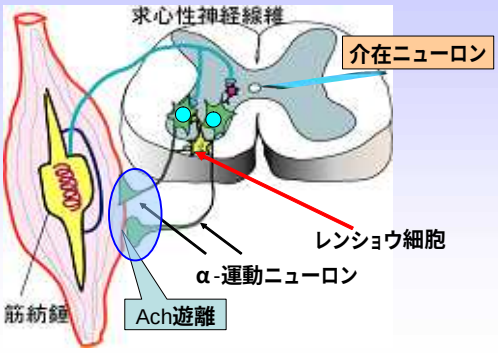
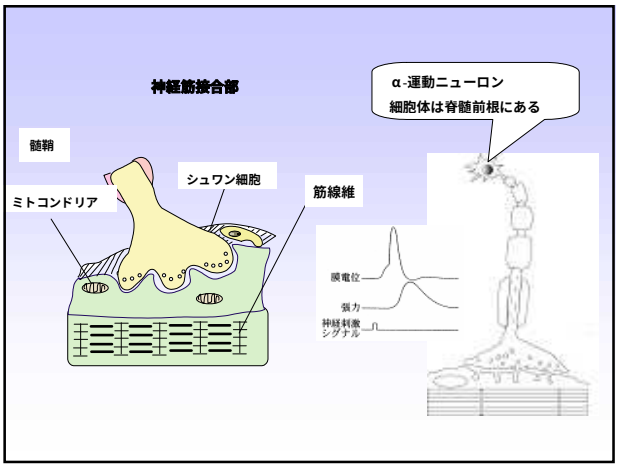
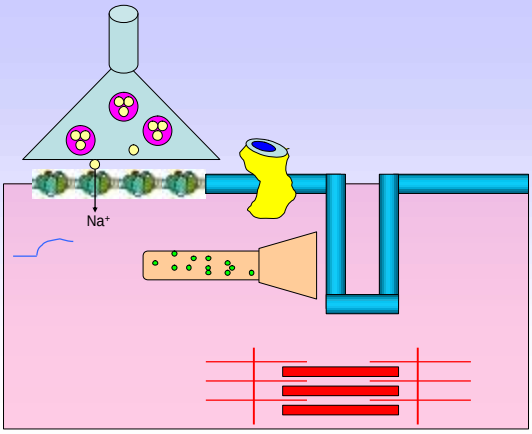
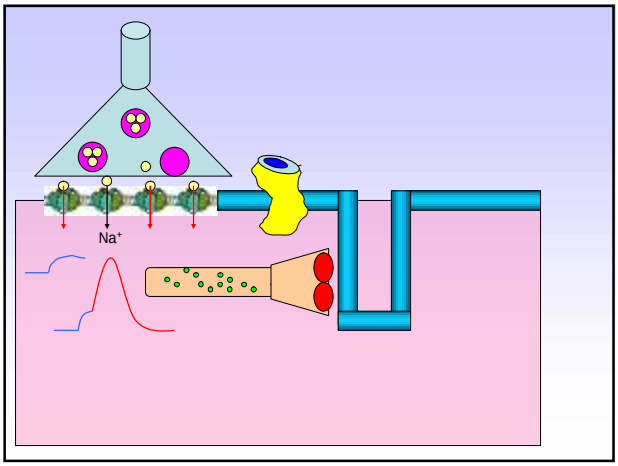
体性神経系およびその効果器に作用する薬物

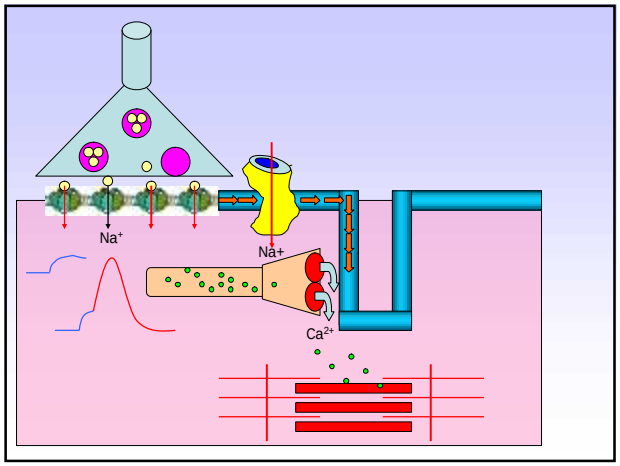
Drugs affecting on the Neuromuscular Junction











１．神経筋接合部興奮薬
Neuromuscular stimulating agents

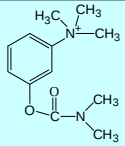
- ネオスチグミンのようなコリンエステラーゼ阻害作用と終板のニコチン受容体に同時に作用する薬物が、重症筋無力症の治療や診断に用いられている。

