

## NSAIDsによる胃障害



解熱鎮痛消炎薬(通称 NSAIDs)を患者さんに手渡す際に胃薬も併用される場合もあり「痛み止めで胃に負担をかけないようにするため胃薬も一緒に飲んで下さいね」などと説明をしますが、NSAIDsによる胃障害は1)薬が胃内に存在することで起こる胃への直接傷害と、2)薬が吸収されてから起こるプロスタグランジン(PG)合成抑制による胃への間接傷害の二つが大きな成因と考えられています。しかし1)と2)のどちらが優位に起こるのでしょうか?私は2)がメインだと勝手に思っていました…

### 1) NSAIDsの胃への直接傷害

直接傷害に関連するすぐ手に入りそうな資料からみていきます。

#### ①バイアスピリン®錠のインタビューフォーム(IF)「以下、資料1」

「アスピリンが胃粘膜に直接接触することで胃損傷、胃出血がおこる」との記載があります。しかし、バイアスピリン自体は腸溶性製剤なので胃粘膜への直接作用は無いと考えてよいでしょう。

#### ②消化性潰瘍診療ガイドライン2020年「以下、資料2」

NSAIDs 潰瘍の項目を見るとプロトンポンプ阻害薬(PPI)やH<sub>2</sub>受容体拮抗薬(H<sub>2</sub>ブロッカー)の有用性の記載があり、胃内のpHを上げておくことと良いとしています。つまりNSAIDsが胃粘膜を直接傷害した時、傷害を受けた胃粘膜への胃酸による二次的な影響が緩和されると考えられます。

#### ③PMDA 重篤副作用疾患別対応マニュアル“NSAID 胃潰瘍”(令和3年)「以下、資料3」

NSAIDsは「弱酸性のため低い胃内pHでは、その多くが電気を帯びません。従って水になじみにくい分、胃細胞の脂質二重膜を通過しやすくなり、また通過先の細胞内のpHは中性なため今度は電気を帯びて細胞内にとどまりやすくなり細胞

障害を起こしやすい」と解釈できる記載があります。この弱酸性NSAIDsの荷電状況を具体的にチェックしてみましょう。理解しやすいように酸解離定数(pKa)が1個だけの汎用されそうな酸性NSAIDsを表1に示しました。弱酸性NSAIDsのH<sup>+</sup>の解離状態をHenderson-Hasselbalch(ヘンダーソン・ハッセルバルヒ)の式

表1 NSAIDsのpH別非解離型存在比率

主な薬物名	pKa	HA/A <sup>-</sup>			
		pH1.0	pH4.0	pH5.0	pH7.3
アスピリン	3.49	309	0.31	0.031	1.5X10 <sup>-4</sup>
ジクロフェナック	4.0	1000	1	0.1	5.0X10 <sup>-4</sup>
ロキソプロフェン	4.2	1585	1.58	0.158	7.9X10 <sup>-4</sup>
エトドラク	4.5	3162	3.16	0.316	1.6X10 <sup>-3</sup>
ナプロキセン	4.9	7943	7.94	0.794	4.0X10 <sup>-3</sup>
イブプロフェン	5.2	15848	15.8	1.58	7.9X10 <sup>-3</sup>

を変形して次式で現わし $pKa-pH = \log(HA/A^-)$ さらに変形して $HA/A^- = 10^{(pKa-pH)}$ とします。胃内のpHを1.0、細胞内pHを7.3とした時のHA/A<sup>-</sup>の値を表1の両サイドに示しました(pH4と5は後述)。HAは非解離型の酸性NSAIDs、A<sup>-</sup>は負電気を帯びた解離後の酸性NSAIDsなのでHA/A<sup>-</sup>の値が大きいほど電気を帯びず細胞内に取り込まれやすくなります。表1から弱酸性NSAIDsのpKaが大きいほど胃内で占める非荷電分子数が多くなることが分り、そのぶん細胞内へ直接吸収されそうです。逆に胃細胞内の中性に近いpHでは解離型A<sup>-</sup>が多くなり細胞外へ移動しにくくなっている様子もうかがえます。

では胃内から直接胃細胞に入ったNSAIDsはどのような悪さをするのでしょうか?第一に胃細胞内や周辺の血管内皮細胞に存在するシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)が直接阻害され胃保護的に作用する

