

1) 自律神経系に作用する薬

Point

- 自律神経系は、内臓求心神経と遠心性の交感神経および副交感神経より構成され、多彩な器官の機能を調節して恒常性に寄与する。
- 交感神経はコリン作動性節前神経とアドレナリン作動性節後神経より成るが、副交感神経では節前・節後神経ともにコリン作動性である。
- 自律神経系に作用する薬物は交感神経興奮薬・遮断薬、副交感神経興奮薬・遮断薬、神経節遮断薬などに大別され、多様な疾患の治療に用いられる。



Keywords ▶ 自律神経, 交感神経興奮薬と交感神経遮断薬, 副交感神経興奮薬と副交感神経遮断薬

自律神経系の遠心路は交感神経系と副交感神経系より構成され、両系ともに中枢神経系より出た神経細胞は多様な効果器に至るあいだにシナプスを構築する。このシナプスは自律神経節に存在し、中枢神経系内に細胞体をもつ有髄の節前神経（節前線維）と神経節内に細胞体をもつ無髄の節後神経（節後線維）の接合により形成される。

交感・副交感神経節前神経はともにコリン作動性であり、その終末から遊離されるアセチルコリン*（ACh）はシナプス後膜の神経型のニコチン性 ACh 受容体（N_N 受容体）を活性化して、節後線維を興奮させる。交感神経節後神経はアドレナリン*作動性であり、終末から遊離されるノルアドレナリン*（noradrenaline：NA）は効果器のアドレナリン α/β 受容体に結合して、“逃避または闘争の準備”と形容される交感神経刺激作用を発揮する（図 1）。ただし例外事例として、汗腺と骨格筋血管に分布する交感神経節後線維はコリン作動性であり、節前線維が直接支配する副腎髄質は神経節様に機能する。遊離されたノルアドレナリンはカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）とモノアミンオキシダーゼ（MAO）による分解、ノルアドレナリントランスポーター（NAT）による神経終末の再取り込みにより駆除される。一方、副交感神経節後神経はコリン作動性であり、終末から遊離される ACh は効果器のムスカリン性 ACh 受容体（M₁~M₃ 受容体）に結合して、主に外分泌・消化吸収などの同化作用を亢進させる（図 2）。遊離された ACh は分解酵素アセチルコリンエステラーゼ（AChE）により脱アセチル化され、分解産物のコリンはコリントランスポーター（CHT）の働きで神経終末に再取り込みされる。

自律神経系の求心路は内臓求心神経とよばれ、交感および副交感神経と並列に



アセチルコリン*

交感神経・副交感神経の節前線維の終末、副交感神経の節後線維の終末、運動神経の神経筋接合部などで働く神経伝達物質。

アドレナリン*

副腎髄質ホルモンの一種で心拍数や血圧、血糖値を上昇させる。別名エピネフリン（epinephrine）。

ノルアドレナリン*

交感神経の節後線維の終末から分泌される神経伝達物質。別名ノルエピネフリン（norepinephrine）。

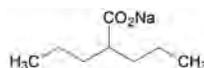
(迷走神経刺激療法：VNS^{*})が開発され、刺激装置を胸部に慢性留置しての迷走神経刺激術が行われるようになってきた。

なお、小児では予後良好なてんかん症候群(特発性部分てんかん)が存在するが、抗てんかん薬治療を中止する場合には、発作が2年以上寛解してから中止するほうが、再燃の危険が少ない。

VNS^{*}

vagus nerve stimulation.

◆バルプロ酸ナトリウム



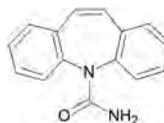
豆知識

電位依存性 Ca²⁺ チャネル^{*}

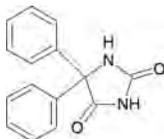
細胞膜の脱分極に応じて Ca²⁺ を選択的に流入させるイオンチャネルであり、 α_1 , α_2 , β , γ , δ などのサブユニットから構成される。最も重要なイオンチャネルを形成する α_1 サブユニットは、6回膜貫通部をもつドメインが4個連結した構造をとる。電位依存性 Ca²⁺ チャネルにはL型、P/Q型、N型、R型、T型のサブタイプが存在するが、T型のみが低閾値 Ca²⁺ チャネルであり、低い膜電位変化で開口する。

⇒本章「A-2 神経の解剖生理学と疾患の概要」(p.6)、第3章Bの豆知識 (p.307) 参照。

◆カルバマゼピン



◆フェニトイン



6 治療薬

6.1 第1世代抗てんかん薬

バルプロ酸ナトリウム

全般発作の第一選択薬として使用される。強直間代発作や欠神発作などの全般発作のみでなく、部分発作にも有効である(表3)。また、気分障害治療薬として双極性障害にも用いられる。

