

第6版

現代 齒科薬理学

東京医科歯科大学名誉教授 大谷啓一

[監修]

北海道大学大学院特任教授・名誉教授 鈴木邦明

愛知学院大学歯学部教授 戸苅彰史

東京医科歯科大学大学院教授 青木和広

広島大学大学院教授 兼松 隆

長崎大学大学院教授 筑波隆幸

[編]



Current Dental Pharmacology

医歯薬出版株式会社

薬理作用

学修目標とポイント

- 薬理作用の基本原則，薬物療法の種類，作用様式，薬理作用の分類を説明できる。
- 薬物の主作用と副作用について説明できる。
- 薬物の併用による効果を説明できる。

本章のキーワード

原因療法，対症療法，興奮作用，抑制作用，直接作用，間接作用，主作用，副作用，競合的拮抗，非競合的拮抗

薬物が生体に及ぼす作用を薬理作用（pharmacological action）という。薬理作用は、薬物を生体あるいは生体組織に適用した場合に起こる様々な変化である。

薬理作用を人と薬の相互作用の面から分類すると、以下のようになる。人は与えられた薬の影響を受けて、生体の治癒機能が変化し、治癒能力は高まり病態が改善される。薬が人に与えるこのような作用を**薬力学**（pharmacodynamics）と呼ぶ（[図 1-1](#)）。一方、人は与えられた薬の運命に影響を及ぼして分解し、体外へ排泄して作用は消失する。これを**薬物動態学**（pharmacokinetics）と呼ぶ。薬理学はこの2つの作用の結果起こる現象を解析して、そのメカニズムを明らかにし、病気の治療に役立つことを目的とする。

I 薬と医療

薬は生体内において生命活動に必要な機能分子の働きを刺激あるいは抑制して作用する。その結果、薬は病気による生体機能の乱れを治して、病気に対する治癒能力の向上を図ることができる。この場合、薬はあくまでも補助的なものであり、病気が治るには生体の治癒能力が高まる必要がある。

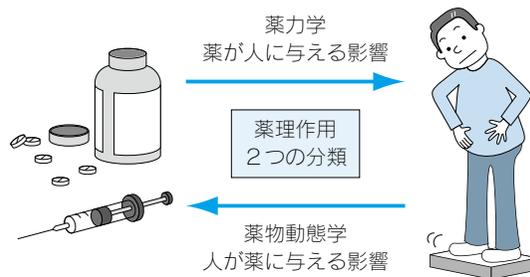


図 1-1 薬理作用の分類

4 章

薬理学 総論

薬理作用の機序

学修目標とポイント

- 薬物は細胞に対して作用し、細胞機能の変化の集積が薬理作用であることを説明できる。
- 細胞膜受容体（Gタンパク質共役型、酵素共役型およびイオンチャネル内蔵型）の構造と情報伝達の機構を説明できる。
- 細胞質および核内受容体の特徴と、遺伝子の転写調節因子としての薬理作用を説明できる。
- 受容体を介さない薬理作用（イオンチャネル、トランスポーター、酵素、核酸に対する作用、物理化学的作用など）を説明できる。

本章のキーワード

リガンド、作動薬、拮抗薬、酵素に対する作用、細胞膜に対する作用、物理化学的作用

薬物が薬理作用を発現する際、多くの場合、薬物の作用点はその薬物に対して高い選択性と立体特異性をもつ**受容体**（receptor）である。この受容体に結合する分子を**リガンド**（ligand）と呼ぶ。リガンドは体外から投与する薬物だけではない。生体内にある神経伝達物質、ホルモン、成長因子、転写因子も内因性リガンドとして細胞表面の細胞膜受容体（membrane receptor、狭義の受容体）と細胞質内受容体および**核内受容体**（nuclear receptor）を標的としている。一方、①膜輸送タンパク質（membrane-transport protein）、②酵素（enzyme）、③細胞を構成する核酸や脂質も薬物の標的となっており、受容体を介さずに薬理作用を発現する。1990年代半ばに使われていた医薬品483種類のうち45%が細胞膜受容体、2%が核内受容体、28%が酵素、5%が膜輸送タンパク質を標的としていた。残りの20%は作用点が不明もしくは受容体を介さずに薬理作用を発現するものであった。

