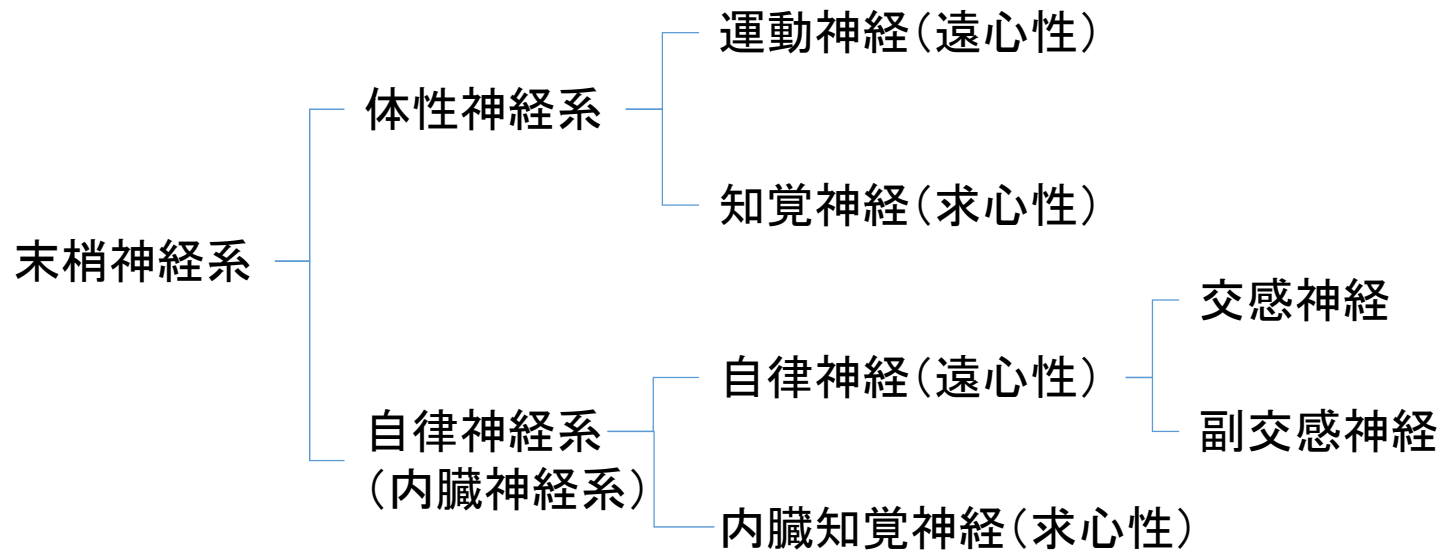


末梢神經藥理

末梢神経I: 末梢神経の構造と機能



体性神経系

1. 感覚器からの求心線維からなる知覚神経は末梢でシナプスを作らずCNSに終わる。

末梢で知覚に作用する薬の作用点は

- 感覚情報の受容
- 軸索の伝導

体性神経系

- 感覚器からの求心線維からなる知覚神経は末梢でシナプスを作らずCNSに終わる。

末梢で知覚に作用する薬の作用点は

- 感覚情報の受容(ケミカルメディエータに作用する消炎鎮痛薬など)
- 軸索の伝導(局所麻酔薬)

体性神経系

- 感覚器からの求心線維からなる知覚神経は末梢でシナプスを作らずCNSに終わる。

末梢で知覚に作用する薬の作用点は

- 感覚情報の受容(ケミカルメディエータに作用する消炎鎮痛薬など)
- 軸索の伝導(局所麻酔薬)

- 運動神経は骨格筋を直接支配する下位運動ニューロンを指す。

末梢運動神経に作用する薬の作用点は

体性神経系

- 感覚器からの求心線維からなる知覚神経は末梢でシナプスを作らずCNSに終わる。

末梢で知覚に作用する薬の作用点は

- 感覚情報の受容(ケミカルメディエータに作用する消炎鎮痛薬など)
- 軸索の伝導(局所麻酔薬)

