ピロキシカム, アンピロキシカムによる 胃十二指腸粘膜障害

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION
rapid communication

柳川 明^{*1)}, 遠藤 徹・草刈幸次^{*2)},
野村征勝・奥野朋子・河上陽一郎・
中川武正・工藤敏隆・嶋田甚五郎^{*1)},
村山裕康^{*3)}

Endoscopic study of the damaging action of piroxicam and its prodrug(ampiroxicam) on the gastric and duodenal mucosa

Nonsteroidal antiinflammatory drugs(NSAIDs) are used extensively in the treatment of rheumatic diseases. However, the inhibition of PG synthesis is major factor accounting for damage to the gastroduodenal mucosa which has given rise to the term "NSAID gastropathy". Recently, prodrug of NSAID have been developed. Since prodrug of NSAID pass through the gastrointestinal tract in the inactive form. GI disturbance by prodrug are expected to be weak.

A controlled double blind study was performed for 19 rheumatic patients in order to assess the damaging action on the gastroduodenal mucosa induced by a prodrug(inactive form)of piroxicam (ampiroxicam) in comparison with piroxicam.

Subjects were recieved either of the following two drugs combinations ; ① piroxicam and ampiroxicam placebo, ② piroxicam placebo and ampiroxicam. Endoscopic findings were evaluated before and 2 weeks after treatment.

The incidence of NSAID gastropathy was slightly lower in subjects administered ampiroxicam (50%) than in those administered piroxicam (78%). In the ampiroxicam group with patients moderate indulgence of addictive habits, especially alcohol ingestion, were found to be significant factor promoting the development of GI damage by oral ampiroxicam. There was no correlation between the presence or absence of subjective symptoms

and endoscopic findings.

The results of this study indicate that ampiroxicam(prodrug of piroxicam)was slightly able to avoid GI damage. However, the incidence of ampiroxicam induced GI damage was not significantly superior to piroxicam administered group. It would therefore appear still dangerous for clinicians.

Rec. 4/18/1996, Acc. 5/1/1996, pp 363~367

Akira Yanagawa^{*1)}, Toru Endo・Koji Kusakari^{*2)},
Masakatsu Nomura・Tomoko Okuno・
Yoichirou Kawakami・Takemasa Nakagawa・
Toshitaka Kudo・Jingorou Shimada^{*1)},
Yuko Murayama^{*3)}

key words : piroxicam, ampiroxicam, NSAIDs gastropathy

非ステロイド抗炎症薬(Non-steroidal antiinflammatory drugs : NSAIDs)が上部消化管粘膜障害を引き起こすことは周知の事実である。こういった NSAIDs induced acute gastric mucosal lesion(NSAIDs AGML)を回避する目的で各種の drug delivery system(DDS)製剤が開発されてきた。しかしながら、慢性関節リウマチをはじめとする全身性炎症疾患の場合には、局所療法剤の貼布剤や外用剤を全身に用いるわけにはいかず、やはり毎日の治療となると経口剤か坐剤に限られてきている。

一方、筆者らはこれまで NSAIDs AGML の発症頻度を内視鏡的に調査してきた^{1~5)}。その結果では NSAIDs を prodrug 化することにより、少なくとも H₂ blocker や胃粘膜保護剤を併用したのと同程度に NSAIDs AGML の発症が抑制できることを報告してきた。

今回、新たに NSAIDs としては半減期の長いピロキシカム(フェルデン® : ファイザー製薬, バキソ® : 富山化学)とその prodrug であるアンピロキシカム(フルカム® : ファイザー製薬, 富山化学)の2薬物の胃十二指腸粘膜症障害度を内視鏡的に調査したので報告する。

対象と方法

対象としたのは、リウマチ性疾患で NSAIDs の服用を必要とする例で、本試験の参加に書面による同意の得られたものとした。また、本試験の実

^{*1)} Institute of Medical Science, St. Marianna University
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター臨床薬理部門

^{*2)} Department of First Internal Medicine, St. Marianna University
聖マリアンナ医科大学第一内科学教室

^{*3)} Murayama Clinic 村山クリニック
Offprint requests to : Akira Yanagawa, Institute of Medical Science, St. Marianna University, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216, Japan
TEL 044-977-8111. FAX 044-977-2696

表 1 Demographic data

	Patients	
	Piroxicam administered group	Ampiroxicam administered group
Number	9	10
Sex : Male	9	7
Female	0	3
Age(years)	25.44	25.10
Mean SD	6.11	4.57
History of peptic ulcer	0	0

