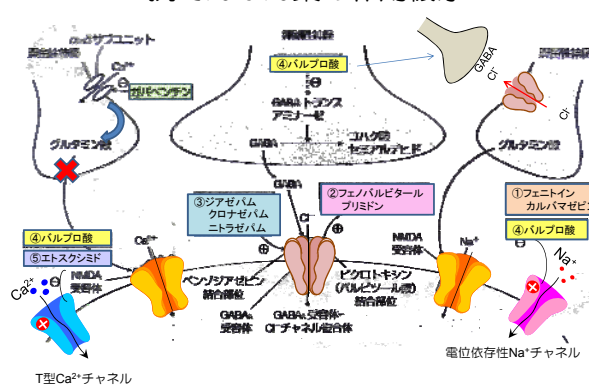


抗てんかん薬(抗けいれん薬) anticonvulsants

- SBO 代表的な中枢神経疾患(てんかん、パーキンソン病、アルツハイマー病など)の治療薬を挙げ、その薬理作用、機序、主な副作用について説明できる

抗てんかん薬の作用機序



発作の種類	症状
強直発作	持続して筋肉が収縮するため、手足を突っ張って痺れんを起こし、背中を弓状に反らす
間代発作	律動的に足や手をがくがくとふるえるように動かす。
強直-間代発作	両方の発作が交互に起こる。これらの発作が何分間が続いた後、昏睡状態または深い睡眠に入り、その後短時間で意識が回復する。
欠神発作	小児に多く見られる発作で、突然に5-20秒位の意識消失が起こる。動作が止まり、目がうつろに一点を見つめるようになる。痺れん発作はみとめられない。発作の頻度は1日10-100回。
ミオクロナス発作	両手両足の筋肉が、不随意的に急に「びくん」と収縮する発作で、大きな手足の痺れんは起きない。意識はあり、持続時間は数秒から数十秒程度。
複雑部分発作 (精神運動発作)	精神が異常な状態に陥り、幻覚が起きたり、もうろう状態になって、目的もなく歩き回ったり、テーブルに上ったりというような異常行動を引き起こす。発作中の記憶はない。発作は数分から数日続く場合もある。
単純部分発作	病因となる脳内の異常興奮や脳波上の変化が、一側の大脳半球に始まる発作

抗てんかん薬各論

フェノバルビタール(Phenobarbital)

【作用機序】バルビツレート⁵位の炭素にフェニル基が導入されると、運動鎮に対する抑制作用が増加する。



フェノバルビタールは、催眠作用よりも低用量で抗発作作用を発現する。

フェノバルビタール(Phenobarbital)

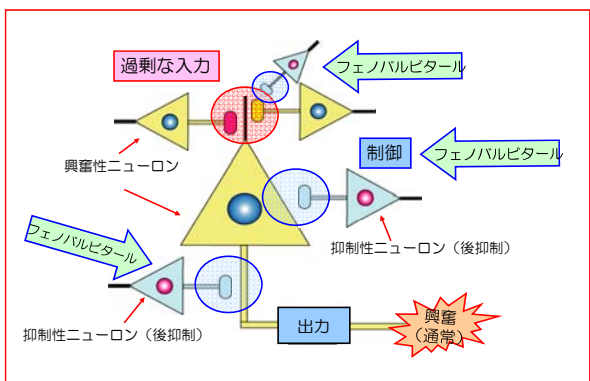
【作用機序】

GABA・ベンゾジアゼピン受容体・Cl⁻チャンネル複合体のCl⁻チャンネルへ働き、Cl⁻の透過性を上昇させる。



後シナプス膜安定化作用があり不応期を延ばし、けいれん閾値を上昇させ、発作焦点からの異常放電を発火しにくくする

【副作用】ねむけ（鎮静）、薬物代謝酵素誘導（耐性）、依存性、呼吸抑制

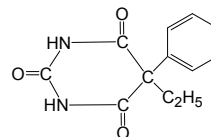


プリミドン(Primidone)

【作用機序】

生体内でフェノバルビタールとフェニルエチルマロンアミドに変換される。この両代謝産物も抗けいれん作用をもつので、臨床効果としては代謝産物の作用も寄与している。

【副作用】ねむけ、依存性、再生不良性貧血



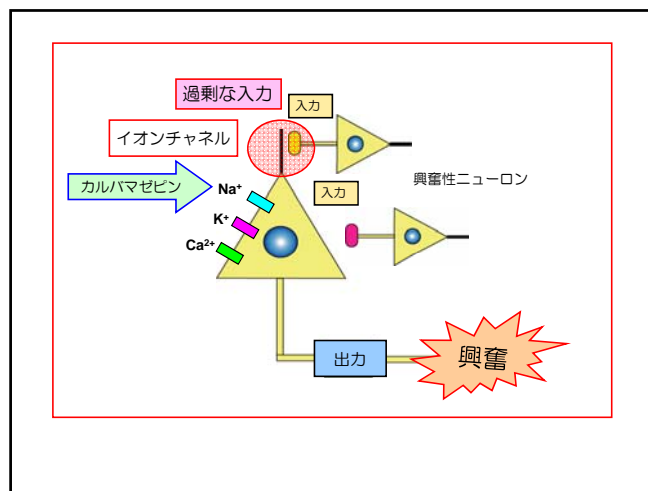
カルバマゼピン(Carbamazepine)

【作用機序】

電位依存性Na⁺チャネルの不応期からの回復を遅延させることで反復発火を抑制することにより抗てんかん作用を示す。

双極性障害、統合失調症の興奮状態に対しても抑制作用を示す。躁病にも用いる。

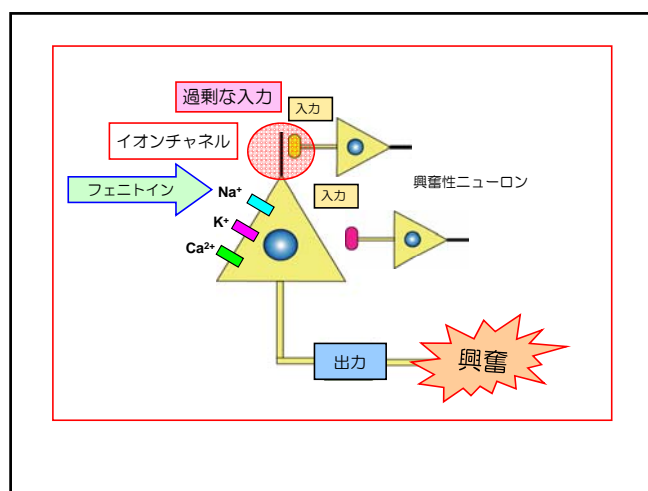
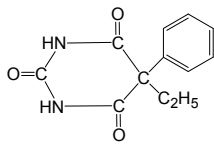
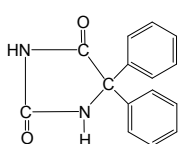
【副作用】 運動失調、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、SLE様症状、重篤な肝障害、急性腎不全



フェニトイン(Phenytoin)

【作用機序】

電位依存性Na⁺チャネルを遮断し、神経細胞内へのNa⁺の流入を抑制する。抗てんかん作用は、けいれん閾値の上昇ではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりや持続性を抑制することによる。てんかん発作抑制用量では眠気や鎮静作用は少ない。類似薬にエトトインがある。



フェニトイン(Phenytoin)

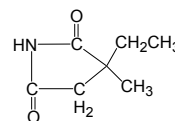
【副作用】**連用により歯肉増殖**（成人で約40%）、異所性発毛症（数ヶ月で多毛が起こる。投薬を中止しても消失しないこともある）、催奇形性、再生不良性貧血、汎血球減少、顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、間質性肺炎、小脳萎縮（長期投与）



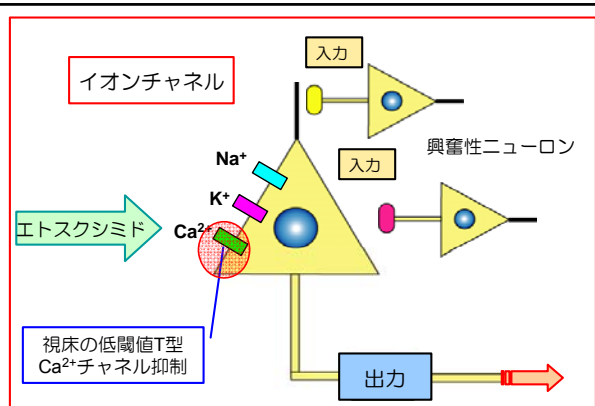
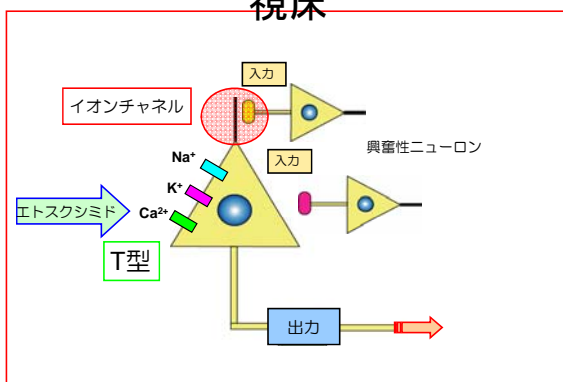
⇒ 口腔内を清潔に保つ

