Rabeprazole および teprenone の piroxicam による 胃十二指腸粘膜傷害予防効果

柳川 明^{*1)}, 遠藤 徹^{*2)}, 村山裕康^{*3)}

Prophylactic efficacy of the mucosal cytoprotective agent teprenone and the proton pump inhibitor rabeprazole against gastroduodenal lesions caused by piroxicam : controlled trial study

The effect of teprenone, a cytoprotective agent and rabeprazole, a proton pump inhibitor (PPI), in preventive mucosal damages caused by piroxicam was evaluated in a controlled prospective study in 30 rheumatic patients requiring NSAIDs. Piroxicam capsules at a clinical standard dose of 20 mg/day were administered in 30 patients for 2 weeks and 20 patients were randomly assigned to receive either rabeprazole 10 mg once daily or teprenone 3 times daily for 2 weeks, along with piroxicam. Gastric damage was slightly less tendency in teprenone group compared with the only administered piroxicam group. However, duodenal ulcers developed in 2 cases in both groups with no intergroup difference in preventive effect. Among 10 patients given 10 mg of rabeprazole along with piroxicam, there was a significantly lower incidence of development of gastroduodenal damage in rabeprazole administered group compared with patients given only piroxicam, which suggested that PPI is as effective in suppressing NSAID induced acute gastroduodenal lesions.

Rec. 5/23/2000, Acc. 6/15/2000, pp675~680

Akira Yanagawa^{*1)}, Toru Endo^{*2)}, Yuko Murayama^{*3)}

key words : rabeprazole, teprenone, piroxicam, NSAID AGML, NSAID gastroduodenal ulcer

非ステロイド抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAID)による上部消化管粘膜傷害(gastrointestinal toxicity : GIT)は、各国においてもっとも頻度の高い副作用とされている¹⁾。ことに上部内視鏡を使用しての調査では、NSAIDを常用している患者の15~30%に、胃または十二指腸における潰瘍病変が認められると報告されている²⁾。また本邦においても、リウマチ財団が慢性関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)1008例を調査対象に行った1991年の胃病変疫学調査では、活動性胃潰瘍が15.5%、胃潰瘍癒

痕8%、acute gastric mucosal lesion(AGML)0.6%、そして胃炎38.5%と報告されている³⁾。

一方こういった状況を踏まえ、NSAIDのdrug delivery system(DDS)化手法を用いた改良、NSAIDのchemical modification、新規NSAIDの開発も盛んに行われてきている⁴⁾。しかしながら、坐薬はGITの発現頻度を低下させることはできず、またNSAIDのprodrug化は一部の薬物では有効でないこともわかってきている⁵⁾。そして最近開発されてきているCOX-2阻害薬も、確かに既存のNSAIDよりもGITの頻度は減らせるものの、皆無というわけには至っていないのが現状である。

今回筆者らはNSAIDのなかでも胃十二指腸粘膜傷害発現頻度の高いとされるpiroxicamを対象とし、胃粘膜保護薬のteprenone(セルベックス®、

^{*1)} Institute of Medical Science, ^{*2)} Endoscopic Center, St. Marianna University School of Medicine ^{*1)} 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター, ^{*2)} 同 消化器肝臓内科

^{*3)} Murayama Clinic 村山クリニック
Offprint requests to : Akira Yanagawa, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8521, Japan

1. デザイン 封筒法による比較試験

2. 投与方法 A 群: Piroxicam とともに Rabep-
razole を投与するB 群: Piroxicam とともに Teprenone
を投与する

C 群: Piroxicam を投与する

なお、処方医と内視鏡医は異なる。内視鏡医は blind で判定

図 1 試験方法

エーザイ)と proton pump 阻害薬の rabeprazole (パリエット®, エーザイ)の予防効果を検討する機会を得たので報告する。

対象と方法

(1) 対 象

本試験では事前に 3 回の試験内容説明を行い、本試験実施について書面での同意が得られた患者 30 名を用いた。患者の内訳は、腰痛症 10 例、頸椎捻挫症 10 例、多発関節痛 6 例、足底筋膜炎 4 例であり、いずれの例も NSAID を服用する必要のある症例とした。

