

図説薬理学

柳 浦 才 三 著

1980年1月3日



1980年1月

図説薬理学

柳 浦 才 三 著



朝 倉 書 店

b. 6~26

2085

著者略歴

昭和29年 東京医科大学医学部卒業
昭和33年 同大学医学研究科(薬理学)修了
現在 星薬科大学教授・医学博士

図説 薬 理 学

昭和52年10月1日 初版発行
昭和52年12月20日 再版発行

著者承認
検印省略

著 者	柳 浦 才 三
発 行 者	朝 倉 鑛 造 東京都新宿区新小川町2-10
印 刷 者	永 井 佐 波 太 郎 東京都江東区亀戸 5-13-2

株式会社 朝 倉 書 店

東京都新宿区新小川町2-10
郵便番号 162
電話 東京(260) 0141(代)
振替口座 東京 6-8673 番
自然科学書協会会員

© 1977

三報社印刷・渡辺製本

〈無断複写・転載を禁ず〉

3047-410713-0032

推 薦 の こ と ば

昭和2年4月に日本薬理学会が創立されてから今年で満50年を経過したが、その間、薬理学は当時としては想像もできないほど進歩した。

・学問はますます細分化され、薬物の作用機序も複雑になって、ほどよく整理しないと日常の診断や治療に応用することさえ困難となってきた。

また、近年は薬物による毒性や中毒は想像以上にきびしいものになってきている。その上、薬理学の分野には次々と新しい領域の学問が登場し、医学・薬学の研究や治療の面から考えても、薬理学の重要性はますます大きくなってきている。

本書は、そうした点をかんがみ、図や表をふんだんに取り入れ、薬物の作用機序の難解な部分を見事に整理して記述してある。したがって、医学生はもとより、薬学、歯学、獣医学の学生や大学院生、また日頃多忙な開業医、開局薬剤師諸氏が薬を生体に結びつけて考える場合、幾多の理解と示唆を与えてくれるだろう。読んで肩のこらない楽しささえある。

筆者のような新進気鋭の薬理学者たちによって常に新しきを探り、たゆみない研究によって裏づけられた成果を基に、次々と薬理学書が適切に書きかえられてゆくのを楽しみにしている。

薬学を修め医学を修めた筆者が、医薬一体を提唱する私の所でみっちり薬理学を研究して、このような良著を刊行したことを心からよろこび、大方に推薦するものである。

昭和52年3月

東京医科大学名誉教授

原 三 郎

はじめに

本書を書くきっかけになったのは、薬剤師会主催による薬剤師卒後教育のための短波放送の講師を依頼されたので、わかりやすいテキストをと思ったからである。耳できくので、テレビと違ってわかりにくい点をなるべく図で説明したいと、思いきって図をたくさん描く予定をたてた。しかし、出版の予定日が近づくにつれて、図も少なくなるし、わかりにくいものになってしまったきらいもある。本全体の流れも最初の計画と次第に変わってきて、不統一なものになったかも知れない。

生化学をはじめとして、各種の測定法や、その他の関連分野の学問の進歩、疾病の多様化とともに、おびただしい数の治療薬物の出現などで、薬物の作用機序もますます難解となってきた。これらを整理して理解しやすいようにする作業は困難なことである。

ことに一昔前までは、あまり扱われていなかった薬物動態学、分子薬理学、遺伝薬理学、免疫薬理学、生物学的利用能などの分野が新しく重要なものとして薬理学の領域に加わってきた。浅学の筆者ではとうていこれらの分野の学問まで網羅することはできなかった。もともと薬理学の入門書として書いたので、それらのより深遠な学理は、それぞれの専門書を読んでいただきたい。

本年3月は薬理学会創設50周年の記念行事が行われた。第1回の学会当時40~50人だった会員は、今日では3,000人になんなんとしており、学問は高さにおいても深さにおいてもすばらしい大発展をとげてきた。50年の歴史の中でたゆみなく走り続けた先輩達の努力を考えるにつけてもこれからの薬理学を担う責任の重さが身にしみてくる。

本書を書くに当って巻末に掲げた多くの図書を参考にさせていただいた。記して著者に感謝申しあげる。

本書の出版に当たり、野上 壽東京大学名誉教授、久保文苗日本医薬情報センター理事長、小林 登東京大学教授には何かとご教示いただいた。また、恩師原名誉教授からは過分の推薦のことばを賜り、感激でいっぱいである。

