

中枢性鎮咳剤の構造と作用機序

先日ある薬局の症例検討会に出席した時の話。『風邪処方でメジコン錠®とアスペリン錠®が併用されましたが併用効果はありますか』という話が出ました。アスペリン錠で効果弱ければメジコン錠へ変更と思われるのですが、いずれも延髄咳中枢の抑制なので作用部位が同じであればより強い結合力の薬の方が弱い薬を追い出してしまう可能性があり併用効果はないと考えてよさそうです。ちなみに堀美智子著「薬剤師の臨床判断」という本の例で「メジコンで調子が悪くなった患者にアスペリンが代わりに処方された」とありました。どちらか一方を使うのが一般的ということがうかがい知れます。

という話題から今さらながら中枢性鎮咳薬ってなんだろ・・・という素朴な疑問からのお話です。

1) 中枢性鎮咳薬の作用機序

モルヒネやコデインはオピオイド受容体(とくに μ 受容体)を介した強力な鎮痛作用を持つ薬として有名ですが、一方で延髄の咳中枢を抑制して鎮咳作用も示します。鎮咳作用は鎮痛作用と異なり μ 受容体を介さない複雑な機序で発現するとされています。ともかく知覚神経から延髄に流入した刺激に対する咳中枢の閾値を高めて強力な鎮咳作用を示します。

非麻薬性中枢性鎮咳剤メジコン®(デキストロメトルファン)の構造はモルヒネと同様のモルヒナン構造ですが μ 受容体への作用は消え鎮痛作用や耽溺性は失われて鎮咳作用のみが残ります。これは立体構造の違いによるものでメジコンはd体、モルヒネなどは1体と呼ばれる鏡像体という関係にあるからです(右手と左手は同じ形状ですが、同じ形ではないというイメージ)。

2) 延髄咳中枢への選択性(グッドマンギルマン薬理書第11版より)

- ・ d体のメジコンの結合部位には1体のコデインやその他の麻薬性オピオイド類は結合しない。
- ・ コデインの鎮咳作用にオピオイド類の拮抗薬ナロキソンは拮抗するが、メジコンの鎮咳作用には拮抗しない。(手持ちの第11版は平成19年の発売で古いため要確認ですが・・・)

3) 中枢性鎮咳薬の作用機序のまとめ

1) と 2) から機序を大胆にまとめると以下のようなになるでしょうか。

- ①延髄咳中枢に対する鎮咳作用は μ 受容体を介さない。
- ②モルヒネと同類骨格の麻薬性鎮咳薬には専用の作用部位がある。
- ③メジコンなどの非麻薬性鎮咳薬は麻薬性鎮咳薬とは別の専用の作用部位がある。

4) 中枢性鎮咳薬の分類と構造上の違い

①麻薬性鎮咳薬

塩酸モルヒネ(モルヒネ)、リン酸コデイン(コデイン)

☛いずれもモルヒネの基本骨格であるモルヒナン構造で1体の形。

②非麻薬性鎮咳薬

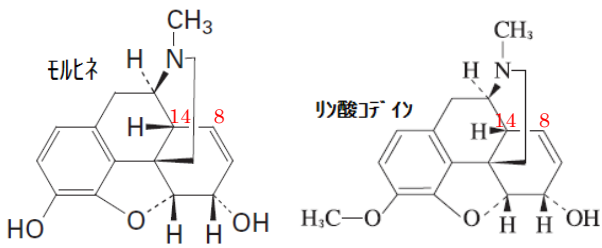
a. メジコン(デキストロメトルファン)、アストミン(ジメトルファン)

b. アストーマの1成分(ノスカピジン)、アスペリン(チペピジン)、コルドリン(クロフェタノール)、トクレス(ペンチキベリン)、フラベリック(ペンプロピリン)

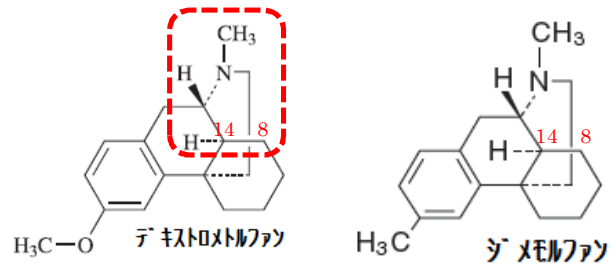
☛ aはモルヒネと同じ基本構造を持つものでd体の構造。bはモルヒネの基本構造と異なるもの。

