

NSAIDs 誘発性胃粘膜傷害に対する
経腸栄養剤の有効性の検討

2020

吉見 猛

【目次】

論文リスト	2
略号表	3
緒言	5
第1章	
NSAIDsと消化性潰瘍治療薬の併用状況調査	13
第2章	
マウスにおけるIND誘発性胃粘膜傷害に対する経腸栄養剤の有効性の検討	23
総括	35
謝辞	37
引用文献	39

【論文リスト】

Takeshi Yoshimi, Yoshiaki Yamagishi, Issei Kanegawa, Megumi Suda,
Rei Saiki, Ken-ichiro Tanaka, Hitomi Goda, Toshiyuki Kudo, Kiyomi Ito,
Study of the Inhibitory Effects of Enteral Nutrition Formula on
Indomethacin-Induced Gastric Lesions in Mice, *Nutrients*. **2019**. *11*. 3058

【略語集】

本論文では、以下の略語を用いた。

AL-Na	sodium alginate	アルギン酸ナトリウム
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度- 時間曲線下面積
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC	carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロース
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
HE	hematoxylin eosin	ヘマトキシリン/エオシン
IND	indomethacin	インドメタシン
LDA	low-dose aspirin	低用量アスピリン
Med-Pass	medication pass nutrition supplement program	
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症 薬
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベ ンション
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
S.D.	standard deviation	標準偏差

T_{max}

time to reach maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
到達時間

【緒言】

2018年10月1日現在、内閣府の統計によれば、日本の総人口は1億2,644万人、65歳以上の人口は3,558万人、高齢化率は28.1%であり、世界で最も高い高齢化率であるとされている¹⁾。厚生統計協会患者調査²⁾によると、2017年度の65歳以上の推計患者数は高血圧性疾患、心疾患（高血圧性のものを除く）、脳血管疾患などの循環器系の疾患、次いで脊柱障害、骨の密度及び構造の障害、その他の筋骨格系及び結合組織の疾患を含む筋骨格系及び結合組織の疾患が多い。従って、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）は、整形外科疾患における抗炎症作用、冠動脈疾患の治療や予防のための抗血小板凝集作用などを目的として臨床現場において幅広く用いられており、今後も抗炎症・解熱・鎮痛剤としてNSAIDs、心・脳血管イベントに対する低用量アスピリン（low-dose aspirin：LDA）の使用者が増加することが考えられる。一方で、副作用として頻度が高く生じるNSAIDs誘発性の薬剤性消化管粘膜傷害（Table1, 2）のより有効的な予防や治療対策が求められており³⁾、一般臨床の間では大きな問題となっている⁴⁾。

Table 1 ロキソニン®錠 60mg の副作用（添付文書より）

	0.1～1%未満	0.05～0.1%未満	0.05%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	そう痒感	蕁麻疹	発熱
消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	消化性潰瘍 ^{注)} 、便秘、胸やけ、口内炎	消化不良	口渇、腹部膨満、小腸・大腸の潰瘍 ^{注)}
循環器			動悸	血圧上昇
精神神経系	眠気		頭痛	しびれ、めまい
血液			貧血、白血球減少、好酸球増多	血小板減少
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		ALP上昇	
泌尿器				血尿、蛋白尿、排尿困難、尿量減少
その他	浮腫		顔面熱感	胸痛、倦怠感、発汗

注) 投与を中止すること。

Table 2 バイアスピリン®錠 100mg の副作用（添付文書より）

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
消化器	胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気	悪心、食欲不振、胃部不快感	
過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹	発疹、浮腫	
血液 ^{注2)}			貧血、血小板機能低下(出血時間延長)
皮膚	痒痒、皮疹、膨疹、発汗		
精神神経系 ^{注3)}	めまい、興奮	頭痛	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		
腎臓			腎障害
循環器	血圧低下、血管炎	心窩部痛	
呼吸器	気管支炎	鼻炎	
感覚器	角膜炎、結膜炎	耳鳴、難聴	
その他 ^{注4)}	過呼吸、代謝性アシドーシス	倦怠感	低血糖

注1)症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2)異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3)症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

注4)減量又は投与を中止すること

(血中濃度が著しく上昇していることが考えられる)

NSAIDs はステロイド構造以外の抗炎症作用、解熱作用、鎮痛作用を有する薬物の総称である。NSAIDs の作用機序は、NSAIDs がアラキドン酸カスケードにおいてプロスタグランジン (prostaglandin : PG) 合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) を阻害し、炎症部位での PG 産生を抑制することで抗炎症作用を発揮すると考えられている。PG の中でも、特に PGE₂ は起炎物質・発痛増強物質で、NSAIDs は主に PGE₂ の合成抑制によって抗炎症・鎮痛・解熱作用を発揮する。しかし、NSAIDs は炎症時に特異的に誘導される COX-2 だけでなく、臓器恒常性維持に必要な COX-1 も阻害し、消化管粘膜保護作用や胃酸分泌抑制作用を有する PGE₂、PGI₂ の生合成も阻害することから粘膜傷害が発症し⁵⁻⁷⁾ (Fig. 1)、好発部位である幽門前庭部に比較的浅い潰瘍が認められることが特徴として挙げられる⁸⁾。予防薬を併用しない場合、NSAIDs 服用患者の 10~15%^{9,10)}、または 4~43%¹¹⁾ が NSAIDs 潰瘍を

発症すると報告されており、NSAIDs服用開始3ヶ月以内に多く発症する⁹⁻¹¹⁾。最近の研究では、NSAIDs誘発性胃粘膜傷害はCOX-1とCOX-2の同時阻害によって引き起こされることが示唆されており、COX-1またはCOX-2のいずれかに選択性を持つ新しいCOX阻害薬の開発が続けられている^{12,13)}。このような選択的阻害薬は、胃粘膜傷害の副作用を引き起こす可能性は低いですが、現在利用可能なほとんどのNSAIDsは一般的な副作用として胃粘膜傷害を生じる。NSAIDs誘発性胃粘膜傷害のリスク因子としては、消化管出血を伴った潰瘍既往歴や2種類以上のNSAIDs併用、高齢(70歳以上)などが挙げられる(Table 3)^{9,10)}。日本消化器病学会消化性潰瘍診療ガイドライン2015(改訂第2版)では、NSAIDsとLDAの併用者の潰瘍再発予防、高齢者のNSAIDs潰瘍出血の予防にはプロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor:PPI)あるいはPG製剤の予防投与が推奨されている^{9,10)}。

