

統合失調症関連

DA 作動性ニューロンを分類せよ。

脳ドパミン神経には黒質-線条体系、中脳-皮質系、中脳-辺縁系、隆起-漏斗系、隆起-下垂体系がある。

黒質-線条体系：黒質緻密質および腹側被蓋から線条体に出た長い神経線維が出ており、線条体へ入って多数の神経終末に分岐している。全脳ドパミンのうち 80%がここに含まれる。パーキンソン病との関連が注目されている。

中脳-皮質・辺縁系；A10 および一部 A9・A8 から辺縁系皮質、帯状回、内嗅皮質等へ投射する神経線維で動物の行動・情動に関与する。精神病と関連。

隆起-漏斗・下垂体系；間脳には A11～A15 のドパミン神経があり、視床下部弓状核 A12・A13 から下垂体間葉・正中隆起へ投射し、下垂体ホルモン分泌に関与している。

統合失調症における陽性症状に関与する神経伝達物質と受容体について説明せよ。

陽性症状は D2 受容体の増加、ドパミンの過剰分泌による症状である。D2 受容体はドパミンの結合を受けて Gi と共役して AC 活性を抑制し、cAMP 産生を抑制する。

統合失調症に関わる D2 受容体は前頭葉・辺縁系に分布する。PET 画像によると脳内 D2 受容体のうち 60～70%が遮断されたときに抗精神病作用が現れ、80%以上を遮断したときに抗精神病薬の副作用としての錐体外路症状が現れる。

SDA について説明せよ。

SDA は D2 拮抗作用と 5-HT_{2A} 拮抗作用を併せ持つ薬物で、統合失調症の陽性症状、陰性症状に効果を現す。脳ドパミン神経系には黒質-線条体、中脳-辺縁系、中脳-前頭葉、隆起-漏斗系があるが、統合失調症患者ではそのうち前頭葉と辺縁系に D2 受容体増加に伴うドパミン神経機能亢進が見られる。SDA は前頭葉、辺縁系の D2 受容体を比較的選択的に遮断し、フェノチアジン誘導体やブチロフェノン誘導体に見られる錐体外路系副作用が少ないという特徴を持つ。そのため、統合失調症の第一選択薬として使用されている。

D2、5-HT_{2A} 拮抗作用に加えて弱い H₁、 α_1 拮抗作用を持つ。 α_1 拮抗作用のため、エピネフリンとの併用により血圧の逆転を生じ重篤な血圧降下を起こす可能性がある。臨床で用いられているのはリスペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、オランザピンである。クエチアピンとオランザピンは糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡などの重大な副作用を発現する可能性があるため投与中は血糖値の測定を行うなど慎重を要する。

抗精神病薬でフェノチアジン誘導体とブチロフェノン誘導体の作用機序を比較して述べよ。

フェノチアジン誘導体はその構造から脂肪族系、ピペラジン系、ピペリジン系に分類され、それぞれに抗精神病作用の力価、錐体外路機能の作用、鎮静作用、自律神経作用に特徴がある。ピペラジン系は力価が強く、錐体外路症状が出やすいが、鎮静作用が弱い。ピペリジンは力価が弱く鎮静作用が強い。クロルプロマジンに代表される脂肪族系はその中間である。クロルプロマジンは α_1 、D2、H₁、5-HT_{2A}、M 受容体の順に強い遮断作用があり、多様な薬理作用を示す。中枢へは鎮静作用、抗精神病作用、錐体外路症状、制吐作用を、自律神経系へは複雑な作用を示す。

ブチロフェノン誘導体は強い D2 受容体遮断作用を持つ力価の高い抗精神病薬である。フェノチアジンより鎮静作用は弱い、抗精神病作用は強い。H₁、コリンの遮断作用は弱く、自律神経作用は弱い。

躁うつ病関連

イミプラミンについて説明せよ。

イミプラミンは第三級アミン三環系抗うつ薬で NE、セロトニンの再取り込み阻害や中枢および末梢抗コリン作用・鎮静作用を示す。意欲や気分の高揚化作用が強いが、作用発現が遅く、2 週間投与しないとその効果は現れない。

NE、5-HT の再取り込み阻害以外にも抗 H₁、抗 M、抗 α_1 作用も持つので多様な副作用を持つ。末梢神経系では抗コリン作用による口渇、排尿困難、発汗、眼圧亢進などが見られる。循環器系には交感神経刺激による心機能の亢進と血管拡張による血圧下降が見られる。中枢神経系には精神運動機能の低下が見られる。集中困難、易疲労感、震戦が現れる。

