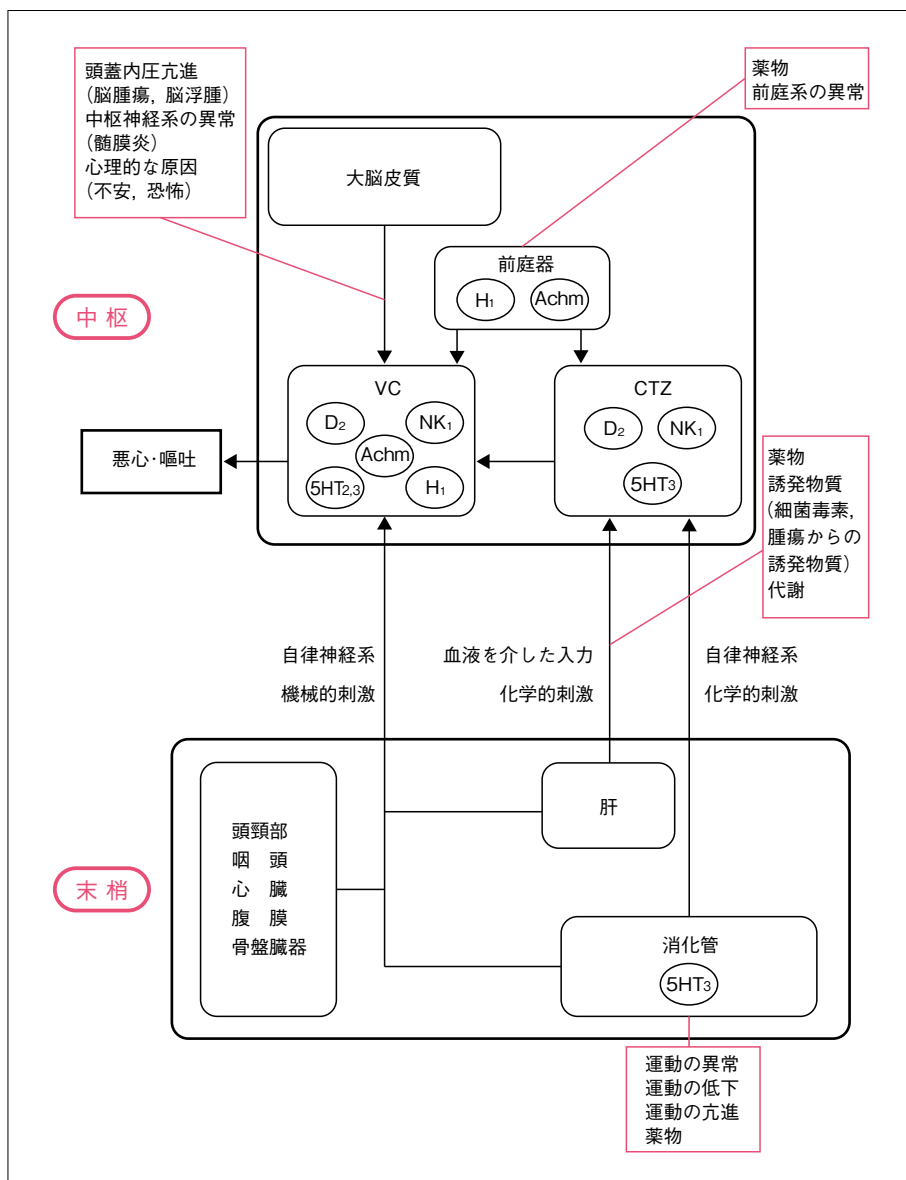


1

悪心・嘔吐の病態生理

嘔吐は何らかの原因により嘔吐中枢が刺激されると迷走神経，交感神経，体性運動神経を介して起こる。幽門が閉ざされ，食道括約筋がゆるみ，胃に逆流運動が起こり，それとともに横隔膜や腹筋が収縮して胃を圧迫し，胃の内容物が排出される。

図 1 悪心・嘔吐の神経伝達



H₁: ヒスタミン受容体, Achm: ムスカリン受容体, 5HT_{2,3}: セロトニン受容体, D₂: ドパミン受容体, NK₁: ニューロキニン受容体, VC: 嘔吐中枢, CTZ: 化学受容器引金帯

唾液分泌亢進、冷汗、顔面蒼白、めまい、徐脈、頻脈、血圧低下などの自律神経症状を伴うことがある。悪心は同様な刺激により起こり、嘔吐運動に至らないものと考えられるが、悪心を伴わない嘔吐もあり不明な点も多い。

