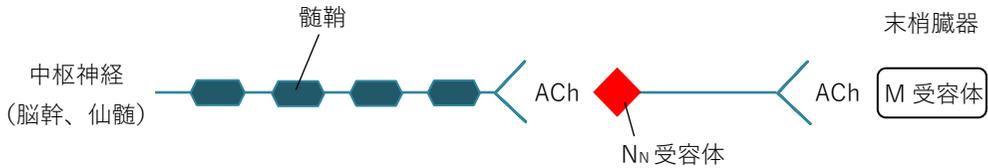


2 副交感神経系に作用する薬

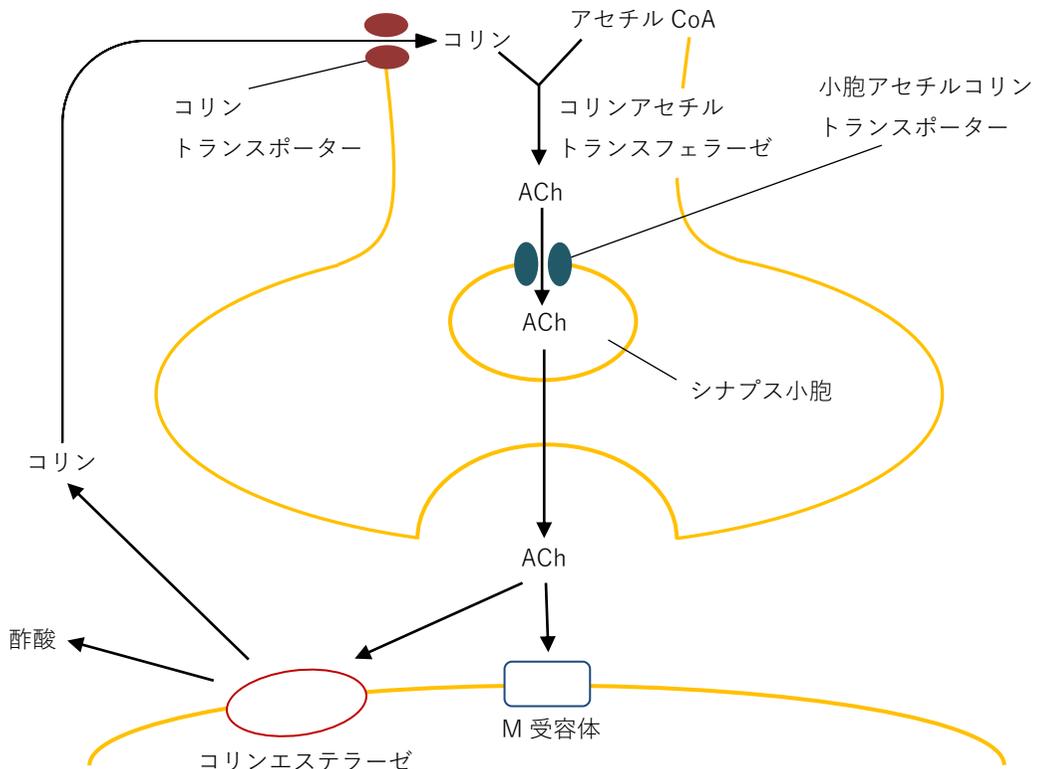
副交感神経系は、安静時や睡眠時に優位になり、エネルギーを蓄えるように生体反応（縮瞳、気管支収縮、心拍数減少、消化管運動の促進、グリコーゲン合成の促進など）が起こる。