図 1 Chemical structure of piroxicam and ampiroxicam

施に際しては GCP を順守した。

対象とした 20 例の背景因子は表 1 に示した。胃十二指腸粘膜障害の誘発因子と考えられている各種嗜好品(コーヒー, 喫煙, アルコール)に関しても NSAIDs gastropathy の増強因子となりうるか調査した。

用いた NSAIDs はピロキシカム(フェルデン:ファイザー製薬, バキソ®:富山化学)とその prodrug であるアンピロキシカム(フルカム®:ファイザー製薬, 富山化学)の 2 薬である(図 1)。

本試験の具体的なプロトコールは図 2 に示す。本試験の主旨に対し, 書面による同意の得られたリウマチ性疾患患者 24 例に内視鏡検査を行い, 内

図 2 Administration schedule for the 2 types of NSAID

表 2 Kobayashi・Mizushima modified Lanza score

Evaluation of gastric lesions

Grade 0 = No erosion or haemorrhage

Grade 1 = Erosion and haemorrhage at two or fewer sites limited to one area of the stomach

Grade 2 = Erosion and haemorrhage at 3-5 sites limited to one area of the stomach

Grade 3 = Erosion and haemorrhage extending to two areas of the stomach, or cases in which even though six or more sites are seen in one area, there are no more than 10 sites in the stomach as a whole

Grade 4 = Erosion and haemorrhage extending to three or more areas of the stomach, or cases in which multiple sites are seen, with involvement of the entire stomach

Grade 5 = Gastric ulcer

Evaluation of duodenal lesions

Grade 0 = No erosion or haemorrhage

Grade 1 = Erosion and haemorrhage at 1-2 sites of the duodenum

Grade 2 = Erosion and haemorrhage at 3-5 sites of the duodenum

Grade 3 = Erosion and haemorrhage at six or more sites of the duodenum

Grade 4 = Duodenal ulcer

視鏡的になんらの胃十二指腸病変を認めない 20 例を対象とした。

内視鏡検査より wash out 期間として 1 週あけた後 NSAID を 2 週間服用し, 2 週後に再度内視鏡検査を行い NSAID AGML の発症頻度を調査した。NSAID AGML の内視鏡所見の評価は, Lanza らが提唱している grading scale⁶⁾ を改変した小林・水島 modified score を使用した⁷⁾(表 2)。また, これまで NSAIDs の臨床開発試験の際に消化管粘膜障害の指標として使用されてきた自覚症状が, どれほど正確に内視鏡的 AGML を反映できるものか検討した。

表 3

Case	KMS score		Symptomes after administration	Addictive habits		
	before	after 2 weeks		Smoking	Coffee	Alcohol
	Stomach	Duodenum				
a Piroxicam administered group						
1.	0 → 3	3	none	—	+	+
2.	0 → 1	0	dyspepsia, nausea	+	—	+
3.	0 → 0	0	none	—	+	±
4.	0 → 2	4	none	+	—	±
5.	0 → 0	3	none	+	—	±
6.	0 → 2	0	none	+	+	±
7.	0 → 1	4	none	+	+	++
8.	0 → 1	2	none	+	±	+
9.	0 → 1	2	none	+	+	+
10.	0 → drop out					
b Ampiroxicam administered group						
1.	0 → 3	4	none	+	+	++
2.	0 → 0	0	none	+	+	—
3.	0 → 1	4	none	+	±	+
4.	0 → 2	3	none	+	—	+
5.	0 → 5	4	none	+	—	+
6.	0 → 4	0	none	±	±	+
7.	0 → 0	1	none	+	+	—
8.	0 → 0	0	none	+	±	—
9.	0 → 0	0	none	+	+	—
10.	0 → 0	0	none	—	—	—

Comparison of severity of piroxicam and ampiroxican induced gastroduodenal mucosal lesions

用いたピロキシカムは、通常用法用量の 20 mg カプセルを 1 日 1 回 2 週間投与した。アンピロキシカムは 27 mg カプセル(ピロキシカム 20 mg と等モル)をピロキシカム同様 2 週間投与した。

結 果

ピロキシカムならびにアンピロキシカム 2 週間投与後の内視鏡検査結果を表 3 に示す。

ピロキシカム投与群では、9 例中 7 例(78%)に胃十二指腸粘膜病変が出現した。部位別病変頻度では、胃粘膜病変の出現した例が 3 例(胃内 2 area にわたるびらん 2 例、胃内全体にわたるびらん 1 例)、十二指腸粘膜病変出現例が 6 例(びらん・出血 3～5 個 2 例、びらん・出血 6 個以上 1 例、十二指腸潰瘍 2 例)、胃ならびに十二指腸病変が共存した例が 2 例であった。

