

## 低用量アスピリン及び非ステロイド性消炎鎮痛薬による消化管障害の危険性の評価

矢口武廣,<sup>a</sup> 横山晴子,<sup>a</sup> 中村浩規,<sup>a</sup> 鈴木優司,<sup>b</sup>  
徳岡健太郎,<sup>c</sup> 渡邊昌之,<sup>b</sup> 北川泰久,<sup>c</sup> 山田安彦\*,<sup>a</sup>

**Evaluation of the Development of Gastroduodenal Lesions in Patients Treated with Low-dose Aspirin or Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs**

Takehiro YAGUCHI,<sup>a</sup> Haruko YOKOYAMA,<sup>a</sup> Hironori NAKAMURA,<sup>a</sup> Yuji SUZUKI,<sup>b</sup>  
Kentaro TOKUOKA,<sup>c</sup> Masayuki WATANABE,<sup>b</sup> Yasuhisa KITAGAWA,<sup>c</sup> and Yasuhiko YAMADA\*,<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan,

<sup>b</sup>Department of Pharmacy, and <sup>c</sup>Department of Neurology, Tokai University Hachioji Hospital, 1838 Ishikawa-cho, Hachioji, Tokyo 192-0032, Japan

(Received October 4, 2010; Accepted April 1, 2011; Published online April 7, 2011)

Aspirin irreversibly inhibits the enzyme cyclooxygenase-1 and depresses the production of thromboxane A<sub>2</sub>, and also exerts antiplatelet effects. On the other hand, it also depresses the production of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) and induces gastroduodenal lesions, which are often seen in patients taking aspirin. The aim of this study was to clarify the degree of gastroduodenal lesions induced by low-dose aspirin. We investigated the incidence rate of such lesions induced by aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and performed theoretical evaluations in a retrospective study. The incidence rates of gastroduodenal lesions in the low-dose aspirin ( $n=1103$ ) and NSAIDs ( $n=1856$ ) groups were 2.54% and 0.27%, respectively, which was significantly greater in the aspirin group. Furthermore, the calculated value of inhibition rate of gastric PGE<sub>2</sub> was significantly correlated with the actual value after administration of aspirin or NSAIDs ( $r=0.902$ ,  $p<0.05$ ), which suggested that the calculated value reflected the actual value. The calculated value of aspirin (98.9%) was higher than that of NSAIDs (3.67–70.8%) after administration of the drugs with the standard doses. Our findings indicate that the incidence rate of gastroduodenal lesions induced by low-dose aspirin was higher than that of those induced by NSAIDs. Therefore, we were able to perform a theoretical evaluation of the occurrence of gastroduodenal lesions.

**Key words**—aspirin; non-steroidal anti-inflammatory drug; gastroduodenal lesion; prostaglandin E<sub>2</sub>; cyclooxygenase-1

## 緒 言

アスピリンは抗血小板作用を有し、血栓性疾患において血栓形成の再発予防に低用量で用いられている。その一方で、低用量にもかかわらず副作用として消化管障害が临床上重要な問題となっている。<sup>1)</sup> アスピリンは血小板のシクロオキシゲナーゼ (COX)-1 を非可逆的に阻害することにより、血小板凝集に関与するトロンボキサン (TX) A<sub>2</sub> の産生を阻害し、抗血小板作用を示す。一方、アスピリンは消化管粘膜に存在する COX-1 も阻害し、消化管粘膜防御因子であるプロスタグランジン (PG) E<sub>2</sub>

の産生を抑制し、消化管障害を誘発する。<sup>2)</sup>

COX は、アラキドン酸に作用し PGG<sub>2</sub> を経て PGH<sub>2</sub> に変換する酵素であり、COX-1 及び COX-2 に分類される。COX-1 は様々な組織において発現しており、血小板や胃などに恒常的に存在する。<sup>3)</sup> 一方、COX-2 は一般的に炎症などの刺激によって誘導される。<sup>3)</sup>

アスピリンによる潰瘍やびらんなどの消化管障害は、痛み等の自覚症状を伴わず、吐血や便潜血によって発見されることが多く、<sup>4,5)</sup> その上、アスピリンは抗血小板作用を有しているため、消化管出血を止血し難く重症化する例も少なくない。低用量アスピリンによる消化管障害に関しては、発現頻度等の報告はあるものの、<sup>4,6)</sup> その危険性の程度は定量的に評価されていない。

<sup>a</sup>東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室, <sup>b</sup>東海大学医学部付属八王子病院薬剤科, <sup>c</sup>同神経内科

\*e-mail: yamada@ps.toyaku.ac.jp

そこで本研究では、まず、低用量アスピリンによる消化管障害の危険性を明らかにするために、NSAIDsを対照薬剤として消化管障害の発現頻度について遡及的調査を行い、比較検討した。ついで、低用量アスピリンとNSAIDsによる消化管障害の発現頻度の相違に関する理論的な要因の解明を目的として、アスピリン及びNSAIDs服用後の胃切片のPGE<sub>2</sub>産生阻害率の実測値と、各薬物の胃におけるPGE<sub>2</sub>産生に対するIC<sub>50</sub>値及び血漿中非結合型薬物濃度(C<sub>f</sub>)から求めた見かけの胃PGE<sub>2</sub>産生阻害率との関係について検討した。そして、得られた関係を基に、アスピリン及びNSAIDsによる消化管障害の危険性を理論的に解析した。

