新規抗炎症薬 zaltoprofen のラット胃血流量に対する影響

瀬川美秀・尾関正之*¹⁾, 吉野 康*²⁾, 宇土研二*³⁾, 松田和夫*¹⁾

Effect of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen on rat gastric blood flow

Zaltoprofen, a novel nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), shows potent anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic effects. Although gastrointestinal dysfunction is a common side effect of NSAIDs, effects of zaltoprofen on the gastric functions have not yet fully clarified. In the present study, we report the effect of zaltoprofen on gastric blood flow (GBF) and on capacity to generate prostaglandin E₂ (PGE₂) in gastric mucosa of the rat. zaltoprofen (1 and 10 mg/kg, i.v.) showed no effect on the GBF, which was measured by the laser Doppler method. On the other hand, loxoprofen Na (1 mg/kg, i.v.) and diclofenac Na (10 mg/kg, i.v.) significantly decreased the GBF. Moreover loxoprofen Na (1 mg/kg, p.o.), diclofenac Na (1 mg/kg, p.o.) and indomethacin (1 mg/kg, p.o.) significantly inhibited the gastric mucosal generation of PGE₂, which was measured by the radioimmunoassay method. On the contrary, zaltoprofen (1 mg/kg, p.o.) did not inhibit the PGE₂ generation.

These results suggest that zaltoprofen may not cause marked gastric dysfunction comparing with loxoprofen Na, diclofenac Na and indomethacin. This characteristic of zaltoprofen may be beneficial for long-term use for therapy of chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis.

Yoshihide Segawa・Masayuki Ozeki*¹⁾,
Yasushi Yoshino*²⁾, Kenji Udo*³⁾, Kazuo Matsuda*¹⁾

key words: NSAID, rat, gastric blood flow,
gastric mucosal generation of PGE₂

新規抗炎症薬 (±)-2-(10, 11-dihydro-10-oxo-4, 5-dibenzo[b, f]thiepin-2-yl) propionic acid (zaltoprofen, 以下 ZLT と略)は、プロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症薬に属し各種炎症、鎮痛および解熱モデルで強い抑制効果を有することや、他剤に比較して消化管障害がいちじるしく弱いことが報告^{1,2)}されている。しかもラット 関節軟骨のプロテオグリカン合成ならびにヒト滑膜細胞に

対して悪影響を及ぼさないことが知られ³⁾しており、臨床上の有用性が期待される薬物である。一般に抗炎症薬は、临床上もっとも高頻度に胃粘膜障害を引き起こす薬剤であり、胃粘膜障害作用を持たない非ステロイド性抗炎症薬の開発が望まれている。

一方、非ステロイド性抗炎症薬による胃粘膜障害の原因としては、胃粘膜に対する直接刺激作用、胃粘膜プロスタグランディン(PGs)合成能の抑制、粘液および胃血流量など防御因子の低下ならびに胃酸およびペプシンなどの攻撃因子の増大が考えられている⁴⁾。

したがって今回筆者らは、本薬剤の胃粘膜に及ぼす影響を調べるため、胃粘膜防御因子に対する作用を中心として、特に胃血流量 および胃粘膜 PGE₂ 合成能を検討し、他の抗炎症薬と比較検討したので報告する。

実験方法

(1) 使用薬物および投与方法

zaltoprofen (ZLT)は、日本ケミファ(株)より供与されたフリー体および Na 塩を使用した。またジクロフェナック (DIC) およびインドメタシン (IND)は、Sigma 社より市販品を購入した。さらにロキソプロフェン (LOX)は、ロキソニン錠[®] (三共)より抽出して Na 塩として使用した。投与は、胃血流量測定の場合、薬物をすべて生理食塩水に溶解させたあと、1 mg/kg および 10 mg/kg (投与容量は 1 ml/kg)を単回大腿静脈内に、また胃粘膜 PGE₂ 合成能を検討する場合、薬物を 1 % メチルセルロース溶液に懸濁したあと経口でそれぞれ行った。

(2) ラット胃血流量の測定

雄性 Wistar 系ラット(体重 356~521 g)を18時間絶食して実験に使用した。実験は竹内ら⁵⁾の方法に従って実施した。すなわちラットをウレタン (1.2 g/kg, i.p.)麻酔下開腹し、胃を Lucite chamber(ケーアイ理化)に固定したあと、レーザード

*¹⁾ Department of Pharmacology, Central Research Laboratories, Zeria Pharmaceutical Co., Ltd. ゼリア新薬工業株式会社中央研究所

*²⁾ Research Laboratories, Nippon Chemiphar Co., Ltd. 日本ケミファ株式会社研究所

*³⁾ Nihon Bioresearch Center INC. 株式会社日本バイオリサーチセンター

図1 Changes in gastric blood flow in anesthetized rats (n=5)

Drugs were administered intravenously. Each value represents the mean. * and ** indicate significant difference from the saline control at $P<0.05$ and $P<0.01$, respectively.

