

1 神経-筋接合部

	競合的遮断薬	脱分極性遮断薬
代表的な薬	d-ツボクラリン パンクロニウム etc	スキサメトニウム デカメトニウム etc
d-Tc	協力	拮抗
抗 ChE	拮抗	効果少ない
感受性の差	人猫<兎<マウス<ラット	人猫>兎>マウス>ラット
筋別の感受性	赤筋>白筋	赤筋<白筋
初期の興奮作用	全くない or 極めて軽微	種差・筋肉差がある

1.1 抑制（筋弛緩薬）

■競合性 *1

d-ツボクラリン（クラレー）

- 消化管からは殆ど吸収されない。脳や胎盤に分布しない。
- 全身麻酔の補助薬として利用。重症筋無力症の診断・喉頭痙攣の治療。
- 副作用は、呼吸を抑制・自律神経節の遮断・ヒスタミン遊離。

パンクロニウム

- dTC に似ているが、神経節遮断作用・ヒスタミン遊離作用がない。

■脱分極性

- 脱分極の初期には、一時的に Na^+ チャネルが開いて活動電位が起こるため、筋収縮を起こす。その後脱分極の持続により Na^+ チャネルが不活化し活動電位の発生ができなくなり、神経筋接合部の伝達が阻害される（第 I 相作用）。
- その後、終盤の再分極に関わらず伝達の阻害が持続される（第 II 相作用）。
- ChE で分解されにくいいため、効果は持続的。

スキサメトニウム（サクシニルコリン）

- 神経筋接合部の ChE では分解されにくい。血漿中の非特異的 ChE（ブチニルコリンエステラーゼ）で急速に分解される。ただし、犬・ウシはこの活性が低いので作用が強く現れる。
- 筋弛緩薬として、麻酔時に併用・保定・気管カニューレ挿入・内視鏡の挿入など。

デカメトニウム

（ダントロレン）

- 骨格筋の T 管～筋小胞体 間の信号を遮断して、 Ca^{++} の遊離を抑制して筋弛緩。
- 豚のハロタン・イソフルラン麻酔時の悪性高熱症発症時の痙攣を抑制。

*1 他に、局所麻酔（ Na^+ チャネル（や高濃度で K^+ チャネル）の開口を阻害。）・ヘミコリニウム（コリンの取り込みを阻害。）・クロロスチルバゾール（Ach 合成酵素のコリンアセチル基転移酵素 CAT を阻害。）・テトロドトキシン TTX（細胞膜外から

Na^+ チャネルだけを塞ぎ、軸索部位の興奮伝導を阻害。）・クモ毒（Ach を多量に放出させ、Ach を枯渇させる。）・ボツリヌス菌毒素 BTX や Mg^{2+} （Ach 遊離を阻害。）・アトロピンやスコポラミン（ムスカリン受容体を占有し、Ach の結合と拮抗。）

1.2 興奮

作用	フィソスチグミン	ネオスチグミン	有機リン
M	循環器・外分泌・瞳孔	膀胱・消化管	強い
N _M	筋緊張を高め痙縮（d-ツボクラリンで拮抗）		
中枢	作用あり（BBB 突破）	なし（突破できない）	作用あり
臨床	緑内障	消化管運動・筋無力症	駆虫/殺虫

ChE 阻害薬：ネオスチグミン etc カルバメート化合物（ChE を可逆的阻害）・パラチオン etc 有機リン化合物（不可逆的阻害）

コリン作動薬：CCh・BCh etc コリンエステル類（要は Ach の仲間）。ChE の作用を受けない。

グアニジン^{*2}：Ach の遊離を増加（枯渇させにくいので、連用でも抗コリン作用はでにくい）。

■有機リン化合物

- 非可逆的な ChE 阻害薬。
- 脂溶性が高く、皮膚からも吸収。
- 血液脳関門通過 → 錯乱・運動失調・昏睡。

中毒には、コリンエステラーゼ再賦活化薬（プラリドキシム PAM。ChE と結合している有機リン化合物と結合して酵素活性基から遊離させる）を用いる。

2 局所麻酔薬

	表面	浸潤	伝導	脊髄	発現	持続
エステル プロカイン		○		○	遅い 短い	作用は弱い
テトラカイン	○			○	遅い 長い	
アミノ安息香酸エチル	○				遅い 長い	軟膏で利用
アミド リドカイン	○	○	○	○	速い 長い	
ジブカイン	○	○		○	速い 長い	作用は強い

■作用機序 非解離型 (B) → 単純拡散により細胞膜を通過 → 解離型 (BH⁺) → 細胞膜の内側から Na⁺ チャンネル・(高濃度で) K⁺ チャンネルに結合 → チャンネルの開口を阻害する。

■作用に影響を与える因子 ? 自律 N > 知覚 N (痛 > 冷 > 温 > 触 > 深部) > 運動 N

神経の太さ 細い > 太い 細胞膜表面積が狭く、チャンネルが抑制されやすい。
 神経の種類 無髄 > 有髄 跳躍伝導は、遮断されたランビエ絞輪が数個あっても跳躍する。
 活動の状態 活動 > 休止 活動電位が発生し (Na⁺ チャンネルが開い) ているときの方が作用しやすい。
 体液の pH 塩基 > 酸性 炎症部位は酸性なので作用 ∇^{*1}。

薬物の化学構造構造活性相関・量適用濃度・血管収縮^{*2} etc でも影響。

■プロカイン (エステル型)

- 表面麻酔作用は弱い (pKa=8.9・遊離塩基の水溶性が高い → 粘膜透過性が悪い)。毒性が低く有用。
- 中枢興奮作用 (過剰投与では痙攣 - ペントバルビタールで治療)。
心臓に対してはキニジン様作用 (末梢血管の拡張。心臓の収縮力・興奮性・伝導速度 ↓)。
- 大量吸収により、中枢神経の興奮 (不穏・振戦・間代性痙攣 etc) ・循環の抑制。
- 分解産物の PABA がサルファ剤の抗菌作用に拮抗する^{*3}。

■リドカイン (アミド型)

- プロカインに比べて、組織浸透性・作用の発現・効力とも高い。pKa が低い・分配係数高い
- 心臓 (抗不整脈作用 → 心停止) ・中枢抑制 (鎮静・催眠 → 筋痙攣・嘔吐)。代謝産物の monoethyl glycinyldine → 嘔吐・子犬の抗不整脈作用
- 吸収・消失は速やか。(吸収 → 肝マイクロソームで N-脱アルキル化・加水分解・硫酸抱合 → 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline → 尿)
- 痙攣の治療には、ペントバルビタールは使えない^{とも}に中枢を抑制!! 。

*1 局所麻酔薬の多くは、pKa=7~9 であり、体液 pH がこれに近くなると非解離型が増加し、細胞膜脂質を含むミエリン鞘を透過しやすくなる。pKa が低いほど速効性。

*2 血管収縮

- 局所麻酔薬と血管収縮薬 (NE など) 併用 → その部位の血流の低下 → 吸収の遅延・持続時間の延長・副作用の発現頻度の低下。
- 筋肉血管では、Adr 受容体は β₂ が主体であり、興奮によって血管が拡張するので危険。

*3 PABA とサルファ剤の拮抗 (プロカイン → PABA + ジエチルアミノエタノール (全身作用の一端))
 - 細菌の発育には、葉酸が必要。
 - サルファ剤は、葉酸の合成を阻害。
 - パラアミノ安息香酸 PABA は、葉酸合成の基質を増やす → サルファ剤の効力を低下。

