

(2) 胆汁中への排泄

- ・ 肝臓で代謝された薬のあるものは、胆汁として腸管へ排泄され便として体外へ排泄される。
- ・ 有機アニオンと有機カチオンの排泄を行う2つの系がある。
- ・ 肝臓ではOAT1, OAT3が主になっている。
- ・ 胆道から排泄された薬が腸管で再び吸収されやすい形になり再吸収される場合もある。(腸肝循環)

(3) その他の排泄経路

- ・ 揮発性の薬は肺から排泄される。
- ・ 乳腺、唾液腺、汗腺などから排泄される場合もある。

6) 血漿薬物動態の解析

P. 27~32 参照

☆自律神経系統論

1) 神経系の構成



2) 交感神経系、副交感神経系の機能 (節後線維)

	交感神経系 NE 遊離	副交感神経系 Ach 遊離	
心臓	興奮	抑制	
全身血圧	上昇	— *	* アセチルコリンは降圧作用
瞳孔	散瞳 (散大筋収縮)	縮瞳 (括約筋収縮)	
気管支	拡張	収縮	
肝	グリコーゲン分解	—	
消化管	平滑筋弛緩	平滑筋収縮	
分泌	(増大するものもある)	増大	
膀胱	弛緩	収縮	
拮抗薬	ダイバナミン プロプラノロール	アトロピン	

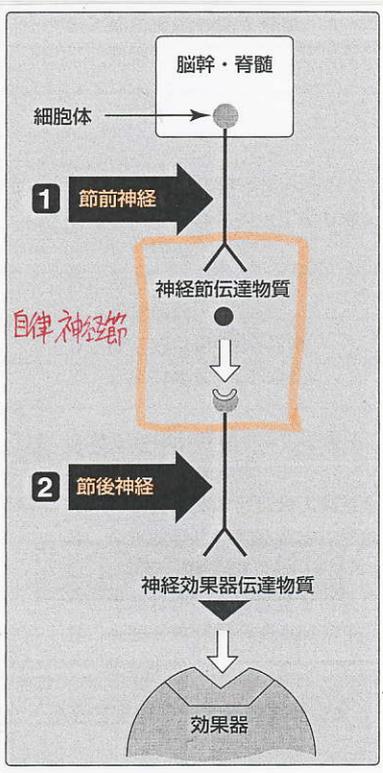


図 3.2 自律神経系の遠心性神経。

・交感神経系

- ・ある程度の持続的な活性をもち、外傷、恐怖、低血糖、低温や運動のようなストレス状況に適応する特性を有している。
- ・緊急時にみられる体の変化は、「闘争・逃走」反応とよばれている。

↑ 交感神経による交感神経の直接の活性化と副腎髄質の刺激によるエピネフリンや少量のノルエピネフリンの放出により引き起こされる。

- ・交感神経系は一体で機能する傾向があり、激しい運動中や恐怖に対しては、しばしば交感神経系全体として発火する。

・副交感神経系

- ・消化や排泄など体に必須の機能を維持し、生命に必須である。
- ・しばしば交感神経系の作用と逆のあるいは拮抗する作用を発揮し、「休息・消化」の状況において交感神経系を一般的に凌駕する。
- ・副交感神経系は個々の神経線維が別々に活性化し、胃や眼といった特定の器官で集中的に働く。

