

去痰薬の比較

先日、日経D Iの症例カンファレンス記事を読んでいると『在宅酸素療法を受けているにも関わらずSpO₂(経皮的動脈血酸素飽和度;基準値96~99%)が90%だった認知機能低下の患者さんがいて、その際長時間作用型抗コリン薬の吸入薬の提案も考えたそうですが認知機能低下による吸入器操作の困難さや吸入力自体も低下している可能性があるというのでL-カルボシステイン(先発薬ムコダイン®)を選択肢とした』との記載がありました。複数の去痰薬がある中でサチュレーションを上げるためになぜカルボシステインが選択されたか?の話になります。

1) 去痰薬の種類

現在去痰薬に分類される医療用薬にはブロムヘキシン(錠剤は後発薬のみ)、アセチルシステイン(ムコイソ®)、エチルシステイン(チスタミン®)、アンブロキシソール(ムコソルバン®)、グアイフェネシン(フストジル®)、カルボシステイン(ムコダイン®)、フドステイン(スアリア®等)の7成分があります。この中でアセチルシステインは複数の剤型がある中で吸入薬が去痰薬になり他の製剤の内服液はアセトアミノフェン過量投与時の解毒、外用ゲル剤は巻き爪矯正の補助と特殊な適応を持っています。またグアイフェネシンは注射剤しかありません。ここでは内服去痰薬の**実質4成分**について検討します。

2) 去痰薬の分類と働きの特徴と作用機序と

複数機序をもち共通の機序をもつ薬剤も多く、自分なりに理解・分類されている方も多いと思いますが中原保裕著「処方わかる医療薬理学 2024-2025」(以下、資料)では以下のように分類されています。

- ①**気道粘液溶解薬**: ブロムヘキシン、(エチルシステイン)、(アセチルシステイン)
- ②**気道潤滑薬**: ブロムヘキシン(上記と重複)、アンブロキシソール、(グアイフェネシン)
- ③**気道粘液調整・粘膜正常化薬**: カルボシステイン、フドステイン
- ④**反射性去痰薬**: サポニン類 (今回は取上げず)

今回は繁用されると思われるブロムヘキシン、アンブロキシソール、カルボシステイン、フドステインに絞って検討します。資料から引用した薬剤の特徴を○、添付文書に記載のある作用機序を●で示すと下記ようになります。患者さんに説明する時や我々が理解する場合は○の記載を利用すれば良いと思います。4)項で私なりの解釈を無理矢理示しましたが未だに区別しにくい分野の薬です。

①気道粘液溶解薬:

・**ブロムヘキシン**: 内服薬は現在ジェネリック薬しかない(旧先発薬名: ビソルボン®)

○痰を薄めて出しやすくする。

●漿液性分泌を増加、**リソソーム酵素**による酸性糖タンパク質の繊維網を溶解し低分子化、肺表面活性物質(**肺サーファクタント**)の分泌促進や**線毛運動亢進**作用。

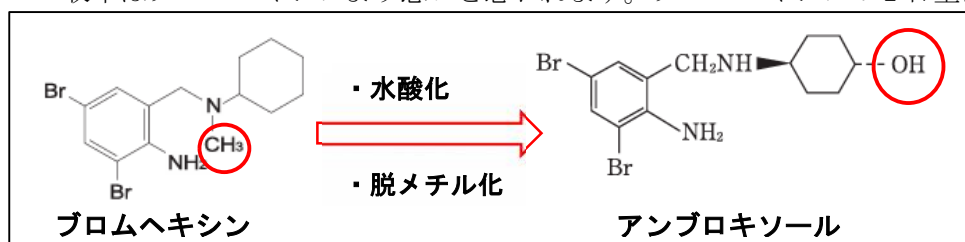
②気道潤滑薬:

