総説

NSAID 起因性小腸損傷の発生
—COX 阻害の病因論的役割—

竹内 孝治, 田中 晶子, 加藤 伸一, 天ヶ瀬紀久子

要約：非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) による小腸障害性は、シクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害に基づく内因性プロスタグランジン (PG) の産生低下に端を発した防御系の脆弱化を背景として、腸運動亢進、粘液分泌低下、腸内細菌の粘膜内浸潤、誘導型一酸化窒素産生酵素 (iNOS) の発現、一酸化窒素 (NO) の過剰産生、好中球浸潤および活性酸素などにより説明される。従来、消化管粘膜の恒常性維持には COX-1 由来の PG が重要であると考えられてきたが、現在では COX-1 阻害のみでは損傷は発生せず、COX-1 阻害に加えて COX-2 阻害も NSAID の消化管障害性に必須であることが判明している。NSAID の投与後には、COX-1 阻害により COX-2 が誘導され、COX-2 由来の PG が代償的に COX-1 阻害に基づく機能変化も含めた有害事象に対して保護的に働くため、COX-2 を同時に阻害することが小腸損傷の発生に必要なわけである。NSAID 投与後に見られる事象の中でも、小腸運動の亢進や粘液分泌の減少は、腸内細菌の粘膜内浸潤、好中球浸潤、および iNOS 誘導などの他の事象に先行して認められる。COX-1 阻害は PG 産生の抑制を介して、小腸運動亢進や粘液分泌の低下を誘起し、腸内細菌の浸潤および iNOS 発現誘導までは生じるが、引き続き生じる NO 産生や好中球浸潤などは同時に誘導されてくる COX-2 由来の PG により抑制されるため、COX-1 阻害のみでは損傷発生に繋がらない。腸内細菌の代わりに胃酸が重要な役割を果たしているという違いはあれ、同様の結果は NSAID の胃障害性についても得られており、NSAID による消化管障害の発生には COX-1 と COX-2 の両者の阻害が関係しており、COX-2 も消化管粘膜の恒常性維持において重要な役割を演じているものと思われる。

はじめに

近年、わが国でも高齢化に伴い関節リウマチや骨粗鬆症等の患者数が増加しており、インドメタシン等の非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal antiinflammatory drug: NSAID) の使用量が増大している。NSAID はシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することにより炎症部位におけるプロスタグランジン (prostaglandin: PG) 産生を抑制し、抗炎症作用を発揮するが、有害反応として重篤な消化管障害を誘発するために、その使用に大きな制限が生じている(1-3)。これまで、NSAID の消化管障害としては胃障害ばかりが注目され、下部消化管における障害は軽視されてきたが、最近のカプセル型内視鏡やダブルバルーン小腸内視鏡の開発により、NSAID 服用患者の小腸においても糜爛や潰瘍が認められ、また発生頻度も胃の場合と同等、もしくはそれ以上であることが判ってきた(4)。実験動物においても、NSAID の投与により重篤な損傷が空・回腸部を中心に多発することが知られている(5-7)。

一方、COX はアラキドン酸から PG を産生する際の律速酵素であり、一般的に COX-1 と COX-2 の2種類のアイソザイムが知られている。COX-1 はほとんど全ての組織に恒常的に存在しており、とくに胃腸粘膜および血小板などに多く分布している。一方、COX-2 は平常時にはほとんど発現していないが、エンドトキシンやサイトカインなどの刺激により多くの組織で誘導され、特に炎症反応において重要な役割を演じている(8)。このような組織分布や発現の相違から、従来、消化管粘膜の恒常性維持には COX-1 由来の PG が重要であると考えられてきた。しかし最近の研究により、COX-1 阻害のみでは消化管障害は発生せず、COX-1

障害に加えて, COX-2 障害も必要であることが示されている (9-11).

本稿では NSAID によって誘起される小腸障害について, インドメタシンを例に, NSAID 投与後の機能変化と COX 障害の関連に焦点を当て, これらの因子を薬理的に検証すると共に, 特に背景要因として重要である COX 障害の病因論的役割について, COX アイソザイムとの関連も含めて概説する.

