麻薬の歴史や麻薬性鎮痛薬(オピオイド)について勉強してみよう!

No1

2023 年 4 月　内科　大塚

通常の鎮痛薬(ロキソニンなど)は、プロスタグランディン合成を阻害して疼痛を減弱させるが、脳には作用しない。アセトアミノフェン(カロナール)は視床や大脳皮質にも作用して痛覚を低下させるとされるが、中枢への用は弱い。
今回は麻薬性鎮痛薬(オピオイド)について解説する。

麻薬の歴史

スイス遺跡でアヘンの原料となるケシの種が発見(紀元前 3,000 年頃から使用していたと推測)。
紀元前 1,500 年頃のエジプトでアヘンが製造され、鎮痛剤として使用された(パピルスに記載)。

世界史で習った！

ケシの未熟果実の乳液を乾燥させたのがアヘン。

ケシ→アヘン→更にモルヒネやヘロインが精製される。

何故、日本ではアヘンという名称が付けられた?
英語でケシは Opium Poppy(オピウム　ポピー)。
中国ではこのオピウムをアーピエン;(a piàn 阿片)と記載した。
日本人がこの阿片を音読みしてアヘンと呼んだ事による。

※英語の Opium(オピウム;アヘン)はラテン語やギリシャ語の Opion(食物の樹液)に由来する。

モルヒネはドイツの薬剤師フリードリッヒ・ゼルチュルナーが 1804 年アヘンから抽出、精製した。植物から精製された初めての化合物である。

Morphium(モルフィウム)と命名したが、Morpheus(モルフェウス;ギリシャ神話に登場する夢の神)を引用して命名。

フリードリッヒは鬱(うつ)病で、彼自身モルヒネを使用しすぎてモルヒネ中毒になってしまった！

米国の南北戦争では負傷兵にモルヒネを使用。40 万人のモルヒネ中毒患者が出た。モルヒネは 1804 年に精製されたが普及しなかった。
1853 年に皮下注射針が開発されてモルヒネ使用が急増した。