バルプロ酸ナトリウムは抑制性伝達物質 γ -アミノ酪酸 (GABA) の代謝酵素である GABA トランスアミナーゼを阻害することにより、シナプスにおける GABA 濃度を上昇させ、神経の過剰興奮を抑制する(図3, 表3)。さらに、電位依存性 Na⁺ チャネル、電位依存性 T 型(低閾値) Ca²⁺ チャネル^{*} に対しても阻害作用を有する。第1世代抗てんかん薬のなかでは副作用は比較的少ないが、血液障害(血小板減少、顆粒球減少など)、ステーブンス・ジョンソン (Stevens-Johnson) 症候群、中毒性表皮壊死症などの重篤な副作用に注意を要する。また、催奇形性を有するため、妊娠の可能性のある女性への投与は避ける必要がある。

カルバマゼピン

部分発作の第一選択薬として使用される。強直間代発作にも有効であるが、欠神発作には用いられない(表3)。てんかんに伴う気分障害や双極性障害にも有効性を示すほか、三叉神経痛に対しても鎮痛補助薬として用いられることがある。

カルバマゼピンは電位依存性 Na⁺ チャネル阻害作用を有し、神経細胞の異常興奮やグルタミン酸 (Glu) の遊離を抑制して抗てんかん作用を示す(図3, 表3)。重大な副作用として、肝障害、膵炎、血液障害、心臓障害(うっ血性心不全、不整脈など)、ステーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、全身性エリテマトーデス、出生児の奇形や発達障害などに注意を要する。また、連用によって CYP (cytochrome P450; シトクロム P450) 3A4 など代謝酵素を誘導するので、薬物相互作用に注意する必要がある。

フェニトイン、ホスフェニトイン

欠神発作を除く全般発作および部分発作に有効である(表3)。欠神発作に対してはむしろ悪化する場合が多く、強直間代発作と欠神発作を混合するタイプ

B 疾患各論 ⑥ 頭痛

1) 片頭痛

Point

片頭痛とは

- 片頭痛は激しい頭痛発作に加え、随伴症状として悪心・嘔吐や、音・光・臭いに対する過敏症状を起こし、日常生活に支障をきたす反復発作性の疾患である。頭痛発作前に前兆症状が認められる患者が約30%いる。

分類

- 前兆のない片頭痛と前兆のある片頭痛に大別される。片頭痛発作が多く、慢性化したものを慢性片頭痛とよんでいる。

治療

- 急性期治療薬として、トリプタン製剤、エルゴタミン、NSAIDsなどが用いられる。トリプタン製剤として、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタンがある。
- 予防薬として、ロメリジン、バルプロ酸、アミトリプチリン、プロプラノロールなどが用いられる。

Keywords▶ セロトニン、5-HT_{1B/1D}、トリプタン製剤、前兆症状、随伴症状、拍動性頭痛

1 片頭痛とは

片頭痛 (migraine) は激しい頭痛発作に加え、自律神経症状である悪心・嘔吐や、音・光・臭いに対する過敏症状を起こし、日常生活に支障をきたす反復発作性の疾患である。患者によっては頭痛発作の数時間～数日前に予兆期がある。予兆期の症状としては、活動性の亢進・低下、抑うつ気分、特定の食物への過剰な欲求、反復性のあくび、倦怠感、頸の凝り、または痛み（あるいはその両方）などがある。

片頭痛は、閃輝暗点*に代表される視覚性前兆などを伴う、前兆のある片頭痛と、前兆症状のない片頭痛がある。片頭痛の病態はいまだに不明の点が多くあるが、血管説、神経説、三叉神経血管説などが提唱されている。

1.1 血管説 (図1)

なんらかの刺激により血中の血小板からセロトニン (serotonin) が放出され、脳血管が収縮することにより、前兆症状がもたらされると考えられている。その後、セロトニンが消失することにより、血管が拡張して頭痛が発症する。

一口メモ
閃輝暗点*と光過敏

閃輝暗点は前兆症状の視覚症状で認められる陽性兆候である（ちなみに、陰性兆候は視野欠損）。目の前にチカチカと光るフラッシュのようなものが現れ、視野の中心が見えにくくなり、次第に視野全体に広がっていく。

光過敏は随伴症状の一つである。普段は気にならない光に敏感になり、カーテンなどを閉め部屋を暗くして対応することになる。

sant : TCA), ②四環系抗うつ薬 (tetracyclic antidepressant), ③セロトニン2受容体拮抗・再取り込み阻害薬 (serotonin 2 antagonist and reuptake inhibitor : SARI), ④選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI), ⑤セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI), ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant : NaSSA) に大別できる (表3).