1 副交感神経系の情報伝達機構

副交感神経は、脳幹（中脳、橋、延髄）、仙髄から発現しており、長い節前線維（コリン作動性神経）と短い節後線維（コリン作動性神経）で構成されている。



基本、副交感神経の節後線維は、コリン作動神経であり、神経終末よりアセチルコリンを放出し、末梢臓器に情報を伝達する。

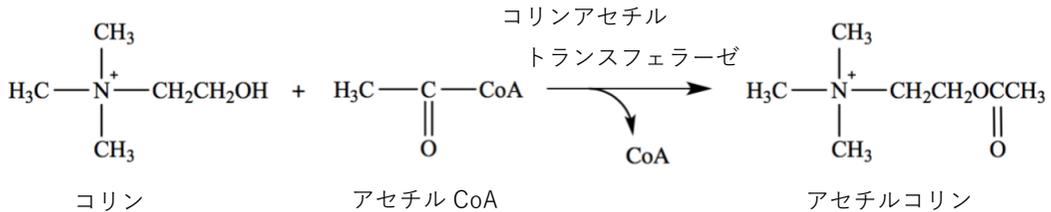


副交感神経終末に興奮が伝わると、ACh が分泌され、効果器のムスカリン性アセチルコリン受容体 (M 受容体) が刺激されることにより副交感神経興奮作用を示す。分泌された ACh は、コリンエステラーゼによる酢酸とコリンに分解され、コリンは神経細胞内に取り込まれる。

2 アセチルコリンの生合成と不活化

1) アセチルコリンの生合成

コリン作動性神経内において、アセチルコリンは、コリンアセチルトランスフェラーゼによりコリンとアセチル CoA から合成される。合成されたアセチルコリンは、小胞アセチルコリントランスポーターを介してシナプス小胞に蓄えられる。

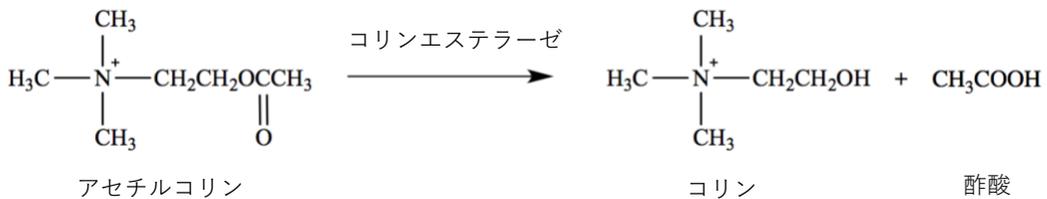


アセチルコリンの原料について

アセチルコリンの原料であるコリンは、肝臓で生合成され、アセチル CoA は、ミトコンドリアで生合成される。

2) アセチルコリンの不活化

アセチルコリンは、コリンエステラーゼにより酢酸とコリンに分解される。



コリンエステラーゼ (ChE)

コリンエステラーゼには、陰性部とエステル部がある。コリンエステラーゼの陰性部が ACh の第 4 級アンモニウムとイオン結合し、エステル部がカルボニルと共有結合することにより酢酸とコリンに加水分解される。

●コリンエステラーゼの分類

コリンエステラーゼには、アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼ（別名：偽性コリンエステラーゼ、血漿コリンエステラーゼ）がある。

	アセチルコリンエステラーゼ	ブチリルコリンエステラーゼ
存在部位	シナプス後膜 シナプス間隙 赤血球	血漿 肝臓
基質	アセチルコリンのみ	アセチルコリン スキサメトニウム エステル型局所麻酔薬 など

3 副交感神経興奮薬（コリン作動薬）

副交感神経興奮薬とは、副交感神経節後線維により支配されている効果器官に作用する薬のことであり、①直接型コリン作動薬（直接ムスカリン性アセチルコリン受容体に作用して効果器を興奮させるもの）、②間接型コリン作動薬（コリンエステラーゼを阻害することによりアセチルコリンの分解を抑制し、間接的にムスカリン性アセチルコリン受容体を刺激して効果器を興奮させるもの）に分類される。

1) 直接型コリン作動薬

直接型コリン作動薬は、アセチルコリン受容体に結合し、内因性アセチルコリンと同様の細胞内反応を起こす。直接型コリン作動薬は、コリンエステル類、合成コリンエステル類、コリン作動性アルカロイドに分類される。直接型コリン作動薬は、アセチルコリン受容体選択性によりニコチン受容体とムスカリン受容体の両方を刺激するものと、ムスカリン受容体のみ刺激するものが存在する。

(1) コリンエステル類

① アセチルコリン (ACh)