SSRI について説明せよ。

SSRI はセロトニン神経終末のセロトニントランスポーターに特異的に作用し、セロトニンの神経終末への再取り込みを阻害する。うつ病はノルエピネフリン、セロトニン神経系の機能低下が主な病因であるので、シナプス間隙のセロトニン濃度の上昇によって抗うつ作用を示す。イミプラミンに代表される三環系抗うつ薬に見られる精神運動機能低下や排尿困難、眼圧亢進などの中枢・抹消への抗コリン性副作用、鎮静作用、起立性低血圧の副作用が少なく、安全性が高い。また半減期も長く、体重増加、痙攣誘発、心毒性もない。そのため、軽症から重症、老年期うつ病まで幅広く、安全に長期投与が可能である。CYP3A4 などを阻害するので併用する薬物に注意が必要である。

日本では 2 種類の SSRI が臨床で用いられている。フルボキ

サミンは三環系抗うつ薬と同等の抗うつ作用を示し、抗不安作用も併せ持つ。パロキセチンは抗うつに加えてパニック性障害にも効果がある。セロトニン再取り込みに加えて神経終末の自己受容体のダウンレギュレーションを誘発する。弱い抗コリン作用があるが、三環系抗うつ薬に比べると安全性は高い。

Parkinson 病関連

レボドパの臨床適用と作用機序について述べよ。

レボドパは錐体外路症状に有効で無動症、筋強剛、振戦、日常動作異常、歩行障害、言語・姿勢異常に顕著な効果を現しパーキンソン病に最も効果的な薬である。ドパミン前駆物質で、体内で芳香族 L-アミノ酸デカルボキシラーゼによりドパミンに変換される。ドパミンは BBB を通過できないが、レボドパは通過でき、脳内に移行する。経口投与されたレボドパは急速に吸収されるが、99%は末梢でドパミンに変換されてしまうため脳内に移行するのは1%以下である。その上、Parkinson 病患者はドパミン神経終末が変性しているためドパミンを貯蔵することができず、半減期が短い。そのため段階的に増量して大量に投与しないと安定した効果は現れない。効果は2週間で現れるが最大効果を得るには数ヶ月必要である。

一部、末梢で NE、Epi に変換されて副作用を起こす。起立性低血圧、不整脈、頻脈が高齢者に現れやすい。中枢ではドパミン過剰と長期投与による受容体過感受性変化のための副作用が見られる。嘔吐中枢の刺激による嘔吐や舌のこねまわしや首のねじりなどの異常不随意運動が見られる。この異常不随意運動はドーパミン誘発性ジスキネジアと呼ばれ、血中ドパミン濃度の日内変動が原因で起こると考えられる。補助薬として末梢性芳香族 L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬のカルピドパを使用すると投与量を1/10にすることができる。

痴呆関連

ドネペジルの臨床適用と作用機序について述べよ。

アルツハイマー病患者では大脳皮質や海馬に投射する ACh 神経の起始核である前脳基底核の神経細胞が変性脱落して ACh 合成酵素、コリンアセチルトランスフェラーゼが減少することで ACh が減少している。ドネペジルはピペリジン誘導体で AChE を特異的に可逆性阻害して脳内 ACh の分解を阻害し、シナプスの ACh を増加させる。作用は持続的で血中半減期は70時間と長く、1日1回投与が可能である。軽症から中等度の患者に3~5mg 経口投与すると知的機能の改善が認められるが、根源治療でないため投与を中断すると症状は元に戻る。また、神経変性の進んだ重症患者には効果は示さない。

脳内移行がよく、末梢組織のブチルコリンエステラーゼは阻害しないためコリン性副作用は少ない。また肝毒性もない。しかし、心臓刺激伝導障害、消化性潰瘍の病歴がある患者では末梢 AChE 阻害による迷走神経刺激作用が現れる可能性があるため投与は慎重を要する。ピペリジン誘導体過敏症のある患者への使用は禁忌である。

抗痙攣薬関連

抗てんかん薬を分類し、例を挙げよ。

フェノバルビタール・プリミドンに代表されるバルピツール酸誘導体は大発作、皮質焦点発作に対して用いられる。痙攣発射の伝播を抑制し、閾値を上昇させて痙攣を抑制する。突然投与を中止すると大発作を起こすことがあるので徐々に減薬する必要がある。

ヒダントイン誘導体は化学構造上、バルピツール酸誘導体と共通部分があり、その作用は似ている。フェニトインは動物の電撃痙攣を特異的に抑制し、発射活動が最大まで進展するのを抑え痙攣の拡大を抑制する。運動失調、構語障害などの中枢神経症状や結合組織の過形成、異所性発毛症、ビタミン障害、催奇形性がある。