短時日の間に書き上げたので誤りがあるかも知れない。先輩同僚各位のご叱声とご

教示を賜りたい。

当教室の山竹講師，田頭博士，石川，細川，鈴木，東大医学部薬理齊田の諸学士には種々協力していただいた。

なお，本文はもとより化学構造式の点検，浄書，と少しでも立派に仕上げたいと心から協力してくれた三沢裕子助手がこの謝文を書き終った日をもって退職することになった。本書の完成を見て安心して去ってゆく彼女の誠実さと真心に感激した。最後に朝倉書店の方々には大変お世話になった。

記して上記の各位に深い感謝の言葉を申し上げたい。

昭和52年3月

第50回 日本薬理学会総会記念式典の日

柳 浦 才 三

目 次

薬理学の位置づけ	1
1. 中枢神経系に作用する薬物	3
1.1 中枢神経系	3
1.2 中枢神経と心	5
(1) 脳の解剖	5
(2) ニューロン	5
(3) 脳関門	7
1.3 麻酔薬と麻酔の理論	10
(1) 麻酔前投薬と基礎麻酔薬	10
(2) 麻酔の経過	11
(3) 麻酔深度と EEG, EMG	12
(4) 麻酔薬	13
1.4 エーテル	16
1.5 エチルアルコール	18
(1) 酒の嫌いになる薬	20
1.6 催眠薬	21
(1) sleep と wake のバランス	21
(2) 網様体賦活系	22
(3) $\text{depth of sleep} \times \text{duration of sleep} = \text{回復睡眠量}$	22
(4) 不眠の型	23
(5) para-sleep と ortho-sleep	24
(6) バルビツール誘導体	25
(7) バルビツール誘導体の薬理作用	25
(8) 非バルビツール酸系催眠薬	29
(9) 中枢における作用部位	33
1.7 鎮痛薬	33
(1) 痛みの伝導	34
(2) 鎮痛薬の作用点	36
(3) 肩こり	36

(4) 連関痛	37
(5) 麻薬性鎮痛薬	38
(6) 下熱鎮痛薬	46
1.8 炎症の薬理	52
(1) 炎症の経過	52
(2) 抗炎症薬	53
(3) 抗炎症薬のスクリーニング方法	53
(4) 抗炎症薬の分類	54
(5) 痛 風	59
1.9 痙攣と麻痺	61
(1) 痙 攣	61
(2) 運動麻痺	64
2. 精神薬理学	73
2.1 向精神薬	73
2.2 精神治療薬	74
2.3 向精神薬の分類	76
2.4 フェノチアジン誘導体の化学構造と薬理	77
2.5 ラウォルフィアアルカロイドの化学構造と薬理	81
2.6 ジフェニルメタン誘導体の化学構造と薬理	83
2.7 プロバンジオール誘導体の化学構造と薬理	84
2.8 ベンゾジアゼピン誘導体の化学構造と薬理	84
3. 末梢神経系に作用する薬物	87
3.1 局所麻酔薬	87
(1) 局所麻酔薬の作用機序	87
(2) 局所麻酔の適用法	88
(3) 局所麻酔薬	90
(4) 合成局所麻酔薬	92
3.2 自律神経系に作用する薬物	94
(1) 交感神経および副交感神経の区分	95
(2) 自律神経終末の形態	99
(3) アドレナリン作働性薬物	100
(4) アドレナリン作働性遮断薬	108
(5) コリン作働性薬物	112
(6) 神経節に作用する薬物	125

3.3 骨格筋に作用する薬物	131
(1) 筋肉の生理	131
(2) 骨格筋	131
3.4 平滑筋に作用する薬物	133
(1) 平滑筋の生理	133
(2) 平滑筋収縮のメカニズムと薬物	135
(3) 鎮痙薬	139
4. 循環器系に作用する薬物	147
4.1 循環器系	147
(1) 血液循環	147
(2) 心臓のポンプ作用	148
(3) 心臓の自律神経支配	148
(4) 心電図	149
4.2 強心薬	150
(1) 心不全に対するジギタリスの適応	150
(2) 心房性不整脈に対するジギタリスの適応	152
(3) ジギタリスの副作用	153
4.3 抗不整脈薬	153
4.4 抗狭心症薬	156
(1) 冠血管について	156
(2) 狭心症について	158
(3) 狭心症発作の予防と治療	159
(4) 抗狭心症薬	159
(5) 心筋梗塞について	161
4.5 抗高血圧症薬	162
(1) 高血圧症	162
(2) 抗高血圧症薬の作用	165
(3) 高血圧症治療薬の使い方	167
4.6 動脈硬化症に用いる薬物	168
5. 呼吸器系に作用する薬物	175
5.1 概説	175
(1) 呼吸器の解剖	175
(2) 呼吸の生理	176
5.2 呼吸中枢を興奮させる薬物	179

