

末梢神経III～V

末梢神経III: 抗コリン作用薬

ムスカリン受容体拮抗薬

Belladonna alkaloids: なす、カボチャ 学名「アトロパ・ベラドンナ(*Atropa belladonna*)」学名の「アトロパ」は運命の三女神(Fate, Moirai, Parcaeなどの呼び名がある)の一人、運命を断ち切る女神アトロポスのこと。「ベラドンナ」は、イタリア語で「美しい貴婦人」の意味です。

- アトロピン: 作用時間が長い
 - スコポラミン: 中枢神経系での作用が強い。
 - ブチルスコポラミン: 第四級アンモニウム化によってBBBを通りにくくした。
 - 合成ムスカリン受容体遮断薬 ベラドンナアルカロイドの中枢作用をなくし、臓器特異性を目的として作られた。
1. 散瞳作用: アトロピンは効果が持続するので、治療用散瞳に使う(mydriasis)。網様体を麻痺させて、調節麻痺をもたらす(cycloplegia)。検査のためには持続時間の短いトロピカミドを使う。
 2. 鎮痙作用: 平滑筋の緊張抑制 消化管の運動を抑制: 三級アミン(アトロピンやスコポラミン)は末梢効果が弱い、ブチルスコポラミン(4級アンモニウム)はCNSに移行せず、消化管に対する作用が選択的に高められている。
 3. 分泌の抑制: ピレゼピンは胃液分泌現象を選択的に抑制する。
 4. 心拍数の増加(少量では低下): アトロピンを単独で与えても、動脈圧は変化しない。

末梢神経III: 抗コリン作用薬

ニコチン受容体拮抗薬

コリン作用薬のニコチン作用を遮断するために用いる。神経節遮断薬(N_N 受容体)と神経筋接合部遮断薬(N_M 受容体)に分類される

神経節遮断薬(N_N 受容体)

交感神経節と副交感神経節の両方を遮断するので、正常時に優位である方の機能の遮断効果が強くでる。

- 血管: 血圧降下を来す
- 心臓: 拍動数の増加

ヘキサメトニウム(C6)

ニコチン: 大量に投与した場合は、最初興奮作用、後脱感作による抑制作用

全身的に投与した場合の作用: 致死量(成人) 60 mg (紙巻きたばこ1本中10~30 mg)

自律神経節では、心拍数: 減少→増加、血圧: 上がる →下がる

消化管: 消化管の運動亢進(腹痛、下痢)→抑制

神経筋接合部

CNS (タバコを飲むとトイレが遠くなるのはADH放出促進と関連)

末梢神経III: 抗コリン作用薬

ニコチン受容体拮抗薬

コリン作用薬のニコチン作用を遮断するために用いる。神経節遮断薬(N_N 受容体)と神経筋接合部遮断薬(N_M 受容体)に分類される

神経筋接合部遮断薬(N_M 受容体): 競合性遮断薬と脱分極性遮断薬

- 骨格筋弛緩を引き起こす
- 麻酔や脱臼整復時の筋弛緩ためや痙性麻痺など著しい痙攣の治療に用いられる。

競合性遮断薬

d-ツボクラリン(クラール)

自律神経節や副腎髄質の遮断作用で、血圧が加工することがある

パンクロニウム

自律神経節や副腎髄質の遮断作用は出にくい。

脱分極性遮断薬

デカメトニウム(C10)

サクシニルコリン(スキサメトニウム): 悪性高熱症(Malignant hyperthermia)を引き起こす事がある。治療にはダルトレン(骨格筋直接弛緩薬)

末梢神経IV: アドレナリン作用薬

交感神経の伝達物質発見の歴史

1895～1905 Oliverらが副腎に昇圧効果物質があることを発見。
高峰讓吉らが結晶化に成功。

1904 Elliot 「交感神経からAdrenalineが放出されて効果を現す
(化学伝達概念)」の提唱

1910～1945 交感神経刺激効果とAdrenalineの作用に一致しない
ところがある。

1946 Von Euler Noradrenalineの確立

交感神経の伝達物質発見の歴史

カテコラミンの作用

Dale(1906年)

- Adrenalineの作用
興奮: 血圧(1)、心臓(3)、散瞳(2)、ネコ 瞬膜収縮(2)
抑制: 気管支平滑筋の弛緩、消化管運動の低下
- Ergot alkaloids (麦角アルカロイド: ライ麦の穂に寄生するカビの菌核)との相互作用
臓器によって差がある
(1)逆転 (2)消失(拮抗) (3)不変

