

ATP(アデノシン三リン酸)とOTC薬

私は、その薬局で販売している一般用医薬品を利用した登録販売者向けの学習会もしているのですが、今回はその話題になります。商品は興和新薬の「パニオンコーワ錠」でATPの他にビタミンB1、B2、B6、B12が入っており全体としてはビタミン剤という感じですが第2類医薬品の位置づけになっているのはATPという医療用医薬品でも利用されているスイッチOTC医薬品だからでしょう。

1) 医療用薬(アデホス®)と一般用薬の適応、用法用量の違い

一般用(パニオン錠)	アデホス錠	アデホス顆粒	アデホス注射
・疲労回復、脚気様症候群(全身倦怠、しびれ、むくみ、めまい、食欲不振、心悸亢進)、脚気、熱性・消耗性疾患の補助療法 ・神経痛、腰痛、背痛、関節痛、関節炎、五十肩、肩こり	①頭部外傷後遺症に伴う諸症状改善 ②心不全 ③調整性眼精疲労 ④消化管機能低下の慢性胃炎	①同左 ②同左 ③同左 ④同左 ⑤メニエル・内耳障害によるめまい	①②③④ ⑥筋ジストロフィー ⑦急性灰白髄炎 ⑧脳性小児麻痺 ⑨進行性脊髄性筋萎縮 ⑩耳鳴・難聴 ⑪慢性肝炎
1回20mg 1日3回	1回40~60mg 1日3回	①~④同左 ⑤1回100mg 1日3回	静注;1回5-40mg 1日1-2回。点滴;1回40-80mg 1日1回。

医療用薬は病名記載になっていますが、一般用薬は症状記載が主となっており、直接的な関係がないような記述にはなっています。しかし、**神経細胞活動の是正・調整**などの作用からくる適応は共通しているように思います。用量は一般用医薬品らしく医療用の**1/3~1/2量**となっています。

2) 根拠となる作用の説明

①パニオン錠(添付文書のATPの働きから)

体のすみずみの血流を増加させ、体内の代謝を活性化します

②アデホス®(内服薬のインタビューフォームから)

【薬理作用】

(1)血管拡張・血流増加作用、(2)代謝賦活作用、(3)胃運動改善・胃粘液分泌促進作用、(4)内耳機能障害改善作用の4つが上げられています。この内容がパニオンの説明文とリンクしていると思われる。これらの薬理作用は**動物への静脈注射**実験であり臨床用量より多量に用いられています。1例を示すと脳血流増加実験(ネコ; 3mg/kg 静注)での作用持続時間は、約**4~30分**でした。

☛単回静注の場合は**超短時間しか効果がない**点に注目です。持続投与では効果も持続していました。

【臨床試験】

いくつかの臨床試験が実施されており、メニエル病・内耳障害に基づくめまい(顆粒を用いた2用量間二重盲検法)、メニエル・末梢めまい(顆粒を用いたベタヒスチンとの二重盲検比較試験)、頭部外傷後遺症(プラセボとのクロスオーバー二重盲検法)、心不全(プラセボとの二重盲検法)、慢性胃炎(プラセ

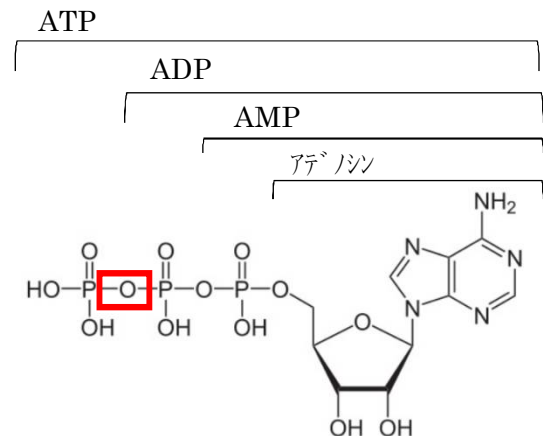
ボとの二重盲検法)などが実施されており、いずれも**アデホス群に有意な効果**があったとしています。