PGE<sub>2</sub>(血管拡張作用)やPGI<sub>2</sub>(血管拡張、血小板凝集抑制)の合成が阻害されます。血管拡張が阻害(血管が狭くなる)されて十分な血流が確保できなくなり胃粘膜保護成分合成に必要な栄養分の細胞内への供給が遅れ胃酸に対する防御力を落とす可能性があります。第二に NSAIDs が細胞内に入り込む際に起こす物理的な細胞膜傷害も関与しそうなイメージがあります。通過傷害は通常ならば修復されやすいと思われれますが、粘液成分で守られているとはいえ、周辺がなごせ強酸状況ですから少しのダメージでも傷害が大きくなる危険性を秘めていると言えます。資料2ではNSAIDs潰瘍に対してNSAIDs継続投与下であればPPIもしくはH2拮抗薬の併用が推奨されています。また「薬局で使える実践薬学2017年」(以下、資料4)ではボノプラザン(P-CAB)のpH5以上を示す1日の割合(pH $\geq$ 5HTR)は73%、従来型PPI(ランソプラゾール等)のpH $\geq$ 4HTRは50%前後になると記載(H2ブロッカーの記載はありませんが、おそらく従来型PPIを上回ることはないでしょう)があるので表1には各PPIの指標となるpH4とpH5での解離具合も併記しましたが胃内pHを上げてpH7に近づけておくことは非解離型薬を減らし胃細胞への吸収を妨げ、ひいては胃障害予防に結びつくと考えられます。

●非解離型薬が多いからと言って必ずしもCOX-1への阻害作用が強いとは限りません。COXへの親和性が問題となり「ラング・テール薬理学2018年」(以下、資料5)では低いCOX-1選択的;アスピリン、ナプロキセン、イブプロフェン。低いCOX-2選択的;ジクロフェナク、エトドラクと分類されています。また別資料からロキソプロフェンCOX-1選択性優位となっています(これらは選択性の比較であり親和性ではない点に注意が必要です)。

## 2) 吸収されてから起こるプロスタグランジン合成阻害による間接傷害

胃での吸収をまぬがれ十二指腸、小腸に達した頃には周囲のpHは中性になっているので酸性NSAIDsのほとんどが解離型になりますが、おそらく様々なトランスポーターを介して門脈へと移行し、肝臓で初回通過効果の代謝という洗礼(活性型になるか不活性型になるか)を受けてから全身へと運ばれ、薬としての役割を果たします。その中で胃細胞に到達したNSAIDsは細胞内にあるCOX-1を阻害して胃保護的に作用するPGI<sub>2</sub>やPGE<sub>2</sub>の生合成を抑制するでしょう。その結果、胃細胞は胃酸からの攻撃と傷害を受けやすくなります。間接傷害でもPPIやH2ブロッカーなどの胃内pHを上げる薬の有用性が理解できます。またPGE<sub>1</sub>誘導体制剤ミソプロストール(サイテック®:血管拡張作用、胃分泌抑制作用、胃粘液分泌作用)の有用性も理解できます。資料2)によるとNSAIDs継続投与下の消化性潰瘍治療効果はPPI>H2拮抗薬、PPI>ミソプロストール、PPI $\approx$ P-CAB(但し、現在ボノプラザンのNSAIDs潰瘍治療効果へのエビデンスはほとんどないのが現状)となっています。しかし、これらの結果はNSAIDsによる胃への直接作用と吸収されてからの間接作用のどちらが優勢かを示すものではないので、結局、NSAIDsの**直接と間接の二つの作用が相加的に作用**して胃障害をもたらすと考えた方が良さそうです。

## 3) バイアスピリン®錠とバファリン81®錠の違い

ところでNSAIDsの中でもアスピリンは少し奇妙な動きするようです。資料1では胃粘膜に直接接触することで胃への傷害を起こすとある一方で、表1からみると胃内でのHA/A<sup>-</sup>比はアスピリンが最も低いので胃細胞内への吸収は他のNSAIDsよりかなり悪そうです。またアスピリンは製剤上の工夫をしているにも関わらず、低用量であっても他のNSAIDsと同頻度の胃障害を起こします(資料2)。そこで低用量製剤であるバイアスピリン錠とバファリン81錠を胃障害で比較してみます。バイアスピリンは腸溶性製剤のため胃への直接傷害はなく、胃障害は間接作用のみと考えられます。バファリン81は制酸成分を含むため胃内pHを上昇させ非解離型分子を減らした分だけ胃細胞へのアスピリン吸収を減少させて直接的な胃障害作用を回避させますが、どれだけ回避できているのでしょうか?バイアスピリンとバファリン81の胃障害発生比率の差を比べると大まかな直接-間接作用の違いが見えそうな気がします。

