

短 報

レボドパ製剤使用患者に生じる有害事象と薬剤の関連度評価

安高 勇気^{1,2}, 馬場 康彦³, 大藪 康平^{2,4}, 兼重 晋², 緒方憲太郎^{1,2}, 神村 英利^{1,2}

¹福岡大学薬学部病院薬学, ²福岡大学病院薬剤部, ³福岡大学医学部脳神経内科学, ⁴福岡大学薬学部医薬品情報学

The Evaluation of Adverse Events and Drug-Relatedness in Patients Using Levodopa Preparations

Yuki Yasutaka^{1,2}, Yasuhiko Baba³, Kohei Oyabu^{2,4}, Susumu Kaneshige², Kentaro Ogata^{1,2}
and Hidetoshi Kamimura^{1,2}

¹Department of Pharmaceutical and Health Care Management, Faculty of Pharmaceutical Science, Fukuoka University,

²Department of Hospital Pharmacy, Fukuoka University Hospital,

³Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukuoka University,

⁴Department of Drug Informatics, Faculty of Pharmaceutical Science, Fukuoka University

Received October 24, 2024; Accepted March 13, 2025

Abstract

This study evaluated the adverse events observed over a 6-month period in patients prescribed levodopa at the outpatient clinic of the Department of Neurology, Fukuoka University Hospital, as of January 2023. The incidence of adverse events was 15.9% (58/364 patients), with hallucinations ($n = 13$), dyskinesia ($n = 13$), and dizziness/instability ($n = 8$) being the most common. A multivariate analysis identified that the addition or dose escalation of anti-parkinsonian drugs ($P < 0.001$) and a disease duration of ≥ 6 years ($P = 0.038$) were significantly associated with adverse events. Additionally, evaluation using the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale showed that only 39.7% (27/68 drugs) of cases were judged to have a strong relationship between the drug and adverse events. These findings underscore the importance of adverse event monitoring, particularly during the addition or dose escalation of anti-parkinsonian drugs, for patients in advanced stages of parkinsonism who are treated with levodopa.

Key words: levodopa, adverse drug reaction, Parkinson's disease, parkinsonism

緒 言

パーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略す) は, 安静時振戦, 筋硬直, 動作緩慢, 姿勢反射障害など, 主に運動症状を特徴とする疾患であり, 現在の医療では完治が難しい^{1,2)}. PD の発生率は加齢とともに増加し, 2040 年までに世界における患者数が 1,200 万人を超えると予測されている³⁾. 日本においても厚生労働省が発表した令和 2 年患者調査⁴⁾によると, PD 患者数は推定 28.9 万人と報告されており, 今後の高齢化の進展に伴い, 患者数のさらなる増加が懸念されている.

レボドパ製剤は PD 治療において依然として中心的な役割を果たしているが, 長期使用に伴いレボドパ誘発性ジスキネジアなどの副作用が発現しやすくなり, 薬物療法における重要な課題となっている^{5,6)}. また, PD 患者に wearing-off 現象が生じると, 単剤治療が困難となり,

複数の抗 PD 薬が併用されるケースが増加する. 抗 PD 薬に関連する副作用はレボドパ製剤に伴うジスキネジアや wearing-off 現象だけではなく, 様々な症状がある⁷⁻¹²⁾. また, 原因薬剤の特定が難しいことが多く, 有害事象が発現した場合でも, 必ずしも抗 PD 薬やその他の薬剤が原因であるとは限らず, 減量や中止を行っても症状が改善しない患者も多い. これまでに特定の症状や抗 PD 薬に焦点を当てた副作用報告⁷⁻¹⁰⁾ や抗 PD 薬の副作用の比較¹¹⁾, ネットワークメタアナリシス¹²⁾ などの報告は存在するが, 抗 PD 薬を使用中の患者における副作用の頻度やその改善の有無については詳細なデータが不足している.

本研究では, レボドパ製剤投与患者に生じる副作用の実態を調査するとともに, 副作用発現の要因を検討した.

