



- 2010
- 7) Kono T, Mishima H, Shimada M, et al : Preventive effect of goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy : a placebo-controlled double-blind randomized phase II study (the GONE Study). *Jpn J Clin Oncol* **39** : 847-849, 2009
- 8) Fujitsuka N, Asakawa A, Uezono Y, et al : Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. *Translational Psychiatry* **1** : e23, 2011
- 9) 日本東洋医学会：構造化抄録および構造化抄録作成論文リスト. 2011 (<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/index.html>)
- 10) Cancer Channel：『がんと漢方薬』のこと 漢方薬の現状とこれから. 2011 (<http://www.cancerchannel.jp/posts/2011-11-26/7499.html>)
- 11) Cancer Channel：ビデオ. 2011 (<http://www.cancerchannel.jp/posts/category/video>)

非ステロイド性鎮痛薬 およびアセトアミノフェン による重篤な副作用

Severe Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Acetaminophen

国立がん研究センター研究所

鈴木雅美^{I)}

上園保仁^{II)}

非ステロイド性鎮痛薬 (NSAIDs) は、長期使用により胃腸、腎、心血管系などの主要臓器に毒性を示す可能性がある。一方、アセトアミノフェンは、適切に用いれば有害作用を生じることは少ないが、大量投与により肝障害を引き起こす。本稿では、臨床で汎用されているNSAIDsと、最近、用量拡大が承認されたアセトアミノフェンによる重篤な副作用の発現機序について概説する。

はじめに

鎮痛薬が引き起こす副作用は多岐にわたり、ときには生命を脅かす臓器障害をもたらすこともある。もっとも身近な鎮痛薬として汎用されている非ステロイド性鎮痛薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) は、胃腸、腎、心血管系などのほとんどの臓器に毒性を示す可能性がある。また最近、用量拡大が承認され、欧米と同様の処方が可能となったアセトアミノフェンは、過剰投与により重篤な肝障害が発現するおそれがある。高齢者やがんの痛みを持つ患者は、多くの疾病を併発し、

多くの薬物を服用しているため、重篤な副作用が出現しやすい。本稿では、臨床において頻繁に用いられているNSAIDsならびにアセトアミノフェンに焦点をあて、これらの鎮痛薬が起こしうる重篤な副作用について紹介する。

非ステロイド性鎮痛薬

NSAIDsの鎮痛作用の発現機序は、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) の活性化を阻害することによるプロスタグランジン (prostaglandin : PG) 類の合成抑制である¹⁾。COXは、COX-1とCOX-2の2つが知られている。COX-1は胃腸粘膜、腎、血小板などの正常組

織に常在する酵素であり、PG産生により胃腸粘膜保護、腎血流の維持、血管拡張などの生理作用を担っている。一方、COX-2はマクロファージや血管内皮細胞などの炎症関連細胞に発現する誘導型の酵素である¹⁾。炎症部において産生されたPGE₂およびPGI₂は、侵害受容性神経線維終末のPG受容体に結合し、神経線維の興奮性を高め、ブラジキニンやヒスタミンなどの発痛・起炎物質による痛み反応を増強させる。したがってNSAIDsは、主に末梢の炎症局所におけるPG作用を抑制することで鎮痛作用を発現する。また近年、病態下においてNSAIDsは、末梢のみならず中枢神経系に作用し、鎮痛効果を発現することが明らかにされている²⁾。

1. 胃腸障害

NSAIDsは、胃・食道炎、潰瘍、出血、消化管穿孔、閉塞といった幅広い範囲の胃腸障害を引き起こす³⁾。NSAIDsの胃腸障害の発現機序は、①直接的な胃腸粘膜バリアの破壊と、②胃腸粘膜防御機能の破綻である。胃腸障害の自覚症状は、上腹部痛、心窩部痛が最も多く、次いで吐下血、嘔気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感であるが、突然の吐下血や穿孔症状を呈するまで無症状のこともある。ほとんどのNSAIDsは、COX-1およびCOX-2ともに阻害し、胃腸粘膜のPG産生を抑制する。COX-2選択的阻害薬の胃腸粘膜のPG産生抑制作用は確かに弱い、十分な鎮痛作用が認められる臨床用量ではCOX-1も少なからず阻害する。American College of Gastroenterologyは、NSAIDsの胃腸障害発現の重要なリスクファクタとして、①60歳以上の高齢者、②胃腸障害の病歴を持つ患者、③通常の2倍以上の高用量の投与、④ステロイドとの併用、⑤抗凝固薬との併用の5つを挙げている⁴⁾。高