3) 自律神経系と体性神経系の神経伝達物質と受容体の種類についてのまとめ

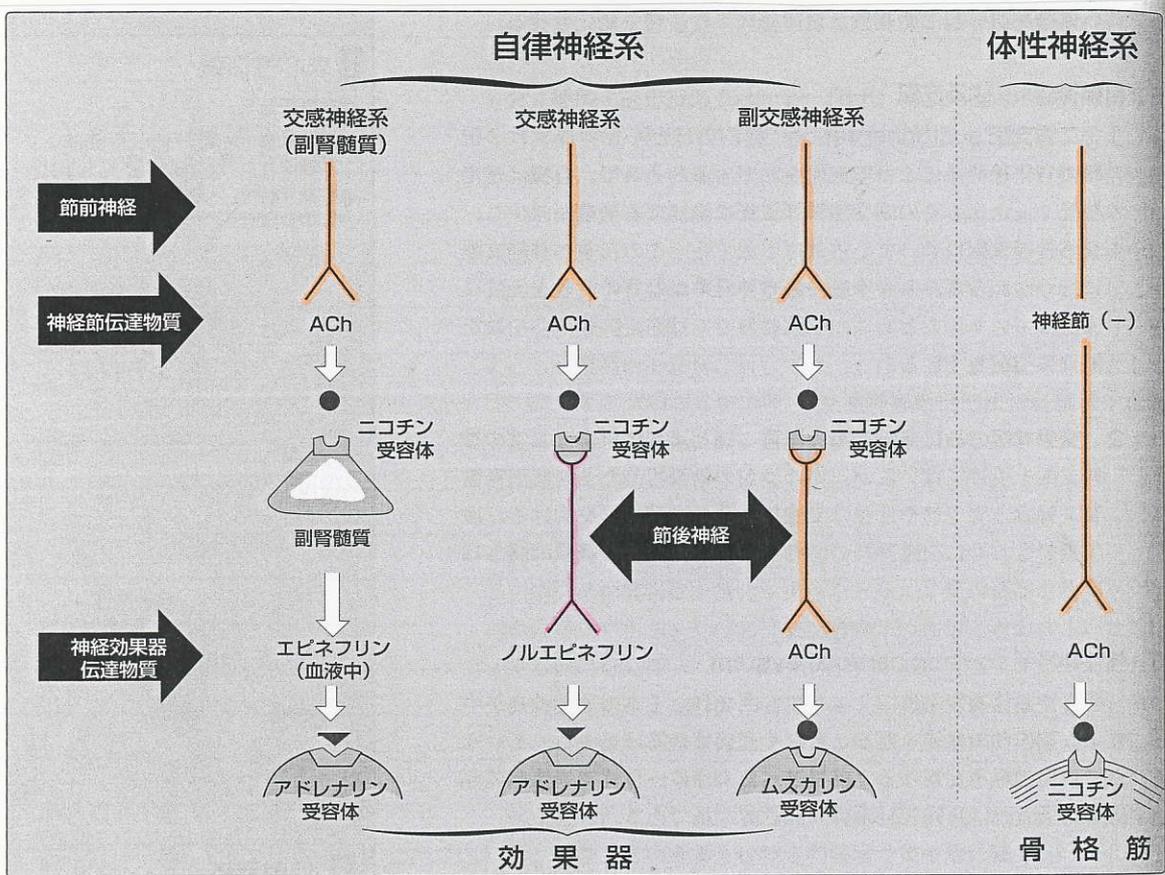


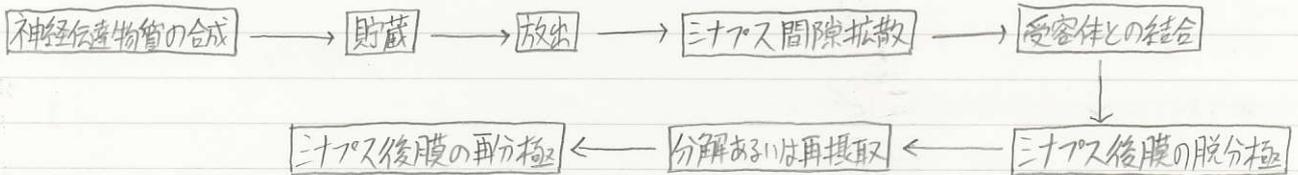
図 3.6 自律神経系と体性神経系の神経伝達物質と受容体の種類についてのまとめ。 [注：この概念図には、副交感神経系の神経節が効果器に近い効果器上に存在すること、節後線維は節前線維より通常短いことは示していない。それに反して、交感神経節は脊髄の近傍にある。節後線維は長く、数多くの分枝をもち1つの器官系を越えて神経支配している。このために交感神経系は一体となって神経興奮する。] ACh=アセチルコリン。