方 法

1. 対象および調査項目

本研究の対象は、2023年1月時点で福岡大学病院（以下、当院と略す）脳神経内科外来においてレボドパ製剤を使用中の患者とした。副作用発現の観察期間は2023年1月1日から6月30日までとし、期間中に他院への紹介や月をまたぐ入院により追跡が困難となった患者は解析対象から除外した。調査項目は、対象患者の年齢、性別、診断名、罹病期間、Hoehn and Yahrの重症度分類、脳神経内科外来で処方された薬剤および発現が確認された有害事象とし、後方視的に調査した。

抗PD薬は、レボドパ（レボドパ・カルビドパ、レボドパ・ベンセラジド）、ドパミンアゴニスト（ロピニロール、プラミベキソール、ロチゴチン）、モノアミン酸化酵素B阻害薬（セレギリン、ラサギリン、サフィナミド）、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬（エンタカポン、オピカポン）、アマンタジン、抗コリン薬（トリヘキシフェニジル）、ゾニサミド、イストラデフィリンの8種類に分類し、それぞれの使用数を算出した。

2. 副作用解析

本研究では、有害事象が発生し、調査期間中に薬剤の減量または中止が行われた場合、疑いを含めて副作用とみなした。また、対象患者数に対する副作用発現患者数から副作用発現率を算出した。同一患者における同一の副作用については、調査期間中に発現した初回のみを抽出した。

副作用の改善状況を調査するため、発現後6か月間の経過を追跡した。この期間中に一時的に症状が軽減し、再度増悪した場合は「改善なし」と判定した。副作用改善率は、副作用を発現した患者総数から追跡不能患者を除外して算出した。また、副作用に関してはNaranjo有害事象因果関係判定スケール¹³⁾を用いて解析した。このスケールでは、有害事象と被疑薬剤との関連性を非常に確からしい（9点以上）、確からしい（5～8点）、可能性がある（1～4点）、ほぼ関連なし（0点以下）の4段階で評価する。

3. 統計解析

副作用発現率の比較には、年齢（非高齢：65歳未満、高齢：65歳以上）、性別（男性、女性）、疾患（PD、非PD）、抗PD薬数（レボドパ単剤、併用あり）、罹病期間（6年未満、6年以上）を要因としてカイ二乗検定を実施した。なお、罹病期間の区分については、運動障害が発現してから5年間程度ドパミン補充療法に良好に反応するハネムーン期を考慮して設定した。また、単変量解析において $P < 0.2$ の因子を説明変数、副作用発現の有無を目的変数とし、二項ロジスティック回帰分析（変数増減法）を用いて副作用発現のオッズ比（以下、OR

と略す）および95%信頼区間（以下、95%CIと略す）を算出した。有意差は危険率5%未満（ $P < 0.05$ ）で判定し、統計解析にはエクセル統計（株式会社 社会情報サービス、東京）を使用した。

4. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき実施され、福岡大学医に関する倫理委員会において審査・承認を受けた（承認番号：H24-05-011）。

結 果

1. 副作用の発現状況

対象患者は399名であり、除外基準に該当した35名を除いた364名を解析対象とした。診断別では、PDと診断された患者は332名（91.2%）、パーキンソン症候群と診断された患者は21名（5.8%）、確定診断には至らないもののパーキンソニズムを呈し、PDあるいはパーキンソン症候群などが疑われた患者や他の疾患患者が11名（3.0%）であった。

副作用が発現した患者数は58名であり、症状別に算出した副作用の総件数は68件であった。この中には調査期間中に薬剤調整などを目的とした入院症例も含まれていたが、生命を脅かすような副作用発現は認められなかった。副作用発現率は15.9%（58/364）であった。年齢別では65～74歳が149名（40.9%）と最も多く、この年齢層のうち27名（18.1%）が副作用を発現した（図1）。

2. 副作用の要因解析

副作用発現に影響する因子を探索した結果、抗PD薬が追加または増量された患者と罹病期間が6年以上の患者で有意に高いことが明らかになった（表1）。また、多変量解析の結果、抗PD薬の追加・増量（OR：4.27, 95%CI：2.31～7.91, $P < 0.001$ ）および6年以上の罹病期間（OR：2.19, 95%CI：1.04～4.59, $P = 0.038$ ）が副作用発現の有意な要因として抽出された（表2）。

