慢性関節炎発症時における非ステロイド系 抗炎症薬による消化管傷害性の変化

加藤 伸一, 竹内 孝治

要約: 慢性関節リウマチ (RA) 患者では非ステロイド系抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) の消化管傷害性が増大していることを実験モデルを用いて基礎レベルで再現し、その機序について検討した。実験的関節炎モデルであるアジュバント関節炎ラットでは、インドメタシンにより誘起される胃損傷が関節炎の程度に依存して著明に増悪した。この増悪は誘導型一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (iNOS) 由来の NO に起因していることが判明した。また、消化管傷害性の少ない抗炎症薬として注目されている選択的シクロオキシゲナーゼ (COX) もまた関節炎ラットでは従来の NSAIDs と同様に胃損傷を惹起した。このことは、関節炎ラットの胃粘膜においては COX-1 のみならず COX-2 由来のプロスタグランジン (PGs) もまた恒常性維持に寄与していることを示唆している。さらに、関節炎ラットでは傷害発生のみならず、一旦発生した慢性潰瘍の治癒も正常ラットと比較して有意に遅延した。インドメタシンの連続投与は正常ラットにおける治癒を有意に遅延させたが、関節炎ラットではインドメタシンによる治癒遅延がさらに助長された。関節炎ラットにおける慢性潰瘍の治癒遅延は、治癒過程において重要な役割を担っている basic fibroblast growth factor (bFGF) などの細胞増殖因子の発現異常に起因していることが判明した。アジュバント関節炎ラットを用いたこれら一連の検討の結果は、実際の RA などの慢性的な全身性炎症状態における消化管粘膜機能や NSAIDs などの薬物に対する感受性が変化していることを示唆するものであり、臨床的にも興味深い。従って、RA 患者に対する NSAIDs の使用は特に慎重になる必要があると考えられ、また RA などをターゲットとした抗炎症薬などの

開発においては、関節炎を発症させた動物を用いて基礎研究を行うことが副作用の軽減という観点からも重要であると考えられる。

1. はじめに

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) は臨床において最も繁用される薬剤の一つであるが、消化管障害などの副作用を有していることから、その使用が制限されている。特に、NSAIDs を長期間使用する慢性リウマチ性関節炎 (RA) 患者では、この副作用の問題は深刻であり、実際臨床において RA 患者における NSAIDs の消化管障害の発生頻度が他の NSAID 使用者と比較して高いことが報告されている (1)。しかし、このような臨床的背景があるにもかかわらず、RA の病態と NSAIDs の消化管障害との関連についての検討はほとんど行われていない。

アジュバント誘発関節炎は RA の動物モデルとして広く知られており、RA の病態解析、ならびに抗リウマチ薬や抗炎症薬の評価などに繁用されている。本稿では、アジュバント誘発関節炎ラットを用いた著者らの研究を基に (2-5)、慢性関節炎発症時における NSAIDs および近年消化管傷害性の少ない抗炎症薬として注目されている選択的シクロオキシゲナーゼ (COX) -2 阻害薬の胃粘膜傷害性、ならびに慢性潰瘍の治癒反応などの変化について概説する。

2. インドメタシン誘起胃粘膜損傷

図 1A は、フロイト完全アジュバント (FCA) を雄性 Dark Agouti (DA) ラットの右足踵に投与し、その後の非投与 (左) 足の足容積の変化を示したものである。非投与足では FCA 投与後最初の 7 日間は何ら足

キーワード: 非ステロイド性抗炎症薬, アジュバント関節炎, 消化管傷害, 選択的 COX-2 阻害薬, 細胞増殖因子
京都薬科大学 薬物治療学教室 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5 番地)

e-mail: skato@mb.kyoto-phu.ac.jp 原稿受領日: 2006 年 4 月 19 日, 会誌編集委員会依頼原稿

Title: Changes in ulcerogenic response to non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in the gastrointestinal during chronic arthritis.