エトスクシミド(Ethosuximide)

【作用機序】視床-大脳皮質間において、**T型カルシウムチャンネルを抑制**（低閾値Ca²⁺電流）、オシレーションを抑制する。欠神発作の患者において臨床発作の改善と並行して、異常脳波、特に小発作波形(3c/s spike and wave)の減少をもたらす。**強直-間代発作を悪化させる**。また、部分発作には無効である。



視床



ベンゾジアゼピン系薬

ベンゾジアゼピン系薬物の中で、抗けいれん作用が強いのは、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム、クロナゼパム、ニトラゼパム、クロバザム

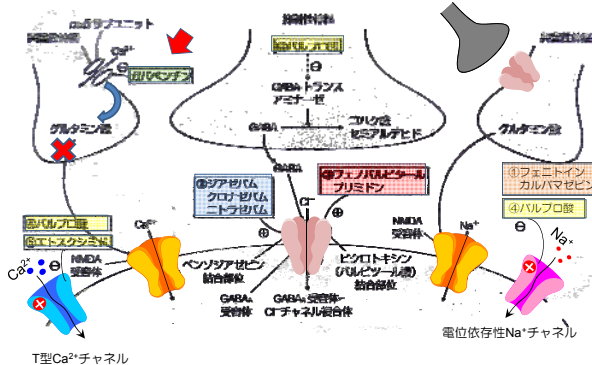
ミオクロニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん、精神運動発作

比較的若年齢から長期使用されるので、耐性の上昇に十分注意する。

ベンゾジアゼピン誘導体

ジアゼパムは、てんかん重積症（重積発作：てんかん発作が繰り返し起こり、発作と発作の間に意識が回復しない状態で、脳の低酸素状態により後遺症を起こしたり、生命の危険もある状態）の第一選択薬で、**静注で用いる**。静注時に、舌根沈下により呼吸抑制が起こることがあるので注意を要する。

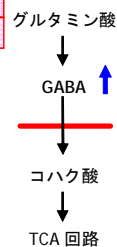
抗てんかん薬の作用機序

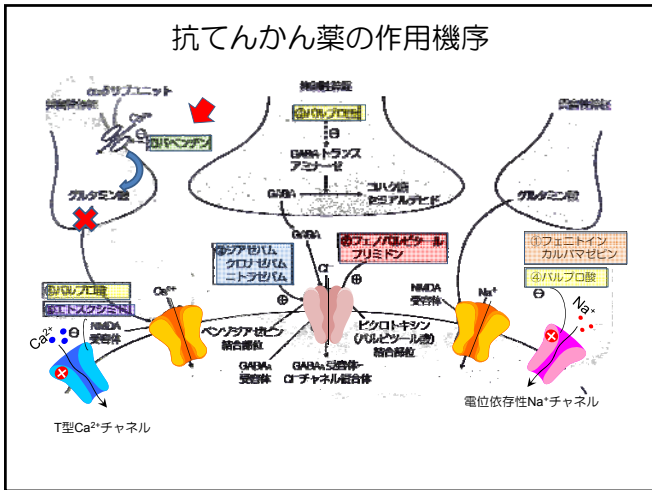


バルプロ酸ナトリウム (Valproic acid)

【作用機序】GABAトランスアミナーゼ阻害によりGABAの分解を抑制する。投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。抗てんかん作用は、脳内の抑制系の賦活作用に基づくと考えられている。

フェニトインやカルバマゼピン類同様の電位依存性Na⁺チャネルの抑制
エトスクシמיד様のT型カルシウムチャネルの抑制作用

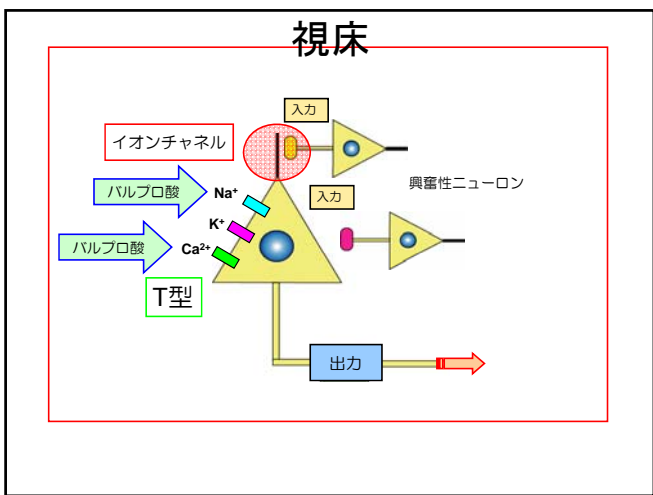
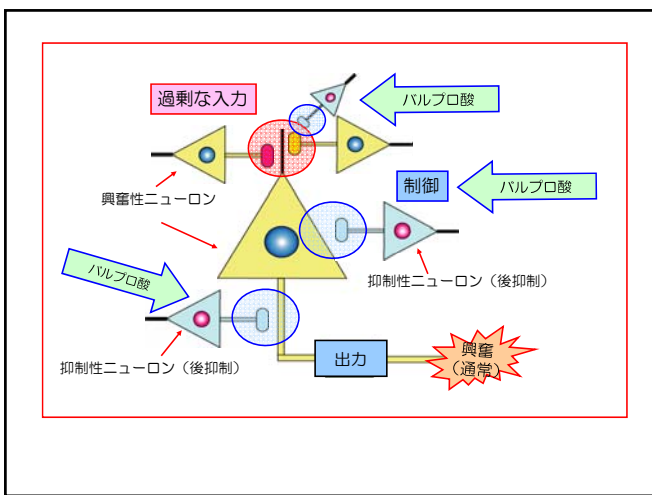




バルプロ酸ナトリウム (Valproic acid)

強直・間代発作、小発作・大発作混合型の場合には第1選択薬である。

【副作用】 肝障害（劇症肝炎など）、消化器症状、溶血性貧血、汎血球減少、血小板減少、顆粒球減少



ガバペンチン

【作用機序】

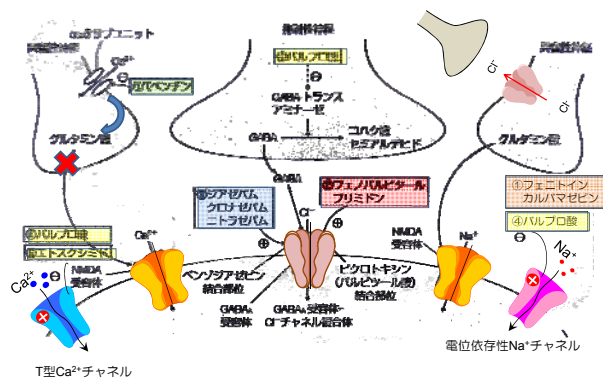
GABA関連受容体を含めて各種受容体および主要なイオンチャンネルには結合しない。

電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニット30)に結合して前シナプスで Ca^{2+} の流入を抑制し、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する作用

が認められており、この作用が抗てんかん作用に関連するとの説もある。

【副作用】急性腎不全、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

抗てんかん薬の作用機序



ゾニサミド (Zonisamide)

【適用】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

【副作用】

急性腎不全、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

トピラマート

【実験的作用】マウス及びラットにおける最大電撃による強直性伸展けいれんを用量依存的に抑制し、海馬キンドリングラットにおいてもけいれん発作行動を改善し、後発射持続時間を短縮した。また、遺伝的モデルマウスにおいて、聴原発作を、自然発症てんかんラットにおいて強直性けいれん及び欠神発作を抑制した（ヒト欠神発作に対する有効性は確認されていない）。さらに、ラットにおいて、一過性全脳虚血及び出生後低酸素負荷誘発けいれんを抑制した。

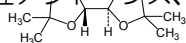
トピラマート

【作用機序】

AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制、電位依存性Na⁺チャンネル抑制、電位依存性L型Ca²⁺チャンネル抑制、炭酸脱水酵素阻害、GABA存在下におけるGABA_A受容体機能増強により、興奮性を抑制すると考えられている。

【適用】他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法。

【副作用】続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視、腎・尿路結石、代謝性アシドーシス、乏汗症及びそれに伴う高熱など