1. NSAID による小腸損傷の発生

インドメタシンなどの NSAID をラットに投与した場合, いかなる投与経路であっても, 1 回投与後 24 時間以内に, 空・回腸に多数の出血性損傷が発生する. ラットにおける胃粘膜障害性は通常 20 mg/kg 以上の用量を要するが, 小腸障害性は 6 mg/kg 以上の用量で認められ, また, 胃障害の発生は絶食条件を必要とするが, 小腸障害性は通常飼育下において観察され, 絶食下では認められない (7, 12). NSAID による小腸障害の成因として, PG 低下をはじめ, 胆汁酸, 腸内細菌, 一酸化窒素 (nitric oxide: NO), 誘導型 NO 産生酵素 (inducible NO synthase: iNOS), および小腸運動などが挙げられるが, COX 障害に基づく内因性 PG の低下が最も重要な背景要因である (5-7, 13, 14). ただし, アスピリンについては, 他の NSAID と同様に小腸における PGE₂ 産生を阻害するにも拘らず, 小腸損傷を誘起しない (15). すなわち, PG 低下は障害発生における必要条件の 1 つであるが, 他の因子の存在が必須であることを意味している.

1) 損傷発生に先行して観察される種々の機能変化および事象

インドメタシンの投与後 3 時間以内に腸内細菌の粘膜内浸潤が認められ, 引き続き好中球浸潤および iNOS 発現の増大が認められる (図 1). 小腸損傷は投与 6 時間以降に顕在化し, その重篤性は経時的に増大する. 小腸粘膜における NO 量も時間経過に伴い増大するが, この場合の NO 産生は非選択的 NOS 阻害薬である N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) や比較的選択的 iNOS 阻害薬であるアミノグアニジンで有意に抑制される (16). L-NAME は正常粘膜における NO 産生も抑制するが, アミノグアニジンは影響を与えないため, インドメタシン投与後に認められる NO 産生は iNOS 由来であることが理解される. 事実, インドメタシン処置ラットの腸では投与 3 時間後から iNOS mRNA の発現が認められる. もちろん, 小腸粘膜における iNOS 発現はインドメタシンに特有の反応ではなく, 他の NSAID でも同様に観察される. そ

図1 インドメタシン (10 mg/kg) の皮下投与後に観察されるラット小腸における腸内細菌浸潤数, 好中球活性および iNOS 活性と損傷発生の経時的変化 (文献 13 より一部改変して引用)

の他, インドメタシン投与後には顕著な小腸運動性の亢進や粘液分泌の低下が認められる (13, 14). 特に小腸運動性の亢進はインドメタシン投与後にみられる機能変化の中で最も早期に生じるものであり, 腸内細菌の粘膜内浸潤など, 他の有害事象に先行して認められる (13).

2) 損傷発生および種々の有害事象に対する薬物効果

インドメタシンによって誘起される小腸損傷は, PG の補足を目的とした PGE₂ の前投与, 抗菌物質であるアンピシリン, および抗コリン薬であるアトロピンなどによって抑制される (7, 11-14). また, 小腸損傷の発生は iNOS 阻害薬であるアミノグアニジンや iNOS 発現を転写レベルで抑制するデキサメサゾンの前投与, あるいは動物を前もって絶食することによっても抑制される (12, 16). Boughton-Smith らは NSAID 投与下における iNOS 発現が腸内細菌由来のリポポリサッカライド (lipopolysaccharide: LPS) によって誘導されることを報告している (17). 腸内細菌の粘膜内浸潤はインドメタシン投与の 3 時間後に観察されるが, この過程はアンピシリンや PGE₂ の前処置によって有意に抑制され, 同時に iNOS 発現も抑制される (12). 同様な結果はアトロピンの前処置および絶食によっても得られる. これらの結果は, 腸内細菌の存在が NSAID 投与後の iNOS 発現および小腸損傷の発生に必須であることを意味している. このことは, 小腸損傷の発生が無菌ラットでは認められないことから理解される (18). NSAID 投与後に腸内細菌の粘膜内浸潤が生じる機序については必ずしも明確ではないが, アトロピンの有効性から推察した場合, 小腸運動性の異常が少なくとも一部関与しているものと考えられる.