ベトナム戦争では米国兵士にヘロイン中毒が多発。ヘロインは 1898 年にバイエル製薬より販売。ヘロインはモルヒネから合成される。

コカの葉を精製して出来るのがコカイン(麻薬)。
コカ(Khoka)は南米原住民の言葉で木(き)を意味する。英語は Coca。

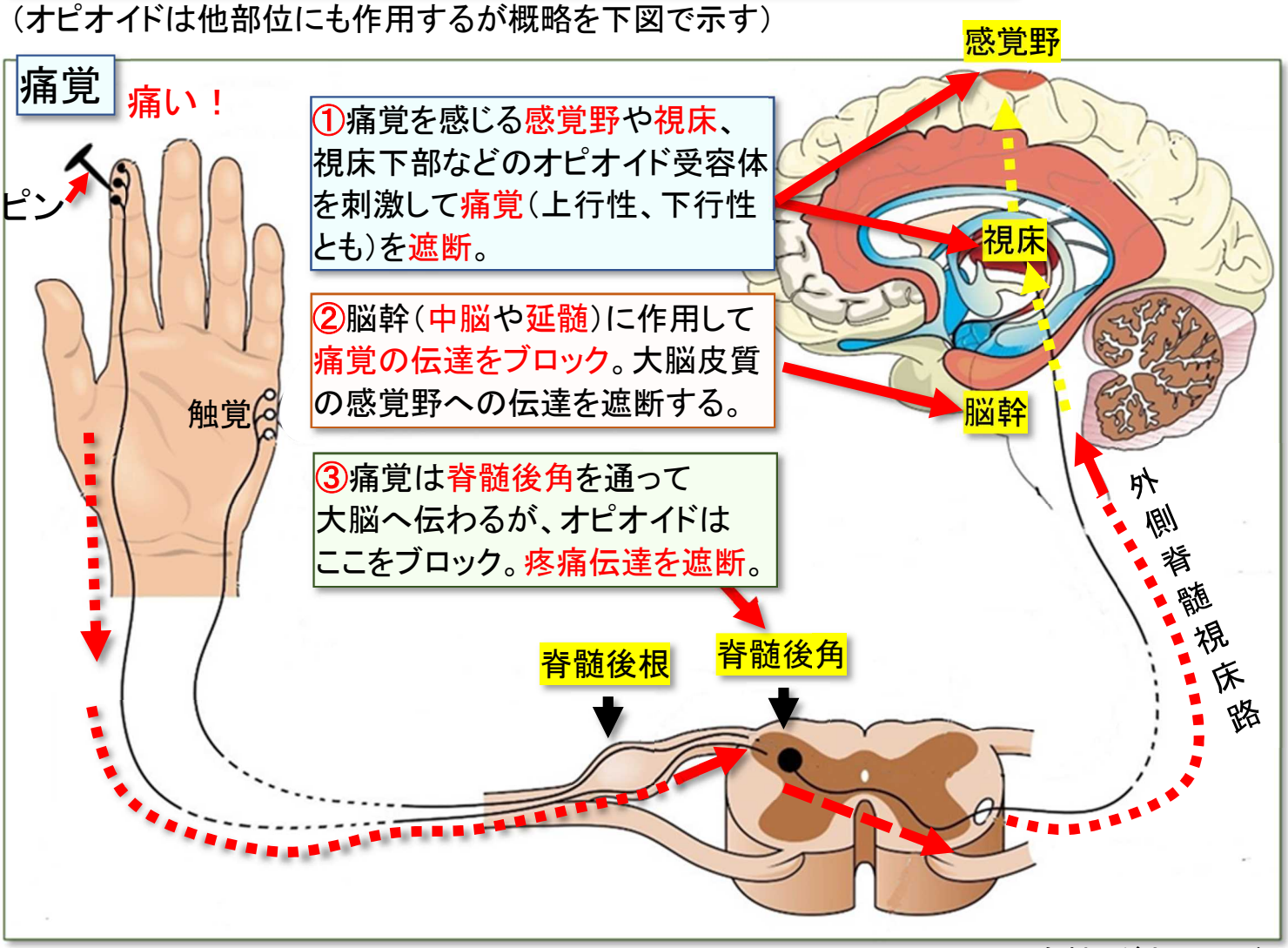
1886 年にコカコーラが販売されたが、当初はコカインを含有。1903 年からコカインが除去された。

※私の故郷西都市でコカコーラが販売開始されたのは 60 年前(小学校 5 年生)。はっきり記憶しているが今のコーラより薬臭くて大変不味かった(ファンタオレンジは美味しかった😄)。

現在はモルヒネなど麻薬類はオピオイド受容体に作用する薬として
オピオイド（オピオイド鎮痛薬）と呼ばれることが多い。
オピオイド(Opioid)はケシの英語のオピウム(Opium)に由来する。
オピオイド鎮痛薬にはトラマドールやソセゴンなど麻薬では無い薬もある。

痛覚の大脳までの伝達路とオピオイドの作用部位（概略）を下図に示す。

（オピオイドは他部位にも作用するが概略を下図で示す）



（イラスト原図は 123RF より有料でダウンロード）

痛覚は上図のように、脊髄後根から脊髄後角に伝達される。痛覚は脊髄前角から視床を通過して感覚野に伝えられる。この伝導路を外側脊髄視床路と呼ぶ（看護師の皆さんは習った筈）。
触覚は痛覚とは異なる伝導路を通過する。伝達経路、名称はネットで調べてみて下さい！
正解しても賞品無し（😄）。

オピオイド受容体にはμ（ミュー）、δ（デルタ）、κ（カッパ）の 3 つの受容体がある。
μ受容体が重要。μ受容体は脳に多く存在し、モルヒネなどの強オピオイド鎮痛薬はμ受容体に対する作用が強い。
強オピオイド鎮痛薬のモルヒネ、フェンタニル（アブストラル舌下錠やフェントステープなどで使用）、オキシコンチン（一般名オキシコドン）などは癌性疼痛治療薬の第 3 段階（最終段階）で使用される事が推奨されている。

