

藥理學

新潟大学教授 今井昭一 著

薬理学

新潟大学教授 今井昭一 著



日本醫事新報社

序

新潟に着任して6年余り、一都市一大学の地方都市では、講義も自分の専門だけですますわけにはゆかず、特殊な領域について2、3の方々の御援助を仰ぎながら臨床薬理学も含め薬理学のほとんど全領域について講述を続けてきた。一年の半分近くは講義実習に明け暮れていたような気がする。効果を上げるために毎年膨大な量のプリント作りもした。教室員の苦勞も並大抵ではなかったと思う。そのような過程の中から生まれ出たのがこの教科書であり、わが薬理学教室6年間の努力の結晶といってもよいものである。まずは教室員の皆さんの御助力、御支援に感謝したい。

変転のはげしい医薬品の総花的解説をするのが薬理学の教科書の目的ではないし日進月歩の医学の中でも、近年特に進歩の著しい薬理学の全領域について万遍なく記述することは、浅学非才の著者のよくするところではないので、本書では輩出する無数の医薬品について正しい評価を下すために必要な薬理学の基礎原理の紹介に主眼をおくこととした。総論に多くの頁が割かれているのはそのためである。各論についても章毎に精粗必ずしも均しからず、医薬品の採り上げ方にも偏りがあると思うが、それも基本的な医薬品の薬理作用に関する知見の整理を通して、薬理作用の基本原理を浮き彫りにすることに重点を置いたためである。記述には能う限り正確を期したつもりであるが、著者の未熟と勉強不足のため思いがけぬ誤謬や独断的な解釈があることと思うし、最新の業績の見落としも多いことと思う。読者の方々から御批判と御叱正を寄せて頂いて機会あるごとに改訂を重ね少しでも完全なものへと近づけてゆきたい。著者の専門外の領域のうち、ホルモンについては、山形大学医学部の大鳥居教授に、抗生物質については川井和夫博士の御助力を得た。これらの章に新鮮な何ものかがあるとすれば、それはもっぱらこれらの先生のお陰である。

医薬品名についてはできるだけ慣用に従うことにしたが、なお著者の考えに基づいて慣用に従わなかったところもある。そこで巻末に医薬品名リストの欄を設け、第9改正薬局方（昭和51年4月1日公示）の薬品名を付記したので必要に応じて参照して頂きたい。なお、このリストは教室の片野由美博士の努力に成るものである。ここに記して感謝の意を表したい。

最後に何かと御助力を頂いた教室の加藤洋子氏、陰からのたえぬ支援を与えてくれたわが父及び今は亡き母並びにわが家族、出版について御助力を頂いた日本医事新報社出版局の皆さんに感謝の意を表したい。

昭和52年8月

今 井 昭 一

目 次

総 論

I. 薬理学とは何か	1
II. 薬理作用の基本形式	2
III. 薬理作用の範囲	3
IV. 薬理作用の選択性	3
V. 主作用と副作用	3
VI. 薬理作用の本質	4
A. 単純な化学的作用	4
B. 物理的又は物理化学的作用	4
C. 生化学的作用	5
D. 受容体を介する作用	5
1. 受容体仮説	5
2. 受容体と薬物との結合	7
3. 受容体仮説による薬理作用の数式的表現	8
4. 受容体の化学構造	10
VII. 薬物の吸収・運命	12
A. 薬物の生体膜通過	14
B. 薬物の吸収に影響する因子	15
1. 投与部位	15
2. 薬物の形状	16
C. 薬物の生体内分布	16
1. 作用の場の薬物の濃度を決定する因子	16
2. 臓器分布	19
D. 薬物の排出	21

1. 薬物の代謝	22
2. 薬物代謝の意義	25
3. 薬物代謝に影響する因子	25
4. 腎からの排泄	26
5. 腸肝循環	26
VIII. 用量と薬理作用	27
A. 用量と作用強度	27
B. 用量と作用発現までの時間及び作用の持続	27
C. 薬の作用に影響する因子	27
1. 個体差	27
2. 年齢差	28
3. 先天的な要因による差	29
4. 食餌	29
5. 栄養状態	29
6. 疾病	29
7. 動物種差	29
IX. 反復応用と薬理作用	30
A. 薬物の蓄積	30
B. 耐性	31
C. 薬物アレルギー	31
1. 即時反応	32
2. 遅延性アレルギー反応	33
D. 薬物依存	33
E. タキフィラキシー	34

