

## 微小循環における pentoxifylline の新たな展開

石坂 彰敏\*, 長谷川 直樹\*\*, 石川 秀樹\*\*\*

### はじめに

キサランチン誘導体であるペントキシフィリン (pentoxifylline: PTX) の主たる薬理作用は, (a) フォスフォジエステラーゼを阻害することにより細胞内 cAMP (cyclic-AMP) 濃度を上昇させる, (b) アデノシン受容体の agonist として作用することである。これにより赤血球の膜に影響を与え, その変形能を高めて微小循環単位における赤血球の通過性を高める。すなわち微小循環を改善し, 組織の酸素化や修復に寄与するとされている<sup>1-3)</sup>。

臨床的には脳循環改善薬として用いられ, これに関連した研究は極めて多い。一方, 閉塞性動脈硬化症に伴う間欠性跛行や敗血症などの炎症性疾患に対する治療薬としての可能性も指摘されている<sup>4-6)</sup>。

本稿では脳以外の臓器, 特に肺, 胃, 肝臓の疾患に対する PTX の作用について解説し, さらに PTX の代謝誘導物質であり, 最近注目されているリゾフィリンについて述べる。

### PTX と ARDS

急性呼吸促進症候群 (ARDS) は種々の原因によって生じた「びまん性かつ非特異的な肺の急性炎症」である<sup>7)</sup>。中心病態は血管内皮と肺胞上皮の透過性亢進で, 結果としてアルブミンを始めとする高分子蛋白質が水分を伴って肺間質に漏出し, 肺水腫が招来される。この透過性亢進は活性化された好中球や単核系貪食細胞が放出するサイトカイン, 蛋白融解酵素, 活性酸素などの液性因子に

よって生ずる。

著者らは大腸菌敗血症 ARDS モデルで PTX の効果を検討した<sup>8)</sup>。図 1 に示したように透過性の指標 (図左側: 125 I アルブミンの気管支肺胞洗浄液・血漿比) と肺湿乾重量比 (図右側) は大腸菌敗血症において高値を示したが, 両指標とも PTX 持続投与によって正常化した。肺組織への好中球の集積を病理切片 (図 2) と気管支肺胞洗浄液 (図 3) で検討した。大腸菌の静脈内投与は好中球の肺集積を生じたが, PTX の持続投与によりこの肺への好中球集積は抑制された。他家の報告を含めて, 大腸菌敗血症急性肺損傷に対する PTX の効果を考察すると以下のように推測される。(a) 内皮細胞内の cAMP 濃度を上昇させ, 細胞間隙をより狭小化して好中球の遊走のみならずアルブミンの移動を減少させる<sup>9)</sup>。(b) 好中球や単核貪食細胞の活性化にともなう液性因子の放出を抑制する<sup>10,11)</sup>。(c) 非特異的な細胞保護作用<sup>12)</sup>: 図 4 に示したが, TNF の L 929 細胞への傷害性は PTX の濃度依存性に抑制された。

### PTX と胃粘膜障害

腹腔動脈を結紮して作成される胃の虚血再還流モデルでは惹起される胃粘膜微小循環障害は, 白血球依存性とされるが, PTX を投与により胃潰瘍の面積が有意に抑制されたことが報告されている。この機序としては, PTX による微小血管内皮細胞への白血球の接着阻害が考えられている<sup>14)</sup>。

