

薬剤紹介

ナロキソン

齋藤隆雄* 荒瀬友子*

ナロキソンは新しい薬ではないし既に他誌にも紹介されているが¹⁾, 1985年春薬価基準に収載されたのを機会に, 知識を整理する意味で取り上げてみた。

ナロキソンは合成された麻薬拮抗薬だが, 内因性オピオイドの作用にも拮抗することが知られている。

1. 構造

オキシモルフォン (ヌモルファン[®]) の17位のNにつくメチル基 (-CH₃) がアリル基 (CH₂・CH=CH₂) で置換された形で, モルヒネに対するナロルフィン (ナリン[®]), レボルファノール (ドロモラン[®]) に対するレバロルファン (ロルファン[®]) などの関係と同様である。

2. オピオイド受容体とナロキソン

現在8~9種類のオピオイド受容体といくつかの subtype とが知られている²⁾³⁾. 中枢神経内に存在が認められているのはミュー (μ), カッパー (κ), シグマ (σ), デルタ (δ), イプシロン (ϵ) の5種類で, 人体において麻薬系鎮痛薬が作用するのは μ , κ , σ の三者, β -エンドルフィンが作用するのは δ , ϵ の両者と言われる。表1にオピオイド受容体と麻薬および同拮抗薬の作用をまとめた。表中 Ag とあるのは作動 (agonism), Ant とあるのは拮抗 (antagonism) ある。

ナロキシソンの拮抗作用はオピオイド受容体全般に及ぶが, とくに μ 受容体に強く発現し, κ や σ で弱く, 同じ作用強度を期待するには μ の場

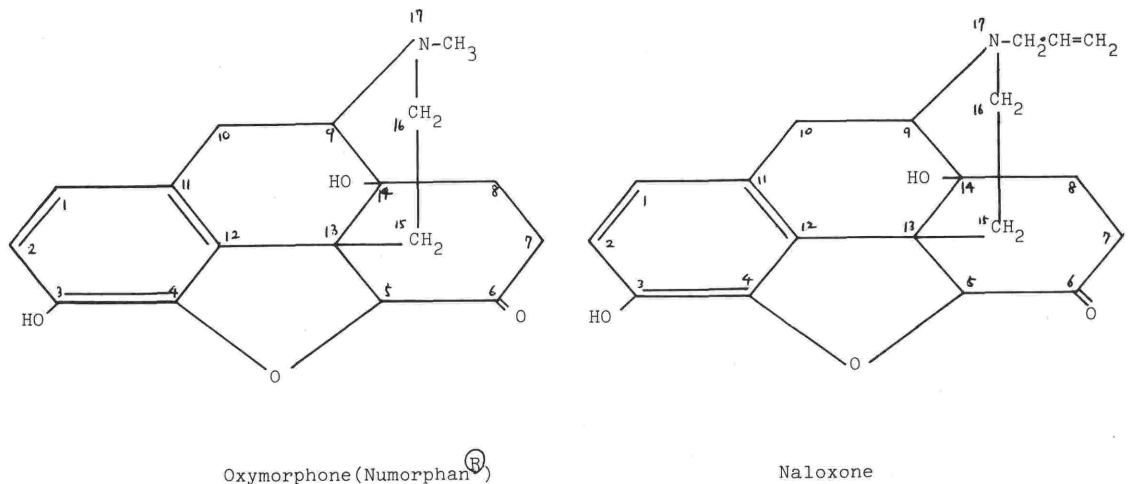


図1 ナロキシソンの構造

*徳島大学医学部麻酔学教室

表1 オピオイド受容体と作働薬, 拮抗薬 (文献 3) より引用, 一部変更)

	オピオイド受容体		
	μ	κ	σ
	鎮痛 (supra-spinal analgesia) 鎮静 多幸 嗜癖 呼吸抑制	鎮痛 (spinal analgesia) 鎮静 呼吸抑制 縮腫	情動 不快感 幻覚 血管運動中枢刺激
モ ル ヒ ネ	Ag	Ag	
ペ ン タ ゾ シ ン	Ant	Ag	Ag
ブ プ レ ノ ル フ ィ ン	pAg		—
ブ ト ル フ ァ ノ ール	—	Ag	Ag
ナ ロ ル フ ィ ン	Ant	pAg	Ag
ナ ル ブ フ ィ ン	Ant	pAg	Ag
ナ ロ キ ソ ン	Ant	Ant	pAnt

Ag:agonism Ant: antagonism pAg: partial agonism
pAnt: partial antagonism
詳細については文献 3) を参照のこと.

