

## 血液脳関門とくすり

先日、パーキンソン病に関する症例検討の際に出た質問からです。パーキンソン病の**早期治療**では65歳以上には**レボドパ製剤**、65歳未満には**ドパミンアゴニスト/MAO-B阻害剤**が第一選択薬となり、およそ**3~5年間**は安定した薬効が期待できるとされています。しかしそれを過ぎると個人差はあります、**運動症状を合併**するようになり、それに対応するための薬が併用されるようになります。

今回は運動機能障害のうち「**no-on**」、「**delay-on**」と呼ばれる薬を投与しても効果が無い、もしくは効果が遅れてくるという場合の対処法の話になります。この運動機能障害対策としては**レボドパ製剤の吸収障害**が主に想定されるため、吸収を高めるために①**空腹時投与**、②**懸濁して投与**、③**消化管運動促進のためドンペリドンまたはモサプリドを併用**するとパーキンソン病治療ガイドライン2018年では記載があります。

### 1) 質問: 抗ドパミン作用のドンペリドン投与はレボドパ製剤の効果を減弱するのでは?

答えは「**ドンペリドンは血液脳関門をほとんど通過しないと考えられているのでレボドパ製剤の効果を弱めない**」です。同じく抗ドパミン作用をもつ**メトクロプラミド**は血液脳関門を通過し脳内に分布するため、消化管運動を動かす目的で利用するのは不適切な薬となります(各薬剤のインタビューフォームでは動物実験での報告が記載されています)。

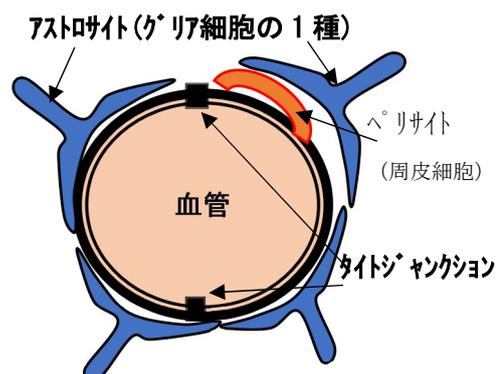
ちなみに**メトクロプラミド**には**抗ドパミン作用以外にセロトニン5HT<sub>4</sub>受容体刺激による腸管運動促進作用と5HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用による鎮嘔作用**もあるとされています。

**ドパミン**(レボドパの一部が末梢でドパミンに変換された分)は消化管神経叢に存在する**ドパミン受容体への刺激**で消化管運動を促進する**アセチルコリンの分泌を阻害**するため、**ドンペリドンの抗ドパミン作用がアセチルコリン分泌を促し**消化管運動が高まる方向に働きます。またドパミンによる消化管運動低下によって起こる嘔気もドンペリドンの同じ作用により改善され、さらに嘔吐を引き起こす延髄背部第4脳室底の**最後野**にある**化学受容器引金帯(CTZ)**のドパミン受容体にも拮抗作用を示し嘔吐を静めます。**最後野**には**血液脳関門が存在しない**のでドンペリドンでも効果があるという訳です。

ご存じのように**ドパミン**や**ノルエピネフリン**も血液脳関門を通過しないため、通過できるそれぞれの前駆体**レボドパ**もしくは**ドロキシドパ**でパーキンソン病に利用されるのでした。

### 2) 血液脳関門(BBB)とは

話は前後しましたが、ここで血液脳関門について復習です。脳内の毛細血管は他の部位の血管と比べて**血管内皮細胞間の隙間がほぼ無く(タイトジャンクションとも呼ばれる)**、さらに血管の外側を**グリア細胞(アストサイト)**の突起により裏打ちされています。そのため、血管内から脳内へ有害な物質が容易に入らないようなシステムになっています。しかし何も通過できないと脳細胞は死んでしまいますから必要なものを取り入れ、そして



不要なものは排出するシステムも存在しています。私の大学入学時同期で東北大学教授寺崎哲也氏がこの分野の専門家の一人ですが、以下は私の興味を持った点のみ様々な特集記事を参考にして示します。

