Although our findings suggest age-related reduction in the metabolic activity of CYP2C19, the effect of age may vary in the CYP isoenzymes. Studies on human liver microsomes showed that the activity of erythromycin *N*-demethylation, a measure of CYP3A activity, was unaffected by age over the range of 27–83 years.<sup>[32]</sup> These results were confirmed by the *in vivo* studies reporting no association of reduction in the clearance of midazolam, a CYP3A substrate, with advanced age.<sup>[33–36]</sup> In our study, mean dose-corrected concentrations in the elimination phase of the elderly PMs were very similar to those of the young PMs. Since the slope of

the plasma omeprazole concentration-time curve in PMs reflects the *in vivo* CYP3A activity, these findings appear to be consistent with the results of the previous studies.<sup>[33-36]</sup>

## Conclusion

In the present study, we found that the aging process affected the relationship between CYP2C19

genotype and the pharmacokinetics of omeprazole. Elderly EMs showed wide variance in the omeprazole pharmacokinetics compared with those of the young EMs, and elderly EMs were phenotypically closer to the elderly PMs than the young EMs were to the young PMs. Some of the elderly homozygous EMs, as well as heterozygous EMs, have a metabolic activity similar to PMs, and the CYP2C19 geno-



**Fig. 3.** Individual and mean ( $\pm$ SD) systemic clearance (a), hydroxylation index (b), mean residence time (c) and terminal elimination half-life (d) of omeprazole with each genotype in the young and the elderly subjects. EMs = extensive metabolisers; PMs = poor metabolisers.

type may therefore not be as useful as phenotyping in the elderly.

## Acknowledgements

This work was partially supported by the Japanese Research Foundation for Clinical Pharmacology and the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (H16-tyoju-001; Quality use of drugs for the elderly based on pharmacogenetic information in Japan). The authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

## References

- Guttmacher AE, Collins FS. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-37
- Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-58
- Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 349-55
- Chang M, Dahl ML, Tybring G, et al. Use of omeprazole as a probe drug for CYP2C19 phenotype in Swedish Caucasians: comparison with *S*-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 358-63
- Balian JD, Sukhova N, Harris JW, et al. The hydroxylation of omeprazole correlates with *S*-mephenytoin metabolism: a population study. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 662-9
- Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 552-61
- Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1027-30
- Tanigawara Y, Aoyama N, Kita T, et al. CYP2C19 genotype-related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 528-34
- Williams ML, Bhargava P, Cherrouk I, et al. A discordance of the cytochrome P450 2C19 genotype and phenotype in patients with advanced cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 485-8
- Rost KL, Brockmoller J, Eisdorn F, et al. Phenocopies of poor metabolizers of omeprazole caused by liver disease and drug treatment. *J Hepatol* 1995; 23: 268-77
- Kimura M, Ieiri I, Wada Y, et al. Reliability of the omeprazole hydroxylation index for CYP2C19 phenotyping: possible effect of age, liver disease and length of therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 115-9
- Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 49-64
- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843-53
- Landahl S, Andersson T, Larsson M, et al. Pharmacokinetic study of omeprazole in elderly healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 469-76
- Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 361-90
- de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (*S*)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 594-8
- Kobayashi K, Chiba K, Sohn DR, et al. Simultaneous determination of omeprazole and its metabolites in plasma and urine by reversed-phase high-performance liquid chromatography with an alkaline-resistant polymer-coated C18 column. *J Chromatogr* 1992; 579: 299-305
- Zeeh J, Platt D. The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology* 2002; 48: 121-7
- Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging liver: a review. *Gerontology* 2002; 48: 343-53
- Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, et al. Antipyrine kinetics in the elderly: prediction of age-related changes in benzodiazepine oxidizing capacity. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 220: 120-6
- Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 331-9
- Engel G, Hofmann U, Heidemann H, et al. Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine, and norantipyrine formation. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 613-23
- Sharer JE, Wrighton SA. Identification of the human hepatic cytochromes P450 involved in the *in vitro* oxidation of antipyrine. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 487-94
- Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 243-70
- Andersson T, Regardh CG, Lou YC, et al. Polymorphic hydroxylation of *S*-mephenytoin and omeprazole metabolism in Caucasian and Chinese subjects. *Pharmacogenetics* 1992; 2: 25-31
- Caraco Y, Lagerstrom PO, Wood AJJ. Ethnic and genetic determinants of omeprazole disposition and effect. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 157-67
- Laine K, Tybring G, Bertilsson L. No sex-related differences but significant inhibition by oral contraceptives of CYP2C19 activity as measured by the probe drugs mephenytoin and omeprazole in healthy Swedish white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 151-9
- Hagg S, Spigset O, Dahlqvist R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 169-73
- Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of *S*-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-6
- Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, et al. The effect of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest* 1975; 55: 347-59
- Abelo A, Andersson TB, Antonsson M, et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 966-72

- 
32. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 275-83
  33. Platten HP, Schweizer E, Dilger K, et al. Pharmacokinetics and the pharmacodynamic action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 552-60
  34. Fleishaker JC, Pearson LK, Pearson PG, et al. Hormonal effects on tilidazad clearance in women: assessment of the role of CYP3A. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 260-7
  35. Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, et al. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 630-9
  36. Gorski JC, Vannaprasaht S, Hamman MA, et al. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 275-87
- 

Correspondence and offprints: Dr *Tomonori Tateishi*, Department of Clinical Pharmacology, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaife, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan.

E-mail: [tateishi@cc.hirosaki-u.ac.jp](mailto:tateishi@cc.hirosaki-u.ac.jp)

## ●特集／神経疾患治療薬の現状と今後の開発

## 2. パーキンソン病

愛媛大学医学部臨床薬理学

永井将弘 野元正弘

## 1. はじめに

パーキンソン病は黒質神経細胞の選択的細胞死により、神経伝達物質であるドパミンが不足し発症する神経変性疾患であり、神経変性疾患の中ではアルツハイマー病に次いで多く認められる。黒質神経細胞から線維連絡を受けている線条体におけるドパミン低下により、振戦、筋強剛、寡動などの種々の神経症状を呈する。この病態に基づいて数多くの抗パーキンソン病薬が開発され臨床応用されている。現在の治療薬の中心はドパミン系に作用するものであるが、最近ではアデノシン受容体やグリア細胞に作用するパーキンソン病治療薬も開発されており、現在治験の段階である。さらに、パーキンソン病に対する対症、補充療法とともにドパミン神経細胞の変性抑制という原因療法も検討されるようになってきている。本稿では現在日常診療で用いている治療薬と今後の薬について概説する。

## 2. 現在の治療薬

Levodopa 製剤が1961年にパーキンソン病治療に初めて使用されてから40年以上の歳月が経過したが、現在もなお levodopa がパーキンソン病治療の中心であることには変わりない。パーキンソン病治療においては下記に述べる作用機序の異なる複数の抗パーキンソン病薬が開発されており、年齢、症状、副作用等を考慮し、これらの薬を組み合わせる治療が行われている。

## 1) Levodopa 製剤

Levodopa は脳血液関門を通過し、脳内の黒質、線条体などでドパミンに代謝され抗パーキンソン病作用を示す。経口投与された levodopa は、酸性下の胃内で溶解し小腸で吸収される。しかし、投与された levodopa の大部分は腸管などの末梢組織でドパ脱炭

酸酵素によりドパミンに代謝され、脳内に移行する levodopa は投与量の1~3%にすぎない。このため、現在ではドパ脱炭酸酵素阻害薬 (dopa-decarboxylase inhibitor: DCI) と levodopa の合剤が用いられている。DCI は末梢で levodopa からドパミンへの代謝を防ぎ、脳内へ移行する levodopa 量を約5倍に増加させる。しかし、DCI 自体は脳血液関門を通過しにくいため脳内での levodopa からドパミンへの代謝は阻害しない。DCI として carbidopa と benserazide が使用されている。臨床の現場では levodopa 含有量が同じならば、これら2種の DCI 配合剤は同等に使用されている。しかし、パーキンソン病患者を対象とした levodopa 薬物動態を検討した結果、benserazide 合剤使用群では血中 levodopa の  $C_{max}$ , AUC がそれぞれ  $6.7 \mu\text{M}$ ,  $796.8 \mu\text{Mmin}$  と、carbidopa 合剤使用群の  $3.9 \mu\text{M}$ ,  $646.2 \mu\text{Mmin}$  に比較して  $C_{max}$  で1.7倍、AUC で1.2倍の上昇を示した (Fig. 1)<sup>1)</sup>。一般に levodopa は内服後30~90分後で最高血中濃度に達し、その後約60分の半減期で消失する。Levodopa 製剤の吸収には胃内酸性度、胃内容物排出時間、上部小腸での吸収能が影響を与えるため、種々の要因で吸収が変化する。Levodopa 製剤は酸性で溶解しやすく、胃酸の分泌が低下した症例では levodopa の吸収が低下することがある。このような場合はビタミンCやレモン水との服用で吸収が改善することがある。制吐薬である domperidone は上部消化管運動を高める作用があり、胃内容物排出時間短縮作用により levodopa 吸収を高める。我々の検討では domperidone 併用により levodopa 血中  $C_{max}$  は約1.9倍、AUC は約1.4倍の上昇を認めた (Fig. 2)。Levodopa の腸管から血液への吸収、血液から脳内への移行には中性アミノ酸トランスポーターが使用される。したがって、タンパク質由来のアミノ酸は

