

薬理学2

局所麻酔薬

神経の Na^+ チャネルを遮断する。有髄より無髄の軸索に、太い繊維より細い繊維に選択的に作用するため、 $A\beta$ 繊維 $<A\gamma$ 繊維 $<C$ 繊維の順に作用して鎮痛効果を示す。エステル型のコカインやプロカインなどとアミド型のリドカインやオキセザセインなどに大別される。

オピオイド鎮痛薬

麻薬性オピオイド鎮痛薬

$G_{i/o}$ タンパク質共役型受容体である μ オピオイド受容体(MOP)のアゴニストである。MOPは、 Ca^+ チャネルの閉口、 K^+ チャネルの開口を引き起こして神経伝達を阻害する。また、脊髄後角においては、グルタミン酸およびサブスタンスPの痛覚伝達物質を抑制してシナプス前抑制作用を、 K^+ チャネルの開口によって神経の過分極を引き起こしてシナプス後抑制作用を示す。さらに、オピオイド受容体は中脳水道周辺灰白質や橋、延髄にも存在し、これらに作用することで、下行性疼痛抑制機構を賦活化する。モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンおよび、モルヒネの前駆体で体内でモルヒネに変換されるコデイン、作用が超短時間であるレミフェンタニルなどがある。

非麻薬性オピオイド鎮痛薬

代謝物が弱いMOPアゴニスト作用を持つトラマドールや、MOP、KOP(κ オピオイド)受容体の部分アゴニストの麻薬拮抗性鎮痛薬などがある。

抗うつ薬

三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬は、主に神経末端でセロトニンやノルアドレナリンといったモノアミンの再取込を阻害し、その側鎖によって大きく2つに分けることができる。側鎖が三級アミンの三環系抗うつ薬には、アミトリプチリンやイミプラミンなど三環系抗うつ薬の多くが含まれ、側鎖が二級アミンの三環系抗うつ薬にはノルトリプチリン、デシプラミンなどがある。側鎖の違いはセロトニン再取込阻害作用とノルアドレナリン再取込阻害作用の強さの差に影響し、三級アミンでは5-HT再取込阻害作用=NA再取込阻害作用であるのに対し、二級アミンでは5-HT再取込阻害作用>NA再取込阻害作用である。現在、抗うつ薬の第一選択はSSRI、SNRI、NaSSAの新規抗うつ薬であるため、三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬はあまり用いられない。

SSRI

モノアミン再取込阻害作用を持つ薬剤のうち、セロトニントランスポーターに特異的に作用し、セロトニン再取込を特異的に阻害する薬剤をSSRIと呼び、フルボキサミン、エスシタロプラム、パロキセチンなどがある。

SNRI

セロトニントランスポーターおよびノルアドレナリントランスポーターに特異的に作用する。デュロキセチンやミルナシプラム、ベンラファキシンが含まれる。

NaSSA

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のことを指し、ミルタザピンが適用される。ノルアドレナリン自己/ヘテロ α_2 Rを遮断してノルアドレナリンやセロトニンの遊離を促進する一方、セロトニン受容体のうち5-HT_{1A}受容体以外を遮断することで、副作用を抑えて抗うつ作用を得る。ただし、副作用として肥満などがあるため、これらの症状が見られた際にはSNRIなどを使用する。

催眠薬

ベンゾジアゼピン系催眠薬

GABA_ARに作用し、神経活動を抑制。REM睡眠に大きな影響がないことが特徴である。しかし、退薬症状があるほか、前向き健忘、hangover、rebound insomniaといった副作用がある。抗不安薬としての適用もあるが、こちらについても同様の副作用や眠気に注意が必要である。作用時間によって分類され、長時間型にはジアゼパムやフルゼパム、中間型にはエスタゾラムやロラゼパム、短時間型にはエチゾラムやトリアゾラムがある。

非ベンゾジアゼピン系催眠薬

非ベンゾジアゼピン系のGABA_A超短時間型アゴニストとしてエスゾピクロン、ゾピクロンなどがある。hangover、rebound insomniaなどの副作用がベンゾジアゼピン系に比べて少ないのが特徴。

ペントバルビツール酸系催眠薬

GABA_AR作用薬であるが、non-REM睡眠が延長、REM睡眠が抑制される。また、身体的、精神的依存を形成する。超短時間型のチオペンタールなどチオペントバルビツール酸誘導体は、その特性上脂肪組織に素早く再分布するため作用時間が短く、全身麻酔の導入などに用いられる。

新規作用点を持つ催眠薬

メラトニン(MT1/MT2)R作用薬であるラメルテオンは睡眠-覚醒リズムに作用し、オレキシンR拮抗薬であるスボレキサントは覚醒物質であるオレキシンについてその受容体を可逆阻害することで催眠作用を発揮する。