— : ニコリン作動性神経

— : アドレナリン作動性神経

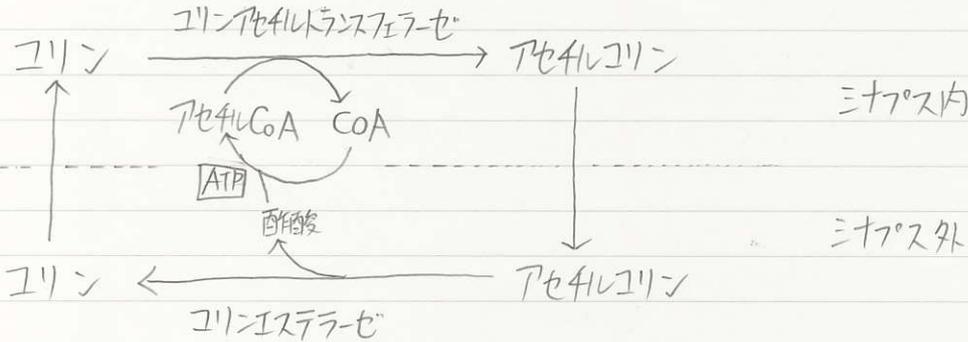
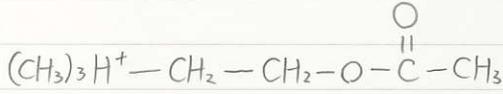
交感神経節と同様に副腎髄質は交感神経系から節前線維を受けている。

4) 化学伝達の経過



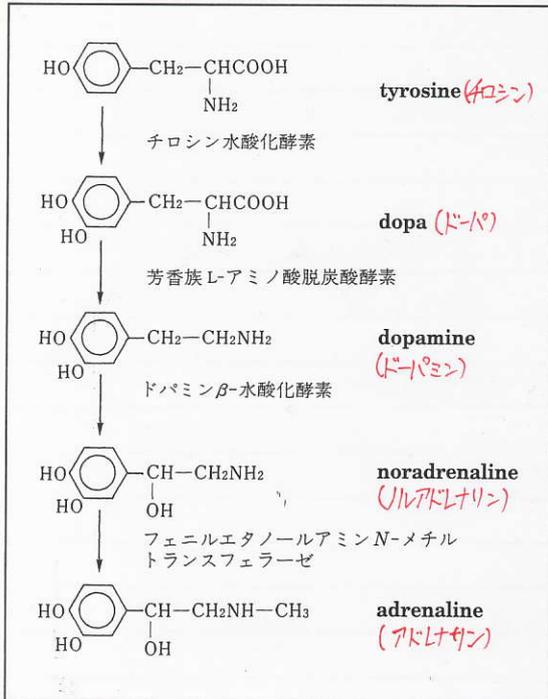
5) 神経伝達物質の合成

(1) アセチルコリン — コリン作動性神経



(2) ノルエピネフリン — アドレナリン作動性神経

図 6-6 catecholamines の生合成



6) 受容体の種類

(1) アセチルコリン受容体

- ・ 効果器 (心臓、気管支、腸管) —— ムスカリン様作用 M
- ・ 節後神経 —— ニコチン様作用 Nn
- ・ 骨格筋 (神経筋接合部) —— ニコチン様作用 Nn
- ・ 親和性 (高 → 低)
 - ・ ムスカリン受容体 (7回膜貫通型)
 - ムスカリン > アセチルコリン > ニコチン
 - ・ ニコチン受容体 (4~5回膜貫通型)
 - ニコチン > アセチルコリン > ムスカリン
- ・ 血圧の反転

(2) アドレナリン受容体

α型受容体	β型受容体	親和性 (高 → 低)
血管収縮 (α ₁) (内臓、腎、臍)	血管拡張 (β ₂) (冠血管、骨格筋)	α型受容体 (7回膜貫通型) エピネフリン > ヒドエピネフリン >> イソプロテレノール
散瞳 (虹彩散瞳) (α ₁)	気管支拡張 (β ₂)	β型受容体 (7回膜貫通型) イソプロテレノール > エピネフリン > ヒドエピネフリン
	心臓興奮 (β ₁)	・ 血圧の反転
腸管弛緩 (α)	腸管弛緩 (β)	・ α ₂ : 神経終末

