

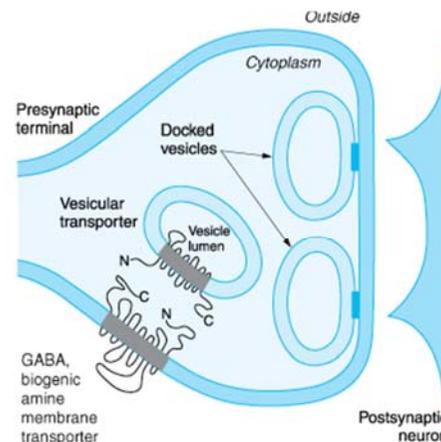


# 基礎薬理学

五嶋 良郎

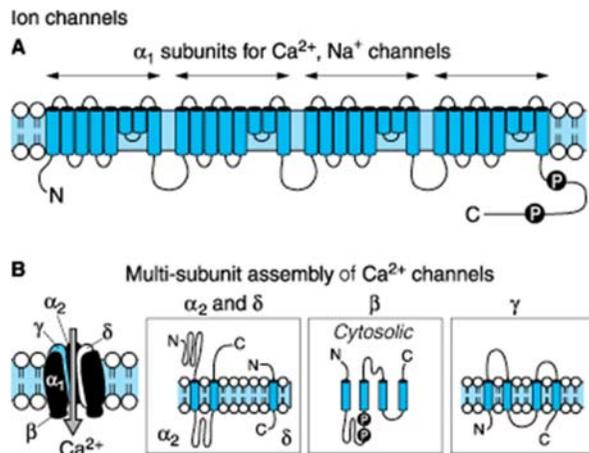
Yoshio Goshima, M.D. & Ph.D.  
Dean, Yokohama City University  
Graduate School of Medicine

## 細胞膜とシナプス小胞膜上の トランスポーター

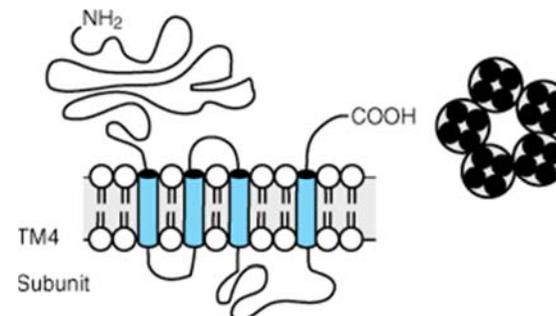


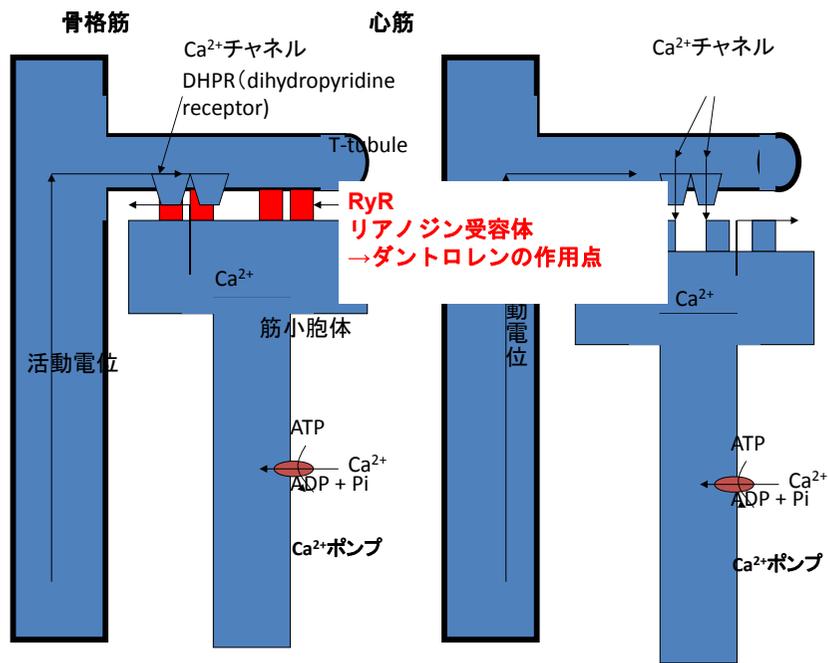
- ・同一の神経伝達物質を基質にする
- ・異なる分子である
- ・いずれも12の膜貫通領域をもつ