2 目 次

X. 薬物の併用	34	4. 腎不全	39
A. 協 力	34	XII. 薬物の併用による副作用の発現	40
B. 拮 抗	35	1. 腸管からの吸収を変える場合	40
1. 化学的ないし物理化学的拮抗	35	2. 血漿蛋白質への結合に関し競合的に作用する場合	40
2. 機能的拮抗（生理学的拮抗）	35	3. 代謝・排泄を変える場合	40
3. 薬理学的拮抗（共通受容体における拮抗）	35	4. 受容体での相互作用	40
4. 生化学的拮抗	38	5. 電解質平衡の変化を起こす場合	40
XI. 薬物の副作用	38	XIII. 生物学的検定法	41
1. 血液障害	38	XIV. 薬品の開発	42
2. 消化管出血	39	薬品のスクリーニング	42
3. 黄 疸	39	付. 薬物の化学	44

各 論

第1章 中枢神経系作用薬

I. 中枢神経系抑制薬	51	3. その他のアルコール	69
A. 麻 酔 薬	51	4. ジスルフィラム	69
全身麻酔の術式	53	D. 抗 痙 攣 薬	69
1. 気体の吸入麻酔薬	54	抗てんかん薬	69
2. 揮発性の液体	54	1. ヒダントイン誘導体	70
3. 理想的な吸入麻酔薬	56	2. バルビタール酸誘導体	73
4. 注射用麻酔薬	57	3. プリミドン	73
5. 麻酔薬の作用機序	57	4. オキサゾリジン誘導体	73
6. 麻酔前投薬	59	5. コハク酸イミド誘導体	74
B. 鎮静・睡眠薬	59	6. アセチル尿素誘導体	74
1. バルビタール酸化合物	60	E. 麻薬性鎮痛薬	74
2. バルビタール酸化合物以外の鎮静・睡眠薬	63	1. モルヒネ及びその他の阿片アルカロイド	74
C. 脂肪族アルコール	66	2. 合成麻薬性鎮痛薬	79
1. エチルアルコール	66	3. 麻薬拮抗薬	81
2. メタノール	69	4. モルヒネの鎮痛作用の機序	82

F. 解熱鎮痛薬	82	2. ラウオルフィアルカロイド	109
1. サリチル酸誘導体	82	3. その他の薬物	111
2. アニリン誘導体	85	B. 抗不安薬	112
3. ピラゾロン誘導体	85	1. メプロバメート	112
4. 非ステロイド性抗炎症薬	86	2. ベンゾジアゼピン誘導体	113
5. アスピリン様物質のプロスタグラ ンシン生成阻害	87	3. その他の抗不安薬	115
6. 痛風治療薬	88	C. 抗うつ薬	115
7. 中枢性筋弛緩薬	89	1. モノアミン酸化酵素阻害薬	116
II. 中枢神経興奮薬	89	2. 三環性抗うつ薬	118
A. 脊髄作用薬	89	3. アンフェタミン類	121
1. ストリキニーネ	89	D. 精神異常誘発物質	122
2. 脳幹作用薬	91	1. LSD-25	123
3. 大脳皮質作用薬	95	2. メスカリン	125
キサントシン誘導体	95	3. ジメチルトリプタミン, ジエチルト リプタミン, プシロシン, プシロシ ビン, プホテニン, ハーミン	125
III. 向精神薬	98	4. 大麻	125
A. 抗精神病薬	100	E. 中枢神経系と化学伝達	126
1. フェノチアジン誘導体	100		

第2章 末梢神経作用薬

I. 局所麻酔薬	129	D. 副交感神経様作用薬	145
1. 化学構造	130	ムスカリン様作用薬	145
2. 薬理作用	131	E. 抗ムスカリン効果薬又は副交感神 経遮断薬	150
3. 局所麻酔薬の適用法	132	1. ペラドンナアルカロイド	151
4. 局所麻酔薬の選択	133	2. アトロピン代用薬	152
5. 吸収・運命	133	F. 交感神経作動薬又はアドレナリン 作動薬	154
6. 局所麻酔作用の機序	134	1. カテコールアミン	155
II. 自律神経系作用薬	135	2. カテコールアミン以外のアドレナ リン作動薬	156
A. 自律神経系の解剖・生理	135	G. 抗アドレナリン作用薬(交感神経 遮断薬)	160
B. 神経衝撃の化学伝達	137		
C. 化学伝達の機作	140		
1. コリン作動性伝達	141		
2. アドレナリン作動性伝達	143		

