

一酸化窒素(NO)と薬

1) 一酸化窒素 (NO)

衛生学かなにかの授業でNO_x (ノックス)やSO_x (ソックス)が大気汚染物質と習った記憶がありNO_xがNOやNO₂、SO_xがSOやSO₂などで、それぞれが最終的に硝酸と硫酸となり大気中で雨と混じり合って酸性雨となり地表に落ちてきて様々な有害な被害を与える…。

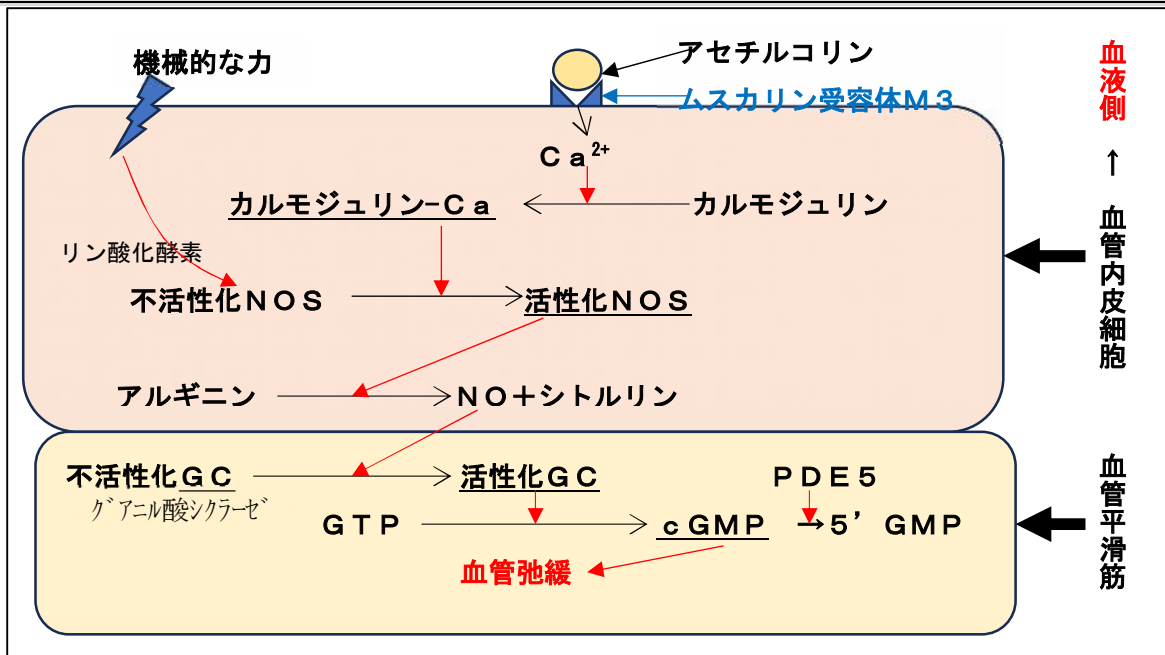
薬について学ぶようになるとニトログリセリンや亜硝酸塩の作用機序が最終的に一酸化窒素(NO)になって血管拡張作用を示すという事実を知ることになります。NOは難溶性の気体なのでそれが血液の中に混じると気泡を作って血管を詰まらせるのではないかと心配した時期もありました。

今回はNOの基礎的な話題と古くからある薬の話題になります。

2) 生体内で合成されるNO

NOは一酸化窒素合成酵素(NOS)によってアミノ酸の一つアルギニンから合成されます。そしてNOSは何らかの刺激によって誘導されるタイプと元々存在している構成タイプに分けられますが、誘導型の量が多いとされます。その存在場所はマクロファージ、クッパー細胞、好中球といった免疫系細胞や血管平滑筋、内皮細胞、血小板など血管系細胞にも存在しています。その他神経細胞などにも存在し神経伝達物質としても作用するという非常に多種の存在場所や多様な働きをします。ここでは血管内皮細胞とNOとの関係についてラング・デール薬理学(原著第8版)から抜粋・要約してみます。ちなみに血管内皮細胞は血液と接する細胞でその外側に血管平滑筋が取り巻いています。