7) 自律神経薬の分類

(1) アドレナリン作用薬、アドレナリン拮抗薬

- ・ 交感神経作用薬 (α作用薬、β作用薬)
- ・ 抗アドレナリン作用薬

(2) アセチルコリン作用薬、アセチルコリン拮抗薬

- ・ 副交感神経様薬 (ムスカリン様作用薬、ニコチン様作用薬)
- ・ 抗コリン作用薬

(3) 分解あるいは摂取を阻害する薬物

(4) シナプス前部 (神経終末) に作用する薬物

- ・ 合成阻害
- ・ 貯蔵、遊離の阻害
- ・ 遊離促進

★ 受容体

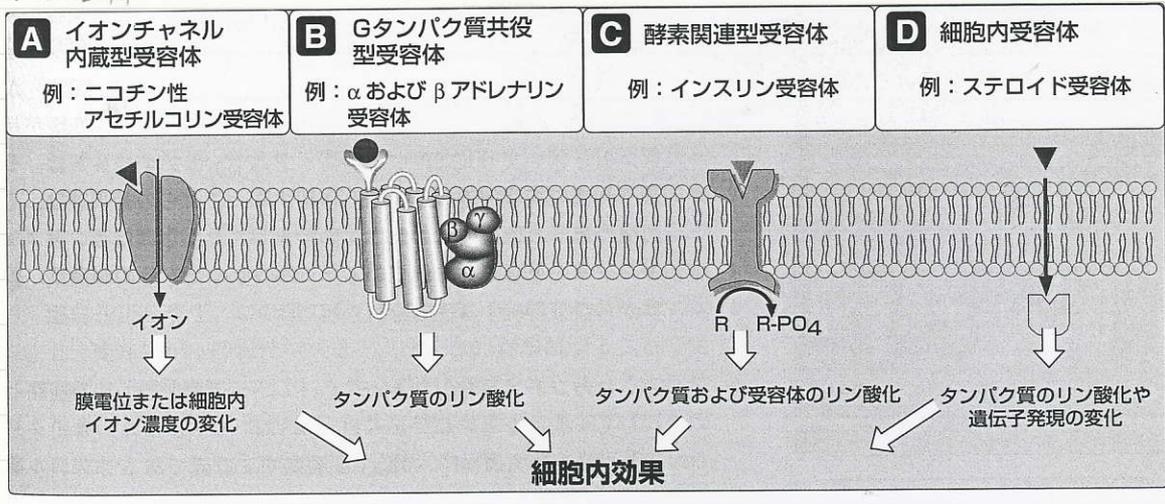
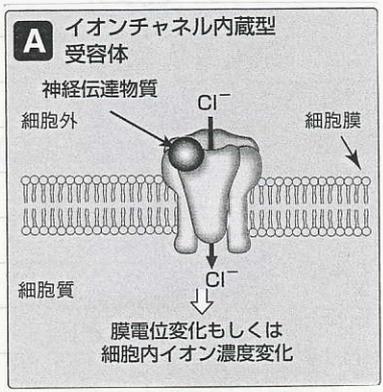


図 2.2 細胞膜を介する情報伝達機序。A. リガンドはイオンチャネル内蔵型受容体の細胞外領域に結合する。B. リガンドはGタンパク質と共役した7回膜貫通型受容体 (GPCRと略す)の細胞外領域に結合する。C. リガンドはタンパク質リン酸化酵素を活性化する受容体の細胞外領域に結合する。D. 脂溶性リガンドは細胞膜を横切って拡散し、細胞内受容体と相互作用する。

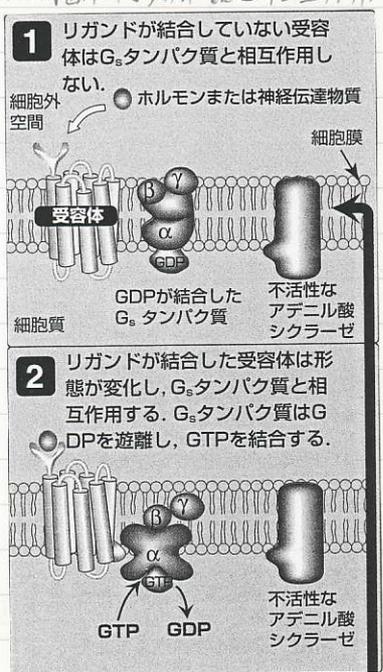


A. イオンチャネル内蔵型受容体 (4~5回膜貫通型)

- 細胞膜を通過するイオンの流れを調節するイオンチャネル内蔵型受容体
- チャネルの活性は、受容体への薬物の結合によって調節されている。
- この型の受容体の反応はきわめて迅速であり、活性化の持続時間も数ミリ秒である

