



## 腸内神経系と薬



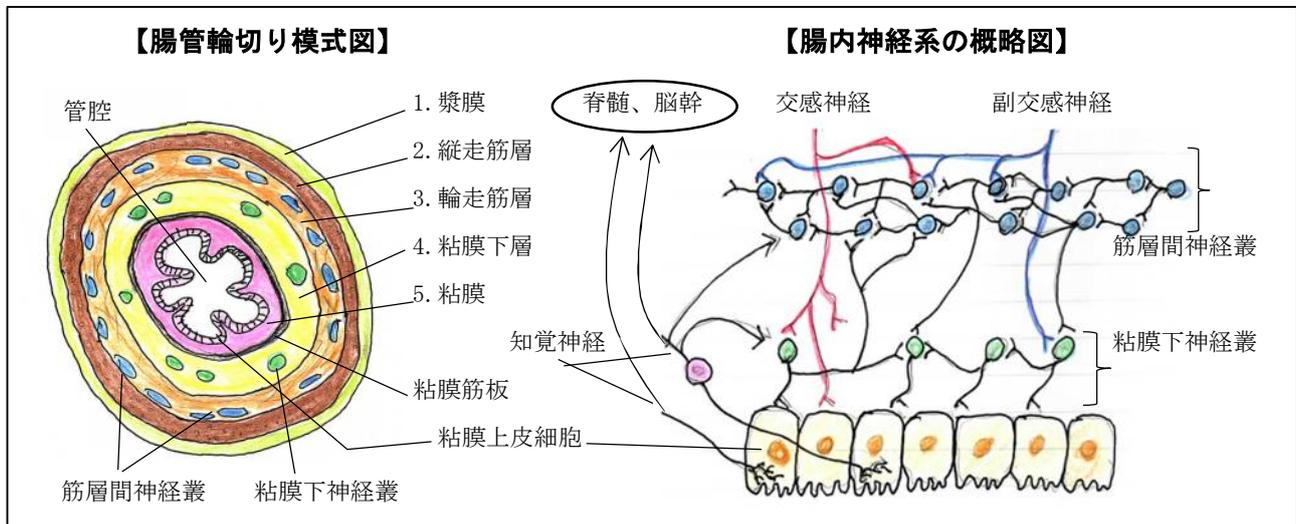
本ニュース 417号では抗ヒスタミン薬の副作用「下痢」は腸で吸収される際に起こる物理的な通過刺激によるもので、副作用の機序別分類では「薬物毒性型」になるのではないかと記述しました。

物理的な刺激とは一体どういうものなのか？を少し掘り下げてみたところ、腸内神経系が関与しているのだと想像できました。そこで今回はその腸内神経系についての復習になります(以下はガイドン生理学 2018年を基に話を進めます)。☛関連 YouTube は左上の QR コードから見られます。

### 1) 腸内神経系はどこにあるのか

腸という言葉が使われていますが、食道から肛門にいたる消化管壁内に存在しています。2種類の神経叢(筋層間神経叢と粘膜下神経叢)があり、分布密度は消化管の部位により異なっているようです。

下図左に腸管を輪切りにした時の模式図を示しましたが、大きく5層に分類されます。管腔に対して最も外側にあるのが漿膜になります。その内側にある縦走筋層は消化管の長く伸びた方向の動きを調整する平滑筋になります。その内側に輪走筋層がありますが、これが消化管の直径の収縮拡張の動きを調整する平滑筋でこの外側付近に筋層間神経叢があります。さらに内側に粘膜下層があり、その中に粘膜下神経叢があります。さらに粘膜筋板を介して粘膜層があり管腔側には粘膜上皮細胞が存在しています。この粘膜上皮細胞が食物や薬と接触する部位になります。



### 2) 腸内神経系と他の神経系との関わり

2種類の腸内神経系のうち、筋層間神経叢はアウエルバッハ神経叢とも呼ばれ、主に消化管運動を調節しています。一方のより内側にある粘膜下神経叢はマイスナー神経叢とも呼ばれ、主に消化管液分泌と局所の血流を調整しています。これらの腸内神経系は独立した機能をもっていますが、上図右の腸内神経系の概略図に示したように中枢からの交感神経や副交感神経からの情報も受け入れています。また2種類の腸内神経系間でも情報提供があります。さらに粘膜上皮細胞から知覚神経が中枢系に延びていますが、途中2つの腸内神経系に情報提供する経路も存在しています。腸の管腔に存在する物質が粘膜上皮細胞に何らかの刺激を与えると知覚神経の終末からその情報が上位の神経系に伝わり、腸内神経系