■適用方法 p56 fig.7-7

表面麻酔 : 粘膜・角膜・創傷面 etc などに塗布する。一般にリドカインを使用する浸透性が高い。

浸潤麻酔 : 皮下に少量ずつ溶液を注入して浸潤させ、知覚神経末端を麻酔。

伝達麻酔 : 神経幹の近くに高濃度の薬液を注入して、その神経の支配下の知覚を失う。

脊髄麻酔 : 腰椎麻酔。くも膜下腔に注射し、脊髄神経根を遮断する。

硬膜外麻酔 : 脊椎硬膜外に注射し、硬膜からでた脊髄神経根を遮断する。遮断の範囲は特定でき、注入部位・薬液の量・濃度・動物の体位によって異なる。

3 自律神経節

受容体	興奮薬	遮断薬
N_N	ニコチン	多量ニコチン (脱分極) ヘキサメトニウム (競合)
M	ムスカリン	アトロピン

■ニコチン (興奮・脱分極型遮断)

- N_N 受容体に結合して脱分極させ、節後ニューロンの興奮を起こす。
- → 代謝されにくいので長時間作用 → 脱分極性遮断を起こし興奮 (fast EPSP^{*1} の発生) が低下する。^{*2}

■ヘキサメトニウム C6 (競合型遮断)

- N_N 受容体で Ach の結合と競合する。
- $(CH_3)_3N-(CH_2)_n-N(CH_3)_3$ のメチレン基が 6 つのとき、一番作用が大きくなる。
デカメトニウムは、メチレンが 10 個で、 N_M 受容体に親和性を持つ (筋弛緩作用)。

■ロベリン

- ニコチンと同じような態度をとる。
- 頸動脈小体の化学受容体に対する呼吸興奮作用が強く、これによる反射性呼吸興奮作用がニコチンより強い。麻酔事故における蘇生薬として使われた。But 安全性が低い

p65 fig.7-14

活動電位が発生するためには、 Na^+ チャネルが開くのには十分な脱分極が必要であるが、IPSP^{*3} や slow EPSP^{*4} によってあらかじめ脱分極気味なら、少なくともよい (過分極気味ならその反対)。

*1 fast EPSP (速い興奮性シナプス後電位)

- Ach が N_N 受容体を活性化することでおきる。不応期が 1msec と短い。
- この局所電位が閾値に達すると Na^+ チャネルが開き、脱分極がおきる。情報の伝達にはこの反応が必要。
- ヘキサメトニウムで遮断。

- Ach 放出 → 介在ニューロンのムスカリン受容体を活性化 → ドパミン放出 → 節後ニューロンを活性化して、過分極を起こす。不応期は 35msec。
- 節前 n ~ 介在 n = アトロピンで遮断
- 介在 n ~ 節後 n = α 遮断薬によって遮断。

*4 slow EPSP (遅いシナプス後電位)

- Ach がムスカリン受容体・ α_2 受容体を活性化しておきる。不応期は数 100msec と長い。
- アトロピンで遮断。

*2 ニコチンは毒性が強く、治療薬として用いない。急性中毒は、悪心・嘔吐 → 腹痛・下痢。初期には精神錯乱・呼吸興奮・血圧上昇・脈拍減少、後期には血圧降下・高級困難・虚脱 etc、呼吸筋の麻痺により死亡。

*3 IPSP (抑制性シナプス後電位)

4 コリン作動薬

■作用機序 p50 7-2

4.1 興奮

	ACh	CCh	BCh
ChE 分解	される	ない	ない
ムスカリン			
循環	++	+	±
消化管	++	+++	+++
眼	+	++	++
ニコチン	++	+++	±

アセチルコリン：低濃度でムスカリン（副交感神経刺激様）作用、高濃度でニコチン（交感神経・副腎髄質刺激）作用。

カルバコール：コリンエステル類の中で、もっとも強力で持続。ムスカリン作用&強いニコチン作用。
馬の疝痛・牛の第一胃アトニーの治療。

ベタネコール：膀胱収縮力が低下したときの排尿促進薬。

ピロカルピン（アルカロイド類）：ムスカリン作用のみ（ACh より弱い）。

唾液腺分泌 △。眼内圧の低下（緑内障治療）。虹彩括約筋・毛様体筋の収縮。

4.1.1 抑制（ムスカリン受容体拮抗）

	アトロピン	スコポラミン
持続		>
平滑筋		>
循環		>
眼		<
腺分泌		<
中枢作用	なし	弱い抑制
	中毒量で興奮	量 ∝ 作用

5 アドレナリン作動薬

■効果

	力価	効果
α_1	Epi>NE $\gg$ Iso	血管収縮。(拡張は β_2)
α_2	Epi>NE $\gg$ Iso	中枢からの交感神経緊張↓。 ?腸管壁内神経からの Ach 放出↓ → 腸管運動↓。
β_1	Iso>Epi $\geq$ NE	心拍数 Δ ・収縮力を高める ^{*1} 。肝臓での解糖促進
β_2	Iso>Epi $\gg$ NE	筋/内臓血管の拡張・(気管支/消化管/子宮 etc) 内臓平滑筋の弛緩
β_3		脂肪分解↑

■作用機序 p52 fig.7-4

カテコールアミン類が生成される部位

- 交感神経の節後ニューロン
- 中枢神経系の一部のニューロンの末端
- 副腎髄質 (交感神経の緊張& Ach 分泌 → 副腎髄質 (の N_N 受容体) が刺激 → 顆粒中で、NE から生成して蓄積していた Epi を血中に放出 (NE も放出される) 。)

^{*1} ペースメーカー活動を増強して心拍数 up (陽性変時作用) 房室結節内伝導速度 up (陽性変伝導作用) と不応期の短縮を起こす。
また、心筋収縮力 up (陽性変力作用)・収縮後の弛緩速度 up。

5.1 興奮

p71 7-17

受容体作動：

伝達物質遊離：エフェドリン（交換神経終末から、NEを放出させる。）

アンフェタミン（メタンフェタミンとともに中枢興奮作用。末梢でも交感神経興奮。）

（伝達物質取り込み抑制）：抗うつ薬（イミプラミン etc）

■非カテコールアミン（COMTで代謝されず、作用時間が長い。経口投与も可能）

フェニレフリン	α_1	末梢血管抵抗を増し、静脈容量を減少 → 鼻粘膜の鬱血除去。血圧の著しい上昇 → 昇圧
クロニジン	α_2	延髄の血管運動中枢からの交感神経刺激を抑制し、血圧を低下させる。高血圧治療
サルブタモール	β_2	流産防止・気管支拡張（喘息治療）
エフェドリン	$\alpha \cdot \beta$	交換神経終末からNEを放出させる。鼻粘膜の鬱血除去

■カテコールアミン

エピネフリン	$\alpha_1 \cdot \alpha_2$	急性喘息治療
	$\beta_1 \cdot \beta_2$	緑内障治療・アナフィラキシーショック・局所麻酔作用の延長
ノルエピネフリン	$\alpha_1 \cdot \alpha_2$	
	$\beta_1 (\beta_2)$	
イソプロテレノール	β	喘息時の気管支拡張・心臓刺激
ドパミン	D	ショック治療腎血流と内臓の血流量の増加
	β_1	急性心不全治療
ドブタミン	β_1	心拍数や血圧に殆ど影響を与えずに心拍出量を増加。急性心不全治療

