

非酸性非ステロイド性抗炎症薬のプロスタグランジン 生合成阻害作用

鹿取 信

北里大学医学部薬理

aspirin を代表とする非ステロイド性抗炎症薬は鎮痛・解熱・抗炎症作用を併せもち、その作用機序については酸化了的磷酸化抑制など多くの仮説が提唱されていたが、1971年 J. R. Vane らはこれらの薬物が低濃度で prostaglandin (PG) の生合成を初期の段階で抑制することを見出した¹⁾。アラキドン酸を中間体の PG endoperoxides に変換する cyclooxygenase (COX) を阻害することにより PG 生合成阻害がおこるが、この阻害作用は非ステロイド性抗炎症薬のうちでも酸性化合物、特に構造中にカルボキシル基を有する化合物が強い。非ステロイド性抗炎症薬の中にはカルボキシル基を有しない化合物も多く、このうちで phenylbutazone, oxyphenbutazone, sulfinpyrazone は酸性を示すが、他のものは非酸性化合物である。

腎炎にともなう蛋白尿が非ステロイド性抗炎症薬、特に azapropazone (AZA) で著明に抑制されるとのことであるが、こゝでは非酸性化合物の aminopyrine (AMP) と AZA を中心として PG 生合成阻害作用の有無を検討した。

方 法

1. PG 生合成阻害：COX 酵素源としてウシ精囊ミクロソームを用い、in vitro で ³H-アラキドン酸とインキュベートし、生成物を薄層クロマトグラフィで分離し、PGE₂ 産生量から COX 阻害活性を調べた。ウサギ洗滌血小板を同様に ³H-アラキドン酸とインキュベートし TXB₂ 産生量から COX 阻害活性を検討した。
2. 血小板凝集抑制：エーテルにて麻酔したウサギ頸動脈より 1/10 容 3.8% クエン酸含有血液

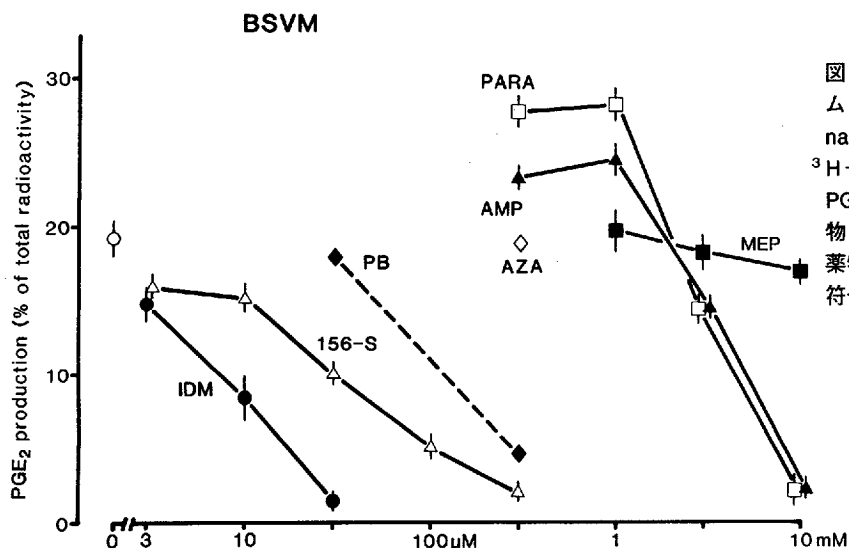


図1. ウシ精囊ミクロソームを用いた cyclooxygenase 阻害活性。縦軸は ³H-アラキドン酸からの PGE₂ 生成量。横軸は各薬物の濃度。左端の O が薬物未添加の対照値。省略符号は本文参照。

として採血し200 gで15分遠沈し多血小板血漿 (PRP) を作成した。アラキドン酸 (200あるいは400 μ M) または collagen (5 μ g/ml) を添加し凝集をアグリゴメーターで測定した。

3. 生体内での血小板凝集抑制：ペントバルビタール (50mg/kg i. p.) 麻酔ウサギに AZA (100mg/kg) を経口投与し、経時的に採血し、血小板凝集を上記と同様の方法で、in vitro で測定した。