齢者や胃腸障害の病歴を持つ患者には、吸収された後に肝臓で活性型に代謝されるプロドラッグやCOX-2選択性の高い薬物、副作用発現の比較的小さいプロピオン酸系のNSAIDsを選択する。また、PG製剤であるミソプロストール（サイトテック®）、十分量のH₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬を併用することにより、胃腸障害の発症率を軽減させることが必要である（表1）。

2. 腎機能障害

NSAIDsは、循環動態を介した急性腎不全を引き起こす⁵⁾。腎臓のPGは、①微小血管を拡張させ、腎血流量や腎糸球体濾過率（glomerular filtration rate：GFR）を上昇させる、②腎髄質の血流量を調節する、③遠位尿管の緻密斑でレニン分泌を促進し、血圧を上昇させる、④尿管でNa⁺と水の再吸収を抑制する、⑤抗利尿ホルモンであるバソプレシンの作用に拮抗し、水の再吸収を抑制する、といった生理作用を有する。腎臓においてCOX-1は、輸入細動脈、輸出細動脈、髄質に流れる血管、集合管の血管内皮細胞に存在する。一方COX-2は、腎臓では血管平滑筋や緻密斑に常在し、レニン分泌やNa⁺再吸収、腎血流量やGFRを調節している。NSAIDsによる急性腎不全は、腎血管拡張性のPG産生抑制による腎血流量の低下とGFRの急激な低下により引き起こされる。急性腎不全の主な症状は、浮腫、高血圧やアシドーシスである。一般に血中半減期の長い薬物にこの傾向が強いことから、腎機能障害患者や高齢者、また心不全、肝硬変、脱水状態を有する患者には、血中半減期の短い薬物や、プロドラッグであるスリンダク（クリノリル®）、または副作用発現の比較的小さいプロピオン酸系のNSAIDsを選択し、定期的な腎機能検査を行う必要がある⁵⁾（表1）。

表1 NSAIDsによる胃腸障害および腎機能障害の症状とその対策（文献4、5より引用・改変）

	症状	対策	リスクファクタ
胃腸障害	<ul style="list-style-type: none"> 上腹部痛 心窩部痛 吐下血 嘔気・嘔吐 食欲不振 胃部不快感 	<ul style="list-style-type: none"> COX-2選択性の高い薬物、プロピオン酸系のNSAIDs、プロドラッグの選択 PG製剤、H₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の併用 	<ul style="list-style-type: none"> ① 60歳以上高齢者 ② 胃腸障害の病歴を持つ患者 ③ 通常の2倍以上の高用量の投与 ④ ステロイドとの併用 ⑤ 抗凝固薬との併用
腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> 浮腫 高血圧 呼吸困難感/アシドーシス 	<ul style="list-style-type: none"> 血中半減期の短い薬物、プロピオン酸系のNSAIDs、プロドラッグの選択 *定期的な腎機能検査の実施 	<ul style="list-style-type: none"> ① 腎機能障害の患者 ② 高齢者 ③ 心不全の患者 ④ 肝硬変の患者 ⑤ 脱水状態の患者

