アンピロキシカム(フルカム®)による 胃十二指腸粘膜障害とミソプロストール (サイトテック®)による予防効果(第2報)

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION
rapid communication

柳川 明^{*1)}, 遠藤 徹^{*2)}, 嶋田甚五郎^{*1)}
草刈幸次^{*2)}, 中川武正^{*3)}

Prophylactic efficacy of misoprostol against piroxicam and ampiroxicam induced gastroduodenal mucosal lesions

The effect of misoprostol(Cytotec®), an cyto-protective agent, in preventing mucosal damage caused by piroxicam and ampiroxicam was evaluated in 20 patients requiring NSAID. Patients with normal endoscopic findings were administered both misoprostol 600 μ g and ampiroxicam 27 mg for 2 weeks. Gastroduodenal mucosal damage was significantly less in the misoprostol administered group than the only ampiroxicam administered group($p<0.05$). There was a significantly lower incidence of development of gastroduodenal mucosal damage in the non-habit of drinking group than the group of habit of drinking. As to the preferential site for the development of these lesions, the commonest site was the duodenum. Against lesions developed in the duodenal, significantly higher prophylactic effect was observed for the misoprostol administered group.

It is considered from these results that misoprostol exists a highly prophylactic effect against piroxicam and ampiroxicam induced upper gastrointestinal mucosal damage.

Rec. 7/15/1996, Acc. 7/29/1996, pp 459~462

Akira Yanagawa・Toru Endo^{*1)}, Jingoro Shimada・
Koji Kusakari^{*1)}, Takemasa Nakagawa^{*2)}
**key words : ampiroxicam, misoprostol,
NSAID gastropathy**

^{*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)} 1st Department of Internal Medical, St. Marianna
University, School of Medicine 聖マリアンナ医科大学
第一内科学教室

^{*3)} Toyoko Hospital, St. Marianna University 同東横病
院内科
Offprint requests to : Akira Yanagawa, Institute of
Medical Science, St. Marianna University, 2-16-1
Sugao Miyamae-ku, Kawasaki-city 216, Japan
TEL 044-977-8111. FAX 044-977-8187

これまで筆者らは各種の非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)による胃十二指腸粘膜障害について報告してきた¹⁻⁵⁾。筆者らの検討では、並木らの⁶⁾ NSAID gastropathy 197 例の retrospective な解析結果より、服用後ほとんどの例が 10 日以内に発症している点に着目し、服用 2 週後に評価してきた。これらの検討のなかでは、prodrug 化した NSAIDs のほうが既存の NSAIDs と比較し明らかに胃十二指腸粘膜障害が少ないことが判明している。しかしながら、どの prodrug でも必ずしも胃十二指腸粘膜障害が少ないわけではなく、個々の特性や prodrug 化の手法により発症頻度が異なるように思われる。ことに、これまでの筆者らの検討から少なくとも言えることは、NSAID 自体がもっている半減期の長短に起因するのではないかと考えられる。つまり、血中半減期が長い NSAID の場合、胃や十二指腸粘膜より吸収されたのち活性体になるわけであるが、半減期が長い分活性体による indirect な prostaglandin(PG) 合成抑制が起こり、胃十二指腸粘膜障害頻度が高まるのではないかとと思われる。

そこで今回筆者らはアンピロキシカム(フルカム® : 富山化学工業, ファイザー製薬)による胃十二指腸粘膜障害を防止する目的でミソプロストール(サイトテック®, 日本モンサント)を併用し内視鏡的にその予防効果を検討したので報告する。

対象と方法

対象としたのはリウマチ性疾患 20 例で非ステロイド性抗炎症薬の服用を必要とする例とした。対象とした 20 例には本試験の意義、2 薬物について効果ならびに副作用について詳細に説明したあと、文書による同意を得た。また、本試験の実施については GCP 基準を順守した。対象としたリウマチ性疾患患者 20 例は、20 歳から 36 歳までの男性 12 例・女性 8 例で、平均年齢 24.07 $\pm$ 3.81 歳である。いずれの症例もこれまで胃十二指腸粘膜病変の既往がなく、かつ治験開始時に消化器症状のない例とした。

使用した薬物は、NSAID としてはアンピロキシカム(フルカム®)と NSAIDs 潰瘍治療薬のミ

図1 Administration schedule both amipiroxicam and misoprostol

ソプロストール(サイトテック®)の2薬物である。投与方法としてはアンピロキシカム1カプセル中27mg(ピロキシカムとして20mg)含有のものを2週間投与すると同時に、ミソプロストール600 μ gを胃十二指腸粘膜障害予防薬として併用した。(図1)