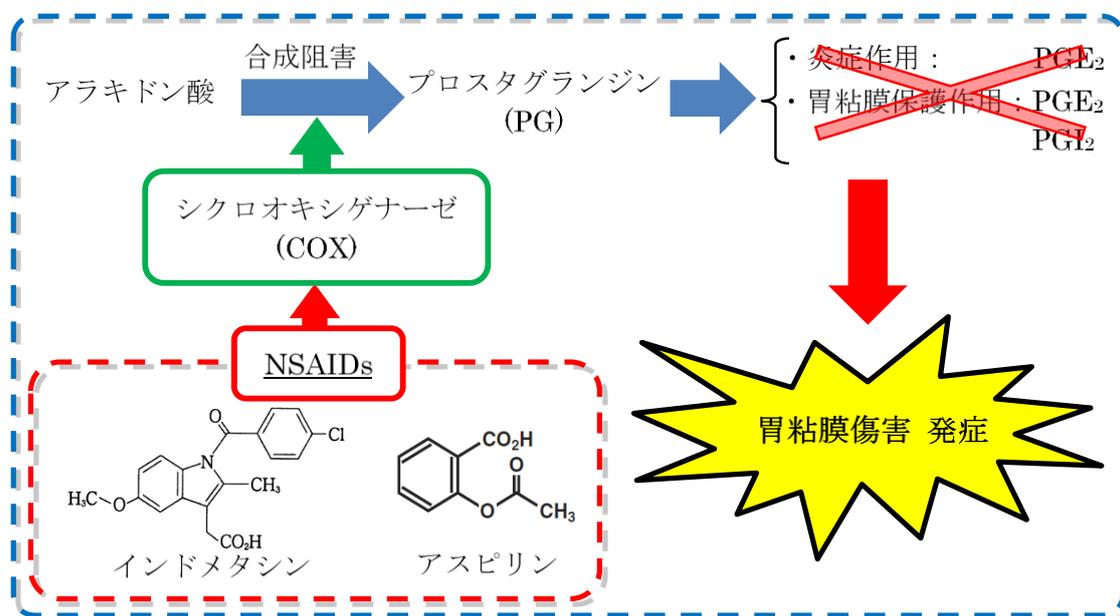


Fig. 1 NSAIDs誘発性胃粘膜傷害の発症機序

Table 3 NSAIDs 誘発性胃粘膜傷害のリスク因子

消化管出血を伴った潰瘍既往歴
2種類以上のNSAIDs (アスピリン)
高用量
抗凝固薬
潰瘍既往歴
70歳以上
<i>Helicobacter pylori</i>
ステロイド

一般に高齢者は、若年層と比較すると多剤併用傾向にあることが知られており¹⁴⁾、予防薬が NSAIDs 以外の併用薬物と相互作用を起こすことが懸念される¹⁵⁾。処方される薬剤数が多くなると薬物相互作用など薬物有害事象の発生リスクが高まる報告があり^{16, 17)}、減薬への取り組みが検討された。2016年度の診療報酬改定において「薬剤総合評価調整管理料」や「薬剤総合評価調整加算」が新たに定められ、使用する医薬品を適正に減らすことが評価されるようになった。

PPI は胃酸分泌抑制作用により胃内 pH を上昇させ、併用薬の吸収に影響を与えるという薬物相互作用が報告されている¹⁸⁾。また、PPI であるエソメプラゾールは主に CYP2C19 及び一部 CYP3A4 により代謝を受けることが報告されており¹⁹⁾、同代謝酵素で代謝される薬剤との併用によりエソメプラゾールの代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性が考えられる。さらに、近年、PPI の長期内服と胃底腺ポリープの増加²⁰⁾、クロストリジウム・ディフィシル感染症のリスク増加^{21, 22)}、慢性下痢および膠原線維性大腸炎 (collagenous colitis)²³⁻²⁷⁾との関連が報告されており、PPI が消化管に対して種々の影響を及ぼす可能性が示唆されている。また、NSAIDs 継続投与下に PG 製剤のミソプロストールを通常の用量 (800 µg/日) で投与した際、93 例の NSAIDs 潰瘍での 8 週治癒率が胃潰瘍で 70%、十二指腸潰瘍で 83.5%であったが、下痢を 12.9%に認

めるなど PG 製剤の使用により下痢が多発する報告がある²⁸⁾。従って、上述した多剤併用により生じる薬物相互作用や副作用の発現を抑制するために処方薬の数をできるだけ制限することが望まれている。

経口摂取が不可能または不十分な患者に対して用いられる経腸栄養剤は、天然食品を人工的に処理もしくは合成した人工濃厚流動食と、天然食品を原料とした天然濃厚流動食に分けられる (Table 4)²⁹⁾。さらに人工濃厚流動食は窒素源の違いにより呼称が異なり、窒素源がアミノ酸のみからなる経腸栄養剤を成分栄養剤、アミノ酸と低分子ペプチドからなる経腸栄養剤を消化態栄養剤、タンパク質からなる経腸栄養剤を半消化態栄養剤という。本邦では、医師の処方に基づき使用される医薬品扱い (医師の処方箋が必要) と、食事の一環として使用される食品扱い (食事指示箋が必要) の経腸栄養剤が混在しているが、組成に大きな違いはないとされている。

Table 4 経腸栄養剤の分類と種類

人工濃厚流動食
1 成分栄養剤:窒素源がアミノ酸のみで構成されている。 医薬品:エレンタール®配合内用剤、エレンタール®P 乳幼児用配合内用剤、 ヘパン ED®配合内用剤
2 消化態栄養剤:窒素源がアミノ酸と低分子ペプチドで構成されている。 医薬品:ツインライン®NF 配合経腸用液 食品:エンテミール®R(食品)、ペプチーノ®(食品)
3 半消化態栄養剤:窒素源がタンパク質である。 医薬品:イノラス®配合経腸用液、エネーゴ®配合経腸用液、 エンシュア・リキッド®、エンシュア®・H、ラコール®NF 配合経腸用液 食品:マーメッドプラス TM 、マーメッド®ワン、エフツーアルファ®、 テルミール®ミニ、メディエフなど。
自然食品流動食
オクノス流動食品 A、オクノス流動食品 C。

近年、一部の経腸栄養剤の消化管傷害への効果を示唆した動物実験および症例が報告された。乳清タンパク質加水分解物を用いた医薬品に分類される消化態栄養剤が、ラットにおけるインドメタシン (indomethacin : IND) 誘発性小腸潰瘍への予防効果を示した³⁰⁾。Sprague-Dawley 系雄性ラットに、乳清タンパク質加水分解物を用いた消化態栄養剤、窒素源がアミノ酸のみで構成されている成分栄養剤のエレンタール®、窒素源がタンパク質である半消化態栄養剤のエンシュア・リキッド®の 3 種類の経腸栄養剤をそれぞれ胃内カテーテルを通じて 9 日間持続投与し、6 日目および 7 日目に IND (7.5 mg/kg) を皮下投与した。7 日目の IND 投与 48 時間後に剖検を行った結果、乳清タンパク質加水分解物を用いた消化態経腸栄養剤投与群と比較してエレンタール®およびエンシュア・リキッド®投与群において小腸における潰瘍数が有意に大きい値を示した。上記の報告から、乳清タンパク質加水分解物を用いた消化態栄養剤は、IND による小腸潰瘍発生を予防することが判明した。

また、テルモ株式会社 (Tokyo, Japan) から発売されているマーメッド³¹⁾は食品に分類される経腸栄養剤で、食物繊維のアルギン酸ナトリウム (AL-Na) を含有する粘度可変型栄養剤である。この経腸栄養剤は、含有する AL-Na が胃内の低 pH 環境下で固形化することを利用し、胃内容物の逆流による誤嚥性肺炎を予防する目的で使用されている³²⁾。マーメッドには 2 種類の製品が販売されており、マーメッドプラスTMはマーメッド®ワンよりも水分含有量を多くして水分補給に配慮した製品である (Table 5)。

マーメッド®ワンとほぼ同組成であり食物繊維の AL-Na を含有していない食品の経腸栄養剤としてテルミール®2.0α³³⁾ (テルモ株式会社) がある (Table 6)。テルミール®2.0α (2 kcal/mL) はマーメッド®ワン (1 kcal/mL) の 2 倍のカロリーを有しており、水分摂取量のコントロールが容易な経腸栄養剤である。