3. 心血管系障害

心不全では、軽微な負荷の増大が悪化を招く。前負荷の増大はうっ血を増悪し、後負荷の増大は心臓の心拍出量の低下をもたらす。NSAIDsは、血管拡張作用を持つPG産生を抑制することにより、血管を収縮させ、後負荷を増大させる。また一方で腎血流量を低下させるため、体液貯留を起こす。さらにNSAIDsは、アンギオテンシン変換酵素阻害薬の効果を減弱させるので、この面からも心不全を悪化させる危険性がある。近年、NSAIDsのCOX-1阻害による副作用を軽減するために開発された選択的COX-2阻害薬が、脳血管系の血栓症のリスクを高めることが指摘されている⁶⁾。非選択的COX阻害薬は、PGI₂（血小板凝集阻害と血管拡張）とトロンボキサンA₂（thromboxane A₂: TXA₂, 血小板凝集促進と血管収縮）の両者を減少させるのに対し、選択的COX-2阻害薬はPGI₂のみを阻害することから、TXA₂による作用（血小板凝集促進と血管収縮）が前面にでるためであると考えられている⁷⁾。本邦で使用可能な選択的COX-2阻害薬であるセレコキシブに関しては、長期投与により心血管系のリスクが高まると報告⁸⁾されている一方、心不全のリスクは他のNSAIDsと同程度であるといった報告もある⁹⁾。

心疾患を持つ患者では、心血管系血栓症の可能性を考慮してNSAIDsは、なるべく使用しないか、使用する場合は少量かつ短期間の投与にとどめる必要がある。

アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは、肝臓で脱アセチル化され、*p*-アミノフェノールとなり、中枢に移行後、アラキドン酸と結合し、AM404へと代謝され、鎮痛作用を発現すると考えられている。AM404は、脳および脊髄内のCOX-1/COX-2阻害作用、エンドカンナビノイドの再取り込み阻害による間接的なCB1受容体やTRPV1受容体の活性化作用、脊髄に投射するセロトニン神経系の活性化作用を介して鎮痛作用を発現することが報告されている^{10,11)}。

1. 肝機能障害

2011年1月、アセトアミノフェン製剤の成人における用量拡大が承認された^{*}。今回の承認取得で成人1回当たりの最大処方量は従来の2倍の1,000mg、1日当たりの最大処方量は約2.7倍の4,000mgに引き上げられた（表2）。欧米と同様の処方が可能となり、痛み止めとして十分な鎮痛効果が期待できるようになった。その一方で、アセト

表2 アセトアミノフェン製剤の効能・効果と用法・用量の変更事項^{**}

	承認後	承認前
効能・効果	<p>(1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、<u>変形性関節症</u></p> <p>(2) 急性上気道炎の解熱・鎮痛</p> <p>(3) 小児科領域における解熱・鎮痛</p>	<p>(1) 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛</p> <p>(2), (3) 変更なし</p>
用法・用量	<p>(1) 成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1,000mgを経口投与し、<u>投与間隔は4～6時間以上とする。年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4,000mgを限度とする。</u>また、空腹時の投与は避けることが望ましい。</p> <p>(2) 成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mg頓用する。年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1,500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。</p> <p>(3) 乳児、幼児および小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。</p>	<p>(1) 成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mg、<u>1日900～1,500mgを経口投与する。</u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2), (3) は特に大きな変更なし。</p>

^{**} 変更を申請したアセトアミノフェン製剤のみの承認であり、全ての製剤において変更されたわけではない。

アミノフェン製剤は、過剰投与により重篤な肝機能障害が発現するおそれがあることに注意する必要がある。アセトアミノフェンによる肝機能障害のリスクファクタとしては、①意図しない高用量の投与、②アルコールの多量常飲者、③肝疾患（肝炎や肝硬変）を有する患者が挙げられる¹²⁾。治療用量のアセトアミノフェンを経口摂取すると、2%が未変化体として尿中に排泄され、90%が肝臓でグルクロン酸および硫酸抱合を受け腎排泄される。残りの約8%がシトクロムP450酸化酵素（CYP2E1, CYP2A1, CYP3A4）により代謝され、毒性代謝物である*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニミン（*N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine: NAPQI）となる。通常、NAPQIはグルタチオン-*S*-トランスフェラーゼによりグルタチオン（glutathione: GSH）抱合を受け無毒化し、さらに代謝を受け、最終産物（メルカプツール酸、システイン）として尿中から排泄される。しかし、大量のアセトアミノフェンを摂取した場合は、グルクロン酸および硫酸による抱合過程が飽和状態となり、シトクロムP450酵素系による代謝が促進されNAPQI生成が増加する。無毒化に必要なGSHは枯渇し、NAPQIの蓄積が始まるといわれている。NAPQIは、細胞の高分子物質と共有結合し、肝細胞の壊死を起すため、重篤な肝障害が生じる¹³⁾。アセトアミノフェンを大量に摂取した場合、摂取30分～24時間後は嘔気・嘔吐、発汗、蒼白、全身倦怠感を呈するが、無症状の場合もある。またこの時点では、肝機能検査値は異常を示さないことが多い。また、摂取24～72時間後には、最初の症状は改善するが、肝機能の異常（トランスアミナーゼの上昇）があらわれる。摂取3～5日後では、肝壊死の症状を呈する。肝障害の特徴的な症状は、右の肋骨下の痛み、圧痛を伴った肝腫大、黄疸、凝固障害である。アセトアミノフェンの肝毒性は、肝臓でのGSHの枯渇による