(2) 試験方法

試験方法は図 1 に示した。30 例を無作為(封筒法)で 3 群(A 群, B 群, C 群)に分けて行った。A 群の平均年齢ならびに SD 値は 24 ± 5.72 歳, B 群は 25.2 ± 5.65 歳, C 群では 30.6 ± 10.50 歳で, A, B, C, 3 群間で背景因子に有意な差は認めなかった。試験薬物投与前に内視鏡を行い、胃十二指腸粘膜が正常な 30 例を封筒法により 1 群 10 例に分けた。A 群には piroxicam 20 mg を 1 日 1 回に rabeprazole 10 mg をおのおの併用投与, B 群には piroxicam 20 mg 1 日 1 回に teprenone 50 mg を 1 日 3 回併用投与, そして C 群には piroxicam 20 mg のみを 1 日 1 回投与した。各薬物の投与期間は 2 週間とした。その根拠は並木らの報告⁶⁾で NSAID 投与後の AGML 発症は 10 日以内に多いこと、また Graham⁷⁾も重篤な NSAID GI toxicity 発症が投与後 1 カ月以内に多いという点である。なお、2 週間後に行った内視鏡の病変程度判定は、Lanza の endoscopic grade scale を筆者らが modify した modified Lanza score を用いて評価した^{8~10)}(表 1)。内視鏡医は病変判定に bias がかわからないよう、どの薬物が投与されたかわからないよう blind で判定した。また、最近 NSAID GIT の発症に *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染が大きな役割を果たしているとの報告¹¹⁾もあり、酵素免疫測定法による尿中 *H. pylori* 抗体検出法キット (URINELISA®, 大塚製薬) にて *H. pylori* 感染の有無を検査した。本試験は新 GCP 基準を遵守して行った。なお本試験の統計学的な

表 1 胃・十二指腸病変の評価 (Modified Lanza Score)

胃病変	Grade 0 = ビラン・出血なし Grade 1 = ビラン・出血が胃内の 1 area に限局して 2 コ以下 Grade 2 = ビラン・出血が胃内の 1 area に限局して 3~5 コ Grade 3 = ビラン・出血が胃内の 2 area にわたるもの、または 1 area では 6 コ以上のビランがみられても胃内全体では 10 コを越えないもの Grade 4 = ビラン・出血が胃内の 3 area 以上にわたるもの、または胃内全体に広がり多数にみられるもの Grade 5 = 胃潰瘍
十二指腸病変	Grade 0 = ビラン・出血なし Grade 1 = ビラン・出血 1~2 コ Grade 2 = ビラン・出血 3~5 コ Grade 3 = ビラン・出血 6 コ以上 Grade 4 = 十二指腸潰瘍

表 2 Piroxicam による胃十二指腸粘膜傷害と Teprenone ならびに Rabeprazole の予防効果
(胃) Piroxicam 投与群(P 群)

MLS	0	1	2	3	4	5	合計
	4	0	1	2	1	2	10

(十二指腸)

MLS	0	1	2	3	4	合計
	8	0	0	0	2	10

(胃) Piroxicam + Teprenone 併用群(P+T 群)

MLS	0	1	2	3	4	5	合計
	6	0	3	0	0	1	10

(十二指腸)

MLS	0	1	2	3	4	合計
	8	0	0	0	2	10

(胃) Piroxicam + Rabeprazole 併用群(P+R 群)

MLS	0	1	2	3	4	5	合計
	7	1	0	2	0	0	10

(十二指腸)

MLS	0	1	2	3	4	合計
	9	0	1	0	0	10

* : $P < 0.1$ (P vs P+R 群) Wilcoxon 検定

解析には、F test、T test ならびに Wilcoxon 検定を使用した。

結 果

まず piroxicam 20 mg を 2 週間投与した結果を表 2 上段に示す。10 例中胃で病変が誘発されなかった例(MLS-0 ないしは 1)は 4 例(40%)であり、胃内 1 area に 3~5 個ビランを呈した例(MLS-2)は 1 例(10%)、胃内 2 area にわたるビラン(MLS-3)は 2 例(20%)、胃全体にビランが認められる例(MLS-4)は 1 例(10%)、そして重度の病変である胃潰瘍(MLS-5)は 2 例(20%)認めた。一方、十二指腸ではビラン性変化は認めなかったものの、2 例(20%)に最重度病変である十二指腸潰瘍(MLS-4)を発症していた。

