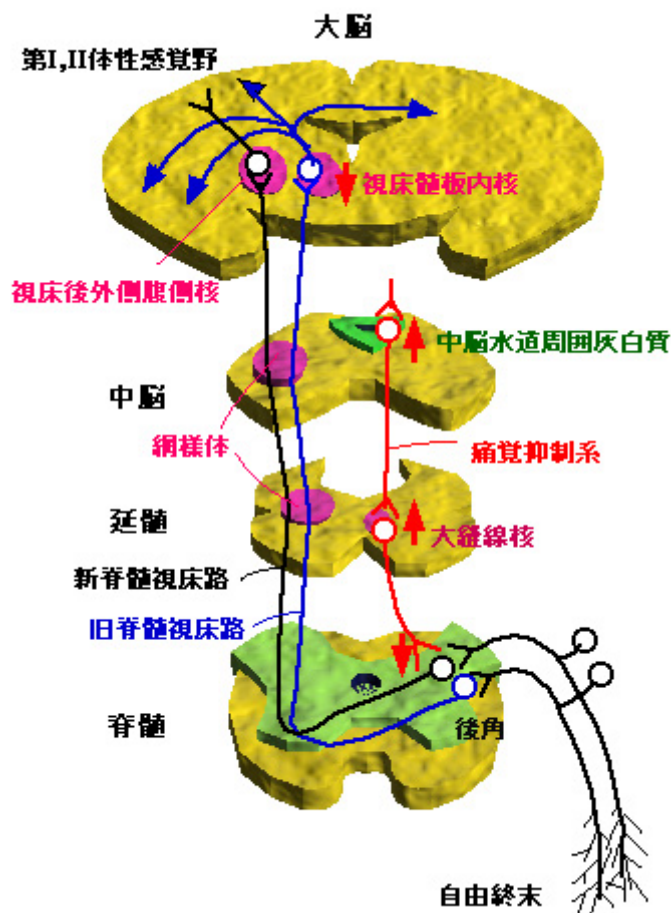


Narcotic Analgesics (麻薬性鎮痛薬)

麻薬性鎮痛薬は、アヘンに含まれるモルヒネやコデインに加えて、これらの構造類似薬も含まれる。

麻薬性鎮痛薬は、睡眠や意識消失なしに、最強の鎮痛作用を示すが、多幸感などを生じ耐性や依存性が引き起こされる。最近では、末期癌患者の鎮痛のために積極的に用いられている。

1、痛覚伝導路

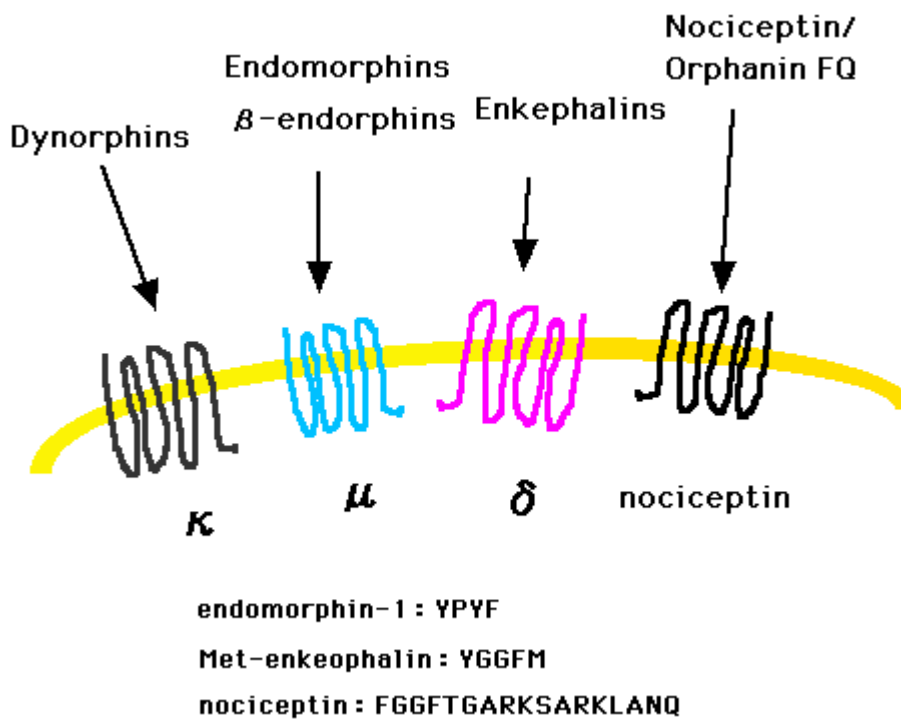


痛覚は、知覚神経節ニューロン(一次ニューロン)の自由終末の侵害刺激受容体で刺激を受け、A δ やC線維を通り、脊髄後角で、ニューロを換え、新および旧脊髓視床路(2次ニューロン)を経て、視床に入り、さらにニューロンを換え、大脳皮質の知覚野に入り、痛覚として知覚される。別に、痛覚の抑制系も存在し、下行性痛覚抑制系と呼ばれ、中脳水道周囲灰白質を出て、大縫線核で中継され、脊髄後角で2次ニューロンを抑制する。