アセチルコリンは、自律神経節前線維の伝達物質として働く他、ムスカリン受容体を刺激することにより副交感神経興奮作用を示す。アセチルコリンは4級アンモニウムであるため、血液脳関門を通過することができず、中枢作用を示さない。

a) ムスカリン様作用

- ・副交感神経節後線維に支配されている効果器（臓器）がアセチルコリンにより刺激されることにより、副交感神経興奮作用が現れる。

副交感神経興奮作用

心臓抑制 (M_2)、気管支収縮 (M_3)、縮瞳 (M_3)、
腸管収縮 (M_3)、膀胱平滑筋収縮 (M_3)、膀胱括約筋弛緩 (M_3)

- ・ムスカリン様作用は、アトロピンやスコポラミンにより遮断される。

b) ニコチン様作用

- ・自律神経節でニコチン性アセチルコリン N_N 受容体が刺激されると、アセチルコリンやノルアドレナリンが遊離される。
- ・副腎髄質でニコチン性アセチルコリン N_N 受容体が刺激されると、ノルアドレナリンやアドレナリンが遊離される。
- ・神経接合部でニコチン性アセチルコリン N_M 受容体が刺激されると、骨格筋が収縮する。
- ・ N_N 受容体は、ヘキサメトニウムで遮断することができ、 N_M 受容体はトボクラリンにより遮断することができる。

アセチルコリンによるムスカリン様作用とニコチン様作用

アセチルコリンは、ムスカリン様作用が強く、ニコチン様作用が弱い。そのため、アセチルコリンを少量投与しても、ニコチン様作用はほとんど認められない。

なお、アセチルコリンによりニコチン様作用を発現させるためには、ムスカリン受容体遮断薬を投与後、大量のアセチルコリンを静脈内投与する必要がある。

<アセチルコリンの血圧反転>

●少量のアセチルコリンを投与した場合

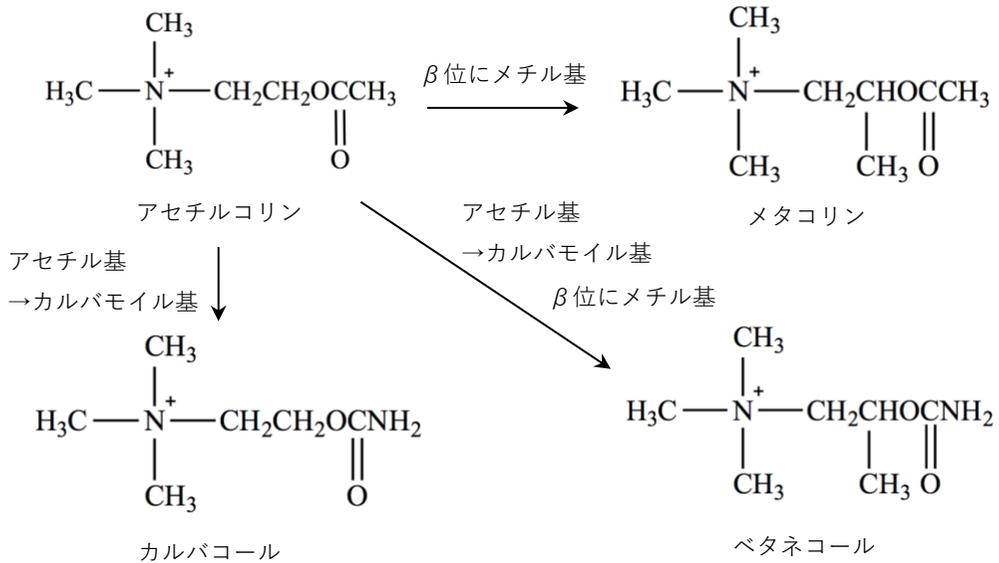
- 1 血管内皮細胞に存在する M_3 受容体が刺激され、一酸化窒素合成酵素が活性化される。
- 2 一酸化窒素合成酵素が活性化されることによりアルギニンからの一酸化窒素の合成が促進する。
- 3 血管内皮細胞で合成された一酸化窒素が血管平滑筋に移行し、血管平滑筋細胞内でサイクリック GMP (cGMP) を増加させ、それにより血管が弛緩する (血圧が低下する)。