つぎに piroxicam の NSAID gastrointestinal toxicity に対する teprenone の予防効果を検討した結果を示す(表 2 中段)。胃では MLS-2 の軽度

のビラン性変化が 3 例(30%)で、MLS-3 や MLS-4 といった多発性ビランは認めなかった。しかしながら、1 例(10%)に MLS-5 の胃潰瘍が発症した。十二指腸では、MLS-4 の十二指腸潰瘍発症例を 2 例(20%)認めたが、ビラン性病変の発症はなかった。Piroxicam 単独投与例と teprenone 併用例を比較すると、後者の teprenone を併用した群に重篤な胃粘膜病変発症例は少ない傾向を示した。

最後に piroxicam に rabeprazole を併用した 10 例の予防効果を示す(表 2 下段)。胃では 10 例中 8 例(80%)において病変発症が予防されていた。2 例(20%)において MLS-3 の 2 area にわたるビランが見られたが、胃潰瘍の発生例はなかった。十二指腸では 10 例中 9 例(90%)が終始正常であったが、1 例(10%)に 3 個のビラン(MLS-2)を認めた程度であった。Piroxicam 単独投与例と rabeprazole 併用例を比較すると、後者の rabeprazole を併用したことにより NSAID GI toxicity を予防する傾向を認めた($P < 0.1$)。

つぎに *H. pylori* 陽性者と NSAID AGML 発現の程度を比較した一覧表を示す(表 3)。

酵素免疫法により反応させたのち、吸光度を測定し、測定値 1,000 以上を陽性とした。測定した値は表 3 にヘリコ値として記載した。Piroxicam に rabeprazole を併用した群(P+R 群)では 1 例(case No. 3)、piroxicam に teprenone を併用した群(P+T 群)では 2 例(case No. 14、No. 15)、piroxicam 単独投与例で 3 例(case No. 24、No. 25、No. 30)であった。*H. pylori* 陽性例と NSAID AGML 発症との因果関係では、*H. pylori* 陽性者 6 例中 4 例(67%)に胃、もしくは十二指腸粘膜に病変を発症しており、やはり *H. pylori* が NSAID GI toxicity 発症に関与している可能性が示唆された。しかしながら基本的には、NSAID AGML の発症基盤はあくまでも NSAID の ulcerogenicity の強さに起因しており、*H. pylori* 感染はコーヒー・喫煙・アルコールの飲用といった嗜好品と同様、誘発因子の一つではないかと考えられる。

表 3 *H. pylori* 陽性者と NSAID AGML の発現の程度

No.	ヘリコ値	投薬名	胃	十二指腸
1	0.507	Piroxicam + Rabeprazole	MLS 3	MLS 0
2	0.294	〃	MLS 0	MLS 0
3	1.277	〃	MLS 0	MLS 1
4	0.221	〃	MLS 0	MLS 0
5	0.139	〃	MLS 0	MLS 0
6	0.212	〃	MLS 1	MLS 0
7	0.168	〃	MLS 0	MLS 0
8	0.555	〃	MLS 3	MLS 0
9	0.251	〃	MLS 0	MLS 0
10	0.206	〃	MLS 0	MLS 0
11	0.205	Piroxicam + Teprenone	MLS 0	MLS 0
12	0.361	〃	MLS 0	MLS 0
13	0.136	〃	MLS 2	MLS 0
14	2.118	〃	MLS 2	MLS 0
15	2.450	〃	MLS 0	MLS 0
16	0.136	〃	MLS 5	MLS 4
17	0.152	〃	MLS 0	MLS 0
18	0.135	〃	MLS 2	MLS 0
19	0.370	〃	MLS 0	MLS 0
20	0.112	〃	MLS 0	MLS 4
21	0.539	Piroxicam	MLS 0	MLS 0
22	0.322	〃	MLS 0	MLS 0
23	0.688	〃	MLS 0	MLS 0
24	1.131	〃	MLS 5	MLS 4
25	3.764	〃	MLS 5	MLS 4
26	0.504	〃	MLS 3	MLS 0
27	0.242	〃	MLS 4	MLS 0
28	0.208	〃	MLS 2	MLS 0
29	0.153	〃	MLS 3	MLS 0
30	1.321	〃	MLS 0	MLS 0