毒性代謝物の蓄積に起因していることから、その治療は不足したGSHを補充することが第一選択となる。そのため、GSHの前駆体である*N*-アセチルシステイン（*N*-acetylcystein: NAC）が特異的な解毒薬として用いられる（表3）。NACは経口摂取後、約1時間でピーク濃度に達し、システインに代謝される。このシステインが細胞内のGSH濃度の増加を促す。またNAC投与後、アセトアミノフェンの消失速度が増加することから、システインが硫酸抱合に関与する硫酸を増加させ、解毒を促進するともいわれている。米国では、アセトアミノフェンによる肝障害の発現により肝移植や死亡に至った事例もある。肝障害のほとんどは4,000mg/日を超える用量と関連しており、また、他のアセトアミノフェン含有製剤との併用の場合にしばしば起きているという。本邦でも今後、WHO方式3段階除痛ラダーの第2段階に使用され、弱いオピオイド受容体作動薬とセロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬としての作用を有するトラマドールとアセトアミノフェンの合剤の発売が予定されている。したがって、これらの薬物の併用などによるアセトアミノフェンの過量投与にも十分に注意する必要がある。

おわりに

鎮痛薬による臓器障害を最小限に留めるためには、鎮痛薬による毒性発現機序とリスクを高める要因を熟知し、慎重に薬物を選択することが重要である。また、高齢者や肝不全、腎不全を有する患者は、薬物の血中濃度が高くなり、重篤な副作用が起こるリスクが増大する。安全で良質な痛みの薬物治療は、痛みの種類や発生機序のみならず、患者の病態、合併症や病歴などを十分に考慮し、薬物が起こしうる臓器障害とそのハイリスクファクタを常に念頭におき、注意深く対処することである。

表3 アセトアミノフェンによる肝機能障害の症状とその対策（文献12, 13より引用・改変）

症状	対策	リスクファクタ
摂取30分～24時間後 ・嘔気・嘔吐 ・発汗 ・蒼白 ・全身倦怠感 ＊無症状のこともある。 摂取24～72時間後 ・右の肋骨下の痛み ・圧痛を伴った肝腫大 ・黄疸 ・凝固障害	・ <i>N</i> -アセチルシステインの投与 （72時間で1,330mg/kg） 負荷量 ：140mg/kgを経口投与。（17.6%製剤を5%に希釈）用時希釈し、1時間以内に使用する。 維持量 ：負荷量投与4時間後から4時間ごとに70mg/kgを17回、72時間まで同様に経口投与	① 意図しない高用量の投与 ② アルコールの多量常飲者 ③ 肝疾患を有する患者併用