Author: Shinichi Kato, Koji Takeuchi

容積に変化を認めなかったが、10 日目以降から著明な足容積の増大、すなわち足浮腫が観察され、その増大は 14 日目に最大に達した。アジュバント関節炎モデルは全身性の炎症モデルであり、非投与足における足浮腫の出現が全身性炎症の発症を示唆している。

正常ラットにおいて、NSAIDs の一つであるインドメタシン (25 mg/kg) の投与は出血性胃損傷を惹起し、損傷面積は約 10 mm² 程度であり、実験期間中ほぼ一定であった (図 1B)。一方、関節炎ラットにおいては、インドメタシン誘起胃損傷は FCA 投与 7 日目では正常ラットとほぼ同程度であったが、14 日目ではその損傷は著明に増悪した。関節炎ラットにおけるインドメタシン誘起胃損傷の増悪は足浮腫の程度のほぼ相関しており、14 日目を最大として、以降足浮腫の寛解とともに徐々に低下した。また、正常ラットでは通常インドメタシンは 10 mg/kg 以上の比較的高用量から胃損傷の発生が観察されるが、アジュバント投与 14 日目においては、1 mg/kg の低用量から明らかな胃損傷の発生が認められた。インドメタシンの 1 mg/kg という用量は、ラットを用いた種々の炎症モデルにおける抗炎症用量とほぼ一致しており、抗炎症用量で胃粘膜傷害性を示すということは臨床的にも意義深いものと言える。さらに、インドメタシンのみならず、アスピリンにより誘起される胃損傷も関節炎ラットでは有意に増悪することも観察しており (5)、NSAIDs による胃粘膜傷害性の増大は普遍的に認められる現象であると考えられる。

同様の報告は Schkeyerbach & Wedde (6) によっても為されており、彼らはアジュバント誘発関節炎ラットでは、代表的な NSAIDs の一つであるアスピリンにより誘起される胃粘膜損傷が関節炎ラットでは有意に増悪することを報告している。これに対して Rainsford (7) は、アスピリンの単回あるいは反復投与により誘起される胃粘膜傷害の発生頻度および程度は正常ラットとアジュバント関節炎ラットの間には何ら差は認められないという全く逆の結果を報告している。これらの相違については不明であるが、NSAIDs の胃粘膜傷害性は関節炎の程度に依存することから、関節炎の程度が異なっていた可能性が考えられる。

インドメタシンをはじめとする種々の胃損傷において、胃酸が損傷発生あるいは増悪因子として重要であることはよく知られている。また、アジュバント関節炎においては血清ガストリン量の上昇により胃酸分泌が著明に増大していることが報告されており、この酸分泌の増大が胃損傷の増悪に関与している可能性が指摘されている (6)。著者らもアジュバント関節炎ラッ

図1 アジュバント投与後の足容積およびインドメタシン誘起胃損傷の経時変化

A: 左 (非投与) 足容積の変化。B: インドメタシン誘起胃損傷の変化。

関節炎は雄性 Dark Agouti 系ラットにフロイト完全アジュバント (FCA) を右足踵に投与することにより惹起した。18 時間絶食したラットにインドメタシン (25 mg/kg) を皮下投与し、4 時間後に胃損傷を評価した。(文献 2 より改変)

トでは基礎胃酸分泌が正常ラットと比較して約 2 倍に増大していることを確認している。しかし、外因性に 150 mM 塩酸を経口投与することにより内因性の酸分泌変化をマスクした条件下においても、関節炎ラットではインドメタシン誘起胃損傷の増悪が同様に観察されたことから、増悪機序には内因性の酸分泌の増大は関与していないものと推察される。

近年、胃粘膜防御機構の調節因子として、PGs に加えて、一酸化窒素 (NO) が注目されており、実際外因性に投与された NO が胃粘膜保護作用を示すことなどが数多く報告されている。一方、NO はこのような防御的な役割だけでなく、大量に産生された場合には逆に傷害性に作用することも知られている。特に、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) から産生される大量の NO は消化管においても傷害を惹起することが報告されており (8, 9)、種々の消化管病変との関連性が指摘されている。そこで、関節炎ラットにおけるインドメタシン誘起胃粘膜損傷の増悪における NO の関与を検討する目的で、非選択的 NOS 阻害薬である N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) および iNOS

を比較的選択的に阻害するアミノグアニジンの効果を検討した (図2). 正常ラットにおけるインドメタシン誘起胃損傷はこれら両薬物によっては何ら影響を受けなかったが, 関節炎ラットにおける胃粘膜損傷の増悪は L-NAME およびアミノグアニジンのいずれによっても有意に抑制された. また, 正常ラットの胃粘膜では iNOS 酵素活性および iNOS mRNA 発現はほとんど認められなかったのに対し, 関節炎ラットでは著明に増大していた. これらの結果から, 関節炎ラットにおけるインドメタシン誘起胃粘膜損傷の増悪には, おそらく iNOS 由来の NO が関与していることが判明した. しかし, 関節炎ラットの胃粘膜において iNOS 誘導の機序については不明であり, NSAIDs の胃粘膜傷害性の増大機序を明らかにするためにも更なる検討が必要である.