3. 副作用と被疑薬剤との関連

患者に発現した副作用の詳細を表3に示す。副作用に対してレボドパ製剤および併用薬の減量または中止が行われた主な理由は、幻覚・幻視・妄想13名（3.6%）、ジスキネジア13名（3.6%）、めまい・ふらつき8名（2.2%）、皮膚障害6名（1.6%）、眠気・突発的睡眠5名（1.4%）の順であった。副作用発現から6か月後の改善率は幻覚・幻視・妄想で33.3%、ジスキネジアで41.7%と低かったのに対し、めまい・ふらつきでは85.7%、皮膚障害、嘔気・嘔吐・胃症状、下痢では100%と高かった。副作用に対して減量または中止が行われた薬剤は、抗PD薬が53剤、抗PD薬以外が15剤であった。これら68剤のうち、Naranjo有害事象因果関係判定スケール

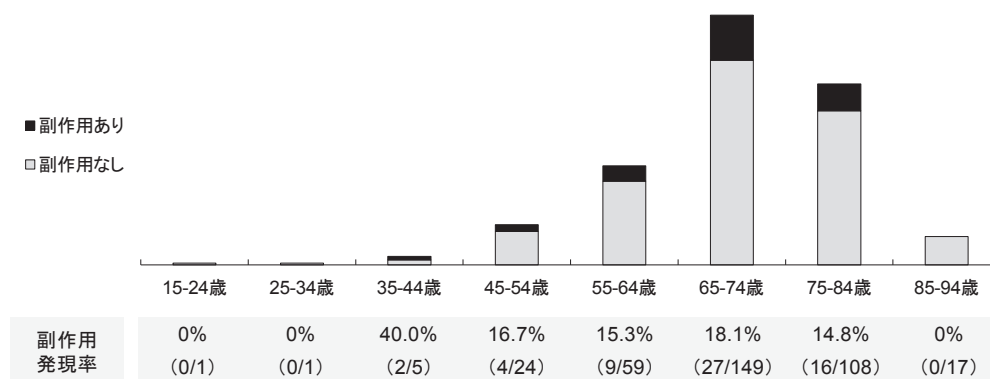


図1 レボドパ製剤使用患者における年齢別の副作用発現率

表1 患者背景

		副作用発現		P 値
		あり [n = 58]	なし [n = 306]	
年齢, n (%)	65 歳未満	15 (16.7)	75	0.827
	65 歳以上	43 (15.7)	231	
性別, n (%)	男性	20 (13.2)	131	0.238
	女性	38 (17.8)	175	
抗 PD 薬, n (%)	併用なし	9 (11.0)	73	0.163
	併用あり	49 (17.4)	233	
罹病期間, n (%)	6 年未満	10 (9.2)	99	0.021
	6 年以上	48 (18.8)	207	
疾患, n (%)	PD	52 (15.7)	280	0.649
	PD 以外	6 (18.8)	26	
抗 PD 薬の追加・増量, n (%)	あり	41 (27.3)	109	< 0.001
	なし	17 (7.9)	197	
Hoehn and Yahr の重症度分類, n (%)	1	1 (6.7)	14	-
	2	17 (15.3)	94	
	3	22 (14.5)	130	
	4	9 (22.5)	31	
	5	3 (25.0)	9	
	不明	0 -	2	
	PD 以外	6 (18.8)	26	

() 内は、各項目における副作用発現率 (%) を示す。PD : Parkinson's disease

表2 レボドパ製剤使用患者に発現した副作用の要因解析

	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
罹病期間 [6 年以上]	2.19	1.04-4.59	0.038
抗 PD 薬の追加・増量 [あり]	4.27	2.31-7.91	< 0.001

二項ロジスティック回帰分析 (変数増減法)。PD : Parkinson's disease

ルで関連性が確からしいとされる 5 点以上の薬剤は 27 剤 (39.7%) であり、内訳として抗 PD 薬では 30.2% (16/53), 抗 PD 薬以外では 73.3% (11/15) の薬剤で有害事象との高い関連性が示された (表 4)。