参考文献

- 1) Simon LS : Nonsteroidal antiinflammatory drugs and their Effects : The importance of COX selectivity. *J Clin Rheum* 2 : 135-140, 1996
- 2) Flower R : The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2 : 179-191, 2003
- 3) van Oijen, MG, Dieleman, JP, Laheij, RJ, et al.: Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6 : 309-313, 2008
- 4) Lanza FL, Chan FK, Quigley EM : Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 104 : 728-738, 2009
- 5) Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, et al. : Anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 45 : 531-539, 2005
- 6) Andersohn F, Suissa S, Garbe E : Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 113 : 1950-1957, 2006
- 7) Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, et al. : Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells : selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *J Immunol* 167 : 2831-2838, 2001
- 8) Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al. : Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials : the cross trial safety analysis. *Circulation* 117 : 2104-2113, 2008
- 9) Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. : Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs : nested case-control study. *Lancet* 365 : 475-481, 2005
- 10) Kis B, Snipes JA, Gaspar T, et al. : Cloning of cyclooxygenase-1 (putative COX-3) in mouse. *Inflamm Res* 55 : 274-278, 2006
- 11) Anderson BJ : Paracetamol (Acetaminophen) : mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 18 : 915-921, 2008
- 12) Lee WM : Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group : lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology* 40 : 6-9, 2004
- 13) Bessems JG, Vermeulen NP : Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity : molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 31 : 55-138, 2001

腸管神経叢に発現している消化管運動制御受容体と、それらをターゲットにした消化管機能改善薬

Receptors expressing on the enteric plexus and clinically used drugs acting on their receptors



上園保仁(写真) 須藤結香

Yasuhito Uezono¹ and Yuka Sudo^{1,2}

国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野¹,
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学²

◎腸管などの消化管の運動は中枢より交感神経、副交感神経の二重支配を受けると同時に、消化管壁内に存在する神経叢によっても調節されている。この神経叢には数々の神経伝達物質ならびにその受容体が存在する。消化管運動機能改善薬は、腸管をはじめとして消化管神経叢に発現している受容体機能を修飾することで作用を発揮するものが多い。そのなかでもセロトニン受容体に作用するもの、ドパミン受容体に作用するもの、オピオイド受容体に作用するものがよく知られている。これらの受容体は、壁内コリン作動性神経の神経終末より分泌されるアセチルコリン(ACh)の遊離を増加あるいは減少させることで消化管機能を調節している。近年著者らは、消化管神経叢に GABA_B受容体が存在し、GABA_B受容体作動薬も腸管運動機能調節にあずかる可能性を示した。腸管神経叢の解剖学的構造ならびに薬理学的性質を理解したうえで薬物の働きを考えると、その作用を理解しやすい。

Key Word : 腸管神経叢, カハールの介在細胞(ICC), セロトニン受容体, ドパミン受容体, オピオイド受容体, GABA_B受容体

腸管などの消化管の運動はその臓器を支配する神経により制御されているが、通常の臓器と違い自動能を有している。消化管運動には脳からの命令に基づく外来性神経によるものと内在性神経によるものとがあり、この内在性神経の存在により、外来性神経が遮断されても独自の運動が可能となっている。

外来性神経は交感神経と副交感神経からなり、消化管運動は二重支配を受ける。一方、内在性の神経は壁内神経系ともよばれ、ここでは数多くの神経伝達物質がつくられ、それに対応する受容体が刺激されることにより消化管運動の調節が行われている。この神経叢には自律調節をつかさどる信号を発するカハールの介在細胞(interstitial cells of Cajal: ICC)が局在しており、このことが消化管が自動能をもつゆえんとなっている。腸管神経叢に存在する ICC はペースメーカーの役割を果たし、平滑筋筋層に存在する ICC は入力された

刺激を平滑筋に伝達する役割をもつと考えられている。

腸管神経叢には数々の神経伝達物質ならびにその受容体が存在するが、消化管運動機能改善薬はおもに腸管など消化管神経叢に発現している受容体機能を修飾することで作用を発揮するものが多い。以下、それらの受容体をターゲットとしてつくられた、あるいは開発されつつある薬物について簡単に紹介する。

● セロトニン(5-HT)受容体に作用する薬物

5-HT は 5-HT 受容体に結合し多彩な生体反応を引き起こす。この多様性は、5-HT 受容体が 14 種類にもなっており、それぞれの受容体が多様な作用を引き起こすことによる¹⁾。消化管運動は交感神経系、副交感神経系、壁内神経叢により調節されているが、これらの神経系のなかで胃腸管運動に中心的に働いているのは、副交感神経節後神経のコ