B. Gタンパク質共役型受容体 (7回膜貫通型) ← Gs, Gq, Gi

- リガンドが受容体の細胞外領域に結合すると、Gタンパク質が活性化され、もともとβγユニットに結合していたグアニニル酸 (GDP)がGTPと置換する。そして、受容体とGタンパク質の解離が起こり、引き続いてβ-GTPサブユニットとβγサブユニットはそれぞれ他の細胞内伝達効果器と相互作用する。



この型の受容体の刺激は、数秒から数分持続する反応を引き起こす。

i) Gsタンパク質

- ・ アデニル酸シクラーゼが活性化され、cAMPの細胞内濃度が上昇する。
- ・ cAMPはAキナーゼを活性化し、Aキナーゼは特定の蛋白質をリン酸化し、最終的に機能を発揮する。

ii) Gqタンパク質

- ・ ホスホリパーゼCを活性化し、ジアシルグリセロールとイノシトール三リン酸(IP₃)を生成するタンパク質である。

iii) Giタンパク質

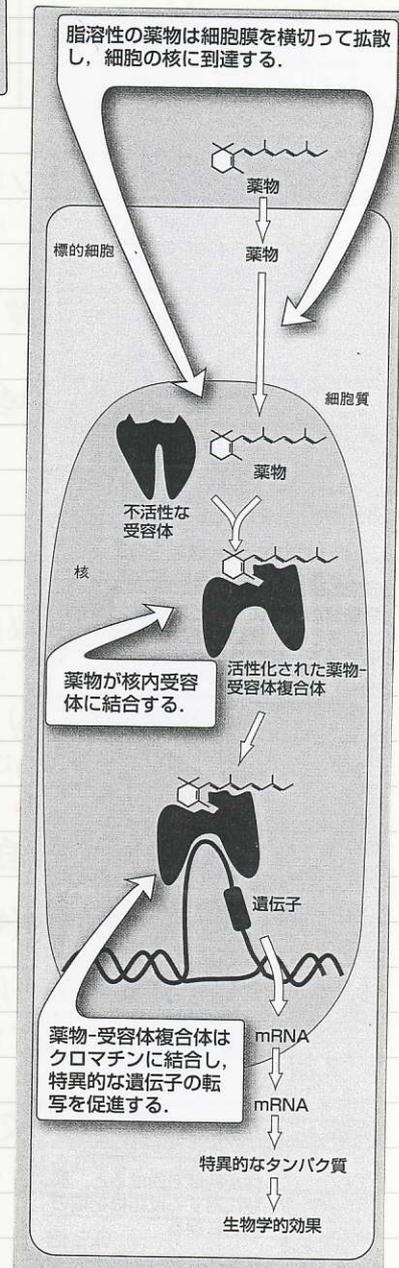
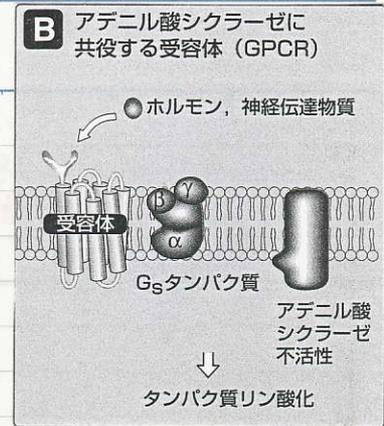
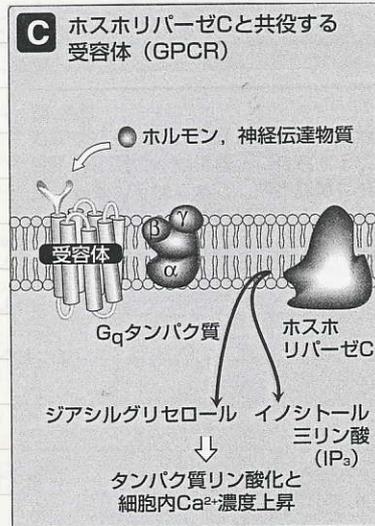
- ・ アデニル酸シクラーゼ活性が抑制される。