マーメッドプラスTMが臨床において消化管出血時に用いられた症例報告がある³⁴⁾。内視鏡的乳頭切開術後出血における止血術後の経腸栄養に、粘膜保護作用を示すAL-Naを含有するマーメッドプラスTMを使用したところ、再出血なく経過し、胃潰瘍は治癒していた症例を経験したことから、マーメッドプラスTMは消化管粘膜傷害が懸念される状況では使用しやすい経腸栄養剤であると考察されている。

Table 5 マーメッドシリーズの比較

		マーメッドプラス TM	マーメッド [®] ワン
水分量(mL/100kcal)		118	84
濃度(kcal/mL)		0.75	1.0
物性値	pH	6.8	6.9
	浸透圧(mOsm/L)	283	353
	粘度(mPa/s, 20°C)	35	40
	比重	1.05	1.06

Table 6 マーメッド[®]ワンとテルミール[®]2.0αの成分比較

製品名	マーメッド [®] ワン	テルミール [®] 2.0α	製品名	マーメッド [®] ワン	テルミール [®] 2.0α
容量	(mL) 400 (g) 424	200 mL	ナトリウム (mg)	560	200
エネルギー	(kcal) 400		食塩相当量※ (g)	1.42	0.51
たんぱく質	(g) 16.0	14.5	カリウム (mg)	660	200
脂質	(g) 15.2	15.0	カルシウム (mg)	408	150
炭水化物	(g) 55.2	52.0	マグネシウム (mg)	156	75
糖質	(g) 50.0	51.4	塩素 (mg)	460	200
食物繊維	(g) 5.2	(0.6)	リン (mg)	440	200
灰分	(g) (3.6)	(1.6)	鉄 (mg)	4.4	3.0
水分	336 mL	140 g	亜鉛 (mg)	5.2	4.8
ビタミンA (μgRE)	420	283	銅 (mg)	0.40	0.48
ビタミンD (μg)	3.2	1.83	マンガン (mg)	1.76	1.40
ビタミンE (mg)	4.0	3.00	セレン (μg)	26	20
ビタミンK (μg)	60	25.0	クロム (μg)	18	UD
ビタミンB ₁ (mg)	0.84	0.83	モリブデン (μg)	26	(6)
ビタミンB ₂ (mg)	0.88	0.67	ヨウ素 (μg)	84	UD
ナイアシン (mgNE)	13.2	7.0	イオウ (mg)	(120)	(0.16)
ビタミンB ₆ (mg)	1.20	1.00	コレステロール (mg)	-	(6.0)
葉酸 (μg)	136	100	カルニチン (mg)	16	-
ビタミンB ₁₂ (μg)	8.8	3.00	EPA (mg)	120	-
ピオチン (μg)	32.0	21.7	DHA (mg)	40	-
パントテン酸 (mg)	3.40	3.00			
ビタミンC (mg)	64	60			

※食塩相当量(g) = ナトリウム (mg) × 2.5/1000、
(): 分析値、UD: 検出限界以下

【目的】

本研究では、臨床現場で NSAIDs を使用している患者に対して処方された消化性潰瘍治療薬の使用状況を調査し、薬物相互作用発現や副作用、医療費増加等の危険性が内在していないか確認した。また、NSAIDs 誘発性胃粘膜傷害の予防に使用する消化性潰瘍治療薬の代替として食品に分類される 2 種類の経腸栄養剤（マーメッド®ワンおよびテルミール®2.0α）の IND 誘発性胃粘膜傷害に対する有効性について、マウスを用いて検討を行った。

第 1 章 NSAIDs と消化性潰瘍治療薬の併用状況調査

【序論】

NSAIDs および LDA は *Helicobacter pylori* とともに消化性潰瘍の主な原因であり^{9, 10)}、今後も抗炎症・解熱・鎮痛剤として NSAIDs、心・脳血管イベントに対する LDA の使用者が増加することが予測される。NSAIDs や LDA の使用頻度が増加すると、それによる消化管粘膜傷害も増加することが考えられる。また、NSAIDs および LDA 誘発性消化性潰瘍の発生予防には潰瘍既往の有無にかかわらず PPI や PG 製剤の予防投与が推奨されている^{9, 10)}。しかし、予防薬として推奨されている PPI や PG 製剤は薬物相互作用や副作用が報告されており、さらに、2017 年度の国民医療費は 40 兆円を超えていることから³⁵⁾、医療費増加等の問題を避けるため、処方薬の数をできるだけ制限することが望まれている。

今回、一般臨床の場において上述した問題が内在していないか確認する目的で、臨床現場として医療法人財団 荻窪病院（以下、当院）における NSAIDs の使用件数を調査した。次に、処方件数が多かった上位 2 品目の NSAIDs を使用している患者に処方された消化性潰瘍治療薬の種類別割合を調査した。

【方法】

当院の各診療科における、2018年12月と2019年12月の以下の項目について入院処方箋と外来処方箋の処方件数を電子カルテ（NEWTONS2、株式会社ソフトウェアサービス、Osaka, Japan）の診療データ検索を用いて調査した。

1. NSAIDs 処方件数

2. 処方件数が多かった上位 2 品目の NSAIDs 使用患者に処方された消化性潰瘍治療薬の種類別割合

調査対象とした NSAIDs は当院で採用しているアスピリン、イブプロフェン、インドメタシン、エトドラク、ザルトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、セレコキシブ、チアラミド塩酸塩、ナプロキセン、メフェナム酸、メロキシカム、ロキソプロフェンナトリウム、ロルノキシカム（Table 7）とした。調査対象とした消化性潰瘍治療薬は荻窪病院で採用している粘液産生・分泌促進薬としてテプレノン、レバミピド、PPI としてエソメプラゾールマグネシウム水和物、オメプラゾールナトリウム、ボノプラザンフマル酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ランソプラゾール、H₂ 受容体拮抗薬としてニザチジン、ファモチジン、ラニチジン、ラフチジン、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩、粘膜抵抗増強薬としてアズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン、AL-Na、エカベトナトリウム水和物、スクラルファート水和物、ポラプレジック、胃粘膜微小循環改善薬としてイルソグラジンマレイン酸塩、スルピリド、ソファルコン（Table 8）とした。

調査対象とした診療科は、内科系として内科、循環器内科、呼吸器内科、神

経内科、消化器内科、糖尿病内科、腎臓内科、外科系として外科、整形外科、心臓血管外科、脳神経外科、その他の科として皮膚科、産婦人科、泌尿器科、眼科、麻酔科、リウマチ科、救急科、血液凝固科、訪問診療科、小児科とした。

Table 7 当院で採用されている NSAIDs

一般名	販売名
ロキソプロフェンナトリウム	ロキソニン [®] 錠60mg ロキソプロフェンNa錠60mg「トーワ」
アスピリン	アスピリン「ヨシダ」 バファリン配合錠A81 バイアスピリン [®] 錠100mg
セレコキシブ	セレコックス [®] 錠100mg
イブプロフェン	ブルフェン [®] 錠100
インドメタシン	インテバン [®] SP25
エトドラク	オステラック [®] 錠200
ザルトプロフェン	ソレトン [®] 錠80
ジクロフェナクナトリウム	ボルタレン [®] 錠25mg ボルタレン [®] SRカプセル37.5mg ジクロフェナクNa錠25mg「トーワ」
チアラミド塩酸塩	ソランタール [®] 錠100mg
ナプロキセン	ナイキサン [®] 錠100mg
メフェナム酸	ポンタール [®] カプセル250mg
メロキシカム	モービック [®] 錠10mg
ロルノキシカム	ロルカム [®] 錠4mg