また, PTX は, 胃粘膜の酸素濃度の上昇および微小循環血流量の改善を通じて胃粘膜に保護的に作用することが示唆されている。

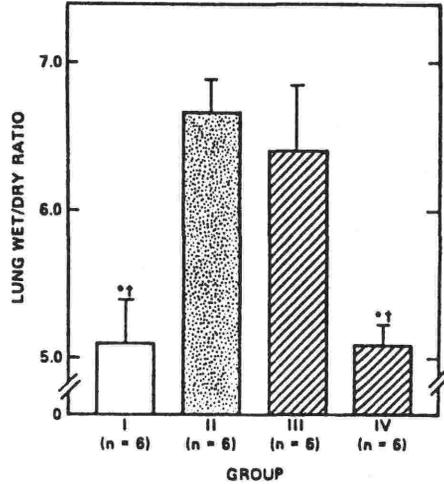
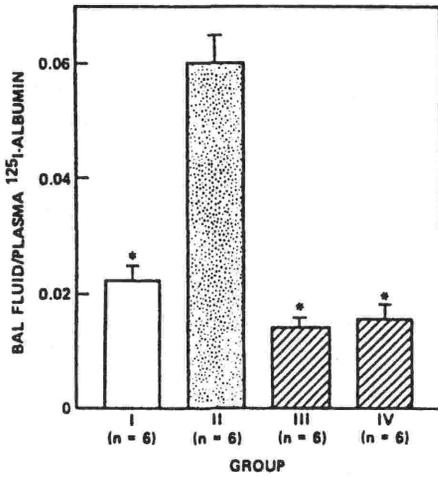
### PTX と肝機能障害

肝臓においても, 外科的切除に伴う虚血再環流

\*東京電力病院内科

\*\*国立南横浜病院内科

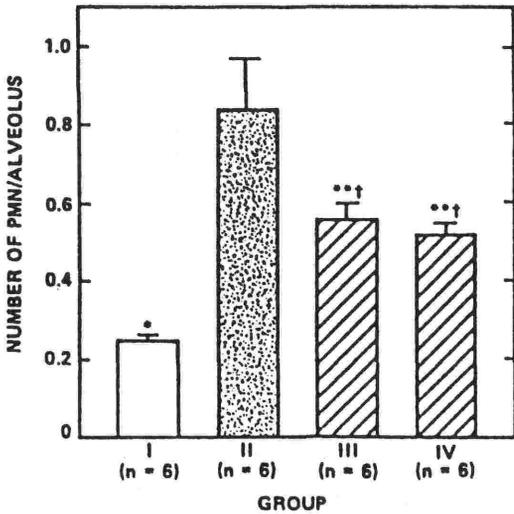
\*\*\*東京電力病院外科



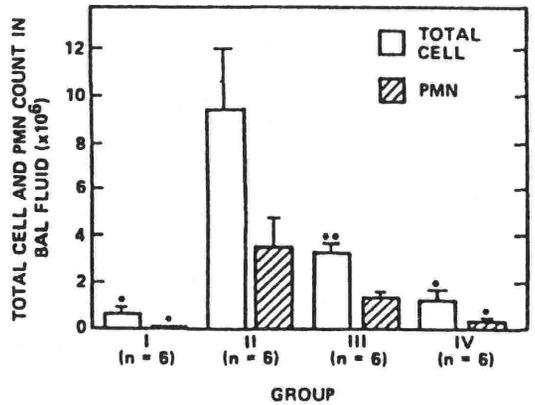
I は control  
II は sepsis

III は sepsis+PTX bolus  
IV は sepsis+PTX continuous

図1 大腸菌敗血症 ARDS モデルの急性肺損傷指標値に対する PTX の効果 (文献<sup>5</sup>より引用)



I は control      III は sepsis+PTX bolus  
II は sepsis      IV は sepsis+PTX continuous



I は control      III は sepsis+PTX bolus  
II は sepsis      IV は sepsis+PTX continuous

図3 大腸菌敗血症 ARDS モデルにおける好中球肺集積に及ぼす PTX の効果 (気管支肺胞洗浄液による検討) (文献<sup>5</sup>より引用)

図2 大腸菌敗血症 ARDS モデルにおける好中球肺集積に及ぼす PTX の効果 (肺組織切片による検討) (文献<sup>5</sup>より引用)

障害の観点などから PTX の作用が検討されている。金コロイドシンチグラムを用いた評価において、慢性肝炎・肝硬変における肝血流量は PTX の投与で増加したとする報告<sup>15)</sup>や、中等度の症状

を示す A 型あるいは B 型ウイルス性の肝炎症例に PTX を投与した結果、肝臓の大きさや黄疸の持続期間、脂質酸化に好影響が見られ、在院日数の短縮につながったとする報告<sup>16)</sup>がある。

最近では PTX が細胞外マトリックスに与える作用についても検討が始まり、この方面からの肝炎および肝硬変における肝線維化の機序解明にス

ポットが当てられつつある<sup>17)</sup>.