C. 酵素関連型受容体 (1回膜貫通型)

- ・ 構造的または機能的に統合されたものとして、細胞質内に酵素活性を有するものがある。
- ・ リガンドが細胞外領域に結合すると、細胞質内の酵素が活性化されたり阻害されたりする。
- ・ この型の受容体を刺激すると、持続時間から時間の単位に及び反応が現れる。
- ex. チロシンキナーゼ活性を有する受容体
2回の受容体分子にリガンドが結合すると、タンパク質リン酸化酵素(キナーゼ)が活性化され、その結果、特定のタンパク質のチロシン残基がリン酸化される。

D. 細胞内受容体

- ・ 受容体全体が細胞内にあり、それと受容体と相互作用するとリガンドは細胞内へ進入しなくてはならない。



☆ コリン作用薬、抗コリン薬、神経節作用薬

1) ニコチン性アセチルコリン受容体の特徴

4~5日膜貫通型

作用薬

拮抗薬

サブタイプ	局在	反応機序	アゴニスト	アンタゴニスト
骨格筋型 Nm	骨格筋の 神経節接合部	Na ⁺ 流入増加	Ach ニコチン <u>サキシロコリン</u>	α-ツボクラリン ドブシガコトキシン α-コトキシン デカメトニウム <u>パンクロニウム</u> <u>ベクロニウム</u>
末梢神経型 Nn	自律神経節 副腎髄質	Na ⁺ 流入増加	Ach ニコチン	<u>α-サキメトニウム</u> メカミラミン <u>トリメタファン</u>
中枢神経	中枢神経汁 アス前、後	Na ⁺ , Ca ²⁺ 流入増加	Ach ニコチン	メカミラミン

2) ムスカリン性アセチルコリン受容体の特徴

受容体	局在	細胞内機序
M ₁	中枢神経(大脳皮質、海馬、線条体) 神経節 外分泌腺(胃、唾液)	ホスホリパーゼC活性化 → イノシトール三リン酸、ジアシルグリセロール → Ca ²⁺ 増加
M ₂	中枢神経 心筋 平滑筋	アデニル酸シクラーゼ抑制 → cAMP低下 内向性整流K ⁺ チャネルの開口 → 過分極
M ₃	中枢神経 平滑筋、外分泌腺 血管内皮細胞	上記M ₁ 同様 NO合成酵素活性化
M ₄	中枢神経(前脳)	上記M ₂ 同様
M ₅	中枢神経(中脳のドーパミン作動性ニューロン)	上記M ₁ 同様

← Gq/11β

← Gi/9/10β

← Gq/11β

← Gi/9/10β

← Gq/11β

3) ニコチン様作用(骨格筋、自律神経節、副腎髄質)

刺激(初期) → 抑制(後期)

自律神経節では、ニコチンは交感、副交感神経節の両者に作用するが、臓器ごとの神経支配の優位性により、交感、副交感神経作用のどちらが現れるか決まる。

心臓 → 副交感、血管 → 交感、消化管 → 副交感、外分泌腺 → 副交感

4) ムスカリン様作用(心血管、平滑筋、外分泌腺) プリン受容体参照

○ 心血管: 4つの主要な効果

- ① 血管拡張
- ② 心拍数低下(陰性変時作用)
- ③ 伝導速度低下(陰性変伝導作用): 洞房結節における刺激伝導速度
- ④ 心収縮力低下(陰性変力作用)

○ 平滑筋: 消化管、気管支、膀胱、眼(内眼筋)

- ① 腸管収縮
- ② 気管支平滑筋収縮
- ③ 膀胱排尿筋(基部)収縮、膀胱括約筋、膀胱三角弛緩
- ④ 瞳孔(虹彩)括約筋収縮、毛様体筋収縮(近視)