小発作にはオキサゾリジンジオン誘導体、サクシニミド誘導体を用いられる。トリメタジオンは投与後数日で効果が現れ、小発作を完全に除くことができる。副作用には運動失調、骨髄障害、腎障害のほか催奇形性がある。エトスクシミドはトリメタジオンの副作用を除く目的で開発された薬である。その副作用は食欲不振程度である。

精神運動発作の第一選択薬はイミノスチルベン誘導体である。カルバマゼピンは主に辺縁系の GABA 神経・NE 神経機能を亢進させて痙攣発射を抑制する。作用機序が類似しているため毒性はフェニトインと類似する。慢性毒性に再生不良性貧血、低 Na 血症がある。

てんかん重積状態にはベンゾジアゼピン誘導体を用いられる。ジアゼピンは作用時間はさほど長くないものの重積状態を除くことができる。続いてフェニトインを投与してその後の痙攣を除く。

GABA トランスアミナーゼ阻害薬は GABA の分解を阻止する。すべてのてんかんに有効で小発作に大発作が合併した際の第一選択薬である。副作用はフェニトインと類似している。

他の薬が無効な場合、最終選択薬として用いられるのがフェニル尿素誘導体のアセチルフェネトライドである。抗痙攣作用は強く、精神運動発作・大小発作にも効果的であるが、白血球減少、肝・腎機能障害など重篤な副作用がある。

フェノバルビタールの臨床適用と作用機序について述べよ。

フェノバルビタールは有効な抗てんかん薬として最初に用いられた古典的な薬物である。その構造は長時間型バルビツール酸誘導体で大発作・皮質焦点発作に有効である。経口投与すると小腸から吸収され、血中濃度は10～12時間でピークに達する。半減期は24から140時間である。抗痙攣作用を現す量では過度の鎮痛作用を現さないのが特徴である。

痙攣発射の伝播を抑制して閾値を上昇させることで抗痙攣作用を現す。主に発作の予防、てんかん重積状態の中断の目的で使用される。熱性痙攣、薬毒物による痙攣にも用いられる。

フェニトインと比較すると副作用は少ないが、投薬開始時や増薬時に過度の鎮静を起こすことがある。これは慢性投与による耐性形成で緩和される。突然投与を中止すると大発作を起こすことがあるので徐々に減薬する必要がある。

ベンゾジアゼピン誘導体の薬理作用とその作用機序について述べよ。

ベンゾジアゼピン誘導体はその半減期によって長時間型(24hr～)、中間型(~24hr)、短時間型(~数hr)に分類される。それぞれの代表薬物にジアゼパム、ロラゼパム、トフィソパムが挙げられる。

ベンゾジアゼピン誘導体はシナプス膜のベンゾジアゼピン受容体に結合してCl⁻の細胞内流入に伴い、脱分極が起こってGABA_A受容体機能を亢進させる。ベンゾジアゼピン受容体は大脳皮質、辺縁系、間脳に多く分布するため、種々の中枢作用を表す。

主な作用には抗不安、鎮静、抗痙攣、筋弛緩、自律神経反応の抑制、催眠、麻酔薬の増強がある。抗不安作用では意識や高次精神機能に対する影響を与えず、選択的に不安・緊張を緩和する。筋弛緩は脊髄反射の抑制による。視床下部自律神経中枢の刺激による交感神経興奮反応、血圧上昇、心機能亢進が抑制される。

この多様な薬理作用と治療係数が高く、安全であることから臨床でも幅広く用いられている。短時間型は睡眠導入剤、中間型は抗不安薬、催眠薬、長時間型は抗不安薬、催眠薬、抗痙攣薬に用いられる。副作用としては眠気、行動力低下、運動失調が一般的である。

H16、H15

麻酔薬ペントバルビタールに関するグラフを見てラットの固体差やその他の要因と薬物濃度について考察せよ。

ペントバルビタールはラットの脳内濃度と作用時間に弱い相関関係は見られるが、個体差が極めて大きい。大きいもので10倍作用時間に差がある。しかし、薬理作用的には大きな差が見られないことから個体差は体内動態にあると考えられる。個体差はSNPsによって生じる。ペントバルビタールは短時間型のバルビツール酸誘導体で脂溶性が高く、BBBを容易に透過して鎮静・抗不安・催眠・麻酔など多様な薬理作用を示す。その代謝には肝内のP450が関与している。すなわちSNPによりP450のタイプが異なるため薬物代謝能に個体差が生じる。