エピネフリン

- 血圧は初期に上昇し（ α_1 ）後に軽度には下降する（ β_2 ）。
- α_1 拮抗薬投与後では、エピネフリン反転（血圧の上昇が発現せず、下降のみ発現）を起こす。

ノルエピネフリン

- エピネフリンよりも β_2 作用は弱いので、初期の上昇が大きい。
- 血圧上昇反応が強いとき、圧受容器反射*2によって β_1 作用はうち消され、心拍数が低下する。

イソプロテレノール

- β_1 による心拍出量の増加と β_2 による末梢血管抵抗の減少で、平均血圧は下降。

*2 圧受容器反射

血圧が大きく上昇 → 頸動脈洞の圧受容器が刺激 → 頸動脈洞神経 → 舌咽神経 → 延髄 → 心臓へ走行する迷走神経を興

奮 → 徐脈。

従って、アトロピンで心筋のムスカリン受容体を遮断すると、この徐脈はおきない。

5.2 抑制

レセルピン：小胞体輸送系障害 → Ch・5-HT・D の取り込み ▽

グアナニジン：伝達物質遊離阻害

受容体拮抗：

■ 受容体拮抗

プラゾシン	α_1	高血圧（血管平滑筋の弛緩）(sub:起立性低血圧)
ヨヒンビン	α_2	(NE の放出が増える) キシラジン中毒
フェノキシベンザミン	$\alpha_1 \cdot \alpha_2$	クロム親和性脂肪由来の高血圧・良性前立腺肥大
メトプロロール	β_1	高血圧・不整脈
ブトキサミン	β_2	
プロプラノロール	$\beta_1 \cdot \beta_2$	不整脈（キニジン様作用による）・高血圧・狭心症・心筋梗塞・緑内障・ 偏頭痛。(sub: β_2 遮断による気道抵抗↑)

フェノキシベンザミン

- α_1 受容体に長時間（14～48 時間）結合し、アルキル化によって非可逆的に遮断。
- α_2 受容体遮断により NE 放出を増加し、頻脈を起こすため、臨床利用は少ない。
- H_1 ・ACh・セロトニン受容体も遮断する。
- 褐色脂肪腫（副腎髄質のクロム親和性細胞の良性腫瘍。カテコールアミンを多量に放出し高血圧を起こす。特に、腫瘍摘出手術時は、過剰のカテコールアミン分泌により急激な昇圧が起こるので、その予防のために前処置薬として使う。）に用いる。

■ レセルピン（小胞体輸送系障害）

- シナプス小胞膜の、Mg-ATP 依存性アミンポンプの阻害 → シナプス小胞へのカテコールアミンやセロトニンの取り込みを抑制 → これらの物質が MAO によって分解 → 中枢/末梢神経で NE・ドパミン・セロトニンが消失。
- かつて高血圧治療に（中枢からモノアミン枯渇のため、鎮静・憂鬱・パーキンソンの副作用）。

■ グアナニジン（伝達物質遊離阻害）

- 神経終末にのみ取り込まれ、NE と置換し枯渇させる。
- 大量投与で局所麻酔作用（軸索伝導が遮断）。かつて高血圧治療。
- 急性投与 → NE の放出抑制 → 血管抵抗減少・心送血量上昇により血圧下降 → 置換放出された NE による上昇 → その後持続的な低血圧。

6 全身麻酔薬

■麻酔薬の作用機序 家畜薬理 p106 10-1

導入期 意識的発揚期。意識が喪失するまでの期間。

- 意識の混濁と運動亢進のため、速拍・不規則呼吸・瞳孔散大など。

発揚期 無意識発揚期。意識の喪失～手術が行えるまで

- 麻酔がかかった上部中枢（大脳皮質運動領）の抑制支配の解除で筋運動が活発になる。
- 意識と自発運動の喪失。
- 不規則な呼吸・頻脈・散瞳・嘔吐犬/猫。眼球振盪人/馬。
- ハロタン・ペントバルビタールでは軽度。

麻酔期 自発呼吸が停止する前まで

- 意識・痛覚・脊髓反射が消失。麻酔が中脳から脊髓に及ぶ。
- 嘔吐・嚥下 etc の反射が抑制。呼吸筋以外の骨格筋が弛緩。

軽麻酔期 反射の多くが残っている（中脳と脊髓の一部が麻痺）。対光反射や角膜反射は鈍るがまだある。

筋弛緩薬や、鎮痛薬を併用した”軽麻酔手術”でも大手術が可能である。

中等度麻酔期 （2～3期）脊髓全体が麻痺。外科手術期（筋弛緩・鎮痛・咽頭反射の消失）。角膜反射・腹膜反射は残る。

深麻酔期 延髄まで麻酔。腹式だけで呼吸し、浅く弱くなる。

角膜/結膜反射の消失・瞳孔の拡大。血圧・体温の低下など。

延髄麻酔期 呼吸が麻痺している

- 延髄まで麻酔がかかり、呼吸中枢の麻痺（チェーンストークス型の呼吸）。ショック状態。瞳孔散大。

6.1 麻酔前投与薬

p79 fig8-3

6.2 吸入麻酔薬

■最小肺胞濃度 MAC

- 痛覚逃避行動の悉無反応をおこす、吸入濃度 ED_{50} 。各薬物のもっとも正確な指標。
- 50%の個体が、尾に痛覚刺激を加えても逃避反応 **屈曲反射**などをおこさない、1 気圧における吸入麻酔薬の肺胞濃度。
- MAC の 1.5 倍が単独麻酔、その 2 倍が導入の目安。

■吸入麻酔薬 薬物は左の 4 つ。性質は、特徴的なもの（他と飛び抜けて違うところ）だけで。

＼ 薬の移行経路、肺→肺循環血液→中枢神経 の速さ（大きさ）に関係する。

血液/ガス分配係数（肺胞 → 肺循環血液） $\propto$ 導入・覚醒の時間。

脂質/ガス分配係数（血液 → 中枢神経） $\propto$ 効力。

	エーテル	ハロタン	笑気	イソフル	メトキシ	セボフル	クロロ～
B/G	12	2.5	0.5	1.4	?	0.7	1.3
MAC	2.5	1.0	>100	1.5	0.2	2.0～3.7	?
液体?	Y	Y	気体	Y	Y	Y	Y
引火性	引火性	-	-	-	-	-	-
導入	超遅い	遅い	速い	速い	遅い	超速い	3（速い）
麻酔力	弱い	強い	弱い	強い	強い	強い	強い
鎮痛	+++	++	++	++	+++	++	?
筋弛緩	+++	++	-	++	++	+	+
呼吸抑制	-	++	-	++	++	?	++
気道刺激	分泌亢進	-	-	-	-	-	-
循環器	拍出 ∇	拍出/圧 ∇	-	-	++	-	+++
肝障害	Glu-gen $\downarrow$	肝障害馬 etc	-	-	±	-	++
腎障害	-	-	-	-	腎障害	-	-

■エーテル

- 麻酔力が弱く、導入に要する時間も長い。筋弛緩作用は強い。
- **光と酸素による代謝物**で気道粘膜刺激 → 導入時に気管粘膜の分泌亢進。アトロピンを併用。

■ハロタン

- 麻酔/鎮痛/筋弛緩は十分。（犬/猫には、麻酔力が強すぎて制御困難。）
- 気管拡張・心筋抑制による血圧 $\downarrow$ 。エピネフリン感作 $\uparrow$ → Epi と併用で心室細動も。
横紋筋からの Ca 遊離亢進 → 不整脈・発熱・痙攣
- 豚では、遺伝性悪性高熱症（筋硬直と発熱）。肝障害は馬で強い。
- 麻酔機のゴムに高濃度に吸収される。