ップラー法を用いて胃血流量を薬物投与後、5分間隔で60分間経時的に測定した。胃血流量は、ラット胃体部大彎側粘膜上にレーザー Doppler 用プローブ($\phi 1\text{ mm}$ N 型, アドバンス)を軽く接触固定したあと、レーザー血流計(ALF-21, アドバンス)に誘導してレコーダー(VP-6621 A, 松下通信工業)上に記録した。また同時に総頸動脈より圧トランスジューサーを介して血圧を測定した。

(3) ラット胃粘膜 PGE_2 合成能の検討

雄性 Wistar 系ラット(体重 190~210 g)を18時間絶食して、荒川ら⁹⁾の方法に従って実験を行った。すなわち、薬物投与1時間後にラットを撲殺し、ただちに胃を摘出し大彎に沿って切開した。切開した胃は氷冷下 0.1 mM インドメタシンおよび 10 mM EDTA を含んだ生理食塩液で胃内腔の付着物を軽く洗浄し除去したのち、市販の円形パンチを用い内径 10 mm の面積に切り離し、冷却したスライドガラスにより胃粘膜を剝離した。このようにして得られた胃粘膜は、秤量後川野ら⁷⁾の方法を用いて PGE_2 を抽出した。胃粘膜中の PGE_2 合成能はラジオイムノアッセイ法(RIA キット, PGE_2 [^{125}I], 第一化学薬品)で検討し、対照群に対する阻害率(%)で示した。

(4) 統計学的処理

測定値は、 $\text{mean} \pm \text{SE}$ で示した。

また、有意差検定は、対照群と薬物投与群の2群間で行い、Student の t あるいは Aspin-Welch

の検定を用いた。

実験結果

(1) 各種抗炎症薬のラット胃血流量に対する影響

薬物のラット胃血流量に対する影響を投与前の値を 100 として、変化率(%)で図1に示した。

LOX 1 mg/kg および 10 mg/kg は、投与前値にくらべ投与後20分および25分よりそれぞれいちじるしい胃血流量の有意($P<0.05$, $P<0.01$)な低下を示し、この変化は測定時間終了までつづいた。一方、ZLT 1 mg/kg および DIC 1 mg/kg 投与では、いずれも投与前値にくらべて軽度の胃血流量の減少が認められるものの、各測定時間で有意な差はみられなかった。また、1 mg/kg の投与で胃血流量にいちじるしい変化がみられなかった DIC も、高用量 10 mg/kg では投与後15分より投与前値にくらべ有意($P<0.05$)な減少を認めた。しかしこれに比較して ZLT は、10 mg/kg 高用量投与においても 1 mg/kg 同様胃血流量に有意な変化は認められなかった。

また、いずれの薬剤も 10 mg/kg 投与まで血圧に対してほとんど影響を及ぼさなかった。

(2) 各種抗炎症薬のラット胃粘膜 PGE_2 合成能に対する影響

ZLT, LOX, DIC および IND の胃粘膜 PGE_2 合成能に対する影響を表1に示した。ZLT 1 mg/kg 投与では、胃粘膜 PGE_2 合成能に対してなから影響を示さなかった。一方、DIC および IND 1 mg/kg 投与では、胃粘膜 PGE_2 合成能をそれぞれ 77.6 および 92.0%, また LOX 0.7 mg/kg 投与では 97.7% と、それぞれほぼ完全に消失させた。

考察

非ステロイド性抗炎症薬の開発にとって薬効の強化ばかりでなく、連動して起こる消化管障害などの副作用の減弱化は重要な課題である。

現在臨床では、このような副作用である胃粘膜障害を予防する目的でプロスタグランディン製剤⁸⁾やヒスタミン H_2 受容体拮抗薬が使用されたり⁹⁾、またプロドラッグなどのような製剤的工夫^{10,11)}や坐剤などのような投与方法などの変更もなされ効果をあげている。このようなことから、