脳にはオピオイド鎮痛薬が作用するオピオイド受容体が多数存在する。

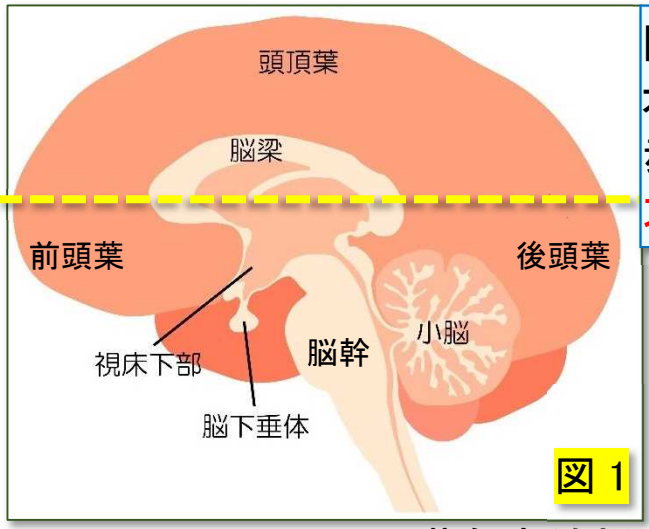


図 1

図 2 は図 1 の黄色点線部分の水平断面だが、オピオイド受容体の位置を示している。
赤い色は受容体の数が多いことを示す。
大脳皮質や視床など多数存在している。

下図（図 2）は上（図 1）の黄色点線部分の水平断面で PET 画像を示す。

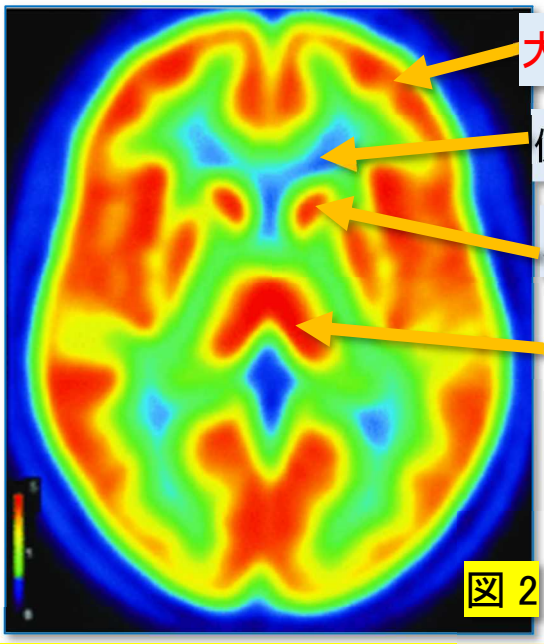


図 2

オピオイド受容体（PET）を示す。
赤が多く黄色→緑→青と少なくなる。

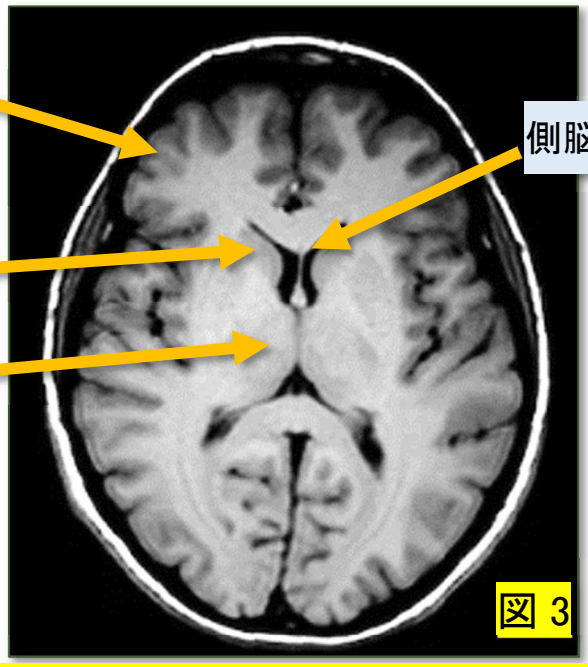


図 3

