非ステロイド抗炎症剤による 胃粘膜障害の新しい評価

内視鏡下薬物直接投与法による——

星野照夫・遠藤 徹・草刈幸次・石田尚志*

rapid communication

Novel evaluation method of drug induced gastropathy using endoscopic sprayed drug delivery system

The effect of direct irritant action of anti-inflammatory powder drugs (all 25 mg) in canine gastric mucosa was studied using an endoscopic compressed air drug delivery system technique. Aspirin-induced mucosal lesions were limited to the target site of gastric mucosa in all dogs. Indomethacin (30%) and diclofenac Na (40%) induced superficial gastritis at the pyloric antrum, but did not appear to spray sites. Prednisolone caused the erosion and edema throughout the stomach. No lesions were induced by lactose and sucralose.

In the present study, we could observe the experimental gastric mucosal lesion at the target site of the gastric mucosa by an administration of a small amount of powdered drugs via an endoscope. The administration of powdered drugs by endoscopy is useful for the investigation of direct effects of those on the gastric mucosa.

Teruo Hoshino・Toru Endo・Koji Kusakari・
Masashi Ishida*

key words: endoscopy, ulcer, aspirin,
indomethacin, diclofenac Na

非ステロイド抗炎症剤(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)の内服により胃粘膜病変が惹起されることが知られている。この事実よりアスピリン、インドメサシンなどをラットに経口投与して実験潰瘍病変を形成させることで、抗潰瘍剤の薬物評価に利用されている¹⁾。しかし、これらの胃粘膜病変を生じさせる薬物は通常実験動物に当該薬物を多量に経口投与することで作成しており、そのため、病変の発生部位は一定していない。また、発生した病変自体が直接的な粘膜障害によるものと消化管吸収後に血行を介して起こした障害などの複合的結果を示していると考えられる。

これまでわれわれは、内視鏡観察下に、各種薬

物の原末を胃粘膜局所に投与することが出来る投薬装置を開発し、実験潰瘍病変の発生部位を一定化することに取り組んでいる²⁾。

今回は、本装置を利用して数種の NSAIDs を少量投与し、薬物の消化管吸収後に生ずる粘膜障害を極力排除し、これら薬剤の胃粘膜に対する直接障害について内視鏡的に検討した。

対象と方法

(1) 薬物の投与法

市販のエアーダスターガン(IWATA Co., Tokyo)を改造し、薬物を装填する部分を取り付けることで投薬装置を作成した(図1)。カートリッジに投薬する薬物を粉末化して入れ、装填部に装入し、圧縮空気とともに薬物をカテーテルを経由して内視鏡観察下に目的とする一定限局部位に散布した。圧縮空気の圧力は圧縮タンクの出口で2 kgf/cm²に設定した。なお、1回の薬物投与に使用する空気量は、大気圧で約60 mlとした。今回の実験に供した薬物はアスピリン、インドメサシン、ジクロフェナックナトリウムであり、比較対照として、プレドニゾロン、乳糖およびスクラルファートを使用した。なおインドメサシン、ジクロフェナックナトリウム、プレドニゾロンは特級試薬(和光純薬製)を使用し、他はいずれも局方品である。いずれの薬物も1回の投与量は25 mgとした。

(2) 内視鏡の評価法

実験は体重10 kgの雑種犬7頭を用い、crossover法で行った。ペントバルビタールナトリウム25 mg/kgにて静脈麻酔後、内視鏡(オリンパス社製XQ-10)を胃に挿入し、薬物投与した。薬物散布部位は胃体下部とし、1薬物についてイヌ7頭の胃に1カ所に1回のみ投与して評価した。内視鏡観察は、薬物投与直後、3時間後そして24時間後に施行し、胃粘膜の有無を判定した。さらに、1週間後そして2週間後にも経過観察を行った。胃粘膜障害が癒痕あるいは治癒を示した例は薬物散布部位を変更し、薬物をかえて検討を繰り返した。

結 果

薬剤散布直後の内視鏡観察では、いずれの薬物においても、散布による胃粘膜からの出血は認められなかった。すなわち、投薬投与圧2 kgf/cm²

* First Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学第一内科学教室

図1 内視鏡用の薬物投与装置

カートリッジ(A)に投与したい薬物を入れ、これを装填部(B)に装着、エアーガン(C)の圧縮空気を用いて内視鏡観察下に目的とする部位に投与する。

図2 アスピリン投与3時間後

アスピリン粉末の残存が散布部位にみられ、投与部およびその付近で点状出血が観察された。

による粉末薬物による機械的胃粘膜障害はみられなかった。

いずれの薬物も散布直径は、1.0 cm 程度であった。

3時間後の内視鏡観察では、アスピリン、インドメサシン、プレドニゾロン、スクラルファートで投与部位に薬物の残存を認めたが、ジクロフェナクナトリウム、乳糖は溶解しており、投与部位には残存が観察されなかった。アスピリン散布部位付近では点状出血を認めた(図2)。