が反応したり、情報が脊髄に伝わりさらに中枢神経に到達して何らかの自律神経系や運動神経系が動いたり、脊髄反射が起こったりする可能性があります。

内服された薬は体内では最も多い量が小腸の粘膜上皮細胞付近に存在し、そこから吸収されていきますから知覚神経終末に何らかの影響を及ぼすことは十分に考えられます。図には示していませんが、粘膜上皮細胞や腸管壁内には毛細血管やリンパ管が存在しています。薬物が毛細血管やリンパ管に吸収される前にも腸内神経系に直接作用する可能性もあります。さらに粘膜上皮細胞には薬物代謝酵素 CYP も肝臓ほどではないですが存在しており、消化管だけでも様々な物理的、化学的な反応を起こしそうなことは容易に想像がつかます。つまり粘膜上皮細胞への薬剤による損傷が知覚神経終末に刺激を与え、腸内神経系に反射的な反応を起こさせて下痢になるのではという本ニュース 417 号につながります。

### 3) 腸内神経系から分泌される神経伝達物質

参考にした書籍によるとアセチルコリン、ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンなど少なくとも 12 種類の物質が紹介されています。それらを分泌する神経細胞(ニューロン)が存在し、かつそれらに対応する受容体は他のニューロンの細胞体や平滑筋細胞等に存在していることとなります。

それぞれの物質が勝手気ままに分泌されると我々のお腹はとんでもない動きをするはずですが、健常時はうまく調整されています。しかし、この調整を乱すような疾患、外傷、薬物を含む化学物質、微生物などがあると我々は下痢や便秘や腹痛を起こすと考えられます。今回のテーマは実は症例検討会で過敏性腸症候群(IBS)を取り上げる際に注目した点を基にしています。そこで以下の余白を利用して腸内神経系と関係がありそうな過敏性腸症候群の治療薬をまとめてみます。

### 4) 腸内神経系と関係がありそうな治療薬のまとめ

- ①**抗コリン薬**(ブチルスコポラミン、チキジウム、チメピジウムなど)：アセチルコリンが腸管運動亢進に作用するため、抗コリン薬は平滑筋弛緩作用により IBS による腹痛に有効とされています。
- ②**末梢性オピオイド受容体作動薬**(トリメブチン)：腸内神経系で交感神経が優位となりアドレナリンが腸管運動を抑制する時には交感神経終末付近に存在するオピオイド受容体( $\mu$ と $\kappa$ 受容体)を刺激しアドレナリン分泌を抑制し腸管運動を活発化し、副交感神経が優位となりアセチルコリンが腸管運動を亢進する時には副交感神経終末付近に存在するオピオイド受容体を刺激しアセチルコリン分泌を抑制し腸管運動を抑制するとされています。
- ③**セロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬**(ラモセトロン)：腸内神経系で分泌されるセロトニンは腸内神経系の 5-HT<sub>3</sub> 受容体に作用しアセチルコリンを分泌し腸管運動を亢進したり、求心性神経の 5-HT<sub>3</sub> 受容体に作用し大腸痛覚を亢進するため、その拮抗薬は IBS による下痢症状を改善します。なお抗悪性腫瘍剤による制吐剤としてのラモセトロンは本剤の 20~40 倍量が投与されます。
- ④**セロトニン 5-HT<sub>4</sub> 受容体刺激薬**(モサプリド)：腸内神経系に存在する受容体を刺激しアセチルコリン遊離を促進し消化管運動を亢進する。慢性胃炎に伴う悪心・嘔吐に利用されるが IBS にも有効との報告があります。
- ⑤**抗ドパミン薬**(ドンペリドン、メトクロプラミド)：ドパミンが腸内神経系内の D<sub>2</sub> 受容体を刺激するとアセチルコリン遊離を抑制し腸管運動が抑制され悪心・嘔吐を起こすため、抗ドパミン薬はその症状を改善します。メトクロプラミドはさらに 5-HT<sub>4</sub> 受容体刺激作用と 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用ももつとされていますが、これら抗ドパミン薬の IBS 治療効果に関するエビデンスは少ないようです。
- ⑥**腸管粘膜上皮細胞関連薬**：上皮細胞に存在する CIC-2 クロライドチャネル活性化剤(ルビプロストン)、グアニル酸シクラーゼ C 受容体刺激薬(リナクロチド)、胆汁酸トランスポーター阻害薬(エロビキシバット)などの便秘改善薬など腸管の上皮細胞の特定の機能に作用する薬があります。

以上、腸内神経系の複雑性を反映するように治療薬も種々存在していることが分かります。(終わり)