

薬剤紹介

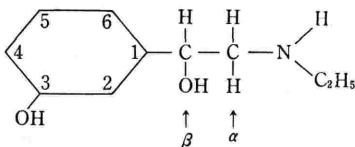
etilefrine, methoxamine

斎藤 隆雄*

ともに交感神経作働薬，昇圧薬または昇圧アミンと呼ばれるグループに属する。長い歴史があり，日常の臨床に地味ながら確かな地位を占めていて，とくに新しい話題があるわけではない。それだけにこれら薬剤についての最近の解説等は少なく，重要な薬剤でありながらつい経験的な使い方がされそうで気になるところである。復習をかねて見直したい。

図1のような構造で，β-phenylethylamine 誘導体である。このグループの特徴は構造/作用関係がはっきりしていて，構造式を見れば概略の作用態度がつかめると言われる商品名は両者とも沢山あって etilefrine がエホチール，エチフェリン，Effortil, Pressoton など，methoxamine がメキサソ，Vasoxyl, Pressomin, Vasoxin などである。

Etilefrine: 1(3-hydroxy-phenyl)-1-hydroxy-2-ethylaminoethane または ethyl adrianol



Methoxamine: α-(1-aminoethyl)-2, 5-dimethoxy-benzyl alcohol または 2-amino-1-(2, 5-dimethoxyphenyl)-1-propanol

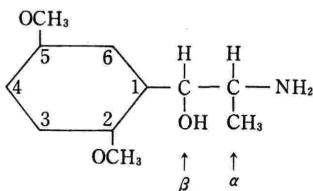


図1

わが国ではエホチール，メキサソの両者が有名である。

構造作用関係 (SAR: structure activity relationship) と作用態度

(1) アミノ基とフェニル基間の距離が炭素原子2個のとき，α作用，β作用が最強という。エホチールもメキサソもこの条件を充たしている。

(2) フェニル基への置換：エホチールは3番目の炭素原子 (#3C) について水素原子 (H) を水酸基 (-OH) で置換，メキサソは #2C と #5C についたHを -OCH₃ で置換した形である。

一般に交感神経 α作用，β作用とも #3-OH, #4-OH のふたつを備えたカテコールアミンが最強である。#3-OH か #4-OH の一方が欠けると作用はぐんと弱くなるが，とくに #3-OH が欠けた場合の方が減弱著明である。-OH のない裸のベンゼン核になると，血液脳関門を通りやすくなって中枢興奮性が強くなる反面，昇圧アミンとしての作用がよくなる。-OH 2個を有するカテコールアミンは心臓血管系に直接作用するが，-OH 数が減るほど交感神経終末からのノルエピネフリン放出を介する「間接作用」の比重が高まる。

-OH 以外の基を導入すると β作用が減少ないし消滅して α作用が主体になる。大量では β拮抗作用を呈することがある。この原則には例外がある (albuterol)。

カテコールアミンは投与後の作用消失が速いし経口投与では無効だが，-OH が1個または無いものでは作用持続は長くなり，経口投与でも分解されにくく，作用を発揮するようになる。α位の炭素原子にメチル基が着くとこの傾向はさらに顕著になる。

エホチールは phenylephrine (adrianol) のアミ

*徳島大学医学部麻酔科

ノ基に付くメチル基をエチル基に変えただけのもので、フェニル基への置換については同じである。#3-OH ひとつだけなのでカテコールアミンより作用が弱い、持続時間は少し長い。直接作用の比率が高いが、間接作用もあることはフェニレフリンと同様である。直/間比が大きいので教科書的には直接作用型としても間違いではない。中枢興奮性はほとんどない。経口投与でも有効で内服用錠剤が市販されている。

メキサンは #2-OCH₃, #5-OCH₃ があるためか、ほぼ選択的に α 受容体刺激的で β 作用は無い。大量投与で弱い β 遮断効果が出る。作用は直接型。中枢興奮性はほとんど無い。 α -CH₃ があることもあって作用時間は長い (60~90分)。

(3) β -炭素原子への置換：エホチール、メキサンとも β -OH を持っている。 β -OH の存在意義の好例は ephedrine と methamphetamine である。 β -OH があると α および β 作用が強くなるが、脂溶性が減って血液脳関門が通りにくくなり、中枢興奮性は減少する。エホチール、メキサンとも循環系への作用が強く、中枢興奮作用はほとんどない。SAR がよくあてはまる。

(4) α -炭素原子への置換：エホチールには α -置換はなく、メキサンでメチル基が導入されている。 α -CH₃ の存在は MAO (monoamine oxidase) による酸化を阻害する。カテコールアミン以外の昇圧アミンは COMT (catechol-O-methyl transferase) の作用を受けないので、MAO による酸化阻害は作用時間を著しく延長させる。エホチールは α -CH₃ がないので作用時間は短く、 α -CH₃ のあるメキサンは長い。MAO は axon 内の α -CH₃ を持たない phenylethylamine 類を除く主役を演ずるが、 α -CH₃ を持つ昇圧アミンは残存してノルエピネフリンを貯蔵部から追い出す形になり、いわゆる偽伝達物質として行動する。

代表的なものに metaraminol がある。

(5) アミノ基への置換：Nにつく基が大きいほど β 作用が強くなり、小さいほど α 作用の比重が高くなる。この原則はイソプロピル基より大きなものにはあてはまらない。典型的なのはカテコールアミンで、ノルエピネフリン (-NH₂) は α 作用が強く、 β とくに β_2 作用は弱い。エピネフリン (-NHCH₃) は α も強いが β 作用も強力である。 β 作用はイソプロテレノール [-NHCH(CH₃)₂] で最強となるが、 α 作用は事実上消滅する。phenylephrine はこの原則の例外で、-NH-CH₃ の形をとっているがほぼ純粋に α 刺激적이다。エホチール (-NHC₂H₅) は $\alpha+$, $\beta++$, メキサン (-NH₂) は $\alpha++$, $\beta-$ であり、ほぼこの原則に沿っている。

ま と め

エホチール、メキサンとも構造作用関係から予想される作用態度が実際にあてはまる典型的な例と言ってよい。エホチールは作用時間が比較的短く(数分~十数分)、 β 作用が優位だが α 作用もある昇圧アミンである。ふつうの状態で常用量(1~10 mg)を投与した場合、血圧上昇、心拍数増加、心拍出量増加、全末梢血管抵抗微減、心筋収縮力増加等を起こす。ハロセンなどいわゆる心筋感作性麻酔薬と併用しても重篤な不整脈の心配は少ない。メキサンは α 刺激作用のみと考えるとよい。大量投与で出現するという弱い β 遮断作用は、強い α 刺激作用—末梢血管収縮による血圧上昇、圧受容体反射と相まって、徐脈、房室はじめ刺激伝導遅延傾向をもたらす。収縮期圧、拡張期圧とも上昇、心拍数減少、心拍出量減少、全末梢血管抵抗著増および刺激伝導時間の延長傾向が見られる。ハロセンなどと併用して重篤な不整脈を見ることは稀である。作用時間は数十分から1時間半と長い。常用量 1~5 mg である。