24時間後の内視鏡観察では、アスピリン散布群では投与部位に一致して胃粘膜障害(潰瘍性病変)を7例全例(100%)に認めた(図3)。インドメサシン散布群では投与部位には胃粘膜障害がみられ

図3 アスピリン投与24時間後

アスピリン投与部位に一致して、潰瘍性病変がみられた。

ず、投与部位とは異なる幽門部に浮腫を伴った筒状あるいは斑状発赤などの表層性胃炎に該当する粘膜障害を7例中2例(30%)に認めた。また、ジクロフェナクナトリウムにおいても同様に、散布部位には粘膜障害が発生せず、7例中3例に幽門部表層胃炎(40%)の変化を認めた。プレドニゾロン散布群ではほぼ胃粘膜全体に発赤、浮腫と点状性凝血塊の散在性付着を全例(100%)に認めた。乳糖、スクラルファートでは全例、投与部位をはじめ、いずれの部位においても粘膜障害が観察されなかった。すなわち、本法を用いた薬物散布によって胃粘膜障害は生じなかった。

1週間後の観察では、アスピリン散布群の潰瘍性病変はほぼ癒痕期にまで回復していた。

また、インドメサシン、ジクロフェナクナトリウム、プレドニゾロン散布による粘膜障害はすべて消失していた。

2週間後の観察では、アスピリン散布群の潰瘍性病変は癒痕あるいは治癒した。

考 察

本装置は圧縮ガスを用いて薬物を散布するため、投与自体による粘膜障害が考えられる²⁾。本実験では投与圧を2 kgf/cm²と小さくした結果、いずれの薬物の投与直後にも出血が認められなかったこと、また、24時間後の乳糖、スクラルファートにも粘膜障害が観察されなかった事実より、実験方法それ自体による胃粘膜への機械的刺激に

表 1 非ステロイド抗炎症剤の投与で生ずる胃粘膜障害の種類

	投薬場所に病変形成	異所性の病変形成
タイプ 1	+	+
タイプ 2	+	—
タイプ 3	—	+
タイプ 4	—	—

タイプ 1：直接障害を起こす薬物で、投与量が多く血行を介する作用も出現した。あるいは、直接障害を起こさない薬物で、血行を介して作用したが、投与量が多く多発性に病変を形成し、たまたま投与場所にも病変を形成した。

タイプ 2：直接障害を起こす薬物で、投与量が少なく血行を介する作用が出現しなかった。

タイプ 3：直接障害を起こさない薬物で、血行を介して作用した薬物で病変を形成した。

タイプ 4：直接障害を起こさない薬物で、投与量が少なく血行を介した作用の出現もなかった。

病変の形成は、投与部分の直接障害の有無と同時に、それぞれの薬物によって異なる 2.5 mg/kg 当たりの薬物量が関与して出現する血行を介した作用の発現の有無により、4 タイプに分類、血行を介した作用が無視できるかどうかは、それぞれの薬物の作用強度によって異なる。

よる障害はなく、障害は薬剤自身により引き起こされたものと判断することが出来た。

従来のラットなど実験動物を用いた NSAIDs の経口投与により惹起された胃粘膜障害は、薬物による直接的な粘膜障害と消化管より吸収後血行を介してもたらされる障害との複合的な結果として、胃粘膜障害を評価していた。また、これまでに薬物による直接的な胃粘膜障害を生理的状态で肉眼的に評価できる方法は確立されていなかった。

本実験では、血行を介しての胃粘膜障害を極力排除し、直接的な粘膜障害を惹起する薬物を検索するために、薬物投与量はいずれの場合もきわめて少量の 2.5 mg/kg とした¹⁾。しかし、薬物によっては、この投与量でも血行を介した粘膜障害が出現することも考えられ、本実験で予想される 4 タイプの胃粘膜障害を想定した(表 1)。すなわち、投薬場所に病変を形成する場合と投薬場所以外の異所性の病変形成の組み合わせである。投薬場所にだけ病変が形成すれば直接障害(タイプ 2)であり、異所性にだけ病変が形成すれば血行を介した障害の可能性が高いことになる(タイプ 3)。