神経筋接合部のアセチルコリンを増加させる

終板においてアセチルコリン様作用を示す

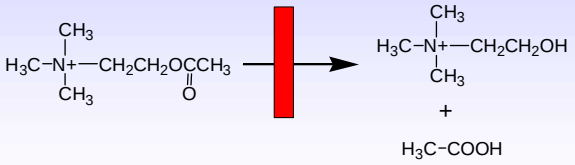
治療薬は、コリンエステラーゼ阻害薬

- ネオスチグミン
- エドロホニウム（作用は持続しない）

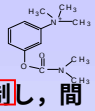


- アンベノニウム
  （作用が持続性でムスカリン作用が弱いので重症筋無力症の治療に向いている

コリンエステラーゼ阻害薬
Choline esterase inhibitors



ネオスチグミン　Neostigmine（4級）

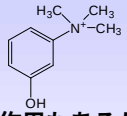


【薬理作用】アセチルコリンの分解を抑制し，間接的にアセチルコリンの作用を増強するとともに，自らもアセチルコリン様の作用を有するコリン作動薬（副交感神経興奮薬）である点でフィゾスチグミンとは異なる。４級アンモニウム化合物で、血液脳関門は通過しないので中枢作用はない。消化管吸収も不良。

【適用】重症筋無力症、腸管麻痺、術後および分娩後における排尿困難

【副作用】コリン作動性クリーゼ（腹痛，下痢，発汗，唾液分泌過多，縮瞳，線維束攣縮等）

エドロホニウム　Edrophonium（4級）



- ニコチン受容体に対する直接作用もあるが、**作用時間が短いため、重症筋無力症の診断用**に用いる。

【適用】重症筋無力症の診断、筋弛緩薬投与後の遷延性呼吸抑制の鑑別診断

【副作用】痙攣、呼吸中枢麻痺

２．神経筋接合部遮断薬（筋弛緩薬）
Neuromuscular blocking agents

筋弛緩薬の分類

- 末梢性筋弛緩薬
  - 神経筋接合部遮断薬
    - 競合性遮断薬
    - 脱分極性遮断薬
  - 骨格筋に直接作用して筋収縮を抑制する薬物
    - 骨格筋の興奮収縮連関に作用し、筋小胞体からのCa^{2+}の放出を抑制する
- 中枢性筋弛緩薬

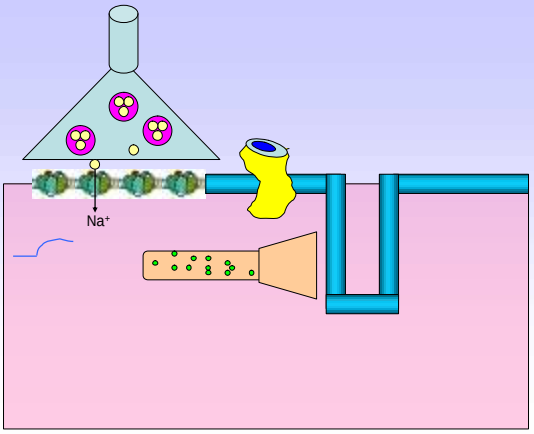
種類	作用部位	作用機序	臨床適用	薬物	投与法
末梢性筋弛緩薬	神経筋接合部 筋自体の機能は保持されている。	神経筋接合部の終板のAch ニコチン受容体を競合的に遮断。 体温低下で作用は減弱	腹部手術 骨折の整復時	ベクロニウム パンクロニウム	手術時に注射
		持続性の脱分極により、Achの感受性を低下させ神経伝達を遮断する。 体温低下で作用は増強	気管内挿管や電気ショック治療時の骨折予防	スキサメトニウム	手術時に注射
	骨格筋に直接作用	興奮収縮連関のうち筋小胞体からのCa^{2+}遊離を抑制することにより筋を弛緩させる。	痙性麻痺、悪性症候群 悪性高熱	ダントロレンナトリウム	経口 注射

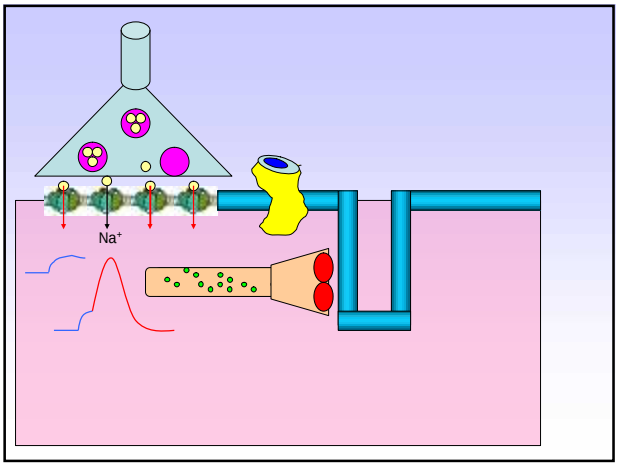
神経筋接合部遮断薬各論
Neuromuscular Blocking Agents

