非ステロイド抗炎症剤による胃粘膜障害の 新たな評価(第3報)

—— 内視鏡下薬物直接投与法による ——

星野照夫・草刈幸次・石田尚志*

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

The effect of direct irritant action of anti-inflammatory powder drugs (about 2.5 mg/kg) in canine gastric mucosa studied using an endoscopic compressed air drug delivery system technique. Aspirin and loxoprofen sodium 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. Mefenamic acid, ketoprofen and proglumetacin maleate did not induced mucosal lesions. Predonisolone caused the erosion and edema throughout the stomach. No lesions were induced by lactose and sucralfate.

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.

Rec. 12/12/1994, Acc. 2/10/1995, pp 249~254

*Teruo Hoshino・Kohji Kusakari・Masashi Ishida**

key words : endoscopy, NSAID, ulcer, aspirin, drug delivery system

鎮痛ならびに抗炎症効果のある非ステロイド抗炎症剤の使用による消化管への副作用は、NSAIDs (nonsteroidal antiinflammatory drugs) 誘発胃十二指腸粘膜障害として臨床で大きな問題となっている¹⁻³⁾。この NSAIDs による粘膜障害は、Shoen⁴⁾ らによれば粘膜への直接作用によるものと、消化管より吸収後に血行を介したプロスタグランジン (PGs) 合成抑制などを発現させて粘膜障害にいたる二つの経路があるとされている。

今日までの消炎鎮痛剤 (NSAID) による胃粘膜障害の実験的検討では、その体重当たりの投与薬量は非常に多量であり、薬理作用の発現は、消化管より薬物が吸収され、血行を介して胃壁に到達する経路と、薬物が胃粘膜に直接作用する経路

の両作用の複合的結果として発現している。したがって、従来の投与実験系では、血行を介した粘膜障害と直接障害が明確に区別できなかった。

筆者らは内視鏡観察下に胃粘膜の局所に粉末薬物を投与する装置を開発し、胃粘膜への薬物障害について報告してきた⁵⁻⁷⁾。本法を用いて NSAIDs の微量薬物を局所に高濃度に投薬することにより、極力血行を介した薬理作用を抑え、投与部位の直接作用を観察して、投与した薬物の胃粘膜直接障害を第1報で報告した⁸⁾。今回は NSAID の化学的構造分類に従い、そのなかから代表的な薬物を選んで投与し、構造分類からくる粘膜障害の発生に傾向がみられるかどうか検討した。

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

* Department of First 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
Offprint requests to: Teruo Hoshino, St. Marianna University School of Medicine, First Internal Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216, Japan

表 1 各種非ステロイド抗炎症剤投与 24 時間後の胃粘膜の変化

	潰瘍	びらん	発赤	変化なし	障害タイプ
アスピリン	6/7 頭	1/7 頭			タイプ 2
インドメサシン			2/7 頭*	5/7 頭	3
ジクロフェナックナトリウム			3/7*	4/7	3
メフェナム酸				6/6	4
ケトプロフェン				6/6	4
ロキソプロフェンナトリウム		3/6	2/6	1/6	2
マレイン酸プログルメタシン				6/6	4
プレドニゾロン			7/7**		1
乳 糖				7/7	4
スクラルファート				7/7	4

* 投与部位と異なる場所に生じた斑状あるいは櫛状発赤

**点状性凝血塊の散在とほぼ胃粘膜全体に生じた浮腫と発赤

図 1 内視鏡用の薬物投与

真ちゅう性のカートリッジに投与したい薬物を入れ、エアーガン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。

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經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/cm^2 に設定した。なお、1 回の薬物投与に使用する空気量は約 30 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、メフェナム酸、ケトプロフェン、プロドラックとして、ロキソプロフェンナトリウム、マレイン酸プログルメタシンを、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、メフェナム酸、ケトプロフェンは特級試薬(和光純薬、東京)を使用した。いずれ

