



## ドパミンの薬理学 (2)

### パーキンソン病



ジェームズ・パーキンソン



J パーキンソンと  
J=M シャルコー。

パーキンソンの  
「振戦麻痺」症例  
報告をシャルコー  
が再発見、パーキ  
ンソン病と命名。

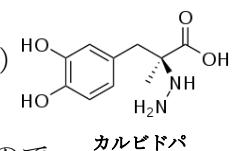
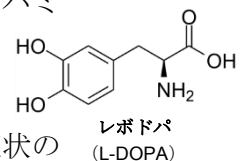
<https://l-hospitalier.github.io>

2020. 10

## 感染対策の基礎知識

#259

(→続き) D1 受容体クラスの刺激は興奮性に作用し cAMP と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  を増加させ、プロテインキナーゼ C を活性化。 D2 受容体は同一遺伝子のスプライスバリエーションの D2S と D2L がある。 D2(S) 受容体の刺激は cAMP と  $\text{Ca}^{2+}$  を減少させ細胞過分極をおこす。 D3 と D4 受容体は機能的構造的に D2 受容体と関連、統合失調症に関与している可能性がある。【パーキンソン病の原因】は黒質緻密部のドパミン作動性ニューロンの選択的消失。これは発症 10 年以上前から始まり容赦なく進行し消失が 70% を越すと発症、剖検では 95% 以上の消失例もみられる。ニューロン消失の原因は  $\alpha$  シヌクレイン遺伝子の突然変異、過剰発現やプリオン説など、**遺伝**によるものは常染色体優性パーキンソン病など全体の 10% に過ぎない。1983 年合成  $\mu$  オピオイドの meperidine (pethidine, 塩酸ペチジン<sup>\*1</sup>) 中毒患者が L-DOPA が有効な典型的パーキンソン病を発症する事が判明、合成時の混入物 **MTPT**<sup>\*4</sup> が黒質ニューロンに特異的毒性を示す **MPP+** に変化することが動物実験で示された(**環境説**)。しかしパーキンソン病患者の日常的環境にどれほど MTPT が存在するか不明、また MTPT 自体でパーキンソン病は作成できない。現在のところパーキンソン病は遺伝・環境両因子が関与する多因子疾患とされる。【治療】パーキンソン症状については脳血液関門を通過するドパミン前駆体の **L-DOPA** (レボドパ) の服用、あるいは **MAO-B 阻害剤** や **COMT 阻害剤** を服用することでシナプス間隙のドパミン濃度を上昇させることができ、(麦角アルカロイドなどの) シナプス後 **ドパミン受容体** を直接刺激する **アゴニスト** で症状の改善がみられた。但し L-DOPA や代謝産物、ドパミンの末梢作用により心血管系その他に副作用がある。脳血液関門を通過しないカルビドパ **carbidopa** (末梢での L-DOPA 代謝酵素を阻害し、中枢への移行を高めると同時に末梢での副作用を軽減) と L-DOPA の合剤 (メネシッド) にすることで、副作用を抑え脳内への移行を良好にしている。また L-DOPA の **脳血液関門通過** は他の **中性アミノ酸と競合** するので空腹時投与や低アミノ酸食などの配慮も必要。L-DOPA の薬理作用は病経過とともに悪化。継続的な服用は耐性により効果発現に高容量を必要とするようになり、また 5~10 年間 L-DOPA を服用した患者の 50% 以上に **ジスキネジア** という痙性の強い四肢や頸部の不随意運動が現れる。固縮やすくみ足が強い「off 期間」と正常あるいはジスキネジアのみられる「on 期間」がみられる **on/off 現象** が次第に極端になる。近年は若年性パーキンソンでは (非麦角アルカロイド性) ドパミン受容体アゴニスト<sup>\*2</sup> で治療を開始することが推奨されるが、アゴニストには他の副作用も多い。最終的に有効なのは L-DOPA で、L-DOPA の使用開始の遅れは死亡率を上昇させる。MAO-B 阻害剤 (seregiline、エフピー) は潜在的に毒性の高い amphetamine を代謝産物として産生、不眠や譫妄がある (アンフェタミン産生のない rasagiline が最近 FDA 認可)。末梢 COMT 阻害剤 entacapone は 300 mg/day 以上の L-DOPA (+カルビドパ) と併用。中枢に入る tolcapone は米国で使用されたが致死的肝障害のため米国以外は認可せず。



<sup>\*1</sup> いわゆる「塩ペチ」、商品名オピスタン (35 mg)。塩酸モルヒネ 10 mg に匹敵する鎮痛作用と少ない呼吸循環系への副作用ということでクローン病の腹痛によく筋注した。<sup>\*2</sup> L-DOPA のような中性アミノ酸との競合はない。