■イソフルラン

- 麻酔作用: エンフルラン<イソフルラン<ハロタン
- 臨床的特徴はハロタンに類似。エンフルラン・セボフルラン (導入・覚醒は速い) はイソフルランに類似。
- エンフルラン・ケタミンのような痙攣はない。
- 心血管系の抑制=ハロタン<エンフルラン。

■亜酸化窒素

- 麻酔力は弱く、80%でも MAC に到達しない。
- with ハロタン + 酸素 (GOF) , with エーテル + 酸素 (GOE) , with 短時間型バルビツレート/ケタミン/フェンタニル/ドロペリドール (前投与)

6.3 注射用麻酔薬

バルビツール酸:

ケタミン : 解離性麻酔。筋弛緩・鎮痛が弱い。猫・猿で。

プロポホル : 犬猫の導入 (短期間で発現・消失。鎮痛作用なし)。肝/腎を障害しない。

神経遮断性鎮痛薬: フェンタニル+ドロペリドール。簡単に手術に。

←→ 蘇生薬 : ドキサプラム 呼吸中枢、頸動脈洞/大動脈弓の化学受容体刺激 → 呼吸・血圧 ↑ ($\frac{70}{10}$ 倍量 → 痙攣)
ジモルホラミン 呼吸興奮・血圧 ↑ ($\frac{10}{10}$ 倍量 → 強直性痙攣 → 間代性痙攣 → 弛緩)

6.3.1 ケタミン

- 解離性^{*1} ^{*2} 麻酔薬。猫/猿 etc の不動化・馴化。
- 目を開いたまま (瞳孔散大)、カタレプシー状態 (四肢の硬直) に陥る。唾液分泌亢進。
- 鎮痛作用は弱く、作用時間は短い。内臓痛<体性痛。
- 筋弛緩作用は弱い。キシラジン (α_2 拮抗薬)・ジアゼパム (ベンゾジアゼピン誘導体) を併用。筋強直も弱まる。

6.3.2 プロポホル

- 発現・作用時間・覚醒時間が短い。
- 鎮痛作用はほとんどなし。肝臓や腎臓に障害があっても使用できる。
- Epi の不整脈誘発作用を有する。
- 犬・猫で吸入麻酔の導入薬として。

*1 解離性

人に投与したときに、痛覚抑制だけでなく環境からの解離感を
経験する薬物。ケタミン、ニューロレプト麻酔 etc。

*2 神経遮断性鎮痛薬 (ニューロレプト麻酔)

フェンタニル (麻薬性鎮痛薬) + ドロペリドール (向精神薬) =
ケタミンのような解離性麻酔薬。
短時間の手術に用いられる。

6.3.3 バルビツール酸誘導体

特徴 全て低容量で抗痙攣作用を示す **フェノ**～は長時間作用型&鎮静用量でも抗痙攣なだけ

名称	作用の持続時間	用途	投与
フェノバルビタール	長（6 時間以上）	鎮静催眠・抗痙攣	経口
アモバルビタール	中（3～6 時間）	催眠	経口・注射
ペントバルビタール	短（3 時間以下）	全身麻酔	経口・注射
チオペンタール	超短（10～15 分）	予備麻酔	静注

機序

低容量 GABA_A 受容体に結合 → GABA による Cl⁻ チャネル開口作用を増強

（高用量） Ca²⁺ 依存性 Cl⁻ チャネル閉鎖を抑制

（さらに高用量） Na⁺ チャネルの閉鎖を抑制

∴ 膜の安定化 → 神経伝達が起こりにくくなる → 中枢神経興奮の抑制（大脳皮質と脳幹網様体の上行性賦活系に強く出現）。

作用 吸入麻酔薬に比べ、鎮痛作用が弱い（**サリチル酸**や**ピラゾロン**誘導体の鎮痛作用を増強）。

容量	鎮静	催眠	麻酔	致死
中枢	フェノ～は抗痙攣	抗痙攣	体温低下	
呼吸	呼吸中枢の CO ₂ 感受性 ∇→ 抑制		感受性の喪失（さらに抑制）	呼吸麻痺
循環系	強くないが抑制的		血圧低下と心収縮 ↓。心拍数 ↑	心拍は続く

動態

- 経口投与では、麻酔作用を起こす量は投与できない。
- チオペンタールは、血液 → **血流量の多い**脳灰白質 → 脂肪組織にすぐに再分配し、神経への作用がすぐに消失するため、作用が短い。
- 脂肪組織に分布した薬物は、徐々に血中を介して腎より排出される。

耐性 薬に対する神経の感受性の低下・肝臓における薬物代謝酵素の誘導（フェノバルビタールでは CYP450 を誘導） → （交差）耐性。依存性

6.3.4 短所と長所

- ／ 手術に必要な麻酔深度が簡単に得られる。
麻酔の導入が早く、発揚が現れない。
呼吸気中の酸素不足が起こらない。
吸入麻酔のように、気道を刺激しない **分泌液増加による酸素不足や刺激による肺炎がない**。
特別な麻酔装置 **顔面マスク** etc を必要としない。
専任の麻酔担当者を必要としない。
引火性ガス etc による手術室内の汚染もない。
- ／ 麻酔が深すぎたときに、深度を容易に調節できない。
筋弛緩作用が比較的弱い。
肝代謝や腎排泄が主な消失経路であるから、肝障害・腎障害の個体には使えない。

6.4 鎮静・催眠薬^{*3}

アモバルビタール GABA_A 受容体 (チャネルの開放時間の延長)。睡眠量では、呼吸・循環・代謝に影響少ない。

ジアゼパム ベンゾジアゼピン誘導体。GABA_A 受容体 (チャネルの開放頻度の増加)。

キシラジン 中枢の α_2 受容体。(モルヒネとよく似た薬理作用)

GABA 受容体に結合する薬物：GABA・バルビツール酸・ジアゼパム・ピクロトキシン

■ジアゼパム

- ジアゼパムの作用は、鎮静・筋弛緩・抗痙攣・抗不安。
- 呼吸器系・循環器系には作用しない。高用量で、呼吸抑制・血圧下降・心拍出量 ▽。

■キシラジン

- α_2 の作用を促進。メデトミジン (強力 & α_2 選択性高い) も利用。
- 鎮静 > 筋弛緩 > 鎮痛。
- 馬・牛で、鎮静・鎮痛 (牛には高感受性)。
- 犬・猫で、嘔吐・尿量増加。消化管運動抑制徐脈・不整脈。迷走神経 (心臓刺激伝導系) の遮断による。一過性の血圧上昇 → 心拍出量の減少・血圧低下
- 麻酔前投与薬として、バルビツール酸の投与量 ▽。ケタミンと併用で安全性 △。
- 拮抗薬は、ヨヒンビン・アチパメゾール (α_2 拮抗薬。アチパメの方が α_2 選択性高い)・4-アミノピリジン (K^+ チャネルブロッカー)。(麻薬拮抗薬のナロルフィン・ナロキソンでは拮抗されない。ウシではヨヒンビンの効果なし。トラゾリンで代替。)

^{*3} 鎮静は、低容量の睡眠薬で起こる。動物では鎮静薬が麻酔前投与薬として用いる。容量を上げても麻酔状態 (強い刺激によっても覚醒しない状態) にはならない。