の薬物も 1 回の投薬量は 25 mg とした。

(2) 内視鏡的評価法

実験は体重約 10 kg の雑種犬 7 頭を用いた。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、各イヌの胃粘膜 1 カ所に 1 回投与して評価した。内視鏡観察は、薬物投与直後、および 24 時間後に施行し、胃粘膜の障害の有無を判定した。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、薬物を変えて実験検討を繰り返した。

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/cm^2 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。

24 時間後の内視鏡観察結果を表 1 に示す。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。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ず、投与部位とは異なる幽門部に浮腫を伴った斑状あるいは櫛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、ジクロフェナックナトリウムにおいても同様に、

表 2 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、消化管より吸収後に血行を介して発現する間接障害の有無により、4タイプに分類。間接障害が無視できるかどうかは、投薬量と薬物の作用強度によって異なる。

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。

メフェナム酸、ケトプロフェンは全例粘膜直接障害を示さなかった。プロドラックである、マレイン酸プログルメタシンは全例粘膜直接障害を示さなかったが、ロキソプロフェンは、びらん3/6頭(50%)、発赤2/6頭(33%)を投薬部位に観察し、アスピリンより弱い胃粘膜直接障害を呈した。

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布性付着を全例(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。

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^{5,6)}。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よる障害はなく、観察された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できた^{7,8)}。

従来の実験動物を用いたNSAIDsのUD₅₀測定など、薬物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^{9,10)}。しかも、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、薬物投与量をきわめて少量とし、内視鏡観察下に局所投与を採用した。

ラットでの胃粘膜の報告では、アスピリン2.5 mg/kg程度投薬量で胃粘膜の障害を認めないこと¹¹⁾、また、short actingの薬物で、1回投与量の少ない、インドメサシンもジクロフェナクナトリウムも同様に、この程度の投与量ではプロスタグランジンの抑制はみられても、胃粘膜の障害を認めていないため¹²⁾、今回は投薬量を2.5 mg/kgとした。しかし、実験犬では、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る。

そこで、第1報で示したように、本実験で予想される4タイプの胃粘膜障害を想定した⁸⁾(表2)。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。

る。すなわち、胃粘膜の特定部位に局限して各薬物を投与できるため、投与薬物は少量でも局所に対して高濃度となり、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、以下に評価した(表 1)。

カルボン酸系のサルチル酸である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¹³⁾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。酢酸系の 2 剤は直接障害をみなかった。すなわち、インドール系酢酸としてインドメサシンは 30% に、フェニル酢酸としてジクロフェナックは 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)。これは、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 投与による血行を介した作用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¹⁴⁾、胃の蠕動運動亢進¹⁵⁾など、種々の要因の関与が報告されている。アンスラニル酸としてのメフェナム酸は全例粘膜直接障害を示さなかった(タイプ 4)。同様に、プロピオン酸系のケトプロフェンは全例粘膜直接障害を示さなかった(タイプ 4)。しかし、プロピオン酸系のプロドラッグであるロキソプロフェンは、アスピリンより弱い胃粘膜直接障害を呈した(タイプ 2)。

他方、インドメサシンのプロドラッグであるマレイン酸プログルメタシンは全例粘膜直接障害を示さなかった(タイプ 4)。なお、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、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)。

薬剤の化学構造からの分類と胃粘膜障害の結果分類を照らし合わせてみると、サルチル酸系が強い直接胃粘膜障害を示す可能性が高い。しかし、プロピオン酸系のケトプロフェンは全例粘膜直接障害を示さなかったが、同じプロピオン酸系のプロドラッグでありながら、ロキソプロフェンが弱い胃粘膜直接障害を呈している。このように、同

一系統の薬物でも個々によってその障害程度は異なる可能性がある。したがって、一つ一つの薬物について実験検討が必要と考える。今後新たに開発されて、内服処方の対象となる NSAID はすべてこの検査方法で胃粘膜障害を検討することが必要であろう。