合の約10倍の投与量を必要とする。

モルヒネは μ および κ 受容体に作用するが、いずれへの作用もナロキソンで拮抗される。

拮抗性鎮痛薬であるペンタゾシンの κ および σ 受容体への作用もナロキソンで拮抗される。

ナロキシンのオピオイド受容体作働性はきわめて弱く、ナロキソンを単独に大量 (たとえば 0.3 mg/kg) を投与しても軽い睡気、収縮期血圧上昇、記憶力減退が出る程度だという。ナロキソン自身に呼吸抑制作用はない。このことは麻薬や拮抗性鎮痛薬投与後の呼吸抑制に対してナロキソンがレバロルフアン等にくらべて有利であることの根拠になっている³⁾。

ショックやストレス負荷時のナロキシンの有利な作用態度は β -エンドルフィンなど内因性オピオイドへの拮抗作用として理解されている。動物実験での成績が多いので実際の臨床でどの程度有効かは今後の研究にまたなければならない。

ナロキソンはプラセボ投与、ストレス負荷、ハリ刺激などで生じた鎮痛効果にも拮抗することが知られている³⁾⁵⁾。マラソン走者に見られる或る種の陶酔状態やスポーツ常習者の運動中断時に見られる一種の禁断症状などにも内因性オピオイド関与の可能性が濃いことを考えると、この方面の研究にもナロキソンが有用と思われる。

3. 臨床応用

(1) 麻薬投与後の呼吸抑制の治療

1) モルヒネなど麻薬の過量投与後の呼吸抑制, 2) NLA 法, モルヒネ大量投与法, フェンタニール大量投与法など麻薬を多用する全身麻酔後の呼吸抑制, 3) 産科麻酔で母体に麻薬を投与した後の新生児呼吸抑制などが対象になる。

ナロキソン静注後1~2分で呼吸は改善され、とくに呼吸数増加が顕著である。静注投与直後の血中ナロキソン濃度は高いが急速に下降する。投与後20分から2時間にかけての半減期は人体では約1時間⁴⁾、作用持続時間は1~4時間とされる。作用のピークは静注後5~15分で、30分頃から低下し、明らかな拮抗作用を期待できるのは投与後1~2時間と言われる。モルヒネにくらべてナロキソンは脳内濃度上昇および下降が迅速なことから⁴⁾、モルヒネ由来の呼吸抑制にナロキソンで拮抗をはかる場合、効果の発現は速いが、一旦呼吸数や分時換気量が回復しても1~2時間後に再び呼吸抑制が出現する可能性がある。

慎重に経過を観察し、必要に応じてナロキシンの追加投与をする。

成人での投与量は 0.2~0.8 mg である。少量たとえば 0.1~0.2 mg 静注からスタートし、呼吸数や換気量を観察しながら必要に応じて追加投与す

る方法がとられる。いわゆる滴定方式だが、こうすることで麻薬の鎮痛効果をあまり減殺せずに呼吸抑制を治療することが可能である。

麻薬を使用した産科麻酔後の新生児呼吸抑制に対しては、ナロキソン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注 (umbilical vein) または筋注することでスタートし、必要に応じて追加する。

(2) 麻薬を併用した全身麻酔後の覚醒遅延の治療
呼吸抑制への拮抗効果が発現すると並行して意識の回復も促進されるが、鎮痛作用を含めての「覚醒促進」には呼吸抑制治療に要するよりもやや大量のナロキソンを要する

(3) ショック

エンドトキシンショック、出血性ショック、出血性ショックなどにナロキソンが有効と言われているが、大部分は動物実験の成績を背景にした主張で^{6)~8)}、この方面の臨床応用は今後の問題と思われる。

(4) 麻薬中毒の診断

ナロキソン 0.2~0.4 mg の筋注または皮下注で中毒者には中等度~高度の禁断症状が急速に出現し、約 2 時間で消滅する。症状の重さは患者の麻薬依存度とナロキソン投与量とに左右される。大量投与ではペンタゾシンなど拮抗性鎮痛薬常用者にも禁断症状を惹き起こす。

