

# 第 7 章 ドロキシドパ

## 7.1 | すくみ足・無動に対する効果

2001年までのエビデンスとしては、6報の報告がある。このうち、パーキンソン病患者202例を対象とした多施設共同プラセボ対照無作為化試験では、プラセボに比べ有意に改善することが示されているが、中等度以上の改善を認めるものは約20%にとどまっている<sup>1)</sup>。その他の5報の報告でも、ドロキシドパによるすくみ足や無動が改善したと報告されている（本邦のみの報告）。

### 2008年10月以降のエビデンス

検索した範囲で新しい報告はない。

### ガイドライン作成委員会の結論

#### 1. 有効性

おそらく有効（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

ドロキシドパ（600 mg/日）により運動症状全般、すくみ足がプラセボに比して有意に改善することが示されている。運動症状の著明改善、中等度改善以上は、ドロキシドパ群で7.8%、19.0%みられ、プラセボ群（同0%、12.7%）よりも有効である（ $p < 0.05$ ）。個別の症状では、すくみ足に効果がみられ、著明改善、中等度改善がドロキシドパ群5.4%、19.6%、プラセボ群0%、9.4%であった（ $p < 0.05$ ）<sup>1)</sup>。

#### 2. 安全性

安全（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

#### 3. 臨床への応用

すくみ足がオフ時に生じている場合は、オフ時間を短縮させるように治療を工夫することを優先し、オン時に生じている場合にはリハビリテーションを行うとともにドロキシドパ（600 mg）の使用を考慮する。約20%の患者には中等度以上の有効性が見込まれるが、約半数では無効であったことから、患者により効果が異なる可能性がある。

#### 4. 今後検討されるべき事項

有効性・安全性についてエビデンスを集積する必要がある。

## 7.2 | 起立性低血圧に対する効果

2008年9月までのエビデンスとしては、上述のパーキンソン病の運動症状に対するプラセボ対照無作為化試験のなかで、起立時のふらつき感の改善率が、ドロキシドパ群で55%、プラセボ群で20%と、有意に改善することが示されている<sup>1)</sup>。また、パーキンソン病を対象としていない起立性低血圧に対するRCTにおいても、起立性低血圧に伴う自覚障害の改善が示されている<sup>2-4)</sup>。プラセボに比して起立性低血圧を改善するかについては十分なエビデンスがない。

### 2008年10月以降のエビデンス

RCTの報告が3報あった。1報はパーキンソン病を対象とした報告であり、ドロキシドパ(300~1,800 mg/日)内服1週間後にプラセボに比して浮遊感、軽度の頭痛、眩暈、眼前暗黒感の有意な改善を認め、平均収縮期血圧は実薬群で有意に高かった(名目上の $p$ 値:0.032)<sup>5)</sup>。2報はパーキンソン病、多系統萎縮症、純粹自律神経不全、非糖尿病性自律神経障害を対象とした報告で、1報はドロキシドパ(300~1,800 mg/日)内服1週間後に起立性低血圧に対する質問紙の各スコアの合計は実薬でプラセボ群に比して有意に改善し、起立時の平均収縮期血圧と臥位の平均収縮期血圧はともに改善した<sup>6)</sup>。別の1報は、ドロキシドパ(300~1,800 mg/日)内服2週間後に起立性低血圧に対する質問紙中の浮遊感と軽度の頭痛スコアは両群で差を認めなかったが、起立性低血圧症状が日常生活に影響するスコアは有意に改善し、post hocにて起立性低血圧に対する質問紙の各スコアの合計は実薬でプラセボ群に比して有意に改善した<sup>7)</sup>。

### ガイドライン作成委員会の結論

#### 1. 有効性

有効(「パーキンソン病治療ガイドライン2011」は十分なエビデンスがなく判定不能)。

短期的には起立性低血圧に伴う症状を改善でき<sup>5-7)</sup>、立位時収縮期血圧も上昇する<sup>5,7)</sup>。しかし、海外のエビデンスであり、日本における投与量とは異なることに注意する必要がある。

#### 2. 安全性

安全(「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし)。

#### 3. 臨床への応用

パーキンソン病の起立性低血圧に用いた場合、短期的には自覚症状の改善と起立時の血圧上昇が期待できる。

#### 4. 今後検討されるべき事項

起立時のふらつき感の改善は本邦の投与量でも症状の改善が期待できる。しかし、起立時の血圧上昇は、海外からのエビデンスであり、本邦とは投与量が異なるため、検証が必要である。

ドロキシドパは末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬 decarboxylase inhibitor (DCI) により中枢神経

外においてノルアドレナリンへの変化を阻害されるため、DCI合剤との併用は留意する必要がある。しかし、この影響はカルビドパの1回投与量を200 mgまで増量しないと認めないと報告がある<sup>8)</sup>。

透析時には、1回200～400 mgを透析開始前に投与する。

## ■文献

- 1) 橋本博太郎, 中西孝雄, 吉田充男, 他. パーキンソン病におけるL-DOPSの治療効果—レボドーパ基礎治療例におけるプラセボを対照薬とした二重盲検比較法による検討. 臨評価. 1987; 15(3): 423-457.
- 2) Fujisaki K, Kanai H, Hirakata H, et al. Midodrine hydrochloride and L-threo-3,4-dihydroxy-phenylserine preserve cerebral blood flow in hemodialysis patients with orthostatic hypotension. Ther Apher Dial. 2007; 11(1): 49-55.
- 3) Iida N, Koshikawa S, Akizawa T, et al. Effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2002; 22(4): 338-346.
- 4) Akizawa T, Koshikawa S, Iida N, et al. Clinical effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients. Nephron. 2002; 90(4): 384-390.
- 5) Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, et al. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). Mov Disord. 2015; 30(5): 646-654.
- 6) Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Neurology. 2014; 83(4): 328-335.
- 7) Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, et al. Randomized withdrawal study of patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension responsive to droxidopa. Hypertension. 2015; 65(1): 101-107.
- 8) Espay AJ, LeWitt PA, Kaufmann H. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. Mov Disord. 2014; 29(14): 1710-1719.