NSAID の胃粘膜障害の評価として UD_{50} 値が指標としてよく使用される。経口投与による UD_{50} は薬物の胃粘膜直接障害と消化管より吸収後血行を介して作用した障害が総合して示された結果である。ほとんどの報告がラットを使用して得られた値である^{8,9)}。この結果が実験犬にそのまま適応されるとは考えられないが、適応されると仮定すると、2.5 mg/kg という本実験投与量はいずれの NSAID の UD_{50} よりも低値であり、また、95% CL 値から推定しても、粘膜病変の発生率は低値である。

しかし、本法では、投薬量は吸収後の薬理作用を考慮する必要のない少量であっても、胃粘膜“局所”に高濃度の投薬を施行しており、薬物の直接障害作用によって粘膜障害が生じる。したがって、本法の結果は、ラットの UD_{50} 実験では指摘されない、投与時(内服時)の胃粘膜上での薬物局所高濃度による薬物胃粘膜直接障害の可能性を指摘している。

この胃粘膜直接障害は、第 2 報で報告したように、乳糖および胃粘膜保護剤との“混合投与”によって、抑制が可能である¹⁶⁾。実際に内服する製剤では、乳糖などを賦形剤とする種々の添加剤の混和があるため、原末とは異なり、粘膜直接障害が出現しない可能性もある。しかし、今回用いた判定方法は実際に内服する製剤にも活用できるため、現在、原末と製剤の比較を検討している。いずれにしても、直接障害を呈する薬物には、積極的にこれら抑制効果を示す薬物の混合投与が必要であろう。

ラットの UD_{50} の報告では、胃粘膜障害を投与後 4～6 時間後に観察している^{8,9)}。本実験では、胃粘膜障害の観察時間を 24 時間後とした。投与 3 時間後の観察で局所に投与された薬物の数種は完全には溶解せず、また粘膜変化が明らかでない。

他方、アスピリンはすでに出血性粘膜障害を生じている⁷⁾。したがって、結果の判定に投与 3 時間

後は適当でないと判断した。また、全身麻酔状態の実験犬の維持は投与後3時間までが本法では限度であり、実験犬の生理状態維持の必要性からも、早期の麻酔覚醒が必要と判断した。そこで、粘膜障害の判定に24時間後の内視鏡検査を採用した。したがって、投与数時間以後に粘膜障害をきたし、24時間後までに消失する胃粘膜病変は観察できない。

実験粘膜障害の時間的経過観察は、NaCl を用いて報告している¹⁷⁾。NaCl 投与の粘膜局所直接障害の観察では、投与30秒後にすでに粘膜障害がはじまっており、NaCl 粉末を洗い流しても、この粘膜障害は進行する。NaCl の滞在時間が30秒～1分程度で生ずる粘膜障害では24時間後の観察で発赤～びらん、2分以上では内視鏡的に潰瘍形成がみられている。したがって、投与30秒以内に生じた粘膜病変は、24時間後に消失している可能性は否定できない。しかし、生じていたとしても、24時間で回復してしまうほど“軽微”であることが推定される。

本実験では雑種犬(成犬)を用いており、種系、年齢の違いによって結果が異なる可能性がある。また、投薬量も一律に約2.5 mg/kg となっているため、薬物によっては、血行を介した間接障害の効果混入も考えられる。今後は投薬量をより少量にした場合の粘膜変化、投与量を増量したときの血行を介した間接粘膜障害の出現薬量の同定も試みたい。なお、間接胃粘膜障害の単独評価は、本法を用いて、内視鏡的に薬物を十二指腸に投与する処置にて可能と考えている。

直接薬物を胃内に投与する本装置は、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が可能である。したがって、今回使用の薬物以外のNSAIDsをはじめ抗生物質、抗癌剤、など種々の薬物についても粘膜障害についての正確な検討が容易に行える。また、NaCl を用いた内視鏡的実験粘膜障害が本装置で容易であり¹⁷⁾、NSAIDs による胃粘膜障害の発生を抑制させるプロトンポンプインヒビター¹⁸⁾、および種々の抗潰瘍薬の薬理作用の検討にも応用できる¹⁹⁾。さらに、本装置を臨床的に活用し、内視鏡下に各種治療薬剤を粘膜病変に投与する直接治療法も可能と考えている。