4 目 次

1. アドレナリン作動性 α 遮断薬	161	1. 作用機序	169
2. アドレナリン作動性 β 遮断薬	163	2. 分類	171
H. 自律神経節作用薬	164	3. 薬理作用	173
1. 神経節興奮薬	164	4. 副作用	173
2. 神経節遮断薬	167	5. 臨床的応用	173
III. 神経筋接合部遮断薬	169		

第3章 オータコイド

I. ヒスタミンと抗ヒスタミン薬	175	b. 薬理作用	182
1. ヒスタミン	175	c. 吸収・代謝・排泄	184
a. 歴史と化学	175	2. 抗セロトニン薬	185
b. 薬理作用	175	a. インドール核をもちセロトニン	
c. 吸収・代謝・排泄	178	に化学的に近縁のもの	185
2. 抗ヒスタミン薬	179	b. その他のもの	186
a. H_1 受容体遮断薬	179	III. 血漿キニン	186
b. H_2 受容体遮断薬	181	IV. プロスタグランジン	187
II. セロトニンと抗セロトニン薬	182	1. 歴史と化学	187
1. セロトニン	182	2. 薬理作用	189
a. 歴史と化学	182		

第4章 ホルモン

I. インシュリン・グルカゴン及び 経口抗糖尿病薬	191	II. 副腎皮質ホルモン	196
1. インシュリン	191	1. 糖質コルチコイド	197
2. 経口抗糖尿病薬	193	2. 鉱質コルチコイド	202
a. メゾシュー酸塩	194	3. 副腎皮質ホルモン拮抗物質	203
b. スルフォニル尿素誘導体	194	III. 甲状腺ホルモンと抗甲状腺薬	204
c. グアニジン誘導体	194	1. 甲状腺ホルモン	204
d. グリミジン	194	2. 抗甲状腺薬	206
3. グルカゴン	196	a. サイロキシン合成抑制薬	206
4. インシュリンの分泌を抑制する薬物	196	b. ヨウ素濃縮機構抑制薬	207
		c. ヨウ化物	207
		d. 放射性ヨード	208

IV. 副甲状腺抽出物	208	1. 性腺刺激ホルモンと性ホルモン	216
V. 脳下垂体後葉ホルモン——バソプレッシンとオキシトシン	212	a. 性腺刺激ホルモン	216
1. バソプレッシン (別名 抗利尿ホルモン)	213	b. エストロゲン	218
2. オキシトシン	214	c. 黄体ホルモン	223
VI. 脳下垂体前葉の性腺刺激ホルモンと性ホルモン	214	2. 経口避妊薬	225
		3. アンドロゲン	226
		4. 蛋白同化ステロイド	227
		VII. ホルモンの受容体	228

第5章 ビ タ ミ ン

I. 水溶性ビタミン	231	8. アスコルビン酸	234
1. チアミン	231	9. フラボン体	234
2. リボフラビン	232	II. 脂溶性ビタミン	234
3. ビリドキシン	232	1. ビタミンA	235
4. シアノコバラミン	232	2. ビタミンD	235
5. ニコチン酸	232	3. ビタミンE	235
6. パントテン酸	232	4. ビタミンK	235
7. 葉 酸	232	III. 総合ビタミン剤	237

第6章 心 臓 血 管 系

I. 心臓に作用する薬物	239	3. アジマリン	256
A. 無機陽イオン	241	4. リドカイン	257
1. 心拍数に対する作用	241	5. フェニトイン	257
2. 興奮伝導に対する作用	241	6. アドレナリン作動性 β 遮断薬	257
3. 閾値に対する作用	241	II. 循環系作用薬	258
4. 収縮力に対する作用	241	A. 高 血 圧	258
B. 自律神経系及びその伝達物質の効果	242	B. 抗高血圧薬	260
C. 強心配糖体	242	1. サイアザイド系利尿薬	260
D. 抗不整脈薬	252	2. ラウオルフィアルカロイド	260
1. キニジン	254	3. アドレナリン作動性ニューロン遮断薬	261
2. プロカインアミド	256	4. ヒドララジン	262