- 運動神経は骨格筋を直接支配する下位運動ニューロンを指す。

末梢運動神経に作用する薬の作用点は

- 神経筋接合部(NMJ)の化学伝達

自律神経

- 節前ニューロンは脊髄の側柱あるいは脳神経運動核を起始核とする。
- 自律神経節で多数の節後ニューロンとシナプスを形成する。
- 節後ニューロンの終末部は多数の枝に分かれ、効果器に情報を伝達する。

自律神経

交感神経:

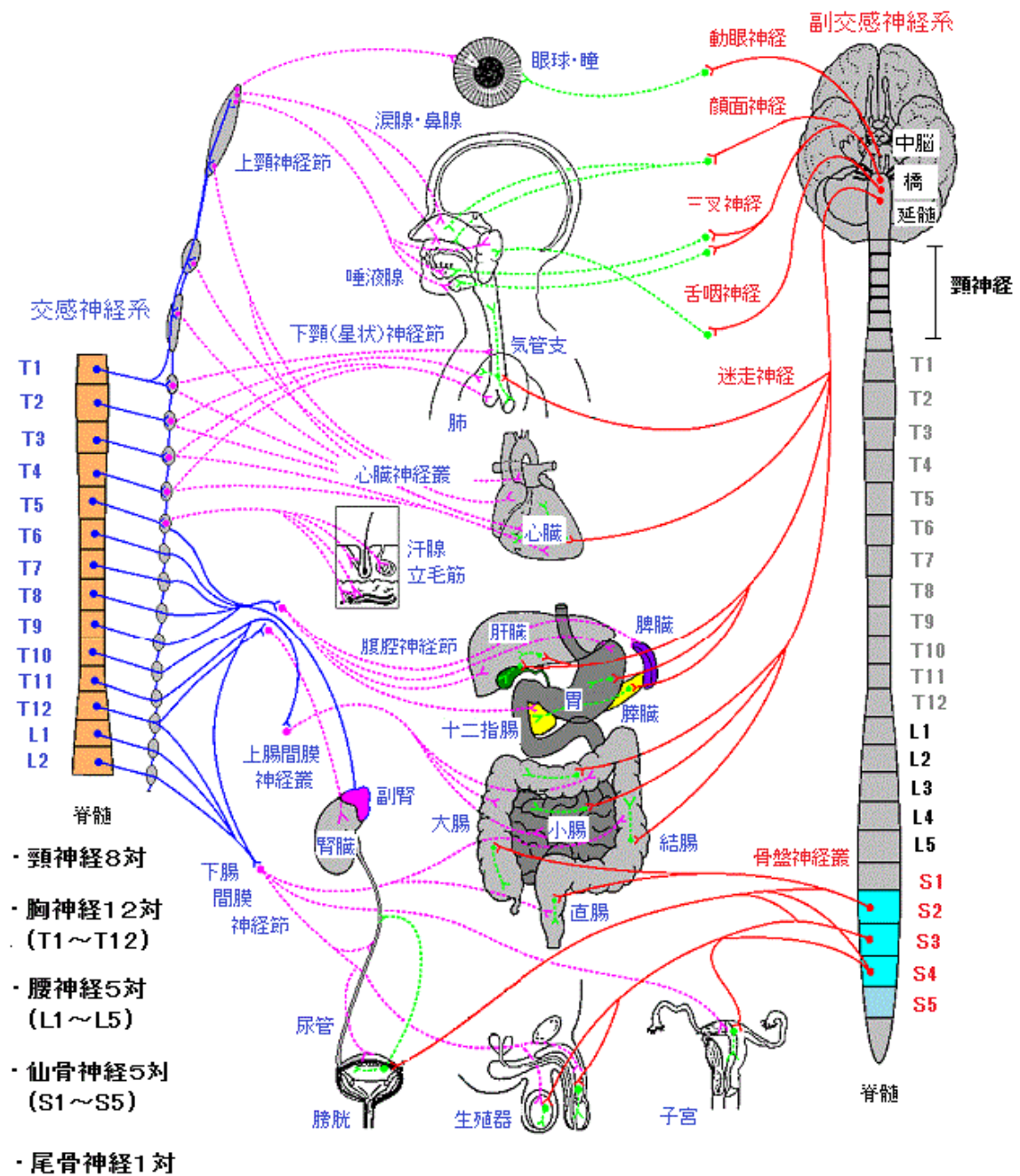
- 節前線維は比較的短く、脊柱の両側の交感神経幹にある椎骨神経節で節後神経とシナプスを作る。一部は椎骨の前で神経叢を作り腹腔神経節や上・下腸間膜神経節でニューロンを変える。
- 節後線維は直接または血管周囲神経叢を通過して効果器へ分布する