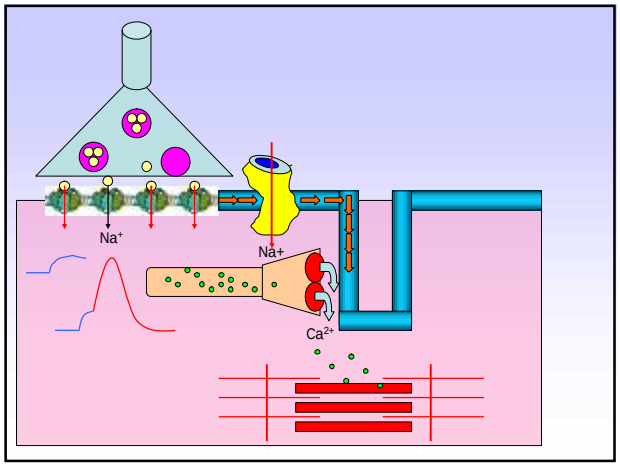
Ⅰ．競合性遮断薬

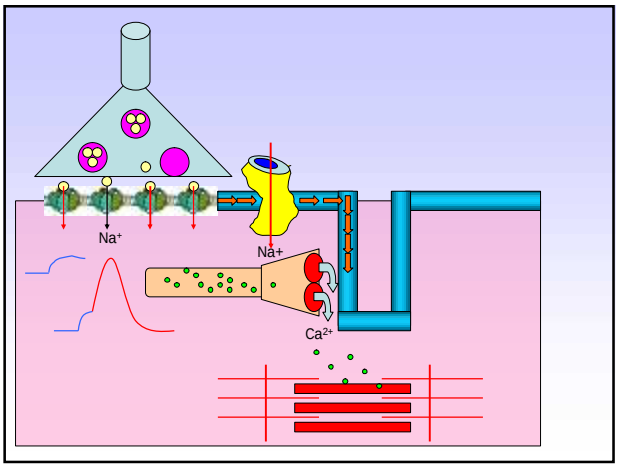
遊離されたAChと受容体で競り合い、AChの作用を遮断するため活動電位が発生せず、インパルスの伝達が遮断される。静止膜電位は変化せず筋自体の機能（興奮性）も変わらない。**競合性遮断薬の作用は体温の低下により減弱する。**ネオスチグミンによって作用は拮抗される。

