イヌのアジュバント惹起性膝関節炎の各種症状に対する indometacin farnesil および indometacin の薬効比較

加藤義則・田中 衛・松本 晃・高橋寿美子・中野賢二・中村哲也*

Comparison of the efficacy of indometacin farnesil and indometacin against various symptoms in adjuvant-induced knee-arthritis in dogs

Using subacute arthritis induced by inoculation of Freund's complete adjuvant into the knee-joint of beagles, the anti-inflammatory effect of indometacin farnesil (IMF) was observed and compared with that of indometacin (IND). The side effects of both drugs were studied as well. The therapeutic efficacy of the two drugs was clarified through comparison of the efficacy rates against arthritis and those for side effects.

Freund's complete adjuvant was injected into the knee-joints of the beagles 5 min before the initial administration of the test drugs. Thereafter, the test drugs were administered at 2 dose levels equivalent to clinical rates, once a day for 8 days. Local inflammatory symptoms such as pain, hyperthermia and swelling in the inflammatory lesions were monitored and the rectal temperature was measured during the experiment. Three hours after the final administration, PGE_2 , IND and IMF concentrations in the synovial fluid, and $\text{PGE}_2 \cdot \text{I}_2$ and IND concentrations were measured in the pyloroduodenum. The pyloroduodenum was also investigated histologically. Both IMF (30 mg/kg) and IND (1.7 mg/kg) reduced pain dose-dependently and were almost equipotent in analgesic activity on the 3rd day.

Only IMF (30 mg/kg) showed a significant ability to reduce the higher temperature in the inflamed joints ($p < 0.05$). IMF (30 mg/kg) and IND (5.0 mg/kg) were almost equipotent in anti-pyretic activity on both the 1st and 3rd days. A significant amount of IND, which might have come from the blood stream and/or result from the hydrolysis of IMF in the synovial fluid, and levels of PGE_2 lower than those of the control detected in the synovial fluids in both the IMF and IND groups, seem to indicate that the anti-inflammatory and analgesic effects

are due to the tissue levels of IND, which inhibited the action of cyclooxygenase in the fluid.

The side effects in the IND groups were very severe with bloody stool in one out of six and four out of six animals in the 1.7 mg/kg and 5.0 mg/kg groups, respectively, while no severe side effects were seen in either the IMF or control groups, except for mild anorexia and reflexible vomiting. Ulcers and erosions with hemorrhage were seen in the pyloroduodenum and severe ulcers were observed in the IND 1.7 mg/kg and 5.0 mg/kg. These abnormalities were also confirmed in the histological examination. Similar reductions of $\text{PGE}_2 \cdot \text{I}_2$ when compared with the control group were detected in the pyloroduodenum in both the IMF and IND groups but there was a significant difference in mucosal damage between them. It is therefore most likely that the inhibition of PGs syntheses by IND is not solely responsible for the mucosal damage and some other factors may be involved. In terms of anti-inflammatory effect, although IMF at 30 mg/kg was weaker than IND at 5.0 mg/kg, IMF had a similar effect or was a little stronger than IND at 1.7 mg/kg. Even at the same effective dose, the frequency of side effects for IMF was much less for IND. These results indicate that IMF, a prodrug of IND, has a different action from IND, and is preferred since IMF would expect to cause lesser side effects associated with IND.

Yoshinori Katoh・Mamoru Tanaka・
Akira Matsumoto・Sumiko Takahashi・
Kenji Nakano・Tetsuya Nakamura*

key words : pain index, inflammatory hyperthermia, swelling, side effects, gastric ulcer

消化管への副作用軽減を目的として開発された抗炎症剤 indometacin farnesil (IMF) は、消化管でほとんど加水分解されることなく生体内に吸収されたあと、そのほとんどが炎症部位で活性体を遊離する新しいタイプのプロドラッグである。本研究は親化合物である indometacin (IND) との比

* Department of Drug Research II, Eisai Co., Ltd.
エーザイ株式会社研究二部

較において作用と副作用を同時に観察することにより IMF の有用性を明らかにしようと試みた。IMF は吸収されたあと、生体内に存在するエステラーゼにより活性体である IND を遊離する¹⁾。エステラーゼの生体内局在には動物種差があり、IMFの薬物動態も動物種により異なることが知られている²⁾。