【分類別の構造式】

①麻薬性鎮咳薬

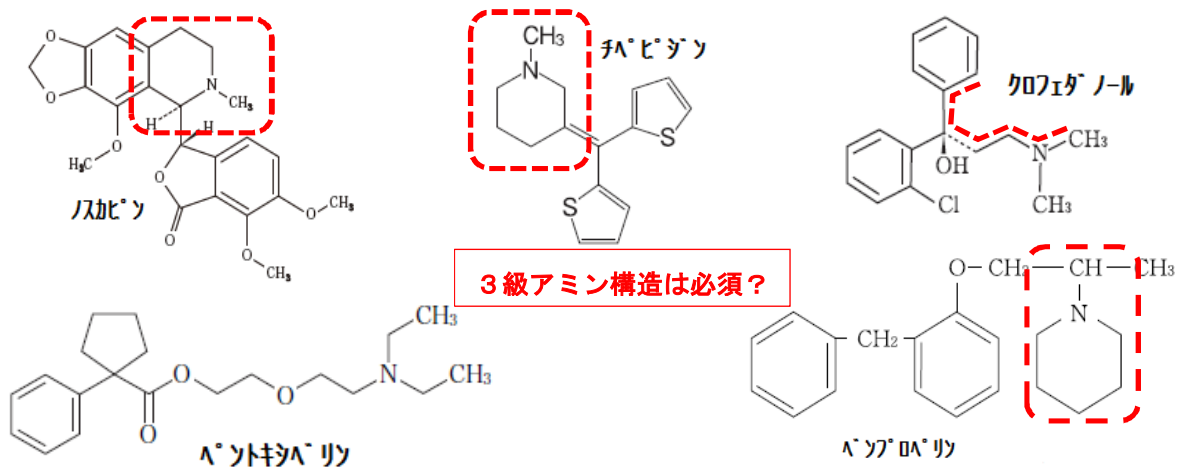


②-a 非麻薬性鎮咳薬でモルヒナン構造



①と②-aの基本構造は非常によく似ていますが、14位と8位の炭素からの結合の向きが鏡像体関係になって μ 受容体との結合の有無の違いになります。そして延髄の咳中枢の結合部位の違いにもつながると考えられます。

②-b 非麻薬性鎮咳薬で非モルヒナン構造



これらの薬剤は μ 受容体とは結合せず直接延髄の咳中枢に結合して咳を誘発する閾値を上げます。おそらくメジコン(デキストロメトルファン)と同じ咳中枢の部位に結合すると思われます。するとメジコンと同じような構造があっても良いわけで、それがどこかと見てみれば・・・

1. ノスカピンとチペピジンにはメチル基が結合したNを含む6員環(赤点線)。
2. クロフェタノールでは赤点線部分がメチル基が結合したNを含む6員環の開裂型。
3. ペンブロベリンでは赤破線部分がNを含む6員環のメチル基の2つの水素が置換。
4. ペントキシペリンではNの部分が6員環からはかなり崩れた形になっており関連性が不明

☛ 2から4に行くに従いメジコンとの共通構造が薄れて行きます。鎮咳作用の機序は複雑なのでメジコンともモルヒナン系とも違う延髄咳中枢部位に結合するのかもしれませんが。

5) 結局

- ・メジコンなどの非麻薬性中枢性鎮咳薬は μ 受容体に作用しないので便秘などの副作用はモルヒネと比べて少ない。
- ・メジコンなどのモルヒナン系はアスピリンなどの非モルヒナン系よりも鎮咳作用は動物実験からみて強いと思われ、また眠気などの副作用が強い(ただし運転禁止はメジコンのみ)。

6) その他の μ 受容体刺激薬の構造も気になりますね

オキシコドン(オキソドン)：モルヒナン系。鎮痛適応のみだが鎮咳作用もあり。デュロテップ(フェンタニル)：フェニルピペリジン系。モルヒナン系ではないがモルヒネの100倍強い鎮痛効果。セレキノン(トリメプレン)、ロペミン(ロペラミド)：消化管の μ 受容体刺激薬。☛ 同じ受容体刺激なのに構造式は意外と違って・・・(終わり)