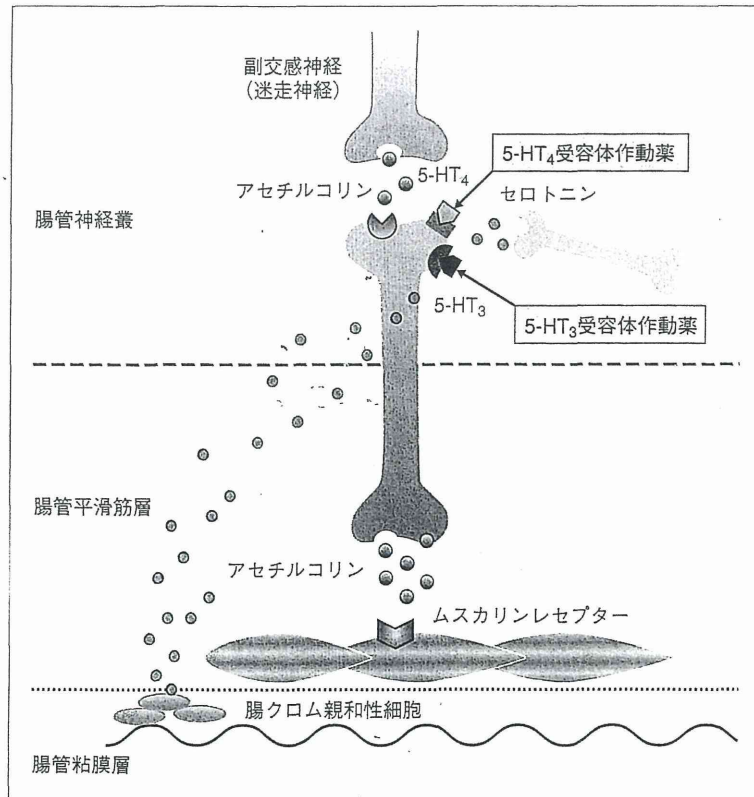


図 1 5-HT₃, 5-HT₄受容体作動薬の作用点

リン作動性神経である。腸管壁内神経叢には多種類の 5-HT 受容体が存在し、5-HT はそれらを介して巧妙にアセチルコリン (ACh) 遊離を調節し、消化管運動を制御している。消化管運動機能に関与するおもな 5-HT 受容体は 5-HT₃, 5-HT₄ 受容体であり、臨床で用いられている消化管運動調整薬もこれらをターゲットとして開発されたものである。

5-HT₃ 受容体は壁内コリン作動性神経上に存在する。5-HT₃ 受容体が活性化されると、ACh の遊離が促進され、その結果、消化管運動は促進される。ストレス下においては腸管クロム親和性細胞から 5-HT が多量に分泌され、5-HT₃ 受容体が過剰に刺激されることにより下痢型過敏性腸症候群をきたす。したがって、5-HT₃ 受容体阻害薬 (ラモセトロン) は過敏性腸症候群を和らげる。加えて抗がん剤投与はクロム親和性細胞より多量に 5-HT を分泌させることが知られている。分泌された大量の 5-HT は求心性神経に存在する 5-HT₃ 受容

体を刺激し、その結果、求心性に信号が送られ、嘔吐中枢が刺激され、嘔吐をきたす。したがって、5-HT₃ 受容体阻害薬 (グラニセトロン、オンダンセトロンなど) は制吐作用を有し、難治性の嘔吐の症状緩和に用いられる (図 1)。

副交感神経終末に存在する 5-HT₄ 受容体は、刺激により ACh 遊離を促進することで消化管活動を促進させる。臨床において、5-HT₄ 受容体アゴニスト (モサプリド) は胃腸管運動促進および調整薬として用いられている (図 1)。

オピオイド受容体に作用する薬物

内因性オピオイドであるエンドルフィンやエンケファリンは、消化管において神経伝達物質として存在している。オピオイド受容体には μ , δ , κ の 3 種類が存在するが、これらの受容体のうち腸管神経叢に発現して運動調節にかかわっているのは主として μ 受容体である²⁾。 μ 受容体は交感神経、副交感神経終末にも発現している。消化管に