6 目 次

5. 自律神経節遮断薬	262
6. アドレナリン作動性 β 遮断薬	262
7. クロニジン	263
8. ベラトルムアルカロイド	263
C. 降圧薬を本態性高血圧に使う意義	265
D. ショックの治療薬	265
E. 抗狭心症薬	266
1. 冠状血管拡張薬	267
2. アドレナリン作動性 β 遮断薬	271
F. 動脈硬化防止薬	272
Ⅲ. 血液作用薬	274
A. 血液凝固阻止薬	274
1. 経口投与では無効のもの	275

2. 経口投与で使えるもの	277
3. ヘパリンと経口抗凝固薬との比較	278
4. 凝固阻止作用の検定法	278
5. 臨床的応用	278
B. フィブリン溶解薬：血栓溶解薬	278
C. 抗貧血薬	279
1. 鉄	279
2. 鉄以外の金属	280
3. ビタミン B_{12}	280
4. 葉 酸	282
5. エリスロポエチン	282

第7章 腎

臓

I. 腎臓の生理	283
A. 尿の生成	283
B. 自由水クリアランス	285
C. 溶質を含まない水の再吸収	286
D. 酸塩基平衡	287
E. アシドーシスとアルカローシス	289
F. 尿生成に影響するホルモン	290
1. 抗利尿ホルモン（バゾプレッシン）	290
2. アルドステロン	290
II. 利尿薬	290
A. 弱利尿薬	290
1. 強心配糖体	290
2. キサンチン誘導体	290
3. 滲透圧利尿薬	291
4. アシドーシス性利尿薬	291
B. 強利尿薬	292
1. 水銀利尿薬	292

2. 炭酸脱水酵素阻害薬	293
3. ベンゾチアジアジン系利尿薬	294
4. ベンゾチアジアジンに類似の薬物	296
5. 抗アルドステロン薬	296
6. トリアムテレン	297
7. エタクリン酸	297
Ⅲ. 水と電解質	297
1. 水不足	298
2. 水過剰	298
3. ナトリウム	298
4. カリウム	299
a. 過カリウム血症	299
b. 低カリウム血症	299
5. カルシウム	300
6. マグネシウム	300
7. バリウム	301

第8章 気道に作用する薬物

A. 気管支拡張薬	303	B. 去痰薬及び粘液溶解薬	304
-----------	-----	---------------	-----

第9章 胃腸管に作用する薬物

A. 消化性潰瘍の治療薬	305	B. 下剤・緩下剤	306
1. 抗コリン作動薬	305	1. 滲透圧下剤	306
2. 制酸薬	305	2. 刺激性下剤	306
3. 表皮形成促進薬	305	C. 制瀉薬	307

第10章 子宮収縮薬

A. 麦角アルカロイド	309	1. スパルテイン	312
B. オキシトシン	312	2. キニーネ	312
C. その他の子宮収縮薬	312	3. グラビトール	312

第11章 皮膚作用薬

1. 皮膚刺激薬	313	2. 皮膚腐蝕薬	313
a. カラシ	313	3. 角質溶解薬	314
b. カンタリス	313	4. 皮膚保護薬	314
c. トウガラシ	313	5. 皮膚からの薬物吸収	314

第12章 化学療法薬

化学療法薬	315	c. 蛋白合成阻害	319
A. 総論	315	d. 核酸合成の抑制	319
1. 化学療法薬に関して用いられる用語	315	3. 抗生物質に対する細菌の抵抗性	320
2. 抗菌作用の機序	316	4. 耐性獲得の機序	320
a. 競合的拮抗	318	5. 交叉耐性	321
b. 細菌の細胞壁合成の阻害	318	B. スルフォンアミド	321
		1. スルフォンアミド	321