そこで筆者らは、ヒトと代謝パターンが類似しているイヌを用い、関節炎モデルで実験を行った。ビーグル犬の膝関節に Freund's complete adjuvant を注入することにより発現させた持続性の疼痛、発熱、腫脹および局所発熱に対する IMF の作用を IND と比較し、併せて実験期間中の全身症状および消化管の状態を反映する糞便の形状を観察した。観察および測定は8日間にわたって実施し、最終日に胃・十二指腸部位の剖検ならびに同部位の組織学的検討を行った。さらに本剤の作用メカニズムとの関係を考慮し、炎症膝関節液中 prostaglandin E_2 (PGE_2) 量と IMF および IND 量を測定した。さらに副作用との関係で、胃粘膜中 PGE_2 および prostaglandin I_2 (PGI_2) 量ならびに IND 量を測定した。

方 法

(1) イヌ膝関節の炎症モデル作製

体重 10 kg 前後の健常雄性ビーグル犬 33 頭(株)BMR)を実験動物施設(室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$)で1カ月以上予備飼育したうえで実験に供した。

実験初日、動物を塩酸ケタミン 10 mg/kg, i. m. (ケタラール-50[®], 三共)で前処置し、ペントバルビタール-Na 20~25 mg/kg, i. v. (大日本製薬)で麻酔したあと、左前肢および右後肢膝関節周辺を剃毛、皮下注射針(25G)で左前肢および右後肢膝関節間隙に無菌的に Freund's complete adjuvant (Difco)を 0.5 ml 注入することにより炎症を惹起させた。その後の炎症の推移を疼痛度、発熱、腫脹および局所発熱のパラメーターにより評価した。

(2) 群わけおよび薬剤の投与

薬剤の投与量はいずれも臨床用量(kg 体重当り)の1.4倍および4.0倍の2用量とした。IMF としては Infree[®] (エーザイ)を用い 10 mg/kg お

図 1 experimental schedule

Freund's complete adjuvant was injected into the knee-joint of the dogs with 5min before the initial administration of IMF (10, 30 mg/kg, p. o.) and IND (1.7, 5.0 mg/kg, p.o.), and thereafter, the test drugs were given once a day for 8 days. Some inflammatory parameters were measured 3 hr after administration. On the final (8th) day of the experimental period, the animals were sacrificed 3 hr after the final administration of test drugs. Blood was taken and gastric mucosa and synovial fluid were collected.

よび 30 mg/kg の 2 用量, IND としては Inteban[®] (住友)を用い 1.7 mg/kg および 5.0 mg/kg の 2 用量で実施した。薬剤吸収時の条件を一定にするため、上記の用量の製剤をゼラチンカプセル(1/8 oz I Type, 加商(株))に充填し、強制経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを同様に投与した。薬剤の吸収を考慮し、被験動物にはいずれも投薬 30 分前に食餌(DS, オリエンタル酵母)および水を与えた。

初回投薬は炎症惹起の 5 分前とし、毎日の投薬は午前 10 時に行った。初日は炎症惹起の 1, 3, 5 および 7 時間後の 4 回、その後は投薬 3 時間後の 1 回、前述の炎症パラメーターを計測した。実験は同時に 5 ないし 6 例で実施し、6 回の反復試験とした。最終的に動物は対照群 9 例と投薬群各 6 例とした。図 1 に実験スケジュールを示した。

(3) 炎症パラメーターの測定および副作用の観察

① 疼痛度の測定は筆者らによる藤平氏法³⁾の変法によった。すなわち、イヌの四肢をそれぞれ別のバネ秤りに載せ、疼痛度に応じて四肢のアンバランスが生じることを原理として計測した。各動物ごとに $100 - ((\text{患肢足重量}/\text{体重}) \times 100) \div 2(\%)$ を計算し、疼痛指数(Pain index)とした。

② 前肢の局所温は非接触温度計(IT-340, Horiba)を用い測定した。測定に際して、前肢の測定局所とセンサーとの位置関係を一定にして計測

表 1 肉眼的所見の評価基準(藤津法⁶⁾を改変した)

(-) : 正常
(±) : 点状出血, または糜爛の存在
(+) : 直径 5 mm 以下の小出血斑
(++) : 大出血斑ないし小潰瘍
(+++): 直径 5 mm 以上の大潰瘍