181 (1) 直接呼吸中枢を興奮させる薬物	179
181 (2) 化学受容器刺激による呼吸興奮薬	182
181 (3) 粘膜皮膚の刺激による呼吸興奮薬	182
181 (4) 呼吸鎮静薬	183
181 (5) 咳を誘発させる薬物	184
245.3 呼吸(咳嗽)中枢とその作用薬	185
181 (1) 咳の病理と生理	185
181 (2) 咳嗽を抑制する薬物	193
245.4 気道分泌物に影響する薬物	198
245 (1) 気道分泌の病理と生理	198
245 (2) 気道分泌物に作用する薬物	203
245.5 抗喘息薬	205
181 (1) 喘息の病理と生理	205
181 (2) 抗喘息薬	209
245.6 かぜ症候群	214
181 (1) かぜの病理と生理	214
181 (2) かぜの治療薬	216
6. 消化器系に作用する薬物	219
181 6.1 概 説	219
181 (1) 消化器系の解剖と生理	219
181 6.2 消化器系に作用する薬物の臨床薬理学的意義	222
181 6.3 苦味(健胃薬)消化薬	222
181 (1) 健胃薬	222
181 (2) 消化薬	224
181 6.4 胃液分泌抑制薬	226
181 (1) 制酸薬	226
181 (2) 消化性潰瘍治療薬	232
181 (3) 潰瘍治療促進薬	236
181 (4) 鎮静薬	237
181 6.5 抗潰瘍薬	237
181 (1) 消化性潰瘍の成因と臨床薬理	237
181 (2) 実験的消化性潰瘍	242
181 (3) 消化性潰瘍の薬物療法	244
181 6.6 食思低下をきたす薬物	247
181 6.7 便秘に用いる薬物	247

(1) 便秘のメカニズム	247
(2) 下 剤	249
6.8 下痢に用いる薬物	255
(1) 下痢のメカニズム	255
(2) 止瀉薬	256
6.9 催吐・制吐に用いる薬物	259
(1) 嘔吐のメカニズム	259
(2) 催吐薬	260
(3) 制吐薬	261
6.10 利胆薬	263
(1) 利胆のメカニズム	263
(2) 利胆薬	266
7. 血液・造血臓器に作用する薬物	271
7.1 血液・造血器官とその疾患	272
7.2 貧血の症状	273
7.3 止血薬	285
7.4 抗血栓薬	287
7.5 白血病とその治療薬	291
7.6 顆粒球減少症	294
7.7 輸血と輸液	294
8. 利尿薬	297
8.1 腎臓の機能と生理	298
(1) 腎臓の機能	298
(2) 腎臓の生理	298
(3) 原尿の濾過	300
(4) 浮腫のメカニズム	300
8.2 利尿薬	301
(1) 尿量と利尿薬の効果	301
(2) 利尿薬の作用部位	302
(3) 利尿薬の区分と作用機序	304
(4) 抗利尿ホルモン	307
8.3 浮腫と疾患	308

9. 眼科の薬	311
10. 皮膚の薬理学	315
10.1 皮膚の役割	316
10.2 主な皮膚病の原因別分類	318
(1) 带状疱疹	318
(2) 蕁麻疹	318
10.3 皮膚病の治療	319
11. 内分泌系に作用する薬物	321
11.1 ホルモン	321
(1) 下垂体	322
(2) 甲状腺ホルモン	326
(3) 上皮小体ホルモン	328
(4) 膵臓ホルモン	329
(5) 副腎皮質ホルモン	334
(6) 副腎髄質ホルモン	337
(7) 性ホルモン	338
11.2 ステロイド避妊薬	347
11.3 ビタミン	352
12. 抗生物質	355
12.1 細菌	355
12.2 細菌の細胞壁合成阻害	358
(1) ペニシリン類	360
(2) セファロスポリン類	362
12.3 細菌の細胞膜阻害	363
(1) ポリミキシン系抗生物質	364
12.4 細菌の蛋白質合成	366
12.5 蛋白質の合成阻害	366
(1) マクロライド系抗生物質	367
(2) クロラムフェニコール類	369
(3) テトラサイクリン群	369
(4) アミノグリコシド系	370
12.6 RNA, DNA の合成阻害	371
12.7 抗生物質の再評価	372

