

26PA-am176

NSAIDs 誘発性胃粘膜傷害に対するエテンザミドの作用メカニズム

○室賀 翔太¹, 圓山 智嘉史¹, 二階堂 隆人¹, 藤丸 由紀子¹, 浅野 年紀¹, 高岡 彰子¹ (¹大正製薬)

【目的】エテンザミド (ETZ) は非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) に分類される解熱鎮痛消炎剤である。NSAIDs は古くから多くの一般用医薬品に配合されているが、副作用としてシクロオキシゲナーゼ阻害作用による胃粘膜傷害が知られている。我々は ETZ とイブプロフェン (IBP) の併用により、IBP 誘発胃粘膜傷害の発生が抑制されることを明らかにした。そこで、ETZ の胃粘膜傷害抑制作用の作用機序を解明するため、検討を行った。

【方法・結果】はじめに、痛みに関連する受容体等 (84 種類) への親和性を検討した。その結果、ETZ はセロトニン (5-HT) 受容体ファミリーの 5-HT_{2B} 受容体に対して選択的に結合し、阻害活性を示した。次に、SD 系雄性ラットを用いて IBP 誘発胃粘膜傷害に対する胃運動抑制薬 (クロニジン) ならびに 5-HT₂ 受容体拮抗薬 (メチセルジド) の作用を評価した。その結果、これらの薬物の胃粘膜傷害の発生抑制作用を確認できた。最後にラット摘出胃平滑筋標本を用いて、5-HT および 5-HT₂ 受容体作動薬 (α -メチルセロトニン) により誘発される胃平滑筋の収縮に対する作用を評価したところ、ETZ は胃平滑筋の収縮反応に対して抑制作用を示した。一方、KCl、アセチルコリンによる胃平滑筋収縮に対して ETZ は抑制作用を示さなかった。

【考察・結論】NSAIDs の胃粘膜傷害の発生因子の 1 つに胃運動の亢進が関与すること、また、5-HT_{2B} 受容体は胃に分布し、胃平滑筋の収縮調節に関与していることが知られている。本検討により、クロニジン及びメチセルジドが胃粘膜傷害の発生を抑制したことから、ETZ は 5-HT_{2B} 受容体拮抗作用により、過剰な胃運動を抑制し、胃粘膜傷害の発生を抑制していることが示唆された。