インドメタシンによる小腸運動の亢進は PGE₂ やアトロピンによって著明に抑制されるが, アンピシリン

やアミノグアニジンでは影響されない(13). アトロピンがインドメタシン投与後の腸内細菌の粘膜内浸潤や iNOS 発現を抑制することは前述した通りである. 最近, 視床下部ホルモンの1つである副腎皮質刺激ホルモン放出因子の誘導体であるウロコルチンがインドメタシンによる小腸運動亢進を低下し, 結果的に小腸損傷を抑制することも報告されている(19). 一方, 粘液分泌も小腸粘膜バリアーの維持に寄与しており, 事実, 小腸における粘液分泌や粘液ゲルの形成に重要である Muc2 遺伝子発現は, PGE_2 によって増大し, 逆にインドメタシンなどによって低下する(20-22). また, 粘液分泌を増大する防御系薬剤により iNOS 発現が抑制され, 損傷の重篤性も低下する(21, 22). これらの結果からも, NSAID 投与後に観察される小腸運動の亢進や粘液分泌の低下が, おそらく腸粘膜のバリアー機能を脆弱化させることにより, 腸内細菌の粘膜内浸潤を促すものと推察される. その他, 胆汁酸の吸着剤であるコlestチラミンも腸内細菌の粘膜内浸潤や iNOS 発現の抑制を介して小腸損傷を有意に防止することが報告されており(23), 胆汁酸も NSAID 投与後の腸内細菌の浸潤機序に一部寄与しているものと思われる.

上述した知見より, NSAID による小腸傷害性の発生機序は以下のように推察される (図2). NSAID 投与後には, COX 阻害作用に基づき PG 産生が低下し, 小腸運動性の亢進ならびに粘液分泌の低下が誘起され, それに伴い腸内細菌の粘膜内への浸潤が生じる. 引き

続き, 腸内細菌から遊離される LPS の刺激により iNOS が誘導され, 多量の NO が産生される. NO は好中球の活性化により産生される酸素ラジカルと反応し, パーオキシナイトライト (ONOO^-) になり, 腸粘膜に対して傷害的に作用し, 重篤な損傷が発生するものと思われる(24). この事は小腸障害の発生が抗好中球抗体および抗酸化剤によっても有意に抑制されることから支持される(7, 25).

3) 損傷発生における内因性 NO の二面的役割

インドメタシン誘起小腸損傷の発生において iNOS/NO が傷害因子として働いていることは前述した通りである. しかし, 非選択的 NOS 阻害薬である L-NAME の作用は複雑であり, 本薬剤をインドメタシン処置の30分前に投与した場合には損傷を増悪させるが, インドメタシン投与の6時間後に投与した場合には, 選択的 iNOS 阻害薬であるアミノグアニジンと同様に, 障害発生を有意に抑制する(16). もちろん, いずれの場合も L-NAME の作用は L-アルギニンの併用投与により拮抗される. 一方, NO の保護作用については, インドメタシン誘起小腸損傷が NO 供与体である NOR-3 の投与によって用量依存的に抑制されること, さらに NOR-3 は小腸運動の抑制や粘液分泌の増大を介して, インドメタシン投与後に生じる腸内細菌の粘膜内浸潤を抑制することなども報告されている(26). このように, NSAID による小腸障害の発生において内因性 NO は両面作用を演じており, cNOS/NO

図2 NSAID 小腸損傷の発生を時系列的に観た場合に各時間帯で関与する種々の因子とそれらに影響を与える薬剤

は保護的に作用し, 逆に iNOS/NO は傷害的に作用する. 実際, cNOS/NO は COX-1/PG と同様に小腸粘膜の恒常性維持において重要な役割を演じており, L-NAME を COX-2 阻害薬と併用投与することにより, COX-1 阻害薬と COX-2 阻害薬の併用投与と同様に, 小腸損傷を誘起する (27).

4) アスピリンの例外的作用

前述したように, アスピリンは小腸粘膜 PGE₂ 含量を他の NSAID と同様に低下させるにも拘らず, ラットでは小腸損傷を誘発しない (15). 投与されたアスピリンは速やかに血中エステラーゼによって加水分解され, サリチル酸に代謝される. サリチル酸は COX-1 阻害活性を有さず, COX-2 に対してのみ抑制作用を示すため, 単独投与によっては胃腸障害性を示さない (15, 28). 興味あることに, サリチル酸をインドメタシンと併用投与することにより, 後者の小腸障害性は用量依存的に抑制される (15). また, サリチル酸はインドメタシン投与後の小腸運動の亢進および腸内細菌の粘膜内浸潤も抑制する. アスピリンもサリチル酸と同様にインドメタシン投与後の機能変化および損傷発生を抑制する. サリチル酸がいかなる機序により小腸運動を抑制するかについては不明であるが, この作用によってアスピリンがなぜ, 粘膜内 PGE₂ 含量を低下させるにも拘らず, 小腸障害性を示さないかを説明できるものと思われる. その他, アスピリンは他の NSAID と異なり, COX-2 をアセチル化することにより非可逆的に阻害する一方で, アセチル化 COX-2 により粘膜保護作用を有するリポキシン A₄ が産生されることも知られている (29, 30). しかし, アスピリンの小腸粘膜保護作用におけるリポキシン A₄ の関与については不明である.