### PTX と多臓器不全

近年多臓器不全(MOF)はSIRS(systemic inflammatory response syndrome: 全身性炎症症候群)<sup>17)</sup>が進行して発症するものとして認識され, 前述したARDSはこのMOFの一分症として考えられて

いる. 著者らは大腸菌敗血症動物実験系を用いて肺以外の臓器へのPTXの効果を検討した<sup>18)</sup>. 図5に示したように敗血症群において肝臓, 心臓, 腎臓に<sup>125</sup>Iアルブミンが集積し, 肺のみならずその他の臓器においても血管透過性が亢進している可能性が示唆された. これに対してPTXとアミノフィリン(AMPH)は抑制的に働いたがAMPHは体血圧を低下させた(図6).

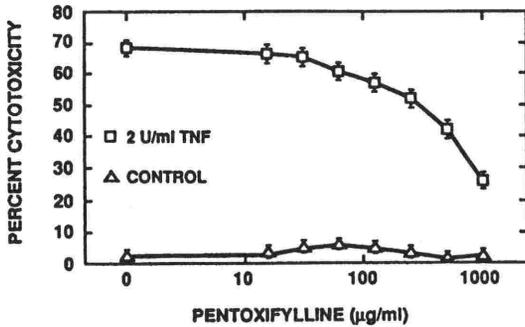


図4 TNFのL929細胞への傷害性に及ぼすPTXの効果 (文献<sup>12)</sup>より引用)

### リゾフィリン

最近PTXとおなじメチルキサンチン骨格をもつリゾフィリン(lisofylline: LSF)がPTXとは異なる作用機序により抗炎症作用や微小循環動態の改善などの効果を発揮することが報告されている.

#### (1) LSFの発見の経緯

転移性腎臓癌に対してサイトカイン療法としてIL-2が用いられるが<sup>19)</sup>, IL-2は種々の副作用を有する. この副作用を軽減する目的でシプロキサシンを併用した際に, 通常では生じないPTXの

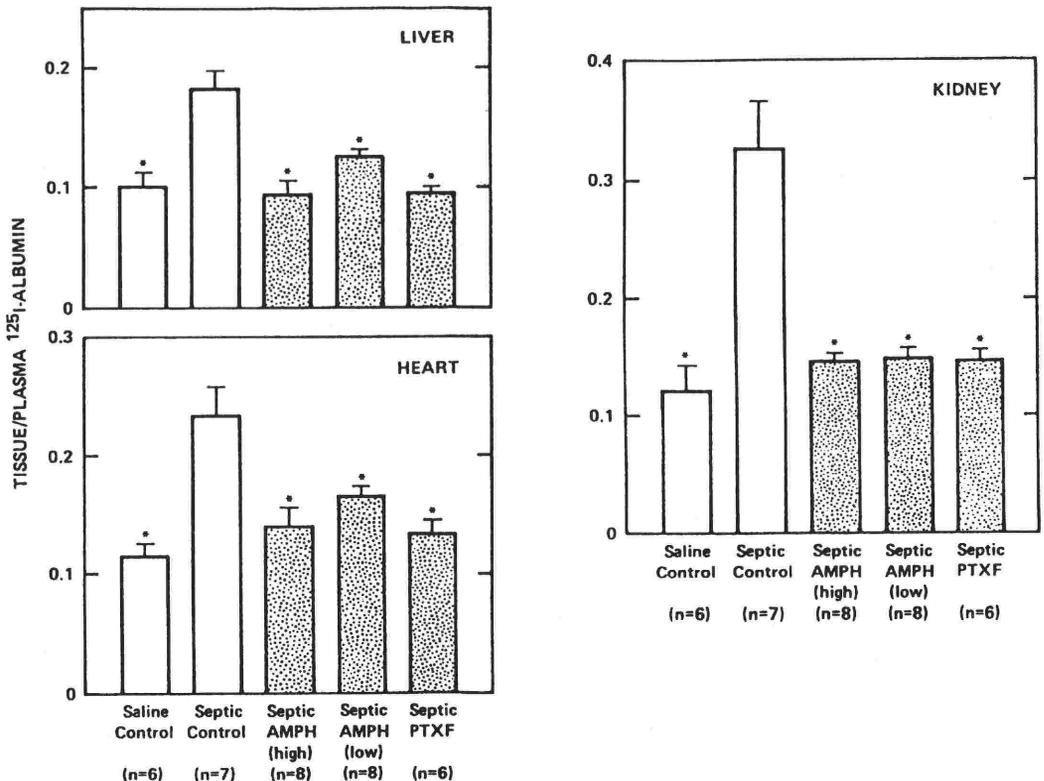


図5 大腸菌敗血症における多臓器不全に及ぼすPTXの効果 (文献<sup>19)</sup>より引用)