副交感神経:

- 頭部節前線維は迷走神経を通過して胸腹部へ、舌咽・顔面・動眼神経を通過して頭部へ分布する。
- 仙部節前線維は骨盤臓器へ分布する。
- 副交感神経節は臓器壁内や近傍にあり、節後神経は短い。

壁内神経叢

- 胃腸管では副交感神経節前線維が壁内神経節で節後線維とシナプスを作る。
- Ach、GABA、ニューロペプチドを含む腸神経細胞が多数存在し、腸管の局所自動脳を司る腸神経系を校正している。



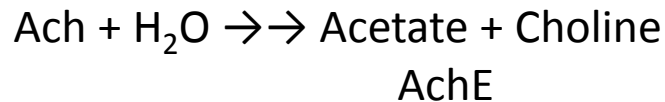
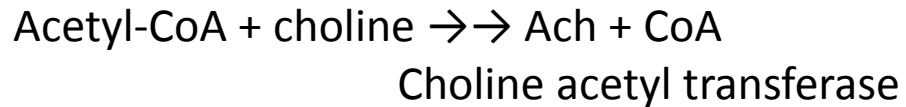
交感神経・副交感神経図

自律神経接合部の化学伝達

自律神経の主な伝達物質はAChとノルアドレナリンである。交感神経および副交感神経はいずれも混合神経であり、伝達物質による分類と必ずしも一致しない。

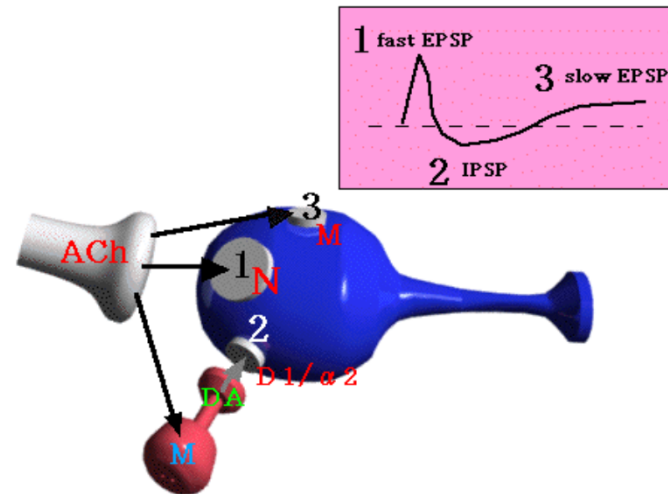
- コリン作用性神経(ACh):
 1. 交感神経節前ニューロン
 2. 副交感神経節前ニューロン
 3. 副交感神経節後ニューロン
 4. 汗腺支配交感神経節後ニューロン
 5. 骨格筋の交感性血管拡張神経
- アドレナリン作用神経(ノルアドレナリン):
 1. 交感神経節後ニューロン
 2. (副腎髄質カテコラミン細胞)
- 自律神経節ではドパミン(交感神経節)、GABA(副交感神経節)、ニューロペプチドも伝達物質となっている。