結 果

1. PG 生合成阻害：図1に示す様にウシ精囊ミクロゾーム (BSVM) の COX 活性を IDM は強く抑制し ($IC_{50}=4.0\mu$ M)、156-S (酸性化合物)、phenylbutazone (PB) も比較的阻害活性が強い。しかし AZA は300 μ Mでも全く阻害を示さず、mepyrizole (MEP) も10mMまで阻害はない。AMP、paracetamol (PARA) は低濃度では対照より PGE₂産生を増大させ、より高濃度では COX を阻害し、AMP の阻害活性は IDM の1/800に過ぎなかった。洗滌血小板を用いて TXB₂産生阻害をみると、この標本で IDM の作用が強いこともあり AMPは IDMの10万分の一の活性となった。MEP は阻害を示さなかった。

2. 血小板凝集抑制：ウサギ多血小板血漿を用いてアラキドン酸 (400 μ M) 凝集に対する抑制を検討すると、AMP による抑制 ($IC_{50}=100\mu$ M) は IDM ($IC_{50}=4.8\mu$ M) の1/20と阻害活性が強くなる。MEP の抑制は極めて弱く、emorfazone は抑制しない (図2)。ここでは詳細は省略するが、軽く麻酔したイヌの脾動脈に bradykinin を注射しておこる発痛 (反射性昇圧反応のみ) の抑制は、AMP は IDM の1/10であり、BSVM や洗滌血小板における COX 阻害活性と異なり阻害が強くなることがわかる²⁾。この機序は不明であるが、AMP は血漿の存在下で COX 阻害活性が強くなる可能性を示唆する。

3. azapropazone (AZA) の COX 阻害作用：BSVM を COX 酵素源として用いると AZA は前述の様に300 μ Mでも阻害を示さない。ウサギ多血小板血漿を用いてアラキドン酸凝集を調べると IDM はアラキドン酸 (200及び400 μ M) に対して3~10 μ Mで抑制を示すのに、AZA は300 μ Mでも抑制を示さず、COX 阻害作用のないことを示している。しかしながら collagen (5 μ g/ml) に対しては $IC_{50}=100\mu$ M前後で抑制を示す (図3)。さらに AZA が生体内で代謝され、COX 阻害作用を示す可能性を調べる

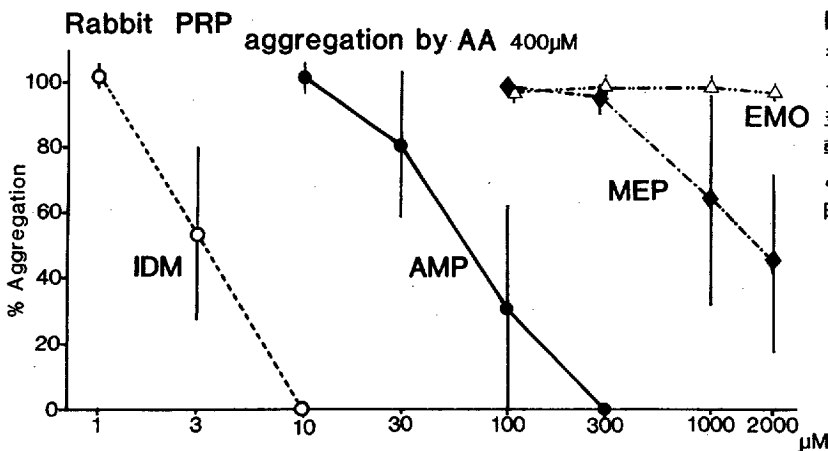


図2. ウサギ血小板のアラキドン酸(AA)凝集に対する種々の薬物の抑制。多血小板血漿を用いた。縦軸は凝集の程度を透過度でみたもの。横軸は用量。省略符号は本文参照。