3) ATPの働きとは(構造式は右下に)

ATPは一般に**エネルギー物質**と呼ばれていますが、ATPの**第3番目のリン酸部分の結合(右図赤枠)**が**高エネルギー結合**をしており、ATPからADPに分解される際にエネルギーが放出されます。

通常ATPは**細胞内**で**ブドウ糖**や**脂肪酸**からできた**アセチルCoA**が**TCA回路**に入り**電子伝達系**と連動して合成されます。**細胞内でのATPの働き**として良く知られているものに**筋肉の収縮**があります。また**リン酸化酵素(キナーゼ)**が反応する際に利用される様々な**生体反応**や**細胞分裂**にも関わります。さらに**膵**

β細胞では細胞内で生じたATPが**細胞膜にあるKチャンネル**に作用し、そのチャンネルを閉鎖して**脱分極**を起こし**インスリン分泌**を促すのもよく知られた機序になります。近年では**細胞外へ出て神経伝達物質**として作用する事実が分かってきました。つまり、ATPは**細胞内部で作用するもの**と、**細胞外にて作用するもの**があり、経口もしくは静注される外から来た**医薬品のATPは細胞外で作用するATP**と考えて良さそうです。



4) 神経伝達物質としてのATPなどのプリン体

ここでは神経伝達物質としてのATPの役割を、その関連物質も含めてラング・デール薬理学(2018年)から引用して紹介しますが、まだ詳細が分かっていない部分も多いようです。

①ATP:細胞から放出されると相手側のP2X受容体(7種)に結合する。

例1) **侵害受容器のP2X₂受容体**に作用すると**疼痛**を引き起こす。この疼痛はアスピリンで緩和されるので疼痛には**プロスタグランジン**の関与も示唆されている。

例2) **平滑筋のP2X受容体**に作用すると**Ca²⁺の細胞内流入**が起こり**平滑筋を収縮**させる。

⇒このATPは直ぐにADPへと変換される。

②ADP:細胞から放出された分とATPから変換された分が相手側P2Y受容体(14種)に結合する。

例) **血小板のP2Y₁₂受容体**に作用すると**血小板凝集**が起こる。**クロピドグレル(プラビックス®)**はこの受容体を阻害して**抗血小板作用**を示す。

⇒このADPは直ぐにアデノシンへと変換される。

③アデノシン:細胞から放出された分とADPから変換された分が相手側A受容体(4種)に結合する。

例1) **気管支A₁受容体**に作用すると**肥満細胞を活性化**し**気管支収縮**に作用し**喘息**を誘発する。

テオフィリンで受容体阻害が起こり**喘息症状を改善**する(他の機序にPDE阻害作用もあり)。

例2) **中枢神経A_{2A}受容体**に作用すると**抑制的**な効果を示す。

(1) **テオフィリン**で阻害が起こり**興奮作用**を引き起こす(テオフィリンの副作用の機序)。

(2) **イストラデフィリン(ノリアスト®)**で阻害が起こり**運動亢進**して抗パーキンソン病作用となる。

例3) **心臓A受容体**に作用すると**電気伝導抑制効果(徐脈)**の方向に作用する)。

ATPの**急速静注**は発作性**頻脈性不整脈**に利用されるが、アデノシンへ変化後の作用である可能性が示唆される(ただし効果持続は**数分内**)。

例4) **血管平滑筋A受容体**に作用すると細胞内で**cAMPが増加**して**血管拡張**作用を示す。

ATP製剤の**血管拡張・血流増加作用**はアデノシンへ変化後の作用である可能性が示唆される。

☛ 以上のように、この薬理学書の記載からみる限り **ATPは平滑筋を収縮**(これが血管であれば血管収縮)、ATPの代謝物**アデノシンは血管拡張作用**となり、**相反する作用**を示すこととなります。しかし細胞外に出た**ATP関連物質**は酵素により**素早く分解**されていきますから、**ATPの血管収縮作用はほとんど分からない位のレベルで、分解物アデノシンによる血管拡張作用も動物実験からみて実際には一瞬の出来事**かもしれません。

