

パーキンソン病とベンズアミド系抗精神病薬

<https://l-hospitalier.github.io>

2018.4

【ベンズアミド】は安息香酸とアンモニアが脱水縮合したアミドで化学式は $C_6H_5CONH_2$ 。医薬品としてはサリチルアミドが鎮痛剤として沈静、向精神薬として用いられるが胃腸障害の副作用がある。PL 顆粒はサリチルアミド 270 mg、アセトアミノフェン 150mg、無水カフェイン 60mg、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 13.5mg の合剤。プロメタジンはフェノチアジン系で日本ではピレチア、ヒベルナ名で発売、第 1 世代の抗ヒスタミン剤（抗コリン薬）で高齢者には不適。1897 年バイエルのフェリックス・ホフマンが無水酢酸でサリチル酸の水酸基のアセチル化に成功、副作用の胃腸障害を激減させアスピリンと命名、発売して大成功。バイエル社は世界的企業に成長。【スルピリド】はベンズアミドに分類されるドパミン D_2 受容体拮抗薬で、仏ローヌ・プーラン

が開発、米 FDA は未承認。向精神薬、胃十二指腸潰瘍治療薬として使用されるハイリスク薬で錐体外路症状、遅発性ジスキネジア（パーキンソン症状とは逆の静止することができない運動障害）等の副作用がある。【プリンペラン】メトクロプラミドもドパミン D_2 受容体を遮断して消化管運動促進。第 4 脳室に接する脳幹領域の化学受容器引き金帯（chemoreceptor trigger zone, CTZ）の①ドパミン D_2 受容体 ②セロトニン $5-HT_3$ 受容体 ③ムスカリン M_1 受容体のうち①を遮断して制吐作用を発揮、脳血液関門（blood brain barrier, BBB）を通過し、抗 D_2 作用による錐体外路症状、パーキンソン症状悪化の副作用が強い。【ナウゼリン】ドンペリドンも D_2 拮抗薬で制吐薬、消化管機能改善薬。抗精神病薬と同様の機序で、副作用も高プロラクチン血症による乳汁の分泌や無意識的に身体が動く治療法のない遅発性ジスキネジアなど。しかし BBB を通過しにくい、メトクロプラミドとはほぼ同様の効果と作用機序を持つが中枢神経系の副作用は少ない。リスベリドンも同様の高プロラクチン血症がある。海外では QT 延長の報告もある。【モサプリド】消化管運動促進薬として使われるシサプリド、モサプリド^{*1}もベンズアミドだが、シサプリド（アセナリン）は hERG（human

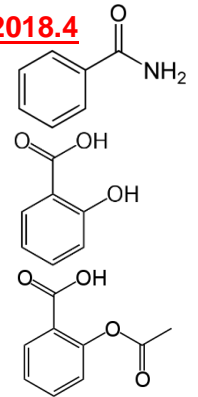


D08236

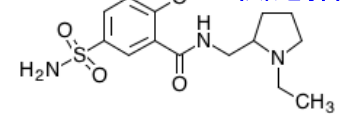
ガスモチン(モサプリド)

ether-a-go-go related gene) 遺伝子異常に QT 延長を起し、突然死が続いて市場から撤退した。モサプリドは D_2 遮断をせず胃十二指腸に存在するセロトニン $5-HT_4$ 受容体を刺激してアセチルコリン遊離を増大させ、アセチルコリン作用により消化管運動促進作用および胃排出促進作用を示すとされる。2006 年日本初の大規模臨床比較試験（JMMS）で機能性胃腸症（Functional Dyspepsia）への有効性が判明。機能性胃腸症は精神的影響が大きいといわれるが、1000 人を対象とした研究により高い有効性が判明。【パーキンソン病やレビー小体病】では便秘等非運動器症状を伴うがドパミン受容体遮断剤やコリン作動薬（消化管運動促進薬）は錐体外路症状（薬剤性パーキンソニズム）に注意。低用量のエリスロシンでモチリン受容体を刺激する手もあるが長期使用はさける？ 慢性気管支炎では抗菌薬ではなく抗炎症剤として低用量 14 員環マクロライドの長期使用もある。

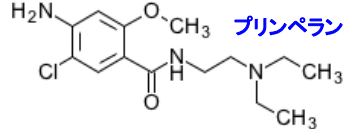
^{*1}モサプリドはラットや覚醒犬の胃排出を促進、その効果はメトクロプラミドより強くシサプリドと同程度。モサプリドはラット脳のドパミン D_2 受容体に親和性を示さず、 $10\mu M$ の高濃度でもモルモット摘出心筋の活動電位延長を示さなかった。シサプリド、メトクロプラミドはマウスの条件付け回避行動や傾強化レバー押し反応を抑制したが、モサプリドは抑制しなかった。本剤は D_2 受容体遮断作用や QT 延長のない $5-HT_4$ 受容体拮抗薬である。日本薬理学会誌 113:299-307, 1999。但し著者の吉田直之氏の所属は「大日本製薬（株）創薬研究所」で明らかな利益相反あり。



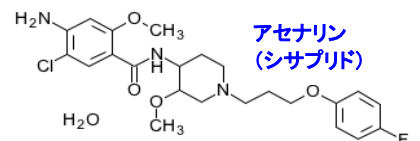
光学異性体あり
ドグマチール
(スルピリド)



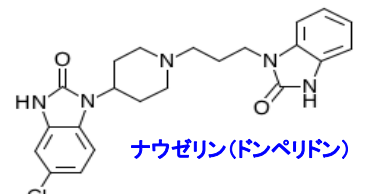
D01226



D00726

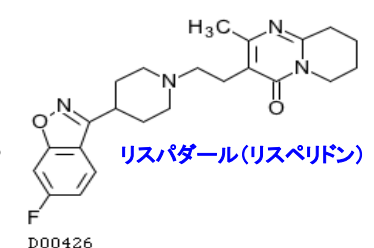


D02092



D01745

ナウゼリン(ドンペリドン)



D00426

- 上から①ベンズアミド、
- ②サリチルアミド、
- ③アセチルサリチル酸、
- ④スルピリド、⑤メトクロプラミド、⑥シサプリド、⑦ドンペリドン、⑧リスベリドン。