ラモトリギン

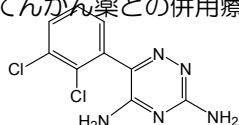
【実験的作用】マウスにおける最大電撃による強直性伸展けいれんを抑制し、海馬キンドリングラットにおいてもけいれん発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する。また、マウスにおいて、ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジンおよび6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate (DMCM) 誘発強直性伸展けいれんを抑制する。さらに、マウスおよびラットの聴原発作、ELマウスおよびlethargicマウスのてんかん様発作を抑制する。ラット海馬スライスにおいては、通常のシナプス伝達には作用せず、てんかん様発射を抑制する。

ラモトリギン

【作用機序】

Na⁺チャンネルを頻度依存のかつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制する。また、Ca²⁺チャンネル阻害作用も持ち、これも抗てんかん作用に関与すると考えられている。

【適用】他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作および Lennox-Gastaut症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法

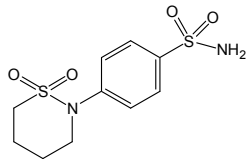


ラモトリギン

【副作用】皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、過敏症症候群、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、肝炎、肝機能障害及び黄疸、無菌性髄膜炎など

その他 炭酸脱水酵素阻害薬

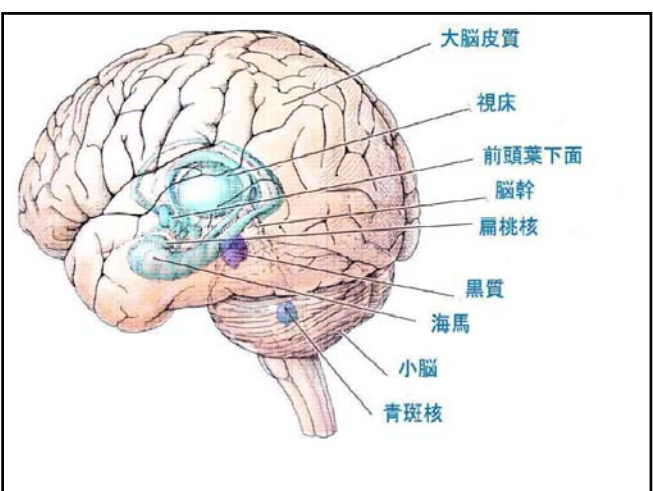
スルチアム（精神運動発作に有効）、アセタゾラミド（他の抗てんかん薬で効果が十分でないときに併用する）

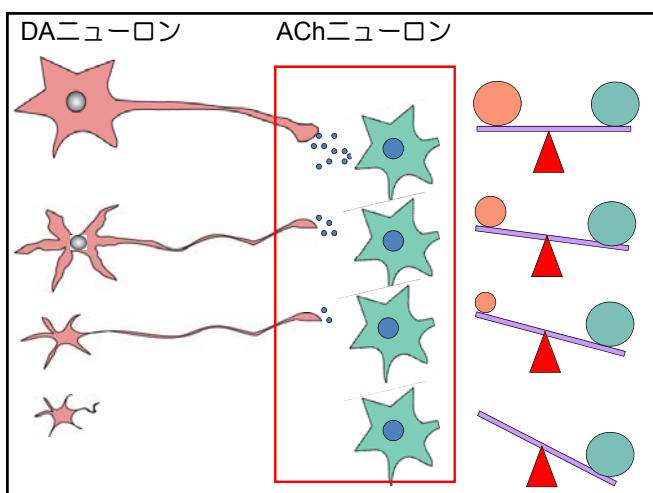
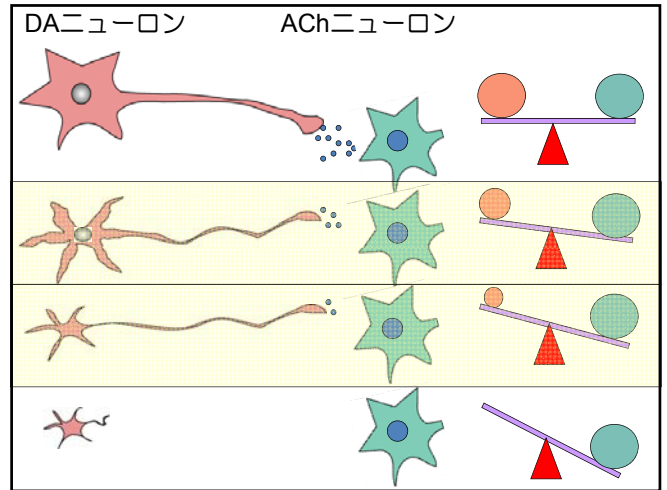
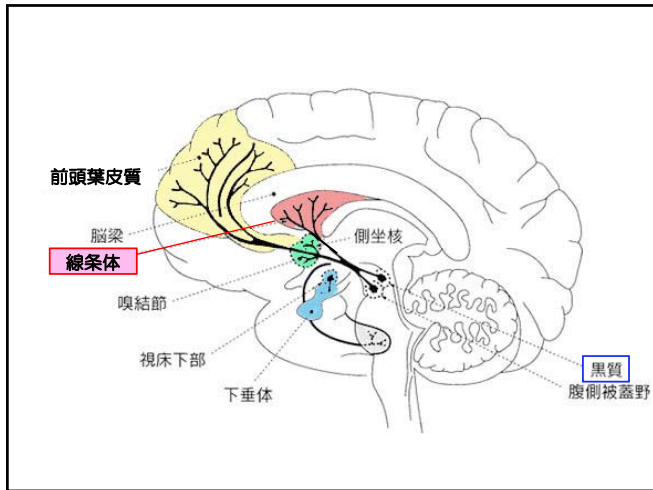


	部分発作	強直・間代	欠神発作	ミオロ-双	他剤との併用
CBZ	◎	○	×	××	VPA：奇形児出現率増加、欠神発作重積 PB：血中濃度低下
PB	○	○	×		VPA：血中濃度上昇
PHT	○	○	××		VPA：血中濃度変動 ZSM：血中濃度上昇
ESM	×	××	◎	○	VPA：血中濃度上昇
VPA	○	◎	◎	○	PB, CBZ, PHT：作用減弱
ZSM	○	○	○ 非定型		PHT, CBZ：血中濃度低下
CZP	○		○	◎	PHT：血中濃度低下

5-7. パーキンソン病／ パーキンソン症候群治療薬

Treatment of Parkinson's disease





パーキンソン症候群
Parkinsonian syndrome

続発性のパーキンソニズム

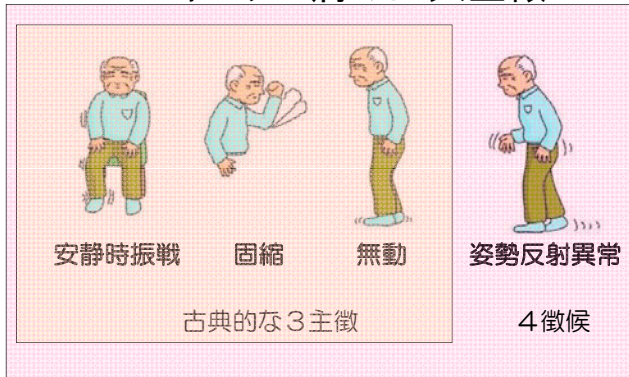
孤発性のもの以外に、脳血管障害、ウイルス性脳炎、頭部外傷、マンガンを酸化炭素中毒、薬物（レセルピン、抗精神病薬）、脳腫瘍などによる続発性のパーキンソニズムがあり、これらをパーキンソン症候群(Parkinsonian syndrome)と呼んでいる。

パーキンソン病： Parkinson's disease

薬物誘発パーキンソニズム

抗精神病薬投与中におこるパーキンソニズムは、ドパミン受容体遮断作用によるもので、黒質-線状体ドパミンニューロンの器質的な障害は起こらない点で、パーキンソン病そのものとは異なる。統合失調症治療薬は、比較的強力なD2受容体遮断作用があるため、線条体にあるD2受容体を遮断し病状を発現する。このため、レボドパは無効で、抗コリン薬が効奏する。

