

## 平成15年度薬理学中間試験解答案

## 前書

ども。白井です。GWは仕事しかしてなかったです。

べつに仕事は好きなわけではないですが、まあ、それなりに充実感のあるGWでした。

で、まだ中間試験範囲は終わってないので、そこをやっておきます。はい。終わって余裕あれば前書をあらためて書きます。

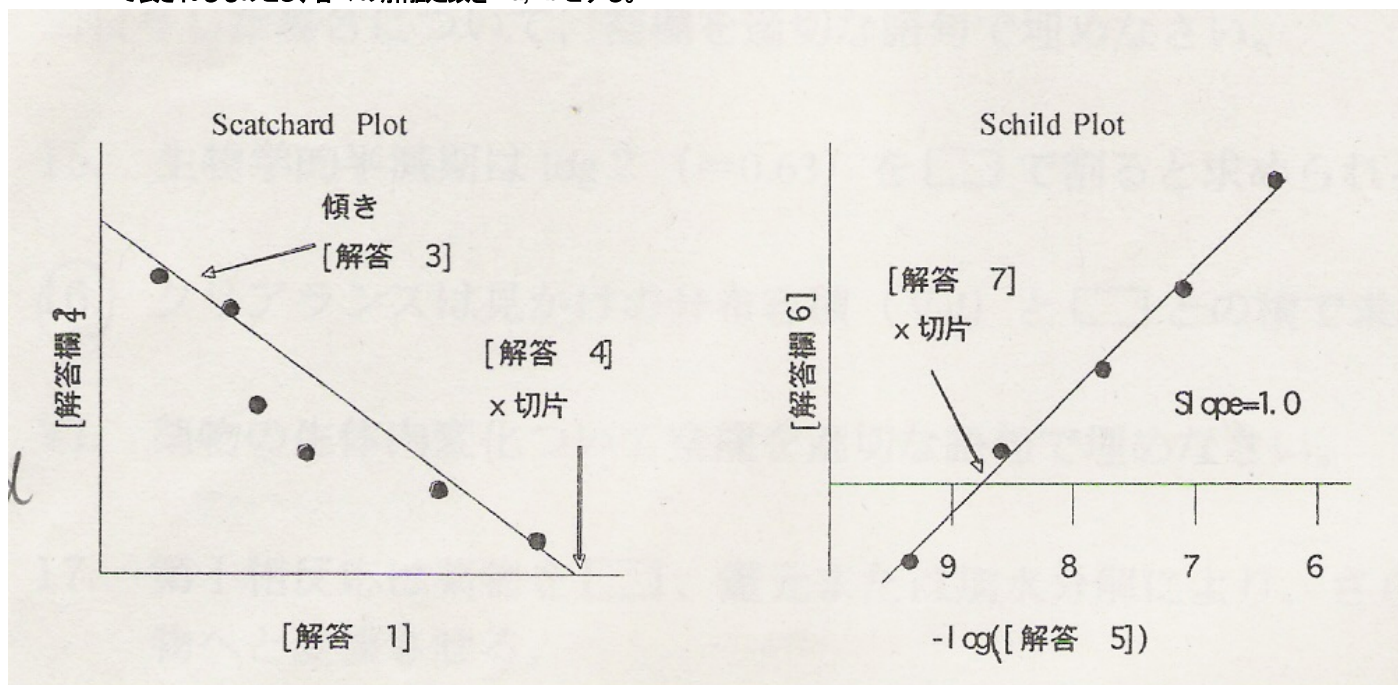
追記:で、終わったわけです。結構大変でした。そんなに仕事は遅くない方だとは思っていたんですが、でも結構、忘れていることや、煩わされることやその他諸々ありました。

一昨日は旭川まで行ってきて謎にお仕事でしたし、その後はレギュラー決めの試合やら、やらなければならないことがたまりすぎでした。

で、今急いでこれを完成させたわけで。結構体力の限界かもしれません。疲労困憊です。

そういうわけで身を削って作ったこの対策、適度楽しんでください。身を削ったはずなのに体重減ってないのは何でだろう～

1. 下図の左は Scatchard プロット、右は Schild プロットの例を示したものである。両図の縦軸、横軸、傾きおよび切片について[解答 1]～[解答 7]に当てはまる語句または数式を記入しなさい。ただし、左図は、リガンド(L)の受容体(R)への結合を解析したものであり、その解離定数を  $K_d$  とする。また右図では、アゴニスト(A)の受容体(R)への結合は  $A+R \rightleftharpoons AR$  (筆者注: 可逆反応の記号と考えてね)、アンタゴニスト(B)の受容体(R)への結合は  $B+R \rightleftharpoons BR$  で表されるものとし、各々の解離定数を  $K_a, K_b$  とする。



さて、Scatchard Plot は散々式いじりやった記憶があるのですが、もう一度、思い出してみます。

Scatchard plotとは、結合実験で得られたデータから  $[D^*R]/[D]$  を縦軸に、 $[D^*R]$  を横軸にとってプロットすると、横軸との切片が  $[R]_t$  (全受容体数)、傾きが  $1/K_d$  である直線が得られます。まあ折角ですしここで式いじりしておきます。一応覚えておいた方が得するかもしれません。

$$\frac{[L][R]}{[LR]} = K_d \quad [R] = R_t - LR \text{ を代入して } \frac{L(R_t - [LR])}{[LR]} = K_d$$

そういうわけで、解答 1=[LR] 解答 2=[LR]/[L] 解答 3= $-1/K_d$ 、解答 4=全受容体数

$$\frac{[L]}{[LR]} = K_d \times \frac{1}{R_t - [LR]} \quad \text{両辺の分子分母をひっくり返して}$$

$$\frac{[LR]}{[L]} = \frac{1}{K_d} (R_t - [LR]) \quad \text{右辺の符号をちと調整して}$$

$$\frac{[LR]}{[L]} = -\frac{1}{K_d} ([LR] - R_t)$$

次に Schild Plot です。これは前に対策で書いた式いじりを流用します。D1 を A、D2 を B と置き換えて考えてください。  
手抜きです。でもね、いいわけですがね、Word で数式書くのはめんどくさいんです。ホントに。

$$\text{アゴニスト単独の場合の反応速度 } E_1 = \frac{E \max[D_1]}{Kd + [D_1]}$$

$$\text{アンタゴニスト混合の場合の反応速度 } E_2 = \frac{E \max[D_2]}{Kd(1 + \frac{[B]}{Kb}) + [D_2]}$$

$$\text{ここで } E_1 = E_2 \text{ となる場合、} \frac{E \max[D_1]}{Kd + [D_1]} = \frac{E \max[D_2]}{Kd(1 + \frac{[B]}{Kb}) + [D_2]} \text{ となる}$$

$$\frac{[D_1]}{Kd + [D_1]} = \frac{[D_2]}{Kd(1 + \frac{[B]}{Kb}) + [D_2]}$$

$$Kd[D_1](1 + \frac{[B]}{Kb}) + [D_1][D_2] = Kd[D_2] + [D_1][D_2]$$

$$Kd[D_1](1 + \frac{[B]}{Kb}) = Kd[D_2] \quad [D_1](1 + \frac{[B]}{Kb}) = [D_2]$$

$$\frac{[D_2]}{[D_1]} = 1 + \frac{[B]}{Kb} \quad \frac{[D_2]}{[D_1]} - 1 = \frac{[B]}{Kb}$$