麻酔薬

吸入麻酔薬

揮発性麻酔薬のハロタン、イソフルラン、セボフルラン、デスフルランなどは膜タンパク質のGABA_ARやグリシンRなどに作用し、麻酔、鎮痛作用を示す。脳血流量を増加させる作用があるため、脳外科手術には適さない。ガス性麻酔薬には笑気ガスなどが含まれ、膜タンパク質のNMDARなどに作用する。

静脈麻酔薬

基本的に複数の薬剤の組み合わせで麻酔を実現する。

- **NLA(神経遮断性麻酔)**

強力な鎮痛薬(フェンタニル)と神経遮断薬(ドロペリドール)を組み合わせる。意識は消失せず、また循環系抑制作用が弱い。

- **TIVA(全静脈麻酔)** 鎮痛薬(レミフェンタニル)、筋弛緩薬(ロクロニウム、ベクロニウム等神経筋接合部遮断薬)、無意識(プロポフォール)の持続静脈投与による麻酔。以前はフェンタニルが用いられたが、現在は半減期の短さによる薬物濃度の制御しやすさからレミフェンタニルが用いられる。

抗精神病薬

定型抗精神病薬

フェノチアジン誘導体のクロルプロマジン、ブチルフェノン誘導体のハロペリドール、ベンズアミド誘導体のスルピリドなどがある。クロルプロマジンはD₂R遮断作用による陽性症状の改善に加え、 α_1 、H₁作用による鎮静作用がある。副作用は錐体外路障害、高プロラクチン血症に加え、稀であるが悪性症候群を起こすことがある。ハロペリドールは特に陽性症状の改善に効果があり、昏迷、無為、自閉状態にも効果がある。スルピリドは低用量で抗うつ、抗潰瘍効果があり、高用量で抗精神病作用を持つようになる。

非定型抗精神病薬

チエピン誘導体のソデピン、SDA(セロトニン・ドパミンアンタゴニスト)のリスペリドン、MARTA(多元受容体作用抗精神病薬: Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics)のオランザピン、クロザピンなどがある。ソデピンはD₂R、5-HT_{2A}R遮断作用があり、統合失調症のほか双極性障害の治療に適用される。リスペリドンはD₂R、5-HT_{2A}R遮断作用があり、統合失調症の陽性症状だけでなく、陰性症状や認知機能障害を改善する効果を持つのが特徴である。MARTAは薬剤によって作用が多少異なるが、クロザピンは、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、D₄、D₂(D₄ > D₂)、M₁~M₅、H₁、 α_1 R遮断作用、5-HT_{1A}刺激作用を持ち、治療抵抗性統合失調症に適用される。しかし、耐糖能異常、無顆粒球症など重篤な副作用が起こることがあるため、クロザピル患者モニタリングサービス(CMPS)に登録した医師、薬剤師のみが扱うことができる。

RAA・キニン系と心不全治療薬/高血圧治療薬

心不全とRAA系

心不全が起こると。交感神経が亢進して腎臓よりレニンが分泌され、アンギオテンシノーゲンがアンギオテンシンⅠに変換される。アンギオテンシンⅠは、ACE(キニナーゼ2)およびキマーゼによってアンギオテンシンⅡに変換され、血管AT₁Rに作用して血管収縮を起こして後負荷を増大、さらに副腎AT₁Rに作用してアルドステロンを分泌、血液量を増加させ前負荷を増大させてしまう。

心不全治療薬

ACE阻害薬としてエナラプリルやリシノプリル、レニン阻害薬としてアリスキレン、ARBsとしてロサルタン、バルサルタン、カンデサルタンの適用があるほか、有機硝酸エステル、利尿薬、強心配糖体が用いられる。このうち、有機硝酸エステルは、投与するとNOが遊離し、可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化、cGMP濃度を上昇させてRhOキナーゼを抑制することで血管平滑筋を弛緩させる。強心配糖体は、ジゴキシンやジギトキシンなどが含まれ、Na⁺/K⁺-ATPaseを阻害、Na⁺-Ca²⁺ 交換体を促進することで、心筋のCa²⁺濃度を上昇させて心収縮力を増大させる。また、副交感神経を興奮させて刺激伝導系を抑制、心拍数を減少させる。

キニン系

血圧調整や発痛作用を持つペプチドであるブラジキニン¹は、血管内皮細胞に作用してNO、PGI₂、PGE₂を遊離させ、血管平滑筋の弛緩を引き起こす。一方、ブラジキニンはACEやキニナーゼ¹による分解を受けて不活性化ペプチドになるが(よって、ACEは血管平滑筋収縮をもたらす酵素であるということもできるだろう)、分解されない場合空咳や血管神経性浮腫(まれ)を起こす。