交感神経節におけるAcetylcholine metabolism



1. 合成量 \div 放出量+代謝量 従って一定量が蓄えられている。
2. 合成量は放出量に比例する。
3. 人工的にAch量を増やしておいても、刺激において放出されるAchの量は一定である。

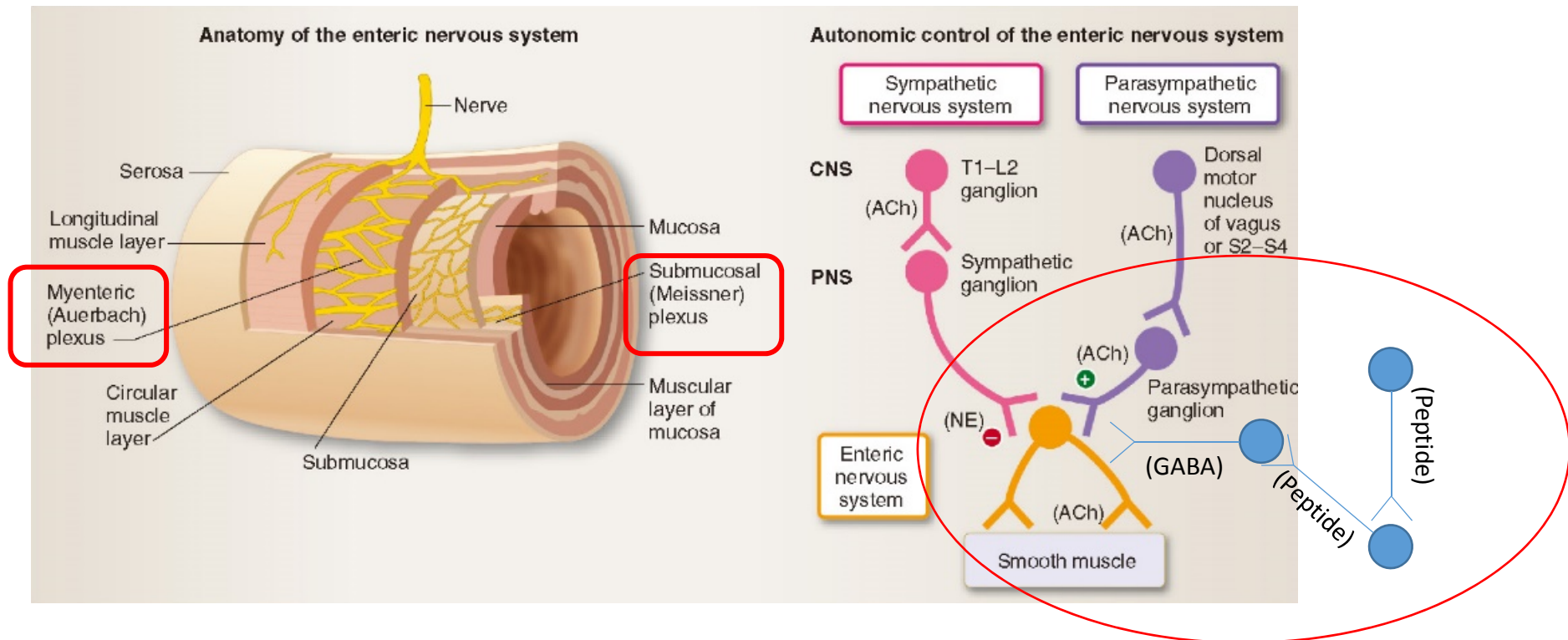
上頸神経節(交感神経節)における刺激伝達



節前線維から遊離されたAChは、節後神経で3相のシナプス電位を生じる。

1. nicotinic receptor (N)を介するfast EPSP。
2. 介在神経のmuscarinic receptor (M)を経由してDA、NA receptorを介するIPSP。
3. muscarinic receptorを介するslow EPSP。

