

## II - 3

## 麦門冬湯の鎮咳作用と活性成分

熊本大学薬学部薬物活性学講座

○宮田 健、淵上淳一、甲斐広文、磯浜洋一郎、高浜和夫

医薬品の開発は、今後、癌やエイズなどの治療薬のない分野に向けて進められると同時に、現存医薬品の利用できる分野については、従来のものより作用の選択性にすぐれ、副作用の極めて少ない新しいタイプのよりすぐれた医薬品の開発が指向されよう。後者を念頭に置いた場合、近年脚光を浴びつつある漢方製剤は新しい医薬品開発の一つのヒントを提供するように思われる。その理由として、漢方製剤は、一般に長期投与が可能で、作用が緩やかであり副作用の発現が少ないことに加えて、その作用はしばしば西洋医薬品にみられない特徴を有する点が挙げられよう。高齢人口の増加につれ、疾病内容が慢性化、難治化するなかで現代医療における薬物療法の一環として、漢方製剤が西洋医学的に投薬され、西洋薬でみられなかった効果を挙げていることは、漢方薬あるいはその構成生薬が次世代医薬品の開発のための有用な資源であり、含有活性成分の検索、薬効解析と作用機序の解明は新規医薬品開発のための有力な手段となり得ることを示唆している。

現在、鎮咳薬としては、中枢に作用点を持つものがほとんどで、これまでに非麻薬性のもの、麻薬性のものを含めて多くの中枢性鎮咳薬が臨床に用いられてきた。しかし、前者は麻薬性がないという点では優れているが鎮咳作用の効力の点では充分ではなく、激しい咳には麻薬性鎮咳薬が、耐性、依存性などの副作用にも関わらず処方されている状況である。さらに、老人にみられる咳には、最も強力とされるリン酸コデインに抵抗を示すものもあり、臨床上問題となっている。高齢化社会の到来により老人患者が増加しているが、老人であるが故に、種々の原因による咳を伴う患者がしばしば見かけられ、その治療に関しても多種類の薬剤を服用せざるをえなくなり、その結果、有害な副作用が生じる危険性は高くなる。

そこで本研究においては、大部分の咳発現をみる疾患の疾患発現部位すなわち末梢において、その病因の除去、修復あるいは咳反射の求心性神経の刺激受容部位の抑制ができれば、確実な鎮咳効果をもたらす、麻薬性を持たず副作用の極めて少ない、特異性の高い鎮咳薬の開発が可能であろう、という作業仮説を設定した。

咳反射はそれ自身、本来病態像の一つであり、鎮咳薬も呼吸器系疾患に随伴する咳に対

して処方されるものであるにもかかわらず、気管支炎などの病態時の咳反射の発現機構、修飾機構については、これまでほとんど検討されていない。そこで気管支炎病態動物における咳反射の性質について薬理的、生理学的に検討するとともに、鎮咳作用をもつ漢方薬の中から麦門冬湯を選び、主成分として単離抽出したステロイドサポニン、*ophipogonin* とともに、その鎮咳作用特性と機序を追求した。

その結果、麦門冬湯は *codeine* あるいは現在用いられている合成の中枢性鎮咳薬とは異なり、気道炎症時、アンギオテニン変換酵素阻害薬による咳およびカプサイシン、サブスタンスP、ニューロキニンA、ブラディキニン、プロスタグランジンE<sub>2</sub>などの炎症性メディエーターの関与した咳に対し、強い鎮咳効果を発現することが明らかになった。また、その作用は、各生薬単独の作用の単なる相加作用によるものではなく、構成生薬中の人参と大棗は鎮咳作用を減弱させるように作用すること、麦門冬のステロイドサポニン、*ophipogonin* は麦門冬湯の鎮咳作用の本質の一部を担っていることが示唆された。また、麦門冬湯の鎮咳作用と *ophipogonin* の作用点は従来の鎮咳薬とは異なり、末梢に存在し、その直接の機序として咳反射の求心性神経、特にC-線維の刺激受容部位に対する抑制が示唆された。さらに、麦門冬湯は、咳反射を修飾するニュートラルエンドペプチダーゼ活性の低下の抑制や肺表面活性物質分泌亢進に基づく気道クリアランス改善作用、同じく修飾系の気管・気管支筋の緊張に対する緩解作用なども有し、咳を起こす原因になっている気道病変そのものに対する修復効果をもつことが分った。その作用を(西洋)薬理的に説明することは難しいが、抗アレルギー作用、抗炎症作用に加え、免疫調節作用、分泌調節作用、代謝調節作用などが複合的に関与して治療効果を現すと考えてよいであろう。

本研究を通じて、1) 麦門冬湯がどのような薬理を持つのかという面と、どのような患者の状態に対する適用を持つのかという両面が判明し、2) 有効成分の抽出により、*ophipogonin* という新しい末梢性鎮咳薬となる可能性を持つ物質をみいだすことができ、3) 麦門冬湯の作用機序の解明により末梢における咳反射抑制機構および病態修復機構の一端を明らかにすることができた。これらの知見は、確実な効果をもたらし、副作用の極めて少ない、特異性の高い高品位鎮咳薬の開発原理の確立に貢献できるものと思われる。