I 薬物受容体とリガンド

1. 作動薬

受容体を活性化するリガンドを**作動薬**^{*1}（アゴニスト、agonist）と呼ぶ。作動薬の効力は、作動薬（D）が受容体（R）に結合する過程と作動薬-受容体複合体（DR）が応答（E）する過程に分けると理解しやすい。両過程は、



と表現でき、 K_D は解離定数、 α は内活性（固有活性、intrinsic activity）である。さらに、応答の強さは受容体の占有率に依存すると考えると、

*1 作用薬とも呼ぶ。

末梢神経系に作用する薬物

学修目標とポイント

- 末梢神経系とその疾患および末梢神経系に作用する薬物について概説できる。
- シナプスの情報伝達系における薬物と標的分子（受容体、酵素、トランスポーター、チャネルなど）を説明できる。
- 交感神経系に作用する薬物を分類し、代表的な薬物とその薬理作用、作用機序および副作用を説明できる。
- 副交感神経系に作用する薬物を分類し、代表的な薬物とその薬理作用、作用機序および副作用を説明できる。
- 自律神経節に作用する薬物を分類し、代表的な薬物とその薬理作用、作用機序および副作用を説明できる。
- 運動神経に作用する薬物を分類し、代表的な薬物とその薬理作用、作用機序および副作用を説明できる。

本章のキーワード

アドレナリン作動性神経、コリン作動性神経、シナプス、作動薬（作用薬、アゴニスト）、遮断薬（拮抗薬、アンタゴニスト）

I 末梢神経の分類

末梢神経系（peripheral nervous system）は、体性神経系（somatic nervous system）と自律神経系（autonomic nervous system）に大別され、それぞれの神経系は中枢からの情報を末梢へ伝える遠心性神経（efferent nerve）と、末梢で受け取った情報を中枢へ伝える求心性神経（afferent nerve）から構成されている。すなわち、体性神経系は遠心性の運動神経と求心性の知覚神経に、自律神経系は遠心性の自律神経と求心性の内臓知覚神経に分類される（表 12-1）。

末梢神経系における遠心性神経の主な伝達物質は、ノルアドレナリン（noradrenaline；NA）とアセチルコリン（acetylcholine；ACh）である。NA を伝達物質とする神経をアドレナリン作動性神経（adrenergic nerve）、ACh を伝達物質とする神経をコリン作動性神経（cholinergic nerve）と呼ぶ。

1. 体性神経系

運動神経（脳神経運動ニューロンおよび脊髄運動ニューロン）は、太く伝達速度の速い A α および A γ の有髄神経であり、骨格筋を直接支配している（図 12-1）。筋細胞の細胞膜に近くと髄鞘を失い、枝分かれして筋に接する。神経終末部と筋線維側の特殊構造の間には、数 10 nm の間隙がある。神経終末と接合している筋側の特殊構造を終板（end plate）という。運動神経はコリン作動性神経であり、その終末部から遊離した ACh は終板のニコチン性 ACh 受容体（N_M）に結合する。