そのほか、喫煙・コーヒー・アルコールなどの嗜好品の有無とAGML発症との関連性に関しても調査した。

結 果

アンピロキシカムにミソプロストールを2週間併用投与した20例の内視鏡結果を表1に示す。投与前に20例全例が小林・水島 modified Lanza scoreで胃・十二指腸とも0であったのに対し、投与後胃ではまったく病変の発症がなかった例が14例(70%)、1 areaにビランが2個以下(KMS 1)が1例(5%)、2 areaにビランが3～5個(KMS 2)が1例(5%)、2 areaに10個以上のビランが見られた例(KMS 3)3例(15%)、胃潰瘍(KMS 5)を発症した例1例(5%)という結果であった。一方、十二指腸病変に関しては発症した例はなく、アンピロキシカム服用による十二指腸粘膜病変はミソプロストールにより完全に防御できる可能性が示された。

各種嗜好品とAGML発症との関連性を表2に示した。消化性潰瘍と深い関わりのある喫煙との関連性では、喫煙歴のない者での発症が8例中2例(25%)、喫煙歴のある者では12例中3例(25%)と喫煙の有無と発症とは統計的な有意差を認めなかった。

つぎに、コーヒーの飲用とAGMLとの関連性

であるが、コーヒー飲用者10例中2例(20%)に対し、飲用しない例10例中3例(30%)と喫煙と同様統計的な差を認めなかった。

最後にアルコールの飲用とAGML発症との関連性であるが、アルコールを飲用しない例では15例中3例(20%)であるのに対し、飲用例では5例中2例(40%)とアルコール飲用例でAGML発症例が多い傾向を認めた($p<0.1$)。

考 案

非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)による胃十二指腸粘膜障害は、医原病のカテゴリーに属する疾患である。したがって、臨床家にとって是が非でも回避しなければならない疾患の1つにあげられてきている。

これまで筆者らは各種NSAIDsによる胃十二指腸粘膜障害の実態を内視鏡的に調査してきた。その中では、やはりこれまでいわれてきたように作用の強いアリール酢酸系やオキシカム系NSAIDsは強力な効果とは裏腹に、胃十二指腸には副作用として粘膜障害をもたらすことが判明している。しかしながら、前者のアリール酢酸系NSAIDsではprodrug化により明らかに胃十二指腸粘膜障害が内視鏡的に減少する。一方、オキシカム系NSAIDsのピロキシカムとそのprodrugであるアンピロキシカムでは、prodrug化の手法が必ずしも胃十二指腸粘膜障害の減少には役立っていなかった⁷⁾(表3)。アリール酢酸系prodrug化NSAIDsとオキシカム系prodrug化NSAIDsの胃十二指腸粘膜障害に対する違いは、個々の薬物の半減期に起因するのではないかと思われる。後者のアンピロキシカムでは、小腸粘膜内でピロキシカムに変換され吸収される。ピロキシカムは排泄半減期($T_{1/2}$: hrs)38、分布容量0.141/kg、総クリアランス2.7 ml/hr/kg、蛋白結合率99.3%、代謝率(投与量に対する%)90、最高血中濃度到達時間3～5時間というNSAIDsである。アリール酢酸系NSAIDsにおいて代表的存在であるジクロフェナックを例にとると、排泄半減期($T_{1/2}$: hrs)1.1～1.7、分布容量0.171/kg、総クリアランス263 ml/min、蛋白結合率99.7%、最

表 1 Results of KM score after 2 weeks administration of both drugs

No. of cases	age	male(M) or female(F)	pretreatment KM score		KM score after 2 weeks	
			stomach	duodenum	stomach	duodenum
1	28	M	0	0	0	0
2	26	M	0	0	0	0
3	36	M	0	0	3	0
4	28	M	0	0	0	0
5	21	M	0	0	0	0
6	21	M	0	0	0	0
7	21	M	0	0	1	0
8	23	M	0	0	0	0
9	25	F	0	0	0	0
10	20	F	0	0	3	0
11	25	M	0	0	0	0
12	32	M	0	0	0	0
13	26	F	0	0	0	0
14	31	F	0	0	0	0
15	27	F	0	0	2	0
16	20	F	0	0	0	0
17	24	M	0	0	5	0
18	21	M	0	0	0	0
19	22	F	0	0	3	0
20	20	F	0	0	0	0

表 2 Correlation between addictive habits and development of gastroduodenal lesion(n=20)

