

2

プロスタグラン ディン製剤の効果 使い方にコツはある？

二尾健太¹⁾ 岩切龍一²⁾

1) 佐賀大学医学部附属病院 消化器内科

2) 佐賀大学医学部附属病院 光学診療部 診療教授

Point **1** NSAIDs 起因性腸管粘膜障害の発症機序について説明できる。

Point **2** PG 製剤と PPI の違いについて説明できる。

Point **3** 症例に応じて適切な治療薬を選択できる。

はじめに

日本において急速に高齢化が進み、高血圧症、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病の増加に伴い、脳血管障害、虚血性心疾患患者は増加の一途をたどっている。これらの疾患の1次、2次予防として、アスピリンを代表とする抗血小板薬の使用頻度は年々高くなってきている。また、関節リウマチ、整形外科疾患に対し、非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs) を使用することも、日常臨床においてよくみられる。

アスピリンを含めたNSAIDsが、胃・十二指腸をはじめとする上部消化管粘膜障害をきたすことは古くから知られているが、近年ではそれらに加え、下部消化管にも粘膜障害をきたすことがわかってきた。その病態については依然不明な点も多いものの、**アラキドン酸カスケードの阻害によるプロスタグランディン (prostaglandin ; PG) の欠乏**が起こり、それによる粘膜防御機構が破綻することや¹⁾ NSAIDs 自体による細胞傷害機構も報告されている²⁾。

現在、このようなNSAIDs 起因性上部消化管粘膜障害においては、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor ; PPI) を中心とした治療が広まりつつある。しかし、NSAIDs 起因性腸管粘膜障害の発症機序は、前述したようにPGの欠乏とそれに伴う粘膜防御機構の破綻によるところが大きく、PG製剤も有用性が確立された治療の1つである。そのためPPIとの違いを理解し、症例に応じた治療戦略を立てることで、より効果的な治療ができると考えられる。本章では主にPPIとの違いを中心に、PG製剤の特徴について概説する。

1. NSAIDs 起因性腸管粘膜障害の発症機序

NSAIDs 起因性腸管粘膜障害は、1990年ころから注目され始め、徐々にその病態が解明されつつある。いまだNSAIDs 起因性腸管粘膜障害の機序については不明な点が多いものの、PGの合成酵素である**シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase ; COX) の阻害**が主な原因と考えられて

2. プロスタグランディン製剤の効果：使い方にコツはある？

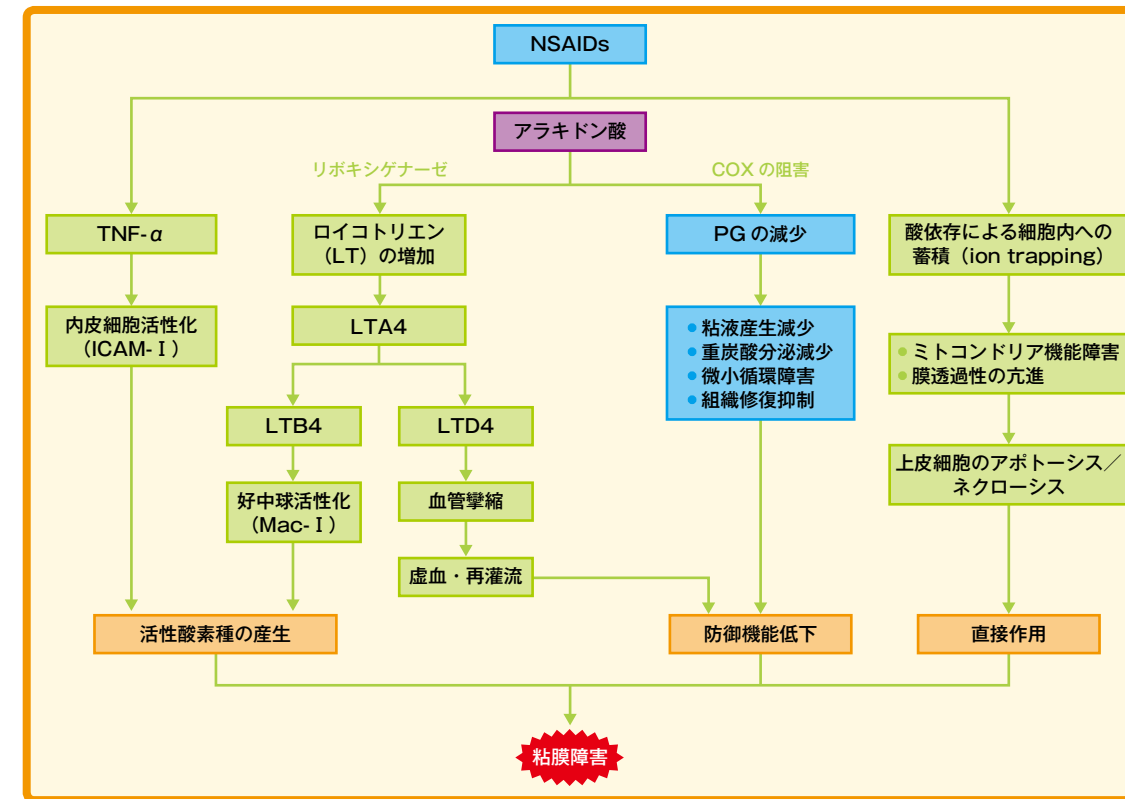


図1 NSAIDs 粘膜障害の機序

COXの阻害によるPGの低下の、ロイコトリエンの増加を介した防御機能低下の他、好中球の活性化などを介した活性酸素種の産生、NSAIDsの細胞蓄積に伴う直接作用などが、NSAIDs 起因性粘膜障害の主な原因と考えられている。NSAIDs：非ステロイド性抗炎症剤 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), PG：プロスタグランディン (prostaglandin), COX：シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase), LT：leukotriene, ICAM-I：intercellular adhesion molecule I, Mac：M. avium complex

いる。PGの減少により粘液産生や重炭酸分泌の減少、微小循環障害、組織修復の抑制、防御機能の低下が起こり、結果として粘膜障害をきたす。また、その他にもNSAIDsを介した活性酸素種の産生なども、粘膜障害の原因として考えられている¹⁾ (図1)。

NSAIDsは酸性と塩基性に大別され、その種類により粘膜障害の程度は異なることがわかっている (表1)。粘膜障害をきたす多くのNSAIDsは弱酸性である。これらのNSAIDsのイオン化常数は3～5であり、強酸環境下である胃内ではNSAIDsが水溶性から脂溶性となり、細胞膜を受動的に通過する。細胞内pHはおよそ7.4前後に保たれているため、細胞内に入ったNSAIDsは再度水溶性となり、脂質二重膜を通過できず、細胞内にNSAIDsは徐々に蓄積

表1 NSAIDs の分類と胃粘膜障害の程度

NSAIDs の分類		抗炎症作用	胃粘膜障害	
酸性	カルボン酸	サリチル酸系	++	+++
		フェニル酢酸系	+++	++
		インドール酢酸系	+++	++
		フェニルプロピオン酸系	++	+
		アントラニル酸系	+++	+
	エノル酸系	ピラゾロン系	++	++
		オキシカム系	++	+
塩基性		+	-	

NSAIDs：非ステロイド性抗炎症剤 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

されていく (ion trapping) (図2)。細胞内に蓄積されたNSAIDsは、ミトコンドリアの酸化リン酸化を阻害し、APTを減少させ、細胞傷害をきたすことなどが報告されている³⁾。