

ニコチンの副作用



登録販売者用学習会でニコレット®を取り上げることにしたのですが、その主成分でありタバコの主たる薬理作用をになうニコチンについて改めて考える企画になります。

1) ニコチンはそもそも、どこに作用するのか？

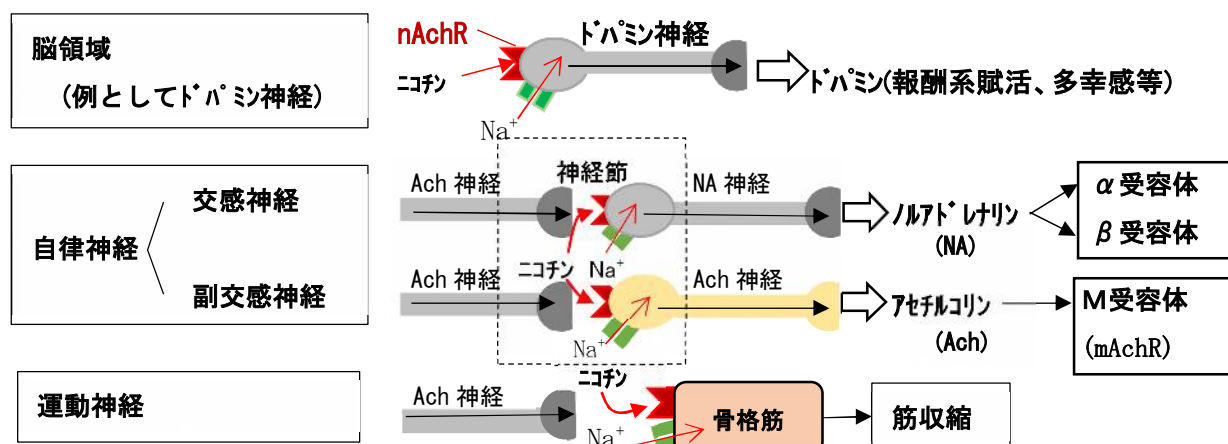
ニコチンは「ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)」というアセチルコリン受容体が作用部位になります。もう一つの受容体に「ムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)」があります。薬の作用機序ではムスカリン性受容体を良く耳にしますが、今回はニコチン性受容体です。ニコチンとムスカリンが2種類を区別する時の刺激物質になり以下のように細分類されます(ラング・デール薬理学より改変)。

タイプ	ニコチン性受容体 (nAChR)			ムスカリン性受容体 (mAChR)			
	筋型	神経節型	中枢神経型	神経型	心臓型	腺/平滑筋型	その他
受容体亜型名	($\alpha 1$) ₂ ($\beta 1$) ₂ ϵ (成人型)	($\alpha 3$) ₂ ($\beta 2$) ₃	($\alpha 4$) ₂ ($\beta 2$) ₃ ($\alpha 7$) ₅	M1	M2	M3	M4 M5
主な存在部	骨格筋接合部(シナプス後部)	自律神経節(シナプス後部)	脳領域(シナプス前・後部)	自律神経節、腺、大脳皮質	心房、中枢神経	外分泌腺、平滑筋、血管内皮	中枢神経系等

2) ニコチン性受容体のサブユニットについて

7種類の α サブユニット、4種類の β サブユニット、 δ サブユニット、 ϵ サブユニットが存在し、これらの組合せで5量体となりイオンチャネルを形成しています。アセチルコリンやニコチンが受容体に結合するとNa⁺やK⁺のチャネルが開き、それぞれ脱分極や過分極を起こします。中枢神経型では($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃が主な脳領域の受容体になります。一方、少数派の($\alpha 7$)₅はCa²⁺イオンチャネルとしてCa²⁺を細胞内に多量に流入させて神経伝達物質(例えばドーパミン；ニコチンの依存性に関係)を放出します。

3) ニコチン性受容体の存在部位の模式図(Na⁺チャネル運動型で活動電位が生じる場合の図)



ニコチン性アセチルコリン受容体は脳領域、自律神経節、運動神経終末に存在していますが、通常はそれぞれの神経系のコントロール下で正常な体調を維持しています。喫煙などでニコチンが外部から投与されるとニコチンは無統制にそれぞれの受容体を刺激するはずですが、従って、過量投与になると体にさまざまな影響を与えそうです。通常は相反する作用を示す交感神経系と副交感神経系の両方