消化管壁内神経節(副交感神経節)における刺激伝達



末梢神経作用薬の分類

作用部位からの分類: 末梢神経作用薬はシナプス部の神経伝達に作用する。

例外: 局所麻酔薬(軸索の神経伝導に作用する)

作用機序による分類: 神経伝達のそれぞれの段階に作用する。

1. 伝達物質の生合成
2. 前駆物質
3. 取り込み
4. 貯蔵
5. 遊離
6. 受容体への結合
7. シナプス後膜の脱分極
8. 伝達物質の分解
9. シナプス後膜の再分極

作用様式による分類

1. アドレナリン作用薬と抗アドレナリン作用薬
2. コリン作用薬と抗コリン作用薬
3. 神経節刺激薬(stimulants)と神経節遮断薬(blocking agents)
4. 神経筋接合部興奮薬と神経筋接合部遮断薬

末梢神経II: コリン作用薬

Choline esters		AchE	nonspecific
acetylcholine	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	+	+
methacholine	$\cdot \text{CH}(\text{CH}_3)$	(+)	-
carbachol	$\text{NH}_2 \cdot$	-	-
Bethanechol	$\text{NH}_2 \cdot \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)$	-	-

カルバコールとベタネコールは消化管、膀胱、尿管に対する作用が強い。(手術後に用いられる)
muscarinic action (アトロピンで作用が抑えられる)と**nicotinic action**

AchE, nonsepecific ChE による分解

(AchEは赤血球にも含まれる。nonspecific pseudocholinesteraseは肝臓、血清中に含まれる。ともに、生理的意義は不明)

末梢神経II: コリン作用薬

1. Ach:

- 全身投与したAchはBBBを通過しないので、中枢作用は無い。(しかし、Achは非特異的ChEによりすぐに分解されるので、あまり全身投与されない)
- 末梢では副交感神経支配臓器でムスカリン様作用を、自律神経節、副腎髄質、NMJでニコチン様作用を現す。

2. ベタネコール:

- AchEおよび非特異的ChEにより分解されない。
- Achより強いムスカリン様作用を示す。

3. ニコチン受容体作用薬: 神経節興奮薬(N_N , C_6 受容体)と神経筋接合部作用薬(N_M , C_{10} 受容体)

少量では刺激作用であるが、大量では著明な刺激作用の後抑制作用が起きる。

末梢神経II: コリン作用薬

4. コリンエステラーゼ阻害薬: 神経興奮により遊離されたAChの分解を抑制し、シナプスにおいてACh濃度を高め、シナプス後膜への作用を増強持続させる(ムスカリン様作用とニコチン様作用を現す)。
 - 可逆性コリンエステラーゼ阻害薬: コリン類を与えたのと同じような作用を現し、d-tubocurarineなどと拮抗する。
 - Physostigmine: 三級アミンで脂溶性である。CNSに入る。(アミンとはアンモニアの水素原子を炭化水素で置換したもの)
 - Neostigmine 四級アンモニウム(アルキル基が三級アミンに結合したもの)なので、極性が高く、CNSに入らない。
 - エドロフォニウム(重症筋無力症の診断): ChE阻害薬で治療中の患者に投与して、有効であれば治療薬の容量不足、症状が悪化すれば用量過剰
 - ドネペジル (アルツハイマー病): 脳内への移行が良い
 - 非可逆性コリンエステラーゼ阻害薬: 有機リン化合物で、脂溶性が高く、皮膚からも体内に入りやすく、BBBを通過し強い中枢作用を現す。
 - サリン(毒ガス)、パラチオン(殺虫剤)、diisopropylfluorophosphate (DFP) 等

治療: atropine 症状を抑える

コリンエステラーゼ再賦活薬: PAM (pralidoxime) 有機リン酸化合物と結合する。