3. 選択的COX-2阻害薬の胃粘膜傷害性

近年, 消化傷害性の少ない抗炎症薬として幾つかの選択的 COX-2 阻害薬が開発されており, 臨床においても注目されている. 元来, COX-1 は常時発現し, 粘膜恒常性維持に関与しており COX-2 は平常時にはほとんど発現しておらず, 炎症などの病態部位において誘導され, 種々の炎症反応に関与していると考えられてきた. すなわち, 選択的 COX-2 阻害薬は胃粘膜などの恒常性維持に重要である COX-1 活性には影響を与えることなく, 炎症部位における COX-2 由来の PG 産生のみを阻害するため, 消化管傷害などの副作用が軽減されると考えられている. しかし, 消化管粘膜の統合性維持における COX アイソザイムの役割については様々な報告が為されており, ある状況下における胃粘膜防御においては COX-1 のみならず COX-2 由来の PGs も重要な役割を担っていることが示されている (10). また, 一旦発生した潰瘍の治癒においても COX-2 由来の PGs が重要であり, 従来の非選択的 NSAIDs と同様に選択的 COX-2 阻害薬が潰瘍治癒を有意に遅延させることが報告されている (11). このように, 選択的 COX-2 阻害薬の安全性については疑問な点も多く, より詳細な検討が必要である. それゆえ, 胃粘膜傷害性が増大している関節炎ラットにおける COX-2 選択的阻害薬の影響を検討することは, 臨床的観点からも非常に興味深い.

図3にインドメタシンおよび選択的 COX-2 阻害薬の正常および関節炎ラットにおける胃粘膜傷害性について示した. 正常ラットにおいては, これまでの報告と同様に選択的 COX-2 阻害薬の一つであるロフェコキシブは, 100 mg/kg の高用量でも胃粘膜に全く傷害

図2 正常および関節炎ラットにおけるインドメタシン誘起胃損傷に対する各種薬物の効果

18時間絶食したラットにインドメタシン (25 mg/kg) を皮下投与し, 4時間後に胃損傷を評価した. L-NAME (20 mg/kg), アミノグアニジン (20 mg/kg) およびデキサメサゾン (3 mg/kg) はインドメタシン投与 18時間前および2時間前に経口投与した. (文献2より改変)

性を示さなかった. これに対して, FCA 投与 14 日目の関節炎ラットではロフェコキシブはインドメタシンと同様に用量依存的な胃損傷を惹起した. この結果は臨床的にも極めて重要であり, 選択的 COX-2 阻害薬も従来の NSAIDs と同様に RA 患者に対する使用においては胃粘膜傷害などの副作用に注意する必要があることを示唆している.

胃粘膜における COX-2 発現を検討したところ, 正常ラットではほとんど発現は認められなかったのに対して, 関節炎ラットでは著明な COX-2 発現が観察され, また胃粘膜 PGE₂ 含量も有意に増大していた. さらに, 関節炎ラットの胃粘膜では血管透過性が正常ラットと比較して有意に亢進していることも観察された. 血管透過性の亢進は胃粘膜の微小循環系などに何らかの傷害が存在していることを示唆するものであり, そのような傷害の結果 COX-2 などの炎症に関連する誘導型酵素が発現した可能性が推察される. 実際, 著者らは胃粘膜に軽微な傷害を与えた場合にも COX-2 発現が増大することを報告している (12). すなわち, 関節炎ラットでは胃粘膜に血管透過性の亢進を伴った傷害が存在しているが, COX-2 由来の PG 産生により傷害の更なる進展が防御されていた可能性が考えられる. 関節炎ラットで認められた胃粘膜血管透過性の亢進の機序については不明であるが, 関節炎に付随した痛による慢性的ストレスや全身性の炎症反応によることなどが考えられる. また, COX-2 発現の増大は iNOS 誘導とも関連している可能性もあり, 損傷増悪機序の解明という点でも興味深いところである.