## 方 法

### 1. 低用量アスピリンとNSAIDsによる消化管障害の発現頻度の比較

**1-1. 対象患者** 対象は東海大学医学部付属八王子病院（以下、東海大八王子病院）にて、2006年1月1日から2008年12月31日までの3年間に、入院及び外来にて低用量アスピリン製剤又はNSAIDs製剤が30日間以上処方された患者とした。なお、対象調査期間の2006年1月1日より以前から対象薬剤が継続服用されていた場合は、その期間も含めた。本研究は遡及的調査であるため、上部消化管内視鏡検査は、胃・十二指腸に疼痛などの自覚症状を訴えた患者に施行され、胃炎、胃潰瘍、十二指腸炎及び十二指腸潰瘍が認められた患者を消化管障害発現患者とした。なお、低用量アスピリンとNSAIDsを併用していた患者、NSAIDsを2剤以上服用していた患者、副腎皮質ステロイド製剤を服用していた患者、ヘリコバクターピロリ陽性又は感染歴がある患者は除外した。また、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬を服用していた患者も除外した。ただし、胃粘膜保護剤については、ミソプロストールは除外対象としたが、他の胃粘膜保護剤については低用量アスピリンによる消化管障害に対する予防効果のエビデンスが十分でないため、<sup>7)</sup> 今回の調査では除外しなかった。

本研究は、東京薬科大学薬学部倫理委員会及び東海大学医学部付属病院群臨床研究審査委員会の承認を取得後、行った。また、本研究はカルテ等の既存資料による遡及的な観察研究であるため、疫学研究

に関する倫理指針に則り、東海大八王子病院において研究の趣旨をポスターにより広報することによって対象患者への認知を徹底した。

**1-2. 対象薬剤** 低用量アスピリン製剤として、バイアスピリン<sup>®</sup>錠100mgを対象薬剤とした。NSAIDs製剤は東海大八王子病院採用の16成分17品目の、アンフェナクナトリウム（フェナブックス<sup>®</sup>カプセル50mg）、イブプロフェン（ブルフェン<sup>®</sup>錠100）、インドメタシンファルネシル（インフリー<sup>®</sup>カプセル100mg）、エトドラク（ハイベン<sup>®</sup>錠200mg）、ザルトプロフェン（ペオン<sup>®</sup>錠80）、ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン<sup>®</sup>錠25mg）、ジクロフェナクナトリウム徐放性製剤（ボルタレン<sup>®</sup>SRカプセル37.5mg）、スリンダク（クリノリル<sup>®</sup>錠100）、セレコキシブ（セレコックス<sup>®</sup>錠100mg）、チアプロフェン酸（スルガム<sup>®</sup>錠200mg）、ナブロキセン（ナイキサン<sup>®</sup>錠100mg）、ナブメトン（レリフェン<sup>®</sup>錠400mg）、メフェナム酸（ポンタール<sup>®</sup>カプセル250mg）、メロキシカム（モービック<sup>®</sup>錠10mg）、モフェゾラク（ジソペイン<sup>®</sup>錠75）、ロキソプロフェンナトリウム（ロキソニン<sup>®</sup>錠60mg）及びロルノキシカム（ロルカム<sup>®</sup>錠4mg）を対象薬剤とした。

**1-3. 調査項目** 消化管障害発現患者において下記の項目について調査を行い、消化管障害の発現状況を分析した。調査項目は対象薬剤の服用日数、消化管障害の発現部位、対象薬剤の用法用量及び併用薬とした。なお、バイアスピリン<sup>®</sup>錠100mgを服用していた患者をアスピリン服用群、NSAIDsを服用していた患者をNSAIDs服用群とした。情報収集は個人情報保護法に配慮して行った。

**1-4. 低用量アスピリンとNSAIDsによる消化管障害の発現頻度の比較** アスピリン服用群とNSAIDs服用群における消化管障害の発現頻度について比較検討した。薬物治療の特性上、低用量アスピリンを服用している患者では服用日数が長いため、服用日数を150日以下、200日以下、250日以下及び全服用期間に分けて、アスピリン服用群とNSAIDs服用群における消化管障害の発現頻度を算出した。

**1-5. 統計** 消化管障害の発現頻度の比較には $\chi^2$ 検定を、服用日数の比較には対応のない $t$ 検定を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。解析には

JMP®8.02 (SAS Institute Inc.) を用いた。

## 2. アスピリン及び NSAIDs による消化管障害の危険性の評価

**2-1. 対象薬物** 対象薬物は同一の実験において、胃における PGE<sub>2</sub> 産生に対する IC<sub>50</sub> 値が報告され、<sup>8)</sup> かつ薬物動態学的パラメータが得られたアスピリン、イブプロフェン、インドメタシン、オキサプロジン、ジクロフェナク徐放性製剤、ナプロキセン、ピロキシカムとした。さらに、上記と同一の実験ではないが、ヒトの胃細胞における PGE<sub>2</sub> 産生に対する IC<sub>70</sub> 値の報告があるロキソプロフェンも対象薬物とした。

**2-2. 薬物動態学的パラメータ及び薬力学的パラメータ** 対象薬物の用法用量、分子量、最高血漿中薬物濃度 (C<sub>pmax</sub>)、血漿中タンパク非結合型分率 (f<sub>u</sub>) に関するデータを文献より収集した。<sup>9-26)</sup> また、薬力学的パラメータとして、各薬物の胃における PGE<sub>2</sub> 産生に対する IC<sub>50</sub> 値を文献より収集した。ロキソプロフェン以外の各薬物の IC<sub>50</sub> 値は同一実験にてヒトの胃生検によって得られた切片に各薬物を 6 濃度添加することにより算出されたデータを用いた。<sup>8)</sup> ロキソプロフェンにおいては、上記データより IC<sub>50</sub> 値が得られなかったため、ヒトの胃細胞にロキソプロフェン及びその活性代謝物であるロキソプロフェン-OH 体を 6 濃度添加することにより算出された IC<sub>70</sub> 値を基に IC<sub>50</sub> 値を算出した。<sup>27)</sup> ロキソプロフェン及びロキソプロフェン-OH 体の IC<sub>50</sub> 値の算出は、上記の両論文に報告があったインドメタシンの IC<sub>50</sub> 値及び IC<sub>70</sub> 値を基準に用い、下記に示す方法で行った。