図 2 と同じ部位の MRI（T1 強調画像）

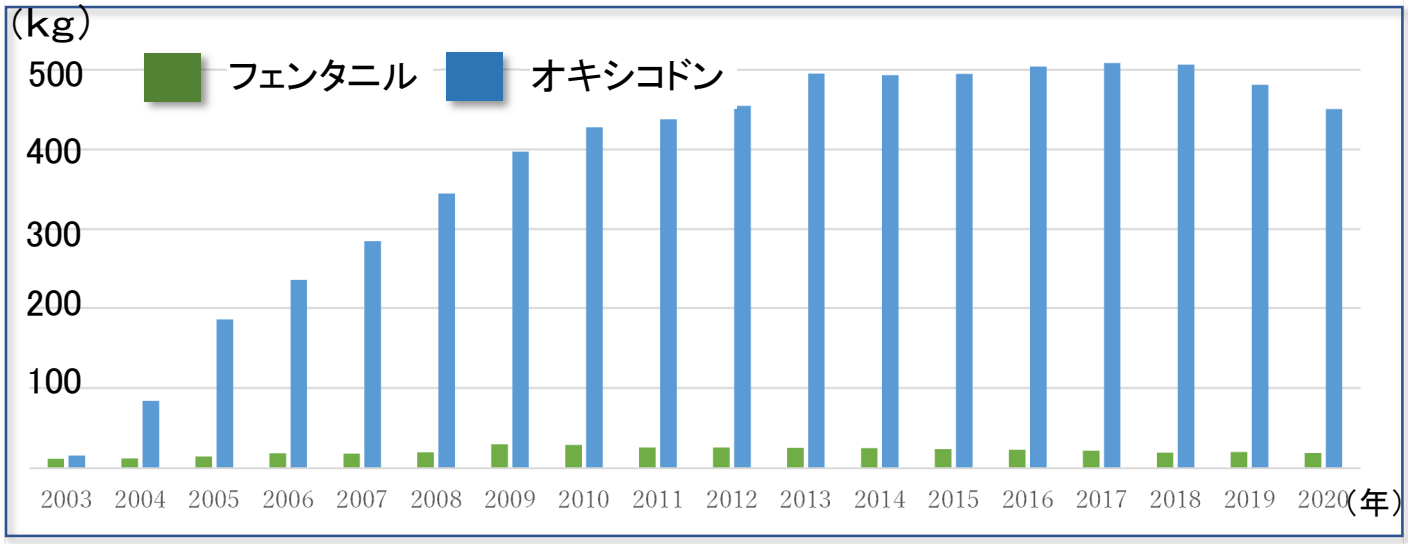
人間の脳からもモルヒネ類似の作用を示すホルモンが分泌されエンドルフィンと呼ばれる。Endorphine　（Endodenous Morphine）

エンドルフィフィン　エンドジーニアス 内因性の

長距離走でエンドルフィンが増加するが（ランナーズ・ハイ）、美味しいものを食べても増加する。（私は短距離は得意だったが長距離は苦手でランナーズ・ハイを経験した事は一度も無いが・・。皆さんありますか？）
モルヒネの数倍の鎮痛効果があり、気分が高揚したり幸福感が得られるため幸せホルモンとも呼ばれる。
エンドルフィンは血液や唾液で検査可能。