稿を終えるに当たり、ご指導いただきました聖マリアンナ医科大学第一内科遠藤徹講師、ならびに難病治療研究センター臨床薬理部門柳川明助教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Lanza F. L., Royer, G. I., Nelson, R. S. et al. : A comparative endoscopic evaluation of the damaging effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. *Am. J. Gastroenterol.* 75 : 17-21, 1981.
- 2) Ivey, K. J., Paone, D. B., Krause, W. J. : Acute effect of systemic aspirin on gastric mucosa in man. *Dig. Dis Sci.* 25 : 97-99, 1980.
- 3) Mcgarthy, D. M. : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced ulcers : Management by traditional therapies. *Gastroenterol.* 96 : 662-674, 1989.
- 4) Shoen, R. T., Vender, R. J. : Mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am. J. Med.* 86 : 449-458, 1989.
- 5) Hoshino, T., Oseki, A. et al. : Trans-endoscopic projectile drug delivery ; *Gastroenterologia Japonica* 25 : 659, 1990.
- 6) Hoshino, T., Endo, T., Kusakari, K. et al. : Trans-endoscopic drug propulsion therapy. *Dig. Endosc.* 5 : 218-223, 1993.
- 7) Hoshino, T., Endo, T., Kusakari, K. et al. : Gastric mucosal injury by trans-endoscopic compressed air delivery of powdered NaCl, KCl or NSAIDs in dogs. *Dig. Endosc.* 5 : 373-377, 1993.
- 8) 星野昭夫, 遠藤 徹, 草刈幸次・他 : 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—, *炎症* 13 : 379-382, 1993.
- 9) Inoue, K., Fujisawa, K., Motonaga, A. et al. : Anti-inflammatory effect of etodolac : comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biol. Pharm. Bull.* 17 : 1577-1583, 1994.
- 10) 山口和政, 前川啓子, 岩崎 栄・他 : 非ステロイド性抗炎症薬マレイン酸プログルメタシンと他剤との薬効比較. *薬理と治療* 16 : 4161-4180, 1988.
- 11) Ligumsky, M., Golansky, R. M., Hansen, D. J. et al. : Aspirin can inhibit gastric mucosal cyclooxygenase without causing lesion in rat. *Gastroenterology* 84 : 756-761, 1983.
- 12) Kobayashi k., Arakawa, T., Satoh, H. et al. : Effect of indomethacin, tiaprofenic acid and diclofenac on rat gastric mucosal damage and content of prostacyclin and prostaglandin E₂. *Prostaglandin* 30 : 609-618, 1985.
- 13) 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.
- 14) Vane, J. R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature(New Biol)* 231 : 232, 1971.
- 15) Takeuchi, K. : Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin induced gastric

- lesion in rats. Dig. Dis. Sci. 31:1114, 1986.
- 16) 星野照夫, 遠藤 徹, 草刈幸次・他:薬物性胃粘膜障害の新たな評価法(第2報)ー乳糖混合による薬物胃粘膜直接障害の抑制ー. 炎症 14:531-535, 1994.
- 17) Hoshino, T., Kishi, T.: Acute ulcers induced in canine stomach by endoscopic compressed air delivery of 25 mg NaCl. Dig. Endosc. 6:237-240, 1994.
- 18) 星野照夫, 岸 忠宏, 中村 全・他:ランソプラゾールの胃粘膜直接障害抑制作用ーアスピリンおよびNaCl 粉末の内視鏡的投薬による実験潰瘍ー. 薬理と治療 22:3459-3465, 1994.
- 19) 星野照夫, 岸 忠宏, 松元淳一・他:エカベトナトリウムによる急性胃粘膜直接障害抑制作用ー内視鏡下NaCl(25 mg)粉末の局所散布法による評価ー. 新薬と臨床 43:2077-2082, 1994.