パーキンソン病の四大主徴

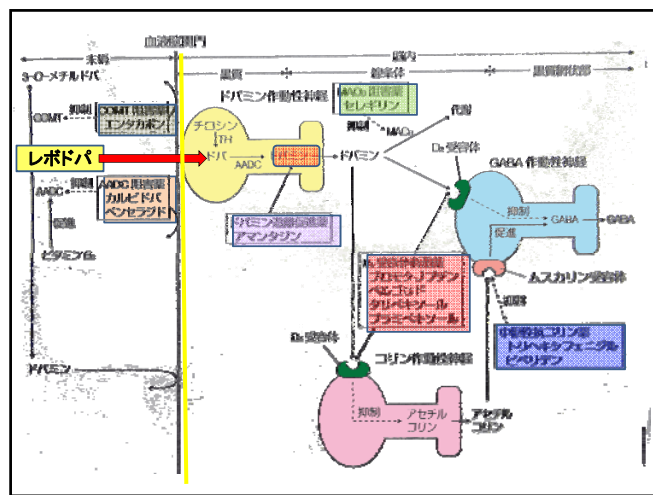


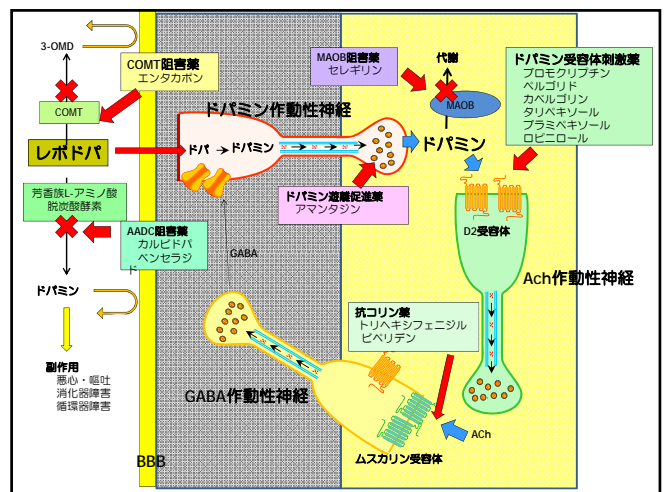
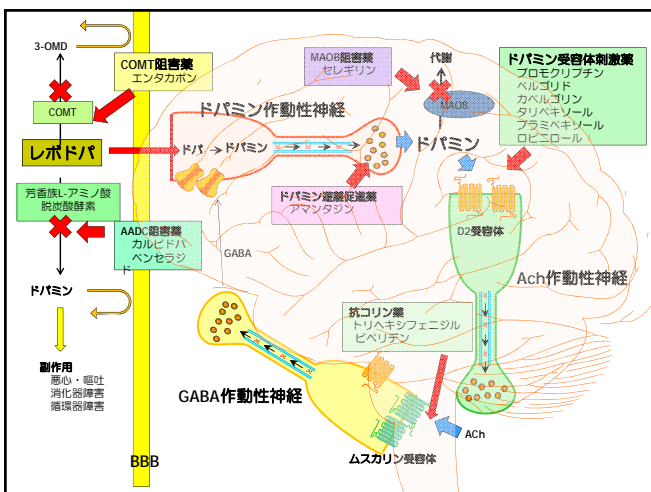
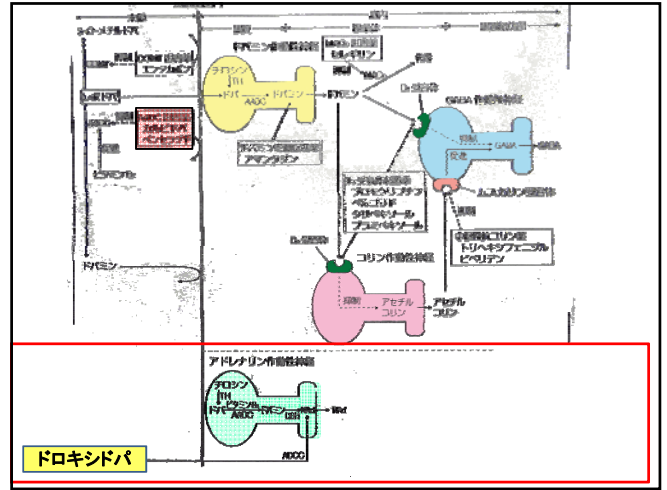
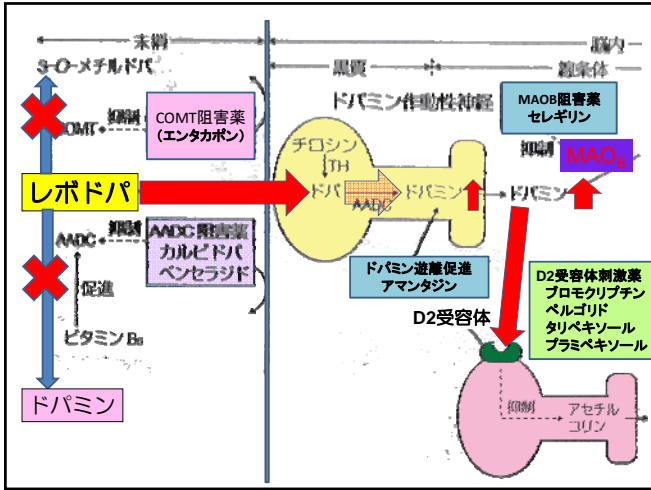
パーキンソン病治療薬各論

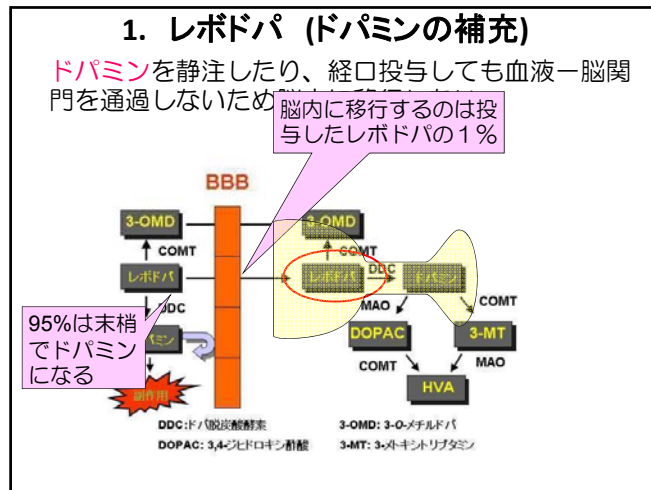
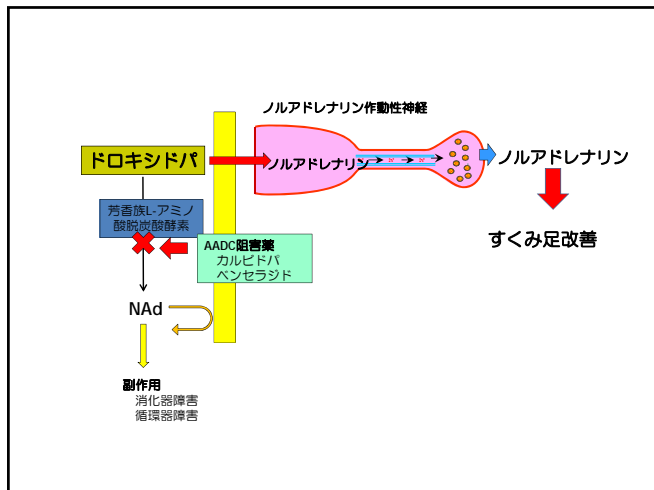
- ドパミンの補充 (+補助薬)
- ドパミン受容体を薬物直接刺激
- ドパミン放出促進
- ドパミン分解抑制

ノルアドレナリン補充

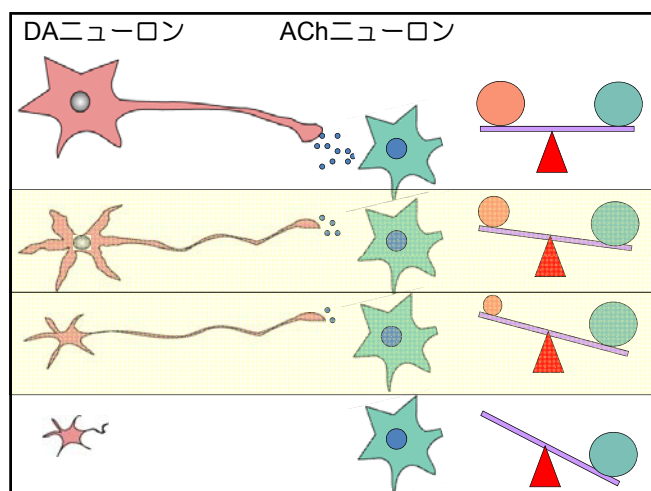
中枢性抗コリン薬





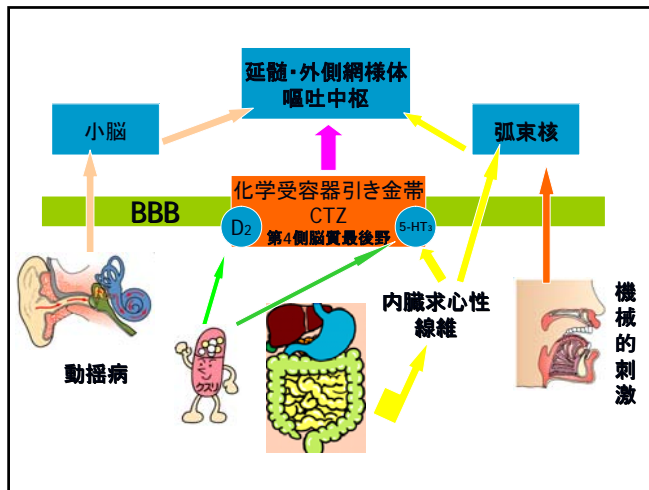

Oc1ccc(cc1O)CC(N)C(=O)O

- パキンソン病の無動・筋固縮に有効だが、振戦には効果が弱い。
- 高タンパク質食の摂取はレボドパの脳への取り込みを抑制する。
- ビタミンB6は芳香族L-アミノ酸脱カルボキシラーゼの補酵素で、併用すると末梢におけるドパの代謝が促進し、目的とする作用が減弱する。