考 案

NSAID の投与により上部消化管傷害が誘発されることはよく知られた事実であり、種々の疫学調査によりその実態が明らかにされている。NSAID 胃十二指腸粘膜傷害は無症状のことも多く、患者自身がその存在に気づかず、また高齢者においては出血・穿孔などの重篤な合併症を起こしやすい危険があるとされている^{12,13)}。

これまで筆者らは NSAID 胃十二指腸粘膜傷害 (NSAID GI toxicity) について調査してきた (表 4)。NSAID の投与期間は 2 週間と短期であるが、これまでの NSAID 胃十二指腸粘膜傷害発症期間

表 4 Comparison of severity of NSAIDs-induced gastroduodenal lesions

	Normal	Erosions		Ulcer		Total
		sto-mach	duo-denum	sto-mach	duo-denum	
Indometacin	1	9	0	0	0	10
Diclofenac-Na	11	25	0	5	0	41
Loxoprofen	9	1	0	0	0	10
Proglumethacin malate	7	2	0	0	0	9
Piroxicam	14	10	6	5	6	41
Ampiroxicam	6	3	2	1	3	15
total	48	50	8	11	9	126

表 5 Teprenone, Misoprostol そして Rabeprazole の NSAID AGML の抑制効果比較

胃						
MLS	0, 1	2	3	4	5	合計
Teprenone	6	3	0	0	1	10
Misoprostol	16	1	2	0	1	20
Rabeprazole	8	0	2	0	0	10

十二指腸					
MLS	0, 1	2	3	4	合計
Teprenone	8	0	0	2	10
Misoprostol	20	0	0	0	20
Rabeprazole	9	1	0	0	10

研究では、投与後 10 日以内とか 1 カ月以内に重症例が発症している点を考慮すると妥当な評価期間と思われる^{6,7)}。

その結果では、indomethacin や diclofenac Na のように半減期の短い NSAID では、日本人において胃病変は起こしやすいが、十二指腸病変は起こしにくい傾向があることが判明している。また prodrug である loxoprofen や proglumethacin malate は、胃十二指腸粘膜病変を起こしにくい傾向があることも確認されている¹⁴⁾。一方、同じ NSAID でも半減期の長い piroxicam やその prodrug である ampiroxicam は、胃でも十二指腸でも同じように病変を発現させる¹⁵⁾。したがって piroxicam のように半減期の長い NSAID の場合、prodrug 化しても NSAID GI toxicity を減らす効果がないと思われる。NSAID の代謝や排

泄を考慮すると、indomethacin も piroxicam 同様腸肝循環する。しかしながら、indomethacin では十二指腸粘膜傷害は起こらないことから、やはり半減期が長い NSAID=NSAID GI toxicity が強いと考えるほうが妥当と思われる。