○ 外分泌腺: 涙腺、鼻咽喉腺、唾腺、気管支腺、胃腸、膵腺房、汗腺
分泌亢進

↑ 交感神経支配した汗腺線維はコリン作用性でムスカリン受容体が局在する。

↑ ムスカリン受容体が関与する汗腺(汗)の発汗

表 11-1 自律神経系の主要な機能とそれに関与する受容体

臓器	交感神経系		副交感神経系	
	受容体	作用	受容体	作用
眼	α_1	瞳孔散大筋収縮(散瞳)	M_3	瞳孔括約筋収縮(縮瞳) 毛様体筋収縮(近方調節)
心臓	$\beta_1, (\beta_2)$	洞房結節 心拍数促進 房室結節 伝導速度促進 心房 収縮力促進 心室 収縮力促進	M_2	洞房結節 心拍数抑制 房室結節 伝導速度抑制 心房 収縮力抑制
血管	$\alpha_1, (\alpha_2)$	動脈・静脈平滑筋 収縮	$(M_3)^*$	内皮細胞 NO(血管弛緩因子)放出
	β_2	動脈・静脈平滑筋 弛緩		
	M_3	骨格筋動脈 弛緩		
気道	β_2	気管・気管支平滑筋 弛緩 気道分泌 抑制	M_3	気管・気管支平滑筋 収縮 気道分泌 促進
消化管	α_2, β_2	腸管平滑筋 収縮抑制	M_3	腸管平滑筋 収縮促進 外分泌 促進
	α_1	括約筋 収縮	M_3	括約筋弛緩
肝	β_2	グリコーゲン分解		
腎	β_1	傍糸球体細胞 レニン分泌		
膀胱壁	β_2	弛緩	M_3	収縮
男性生殖器	α_1	射精	M_3, NO^\dagger	勃起
皮膚	α_1	立毛筋 収縮 汗腺(手掌・足底) 分泌		
	M_3	汗腺(全身) 分泌		
自律神経線維	α_2	伝達抑制	M_1, M_2	伝達抑制

赤の網かけはコリン作用性伝達、グレーの網かけはアドレナリン作用性伝達を示す。

*副交感神経の血管支配はほとんどないので、この作用は外因性コリン作用性物質による。

† M_3 受容体を介する内皮細胞からの NO 放出とともに、神経終末からの NO 放出による陰茎深動脈弛緩。

5) コリン作用薬

ムスカリン様作用の発現を引き起こす薬を指し、作用はアトロピンで拮抗されるもの

コリン作用薬

- 副交感神経直接作用薬: ムスカリン受容体作用薬
- 副交感神経間接作用薬: コリンエステラーゼ阻害薬

(1) ムスカリン受容体作用薬

- ① アセチルコリン、コリンエステル類
- ② 天然コリン様作用アルカロイド

作用時間に関与

	ChE	ムスカリン様作用					ニコチン様作用	臨床応用	
		感受性	アトロピン拮抗	心血管	消化管	尿路			眼
①	アセチルコリン	3+	3+	2+	2+	2+	+	2+	術後腸管麻痺(消化管運動亢進)
	メタコリン	+	3+	3+	2+	2+	+	1+	気道過敏の診断
	カルバコール	-	+	+	3+	3+	2+	3+	緑内障(瞳孔収縮→眼内圧減少)
	ベタネコール	-	3+	±	3+	3+	2+	-	術後腸管麻痺、排尿困難(膀胱排尿筋収縮、膀胱三角と膀胱括約筋弛緩)
②	ムスカリン	-	3+	2+	3+	3+	2+	-	—
	ヒョコカピン	-	3+	+	3+	3+	2+	-	緑内障、唾液分泌減少(最強排汗、涙および唾液の分泌阻害薬) <small>ニリン管の線維柱帯の開口に効果がみられ、眼房水の排水を促進する結果、急速に眼内圧を低下させる。</small>

※吸収、反応の強さが予測できないため血管拡張、心臓迷走神経様作用薬として使用は避けられる。

○ ムスカリン受容体作用薬使用の禁忌

- ・ 気管支喘息の患者
気管支痙攣、気管支粘液分泌亢進により症状が悪化するおそれ。
- ・ 重篤な心疾患のある患者
心拍数、心拍出量の減少により、症状が悪化するおそれ。
- ・ 消化性潰瘍の患者
消化管運動の促進および胃酸分泌作用により、症状が悪化するおそれ。
- ・ 甲状腺機能亢進症の患者
心血管系に作用して不整脈を起こすおそれ。

○ ムスカリン受容体作用薬使用の有害作用

- ・ 潮紅: 血管拡張
- ・ 発汗: 汗腺刺激
- ・ 腹部消化管痙攣: 消化管収縮
- ・ おくび(ゲップ): 消化管痙攣(消化管収縮)
- ・ 尿意切迫: 膀胱の収縮
- ・ 視力調節困難: 毛様体筋収縮
- ・ 頭痛
- ・ 唾液分泌増加