Key words : Parkinson's disease, levodopa, pharmacokinetics, neuroprotection, dopamine

〒791-0295 東温市志津川454

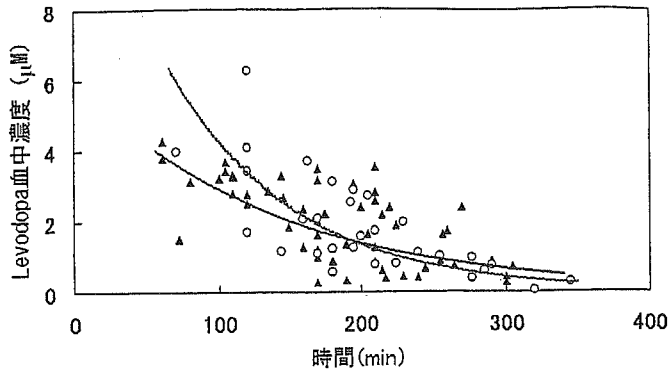


Fig. 1 DCIの違いによる levodopa 薬物動態の相違  
パーキンソン病患者を対象に population pharmacokinetics 法  
で解析 (○: benserazide 合剤, ▲: carbidopa 合剤)

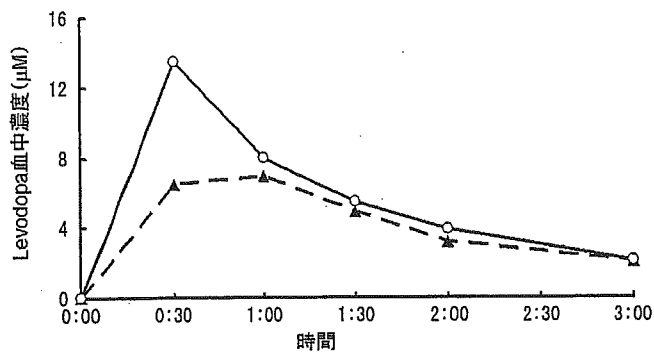


Fig. 2 Domperidone 併用による levodopa 血中濃度の  
上昇  
(○: domperidone 併用, ▲: levodopa 単独)

levodopa の吸収, 移行を競合阻害する。このため levodopa の吸収は食事による影響を受けやすく, 空腹時の吸収はよいが, タンパク質の多い食事の後では吸収が悪くなる。Levodopa の効果が不十分な時には, 低タンパク食療法により levodopa 吸収が改善する場合もある (Fig. 3)。

## 2) ドパミンアゴニスト

ドパミンアゴニストは, 線条体のドパミン受容体を直接刺激することにより抗パーキンソン病作用を示す。ドパミンアゴニストは levodopa と比べて半減期が長く, 安定した血中濃度を維持することができる。ドパミンアゴニスト使用により, levodopa 長期使用時にみられるような wearing-off 現象やジスキネジアなどの問題症状の発生を遅らせることがエビデンスとして明らかになっている。現在, 本邦で用いられているドパミンアゴニストには, 麦角アルカロイド系の bromocriptine, pergolide, cabergoline と, 非麦角系の talipexole と pramipexole がある。麦角系ドパミンアゴニストの副作用としては悪心, 嘔吐などの消

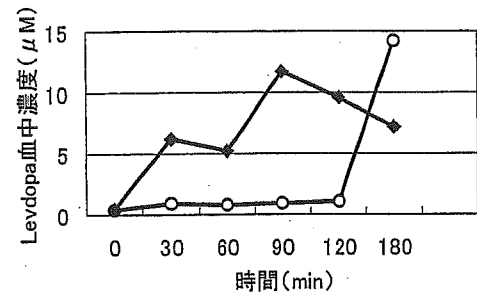
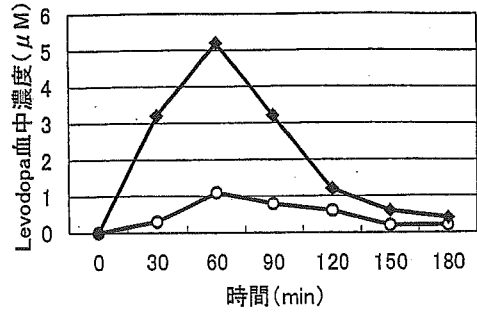


Fig. 3 低タンパク食による levodopa 血中濃度の  
上昇。パーキンソン病 2 症例 (上段,  
下段) における levodopa 血中濃度  
(○: 通常食, ◆: 低タンパク食)

化器症状の頻度が高い。まれではあるが肺線維性変化, 胸水などの特異的な副作用があり念頭においておく必要がある。また, 最近, 心臓弁膜症の合併が報告されている<sup>2)</sup>。非麦角系ドパミンアゴニストは, 消化器系副作用は少ないが, 眠気の副作用が強く, 睡眠発作なども報告されており, 服薬中の自動車運転は避けたほうがよい。麦角系アゴニストは肝臓のチトクローム P450 (CYP) 3A4 および 2D6 によって代謝される。したがって, マクロライド系抗生物質, 抗真菌薬, グレープフルーツジュースなど同 CYP の阻害作用を有する製剤との併用はドパミンアゴニストの上昇をもたらさう (Fig. 4)。また, 非麦角系ドパミンアゴニストは腎臓からの排泄が多い。このため, 腎機能低下により血中濃度に影響を受けやすい。

## 3) モノアミン酸化酵素 (MAO)-B 阻害薬

MAO は消化管, 肝臓, 血管内皮細胞など生体組織に広く分布する酵素であり, ドパミン, ノルアドレナリン, セロトニンやチラミンなどのアミン類の酸化的脱アミノ反応を介在する。脳内のドパミンは MAO サブタイプの 1 つである MAO-B と COMT により最終代謝産物である homovanillic acid (HVA) まで代謝される。MAO-B の特異的阻害は脳内におけるドパミンの作用を増強し, levodopa の効果を高め

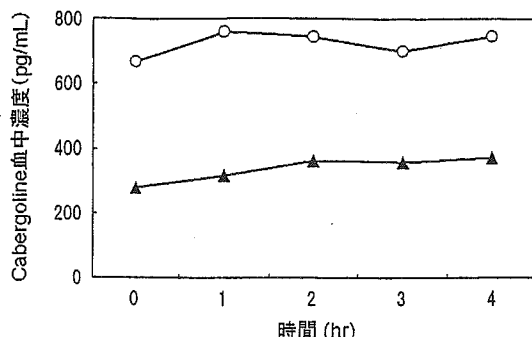


Fig. 4 グレープフルーツジュース7日間併用による cabergoline 血中濃度の上昇 (○: グレープフルーツジュース併用, ▲: cabergoline 単独)

る<sup>3)</sup>。現在, selegiline が治療薬として臨床で使用されている。Selegiline は麦角系ドパミンアゴニストと同様に CYP 3A4 および 2D6 によって代謝される。したがって, 同 CYP の阻害作用を有する製剤との併用は selegiline 血中濃度の上昇をもたらす。また, 三環系抗うつ薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬との併用はセロトニン症候群などの重篤な副作用の発現が報告されているため併用禁忌となっている。Selegiline には実験的な神経細胞保護作用が認められているが, 大規模臨床試験の効果は, 神経細胞保護作用よりは症候性のものと考えられている。

#### 4) 抗コリン薬

抗コリン薬は最も古いパーキンソン病治療薬であり, 現在も使用されている trihexyphenidyl による治療は 1949 年に報告されている。中枢性抗コリン作用によって記憶力の低下やせん妄が引き起こされることがあるため, 高齢者への使用は控えたほうがよく, 最近抗コリン薬の使用頻度は減少してきている。

#### 5) NMDA 受容体拮抗薬

Amantadine は A 型インフルエンザに対する抗ウイルス薬として開発されたが, 偶然にパーキンソン病症状改善作用が認められ, 以後, パーキンソン病治療薬として用いられるようになった。動物実験ではドパミン神経細胞終末からのドパミン遊離促進等の報告があるが, ヒトでの作用機序は不明な点が多い。近年では線条体における NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体の拮抗作用がその作用機序に関与すると考えられている。また, amantadine は levodopa 誘発性ジスキネジアに対して有効であるとの報告がなされている<sup>4)</sup>。副作用として血中濃度の上昇に伴い幻覚, 興奮あるいは不随意運動 (ミオクローヌス) が出現することがある。Amantadine は腎排泄性の薬剤であり, 腎