A: Ca<sup>2+</sup>とNa<sup>+</sup>チャネルのαサブユニット  
 B: Ca<sup>2+</sup>チャネルは複数のサブユニットから成り立つ  
 (α, β, γ)



## イオンチャネル型受容体





## 主な脳内神経伝達物質 —その作用と役割

- ドパミン
- ノルアドレナリン
- セロトニン
- グルタミン酸
- GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid)
- アセチルコリン

## 中枢神経薬理— アミンシナプスに作用するもの

- 抗精神病薬
- 抗うつ薬
- Parkinson病治療薬
- 中枢興奮薬 (カフェイン、覚醒アミン)

## 抑制性アミノ酸受容体に作用する薬物

- 抗不安薬
- 抗痙攣薬
- 催眠薬

## 神経ペプチド受容体に作用する薬物

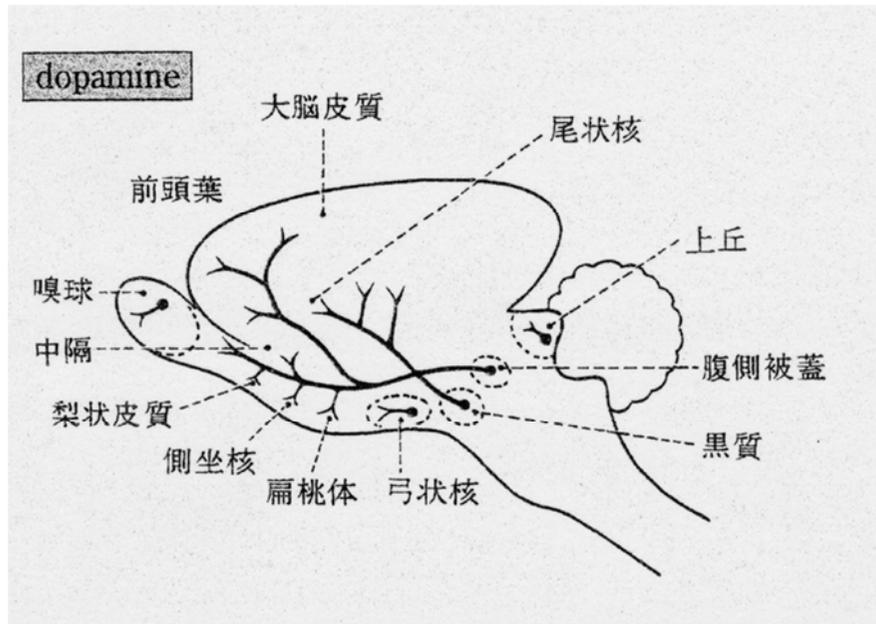
- 麻薬性鎮痛薬

## その他

- 全身麻酔薬
- 抗痴呆薬
- 脳循環・代謝改善薬
- 頭痛薬

## ドパミン Dopamine

- ドパミンは中枢神経系の伝達物質であろう →ドパミンを含む特異的な神経路の存在 →ドパミン D1,D2,D3,D4 受容体の存在 →パーキンソン病における黒質線条体神経の変性と神経症状(振戦, 固縮, 仮面様 顔貌) →レセルピンの効果



## 抗精神病薬の要点

- D2受容体遮断—統合失調症の陽性症状
- 各抗精神病薬の力価と選択性
- 薬理作用と副作用の理解→各薬物の受容体への親和性を参考にする(D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, H1, mACh, α<sub>1</sub>)
- 悪性症候群

## 悪性症候群

麻酔関連薬剤によって骨格筋における代謝が異常に亢進した状態。高熱(40°C以上, または0.5°C/15分の体温上昇によって38°C以上)と筋硬直(特に咬筋)を特徴とする。ハロタンとスキサメニウムの組み合わせで発症した症例が多い。リアノジン受容体の遺伝子異常との関連が示唆されている。Ca-induced Ca release (CaによるCa放出機構)またはカフェイン感受性の亢進によって確定診断する。わが国での発生頻度は1/6万例であるが, 20代男性では1/1.1万例。早期発見(原因不明の呼気終末二酸化炭素分圧の上昇)とダントロレン早期投与によって死亡率は20%程度に低下した。