Table 8 当院で採用されている消化性潰瘍治療薬

分類	一般名	販売名		
攻撃因子抑制薬	PPI	エソメプラゾールマグネシウム水和物	ネキシウム [®] カプセル10mg ネキシウム [®] カプセル20mg	
		オメプラゾールナトリウム	オメプラゾール注射用20mg「日医工」	
		ボノプラザンフマル酸塩	タケキャブ [®] 錠10mg・20mg タケキャブ [®] 錠20mg	
		ラベプラゾールナトリウム	パリエット [®] 錠10mg パリエット [®] 錠20mg	
		ランソプラゾール	タケブロン [®] 静注用30mg ランソプラゾールOD錠15mg「日医工」 ランソプラゾールOD錠30mg「日医工」	
	H ₂ 受容体拮抗薬	ニザチジン	アシノン [®] 錠150mg	
		ファモチジン	ガスター [®] D錠10mg ガスター [®] D錠20mg ガスター [®] 注射液20mg ファモチジンOD錠10mg「トーワ」 ファモチジンOD錠20mg「トーワ」	
			ラニチジン	ザンタック錠75 ザンタック錠150
			ラフチジン	プロテカジン [®] OD錠10
		ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩	アルタット [®] カプセル75mg	
粘液産生・分泌促進薬		テブレノン	セルベックス [®] カプセル50mg テブレノンカプセル50mg「トーワ」	
		レバミピド	ムコスタ [®] 錠100mg レバミピド錠100mg「タナベ」	
防御因子増強薬	粘膜抵抗増強薬	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン	マーズレン [®] 配合錠1.0ES マーズレン [®] S配合顆粒	
		AL-Na	アルロイドG内用液5%	
		エカベトナトリウム水和物 スクラルファート水和物	ガストローム [®] 顆粒66.7% アルサルミン [®] 細粒90%	
	ポラプレジンク	プロマック [®] D錠75 ポラプレジンクOD錠75mg「サワイ」		
	胃粘膜微小循環改善薬	イルソグラジンマレイン酸塩	ガスロンN [®] ・OD錠2mg	
		スルピリド	スルピリド錠50mg「サワイ」 ドグマチール [®] 錠50mg	
ソファルコン		ソロン [®] カプセル100		

【結果】

1. NSAIDs 処方件数 (Fig. 2)

1.1 2018年12月

ロキソプロフェンナトリウムの処方件数が一番多く、内訳は内科系が160件、外科系が458件、その他の科が120件だった。2番目に多かった医薬品はアスピリンで、内訳は内科系が530件、外科系が82件、その他の科が32件だった。3番目に多かった医薬品はセレコキシブで、内訳は内科系が19件、外科系が165件、その他の科が18件だった。その他のNSAIDsの合計の内訳は、内科系が14件、外科系が60件、その他の科が91件だった。

1.2 2019年12月

ロキソプロフェンナトリウムの処方件数が一番多く、内訳は内科系が126件、外科系が436件、その他の科が179件だった。次に多かった医薬品はアスピリンで、内訳は内科系が531件、外科系が85件、その他の科が15件だった。3番目に多かった医薬品はセレコキシブで、内訳は内科系が23件、外科系が135件、その他の科が23件だった。その他のNSAIDsの合計の内訳は、内科系が11件、外科系が72件、その他の科が146件だった。

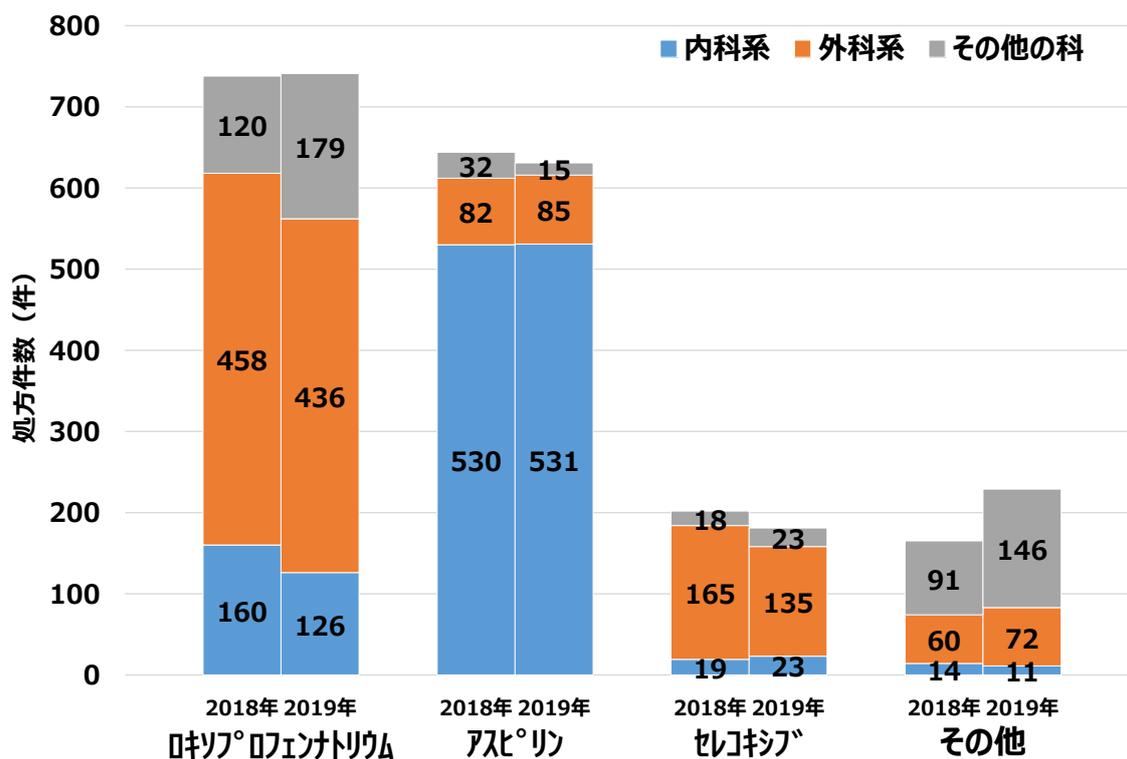


Fig. 2 当院の各診療科における NSAIDs 処方件数

2. 処方件数が多かった上位 2 品目の NSAIDs 使用患者に処方された消化性潰瘍治療薬の種類別割合

2.1 2018 年 12 月 (Fig. 3)

処方件数が最も多かったロキソプロフェンナトリウム使用患者に処方された消化性潰瘍治療薬の内訳は、粘液産生・分泌促進薬の割合が全体の 57%で一番多く、以下、PPI、H₂ 受容体拮抗薬、粘膜抵抗増強薬、胃粘膜微小循環改善薬の順で多かった。アスピリン使用患者に処方された消化性潰瘍治療薬の内訳は、PPI の割合が全体の 69%で一番多く、以下、H₂ 受容体拮抗薬、粘液産生・分泌促進薬、粘膜抵抗増強薬、胃粘膜微小循環改善薬の順で多かった。