H15、H16

医薬品の有効性、安全性について代謝による薬物間相互作用について具体例を挙げて説明せよ。

薬物間相互作用で過去に最も問題となったのはソリブジン事件で知られるソリブジンとテガフルの相互作用である。テガフルは抗癌剤5-FUのプロドラッグでソリブジンが抗ウイルス薬である。通常、5-FUは肝臓でジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)によって代謝を受け、不活性化し尿中に排泄される。一方、ソリブジンは腸内細菌により修飾を受け、プロモビニルウラシル(BVU)になる。BVUはさらにDPDによって活性代謝物ジヒドロBVU(DBVU)になる。DBVUはDPDと不可逆的に結合してDPDの活性を奪う。こうしたDPD不活性化によって5-FUの代謝は停止し、体内に蓄積することになる。血中・組織内で5-FU濃度が上昇すると骨髄や腸に毒性を示す。

薬物間相互作用として有名な例はニューキノロン系抗菌薬と制酸剤などに含まれる金属カチオンの併用がある。オフロキサシン、ノルフロキサシンなどのニューキノロン系薬は広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を有しており、呼吸器、尿路、腸管をはじめ各種の感染症に適用される。胃潰瘍時の胃酸中和を目的として適用される制酸剤にはMg²⁺、Al³⁺が含まれている。併用により不溶性のキレートを形成し、消化管上皮細胞を通過できなくなり、吸収が低下する。

H15、H16

次の語句を説明せよ。

(A) 分子標的治療薬、(B) Dose dumping

(A) 分子標的薬

分子標的薬は癌の増殖、浸潤、転移に関わる分子を標的として癌細胞に働き、癌の増殖を抑制したり、伸展過程を阻害したりする。その作用は正常細胞にも及ぶが、癌細胞への特異性は高い。従来の抗癌剤はDNAやRNAの合成や修復に関与する酵素や細胞分裂に関与する分子に非特異的に直接作用して作用を発現する。そのため、骨髄抑制や心毒性、腎毒性、悪心など重篤な副作用を多く示す。しかし、分子標的医薬の場合、その特異性によってそのような副作用はほとんど発現しない。アプローチとしては癌遺伝子産物の機能修飾やサイトカイン療法、遺伝子発現の制御、遺伝子治療である。現在臨床で使用されている分子標的医薬としては血管新生阻害剤ベバシツマブ、シグナル伝達阻害剤イマチニブ・ゲフェチニブ、細胞周期調節剤、抗体医薬リツキシマブ・トラスツマブなどがある。

(B) Dose dumping

徐放性製剤は通常、作用の長時間持続、服用回数減少によるコンプライアンスの上昇、用量依存的な副作用の軽減を目的として使用される。そのため服用時には比較的大量の薬物を腸管に入れ、その後腸管内で薬物を留める必要がある。食物中の成分による相互作用や薬物相互作用、あるいは物理的な衝撃によりコーティングが破壊されたり、徐放システムがされて急激に薬物が腸管内に放出され、吸収されて副作用を発現することが考えられる。このことをDose dumpingといい、徐放性製剤を使用する際最も注意すべき事項である。

H16

TTS(経皮吸収治療システム)の安全性学での利点について説明せよ。

TTSは経口投与に向かない初回通過効果の大きい薬、消化管に刺激を与える薬、食物相互作用を起こすもの皮膚適用することで長期間に渡って一定に投与することを可能にする。投与が非常に簡便で使用しやすく、投与回数が減少することによるコンプライアンスの向上も望める。また病状の変化に応じて容易に投与が中止できるという安全性も利点の一つである。ただし、皮膚は消化管とは異なり、外因性物質の吸収性に非常に乏しいためそのままTTSに適用できる薬物は少ない。

H14

時間薬物治療(疾患の日周リズム変化)について説明せよ。

ヒトの生理や生体情報分子は一日中一定という訳ではなく、周期的に変動している。慢性疾患ではその変動に伴う同様な周期が認められている。成長ホルモン、インスリン、ACTH、甲状腺ホルモンなどほとんどのホルモン分泌で固有の日内リズムが観察される。さらに、カテコラミン類、アセチルコリンなど神経伝達物質の脳内濃度にも、顕著な日内リズムがある。このため同じ量の薬物を与えても得られる効果は、その薬物をどの時間帯に服用したかによって量的、質的に異なってしまう。また、慢性疾患の発作にも日内リズムが見出されており、それらに応じた時間薬理学的治療が必要である。日内リズムに応じた発作を回避するために用いられるDDS技術は時限放出制御である。これは投与後、薬物の放出にラグタイムを設けて一定時間経過後に放出させるという技術であり、就寝時に服用するタイプが多い。実用例としては起立性低血圧や狭心症、糖尿病に対する薬剤が挙げられる。