表 2 組織学的所見の評価基準(HE 染色)

(-) : 正常
(±) : 粘膜上皮軽度配列の乱れ, および菲薄化
(+) : 粘膜層 50%以上脱落, 菲薄化, 粘膜下組織空胞化
(++) : 粘膜脱落, 粘膜筋板(粘膜固有層)露出, 粘膜下組織の高度空胞化

し, 対照肢との温度差で表示した。

③ 腫脹の程度は前肢炎症膝関節の周囲径により表示した。

④ 直腸温はサーミスタ温度計(SK-1250, Delta)を用い計測した。

⑤ 全身症状, 糞便の形状については1日1回チェックし, 体重は3日ごとに測定した。

(4) Sacrifice 時の処置および評価

最終測定の直後に動物を麻酔下, 仰臥位に固定し, 前腕静脈より約 10 ml をヘパリン加採血した。その後, 以下の方法で胃粘膜および関節液を採取した。

① 胃粘膜のサンプリングおよび組織学的評価
腹膜を正中線にそって開腹後, 止血措置を施しながら, 可及的速やかに胃を切り離した。十分に氷冷した生理食塩水に浸漬, 氷冷下で大弯沿いに切開し, 内容物を洗浄した。肉眼的観察および写真撮影後, 幽門・十二指腸部の粘膜を素早く切除し, PGs 測定用サンプルと IMF・IND測定用サンプルとにわけた。PGs 測定用サンプルは IND 10 μ g/ml+EDTA 10 mM/ml 含有生理食塩水で十分に洗浄, 濾紙で水分をぬぐったうえで精秤, ただちにドライアイスで凍結し, 測定時まで保存した。PGE₂ および PGI₂ (6-keto-PGF_{1 α} (6 KF) として定量)の測定は荒川らの方法⁴⁾によった。IMF・IND 測定用サンプルについてもドライアイスで凍結保存後, 測定に供した。IMF および IND 濃度の測定は池内らの方法によった⁵⁾。

組織学的検討用のサンプルは胃底部, 胃体部お

よび幽門・十二指腸移行部の3カ所を採取し, 10%ホルマリン液に固定, 常法に従い H. E. 染色用の標本を作製した。

胃粘膜の剖検時の肉眼的所見ならびに組織学的所見の評価は表1および表2に示した評価基準に基づいて行った。

② 炎症関節液のサンプリング

止血を施しながら炎症関節を切開して炎症関節液を注意深く全量を採取し, IND 0.1 mM+EDTA 10 mM を固着させた PGE₂ 測定用チューブと IMF・IND測定用チューブに分取した。サンプルは直ちにドライアイスで凍結保存後測定に供した。それぞれの測定法は前述の方法に準じた。なお, 炎症関節液中に血液が混入した場合には測定から除外した。

(5) 統計処理

全身症状および評価基準以外のデータは平均値 $\pm$ SEM であらわした。対照群と投薬群との有意差検定は Dunnett の多重比較法によった。また, 胃粘膜の肉眼所見ならびに組織学的所見のデータは, 精密累積法により有意差検定を行った。

成績

(1) 炎症パラメーターに対する IMF および IND の作用

予試験成績からみて, 炎症パラメーターの推移は, おおむね第1日から第3日にピークがあり, 第8日ではほぼ炎症惹起前に戻っていたところから, 以下の成績はいずれもピーク時の第1日の投薬7時間後, および第3日ならびに消退期に入っていると考えられた最終日(第8日)のそれぞれ投薬3時間後の3ポイントで表示した。以下に疼痛度, 炎症局所皮膚温, 腫脹度および直腸温に対する成績を順に示す。

疼痛度については第1日, 対照群では約40%であったのに対し, IND 1.7 mg/kg および 5.0 mg/kg 群ではそれぞれ抑制傾向および有意($p<0.05$)な抑制作用を示した。一方, IMF は 30 mg/kg で抑制傾向を示した。第3日の対照群の疼痛度は約26%と低下し, 自然治癒傾向を示した。この対照群の値に対し, IND 1.7 mg/kg 群および 5.0 mg/kg 群でそれぞれ有意($p<0.05$ および $p<0.01$)な抑制を示した。一方, IMF は 10 mg/kg 群およ

図2 Effect of IND and IMF on local hyperalga in adjuvant-induced knee-arthritis in dogs

(A) At the 7 hr after drug administration in 1st day.
(B) At the 3 hr after drug administration in 3rd day.
(C) At the 3 hr after drug administration in 8th day.
Each column represents mean with S. E. M. of 6 or 9 dogs.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: significant difference from control. Dunnett multiple comparison test.