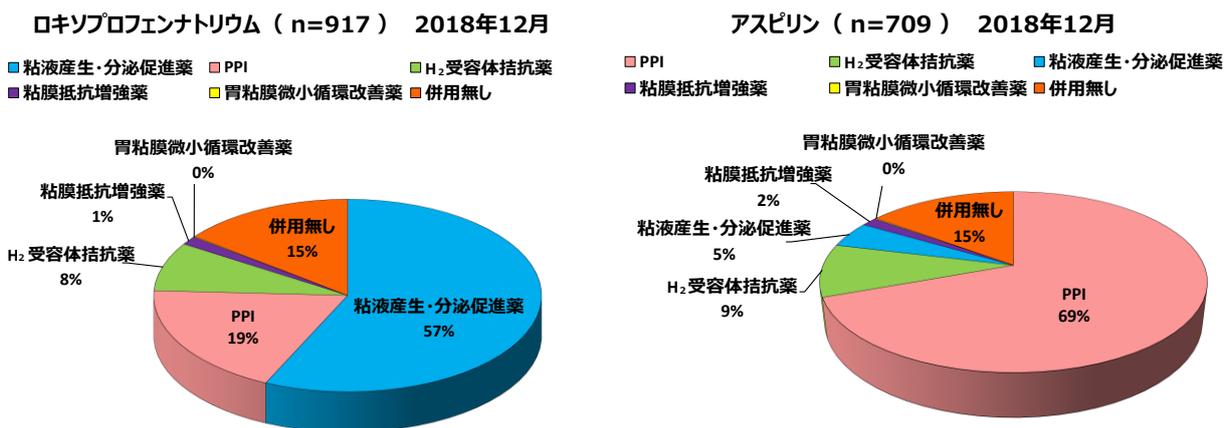


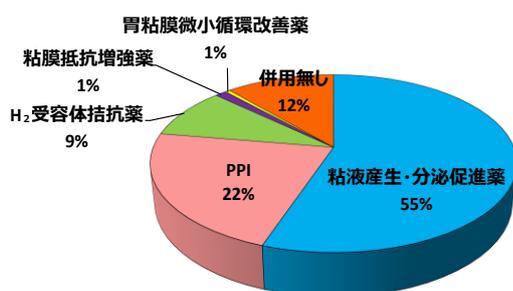
Fig. 3 NSAIDs 使用患者に処方された消化性潰瘍治療薬の種類別の割合
(2018 年 12 月)

2.2 2019年12月 (Fig. 4)

処方件数が最も多かったロキソプロフェンナトリウム使用患者に処方された消化性潰瘍治療薬の内訳は、粘液産生・分泌促進薬の割合が全体の55%で一番多く、以下、PPI、H₂受容体拮抗薬、粘膜抵抗増強薬、胃粘膜微小循環改善薬の順で多かった。アスピリン使用患者に処方された消化性潰瘍治療薬の内訳は、PPIの割合が全体の74%で一番多く、以下、H₂受容体拮抗薬、粘液産生・分泌促進薬、粘膜抵抗増強薬、胃粘膜微小循環改善薬の順で多かった。

ロキソプロフェンナトリウム (n=1,000) 2019年12月

■ 粘液産生・分泌促進薬 ■ PPI ■ H₂受容体拮抗薬
■ 粘膜抵抗増強薬 ■ 胃粘膜微小循環改善薬 ■ 併用無し



アスピリン (n=687) 2019年12月

■ PPI ■ H₂受容体拮抗薬 ■ 粘液産生・分泌促進薬
■ 粘膜抵抗増強薬 ■ 胃粘膜微小循環改善薬 ■ 併用無し

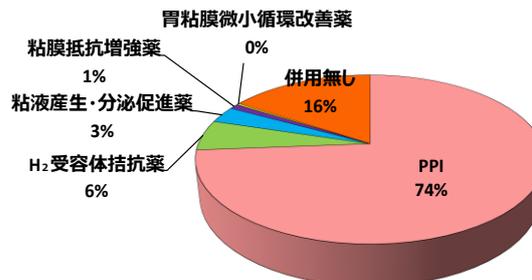


Fig. 4 NSAIDs 使用患者に処方された消化性潰瘍治療薬の種類別の割合
(2019年12月)

【考察】

当院の NSAIDs や LDA の処方件数を調査した結果、NSAIDs の処方件数は 2018 年度、2019 年度いずれもロキソプロフェンナトリウムが最も多かった (Fig. 2)。診療科の内訳を調べてみると、整形外科が最も多く、次に外科の処方件数が多かった。この結果は高齢化の進行にともない骨関節の変性疾患などや、外科手術後の疼痛管理に対して処方されている件数が増加していることなどが考えられる。

二番目に処方件数が多かったアスピリン (Fig. 2) は 2018 年度、2019 年度いずれも循環器内科の処方件数が最も多かった。LDA は動脈血栓性疾患の発症予防薬として有効であることが明らかとなり³⁶⁻³⁸⁾、動脈硬化性疾患の血栓塞栓症予防や、経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) に使用する冠動脈ステントのステント血栓症予防などに処方されていることが理由の一つだと考えられる。

ロキソプロフェンナトリウムを処方されている患者には粘液産生・分泌促進薬が最も多く処方されていた (Fig. 3, 4)。ロキソプロフェンナトリウムの用法は通常 1 日 3 回経口投与であり、粘液産生・分泌促進薬のテプレノンおよびレバミピドも同様に 1 日 3 回経口投与であることから、同じ用法であることが良好な服薬アドヒアランス維持のための要因となり最も処方件数が多かった理由の一つではないかと考えられる。

LDA を処方されている患者には PPI が最も多く処方されていた (Fig. 3, 4)。消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 (改訂第 2 版) では LDA 服用者の上部消化管出血の発生率、有病率の抑制には酸分泌抑制薬、特に PPI の併用が推奨されていること、LDA による上部消化管粘膜傷害の予防に PPI が認められている

こと^{39, 40)}、本邦では 2010 年に LDA 投与時に潰瘍再発に対する PPI の保険適応が承認されたことなどが理由ではないかと考えられる。

消化性潰瘍治療薬が処方されていない割合はロキソプロフェンナトリウム、アスピリンともに 2018 年度、2019 年度いずれも 20%以下であり (Fig. 3, 4)、NSAIDs を使用している多くの患者に消化性潰瘍治療薬が処方されていることが明らかとなった。今回の調査結果より、臨床現場では多剤併用により生じる薬物相互作用発現や副作用、医療費増加等の問題を内在していることが考えられた。

第2章 マウスにおける IND 誘発性胃粘膜傷害に対する

経腸栄養剤の有効性の検討

【序論】

当院の NSAIDs と消化性潰瘍治療薬の併用状況調査の結果から、処方件数の多い NSAIDs を処方されている多くの患者に消化性潰瘍治療薬が処方されていることが確認できた。この事実から、薬物相互作用や副作用発現の問題が内在していると考えられた。そこで、NSAIDs 誘発性胃粘膜傷害に対して消化性潰瘍治療薬の代替として食品に分類される経腸栄養剤を使用することが可能であれば、上記の問題を解決できるのではないかと考えた。

これまで、マウスを用いて IND の投与により誘発された胃潰瘍に対し、上述した AL-Na や⁴¹⁾、天然物由来成分である escin⁴²⁾、*Picrorhiza kurroa* rhizomes 抽出物⁴³⁾などの有効性を病理学的に評価した報告が多数存在する。その中では、定量的な評価項目として潰瘍面積や抗酸化酵素活性を測定しているものが多数あった (Table 9)。