	Smoking		Coffee		Alcohol	
	-	+	-	+	-	+
Patients Misoprostol						
+	2/8	3/12	2/10	3/10	3/15	2/5
Ampiroxicam						

表 3 Comparison of severity of piroxicam and ampiroxicam-induced gastroduodenal mucosal lesions

KM score after 2 weeks	0	1	2	3	4	5
stomach piroxicam(n=9)	6	2	1	0	0	
amproxicam(n=10)	6	1	1	1	1	
amproxicam+misoprostol(n=20)	16	1	2	0	1	
KM score after 2 weeks	0	1	2	3	4	5
duodenum piroxicam(n=9)	3	0	2	2	2	
amproxicam(n=10)	5	1	0	1	3	
amproxicam+misoprostol(n=20)	20	0	0	0	0	

高血中濃度到達時間 1～2 時間となっている⁸⁾。薬理学的に両薬物を比較すると、明らかに異なる点は排泄半減期である。ピロキシカムがきわめて長いのに対して、ジクロフェナックは短く、上部消化管粘膜障害に対しては間接的な PG 合成阻害作用も大きく関与すると考えられる。また、ピロキシカムは腸肝循環する薬物であり、半減期の長い NSAID が何度も十二指腸粘膜に接している点を考慮すると、粘膜障害が多いのもうなずける話となる。

もう 1 つ重要な点は、アルコールによりアンピロキシカムの prodrug 化が損なわれるかどうか

である。表 4 に、アンピロキシカム原体の各種溶液中での安定性を示した。pH1.1～3.0 の溶液中では、エタノールの存在に関わらず、アンピロキシカムが活性体のピロキシカムに変換されることはなかった。この結果から、アルコールによるアンピロキシカムの胃十二指腸粘膜障害への関与をすべて否定することはできないが、少なくとも prodrug 化に影響がないことより、prodrug 化の手法うんぬんより、活性体のピロキシカムにより悪影響がでるのではないかと推察された。

表 4 Stability of ampiroxicam in several pH solutions

solution	start	37°C 3HRS			37°C 3HRS-25°C 24HRS	
		AMPX	PLOX	UNKNOWN	AMPX	PLOX
pH1.1	100	99.2	0.8	N. D.	95.1	4.6
20%EtOH-pH1.1	100	99.4	0.6	N. D.	95.7	4.1
pH2.0	100	98.8	0.5	0.7		
20%EtOH-pH2.0	100	98.7	0.5	0.8		
pH3.0	100	96.7	0.7	2.6		
20%EtOH-pH3.0	100	98.0	0.5	1.5		

結 語

ピロキシカムの prodrug であるアンピロキシカムの胃十二指腸粘膜障害に対するミソプロストールの効果を検討した。

その結果、ミソプロストールはアンピロキシカムによる胃粘膜病変を減少させるとともに、十二指腸粘膜病変の発症を完全に抑制できることが判明した。また、アンピロキシカム服用中アルコールを飲用する例に病変が多発することより、エタノールによるアンピロキシカムの prodrug 化への影響を検討した。しかしながら、エタノールによりアンピロキシカムが活性体のピロキシカムに変換されることはなく、単に相乗的な作用で胃十二指腸粘膜症が惹起されると推察された。

文 献

- 1) Yanagawa A, Endo T, et al.: Prophylactic efficacy of ranitidine against gastroduodenal mucosal damages from nonsteroidal antiinflammatory drugs: A randomized placebo-controlled study. Royal society of Medicine 21: 97-103, 1990.
- 2) 柳川 明, 中川武正, 水島 裕: 非ステロイド抗炎症剤による胃十二指腸粘膜障害とテブレノンおよび H₂ blocker の予防効果. 臨床と研究 67(3): 941-946, 1990.
- 3) 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.
- 4) Yanagawa A, Fukumura T, Matsui H, et al.: Possible mechanism of gastroduodenal mucosal damage in volunteers treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs—the usefulness of prodrugs. J. Rheumatol. 19: 1075-1082, 1992.
- 5) 柳川 明, 遠藤 徹, 福村 正・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) 並木正義, 原田一道: 各種薬剤による胃病変の現況. MB Gastro 1(1): 1-6, 1991.
- 7) 柳川 明, 野村征勝, 河上陽一郎・他: 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. 炎症 16(5): 363-367, 1996.

1) Yanagawa A, Endo T, et al.: Prophylactic efficacy of ranitidine against gastroduodenal mucosal damages from nonsteroidal antiinflam-