ここで両辺対数をとると

$$\log\left(\frac{[D_2]}{[D_1]} - 1\right) = \log[B] - \log Kb \quad \text{もし、} \frac{[D_2]}{[D_1]} = 2 \text{ ならば、}$$

$$\log(2 - 1) = \log[B] - \log Kb$$

$$0 = \log[B] - \log Kb$$

$$\log[B] = \log Kb$$

$$[B] = Kb \text{ となる。}$$

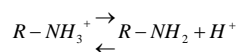
横軸は本当は  $\log[B]$  としたいのですが、-がついているんで、、、 $-\log\{1/[B]\}$  ってやるのが正しいんじゃないでしょうかね。B/A は用量比と呼ばれてますんで、縦軸は  $\log(\text{用量比}-1)$ 、X 切片は  $\log Kb$  で、これは -pA2 でもいいです。

**解答 5:  $-\log\{1/[B]\}$  解答 6:  $\log(\text{用量比}-1)$  解答 7:  $\log Kb$**

II 次の設問 8~10 について、当てはまる数式、数値または語句を記入しなさい。

8. 局所麻酔薬の解離定数を Kd とすると pKa は[ ]という数式で表される。

さてと、また式いじりです。めんどくさいんですが、まあ、やってみます。



$$Kd = \frac{[R-NH_2][H^+]}{[R-NH_3^+]}$$

$$pKa - pH = \log \frac{\text{イオン型}}{\text{非イオン型}}$$

$$pKa = \log \frac{[R-NH_3^+]}{[R-NH_2]} + pH$$

$$pKa = \log \frac{[R-NH_3^+]}{[R-NH_2]} - \log[H^+]$$

$$pKa = \log \frac{[R-NH_3^+]}{[R-NH_2][H^+]}$$

$$pKa = -\log \frac{[R-NH_2][H^+]}{[R-NH_3^+]}$$

$$pKa = -\log Kd$$

余程手書きで書いてスキャンしてやった方が速い気がしますが、まあ上述の通り。**-logKd** が答えとなります。

何でわざわざ数式エディタ使うかって考えると、字が下手なのと、できる限り PC でやってみたいという自己満足からでしょうね。

まあ、自分で受けない再試の対策を作っているのである程度自己満足を追求してもばちは当たりますまい。

9. ある局所麻酔薬の pKa が 8.4 とすると pH7.4 の溶液中では非イオン型とイオン型の比率は[ ]である。

さきほどもやったとおり  $\log(\text{イオン}/\text{非イオン}) = pKa - pH$  なので、 $\log(\text{イオン}/\text{非イオン}) = 1.0$

イオン/非イオン=10 となるので **1:10** が答えとなります。

10. サリン中毒が致死的となる主な原因を 3 つ挙げよ。

さて、サリン中毒。三輪先生が強調していました。まあ、窒息死が主な原因なんですが、それだと一つになってしまうので。取りあえずコリンエステラーゼが阻害されると、ニコチン型レセプターも、ムスカリン型レセプターもブロックされてしまいます。ニコチンレセプターがブロックされると、筋弛緩が起きます。ここでは横隔膜や肋間筋などの**呼吸筋麻痺**が問題になる訳です。ムスカリンレセプターブロックで痛いところというと、**気道分泌物亢進、気管支収縮**などが挙げられます。他にもあるのですが、めんどくさいのと、時間がないので割愛します。各自考えてください。

III 以下の Michaelis-Menten 式に関する記述について空欄を適切な語句で埋めなさい。

$$v = \frac{V \max[S]}{Km + S}$$

11. 基質濃度[S]が Km 値より十分低いとき、薬物の除去は[ ] order kinetics に従う

12. 基質濃度[S]が Km 値より十分高いとき、薬物の除去は[ ] order kinetics に従う

(1)[S] << Km ならば分母 ≒ Km となるので  $v = V \max \cdot [S]/Km$  となります。これを 1 order kinetics といいます。

(2)[S]>>K<sub>m</sub> ならば分母≒[S] となるので  $v=V_{max}$  となります。これは基質の濃度に依存しないので 0 order kinetics といいます。

解 11: 1 12: 0

IV. 初回通過効果について、空欄を適切な語句で埋めなさい。

13. 除去率 0.95 の薬物が肝機能障害のため 0.9 に減少すると生体内有効利用率は  倍に増えることになる。

これも授業でやってる話なんでさっくりと。除去率 0.95 だと生体内有効利用率は  $1-0.95=0.05$  除去率 0.90 だと生体内有効利用率は  $1-0.90=0.10$ 。したがって 2倍に増えることになります。

14. 静脈内投与以外では直腸内投与や  投与により、初回通過効果を回避できる。

要は門脈を通さなければいいので 直腸内投与や、舌下投与すればいいって話ですね。

V. 一次消失に従う1コンパートメントモデルにおいて、ある薬物を静脈内に1回投与した場合について、空欄を適切な語句で埋めなさい。

問題文読む前に、1コンパートメントモデルについて、うだうだ書いてみます。っていうか昔の使い回しですがね。

1コンパートメントモデルというのは、生体を一つの箱に見立てます。ここで消失速度は薬物濃度に比例するという考え方です。

つまり、薬物量を  $X$  とおくと、 $\frac{dX}{dt} = -KeX$  となります。(Ke: 除去率定数)これを解くと、 $X = c \cdot e^{-Ke \cdot t}$  となります。(C: 積分定数) ここで、 $t=0$  のと

きの濃度は  $D/Vd$  となるので、 $X = \frac{D}{Vd} e^{-Ke \cdot t}$  となります。ここで、半減期について考えてみると、 $X = \frac{1}{2} \frac{D}{Vd}$  となるような  $t$  を求めればよいので、

$e^{-Ke \cdot t} = \frac{1}{2}$  となります。つまり  $t_{1/2} = \frac{\log 2}{Ke} \approx \frac{0.63}{Ke}$  となります。

で、問題文。

15. 生物学的半減期は  $\log 2 (=0.63)$  を  で割ると求められる。

除去率定数ですね。

16. クリアランスは見かけの分布容積( $Vd$ )と  との積で求められる。

さて、クリアランス。もともとの定義は、消失速度を血中濃度で除したものです。

で、どこにも  $Vd$  はでてきません。ので、血中濃度を強引に、投与量/ $Vd$  とします。するとクリアランス= $Vd \times$  消失速度/投与量 となります。