機能低下症例 (Ccr 50 mL/min 以下) では血中濃度が上昇するため投与量を調整する。

### 3. 開発中の治療薬

現在, 数多くのパーキンソン病治療薬が開発されている。その中には, A) ドパミンアゴニスト貼付剤や水溶性 levodopa などのように, 既存の抗パーキンソン病薬を改良, 発展させたもの, B) COMT 阻害薬などドパミン代謝系に働く新しい薬剤, C) zonisamide のようにすでに他疾患に使用されていた薬剤のパーキンソン病への応用, そして, D) 現在使用されているドパミン系に作用する薬剤とは作用機序が全く異なる薬剤, などがある。本章ではとくに D) に含まれる薬剤を概説する。

#### 1) KW-6002

アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体は脳内において, 線条体から淡蒼球にいたる indirect pathway を構成している GABA, エンケファリンを含む中型有棘ニューロンに特異的に発現していることが知られている。パーキンソン病においてはドパミン神経細胞変性による脱抑制のため, indirect pathway が興奮状態にある。KW-6002 はアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬であり, 中型有棘ニューロン上のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を阻害することにより indirect pathway の興奮状態を是正する作用を有する<sup>5)</sup>。本薬剤は MPTP 投与パーキンソン病モデル動物において運動障害を改善し, また, levodopa の効果を増強, 延長することが認められている。海外での後期第 II 相試験では, プラセボに比べ有意にオフ時間の減少が認められている。現在, 国内において前期第 II 相試験が施行されている。治験薬 (20 mg, 40 mg またはプラセボ) 1 日 1 回 12 週間投与時の有効性 (症状日記を用いてオフ時間平均割合の変化を評価), 安全性を二重盲検群間比較法で評価している。

#### 2) ONO-2506

アストロサイト特異的タンパク質である S-100 $\beta$  はパーキンソン病, アルツハイマー病などの神経変性疾患や脳血管障害患者脳組織, 脳脊髄液で上昇することが報告されており, アストロサイト機能異常がこれら中枢神経疾患に関与することが推測されている。ONO-2506 はアストロサイトにおける S-100 $\beta$  増加抑制, NGF $\beta$  産生亢進, グルタミン酸トランスポーター減少, GABA 受容体減少および炎症性酵素誘導抑制などの作用機序を有するアストロサイト機能改善剤である。本薬剤は MPTP 投与パーキンソン病モデ

ル動物において、パーキンソン病様症状を軽減させることが認められており<sup>6)</sup>、パーキンソン病治療薬としての臨床応用が期待されている。現在、国内において第II相試験が施行されている。治験薬 (100 mg, 600 mg またはプラセボ) 1日1回16週間投与時の有効性 (UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 症状日記を用いて評価)、安全性を二重盲検群間比較法で評価している。

### 3) TCH-346

MAO-B 阻害薬である selegiline が *in vitro* において神経細胞死抑制作用を有することは以前より報告され、実際、パーキンソン病患者においても、進行抑制の効果を有するのを実証すべく大規模臨床試験がなされてきた。そこで、selegiline と類似構造を有する TCH-346 が開発された。TCH-346 は selegiline とは異なり MAO-B 阻害作用を有していない。TCH-346 は培養細胞の細胞死抑制やサル MPTP 投与パーキンソン病モデルのドパミン神経細胞死抑制など *in vitro* および動物実験系において、神経細胞死抑制作用を示している<sup>7)</sup>。パーキンソン病患者を対象として、国内において前期第II相試験まで施行された。パーキンソン病患者における治験薬 (2.5 mg, 10 mg またはプラセボ) 1日1回4週間投与時の安全性を二重盲検群間比較法で評価している。

### 4. 開発の今後の方向

パーキンソン病治療薬の今後の方向であるが、病気自身の進行を抑制する神経細胞保護薬のさらなる開発が期待される。今後、高齢化に伴う神経変性疾患患者数の増加も予想され、神経細胞保護薬の開発はパーキンソン病に限らずアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症など他の神経変性疾患の治療においても重要性を増す分野である。しかし、パーキンソン病に対する神経保護作用薬開発の問題点は、神経細胞死抑制作用を臨床上評価することの難しさである。パーキンソン病の進行は緩徐であり、また、症状は抗パーキンソン病薬使用により修飾されるため臨床上にパーキンソン病自体 (ドパミン神経細胞の変性) の進行に対する治療薬の効果を評価するには困難が伴う。しかも、評価のための抗パーキンソン病薬の中断は倫理的に難しいのが現状である。 $\beta$ -CIT や<sup>18</sup>F-dopa などドパミン神経

に取り込まれる物質を用いた画像検査による残存ドパミン神経細胞数の定量が用いられてきてはいるが、その信頼性にはいくつかの問題点があり、今後、より信頼できる非侵襲的な評価法の開発が、薬効評価の鍵となる。薬剤以外のパーキンソン病治療ではグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) などの神経栄養因子、自己神経幹細胞を用いた細胞移植、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療 (ドパミン代謝系酵素の遺伝子導入) などが開発されてきている。

### 5. おわりに

パーキンソン病治療の中心をなす levodopa は、前述のとおり吸収が不安定であり薬物血中濃度に基づいた治療時の工夫が必要であると思われるが、現実のごく一部の施設で行われているにすぎない。また、ドパミンアゴニストなどの薬物相互作用の情報も十分なものではなく、神経疾患治療学において、臨床薬理学の果たす役割は今後も増していくものと思われる。また、パーキンソン病治療薬開発においても今後の貢献が期待される。

### 文 献

- 1) 永井将弘, 張捷, 中塚晶子, 矢部勇人, 野元正弘. カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによるパーキンソン病患者 L-Dopa 血中濃度の変化. *臨床薬理* 2004; 35(1): 231S.
- 2) Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363(9416): 1179-83.
- 3) Kaseda S, Nomoto M, Iwata S. Effect of selegiline on dopamine concentration in the striatum of a primate. *Brain Res* 1999; 815(1): 44-50.
- 4) Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol* 1999; 56(11): 1383-6.
- 5) Jenner P. Istradefylline, a novel adenosine A2A receptor antagonist, for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14(6): 729-38.
- 6) Kato H, Araki T, Imai Y, Takahashi A, Itoyama Y. Protection of dopaminergic neurons with a novel astrocyte modulating agent (R)-(-)-2-propyloctanoic acid (ONO-2506) in an MPTP-mouse model of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2003; 208(1-2): 9-15.
- 7) Andringa G, Cools AR. The neuroprotective effects of CGP 3466 B in the best in vivo model of Parkinson's disease, the bilaterally MPTP-treated rhesus monkey. *J Neural Transm Suppl* 2000; (60): 215-25.



＜シンポジウム 5—1＞パーキンソン病の病態と治療

パーキンソン病治療の個人差と薬物動態

野元 正弘 中塚 晶子 永井 将弘 矢部 勇人  
森豊 隆志 森豊浩代子 西川 典子

(臨床神経, 45 : 895—898, 2005)

Key words : パーキンソン病, 個人差, 薬物動態, 相互作用, 食事

はじめに

薬は体内へ入り受容体に作用して効果を現わす。処方した薬は服薬の過程(コンプライアンス)を経て, 吸収・分布・代謝・排泄により血中濃度が決まり(bioavailability), 拡散およびタンパク結合して作用部位での薬物量が決まる。この過程を pharmacokinetics (薬物動態) と呼ぶ。さらに受容体へ作用して薬理作用が発現し臨床薬理効果が現れる。この過程は pharmacodynamics (薬力学) と呼ばれる。治療薬は作用部位へ届くまでの間に食事, 消化管の変化, 代謝, 排泄等により影

響を受け, 日によって効果がことなる。さらに, パーキンソン病では服用を始めて数年経過するとジスキネジアや wearing off 等がおこりはじめ, 効果がことなってくる。パーキンソン病治療において日常診療で見られる治療薬の効果における個人差や日内変動, 日間変動を薬物動態をもとに検討した。

L-dopa : L-dopa の薬物動態には約 4 倍の個人差をみとめた (Fig. 1a)。また, 同じ個人であっても日間変動がみられ, L-dopa の吸収は服用後に安静にすることにより吸収は高まった (Fig. 2b)。L-dopa の吸収は食事の影響を受けやすく, 食事のタンパク質が多くなると吸収は低下あるいは遅延し, No ON や Delayed ON をおこす (Fig. 1c, d)。麺類やおに