適応疾患・適応症状

●うつ病症状の改善および再燃・再発予防

抗うつ薬は即効性に乏しく、効果発現には1~3週間を要する。抗うつ薬が有効なのは単極型のうつ病であると考えられてきたが、国際双極性障害学会 (ISBD*) の2018年の治療ガイドラインでは、双極性障害のうつ病相に対して一部の抗うつ薬が有効性を示すとされている。

また、うつ病は再燃もしくは再発する場合もあるため、症状が改善しても数か月服薬を継続することで、再燃・再発のリスクは軽減する。

●その他

抗うつ薬の中には強迫性障害*, パニック障害*, 社交不安障害*, 心的外傷後ストレス障害 (PTSD)*, 慢性疼痛などに対しても適応を有しているものがある。

薬理作用

シナプス間隙に遊離されたセロトニンやノルアドレナリンは、セロトニントランスporterやノルアドレナリントランスporterにより神経終末部へ再取り込みされ、局所で効果的に不活化される。

うつ病はシナプス間隙に遊離されるセロトニンやノルアドレナリンなどのモノアミンが減少することで発症すると考えられており、三環系、四環系、SSRI、SNRIなどの抗うつ薬は、これらモノアミントランスporterを阻害することで、シナプス間隙のモノアミン濃度を増加させて抗うつ効果を発揮する²⁾ (図2)。

表3 抗うつ薬の分類

種類	一般名
三環系	イミプラミン, クロミプラミン, アミトリプチリン, アモキサピン
四環系	マプロチリン, ミアンセリン
SARI	トラゾドン
SSRI	フルボキサミン, パロキセチン, セルトラリン, エシタロプラム
SNRI	ミルナシبران, デュロキセチン, ベンラファキシン
NaSSA	ミルタザピン



ISBD*

International Society for Bipolar Disorders.

強迫性障害*

鍵をかけたのだろうか、手が汚染されていないだろうか、など不安を惹起するイメージが繰り返し生じ (強迫観念)、鍵の確認や手洗いなどを繰り返す行動 (強迫行為) を特徴とする。

パニック障害*

突然で一過性の強い不安が、動悸や呼吸困難などと同時に生じる状態をパニック発作とよぶ。パニック発作が繰り返す状態がパニック障害であり、また発作が起きるのではとの予期不安も生じ、日常生活が困難となる。

社交不安障害*

対人場面、とくに人から注目を集める場面で、強い不安と動悸、振戦などの症状が生じ、対人場面を避けるようになるため、日常生活に支障をきたすようになる。社交不安障害ともいう。

心的外傷後ストレス障害 (PTSD)*

post-traumatic stress disorder.

大規模な自然災害への遭遇など著しい心的外傷体験をきっかけとして、その体験から時間が経過した後でも、フラッシュバックや悪夢のかたちでの外傷体験の再体験や、類似の状況の回避行動などが生じる。

Column

現代麻酔の幕開け

麻酔を用いた手術は、古くは中国の三国時代やインカ帝国で行われていたとする伝承もあるが、記録が残るものとしては、1804年、華岡青洲が通仙散（別名：麻沸散）を用いたのが最初である。一方、1846年、アメリカ・ボストンの歯科医ウィリアム・モートン（William Morton）がエーテル麻酔の公開実験を行い、全世界の医療に革命をもたらした。その後、19世紀後半～20世紀半ごろにかけてクロロホルム、亜酸化窒素、シクロプロパン、ハロタンなどの吸入麻酔薬や、コカの葉から精製したコカインなどの局所麻酔薬、20世紀半ごろにはチオペンタールなどの静脈麻酔薬も登場し、現代麻酔の基礎が築かれてきた。

3 全身麻酔薬の作用機序

全身麻酔薬（general anesthetics）は、吸入あるいは静脈内注射により全身性に適用され、すべての臓器、組織に分布しうる。脂肪組織に最も高濃度に分布するが、全身麻酔をもたらす作用部位は中枢神経系（脳、脊髄）であり、非特異的で広範な中枢抑制作用を示す。

全身麻酔薬、とくに吸入麻酔薬の作用機序は、不明な点が多い。吸入麻酔薬の麻酔作用強度と脂質溶解度が強く相関する（Meyer-Overtonの法則）ことから、細胞の生体膜に作用し、脂質二重膜構造を乱すことで神経細胞の膜機能を障害し、麻酔作用を生じるとする非特異説が提唱されていた。しかし、この法則に従わない麻酔薬や、作用に立体特異性がある麻酔薬も存在するため、現在では、特定の作用部位が複数存在すると考えられており、 γ -アミノ酪酸（GABA）_A受容体*、神経型ニコチン性アセチルコリン受容体（ニコチン受容体）、グルタミン酸NMDA受容体（NMDA*受容体）が主な候補として考えられている。