ロキソプロフェン及びインドメタシンの IC<sub>70</sub> 値と IC<sub>50</sub> 値の関係は、Eq. (1) 及び (2) で表現できる。

$$70 = \frac{IC_{70}^L}{IC_{50}^L + IC_{70}^L} \cdot 100 \quad (1)$$

$$70 = \frac{IC_{70}^I}{IC_{50}^I + IC_{70}^I} \cdot 100 \quad (2)$$

ここで、IC<sub>70</sub><sup>L</sup>、IC<sub>50</sub><sup>L</sup> はロキソプロフェンの IC<sub>70</sub>、IC<sub>50</sub> 値を、IC<sub>70</sub><sup>I</sup>、IC<sub>50</sub><sup>I</sup> はインドメタシンの IC<sub>70</sub>、IC<sub>50</sub> 値を示す。そして、Eq. (1) と Eq. (2) より、Eq. (3) の関係が得られる。

$$\frac{IC_{70}^L}{IC_{50}^L} = \frac{IC_{70}^I}{IC_{50}^I} \quad (3)$$

つまり、Eq. (4) の結果が得られる。

$$IC_{70}^L : IC_{50}^L = IC_{70}^I : IC_{50}^I \quad (4)$$

ここで、IC<sub>70</sub><sup>L</sup> と IC<sub>50</sub><sup>L</sup> に同一実験<sup>27)</sup> の値を代入し、IC<sub>50</sub><sup>I</sup> にロキソプロフェン以外の薬物の IC<sub>50</sub> 値が求められた実験<sup>8)</sup> におけるインドメタシンの IC<sub>50</sub> 値を代入することにより、その実験<sup>8)</sup> 条件下で得られるロキソプロフェンの IC<sub>50</sub> 値を算出した。また、同様の方法にて、ロキソプロフェン-OH 体の IC<sub>50</sub> 値も算出した。

**2-3. 見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出** 対象薬物の血漿中非結合型薬物濃度 (C<sub>p</sub><sup>f</sup>) 及び各薬物の胃における PGE<sub>2</sub> 産生阻害に関する IC<sub>50</sub> 値を Eq. (5) に代入して、見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率 (I) を算出した。

$$I = \frac{C_p^f}{IC_{50} + C_p^f} \cdot 100 \quad (5)$$

活性代謝物が存在するロキソプロフェンに関しては、未変化体と活性代謝物の競合阻害を加味した Eq. (6) により、I を算出した。

$$I = \frac{C_p^L}{\left\{ IC_{50}^L \cdot \left( 1 + \frac{C_p^{OH}}{IC_{50}^{OH}} \right) + C_p^L \right\}} \cdot 100 + \frac{C_p^{OH}}{\left\{ IC_{50}^{OH} \cdot \left( 1 + \frac{C_p^L}{IC_{50}^L} \right) + C_p^{OH} \right\}} \cdot 100 \quad (6)$$

ここで、C<sub>p</sub><sup>L</sup> 及び IC<sub>50</sub><sup>L</sup> はロキソプロフェンの値、C<sub>p</sub><sup>OH</sup> 及び IC<sub>50</sub><sup>OH</sup> は活性代謝物の値を示している。

**2-4. 胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の実測値と算出値との関係** 上記 2-3. の式より算出された I 値が、実際にヒトにおいて薬物服用後の胃の PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を反映しているかを確かめるため、胃生検片中の PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の実測値が得られた薬物を対象に、実測値と見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出値との関係について検討した。胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の実測値は、薬物服用前後に胃生検片中の PGE<sub>2</sub> 量が測定された報告値を用いた。見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出は、実測値を引用した報告における胃生検施行時間を基に、その時点の血漿中非結合型薬物濃度を血漿中薬物濃度推移のデータから算出し、Eq. (5) に代入して求めた。

**2-5. 日本人における各薬物投与後の見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の比較** 2-4. において実測値と見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出値との間に対応が得られることを確認後、対象薬物の最高血漿中非

結合型薬物濃度 ( $C_{f_{max}}$ ) 及び  $IC_{50}$  値を Eq. (5) 又は Eq. (6) に代入して, 見かけの最大胃  $PGE_2$  産生阻害率 ( $I_{max}$ ) を算出し, アスピリンと NSAIDs との比較を行った. なお, 薬物動態学的パラメータについては, 日本人におけるデータを用い, 各薬物の用量は 1 回常用量の中央値を用いた.

## 結 果

### 1. 低用量アスピリンと NSAIDs による消化管障害の発現頻度の比較

**1-1. NSAIDs による消化管障害の発現** NSAIDs 服用群は 1856 名 (ロキソプロフェンナトリウム: 1355 名, セレコキシブ: 141 名, エトドラク: 158 名, メロキシカム: 98 名, ナプロキセン: 45 名, イブプロフェン: 14 名, ジクロフェナクナトリウム徐放性製剤: 45 名) であった. NSAIDs 服用群のうち 5 名において消化管障害が発現し, 服用していた NSAIDs の種類は 3 種類であった. その内訳は, ロキソプロフェンナトリウムが 3 名, メロキシカムが 1 名, ナプロキセンが 1 名であった. NSAIDs による消化管障害の発現頻度は 0.27% (5/1856) であった. なお, NSAIDs 服用群の平均年齢は  $59.1 \pm 16.7$  歳, 性別は男性 844 名, 女性 1012 名であった.

#### 1-2. 低用量アスピリンによる消化管障害の発現

アスピリン服用群は 1103 名であった. アスピリン服用群のうち 28 名において消化管障害が発現し, アスピリンによる消化管障害の発現頻度は 2.54% (28/1103) であった. なお, アスピリン服用群の平均年齢は  $67.6 \pm 12.5$  歳, 性別は男性 659 名, 女性 444 名であった.