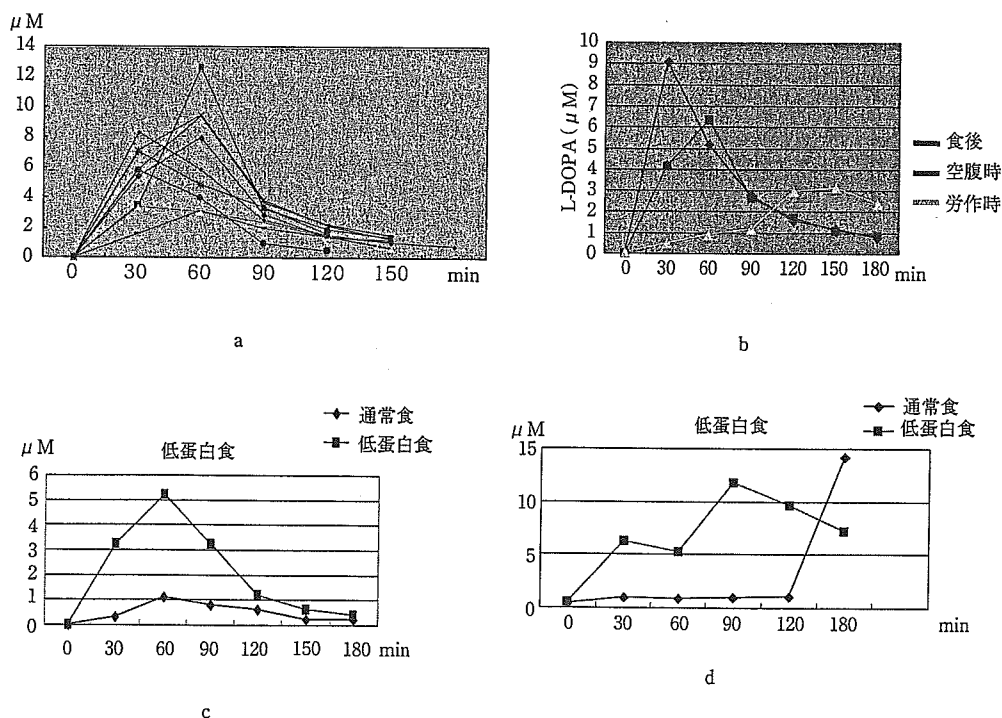


Fig. 1

- a : L-dopa 血中濃度の個人差  
b : L-dopa の吸収の日間変動 L-dopa/benserazide 100/25 mg  
c : 低タンパク食と L-dopa 吸収 48 歳男性 L-dopa/carbidopa100/10mg  
d : 低タンパク食と L-dopa 吸収 74 歳女性 L-dopa/carbidopa200/20mg

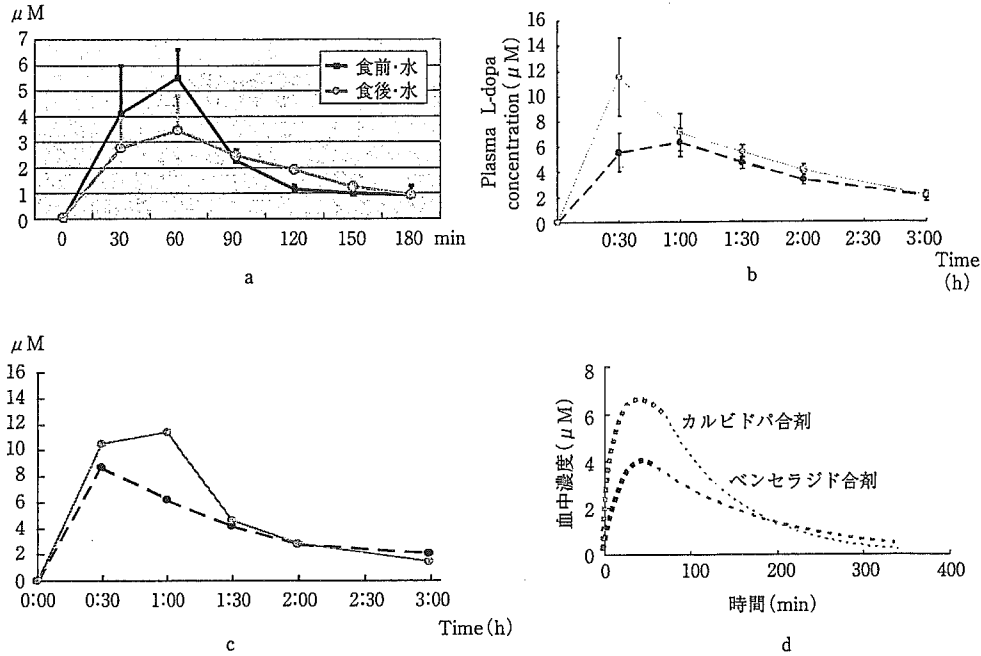


Fig. 2

- a: 食前と食後服用の血中 L-dopa 濃度  
L-dopa/benserazide 100/25mg, Mean ± SD n=4
- b: Domperidone 併用による L-dopa 血中濃度の変化  
 ▨ L-dopa/benserazide (100/25mg)  
 ▩ L-dopa/benserazide (100/25mg) + domperidone (10mg) Mean ± SD n=5
- c: カマグ併用による L-dopa 血中濃度の変化  
 ▨ L-dopa/benserazide (100/25mg) + magnesium oxide (1g)  
 ▩ L-dopa/benserazide (100/25mg) Mean ± SD n=5
- d: L-ドパ予想血中濃度 (Tmax = 60min)

ぎりなどの低タンパク食は吸収を改善する効果がある。また、食前の服用は L-dopa の吸収を改善させた (Fig. 2a)。鎮吐薬としてパーキンソン病治療薬と併用されるドンペリドンは Auerbach 神経叢のアセチルコリン細胞に分布する D2 受容体に作用して消化管機能を高めることから、薬物の吸収に対する作用を検討するために L-dopa 服用後の血中濃度を測定したところ、ドンペリドンの併用により吸収が増加することを明らかにした (Fig. 2b)。また、便秘の治療にもちいられるカマグは制酸薬でもあるために、その併用は L-dopa の吸収を低下させると記載されている。このことから L-dopa の吸収に対する作用を検討したところ変化はなかった (Fig. 2c)。L-dopa 製剤にはカルビドパ製剤とベンセラジド製剤があるが、L-dopa 量が同じであっても切りかえ時には効果のことなる症例を経験する。このことから両者の血中濃度を population PK study で検討したところ、ベンセラジド製剤で血中濃度がより高いことが示された (Fig. 2d)。L-dopa の抗パーキンソン病作用は、結核治療薬の isoniazid (INH) との併用で低下する<sup>1)</sup>。これは、INH が L-dopa 脱炭酸酵素を抑制し、脳内における L-dopa からドーパミンへの代謝を抑制するためと考えられる。鉄剤は L-dopa をキレートし、吸収を低下させるために、同時刻

の併用は避けて服用したほうがよい<sup>2)</sup>。

ドーパミン受容体作動薬：麦角系ドーパミン受容体作動薬にも L-dopa と同程度の個人差をみとめた。また、麦角系アルカロイドのカベルゴリンは、抗真菌薬のイトラコナゾール、マクロライド系抗生物質のクラリスロマイシンやグレープフルーツとの併用により健康成人においてもパーキンソン病治療例においても血中濃度が 2~3 倍に上昇した<sup>3)-5)</sup>。プロモクリプチンも同様に血中濃度の上昇をみとめる<sup>6)</sup>。この作用はベルゴリドでは観察されなかった。

セレギリン：セレギリンは CYP3A で代謝される。このために一部の女性ホルモン剤との併用はセレギリンの代謝を抑制する<sup>7)</sup>。

アマタジン：アマタジンはインフルエンザの予防や脳血管障害後遺症にもちいられている。アマタジンは未変化体として腎から排泄されるために、腎クレアチニククリアランスの低下にともない血中濃度が上昇する。とくに体重の少ない女性ではクレアチニンが基準値内であっても血中濃度が上昇し副作用のおこることがある。

チサニジンとフルボキサミンは神経疾患の治療では時に併用される組み合わせである。チサニジンの代謝酵素である

CYP1A2はフルボキサミンで抑制されるため、併用は避けるべきである<sup>8)</sup>。

### おわりに

パーキンソン病治療における相互作用について概説した。薬物治療は有効であるが、個人差があると同時に同じ個人でも効果が一定ではない。治療薬の作用には日内変動、日間変動、個人差がみられるが、その機序を把握し適切に対応することにより安定した質の高い治療を実施できる。

### 文 献

- 1) Wenning GK, O'Connell MT, Patsalos PN, et al : A clinical and pharmacokinetic case study of an interaction of levodopa and antituberculous therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995 ; 10 : 664—667
- 2) Campbell NR, Rankine D, Goodridge AE, et al : Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 30 : 599—605
- 3) Christensen J, Dupont E, OStergaard K : Cabergoline plasma concentration is increased during concomitant treatment with itraconazole. *Mov Disord* 2002 ; 17 : 1360—1362
- 4) Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, et al : Effect of grapefruit juice on cabergoline pharmacokinetics in patients with Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther* 2005 ; 77 : P84
- 5) Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, et al : Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide. *Mov Disord* 2004 ; 19 : S277
- 6) Nelson MV, Berchou RC, Kareti D, et al : Pharmacokinetic evaluation of erythromycin and caffeine administered with bromocriptine. *Clin Pharmacol Ther* 1990 ; 47 : 694—697
- 7) Laine K, Anttila M, Helminen A, et al : Dose linearity study of selegiline pharmacokinetics after oral administration : evidence for strong drug interaction with female sex steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 47 : 249—254
- 8) Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, et al : Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine : a potentially hazardous interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2004 ; 75 : 331—341