代謝産物としての LSF が発見された<sup>20)</sup>。すなわち肝臓の薬物代謝酵素であるチトクローム P 450 の阻害作用を有するシプロキサンの存在下で産生されたわけである<sup>21)</sup> (図 7)。

PTX とシプロキサンを併用した症例のうち血中 LSF の濃度の高い症例ほど多臓器不全などの

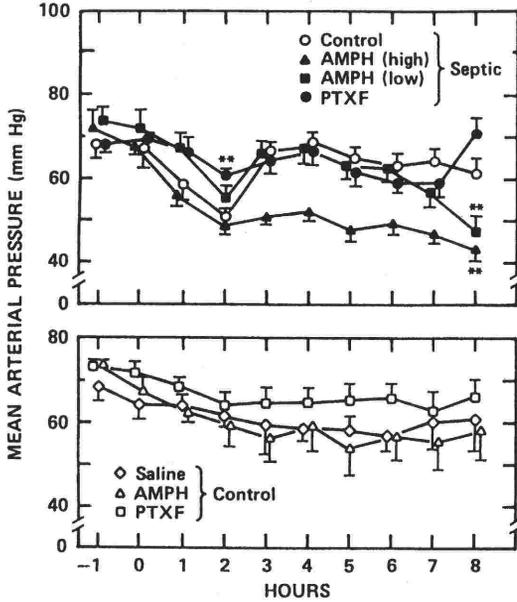


図 6 大腸菌敗血症における平均血圧に及ぼす PTX の効果 (文献<sup>19)</sup>より引用)

IL-2による副作用を合併する頻度が低下することが示された<sup>22)</sup>。そこで新たなメチルキサンチンとして LSF が注目されることになった。

(2) LSF の作用機序

メチルキサンチンとして従来より知られた薬理作用以外に注目された作用は、単球系細胞や線維芽細胞をエンドトキシンなどで刺激した際に産生されてくるフォスファチジン酸 (PAs) やジアシルグリセロールを PTX に比べて200-800倍強力に抑制することである<sup>23-25)</sup>。

PAs は生体膜を構成する重要な成分であり、様々な細胞外からの刺激により細胞内で産生されることが知られている。Singer らは PAs は急性炎症に関与するとしている<sup>26)</sup>が、LPS, TNF, IL-1, IL-8, PAF, などの急性炎症に関与するメディエータが生体内での生理的なリン脂質の生合成過程を活性化しグリセロールから PAs の産生を促進するためと考えられている。

(3) 急性炎症動物モデルにおける効果

Rice らは LPS 静注後24時間ではほぼ100%の致死率を示すマウスモデルを用いて、LSF が72時間後までの生存率を明らかに改善させることを示している<sup>24)</sup> (図 8)。Gudiot らは IL-8 を気道注入と好中球の灌流による ex vivo 急性肺損傷モデルを用いて LSF の効果を検討している<sup>28)</sup>。LSF を灌流液に加えると血管透過性の亢進は抑制されるが、

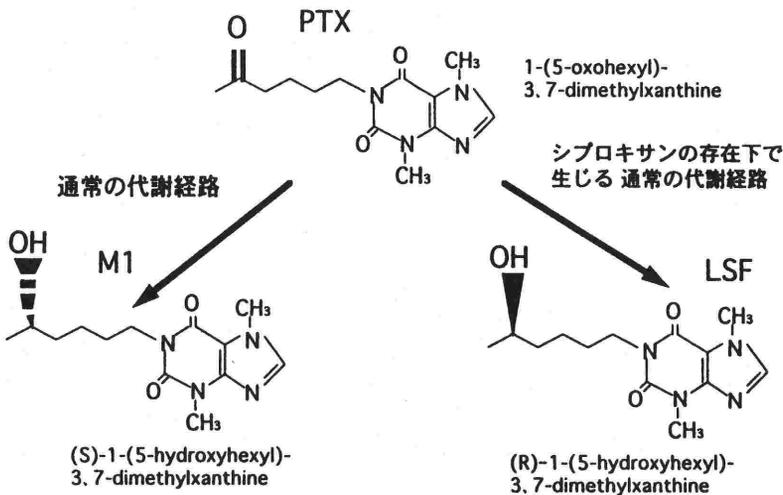


図 7 ペントキシフィリンの代謝経路 (文献<sup>21)</sup>より引用)