表 1 Effects of zaltoprofen and reference drugs on capacity to generate prostaglandin E₂ in gastric mucosa of the rat

drugs	dose (mg/kg, p.o.)	No. of rats	prostaglandin E ₂ (ng/g tissue)	% inhibition
control	—	14	77.2±22.1	—
zaltoprofen	1.0	14	79.9±28.4	-3.5
diclofenac Na	1.0	14	17.3±4.2*	77.6
indomethacin	1.0	14	6.2±3.2**	92.0
loxoprofen Na	0.7	14	1.8±0.9**	97.7

Each drug was administered orally 1 hour before sacrifice. Each value represents the mean±SE

Significantly different from the control, *: P<0.05. **: P<0.01

本実験では新規非ステロイド性抗炎症薬 ZLT の胃に対する副作用軽減の機序を明らかにする目的で、胃血流量と胃粘膜 PGE₂ 合成能の両面より検討した。

ZLT 1 mg/kg 投与では、ラット胃血流量および胃粘膜 PGE₂ 合成能ともにほとんど影響を与えなかった。これに対してプロドラッグで消化管障害が少ないと報告^{12,13)}されている LOX は、1 mg/kg 投与で胃血流量を有意に低下させ、しかも 0.7 mg/kg 投与で胃粘膜 PGE₂ 合成能をほぼ完全に消失させた。ここで用いた ZLT 1 mg/kg 投与は、LOX の臨床 1 回投与量にほぼ匹敵する用量である。

Melorange¹⁴⁾も筆者同様 LOX 投与後、胃粘膜中の 6-keto-PGF_{1α} 合成能がいちじるしく抑制されることを報告しており、LOX が胃粘膜 PGs 合成能に対して低用量で強く影響を与えることは明らかである。

また小俣ら¹⁵⁾は、ZLT と LOX のヒツジ精嚢ミクロソームを用いた PG 合成能に対する阻害を比較検討し、IC₅₀ 値はそれぞれ 4.8 および 276 μM であり、LOX の直接の PG 産生抑制作用が非常に弱いことを報告している。さらに LOX は、胃からの吸収が速く、生体内で活性体代謝され薬効を示すことが知られている¹⁶⁾ことなどから、本実験でみられた LOX の胃粘膜 PG 合成能に対するいちじるしい抑制は、胃から吸収されたあとの LOX 活性代謝物によるものと考えられる。

Robert ら¹⁷⁾は、PG 類が胃粘膜サイトプロテクションに関与していること、Chung ら¹⁸⁾は、PG が胃粘膜血流量を増加させることをそれぞれ報告

している。したがって胃粘膜 PG 合成能の低下は、胃血流量を減少させ、胃粘膜障害を発生させることが推察される。事実胃粘膜障害を強く惹起させる IND は、胃粘膜 PG 合成能を低下させることや胃血流量をいちじるしく減少させることはよく知られている¹⁹⁾。

今回の実験で LOX および DIC は、胃粘膜 PGE₂ 合成能ならびに胃血流量をともに低下させるが、ZLT は胃血流量に対しても DIC および LOX と同一投与量ではほとんど影響を及ぼさなかった。また吉野ら²⁰⁾は、ZLT の PG に対する作用を *in vivo* および *in vitro* で検討し、炎症モデルや炎症性細胞で強い抑制効果がみられるが正常組織では弱いことを報告している。したがってこのことは、ZLT が正常胃粘膜 PG 合成能や血流量に影響を与えないことと関係があるのかもしれない。

以上のように、ZLT は本実験で用いられた他剤に比較して胃粘膜に対する作用は非常に弱く、抗炎症、鎮痛および解熱作用を持つことから安全性と有効性を有し、臨床上有用性が期待できる新規な非ステロイド性抗炎症薬であると思われる。

文 献

- 1) Tsurumi, K., Kyuki, K., Niwa, M., Mibu, H., Fujimura, H.: Pharmacological investigation of the new antiinflammatory agent 2-(10,11-dihydro-10-oxodibenzo[b,f]thiepin-2-yl) propionic acid. 2nd communication: Inhibitory effects on acute inflammation and prostaglandin-related reaction. *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 36(II): 1801-1805, 1986.
- 2) Tsurumi, K., Kokuba, S., Okada, K., Yanagihara, M., Fujimura, H.: Pharmacological inves-