何かすごい無理やりだった気がする。模範解答のほうが正しいかもしれません。

VI 薬物の生体内変化について空欄を適切な語句で埋めなさい。

17. 第Ⅰ相反応は薬物を 、還元または加水分解により、さらに極性の高い代謝物へと変換させる。

18. 第Ⅱ相反応は薬物を 、硫酸、酢酸またはアミノ酸のような内因性物質と結合させる反応を含む。

ノートにそのまんまのこと書いてます。答えをずばり書きます。

17. 酸化 18. グルクロン酸

VII. 薬物の腎排泄について空欄を適切な語句で埋めなさい。

19. 薬物および代謝物の尿中排泄には、、能動的な尿細管分泌、受動的な尿細管分泌の3過程がある。

解説難しいです。これはあまりにもど真ん中ストレートすぎて。

解: 糸球体における濾過

20. 近位および遠位尿細管では非イオン型は  的な再吸収を受ける。

非イオン型ってのは膜を透過でき、チャネル、トランスポーターを使わずに移動します。ってことで、

解: 受動

VIII. 以下の設問については、以下の「組み合わせ」から適切なものを選び、記号(a~e)で解答すること。

- a (1),(3),(4)のみ
- b (1),(2)のみ
- c (2),(3)のみ
- d (4)のみ
- e (1)~(4)のすべて

21. 次の神経伝達の中でアセチルコリンを伝達物質として出すものはどれか。

- (1)副腎髄質クロマフィン細胞とその支配神経間の伝達
- (2)心室筋とそれを支配する自律神経間の伝達
- (3)上頸神経節とその支配神経間の伝達
- (4)脊髄仙骨部より発し結腸縦走筋に至る経路の節後線維と平滑筋間の伝達

さて、やっとマルチョイです。

伝達物質ですが、アセチルコリンが伝達物質として使われるところを整理します。まず交感神経系も副交感神経系だろうと自律神経節、つまり節前線維が節後線維に乗り換えるところは Ach。ニコチン型レセプターです。

あと、副交感神経の節後線維と標的器官(この言い方微妙かもしれない)の間もアセチルコリンが伝達物質として使われます。

あとは運動神経終末というところでしょうかね。

で、(1)ですがここは交感神経系の自律神経節とみなしていいです。

(2)ですが、心室筋に来ている自律神経は交感神経のみ。なので、ここは NA が伝達物質となります。

(3)ここはアセチルコリンですね。(4)ここは副交感神経の節後線維なのでアセチルコリンが伝達物質となります。

解:a

22. 次の神経伝達物質の不活性化機構に関する組み合わせの中で正しいものはどれか。

- (1)シナプス間隙に遊離されたアセチルコリン-細胞膜コリントランスポーター
- (2)循環血液中に存在するアセチルコリン-偽性コリンエステラーゼ
- (3)シナプス間隙に遊離されたノルアドレナリン-細胞膜アミントランスポーター
- (4)交感神経終末の細胞質に存在するノルアドレナリン-カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ

神経伝達物質の不活性化機構。まずはアセチルコリンですが、シナプス間隙にアセチルコリンが漂い続けるとさすがに困ります(ちなみに前述のサリン中毒の場合そうなのですが)。この場合シナプス後膜にあるアセチルコリンエステラーゼで、コリンとアセチル酢酸に分解されます。さらに、このコリンはシナプス終末にあるコリントランスポーターで再び神経終末の方に取り込まれて、再利用されます。

他にも、肝臓や血中には偽性コリンエステラーゼが存在します。これにより血中にアセチルコリンをぶちこんでも、効き目が長い間は出てくれないうです。アセチルコリン様の作用を出したければそれぞれのレセプターのアゴニストを投与するのが一番で、カルバコールや**ベタネコール(重要)**を投与すべきです。

ちなみにアセチルコリンを投与した場合、まあ、短時間ですが作用は出ます。ただこの場合ニコチン作用は出にくいですが。何故でしょう、、、って言いにくくなりますが、僕は試験対策で謎解き出されるとキレるタイプです。あっさり言ってしまうでしょう。ニコチン作用は節後ニューロンの出力を経て、あと、交感神経、副交感神経が拮抗してしまうためでにくいですが。両方の神経とも神経節はニコチン受容体です。

次に、NA.これはまず一つのルートとして、細胞膜のトランスポーターにより取り込まれた後にモノアミンオキシダーゼにより分解されるってのが一つ。もう一つは取り込まれた後で、COMT=カテコール-O-メチルトランスフェラーゼにより分解されるってルート。まあ、そんなところで。

解:d

23. 次のシナプスにおける神経刺激伝達でニコチン受容体を介するものはどれか。

- (1)交換神経節
- (2)副交感神経節
- (3)交感神経節後線維と標的細胞
- (4)副交感神経節後線維と心筋細胞

さて、既出につきさつくりと。自律神経節はニコチン受容体ですね。あと、交換神経節後線維は NA。副交感神経の節後線維はムスカリン受容体を介します。ただ、ここでは心筋と大雑把な言い方ですが、厳密には心房筋でしょうね。

解:b

24. アドレナリンをヒトに投与した時に見られる変化に関する記載の中で正しいものはどれか。

- (1) 瞳孔が拡大する。
- (2) レニン分泌が増加する。
- (3) 腸管の蠕動運動が亢進する。
- (4) 膀胱括約筋が弛緩する。

さて、アドレナリンの作用をだだっとまとめてしましましょう。要は交感神経優位でどうなるかってことなんですがね。交感神経優位=Fight ってことで必要な機能を考えていくとわかりいいでしょう。

その前に受容体の分類と機能をまとめておきましょう。アドレナリン受容体は構造は全て7回膜貫通型。

受容体名	作用	細胞内伝達	分布
$\alpha 1$	平滑筋収縮	IP3 ↑	骨格筋以外の血管・消化管括約筋(収縮)
$\alpha 2$	$\alpha 1$ 受容体系を抑制	cAMP ↓	プレシナプス
$\beta 1$	心機能亢進	CAMP ↑	心臓
$\beta 2$	平滑筋弛緩	CAMP ↑	気管支、肝臓、骨格筋血管(弛緩)
$\beta 3$	脂肪分解促進	CAMP ↑	脂肪細胞

- (1) これは  $\alpha 1$  受容体の作用で、瞳孔散大筋が収縮します。
- (2) これは糸球体傍装置にある  $\beta 1$  受容体によりレニン分泌が増します。
- (3) これは副交感神経系。
- (4) これは逆に  $\alpha 1$  受容体により膀胱括約筋は収縮します。

**解:b**

25. イソプロテレノールをヒトに投与した時に見られる変化に関する記載の中で正しいものはどれか。

- (1) 瞳孔が拡大する。
- (2) レニン分泌が増加する。
- (3) 骨格筋および冠動脈の血流が増加する。
- (4) 皮膚、粘膜血流が増加する。

今度はイソプロテレノール。これは  $\beta$  受容体のアゴニストです。(ちなみにプロプラノロールという  $\beta$  受容体非選択的アンタゴニストもありますんで、混同しないように注意。)つまり  $\beta$  作用を選べばいいわけです。

- (1) これは  $\alpha 1$  受容体を介した作用です。
- (2)(3) その通りで、(4) 皮膚血管は  $\alpha$  受容体がありますんで、これはなし。

**解:c**

26. アドレナリンを one-shot で静脈内に投与したときの血圧変化について正しい記載はどれか。ただし、アドレナリンの用量を便宜的に低、中、高容量に分類して考えることにする。