13. 悪性腫瘍	375
13.1 癌に作用する薬物	375
13.2 発癌物質	375
13.3 癌の治療	375
13.4 生化学的作用機序	376
13.5 細胞	376
(1) 核 酸	376
(2) 動物の細胞	377
(3) 細胞質の中にあるもの	378
13.6 薬物の作用点	380
14. 薬物代謝	395
14.1 概 説	395
14.2 薬物代謝の意義	396
14.3 薬物の適用方法と代謝	397
14.4 薬物の体内変化	398
(1) 胎盤の薬物通過について	399
(2) 薬物の腎排泄	399
(3) 薬物の肝外排泄	400
(4) 代謝のメカニズム	401
15. 免 疫	423
15.1 免疫学的寛容	424
15.2 免疫応答遺伝子	425
15.3 補 体	425
15.4 自己免疫疾患	426
15.5 免疫抑制薬療法	427
(1) 免疫抑制薬の作用機序	427
(2) 免疫抑制薬の分類	428
15.6 母乳と免疫	430
15.7 アレルギー	431
(1) ヒスタミンの薬理作用	432
(2) 抗ヒスタミン薬	433
16. 薬物の安全性評価	441
16.1 各種試験法	441

(1) 毒性試験の区分	441
(2) 臨床試験	442
(3) 市販後における監視	442
16.2 薬物依存	443
(1) 薬物依存の型	443
(2) 薬物の依存形成能の検定法	443
参考文献	447

薬理学の位置づけ

薬理学の歴史はヒポクラテス Hippocrates (B.C. 460~377) の時代から医療そのものが薬を用いることであったことを考えると、古典的な薬理学を含めて相当長い時代を経過していることになる。

その間も絶えず薬物の調製や保存・服用方法が工夫されていたように思う。

今日の薬理学が基礎医学の一分科として独立したのは、エストニアの Dorpat 大学で Rudolph Buchheim (1846) が、薬理学講座を開いたときからである。

また、薬理学が今日のように盛大な発展を遂げたのは、Buchheim の高弟 Oswald Schmiedeberg (1838~1921) が、Strassburg 大学で実験薬理学 Experimental pharmacology によってうらづけした近代薬理学の基礎をうちたてたことと、世界各国の先駆者となった40余名の秀れた薬理学者を育成したためである。

薬理学の目的は、一昔前までは疾病の予防と治療のほかに診断のために用いる薬物の人体に対する作用機序の研究が主体であった。

しかし近代薬理学は、ひとり薬物としての化学的物質だけではなく、ヒトをとり巻く環境の汚染物質や、農薬から食物まで、また、食物と添加物、食物と嗜好品の相互作用とともに、薬物と薬物の相互作用などを含んで考えなければならなくなってきた。

Buchheim は薬理学を「化学的物質の生体に対する作用を研究する学問である」と定義した。

それらのこともあって、薬理学の研究は生理学的レベルと生化学的レベルの両面から追求されてきた。たとえば、化学的物質を与えた場合、ある臓器や組織にどのような変化が起こり、化学的にどのような反応や酵素系に変化があったか、それらの総合された結果として表出される現象が克明に記述されてきた。

薬理学の最終の目的はヒトに薬物を与えた場合の毒作用や副作用は勿論のこと、治療や予防効果を予知 Predictability して人類の健康と福祉に寄与することである。

また一方ある化学的物質の薬効を様々な面から調べて、その作用機序や生体側の反応を知って新しい薬剤の創製に役立つ、次のステップの基礎をたしかにするためにも重要である。

化学的物質が新しく合成され、それを医薬品として用いたい場合は、前臨床試験 preclinical testing が行われ、同時に薬物の安全性 drug safety が厳重にチェックされる。

