

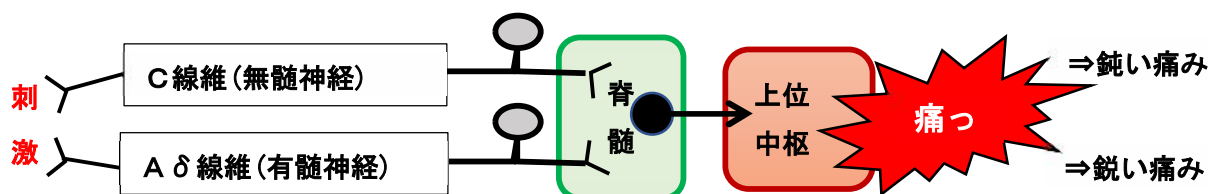
## 局所麻酔薬の内服薬



登録販売者用の学習会資料を作成していると、対象が一般用薬のため医療用としては古くから使われている薬によく出会います。今回は一般用薬では第2類医薬品に分類されている**オキセサゼイン**(医療用ではストロカイン錠®)がらみで**局所麻酔薬**について『ラング・デール薬理学(2018年)』の内容を基に復習してみます。お詫び: 過去ニュースでマチン・デール薬理学とした分がありました。ラング・デールです。

### 1) 痛みの刺激伝導

末梢(色々な部位が有りますが)の刺激が神経終末の**侵害受容体**に加わると、**Na<sup>+</sup>チャンネル**を介した**活動電位**が発生して、**Naチャンネルの開閉**が次々と求心性に神経を伝わり、途中ニューロンを介しながら最終的に大脳で痛みを感じるようになります。この痛覚を上位中枢に伝える**求心性の神経**には**C線維**と**A $\delta$ 線維**の2種類があります。図示すると以下のようなになるでしょうか。



### 2) 局所麻酔薬の作用

**局所麻酔薬**には痛みの発生源であるNaチャンネルによる活動電位が起こらないようにする働きがあります。つまり**Naチャンネル阻害薬**と言ってよいでしょう。Naチャンネル阻害薬としては抗不整脈薬のIb群リドカイン(キシロカイン®)がありますが、局所麻酔薬としても利用されています。

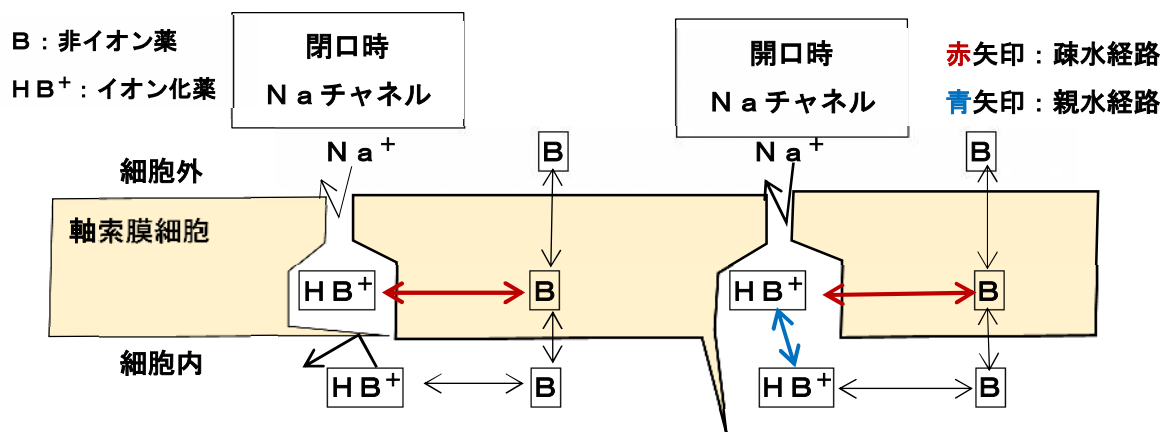
### 3) 局所麻酔薬の物性

多くの局所麻酔薬は**弱塩基性**で**pKaは8~9**です。弱塩基性物質は $\text{HB}^+ \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{B}$ の解離をしますので、本ニュース235号でも紹介したHenderson-Hasselbalchの式から