- (1) 低用量では拡張期圧が一過性に低下する。
- (2) 中および高用量では、拡張期圧が一過性に上昇した後低下するという2相性の変化を示す。
- (3)  $\alpha$  遮断薬をあらかじめ投与しておくと、2相性の血圧変化のうち、第1相の変化量がより大きくなるとともに、第2相が消失する。
- (4) 高用量では、脳血管を含む大半の血管が収縮する。

さて、アドレナリンです。低濃度では  $\beta$  受容体とのみ作用し、高濃度になると  $\alpha$  受容体とも反応するようになります。あとは経時変化(時間がたつとともにアドレナリンは分解されていくために低濃度になっていく)ので、そこに注意して置いてください。過去問でも出ているパターンなので、そちらも参照しつつ自分で考えてみてください。(ていうか書くのがめんどくさくなってきた。)

**解:b**

27.ドーパミンに関する記載について、正しい記載はどれか。

- (1)ショック時には、一般的に血液中のカテコールアミン濃度が減少することにより、血圧が低下する。
- (2)ドーパミンは、交感神経終末に作用して、腎血管を拡張する。
- (3)ドーパミンは血管拡張を来たすので、ショック時に使用するのは危険である。
- (4)高用量のドーパミンを投与すると、不整脈があらわれることがある。

さて。ドーパミン。パーキンソンの方では主役ですが、こっちにも出てきてたんですね。受容体は D1、D2 に分類されます。

うち D2 はプレシナプティックにあります。伝達物質の遊離を抑制します。D1 は腎血管、冠血管の拡張をします。

低用量、中用量では D1 に利き、同時に  $\beta 1$  に作用して収縮力を増強してくれますが、高用量だと  $\alpha 1$  受容体に作用し血管収縮が起きます。

実際の応用としては、ショック時に腎血流を保つために静脈注射されるってのが多いです。

ショックは、基本的に、出血やらアナフィラキシーやらで、血圧が低下した状態です。

血圧低下でやばい、って思うのは脳ですよ。間違いじゃないです。50mmHg 切ると脳に血液いなくなります。

でもそれだけじゃなくて、腎臓は 60mmHg 切るとこれまたやばいです。圧反射で交感神経が興奮すると、全身血管が収縮し、腎臓が壊死してしまい、人工透析という pathway が待ってます。そういうわけで、ショック時には D1 受容体を介して腎血流を確保する必要があります。

- (1)普通はショックによりカテコールアミンはよほどのことがないかぎり上昇します。
- (2)D1 受容体に作用します。
- (3)そんなことはない。
- (4)これはその通り。不整脈があらわれると、静脈注入は減少 or 中止する必要あります。

**解:d**

28.間接型アドレナリン作動薬について正しい記載はどれか。

- (1)チラミンはアミンの一種であり、それ自身が交感神経終末のシナプス小胞に取り込まれた後、そのまま放出されて交感神経刺激伝達を起こす。
- (2)アンフェタミンは覚せい剤であり、中枢に対する作用に比べ、末梢交感神経に対する作用は非常に弱い。
- (3)チラミンおよびアンフェタミンは、内因性のカテコールアミン類とは異なり、脱感作をきたすことはない。
- (4)アンフェタミンは、コカインと同様に、細胞膜アミントランスポーターを阻害する作用を有する。

(1)チラミンは NA の代わりに小胞に取り込まれます。つまり小胞に入っていたはずの NA が小胞に入らずに遊離してしまうために、神経刺激効果をあらわします。そういうわけで、それ自身が刺激をおこすわけではないです。

(2)アンフェタミンは中枢および末梢のアドレナリン作動神経およびドーパミン作動神経の終末に作用します。開口放出の刺激、伝達物質取り込み阻害、MAO 阻害を行います。中枢作用は強いですが、末梢に対してもしっかり作用します。

(3)頻回投与で、NA の貯蔵プールが枯渇してしまうと「脱感作」は起こります。

(4)その通りです。

**解:d**

29.非選択的  $\beta$  受容体遮断薬をヒトに投与した時に見られる変化に関する記載の中で正しいものはどれか。

- (1)気管支を収縮させる。
- (2)血糖を減少させる。
- (3)ほとんどの組織における末梢血管を拡張させる。
- (4)血液中の遊離脂肪酸を増加させる。

取りあえず前述の表をもう一度貼り付けます。

受容体名	作用	細胞内伝達	分布
$\alpha 1$	平滑筋収縮	IP3 $\uparrow$	骨格筋以外の血管・消化管括約筋(収縮)
$\alpha 2$	$\alpha 1$ 受容体系を抑制	cAMP $\downarrow$	プレシナプス
$\beta 1$	心機能亢進	CAMP $\uparrow$	心臓
$\beta 2$	平滑筋弛緩	CAMP $\uparrow$	気管支、肝臓、骨格筋血管(弛緩)
$\beta 3$	脂肪分解促進	CAMP $\uparrow$	脂肪細胞

で、 $\beta$  作用を考えていくと

(1)  $\beta 2$  ブロック。(2)肝臓の  $\beta 2$  ブロックによる作用。(3)これは  $\alpha 1$  がらみ。(4)  $\beta 3$  ブロックで逆に減少する。ってところですね。

**解:b**

30. 非選択的 $\alpha$ 受容体遮断薬をヒトに投与した時にみられる変化に関する記載の中で正しいものはどれか。

- (1) 大半の組織で血流量が増加する。
- (2) 心機能が亢進する。
- (3) 副作用として反射性低血圧がある。
- (4) 1発のインパルスにより交感神経終末から遊離されるNA量が増加する。

さて、上にある表をちらっと見つつ、解いてみます。

- (1)  $\alpha 1$  ブロックによりこれは生じます。ちなみに脳と冠血流量は変化しないので注意。
- (2)  $\alpha 1$  ブロック→血圧低下→圧反射→心機能亢進します。
- (3) その通りですね。俗に言う立ちくらみですね。特に付言すべきことはないです。
- (4)  $\alpha 2$  ブロックにより生じます。

解:e

31. 次の交感神経機能抑制薬に関する記載の中で正しいものはどれか。

- (1) レセルピンは細胞膜アミントランスポーターを阻害することにより交感神経終末に貯蔵されている伝達物質を枯渇させる。
- (2) レセルピンの効果発現にまで要する時間は、交感神経神経活動の程度に依存する。
- (3) クロニジンは $\alpha 2$ -受容体アゴニストであり、中枢の血管運動中枢を抑制することにより、抗高血圧薬としての作用を発揮する。
- (4)  $\alpha$ -メチルドーパはドーパ脱炭酸酵素の阻害薬であり、ノルアドレナリン合成を阻害することにより、交感神経活動を抑制する。

さて、まずレセルピンについて。これは小胞膜のアミントランスポーターを阻害します。その結果、神経終末の貯蔵NAを枯渇させて刺激伝達が遮断されます。そういうわけで、枯渇するまで=効果発現するのには交感神経がどれくらい興奮してくれるかに依存します。そういうわけで(1)×。(2)○。次にクロニジンですが、これは $\alpha 2$ 受容体アゴニストで、まあ、書いてあるとおりです。中枢に作用すると考えられています。で、 $\alpha$ メチルドーパですが、これは $\alpha$ -メチルNAになります。こいつは強烈な $\alpha 2$ アゴニストで、これにより交感神経活動を抑制します。ノルアドレナリン合成を抑制する薬は $\alpha$ メチルチロシンですね。