**1-3. アスピリン服用群と NSAIDs 服用群の消化管障害の発現頻度の比較** アスピリン服用群と NSAIDs 服用群について消化管障害の発現頻度を比較した. また, 両群における消化管障害発現患者の平均薬剤服用日数を比較した結果, アスピリン服用群で  $680.9 \pm 583.1$  日, NSAIDs 服用群で  $257.0 \pm 302.8$  日であり, アスピリン服用群のほうが有意に服用日数が長かった (Table 1). そこで, 両群の服用期間を一定にして評価するために, 服用期間毎に消化管障害の発現頻度を比較検討した. アスピリン服用群と NSAIDs 服用群について服用期間を 150 日以下, 200 日以下及び 250 日以下に分けた場合と

Table 1. Incidence of Gastroduodenal Disorders with the Duration of Each Treatment in Patients Taking Aspirin or NSAIDs Alone

Treatment duration	Gastroduodenal disorder	Aspirin	NSAID
~150 days	Disorder	4 (1.04%)*	3 (0.19%)
	No disorder	380	1567
	Average treatment duration	$90.8 \pm 23.9$	$109.3 \pm 12.0$
~200 days	Disorder	7 (1.47%)*	4 (0.24%)
	No disorder	468	1668
	Average treatment duration	$124.6 \pm 45.8$	$122.0 \pm 27.2$
~250 days	Disorder	10 (1.82%)*	4 (0.23%)
	No disorder	539	1717
	Average treatment duration	$156.7 \pm 64.0$	$122.0 \pm 27.2$
Entire study period	Disorder	28 (2.54%)*	5 (0.27%)
	No disorder	1075	1851
	Average treatment duration	$680.9 \pm 583.1$ **	$257.0 \pm 302.8$

\*  $p < 0.05$  as compared with NSAID, chi-squared test, \*\*  $p < 0.05$  as compared with NSAID, unpaired *t*-test.

全服用期間の消化管障害の発現頻度と消化管障害発現患者の平均薬剤服用日数を Table 1 に示した. 各服用期間及び全服用期間ともに, アスピリン服用群は NSAIDs 服用群よりも消化管障害の発現頻度が有意に高値を示した. 平均薬剤服用日数においては, 250 日以下までは両群に有意差はみられなかった. よって, アスピリン服用群は NSAIDs 服用群に比べて消化管障害の発現頻度が有意に高いことが示唆された.

### 2. アスピリン及び NSAIDs による消化管障害の危険性の評価

**2-1. 胃  $PGE_2$  産生阻害率の実測値と算出値との関係** Table 2 に文献より得られた胃生検片中の  $PGE_2$  産生阻害率の実測値を示した. 実測値として, アスピリンは 1 回 81 mg 1 日 1 回 46 日間服用 2 時間後, ナプロキセンは 1 回 500 mg 1 日 2 回 28 日間服用後, イブプロフェンは 1 回 400 mg 1 日 3 回 10 日間服用 90 分後, ピロキシカムは 1 回 20 mg 1 日 1 回 7 日間服用後の胃  $PGE_2$  産生阻害率のデータが得られた. なお, インドメタシンは 1 回 50 mg 1 日 3 回 28 日間服用 4-5 時間後の胃  $PGE_2$  産生阻害率と, 1 回 50 mg 1 日 3 回 10 日間服用 8-10 時間

Table 2. Actual Values for Inhibition of Gastric PGE<sub>2</sub>

Drug	Dosage	Usage (per day)	Duration of administration (days)	Time after last administration	Actual value (%)	Calculated value (%)
Aspirin	81 mg	1	46	2 h	88.9 <sup>9)</sup>	98.9
Naproxen	500 mg	2	28	More than 4 h	68.7 <sup>10)</sup>	84.2
Ibuprofen	400 mg	3	10	90 min	83.8 <sup>11)</sup>	69.7
Indometacin	50 mg	3	28	4-5 h	56.6 <sup>12)</sup>	64.4
Indometacin	50 mg	3	10	8-10 h	3.4 <sup>13)</sup>	2.8
Piroxicam	20 mg	1	7	—	55.5 <sup>14)</sup>	37.5

—: not reported.

後の胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の 2 つのデータが得られたため、両データともに実測値として用いた。

胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出値を Table 2 に、実測値と算出値との関係を Fig. 1 に示した。見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出値は、アスピリンが 98.9%，ナプロキセンが 84.2%，イブプロフェンが 69.7%，インドメタシンを 1 回 50 mg 1 日 3 回 28 日間服用 4-5 時間後の値が 64.4%，1 回 50 mg 1 日 3 回 10 日間服用 8-10 時間後の値が 2.8%，ピロキシカムが 37.5% であった。なお、アスピリンは COX-1 を非可逆的に阻害し、胃においてもその阻害作用は長く持続する。アスピリン 81 mg 服用 48 時間後までは高い胃 PGE<sub>2</sub> 阻害作用が続くことが報告されている。<sup>9)</sup> さらに、アスピリンは消失半減期が  $24.0 \pm 7.8$  分<sup>15)</sup> と非常に短く、最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) も  $23.4 \pm 8.4$  分<sup>15)</sup> と短時間である。そのため、アスピリンの胃 PGE<sub>2</sub> 阻害作用は、アスピリン服用後から  $T_{max}$  まではその時点における  $C_p^f$  に、 $T_{max}$  から 48 時間までは  $C_{pmax}^f$  に依存すると仮定し、アスピリンの見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率は  $C_{pmax}^f$  を用いて算出した。また、ピロキシカムにおいては、胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の実測値の文献に 7 日間服用後の胃生検時間が記載されていなかった。しかし、7 日間服用後 0-4 時間以内に血漿中薬物濃度が測定されていたため、その時に生検が行われたと仮定して、見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を算出した。

胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の実測値と見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出値との間には、 $y=0.958x$ 、相関係数 0.902 の有意な関係が得られた ( $p < 0.0001$ )。したがって、理論的に算出した各薬物投与後の見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率が実測値を反映することが示唆された。

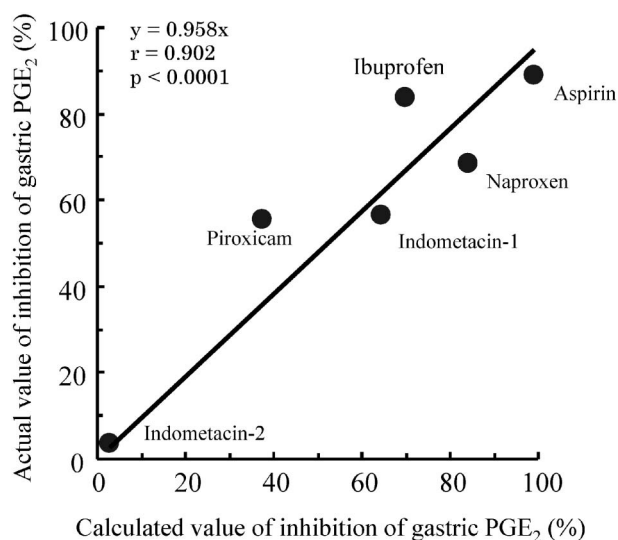


Fig. 1. Relationship between Actual and Calculated Values for Inhibition of Gastric PGE<sub>2</sub>

Treatment condition; aspirin, 2 h after administration 81 mg once daily for 46 days; naproxen, 4 h or more after administration 500 mg twice daily for 28 days; ibuprofen, 90 min after administration 400 mg 3 times daily for 10 days; Indometacin-1, 4-5 h after administration 50 mg 3 times daily for 28 days; Indometacin-2, 8-10 h after administration 50 mg 3 times daily for 10 days; Piroxicam, 0-4 h after administration 20 mg once daily for 7 days.

## 2-2. 日本人における各薬物投与後の見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の比較

2-1. において、実測値と見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出値の間に良好な関係があることが見いだされたため、アスピリン及び NSAIDs を常用量の中央値の用量で投与した時の  $C_{pmax}^f$  を用いて、見かけの最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率 ( $I_{max}$ ) を算出した。算出する際に用いた薬物動態学的パラメータ及び薬力学的パラメータと、算出した見かけの最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を Table 3 に示した。さらに、各薬物の算出した見かけの最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を Fig. 2 に示した。なお、ロキソプロフェンの IC<sub>50</sub> 値は、インドメタシンの IC<sub>70</sub>

Table 3. Pharmacokinetic Parameters, Pharmacodynamic Parameters and Calculated Maximum Inhibition of Gastric PGE<sub>2</sub> after Administration of Usual Doses of Aspirin or NSAIDs

Drug	Median standard dose	M.W.	C <sub>P<sub>max</sub></sub> ± S.D. (μM)	f <sub>u</sub>	C <sub>P<sub>max</sub></sub> <sup>f</sup> ± S.D. (μM)	Gastric IC <sub>50</sub> (μM)	I <sub>max</sub> (%) (-S.D. ~ +S.D.)
Aspirin <sup>15,16)</sup>	81 mg, once a day	180.16	6.58 ± 1.68	0.417	2.74 ± 0.70	0.03	98.9 (-0.37 ~ +0.22)
Naproxen <sup>17,18)</sup>	200 mg, twice a day	230.26	126.2	0.01	1.26	0.52	70.8
Ibuprofen <sup>19)</sup>	200 mg, 3 times a day	206.28	80.47 ± 4.36	0.01	0.80 ± 0.04	0.70	53.5 (-1.39 ~ +1.31)
Indometacin <sup>20,21)</sup>	25 mg, 3 times a day	357.79	7.69 ± 1.31	0.10	0.77 ± 0.13	0.85	47.5 (-4.64 ~ +3.94)
Oxaprozin <sup>22)</sup>	400 mg, once a day	293.32	225.35 ± 8.52	0.0025	0.56 ± 0.02	2.62	17.7 (-0.55 ~ +0.55)
Diclofenac <sup>23,24)</sup>	37.5 mg, twice a day	295.13	1.48 ± 0.39	0.01	0.01 ± 0.0039	0.23	6.0 (-1.54 ~ +1.49)
Piroxicam <sup>25)</sup>	20 mg, once a day	331.35	6.28 ± 0.15	0.008	0.05 ± 0.0012	0.87	5.5 (-0.12 ~ +0.12)
Loxoprofen <sup>26,27)</sup>	60 mg, 3 times a day	245.32	20.55 ± 1.10	0.03	0.62 ± 0.03	25.08	3.67
Loxoprofen-OH <sup>26,27)</sup>	3 times a day	248	3.43 ± 0.08	0.072	0.25 ± 0.01	9.14	(-0.15 ~ +0.15)

M.W.: molecular weight, I<sub>max</sub>: maximum inhibition of gastric PGE<sub>2</sub>.