高血圧治療薬

先に心不全治療薬で述べたACE阻害薬、レニン阻害薬、ARBsは高血圧にも適用がある。また、ARBs、レニン阻害薬はACEの作用を阻害しないため、ブラジキニンの分解が正常に行われ、空咳や血管神経性浮腫といった副作用を起こさない。また、利尿薬も高血圧治療薬として適用される。利尿薬はカリウム非保持性利尿薬、カリウム保持性利尿薬に大別され、カリウム非保持性利尿薬には近位尿細管炭酸脱水酵素阻害作用を持つアセタゾラミド、ヘンレ係蹄上行脚管腔側のNa⁺/K⁺/2Cl⁻共輸送体抑制作用を持つループ利尿薬のフロセミド、バソプレシンV₂受容体遮断作用をもちアクアポリンを抑制するトルバプタンなどがある。カリウム保持性利尿薬には、アルドステロン受容体拮抗薬のスピロノラクトンやエプレレノン、Na⁺チャネル遮断薬のトリウムテレンがある。一方、ジヒドロピリジン系Ca²⁺チャネル遮断薬は血管平滑筋L型Ca²⁺チャネルを遮断して作用するが、ニホニジピンはT型のCa²⁺チャネルの遮断作用も示し、反射性交感神経活動を抑制する。また、シルニジピンはN型Ca²⁺チャネル遮断作用も持つ。

抗てんかん薬

主な作用は電位依存性Na⁺チャネル、電位依存性Ca²⁺チャネル、シナプス小胞タンパク質であるSV2Aへの結合、グルタミン酸受容体機能抑制による興奮シグナルの減弱と、GABA濃度上昇、GABA_A受容体機能促進、炭酸脱水酵素阻害による抑制シグナルの増強である。

- 電位依存性Na⁺チャネル遮断薬にはカルバマゼピン、フェニトインなどがあり、カルバマゼピンは部分発作の第一選択薬である一方でフェニトインは副作用のために近年は処方が減ってきている。
- レベチラセタムはSV2Aに結合し、グルタミン酸の遊離を阻害する。
- トピラマートはAMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制により興奮シグナルを抑制する。
- バルプロ酸はT型Ca²⁺チャネルの遮断により興奮性シグナルを抑制する。
- ベンゾジアゼピン系薬はGABA_A受容体機能亢進により抑制シグナルを増強する。

アルツハイマー型認知症治療薬

アルツハイマー型認知症は、神経細胞外アミロイドβ沈着による老人斑と神経細胞内異常τタンパク蓄積による神経原繊維変化によりシナプス機能不全が起こり、認知機能が低下する症状である。治療薬としては、シナプス機能不全に対してコリンエステラーゼ阻害薬やNMDAR拮抗薬、BPSDに対して症状に応じた非定型抗精神病薬や抑肝散などの漢方薬を適用する。

- AChE阻害薬はドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンなどが含まれ、これらによって記憶形成に関わる遊離アセチルコリン濃度を上昇させる。
- NMDAR阻害薬としてはメマンチンが適用があり、神経細胞を保護する作用がある。

脳血管障害治療薬

脳代謝賦活薬

- アマンタジン DA遊離促進作用、NMDAR拮抗作用を持つ。中枢神経系を活性化し、脳血管障害後遺症に伴う自発性減退、意欲低下を改善する。
- チアプリド シナプス前膜のD₂R遮断作用を持ち、アセチルコリン遊離を促進する。脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行動、精神興奮、徘徊、せん妄などを改善。

急性期脳循環障害治療薬

- ファスジル RhOキナーゼを阻害し、ミオシン軽鎖のリン酸化を抑制。くも膜下出血に適用。
- エダラポン フリーラジカルや、アラキドン酸由来の過酸化脂質の除去。脳梗塞などから脳を保護する。
- 組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA) プラスミン生成によるフィブリン分解を起こし、血栓を溶解させる。脳梗塞に適用して静注。

パーキンソン病治療薬

パーキンソン病治療は、基本的にはドパミン前駆体であるレボドパを用いる、ただし、レボドパの単剤投与ではno-on現象やwearing-off現象といった効果の減少が見られるため、末梢性DCI(ドパ脱炭酸酵素阻害薬)であるカルビドパなどとの合剤が主に用いられる。他に用いられる薬剤としては、DAR作用薬である麦角アルカロイド系のブロモクリプチンや非麦角アルカロイド系のプラミペキソール、MAOB阻害薬のセレギニン、末梢COMT阻害薬のエンタカポン、抗コリン薬(ドパミン神経に対して相対的に活性化するコリン作動性神経の抑制を目的とする)のトリヘキシフェニジルやピペリデン、アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬のイストラデフェリン、D₁、D₂作用を持つアポモルヒネなどがある。