2. NSAID 小腸損傷の発生と COX 阻害

冒頭でも述べたように, COX 阻害に基づく PG 産生の低下が NSAID 誘起胃腸損傷発生の最も重要な背景要因であることには疑問の余地はない. 従来の NSAID は COX-2 のみならず COX-1 も阻害し, 多くの場合, COX-1 をより強く阻害する. COX-1 は生体の恒常性維持に重要であることから, 従来, NSAID による胃腸損傷の発生は COX-1 阻害と密接に関連するものと考えられていた. しかし現在では, NSAID による消化管障害の発生には COX-1 と COX-2 の両阻害の必要性が判明している (9-11).

1) 損傷発生における COX-1 および COX-2 阻害の必要性

選択的 COX-1 阻害薬である SC-560 や選択的

COX-2 阻害薬であるロフェコキシブは, 単独投与では小腸に障害性を示さない (11). もちろん, ロフェコキシブは小腸粘膜における PG 産生に影響を及ぼさないが, SC-560 は投与 3 時間後において PGE₂ 産生をインドメタシンの場合と同様に著明に抑制する. しかし, ロフェコキシブと SC-560 を併用投与した場合にはインドメタシンと同様に出血性損傷が認められ, しかも, 損傷の重篤性は各薬剤の用量に依存して増大する (図 3). このような結果は, NSAID の小腸障害性が COX-1 阻害に起因するという従来の提言とは矛盾するものであり, 障害発生には COX-1 阻害以外に COX-2 阻害も必要であることを意味している.

2) NSAID 投与後における COX-2 の発現

COX-2 は誘導型の酵素であり, 正常状態では消化管粘膜には発現していない. それでは, なぜ, 小腸障害の発生に COX-2 阻害が必要であるのか? このような疑問は, NSAID 投与によって小腸粘膜で COX-2 が発現誘導されることで説明される. インドメタシンを含め, NSAID 処置ラットの腸では投与 2 時間後より COX-2 mRNA が誘導され, 6 時間後では上皮細胞等に COX-2 タンパク質の発現も認められる (11). 同様な結果は選択的 COX-1 阻害薬である SC-560 の投与後にも観察されるが, 選択的 COX-2 阻害薬であるロフェコキシブでは認められない (図 4A). さらに, SC-560 投与後に認められる COX-2 発現は小腸粘膜での PGE₂ 産生にも影響を与えることが判明している. インドメタシンは投与 3 時間後ではほぼ 90% の PGE₂ 含量の低下を示し, その効果は 24 時間後まで持続する (図 4B). 一方, SC-560 も 3 時間後ではインドメタシ

図3 選択的 COX-1 阻害薬 SC-560 と選択的 COX-2 阻害薬ロフェコキシブのラット小腸に対する障害性
SC-560 およびロフェコキシブを, 経口的に単独および併用投与し, 24 時間後に剖検した. (文献 10 より一部改変して引用)

図4 ラット小腸における COX 阻害薬による COX-2 発現 (A), インドメタシンと SC-560 の PGE₂ 産生に対する影響 (B), および インドメタシンによる COX-2 発現に対する各種薬剤の影響 (C)
A: インドメタシン (10 mg/kg), SC-560 (10 mg/kg) およびロフェコキシブ (10 mg/kg) の経口投与 3 時間後におけるラット小腸における COX-1 および COX-2 の発現. B: インドメタシン (10 mg/kg) および SC-560 (10 mg/kg) の経口投与後における小腸粘膜 PGE₂ 含量の経時的変化 (*v.s. 投与前値; *v.s. インドメタシン). C: インドメタシン (10 mg/kg) 投与 3 時間後における COX-2 発現に対する PGE₂ (0.3 mg/kg), アンピシリン (800 mg/kg), およびアトロピン (3 mg/kg) の影響; PGE₂ およびアトロピンはインドメタシン投与の 1 時間前に皮下投与し, アンピシリンはインドメタシン投与の 24 時間前と 30 分前に経口投与した. (文献 10 および 31 より一部改変して引用)