び30 mg/kg 群でそれぞれ抑制傾向ならびに有意 ($p < 0.05$) な抑制を示した。第8日では対照群および投薬群ともほぼ炎症惹起前の状態に戻っており、投薬群間にも差は認められなかった(図2)。

炎症局所皮膚温については第1日の皮膚温差(炎症側-健常側 $^{\circ}\text{C}$)が対照群で約 1.7°C であったのに対し、IND 群、IMF 群いずれも対照群に対し皮膚温低下傾向を示した。第3日の皮膚温差が対照群で約 1.4°C であったのに対し、IND 両群および IMF 10 mg/kg 群は皮膚温低下傾向を、IMF 30 mg/kg 群で有意 ($p < 0.05$) な皮膚温低下

図3 Effect of IND and IMF on local hyperthermia in adjuvant-induced knee-arthritis in dogs

(A) At the 7 hr after drug administration in 1st day.
(B) At the 3 hr after drug administration in 3rd day.
(C) At the 3 hr after drug administration in 8th day.
Each column represents mean with S. E. M. of 6 or 9 dogs.

* $p < 0.05$: significant difference from control. Dunnett multiple comparison test.

作用を示した(図3)。

腫脹度については、第1日および第3日の炎症側の平均関節周囲径はいずれも健常関節周囲径に比し腫脹していたものの、IND、IMFのいずれの処置によっても腫脹抑制作用は認められなかった。また、第8日には各群とも腫脹は消失し、群間に差は認められなかった(データは示さず)。

直腸温については第1日で炎症惹起により高値を示した対照群に比し IND 5.0 mg/kg 群および IMF 30 mg/kg 群で同等、あるいは有意 ($p < 0.05$) な抑制を示した。また、第3日の直腸温は IND 5.0

図4 Effect of IND and IMF on body temperature in adjuvant-induced knee-arthritis in dogs
(A) At the 7 hr after drug administration in 1st day.
(B) At the 3 hr after drug administration in 3rd day.
(C) At the 3 hr after drug administration in 8th day.
Each column represents mean with S. E. M. of 6 or 9 dogs.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: significant difference from control. Dunnett multiple comparison test.

mg/kg 群と IMF 30 mg/kg 群とでほぼ等しく、いずれも対照群との間で有意差 ($p < 0.05$) を示した。しかしながら、IND 1.7 mg/kg 群でも有意差 ($p < 0.01$) を示しており、IND の用量依存性は認められなかった。第 8 日においては、炎症惹起によって上昇した対照群の直腸温はほとんど炎症惹起前の値に戻っており、群間にも差は認められなかった (図 4)。

実験期間を通しての副作用の発現頻度 (のべ頭数) を表 3 に示した。対照群ならびに IMF 両群では実験期間を通して、いずれも食欲不振や反射性の嘔吐など比較的軽微な副作用しか示さなかった

のに対し、IND 1.7 mg/kg 群で 1 例、IND 5.0 mg/kg 群で 4 例に血便が観察された。また、体重に関しては IND 5.0 mg/kg 以外は実験期間を通し、ほとんど変動はなかった。IND 5 mg/kg 群では実験初日から第 8 日にかけて $10.8 \pm 0.2 \sim 10.3 \pm 0.5$ kg と平均 0.5 kg の体重減少が認められた (データは示さず)。

(2) 胃・十二指腸粘膜所見および同粘膜中 PGs ならびに関節液中 PGE_2 に対する IMF および IND の作用

前述の評価基準 (表 1) に基づく胃粘膜の肉眼的観察において、胃底部および胃体部ではいずれの投与群にも障害は認められなかった (図 5)。幽門・十二指腸部では IND 1.7 および 5.0 mg/kg 群には明らかな潰瘍も含めて用量に相関した有意 ($p < 0.05$) な障害作用が認められたのに対し、IMF 両群では軽度のびらんが認められた (図 6, 7)。