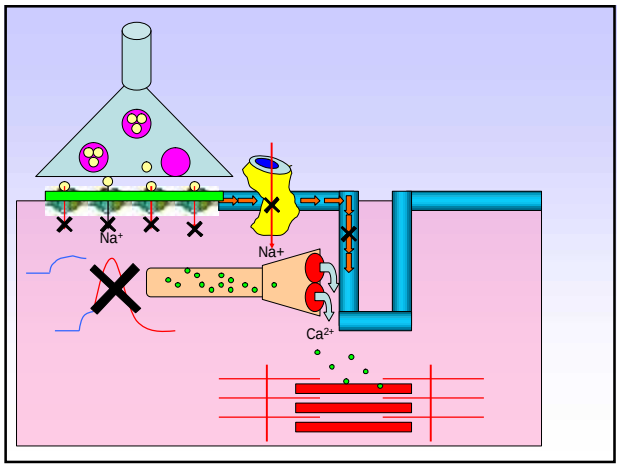
【適用】全身麻酔時の筋弛緩、筋の異常興奮を伴う疾病

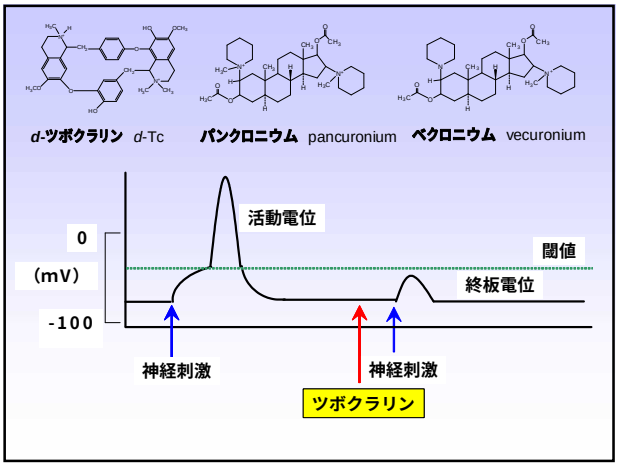



Na+


Na+
Na+
Ca2+


Na+
Na+
Ca2+


Na+
Na+
Ca2+



1) *d*-ツボクラリン *d*-Tc

【薬理作用】目、耳、足指などの単筋がまず弛緩し、ついで四肢の筋、頸筋、横隔膜の順に弛緩する。

エーテル、ハロタン、シクロプロパンなどの全身麻酔薬と併用すると、これらの薬物の終板安定化作用により作用が増強される。

ヒスタミン遊離作用：肥満細胞からヒスタミンを遊離するので気管支痙攣、低血圧、唾液腺分泌の増加が起こる。このためアレルギー患者には用いられない。

II 脱分極性遮断薬

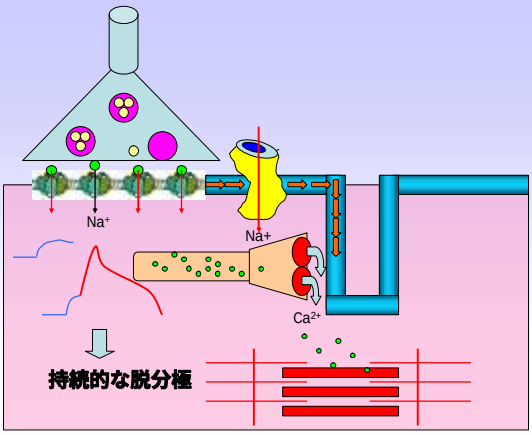
***D*-ツボクラリンの化学構造を基礎にして開発合成されたものであるが、作用機序はかなり異なっている。**

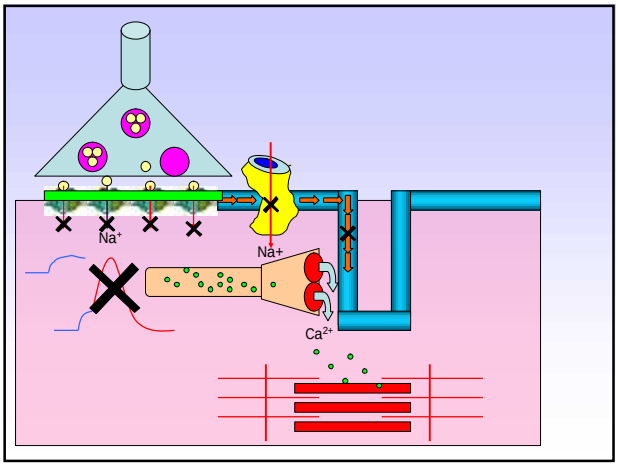
1) スキサメトニウム

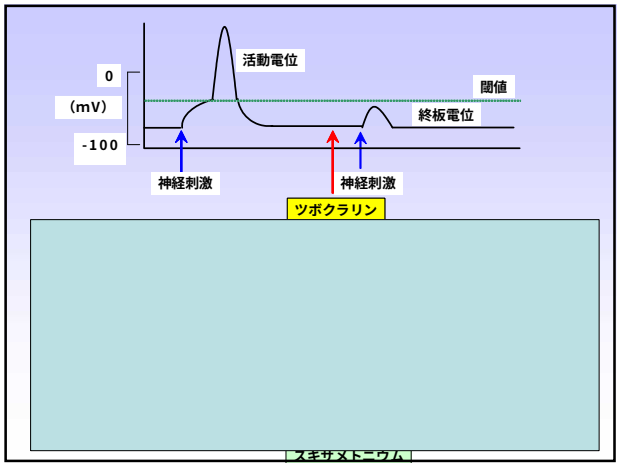
【作用機序 / 薬理作用】

筋弛緩発現前に、一過性の筋興奮をあらわす。

しばしば一過性の筋線維性攣縮を経過して筋弛緩に入ることがあるが、この筋線維性攣縮の終わったとき、筋弛緩が最高に達する。



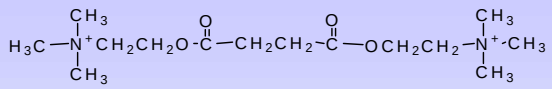




第Ⅰ相
終板に持続的な脱分極を起こさせて、神経終末部より遊離したAChに対する感受性を減少または消失させる。ネオスチグミンなどでは拮抗されず、併用によりかえって分解が阻止されて作用が増強する。作用持続時間は４－８分。筋弛緩の前に一過性の禁収縮が見られる。

第Ⅱ相
終板はもとの分極状態に回復しているが、競合的遮断薬と類似の筋弛緩作用が発現する（正確な機序は不明）。ネオスチグミンなどで拮抗される。
作用持続時間は２０分以上。