2. スルホンアミド以外の尿路 感染治療薬	324	2. ビスマス(蒼鉛)化合物	347
C. 抗生物質	326	3. 水銀化合物	348
1. ペニシリンとセファロスポリン	326	4. 抗生物質	348
2. アミノグリコシドとポリミキシン	332	I. 抗原虫薬	348
3. テトラサイクリン	335	1. アメーバ症の治療に用いられる薬 物	348
4. クロラムフェニコール	335	2. トリコモナス症の治療に用いられ る薬物	352
5. ポリペプチド抗生物質	336	3. 抗マラリア薬	352
6. マクロライド系抗生物質	337	J. 駆虫薬	357
D. 抗真菌性抗生物質	339	1. ビベラジン塩	357
1. ナイスタチン及びアンフォテリシ ンB	339	2. ヘキシルレゾルシン	357
2. グルセオフルビン	340	3. シアニン色素・ジチアザニン及び ビルヴィニウムバモエート	357
E. 抗ウイルス性抗生物質	341	4. ベフェニウムヒドロキシナフト エート	360
1. イドクスウリジン	341	5. テトラクロロエチレン	360
2. アマンタジン	341	6. キナクリン	360
3. メチサゾン	342	7. 綿馬エキス	360
4. シタラビン	342	8. チアベンダゾール	360
5. モルフォリノビグアナイド	342	9. 住血吸虫症及びフィラリア症の治 療に用いられる薬物	361
6. インターフェロン誘導薬	342	K. 腫瘍の化学療法に用いられる薬物	361
F. 結核の治療に使われる薬物	342	1. アルキル化薬	362
1. ストレプトマイシン	342	2. 代謝拮抗薬	363
2. p-アミノサリチル酸	343	3. ホルモン	366
3. イソナイアジド	343	4. 放射性同位元素	366
4. エチオナミド	344	5. 抗生物質その他	367
5. サイクロセリン	344	6. ヴィンブラスチン	369
6. リファンピシン	344	7. ウレタン	369
7. バイオマイシン	345	8. L-アスパラギナーゼ	370
8. ピラジナミド	345	9. ボドフォリン	370
9. エタンブトール	345	10. プロカルバジン	370
G. 癩の治療に用いられる薬物	345	11. イミダゾール・カルボキサミド	370
H. 抗スピロヘータ薬	346		
1. 有機砒素化合物	346		

第13章 防腐薬と消毒薬

1. フェノール (石炭酸).....	373	6. アルコール・アルデヒド	375
2. フェノールの誘導体	373	7. 界面活性物質	375
3. ハロゲン化合物	373	8. 重金属化合物	376
4. 次亜塩素酸ナトリウム及びハラゾン	374	9. ニトロフラン	376
5. 3%過酸化水素溶液.....	375	10. 酸	376

第14章 免疫抑制薬

免疫病の種類	378	3. 免疫性複合体機構	380
1. アナフィラキシー	378	4. 遅延性過敏症	380
2. 細胞溶解機構	380	付. Rho (D) 免疫グロブリン.....	383

第15章 重金属・有毒ガス

I. 重 金 属.....	385	5. 重金属解毒薬・キレート薬	387
1. 鉛	385	II. 有 毒 ガ ス.....	388
2. 水 銀	385	1. 一酸化炭素	388
3. 砒 素	386	2. 青 酸	389
4. カドミウム	387	3. シンナー	390

医薬品一覧表	393
同 索 引	493

欧文索引.....	517
和文索引.....	525

総

論

I. 薬理学とは何か

薬理学 pharmacology は、薬物 drug について研究する学問である。Pharmacology という言葉は実験薬理学 experimental pharmacology の基礎を作ったドイツの O. Schmiedeberg(1883 年)* によって初めて用いられた言葉であるが、ギリシャ語の pharmacon=drug と logia=study とから成り立っている。

薬物** について研究する学問には、薬学 pharmacy もあり、薬理学とはしばしば混同されるが、薬学では薬物自体に重点があり、その由来、物理化学的性状、合成、製剤化などについて研究が進められるのに対し、薬理学では、薬物と生体との相互作用が研究の中心課題であり、薬物の生体に対する作用、その作用機転、吸収、生体内変化、排泄などが研究される***。薬物の動的研究が主体をなすので、薬力学 pharmacodynamics と呼ばれることもある。