そのためには

第1 化学的、物理的に薬物が実際にまちがいないかを調べ、臓器レベルや組織機能レベルで明

らかにする。

第2 主薬効以外にも一般に薬理作用としてどのような効果があるか。

第3 一般毒性、特殊毒性試験で、毒性の少ないことを確認し、これは多少の副作用ばあってもそれが使用方法に当を得て応用しうるかなどを確かめる。

第4 薬物の吸収、代謝、分布、排泄などである。

これは薬物動態学的試験 pharmacokinetic studies でヒトに対する効果を予知する上できわめて重要である。

最近、薬理学の中で重要性を増しているものに生物学的利用能 bioavailability がある。これは薬物の血中濃度の時間的推移の問題である。

血中濃度の最大値は、しばしば毒性や中毒を起こす原因につながっていることが多い、有効時間の延長は濃度持続に依存している場合が多い。これらのことはまた持効性、腸溶性などの生物薬剤 Biopharmacy にも関連して重要である。

このほか、薬物依存 Drug dependence やアレルギー、細胞中の DNA の遺伝子に対する作用の遺伝薬理学 Pharmacogenetics、薬理作用を分子間の相互作用として考える分子薬理学 Molecular pharmacology、ヒトにマトをしぼった臨床薬理 Clinical pharmacology や薬物治療学 Pharmacotherapeutics、実験成績を統計処理してできるだけ正確な評価を行おうとする生物試験法 Biological assay; Bioassay、毒性すなわち中毒症状、毒物の検出法から解毒法まで含んだ毒性学 Toxicology など全部が包含される。

これらはすべて薬物を道具だてとした生物科学である。このように広汎な領域を正しく理解するためには、特に解剖、病理、組織、生理、生化学、細菌学、薬剤学などの科目が必要である。

これからの薬理学は有機化学にうらうちされた学問と上記の分野の基礎的知識の総合された学問の土台の上にこそ立派な薬理学が花咲くのである。

医学の薬理、薬学の薬理、獣医の薬理と区別するところはない。互いに渾然と溶け合って、有用な薬物の開発と薬物その他によって引き起こされる有害反応を未然に防ぐなど健康保持の上にもっぱら薬理学の重要性が増してきている。

1. 中枢神経系 に作用する薬物

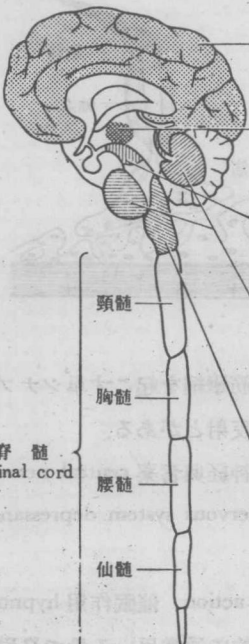
Drugs Acting on the Central Nervous System



1.1 中枢神経系 Central Nervous System

中枢神経系 central nervous system (CNS) とは、脳髄 brain と脊髄 spinal cord との総称で、多数の神経元 (neuron, ニューロン) からできている。脳髄はさらに大脳、間脳、中脳、小脳、橋、延髄に分けられる (図 1.1)。

脳 髄		機 能
大脳半球 hemisphaerium		運動領, 総合領, 知覚領 言語中枢 (精神運動, 随意運動, 感覚)
間 脳 diencephalon	視 床 thalamus	求心性線維の中継場所
	視床下部 hypothalamus	感覚中枢, 情緒中枢, 自律神経の最高中枢, 体温調節中枢, 睡眠中枢
中 脳 mesencephalon	四丘体 quadrigeminal bodies	目の運動
	大脳脚 cerebral peduncle	身体の平衡, 姿勢の反射中枢
終 脳 telencephalon	橋 pons	身体の平衡, 運動調節中枢 (筋に緊張性を与える)
	小 脳 cerebellum	
延 髄 medulla oblongata		呼吸, 心臓, 血管運動, 嘔吐, 唾液分泌, 吸乳, 咀嚼, 嚥下, 咳, くしゃみ, またたき, 涙, 消化液の分泌などの諸中枢 (生命中枢 vital center)



脳 髄 brain

頸髄

胸髄

腰髄

仙髄

脊 髄
spinal cord

図 1.1 脳髄の機能

これらは意志, 運動, 情緒などの統合, 自律神経機能, 反射機能をつかさどる最高位の中枢であり, 薬物の作用部位を考えるのには欠かせない。