脱分極性遮断薬の作用は体温の低下により第Ⅰ相と第Ⅱ相ともに増強される。
【臨床適用】気管内挿管や電気ショック治療時の骨折予防に用いられる。



常用量では作用は短時間

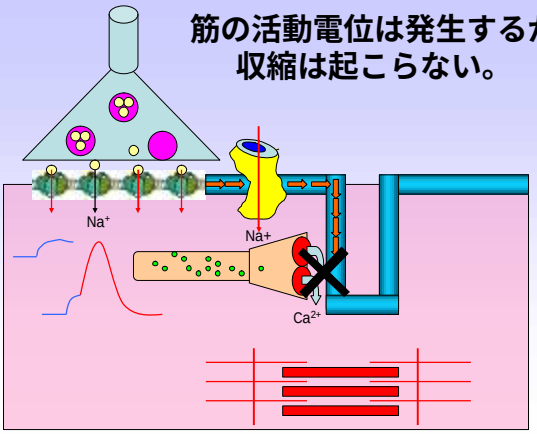
スキサメトニウム過敏症
麻酔時のスキサメトニウムによる筋弛緩が異常に長く続く患者が時々みられ、無呼吸の持続により死亡するケースがある。
原因：血清仮性コリンエステラーゼの異常

緑内障患者には禁忌（外眼筋の拘縮をおこし、眼圧が上昇する）

ダントロレン　dantrolene

【薬理作用】 ヒダントイン誘導体あるが、フェニトインなどの他のヒダントイン系薬物とは異なり、主に骨格筋の興奮収縮連関に作用し、筋小胞体からのCa^{2+}の放出を抑制する。

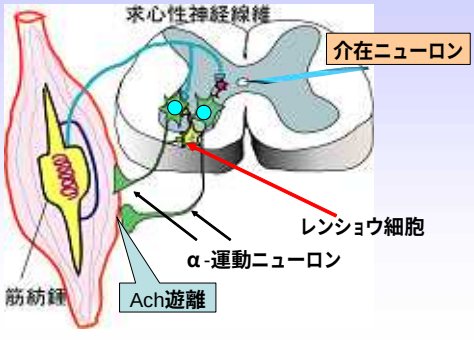
【作用機序】 筋小胞体からCa^{2+}が遊離する機構を抑え、トロポニンに結合するCa^{2+}を減少させる。特にT－システムから筋小胞体に信号が伝達される場がダントロレンナトリウムの主作用部位である。



【臨床適用】

- 痙性麻痺、こむら返り病
- 悪性高熱症　malignant hyperthermia
  揮発性麻酔薬やスキサメトニウムによって急速に体温が上昇し、60-70%が死に至る症候群
- 悪性症候群 syndrome malin
  急に体温が上昇し、死に至る。筋小胞体膜のCa^{2+}放出チャネルの異常で、長期間にわたって細胞内Ca^{2+}濃度が上昇する。

中枢性筋弛緩薬
Central muscle reluctants



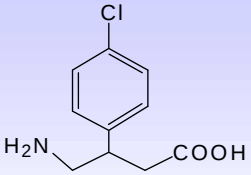
中枢性筋弛緩薬

【適用】痙性麻痺、筋痙縮、頸肩腕症候群、腰痛症

バクロフェン

GABAは血液脳関門を通過しないため、脳内に移行できるGABA関連化合物開発を目的としてGABAの構造にクロルフェニル基を導入してできた薬物。最初の意図に反して、脳内での作用はGABAのそれとは異なっていた。その後バクロフェンは、従来のGABA受容体すなわち$GABA_A$受容体には著しく親和性が低いことが明らかとなり、詳細な検討の結果、従来とはことなる受容体すなわち$GABA_B$受容体に結合して作用を発現することが明らかになった。バクロフェンは、$GABA_B$受容体の特異的なアゴニストである。