薬理学が基礎医学の一分科として数えられているのは、薬物と生体との相互作用の研究を通して、薬物治療学 pharmacotherapeutics の基礎を提供する学問であるためであり、その意味では、薬力学的研究も本来治療の応用に資するためのものであるということもできる。輩出する無数の新しい薬物について治療薬としての正しい評価を下すために、薬理学の担っている責任は重い。このためには、健康動物を用いた実験のみでは不十分であり、人間の疾病に似た病的状態に陥らせた動物を用いる研究が必要である。実験治療学 experimental therapeutics が薬理学の一分野として存在する所以である。また、たとえ病的動物を用いても、そこで得られた知見をそのままヒトにあてはめることは不可能であり（動物種による違い、ヒトでなければ研究できぬ領域の存在）、薬物をヒトの疾患に用いるためには、十分安全性を確かめた上でヒトに投与して作用を観察する必要がある。したがって広義の薬理学には、臨床薬理学 clinical pharmacology も含まれ

* Schmiedeberg 以前にも薬物の起源、製法、性状、作用、用法についての記述の集積である Materia medica（薬物学）があったが、Schmiedeberg は近代科学の実験方法を取り入れて薬理学を記述的方向から脱皮せしめた。

** 本書では、薬物という言葉は疾病の治療、予防及び診断に使われる化学物質という意味で使用することにする。

*** 薬物の吸収、体内分布、排泄の動力学について研究するのが pharmacokinetics である。

2 薬理学総論

ることになる。

同じく化学物質であるが、生体に有害な影響を及ぼすものは、毒物 poison と呼ばれ、薬物と区別される。生体の毒物に対する反応すなわち中毒 intoxication について、その機序、治療、予防について研究したり、毒物の検出などについて研究する学問は、中毒学 toxicology として薬理学と区別されているが（一部は公衆衛生学や法医学で講じられている）、既に述べてきたことから明かなように、薬物といい、毒物といってもいずれも化学物質である以上、薬物も大量では毒物となるし、毒物も用い方によっては薬物となり得るのであって、両者を画然と区別することは困難であり、中毒学も広義の薬理学に入れて考えるほうがよい。

薬理学には生物学的検定法 bioassay のように、それに固有の研究法も存在し、微量で作用する活性物質の定量などに用いられているが、その研究のために利用されてきたのは、可逆的な機能変化が薬物の作用の中心をなしているという事情もあり、主として生理学的手法であった。しかし化学物質である薬物の作用は、根源的には化学的に究明されるべきであることは明らかで、生化学の進歩に伴い、生化学的手法も次第に広くとり入れられつつある。薬物の作用機転を分子レベルで説明しようとする分子薬理学 molecular pharmacology も新しい領域として盛んとなりつつある。

更に、電子顕微鏡、蛍光顕微鏡の開発により解剖学的手法の薬理学への応用も可能となった。可逆的な作用である薬物の作用は、光学顕微鏡の時代にはとらえることができず、解剖学的手法の薬理学への応用は、ほとんど不可能だったのである。

このように薬理学は、特にその研究手法の点で隣接学問に負うところが大きいのであるが、一方、生理学、生化学は、薬物を武器とすることによって生命過程の理解を深めてきたのであって、その点で薬理学に負うところが多いのである。

H. 薬理作用の基本形式

薬物の作用の多くは、生体にもともと備わっている機能の量的変化と考えられる。疾病の治療も、生体自身の治癒傾向を単に促進することによるものであり、生体にもともと存在しない新しい機能が薬物を用いることによって出現するということはない。そこで薬理作用は、基本的には

興 奮 stimulation

抑 制 depression

の2つに尽きることになる。器官・組織・細胞の機能が促進 acceleration, 増強 augmentation, 増大 increase する場合は興奮であり、機能が阻止 inhibition, 減弱 decrease, 低下 debasement, 減少 decrease するのが抑制であり、いずれも可逆的 reversible な変化である。興奮作用をもった薬物の多くは、ある程度以上の量では興奮の後、抑制を起こす。また、抑制作用をもった薬物の場合、大量を長時間作用させると、変化は非可逆的となることが多い。この場合は、麻痺

paralysis といい、形態学的な変化、変性を伴うことが多い。興奮に似た言葉に刺激 irritation がある。興奮が特異的な機能の亢進であるのに対し、薬物が組織・細胞に非特異的に作用して、その栄養、成長、形態に変化を与える場合が刺激であり、結果として組織には炎症、浮腫、腐蝕、壊死などが起こるが、軽度ならば、機能の亢進にもなる。例えば、下剤として用いられるカスカラグラダやセンナは、腸粘膜に対して刺激作用があり、大量では、粘膜に強い炎症、出血等を起こすが、適量を用いれば腸の蠕動運動を促進して排便をきたす。