7 鎮痛薬

麻薬性	中枢	アヘンアルカロイド	モルヒネ	←→ ナロキソン・ナロルフィン
		合成鎮痛薬	フェンタニル・ベチジン・メサドン	+ドロペリドール=神経遮断性鎮痛薬
		モルヒネ誘導体	レボルファノール	
拮抗性	中枢	μ 遮断・ κ 活性	ペンタゾシン・ブトルファノール	
解熱性	末梢		アスピリン・アセトアミノフェン	

7.1 麻薬性鎮痛薬～モルヒネ

μ 受容体に作用＝鎮痛^{*1}・習慣性

	低容量	中容量	過量
中枢	体性痛・内臓痛とも抑制 (求心性痛覚路の選択的抑制) 嘔吐(延髄のCTZへの刺激 → 嘔吐中枢興奮による)	中枢抑制(犬/兎/モル/人/鳩) 中枢興奮(Ru/馬/豚/猫)	
呼吸			呼吸抑制 ^{*2}
瞳孔	縮瞳(人 ≫ 犬/兎。猫では散大) ^{*3}		
消化管	便秘 ^{*4}		
胆管	胆管内圧の上昇(胆管平滑筋の収縮による)		
循環系			血圧低下 ^{*5}
腎臓			尿量抑制 ^{*6}

7.1.1 モルヒネ拮抗～ナロキソン・ナロルフィン

麻薬の呼吸抑制作用に対して選択的に拮抗。

- ナロキソン：
- アヘンアルカロイドやオピオイドペプチドのオピオイド受容体への結合に競合的に拮抗。
 - モルヒネ様 (μ の遮断・ κ の活性化) で鎮痛作用を殆ど持たない、特異的麻薬拮抗薬。
- ナロルフィン：
- μ 受容体を比較的強く遮断。弱い鎮痛作用
 - モルヒネによる呼吸抑制作用に強く拮抗。モルヒネの急性中毒に利用。

*1 オピオイド μ 受容体は脊髄/脳幹の痛覚伝達抑制・呼吸抑制。 κ は脊髄の痛覚伝達抑制。 σ は中枢興奮。 δ は内臓平滑筋で、回腸の水分/塩分の分泌

*2 呼吸抑制
呼吸中枢の CO_2 感受性が低下 → チェーンストークス型呼吸。ナロキソンで拮抗。

*3 縮瞳(猫は散瞳)

中枢興奮による(Ach 遊離 → 動眼神経核刺激)。アトロピンで拮抗。

*4 便秘

腸管神経叢からの Ach 遊離抑制・腸管壁からセロトニン遊離抑制 → 平滑筋緊張 → 胃運動減退・十二指腸蠕動運動抑制 → 胃から十二指腸への排泄抑制・括約筋の痙攣・排便反射の抑制。

*5 血圧低下：血管運動中枢抑制・ヒスタミン遊離作用による。

*6 尿量抑制：バソプレッシン分泌亢進による。

7.2 合成鎮痛薬

中枢性鎮痛薬ともいう。モルヒネと比べて、嗜癖を生じにくい・呼吸抑制作用が少ない・効力も高い。

フェンタニル 強力な鎮痛作用 (モルヒネの約 80 倍)。作用時間が短い。ドロペリドールと併用して神経遮断性鎮痛薬 (ニューロレプト麻酔)

(ペチジン) モルヒネより鎮痛作用も副作用耐性・依存性禁断症状・呼吸抑制作用も弱い。麻酔前投与薬・モルヒネの代用薬として使われる。局所刺激作用あり → 筋注。消化管吸収もよい。

(メサドン) 鎮痛作用はモルヒネ同様&副作用は軽い → モルヒネ代用薬とその中毒治療に。

7.3 麻薬拮抗性鎮痛薬

- 麻薬ではなく、モルヒネ様の鎮痛作用を持ち、麻薬性鎮痛薬に弱い拮抗作用を持つ。
- μ 遮断・ κ 活性化。
- ペンタゾシン (拮抗力・鎮痛作用は弱い。呼吸・平滑筋へはモルヒネ様。向神経薬。牛には無効。)
ブトルファノール (鎮痛作用は強い・長い。呼吸抑制も少ない。キシラジンと併用で牛の鎮痛剤 etc。)
(ブプレノルフィン)

7.4 参考

受容体	μ	κ	δ
臓器	脊髄	脊髄	腸管
作用	脳性鎮痛 陶酔感 呼吸抑制	脊髄性鎮痛 縮瞳 鎮静	抗下痢
モルヒネ n	++	+	+
フェンタニル n	+++	+	+
β エンドルフィン	+	+	+
エンケファリン			+
ブトルファノール		+	
ペンタゾシン	▼	++	
ナロキソン	▼	▼	▼
ナロルフィン n	▼	+	+

n=narcotic 麻薬

8 抗痙攣剤

■抗てんかん剤 ^{*1}

バルピツール酸誘導体：フェノバルビタール etc。大発作に（小発作には無効）。

ベンゾジアゼピン誘導体：ジアゼパム etc。発作重積状態（発作間に十分意識が回復しない状態）を改善。

フェニトイン：大発作・精神運動発作に。（犬猫では安全域が狭いので用にくい）

■中枢性筋弛緩薬 脊髄の反射経路を抑制して、骨格筋収縮を抑制する。大量に投与すれば、起立不能。

バクロフェン：GABA_B 受容体を刺激 → Ca²⁺ チャネルの阻害・K⁺ チャネルの活性化 → 神経伝達物質の遊離抑制。

メフェネシン：（脳幹網様体・脊髄の多シナプス反射の介在ニューロンかシナプスに作用して反射を抑制）

*1 てんかん

意識の消失と混濁を伴い、痙攣発作が突発的で再発性のある慢性的の痙攣疾患。頭蓋内の非進行性疾患に起因。

全身性の持続性痙攣（大発作）

- 強直性痙攣 → 間代性痙攣・意識の消失 → 中枢神経全体の抑制。
- 頭蓋骨外の原因として、肝臓性能症・低血糖・鉛中毒 etc。
- 治療方針は、すぐに痙攣発作を止める。（実質呼吸量が低下するために危険な状態）

間欠性痙攣（小発作）

- 一過性（数秒）の意識障害。痙攣は、あったりなかったり。
- 後天性疾患であり、分娩時の脳の損傷・新生児の低酸素症・出生後の頭蓋内損傷・脳炎などで。
- 顔面や四肢の異常運動・欠伸発作（瞬間的に意識が消失してそれまでの動作を中断し、一点を凝視する）。
- 治療方針は、発作の再発防止。

精神運動発作

- 痙攣も意識消失もないが、一時的に精神の興奮を起こし、異常行動を起こす。
- てんかん焦点が、辺縁系にある場合。

9 向精神薬

抗精神病薬 前頭葉・辺縁系 etc の D_2 受容体を遮断^{*1}。クロルプロマジン・ドロペリドール・レセルピン

抗不安薬 大脳辺縁系・視床下部（情動の中核）の GABA の作用を増強。ジアゼパム

	メジャーtranキライザー 神経弛緩薬・抗精神病薬	マイナーtranキライザー 抗不安薬
薬物	クロルプロマジン (フェノチアジン d) アザペロン/ドロペリドール (ブチロフェノン d) レセルピン (ラウオルフィアルカロイド)	ジアゼパム (ベンゾジアゼピン d)
作用機序	D_2 受容体遮断 → 錐体外路症状 (レセルピン) シナプス小胞への取り込み阻害	$GABA_A$ で GABA の作用を促進
麻酔増強	++	-
体温下降	++	-
制吐	+	-
α 遮断	+	-
D 拮抗	+	-
鎮静催眠	+	++
筋弛緩	-	++
抗痙攣	-	++
応用	ストレス防止 (豚&アザペロン)・攻撃性抑制 麻酔前投与 (猫&アセプロ.+ブトルフェノール)・制吐	鎮静/催眠 癲癇治療・筋弛緩

d=derivative 誘導体

クロルプロマジン（フェノチアジン誘導体）

- ドパミン受容体に拮抗 → 中枢神経のドパミン作動性ニューロンの活性を遮断 以下を抑制 → 線条体・扁桃核 etc 大脳辺縁系・大脳皮質 → 錐体外路系・本能行動
- 使用目的は、麻酔強化・攻撃性の弱化と鎮静・嘔吐防止
- 副作用は、血圧降下作用。