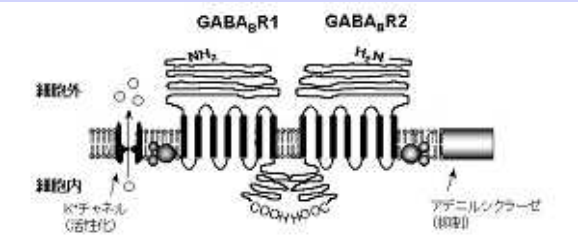
GABAの構造にクロルフェニル基を導入してできた薬物。



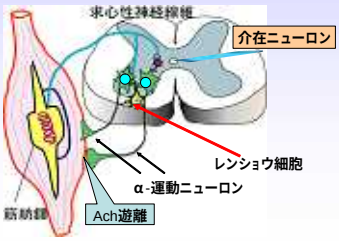
p-クロルフェニルGABA

バクロフェンは、$GABA_B$受容体の特異的なアゴニストである。
$GABA_A$受容体には著しく親和性が低い

$GABA_B$受容体



【**薬理作用**】単シナプスおよび多シナプス反射を抑制するが、単シナプス反射の抑制の方が強い。
【**副作用**】ねむけ、めまい、脱力感

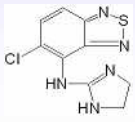


トルペリゾン、エペリゾン

アミノケトン化合物で、トルペリゾンは脊髄において単および多シナプス反射を抑制する。動物実験では抗痙れん作用があり、強直性痙れんを強く抑制する。
エペリゾンは、単および多シナプス反射抑制とγ－系を介して筋紡錘の感度を緩和することにより筋弛緩作用を発現するが、それに加え血管平滑筋に対するCa^{2+}拮抗作用と交感神経抑制作用血管を拡張して、血行不良を改善する。

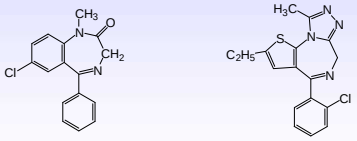
チザニジン

【**薬理作用**】イミダゾリン誘導体で、α2アドレナリン受容体に作用する。脊髄多シナプス反射を抑制することに加えて、低用量で疼痛緩和作用がある。



ベンゾジアゼピン誘導体

【**薬理作用**】一次反射弓における求心性ニューロンのシナプス前抑制の増強によるものと考えられている。鎮静作用が他の薬物に比べて強いのが短所であるが、筋痙縮に対してはバクロフェンと並んで最も有効である。



局所麻酔薬
Local anesthetics

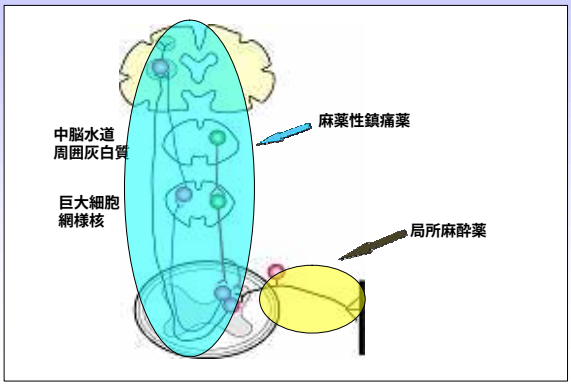
知覚神経に作用する薬物

知覚神経は、細胞体が神経節にあり、その一方の軸索は末梢の知覚受容器に、またもう一方は脊髄に向かっている。

末梢におけるさまざまな刺激は、特殊な受容器（知覚神経の自由終末）に受け入れられ、知覚神経のインパルスとなって脊髄に入り、上行して大脳知覚領に達する。

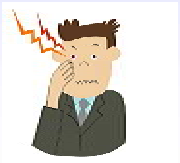
痛覚伝導路

鎮痛薬と局所麻酔薬



感覚の種類

- 感覚には、圧覚、触覚、温度感覚、痛覚があり、**痛覚は痛覚受容器（侵害受容器ともいう）**で受け入れられた刺激であり、危険信号として重要な役割を果たしている。



局所麻酔薬
【薬理作用】

神経の伝導機構はすべて同じ

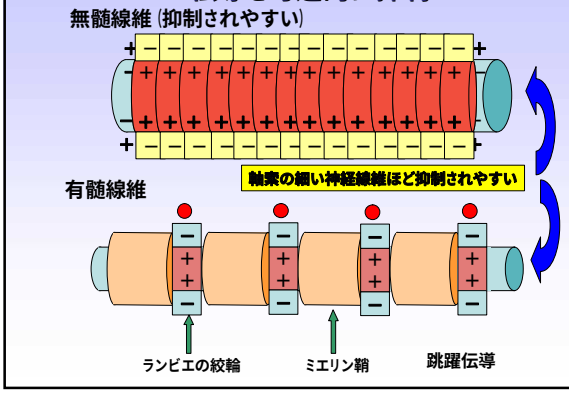
- 局所麻酔薬は、知覚神経、自律神経、運動神経のいずれの神経伝導も抑制する。
- 細い神経線維ほど抑制されやすい。
- 無髄線維は、有髄線維より感受性が高い。
- 感覚麻痺は、痛覚、温度感覚（冷感ついで温感）、触感の順に起こる。