●ムスカリン受容体遮断薬投与後、大量のアセチルコリンを投与した場合

ムスカリン受容体遮断薬 (アトロピンなど) を前投与し、その後、大量のアセチルコリンを投与すると、アセチルコリンにより交感神経節後線維や副腎髄質にある N_N 受容体が刺激され、ノルアドレナリンやアドレナリン遊離が促進し、血圧上昇が認められる。

(2) 合成コリンエステル類

合成コリンエステル類には、ベタネコール、カルバコール、メタコリンなどが存在する。合成コリンエステル類はアセチルコリンと異なり、コリンエステラーゼにより分解されにくい。また、ムスカリン作用が強く、ニコチン作用を弱くした化合物が多い。合成コリンエステル類は、アセチルコリンと同様に4級アンモニウム化合物であることから、血液脳関門を通過しにくい。



アセチルコリンのアセチル基をカルバモイル基に置換すると、コリンエステラーゼにより分解されにくくなることから、アセチル基をカルバモイル基に置換したベタネコール、カルバコールはコリンエステラーゼにより分解されにくい。また、β位にメチル基を導入することでニコチン様作用が弱くなることから、β位にメチル基を有するメタコリンやベタネコールはニコチン様作用が弱い。

① ベタネコール

<作用>

- ・腸管、膀胱平滑筋に対してムスカリン様作用を示すことにより、腸管、膀胱平滑筋を収縮させる。
- ・ニコチン様作用をほとんど示さない。

<適用>

手術後及び分娩後の腸管麻痺
麻痺性イレウス
低緊張性膀胱による排尿困難

<主な副作用>

悪心、嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、発汗、徐脈、血圧低下、縮腫 など

<補足>

コリンエステラーゼにより分解されないため、持続的に作用する。

② カルプロニウム

<作用>

局所血管拡張作用を示す。

<適用>

円形脱毛症

<補足>

皮膚透過性が高い
血清コリンエステラーゼにより分解されにくいいため、作用が持続的である。

(3) コリン作動性アルカロイド

① ピロカルピン

<作用>

- ・眼に対してムスカリン様作用を示すことにより、瞳孔括約筋を収縮させ縮腫を起こすとともに毛様体筋を収縮させることにより眼圧降下作用を示す。
- ・ニコチン様作用をほとんど示さない。

<適用>

診断または治療を目的とした縮腫（点眼）
緑内障（点眼）
シェーングレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善（経口）

<主な副作用>

多汗、嘔気、下痢、悪寒、腹痛、縮腫、結膜充血 など

<補足>

コリンエステラーゼにより分解されない

2) 間接型コリン作動薬 (コリンエステラーゼ阻害薬)

間接型コリン作動薬は、コリンエステラーゼを阻害し、シナプス間隙のアセチルコリン濃度を高めることによりムスカリン様作用及びニコチン様作用を示す薬物である。

コリンエステラーゼ阻害薬には、コリンエステラーゼを可逆的に阻害するものと、コリンエステラーゼを非可逆的に阻害するものがある。

●可逆的 ChE 阻害薬

フィゾスチグミン、ネオスチグミン、ジスチグミン、ピリドスチグミン、アンベノニウム、エドロホニウムなどがある。可逆的 ChE 阻害薬は、ChE のエステル部、陰性部に結合することにより ChE を可逆的に阻害する。

エステル部に結合	フィゾスチグミン
エステル部、陰性部に結合	ネオスチグミン、ジスチグミン、ピリドスチグミン、アンベノニウム
陰性部に結合	エドロホニウム

ネオスチグミンは、ChE のエステル部をカルバモイル化することにより ChE 阻害作用を示す。ChE のエステル部がカルバモイル化されても、時間が経過すると加水分解され、もとの状態に戻るため、再び ChE として活性を示すようになる。

エドロホニウムは陰性部に結合することで ChE と ACh の結合を阻害し、短い間 ChE を阻害する (結合部位が陰性部のみであることから、ChE に結合している時間が短い)。

