



ドパミンの薬理学 (3)

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

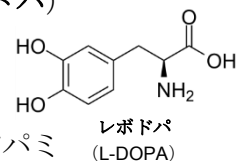
#260

ドパミンの D1 受容体クラス (D1, D5) の刺激は興奮性に作用し cAMP と細胞内 Ca^{2+} を増加させ、プロテインキナーゼ C 活性化。 D2 受容体クラス (D2, D3, D4) の D2 受容体には同一遺伝子のスプライス・バリエーション^{*1} の D2S と D2L がある。 D2(S)受容体刺激は cAMP と Ca^{2+} を減少させ細胞膜の過分極をおこす。 D3 と D4 受容体は機能的構造的に D2 受容体と関連、統合失調症に関与の可能性がある。 【パーキンソン病の原因】

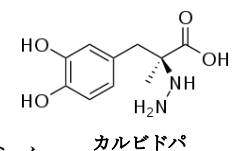
は発症 10 年以上前から始まる黒質緻密部のドパミン作動性ニューロンの選択的消失。 容赦なく進行し消失が 70% を越すと発症、剖検では 95% 以上の消失例もみられる。 ニューロン消失の原因は α シヌクレイン遺伝子の突然変異、過剰発現やプリオン説などだが、遺伝によるものは常染色体優性パーキンソン病など全体の 10% に過ぎない。

1983 年に合成 μ オピオイド meperidine (塩酸ペチジン^{*2}) 中毒患者が L-DOPA が有効な典型的パーキンソン病を発病するのがわかり、合成時に発生、混入する MTPT^{*3} 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の日常的環境に MTPT が存在するかは不明。 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) 服用、あるいは MAO-B 阻害剤や COMT 阻害剤の服用でシナプス間隙のドパミン濃度を上昇させる。 また (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をはかる。 但し L-DOPA や代謝産物、ドパミンの末梢作用には心血管系その他に副作用があるので脳血液関門を通過しない



L-DOPA 代謝酵素 (芳香族アミノ酸脱炭酸酵素) 阻害剤、カルビドパ (carbidopa) で末梢のドパミン生成を阻害。 L-DOPA が中枢へ移行してからドパミンに変換する手で副作用を軽減。 L-DOPA とカルビドパの合剤 (メネシッド) を使用する。



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を考慮。 L-DOPA の効果は次第に劣化。 継続的服用は耐性により高容量が必要になる。 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 (痙性の強い四肢や頸部の不随意運動) が出現。 固縮やすくみ足が強い「off 期間」と正常/ジスキネジアのある「on 期間」が交代する on/off 現象が顕著になる。 ジスキネシア発生を遅らせるため若いパーキンソン病では (非麦角アルカロイド性) ドパミン受容体アゴニスト^{*2}での治療開始が推奨されるがアゴニストには他の副作用もある。 最終的に有効なのは L-DOPA で、使用開始の遅れは死亡率を上昇させる。 MAO-B 阻害剤

(seregilin、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 (2017/3、FDA はアンフェタミン産生のない rasagiline を認可)。 末梢 COMT 阻害剤 entacapone は 300 mg/day 以上の L-DOPA (+カルビドパ) と併用。 中枢神経に入る tolcapone は米国で使用されるが致死肝障害で米国以外では不認可。

^{*1} 真核生物ではイントロンを読み飛ばすスプライシング (編集) がある。 同一遺伝子の読み取り箇所の違いでできる mRNA (蛋白) の変異。 ^{*2} 「塩ペチ」、商品名オピスタン[®] (35 mg)、塩酸モルヒネ 10 mg 相当の鎮痛と少ない呼吸循環抑制でクローン病の腹痛によく筋注した。 ^{*3} 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine。

^{*4} 1-methyl-4-phenylpyridinium cation。 ^{*5} アゴニストには L-DOPA と異なり中性アミノ酸との競合はない。