局所麻酔薬は、

神経の伝導を抑制する薬物

文字分類		数字分類	髄鞘の有無	神経線維直径(mM)	伝導速度(m/S)	神経
A	α	Ⅰa	有(厚い)	12～20	70～120	筋の知覚神経(筋紡錘)・体性神経（運動）
		Ⅰb				筋の知覚神経(腱紡錘)・体性神経（運動）
	β	Ⅱ		5～12	30～70	知覚（触・圧）
	γ			3～6	15～30	γ－運動ニューロン
	δ	Ⅲ		2～5	12～30	知覚神経（痛・温・触）
B			有(薄い)	<3	3～6	交感神経節前線維
C	背髄後根	Ⅳ	無	0.5～2	0.5～2	知覚神経(痛)反射神経
	交感神経			0.3～1.3	0.7～2.3	交感神経節後線維

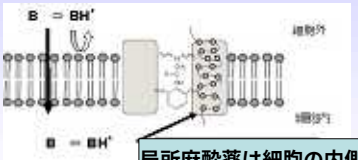
電位依存性Na^+チャネルを遮断し、活動電位の伝導を可逆的に抑制



$[B] + H_2O \Leftrightarrow [BH^+] \pm [OH^-]$

解離型のBが細胞膜を通過して、神経細胞内に入る。

神経細胞内で、解離型に変換されて作用を発現



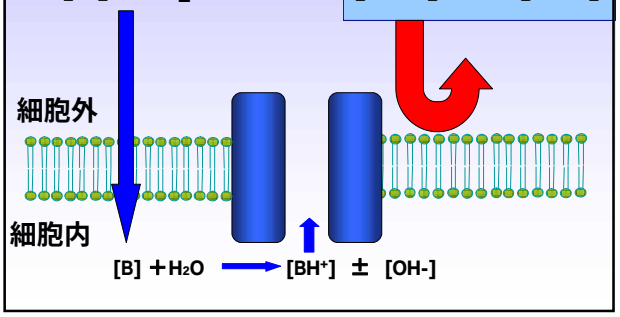
組織のpHによって効力が影響される

局所麻酔薬は細胞の内側から作用する。
細胞外からは直接作用を示すことはない

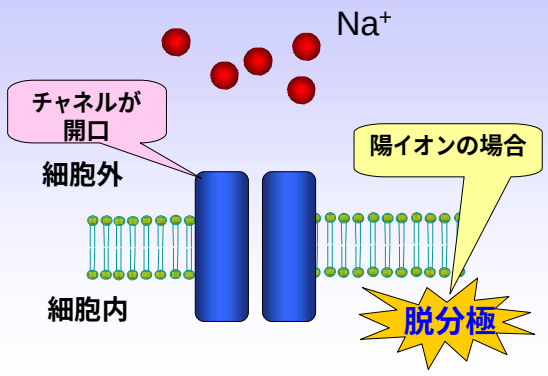
組織のpHによって効力が影響される

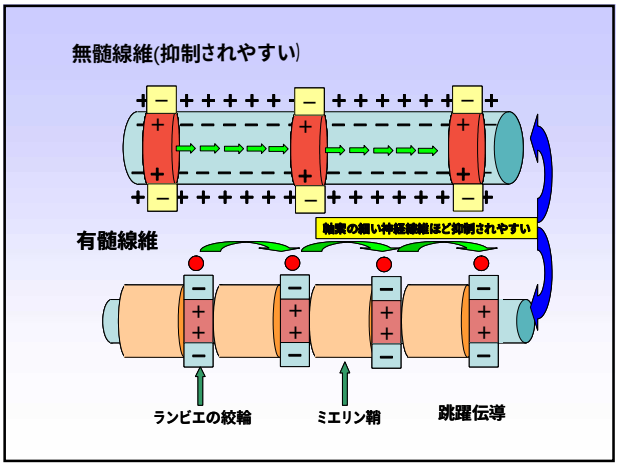
- 酸性部位ではイオン型が増加

$[B] + H_2O \rightleftharpoons [BH^+] \pm [OH^-]$



イオンチャネル



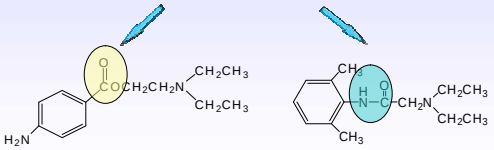


方　法	特　　徴	適応　適用部位
表面麻酔	粘膜に表面から塗布して麻酔する方法。知覚神経末端に作用するので、組織浸透性が良いもののみが用いられる。 極性の高い薬物は浸透性が悪いので用いられない。	挿管，外傷，火傷，潰瘍の疼痛除去 粘膜（口腔、咽頭、結膜など），角膜
浸潤麻酔	目的とする部位に皮下または皮内注射により浸潤し、知覚神経の末端（細い線維）を麻痺させる。	抜歯，皮膚、耳鼻科の手術など
伝達麻酔	神経幹、神経節の周辺に注射し、その神経支配の領域に比較的広範囲に作用する。神経線維の途中で神経が太いので高濃度で用いる。	三叉神経痛，骨折整復など
硬膜外麻酔	脊柱管内の硬膜外腔に射。注硬膜外は髄液で満たされていないので投与位置を限定することができるが、テクニック的には難しい。	下腹部，胸部の手術 脊髄後根の周辺
脊髄麻酔	脊柱管内のくも膜下腔に注射。脳脊髄液（腰髄麻酔など）	下半身の手術