バイアスピリンのIFによるとドイツにおける市販後調査(2739例)では消化管障害は2.81%となっており、バファリン81のIFによると副作用発現が明確となる調査を実施していないと前置きした上で、

250 例中 7 例 (2.8%) の消化器系副作用があったとしています。両薬とも約 3% の消化器系副作用を示していますので、バファリン 81 の直接的な胃障害はほぼ無いと解釈してよいと錯覚(?) させる結果になっていますが、例数が少なすぎるので、その結論は保留にした方がよいでしょう。

資料 2 によると日本での低用量アスピリン(製品名は不明)の 3 カ月以上服用例では胃・十二指腸潰瘍が 12.4~18.8% に認められたとしています。NSAIDs 全般の胃潰瘍発生率が 10~15% と比べるとアスピリンは低用量であるにも関わらず他の NSAIDs とほぼ同じ% なので胃障害発生率が高い印象を受けます。

アスピリンの低用量でも胃障害発生頻度が高い理由としてはアスピリン(アセチルサリチル酸)のアセチル基が血小板で常に発現している COX-1 のセリン残基と共有結合して**不可逆的**な酵素活性阻害作用を示すためとされます(本ニュース 371 号)。他の NSAIDs は**可逆的**な阻害反応を示すためアスピリンは低用量でも胃障害がより強くでてくるようです。

バイアスピリンの IF によれば「腸で溶け出したアスピリンが腸管で吸収され門脈に移行した際にほとんどのアスピリンが門脈中にある血小板の COX-1 と直ぐに不可逆的な結合を起こして血小板凝集作用を示すトロンボキサン A2 合成を抑制し、血小板が凝集できない状態して全身に送り出し、自らはアスピリンからサリチル酸に変わる」と説明しています。さらに「残ったアスピリンも門脈から直ぐに肝臓に取り込まれるため代謝されサリチル酸に変換されますから血中に残されたアスピリンはかなり少なく、血流に乗って末梢の血管内皮に存在する COX-1 を阻害する作用も弱くなるため、血管拡張性・血小板凝集抑制に作用する PGI<sub>2</sub> 合成は温存される」としています。ただしアスピリンを 1 日 1000mg 以上服用する関節リウマチなどへの高用量利用では、さすがに PGI<sub>2</sub> の合成も阻害されてくるため血小板凝集抑制の阻害が起こり、いわゆる血液凝固系疾患に悪影響を与えかねない「**アスピリンジレンマ**」と呼ばれる現象がでるとされています。しかし、現在の医療でアスピリンの大量投与はほぼ無いと考えられますから資料 4 では現実的には「**アスピリンジレンマは存在しない!?**」という問いかけをしています。

アスピリンが直ぐにサリチル酸に変換される事実は、バイアスピリンの添付文書の薬物動態の項目でアスピリンの AUC( $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ )が 542.2 に対してサリチル酸の AUC が 24843 とアスピリンがサリチル酸の 2% 程度しか存在していないことでも明らかです。

■本ニュース 371 号でも触れましたがサリチル酸の COX 阻害関与は弱く、炎症性メディエーター因子 NF- $\kappa$ B 発現抑制による抗炎症作用がメインであるとされています(資料 5)。

低用量のアスピリンでも他の NSAIDs と同程度の胃障害を起こす理由は胃への直接作用は関与せず、小腸吸収後早々の血小板 COX-1 への不可逆的な阻害にありそうだとは分かりましたが、NSAIDs 全般の胃障害が胃への直接作用と間接作用のどちらが優勢になるのかの結論は、私には結局出せませんでした。

#### 4) NSAIDs 治療での防御因子増強薬の併用について

次に文頭で言及した解熱鎮痛薬と共によく併用される防御因子増強系胃薬の予防効果についてです。1993 年に NSAIDs 潰瘍治療薬としてサイトテック<sup>®</sup>錠(ミソプロストール)が発売されてまもなく、そのメーカーの MR が NSAIDs 投与患者にサイトテック錠と一連の防御因子増強薬とプラセボを比較した試験結果を持ってきました。その内容はサイトテック錠のみがプラセボと有意差をもって NSAIDs による胃障害を抑え、他の防御因子増強薬はプラセボと有意差がなかったというものでした。以来、私は NSAIDs に防御因子増強薬を併用するのはおまじない程度のものかと思っていたのですが、今回、それを改めて見直してみようと PubMed 検索をしたのですが該当の文献が見つけれませんでした。代わりに薬事日報の 2006 年 7 月 31 日の記事で「**NSAIDs 潰瘍を防ぐには防御因子増強薬の予防効果は不十分である**」との記事を見つけました。いくつかの発表例をまとめたような内容でしたが、概要は以下になります。

