

非ステロイド性抗炎症薬による薬物喘息の基礎的研究

星薬科大学薬理学 柳 浦 才 三
三 澤 美 和

緒 言

薬物喘息を誘発する薬物としては、多くのものが挙げられている。中でも aspirin をはじめとする非ステロイド性抗炎症薬によるものがよく知られている。しかし、これらの薬物喘息に関する基礎的研究は少ない。临床上これらの薬物は主として経口適用されるが、動物実験における基礎的研究を行う場合、薬物を気道に局所適用させ、全身反応による影響を避けることが必要である。そこで本研究では、イヌを用いて薬物吸入下に気道抵抗を測定する方法を考案し検討した。

実験方法

体重 10～14 kg の雄性雑犬を用いた。Pentobarbital 30 mg/kg i.v. 麻酔下、背位に固定し、気管カニューレ挿入後、大腿動脈に挿入したカニューレを介して、血圧および心拍数を測定した。気道抵抗の測定は Konzett-Rössler 変法により行った。すなわち人工呼吸下に、送気の一部を定圧負荷 (10 cm H₂O) のもとに、overflow させ、この ventilation overflow 量を呼吸流量計を用

いて定量的に測定した。

Konzett-Rössler 変法は、陽圧人工呼吸下のため、回路中の側管から吸入装置により薬液を吸入する方法は困難である。そこで、吸入装置を回路中に組み込み、これと平行した bypass 回路を設け、回路の切り換えにより薬液吸入時の反応を、control 時から連続して記録できる方法を考案した。薬液吸入には、超音波ネブライザーを用い、10 分間行った。薬液はすべて pH 7.2～7.8 に調整した。

実験成績

Histamine (Hist) および acetylcholine (ACh) の 0.00125, 0.0025, 0.005, 0.01 % 溶液吸入により、Hist では、それぞれ平均 5, 15, 32, 49 %, ACh では、それぞれ平均 2, 13, 21, 41 % の v.o. の増加がみられた (図 1)。また、Hist, ACh ともにいずれの濃度においても血圧および心拍数には影響がみられなかった。

Aspirin (ASP) の 1, 3 および 10 % 溶液吸入により、それぞれ平均 2, 5, 11 % の v.o. の増加がみられた (図

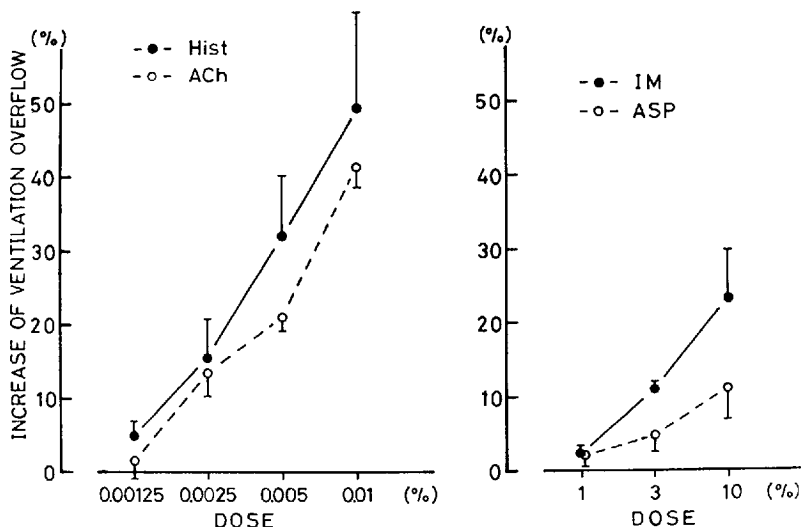


図 1 Effects of histamine (Hist), acetylcholine (ACh), aspirin (ASP) and indomethacin (IM) inhalations on the ventilation overflow in dogs.