解:c

32. コリン作用薬に関する記載の中で正しいものはどれか。

- (1) コリン作用薬はコリンエステル類、コリン作用性アルカロイド、コリンエステラーゼ阻害薬などに分類されるが、本群に属する薬物のある疾患の治療に用いる場合、いずれを使用しても同様な効果を得ることができる。
- (2) アセチルコリンはニコチン作用およびムスカリン作用の両作用を有するため、普通コリン作用薬として用いられることはない。
- (3) アセチルコリンを末梢静脈内に投与すると、脳血液関門を通過して脳実質に到達することができる。
- (4) コリンエステラーゼであるネオスチグミンは、アセチルコリンと同じようにコリンエステラーゼにより分解される。

- (1) そんなことはないと思います。たとえばコリンエステラーゼ阻害薬だと、アセチルコリンの作用が増強されるので、ニコチン作用、ムスカリン作用ともに増強されてしまいますし、コリンエステル類のベタネコールの場合、ムスカリンにピンポイントに作用するわけで。
- (2) コリン作用薬としては用いられませんが、理由としては偽性コリンエステラーゼによりすぐに分解されてしまうから、ってほうが正しい気がします。
- (3) アセチルコリンは4級アミンで帯電しているために、脳血液関門を通過できません。
- (4) その通り。競合的な阻害になるわけです。

解:d

33. 抗コリン薬をヒトに投与した時にみられる変化に関する記載の中で正しいものはどれか？

- (1) 瞳孔が拡大する。
- (2) 心室筋の収縮力が増加する。
- (3) 唾液分泌が減少する。
- (4) 肛門括約筋が収縮する。

飽きてきたのでさっくりと終わらせます。

- (1) その通りで、眼底検査に用いられます。
- (2) 心室筋に副交感神経は行ってません。
- (3) その通りで、麻酔の補助薬として用いられます。迷走神経反射の防止もあります。
- (4) これまたその通り。はい。

解:a

35.神経・筋遮断薬について正しい記載はどれか。

- (1)サクシニルコリンは骨格筋を一過性に脱分極させ、その結果、骨格筋の線維束性攣縮をきたす。  
 (2)サクシニルコリンの作用持続時間は d-ツボクラリンに比べて長い。  
 (3)サクシニルコリンによるブロックは第Ⅰ相と第Ⅱ相に分けられる。第Ⅰ相ブロックはネオスチグミン(コリンエステラーゼ阻害剤)により増強されるが、第Ⅱ相ブロックは拮抗される。  
 (4)全身麻酔による手術中長時間にわたって神経・筋遮断薬を使用した後、自発呼吸を早期に回復したい場合、ネオスチグミンとアトロピンを投与するとよい。

神経筋遮断薬についてまとめてみます。

競合性遮断薬はアセチルコリンのニコチン受容体への結合を競合的に阻害します。つまり骨格筋における活動電位の発生を抑制します。

	競合性遮断薬	脱分極性遮断薬
代表的な薬	d-ツボクラリン ベクロニウム	サクシニルコリン
作用機序	アセチルコリンのニコチン受容体への結合を競合的に阻害する。その結果アセチルコリンによって生じる終板電位の大きさを減少させ、骨格筋における活動電位の発生を抑制する。	第一相遮断 骨格筋は一過性に脱分極し、繊維束性攣縮がおき、この状態で神経筋接合部の伝達遮断が起きる。膜が再分極しないため、不活性状態から静止状態に戻れない。 第二相遮断 膜電位は静止膜電位に戻るが、薬物はまだ受容体に結合しているため、遮断は持続する。この状態の遮断は競合的阻害である。
静止膜電位	変化しない	一過性に脱分極し、その後静止膜電位に戻る
麻痺	弛緩性麻痺	第一相では線維束性攣縮
代謝		Pseudo AchE により速やかに分解されるので分解は速い

上の表から、(1)○、(2)×はわかりますね。(3)ですがこれもまたその通りです。はい。最初は分解されない方がいいですが、あとになると分解された方がはやいってわけで。(4)これもそういうわけです。で、アトロピンはムスカリン作用が出すぎることを防ぐために投与します。

解:a

36.自律神経節遮断薬の投与により観察される症状に関して正しい記載はどれか。

- (1)縮瞳  
 (2)口内乾燥  
 (3)組織血流量増加  
 (4)心拍数の減少

さて、各種効果器で自律神経どちらが優位かまとめて見ます。

まあ、表は三輪先生プリントが分かりやすいんで、それを更にかいつまむと、血管・汗腺は交感神経優位。他は副交感神経優位。

そういうわけで、(1)副交感神経ブロックにより瞳は散大します。(2)副交感神経ブロックにより唾液は分泌されませんので乾燥します。(3)αブロック作用と同じことがおき、血流量は増加します。(4)副交感神経ブロックにより心拍数が増加します。

解:c

37.局所麻酔薬に関して正しい記載はどれか。

- (1)電位依存性 Na チャネルブロッカーである。  
 (2)細胞質側から標的チャネルに作用する。  
 (3)作用はまず太い神経線維からおこり、次第に細い線維に及ぶ。そのために、知覚神経の麻痺が運動神経の麻痺に選考する。これを選択的伝導阻害と呼ぶ。  
 (4)生理的 pH ではイオン型と非イオン型が共存し、非イオン型のみが標的チャネルに作用することができる。

とりあえず局所麻酔についてまとめておきます。これは前に作ったまとめがなかなかよかったので、そいつを拝借します。

- ・局所麻酔薬は細胞質側から興奮性膜の Na チャネルに作用します。つまり「伝導」のレベルで阻害します。
- ・効果は細い神経から起こります。つまり、交感神経、知覚神経(痛覚→冷温覚→触覚→深部覚)、運動神経の順に起きます。
- ・大部分は 3 級アミン。PKa は 7.5-9.0 の間なので、生理的 pH ではイオン型と非イオン型が共存している。
- ・細胞内に移行できるのは非イオン型、しかし Na チャネルに結合するのはイオン型。
- ・エステル型(代表例:コカイン、プロカイン)とアミド型(リドカイン)に分類できる。語尾にカインがつくと麻酔。



以上のことを踏まえると

**解:b**

38.ループ利尿薬について正しいのはどれか。

- (1)利尿薬の中で最も強い利尿効果を有する。
- (2)糸球体から濾過される。
- (3)標的部位はヘンレの上行脚である
- (4)1Na<sup>+</sup>,1K<sup>+</sup>,2Cl<sup>-</sup>の3者一担体蛋白を阻害する。

さっくりとまとめると、こんな感じ。

作用機序としてはヘンレ上行脚の1Na<sup>+</sup>,1K<sup>+</sup>,2Cl<sup>-</sup>の3者一担体蛋白を阻害します。でさらに血中タンパクと結合し、近位尿細管の有機陰イオン輸送体を経て上行脚へ移行します。腎血流量が少なくても利尿しますが、アミノグリコシドのような腎臓に負担のかかる薬と併用すると腎障害が起きやすいです。