レセルピン（ラウオルフィアルカロイド）

- ひき逃げ効果（分布～消失は短いのに、効果時間はその薬理作用のため長い）
- 精神安定作用&攻撃性の低下 → 鎮静状態&自発運動・体温調節機能の低下 → カタレプシー
- 豚は、高感受性 犬の 1/10 で毒性

アザペロン（ブチロフェノン誘導体）

- 作用時間も短い、毒性も低い。作用はフェノチアジン誘導体とほぼ同じ。
- 精神安定作用 → 鎮静作用 → 倒れる。
- 豚は高感受性。豚の輸送とか飼育場所変更時のトラブル防止とか

*1 錐体外路症状

黒質-線条体にドパミン作動性神経路が存在し、変性すると $D < ACh$ となり、無動・固縮・静止時振戦（パーキンソン）。ドパミン受容体拮抗薬を投与 → カタレプシー・振戦

10 中枢神経興奮薬

精神運動や運動機能を亢進させる。

大脳皮質興奮薬 大脳皮質に作用する。キサンチン誘導体・アンフェタミン。

痙攣薬 脳幹/脊髄に作用して痙攣を起こす。ピクロトキシン・ストリキニーネ。

10.1 大脳皮質興奮薬

10.1.1 キサンチン誘導体

	大脳皮質 ↑	骨格 m 縮	心 m 縮	平滑 m 緩	利尿
カフェイン	+++	+++	+	+	+
テオフィリン	++	++	+++	+++	+++
テオブロミン	+	+	++	++	++

● 作用

アデノシン受容体遮断： 中枢神経や末梢で、心ペースメーカーやニューロンを抑制し平滑筋を収縮させているアデノシンの受容体に競合的に働く。

cAMP 蓄積： PDE 阻害による。

細胞内 Ca^{2+} 増加： 小胞体からの貯蔵 Ca^{2+} 遊離による。

- 呼吸興奮（中枢抑制薬に拮抗）・気管支喘息治療（強力な気管支拡張作用）・頭痛緩和（脳血管収縮）・強心・利尿作用・胃液分泌亢進（His の作用を増強）
- 不眠・感覚障害・震戦・頻脈。痙攣→死。

10.1.2 覚醒アミン～アンフェタミン・メタンフェタミン

カテコラミンと似た構造を持ち、交感神経興奮に似た作用&中枢興奮作用を示す。

中枢興奮

- 大脳皮質/脳幹 → 内因性アミン（NE/Epi/5-HT）が遊離・内因性アミン分解酵素のモノアミンオキシダーゼ活性を抑制
→ （大脳新皮質へ作用 → 自発運動が増大 → 疲れにくくなる。）
（呼吸興奮（麻酔の呼吸抑制に拮抗））
（視床下部の摂食中枢の抑制 → 食欲抑制）

末梢交感神経興奮 心臓興奮・血管収縮・気管支拡張（中枢に作用する量よりも少量で。）

神経節でニコチン様作用

10.2 痙攣薬

p95 fig8-7

名前	ピクロトキシン	ストリキニーネ
部位	脳幹（中脳・延髄）	脊髄
機序	GABA _A 受容体で GABA と競合拮抗 → GABA 受容体の Cl ⁻ チャネルを阻害 → Cl ⁻ 流入 ▽ → 前抑制を解除 → 興奮性神経からの刺激を異常に増強	運動神経にあるグリシン受容体を遮断（シナプス後抑制を解除）→ 末梢への指令が増強・反射に対する感受性 △ → 弱い刺激で全ての運動神経が興奮
形式	シナプス前抑制	シナプス後抑制
症状	間代性痙攣 → 強直性/間代性痙攣。 痙攣後に抑制が現れ呼吸困難も。	強直性痙攣（後弓反張 ^{*1} ）。 呼吸筋の痙攣で窒息。
拮抗	バルビツール酸誘導体（フェノバルビタール）	メフェネシン（中枢性筋弛緩薬） バルビツール酸誘導体でも OK
	作用発現に数分かかる。 吸収性・体内分布性・消失性がよい。	大脳皮質にも作用して、知覚領域の感受性を顕著にあげる。

■ ピクロトキシン

- 延髄・橋にある呼吸中枢の興奮 → 呼吸が促進
- 顔面神経・舌咽神経 etc の副交感神経核の活性化 → 唾液腺亢進
- 泡沫性の流涎を伴うてんかん様の間代性痙攣
- 時間がたつと、脊髄にも作用し、強直性痙攣。

■ （テタヌス毒） 破傷風菌 Clostridium tetani の産生する外毒素。強直性痙攣を引き起こす。

運動神経の末端から、軸索原形質内を逆軸索流によって脊髄に到達する。脊髄で、Renshaw 細胞系抑制回路・介在ニューロン系抑制回路の抑制をする 要するにグリシンの放出を抑制したり。また、Renshaw 細胞の活性も低下。

*1 後弓反張：背側の筋・前肢の屈筋・後肢の伸筋が強いため、強直性痙攣を起こすと、頭部を後方にあげ躯体を下方に弓なりに曲げ前肢を屈曲させ後肢を伸展させる

11 呼吸器系に作用する薬

11.1 呼吸興奮薬

呼吸中枢に作用

ドキサプラム 呼吸中枢（&頸動脈小体）を刺激。安全域は広い。

ジモルホラミン 呼吸中枢を、直接/末梢の化学受容器経路で反射性に刺激。中枢抑制抑制薬による急性中毒で。

ニケタミド 臨床に用いない。

末梢化学受容器に作用

ロベリン 末梢の化学受容器に作用（肺の伸展受容器を抑制?）→ 反射性に呼吸興奮

11.2 鎮咳薬

コデイン： 延髄の咳中枢の刺激^{*1} に対する感受性を減少させる。

モルヒネ系アヘンアルカロイドの中で、最も強い鎮咳作用。

弱い習慣性。

11.3 気管支拡張薬（抗喘息薬）

β_2 -Adr 作動薬 サルブタモール・テルブタリン（ β_1 も刺激するものは、心機能に異常を来すので NG）

キサンチン誘導体 テオフィリン・アミノフィリン（テオフィリン+エチレンジアミン）

^{*2}

^{*1} 発咳

異物が気管分岐部の受容器を刺激 → 延髄の咳中枢が興奮
→ 咳反射 → 急速な深吸息 → 肺に大量の空気を取り込む
→ すぐに声門を閉鎖 → 胸腔内圧↑・気管支内圧↑させる
→ 横隔膜を収縮したまま腹壁・胸壁の筋を収縮、気管支を収縮