Ⅲ. 薬理作用の範囲

薬物の作用には、適用した部位に局限して現われる局所作用 local action と、吸収された後、循環系を介して全身に分布した上で現われる吸収(全身)作用 absorptive or systemic action とがある。薬理学の主たる対象は、薬物の全身作用である。薬理作用の検索のためにしばしば行われる摘出臓器を用いる研究も、薬物の全身作用のモデル実験として行われるのであって、局所作用の研究を目的とするものではない。

Ⅳ. 薬理作用の選択性

薬物は吸収された後、特定の器官、組織にのみ強く作用することが多い。このような場合、その作用は選択的 selective であるという。例えば、ジギタリスは、心臓に特に強く作用する。選択性の機序については不明な点が多いが、薬物が特にその細胞、組織に集まる場合と、薬物は均等に分布するが、特定の細胞がその薬物に対して特に高い感受性をもつため、そこに作用が限定される場合とが考えられる。

これに対し、作用が特定の細胞、組織に局限されず、生体の細胞一般に対して普遍的に発揮される場合、作用は非選択的(一般的) not selective or general であるという。例えば原形質毒 protoplasmic poison といわれるキニーネなどの場合がそうである。薬物作用の選択性を表現する言葉として中枢作用 central effect、末梢作用 peripheral effect という言葉もある。中枢神経系に対する作用が中枢作用、それ以外の作用が末梢作用である。

Ⅴ. 主作用と副作用

ある薬物の生体に対する作用のうち最も著明で、治療の目的に利用されるのが主作用 principal action であり、治療上、不必要な作用、又は治療の妨げとなるような作用が副作用 side (unwanted, adverse) action である。目的論的な名称であるから、治療の目的が何であるかによって、同じ作用が主作用になることも副作用になることもある。

V. 薬理作用の本質

A. 単純な化学的作用

制酸剤による胃酸の中和や、四酢酸エチレンジアミン (EDTA)、ジメルカプロール (BAL) のようなキレート化合物 chelating agent による重金属中毒の治療は、単純な化学的作用を利用したものである。キレートとは N, O, S のように lone pair (原子価電子が化学結合の形成に参加した後他の原子に共有されずに、残った一対のエレクトロン) をもった原子が金属イオンとの間に配位結合 coordinate covalent bond (7 頁参照) を作り、中に金属を取り込んで安定な錯化合物 (しばしば 5 員環又は 6 員環) を作ることをいう。Pb 中毒にはキレート化合物である CaNa_2EDTA (図 1) を用いるが^{*}、これは Pb^{++} が Ca^{++} よりも EDTA に対する結合力が強く、より安定な錯化合物を作る傾向があるので、 Ca^{++} と置換される性質を利用するのである。

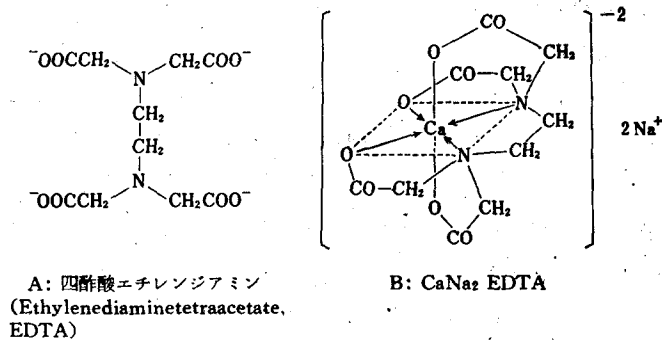


図 1 CaNa_2EDTA の立体構造

図はカルシウムの配位数が 6 であるという考えに従って描かれている。配位数 4 という考えもある。実線は化学結合を示し、点線は平面を表わす。

B. 物理的又は物理化学的作用

MgSO_4 や Na_2SO_4 は、腸管から吸収されにくいので、その大量を経口的に摂取すると、腸管内の滲透圧が高まり、多量の水分が腸管内に貯留するので、下痢が起こる。滲透圧利尿薬である尿素や mannitol の作用機序も同様で、糸球体から濾過された後、尿細管から再吸収されぬため、多量の水分が尿細管に貯留するので尿量が増す。また、天然ケイ酸アルミニウムや薬用炭などは、多孔質で吸着作用があることを利用して、腸内有害物の除去に用いられる。

