〈抄録〉 第22回 日本臨床薬理学会年会 2001年12月14~15日 横浜

非ステロイド抗炎症薬の血小板機能抑制作用と シクロオキシゲナーゼ選択性との関連性

仮屋 蘭 博 子^{*1} 中 村 和 男^{*1} 新 川 輝 俊^{*1}
鬼 丸 俊 司^{*1} 川 原 陽 子^{*1} 井 畔 能 文^{*2}
坂 田 隆 造^{*2} 山 田 勝 士^{*1}

目 的

非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) はシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することにより炎症部位でのプロスタグランジン (PG) の生合成を低下させ、抗炎症作用を発揮する。近年、炎症反応に密接に関連している COX-2 を選択的に阻害して副作用発現を低下させ、かつ臨床効果の優れた NSAIDs が開発されてきた。今回、健康人から得た全血を3種類の NSAIDs で処理後、遠心分離して得た上清中のトロンボキサン (TX) B₂ (TXA₂ の安定代謝物) 濃度を測定することにより COX-1 選択性を、また、上清中の PGE₂ 濃度を測定することにより COX-2 選択性を比較検討した。さらに、健康人から得た血小板をこれら NSAIDs で処理した後の血小板凝集能および血小板放出反応を測定し、NSAIDs の COX 選択性と血小板機能抑制との関連性について検討した。

方 法

NSAIDs はエトドラク、ジクロフェナクおよびモフェゾラクの3剤とし、濃度は 10^{-6} ~ 10^{-4} M に設定した。COX-1 選択性は、健康人から抗凝固剤無添加の採血管で得た全血に直ちに各 NSAIDs を添加、室温で1時間インキュベーションした後、遠心分離して得た上清中の TXB₂ 濃度を測定して評価した¹⁻³⁾。

COX-2 選択性は、ヘパリン加採血管で得た全血をリボポリサッカライドおよびアスピリンで処理後、NSAIDs を添加し、37℃で24時間インキュベーションした後、遠心分離して得た上清中の PGE₂ 濃度を測定して評価した^{1,4)}。血小板凝集能は、3.8% クエン酸ナトリウム含有採血管を用いて得た全血から多血小板血漿を分離し NSAIDs で処理後、コラーゲン刺激により生じた凝集を比濁法で測定、最大凝集率で評価した⁵⁾。さらに凝集の際に血小板から放出された TXB₂ および P-セレクチンの濃度を各々 EIA キットを用いて測定し、血小板放出反応を評価した^{6,7)}。

結 果

全血を用いた系で、ジクロフェナクの TXB₂ および PGE₂ の産生抑制率は 10^{-5} M で各々 94% と 98% に達した。モフェゾラクとエトドラクは TXB₂ および PGE₂ の産生を濃度依存的に抑制した。モフェゾラクの TXB₂ および PGE₂ の産生抑制率は 10^{-5} M で各々 65% と 48% を示したが、エトドラクのそれは各々 25% と 36% であった。

コラーゲンで惹起した血小板凝集に対して、ジクロフェナクとモフェゾラクは濃度依存的に抑制し、 10^{-4} M における抑制率は各々 75% と 71% であった。同濃度におけるエトドラクの凝集抑制率は 22% であった。コラーゲン凝集に伴う血小板の放出反応に対して、ジクロフェナクとモフェゾラクは濃度依存的に抑制し、TXB₂ の放出抑制率は 10^{-4} M でいずれも 95% 以上であった。また P-セレクチンの放出抑制は TXB₂ と比較して弱かった。エトド

^{*1} 鹿児島大学医学部附属病院薬剤部
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

^{*2} 鹿児島大学医学部第二外科

Fig. 1 Inhibitory effects of various NSAIDs on eicosanoids production and on human platelet responses.

TXB₂ production was evaluated as an index of COX-1 activity in NSAIDs-treated whole blood and PGE₂ production was evaluated as an index of COX-2 activity in NSAIDs-treated whole blood stimulated by lipopolysaccharide. Platelet aggregation induced by 1 μ g/mL collagen was evaluated by percent maximum aggregation and the release of TXB₂ and P-selectin was evaluated as respective levels in the supernatant of NSAIDs-treated platelet-rich plasma after measuring platelet aggregation. TXB₂, PGE₂ and P-selectin were all determined by ELISA. Data represent means of percent change from vehicle-treated samples (n=6-9). NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; COX: cyclooxygenase; TXB₂: thromboxane B₂; PGE₂: prostaglandin E₂.

ラクは 10^{-4} M で 58 % の TXB₂ 放出抑制率を示し、P-セレクトインの放出抑制率は 32 % であった。

各 NSAIDs のエイコサノイド産生および血小板機能に及ぼす影響を Fig. 1 に示した。

考 察

NSAIDs の COX 選択性を論じた報告は多数なされているが^{1-4, 8, 9)}、COX 選択性と血小板凝集能およびそれに伴う放出反応に及ぼす影響との関連性について *in vitro* で検討された報告は見当たらない。今回、COX 選択性を全血で検討した結果、ジクロフェナクは COX-1、COX-2 ともに強く抑制したが、選択性は見られなかった。モフェゾラクは、TXB₂ および PGE₂ の産生を濃度依存的に低下させたが、COX 選択性は見られなかった。一方、エトドラクは COX を濃度依存的に抑制し、その作用は COX-2 選択的であった。血小板機能に対しては、ジクロフェナクとモフェゾラクが 10^{-5} M 以上で凝集能および放出反応のいずれにも強い抑制作用を示し、特に TXB₂ の放出抑制作用が顕著であったが、エトドラクは弱かった。したがって、COX-2 選択性が見られるエトドラクが血小板機能に及ぼす影響が最も少ないと判断された。

NSAIDs の COX 選択性は、様々な実験系で検討されているが、その評価に際して血小板機能に及ぼす影響を加味することも有用と考えられる。

文 献

- 1) Percival M. D. et al.: Br. J. Pharmacol., **121**: 4105-117 (1997).
- 2) Warner T. D. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**: 7563-7568 (1999).
- 3) Kawai S. et al.: Eur. J. Pharmacol., **89**: 1031-1035 (1992).
- 4) Patrignani P. et al.: JPET, **271**: 1705-1712 (1994).
- 5) Kariyazono H. et al.: Hum. Exp. Toxicol., **16**: 662-666 (1997).
- 6) Nakamura K. et al.: Blood Coagul. Fibrinolysis, **10**: 513-519 (1999).
- 7) Kariyazono H. et al.: Thromb. Res., **101**: 445-453 (2001).
- 8) McAdam B. F. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**: 272-277 (1999).
- 9) Brideau C. et al.: Inflamm. Res., **45**: 68-74 (1996).