一方、NSAID GI toxicity の予防という観点からどういった胃薬を選択するのが好ましいのだろうか(表 5)。半減期の短い NSAID なら、粘膜保護薬の teprenone も粘膜保護ならびに胃酸分泌抑制作用の両面をもった prostaglandin(PG)製剤の misoprostol もほぼ同等な予防効果を期待できる。しかし、半減期の長い piroxicam のような NSAID になるとその様相は異なってくる。十二指腸粘膜病変も伴ってくるため、胃で薬理効果を発揮する teprenone ではその予防が困難となる。Misoprostol は諸外国の報告や日本リウマチ財団の調査を見ても、NSAID の半減期の長短に関わらず予防・治療効果をもたらす。他方 misoprostol 自身の副作用(下痢など)の問題もあり、臨床的にやや使いづらい面も有している。一方、強力な制酸効果を有する proton pump 阻害薬(PPI)の rabeprazole では、今回の検討により piroxicam による重篤な胃十二指腸粘膜傷害である潰瘍病変を予防した。H. pylori 陰性の健常成人を対象に、酸分泌抑制効果を omeprazole と比較した検討では rabeprazole の胃内 pH 上昇効果は投与初日から有意に高かったと報告されている¹⁶⁾。以前筆者らは、H₂ blocker の ranitidine で diclofenac Na による NSAID GI toxicity の予防が可能か否か検討した経緯がある。その結果では、Ehsanullah らの ranitidine には胃病変発症予防効果がないという結論とは異なり、ranitidine に胃病変発症予防効果を認めている¹⁷⁾。抗潰瘍剤による予防効果については、諸外国の報告をそのまま日本に当てはめることはできないと思われる。その一つの根拠として、欧米人と日本人を含めた東洋系人種では、胃酸の分泌自体が異なる点にある。日本人を含めた東洋系人種では、胃酸の分泌が欧米人の 1/2 から 1/3 程度とされている。この酸分泌の違いが欧米で予防効果がないとされる薬物であっても、日本で予防効果を有するという食い違った結

論に到達させる原因かもしれない。

以上今回の検討から、どのような NSAID による NSAID GI toxicity でも、予防可能な胃薬という観点から考えると、proton pump 阻害薬(PPI)を選択するのが望ましいと思われた。

文 献

- 1) Fries JF : NSAID gastropathy : the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. J Rheumatol 18(suppl. 28) : 6-10, 1991.
- 2) Laine L : Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastro-intestinal Endosc Clin North Am 6 : 489-504, 1991.
- 3) 塩川優一, 延永 正, 斎藤輝信, 浅木 茂, 小川暢也 : 非ステロイド抗炎症剤による上部消化管粘膜傷害に関する疫学調査. リウマチ 31(1) : 96-111, 1991.
- 4) Lane L, Harper S, Simon T, Bath T, Johansson J, Schwartz, Stern S, Quan H, Bolognese J : A randomized trial the effect of Rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Gastroenterology 117 : 776-783, 1999.
- 5) Collins AJ, Davies J, Dixon AS : A prospective endoscopic study of the effect of Orudis and Oruvail on the upper gastrointestinal tract, in patients with osteoarthritis. Br J Rheumatol 27 : 106-109, 1988.
- 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) Graham DY : NSAID ulcers : prevalence and prevention. Mod Rheumatol 10 : 2-7, 2000.
- 8) Yanagawa A, Mizushima Y, Endoh T, Kobayashi K, Sugihara M : Prophylactic efficacy of the H₂ blocker ranitidine against gastroduodenal lesions caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) : controlled trial study. Jap J Rheumatol 3(4) : 275-287, 1991.
- 9) Yanagawa A, Fukumura T, Matsui H, Uemura H, Endoh T, Nakagawa T, Mizushima Y : Possible mechanisms of gastroduodenal mucosal damage in volunteers treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-the usefulness of prodrugs. J Rheumatol 19(7) : 1075-1082, 1992.
- 10) 柳川 明, 遠藤 徹, 嶋田甚五郎, 草刈幸次, 中川武正 : アンピロキシカムによる胃十二指腸粘膜傷害とミソプロストールによる予防効果. 炎症 16(6) : 459-462, 1996.
- 11) Chang FK, Sung JJ, Chung SC : Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 350 : 975-979, 1997.
- 12) Wolf MM, Lichtenstein DR, Singh G : Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 340 : 1888-1899, 1999.
- 13) Griffin MR : Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. Am J Med 104 : 23 S-29 S, 1998.

- 14) 柳川 明, 遠藤 徹, 嶋田甚五郎, 水島 裕: 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.
- 15) 柳川 明, 遠藤 徹, 草刈幸次, 中川武正, 嶋田甚五郎, 村山裕康: 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.
- 16) Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Pounder RE: A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 12: 1079-1089, 1998.
- 17) Ehsanullah RSB, Page RE, Tildesley G: Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. Br Med J 297: 1017-1021, 1989.