考 察

本研究は、当院脳神経内科の外来診療でレボドパ製剤

を使用中の患者を対象に、他の薬剤を含む副作用の実態およびその発現に関連する要因について検討した。本研究での副作用発現率は 15.9% であり、主な症状として幻覚・幻視・妄想、ジスキネジア、めまい・ふらつき、皮膚障害、眠気・突発的睡眠が挙げられた。これらの副作用の中でも特に幻覚は、ドパミン作動性薬剤による中枢神経系への影響が大きいことが知られており、長期使用

表3 レボドパ製剤使用患者に発現した副作用と経過

症状	副作用発現率, <i>n</i> (%) [<i>n</i> = 364]	副作用発現から6か月後の状態			改善率 (%)
		改善あり	改善なし	追跡不可	
幻覚・幻視・妄想	13 (3.6)	4	8	1	33.3
ジスキネジア	13 (3.6)	5	7	1	41.7
めまい・ふらつき	8 (2.2)	6	1	1	85.7
皮膚障害	6 (1.6)	6	0	0	100
眠気・突発的睡眠	5 (1.4)	2	2	1	50
嘔気・嘔吐・胃症状	3 (0.8)	3	0	0	100
下痢	3 (0.8)	3	0	0	100
浮腫	2 (0.5)	0	1	1	0
気分不良	2 (0.5)	2	0	0	100
意識障害	1 (0.3)	1	0	0	100
頭痛	1 (0.3)	1	0	0	100
衝動制御障害	1 (0.3)	1	0	0	100
口渇	1 (0.3)	0	1	0	0
血圧低下	1 (0.3)	0	1	0	0
転倒	1 (0.3)	0	1	0	0
胸痛	1 (0.3)	0	1	0	0
ジストニア	1 (0.3)	1	0	0	100
四肢のびくつき	1 (0.3)	1	0	0	100
多夢	1 (0.3)	1	0	0	100
血圧上昇	1 (0.3)	1	0	0	100
PD 症状悪化	1 (0.3)	1	0	0	100
低カリウム血症	1 (0.3)	0	0	1	-
計	68	39	23	6	62.9

副作用改善率 (%) は、副作用を発現した患者総数から追跡不能患者を除外して算出した。PD : Parkinson's disease

患者において注意が必要である¹⁰⁾。本研究では、幻覚・幻視・妄想の発現や悪化は13名に認められ、対処後の改善率は33.3%であった。この場合、全例において抗PD薬が減量または中止されたが、薬剤との因果関係が強く示されたのは1例のみであった。また、ジスキネジアはレボドパ誘発性の副作用として知られているが、他の抗PD薬でも報告されている⁵⁻⁹⁾。本研究では、ジスキネジアの発現や悪化は13名に認められ、対処後の改善率は41.7%であった。全例において抗PD薬が減量または中止されたが、薬剤との因果関係が強く示されたのはレボドパ製剤3例のみであった。これらの結果は、中枢神経系の副作用が慢性的かつ難治性であることを示唆している。さらに、これらの副作用を考察するにあたり、抗PD薬を併用することによる相乗効果の可能性も考慮する必要がある。皮膚障害に関してはロチゴチンやロピニロールなどの貼付剤に多く認められる副作用として知られており、ステロイド外用剤の併用によって貼付剤を継続できる患者もいる^{7,8)}が、本研究では貼付剤の中止による改善が確認された。

本研究において、副作用の発現に影響する因子として抗PD薬の追加や増量、および罹病期間6年以上が有意に関連していることが示された。後藤らの報告では、PD患者における薬剤数は年齢とともに増加する傾向が

あるとされている¹⁴⁾。しかし、本研究では高齢患者と非高齢患者との間で副作用発現率に差は認められず、年齢よりも罹病期間が副作用発現に大きく影響している可能性が示された。したがって、特に進行期の患者においては、抗PD薬の追加や増量時に副作用モニタリングが重要であると考えられる。