幽門・十二指腸粘膜について全例を組織学的に精査したところ、IND 両群の粘膜障害度は IMF 両群のそれを上回っており、薬剤間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた (図 8)。IND 5.0 mg/kg 群では半数の例に十二指腸粘膜層の脱落がみられた。対照群のうち 2 例に、組織学的に重度の粘膜障害を示す例が観察された (図 9)。また、胃底部および胃体部にはいずれの群においても組織学的な異常は認められなかった。

炎症関節液の PGE_2 については、対照群に対し、IND 1.7 および 5.0 mg/kg でいずれも有意 ($p < 0.05$) な抑制を示し、IMF 10 mg/kg 群では抑制傾向を、30 mg/kg 群では有意 ($p < 0.05$) な抑制を示した (図 10)。

幽門・十二指腸粘膜中の PGI_2 については、対照群に対し、IND 1.7 mg/kg 群で有意 ($p < 0.05$) な抑制を、IMF 30 mg/kg 群でも有意 ($p < 0.05$) な抑制を示した (図 11A)。同部位の PGE_2 は対照群に対し、IND 両群で 94~99% のほぼ完全な抑制 ($p < 0.05$) を示したのに対し、IMF 両群は 75% 程度の抑制 ($p < 0.05$) を示した (図 11B)。

表 4 に両薬剤最終投与 3 時間後における血漿、関節滑液中 IND および IMF 量ならびに幽門部 IND の測定結果を示した。血漿中では IND 群で投与量を 3 倍に上げると IND 濃度が約 6 倍上昇したのに対し、IMF 群では投与量を 3 倍に上げて

表 3 Total number of side effects which came about from arthritic dogs through all experimental period

treatment (mg/kg)	N	side effects (number of dogs) *			
Control	9	anorexia (4)	vomiting (1)	soft stool (1)	
IND 1.7	6	anorexia (1)	vomiting (1)	blood in stool (1)	
IND 5.0	6	anorexia (1)	vomiting (1)	mucinoid stool (1)	blood in stool (4)
IMF 10	6	vomiting (1)			
IMF 30	6	mucinoid stool (1)			

*Counting was carried out every day.

The anorexia, vomiting and soft stool were considered unrelated to any medication since the control dogs received placebo capsule had the same side effects.

These were considered possibly related to arthritic stress. In both IND groups, anorexia was considered possibly related to IND dosing, because the dogs had recurrence of the symptom following subsequent dose of IND. The most serious symptom in both IND groups was blood in stool. It was considered related to IND dosing.

表 4 Indometacin (IND) and/or indometacin farnesil (IMF) level in plasma, synovial fluid and gastric mucosa of adjuvant arthritic dogs after drug treatment

treatment (mg/kg)	plasma ($\mu\text{g/ml}$)		synovial fluid ($\mu\text{g/ml}$)		gastric mucosa ($\mu\text{g/g}$)	
	IND	IMF	IND	IMF	IND	IMF
IND 1.7	0.46 ± 0.10 (6)		0.22 ± 0.07 (3)		1.37 ± 0.06 (6)	
IND 5.0	2.66 ± 0.13 (6)		1.24 ± 0.02 (3)		5.00 ± 2.27 (6)	
IMF 10	0.18 ± 0.03 (6)	0.89 ± 0.21 (6)	0.19 (2)	0.06 (2)	1.14 ± 0.67 (6)	
IMF 30	0.41 ± 0.07 (6)	1.75 ± 0.88 (6)	0.17 (2)	0.18 (3)	1.56 ± 0.57 (6)	

Animals were killed 3hr after final administration of IND and IMF. Synovial fluid and gastric mucosa were collected. Blood was taken before the sacrifice. Values are presented as the mean $\pm$ SEM.

Figures in parentheses demonstrate number of animals.