Hoehn-Yahrの重症度分類

分類	特徴
I度	症状は一側性で、機能障害はないか、あっても軽度。
II度	両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、就業は多少の障害はあるが行いうる。
III度	立ち直り反射に障害が見られる。活動はある程度は制限されるが職種によっては仕事が可能であり、機能障害は、軽ないし中程度だがまだ誰にも頼らず一人で生活できる。
IV度	重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えなしに立つこと、歩くことはどうにか可能である。
V度	立つことも不可能で、介助なしにはベッドまたは車椅子につききりの生活を強いられる。

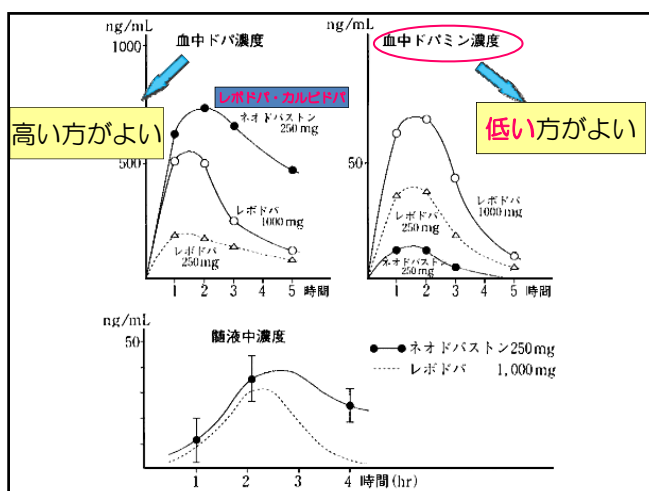


2. カルビドパ、ベンセラジド

Carbidopa Benserazide

【作用機序】末梢性芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬であり、脳内には移行しない。このため、末梢でのみレボドパの分解を抑制してレボドパの血中濃度が上昇し、その結果脳内に移行するレボドパの量が増加する。

カルビドパ、ベンセラジドが直接作用するのではない。



長期レボドパ投与症候群

レボドパによる治療を受けると、たいていの人は症状が改善し、多くの患者は自分がパーキンソン病患者であることを忘れるほどになる。このような「ハネムーン状態」という調子のいい期間が2年～5年続いた後に、ほとんどの患者はレボドパが以前のように長く効かず、薬の効果がだんだん減ってくるのに気がつくようになる。このころから、長期レボドパ投与症候群という症状が出現する。

長期レボドパ投与症候群

ドパ誘発性ジスキネジア

ジスキネジアとは抗パーキンソン病薬の服用に伴って起きる不随意運動の総称で、自分の意志に関わりなく身体が動いてしまう症状をいう。

(舌のこね回し、腰ふり、首をねじる)

ジスキネジア
「レボドパが「効きすぎた」ときに出現」



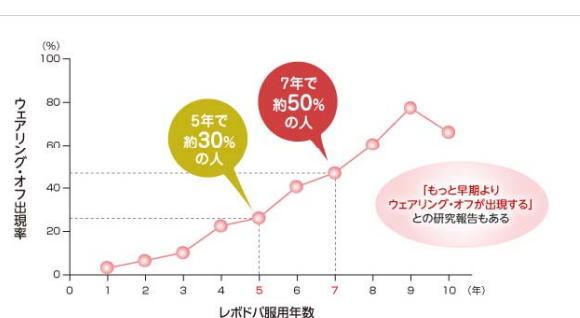
勝手に頭(口)、手、足、体が不規則にクネクネ動く

Wearing off 現象

ドパの服用により症状が安定していたのに、晩期になってドパの効果持続時間が減少してくる。血中濃度に依存する。ドパミンニューロンの減少により神経終末でドパミンの保持ができなくなることと共に、L-DOPAの半減期が約1時間と短いことが関与していると考えられている。

〈対処法〉モノアミン酸化酵素B阻害薬の上乗せ、エンタカボンの併用、プロモクリプチンなどのドパミン作用薬を併用

Wearing off 現象



長期レボドパ投与症候群

ドパ誘発性ジスキネジア

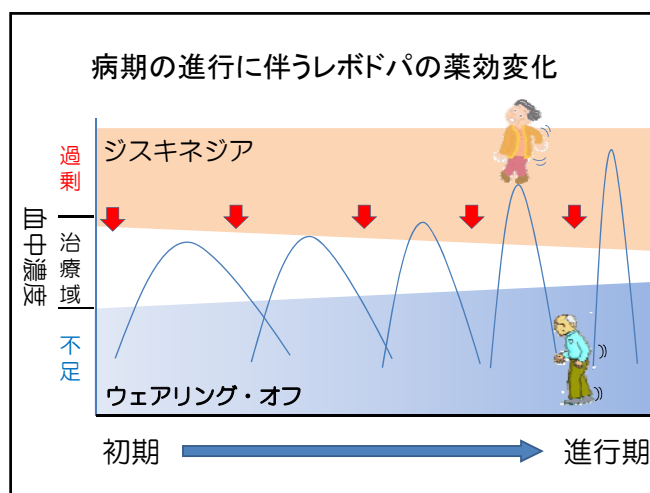
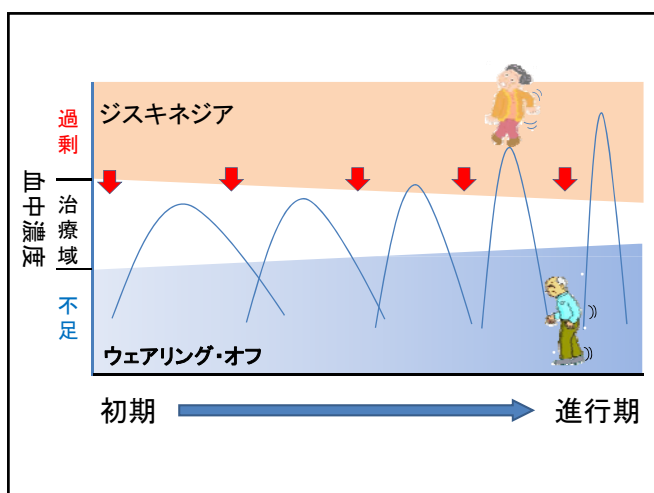
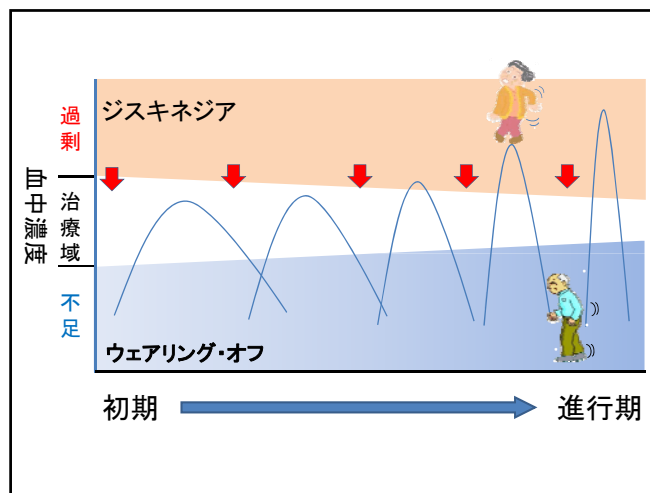
ジスキネジアとは 抗パーキンソン病薬の服用に伴って起きる不随意運動の総称で、自分の意志に関わりなく身体が動いてしまう症状をいう。

