

～胃腸障害を起こさないNSAIDsの開発について～

吉川幸志*、浅井彰太、林秀典、横川慧、吉田辰哉
Kouji Yoshikawa*, Shota Asai, Hidenori Hayashi, Satoru Yokawa and
Tatsuya Yoshida

愛知学院大学 薬学部医療薬学科
School of Pharmacy, Aichi Gakuin University
1-100 Kusumoto-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8650, Japan

はじめに

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は発熱、炎症、疼痛の治療に幅広く用いられている薬であり、炎症性刺激に反応して起炎物質を作り出す酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することにより薬効を示すが、この際に胃腸障害という副作用が多数報告されている。これを防ぐ方法を考えるために行ったグループディスカッション結果について、以下にまとめた。

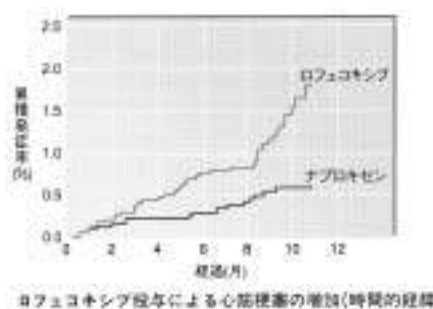
副作用発現の機序

NSAIDsは炎症の起炎物質であるPGsをアラキドン酸より生合成する酵素COXを抑制することによって効果を発揮する。このCOXには1と2の2種類が存在し、炎症時に誘導されるのはCOX-2の方のみで、COX-1によって作り出されるPGsは胃粘膜の保護などの役割を担っている。しかしほとんどのNSAIDsは非選択的にCOXを阻害するためにこの生理的な機能も抑制してしまい、結果として胃腸障害という副作用が生じてしまう。

COX2選択阻害薬とその問題点

副作用の生じる主な原因は、生理的な機能を司っているCOX-1の阻害であるので、私たちはCOX-2のみを選択的に阻害するNSAIDsならば副作用が発生する確率は減少するのではないかと考えた。実際にエトドラク、メロキシカム、セレコキシブ等のCOX-2選択阻害薬を使用した場合は、非選択的COX阻害薬を用いた場合よりも胃腸障害の副作用が減少したという報告が上がっている。

しかし問題点として、COX-2選択阻害薬にはとある副作用が存在する。COX-2を選択的に阻害することによって、血小板凝集抑制作用のあるプロスタサイクリン (PGI₂) が減少し、相対的にCOX-1によって作り出されている血小板凝集作用のあるトロンボキサンA₂ (TXA₂) の働きが強まる。これによって肉芽形成や血管新生が抑制され、血栓症などの心血管事故を誘発しやすくなる。実際にCOX-2選択阻害薬であるロフェコキシブと非選択的COX阻害薬であるナプロキセンの投与による心血管事故の発生率を比較してみると、長期連用した場合ではロフェコキシブの方が3倍近い発生リスクを示している。(図1)この指摘によりアメリカではロフェコキシブが販売中止にまで追い込まれてしまっている。日本で承認されているその他のCOX-2選択阻害薬 (エトドラク、メロキシカム等) ではこのようなデータは挙がってきていないが、こ



(図1. COX2選択阻害薬・非選択COX阻害薬投与による心筋梗塞の累積発生率比較)

Corresponding author.
Kouji Yoshikawa
Tel: +81 52 751 2561.

これらの薬物は半減期が長いという特徴を持ち、その体内内に蓄積するおそれがあるため、このような副作用の発生リスクが高まるのではないかと懸念されている。

解決案① ～PGs製剤の投与～

リスクの問題からCOX-2選択阻害薬の使用を保留とした私たちは、胃腸の防御因子であるPGsが減少することで障害が起こるならば、単純に外部からそのPGsを補えばよいのではないかと考えた。調べてみたところ、既にこの考えに基づいた薬剤は存在しており、NSAIDsによる消化性潰瘍に対して唯一適応が認められているPGs製剤のミソプロストールというものが存在した。アメリカではこのミソプロストールとジクロフェナクとの合剤であるオルソテックが承認されており、ジクロフェナクとミソプロストールを併用すると消化管合併症のリスクが格段に減少することが確認されている(図2)。