アンピロキシカム投与群では、10 例中 5 例

(50%)に胃十二指腸粘膜病変が出現した。部位別病変発症頻度では、胃粘膜病変発症例 4 例(びらん・出血が胃内に 3～5 個 1 例、びらん・出血が 2 area にわたるもの 1 例、びらん・出血が胃内全体にわたるもの 1 例、胃潰瘍 1 例)、十二指腸粘膜病変発症例 4 例(びらん・出血が 6 個以上 1 例、十二指腸潰瘍 3 例)であった。

ピロキシカム投与群とアンピロキシカム投与群の胃十二指腸粘膜病変発症頻度を比較してみると、若干アンピロキシカム投与群で病変発症頻度は少ないが統計学的に有意差は認めなかった。しかしながら、表 3 の服用例一覧を注意深くみると、粘膜病変発症例と各種嗜好品との因果関係で興味ある所見に気づかれると思う。つまり、アンピロキシカム服用例で胃十二指腸粘膜病変を発症した例は、全例試験期間中アルコールを服用している点である。一方、アンピロキシカム服用例で胃十

二指腸粘膜病変を発症しなかった例では、服薬期間中にアルコールの服用はなかった。

ピロキシカム投与群においては、アルコール服用と胃十二指腸粘膜病変の発症との間に因果関係は認めなかった。

その他の嗜好品についても調査したが、タバコ・コーヒーを嗜むことと胃十二指腸粘膜病変の発症との関連性は認めなかった。

つぎに、自覚症状の有無と内視鏡所見との対比であるが、表3に示すように2薬物服用中に自・他覚症状が出現したのは1例のみであった。胃・十二指腸粘膜病変を発症したのは19例中12例であり、自・他覚症状から上部消化管粘膜病変を予知することは困難であることが判明した。

考 案

これまで筆者らは、NSAIDs gastropathy の回避策として NSAID の prodrug 化が有用であることを報告してきた。筆者らが内視鏡的に調査した prodrug はロキソプロフェン(ロキソニン®、三共)、マレイン酸プロフルメタシン(ミリダシン®、大鵬薬品)、インドメタシンファルネシル(インフリー®、エーザイ)の4薬物である。いずれの prodrug 化 NSAID も、prodrug 化していない NSAID と比較して、NSAID AGML の発症頻度は有意に低率であった⁸⁾。

今回、諸外国において NSAID AGML の発症頻度がきわめて多いとされているピロキシカムとその prodrug であるアンピロキシカムにおいて同様の調査を行った⁹⁾。その結果、ピロキシカムと比較しやや粘膜病変発症率は少ないものの、あまり prodrug 化しても粘膜病変発症回避効果がないことが判明した。

この理由についてはいまのところ明確ではないが、一つの考え方として半減期の長い NSAIDs の場合、胃の粘膜で cytoprotection にかかわる prostaglandin(PG)の直接的な合成抑制は防げるものの、半減期が長いために起こる間接的な PG 合成抑制が大きな影響を与えているのかもしれない。また、もともとピロキシカムが NSAIDs AGML 発症率が高い NSAID であることから、

これを prodrug 化してもあまり意味がないのかもしれない。

今回の検討より一つ明らかにいえることは、アンピロキシカム投与群において、アルコールの飲用と胃十二指腸粘膜病変の発症に因果関係のある点である。アンピロキシカムは prodrug 化されているが、その構造は図1のごとくとなっている。prodrug 化の様式としてはピロキシカムを母核とし、4位のエノール性水酸基プロトンをもエトキシカルボニルオキシエチル基で置換した構造を有する prodrug である。

本剤自体は不活性化化合物であるが、投与後吸収過程において腸管壁に存在する特異的なエステラーゼにより活性型のピロキシカムに変換されるため、消化管系への副作用は低減できると考えられている。実際、ラットを用いた前臨床試験の結果では、薬効薬理試験ではピロキシカムと同等でありながら、胃腸管粘膜損傷作用は約1/2と報告されている¹⁰⁾。