→ 急に声門を開き、腹壁筋の収縮によって横隔膜を腹腔内に押し込む → 気管内圧の空気を急激に外に → 極速の気流により、異物を気管から排除。

^{*2} 気管支を収縮させるオータコイド：ヒスタミン・セロトニン・ブラジキニン・ロイコトリエン C・PGF_{2α}

12 オータコイド

12.1 ヒスタミン

(生成) ヒスチジンから、脱炭酸酵素により

分布 肥満細胞。(皮膚・腸管粘膜・肺・血管平滑筋。)

誘発 熱/損傷 etc 物理的因子。蛇やクモの毒液。抗原抗体反応。細菌毒。d-ツボクラリン・モルヒネ。ガストリン・迷走神経。

(代謝) メチル化 (His-N-メチル基転移酵素)・酸化的脱アミノ化 (ジアミン酸化酵素) etc で。

■作用

	H ₁	H ₂
血管	血管拡張 毛細血管後細静脈の透過性亢進	血管拡張
気管支	収縮 (特にモルで致命的)	
腸管	収縮	
子宮	収縮	弛緩 (ラット/マウス)
胃酸		分泌促進
知覚神経	痛み・痒み	
皮膚	3重反応 (発赤/浮腫/周囲の潮紅 知覚神経末梢刺激による局所反応)	
拮抗薬	ジフェンヒドラミン・プロメタジン	シメチジン

■拮抗

H₁ 受容体拮抗薬

薬物	鎮静	制吐	抗 M(抗動揺病)	局麻
ジフェンヒドラミン	+++	++	++	++
プロメタジン	++++	+++	++	
クロルフェニラミン	+			

H₂ 受容体拮抗薬

- シメチジン (タガメット®)・ファモチジン (ガスター®)・ラニチジン (ザンタック®)
- 胃酸分泌抑制
- 胃十二指腸潰瘍・逆蠕動 (胃酸分泌に起因する胃から食道への蠕動) の抑制 → 胸焼け治療
- (悪心・嘔吐・下痢・顆粒球減少症。他の薬物の半減期を延長。)

(ヒスタミン遊離阻害剤)

- クロモグリク酸 Na
- 肥満細胞の細胞膜を安定化 → 抗原抗体反応によって生じる脱顆粒抑制 → アレルギー反応の予防。

12.2 セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン 5-HT)

(生成) トリプトファン由来

分布

- 腸管粘膜 (クロム親和性細胞) (90%)
- 血小板 (→ 血小板凝集の際に放出 → 血管収縮)
- 中枢/消化管の内在神経のシナプス小胞 (神経伝達物質として作用)
- (齧歯類やウシでは、肥満細胞中にも。)

(代謝) MAO によって分解 → 尿

■作用

呼吸器	呼吸数 ・ 気管支の収縮
脈管	(一過性の血圧 Δ →) 持続的に ∇ (血管内皮細胞から NO を遊離) ^{*1}
損傷時	血小板凝集刺激。血管収縮
平滑筋	一般に収縮
消化管	蠕動運動 Δ
中枢神経	不安感の発現・嘔吐の抑制

■拮抗

シプロヘプタジン 5-HT₁&5-HT₂。抗ヒスタミン剤 (フェノチアジン系) (for アレルギー疾患)

麦角アルカロイド 選択的 5-HT 取り込み抑制 → 脳での遊離量 Δ → 鬱病の軽減

リゼルグ酸ジエチルアミド LSD、メチセルジド (for 中枢性/血管性頭痛)

(メテルゴリン) 5-HT₁

ケタンセリン 5-HT₂

12.3 レニンアンギオテンシンアルドステロン RAA

レニン分布 輸入細動脈が腎系球体に入る部位にある、傍系球体装置で産生。

レニン誘発 腎血圧 ∇ ・血漿中 Na 濃度 ∇ ・遠位尿細管の Cl 濃度 ∇ ・交感神経の興奮・肝硬変

■ アンギオテンシン II の作用

- 血圧 Δ (心筋・血管収縮/肥大・血流量・中枢)
- アルドステロン分泌。抗利尿
- 飲水促進

臓器	詳細
血管	血管平滑筋に直接作用 $\rightarrow$ 強力な血管収縮 $\rightarrow$ 血圧 Δ 血管壁のタンパク合成の刺激 $\rightarrow$ 血管平滑筋の肥大/増殖
心筋	直接作用 $\rightarrow$ 陽性変力作用
腎臓	近位尿細管での Na^+ 再吸収 Δ (アルドステロンも関与) 系球体の輸出細動脈の収縮 PG 産生/分泌 Δ レニン分泌 ∇
副腎皮質	アルドステロンの生成/分泌 $\Delta \rightarrow$ 抗利尿
副腎髄質	カテコールアミン遊離 $\Delta \rightarrow$ 交感神経活動の刺激
中枢	視床下部の渇中枢に直接作用 $\rightarrow$ 飲水増加・ADH の分泌促進 交感神経刺激

■ レニンアンギオテンシン系による血圧調整 p105 9-5

■ アンギオテンシン拮抗薬

カプトプリル

- ACE を抑制 $\rightarrow$ 血圧 $\nabla \rightarrow$ 循環血液量 $\nabla \rightarrow$ うっ血性心不全の後負荷 ∇
- アルドステロン分泌 $\nabla \rightarrow$ 利尿
- 心肥大の改善。鬱血や浮腫 ∇

ロサルタン AT_1 拮抗薬

12.4 キニン類（カリクレイン-キニン系）

（誘発） 損傷組織との接触・pHの低下・Hageman 因子（第 XII 血液凝固因子）・トリプシン

■作用 ^{*2}

- 細動脈拡張
- 血管透過性の増大
- 浮腫・腫脹
- 発痛（体内最強。PGE₂ によって増強）
- プロスタグランジンの生成促進

(教科書 p106)

*2 ブラジキニンの受容体別作用

- B₁ 平滑筋収縮・炎症時。des-Arg ブラジキニン・des-Arg カリジン

- B₂ ブラジキニンの殆ど全ての効果を仲介
- B₃ （上記以外モルモット気管支筋 etc の収縮）

12.5 アラキドン酸代謝産物

■生成 (教科書 p107)

■プロスタグランジン類 PGs

名前	作用
PGE_2	胃酸分泌抑制と粘膜保護・利尿・発痛・発熱・血管拡張・気管支拡張
PGI_2	血管拡張・血小板凝集抑制
TXA_2	血管収縮・血小板凝集
$\text{PGF}_{2\alpha}$	子宮収縮・黄体退行・気管支収縮・腸管収縮
(LTB_4)	WBC/食細胞の凝集・遊走・粘着
(LTC/D/E_4)	気管支収縮・血管収縮・血漿滲出

■ PGI_2 (プロスタサイクリン)・ TXA_2

	PGI_2	TXA_2
産生部位	血管内皮	血小板
血小板凝集	▽	△
血管への作用	拡張	収縮

12.6 一酸化窒素

cf. 問題集

13 抗炎症薬

(教科書 p115)

13.1 非ステロイド系抗炎症薬 NSAIDs

13.1.1 作用

- COX(のセリン残基) を非可逆的にアセチル化。
- COX 阻害 → PGG₂・PGH₂ の合成阻害 → 炎症に関わる PG・TX 産生 ↓

→ 解熱 視床下部の体温中枢^{*1} に作用。正常体温以下になることはない。

鎮痛 PGE 合成を阻害して、病的状態で鎮痛 (ブラジキニンに対する感受性を PGE が高めている)。それ以外の (骨折などの) 深部の激痛/長期にわたる痛み/裂くような痛み/内臓痛 etc には効果なし。

