

第17回 日本臨床薬理学会 1996年11月1～2日 東京・京王プラザホテル

トロンボキサン合成阻害薬がアンギオテンシン  
変換酵素阻害薬による咳の誘発を抑制した梅村和夫\*<sup>1</sup> 水野淳宏\*<sup>1</sup> 近藤一直\*<sup>1</sup>  
中島光好\*<sup>1</sup> 猿田享男\*<sup>2</sup>

【目的】アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) の副作用の1つとして咳があるが、その発生メカニズムは未だ解明されていない。現在考えられている発症メカニズムとして、ブラジキニンがC線維を刺激するためや、サブスタンスPやタキキニン類がC線維を刺激するため、あるいはプロスタグランジン代謝物の関与が考えられている。今までに、スリダックやインドメサシンがこの咳を抑制したという報告があり、我々はプロスタグランジン代謝物であるトロンボキサンA<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) に注目した。そこで、(1) ACEI のモルモット肺胞洗浄液 (BALF) 中のプロスタグランジン代謝への影響と (2) ACEI による咳における TXA<sub>2</sub> 合成酵素阻害薬であるオザグレルの抑制効果を検討した。【方法】(1) モルモットにエナラプリルを2週間投与し、BALFを採取し、TXA<sub>2</sub>の安定代謝物である TXB<sub>2</sub> と prostaglandin (PG)

I<sub>2</sub> の安定代謝物である 6-keto-PGF<sub>1α</sub> と PGE<sub>2</sub> を測定した。(2) ACEI による咳を訴えた高血圧患者11名を対象にオザグレルを併用し、咳の状態を観察した。オザグレルは1～3ヵ月間併用された。咳はオザグレル併用直前と併用後1～2ヵ月で評価した。咳の程度は以下の4段階で評価した。1：咳はでない。2：咳がときどきである。3：日中も夜もであるが、程度は軽くそれほど苦痛でない。4：日中も夜もよくである。

【結果】(1) エナラプリルは BALF 中の TXB<sub>2</sub> (Fig. 1) を上昇させ、6-keto-PGF<sub>1α</sub> (Fig. 2) を低下させた。PGE<sub>2</sub> へは影響を与えなかった。(2) 1例はオザグレルによる頭痛にて途中で投薬を中止した。咳スコアの中央値はオザグレルを併用することによって有意に低下した (p=0.012) (Fig. 3)。オザグレルの併用で10例中3例では咳は完全に消失した。さらに、10例中5例で咳スコアは改善した。しかし、2例では咳は改善しなかった。オザグレルは ACEI の降圧作用に影響を与えなかった。

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学薬理学  
〒431-31 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 慶應義塾大学医学部内科

Fig. 1  
エナラプリルのTXB<sub>2</sub>への影響

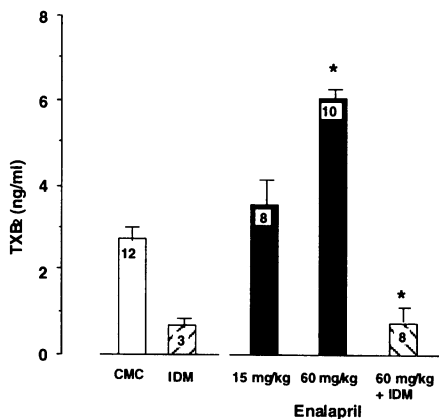


Fig. 2  
エナラプリルの6-keto-PGF1 $\alpha$ への影響

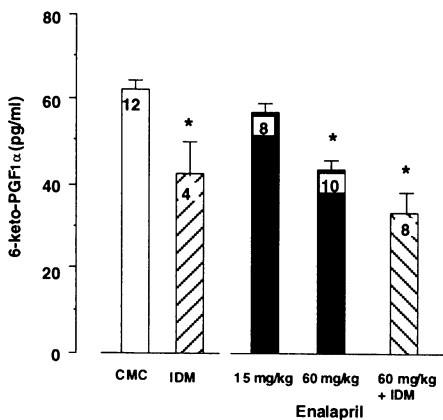
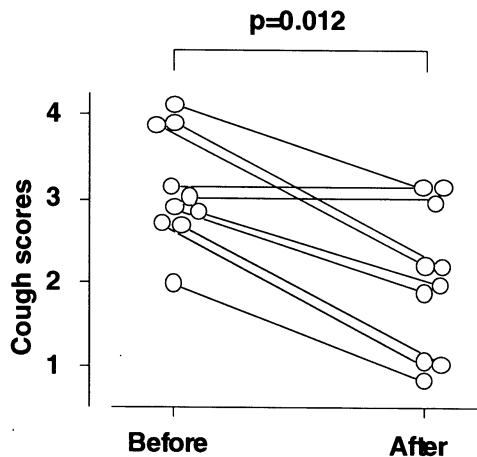


Fig 3  
オザグレル併用によるCough scoresへの影響



【総括】 これらのことから、ACEI による咳に TXA<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> のアンバランスの関与が示唆された。ACEI によって咳が出現した患者において、TXA<sub>2</sub> 合成酵素阻害薬の併用は ACEI による治療にデメリットにはならないと思われる。

文献

Umemura K, Wada K, Suzuki Y, Nishiyama H, Nakashima M. Altered prostaglandin metabolism induced by angiotensin converting enzyme inhibitors in broncho-alveolar lavage fluid of the guinea pig. *Jpn J Pharmacol* 72: 17-21, 1996.

Umemura K, Nakashima M, Saruta T. Thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *LIFE SCIENCES* in press