今回の筆者らの検討でも、ピロキシカム投与群での発症例9例中7例(78%)に対し、アンピロキシカム投与群10例中5例(50%)であり、約1/2とまではいかないけれども、胃腸管粘膜障害の頻度は減少していることはまちがいない。しかし、他の NSAIDs と比較して明らかに十二指腸粘膜病変が多い点である。ピロキシカム自体が十二指腸粘膜病変が多い NSAID であり、これを prodrug 化しても十二指腸粘膜で活性化してしまうのでは、十二指腸粘膜障害が回避できないのではないかと思われる。

また、これまでいくつかの文献において、日本人と欧米人の消化性潰瘍を例にとり、NSAID AGML も日本人では胃に起こる頻度が多く、欧米人では十二指腸に起こる頻度が多いとの報告もあるが^{11,12)}、人種差ではなく、単に投与している NSAID の違いではなかったのかと推察される。

アルコール飲用とフルカムによる胃十二指腸粘膜障害との因果関係に関しては、推測の域を出ないが、一つの要因として、アルコールにより prodrug 化のためのエトキシカルボニルオキシエチ

ル基がはずれやすくなることが考えられる。この点に関しては、現在筆者らはアルコールを滴下した溶出試験などで検討中である。昨今、PL法による製造者責任が問われる時代に入ってきていることもあり、NSAID AGML の発症率の高い NSAID についても見直しが必要になるかもしれない。

結 語

ピロキシカムならびにその prodrug であるアンピロキシカムによる胃十二指腸粘膜障害を内視鏡的に調査した。

① ピロキシカム投与例では 9 例中 7 例に胃十二指腸粘膜病変が発症した。

② アンピロキシカム投与例 10 例では 5 例が病変を発症し、発症例の層別解析により発症とアルコール服用との関連性が示唆された。

文 献

- 1) 柳川 明, 高橋秀仁, 遠藤 徹・他: 非ステロイド抗炎症剤誘発胃十二指腸粘膜障害の内視鏡的検討と H₂ blocker(ranitidine)の予防効果. 炎症 10(2): 125-132, 1990.
- 2) Yanagawa, A., Endo, T., Nakagawa, T. et al.: Prophylactic efficacy of ranitidine against gastroduodenal mucosal damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs: A randomized placebo-controlled study. Royal Society of Medicine 21: 97-103, 1990.
- 3) 柳川 明, 大矢直子, 松井秀樹・他: 非ステロイド抗炎症剤投与による胃十二指腸粘膜障害とテプレノンおよび H₂ blocker の予防効果. 臨床と研究 67(3): 263-268, 1990.
- 4) 柳川 明, 福村 正, 松井秀樹・他: 非ステロイド抗炎症剤による胃十二指腸粘膜障害とその対策—特に prodrug の有用性について. 炎症 11(5): 479-487, 1991.
- 5) 柳川 明, 遠藤 徹, 嶋田甚五郎・他: インドメタシンファルネシルの胃十二指腸粘膜に対する内視鏡的検討—プラセボとの二重盲検比較試験. 炎症 12(2): 183-190, 1992.
- 6) Lanza, F. L., Royer, G. L., Nelson, R. S., Chen, T. T., Seckman, C. E., Rack, M. F.: A comparative endoscopic evaluation of the damaging effects of non-steroidal antiinflammatory agents: Am. J. Gastroenterol. 75(1): 17-21, 1981.
- 7) 小林絢三, 水島 裕, 柳川 明・他: 非ステロイド抗炎症剤による胃・十二指腸病変に対する H₂ 受容体拮抗剤 ranitidine の予防効果. 臨床成人病 20(2): 121-132, 1990.
- 8) Yanagawa, A., Fukumura, T., Matsui, H., Uemura, H., Endo, T., Nakagawa, T., Mizushima, Y.: Possible mechanisms of Gastroduodenal Mucosal Damages in Volunteers Treated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs—The Usefulness of Prodrugs. J. Rheumatology 19(7): 1075-1082, 1992.
- 9) Simon, L. S.: Actions and toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drugs. Current Opinion in Rheumatology 6: 238-251, 1994.
- 10) 星野昭夫, 松元淳一, 岸 忠宏・他: 内視鏡下薬剤直接投与法による胃粘膜障害の評価—アンピロキシカムと他の薬剤との比較. 医学と薬学 34(2): 277-282, 1995.
- 11) 菅原幸子, 入交昭一郎, 青木虎吉・他: Ampiroxicam の慢性関節リウマチに対する長期投与時の血中濃度. 炎症 11(6): 597-605, 1991.
- 12) McCarthy, D. M.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers; Management by traditional therapies. Gastroenterology 96: 662-674, 1989.