●非可逆的 ChE 阻害薬

サリンおよびパラチオンは、ChE のエステル部をリン酸化することにより ChE 阻害作用を示す。ChE のエステル部がリン酸化されると、時間が経過してももとの状態に戻らないため、再び ChE として活性を示すまで長時間を要する。

ChE がリン酸化された場合、ChE をもとの状態に戻すためには、再賦活化薬であるプラリドキシム (PAM) を投与する必要がある。

(1) 可逆的コリンエステラーゼ阻害薬

① フィゾスチグミン

<作用>

- ・ChEのエステル部をカルバモイル化することによりChEの作用を可逆的に阻害し、AChの分解を抑制する。
- ・縮瞳（瞳孔括約筋の収縮促進）、毛様体筋収縮による眼圧低下、腸管機能の亢進、心機能抑制、血管拡張による血圧降下、唾液や胃液の分泌促進を起こす。
- ・骨格筋の神経節接合部のAChの分解を抑制することにより骨格筋を収縮させる。

<補足>

カラバル豆に含まれる天然コリンエステラーゼ阻害薬であり、3級アミンであることから生体膜を透過するため、経口投与で効果を発揮する。また、血液脳関門を通過するため、中枢興奮作用を示す。

② ネオスチグミン

<作用>

- ・ChEの作用を阻害することによりシナプス間隙のAChの濃度を上昇させる。
- ・腸管機能の亢進、排尿筋収縮作用を示す。
- ・ニコチン受容体（N_N受容体、N_M受容体）を直接刺激する。

<適応>

- ・重症無力症
- ・手術後及び分娩後の腸管麻痺・排尿困難
- ・消化管機能低下

<補足>

- ・フィゾスチグミンを基本構造として合成された合成ChE阻害薬
- ・第四級アンモニウム化合物であり、血液脳関門を通過しないため、中枢作用を示さない。
- ・副作用としてコリン作動性クリーゼを引き起こすことがあるため注意する必要がある。

コリン作動性クリーゼ

AChによるムスカリン作用、ニコチン作用が過剰に現れ、呼吸困難を伴う危険な状態になることをコリン作動性クリーゼという。コリン作動性クリーゼは、可逆的ChE阻害薬が必要以上にChEを阻害することにより、誘発されることが多い。

治療法として、ChE阻害薬の中止、呼吸管理、抗コリン薬（アトロピンなど）の投与を行う。

腹痛、下痢が現れることがあるため、ChE阻害薬投与中に腹痛、下痢が現れた場合には、コリン作動性クリーゼの初期症状である可能性があるため注意が必要がある。

③ ジスチグミン ④ ピリドスチグミン ⑤ アンベノニウム ⑥ エドロホニウム

第4級アミンであり、血液脳関門を通過しないため、中枢作用を示さない

<作用>

・ChEに結合し、ChEとAChとの結合を阻害することにより、AChの分解を抑制する。

<適応>

③：排尿困難、緑内障、重症筋無力症

④、⑤：重症筋無力症

⑥：重症筋無力症の診断

<補足>

エドロホニウムは、作用時間が短いため、治療薬として使用されることはない（重症筋無力症の検査・診断に用いられる）。

⑦ アコチアミド

・消化管のChEを阻害することにより、ACh濃度を上昇させることで、消化管においてムスカリン作用を促進させる。

・機能性ディスぺプシアに効果を示す。

機能性ディスぺプシア

内視鏡では胃の粘膜などには異常が認められないが、胃の働き（機能）問題があり、胃もたれや、早期満腹感、みぞおちの痛みなどの症状を呈する疾患

⑧ ドネペジル ⑨ ガランタミン ⑩ リバスタグミン

アルツハイマー型認知症の進行抑制に用いられる ChE 阻害薬
第3級アミンであり、血液脳関門を通過し、中枢作用を示す。

<作用>

- ⑧～⑩：中枢の ChE を阻害し、シナプス間隙の ACh の濃度を上昇させることによりアルツハイマー型認知症の進行を抑制する。
- ⑨：ニコチン性アセチルコリン受容体アロステリック部位に結合し、ニコチン性アセチルコリン受容体感受性を増大させる。
- ⑩：ブチルコリンエステラーゼ阻害作用し、アセチルコリン濃度を上昇させる。