図3 正常および関節炎ラットにおけるインドメタシンおよびロフェコキシブの胃粘膜傷害性
18時間絶食したラットにインドメタシン (30 mg/kg) およびロフェコキシブ (10 ~ 100 mg/kg) を経口投与し、4時間後に胃損傷を評価した。(文献4より改変)

4. 慢性胃潰瘍の治癒に及ぼす影響

実験的に作製した慢性潰瘍の治癒がインドメタシンなどの NSAIDs の連続投与により有意に遅延することが知られている。しかし、慢性潰瘍の治癒反応が関節炎によって影響を受けるのか、またインドメタシンなどの NSAIDs 連続投与による治癒遅延が関節炎によってさらに修飾されるのかについては不明である。そこで著者らは、慢性潰瘍モデルとして知られている焼灼潰瘍モデルを用いて、関節炎ラットにおける慢性潰瘍の治癒反応を正常ラットと比較検討した。左非投与足がまだ浮腫を発症していない FCA 投与7日目に70度に熱した金属製のコテ (直径9 mm) を20秒間ラットの胃漿膜に接触させることにより慢性潰瘍を惹起した。この潰瘍は作製3日後に最大に達し、その際の正常および関節炎ラットの潰瘍面積はほぼ同程度であった。正常ラットの潰瘍は経日的に治癒縮小したが、関節炎ラットにおける治癒反応は正常ラットと比較して有意に遅延していた (図4A)。すなわち、関節炎ラットでは NSAIDs による胃粘膜傷害性が増大しているのみならず、一旦発生した潰瘍の治癒反応も遅延していることが判明した。また、インドメタシンの連続投与は正常ラットにおける潰瘍治癒も有意に遅延させるが、関節炎ラットではインドメタシンの治癒遅延作用がさらに助長された (図4B)。これに対して、L-NAME の連続投与は正常ラットおよび関節炎ラットのいずれの治癒反応に対しても有意な影響を及ぼさなかったことから、関節炎ラットにおける治癒遅延現象には iNOS/NO は関与しないものと考えられる。

先述の如く、著者らはアジュバント関節炎ラットでは基礎胃酸分泌が正常ラットに比較して有意に増大していることを観察している。一般に、胃酸分泌は慢性潰瘍の治癒に対する遅延因子の一つとして考えられており、酸分泌抑制薬の連続投与は酢酸誘起の慢性潰瘍の治癒を有意に促進することが知られている。従って、関節炎ラットで観察された慢性潰瘍の治癒遅延が酸分泌の増大に関連している可能性が十分に考えられる。実際、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールの連続投与は正常および関節炎ラットにおける慢性潰瘍の治癒を有意に促進することを認めた (図4B)。しかし、オメプラゾール処置下においても、正常ラットと比較して関節炎ラットでは潰瘍治癒は有意に遅延しており、胃酸分泌以外の機序が関与しているものと推察される。

以前より慢性潰瘍の治癒において、種々の細胞増殖因子が重要な役割を担っていることが示されている。実際、慢性潰瘍の治癒反応は塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) などの連続投与により有意に促進することが報告されている (13)。著者らも bFGF の酸安定型誘導体である CS-23 を連続投与したところ、正常ラットにおける慢性潰瘍の治癒を有意に促進することを観察した (図4B)。興味深いことに、関節炎ラットにおいて観察された慢性潰瘍の治癒遅延に対しても有意な促進作用が観察され、その作用はオメプラゾールと比較してもより強力であった。そこで、正常および関節炎ラットにおける胃粘膜 bFGF 発現を検討したところ、正常ラットでは潰瘍作製直後から著明な bFGF 発現の増大が観察されたが、関節炎ラットで bFGF 発現の増大が著明に減弱していた。これらの結果は、関節炎ラットにおける慢性潰瘍の治癒遅延の機序として、bFGF などの細胞増殖因子の発現低下が関与している可能性が推察される。

5. インドメタシン誘起小腸傷害

これまで、NSAID による消化管傷害は主として胃を中心に検討されてきた。しかし近年、カプセル内視鏡などの進歩により小腸の観察が容易になり、NSAID の消化管傷害の一部は小腸傷害に起因していることが明らかになってきた。そこで、インドメタシン誘起小腸傷害についても正常および関節炎ラットで比較検討した。正常ラットではインドメタシンの 10 mg/kg 以上の用量で投与24時間後には空回腸を中心に重篤な出血性損傷を惹起した。一方、関節炎ラットでは 3 mg/kg の用量から明らかな小腸傷害が認められ、6 mg/kg の用量では正常ラットにおける 10 mg/kg の