嘔吐中枢は局在性のはっきりしたものではなく、一連の嘔吐運動を引き起こすネットワークであると考えられており、入力された刺激は孤束核、迷走神経背側核、疑核、唾液核などを介し嘔吐運動を起こし、また上位中枢へ伝えられ悪心として認識される。この部位は血液脳関門に覆われているので、直接催吐性の物質には反応しないが、神経を介した入力を受ける。神経伝達に関与する受容体としてはドパミン D_2 受容体、ムスカリン (Achm) 受容体、ヒスタミン H_1 受容体、セロトニン $5HT_{2,3}$ 受容体、ニューロキニン NK_1 受容体などがある (図 1)。いわゆる嘔吐中枢への入力には4つの経路があると考えられている。

1. 大脳皮質からの入力

精神的あるいは感情的な要因によっても嘔吐は起こる。化学療法における予期性嘔吐はよく知られているが、どのような経路で嘔吐中枢に至るのかは明らかにされていない。頭蓋内圧亢進や腫瘍、血管病変などが直接または間接的に嘔吐中枢を刺激する。脳圧が高くなっても脳室の拡大、伸展があると機械的受容体が刺激され、嘔吐中枢への入力となる。

2. 化学受容器引金帯からの入力

最後野 (area postrema) は第4脳室底にあり、血管が豊富で血液脳関門がないので、血液や脳脊髄液中の代謝物、ホルモン、薬物、細菌の毒素など、さまざまな催吐性刺激を受けるため化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone: CTZ) と呼ばれる。神経伝達物質ではドパミン、セロトニン、サブスタンス P などが、薬物ではモルヒネ、ジギタリスなどが刺激となることがよく知られている。一方、最後野へは神経性の入力もある。消化管からセロトニン $5HT_3$ 受容体に関与する迷走神経による刺激や、前庭からの刺激がこの部を介して嘔吐中枢に伝えられる。

3. 前庭器からの入力

体の回転運動や前庭の病変により前庭が刺激されると、Achm 受容体やヒスタミン H_1 受容体の関与するコリン作動性ニューロン、ヒスタミン作動性ニューロンにより、直接または最後野を介して嘔吐中枢が刺激される。

4. 末梢からの入力

咽頭、心臓、肝臓、消化管、腹膜、腹部・骨盤臓器の機械的受容体あるいは肝・消化管の化学受容体が刺激されると迷走神経、交感神経、舌咽神経を介し、嘔吐中枢が刺激される。消化管の伸展は嘔吐刺激となりうる。ドパミン刺激により消化管の運動は低下し、内容物が停滞することで、消化管の伸展を引き起し、機械的受容

体が刺激され、迷走神経、内臓神経を介して嘔吐刺激が伝えられる。ここにおいて、ドパミン D_2 受容体拮抗作用やセロトニン $5HT_4$ 受容体刺激はアセチルコリンを放出させ、消化管運動が改善することで消化管の伸展は緩和され、嘔吐刺激は改善する。消化管閉塞があると、消化管運動により消化管は過伸展を引き起し、嘔吐刺激が惹起される。また消化液の分泌増加が加わると、消化管がさらに伸展し、嘔吐刺激は悪化すると考えられる。化学療法や放射線治療などで消化管の粘膜障害が起こると、セロトニンが腸管クロム親和性細胞より放出され、求心性の迷走神経を介して刺激が嘔吐中枢に伝えられる。

(池垣淳一，久永貴之)

【参考文献】

- 1) Horn CC. Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important? *Appetite* 2008; 50: 430-4
- 2) Carpenter DO, Briggs DB, Knox AP, Strominger N. Excitation of area postrema neurons by transmitters, peptides, and cyclic nucleotides. *J Neurophysiol* 1988; 59: 358-69
- 3) Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15: 301-20
- 4) Morrow GR, Arseneau JC, Asbury RF, et al. Anticipatory nausea and vomiting with chemotherapy. *N Engl J Med* 1982; 306: 431-2
- 5) Takeda N, Morita M, Horii A, et al. Neural mechanisms of motion sickness. *J Med Invest* 2001; 48: 44-59
- 6) Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 230-6
- 7) Abrahamsson H. Severe gastroparesis: new treatment alternatives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 645-55
- 8) Cubeddu LX. Serotonin mechanisms in chemotherapy-induced emesis in cancer patients. *Oncology* 1996; 53 (Suppl 1): 18-25