

論文審査の結果の要旨

Sex differences in the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson disease

高齢パーキンソン病患者におけるレボドパの薬物動態の性差

日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野

研究生 熊谷智昭

Clinical Neuropharmacology 第 37 巻 第 6 号(2014) 掲載

レボドパ (LD) は、パーキンソン病 (PD) の治療で使用される最も効果的な薬であり、LD の薬物動態を理解することは PD の臨床治療において重要である。LD の生物学的利用能に性差があることが報告され、エストロゲンの関与が示唆されている。しかしながら、女性 PD 患者はエストロゲンの影響が少ない閉経後の高齢者が多い。エストロゲンの影響が少ないと考えられる高齢 PD 患者において、LD の生物学的利用能に性差があるか否かの検討を行った研究はない。

そこで、申請者は、閉経後の高齢 PD 患者 128 例(75 歳以上の高齢者 91 人を含む)にて LD の薬物動態の性差について検討した。18 時間以上の休薬後、LD 100mg/カルビドパ (CD) 10mg の錠剤を内服させ、投与後 0、15、30、60、120、180 分までの 6 ポイントの血漿 LD 濃度を測定し、薬物動態学的パラメーターを計算し、これらのパラメーターにおける性差を比較した。結果は、男女間における主な臨床像 (採血時の年齢、発症年齢、重症度、罹患期間、LD 内服期間) では有意差は認められなかったが、体重は男性と比べ女性で有意に低かった。LD の薬物動態学的パラメーターは、AUC (曲線下面積)、AUC_w (体重補正 AUC)、C_{max} (最高血中濃度) において、女性のほうが男性よりも有意に高値であった。すなわち、エストロゲンの影響が除外されていると考えられる高齢者においても、LD 薬物動態の性差を認めており、エストロゲン単独では LD 薬物動態の性差の主因ではないと考えられた。

本研究は、高齢 PD 患者における LD 薬物動態の性差を明らかにした貴重な報告であり、極めて価値のあるものと考えられた。二次審査では、LD の吸収・代謝への影響を及ぼす因子、脳内での LD 代謝への影響、LD 以外の抗 PD 薬の薬物動態の性差、他の性差のある薬剤、エストロゲン投与による PD への影響、本研究から考察されるジスキネジアの性差、本研究をどのように臨床治療に生かすかについての質疑があり、いずれの質問に対しても的確な応答がなされていた。

今回の検討は、高齢 PD 患者の LD 薬物動態の性差についての 128 例という多数例での検討であり、PD 治療において問題となる運動合併症の発現を回避するための order made な治療を行う点で大きな指標となる研究である。今後の高齢 PD 患者において LD の薬物動態に関する研究にも影響を与える学術的に極めて意義深い論文と言え、よって学位論文として十分価値のあるものと認定した。