<適応>

- ⑧：アルツハイマー型認知症の進行抑制、レビー小体型認知症の進行抑制
- ⑨、⑩：アルツハイマー型認知症の進行抑制（軽度～中等度）

<主な副作用>

- ・消化器症状（食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛など）
- ・不整脈（徐脈、ブロックなど）
- ・めまい、傾眠、精神症状

<補足>

- ・消化器系の副作用を避けるために少量から投与を開始する。
 - ・アルツハイマー型認知症の進行の度合い、使用回数、剤型による使い分けを行う。
- ⑧：1日1回内服、軽度～重度のアルツハイマー型認知症に用いることができる
- ⑨：1日2回内服、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症に用いることができる
- ⑩：1日1回貼付、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症に用いることができる

(2) 非可逆的コリンエステラーゼ阻害薬

非可逆的 ChE 阻害薬には、有機リン系化合物（パラチオン、サリンなど）があり、ChE に結合し、ChE をリン酸化することにより非可逆的に阻害する。ChE が非可逆的に阻害されることにより ACh が体内に蓄積し、ムスカリン様作用（消化管運動促進、徐脈、気管支収縮、縮腫など）、ニコチン様作用（骨格筋の攣縮など）が現れる。

有機リン系化合物は脂溶性が高いため、血液脳関門を通過しやすく、中枢神経作用（不安、振戦、運動失調、錯乱、幻覚、昏睡など）を示す。

ChE がリン酸化された場合、ChE をもとの状態に戻すためには、再賦活化薬であるプラリドキシム（PAM）を投与する必要がある。

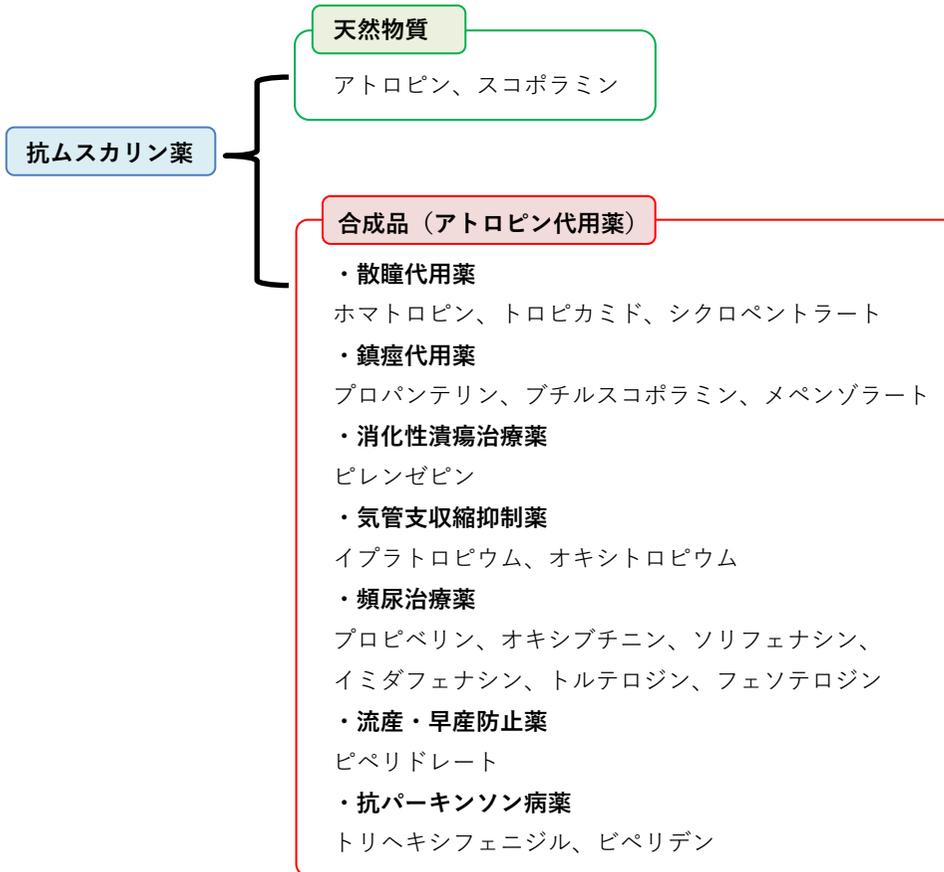
① パラチオン ② サリン

- ・パラチオンは殺虫剤として用いられていたが、中毒を起こすことがあるため、現在は使用が禁止されている。
- ・パラチオンは P450 により活性代謝物であるパラオクソンとなり ChE 阻害作用を示す。
- ・サリンは毒ガスであり、毒性が極めて高い。