❤人を好きになってもエンドルフィンが上昇するというが、残念ながら医学文献を色々調べてみたが、関連文献は無かった。

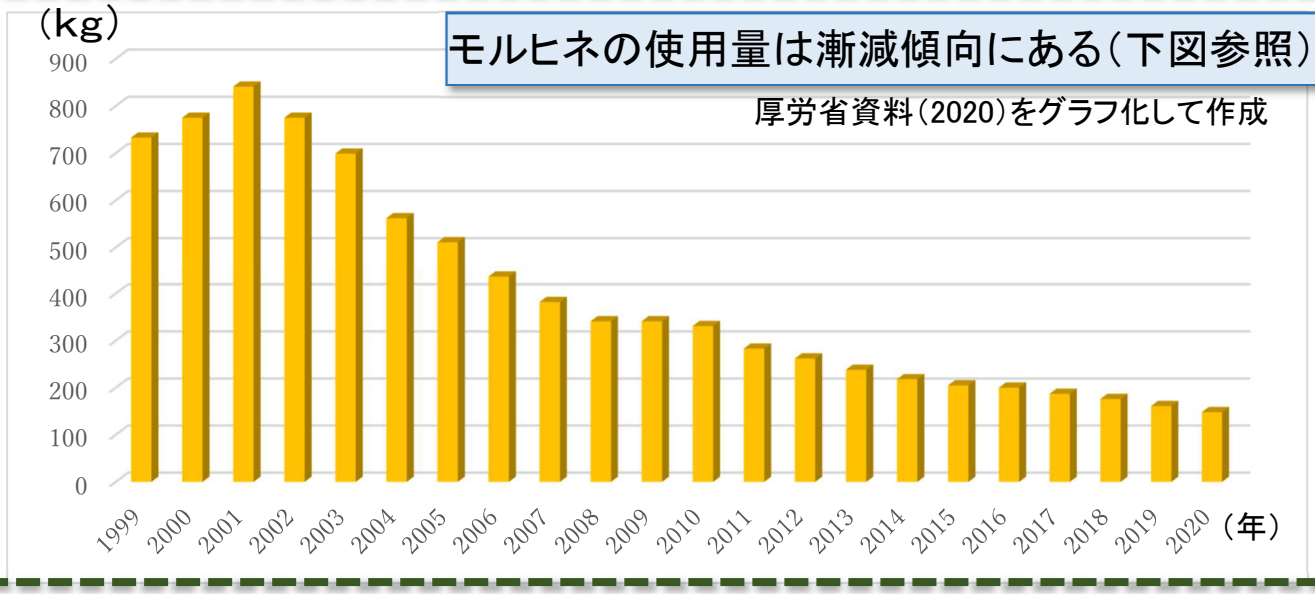
我が国の強オピオイド鎮痛薬使用はオキシコドンが多い。下図参照。



厚労省資料(2020)をグラフ化して作成

オキシコドンは経口ではモルヒネの約 1.5 倍の鎮痛効果がある。アブストラル舌下錠、オキシコンチン TR などの内服や注射薬がある。

モルヒネの使用量は漸減傾向にある(下図参照)。



厚労省資料(2020)をグラフ化して作成

癌性疼痛治療は 3 段階 (WHO 式癌疼痛治療法)

NSAIDs=非ステロイド性抗炎症薬
Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs

①ロキソプロフェンなど NSAIDs やアセトアミノフェン(カロナール)など通常の鎮痛薬。

②コデイン、トラマドールなどの弱オピオイド薬。

コデインは麻薬性鎮痛薬。含有量が 1%以下は非麻薬となるため鎮咳薬としても使用される。コロナ禍で品不足となった。喀痰の多い咳嗽では使用不可。

トラマドールは非麻薬性鎮痛薬。鎮痛作用はモルヒネの 1/5 程度だが最近使用量が増加傾向。抗うつ作用もある。アセトアミノフェンとの配合薬もある。

③モルフィネ、オキシコドン、フェンタニルなどの強オピオイド薬。

ちょっと脱線して覚醒剤の話。

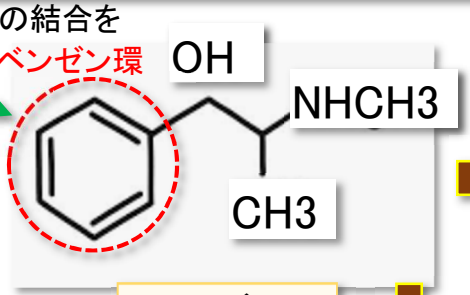
覚醒剤はエフェドリン（交感神経刺激薬、喘息の治療などに使用されてきた）から合成される。

エフェドリンは東京大学薬理学教授の長井長義が 1885 年（明治 18 年）に植物の麻黄から分離した。

麻黄は漢方でも良く使用されている。感冒に使用される葛根湯や麻黄湯など。
ただ、上記のようにエフェドリンを含有していて交感神経刺激作用があり高血圧の人など注意が必要。