知覚神経は末梢でシナプス（synapse）を作らず、脊髄後角で二次ニューロンとシナプスを

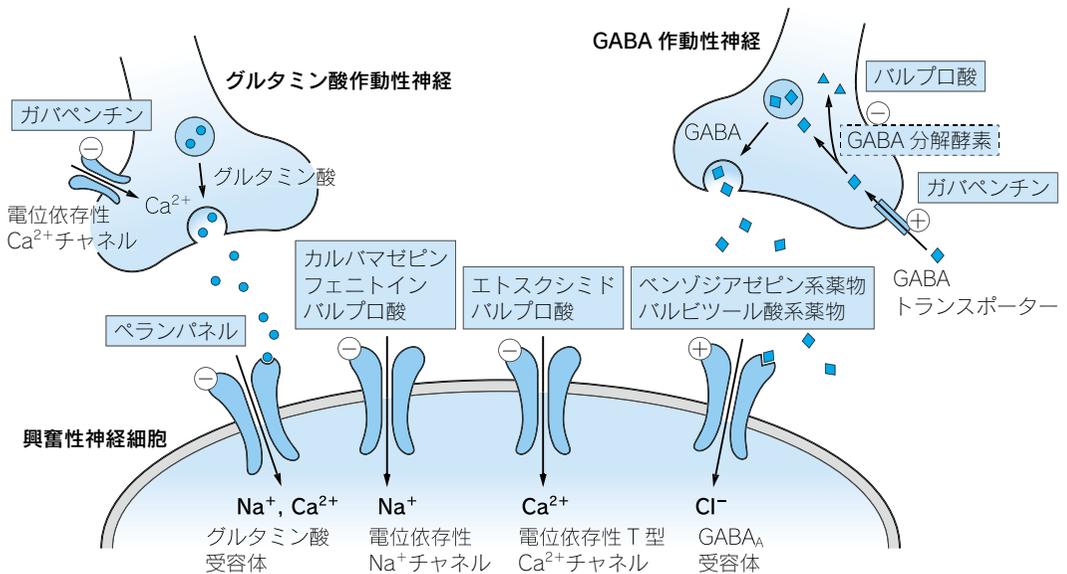


図 13-8 抗てんかん薬の作用機序

基転移酵素) やコハク酸セミアルデヒドデヒドロゲナーゼ (コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素)] の阻害で脳内 GABA 濃度が上昇。

c) 脳内 GABA 濃度の増加 (ガバペンチン)

GABA 作動性神経における GABA トランスポーターを活性化して GABA 利用率を高める。

(2) 電位依存性 Na⁺チャンネルの遮断 (フェニトイン, カルバマゼピン, バルプロ酸)

興奮性神経細胞の電位依存性 Na⁺チャンネルに結合してチャンネルを遮断し, 神経細胞の異常放電を選択的に抑制する。

(3) 電位依存性 T 型 Ca²⁺チャンネルの遮断 (エトスクシミド, バルプロ酸)

欠神発作で見られる意識消失は, 視床の T 型 Ca²⁺チャンネルの異常に起因する。興奮性神経細胞の T 型 Ca²⁺チャンネルの開口を抑制し, 欠神発作の発生を抑制する。

(4) 興奮性伝達物質の放出抑制 (ガバペンチン)

グルタミン酸作動性神経 (前シナプス) の電位依存性 Ca²⁺チャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに強く結合してチャンネルの開口を阻害し, 前シナプスでの Ca²⁺流入を低下させ, グルタミン酸 (興奮性神経伝達物質) 遊離を抑制する。

2) 薬物動態

抗てんかん薬は, 中枢神経系に移行して作用することが基本であるので通常吸収はよく, 高い割合で血中に移行する。通常, 血漿タンパク質とは強固な結合をしない。多くの薬物が肝臓で活性代謝物に変換され, 薬物作用時間は延長され, ほとんどの抗てんかん薬の半減期は 12 時間以上である。フェノバルビタールやその誘導体, カルバマゼピンは肝臓の CYP 酵素を強く誘導する。

3) バルビツール酸系薬物

フェノバルビタール (phenobarbital) は, 使用可能な抗てんかん薬として最も古い。プリミドン (primidone, 自身と代謝活性物質であるフェノバルビタール・フェニルエチルマロンアミドが作用する) などがある。部分発作と全般性強直-間代発作に有効であるが, 欠神発作

局所麻酔薬

学修目標とポイント

- 局所麻酔薬の作用機構を説明できる。
- 局所麻酔薬の分類（アミド型およびエステル型）と代謝および有害作用における特徴を説明できる。
- 現在の歯科臨床において使用される主な局所麻酔薬の分類とその特徴を説明できる。
- 歯科領域における局所麻酔薬の適用法（表面麻酔，浸潤麻酔，伝達麻酔）を説明できる。
- 局所麻酔薬に血管収縮薬を配合する目的と，生じる危険性を説明できる。
- 局所麻酔薬の偶発症について説明できる。

本章のキーワード

局所麻酔， Na^+ チャンネル，アミド型，エステル型，リドカイン，プロピトカイン，表面麻酔，浸潤麻酔，伝達麻酔，血管収縮薬

I 局所麻酔薬とは

局所麻酔（local anesthesia）では，適用した局所周辺において麻酔薬を作用させ，知覚神経における刺激の伝導を可逆的に遮断して無痛を得る。中枢神経系の機能全般を抑制する全身麻酔とは異なり，意識は保持されている。歯科診療においても歯髄処置，抜歯，小手術など疼痛の抑制を必要とする場合に歯科医師が日常的に用いる薬物の1つである。

II 局所麻酔薬の作用機構

1. 痛覚伝導

細胞膜はイオンに対する選択的透過性を備えている。神経や筋肉などの興奮性細胞の静止状態では細胞内外のイオンの濃度勾配が維持されており，細胞内では K^+ 濃度が高く， Na^+ と Ca^{2+} 濃度は低い。一方，細胞外では K^+ 濃度は低く， Na^+ と Ca^{2+} 濃度が高い。その結果，細胞膜を介して細胞内の電位は外に比べて約70 mV低い分極した状態にある。そこに痛みを引き起こす刺激が加わると，細胞膜の電位依存性の Na^+ チャンネル（ Na^+ channel, sodium channel）が開いて細胞外の Na^+ が細胞内に流入し，引き続き細胞内の K^+ が細胞外に流出して脱分極し活動電流が生じる（図21-1-A）。この疼痛刺激により発生した神経の興奮が隣接部位に伝導されて，末梢神経（知覚神経，内臓知覚神経）を経由して大脳皮質感覚野に到達することにより痛みとして認識される。

2. 局所麻酔薬の作用点と作用機序（図21-1-B, C）

電位依存性 Na^+ チャンネルは， α と， $\beta 1$ および $\beta 2$ のサブユニットから構成されるヘテロ三量体^{*1}であり，膜を貫通する α -サブユニットが Na^+ の通過するチャンネルを形成する。 α -サブ

2) ヘルクスハイマー現象

抗感染症薬を投与すると、死滅した細菌から菌体毒素が遊離し、一過性に発熱、悪寒、全身倦怠感や頭痛などの症状を呈することがある。

3) ビタミン欠乏症

抗感染症薬を投与すると、ビタミン産生能をもつ腸内常在菌が死滅し、ビタミン欠乏症を引き起こすことがある。

4) 耐性

薬剤耐性獲得の機序については上述の通り（本章〔総論〕Ⅲ参照）。

〔各論〕

I サルファ薬

サルファ薬は、スルファニルアミドを基本骨格としてもつ合成抗菌薬の総称である。かつては広く用いられてきたが、現在では上気道感染症と尿路感染症に使用される程度である。

1) 抗菌機序と抗菌スペクトル

サルファ薬は、細菌の増殖に必要な葉酸合成を抑制的に作用する。抗菌機序は葉酸合成の構成成分であるパラアミノ安息香酸と競合的に拮抗して、葉酸合成を抑制する。ヒトでは葉酸の生合成系を欠いているため、サルファ薬は病原体に選択的に作用する。

コラム

PK/PD 理論

PK/PD 理論とは、薬物動態学（pharmacokinetics；PK）と薬力学（pharmacodynamics；PD）を組み合わせた薬物理論である。特に抗菌薬では、時間依存性薬物（ β -ラクタム系抗菌薬など）と濃度依存性薬物（ニューキノロン系、アミノグリコシド系抗菌薬など）があるので、PK/PD 理論が投与方法を決定する重要な要因となる。

例えば下図のように血中濃度-時間曲線を得る薬物を投与した場合、時間依存性薬物では、血中濃度がどのくらい長く、最小発育阻止濃度（MIC）以上の持続時間をもつかが、抗菌作用を決める。すなわち、下図の“time above MIC”を長くすることで、より高い抗菌作用をもつ。一方、濃度依存性薬物では、1 回ごとの最高血中濃度が高いほど、抗菌作用が高い。