生理的条件(pH 7前後)では  $\text{pKa} - \text{pH} = \log \frac{\text{HB}^+}{\text{B}} > 1$  となり**イオン化薬物が多くなります**。

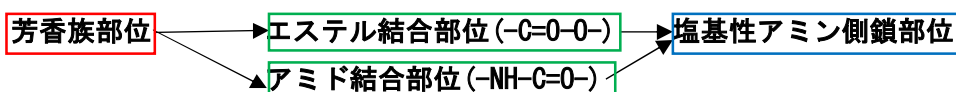
局所麻酔薬の**作用点**は軸索神経に存在しているNaチャンネルの**通路の途中**にあるとされています。そこへ到達するためには軸索神経細胞内に吸収される必要があるのですが、非イオン化薬しか細胞膜を通過できないため、局所麻酔薬の場合、生理的条件下では少ない量の非イオン化薬しか細胞内に到達できないことになります。さらにNaチャンネルの細孔の中にある**アミノ酸と相互作用して物理的に孔を塞ぐ**ためには、薬は逆にイオン化する必要があります。つまり局所麻酔薬は**細胞内に入る時は非イオン化、侵入して作用部位にアタックする時にはイオン化**しないといけない何とも面倒な薬なのです。

しかし、非イオン化した薬もNaチャンネルのpH 7になっている細孔の中に出てしまうと、その**多くはイオン化**するので問題はないようです。結局、投与された薬剤の数よりかなり少ない数が実際には作用していると考えられます。又、作用部位にアタックする2つの経路(次図)があるとされています。



#### 4) 主な局所麻酔薬の構造共通性

局所麻酔薬に分類される薬には構造に共通性が見られ、次のような構造体をとります。



一般名(商品名)	構造式(色枠で各部位を区別)	特徴	pKa
プロカイン(ロカイン)		局所麻酔。抗不整脈薬アマリオン®はアミド結合型。	8.9
コカイン(コカイン)		局所麻酔。この系統で唯一の麻薬。習慣性、多幸感を引き起こす。	8.6
リドカイン(キシロカイン)		局所麻酔薬のほか、抗不整脈薬として利用。	7.9
ブピバカイン(マーカイン)		局所麻酔。現在はS体のレボブピバカインが主流か？	8.2
オキセサゼイン(ストロカイン)		なんと塩基性アミン部を中心にした左右対称形構造でした?!。	6.3

#### 5) 最後にオキセサゼインの特徴について

オキセサゼインの適応は胃炎、胃・十二指腸潰瘍等に伴う疼痛など消化器症状の改善にあります。主たる作用は**局所麻酔作用**です。インタビューフォームによるとガストリン分泌細胞の刺激部位である胃内腔に突起している**微絨毛に直接作用し麻酔**することで刺激感受性が低下し**ガストリン分泌を抑制**し、また粘膜面の神経受容体を介する**上行性刺激をブロック**するとあります。**Naチャンネル阻害**と考えてよいでしょう。一方でプロカイン等はpH3以下では効力を発揮しないとあり、**胃内ではイオン型比率が高く胃周囲にある神経細胞への吸収を妨げるためと推測**されます。オキセサゼインのpKaは他剤より低い**6.3**なので**非イオン化体の吸収量が多そう**ですが、それでも胃酸の影響は強いと思われるので制酸剤と併用すれば少しでも吸収アップにつながりそうです。しかし、逆に肝心の**作用部位でのイオン化体比率が少なくなる**と思われるので、せつかくたくさんの薬が吸収されても、**どれだけ効果が期待できるのか?**という疑問が新たに生じてきます。ある程度の効果は期待できそうですが**オキセサゼイン錠**は結局のところ**一般用医薬品レベルの薬**と言えるのでしょうか。(終わり)