## Abstract

**Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations in the treatment of Parkinson's disease**

Masahiro Nomoto, M.D., Akiko Nakatsuka, M.D., Masahiro Nagai, M.D., Hayato Yabe, M.D.,  
Takashi Moritoyo, M.D., Hiroyoko Moritoyo, M.D. and Noriko Nisikawa, M.D.  
University Department of Clinical Pharmacology and Neurology

In the treatment of Parkinson's disease, levodopa, DCI, MAO-B inhibitor, COMT inhibitors, dopamine receptor agonists, amantadine, anticholinergics have been applied and new drugs are being developed. Levodopa is still the golden standard in the treatment of Parkinson's disease. The study on levodopa bioavailability showed 3-4 times differences in individual patients. Drug-food interactions are prominent in levodopa. Low protein food increased levodopa bioavailability and improved ON or delayed ON in the treatment of Parkinson's disease. Vitamin C or magnesium did not alter the bioavailability of levodopa. The bioavailability of levodopa between the levodopa/carbidopa (100/12.5) group and the levodopa/benserazide (100/25) group was studied in patients with Parkinson's disease by population PK study. Cmax of levodopa in levodopa/benserazide group was twice as high as in levodopa/carbidopa group. Domperidone, a dopamine receptor antagonist applied as an antiemetic increases bowel movement. The effect of domperidone on levodopa bioavailability was studied, and the combination of domperidone with levodopa increased AUC of levodopa. Clarithromycin or grape fruit juice inhibits both of CYP3A4 and P-glycoprotein which work on metabolism and absorption of drugs. Coadministration of clarithromycin with ergot alkaloids such as cabergoline or bromocriptine increased the AUC up to 2-3 times. Amantadine is excreted through kidney without being metabolized and renal function is the most important factor in the blood concentration of amantadine. In elder women with the body weight of 50 kg or less, creatinine clearance is less than 50 ml/min even though the serum creatinine is within the normal range. Selegiline is metabolized through CYP2D6 and 3A4. Coadministration of quinidine, cimetidine, macrolides, antifungals, grape fruit juice increase the bioavailability of selegiline and may augment the antiparkinsonian effect.

(Clin Neurol, 45 : 895—898, 2005)

**Key words** : Parkinson's disease, individual variation, pharmacokinetics, drug interaction, food

---

臨床薬理のトピックス①

健康食品による健康被害

愛媛大学医学部臨床薬理学  
創薬治療内科・神経内科

教授 野中塚正弘  
野中塚正弘

◆キーワード

- 健康食品
- 健康被害
- 肝障害
- 閉塞性細気管支炎
- 間質性肺炎
- アマメシバ

有効性についての科学的検証を行い、疾病の予防や診療に反映させようとしている。

健康食品について

昭和六〇年に財団法人日本健康・栄養食品協会は、規格基準を設け、健康食品と呼ばれるものの安全・衛生面、表示内容について審査を行って、「健康補助食品」として認定した。

また厚生労働省は健康の保持増進効果を確認した食品を「保健機能食品」として位置づけ、「特定保健用食品(特保)」と「栄養機能食品」を設けた。

「特定保健用食品」は、生活習慣病を回避できるように工夫した食品として、用途・効果を表示することが許可された食品である。原材料の成分分析や配合割合、製造方法などを明らかにする必要がある、医薬品と同様に薬事・食品衛生審議会でも個別に審査される。

また、「栄養機能食品」は、人に必要な栄養成分である「二種類のビタミン(B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>)、A、C、D、

はじめに

近年、医学の進歩や急速な高齢化によって疾病構造が変化し、これまでの西洋医学では十分に対応できない慢性疾患や生活習慣病が増えつつある。これに対して民間療法やサプリメント、鍼灸、漢方、カイロプラクティックなどの補完・代替医療(complementary and alternative medicine; CAM)が注目を浴びている。特に健康食品は、疾患の治療のみでなく、健康人のダイエット、疲労回復、健康増進等を目

的とした方法としても関心が高

い。米国では一九九〇年代の調査で成人の四二・一%が代替医療を受けており、NIHに研究部門が設けられた。日本でも国民の七六%は何らかの補完・代替医療を行っており、栄養ドリンク、ダイエット食品、健康食品、ハーブ、漢方薬等の使用が多い。また、一般外来患者を対象とした調査では六一%で、入院でも四九%で何らかの補完・代替医療を経験しており、中でも漢方や健康食品の使用が多い<sup>2,3)</sup>。

経済産業省は、二〇一〇年の健康食品関連市場は三・二兆円と推計しているが、二〇〇一年の医薬品の出荷金額は六兆五〇四三億円であり、健康食品関連市場は医薬品市場に迫る勢いで拡大している。

一方、健康食品の明確な定義はなく、健康の保持増進に関する表示を行った食品を総称して健康食品と呼んでおり、その効果や安全性についての検証が求められている。

特に米国ではNIHがalternative medicineを取り上げ、

E、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、ナイアシン、葉酸、ピオチン、パントテン酸)と五種類のミネラル(亜鉛、カルシウム、鉄、銅、マグネシウム)を補う食品である。

また、二〇〇五年二月には、特保の認定基準を緩和した「条件付き特定保健用食品」と、科学的根拠の認められるものには迅速審査を行える「規格基準型特保」が新たに定められた。

#### 健康食品による

#### 健康被害

健康に関する食品として、サプリメントや栄養補助食品、健康飲料などとさまざまな名称のものが販売・利用されているが、有効性、安全性についての科学的検証が行われたものは多くなく、近年、多くの健康食品による重篤な副作用や医薬品との相互作用が報告されている。二〇〇二年には中国製ダイエット用健康食品に関連した、肝障害、甲状腺機能障害など多数の健康被害事例が話題となった。

また厚生労働省は、二〇〇三

年三月三十一日までの中国製ダイエット用健康食品による健康被害報告数は八七四人で、四人が死亡したと報告している。これらの中国製ダイエット用健康食品からは、高濃度のN-ニトロソフェニフルラミンが検出された。

N-ニトロソフェニフルラミンは、食欲抑制成分であるフェニフルラミンの誘導体であり、自然に存在する物質ではないため、ダイエット効果を期待して合成添加されたと考えられる。N-ニトロソフェニフルラミンは肝細胞障害や胆管系障害を来す。

厚生労働省は個人輸入に注意を喚起すべく、製品の情報を公表するとともに、原因物質の解明、取り締まりの徹底を図った。また、中国衛生局を通じて、多くの製品は製造許可が取り消されている。しかし、中国製ダイエット用健康食品に限らず、健康食品と称し、原材料表示には記載されていない未承認の医薬品成分を含んでいる製品は現在も数多く販売されており、今後も類似した健康被害の発生が懸念される。

また、二〇〇三年八月にはアマメシバ(Sauropus androgynus)摂取による閉塞性細気管支炎の発症が緊急報告された<sup>25)</sup>。閉塞性細気管支炎は、細気管支が閉塞することによって起こる難治性の慢性呼吸器疾患である。咳や喘鳴、強い呼吸困難等の症状を引き起こし、胸部単純X線写真では診断が難しい。治療としては、ステロイド剤や免疫抑制剤、気管支拡張剤などにはあまり反応がないため、呼吸不全等への対症療法が治療の中心となる。

本邦で最初に報告された症例は四〇歳代の女性であり、アマメシバを約一三〇日、合計約一〇〇〇g摂取していた。台湾では、一九九四年に最初の発症が確認され、アマメシバが原因とみられる閉塞性細気管支炎が多数報告されている<sup>26)</sup>。

アマメシバは東南アジア原産の植物であり、台湾では一九八九年頃から栽培が始まったとされる。ダイエット用の健康食品として、日本でも一九九六年頃より沖縄で栽培されるようになり、女

性を中心に服用が広がっている。日本においても台湾と同じように被害者が拡大する危険性があったが、本邦では鹿児島大学呼吸器内科によりアマメシバと肺疾患との関連性が緊急報告され、厚生労働省はアマメシバを含む粉末剤、錠剤等の剤型の加工食品を販売禁止する措置をとっている<sup>27)</sup>。その後、アマメシバによる間質性肺炎として、類似した症状を持つ患者の報告は四症例のみで、台湾のような惨事を防ぐことができた。

