

幸せホルモン(幸せ物質)と薬

雑誌などでよく目にする**幸せホルモン**ですが医薬品との関係はどうなっているのでしょうか？

1) 幸せホルモンとは

現在、セロトニン、オキシトシン、エンドルフィン、ドーパミンの4種類が知られています。それぞれの大まかな作用はセロトニン（不安やストレスを和らげる）、オキシトシン（愛情をつかさどる）、エンドルフィン（気分を高揚させる）、ドーパミン（やる気を引き出す）などと説明されています。

ただホルモンとはその合成組織から血液中に分泌され標的細胞に作用する物質ですから上記4種類のうちオキシトシンのみがホルモンになります。他の3種類は神経細胞間で分泌され作用する神経伝達物質になるので4種を総称するなら**幸せ物質**(以下この名称で)の呼び方が適切と言えます。

2) セロトニン (5-HT)

セロトニンは主に神経細胞と胃腸粘膜に存在するクロム親和細胞で合成されます。血小板内でもセロトニンは存在しますが、それは血管の中にある血小板が胃腸管のクロム親和細胞付近を通過する際にセロトニンを取り込むからです。セロトニンに関連する薬は様々なものがあります。セロトニンはその受容体に作用して効果を発揮しますが、ヤング・デール薬理学(原著8版、以下資料)によると受容体には7種類あり、その一部には亜種もあります。現在、薬と関係のある受容体は5-HT₁~5-HT₄の4種類とその亜種になります。セロトニンの存在があつて幸せになるのですからセロトニン受容体への刺激薬(先発薬名)をあげてみると次のようになるでしょうか。

・ **5-HT_{1A}刺激薬**: セディール(抗不安薬)、ルボックス/トレドミン(抗うつ薬)

確かに適応症からみても幸せ感をもたらしそうですがオーバードースは死につながりかねないセロトニン症候群を引き起こしますので注意が必要です。

・ **5-HT_{1B/1D}刺激薬**: ゾーミッグなどのトリプタン系薬(片頭痛治療薬)

直接幸福感に導くような作用は無さそうですが、頭痛が治まることで幸せな気分になるのではないかと思ひ掲載してみました。血管収縮薬なのでオーバードースは不整脈、心筋梗塞などを起こし兼ねないので注意が必要です。

☛飲み忘れはないですか？と聞くことが多いと思いますが来院・来局間隔が短いようなら幸せ感求めているオーバードースにも注意が必要です。ちなみに自然に体内の生合成でセロトニンを増やすには出発物質であるアミノ酸のトリプトファン₁の摂取が推奨されます。

*** 幸せな気分とは無関係そうなセロトニン関連薬もあげておきましょう。**

・ **5-HT_{2A}遮断薬**: リスパダールなどの統合失調症の陰性症状の改善薬やアンプラグの血小板凝集抑制薬があります。

・ **5-HT₃遮断薬**: ナゼア、カイトリルなどの制吐薬やイリボーなどの下痢型過敏性腸症候群の下痢止め薬があります。

・ **5-HT₄刺激薬**: ガスモチンの腸管運動亢進による胃腸症状の改善薬があります。

3) オキシトシン

脳下垂体後葉から分泌されるアミノ酸9個からなるペプチドホルモンです。抗利尿ホルモンのバソプ

レシンも脳下垂体後葉から分泌されるアミノ酸9個からなるペプチドホルモンで構造も良く似ています。生理作用は乳汁分泌促進、分娩発来への関与で性的興奮時に分泌されることも知られています。最近では幸せホルモンの一つとして「癒やされる感覚を導くホルモン」として知られるようになりました。

医薬品としては従来からオキシトシンそのものの注射薬「アトニン-O注」がありますが、作用機序の子宮の律動的な収縮を起こさせる作用を利用した子宮収縮の誘発促進、流産、人工妊娠中絶の目的の効能を持っていますから目的によっては幸せとは一線を画したシビアな使われ方をします。添付文書を見てもどこにも幸せ物質を予感させる記載はありません。医薬品レベルの用量になるとリスクと隣あわせのホルモンになります。

4) エンドルフィン

脳内麻薬(内因性オピオイドペプチド)として古くから3種類が知られています。中でもβエンドルフィンが多く分泌されています。その他の脳内麻薬としてはエンケファリン、ダイノルフィンがあります。鎮痛作用、鎮静作用、多幸福感の作用が強いμ受容体への刺激作用はエンドルフィンが他より強いいため幸せ物質と呼ばれるゆえんだと思われます。ランナーズ・ハイが起こるのはβエンドルフィンが脳内に分泌されるためとも言われています。βエンドルフィン関連の医薬品はありませんがμ受容体刺激薬の医薬品にはモルヒネ、オキシドロン、フェンタニル、ヒドロモルフォンなどの麻薬性鎮痛薬があります。これらの医薬品は麻薬指定もされているので適切に利用されているはずですが、モルヒネと類似した構造骨格をもつコデイン(一部代謝されモルヒネになる)やジヒドロコデインは鎮咳成分として一般用医薬品にも含まれ依存性成分の指定を受けています。鎮咳作用もμ受容体を介する延髄の咳中枢の抑制と気管支のμ受容体を刺激するためとされていますが、モルヒネと較べると弱い作用のため一般用医薬品として利用されています。しかし弱いながらもμ受容体刺激があるため高揚感を求めて市販医薬品のオーバードーズが問題となっています。この成分は前出のセロトニン以上に社会問題化されている大きな問題で薬剤師や登録販売者の積極的な関与が期待されています。一般用医薬品としてオーバードーズ問題で指摘される他の成分としては覚醒剤原料にもなるエフェドリン、メチルエフェドリン、プソイドエフェドリンがあります。またそれらの成分を含む麻黄(マオウ)にも注意が必要でしょう。余談ですが昔、私が富山医科薬科大学病院時代に和漢診療部の寺澤教授から聞いた話でプソイドエフェドリンは抗炎症作用が強く、その成分を多く含む麻黄が中麻黄との説明を受けました。

5) ドーパミン(ドパミン)

資料によると現在ドーパミンの受容体は5種類(D₁~D₅)がありますが、構造的にD₁受容体型(D₁、D₅)とD₂受容体型(D₂、D₃、D₄)の2つに集約されます。ドーパミンに対する反応性はD₂>D₁という印象です。脳内の主なドーパミン神経回路は4種類ありますが快感、多幸福感、報酬系に関与する経路は**中脳-辺縁系**になります。抗ドーパミン薬は統合失調症薬に、ドーパミン受容体刺激薬はパーキンソン病に利用されていますが今回は幸せ感を引き出すドーパミンそのものが問題なのでD₂受容体刺激薬をとりあげてみます。レボドパならびにドーパミン受容体刺激薬(プラミペキソール等)には衝動制御障害が報告されています。恐らくこの反応が報酬系に関与するD₂受容体刺激の過剰反応と思われるから幸せを遙かに通り越した重大な副作用レベルの問題になります。幸せ気分を求めるためにこれらの治療薬を過量服用することは極めて危険です。食事から体内で自然にドーパミンを増やすとしたら生合成の出発物質のアミノ酸のチロシンの摂取が推奨されます。

さらにドーパミンD₂受容体は脳内ばかりでなく腸神経系にも存在しており、そのアセチルコリン神経上のD₂受容体をドーパミンが刺激するとアセチルコリン分泌が低下して腸管運動を抑制して便秘に導きます。これはレボドパ、ドーパミン受容体刺激薬に共通の副作用になりますので、ドーパミンで幸せ気分になると便秘気味になるなんてことがあるかもしれません。(終わり)