↑はモルヒネによる促進効果を、↓は抑制効果を示す。

2、オピオイド受容体

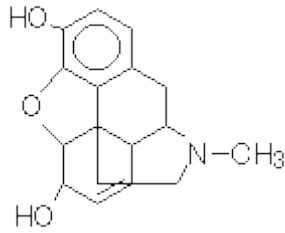
受容体	局在	内因性ペプチド	生理機能
μ	中脳水道周囲灰白質 内側視床	endomorphin, β -endorphin	鎮痛、縮瞳、腸管運動減少、 多幸福感、依存、呼吸抑制
δ	脊髄、辺縁系	enkephalin	鎮痛、血圧低下
κ	脊髄	dynorphin	不快感、精神異常作用、 μ -受容体の鎮痛作用 に拮抗(脳幹)
nociceptin (N)	脊髄、辺縁系、 視床	nociceptin/orphanin FQ	抗不安作用、痛覚過敏



3、麻薬性鎮痛薬の分類

分類	薬物
麻薬性鎮痛薬	morphine, pethidine (meperidine), fentanyl, codeine, dihydrocodeine
麻薬拮抗性鎮痛薬 (非麻薬性鎮痛薬)	pentazocine, buprenorphine, tramadol, butorphanol, eptazocine
麻薬拮抗薬	naloxone, levallorphan

1) morphine



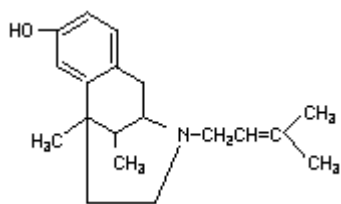
薬理作用	解説
鎮痛作用	他の感覚は影響されず、すべての疼痛に有効。
縮瞳作用	動眼神経(副交感神経)の刺激による。ほとんど耐性はできない。
鎮咳作用	延髄の咳嗽中枢を抑制する。
鎮静作用	眠気、思考力低下や記名力低下をおこす。
多幸福感	大脳辺縁系に働き、陶酔感がでる。不安やストレスを忘れる。
呼吸抑制作用	延髄の呼吸中枢の抑制。CO ₂ に対する呼吸中枢の感受性を低下させる。急性モルヒネ中毒の死因
躯幹筋剛直	脊髄レベルでの作用で、躯幹筋の緊張増加。
悪心・嘔吐	延髄の chemoreceptor trigger zone (CTZ)の刺激作用による。
循環系への作用	ほとんど影響を及ぼさない。
胃腸管への作用	胃腸管平滑筋の緊張を高め、腸管運動を抑制し、便秘をきたす。Oddi 筋を収縮させる。便秘はほとんど耐性ができない。
膀胱への作用	緊張を増加させ、排尿困難をきたす。
内分泌への作用	副腎および交感神経から epi の遊離による高血糖

臨床応用: 激しい持続痛、左室不全を伴う急性肺水腫(呼吸困難感を和らげる)に用いる。

禁忌: 肺機能障害、頭蓋内圧の持続的亢進(CO₂上昇が脳血管を拡張させるので悪化)。

耐性形成 高度の耐性 中程度の耐性 耐性ほとんどなし 鎮痛 Bradycardia 縮瞳 多幸福感 便秘 dysphoria 痙攣 鎮静 拮抗薬の作用 Mental clouding 呼吸抑制 抗利尿 悪心嘔吐 鎮咳

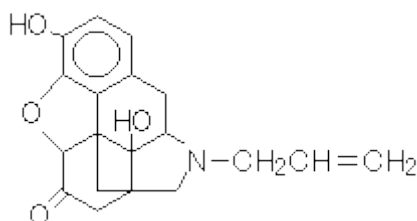
2) pentazocine



麻薬拮抗性鎮痛薬で、 κ 受容体刺激作用と弱い μ 受容体拮抗作用を持つ。
依存性が弱いので麻薬に指定されていない(非麻薬性鎮痛薬)。

3) fentanyl

meperidine と構造が類似している。鎮痛作用は morphine の 80 倍である。
全静脈麻酔(total intravenous anesthesia)として用いられている。



4) naloxone

オピオイド受容体に対する特異的な拮抗薬であるが、 μ 受容体により選択性がある。
急性の opioid 中毒(呼吸抑制、血圧降下や意識消失など)に用いる。
naloxone は、単独では臨床作用はない。
levallorphan も麻薬中毒治療薬として用いられる。

5、話題

1994-1995年にかけて、オピオイド受容体に類似した未知の受容体がクローニングされ、そのリガンドも報告された。リガンドは、17ヶのアミノ酸からなるペプチドで、痛みに対して過敏反応を引き起こすので、nociceptin と命名された。最近、nociceptin receptor の拮抗薬(J-113397)が開発され、これが、炎症を引き起こすフォルマリンやカラゲニンに対して鎮痛作用を持つことや、forskolin による cAMP 産生を抑制することが報告された。
(Eur. J. Pharmacol., 387, R17, 2000)

人口の約 16%が、COMT (catechol-O-methyltransferase) の変異遺伝子を持っている。COMT の Val-158-Met の変異で、COMT 活性は 1/3-1/4 になる。この状態で、tyrosine hydroxylase の合成増加がみられる(M.Akil et al., J. Neurosci., 23, 2008, 2003,)。続いて、DA ニューロン系の活性化が起こり、enkephalin 量が減少する。
つまり μ -opioid 系の機能低下が生じ、痛み過敏になり、陰性感情になることが予想される。

5-HT₄(a)受容体は、脳幹部の呼吸リズム生成ニューロン(Pre-Boetzing complex)に多く存在し、 μ 受容体と共存することが見出された。5-HT₄作用薬の BIMU8 を投与すると呼吸(respiratory minute volume)が増加し、拮抗薬の GR113808 の投与で抑えられた。Fentanyl による呼吸抑制は、BIMU8 で回復するが、鎮痛作用は変化がなかった。呼吸リズム調節は、5-HT₄ 受容体-cAMP 系を介していると考えられる。
(T.Manzke et al., Science, 301, 226, 2003.)

(2003/8/31)