またウコンやアガリクスなど、摂取頻度や認知度の高い食品で認められた肝障害もみられ、古くから利用されているものにも健康被害は起こっている<sup>28)</sup>。

#### 漢方薬による

#### 健康被害

漢方薬による健康被害はよく知られている。小柴胡湯は、慢性肝炎や感冒、肺炎、気管支炎、肺結核などの症状緩和、食欲不振・吐き気の改善、胃腸障害の抑制などを目的として臨床で広く

用いられている。しかし、間質性肺炎の起こる例があり、現在はインターフェロン製剤を投与中の患者、肝硬変、肝癌と確定診断されている患者、慢性肝炎における肝機能障害で血小板数が一〇万/μ以下患者では、小柴胡湯は禁忌である。

また、甘草の配合剤では、低カリウム血症、浮腫、血圧上昇などを呈する偽アルドステロン症を起こすことがある。

その他、葛根湯や麻黄湯などに含まれる麻黄は、エフェドラとも呼ばれ、頭痛や気管支炎等の治療に用いられてきた。また、体重を減らす作用があることから、ダイエット製品としても利用されていたが、健康被害が続発し、米国では規制の対象となった。日本では薬事法により対応しているが、個人輸入されるケースや不法に食品類に含まれていることもあり、注意が呼びかけられている。

漢方製剤の成分を含めて自然素材は副作用が少ないという印象を与えるが、健康被害の報告に注意し、安全な使用方法を守る必

要がある。

おわりに

健康食品を使用しても、約六〇%以上では医師や薬剤師などに相談したり、質問したりすることはない<sup>3)</sup>。しかし、アドバイスを求められたとしても、適切に応えるための情報は十分ではなく、効果と安全性の検証を行うシステムが早急に求められる。

また、医療従事者は診察時には、処方されている薬物のみではなく、健康食品や漢方薬の使用についても確認し、症状との関連を検討する<sup>4)</sup>ことが重要である。

【文 献】

1) Yamashita H, et al: Complementary Therapies in Medicine 10 (2): 84, 2002. 2) Uemura H: Journal of Kyoto Prefectural University of Medicine 113 (5): 285, 2004. 3) 和田 敏, 他: 医療薬学 29 (2): 237, 2003. 4) 大中原研一, 他: 日本医事新報 No 4141: 27, 2003. 5) 山元滋樹, 他: 日本胸部臨床 63 (10): 921, 2004. 6) Lai R, et al: Lancet 348: 83, 1996. 7) 寺田総一郎, 他: 老年消化器病 16 (2): 101, 2004. 8) 神代龍吉, 他: 肝臓 44 (9): 435, 2003.

# 腎の薬物トランスポーターと薬物代謝

愛媛大学医学部臨床薬理学

助教授 永井 将弘  
教授 野元 正弘



## ◆キーワード

腎臓  
薬物トランスポーター  
排泄  
有機カチオントランスポーター  
有機アニオントランスポーター  
P-糖蛋白

り、これらの働きにより薬物は能動的に尿細管へと分泌される。

## 薬物の腎排泄

血中の薬物(未変化体、代謝産物)は、糸球体濾過、尿細管での再吸収、分泌などの過程を経て尿中へ排泄される。したがって、腎機能の低下、排泄過程を阻害する薬物の併用により腎排泄が阻害されると、薬物血中濃度が上昇し副作用や作用の増強が引き起こされる可能性がある。また、トランスポーターによる能動的分泌は、最大輸送能に限られているため数個の基質薬物が同時に存在すると競合を生じ、血中濃度の上昇を来すおそれがある。

一般的に高齢者は腎機能の低下によって薬物の体内蓄積が起これり、薬物の予期せぬ反応や副作用が現れやすいため、腎排泄性薬物の場合には投与量に十分注意する必要がある。また、高血圧、糖尿病、膠原病など多剤併用療法を受けている患者では、薬物に起因する腎不全などの重篤な合併症を起すことが多いので留意すべきで

## はじめに

トランスポーターとは細胞膜、ミトコンドリア膜などの細胞の膜に存在し、物質輸送に関与する膜蛋白質のことであり、腎臓、肝臓、腸管、脳など体内の多くの臓器で発現している。

細胞膜は脂質二重層より構成されているため、脂溶性低分子の膜通過は容易であるが有機イオンや水溶性有機物の通過にはトランスポーターを必要とする。トランスポーターの基本構造は脂質二重層を貫通する脂溶性の高いドメイン

と、細胞外に面する水溶性の高いドメインより構成されており、この構造が水溶性の高い物質の膜通過を可能にしている。トランスポーターの多くは異物をも基質として認識し、これら異物の多くが薬物で占められていることより薬物トランスポーターと呼ばれている。

薬物トランスポーターは薬物の腸管からの吸収、肝臓や脳などの臓器への分布、腎臓での排泄などに関与し、チトクロームP450などの薬物代謝酵素と並び、薬物の体内動態に関与する重要な因子の

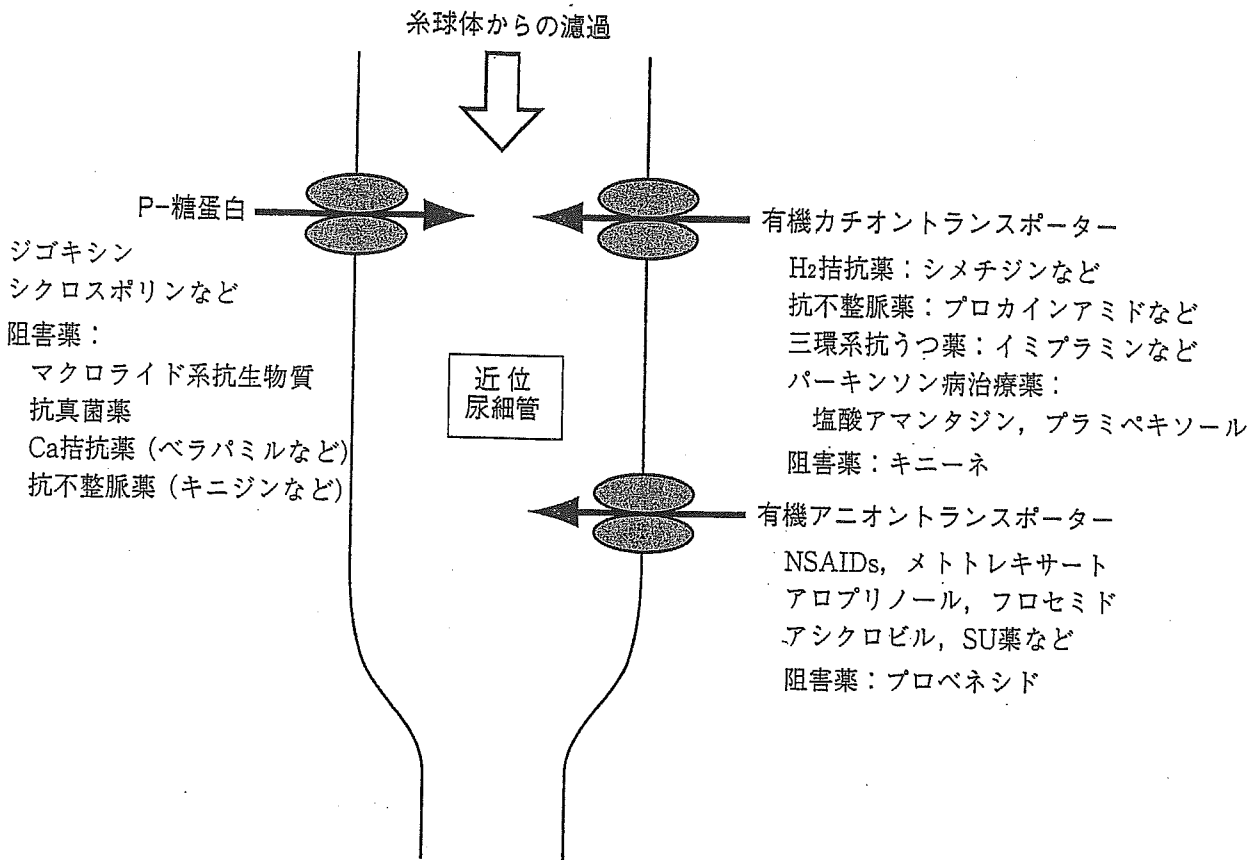
一つである。

近年、薬物トランスポーターを介した薬物相互作用のメカニズムが明らかにされてきており、また、分子遺伝子学の発達により薬物トランスポーター遺伝子多型に伴う個人差も検討されてきている。

薬物体内動態には肝臓と腎臓が大きく関与しているが、中でも水溶性薬物や水溶性に代謝された薬物は腎臓から尿中に排泄されるため、腎排泄は薬物排泄において重要である。薬物の腎排泄においては、腎尿細管上皮細胞に存在する薬物トランスポーターが必要であ