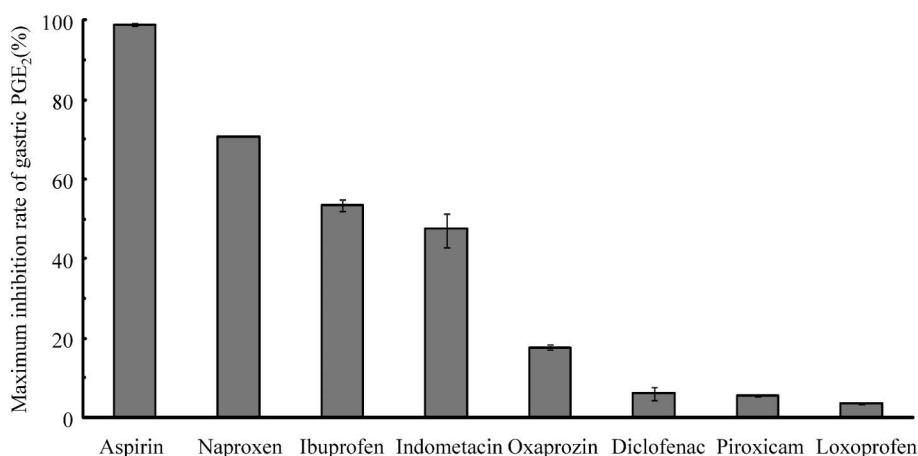


Fig. 2. Maximum Inhibition of Gastric PGE<sub>2</sub> after Administration of Usual Dose of Aspirin and NSAIDs

値 0.40 mM,<sup>27)</sup> ロキソプロフェンの IC<sub>70</sub> 値 11.8 mM<sup>27)</sup> 及びインドメタシンの IC<sub>50</sub> 値 0.85 μM<sup>8)</sup> を用いて算出した結果, 25.08 μM であった. 同様にロキソプロフェン-OH 体の IC<sub>50</sub> 値は, インドメタシンの IC<sub>70</sub> 値 0.40 mM,<sup>27)</sup> ロキソプロフェン-OH 体の IC<sub>70</sub> 値 4.3 mM<sup>27)</sup> 及びインドメタシンの IC<sub>50</sub> 値 0.85 μM<sup>8)</sup> を用いて算出した結果, 9.14 μM であった.

見かけの最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率はアスピリンが 98.9% と最も高く, ついでナプロキセンが 70.8%, イブuproフェンが 53.5%, インドメタシンが 47.5%, オキサプロジンが 17.7%, ジクロフェナクが

6.0%, ピロキシカムが 5.5%, ロキソプロフェンが 3.67% の順であった.

## 考 察

低用量アスピリンによる消化管障害の誘発性を明らかにするために, まずアスピリン服用群と NSAIDs 服用群における, 消化管障害の発現頻度について検討した. 本研究の対象患者群に関して, アスピリン服用群と NSAIDs 服用群の間に, 平均年齢で有意差 ( $p < 0.05$ , 対応のない  $t$  検定) があつたものの, アスピリン服用群では 67.6 ± 12.5 歳,

NSAIDs 服用群では  $59.1 \pm 16.7$  歳であり、両群ともに平均年齢 50 歳以上であった。胃潰瘍の罹患率は、55–64 歳でピークに達し、65 歳以上では減少傾向にあると報告されている。<sup>28)</sup> よって、本研究の対象患者群が、消化管障害の自然発生率に大きな影響は与えないと考えられた。また、本研究は遡及的調査研究であり、NSAIDs の種類において、服用患者数（母数）に偏りが生じたため、COX-1 に対する作用様式の違い、つまり、非可逆的阻害作用を示すアスピリンと、可逆的阻害作用を示すアスピリン以外の NSAIDs に分類して消化管障害の発現頻度を比較した。

消化管障害の発現頻度を調査した結果、アスピリン服用群における消化管障害の発現頻度は 2.54% (28/1103)、NSAIDs 服用群は 0.27% (5/1856) であり、アスピリン服用群のほうが消化管障害の発現頻度は有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ,  $\chi^2$  検定)。NSAIDs 服用群において、消化管障害の危険性の評価の検討で同一実験での IC<sub>50</sub> 値の報告が得られなかったため対象外となったメロキシカムで消化管障害が 1 名発現した。本研究におけるメロキシカムの消化管障害発現頻度は 1.02% (1/98) であり、国内承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の胃炎の発現率は 0.3% (18/6693)、上腹部痛 1.1% (72/6693) であり、<sup>29)</sup> 発現頻度としては同様の結果であったことが示唆される。

一方、アスピリン服用群と NSAIDs 服用群の消化管障害発現患者の平均薬剤服用日数を比較したところ、アスピリン服用群のほうが有意に長かった。そこで、服用期間を一定にした時の消化管障害の発現頻度について比較したところ、消化管障害発現患者の平均薬剤服用日数に差がみられなかった 250 日以下においても、消化管障害の発現頻度はアスピリン服用群が 1.82%、NSAIDs 服用群が 0.23% と有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ,  $\chi^2$  検定)。以上より、低用量アスピリンは NSAIDs よりも消化管障害の誘発性が高いことが示唆された。

本検討の結果では、低用量アスピリンによる消化管障害の発現頻度は 2.54% であり、アスピリンを 75–325 mg/day の用量で 28 日間以上服用していた患者において、消化性潰瘍が 10.7%、びらん性病変が 63.1% 発現したという海外の既報告<sup>6)</sup> 及び、バイアスピリン®錠 100 mg を約 6 年間服用していた

患者において、消化性潰瘍が 12%、びらん性病変が 41% 発現したという国内の既報告<sup>4)</sup> と比較して低値を示した。これは本調査が遡及的調査であり、上部消化管内視鏡検査の施行が胃痛などの自覚症状を訴えた患者に限定していたのに対し、既報告では自覚症状のない患者についても上部消化管内視鏡検査を施行していたことによるものと考えられた。さらに、低用量アスピリンによる消化管障害は自覚症状が乏しいことが報告<sup>4,5)</sup> されているため、全例上部消化管内視鏡検査を施行していた既報告よりも、消化管障害の発現頻度が低値を示したと考えられた。

次に、アスピリン及び NSAIDs による消化管障害の危険性の相違について、胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を基に理論的評価を行った。現在、NSAIDs による胃粘膜障害の発生機序においては主に 2 つの説が考えられている。1 つは本研究で取り上げた NSAIDs が PG 合成酵素である COX を阻害することにより、胃粘膜の内因性 PG が減少し粘膜細胞保護作用が低下するとともに、胃粘膜内微小循環障害をもきたして粘膜障害が発生するという機序である。他の 1 つは、NSAIDs による胃粘膜局所の直接障害であり、酸性 NSAIDs は胃腔内 pH が酸性条件下で非イオン化した脂溶性となり、脂溶性の胃粘膜に取り込まれる。胃粘膜は中性に近いため、細胞内の NSAIDs はイオン化に傾き H<sup>+</sup> を放出し、胃粘膜が障害される機序である。