5) ATPの体内動態

アデホス錠®やアデホス注射®のインタビューフォームから得られた体内動態は以下になります。

①内服による T_{max} は1時間。 ②静注されたATPは速やかにアデノシンに変換。

非常に少ない情報しかなかったですが、3) -③アデノシンの例3)から見ますとATP注の頻脈性不整脈への効果は**アデノシンに変化してからの薬効**であり、かつその**作用時間は極めて短い**ことが分かります。つまりアデノシンも急速に次の代謝物**イノシン**に変換されてしまうと考えられます。

6) 以上のことから見えてくること

ATPを内服すると何%が吸収されるかは不明ですが、約1時間後には血中濃度のピークを迎えます。しかし、その後の消失は早く速やかにアデノシンに変換され、さらにそのアデノシンの作用時間も極めて短いため、**ATPを内服してもあつという間に体の中から有効な成分は消えていく**という流れが浮かび上がります。パニオン錠の説明ではATPが体のすみずみの血流を増加して代謝を活性化するとありますが**ATPが体のすみずみに行き渡る前に無くなってしまいそう**です。

以上を考えると**組織細胞内で合成されているATPがあれば十分**でないかと思えてしまいます。となるとパニオン錠はATPでは効果が期待できないため、他の**4種類のビタミンB剤**で効果を出させる薬と言えそうです。さらに言えば**医療用経口薬も効かない**のではないかと疑問も生じてきます。医療用内服は一般用より**用量が多い**から効くのか？**注射**では直接静脈内に入れ**血中濃度が一気に高くなる**から突発難聴などに有効なのか？そして、何故、**臨床試験では有意に効果が出たのか**？・・・

(終わり)

【参考のための怪しげな計算式とあくまで個人の感想】

薬として投与されたATPの数(モル数)と食事で炭水化物を取った時に合成されるATPの数をざっくりと比べてみようと思います。

①アデホス(MW605.2)1回20mg服用した時のATP数は $33 \mu\text{mol}$ ($0.02\text{g} \div 605.2$)になります。②ご飯1膳(100g)を食べた時に、100gのご飯(炭水化物、でんぷん)が全て**100gのブドウ糖**(MW180)に消化されブドウ糖の分子数が 556mmol ($100\text{g} \div 180$)となって吸収されたとします。血糖値は食後一時的に上昇しますがインスリンの作用で再び下がり基の値に戻るため、血中に入ってきた100gのブドウ糖は全身の細胞に取り込まれると解釈します。そして細胞内に吸収されたブドウ糖は更に代謝されて**全てATPに変換**されたとします。**1分子のブドウ糖は筋肉で36分子のATP**が合成可能(条件により数は異なる)なので100gブドウ糖から**20molのATP** ($36 \times 556\text{mmol}$)が出来ます。

よってアデホス20mgのATP数はご飯1膳分のできるATP数の 1.65×10^{-6} 倍(①÷②)という極わずかな数にしかなりません。バイオアベラビリティーの情報はありませんが**吸収されても血中でATPは速やかに分解**されるので、この**存在比率はさらに小さくなる**でしょう。すべてのブドウ糖がATPに変換される訳ではありませんから最終的にどうなるか分かりませんが、恐らく**圧倒的に少ない外から加えられたATP**に活躍の機会は無のような気がしてきます。また、たとえ食事をしなくても蓄積していた中性脂肪やグリコーゲンからATPが合成されますから、よほどの栄養障害でも無い限り、外から投与されたATPの有効利用はない気がします。

(本当の終わり)