・**アンブロキシソール**: ムコソルバン® ⇒ブロムヘキシンの活性代謝物

○痰を薄めて出しやすくする。線毛運動を活発にして痰を出しやすくする。

●肺サーファクタントの分泌促進作用、気道液の分泌促進作用、**線毛運動亢進**作用。ただしリソソーム酵素活性化はない。

※下図のようにアンブロキシソールはブロムヘキシシンの代謝体のためより水溶性となり消化管の吸収率はブロムヘキシシンより悪いと思われます。ブロムヘキシシンの1日量は12mg/日ですがアン



ブロキシソールは45mg/日と多くなっているのもそれを反映している可能性があります。

③気道粘液調整・粘膜正常化薬：

・カルボシステイン（ムコダイン[®]）

COPDガイドライン2018年ではCOPD増悪予防、QOL改善効果があるとしています。

○痰の性質を変化させ粘稠性のないものに変える。

●喀痰中のシアル酸/フコース比を正常化、ムチン生成増加の抑制、気道上皮杯細胞過形成を抑制し粘液過剰産生を抑制、**気道炎症を抑制**（炎症細胞浸潤やエラスターゼ活性等の抑制。好中球の活性化の抑制）、気管支粘膜上皮の線毛細胞の修復を促進。

・フドステイン（スペリア[®]、クリアナール[®]）

○ムチンを分泌する細胞（杯細胞）を作らせないようにする。

●気道上皮杯細胞過形成抑制し粘液過剰産生を抑制、粘液修復作用（シアル酸/フコース比の正常化）、漿液性気道分泌促進、気道の**抗炎症**作用。

3) ここで用語解説を挿入しておきます

- ・**ムチン**：タンパク質に無数の糖鎖が結合した巨大分子で糖鎖はフコース、シアル酸など数種類の糖で構成される粘性成分。
- ・**杯細胞**：気道などで粘液成分ムチンを排出する細胞。その他、消化管とくに大腸に多く存在する。
- ・**肺表面活性物質（肺サーファクタント）**：リン脂質を含む混合物。肺胞を縮ませて体外へ空気を追い出す表面張力を緩和し呼吸困難に陥るのを防ぐ。他に気道粘膜物質の排出促進作用。
- ・**シアル酸とフコースの比**：いずれも粘液成分の多糖類ムチンを構成する単糖。シアル酸の割合が多いと痰はサラサラしているがフコースが増加すると粘性が高くなる。

4) おおまかな2分類への私的なまとめ（添付文書と資料から）

(1) ブロムヘキシシン(旧ビソルボン錠)とアンブロキシソール(ムコソルバン錠)

両薬とも肺サーファクタント分泌促進、線毛運動亢進があることから「**気管支の質**」を変えて痰を出しやすくする。そのため「**比較的痰の量が少ない患者さんで痰を出しきれない、または呼吸困難傾向もありそうな患者さん**」に適しそうである。

(2) カルボシステイン(ムコダイン錠)とフドステイン(スペリア錠/クリアナール錠)

両薬とも杯細胞の過形成の抑制、シアル酸/フコース比の是正をもつことから「**痰の質**」を変えて痰を出しやすくする。そのため「**痰の量が多い患者さんでかつ痰の粘性が高い患者さん**」に適しそうである。

最初の症例に戻ると**粘性の高い痰(分泌物)**が気道に存在しており、それが酸素を肺胞に到達しにくくして酸素飽和度を下げている、それを改善するには**カルボシステイン**が有効と考えたと思われます。さらにCOPDガイドライン2018年ではカルボシステインにはCOPDの増悪予防、QOL改善効果の報告もあります。しかし酸素飽和度を上げるには**肺胞での酸素取り入れ**を効果的にする必要がありますから、それには肺サーファクタント分泌促進作用のある**アンブロキシソール**等の方が良いのではないのでしょうか？

昔々ムコソルバン錠とムコダイン錠が同時に処方された際、去痰薬同士なので疑義照会したところ却下されましたが今になってその理屈が分かったような気がします。

(終わり)