図4 正常および関節炎ラットにおける慢性潰瘍の治癒ならびに各種薬物の効果

A: 潰瘍面積の経時変化. B: 潰瘍治癒に対する各種薬物の効果. 慢性潰瘍は 70℃ に加熱した金属製コテをラットの胃前壁に 1 分間押し当てることにより作製した (焼灼潰瘍). 潰瘍作製 3 日後より, インドメタシン (1 mg/kg) およびオメプラゾール (30 mg/kg) は 1 日 1 回経口投与し, L-NAME (20 mg/kg) および CS-23 (300 ng/kg) は 1 日 2 回, 7 日間経口投与し, 潰瘍作製 10 日目に潰瘍面積を評価した. (文献 3 より改変)

場合よりも約 2 倍の傷害が観察された. また興味深いことに, インドメタシン誘起小腸傷害の発生は正常ラットにおいては 6 時間以降から観察されるのに対し, 関節炎ラットでは 3 時間後には著明な損傷の発生が, 6 時間後では極めて重篤な傷害の発生を認めた. この結果は, 関節炎ラットではインドメタシン誘起小腸傷害の発生が早まっていることを示唆しており, この現象が小腸傷害の増悪に繋がったも可能性が考えられる.

正常ラットにおけるインドメタシン誘起小腸傷害は, 抗生物質であるアンピシリンにより著明に, またデキサメサゾンおよびアミノグアニジンにより有意に抑制されることから, 腸内細菌および iNOS/NO が関与しているものと考えられている. 関節炎ラットにおいても, これらの薬物の投与によりいずれも有意に抑制されることから, 基本的な病態に関与するメディエーターは同じであると考えられるが, 損傷増悪機序や損傷

がより早期から観察された原因については不明なままである. しかし, 胃のみならず小腸においても NSAIDs の傷害性が増大していることは臨床的観点からも興味深く, その機序に関する更なる検討が必要であると思われる.

6. おわりに

アジュバント関節炎ラットを用いた一連の検討から, 関節炎ラットではインドメタシンなどの NSAIDs による消化管傷害性が正常ラットと比較して著明に増大していることが明らかとなってきた. その増悪機序としては, 関節炎ラットの胃粘膜における iNOS 由来の NO が関与しているものと推察される. また, 消化管障害性の少ない抗炎症薬として注目されている選択的 COX-2 阻害薬が関節炎ラットでは明らかな胃粘膜損傷を惹起することから, 関節炎ラットにおいては, COX-1 のみならず, COX-2 もまた胃粘膜防御において重要な役割を果たしている可能性が推察される. また, 関節炎ラットでは慢性胃潰瘍の治癒も正常ラットと比較して有意に遅延していることが判明した. その遅延機序としては関節炎ラットの胃粘膜では潰瘍発生後に認められる bFGF などの細胞増殖因子の発現異常に起因していることが判明した.

これら一連の検討の結果は, 実際の RA などの慢性的な全身性炎症状態における消化管粘膜機能や NSAIDs などの薬物に対する感受性が変化していることを示唆するものであり, 臨床的にも興味深い. RA 患者に対する NSAIDs の使用は特に慎重になる必要があると考えられ, また RA などをターゲットとした抗炎症薬などの開発においては, 関節炎を発症させた動物を用いた基礎研究を行うことが副作用の軽減という観点からも重要であると考えられる.

文 献

- 1) Fries JF, et al. Gastroenterology. 1989;96:647-655.
- 2) Kato S, et al. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:833-884.
- 3) Kato S, et al. Digestion. 2001;63:171-179.
- 4) Kato S, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303:503-509.
- 5) Kato S, et al. Dig Dis Sci. 2001;46:1690-1699.
- 6) Schleyerbach R, et al. Agents Actions. 1984;15:392-397.
- 7) Rainsford KD. Dig Dis. 1978;23:521-530.
- 8) Ribbons RA, et al. Gastroenterology. 1995;108:705-711.
- 9) Yasuhiro T, et al. Pharmacol Res. 1997;36:333-338.
- 10) Yamamoto H, et al. J Physiol Paris. 1999;93:405-412.
- 11) Mizuno H, et al. Gastroenterology. 1997;112:387-397.
- 12) Hirata T, et al. Br J Pharmacol. 1997;122:447-454.
- 13) Folkman J, et al. Sciences. 1997;235:442-444.