麦角アルカロイドはアドレナリン α 受容体

- adrenaline reversal
前もって α 受容体を遮断(フェノキシベンザミン)してアドレナリンを投与すると、 β 受容体による血管拡張作用が表れるため、血圧下降作用を起こす。この現象をアドレナリン反転という。

交感神経の伝達物質発見の歴史

カテコラミンの作用

Ahlquist(1948年)

Adrenaline, noradrenaline, isoproterenolの各器官に対する強さを比較すると「 $A > NA > Isp$ or $NA > A > Isp$ の場合と $Isp > A > NA$ の場合がある。」ことから、以下のように α 受容体と β 受容体の概念を考え出した。

	α 受容体	β 受容体
	一般に興奮 (消化管弛緩薬)	抑制 (例外、心臓)
ブロッカー(Ergot) α ブロッカー	有効	無効
NAの作用	強い	あまりない
Ispの作用	ほとんどない	強い

β -blockerの発見(1958) dichloroisoproterenol (DCI)

末梢神経IV: アドレナリン作用薬

カテコラミンの作用

- アドレナリン受容体に直接作用する。
- 臓器によって興奮や抑制の多様な作用を示す
- 結合する受容体により、 α 作用、 β 作用と呼ぶ
- アドレナリン受容体は $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ に分類される
- 作用役が受容体に結合以降の作用メカニズム(細胞内情報伝達様式)にも違いがある。

ノルアドレナリン(NA): $\alpha 1 = \alpha 2$ 、 $\beta 1 \gg \beta 2$

アドレナリン(AD): $\alpha 1 = \alpha 2$ 、 $\beta 1 = \beta 2$

イソプレテレンール(Iso): $\alpha 1 = \alpha 2 \ll \beta 1 = \beta 2$ 、 $\beta 3$ (高濃度)

$\alpha 1$ (血管収縮): $NA \geq AD \gg Iso$

$\alpha 2$ (NAおよびAChの分泌抑制): $AD \geq NA \gg Iso$

$\beta 1$ (心機能亢進): $Iso > AD = NA$

$\beta 2$ (平滑筋弛緩): $Iso > AD \gg NA$

$\beta 3$ (脂肪分解亢進等): 複雑

末梢神経IV: アドレナリン作用薬

アドレナリンの投与方法

- 経口投与しても胃腸で分解されるので、静脈内投与(MAOで50%は分解される)
- 中枢作用はほとんど現れない。
- 血糖上昇作用があるので、糖尿病症状を悪化させるので注意。

ドパミン

末梢にも少数のドパミン作用神経系が存在する。

D1受容体: GTP結合タンパクと複合体を形成し、アデニル酸シクラーゼを活性化することにより、細胞内cAMPを増加させる。

D2受容体(シナプス前受容体): ノルアドレナリン分泌、Ach分泌を抑制する。

末梢神経IV: アドレナリン作用薬

非カテコラミン・アドレナリン作用薬

アンフェタミン、メタアンフェタミン(覚醒剤): 間接型アドレナリン作用薬

- カテコラミン作用性神経終末でカテコラミンを分泌させる
- 取り込み阻害
- MAOの阻害

エフェドリン(覚醒剤): 混合型アドレナリン作用薬

- アドレナリン作用性神経終末でノルアドレナリンを分泌させる
- 直接受容体に作用して β 作用を示す
- MAOの阻害
- 経口投与することができる

- α 1アドレナリン受容体作用薬(ナファゾリン)、 α 2アドレナリン受容体作用薬(クロニジン)
- β 1アドレナリン受容体作用薬(ドブタミン)、 β 2アドレナリン受容体作用薬(広い臨床応用)

子宮弛緩薬、血管拡張薬、気管支拡張薬

末梢神経V: 抗アドレナリン作用薬

α アドレナリン受容体拮抗薬

フェントラミン、麦角アルカロイド: 非選択的 α アドレナリン受容体拮抗薬

β アドレナリン受容体拮抗薬

プロプラノロール: 非選択的 β アドレナリン受容体拮抗薬

- β 遮断薬は、安静時の正常心臓にはほとんど効果が無い。
- 交感神経が緊張しているときに強い効果が現れる。

β 1(心機能亢進): 高血圧、不整脈、狭心症の治療
 β 2(平滑筋弛緩): 臨床応用はされない
 β 3(脂肪分解亢進)

末梢神経V: 抗アドレナリン作用薬

小胞モノアミントランスポーター阻害薬

レセルピン: アドレナリン作用神経のノルアドレナリンを枯渇させる

- VMAT阻害により、ノルアドレナリン、ドパミンの貯蔵顆粒への取り込みを阻害する。