そこで、今回の研究では、動物実験で安定した胃粘膜傷害を作製するための NSAIDs として、IND を使用することにした。

IND 誘発性胃粘膜傷害モデルマウスに対して、「食品」である 2 種類の経腸栄養剤の有効性を検討することにした。1 つは、AL-Na を含有するアルギン酸ナトリウム含有粘度可変型栄養剤であるマーメッド®ワン、もう一方は、ほぼ同等の成分を有し、AL-Na 等の食物繊維を含有しない経腸栄養剤であるテルミール®2.0α を用いた。

Table 9 ラットあるいはマウスを用いたIND誘発性潰瘍に対する予防・治療効果に関する論文一覧

文献 NO.	使用動物	予防・治療物質 (A)	ポジティブコントロール (B)	IND投与量 (mg/kg)	IND投与経路	実験スケジュール	評価項目
41	♂, 6wksSDラット	AL-Na	レバミピド	25	p.o.	18時間絶食後にAあるいはBを経口投与。その30分後にIND投与し、6時間後に胃を抽出。	組織学的評価 (HE・PAS染色)、潰瘍面積、吸光度法 (MPO)
42	体重20~22g Swissマウス	エスシン	ポジティブコントロールの使用なし	18	p.o.	A投与2時間後にINDを投与。その6時間後に胃を抽出。	ミクロペルオキシダーゼ、TNF-α、P-セレクチン、VCAM-1
43	♂, 6-8wksSwissマウス	<i>Picrothiza kurroa</i> の根茎の抽出物	オメプラゾール	18	p.o.	24時間絶食後にIND投与。4時間後に胃を抽出。その6時間後にAあるいはBを経口投与し、24時間絶食後にIND投与。その1時間後にIND投与し、6時間後に胃を抽出。	チオバルビツール酸反応性物質 (TBARS)、カルボニル化タンパク質、ムチン、PGE ₂ 、EGF、VEGF、COX1,2、肉眼的損傷スコア (MDS)
44	♂, 6-7wksSDラット	ボコストン	ランソプラゾール	50	p.o.	その1時間後にIND投与し、6時間後に胃を抽出。	組織学的評価 (ホルマリン固定・HE染色)、潰瘍面積、タンパク質定量 (SOD・GSH・CAT・MDA) PCR (COX1, 2), ELISA (PGE2)
45	♂, 14wksWistarラット	ニンニク	オメプラゾール	100	p.o.	24時間絶食後にIND投与。その1時間後にAあるいはBを経口投与し、4時間後に胃を抽出。	組織学的評価、ELISA (PGE2, TNF-α), 吸光度法 (NO・GSH・MDA)
46	♂SDラット	コブチシン	ランソプラゾール	100	p.o.	7日間AあるいはBを経口投与。24時間絶食後にIND投与し、6時間後に胃を抽出。	組織学的評価 (HE染色)、潰瘍面積、PCR (COX-1, 2), Western blotによる細胞質および核タンパク質濃度測定、吸光度法 (GSH・SOD・MDA・IL-1β・TNF-α・MPO)
47	♂, 6wksSDラット	発酵大麦エキス	オメプラゾール	25	p.o.	24時間絶食後にAあるいはBを経口投与。その30分後にIND投与し、6時間後に胃を抽出。	組織学的評価 (ホルマリン固定・HE染色)、吸光度法 (MPO・SOD・CAT・GSH)
48	♂, 6wksWistarラット	マルメロ	ラニチジン、スクラルファート	25	i.p.	24時間絶食後にAあるいはBを経口投与。その1時間後にIND投与し、6時間後に胃を抽出。	組織学的評価、吸光度法 (ペプシン、MPO)
49	♂, 150-200gWistarラット	メマンチン	ポジティブコントロールの使用なし	10	i.p.	24時間絶食後にINDおよびAを腹腔内投与し、胃を抽出。	組織学的評価 (肉眼)、PCR (TNF-α・NF-κB), MDA・SOD・亜硝酸塩レベル
50	♂, 7wksdYマウス	ベクチン、グアーガム	ポジティブコントロールの使用なし	30	s.c.	24時間Aの自由摂取後に24時間絶食、IND投与し、2時間後に胃および小腸を抽出。	組織学的評価 (ホルマリン固定・HE染色)、潰瘍面積、腸の長さ
51	30-35gSwissマウス	<i>Memora nodosa</i> の根の抽出物	ラニチジン	30	s.c.	16時間絶食後にAあるいはBを経口投与。その1時間後にIND投与し、6時間後に胃を抽出。	潰瘍面積、pH、吸光度法 (GSH)
52	♂, 8wksSwissマウス	Aボカドの種	ランソプラゾール	40	p.o.	18時間絶食後にAあるいはBを経口投与。その30分後にIND投与し、6時間後に胃を抽出。	組織学的評価 (HE・PAS染色)、ELISA (AOPP)、吸光度法 (SOD・MDA)
53	♀, 20-25gSwissマウス	<i>Ximonia amaricana</i> の樹皮の抽出物	ポジティブコントロールの使用なし	20	p.o.	18-24時間絶食後にAを経口投与。その1時間後にIND投与し、7時間後に胃を抽出。	組織学的評価 (HE染色)、潰瘍面積、白血球コロニーと細菌の評価、酵素抗体法 (IL-1, IL-8), 吸光度法 (硝酸塩・亜硝酸塩)
54	♂, 30-40gSwissマウス	ケファイア	ランソプラゾール	40	p.o.	14日間AあるいはBを経口投与。16時間絶食後にIND投与し、6時間後に胃を抽出。	潰瘍面積、尾部のDNA損傷、細胞の生存活性、吸光度法 (活性酸素レベル・NO・AOPP)
55	♂, 5wksICRマウス	リンホスファチジン酸	ポジティブコントロールの使用なし	22.9	p.o.	24時間絶食後にIND投与。その30分後にAを経口投与し、5時間後に胃を抽出。	潰瘍面積
56	♂, 8wksICRマウス	サクラン	ポジティブコントロールの使用なし	15	p.o.	INDおよびAを経口投与し、8時間後に胃を抽出。	潰瘍面積、PCR (TNF-α・IL-6・IL-10)

HE: Hematoxylin-Eosin, PAS: Periodic acid-Schiff, MPO: ミクロペルオキシダーゼ, SOD: スーパーオキシドジスムターゼ, NO: 一酸化窒素, GSH: グルタチオン, CAT: カタラーゼ, MDA: マロンジアルデヒド, NOS: 一酸化窒素合成酵素, MUC: ムチン, AOPP: タンパク質過酸化物質, VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1, EGF: Epidermal Growth Factor, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

【方法】

1. 試薬

使用した経腸栄養剤は、マーメッド®ワン（400 kcal/400 mL）とテルミール®2.0α（400 kcal/200 mL）で、いずれもテルモ株式会社から購入した。IND はナカライテスク株式会社（Kyoto, Japan）から購入した。カルボキシメチルセルロース（CMC）とイソフルラン、10%中性緩衝ホルマリン液はいずれも富士フイルム和光純薬工業株式会社（Tokyo, Japan）から購入した。IND-d₄ は Cayman Chemical (Michigan, USA) から購入した。その他の試薬は、市販の最高品質のものを使用した。

2. 動物

7-9 週齢の雄性 ICR マウス（三協ラボサービス株式会社、Tokyo, Japan）を用いた。動物は、温度（23.3±0.1℃）と湿度（54.8±1.1%）が保たれた部屋の中で、12 時間の明暗サイクル（08：00 から 20：00 まで点灯）のケージで飼育した。餌と水は自由に摂取させた。全ての動物実験は、武蔵野大学 薬学部 動物実験委員会の承認を得て施行された。