も IND 濃度は約 2.3 倍にとどまった。炎症関節液中では IND 群の場合、投与量の増加に伴った IND 濃度の上昇が認められた。一方、IMF 群では投与量を増加させても IND 濃度の上昇はみられなかった。IMF 群における血漿中の IND 対 IMF の比は約 2 : 9 で存在したが、炎症関節液ではこの比が 1 : 1 になっていた。

考察および結論

非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) は慢性炎症性疾患の治療に広く用いられている。これらの薬剤の多くはシクロオキシゲナーゼ抑制により抗炎症、鎮痛作用を発揮する⁷⁾。しかし、一方ではシクロオキシゲナーゼ抑制作用が消化管粘膜の防御を司る PGs をも減少させ、消化管障害を発生させる

とされており、このことが臨床における副作用として大きな問題となっている⁸⁻¹⁰⁾。

こうした副作用を避けるため投与経路の変更、シクロオキシゲナーゼ抑制に組織選択性付与を意図した化合物の合成などの様々な工夫がなされてきた^{11,12)}。とりわけプロドラッグに活路を見出す試みは Albert によりその概念が導入されて以来¹³⁾、スクシブゾン、フェンブフェンにはじまり、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、ロキソプロフェンナトリウム、さらにはナブメトンなど、大きな期待を担って続々と開発された¹⁴⁾。なかでも IND プロドラッグの開発により、IND 血中濃度の持続化、平坦化などが実現し、頭痛や眩暈などの中枢性副作用の発現はいちじるしく低下した¹⁵⁾。

しかしながら、NSAIDsの宿命ともいえるべき消化管障害の軽減は必ずしも図れたとはいえない。そのもっとも大きな理由はプロドラッグであっても、そのほとんどの薬剤が消化管壁でINDなどの活性体を放出するため、胃粘膜に対する薬剤の直接作用は軽減される¹⁶⁾ものの、血流を介してのINDによる各臓器の副作用は回避出来ていないと考えられる。

たとえばIND製剤で数多く報告されている胃部不快感、潰瘍の増悪などの胃腸粘膜障害はプロドラッグ化により発現頻度がやや低くなる程度であるとされている^{17,18)}。これに対しIMFはそれ自身シクロオキシゲナーゼ抑制作用を持たない不活性なプロドラッグであり¹⁾、炎症組織でエステラーゼにより加水分解されINDを放出する²⁾。これまでの研究から、IMFが分解されるエステラーゼの分布には種差のあることが明らかとなっている²⁾。各種動物の同エステラーゼ活性の比較では、イヌの血中同エステラーゼ活性レベルならびに同エステラーゼの臓器分布は比較的ヒトに似ていることが報告されている²⁾。

以上の理由から、IMFのヒトにおける作用特性をより正確に推定するためにはイヌ炎症モデルでの慢性試験が望ましい。そこで筆者らはイヌのadjuvant惹起性関節炎モデルを用い試験した。

これまでイヌを用いた炎症病態は三島らのカラゲニンモデル¹⁹⁾、藤平らの痛風モデル³⁾があるがいずれも炎症の持続は数時間と短く、今回の試験には不向きである。そこで、筆者らはイヌ膝関節にFreund's complete adjuvantを注入して作製した炎症症状が数日間持続するオリジナルモデルを用いた実験を行った。すなわち、イヌ膝関節にFreund's complete adjuvantを注入することにより疼痛、炎症性局所発熱、腫脹および直腸温などの諸徴候を発現した動物にIMF(10, 30 mg/kg)あるいはIND(1.7, 5.0 mg/kg)を1日1回、8日間にわたり投与し、炎症性諸徴候に及ぼす影響を検討した。あわせてこの期間に観察された主な副作用との関係で両者の有用性を比較した。

まず鎮痛ならびに解熱作用については、INDに比しIMFのそれはやや弱かった。炎症局所皮膚温についてはIMF群で強い低下作用が認められた。炎症膝関節滑液中PGE₂がいちじるしく低下

していたところから、上記の鎮痛作用が局所PGE₂の産生抑制によることが推測された。炎症局所皮膚温は疼痛と同じく局所の炎症状態をよく反映する指標と考えられている。この測定項目でIND群に比してIMF群ですぐれた効果が発揮されたのは本剤が局所発熱の上昇につながる炎症反応、特に組織の充血に対し抑制的に作用することが推測された。

つぎに解熱作用では、IND群は作用が頭うちになっていた。このことはIND 1.7 mg/kgですでに解熱作用を発揮するのに十分な量が中枢に移行しているものと思われた。一方、IMF群では用量依存的な解熱作用を示した。本剤の薬物動態との関係から考察するとIMF 30 mg/kg群のIND血漿中濃度は、IND 1.7 mg/kg群と同等であった(表4)ところから、IMF 30 mg/kg群の解熱作用は、血漿中から脳に移行したINDにより十分説明可能と思われる。