①　過敏症　【副作用】

局所刺激によるアレルギー症状として発赤まれにアナフィラキシーショックを起こす特にエステル型で見られやすい。アミド型薬物はまれ。

プロカイン　と　リドカイン
(エステル型とアミド型)



②　急性中毒

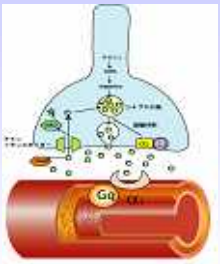
局所麻酔薬が循環中に入ると、急性中毒を引き起こし、循環反射が消失して脳虚血症状を引き起こす。重症の場合には、延髄が抑制され呼吸中枢を含む中枢抑制、けいれん、循環虚脱などのショック症状を引き起こす。

③　血管収縮薬（アドレナリン、ノルアドレナリン）

を添加して投与する場合には、これらの薬物による相互作用等（三環系抗うつ薬、MAO阻害薬、ブチロフェノン系、フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬等）についても注意が必要である。

1　塩酸コカイン（エステル型）（アルカロイド）

交感神経終末モノアミントランスポーターに直接結合し、ノルエピネフリンの再取り込みを抑制するため血管を収縮させる（局所麻酔時間が延長される）。

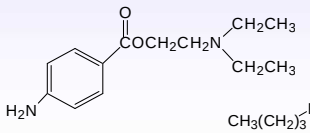


中枢神経系ではドパミンの再取り込み阻害による強い興奮作用を示す。連用で精神的依存を起こしやすい。この作用は、慢性中毒の原因ともなる。

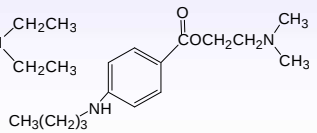
組織浸潤性がよいので**表面麻酔**に用いられる。

プロカイン、テトラカイン

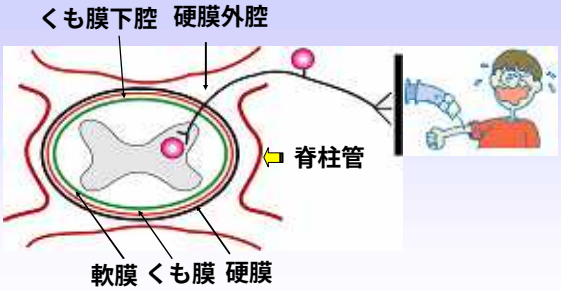
【薬理作用】
プロカインは、麻酔作用は弱いが毒性も少ない。粘膜からの浸透性が悪いため表面麻酔には用いられない。
テトラカインは、効力も毒性もプロカインより強い(10倍)。テトラカインは脊髄麻酔によく用いられる。



プロカイン

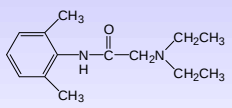


テトラカイン

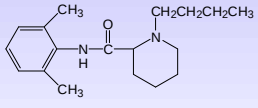


II　アミド型（エステラーゼで分解されにくい）

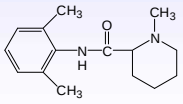
リドカイン,ブピバカイン,ジブカイン,メピバカイン



リドカイン



ブピバカイン



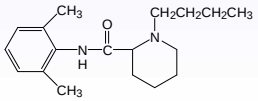
メピバカイン

塩酸リドカイン【薬理作用】

- 表面・浸潤・伝達麻酔効果は、塩酸プロカインよりも強く、作用持続時間は塩酸プロカインよりも長い。 エステル型に過敏のヒトには第１選択薬である。リドカインは、すべての麻酔によく用いられる。

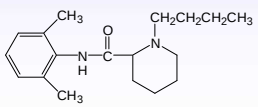
ブピバカイン【薬理作用】

- 効力が大きく持続時間も長い。表面麻酔以外のすべての局所麻酔 に適用できる。ジブカインは、効力も強いが毒性も強いので、 表面麻酔と、脊髄麻酔に限られる。



メピバカイン【薬理作用】

- リドカインと同様の作用を示すが、作用発現が早く、持続時間は同程度かやや長い。
  弱いながら本薬自身が血管収縮作用を有する。



オキセサゼイン（内服）

- 胃炎、胃潰瘍に用いられる。強酸性化でも安定で、pH 1でも作用する。
- 胃からのガストリン分泌を抑制し、二次的に胃酸分泌を抑制する。