- ・解毒薬として、ChE 再賦活化薬であるプラリドキシムおよび抗コリン薬であるアトロピンが用いられる。

4 副交感神経遮断薬（抗コリン薬）

副交感神経遮断薬とは、ムスカリン性アセチルコリン受容体を競合的に遮断する薬物のことであり、抗コリン薬、抗ムスカリン薬といわれる。

<抗コリン薬の分類>



抗ムスカリン薬には、天然品（ベラドンナアルカロイドであるアトロピン、スコポラミン）と合成品がある。合成品はアトロピン代用薬といわれ、アトロピンの欠点を補い、臨床で使用しやすくしたものである。

1) ベラドンナルカロイド

① アトロピン ② スコポラミン

<作用>

末梢作用

- ・瞳孔括約筋弛緩（散瞳）
- ・毛様体筋弛緩（遠視性調節麻痺、眼圧上昇）
- ・唾液、汗、気道分泌抑制
- ・腸、膀胱平滑筋弛緩（消化管の緊張低下、運動抑制、蓄尿機能改善）
- ・気管支平滑筋弛緩
- ・心拍数増加（頻脈）

中枢作用

- ①：多量で中枢興奮作用、大脳運動領の興奮
- ②：少量で鎮静、運動領を抑制する

<適応>

- ①：胃・十二指腸潰瘍における分泌ならびに運動亢進、胃腸のけいれん性疼痛、慢性便秘症、徐脈および洞房伝達障害、ECTの前投与、副交感神経興奮中毒

<主な副作用>

- ・口渇、便秘、排尿困難、遠視性調節麻痺、眼圧上昇

遠視性調節麻痺

副交感神経遮断薬を使用すると毛様体筋が弛緩することにより、レンズが薄くなり遠視性調節麻痺を起こす。

遠視：網膜よりも後ろでピントがあった状態

抗ムスカリン薬の代表的な禁忌疾患

- ・閉塞隅角緑内障：毛様体筋が弛緩することにより眼圧が上昇する
- ・排尿障害（前立腺肥大症を伴う）：排尿筋が弛緩することにより尿閉を起こす
- ・麻痺性イレウス：消化管平滑筋が弛緩することにより蠕動運動が抑制される
- ・重篤な心疾患：迷走神経が抑制され、心拍数が増加する

2) アトロピン代用薬

アトロピン代用薬は、合成品であり、アトロピンの欠点を改善し、臨床で使用しやすくしたものである。アトロピン代用薬には、散瞳代用薬、鎮痙代用薬、消化性潰瘍治療薬、気管支収縮抑制薬、頻尿治療薬、流産・早産防止薬、抗パーキンソン病薬などがある。