図1 腎の薬物トランスポーターにより排泄される薬物と阻害薬



ある。

腎排泄が関与していると考えられている主な相互作用には、① NSAIDsによる腎血流量の低下、② 近位尿細管での分泌阻害・競合、③ 近位・遠位尿細管での再吸収の変化、④ 尿pHの変化による再吸収への影響があり、特に、② 近位尿細管での分泌阻害・競合の頻度が高く、その作用機点には薬物トランスポーターが関与している。

### 腎の薬物トランス ポーター

腎臓での薬物排泄に関与する主なトランスポーターには、以下のようなものが知られている(図1)。

(1) 有機カチオン(陽イオン)トランスポーター(organic cation transporter; OCT)

OCT1, OCT2, OCT3が同定されており、OCT1は肝、腎、腸管上皮細胞の血管側膜に、OCT2は腎と脳、OCT3は腎、脳、腸管に分布している。ヒト腎臓でのカチオン輸送にはOCT2が深く関わっている。

基質は内因性のコリン、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどであり、薬物としてはTEA (tetraethylammonium)、シメチジン、アマタジン、神経毒MPP+など多くの薬物を輸送する。

(2) 有機アニオン(陰イオン)トランスポーター(organic anion transporter; OAT)

コトではOAT1, OAT2, OAT3, OAT4が同定されている。OAT1, 2, 3は近位尿細管基底側に存在し、OAT4は管腔側に分布する。OAT1, 3が基質とする薬物の種類は多岐にわたるが、OAT2, 4の基質選択性は比較的狭い。

OATの基質としては、cAMP, cGMP, プロスタグランジンE<sub>2</sub>, 尿酸、シカルボン酸などの内因性有機アニオンやNSAIDs, フロセミド, シメチジン, βラクター系抗生物質、テトラサイクリン、アシクロビル、メトトレキサート等のアニオン性薬物が知られている。

(3) P-糖蛋白

P-糖蛋白は multidrug resis-

tance (MDR) - I 遺伝子にコードされておられ、ATP のエネルギーを用い、基質の細胞内から細胞外への排泄を行う ATP binding cassette (ABC) トランスポーターファミリーに属する。

P-糖蛋白は抗がん剤耐性の原因蛋白として発見されたが、腎近位尿管上皮細胞、消化管、肝、脳など正常組織でも広く発現しており、薬物などを細胞外へ汲み出す働きを有する。

P-糖蛋白の基質としては、抗がん剤のほか、ジゴキシン、キニジン、ペラパミル、シクロスポリン、タクロリムスなど多岐にわたっている。そのため、P-糖蛋白の誘導、阻害による薬物相互作用が起こりやすい。

#### (4) その他

ジゴキシンの近位尿管管腔への分泌はP-糖蛋白が関与しているが、血液から尿管上皮細胞への取り込みには organic anion transporting polypeptide (OATP) が関与する<sup>2)</sup>が報告されている<sup>2)</sup>。また、OCT と同一性を示す OCTNI や peptide trans-

porter (PEPT) などの腎臓での薬物輸送への関与が考えられている<sup>3)</sup>。

#### おわりに

薬物トランスポーターのさらなる研究は、薬物相互作用を介しての薬物有害反応発症の予測や発現回避に役立つものと思われる。また、トランスポーター遺伝子多型に基づく個人差の解析は、最適な薬物選択や投与量を決定するオーダーメイド医療の進展に寄与するであろう。

創薬の面からは、トランスポーターをターゲットとした薬物の開発も進むものと予想され、また、MDR-1 遺伝子過剰発現培養細胞を敷き詰めた中空 fiber を用い、薬物を透析除去するユニークな研究も試みられている<sup>4)</sup>。

#### 【文 献】

- 1) Endou H: Jpn J Clin Pharmacol Ther 35(2): 48, 2004. 2) Mikkaitchi T, et al: Proc Natl Acad Sci USA 101: 3569, 2004. 3) Terada T, et al: Curr Drug Metab 5: 85, 2004. 4) Tsuruoka S, et al: Kidney Int 56: 154, 1999.

#### ● ウォームビズ

この夏、ある町の育児講演会の折に、中学生男女二〇人ほどが課外授業として参加していた。母親を対象とした子育ての内容なので、一三歳、一四歳の子どもにはどこまで理解できたのか、興味のあることであった。

数日経って、学校から当日聴講した生徒の感想文が送られてきた。子育てという中学生には関係ないような話であるから、さぞや退屈な時間だったろうと思っていたのに、その内容は意外であった。

まとめてみると、およそ次のようである。「自分分は一人っ子なので、赤ん坊のことは知らなかった。街で赤ん坊が泣いていると、うるさいと思っていたけれど、今日の話聞いて驚いた。赤ん坊は何かあつた時は泣くより仕方ないといふことがわかった。これからは赤ん坊が泣いた時には何かしてあげたい」と。

女生徒なら、あと一〇年も経てば自分が母親になる。その間

#### 日常診療メモ

こどもの城小児保健クリニック  
菅野 悟郎

赤ちゃんについてどんな勉強をするであろうか。もし、触れる機会がなければ、目の前にいる自分の赤ちゃんが泣いた時、何をしたいかわからないことになる。時には口をふさいでしまつたりする。

赤ちゃんは、暑ければのどが乾いて泣く。そこで水が与えられなければ脱水状態で体温も上昇し、場合によっては救急車を走らせることになる。赤ちゃんが一言「飲みたい」といえばすべて解決する。

医療の場合でも同じである。

冬に向かって環境省はクールビズに対してウォームビズを提唱している。暖房を二〇℃と設定して重ね着を勧めるといふ。これはよほど上手に宣伝しないと、若い母親が赤ちゃんを着ぶくれにしてしまうかもしれない。赤ちゃんは暑さに弱い。そして、冬の寒さを上手に受け止めることによつて健康が作られていく。やがて聞こえるであろう赤ちゃんの泣き声を、今から代弁しておきたいと思う。

## パーキンソン病におけるペルゴリド治療と拘束性心臓弁膜症

Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet 2004 ; 363 : 1179-1183.

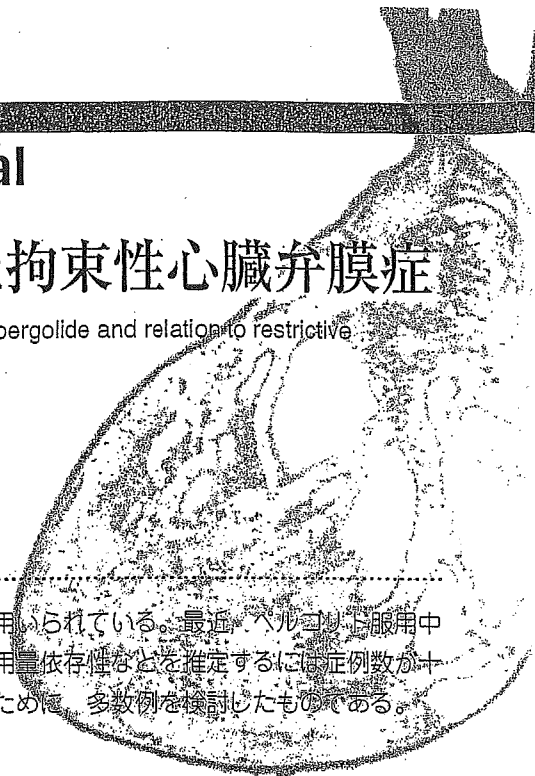
愛媛大学医学部 臨床薬理 創薬治療内科・神経内科

\*愛媛大学医学部 第二内科 (循環器内科)

永井 将弘, 重松 裕二\*, 野元 正弘

### はじめに

麦角系ドパミンアゴニストであるペルゴリドはパーキンソン病治療薬として幅広く用いられている。最近、ペルゴリド服用中の患者に心臓弁膜症が合併することが報告されてきているが、発症頻度、重症度、用量依存性などを推定するには症例数が十分ではなかった。本研究はペルゴリドと拘束性心臓弁膜症の関連性を明らかにするために、多数例を検討したものである。



### 調査の背景と方法

麦角誘導体であるペルゴリドは、ドパミン受容体刺激作用を有しパーキンソン病 (PD) 治療薬として世界中で幅広く使用されている。以前よりペルゴリドによる副作用として後腹膜、胸膜、心膜の線維症は報告されていたが、最近、拘束性心臓弁膜症の報告が相次いでみられている<sup>1)2)</sup>。ペルゴリドによる拘束性心臓弁膜症は、病理学的に弁膜が線維化に伴う形態異常を呈し、弁の開鎖不全、逆流症を合併することが特徴である。この特徴的な病変は、カルチノイド症候群、methysergide (本邦未発売)、ergotamineなどの麦角誘導体、fenfluramine (本邦未発売)、dexfenfluramine (本邦未発売)などの食欲抑制薬により引き起こされる心臓弁膜症と類似している。これらの薬剤による心臓弁膜症の発症機序として、セロトニン受容体の1つである5-HT<sub>2B</sub>-Rの関与が考えられているが<sup>3)</sup>、ペルゴリド関連心臓弁膜症においても5-HT<sub>2B</sub>-Rが関与しているかは現時点では不明である。当初、ペルゴリドによる心臓弁膜症の発症頻度は1/20000と推定されていたが、最近の報告では、発症頻度はこれよりはるかに多いものと考えられている。