副作用としては、聴覚障害や、低K血症、低Cl<sup>-</sup>性のアルカローシスなどあります。代表的なプロトタイプとしてはフロセミドがあります。

- (1)その通りです。はい。ノートにがっちり書いてありました。
- (2)これ、僕は○だと思ってたんですけどね…。糸球体のろ過がまったくないわけじゃないと思うのですが、なぜか×です。
- (3)(4)その通り。

**解:a**

39.チアジド系利尿薬について正しいのはどれか。

- (1)利尿効果は糸球体ろ過量の約20%である。
- (2)糸球体でろ過される。
- (3)標的部位は近位尿細管である。
- (4)Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>の共輸送担体蛋白を阻害する。

これまた過去問解説の使いまわしで。

チアジド系は遠位尿細管のNa<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>共輸送体に作用します。で弱い炭酸脱水素酵素阻害作用により重炭酸イオンの排泄も増加します。

また、長期投与により、ナトリウムイオンの再分配が起こり、正常値よりやや低い血漿ナトリウム濃度で維持されます。その結果、降圧作用があるといえます。

チアジド系化合物は血漿タンパクと結合し、近位尿細管からプロベネシドで抑制される有機酸輸送系を介して分泌されます。

で、これは尿酸と競合するわけで、副作用として高尿酸血症がでるわけです。さらにインスリン拮抗作用も持ちます。

(1)の20%っていう数字ですが恐らくループ利尿薬のことなんでしょうね。

**解:d**

40.アルドステロン拮抗薬について正しいのはどれか

- (1)利尿効果は糸球体ろ過量の約2%である。
- (2)カリウムイオンの尿中排泄を抑制する。
- (3)集合管に作用する。
- (4)腎不全時に効果を発揮する。

次はアルドステロン拮抗薬です。

プロトタイプとしてはスピロノラクトンですが、Na<sup>+</sup>は2%程度しか排泄せず、ループ利尿薬と併用することが多いです。

アルドステロンは、管腔側のNaチャネルタンパクや、血管側のNaポンプ、ATP産生増加に関与しますが、それを阻害します。遠位尿細管・集合管に作用します。

副作用としては、高K血症、低Na血症、アシドーシスや、ステロイド類似性のために女性化乳房や月経不順などが挙げられます。

ちなみにホルモンが絡むのでそこまで迅速な利尿が現れるとは考えづらいです。さらに言うと、アルドステロンに拮抗して作用を発揮するので、肝腎の腎臓がダメだったら、効果はないでしょう。これ、僕は集合管・遠位尿細管だと思って(3)(4)×で、(1)(2)だと思ってbにしたのですが、解答はcでした。糸球体ろ過量じゃなくてNa<sup>+</sup>量ってことなんじゃないかな。

**解:c**

41.利尿薬の副作用について正しい組み合わせはどれか。

- (1)スピロラクトン      女性化乳房
- (2)フロセミド        高尿酸血症
- (3)ヒドロクロロチアジド 低血糖症
- (4)トリウムテレン      低 K 血症

さて、副作用シリーズ。

今までのを整理してみると、

ループ: 聴覚障害や、高尿酸血症、低 K 血症、低 Cl<sup>-</sup>性のアルカローシス

チアジド系: 高尿酸血症、インスリン拮抗作用

抗アルドステロン: 高 K 血症、低 Na 血症、アシドーシス、女性化乳房や月経不順

K 保持性: 高 K 血症

スピロラクトンはアルドステロン拮抗薬、フロセミドはループ利尿薬、ヒドロクロロチアジドはチアジド系、トリウムテレンは K 保持性なので、

解:b

42. Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase に関する記載のうち正しいものはどれか。

- (1)2 個の K<sup>+</sup>を細胞内に流入し、3 個の Na<sup>+</sup>を細胞外に放出させる。
- (2)強心配糖体は  $\alpha$  subunit の extracytoplasmic site に結合する。
- (3)強心配糖体の糖分子を取り除くと結合親和性は著しく低下する。
- (4)細胞外 K<sup>+</sup>は Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase の脱リン酸化を促進する。

さて、ついにやってきました服部先生範囲。飛ばしたいですが、まあ、やってみます。

(1)その通りですね。はい。

(2)これまた調べてみるとそれらしい図がありました。どうやら外っぽいです。

(3)糖が取れたのをゲニン体と言います。まあ、作用は弱いのですが取りあえず親和性はそこまで低下しないはず。

(4)その通りです。ちなみに細胞内 Na<sup>+</sup>はリン酸化を促進します。

解:e

43.ジギタリス中毒の治療法として正しいのはどれか。

- (1)K 注射
- (2)Ca キレート剤投与。
- (3)リドカイン
- (4)抗ジゴキシン抗体

さて、服部先生二問目。もう嫌になり始めてます。ジギタリスの中毒治療ですが、Half life 考えると薬やめてもしばらく続きます。中毒は。

そこで何かをしなくてはならない。授業で挙げられたのは以下の通りです。

- ・ Na pump 抑制を解くために細胞外 K<sup>+</sup>を上げる (危なくないの? こういった状況ではやる量を守るので大丈夫らしい)
- ・ Ca キレート剤 EDTA とか。臨床の薬局には置いていないが
- ・ 不整脈出てきたらそれを抑える薬を投与
  - ・フェニトイン
  - ・プロプラノロール
  - ・リドカイン
- ・ アメリカではジギタリス抗体を使って注射

そういうわけで

解:e

44. Digitoxin の digoxin との違いで正しいものはどれか。

- (1) 血中アルブミンと高く結合している。
- (2) 腎機能低下患者には投与できない。
- (3) 肝臓で代謝され、不活性化される。
- (4) 半減期は長く、4 から 7 日である。

- (1) その通りです。したがって、ワーファリンのように血中アルブミンと結合しやすい薬と併用する際には注意が必要です。
- (2) 肝代謝ですんで投与していいと思います。
- (3) 肝臓で代謝して、不活性化されます。
- (4) その通り。半減期は Digoxin で 36-48 時間、Digitoxin で 4-7 日。ワーファリンなら 18-24 時間ですが。

解:a

45. Nitroglycerin 投与の際に注意すべきことはどれか。

- (1) 脳血管障害者は血圧が低下しやすい。
- (2) 緑内障の有無を確認する。
- (3) 連用すると耐性がおきやすい。
- (4) Pancuronium の神経筋遮断効果を延長する。

- (1) その通りです。全身血圧の低下があるので
- (2) 網膜血管が拡張し眼圧上昇をきたすことがあるので注意です。
- (3) その通りで休薬期間を入れておくべきです。
- (4) これまたその通りなのですが、授業でやったか…? やった。。。。

解:e

46. 不安定型狭心症に用いる抗狭心症薬はどれか。

- (1) 硝酸イソソルビド(ISDN)
- (2) Propranolol
- (3) Nifedipine
- (4) Diltiazem

さて、狭心症についてまとめてみます。まあ、要は心筋の酸素の需要と供給バランスが破綻しておきます。労作性、安静性があります。

労作性狭心症は 冠動脈の病変により、冠血流量が増加してくれないために起こります。まあ、普通は  $\beta$  ブロッカーを用います。一方安静性なのは安静時の冠動脈のスパズムにより起きます。で、これは Ca ブロッカーを用います。あるいは硝酸薬を使います。その中でさらに不安定型狭心症があります。これは心筋梗塞に移行しやすい、という話です。