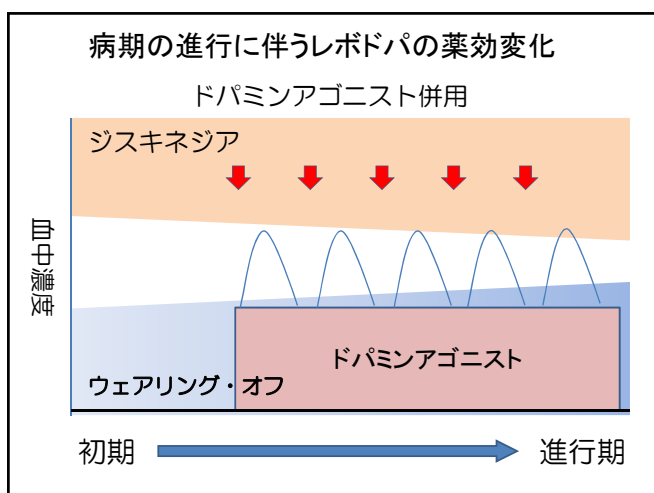
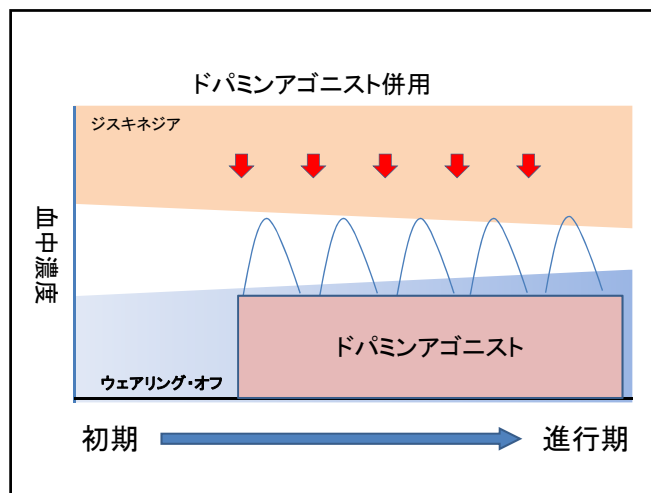
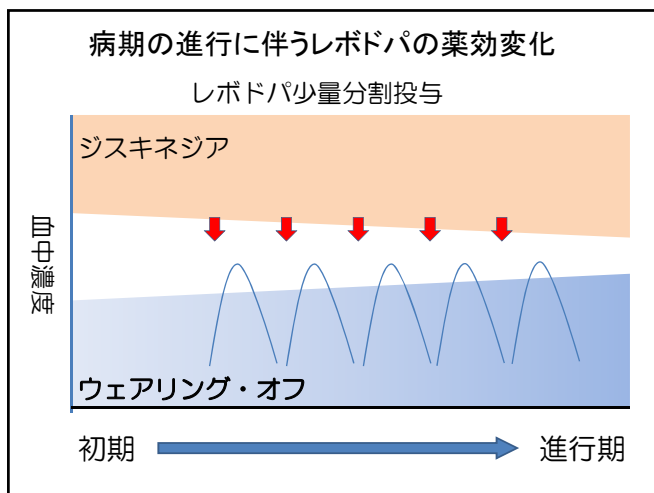
(舌のこね回し、腰ふり、首をねじる)

ジスキネジア
(レボドパが「動きすぎた」ときに出現)



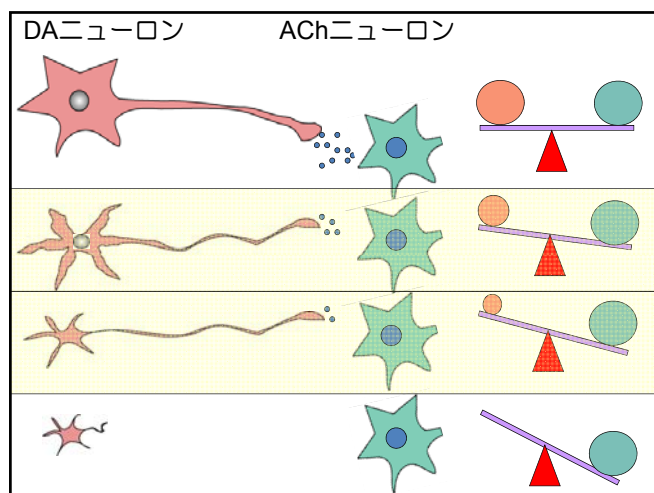
勝手に頭(口)、手、足、体が不規則にクネクネ動く





薬物名	ドパミンアゴニストの特徴				
	消化器 症状	眠気・突 発性睡眠	幻覚・妄 想	肺胸膜線維症 心臓弁膜症	D3/D2比
プロモクリプチン	多	少	やや少	報告有り	2
ベルゴリド	多	やや少	やや多	報告有り	5
カベルゴリン	多	少	やや少	報告有り	-
タリベキソール	少	多	やや多	きわめて稀	16
プラミベキソール	少	やや多	やや多	きわめて稀	63
ロピニロール	少	やや少	やや少	きわめて稀	20

ドパミンのD3/D2比=20



On off 現象

服薬時間に関係なく効果がみられる時間とみられない時間が急速に交互に変わる状態で突然スイッチを切ったように薬効が切れる状態。レボドパの血中濃度に依存しない。

〈対処法〉ドパを減量し、プロモクリプチンなどのドパミン作用薬を併用

Up and down現象

症状の改善と増悪に日内変動がおこる。

〈対処法〉MAO_B阻害薬を併用する

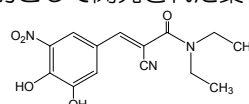
〈予防と対策〉

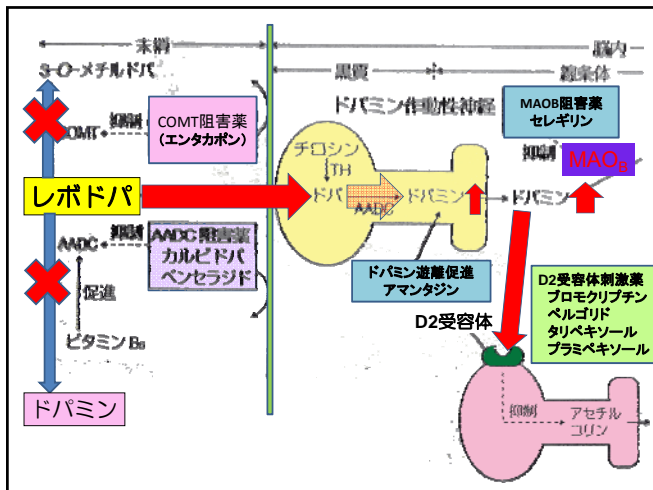
- 1 レボドパを初めから多量に使いすぎない。
- 2 ドパミンアゴニストで治療を開始する。
- 3 レボドパにドパミンアゴニストを併用する。
- 4 レボドパの血中濃度ができるだけ一定になるように心がける。

7 COMT阻害薬 エンタカポン

【薬理作用】L-DOPAに、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬を併用した場合、レボドパは、もう一つのCOMT (catechol-O-methyltransferase) により3-O-methyldopa (3OMD) が生成される系により代謝される。

COMT阻害薬は、末梢のCOMTを阻害してL-DOPAの代謝を阻害することによりL-DOPAの半減期を延長させ、wearing-off現象（晩期になってドパの効果持続時間が減少してくることを改善することを目的として開発された薬物である。



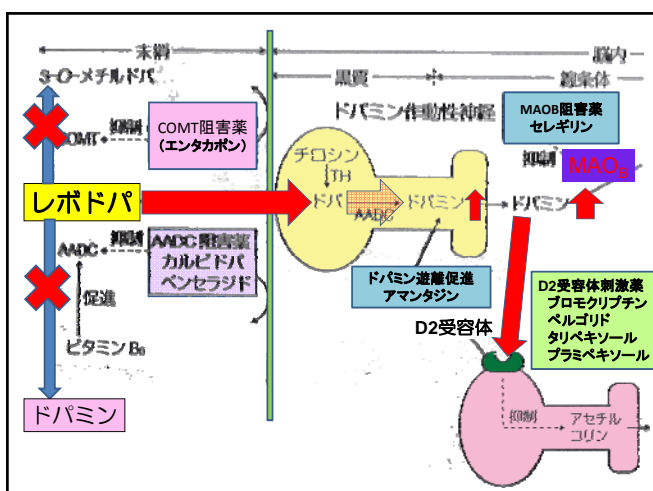


ドパミン作動薬 Dopamine agonists

ドパミンとドパミンアゴニストのサブタイプ選択性

薬物名	性状	D2ファミリー			D1ファミリー	
		D2	D3	D4	D1	D5
プロモクリプテン	麦角	++	++	+	-	+
ベルゴリド	麦角	+++	+++	+	+	+
カベルゴリン	麦角	+++	?	?	0	?
プラミベキソール	非麦角	++	++++	++	0	?
ロビニロール	非麦角	++	++++	+	0	0