(1) 散瞳代用薬

① ホマトロピン ② トロピカミド ③ シクロペントラート

<作用>

- ・瞳孔括約筋弛緩（散瞳）
- ・毛様体筋弛緩（遠視性調節麻痺）

<補足>

- ・第3級アミンであり、点眼で用いられる。
- ・アトロピンに比べ作用時間が短い。

作用時間：アトロピン>ホマトロピン>シクロペントラート>トロピカミド

- ・②、③は、診断または治療を目的とする散瞳と調節麻痺に用いられる。
- ・眼底検査時には、散瞳させて広い範囲の眼底を観察する。

(2) 鎮痙代用薬

① プロバンテリン ② ブチルスコポラミン ③ メペンゾラート

<作用>

- ・消化管のけいれん性の痛みや蠕動運動亢進に伴う下痢を改善する。

<適用>

- ①：胃・十二指腸潰瘍、胃酸過多症、胃炎、腸炎などに伴う運動亢進並びに疼痛
- ②：胃・十二指腸潰瘍、胃酸過多症、胃炎、腸炎、痙攣性便秘などにおける痙攣並びに運動亢進
- ③：過敏大腸症

<補足>

- ・第4級アンモニウム化合物であり、消化管吸収が悪い。また、血液脳関門を通過しないため中枢作用はない。
- ・①、②：アトロピンよりも強い鎮痙作用を示す。
- ・①：多汗症にも用いられる。
- ・③：下部消化管に選択的に作用し、大腸の蠕動運動異常をきたした過敏性腸症候群における腹痛・下痢に用いられる。

(3) 消化性潰瘍治療薬

① ピレンゼピン

<作用>

- ・胃壁細胞からの胃酸分泌を抑制し、抗潰瘍効果を発揮する。

<適用>

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、上部消化管出血

<補足>

- ・M₁受容体に作用することで胃壁細胞からの胃酸分泌を抑制するとされているが、現在、他の受容体が胃酸分泌抑制に関与している可能性があると考えられている。

(4) 気管支収縮抑制薬

① イプラトロピウム ② チオトロピウム ③ グリコピロニウム

④ アクリジニウム ⑤ ウメクリジニウム

<作用>

- ・気管支平滑筋の M₃受容体を遮断することにより、気管支平滑筋を弛緩させる。

<適用>

- ①：気管支喘息、慢性気管支炎
- ②：慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息（スピリーバレスピマットのみ）
- ③～⑤：慢性閉塞性肺疾患

<補足>

- ・①：SAMA（短時間作用性抗コリン薬）
- ・②～⑤：LAMA（長時間作用性抗コリン薬）

(5) 流産・早産防止薬

① ピペリドレート

<作用>

- ・子宮平滑筋、腸管平滑筋の M₃受容体を遮断することにより、子宮平滑筋、腸管平滑筋を弛緩させる。
- ・Oddi括約筋の収縮を抑制する。

<適用>

- ・胃・十二指腸潰瘍、胃炎、腸炎、胆石症などによる痙攣性疼痛
- ・切迫流産・早産における諸症状の改善

<補足>

- ・3級アミンである。

(6) 頻尿治療薬

- ① プロピペリン ② オキシブチニン
③ ソリフェナシン ④ イミダフェナシン ⑤ トルテロジン ⑥ フェソテロジン

<作用>

- ・膀胱平滑筋の M₃受容体を遮断することにより、膀胱平滑筋を弛緩させる。

<適用>

- ①：神経因性膀胱、神経性頻尿などにおける頻尿、尿失禁
過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁
②：神経因性膀胱、不安定膀胱の頻尿、尿意切迫感、尿失禁
③～⑥：過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁

<補足>

- ・①：Ca拮抗作用により膀胱平滑筋の異常収縮を抑制する作用も有する。
- ・④：M₁受容体遮断作用により ACh の遊離を抑制する作用も有する。

(7) 抗パーキンソン病薬

- ① トリヘキシフェニジル ② ビペリデン ③ プロフェナミン

<作用>

- ・中枢（線条体）において、抗コリン作用を示す。
- ・パーキンソン病、パーキンソン症候群により相対的に亢進したコリン作用に拮抗することで運動症状を改善する。

<適用>

- ・特発性・その他のパーキンソニズム
- ・向精神薬投与によるパーキンソニズム

<補足>

- ・3級アミンであり、血液脳関門を通過することで中枢作用を示す。

◇関連問題◇

第 97 回問 26、第 97 回問 153、第 98 回問 28、第 99 回問 28、第 100 回問 26、第 100 回問 154、
第 102 回問 153、第 103 回問 29、第 104 回問 27