つまり、ここでは硝酸薬か、カルシウムブロッカーを選べばいいです。

ISDN は硝酸薬。Propranolol は  $\beta$  ブロッカー。Nifedipine, Diltiazem は Ca ブロッカーです。

解:a

47. Ca 拮抗薬の記載で正しいものはどれか。

- (1) Nifedipine は抗狭心症薬ばかりでなく降圧薬としても使われる。
- (2) 第二世代の benidipine などは持続性が長く組織特異性が高い。
- (3) Verapamil は、洞性徐脈や房室伝導障害の治療に用いられる。
- (4) Bepridil は、クラス III の作用をもち、Na チャネル抑制作用はない。

- (1) その通り。末梢抵抗を下げます。
- (2) その通りです。はい。Nisoldipine も第二世代です。妊婦への使用は禁忌ですが妊娠中毒症には用いられます。
- (3) ベラパミルはむしろ、低血圧、房室ブロック、洞房ブロックの患者には禁忌です。
- (4) Bepridil はクラス I(ナトリウムブロック)III(K チャネルブロック)IV(カルシウムブロック)作用を持ちます。はい。

解:b

48.抗不整脈薬の催不整脈作用について正しい記載はどれか。

- (1)クラス Ia を心房細動に用いた時その抗コリン作用から徐脈になる
- (2)クラス III 群は、QT を延長させ、torsades de pointes を起こすことがある。
- (3)強い Na チャネル抑制作用からクラス Ic は伝導障害からリエントリー性貧拍を起こすことがある。
- (4)抗不整脈薬誘発性の多形性心室頻拍にはクラス Ia 薬が有効である。

プリントにそのまま書いてあります。

- (1)前半はあってます。が、抗コリン作用から著名な頻脈が起きます。
- (2)その通りです。他に Ia 群でも QT 時間延長から torsades de pointes を起こします。  
(注:torsades de pointes:心電図の基線を中心にねじれた(torsades)形にみえる発作性の多形性心室頻拍のことをいいます。非発作時には QT 延長がよくみられ、原因として、QT 延長症候群、種々の重症心疾患、電解質異常、抗不整脈薬中毒などがあります。発作が持続すれば致死的となります)
- (3)プリントそのままです。ていうかそれ以上書く気なし。
- (4)(2)で述べた通り、Ia で多形性心室頻拍が起きます。多形性心室頻拍=torsades de pointes なのですが、なんかこの問題の出し方には悪意を感じます。

解:c

49.WPW 症候群の治療に関して正しい記載はどれか。

- (1)上室頻拍を合併する例では Ca 拮抗薬を用いるが、これは副伝導路不応期を延長させるためである。
- (2)上室頻拍を合併する例ではクラス Ic 群を用いるが、これは房室結節不応期を延長させるためである。
- (3)心房細動を合併した例では digitalis 静注が有効である。
- (4)心房細動合併例はカテーテルアブレーションの最もよい適応である。

WPW 症候群は、P-R 延長ないしはデルタ波が形成されます。で、副伝導路ができます。これは心房細動、心室細動につながりかねないわけで、危険です。で、これの症状である偽性心室頻拍が出たら除細動するのがいいんですが、まあ、薬理学的には Ia を静注します。ここで、カルシウムブロッカーの Verapamil やジギタリスは禁忌です。ここまで書くと、解は出ましたね。

しかし、こんな解説しかかけないのでやはり服部先生問題は嫌いです。

解:d

50. CAST study について正しい記載はどれか。

- (1)1989年に発表された抗不整脈薬の役割を明確に施行された大規模臨床試験である。
- (2)心筋梗塞後の不整脈をクラス Ic で抑えたところ突然死が増加した。
- (3)施行したトライアルの中では、amiodarone が最も効果的であった。
- (4)心室期外収縮が見られた場合には心室細動を惹起しないように積極的にクラス Ia-c 群で治療すべきである。

これもあっさり終わらせます。本当に解説つけたくないです。

- (1)その通りです。
- (2)さらにその通り。期外収縮を Ic で抑えると突然死が増加します。
- (3)「最も」は言い過ぎではないでしょうかね。まあ、取りあえず効果はありましたかね。
- (4)心室期外収縮だと、「大抵の場合放置してもいい」と服部先生は言っていました。実際に心室性期外収縮にナトリウムブロッカーを投与すると二重盲験の結果プラセボ群(偽薬投与群)よりも高い死亡率になってます。そういうわけで

解:b

51. インスリン感受性をあげる可能性のある糖尿病治療薬はどれか。

- (1) Metformin
- (2) Epalrestat
- (3) Glimepiride
- (4) Pioglitazone

さて、うだうだ書きたいのですがあっさりと終わらせます。はい。

(1) Metformin は ピグアナイドの 一種で、腓外 作用で血糖を降下させるとともに インスリン感 性を増します。副作用として乳酸アシドーシスがあります。

(2) Epalrestat はアルドース還元酵素。これは糖尿病に合併するしびれを取る薬です。

(3) これは SU 剤ですが、インスリン感受性もあげます。

(4) これもモロにインスリン抵抗解除薬の一つ。

解:a

52. スルホニル尿素(SU)薬が適応の糖尿病患者はどれか。

- (1) ケトアシドーシス
- (2) 尿中 C ペプチドが 10  $\mu$ g/日
- (3) 妊娠を予定している
- (4) 食事療法後も空腹時血糖が 200mg/dL 程度までしか下がらない。

SU 剤について。

適応は、NIDDM、高度の肥満がない、食事運動療法が効かない、腓インスリン分泌能があり、尿中に C ペプチドが一日 20  $\mu$ g 以上。妊婦ではないことなどがあげられます。

禁忌として IDDM。あと腎代謝、肝代謝なのでそこに不調があるひともだめです。アレルギーもだめで、さらにインスリン療法が出来る人はそちらをしない、という話です。

解:d

53. 食後過血糖改善薬はどれか。

- (1) Nateglinide
- (2) Tolbutamide
- (3) Acarbose
- (4) Voglibose

(1) 速効・短時間型血糖降下薬です。

(2) これは SU 剤です。

(3)  $\alpha$  グリコシダーゼ阻害薬です。炭水化物の消化管内消化および膜消化を阻害し、これも食後過血糖を改善します。

(4) これも(3)同様  $\alpha$  グリコシダーゼ阻害薬。

解:a

54. モルヒネについて正しいのはどれか。

- (1) 細胞内 c-AMP 産生を増加させる。
- (2)  $\kappa$  受容体を介して鎮痛作用を発言する。
- (3) 腸管運動を促進し、下痢を起こす。
- (4) 神経障害性疼痛に対する有効性は低い

(1) オピオイドレセプター  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$  いずれも Gi/o 型で、cAMP 産生は減少させます。