3) アセチルコリンによるNOを介した血管拡張作用の流れ図



①左上の内皮細胞への機械的な力で特殊なリン酸化酵素によって不活性化NOSの感受性が高まる。

②一方で中央部上のムスカリン受容体M3にアセチルコリンが結合すると内皮細胞内にCa²⁺が流入してくる。さらにカルモジュリンとCa²⁺が結合する。

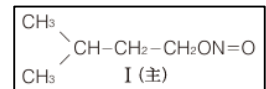
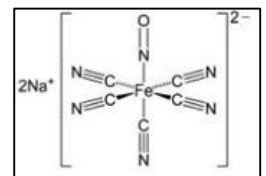
- ③ Ca 結合カルモジュリンは感受性が高まった不活性化NOSを活性化NOSに変化させる。
- ④ 活性化NOSはアルギニンをNOとシトルリンに変化させる。NOは脂溶性が高いので隣の血管平滑筋細胞へ容易に移動する。
- ⑤ NOは血管平滑筋細胞内にある不活性化グアニル酸シクラーゼ(GC)を活性化GCへと変化させる。
- ⑥ 活性化GCはGTP(グアニル酸3リン酸)をcGMP(サイクリックグアニル酸1リン酸)へと変化させる。
- ⑦ cGMPはさらに血管平滑筋細胞内でミオシン軽鎖キナーゼを抑制しリン酸化軽鎖ミオシンの脱リン酸化を促したり、プロテインキナーゼGを活性化し細胞内Caを減少させて血管平滑筋を弛緩させて血圧低下や狭心症発作の改善に導く。

■ちなみにcGMPの代謝酵素のPDE5(ホスホジエステラーゼタイプ5)によって不活性化型の5'GMPへ変化しますがPDE5を阻害して陰茎への血流を増す薬がシルデナフィルなどの勃起不全薬になります。

4) NO関連薬剤について

①ニトロプルシド(ニプロ®持続静注液)

手術時の低血圧維持や高血圧性緊急症などへの適応症を持っています。私の大学病院時代では院内製剤で試薬のニトロプルシドを無菌的にバイアルに入れて除菌用フィルターを添付して提供した記憶があります。1998年に製品化されました。右の構造からNOが遊離して作用を發揮します。

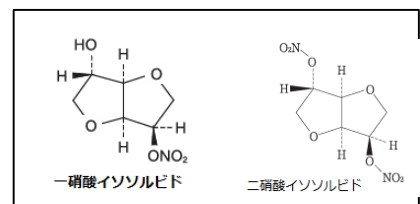
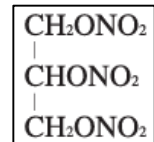


②亜硝酸アミル(亜硝酸アミル「AFP」)

発売日は1951年と私より歳を食った薬。被覆にくるまれたアンプル剤で使用時に被覆ごと打ち砕き被覆に吸収させた薬剤を患者の鼻孔にあて吸入させるという用法が不思議な薬です。上の構造からNOが遊離されます。揮発性が高い薬で私は大学病院時代に冷所の倉庫においてある姿しか見ていません。

③ニトログリセリン(ニトロペン®, ニトロダーム®TTSなど)

ニトロペン®はニトログリセリンの揮発性をシクロデキストリンで封じた製剤で室温保存を可能にした製品です。狭心症発作時の舌下投与で吸収され対象細胞内でNOを放出し効果を發揮します。Tmaxは4分程度で作用発現は1~2分と早く、持続時間は約1時間とされています。ニトロペンの作用発現と持続時間からみてNOはニトログリセリンから早く放出され1時間以内にはNO₂などへ酸化され薬効が消えてしまうようです。ニトロダームTTSやバソレーターテープはニトログリセリンに持続性を与えた外用剤になります。内服では早く分解されるため無効です。



③一硝酸イソソルビドと二硝酸イソソルビド

硝酸とイソソルビドのエステル構造物で硝酸部分からNOを遊離します。一硝酸イソソルビド(アイトロール®錠)は他のNO供給薬より肝臓での初回通過効果を受けにくく持続性が高い特徴(t1/2; 5.5h)がある一方、二硝酸イソソルビド(ニトロール®錠、ニトロール®Rカプセル等)は肝臓代謝を受けやすいためニトロール錠の半減期(t1/2α; 7.5分、β; 55分)は短く、そのためRカプセルは持続性製剤として1日2回として製品化しています。

④ニコランジル(シグマート®)

右図のNO₂がNO供給部位になります。さらにKチャンネル開口作用がありKが細胞外に出ることにより血管平滑筋の膜電位が過分極(負の電位強化)となり血管平滑筋の収縮を抑制されます。ニコランジルの用法は1日3回となっていますが半減期は0.75時間と非常に短く1日3回でも効果があるのか?と疑問を持ちますがNO放出後の代謝物に持続的なKチャンネル開口作用があるならばその用法にも納得できます。しかし、その詳細の記載はありませんでした。(終わり)

