

剤型を勝手に変えてはいけません。

帝京大学医学部薬理学 中木敏夫

ナロキソン入りペンタゾシンという錠剤があります。ペンタゾシンはオピオイド受容体作動薬であり、ナロキソンはその拮抗薬です。すなわちこれは作動薬と拮抗薬の合剤です。そんな組み合わせがなぜ薬になるのでしょうか。

経口投与した薬は、小腸から吸収されて腸間膜静脈に入り、門脈を経て肝臓に入り、肝臓で代謝されます。ペンタゾシンはグルクロン酸抱合を受け、鎮痛作用を失います。ペンタゾシンは初回通過効果により約80%が失活してしまい、肝臓を通過後、全身循環系に入るのは20%に過ぎません。このため、ペンタゾシンは注射の方が良く効きます。実際に注射液が用意されています。しかし、依存性が生じやすくなっています。ペンタゾシンは平成2年以降は麻薬及び向精神薬取締法の規制を受けるようになりました。ペンタゾシンは注射液の他に錠剤があります。この方が依存が生じにくいといわれています。したがって、できる限り錠剤で処方した方が良いということになります。しかし、麻薬に依存のある患者は、錠剤を処方されても効き目が少ないために、錠剤を水に溶かして自分で注射してしまうことが問題となりました。この方法は確かに鎮痛作用は大きくなりますが、依存も生じやすくなります。このような本来とは違う投与法を防止するために考案されたのが、アンタゴニストのナロキソンを混ぜるという方法です。アンタゴニストを混ぜてしまったら肝心のペンタゾシンの鎮痛効果が消えてしまうと考えでしょう。実際に、この錠剤をもし水に溶かして注射しますと、ペンタゾシンとナロキソンはそのまま全身循環系に入ります。ナロキソンはペンタゾシンの作用に拮抗して鎮痛作用を消してしまうばかりか、麻薬依存の患者ではナロキソンにより禁断症状が出現します。症状はペンタゾシンの投与を中止したときは悪心、不安、振戦、下痢などの症状が出ますが、ナロキソンによって受容体が急に遮断されると激しい禁断症状がでます。ところが、ナロキソンを内服した場合にはナロキシンの初回通過効果が極めて大きいために、肝臓で分解されてしまい、作用をすべて失います。ペンタゾシンとの合剤を内服すると、ペンタゾシンの約20%だけが全身循環系に入り、ペンタゾシンの鎮痛作用が出るという仕掛けです。このように、初回通過効果を利用して、本来の使用法以外の使用を防いでいるというわけです。勝手に剤型を変えて投与することがいかに危険であるかがおわかりのことと思います。ナロキソンは、麻薬性鎮痛薬の過量による呼吸抑制を解除するために救命救急時に使用されますが、この目的ではもちろんナロキシンの注射

液を用います。

ペントゾシンとナロキソンの合剤が存在するのに対して、モルヒネは注射液も錠剤もありますが、ナロキソンとの合剤はありません。これはなぜでしょう。この点について明記している書籍が見あたらないので憶測になりますが次のように考えられます。モルヒネも初回通過効果が大きな薬ですから、注射液の方が作用が強くなることは間違いありません。モルヒネはペントゾシンよりも鎮痛作用が強くまた依存も生じやすくなっているため、注射液であろうと錠剤であろうと変わらない。したがって、わざわざ錠剤を溶かして注射する患者は少ないものと考えられます。そのためナロキソンを混ぜた錠剤は作っていないと考えられます。他の理由としては、ナロキソンを混ぜた錠剤を溶かして注射したときに生じる禁断症状の激しさがペントゾシンの時よりも激しく、梗塞、潰瘍、膿瘍など重篤な症状が出るため、という可能性が考えられます。