副作用に関しては、IMF 30 mg/kg群で1例の粘液便をみたものの、IMF群でみられた副作用は軽微であった。これに対し、IND 1.7 mg/kg群で1例、5 mg/kg群で2例の粘液便がみられた。さらに後者では4例の激しい血便を認めた。これらの動物のうち血便を示す例では実験期間を通してその症状は軽快しなかった。対照群を含めいずれの群でもカプセルの経口投与直後に嘔吐する例が認められたが、この嘔吐は反射性的のもので薬剤との関係はないものと考えられた。また、IND 5 mg/kg群で体重減少が認められたが、これは同群の動物に頻発した食欲不振ならびに消化管障害によるものと思われる。さらに剖検でも、IND両群に幽門・十二指腸部障害を発生している例が認められ、組織学的にも激しい障害が認められたところから、これらの投与量のINDは明らかな胃障害発生量であると思われた。

IND投与群では障害部のIND濃度が著明に上昇していたが、両群のPGE₂およびPGI₂の低下の度合いには有意差は認められなかった。TakeuchiらはラットにIND 5 mg/kgを投与し、PGsレベルを80ないし90%低下させても胃粘膜障害を認めなかったことから、PGs量の低下だけでは胃障害を説明出来ないとしている²⁰⁾。また、INDの胃障害はPGsの低下に加えて、胃粘膜に局在した

图 5 Macroscopic observation of gastric mucosa in adjuvant induced knee-arthritis in dogs
Although no abnormality was seen in the gastric fundus and the corpus in all groups, in the IND groups, mild ulcers and erosion with hemorrhage were seen in the pyloroduodenum.

图 6 Macroscopic observation of pyloroduodenum in adjuvant-induced knee-arthritis in dogs
No abnormality was seen in the IMF(10 mg/kg) and control groups. In the IND(1.7 mg/kg) group, ulcers and erosion with hemorrhage were seen. In the IND(5.0 mg/kg) group, severe ulcers, measuring up to 20 mm in diameter, were observed. In the IMF(30 mg/kg) group, mild hemorrhage was seen.

図7 比較 of pyloroduodenal mucosal lesion using rating scale in adjuvant induced arthritic dogs

* $p < 0.05$: significant difference from control.
Accurate cumulative chi-square test.

図8 比較 with histological findings of pyloroduodenal mucosal lesion in adjuvant induced arthritic dogs

* $p < 0.05$: IND vs IMF.
Accurate cumulative chi-square test.

図9 Microscopic findings in the pyloroduodenum of adjuvant induced knee-arthritis in dogs

In the IND(1.7 mg/kg) group, some of the mucosal villi have sloughed off, and high degree of vacuolizations were seen in the submucosal layer. No abnormality was observed in the IMF and control groups. Hematoxylin and Eosin stain ($\times 10$).

IND が関与する二重障害説もある¹⁶⁾。

これらの報告および本報の成績から、IND の胃障害の発生およびその重篤度は PGE_2 および PGI_2 の抑制の強さのみによっては説明出来ず、他の要因の存在が強く示唆される。

IND が薬効量において強い副作用を示したの

に対し、IMF では薬効量においても軽微な副作用しか示さなかったことは、本剤が IND に比し有用性においてすぐれていることを示している。

この稿を終えるにあたり、本実験の遂行に終始ご協力いただいた菊池一夫氏、小池剛氏、中村一

図10 Influence of IND and IMF on PGE₂ in synovial fluid of adjuvant arthritic dogs. Freund's complete adjuvant was injected into the knee-joint of dogs. PGE₂ contents in the synovial fluid were measured 3 hr after final administration of the drugs. Each column represents the mean with S. E. M. of 6 or 9 dogs.

*p<0.05 : significant difference from control. Dunnett multiple comparison test.

図11 Influence of IND and IMF on PGI₂ (measured as 6KF) (A) and PGE₂ (B) in gastric mucosa of adjuvant arthritic dogs.

