

前回はいつからパーキンソン病の治療を始めるのか、L-ドーパとはどんな薬かといったことについて少々詳しくお話ししました。L-ドーパはもっとも頼りになる治療薬ですが、使い方によっては問題も生じやすい薬です。その欠点を補うような薬もいろいろと開発されています。今回はドパミンアゴニストと呼ばれる薬について説明しましょう。

脳内でドパミンは神経細胞の突起（神経終末）から放出されるとドパミン受容体という装置にくっつき刺激します。前回説明したようにL-ドーパを飲んでドパミンを補うには図1のようなメカニズムが働いています。

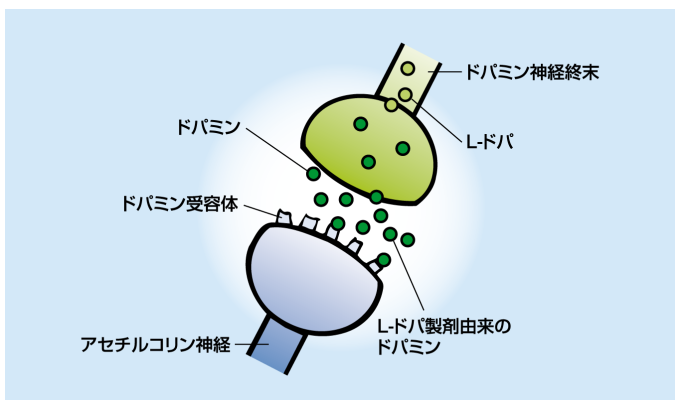


図1：内服したL-ドパ（=L-ドーパ）の作用機序。

L-ドパがドパミンになり神経終末から放出され、ドパミン受容体を刺激することでドパミンの不足を補う。

健常者ではドパミンは中脳黒質の神経細胞から長い神経の突起を伝わって大脳の線条体という場所にたどりつきます。そこで放出されたドパミンは線条体の神経細胞の表面にある受容体に結合して信号を伝えるわけです。健常者では図1の中の「L-ドーパ製剤由来のドパミン」を「自分自身のL-ドーパに由来するドパミン」と置き換えればよいことになります。

ところがドパミンアゴニストはL-ドーパやドパミンのような旅はせずいきなりドパミン

受容体にくっついて刺激を与えます（次ページ図2）。すなわち、ドパミンアゴニストの錠剤は、胃腸から吸収され血液で脳に運ばれ、血液脳関門を通過して、ドパミンと同じ受容体にくっついて、長い時間そこにとどまります。L-ドーパがドパミンを補充するのに対してドパミンアゴニストはドパミンのふりをしてドパミン受容体を刺激します。

ドパミンアゴニストは化学的な構造から2種類に分けることができます。麦角系と非麦角系です。麦角系とは麦角アルカロイドという元は天然の独特な化学構造をもつ物質の総称です。麦角系のドパミンアゴニストには開発されたのが古い順に、ブロモクリプチン（パーロデルなど）、ペルゴリド（ペルマックスなど）、カベルゴリン（カバサールなど）があり、各製剤の特

性と患者さんの症状を考え合わせて使い分けられています。パーキンソン病の運動症状の改善を期待して使用しますが、通常はL-ドーパと併用します。吐き気や食欲不振などの消化器症状を抑えるために少量から始めてあせらずゆっくりと増量していきます。それでも消化器系の副作用が心配なときにはドンペリドンなどの胃腸薬と一緒に使います。有効性が高いため広く利用されていますが、麦角系の薬剤の副作用には消化器系の軽いものから、心弁膜症や肺・後腹膜線維症などの重篤なものまで知られており、定期的な副作用チェックが必要です。半年に1回程度、心臓超音波検査が必要であり、早期に異常を発見すれば容易にもとに戻すことができます。

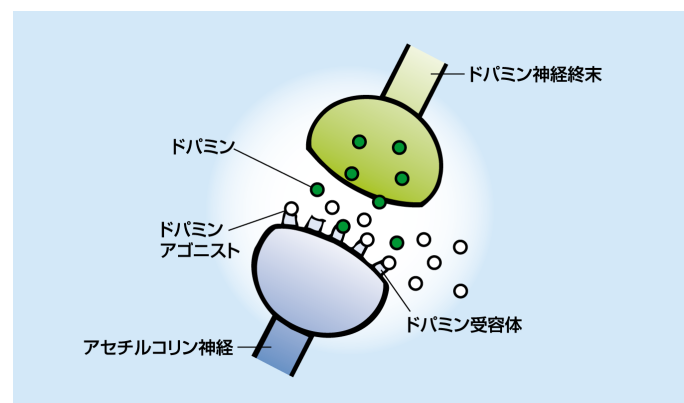


図2：ドパミンアゴニストの作用機序。ドパミンアゴニストはドパミン受容体にドパミンのふりをしてくっつき刺激する。

非麦角系のドパミンアゴニストは麦角系より遅れて登場しました。化学的に合成された成分が主作用を発揮します。現在のところタリペキソール（ドミン）、プラミペキソール（ビ・シフロール）、ロピニロール（レキップ）が利用できますが、タリペキソールは販売が中止される予定であり、主に後2者が使われます。非麦角系の薬剤も徐々に増量して用いますが、L-ドーパと併用せず、単独で使用することもできます。パーキンソン病の運動症状の改善が期待される

効果ですが、プラミペキソールではパーキンソン病に伴う抑うつ症状や意欲低下といった気分障害を改善するという研究報告もあります。麦角系でみられることのある心臓弁膜症などは少ないのですが、反対に麦角系よりも多くみられるのが日中の過度の眠気や睡眠発作などの副作用です。事故の危険が増加するため内服中に自動車の運転や危険な作業を行うことは原則として禁止されています。

麦角系・非麦角系ともに共通してみられる副作用には幻覚・妄想・錯乱などの精神症状をはじめ、急激な体温上昇・筋肉のこわばり・発汗・意識障害などからなる悪性症候群、何事につけて抑制がきかなくなるなどがあります。どちらの系統の薬剤にも一長一短がありますので、症状にあわせて選択することが大切ですし、万一副作用で十分な量が使えなかったり、使用を継続できないようなことがあっても、他の系統に変更することができますので、余り心配する必要はありません。現在では、このドパミンアゴニスト以外にも種々の薬剤があり、選択の幅が広がっているのは患者さんたちにとってとても幸運です。

ドパミンアゴニストはL-ドーパと並んでパーキンソン病の治療に広く使われるようになっていきます。両者はどちらがより優れているというものでなく、お互いの不足した点を補うような形で使われています。

#### 終わりに

最後になりましたが改めまして、明けましておめでとうございます。皆様にとって幸多い年でありますようお願い申し上げます。今年も欠かさず「みどり」を月1回刊行するようめざしています。どうか、ご支援・ご愛読くださいますようお願い申し上げます (M.T.)