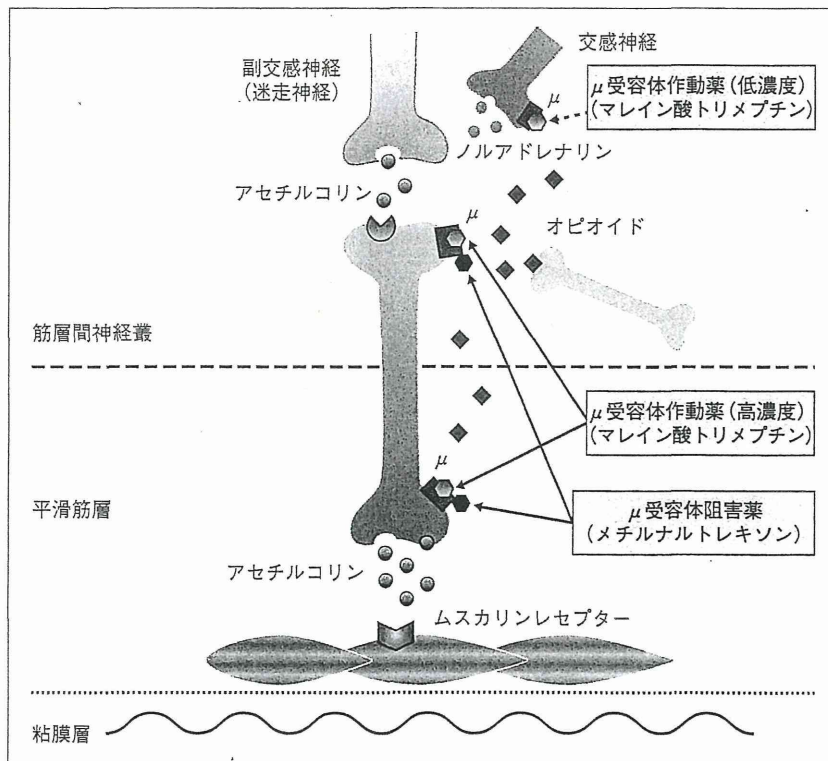


図 2 オピオイド μ 受容体作動薬の作用点

発現している μ オピオイド受容体に作用する消化器機能調節薬としてマレイン酸トリメプチンがあげられる。この薬物は、低濃度では交感神経終末にある μ 受容体を刺激し、交感神経終末よりノルアドレナリンの遊離を抑制する(図 2)。その結果、交感神経系の消化管に対する抑制がとれ、運動が促進することになる。一方、高濃度のマレイン酸トリメプチンは腸管神経叢の μ オピオイド受容体を活性化するため(図 2)、ACh の分泌が抑制され、消化管運動は低下する。この二面性が、消化器運動亢進時は運動を抑制し、運動低下の際は消化器運動を亢進させるという効果として現れる³⁾。

消化管に発現するオピオイド受容体作用薬として近年注目されているのが、末梢性 μ 受容体のみを抑制し中枢神経の μ 受容体には影響を与えない薬物、メチルナルトレキソンである。がん疼痛に用いられるモルヒネやオキシコドンなどのオピオイド製剤は μ オピオイド受容体に作用し、痛みを止める。しかし、消化管に発現している μ 受容体にも作用するため、腸管神経叢の μ 受容体刺激が

コリン作動性神経からの ACh の分泌を抑制することになり、副作用として便秘が必発する。メチルナルトレキソンは中枢移行の少ない μ 受容体アンタゴニストであるため、末梢 μ 受容体だけを抑制することができ、したがって、オピオイドの鎮痛効果を保ったままオピオイドによる便秘を改善できる(図 2)。わが国では未承認であるが、欧米ではオピオイド製剤の便秘改善薬として用いられている⁴⁾。わが国においてもがん性疼痛でオピオイド製剤を投与されている患者のなかには便秘に難渋する人も少なくないので、ぜひ承認していただきたい薬物である。