①261 名の NSAIDs 治療患者のうち 63% に胃粘膜症状が発現していた。

②ジクロフェナク投与患者の 83%、ロキソプロフェン投与患者の 58%、メロキシカムまたはエトド

ラク投与を合わせた患者の 55%に胃粘膜症状が発現した。

③防御因子増強薬は対象患者の 96%に併用されていたが、62%の患者に胃粘膜症状がみられ、防御因子増強薬の予防効果は不十分であるとみなせた。

2)項の記載と一部重複しますが、資料 2 によれば NSAIDs 潰瘍の治療には、まず NSAIDs 自体を中止して H2 拮抗薬を投与することが推奨され、NSAIDs を継続せざるを得ない時は第一選択薬として P-CAB (カラムイロ競合型アシッドブロッカー; ホノプロザン) を含む **PPI が推奨**されています。しかし表 2 のように PPI の中でも製品間や 1 回用量に適応の有無があり、H2 拮抗薬には NSAIDs 潰瘍への適応はありません。

表 2 PPI の NSAIDs 潰瘍適応の有無

商品名	タケキャブ	パリエット	ネキシウム	タケプロン	オメプラゾン オメプラール
一般名	ホノプロザン	ラベプラゾール	エソメプラゾール	ランソプラゾール	オメプラゾール
LDA による潰瘍	10mg	5~10mg	20mg	15mg	
NSAIDs による潰瘍	10mg		20mg	15mg	

LDA：低用量アスピリン、斜線部：適応無し

また NSAIDs 潰瘍を除くピロリ除菌以外での**一般的な胃潰瘍薬物療法**としては下記の優先性が示されています。P-CAB≧PPI>H2 ブロッカー≧選択的ムスカリン受容体拮抗薬(ピレンゼピン; ガストレピン®)≧スクラルファート(アルサルミン®)/ミソプロストール(サイトテック®←下痢の副作用が厄介もの)>その他の防御因子増強薬。

●一般的な胃潰瘍治療としても一連の防御因子増強薬の位置付けは低くなっていますが、1981 年に中外製薬から発売されたスクラルファート(アルサルミン®。現、日医工販売)が一般的胃潰瘍では、今でも一定の評価を受けているのには個人的には驚きました。

## 5) 一般用医薬品にみられる NSAIDs と制酸薬

登録販売者学習会の準備をしているとよく見かけるのですが、医療用医薬品の成分で一般用薬にも利用される解熱鎮痛成分(ロキソプロフェンとイブプロフェン：いずれも COX-1 選択的)に胃保護成分(胃にやさしい成分)として配合されている制酸薬があります。そのいくつかを表 3 に示します。

表 3 一般用医薬品にみる解熱鎮痛成分と胃を守る成分

商品名	分類	解熱鎮痛成分(1 回量)	胃保護成分(1 回量)
ロキソニンSプラス	1 類	ロキソプロフェン(60mg)	酸化マグネシウム(33.3mg)
ロキソニンSプレミアム*	1 類	ロキソプロフェン(60mg)	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(100mg)
バファリンEX	1 類	ロキソプロフェン(60mg)	水酸化アルミニウムゲル(120mg)
イブクイック頭痛薬*	指 2 類	イブプロフェン(150mg)	酸化マグネシウム(100mg)
ナロンエースプレミアム*	指 2 類	イブプロフェン(150mg)	水酸化アルミニウムゲル(66.7mg)

※：他の成分も配合されている商品。

これまでの考察から胃内 pH の上昇は NSAIDs の胃細胞内移行を抑制して胃障害の予防に役立つのだと言ってきました。多くの NSAIDs の Tmax が 1~2 時間程度なので胃内の通過を 1 時間内とすると胃内 pH を最低でも 1 時間程度 pH4 以上に維持してくれれば胃細胞への薬の吸収を防いでくれそうです。しかし一般用薬に含まれる胃保護成分 1 回量は医療用の制酸薬や胃腸薬に含まれている制酸薬の 1 回量の 1/10~1/2 量(詳細は略)ですから一般用薬の制酸薬はおまじない程度の量ではないでしょうか? イブプロフェンの 1 回量は医療用の 75%量と少ないもののロキソプロフェンは医療用と同量です。せっかく主成分を医療用と同じにしているのに胃を守る成分量は少なくないでしょうか? (終わり)