(2) むしろ  $\mu$  受容体を介して鎮痛作用を発現します。

(3) 逆に腸管運動を抑制します。

(4) その通りで、モルヒネは C 繊維抑制しますが、neuropatic pain には無効です。

解:d

55.以下の組み合わせについて正しいのはどれか。

- |           |                    |
|-----------|--------------------|
| (1)メサゾン   | モルヒネ中毒時の置換療法       |
| (2)コカイン   | 鎮咳作用               |
| (3)ナロキソン  | モルヒネ過量投与による呼吸抑制の阻害 |
| (4)ノシセプチン | モルヒネによる鎮痛作用の阻害     |

(1)メサゾンは依存性の弱い合成麻薬です。で、麻薬依存の代替に用いられます。

(2)鎮咳というとコカインではなくコデインですね。

コデイン

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>・H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. アヘン(阿片)から抽出される以外に、モルヒネをメチル化して得られる。薬理作用は一般にモルヒネに似ており、化学構造もわずかしが違わないにもかかわらず作用の強さははるかに弱い。鎮痛作用はモルヒネの 1/6 程度で、悪心、嘔吐、便秘などの副作用も全般的に弱い。鎮咳作用のみは保たれており、せき止めとして広く応用されている。耐性も生じにくく、依存形成もモルヒネよりはるかに少ないが、乱用の危険性があり、麻薬に指定されている。薬用にはリン酸コデインまたはリン酸ジヒドロコデインとして用いられ、いずれも 100 倍散は麻薬から除外され、家庭麻薬製剤として肺結核、気管支炎、喉頭炎などに鎮咳の目的で用いられている。〔常用量〕1 回 20mg, 1 日 60mg. 〔承認投与量の上限〕リン酸コデイン: (経口) 1 回 20mg, 1 日 60mg; リン酸ジヒドロコデイン: (経口) 1 回 10mg, 1 日 30mg.

(3)その通りで、モルヒネの拮抗薬です。はい。薬理実習でおなじみですね。

(4)発痛物質です。まあ、阻害するといえば阻害します。

解:a

56.以下の組み合わせについて正しいのはどれか。

- |            |                                     |
|------------|-------------------------------------|
| (1)フルボキサミン | セロトニン-1A(5-HT <sub>1A</sub> )受容体作用薬 |
| (2)ニトラゼパム  | 中間型ベンゾジアゼピン系催眠薬                     |
| (3)フルマゼニル  | ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬                      |
| (4)トリアゾラム  | 長時間型ベンゾジアゼピン系抗不安薬                   |

次は抗不安薬。再試対策なのでというよりも疲れ果てているので、ざっくり終わらせます。

(1)セロトニン受容体作用薬と言うとブスピロンとかタンドスピロンとかですね

(2)その通りです。はい。

(3)フルマゼニルは BZP 唯一の拮抗剤です。

(4)トリアゾラムというと、まあ、3-5 時間が半減期。なので短時間型ですね。まあ、要はこれ、ハルシオンのことです。

解:c

57.パーキンソン病ならびにその治療薬について正しいのはどれか。

- (1)衰退路障害による随意運動障害を主症状とする。
- (2)プロモクリプリンによる有害作用としてプロラクチン分泌抑制がある。
- (3)初期治療や軽症には中枢性抗コリン薬トリヘキシフェニジルが用いられる。
- (4)相対的にセロトニン作動性神経系活性が亢進している。

さて、パーキンソン病について。

錐体外路障害による不随意運動を主要とする神経変性疾患です。で、原因が明らかなものはパーキンソン症候群(例えば薬剤性パーキンソン症候群)、不明なものは特発性パーキンソン症候群といいます。この特発性パーキンソン症候群をパーキンソン病と言います。

機序としては DA と ACh のバランスが崩れて生じます。DA が足りない方に傾くとこのパーキンソンになるわけです。

ちなみに逆に ACh が足りない方に傾くと統合失調症になります。まあ、DA>>ACh でパーキンソン、ACh>>DA で統合失調症になります。

で、ハロペリドールとか統合失調症治療薬を投与すると従って、パーキンソンは悪化します。

次にドーパミンの生合成について

チロシン

↓ チロシン水酸化酵素+テトラヒドロbiopterin (律速段階)

L-DOPA

↓ AADC+Vit.B6

Dopamine

↓ COMT MAO-B

DOPAC HVA

これを踏まえて、治療薬を考えてみます。

まず L-DOPA。これは DA の原料です。これは BBB を突破し脳内に移行できます。(ただし 1-3%)。ただし、末梢で AADC により L-DOPA が DA になってしまいます。ので、ここで AADC 阻害薬である、Carbidopa or Benserazide を投与してやると中枢への以降が 10%に増加するらしいです。で、L-DOPA のオンセットは遅いです。あと当然、薬物性のパーキンソン症候群には無効です。恐らく、DA があっても利かない状態なんで。あとカルビドパは末梢での DA 合成を阻害するので、投与された L-DOPA からの DA のカテコールアミンとしての副作用を減じます。あとは DA 遊離を促進する Amantazine。これは初期障害で用います。

Deprenyl は MAO-B ブロッカー。

また晩期症状では NE の人工的前九対であるドロキシドパを用い、すくみ減少に有効となります。

また、薬物性パーキンソン症候群に有効なものとして、Trihexyphenidyl, Biperiden, Benztropine などのムスカリンブロッカーがあります。また、D2 作動薬として、Bromocriptine がありますが、これは薬物性パーキンソン症候群には無効です。

- (1)錐体路ではなく錐体外路障害ですね。
- (2)D2 アゴニストなので、プロラクチンの分泌は抑制されます。プロラクチンはドーパミンにより抑制されているので。
- (3)その通り。初期症状では抗コリン薬+アマンタジン、晩期症状ではドロキシドパってところですね。
- (4)バランスとしては DA と ACh ですね。そういう訳で相対的に ACh が亢進している訳です。

#### 解:c

58.パーキンソン病治療薬について正しいのはどれか。

- (1)レボドパの投与量を減じることを目的として、中枢性脱炭酸酵素阻害薬カルビドパが併用される。
- (2)パーキンソン病初期症状にはドロキシドパが用いられる。
- (3)ドーパミンの退社を抑制するためにものアミン酸化酵素(MAOA)阻害薬が用いられる。
- (4)薬物性パーキンソン症候群にドーパミン作用薬は無効である。

詳しくは前を参照して下さい。ねた切れです。

- (1)カルビドパは末梢性脱炭酸酵素阻害薬
- (2)むしろ末期ですね。
- (3)MAOA ではなく MAOB 阻害です。
- (4)その通りです。

#### 解:d

59.パーキンソン病治療薬について正しい組み合わせはどれか。

- (1)アマンタジン          ドパミン遊離促進
- (2)プロモクリプテン      アセチルコリン受容体刺激
- (3)ドロキシドパ          ノルエピネフリン産生
- (4)デプレニル          ドパミン代謝阻害

これまた前を参照。

- (1)その通り。初期で用います。
- (2)これは D2 刺激ですね。
- (3)その通りで、すくみ症状の改善に用います。
- (4)その通り。MAO-B 阻害です。

#### 解:a