リゾフィリン: lisofylline (LSF), ペントキシフィリン: pentoxifylline (PTX)。

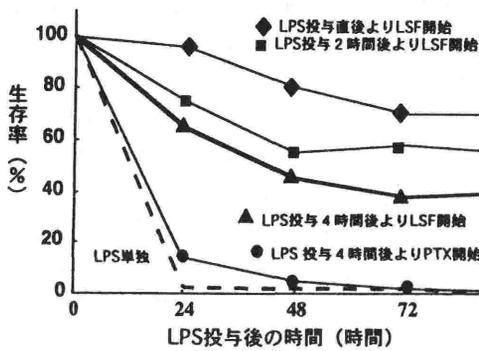


図8 マウスLPSモデルの生存率に対するLSFの効果 (文献<sup>24)</sup>より引用)

LSFで前処置した好中球を含んだ灌流液を用いると肺水腫を抑制できなかった。しかし、LSFを含んだ灌流液で肺を前処置しておくとその後好中球を含む灌流液で処置しても肺水腫の発生が抑制されたことを示した。さらに xanthine oxidase を含む灌流液で誘発される肺水腫をLSFが抑制することを示した。これらの結果はLSPの作用機序としては、LSFが好中球活性を直接抑制することや、活性酸素を除去することによらないことを示唆している。

HybertsonらはIL-1 $\alpha$ 気管内注入に肺損傷モデルを用いてLSFの腹腔内前投与の効果を評価した<sup>29)</sup>。彼等はLSFがIL-1 $\alpha$ 気道内注入により生じる肺血管透過性の亢進を抑制するが、気管支肺胞洗浄液中の遊走因子濃度や好中球数には影響を及ぼさないことを示している。またIL-1 $\alpha$ によって肺組織中のPAの含有量がLSFにより低下することを示した。これらのデータよりLSFの肺損傷抑制作用が好中球の肺組織への集積を抑制することではなく、細胞膜の脂質の構成を変化させ活性酸素による障害に対して抵抗性を増すためではないかと考察している。

LSFの薬理学的作用機序については今後明らかにされるべき点が多い。現在まで解っている範囲では、PTXにはない作用としてPAの生合成過程を抑制することによりリン脂質の代謝に影響を与える点が重要である。