また、PDやパーキンソン症候群の患者では、疾患そのものによる有害事象の発現も多く、その要因を特定するのは困難である。そこで、本研究では副作用と薬剤との因果関係を評価するためにNaranjo有害事象因果関係判定スケールを使用した。その結果、副作用との関連性が「確からしい」と判定された薬剤は39.7%にとどまった。一方で、副作用との関連性が低い症状として挙げられた幻覚や気分不良、衝動制御障害、血圧低下などの非運動症状に関しては、PDやパーキンソン症候群そのものの影響を否定することが難しい場合もあると考えられる。また、ジスキネジアに関しては複数の抗PD薬が影響している可能性があり、単一の薬剤が要因であるとは限らないことが示唆される。

本研究の限界として、単一施設のデータに基づいている点が挙げられる。しかし、364名の患者の外来診療から得られた有害事象データは抗PD薬を使用する臨床現場において有益な情報になると考えられる。次に、前述

表4 レボドパ製剤使用患者に発現した副作用と経過

症状	Naranjo 有害事象因果関係判定スケール			
	5 点以上, <i>n</i> (%)		5 点未満, <i>n</i>	
幻覚・幻視・妄想	1 (7.7)	アマンタジン: 1	12	プラミベキソール: 3, アマンタジン: 2, レボドパ・カルビドパ: 2, ロピニロール: 1, オピカボン: 2, サフィナミド: 1, イストラデフィリン: 1
ジスキネジア	3 (23.1)	レボドパ・カルビドパ: 3	10	ロチゴチン: 3, レボドパ・カルビドパ: 2, ロピニロール: 2, レボドパ・ベンセラジド: 1, プラミベキソール: 1, イストラデフィリン: 1
めまい・ふらつき	6 (75.0)	ガバペンチン エナカルビル: 2, オピカボン: 1, サフィナミド: 1, ドンペリドン: 1, プレガバリン: 1	2	オピカボン: 1, ゾニサミド: 1
皮膚障害	5 (83.3)	ロチゴチン: 4, ロピニロール: 1	1	プラミベキソール: 1
眠気・突発的睡眠	3 (60.0)	レボドパ・カルビドパ・エンタカボン: 1, レボドパ・カルビドパ: 1, レンボレキサント: 1	2	ロチゴチン: 1, エスゾピクロン: 1
浮腫	0 (0)	—	2	アマンタジン: 2
嘔気・嘔吐・胃症状	2 (66.7)	プレガバリン: 1, エロピキシバット: 1	1	プラミベキソール: 1
下痢	2 (66.7)	リナクロチド: 1, ルビプロストン: 1	1	酸化マグネシウム: 1
意識障害	0 (0)	—	1	セレコキシブ: 1
頭痛	1 (100)	プラミベキソール: 1	0	—
気分不良	0 (0)	—	2	オピカボン: 1, イストラデフィリン: 1
衝動制御障害	0 (0)	—	1	ロチゴチン: 1
口渇	1 (100)	トリヘキシフェニジル: 1	0	—
血圧低下	0 (0)	—	1	セレギリン: 1
転倒	0 (0)	—	1	レボドパ・カルビドパ: 1
胸痛	0 (0)	—	1	レボドパ・ベンセラジド: 1
ジストニア	0 (0)	—	1	ロチゴチン: 1
四肢のびくつき	0 (0)	—	1	レボドパ・カルビドパ: 1
多夢	1 (100)	ゾニサミド: 1	0	—
血圧上昇	1 (100)	柴胡桂枝湯: 1	0	—
PD 症状悪化	0 (0)	—	1	クエチアピン: 1
低カリウム血症	1 (100)	芍薬甘草湯: 1	0	—

() 内は、各症状において Naranjo 有害事象因果関係判定スケールで 5 点以上と評価された薬剤の割合 (%) を示す。PD: Parkinson's disease

