

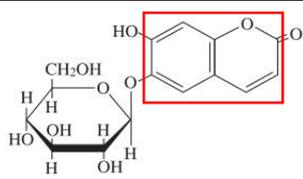
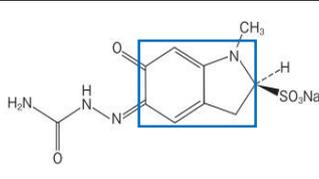
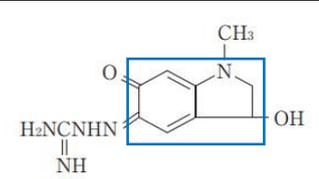
血管強化薬: エスクロシド



前回に引き続き「痔」の治療薬関連になります。エスクロシドという成分名を聞いてプロクトセディル軟膏/坐薬®の一成分だと言える人は何人ほどおられるのでしょうか？添付文書によると作用は血管壁の強化と毛細血管の透過性の低下とあります。つまり痔に伴って起こる出血を防止・治療するわけです。

いわゆる血管強化・止血剤で、血液凝固・線溶系に影響を与えずに止血する薬剤になります。この系統に属する薬剤にはカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(アドナ®錠、散、注)とアドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物(S・アドクノン錠®)があります。ところで血管を強化するとは具体的にどういう作用なのでしょう？今一つ分かりにくいように思います。最近の新薬の作用機序は分子レベルまでの機序が明確になっている薬剤もありますが、古くから存在する薬の機序は大まかな表現に終わっている場合も多々あります。今さら古い薬の作用機序解明に研究費をつぎ込むのも無駄ということでしょうか。詳細に血管の病態生理が確立されていると血管強化薬の機序も推測できるのですが、今回は3成分に共通する動物実験の血管透過性抑制作用から機序を推察してみましょう。

1) 3成分の構造式と動物実験結果を表にまとめると (ーは実験報告無し)

一般名	エスクロシド	カルバゾクロム	アドレノクロム
商品名	プロクトセディルの1成分	アドナ	S・アドクノン
剤型	外用	内服、注射	内服
構造			
動物実験			
①ヒスタミン	ヒト・ロルチリン透過抑制増強	ー	毛細血管から色素漏出抑制
②カラゲニン	ヒト・ロルチリン浮腫抑制増強	ー	ー
③カリクレイン	ー	血管透過性亢進抑制	ー
④ヒアルロニダーゼ	ー	拡散率を抑制	毛細血管から色素漏出抑制
⑤ブラジキニン	ー	ー	毛細血管から色素漏出抑制
血液凝固関連副作用	無し	無し	無し

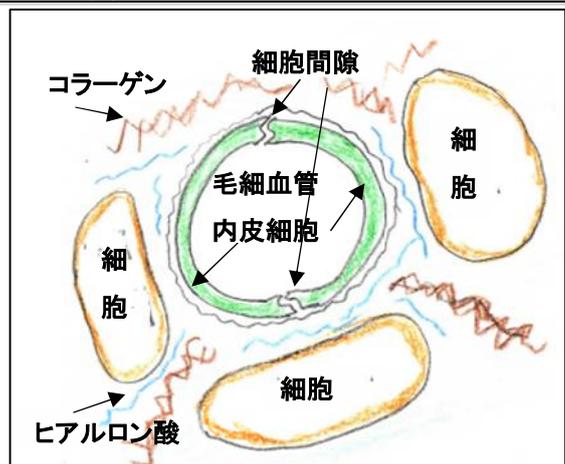
(1) 構造の違い: カルバゾクロムとアドレノクロムはインドール骨格(青枠部)をベースにした形で、一部OがNに置換していますが非常に似た構造をしているため、共通する機序をもっていると考えられます。一方、エスクロシドはベンゾピラン骨格(赤枠部)がインドール骨格に似た印象があるものの糖を配した構造をしているので細かい機序の点では他の2成分とは異なる予想されます。