## 文 献

1) Ward A, Clissold S : Pentoxifylline: A review of its

- pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 34 : 50-97, 1991
- 2) Semmler J, Gebert U, Eisenhut J, et al : Xanthine derivatives: comparison between suppression of tumour necrosis factor- $\alpha$  production and inhibition of cAMP phosphodiesterase activity. *Immunology* 78 : 520-525, 1993
- 3) Peterson TC : Inhibition of fibroproliferation by pentoxifylline. *Biochem Pharmacol* 52 : 597-602, 1996
- 4) Dettelbach HR, Aviado DM : Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrhologic effect for the treatment of intermittent claudication. *J Clin Pharmacol* 25 : 8-26, 1985
- 5) Ishizaka A, Wu Zhaohan, Stephens KE, et al : Attenuation of acute lung injury in septic guinea pigs by pentoxifylline. *Am Rev Respir Dis* 138 : 376-382, 1988
- 6) Boldt J, Müller M, Heyn S, et al : Influence of long-term continuous intravenous administration of pentoxifylline on endothelial-related coagulation in critically ill patients. *Crit Care Med* 24 : 940-946, 1996
- 7) 石坂彰敏 : ARDSの細胞生物学。呼吸と循環 39 : 104-114, 1991
- 8) Ishizaka A, Wu Z, Stephens KE, et al : Attenuation of acute lung injury in septic guinea pigs by pentoxifylline. *Am Rev Respir Dis* 138 : 376-382, 1988
- 9) Farrukh IS, Gurtner GH, Michael JR, et al : Pharmacological modification of pulmonary vascular injury: possible role of cAMP. *J Appl Physiol* 62 : 47-54, 1987
- 10) Bessler H, Gilgal R, Djaldetti M, et al : Effect of pentoxifylline on the phagocytic activity, cAMP levels, and superoxide anion production by monocytes and polymorphonuclear cells. *J Leukocyte Biol* 40 : 747-754, 1986
- 11) Cox JP, Karnovski ML : The depression of phagocytosis by exogenous cyclic nucleotides, prostaglandins, and theophylline. *J Cell Biol* 59 : 480-490, 1983
- 12) Lilly CM, Sandhu JS, Ishizaka A, et al : Pentoxifylline prevents tumor necrosis factor-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis* 139 : 1361-1368, 1989
- 13) Wada K, Kamisaki Y, Kitano M, et al : A new gastric ulcer model induced by ischemia-reperfusion in the rat: role of leukocytes on ulceration in rat stomach. *Life Sci* 59(19) : PL 295-PL 301, 1996
- 14) Santucci L, Fiorucci S, Giansanti M, et al : Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: role of tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Gut* 35 (7) : 909-915, 1994
- 15) Kopenhagen K, Wenig HG : The effect of pentoxifylline on liver perfusion. *Med Klin* 74(35) : 1254-1256, 1979
- 16) Shirin H, Bruck R, Aeed H, et al : Pentoxifylline prevents concanavalin A-induced hepatitis by reducing tumor necrosis factor  $\alpha$  levels and inhibiting adhesion of T lymphocytes to extracellular matrix. *J Hepatol* 29(1) : 60-67, 1998
- 17) Vasil'ev VS, Pron'ko NV : Use of trental in combined treatment of viral hepatitis. *Klin Med* 68(3) : 68-70, 1990
- 18) 5. Members of the American collage of chest physician/society of critical care medicine consensus conference committee. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20 : 864-874, 1992

- 19) Harada H, Ishizaka A, Yonemaru M, et al : The effects of aminophylline and pentoxifylline on multiple organ damage after Escherichia coli sepsis. *Am Rev Respir Dis* 140 : 974-980, 1989
- 20) Thompson J, Shulman K, Benyunes M, et al : Prolonged continuous intravenous infusion of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 10 : 960-968, 1992
- 21) 長谷川直樹, 石坂彰敏 : ARDS 新しい治療の展望 ; lisofylline. *臨床科学* 34 : 782-790, 1998
- 22) Cleary JD : Ciprofloxacin (Cipro) and pentoxifylline (PTF): a clinically significant drug interaction. *Pharmacotherapy* 12 : 259, 1992
- 23) Thompson JA, Benyunes MC, Bianco JA, et al : Treatment with pentoxifylline and ciprofloxacin reduces the toxicity of high-dose interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Sem Oncol* 20 : S46-S51, 1993
- 24) Rice GC, Brown PA, Nelson RJ, et al : Protection from endotoxic shock in mice by pharmacologic inhibition of phosphatidic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 3857-3861, 1994
- 25) Bursten S, Weeks R, West J, et al : Potential role for phosphatidic acid in mediating the inflammatory response to TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Circ Shock* 44 : 14-29, 1994
- 26) Rice G, Rosen J, Weeks R, et al : CT-1501 selectively inhibits induced inflammatory monokines in human whole blood *ex vivo*. *Shock* 1 : 254-266, 1994
- 27) Singer JW, Bursten ST, Rice GC, et al : Inhibitors of intracellular phosphatidic acid production: novel therapeutics with broad clinical applications. *Exp Opin Invest Drugs* 3 : 631-643, 1994
- 28) Gudiot DM, Bursten SL, Rice GC, et al : Modulating phosphatidic acid metabolism decreases oxidative injury in rat lungs. *Am J Physiol* 273(Lung Cell Mol Physiol 17) : L957-966, 1997
- 29) Hybertson BM, Bursten SL, Leff JA, et al : Lisofylline prevents leak, but not neutrophil accumulation, in lungs of rats given IL-1 intratracheally. *J Appl Physiol* 82 : 226-232, 1997