ンと同程度の PGE₂ 含量の低下を誘起するが, 投与 6 時間目以降から PGE₂ 含量は徐々に回復し, 12 時間目では正常動物で認められるレベルの約 85% にまで達する. このような現象はたとえ SC-560 を 6 時間毎に 2 回投与しても同様に認められ, また興味あることに選択的 COX-2 阻害薬の併用投与により完全に抑制される. すなわち, SC-560 の投与後に観察される PG 産生能の回復は, 薬物効果の持続時間に依存したのではなく, COX-1 阻害により発現誘導された COX-2 に依存した PG 産生を反映するものと考えられる. もちろん, インドメタシンは非選択的な COX-1/COX-2 阻害薬であり, 誘導された COX-2 による PG 産生も抑制するため, SC-560 の場合と異なり, 腸粘膜の PG 産生能は回復しない. すなわち, SC-560 による COX-1 阻害下に COX-2 が誘導され, COX-2 によって産生される PG が代償的に粘膜保護作用を示すものと考えられる.

NSAID 投与後に認められる COX-2 の発現機序については不明であるが, 同様な現象は SC-560 によっても誘導されることから, COX-1 阻害によって誘起される事象, すなわち腸運動の亢進や腸内細菌の浸潤と機能的に関連する. 前述したように, NSAID 投与時に

は腸内細菌の粘膜内浸潤が生じるため, COX-2 発現も iNOS の場合と同様に腸内細菌から遊離された LPS によって誘導される可能性が考えられる. 実際, SC-560 によって誘導される COX-2 発現や投与 12 時間後における粘膜内 PGE₂ 含量の回復は PGE₂, アトロピン, およびアンピシリンによって抑制される (11, 31) (図 4C). すなわち, NSAID 投与後に生じる COX-2 発現は, 小腸運動の亢進および腸内細菌の浸潤と密接に関連することが理解される. 最近, Watanabe らは (32), インドメタシン誘起小腸障害が toll-like receptor 4 (TLR4) のノックアウト動物で抑制されることから, 腸内細菌/LPS が TLR4/MyD88 を介して炎症反応を惹起し, 小腸損傷の発生に密接に関わっていることを報告している. また, NSAID 投与後には小腸粘膜内で TNF α の上昇なども報告されており (33), TNF α も NSAID による COX-2 発現に関与している可能性が考えられる.

3) NSAID 投与後に観られる種々の事象と COX 阻害の関連

NSAID による小腸損傷の発生は, 内因性 PG の産生低下に端を発した防御系の脆弱化を背景として, 腸運動亢進, 粘液分泌低下, 腸内細菌浸潤, iNOS/NO 産

生, 好中球浸潤および活性酸素などにより説明されるが, これら因子と COX 阻害との関連性も選択的 COX 阻害薬を用いて検討されている (34). 前述したように, NSAID の投与後には, 顕著な小腸運動の亢進が認められる (13). 同様な作用は選択的 COX-1 阻害薬である SC-560 でも観察されるが, COX-2 阻害薬であるロフェコキシブでは認められない. 小腸運動の異常亢進や粘液分泌の低下は腸粘膜バリアーの脆弱化を招き, 腸内細菌の粘膜内浸潤を誘起し, iNOS 発現を導くが, このような一連の現象は SC-560 の投与後にも認められる. しかし, iNOS 活性の増大や好中球浸潤の指標である MPO 活性の上昇はインドメタシン投与後には観察されるが, SC-560 の処置下では認められない. すなわち, COX-1 阻害は PG 産生の抑制を介して, 小腸運動の亢進や粘液分泌の低下を誘起し, これら機能変化を通じて腸内細菌の浸潤や iNOS 発現を誘導するが, 引き続き生じる iNOS による多量の NO 産生や好中球の遊走・活性化は同時に誘導されてくる COX-2 由来の PG により抑制されるため (35), 明白な損傷発生には繋がらないものと考えられる (図 5).