3. IND による胃潰瘍の誘導と経腸栄養剤の投与（Fig. 5）

マウスを 23 時間絶食後、精製水あるいは経腸栄養剤（25 mL/kg あるいは 50 mL/kg）を経口投与し、その 30 分後に IND（20 mg/kg）を経口投与した（各群 n=5）。さらに 6 時間後にイソフルラン麻酔下で胃を摘出するまで絶食・絶水させた。経腸栄養剤としてマーメッド®ワン（以下、EN_M）あるいは投与カロリーを揃えるために精製水で 2 倍希釈したテルミール®2.0α（以下、EN_T）を使

用し、IND は 1% CMC 懸濁液 (2 mg/mL) として投与した。

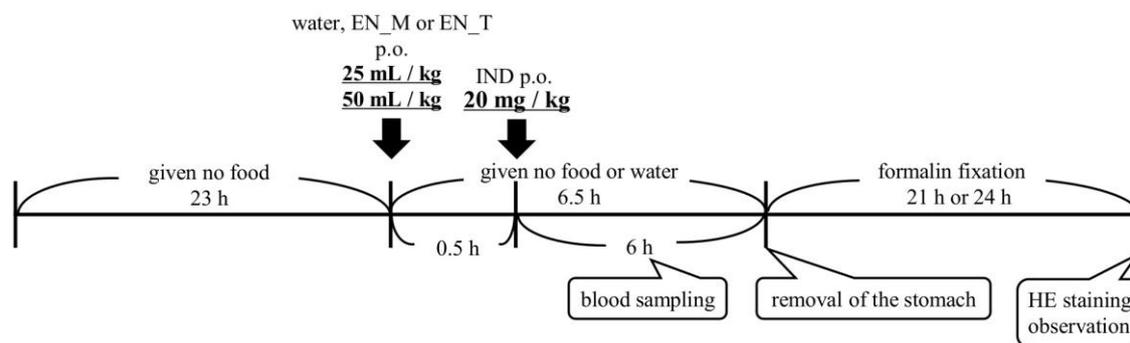


Fig. 5 実験プロトコール

4. 胃粘膜の目視による観察と HE 染色による組織学的評価

摘出した胃の幽門部を結紮し、噴門部から 10%中性緩衝ホルマリン液 2 mL を注入して膨張させた。

4.1 粘膜面を 21 時間固定した。固定後の胃を大彎に沿って切り開き、写真を撮影し、潰瘍による出血痕を観察した。加えて、ルーペ (東海産業株式会社, Tokyo, Japan) を用いて胃潰瘍部位の個数、及び面積 (mm²) を測定した。

4.2 約 24 時間固定後の胃を大彎に沿って切り開き、幽門部の左側組織を切り取り、パラフィン包埋を行い、組織ブロックを作製した。なお、パラフィン包埋は外部機関に委託した (株式会社新組織科学研究所、Tokyo, Japan)。ミクロトーム (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) により組織ブロックを切断し、切り出された切片 (4 μm) をスライドグラス上に置いて通常の方法でヘマトキシリン/エオシン (HE) 染色を行った。本実験は、無処置マウスおよび IND 投与前に精製水あるいは経腸栄養剤 25 mL/kg を投与したマウスについて実施した。

5. 血漿中 IND 濃度測定

IND 投与 0.25、0.5、1、2、4、6 時間後に尾静脈からヘパリン処理済みのキャピラリー (HIRSCHMANN, Baden-Württemberg, Germany) により 25~30 μL 採血し、採血後直ちに 14,800 $\times\text{g}$ 、5 min 遠心分離を行い、得られた血漿を -80°C で保存した。

各血漿 10 μL に、アセトニトリル 90 μL (内部標準物質として IND- d_4 2.5 μM を含む) を添加し、30 秒間ボルテックスを行った。その後、遠心分離 (4°C 、8,000 $\times\text{g}$ 、10 min) を行い、上清中の IND 濃度を LC-MS/MS 装置 LCMS-8040 (Shimadzu Corp, Tokyo, Japan) で測定した。カラムは Inertsil ODS-3 (粒子径 : 5 μm 、内径 : 4.6 mm、長さ : 150 mm)、移動相は精製水 (0.1% ギ酸) : アセトニトリル (0.1% ギ酸) = 3 : 7、カラム温度は 40°C 、流速は 0.5 mL/min、イオン化条件 ESI positive で測定した。測定イオンとして m/z 358.00>139.05 IND、 m/z 362.10>142.85 IND- d_4 を検出した。本実験は、IND 投与前に精製水あるいは経腸栄養剤 25 mL/kg を投与したマウスについて実施した。

6. 薬物動態学的パラメータの算出

投与 6 時間後までの血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC_{0-6}) は、血漿中濃度推移から台形法を用いて算出した。最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は血漿中濃度推移から読み取った。平均滞留時間 (MRT) は台形法を用いて算出した投与 6 時間後までの一次モーメント曲線下面積 (AUMC_{0-6}) を AUC_{0-6} で除することにより算出した。

7. 統計処理

データは $\text{mean}\pm\text{S.D.}$ として表示した。

統計学的有意差検定には **Tukey's test** を用いて、危険率 5%未満 ($p < 0.05$) の場合に有意な差があるとした。検定には **SPSS ソフトウェア version 24 (IBM Japan, Tokyo)** を用いた。

【結果】

1. 経腸栄養剤による IND 誘発性粘膜傷害への効果

HE 染色を行った結果、無処置群では組織に粘膜傷害の形成が観察されなかったが (Fig. 6A)、IND (20 mg/kg) の経口投与 30 分前に精製水を経口投与した群 (水・IND 群) では出血痕が黒色に観察され粘膜傷害の形跡が認められた (Fig. 6B)。また、出血痕が観察された部位の粘膜には、炎症性細胞の浸潤が観察された (Fig. 6B)。

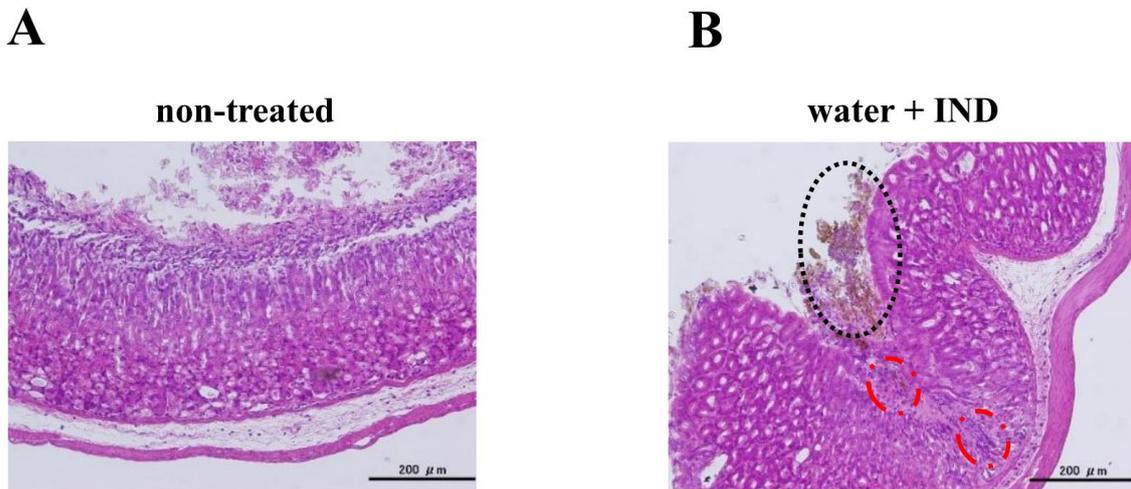


Fig. 6 IND 誘発胃潰瘍の胃粘膜病変の組織学的評価

胃を摘出後、10%中性緩衝ホルマリン液で 24 時間固定した後に、パラフィン包埋を行い、マイクロトームにより組織ブロックを切断し、ヘマトキシリン/エオシン (HE) 染色を行った。(A) 無処置群 (B) IND (20 mg/kg) の経口投与 30 分前に精製水を経口投与した群