をニコチンが刺激しますから、自律神経系は結構に乱れまくるのではないのでしょうか？

4) ニコチネル TTS®における過量投与時の症状とその作用機序

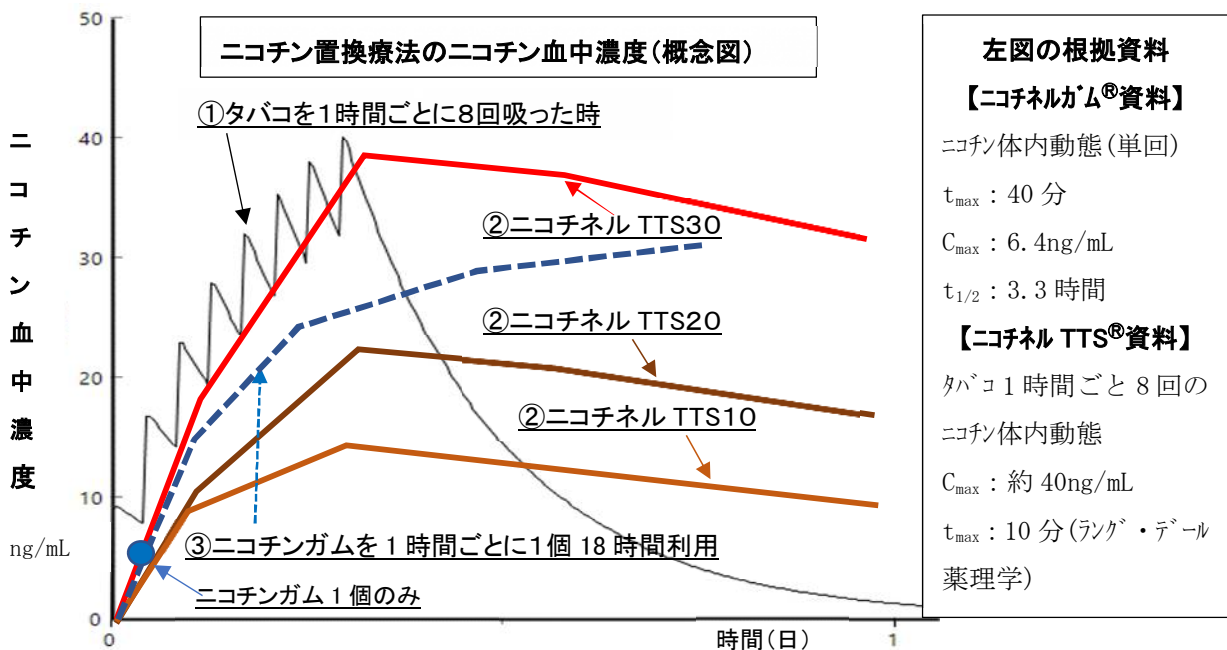
添付文書には多彩な急性ニコチン中毒症状や副作用が記載されています。その症状は受容体の存在部位別の薬理作用で説明ができそうです。そこで自己流に薬理作用分類を試みたのが次表です。

神経の種類	対応する急性副作用症状(その機序)。「その他の副作用」
脳領域	嘔吐(ドパミンのCTZ刺激)、精神錯乱(ドパミンによる陽性症状)。「不眠」
交感神経	蒼白(血管収縮)、発汗(汗腺刺激)、嘔吐(消化管運動低下)、振戦(筋緊張)。「血圧上昇、動悸、不整脈、便秘」
副交感神経	流涎(唾液腺分泌亢進)、下痢(消化管運動亢進)、頭痛(血管拡張)、視覚障害(縮瞳、網様体筋収縮)、呼吸不全(気管支収縮)。「咳嗽、息苦しさ」
運動神経	腹部痙攣(筋収縮)、振戦(筋収縮)。「筋肉痛、肩こり」
機序不明	めまい感、聴覚障害、筋脱力感、全身痙攣、疲憊(ハイ)、神経反応の喪失。

みなさんならどのように分類されるのでしょうか？「機序不明」に分類した症状は、アセチルコリンの介在ニューロンが脳内のいろいろな神経領域で神経伝達を制御しているので、脳内のさまざまな神経伝達物質の放出促進や抑制によると思われます(OTCのニコチネル®資料に詳細あり)。

5) ニコチンの体内動態

タバコの煙に含まれるニコチンは肺から急速に吸収され中枢神経へと送られますが、ニコチン置換療法でのニコチンの血中濃度推移をいくつかの製品説明書から推測したものが下図になります。



①タバコを連続で吸うと40ng/mL前後まで上昇する(タバコの種類差や個人差あり)。②ニコチネルTTS30は喫煙状態をほぼ反映しTTS20、TTS10と漸減してニコチン置換療法を完結する。③ニコチンガムは1回だけなら C_{max} は6.4ng/mLと低いですが1時間に1回を続けていると C_{max} は結構上昇する。

6) まとめ

断煙(あえて禁煙ではなく)の難しさはニコチンによる**精神依存**、**身体依存**および**耐性**の3つが関与するためといわれています。身体依存や耐性はニコチン置換療法で何とか対応ができていても精神依存がネックになるようです。ニコチン置換療法はニコチンガムでも連用すると血中濃度が喫煙なみに上昇するのでニコチンガム依存症になりかねないリスクを抱えた毒をもって毒を制するタイプの療法と言えます。まずは本人に明確な**目的意識**を持たせて断煙に取り組む必要があるようです。(終わり)