- tigation of the new anti-inflammatory agent 2-(10,11-dihydro-10-oxodibenzo[b, f]-thiepin-2-yl)propionic acid. 4th communication: Inhibitory effects on rat adjuvant arthritis. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 36(II): 1810-1817, 1986.
- 3) Ito, A., Mori, Y.: Effect of a novel anti-inflammatory drug, 2-(10,11-dihydro-10-oxodibenzo[b, f]-thiepin-2-yl)propionic acid (CN-100), on the proteoglycan biosynthesis in articular chondrocytes and prostaglandin E_2 production in synovial fibroblasts. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 70: 131-142, 1990.
 - 4) Schoen, R.T., Vender, R.J.: Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am. J. Med.* 86: 449-458, 1989.
 - 5) Takeuchi, K., Ishihara, Y., Okada, M., Niida, H., Okabe, S.: A continuous monitoring of mucosal integrity and secretory activity in rat stomach: A preparation using a lucite chamber. *J. J. Pharmacol.* 49: 235-244, 1989.
 - 6) 荒川哲雄, 中村 肇, 蝶野慎治, 山田博明, 小林 絢三: ラット胃粘膜 prostaglandin E_2 に関する研究(第一報)一測定法の確立と非ステロイド系抗炎症剤による影響について一. *日消誌* 77: 1052-1059, 1979.
 - 7) 川野克巳, 杉田増夫, 岡 昌則, 田端 昇: Thromboxan B_2 , 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ および prostaglandin E_2 の同時抽出法に関する検討. *炎症* 7: 511-515, 1987.
 - 8) Graham, D.V.: Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Gastroenterology* 96: 675-681, 1989.
 - 9) Ehsanullah, R.S.B., Page, M.C., Tildesley, G., Wood, J.R.: Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *B.M.J.* 297: 1017-1021, 1988.
 - 10) 小野尚彦, 山崎靖人, 山本紀之, 角南明彦, 三宅秀和: 非ステロイド性抗炎症薬 proglumethacin maleate の薬理学的研究. *日薬理誌* 88: 205-213, 1986.
 - 11) 村上 学, 桶谷 清, 藤崎秀明, 若林庸夫, 佐野 賀敏, 渡辺理恵, 加藤義則: 抗炎症プロドラッグ indomethacin farnesil のラット胃腸粘膜に対する作用. *応用薬理* 36: 433-438, 1988.
 - 12) 飯塚義夫, 小島高義, 林 里美, 山口 武, 佐藤由美子: 非ステロイド抗炎症剤の薬効表示法の改良とそれを用いたロキソプロフェンナトリウム (Loxoprofen-Na) と他剤との比較. *薬理と治療* 14: 85-103, 1986.
 - 13) 小島高義, 飯塚義夫: 胃障害作用に関するロキソプロフェンナトリウム (Loxoprofen-Na) のプロドラッグとしての特徴. *薬理と治療* 16: 297-305, 1988.
 - 14) Melarange, R., Gentry, C., Oconnell, C., Bloewer, P., Toseland, N.: 抗炎症薬 nabumetone と loxoprofen, naproxen の胃腸障害に関する比較検討. *炎症* 11: 607-614, 1991.
 - 15) 小俣武士, 続池直樹, 糸数義彦, 吉田研二, 阿部 亨, 武井峰男, 栗本 忠, 瀬川美秀, 吉野 康: 新規抗炎症薬 (±)-2-(10,11-dihydro-10-oxodibenzo[b, f]-thiepin-2-yl) propionic acid (Zalto-profen) のラット胃粘膜プロスタグランディン含量に及ぼす影響. *応用薬理*, 45(3): 203-208, 1993.
 - 16) 山口 武, 小島高義, 小林 和, 三沢由美子, 中島栄一, 三坂英一, 田中喜一郎: 新抗炎症薬 CS-600 の研究 II. CS-600 および活性代謝産物の薬効ならびに胃障害作用. *炎症* 3: 63-67, 1983.
 - 17) Robert, A.: Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 77: 761-767, 1979.
 - 18) Chung, L.Y.: Topical effects of 16,16-dimethyl prostaglandin E_2 on gastric blood flow in dogs. *Am. J. Physiol.* 238: G514-519, 1980.
 - 19) Gerkens, J.F., Shand, D.G., Flexner, C., Nies, A.S., Oates, J.A., Data, J.L.: Effect of indomethacin and aspirin on gastric blood flow and acid secretion. *J. Pharm. Exp. Ther.* 203: 646-652, 1977.
 - 20) 吉野 康, 松倉 均, 三宅雅久: (±)-2-(10,11-dihydro-10-oxodibenzo[b, f]-thiepin-2-yl) propionic acid (CN-100) のプロスタグランディン合成に対する作用. *基礎と臨床* 25: 153-160, 1991.