(2) 動物実験: ウサギまたはモルモットに①～⑤に示した物質を皮下に投与して起こる血管透過性の亢進が該当薬剤を投与して有意に抑制されるかどうかで検討しています。

- ①**ヒスタミン**：ヒスタミンは毛細血管に存在するH1受容体に結合して血管を拡張させて皮膚の**発赤**や透過性を亢進させ**腫脹**を起こさせます。
- ・**エスクロシド**：配合成分の一つヒドロコルチゾンが主にヒスタミンによる血管透過性の亢進を抑制し、エスクロシドはヒドロコルチゾンの**補佐的な役割**をするとの結果でしたのでエスクロシド単体の血管透過性抑制は弱く、これは他の2成分との**構造上の違い**からくるのかもしれませんが。
 - ・**アドレノクロム**：単独投与により毛細血管内からの色素漏出を抑制したことで、エスクロシドよりも血管透過性抑制効果は強いと推測させます。
 - ☛上記2剤とも抗ヒスタミン作用の報告やそれに伴う副作用が見られないので、H1受容体への拮抗作用は無いと考えられます。
- ②**カラゲニン**：硫黄を含む**多糖類**の1種で食品にも安定剤として添加されますが、ラットなどの**齧歯類**に皮下注射すると**浮腫を伴う炎症**を起こすため、抗炎症剤の動物実験に利用されます。しかし齧歯類特有の反応のため果たして人にも通用する結果になるのか疑問の試験法です。
- ・**エスクロシド**：この浮腫抑制効果もヒドロコルチゾンが主薬でエスクロシドは協薬になります。
- ③⑤**カリクレインとブラジキニン**：カリクレインはキノーゲンを変換する酵素です。キニンにはブラジキニンやカリジン等のポリペプチドの総称なので、**キニン≒ブラジキニン**と理解してよいと思います。キニン(ブラジキニン)は血管拡張作用を示すため、血管の内皮細胞同士の間隔が開き、血管透過性が高まると考えられます。
- ・**カルバゾクロム**：カリクレインで生じたキニンによる血管透過性亢進の抑制が示されています。
 - ・**アドレノクロム**：ブラジキニンによる血管透過性亢進の抑制が示されています。
- ④**ヒアルロニダーゼ**：ヒアルロン酸を分解する酵素です。ヒアルロン酸は間質組織に多く存在し、粘性の高い**ムコ多糖類**の1種です。ヒアルロン酸を分解するとその粘度が低下するため、組織の浸透性が増加します。その結果、物質の拡散率が高くなったり、血管透過性も増加します。
- ・**アドレノクロム**：血管からの色素漏出抑制から血管透過性を抑制すると示されています。

2) 毛細血管の構造とは(ガイドン生理学 2018年から引用・改変)

- ・毛細血管は1層の内皮細胞で構成され、その外側を基底膜が覆っています(右図)。
- ・内皮細胞間には6~7nmの**細胞間隙**が存在し、水や水溶性物質が自由に毛細血管内外を行き来できます。
- ・毛細血管の外部は**間質**と呼ばれ、**コラーゲン**や**ヒアルロン酸**等が豊富に存在しており、血管や他の細胞の位置を支持固定しています。
- ・ヒスタミンやブラジキニンで局所的に毛細血管の平滑筋が拡張すると細胞間隙も開いて血管内の水分が細胞外へ出やすくなり局所的な浮腫を起こします。



3) 結局、想像でしかないとりとめの無いまとめ

血管強化薬の**薬理作用型副作用は認められないため毛細血管収縮作用は無い**でしょう。細胞間隙の幅は6~7nmと狭いものの、薬の大きさと比べると遙かに大きいので薬が直接的に細胞間隙を塞がないにしても、各薬剤の四角で囲った構造の**疎水性部分**とそれ以外の**親水性部分**が、細胞間隙に存在する**特有のアミノ酸配列**のどこかと電気的結合、水素結合や疎水結合などをして、細胞間隙を引き締めるような**物理的な障害を形成して血管内からの水分移動を制限**しているのではないのでしょうか。(終わり)