● ドパミン受容体に作用する薬物

胃や腸管神経叢にはドパミン D_2 受容体が発現している⁵⁾。ドパミン D_2 受容体が刺激されると、コリン作動性神経終末からの ACh 分泌が低下し、その結果、消化管運動は抑制される⁵⁾(図 3)。したがって、消化管運動賦活剤として、 D_2 受容体アンタゴニストが用いられる。代表的な薬物はドンペ

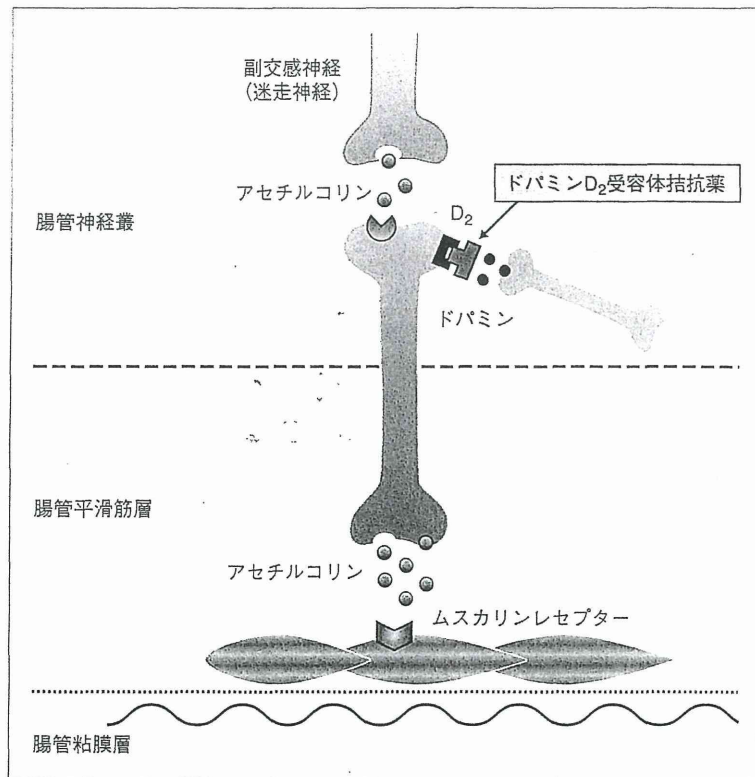


図 3 ドパミンD₂受容体作動薬の作用点

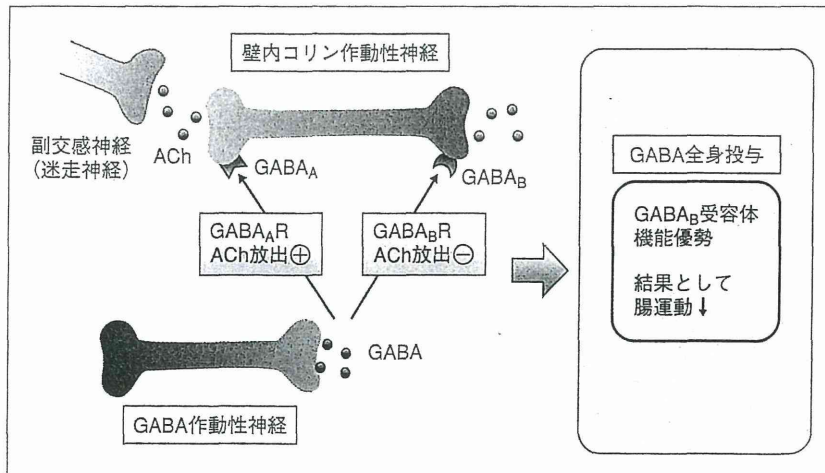


図 4 腸管壁内GABA受容体作動性神経およびGABA受容体

リドン、ロトクロプラミド、イトプリドである。おもに胃の神経叢に発現している D₂受容体に働き、胃運動を活発にするが、腸管神経叢の D₂受容体にも働いて腸管運動も促進させる(図 3)。

GABA_B受容体作動薬の薬物としての可能性

近年、腸管神経叢にある GABA_A、GABA_B受容体に作用する薬物についてもその作用機構が明らかになってきた。GABA_A、GABA_B受容体の両者とも腸管神経叢を含む消化管神経叢に存在してい