Freund's complete adjuvant was injected into the knee-joint of dogs. PGI₂ and PGE₂ contents in the gastric mucosa were measured 3 hr after final administration of the drugs. Each column represents the mean with S. E. M. of 6 or 9 dogs.

p<0.05 : significant difference from the control. Dunnett multiple comparison test.

郎氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Kobayashi, S., Hashida, R., Shiota, H., Yoshimatsu, K., Harada, K., Abe, S., Yamatsu, I., Mizushima, Y., Nagai, Y. : Effect of E-0710, a farnesyl ester of indomethacin, on rat synovial cell prostaglandin production in culture. *Drug Exptl. Clin. Res.* 10 : 845-851, 1984.
- 2) Mishima, M., Kobayashi, S., Abe, S., Yamato, C. : Metabolic fate of indomethacin farnesil, a prodrug of indomethacin : characteristic biotransformation of indomethacin farnesil in rats. *Xenobiotica* 20 : 135-146, 1990.
- 3) Fujihira, E., Mori, T., Nakazawa, M., Ozawa, H. : A simple method for evaluating analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Chem. Pharm. Bull.* 19 : 1506-1508, 1971.
- 4) 荒川哲男, 中村 肇, 佐藤博之, 蝶野慎治, 山田博明, 小野時雄, 小林純三, 武中 宏 : ラット胃粘膜 prostaglandins(PG)に関する研究(第6報)—gefarnateの内因性PGにおよぼす影響—. *日本消化器病学会雑誌* 79 : 1898-1903, 1982.
- 5) 池内 宏, 小川 正, 森下亘通, 高比良英雄, 大野俊

- 郎, 金沢 保, 中野賢二, 岡野桂子, 山野喜昭, 山崎克彦, 島村善子 : E-0170 の臨床第 I 相試験. *臨床と研究* 66 : 2360-2370, 1989.
- 6) 藤津隆, 佐藤幸夫, 越智武洋, 広井 純, 友井正明, 岡本正則, 下村恭一, 向坂正信 : ナブメトンの抗炎症, 鎮痛, 解熱作用. *基礎と臨床* 24 : 5187-5210, 1990.
 - 7) Vane, J. R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* 231 : 232-235, 1971.
 - 8) Skeith, K. J., Wright, M., Davis, P. : Differences in NSAID tolerability profiles. Fact or fiction? *Drug*

- Safety 10:183-195, 1994.
- 9) Hollander, D.: Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Prophylactic and therapeutic strategies. *Am. J. Med.* 96: 274-281, 1994.
 - 10) Bateman, D. N.: NSAIDs: time to re-evaluate gut toxicity. *The Lancet* 343: 1051-1052, 1994.
 - 11) 矢田 登: プロドラッグの概念. *月刊薬事* 23: 1435-1462, 1981.
 - 12) 鶴見介登: プロドラッグの考え方と可能性. *医薬ジャーナル* 16: 1119-1123, 1980.
 - 13) Albert, A.: "Selective Toxicity", 2nd ed., Methuen & Co., Ltd., 1960 pp 30.
 - 14) 赤間秀人, 本間光夫: 非ステロイド抗炎症薬. *医薬ジャーナル* 26: 2125-2130, 1990.
 - 15) 金子久美子, 水島 裕: プロドラッグ. *炎症* 1: 316, 1981.
 - 16) Schoen, R. T., Vender, R. J.: Mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am. J. Med.* 86: 449-458, 1989.
 - 17) 斎藤輝信, 岩崎由雄, 延永 正: 慢性関節リウマチに対するマレイン酸プログルメタシンの臨床試験—多施設二重盲検比較試験成績—. *リウマチ* 26: 377-388, 1986.
 - 18) 中村政記, 吉中康展, 鈴木秀雄, 和田靖史: Acemetacin(K-708)及び indomethacin の胃腸管刺激作用. *日薬理誌* 78: 511-519, 1981.
 - 19) 三島万年, 小林精一, 阿部信也, 水尾 均, 松井賢司, 杠 輝昭, 里 忠: インドメタシン フェルネシルの体内動態に関する研究(第4報): イヌにおける抗炎症作用と炎症部位への分布. *薬物動態* 6: 615-626, 1991.
 - 20) Takeuchi, K., Ueki, S., Okabe, S.: Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Dig. Dis. Sci.* 31: 1114-1122, 1986.