抗炎症 弱い。炎症組織の毛細血管透過性を抑制 → 血漿成分の漏出を抑制。

PG 類は炎症反応の媒介物質として振る舞う&キニン類の作用を増強する。

血液凝固阻害

- － 血管内皮細胞の PGI₂(血小板凝集 ↓)・血小板の TXA₂(血小板凝集 ↑) 産生を阻害。
- － 血小板は DNA がいないため COX を再合成不可能 → 血小板に対する効果が強く出現 = アスピリンは主に TXA₂ 産生 ↓ → 血小板凝集 ↓。
- － 多量で血管内皮細胞の PGI₂ 産生が ↓ → 抗血栓形成効果が弱くなる (アスピリン-ジレンマ)。
- － 血栓形成の予防。フィラリア症における肺血行障害の治療。

13.1.2 副作用

消化管障害 胃粘膜では COX-1 により PGE₂・PGI₂ が産生 → 胃酸分泌 ↓・細胞保護粘液と重碳酸イオンの分泌促進・粘膜血流の維持・粘膜上皮細胞の新陳代謝。

出血傾向 特に、肝障害・VitK 欠乏症・血友病患者・消化管潰瘍患者への投与は禁忌。

嘔吐 胃粘膜や CTZ の刺激

(薬物相互作用) 血漿タンパク結合性が高いので、アレルギーを起こしたり、血漿タンパクに結合していたワルファリンなどの他の薬物を遊離させその血中濃度を高めることがある。

(腎障害) NSAID → COX 阻害 → 「PG による腎血流保持 → 水/電解質 (特に Na) の尿細管再吸収を抑制」を阻害

(アスピリン喘息) COX 阻害 → PGE₂ が減少 → 「PGE₂ による気管支拡張作用」を阻害 → LT 系が相対的に活性化 → LT による気管支拡張作用

分娩遅延、動脈管閉塞 PGF₂α/PGE₂ の子宮収縮作用を止める。胎児の動脈管開存には PGs が関与しているため。妊娠末期では死産/流産。

中枢神経症状 GABA の受容体結合性 ↓ (特にニューロキノロン系薬物との併用で) → 中枢興奮 (頭痛/めまい/耳鳴り/錯乱/振戦)・てんかん様痙攣

*1 熱の産生

白血球由来の内因性発熱物質^{作用} → 視床下部の体温調節中枢 → PGE の遊離 → PGE が交感神経緊張 → 放熱の抑制 (・熱生産促進) → 皮膚血管の縮小・発汗抑制

13.1.3 その他

アニリン誘導体（アセトアミノフェン・フェナセチン）

- フェナセチン $\xrightarrow{\text{体内で脱メチル}}$ アセトアミノフェン
- アスピリンよりも副作用が少ない（人で汎用）

代謝物がメトヘモグロビンを生成して、チアノーゼ/低酸素症（特に猫）。

ピラゾロン誘導体（フェニルブタゾン） 白血球減少。解熱鎮痛+抗炎症（特に馬）

イブプロフェン

- （人）COX 阻害作用がアスピリンと同程度であるが、副作用は弱い。
- （犬）薬用量と中毒量が近く、数時間投与すると嘔吐。

インドメタシン

- もっとも強力な COX 阻害薬。
- 犬・猫・イタチ etc の肉食動物に対して低容量で強い消化管障害。

13.2 ステロイド系抗炎症薬

プレドニゾロン・デキサメサゾン

薬理作用 糖新生 etc・高用量で抗炎症

1. ホスホリパーゼ A2 阻害蛋白質（リポコルチン）を誘導
2. COX-2 の誘導 $\nabla \rightarrow$ 炎症に関わる PG/TX の合成 ∇
3. リソゾーム膜を安定化 $\rightarrow$ 加水分解酵素の遊離 $\nabla \rightarrow$ 炎症反応の進行を阻止
4. WBC によるプラスミノゲン産生 $\nabla \rightarrow$ リンパ球/M ϕ の機能 ∇
5. サイトカイン産生の抑制。

臨床応用 イヌの外傷性ショック・骨髓性腫瘍・ウシのケトーシス。

副作用 感染症の増悪・クッシング

14 抗心不全薬

15 抗不整脈薬

■不整脈

■不整脈の電気生理学的基礎

■抗不整脈作用の作用機序と応用

16 血液に作用する薬

■凝固促進

ビタミン K

- Vit.K 欠乏 → トロンビン産生できず → 出血傾向
- 鶏は、腸管が短く合成が不十分（特に雛）。[ほ乳類は腸内細菌が作る](#)ので、補給の必要はない。
- クマリン誘導体・[スルファキノキサリン](#)に拮抗

アミノカプロン酸（抗プラスミン） プラスミノゲンに結合 → プラスミノゲンの Fib への吸着を抑制。
トロンビン・フィブリノーゲン

■凝固抑制 血小板の作用を抑制・凝固因子の生成や作用を抑制（生体内抗凝血薬（DIC・血栓症の治療）・試験管内抗凝血薬（[血液分画を得るとき](#)））して効果を発揮。

ワルファリン（クマリン誘導体）

- Vit.K に構造が類似 → 肝臓で凝固因子の Vit.K 依存性合成を阻害。
- 経口投与でも有効（[ワルファリン K 塩](#)）。
- 殺鼠薬としても使用 [齧歯類はクマリン誘導体に感受性高い](#)

ヘパリン

- 肺・肝臓・腸粘膜 etc の肥満細胞中に存在。
- アンチトロンビンに結合 → 活性を高める → II・IX・X 因子のプロテアーゼ活性を阻害。
- 経口投与は無効。

アスピリン・チクロピジン（血小板凝集抑制） チクロピジン → 血小板由来の ADP の作用を阻害
試験管内凝固防止薬 Na_2EDTA ・クエン酸ナトリウム二ナトリウム（ Ca^{2+} [IV 因子](#)をキレート）。ヘパリン。

■抗貧血

デキストラン鉄 [iv,im](#)・硫酸鉄 [po](#)（鉄欠乏性貧血治療薬）

- 鉄欠乏性貧血は、新生豚でみられやすい（デキストラン鉄 [i.m.](#)）。
- 一度に多量 [p.o.](#) → 上部小腸粘膜上皮細胞中にフェリチンとして蓄積 → 細胞内でフェリチンが飽和するとそれ以上の吸収を抑制。
- （副作用として、[p.o.](#) で悪心・嘔吐・下痢・便秘。[i.m/v.](#) で悪心・嘔吐。）
- 中毒時、鉄キレート剤デフェロキサミン。

Vit.B¹²・葉酸（悪性貧血治療薬） ^{*1}

鶏は、Vit.B¹²・葉酸の不足が起こりやすい。[人では胃壁から分泌される内因子と結合して吸収。動物は腸内細菌由来](#)
[Vit.B¹²・葉酸も利用するので欠乏症になりにくい。](#)

エリスロポエチン

血液の酸素分圧の低下 → 腎臓から分泌 → 骨髄での RBC 産生を促進（不足すると、腎性貧血。人工エリスロポエチン投与）。（[肝臓でも生成されるので、肝障害でも貧血](#)）

*1 悪性貧血

Vit.B¹²・葉酸（RBC の成熟に必要）が不足したときの貧血。

■血栓溶解薬

プラスミノゲンからプラスミンへの変換を触媒。

急性心筋梗塞の治療（冠動脈内に直接投与）

ウロキナーゼ（人尿由来。フィブリノーゲンにしか作用しない）・t-PA（組織性プラスミノゲンアクチベーター）