

【特別講演】

末梢性鎮咳薬の作用機序としての新たな可能性

星薬科大学薬物治療学教室

教授 亀井淳三 先生

咳嗽反射は、咳嗽誘発刺激が気道の咳受容体を刺激することによって始まる。したがって、咳受容体の被刺激性は、咳嗽反射が生ずるかどうかを決定する咳嗽反射の第一段階である。咳受容体には、A σ 線維の終末受容体(rapidly adapting receptor:RARs)と無随神経線維(C線維)の神経終末の二つが想定されている。後者の咳受容体としての確証は得られていないものの、C線維はサブスタンスPなどの神経ペプチドを放出することによってA σ 線維受容体の咳感受性を調節している可能性が考えられている。

コデインなどの中枢性鎮咳薬は、咳嗽反射調節機構の中でも延髄の咳(呼吸)中枢内での興奮伝達経路を遮断することにより効果を示す。しかし、本来止めてはいけぬ咳嗽反射の抑制や、鎮咳作用以外の中枢作用を有するなど問題点もある。したがって、病態に応じて、より選択的に咳嗽反射を抑制するには、末梢性鎮咳薬が有用である可能性が指摘されているが、現在のところ有効な末梢性鎮咳薬はほとんどない。有効な末梢性鎮咳薬を見出すには、末梢における咳嗽反射機構、特に咳感受性亢進機序を解明することが重要である。最近、我々は、1)ATP感受性K⁺チャネルの活性化による咳嗽抑制作用、2)COX2阻害薬による咳嗽反射調節作用、3)気道炎症時におけるNO、アナンダミドトランスポーターおよびtransient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)受容体を介したC線維の興奮性亢進、さらに4)ATP受容体、特にP2X₄受容体を介したA σ 線維の興奮性亢進などの咳感受性の亢進機序が存在することを明らかにして来た。本シンポジウムでは、これらの末梢における咳嗽反射調節機構との関連から、特に、麦門冬湯の鎮咳作用機序としてのNO/アナンダミド/TRPV1経路の調節や抗ヒスタミン薬の鎮咳作用機序としてのP2X₄受容体を介したA σ 線維の興奮性亢進の抑制などの新たな末梢性鎮咳作用機序の可能性について報告したい。