の通り、副作用の定義を「薬剤の減量または中止を伴う有害事象」に限定した点である。抗 PD 薬を減量・中止せず、対症療法薬を追加併用した場合は抽出していない。また、抗 PD 薬を使用する患者に生じる有害事象は多岐にわたるため、本研究で取り上げなかった軽微な副作用がさらに生じていることが十分考えられる。したがって、医療従事者や患者家族による患者状態の把握は適切な薬物療法を提供するために重要と考えられる。

PD の発生率は加齢とともに増加するため、超高齢社会において抗 PD 薬の使用患者が今後さらに増加することが予測される。PD はポリファーマシーとなりやすい疾患^{14,15)} であり、薬剤師が在宅医療に関与することで薬物療法のアウトカムが改善する可能性も報告されている¹⁶⁾。また、本研究の結果からも、抗 PD 薬使用中に生じる副作用の要因特定は困難な場合が多いため、杉田ら¹⁷⁾ の報告にもあるように、PD カンファレンスなどを活用して副作用情報をチーム内で共有することは重要と

考えられる。薬剤師は抗 PD 薬を使用する患者の副作用の特徴を把握し、安全な薬物療法を支援する役割を担う必要がある。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

- 1) Fahn S, Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome, Ann NY Acad Sci, 2003, 991, 1-14.
- 2) Lewitt PA, Levodopa for the treatment of Parkinson's disease, N Engl J Med, 2008, 359, 2468-2476.
- 3) Dorsey ER, Bloem BR, The Parkinson pandemic—a call to action, JAMA Neurol, 2018, 75, 9-10.
- 4) Ministry of Health, Labour and Welfare, (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubu/dl/r02syoubu.pdf>), cited 27 February, 2024.

- 5) Ahlskog JE, Muenter MD, Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature, *Mov Disord*, 2001, 16, 448-458.
- 6) Jankovic J, Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations, *Mov Disord*, 2005, 20, S11-S16.
- 7) Yasutaka Y, Fujioka S, Mishima T, Shibaguchi H, Tsuboi Y, Kamimura H, How to introduce a rotigotine patch to Parkinson's disease patients taking oral dopamine agonists, *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 199, 106266.
- 8) Mochizuki H, Hattori N, Hasegawa K, Nomoto M, Uchida E, Terahara T, et al., Long-term study of ropinirole patch in Parkinson's disease patients with/without basal l-dopa, *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 83, 105-109.
- 9) Takeda A, Takahashi R, Tsuboi Y, Nomoto M, Maeda T, Nishimura A, et al., Long-term safety and efficacy of opicapone in Japanese Parkinson's patients with motor fluctuations, *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128, 337-344.
- 10) Zhu K, van Hilten JJ, Putter H, Marinus J, Risk factors for hallucinations in Parkinson's disease: results from a large prospective cohort study, *Mov Disord*, 2013, 28, 755-762.
- 11) Li BD, Bi ZY, Liu JF, Si WJ, Shi QQ, Xue LP, et al., Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: a mixed treatment comparison, *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23, 827-842.
- 12) Sako W, Kogo Y, Koebis M, Kita Y, Yamakage H, Ishida T, et al., Comparative efficacy and safety of adjunctive drugs to levodopa for fluctuating Parkinson's disease - network meta-analysis, *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, 9, 143.
- 13) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al., A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30, 239-245.
- 14) 後藤浩志, 池田俊也, 武藤正樹, 保険薬局調剤データベースを用いたパーキンソン病患者における多剤服用の実態調査, *日老薬会誌*, 2019, 2, 1-8.
- 15) 大川浩子, 谷本明日香, 旭満里子, 成橋和正, 松下良, 坂尻顕一ほか, パーキンソン病患者のカルテ調査による薬剤の使用状況とADLに及ぼす影響, *医療薬*, 2001, 27, 392-398.
- 16) 恩田光子, 今井博久, 七海陽子, 平野章光, 藤井真吾, 荒川行生, 薬剤師による在宅患者訪問に係る業務量と薬物治療アウトカムの関連, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2015, 135, 519-527.
- 17) 杉田尚寛, 庄源民湖, 佐藤晃, 亀田知里, 西美佐, 安田圭子ほか, パーキンソン病専門施設における薬剤師の役割, *社会薬学*, 2022, 41, 106-113.