しかし、ペルゴリド関連心臓弁膜症の正確な発症頻度、重症度、用量依存性、ペルゴリド中止後の可逆性などについては、症例数が十分でないために有効な解析がなされていなかった。Van Campらのこの報告は、ペルゴリド関連心臓弁膜症に関するこれらの因子を明らかにするために、多数例を検討したものである。

本研究は、2002年12月から2004年1月まで受診したすべてのPD患者を対象として実施されているが、虚血性心疾患、心臓弁膜症(リウマチ性心疾患や他の原因による)、漢方薬、食欲抑制薬、他の麦角誘導体を使用した既往のある症例は除外されている。適合したPD患者は、ペルゴリド使用群(78例)とペルゴリドを含む麦角系ドパミンアゴニストで治療を受けた既往のない非使用群(18例)の2群に分けられ、また、ペルゴリド使用群は1日あたり5mg以上使用している高用量群(26例)と5mg未満の低用量群(52例)に分けられ解析が行われている。また、弁膜症の程度、肺動脈圧などのすべての評価は、心エコー検査を用いて行われている。特に、拘束性心臓弁膜症の程度を定量的に評価するためにtenting distance, tenting

area (収縮末期における僧帽弁閉鎖時の前尖、後尖により縁取られる台形の高さと面積：これらの値が大ききことは、僧帽弁が硬くなり閉鎖が不完全であることを意味する)が指標として用いられた。

### 結果と結論

ペルゴリド使用群78例(平均累積使用量3003g<sup>\*</sup>、平均使用期間18.2カ月)のうち26例(33%)において拘束性心臓弁膜症が認められた。一方、麦角系ドパミンアゴニスト非使用群18例においては一例も異常は認められておらず、ペルゴリドと拘束性心臓弁膜症の関連が強く示唆された。障害が認められた心臓弁の内訳は僧帽弁20例、大動脈弁7例、三尖弁6例であった。ペルゴリド使用用量をもとに解析がなされ、拘束性心臓弁膜症合併症例26例のうち11例(11/26 = 42%)がペルゴリド高用量群(平均累積使用量4403g<sup>\*</sup>、平均使用期間15.5カ月)、15例(15/52 = 29%)がペルゴリド低用量群(平均累積使用量2220g<sup>\*</sup>、平均使用期間20.9カ月)であった。

拘束性心臓弁膜症症例の中で、拘束

\*原文中ではペルゴリド累積使用量の単位は「g」で表示されているが、「mg」の間違いと思われる。

性僧帽弁膜症を有する群の平均tenting distanceおよびtenting areaは1.08cm, 2.39cm<sup>2</sup>と高値を示し、拘束性僧帽弁膜症を有しない群(0.63cm, 1.39cm<sup>2</sup>)と比較して有意に高かった(図1)。また、コントロール群(0.54cm, 1.27cm<sup>2</sup>)と比較しても明らかな有意差を認めた(図1)。ペルゴリド累積使用量とtenting areaは正の相関を示し(図2)、ペルゴリド用量依存的に弁障害が進行することが予測された。また、収縮期肺動脈圧の平均は、ペルゴリド高用量群で39.3mmHg、ペルゴリド低用量群で38.5mmHgとコントロール群の31mmHgに比較して高値を示した。さらに、拘束性心臓弁膜症例のうち、6例でペルゴリド投与が中止され、そのうち2例がペルゴリド投与中止6ヵ月後の検査で改善を認めた。

本研究の結論として、ペルゴリドによる拘束性心臓弁膜症発症が稀ではないことが示された。ペルゴリド使用時には拘束性心臓弁膜症、肺高血圧症の合併の危険性を患者に告げるべきであり、臨床医もこれら副作用の可能性を念頭に置き、聴診、心エコー検査でフォローする必要がある。また、拘束性心臓弁膜症と診断された場合は、非麦角系ドパミンアゴニストへの変更を考慮すべきである、と筆者は結んでいる。

心臓弁膜症が確認されたことは、予想以上の高頻度である。カベルゴリン、プロモクリプチンといった麦角系ドパミンアゴニストにおいても心臓弁膜症合併の症例報告<sup>4,5)</sup>もあり、頻度の違いはあるが、心臓弁膜症は麦角誘導体全般に認められるものと思われる。しかし、本研究では対照例が18例と少ないこともあり、ペルゴリドと拘束性心臓弁膜症の確固たる関連性を得るためには、さらに多くの症例をprospectiveに検討すべきである。

わが国でのPDの日常診療で、心不全による呼吸困難を診る機会は多くない。これは弁膜症の頻度や程度がペルゴリドの投与量に相関することが影響していると思われる。本論文でのペルゴリド平均投与量は高用量群で9.3mg/日、低用量群で3.5mg/日と概算されるが、本邦でのペルゴリ

ド投与量は通常1.5mg/日以下であり、投与量には格差がある。市販後における治療薬の効果、副作用の検討は医師の大きな責務であり、本論文の結論が低用量でも確認されるのか、本邦でのペルゴリド関連拘束性心臓弁膜症の発症頻度の調査・検討を早急に行なう必要がある。

参考文献

- 1) Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1280-1286.
- 2) Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003;61:859-861.
- 3) Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000;102:2836-2841.
- 4) Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004;19:656-662.
- 5) Serratrice J, Disdier P, Habib G, et al. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev* 2002;10:334-336.

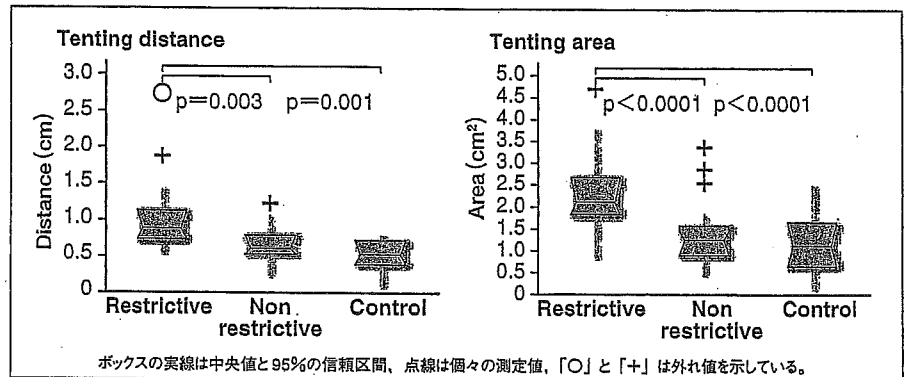


図1 Tenting distanceとTenting areaを用いての僧帽弁閉鎖不全の程度  
Van Camp G, et al. *Lancet* 2004;363:1179-1183.

解説

この研究でみられる拘束性心臓弁膜症は、弁が硬くなったために隙間ができて逆流が起こすものである。日常診療でみられる高齢者の弁膜症は、弁が脆弱となって圧を支えられなくなり逆流を起こすものであり、この調査で報告されるような弁膜症は日常診療で診る機会はあまり多いものではない。調査を行なった76例中のPD患者のうち、26例(33%)に拘束性

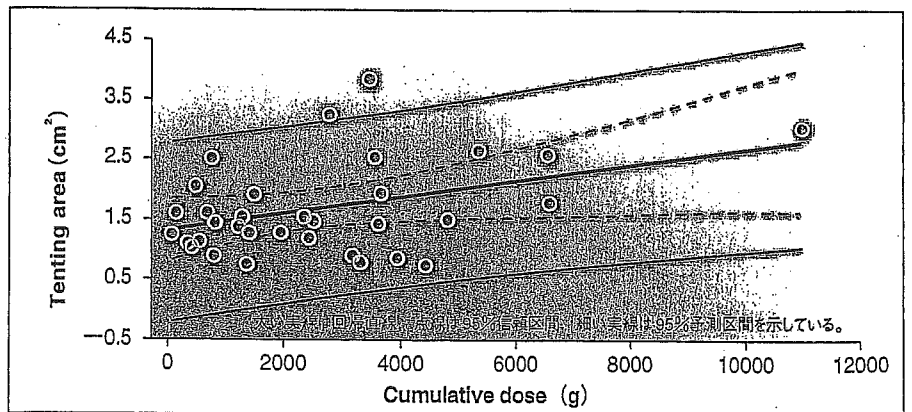


図2 ペルゴリド累積使用量と僧帽弁 Tenting area の相関関係  
Van Camp G, et al. *Lancet* 2004;363:1179-1183.