### ①脳内に入ってくる系(代表的なもののみ)

- 1) **ブドウ糖**：脳細胞に栄養を与えるほぼ唯一の物質です。これは**ブドウ糖運搬体 1 (Glut1)**が血管に常在しておりインスリンの作用がなくても脳内に入っていきます。
- 2) **中性および塩基性アミノ酸**：専用の運搬体(トランスポーター)が存在しており、脳内に移動します。
- 3) **有機アニオン系**：トランスポーターOATPなどが発現して基質となる薬が相互に移動します。
- 4) **水**：グリア細胞にアクアポリン4(AQP4)、血管内皮にAQP1が発現され水の往来は自由にできます。
- 5) **酸素と二酸化炭素**：これはトランスポーター関係無く自由に往来できるようです。
- 6) **脂溶性物質**：血管内皮細胞膜は脂質二重膜で出来ているため拡散によって自由に移動できますが、**分子量は500以下、分配係数log<sub>2</sub>程度が最適とされます。**
- 7) **インスリンや鉄運搬蛋白質トランスフェリン**：**IgG**などの**通常の高分子の蛋白質は血液脳関門を通過できません**が通過を許されたインスリンなどいくつかの蛋白質があるようです。それぞれ**専用の受容体**が血管内皮細胞にあり結合後、受容体ごと小胞となって血管内皮細胞に取り込まれ(**エンドサイトーシス**)、さらに脳細胞側に現われ脳内に放出されます(**エキソサイトーシス**)。他には**TNF $\alpha$** 、**レプチン**などが専用の受容体を持ち、脳内に移行でき、さらにアルツハイマー病の原因物質とされる **$\beta$ アミロイド**も専用の受容体で往来ができるようです。  
☛**インスリン受容体等に対する抗受容体抗体IgG**を作成し、それに治療に有用な**蛋白質を結合**させたキメラ型の抗体製剤を作用させると、その抗体製剤が受容体を介したエンドサイトーシスを利用して脳内へ移行できるのではないかという研究がされているようです。

### ②脳内から排出される系(こちらの代表的なもののみ紹介)

血管内皮細胞の脳側に発現した**運搬体**が脳側から細胞内、さらに血管へと物質を移動していきます。

- 1) **神経伝達物質**：脳内で合成された神経伝達物質を血中へ放出します。抑制性伝達物質**GABA**、交感線伝達物質**グルタミン酸**、**セロトニン**、**ドパミン**、**ノルエピネフリン**など。
- 2) **中性アミノ酸**：**プロリン**、**アラニン**。
- 3) **有機アニオン類**：神経伝達物質代謝物(**ホモバニリン**；ドパミンの代謝物)、**尿毒素(インドキシル酢酸)**、**エストロン1硫酸**など
- 4) **鉄が離れたトランスフェリン**：これは**専用受容体**に結合後、血中へ戻され、再利用されます。
- 5) **IgG**：脳内で合成された免疫グロブリンは専用の**Fc受容体**を介して血中に放出されます。

### 3) まとめ

血中の物質は血液脳関門によって厳密に脳内への移行は制御されていますが、実は一部高分子化合物も含めて色々な流入系路と排泄系路があることが分かります。我々が処方箋上で目にする薬が血液脳関門を通過するかどうかは種々の特集記事などに掲載がされていますが、主に**①-2)**、**①-3)**、**①-6)**の条件に合うかどうかになると思われます。

では前述のドンペリドンとメトクロプラミドはどうでしょうか、各物性は以下のようになります。

**ドンペリドン**：分子量**425.9**。分配係数；**log P=3.2**。水にはほとんど溶けない。

**メトクロプラミド**：分子量**299.8**。分配係数；資料無し。水にはほとんど溶けない。

両方とも脂溶性があり、分子量も500以下と**①-6)**の条件には合っているようですが、ドンペリドンがなぜ血液脳関門を通過しにくいのかは謎です。

(終わり)