解決案② ～その他の防御因子の活性化～

続いて私たちは、外部からPGsを投与するのではなく、粘液分泌などのPGsの作用を代償できるような、その他の防御因子を活性化させる作用を薬剤自身に持たせることができれば副作用の軽減に繋がると考えた。胃内で働く防御因子には粘液・粘膜・PGs・EGF(上皮細胞増殖因子)・収縮運動などがあり、そのうちの一つである粘液分泌に注目して調べてみたところ、胃液は攻撃因子である胃酸・ペプシノーゲンを分泌する主細胞・壁細胞と、防御因子の粘液を分泌する副細胞の3種の細胞によって作り出されていることが分かった。これら3種の細胞は副交感神経による支配を受けており、刺激されることによってそれぞれの分泌物を放出し、胃液を形成している。従って、胃保護作用を求めて防御因子の粘液を分泌させようとする、攻撃因子の二つも分泌されてしまう。そこで防御因子のみを分泌させるにはどうすればよいかについて話し合った。胃の分泌腺について再度調べたところ、噴門腺、胃底腺、幽門腺の3種類があり、胃の大部分を占める胃底腺には先の3つの細胞が存在し、噴門腺と幽門腺では副細胞がほとんどを占めているということが分かった。従って、粘液のみを分泌させるためには、

	相対危険率(オッズ比)
年齢75歳以上	2.48
消化性潰瘍の既往	2.29
消化管出血の既往	2.56
循環器疾患の既往	1.84
ミソプロストールの投与	0.06

図2 ミソプロストールの投与に関する相対危険率について



図3 胃粘膜に関する因子について

噴門腺・幽門腺に選択的に薬剤が作用できるようにすればいいということになる。また、幽門腺付近のこの胃角部は、構造的に歪んでいる位置のために粘液を分泌する粘膜血流の流れが滞り、潰瘍が頻発しやすい部位になっている。よってこの近くに分布する幽門腺を刺激して粘液を分泌させることは、効率のよい潰瘍の治療・予防になると考えられる。

解決案③ ～EGFの使用～

その他の案として、EGFというさまざまな胃の保護作用に働く防御因子を活性化・あるいは投与する方法も考えたが、EGFを過剰に増加させることで発癌性が疑われるということがあり、私たちの知識ではどうにもこれを解決する方法が出なかったため、残念ながらこれは不採用となった。

COX-2選択阻害薬の副作用軽減

ここまで胃腸障害を防止する方法について話し合ってきたが、改めて「そもそもCOX-2選択阻害薬なら胃腸障害は起こりにくいのでは」という意見が上がった。

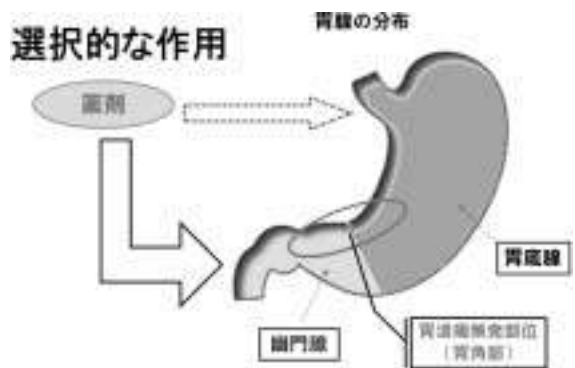


図4 薬剤の選択的作用についての提案

心血管障害というリスクこそあるが、確かにCOX-2選択阻害薬は非選択的な阻害薬よりも有意に胃腸障害を防止できる。そこで本題からは若干外れるが、先に問題として挙げたCOX-2選択阻害薬使用による心血管事故のリスクを軽減する方法についてディスカッションした。

解決案③ ～エイコサペンタエン酸の使用～

心血管事故の大きな原因として考えられているのは、COX-2阻害によるPGI₂の減少と、それに伴う相対的なTXA₂の増加である。これらを防ぐためのいくつかの方法のうちの一つとして、私たちはエイコサペンタエン酸エチルを用いることを考えた。この物質はアラキドン酸の代わりにCOXの作用を受けることで、TXA₂ではなくTXA₃を産生する性質を持ち、TXA₃はTXA₂と比べて血管収縮作用や血小板凝集作用をほとんど示さないため、心血管事故の発生リスクをより減らすことができると考えられる。またこの他にも、TXA₂合成酵素阻害薬であるオザグレルや、TXA₂受容体拮抗薬であるセラトロダストなどを併用する案などが挙げられた。

まとめ ～ディスカッションを終えて～

以上が私たちのグループディスカッションの経緯と、その中で挙げられた意見になる。しかし、どうしたら幽門腺に対して選択的に作用させることができるのか、対症的に問題となっている部分を改善する薬を併用するだけで副作用は抑えられるのかなど、まだまだ解決しなければならないこと、学んでいかなければならないことが多くあることが改めて分かった。新薬の開発には10年、20年かかると言われているが、それがどれほど難しいことなのか、このグループディスカッションを通じてその一端を僅かながら知ることが出来たように思う。