ただし、低用量アスピリン (325 mg 以下) においては、Kelly らの報告によると、素錠、制酸緩衝錠及び腸溶錠の消化管障害の相対リスクが各 2.6、3.1 及び 2.7 であり、胃と十二指腸の出血に関する相対リスクも各 2.4、2.6 及び 2.6 であり、剤形間で有意差が認められなかった。<sup>30)</sup> したがって、胃粘膜における直接作用よりは COX を介した機序の方が消化管障害への寄与が大きいと考えられた。

アスピリンは血中消失半減期が 0.4 時間と非常に短いにもかかわらず、1 回 81 mg を 1 日 1 回 46 日間服用 2 時間後の胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率は 88.9% であり、投与終了後から 48 時間後までは胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率がプラセボ投与群に比較して有意に低値を示すことが報告されている。<sup>21)</sup> 一方、インドメタシンを 1 回 50 mg 1 日 3 回 28 日間服用 4–5 時間後の胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率が 56.6%、<sup>12)</sup> 1 回 50 mg 1 日 3 回 10 日間服用 8–10 時間後の胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率が

3.4%という報告がある。<sup>13)</sup> インドメタシンの血中消失半減期は約 1.7 時間であり、服用後 8-10 時間後では薬物はほぼ体内より消失している。つまり、アスピリンは COX-1 を非可逆的に阻害するため、PGE<sub>2</sub> の機能回復に時間を要するが、インドメタシンのような NSAIDs は可逆的に阻害するため、胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率は血漿中薬物濃度に依存し、PGE<sub>2</sub> の機能回復が速いと考えられた。そこで、NSAIDs は COX-1 を可逆的に阻害するために PGE<sub>2</sub> の機能回復が速いのに対し、アスピリンは非可逆的に阻害することにより PGE<sub>2</sub> の機能回復が遅いため、アスピリンによる消化管障害の発現頻度が NSAIDs と比べて高値を示すという作業仮説を構築した。ただし、本研究では日本人における、対象薬物投与前後の胃の PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の報告がなかったため、外国人の胃生検片中の PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を用いた。胃の PGE<sub>2</sub> 産生能の人種差に関する報告はなかったが、種々の酵素や受容体に対する K<sub>i</sub> 値においては、種差が少ないことをわれわれは報告しているため、<sup>31-33)</sup> 人種間で大きな違いはないものとして検討した。ただし、日本人と外国人の胃 PGE<sub>2</sub> 産生能の同等性は明らかではないため絶対的な評価は難しいが、本手法においてアスピリン及び NSAIDs における消化管障害の危険性についての相対的評価は可能であると考えている。

そこで、文献より得られた胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の実測値と、薬物動態学的パラメータ及び IC<sub>50</sub> 値を用いて算出した見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出値との関係を検討した結果、両者の間に  $y = 0.958x$ 、相関係数 0.902 の有意な相関関係が得られた。ただし、x の係数が 0.958 と 1 より小さく、見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の算出値は実測値と比較して若干高い値が算出された。これは、本検討では解離定数 (K<sub>i</sub>) が得られなかったため、IC<sub>50</sub> 値<sup>8)</sup> を用いて見かけの PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を算出したことによると考えられる。しかし、両者の間に有意な関係が得られたことから、同一実験条件下における IC<sub>50</sub> 値を用いて見かけの胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を算出することにより、薬物間の胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の程度を相対的に比較することは可能であることが示唆された。

薬物投与後の胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率の実測値と算出値との間に関連性が示されたため、日本人にアスピ

リン及び NSAIDs を常用量の中央値の用量にて投与した後の見かけの最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を算出して、相対的な比較を行った。見かけの最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率を算出した結果、アスピリンが 98.9% と最も高値を示し、続いて、ナプロキセンが 70.8%、イブプロフェンが 53.5%、インドメタシンが 47.5%、オキサプロジンが 17.7%、ジクロフェナクが 6.0%、ピロキシカムが 5.5%、ロキソプロフェンが 3.67% であった。本研究において、ナプロキセンの消化管障害発現頻度は 2.22% (1/45) と高いものの、アスピリンの 2.54% (28/1103) より低かった。同様に、ナプロキセンの見かけの最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率は 70.8% と高いものの、アスピリンの 98.9% より低く、消化管障害発現頻度と最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率是对応していた。これは、ナプロキセンは消化管障害誘発性が高く、アスピリンとナプロキセンの消化管障害発現に関する前向き無作為化比較試験において、ナプロキセンはアスピリンと同程度の胃十二指腸粘膜障害を発現するという報告を支持するものと考えられた。<sup>34)</sup> また、ロキソプロフェンの消化管障害発現率は 0.22% (3/1355) と低値であり、見かけの最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率も 3.67% と低値を示し、両者の結果は対応していた。

これらの解析により、見かけの最大胃 PGE<sub>2</sub> 産生阻害率はアスピリンが 90% 以上と最も高い阻害率を示すことが明らかとなり、さらにアスピリンは COX-1 を非可逆的に阻害するため、高い PGE<sub>2</sub> 産生阻害率が長時間持続すると考えられた。つまり、低用量アスピリンは、NSAIDs よりも、消化管障害の誘発性が高いという根拠を理論的に示すことができたと考えられる。