多くの吸入麻酔薬および静脈麻酔薬は、抑制性シナプスの活動を促進し、興奮性シナプスの活動を抑制する。揮発性麻酔薬、プロポフォール、バルビツール酸誘導体やベンゾジアゼピン系鎮静薬は、主にGABA_A受容体の機能を高め、抑制性神経伝達を促進した結果、意識消失などに関連すると考えられている。また、揮発性麻酔薬やプロポフォールは、前シナプスのニコチン受容体を抑制し、興奮

GABA_A受容体*

⇒ 第2章 B-5の語句 (p.247) 参照。

NMDA*

N-methyl-*D*-aspartate : *N*-メチル-*D*-アスパラギン酸。

Topics

薬剤師による手術室の薬剤管理

麻酔薬や筋弛緩薬などは、その性質上、手術室内で使用・保管されることが多いが、その管理や使用は厳しく規制されている。これまで薬剤師が手術室に立ち入ることはほとんどなかったが、最近では薬剤師が手術室に常駐し、麻酔薬などの薬剤管理や取り扱い業務を行うことも多くなっており、薬剤師業務の新たな展開として期待されている。

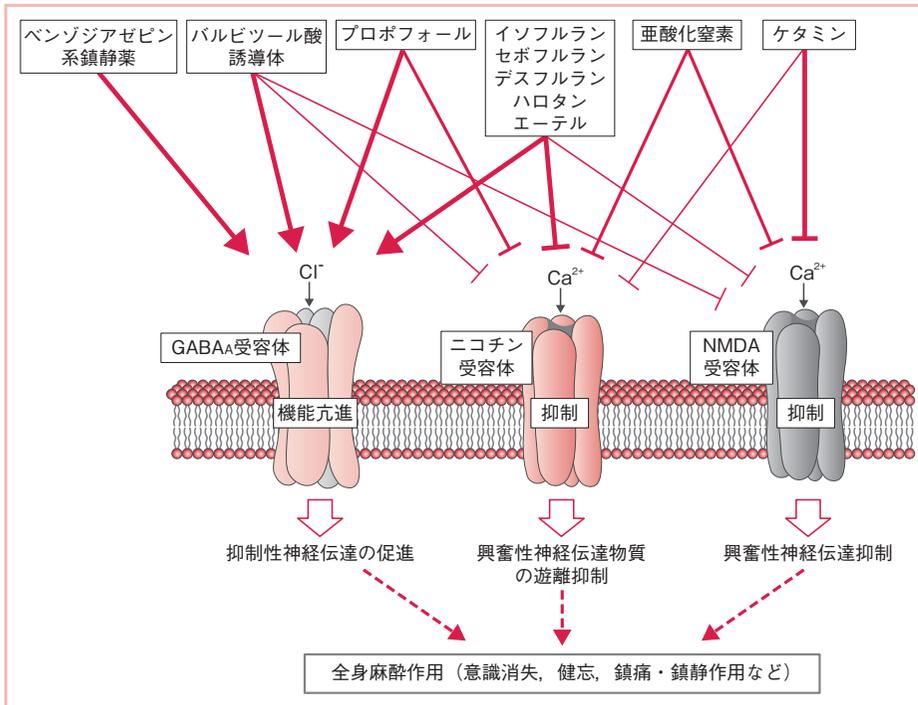


図1 全身麻酔薬の作用点

性神経伝達物質の遊離を抑制することでその鎮痛作用に、ケタミンや亜酸化窒素は、興奮性神経伝達を担うNMDA受容体を抑制し、意識消失、健忘や鎮痛作用にかかわると考えられている(図1)。

4 全身麻酔薬の分類と特徴

全身麻酔薬は、投与経路により吸入麻酔薬と静脈麻酔薬に分類される。投与経路および薬物体内動態が異なるだけでなく、作用機序にも違いがある。

●吸入麻酔薬

吸入麻酔薬はガス状態で吸入され、肺胞を通して血中に取り込まれて各組織に分布し、中枢神経系に作用する。吸入濃度を変化させることにより、容易に麻酔深度や持続時間を調節することが可能である。中枢神経系内での吸入麻酔薬のレベルは中枢神経分圧で表され、動脈血分圧を介して肺胞内分圧と平衡となるため、一般的には肺胞内分圧から推定される。生体に侵害刺激(外科的切開など)を加えた際、50%の患者(動物)が無動化する肺胞内濃度(%)を最小肺胞濃度(minimum alveolar concentration: MAC)とよび、各吸入麻酔薬の力価の相対的な比較ができる。また、吸入麻酔薬のMACと脂質二重膜などの疎水性環境に溶解する麻酔薬の濃度が相関することから(図2)、吸入麻酔薬の力価は、オイル(オリーブ油)への溶解性、すなわちオイル/ガス分配係数から予測することができ