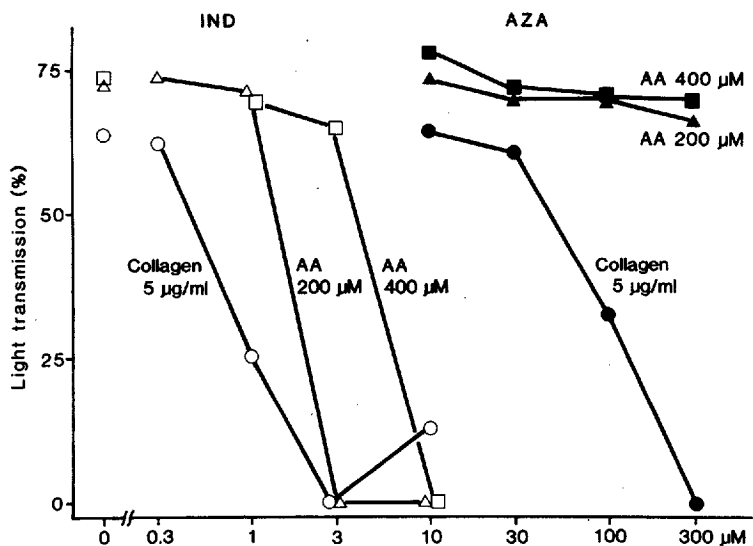


図 3. ウサギ血小板のアラキドン酸(AA)及び collagen による凝集に対する azapropazone(AZA)及び indomethacin(IND)による抑制。
多血小板血漿を用い、凝集は透過度で調べた。

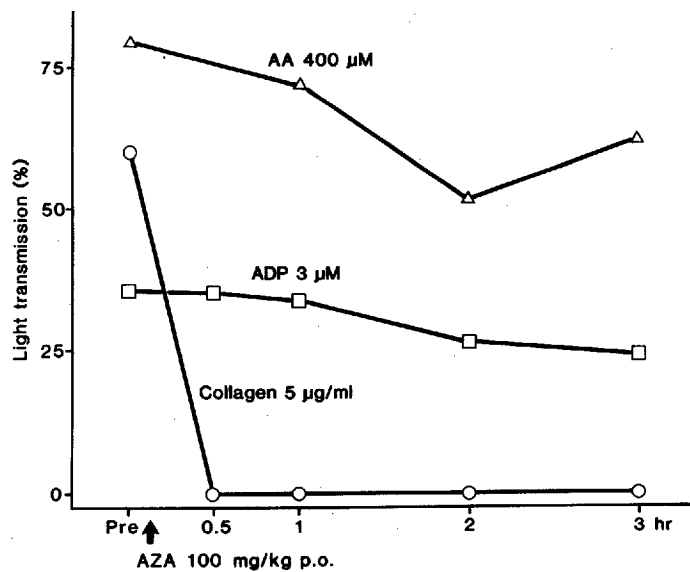


図 4. azapropazone(AZA)(100mg/kg)経口投与後の血小板凝集抑制。

AZA をウサギに経口投与後経時的に採血し、各時間の血小板凝集抑制制度を図 3 と同様に調べた。

ため、ウサギに AZA (100mg/kg) を経口投与し経時的に採血し、血小板凝集抑制作用を検討した。図 4 に示す様に、3 時間までの各時間で、ADP ($3\mu\text{M}$) 及びアラキドン酸 ($400\mu\text{M}$) に対する凝集は抑制されず、collagen 凝集のみが投与30分後から抑制された。これから AZA が生体内に吸収された後でも COX 阻害作用を示さないと結論することが出来る。