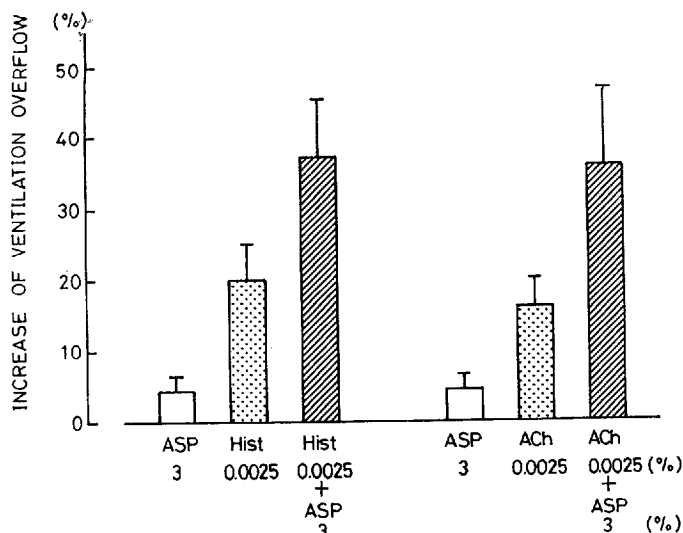


図 2 Effects of aspirin (ASP) on the increase of ventilation overflow induced by 0.0025% histamine (Hist) and acetylcholine (ACh) inhalation in dogs.

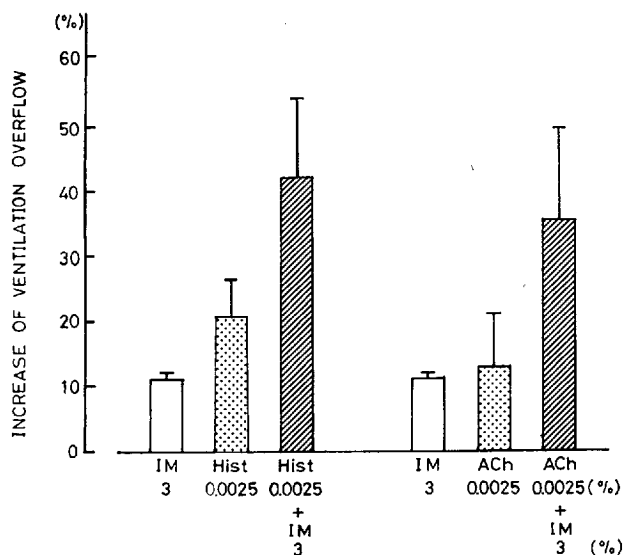


図 3 Effects of indomethacin (IM) on the increase of ventilation overflow induced by 0.0025% histamine (Hist) and acetylcholine (ACh) inhalation in dogs.

1)。各溶液における total 吸入量はそれぞれ平均30, 84, 304 mg であった。各溶液ともに血圧および心拍数に影響はみられなかった。ASP 3%と Hist 0.0025%の併用処置により平均37%の v.o.の増加, ACh 0.0025%との併用処置により平均36%の v.o.の増加が認められた(図2)。

Indomethacin (IM) の1, 3および10%溶液吸入により, それぞれ平均3, 11, 23%の v.o.の増加がみられた(図1)。各溶液における total 吸入量は, それぞれ平均34, 105, 337 mg であった。各溶液ともに血圧および心拍数に影響はみられなかった。IM 3%と Hist 0.0025%の併用処置により平均42%の v.o.の増加 ACh 0.0025%との併用処置により平均35%の v.o.の増加が認められた(図3)。

考察および結論

本法により, ASP および IM の吸入で気管支筋の収縮反応が認められた。この反応は ASP より IM に強い傾向が認められたことから, ASP, IM による気道収縮には, prostaglandin 合成阻害作用の関与が示唆される。さらに, ASP, IM は Hist および ACh との併用適用により, 共に Hist, ACh の気道収縮反応を増強したことから, 気管支収縮薬の作用閾値を低下させることが考えられる。また, 本法は, 今後薬物喘息の基礎的研究を行うにあたり, 全身反応による影響を避けて, 気道反応を検索する方法として有用であると考えられる。ASP, IM が Hist の気道収縮反応を増強したことから, 臨床床で, これらの薬物は ASP 感受性を有しない喘息患者に対しても投与を慎重にする必要があるように思われる。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



緒言

薬物喘息を誘発する薬物としては、多くのものが挙げられている。中でも aspirin をはじめとする非ステロイド性抗炎症薬によるものがよく知られている。しかし、これらの薬物喘息に関する基礎的研究は少ない。臨床上これらの薬物は主として経口適用されるが、動物実験における基礎的研究を行う場合、薬物を気道に局所適用させ、全身反応による影響を避けることが必要である。そこで本研究では、イヌを用いて薬物吸入下に気道抵抗を測定する方法を考案し検討した。