## 抗精神病薬の構造と薬理

- フェノチアジン誘導体: クロルプロマジン、フルフェナジン、チオリダジン:  $\alpha_1 > D_2 > H_1 > 5-HT_1 > mACh$ の順で遮断活性が高い
- ブチロフェノン誘導体: ハロペリドール: 強いD<sub>2</sub>遮断活性
- イミノジベンジル誘導体: モサプラミン、陽性・陰性に効果あり
- セロトニン・ドパミン受容体拮抗薬: リスペリドン、オランザピン、クロザピン→感情的ひきこもり、情動鈍麻などの陰性症状を改善

## 抗精神病薬の副作用

- ねむけ、けいみん、抑うつ
- ジストニア
- パーキンソン症候群
- 悪性症候群
- アカシジア
- 遅発性ジスキネジア
- 自律神経、内分泌系
- アレルギー症状、皮膚・眼症状(メラニン沈着、網膜色素変性)

## 抗うつ薬と抗躁薬

- 抗うつ薬: 共通の性質はアミンの分解、再取り込み、遊離に影響する(シナプス間隙における濃度を増加させる)
- 抗躁病: リチウム→作用点はGSK3 $\beta$ , inositol-1-phosphate分解酵素阻害

## 抗うつ薬の構造と薬理作用

- 三環系抗うつ薬: イミプラミン、クロミプラミン
- 非三環系抗うつ薬: マプロチリン、ミアンセリン
- 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI): フルボキサミン
- 選択的セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI): ミルナシプラン

## 抗うつ薬の薬理作用

- 正常人: 情動の賦活化作用はない
- 内因性うつ病: 2~3週でうつ状態の改善
- 薬物ごとに作用発現に違いがあることに注意
- 作用として、抗うつ作用、睡眠作用、意欲増進、抗不安・焦燥作用

## 抗うつ薬の副作用

—力価の高い三環系抗うつ薬に多い

- 末梢自律神経: 口渇、便秘、排尿困難、持続的勃起症
- 循環器症状: 交感神経刺激作用
- 中枢神経症状: 鎮静作用、抗コリン作用、不安、不眠、緊張、てんかん誘発
- その他: 顆粒球減少、肝障害
- 薬物相互作用

## 抗そう病薬リチウム

- 安全閾の狭い薬物であることに注意: 血中濃度モニタリング (Li+ 0.8~1.2 mEq/L) 予防的使用はより低濃度で (0.4~0.6 mEq/L)
- 効果は3~4週くらいで現れる
- 2, 3割は反応しないといわれている
- 副作用 (重要): 悪心、振戦、集中力減退、口渇、多尿、胃腸症状、心臓作用 (不整脈、T波低下、洞結節不全)、甲状腺機能低下、TSH増加、甲状腺腫、白血球増多、皮膚症状、味覚異常、浮腫、体重増加

パーキンソン病(10万人に100人の罹患率)  
における  
レボドパ補充療法

- レボドパとはドパミン前駆体のL-DOPAのこと
- 末梢の芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤を併用して中枢へ到達するドーパを増やす
- 副作用: 消化器(悪心、嘔吐、食思不振)、循環器(起立性低血圧、不整脈、頻脈)、精神症状(興奮、不穏、不眠、幻覚、妄想、躁状態、うつ状態)、神経症状(異常不随意運動、舌のこねまわし、首ねじり、腰ふり、手足の屈伸、舞踏病様、アテトーゼ様運動→遅発性ジスキネジアと類似)

## 抗痴呆薬、その他

- ドネペジル: ACh esterase阻害(Alzheimer's diseaseのコリン仮説)
- アマンタジン: ドパミン遊離作用、モノアミンオキシダーゼ阻害(脳血管障害による意欲低下、自発性減退)
- チアプリド: ドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗作用、精神興奮、徘徊、せん妄を改善

## アセチルコリン Acetylcholine (ACh)

- AChは副交感神経節後神経の伝達物質
- AChは最も基本的な伝達物質であり広範な生理作用をもつ
- ACh受容体はニコチン性とムスカリン性受容体に大別される
- 中枢のマイネルト基底核の90%以上はACh神経であり、アルツハイマー病患者脳での著しい変性脱落

## 脳循環・代謝改善薬

- 急性期治療薬の作用点: 血管平滑筋(拡張)、血小板凝集抑制、抗酸化、抗浮腫、トロンボキサンA<sub>2</sub>産生抑制とプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)産生亢進(血小板凝集抑制、血管弛緩)
- 脳梗塞・脳出血後遺症治療薬: 血管拡張、血小板凝集抑制、PGI<sub>2</sub>作用の増強など、ニルバジピンは脳血管選択的