考 察

非ステロイド性抗炎症薬のうちでも構造中にカルボキシル基をもつ化合物は強い COX 阻害活性を示す。またカルボキシル基をもたなくても構造上弱い酸性を示す phenylbutazone などは図 1 の様に比較的強い COX 阻害作用がある。しかし非酸性化合物は COX 阻害作用は弱い、ほとんどないものが多い。例えば MEP や emor f azone, tiaramide は BSVM で COX 阻害作用はほとんどない。AMP は極めて興味があり、BSVM では低濃度で PGE_2 産生促進、高濃度で抑制のベル型の反応を示し、phenol 化合物である。MK-447 も同様である³⁾。詳細は省略するがこれらの化合物は酸素由来のラジカル消去薬として、また PG hydroperoxidase の cofactor として作用する。phenylbutazone にもこの作用がある。AMP は BSVM や洗滌血小板においては COX 阻害作用が弱いにも拘らず、血漿が存在すると COX 阻害作用が強くなる。このために鎮痛解熱薬として作用したのであろう。何故血漿存在下で COX 阻害活性が強くなるかは不明であるが血漿中に phenol 様 cofactor 作用をもつ物質が含まれている可能性がある。

AZA は蛋白尿抑制作用が IDM より強いとのことであるが、上述の如くこれは COX 阻害作用では説明出来ない。BSVM でも阻害を示さないばかりか、多血小板血漿のアラキドン酸凝集も抑制しないからである。さらに生体内に吸収されて変化し COX 阻害作用をもつことも否定された。AZA は phenylbutazone と類似の構造をもっているが、構造上から酸性を示さない。

AZA が collagen 凝集を抑制する機序は明らかでないが、一つの可能性として細胞内カルシウム動員抑制が考えられるかもしれない。

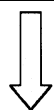
以上からわかる様に、蛋白尿抑制機序を COX 阻害に求めることは出来ない。現在のデータからみると TXA_2 生成抑制の有無に拘らず血小板凝集抑制は共通の性質である。しかし腎炎における血小板の関与の程度が不明であり、血小板凝集抑制薬が必ずしも蛋白尿抑制に有効でない点を考慮するとこの機序も可能性が少ない。これらの非ステロイド性抗炎症薬がすべて血漿蛋白質と結合しやすいことからみて血漿蛋白質の荷電をかって蛋白尿を抑制することも考えられるが推測の域を出ない。

結 論

1. 構造中にカルボキシル基をもつ非ステロイド性抗炎症薬はすべて低濃度で COX を阻害する。
2. カルボキシル基をもたなくても酸性を示す phenylbutazone は COX 阻害作用がある。
3. 非酸性化合物のうち aminopyrine は血漿存在下で COX 阻害作用がより強くなる。
4. azapropazone は経口投与後でも COX 阻害作用を示さないが、血小板の collagen 凝集を抑制する。
5. これらから蛋白尿抑制機序として COX 阻害作用は否定された。

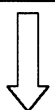
文 献

- 1) Flower, R.J., Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis, *Pharmacol. Rev.* **26**, 33, 1974.
- 2) Hori, Y., Katori, M., Harada, Y. and Tanaka, K., Analgesic effect of nonacidic nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Jpn. J. Pharmacol.*, **39** (Suppl), 237 P, 1985
- 3) 鹿取信: PG ヒドロペルオキシダーゼ、「アラキドン酸カスケードと薬」(山本尚三編) P69, 現代医療社, 1985



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



aspirin を代表とする非ステロイド性抗炎症薬は鎮痛・解熱・抗炎症作用を併せもち、その作用機序については酸化的磷酸化抑制など多くの仮説が提唱されていたが、1971 年 J.R Vane らはこれらの薬物が低濃度で prostaglandin(PG)の生合成を初期の段階で抑制することを見出した¹⁾。アラキドン酸を中間体の PGendoperoxides に変換する cyclooxygenase(COX)を阻害することにより PG 生合成阻害がおこるが、この阻害作用は非ステロイド性抗炎症薬のうちでも酸性化合物、特に構造中にカルボキシル基を有する化合物が強い。非ステロイド性抗炎症薬の中にはカルボキシル基を有しない化合物も多く、このうちで phenylbutazone, oxyphenbutazone, sulfinpyrazone は酸性を示すが、他のものは非酸性化合物である。

腎炎にともなう蛋白尿が非ステロイド性抗炎症薬、特に azapropazone(AZA)で著明に抑制されるとのことであるが、ここでは非酸性化合物の aminopyrine(AMP)と AZA を中心として PG 生合成阻害作用の有無を検討した。