揮発性の全身麻酔薬もおそらくこの部類に入る。全身麻酔薬の特色は、化学構造上全く関係のない物質が同じように作用すること、化学的に不活性な物質にも作用があることである。麻酔薬

^{*} Na_2EDTA を用いぬのは、余分の EDTA が体内の Ca^{++} をキレートして低カルシウム血症を来すおそれがあるからである。 CaNa_2EDTA は、 Na_2EDTA に Ca^{++} を加えれば作ることが出来るが、これも Ca^{++} のほうが Na^+ より EDTA に対する結合力が強く、より安定な錯化合物を作るからである。金属イオンと EDTA との結合の強さは $\text{Pb}^{++} > \text{Cd}^{++} > \text{Cu}^{++} > \text{Zn}^{++} > \text{Fe}^{++} > \text{Ca}^{++} > \text{Mg}^{++} > \text{Ba}^{++} > \text{Na}^{++}$ の順に弱くなる。

に共通の性質として、脂溶性であることに着目したのは Overton and Meyer (1901 年) であった。彼らは麻酔薬の脂質に対する溶解度 S_f と水に対する溶解度 S_w との比を算出してみると、 S_f/S_w の大きいものほど麻酔作用が大きいという事実を見出し、麻酔作用は、麻酔薬と脂質を主成分とする細胞形質膜 plasma membrane との物理化学的相互作用によって起こるものと考えたのである。Pauling (1961 年) は疎水性の性質をもった麻酔薬に接すると中枢神経系の中で水の分子がお互いに水素結合を形成して結晶化し、そのため電気抵抗が上昇するのではないかと考えている。また、別の考え方として、彼は次のような説明もしている。疎水性の麻酔薬は、原形質の蛋白質の非極性部分と疎水性結合を作るので、蛋白質の構造が変化し、その結果、麻酔作用が現われるのであると。水が結晶化すればエントロピーが減少するから、水と疎水性の基との反応性は低下し、疎水性の基同志が結合しやすくなるものとも考えられ、上の 2 つの説明は、相互に関連し合った 2 つの現象の一方ずつを強調するものといえるかも知れない。

C. 生化学的作用

ある種の薬物は、酵素の作用を阻害することによって作用を発揮する。コリンエステラーゼ阻害薬、炭酸脱水酵素の阻害薬であるアセタゾールアミドがそれである。アルデヒド脱水素酵素の阻害によりアルコールの代謝を妨げ、体内にアセトアルデヒドを蓄積させて作用するジスルフィラムもこのグループに加えることができよう*。

D. 受容体を介する作用

薬物の作用は、本来すべて化学的ないしは物理的作用として説明さるべきものであろうが、しかし、その作用機序を、比較的単純な物理的、化学的機作で説明できるのは未だごく一部の薬物に限られており、多くの薬物の作用は、受容体仮説によって説明されている。

1. 受容体仮説

薬物の作用について研究すると、

- ① ある特定の化学構造をもった薬物のみがその作用を現わす。
- ② きわめて微量の薬物があればよい。

という 2 つの顕著な事実遭遇する。

Clark (1930 年) によると g-strophanthin をカエルの心臓に与えた場合、強心作用の現われた時に心筋に付着している g-strophanthin の量は、心筋 1g 当たり約 $2\mu\text{g}$ である。G-strophanthin の分子量は 760 であるから、これはおよそ $0.003\mu\text{mole}$ に当たる。1 mole 当たりの分子数は 6×10^{23} であるから、 $0.003\mu\text{mole}$ はほぼ 2×10^{15} の g-strophanthin 分子を含む。

一方、カエル心室筋 1g には 3×10^8 個の細胞があるので、細胞 1 つについておよそ 10^7 分子の g-strophanthin が付着していることになる。G-strophanthin 分子の広がり約 $500\text{\AA}^2$ と考えられるので、 10^7 分子では

* 酵素阻害は究極的には A 又は B のところで説明さるべきものである。