本研究において、アスピリンは低用量においても消化管障害誘発性が非常に高いことを、NSAIDs との比較調査及び酵素阻害に基づいた理論的解析により示すことができた。この結果は、臨床において低用量アスピリンによる消化管障害に十分な注意が必要であることを示す根拠として、さらなる注意喚起に有用なものであると考えられる。また、われわれは先の報告<sup>35)</sup>において、アスピリンによる消化管障害は酸分泌抑制薬の併用の有無にかかわらず、アスピリン投与後、早期に消化管障害が好発することを示唆しており、特に投与早期の消化管障害について注意深い観察を行うべきと考える。



## REFERENCES

- 1) Sakamoto C., Sugano K., Ota S., Sakaki N., Takahashi S., Yoshida Y., Tsukui T., Osawa H., Sakurai Y., Yoshino J., Mizokami Y., Mine T., Arakawa T., Kuwayama H., Saigenji K., Yakabi K., Chiba T., Shimosegawa T., Sheehan J. E., Perez-Gutthann S., Yamaguchi T., Kaufman D. W., Sato T., Kubota K., Terano A., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **62**, 765–772 (2006).
- 2) Cryer B., Goldschmidt M., Redfern J. S., Feldman M., *Gastroenterology*, **99**, 1616–1621 (1990).
- 3) Seibert K., Zhang Y., Leahy K., Hauser S., Masferrer J., Isakson P., *Adv. Exp. Med. Biol.*, **400A**, 167–170 (1997).
- 4) Yajima K., Hodozuka M., Takahashi K., Tomigahara Y., Akashi T., Kawai T., Yamashina A., Kizu J., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 649–654 (2009).
- 5) Abe S., Chiba T., Saito A., Abe H., Hamada S., *Prog. Med.*, **28**, 1995–2000 (2008).
- 6) Yeomans N. D., Lanas A. I., Talley N. J., Thomson A. B., Daneshjoo R., Eriksson B., Appelman-Eszczuk S., Langstrom G., Naesdal J., Serrano P., Singh M., Skelly M. M., Hawkey C. J., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **22**, 795–801 (2005).
- 7) Rostom A., Dube C., Wells G., Tugwell P., Welch V., Jolicoeur E., McGowan J., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **4**, 1–60 (2002).
- 8) Cryer B., Feldman M., *Am. J. Med.*, **104**, 413–421 (1998).
- 9) Feldman M., Shewmake K., Cryer B., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **279**, G1113–G1120 (2000).
- 10) Lipscomb G. R., Rees W. D., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **10**, 133–138 (1996).
- 11) Donnelly M. T., Richardson P., Hawkey C. J., Courtauld E., Stack W. A., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **14**, 543–549 (2000).
- 12) Shorrock C. J., Rees W. D., *Gut*, **33**, 164–169 (1992).
- 13) Rademaker J. W., Rainsford K. D., Stetsko P. I., Johnson D. M., Chiba N., McDonald T. M., Hunt R. H., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **9**, 625–631 (1995).
- 14) Rainsford K. D., James C., Johnson D. M., Stetsko P. I., Hill R. E., Salena B. J., Hunt R. H., *Agents Actions*, **39**, C21–C23 (1993).
- 15) Interview form of Bufferin 81 mg tablets, 2008.
- 16) Ghahramani P., Rowland-Yeo K., Yeo W. W., Jackson P. R., Ramsay L. E., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **63**, 285–295 (1998).
- 17) Takahashi T., Sato Y., *Radioisotopes*, **22**, 351–359 (1973).
- 18) Nakayama Y., Morikawa I., Inoue T., Kuro-no M., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **11**, 4683–4686 (1983).
- 19) Interview form of Brufen tablets, 2010.
- 20) Interview form of indometacin 25 mg capsules “isei”, 2009.
- 21) Komiyama T., Fukumoto M., Kubo H., Moriguchi I., Suguro N., *J. Hosp. Pharm.*, **8**, 259–267 (1982).
- 22) Azuma T., Watanabe T., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **15**, 555–565 (1984).
- 23) Tsunoo M., Yoshimura K., Maruyama Y., Takahashi M., Oikawa T., Iwasa A., Kuraishi T., Nishimura T., Inoue M., Kokita T., Numata H., *Prog. Med.*, **9**, 877–892 (1989).
- 24) Thomson Reuters, Inc. Web. “PDR® Electronic Library.”: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>, cited 28 April, 2011.
- 25) Interview form of Baxo capsules, 2008.
- 26) Interview form of Loxonin tablets, 2009.
- 27) Yamakawa N., Suemasu S., Kimoto A., Arai Y., Ishihara T., Yokomizo K., Okamoto Y., Otsuka M., Tanaka K., Mizushima T., *Biol. Pharm. Bull.*, **33** 398–403 (2010).
- 28) “EBM ni motozuku Ikaiyo Shinryo Guideline,” ed. by the Study Group for the Formulation of a Gastric Ulcer Practice Guideline, Jiho, Inc., Tokyo, 2003, pp. 3–4.
- 29) Package Insert of Mobic tablets, 2010.
- 30) Kelly J. P., Kaufman D. W., Jurgelon J. M., Sheehan J., Koff R. S., Shapiro S., *Lancet*, **348**, 1413–1416 (1996).
- 31) Yamada Y., Ito K., Nakamura K., Sawada Y., Iga T., *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 1251–1259 (1993).
- 32) Sawada Y., Yamada Y., Iga T., *Yakugaku Zasshi*, **117**, 65–90 (1997).
- 33) Takayanagi R., Mizushima H., Ozeki T.,

- Yokoyama H., Iga T., Yamada Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1297–1300 (2007).
- 34) Mehta S., Dasarathy S., Tandon R. K., Mathur M., Malaviya A. N., *Am. J. Gastroenterol.*, **87**, 996–1000 (1992).
- 35) Nakamura H., Yokoyama H., Yaguchi T., Suzuki Y., Tokuoka K., Watanabe M., Kitagawa Y., Yamada Y., *Yakugaku Zasshi*, **131**, 445–452 (2011).