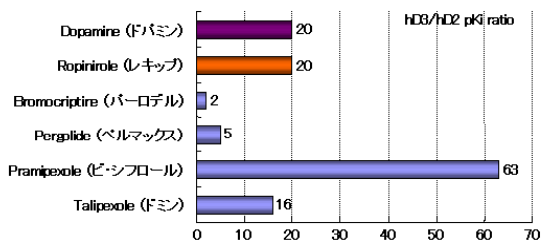
?: 不明、-: 抑制、0: 作用なし



ドパミンとドパミンアゴニストのD₃/D₂結合比

図4

ドパミンとドパミンアゴニストのD₃/D₂結合比



レキップは選択的にD₂系ドパミン受容体(D₂, D₃, D₄)に作用し、D₂系ドパミン受容体に対する結合比は、ドパミンと類似している。

Colwell MC et al., Br J Pharmacol 127:1696-1702, 1999

【作用機序・薬理作用】

直接かつ持続的にドパミンD2受容体を刺激してシナプス後部の活動を亢進し抗パーキンソン作用を示す。ドパミンニューロンの変性の程度とは無関係に作用が発現する。レボドパよりは効果は弱い、抗コリン薬やアママンタジンよりは強い。

ドパミンアゴニストは、L-dopaと比較して、服薬開始時の副作用が多い。

麦角



イネ科植物の花が麦角菌胞子に感染してできたもの。特によく知られる種が *Claviceps purpurea* で、ライ麦をはじめ小麦、大麦、エンバクなど多くの穀物に寄生する。本種が作る菌核は黒い角状（あるいは爪状で、悪魔の爪などとも形容される）なので、麦角（ばっかく）と呼ばれるようになった。

薬物名	ドパミンアゴニストの特徴				
	消化器症状	眠気・突発性睡眠	幻覚・妄想	肺胸膜線維症 心臓弁膜症	D3/D2比
プロモクリプチン	多	少	やや少	報告有り	2
ペルゴリド	多	やや少	やや多	報告有り	5
カベルゴリン	多	少	やや少	報告有り	-
タリベキソール	少	多	やや多	きわめて稀	16
ブラミベキソール	少	やや多	やや多	きわめて稀	63
ロピニロール	少	やや少	やや少	きわめて稀	20

ドパミンのD3/D2比=20

1) 麦角誘導体

プロモクリプチン Bromocriptine：ファーストチョイスとして用いられることが多い

ペルゴリド Pergolide：脳内ドパミンD1及びD2両受容体に親和性を有する。レボドパによる長期にわたる治療でのドパミン受容体増加による不随意運動の出現を減ずる。レボドパよりは効果は弱い、抗コリン薬やアママンタジンよりは強い。

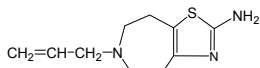
カベルゴリン Cabergoline：ドパミンD2受容体に高い親和性を示す。作用時間が長く、1日1回の内服で症状の変動を抑えることができる。副作用は比較的少ない。

2) 非麦角誘導体

タリペキソール Talipexole

消化器系の副作用は少ないが、眠気を起こしやすい。夜間不眠の患者や不安感の強い患者に有効。

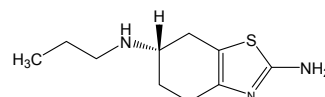
【薬理作用】固縮・無動には非常に有効、振戦には効果が劣る（55%）ドパミンD2受容体ファミリー（D2、D3、D4）に対し強い親和性を示すがD1およびD5受容体に対する親和性はほとんどない。副作用などの問題点も多い薬である。



2) 非麦角誘導体

プラミペキソール Pramipexole

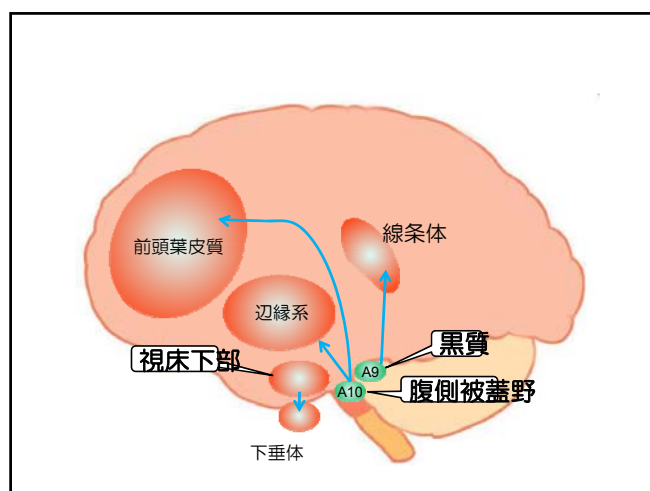
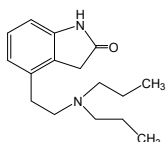
ドパミンD2受容体ファミリー（D2、D3、D4）に対し高い親和性を示すが、D1およびD5受容体に対する親和性はほとんどない。神経保護作用も併せ持っている。高いプラミペキソールは、D3受容体への親和性が特に高く不安感を解消し、気分を明るくすることが知られているが、不安を感じないがためにギャンブルにのめり込む、いわゆる病的賭博を起こすことがある。



2) 非麦角誘導体

ロピニロール Ropinirol

中枢性ドパミンD2受容体系に高い親和性を示すがD1およびD5受容体系には親和性を示さない。アドレナリン受容体（ α_1 、 α_2 、 β ）、セロトニン受容体（5-HT₁、5-HT₂）、ベンゾジアゼピン受容体、GABA受容体およびアセチルコリン受容体（ムスカリン）のいずれにもほとんど親和性を示さない。D3/D2比はドパミンとほぼ同等である。



【その他の作用】 内分泌系に対する作用

1) プロラクチン分泌抑制作用

下垂体前葉のD2受容体に作用してプロラクチン分泌を抑制し、産褥時の生理的な乳汁分泌あるいは種々の病態における乳汁漏出（高プロラクチン血症）を抑制する。

2) 成長ホルモン分泌抑制作用

健常人では成長ホルモン分泌を促進するが、末端肥大症患者にみられる過剰分泌は抑制する。（末端肥大症、下垂体巨人症に有効）

【副作用】

胃腸症状：悪心・嘔気・嘔吐（重症では末梢性制吐薬のドンペリドンを併用する）、食欲不振、胃部不快感等

精神症状：幻覚・妄想、めまい・ふらつき、ジスキネシア

循環器症状：立ちくらみ、低血圧

悪性症候群

前兆のない突発的睡眠および傾眠等（タリペキソール）

4. アマンタジン Amantadine (ドパミン放出促進薬)

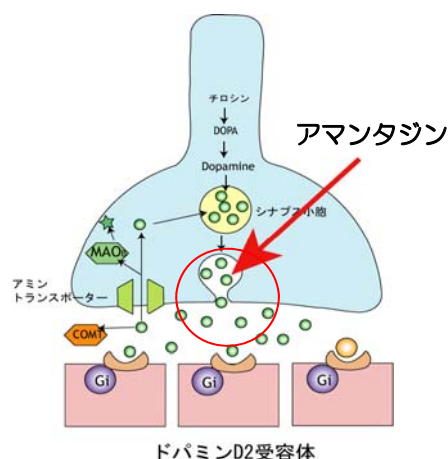
【作用機序】

ドパミンの放出促進作用・再取り込み抑制作用・合成促進作用によりドパミン作動ニューロンの活動を亢進し、シナプス間隙のドパミン量を増加させることにより効果を示す。

【その他の作用】

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善 A型インフルエンザウイルス感染症、感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリポヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにある。

【副作用】悪性症候群（Syndrome malin）、消化器症状

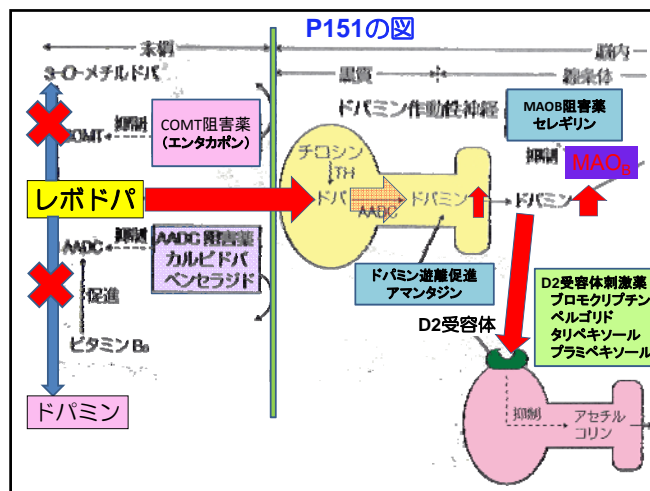


4. アマンタジン Amantadine (ドパミン放出促進薬)