この直接障害の判定は、内視鏡観察下に本装置を使用したことではじめて可能になると思われる。すなわち胃粘膜の特定部位に限局して各薬物を投与でき、さらに、投与薬物は少量でも局所に対して高濃度となるため、薬物そのものが示す直接障害の判定が正確にできる利点を有している。

今回使用した NSAIDs をタイプ分類を考慮しながら評価した。

アスピリンは強い胃粘膜直接障害を呈した(タイプ 2)。これはすでに、1938 年 Douthwaite ら³⁾がヒトの胃の内視鏡観察によって、内服したアスピリン顆粒の付着した胃粘膜部位に出血とびらんを観察し、アスピリンによる胃粘膜直接障害を指摘した結果と一致している。しかし、それ以外の薬剤についての胃粘膜直接障害の程度について検討した場合には、体重当たりの NSAIDs の投薬量が多いことが原因との推測がなされていたが、確認手段がなかった¹⁾。

インドメサシンは 30% に、ジクロフェナクナトリウムは 40% に、薬物投与部位とは異なる部位に表層性胃炎を呈した(タイプ 3 およびタイプ 4)。これは、体重当たりの薬物投与量および障害発生部位が投与部位と異なる点から考えてみると、直接的な胃粘膜障害ではなく、一度吸収された薬剤が、血行を介して作用した障害と考えるほうが合理的と思われる。NSAIDs 投与による胃粘膜障害部位については、ラットを用いたこれまでの報告などから、プロスタグランジンを抑制⁴⁾、胃の蠕動運動亢進⁵⁾ など、他の種々の要因も関与しているものと思われる。

プレドニゾロンによる胃粘膜障害の特徴は、ほぼ胃全体にみられる障害所見であり、インドメサシン、ジクロフェナクナトリウムと同様に、胃粘膜直接障害はなく、吸収後に血行を介し障害を

もたらすものと考えられた(タイプ1)。

胃粘膜に直接散布された NSAIDs が粘膜防御機構に影響を与える一つの因子として、胃粘膜上での薬物の溶解度が関与することが予想される。さらに高濃度、高浸透圧の薬物の影響により粘膜防御機構の破綻することも想像された。しかし、今回の結果は、溶解度の低いアスピリンには粘膜直接障害が認められたが、同様に難溶解性であるインドメサシン、プレドニゾロンによる粘膜障害は直接障害とは考えがたく、薬物の溶解性の大小は粘膜直接障害と関係しないものと考えている。

直接薬物を胃内に投与する本装置は、今回使用の薬物以外の NSAIDs をはじめ抗生物質など、種々の薬物を溶解することなく、胃内の特定局所に投与することを可能とし、胃粘膜障害についての正確な検討が容易に行える利点がある。また、NSAIDs による胃粘膜障害の発生を抑制させる H_2 ブロッカーをはじめ^{6,7)}、種々の抗潰瘍薬の薬理作用の検討にも応用できる。さらに、本装置を活用し、内視鏡下に各種治療薬剤を粘膜病変に投与する直接加療法も可能と考えている。

稿を終えるにあたり、ご指導いただきました聖マリアンナ医科大学、難病センター 柳川 明助教授に深謝いたします。

なお、本論文の一部については、第1回欧州連合消化器病週間で報告した。

文 献

- 1) 中澤三郎, 森賀本幸: 実験潰瘍. 医学図書出版, 1982, p 12.
- 2) Hoshino, T., Ozeki A., Endo, T. et al.: Transendoscopic projectile drug delivery. *Gastroenterologia Japonica* 25: 659, 1990.
- 3) Douthwaite, A.H., Lintott, G.A.M.: Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substance on the stomach. *Lancet* 2: 1222-1225, 1938.
- 4) Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol.)* 231: 232, 1971.
- 5) Takeuchi, K.: Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin induced gastric lesion in rats. *Dig. Dis. Sci.* 31: 1114, 1986.
- 6) Yanagawa, A., Mizushima, Y., Endo, T. et al.: Prophylactic efficacy of the H_2 -blocker ranitidine against gastroduodenal lesions caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): controlled trial study. *Japanese J. Rheumatology* 3: 275-287, 1991.
- 7) Graham, D.Y., Agrawal, N.M., Roth, S.H.: Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2: 1277-1280, 1988.