おわりに

本稿では NSAID 小腸損傷の発生機序に関し, 特に COX 阻害の病因論的役割について, COX アイソザイムとの関連も含めて概説した. 消化管粘膜の恒常性維持において COX-1 のみの重要性を説く提言はもはや

時代遅れであり, NSAID の小腸障害性を説明するためには COX-1 阻害のみでは不十分であり, COX-2 阻害も必要である. NSAID の投与後には, COX-1 阻害により COX-2 が誘導され, COX-2 由来の PG が代償的に COX-1 阻害に基づく有害事象に対して保護的に働くため, COX-2 を同時に阻害することが小腸障害性の発現に必要なわけである. この場合の COX-2 発現は COX-1 阻害によって誘起される小腸運動の亢進や引き続き生じる腸内細菌の浸潤と機能的に関連するものと推察される. また, NSAID によって誘起される小腸損傷の発生に関し, NSAID 投与後の機能変化と COX 阻害の関連性も明らかとなった. 腸内細菌の代わりに胃酸が重要な役割を果たしているという違いはあれ, 同様の結果は NSAID の胃障害性についても得られており (9, 10), NSAID の消化管障害性には COX-1 と COX-2 の両者の阻害が関係しており, COX-2 も消化管の粘膜恒常性維持において重要な役割を演じていることが理解される. このような NSAID 小腸損傷の発生における COX アイソザイムの役割解明は, 今後, NSAID 消化管障害に対する有効な治療薬の開発のみならず, 副作用の少ない安全な NSAID の創薬にも繋がるものと期待される.

文 献

- 1) Vane JR. Nature New Biol. 1971;231:232-235.
- 2) Miller TA. Am J Physiol. 1983;245:G601-G623.
- 3) Hawkey CJ, et al. Gastroenterology. 1985;89:1162-1188.
- 4) Maiden L, et al. Gastroenterology. 2005;128:1172-1178.
- 5) Fang WF, et al. Am J Dig Dis. 1977;22:749-760.
- 6) Whittle BJR. Gastroenterology. 1981;80:94-98.
- 7) Konaka A, et al. Pharmacol Res. 1999;40:517-524.
- 8) O'Neill GP, et al. FEBS Lett. 1993;330:156-160.
- 9) Wallace JL, et al. Gastroenterology. 2000;119:706-712.
- 10) Tanaka A, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:90-101.
- 11) Tanaka A, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;300:754-761.
- 12) Takeuchi K, et al. Dig Dis Sci. 2006;51:1250-1259.
- 13) Takeuchi K, et al. Digestion. 2002;66:30-41.
- 14) Takeuchi K, et al. Clinica Chimica Acta. 2010;411:459-466.
- 15) Takeuchi K, et al. J Physiol Paris. 2001;95:51-57.
- 16) Tanaka A, et al. J Physiol Pharmacol. 1999;50:405-417.
- 17) Boughton-Smith N, et al. Br J Pharmacol. 1993;110:1189-1195.
- 18) Robert A, et al. Prostaglandins. 1977;14:333-341.
- 19) Kubo Y, et al. Dig Dis Sci. 2010;55:1570-1580.
- 20) Kunikata T, et al. Dig Dis Sci. 2002;47:894-904.
- 21) Kamei K, et al. Dig Dis Sci. 2008;53:2657-2666.
- 22) Amagase K, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:S111-S118.
- 23) Takahira Y, et al. Gastroenterology. 2006;130:A-487.
- 24) Miller MJS, et al. Gastroenterology. 1995;109:1475-1483.
- 25) Mizoguchi H, et al. J Gastroent Hepatol. 2001;16:1112-1119.
- 26) Tanaka A, et al. J Physiol Paris. 2001;95:35-41.
- 27) Ohno R, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2004;310:821-827.
- 28) Komoike Y, et al. Dig Dis Sci. 2002;47:1538-1545.
- 29) Fiorucci S, et al. Gastroenterology. 2002;123:1598-1606.
- 30) Wallace JL, et al. Trends Pharmacol Sci. 2003;24:323-326.
- 31) Tanaka A, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:38-45.
- 32) Watanabe T, et al. Gut. 2008;57:181-187.
- 33) Bertrand V, et al. Br J Pharmacol. 1998;124:1385-1394.
- 34) Tanaka A, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;303:1248-1254.
- 35) Takeuchi K, et al. J Pharmacol Sci. 2010;114:248-261.

図 5 NSAID 誘起小腸損傷の発生における COX-1 および COX-2 阻害の役割