【その他の作用】

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善、A型インフルエンザウイルス感染症、感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリボヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにある。

【副作用】悪性症候群（Syndrome malin）、消化器症状



5. MAO_B阻害薬 (ドパミン分解抑制)

セレギリン Seregiline

日常生活動作に障害のない患者の初期治療の第1選択薬として用いられる。わが国ではセレギリンの単独治療は保険適応上認められておらず、L-DOPAとの併用のみが認められている。

【作用機序】

線条体でMAO_Bを抑制し、内因性ドパミンおよび投与したレボドパの分解を抑制する。

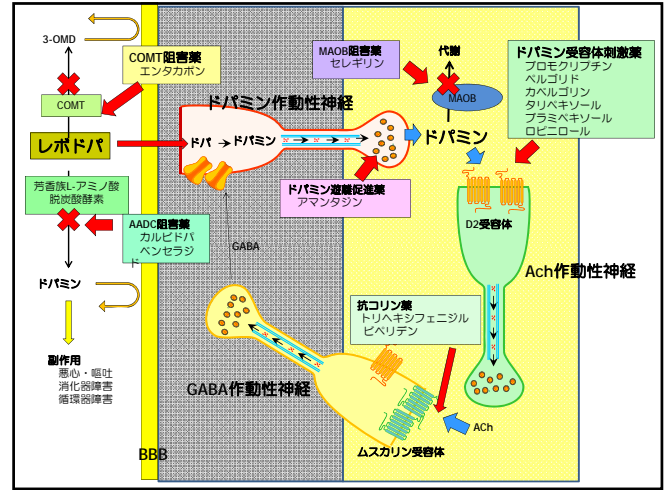
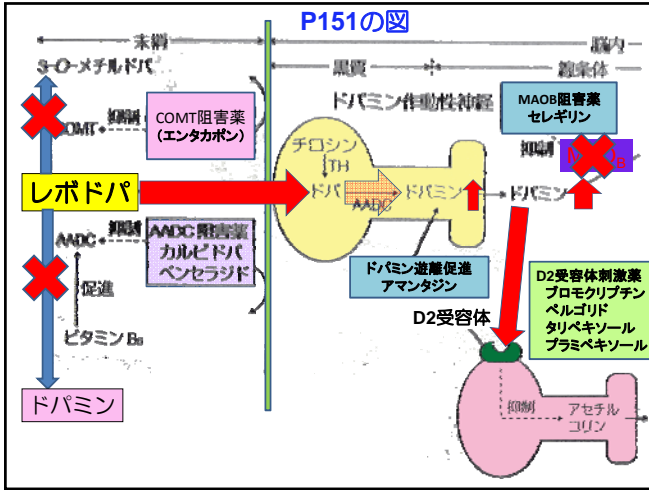
セレギリン Seregiline

MAO_B阻害の高度な選択性

MAO_A/MAO_B阻害比：1,000と200

レボドパ使用中にUp and down症状が出てきたときにL-DOPAと併用する。神経細胞膜保護作用についても報告があり、この作用も抗パーキンソン病作用に関係しているらしい。

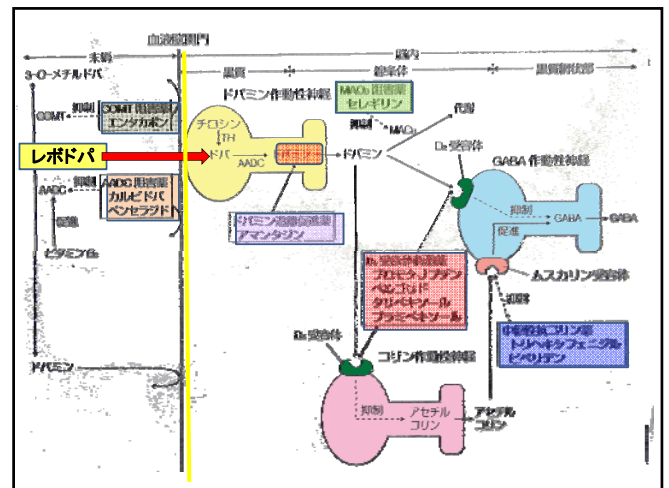
【副作用】幻覚、妄想、錯乱、せん妄、狭心症、悪性症候群、低血糖



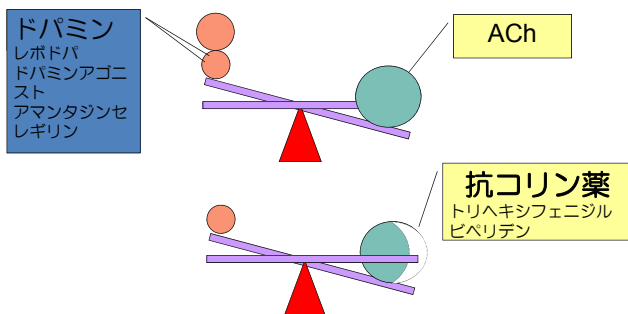
7. 中枢性抗コリン薬

【薬理作用】 ドパミンニューロンの変性脱落で、相対的に高まった線状体のコリン作動性神経の活動を抑制する

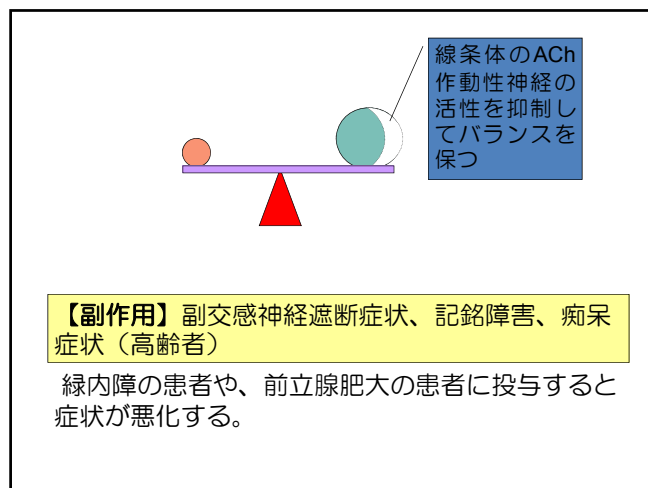
振戦と筋強剛に対する抑制作用が強く、固縮には効果が弱い。末梢作用としての平滑筋弛緩、分泌抑制、散瞳などを認めるが、いずれもアトロピンより弱い。



8. 中枢性抗コリン薬



レボドパは、振戦には効果が弱いので、安静時振戦が強い場合トリヘキシフェニジルを併用する。



【副作用】 副交感神経遮断症状、記憶障害、痴呆症状（高齢者）

緑内障の患者や、前立腺肥大の患者に投与すると症状が悪化する。

6. ドロキシドパ Droxydopa (ノルエピネフリンの補充)

(L-threo-dihydroxyphenylserine L-threo-DOPS)

歩行開始時に足がスムーズにでないstart hesitationを代表とする**すくみ現象**が経過の長い症例にしばしば認められる。すくみがレボドパの切れている時間帯、即ちoff時に主にでるのか、それともon時にもでるのかによって対応は異なるが、**経過の長い症例ではノルアドレナリンの合成能が低下するためにすくみ現象が出る**と考えられている。

すくみ現象(すくみ足) 病気が進行すると現われてくる。

あたかも足が地面に貼り付いたようになって足が出ない状態。

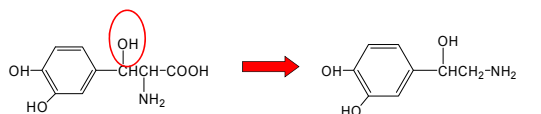
そのために転倒することがある。

歩行のいろいろな状況でおこる。

1. 歩行開始時に生じる
2. 方向転換時に生じる
3. 目的地間近で生じる
4. 障害物を目にした時に生じる
5. 誘因なく突然生じる

【作用機序】 人工的なノルエピネフリンの前駆物質で、投与すると生体内に広く存在する芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素により、ドパミンを経由せずに直接ノルエピネフリンに変換される。無動症、特に**すくみ現象**フリージング（すくみ足、その他上肢のすくみ、言葉のすくみ）に著効を示す。

【副作用】 幻覚・妄想、悪性症候群、血圧上昇



Droxydopa

ノルアドレナリン

ゾニサミド (Zonisamide)

【作用機序】

抗痙攣作用の作用機序はいまだ不明な点が多い。GABA関連受容体を含めて各種受容体および主要なイオンチャンネルには結合しない。

電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha 2\delta$ サブユニット30) に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し、興奮性神経伝達物質の遊離抑制作用が認められている。