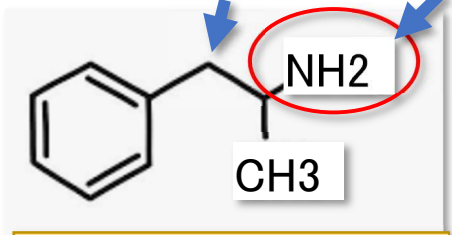
ちょっと難しいが化学の勉強！エフェドリンから覚醒剤が作られるお話。

炭素と水素の結合を簡略化したベンゼン環



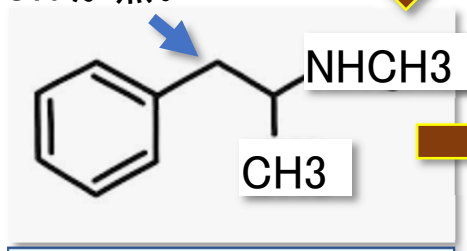
エフェドリン

OH が無い　違う部分



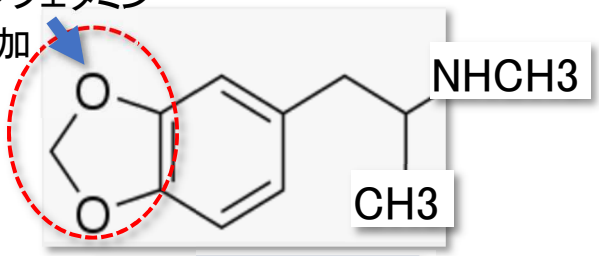
アンフェタミン（覚醒剤）

OH が無い



メタンフェタミン（覚醒剤）

メタンフェタミンに追加



MDMA（覚醒剤）

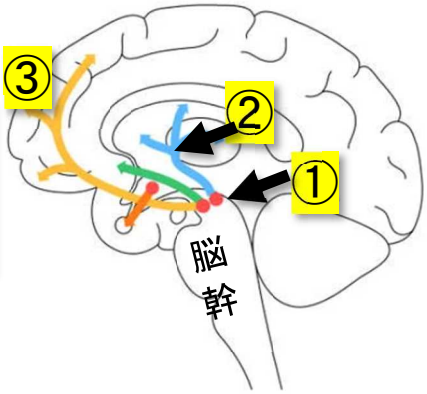
MDMA（Methylene　Dioxy　Methanphetamine）
メチレン　ジオキシ　メタンフェタミン

（マリファナは大麻草が原料。
マリファナは大麻のスペイン語）

（最近、道〇ジ〇シ〇さんで話題になった覚醒剤）

覚醒剤の依存は何故起こる？

中脳の腹側被蓋野（左図①）や大脳基底核の側座核（②）を刺激→ドパミン放出→前頭前野（③）を刺激。ドパミン報酬系と呼ばれて幸福感や精神の高揚感を得る。



喫煙が止められないニコチン中毒もニコチンの作用部位は覚醒剤の刺激部位と同じ。薬物中毒（薬物依存症）である。

またまた脱線して違法なケシと栽培して良いケシの見分け方。

違法なケシ

葉や茎に殆ど剛毛が無い

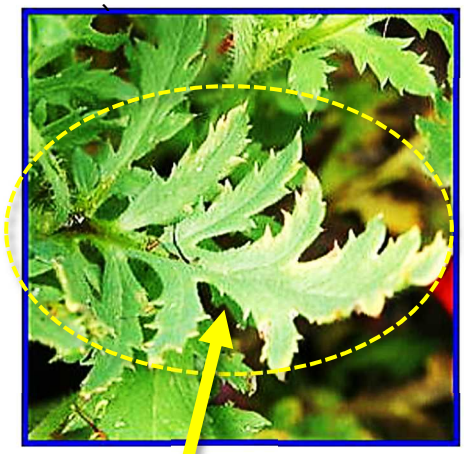
葉柄が無く、葉が茎を抱いている。

葉の切れ込みが比較的浅い。

植えて良いケシ

葉や茎に剛毛が多い

葉柄がある。



葉の切れ込みが強い。

どちらにも共通する点。

傷付けると乳液を分泌

花弁は 4 枚から 6 枚

これはヒナゲシの花。アグネスチャンが『ヒナゲシの花』を歌っていた。
若い人は知らないか？

写真は東京都健康安全研究センター『不正なケシの見分け方』より許可を得て引用