麻薬を多用する全身麻酔では或る種の急性中毒状態があるわけで、麻酔後ナロキソンを投与して急激に拮抗をはかると禁断症状が出現する。「副作用」のかなりの部分が禁断症状と言ってよい。

(5) その他

中枢神経の血行改善、全身麻酔薬への拮抗などの報告もあるが、臨床的意義は明らかでない。

4. 副作用

(1) ナロキソン単独投与時：ほとんど問題にならない。24 mg 皮下注で多少の睡気、0.3 mg/kg 以上の大量投与で収縮期血圧上昇、軽微な記銘力障害などが見られる程度という。常用量での血圧上昇、血中カテコールアミン濃度上昇は見られない⁹⁾。

(2) 麻薬による抑制をナロキソンで拮抗させた場合：一過性に嘔気、嘔吐、ふるえ、頻脈、血圧上昇などが起こることがある。血圧の異常上昇¹⁰⁾¹¹⁾、不整脈¹⁰⁾¹¹⁾、肺水腫¹²⁾¹³⁾、心停止¹⁴⁾なども報告されている。麻薬の大量使用後の抑制にナロ

キシソンを静注して急速に拮抗をはかると副作用も高度なようである。緩徐な投与方法が望ましい。中枢性カテコールアミンの遊離が原因と考えられている。ただ、上記諸報告の症例ではナロキソン以外にも多くの因子が関与しているようであり、ナロキソンのみに原因を求めることには疑問がある。いずれにしても reversal を急激に行うことは好ましくない。

5. 吸収、分解、排泄

非経口投与がふつう。経口投与では肝で急速に分解されるので、大量でなければ効果がない。非経口投与の中でも静注がポピュラーである。

ナロキソンは肝でグルクロン酸抱合を受ける。肝の1回通過により通過血中ナロキソンのほとんどが代謝されるので、血中濃度の下降速度は肝血流量にも大きく影響される。

引用文献

- 1) 山村秀夫：ナロキソン，臨床麻酔 8：774~776，1984。
- 2) 高木博司：鎮痛の機序。藤田達士，高橋長雄編：拮抗性鎮痛薬，9~19頁，克誠堂，東京，1983。
- 3) Jaffe, J. H. & Martin, W. R.: Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman Gilman, A., Goodman, L. S., Rall, T. W. & Murad, F.: The pharmacological basis of therapeutics, ed. 7. pp. 491-531, 1985. Macmillan. New York, Toronto, London.
- 4) Ngai, S. H., Berkowitz, B. A., Yang, J. C., Hempstead, J., & Spector, S.: Pharmacokinetics of naloxone in rats and man, Anesthesiology 44:398-401, 1976.
- 5) Gravert, P., Albert, L. H. & Goldstein, A.: Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone, Pain 16:129-143, 1983.
- 6) Albert, S. A., Shires, G. T., III, Illner, H. & Shires, G. T.: Effects of naloxone in hemorrhagic shock, Surg. Gynec. Obst. 155:326-332, 1982.
- 7) Gurlil, N. J., Vargish, T., Reynolds, D. G. & Lechner, R. B.: Opiate receptors and endorphins in the pathophysiology of hemorrhagic shock, Surgery 89:364-369, 1981.
- 8) Raymond, R. M., Harkema, J. M., Stoff, W. V. & Emerson, T. E., Jr.: Effect of naloxone therapy on hemodynamics and metabolism following a superlethal dosage of Escherichia Coli endotoxin in dogs, Surg. Gynec. Obst. 152:159-162, 1981.
- 9) Estilo, A. E. & Cottrell, J. E.: Hemodynamics and catecholamine changes after administration of naloxone, Anesth. Analg. 61:349-353, 1982.
- 10) Azar, I. & Turndorf, H.: Severe hypertension and multiple atrial premature contraction following

- naloxone administration, *Anesth. Analg.* 58:524-525, 1979.
- 11) Tanaka, G. Y.: Hypertensive reaction to naloxone, *JAMA* 228:25-26, 1974.
- 12) Flacke, J. W., Flacke, W. E. & Williams, G. D.: Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high-dose morphine anesthesia, *Anesthesiology* 47:376-378, 1977.
- 13) Taff, R. H.: Pulmonary edema following naloxone administration in a patient without heart disease, *Anesthesiology* 59:576-577, 1983.
- 14) Andree, R. A.: Sudden death following naloxone administration, *Anesth. Analg.* 59:782-784, 1980.

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *