

第19回 日本臨床薬理学会 1998年11月20~21日 別府

アンギオテンシン変換酵素阻害薬による咳に対する プロスタグランジン類とロイコトリエン類の関与

梅村和夫*¹ 近藤一直*¹ 池田康彦*¹
鈴木康裕*¹ 猿田享男*² 中島光好*³

【目的】 アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の副作用の1つに咳が報告されている。その原因は未だ詳細には解明されていないが、ACE阻害薬がブラジキニンの不活化を抑制しブラジキニンが蓄積することと関連があるといわれている。これは、ブラジキニンがサブスタンスPやニューロキニンAの遊離を促すからだともいわれている。また、シクロオキシゲナーゼ阻害薬であるインドメサシンがACE阻害薬による咳を抑制したという臨床試験の結果が報告された。また、サリダックが咳を抑制したという報告もされた。このようなことからACE阻害薬による咳の原因にプロスタグランジン類の関与が考えられた。また、近年もう1つのアラキドン代謝物質であるロイコトリエンが喘息の咳の発現と関与があるという報告がされ、アラキドン代謝物質であるロイコトリエン類も関連性が示唆された。

そこで、今回の研究ではACE阻害薬による咳に対するプロスタグランジン類およびロイコトリエン類の関与について検討した。

【方法】 (A) モルモット肺胞洗浄液中におけるプロスタグランジン類およびロイコトリエン類に対するACE阻害薬の影響を検

討した。エナラプリルを2週間投与後に、肺胞洗浄液を採取し、トロンボキサン₂ (TXA₂)の安定代謝物であるTXB₂とprostaglandin (PG) I₂の安定代謝物である6-keto-PGF_{1α}およびロイコトリエン類を測定した。(B) ACE阻害薬による咳を訴えた高血圧患者11名および15名を対象にTX合成阻害薬であるオザグレルあるいはロイコトリエンC,D,E₄拮抗薬のبرانルカストを併用し、咳の状態を観察した。オザグレルあるいはبرانルカストは1~2ヶ月間併用した。咳は併用直前と併用後1~2ヶ月で評価した。咳の程度は4段階で評価した。

【結果】 (A) エナラプリルは肺胞洗浄液中のTXB₂を上昇させ、6-keto-PGF_{1α}を低下させた。また、ロイコトリエン類も増加した。(B) オザグレル投与群は頭痛(1例)、برانルカスト投与群は耳鳴り、下痢(各1例)にて途中で投薬を中止した。咳スコアはオザグレルあるいはبرانルカストを併用することによって有意に低下した(Fig1, 2)。オザグレル投与群では10例中3例が、برانルカスト投与群では13例中4例で咳が完全に消失した。

【結論】 このことから、ACE阻害薬による咳の発症においてプロスタグランジン類およびロイコトリエン類が何らかの形で関与していることが示唆された。

*¹ 浜松医科大学薬理学
〒431-3192 浜松市半田町 3600

*² 慶應義塾大学医学部内科

*³ 浜松医科大学名誉教授

Fig 1

オザグレル併用後の咳スコアの変化

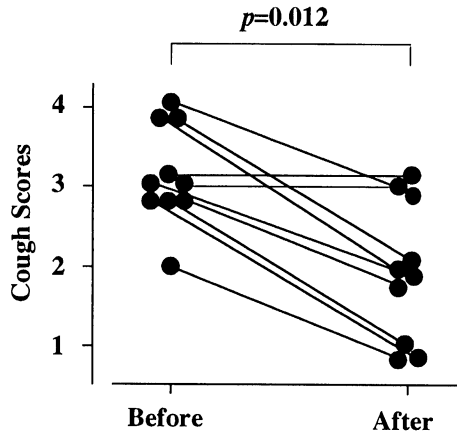
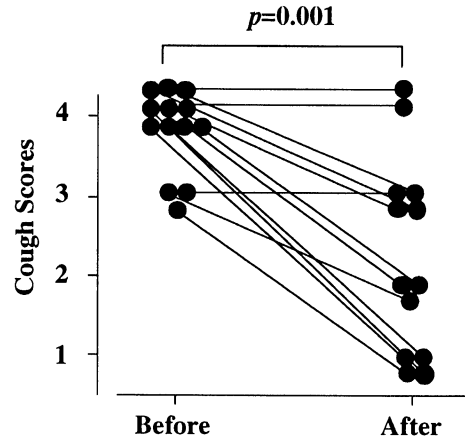


Fig 2

ブランルカスト併用後の咳スコアの変化



【文献】

Nicholls MG, Gilchrist NL. Sulindac and cough induced by converting enzyme inhibitors. *Lancet* 1: 872, 1987.

Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Malamani GD, Tinelli C, Salvetti A. Effects of nifedipine and indomethacin on cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a double-blind, randomized, cross-over study. *J Cardiovasc Pharmacol* 19: 670-673, 1992.

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 A₂ synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Life Sciences* 69: 1583-1588, 1997