IND を経口投与 6 時間後、ホルマリン固定を行った胃を観察したところ、無処置群と比較して、水+IND 群の胃大彎の幽門前庭部に多くの出血痕が観察された (Fig. 7A, B, C)。一方、IND の経口投与 30 分前に、EN_M あるいは EN_T を 25 mL/kg あるいは 50 mL/kg で経口投与した群 (それぞれ EN_M+IND 群あるいは EN_T+IND 群) においては、出血痕がほとんど観察されなかった (Fig.

7B, C)。また、EN_M、EN_T 共に 25 mL/kg 投与群と比較して 50 mL/kg 投与群の方が出血痕の数が少ない傾向が認められた (Fig. 7B, C)。

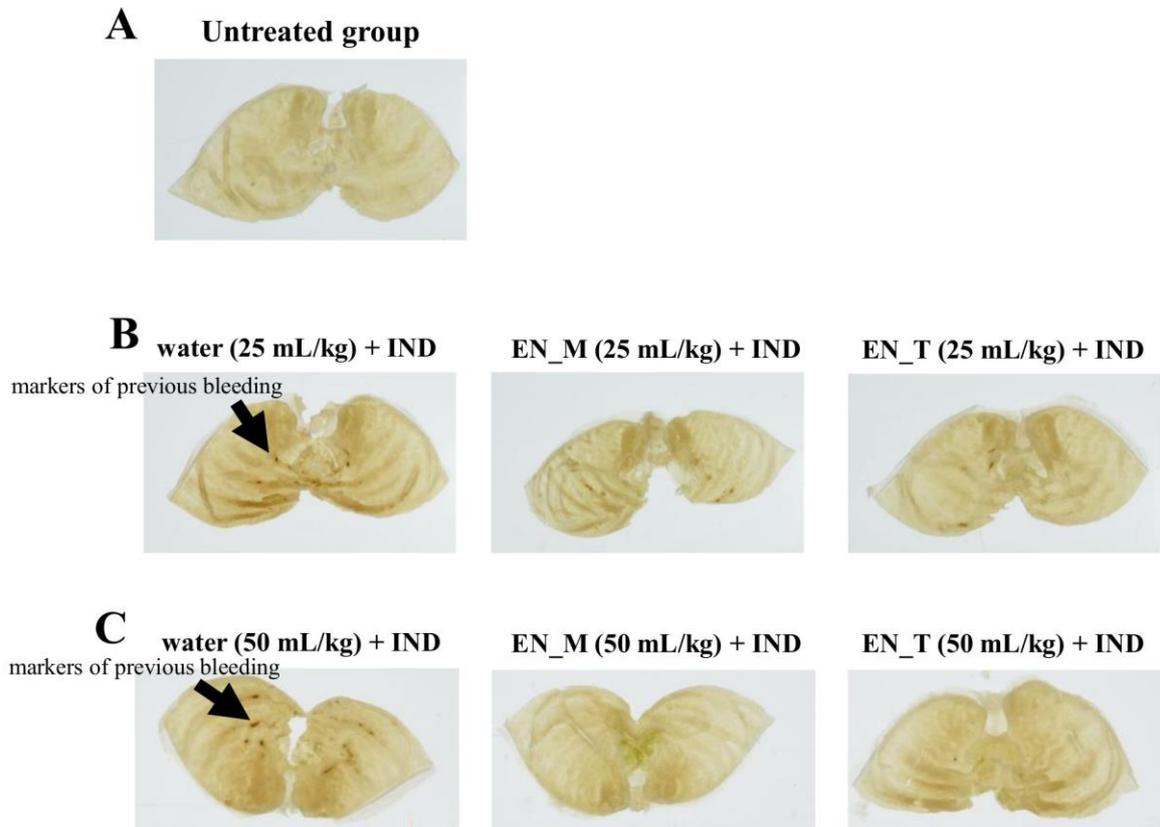
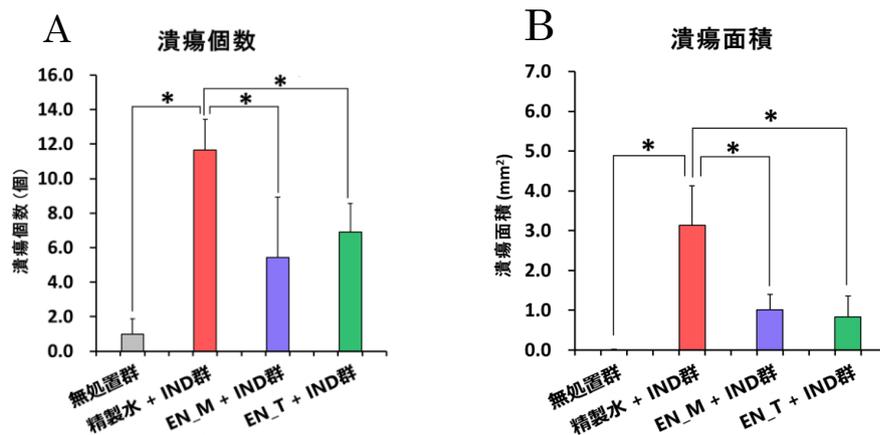


Fig. 7 IND 誘発性胃潰瘍に対する EN_M および EN_T の効果
 IND (20 mg/kg) 経口投与の 30 分前に精製水、EN_M または EN_T を経口投与し、IND 投与 6 時間後に胃を摘出後、10%中性緩衝ホルマリン液で 21 時間固定した後に、写真撮影した。
 (A) 無処置群、(B) 精製水、EN_M または EN_T の投与量が 25 mL/kg の群、
 (C) 精製水、EN_M または EN_T の投与量が 50 mL/kg の群

ルーペを用いて胃粘膜傷害部位の個数、及び面積 (mm²) を測定した結果、粘膜傷害個数、面積共に、無処置群と比較すると、水+IND 群では有意に大きい値が認められた (Fig. 8A, B, C, D)。一方、25 mL/kg の EN_M+IND 群および EN_T+IND 群における胃粘膜傷害部位の個数及び面積は、いずれも水+IND 群と比較して有意に低い値を示した (Fig. 8A, B)。加えて、EN_M+IND 群、

EN_T+IND 群共にそれぞれ 25 mL/kg 投与群と比較して 50 mL/kg 投与群の方が粘膜傷害数および面積が低値を示した (Fig. 8A, B, C, D)。しかし、EN_M+IND 群と EN_T+IND 群の間には、何れの投与量においても有意な差は認められなかった (Fig. 8A, B, C, D)。

〔精製水および経腸栄養剤 (25 mL/kg) を投与した場合〕



〔精製水および経腸栄養剤 (50 mL/kg) を投与した場合〕

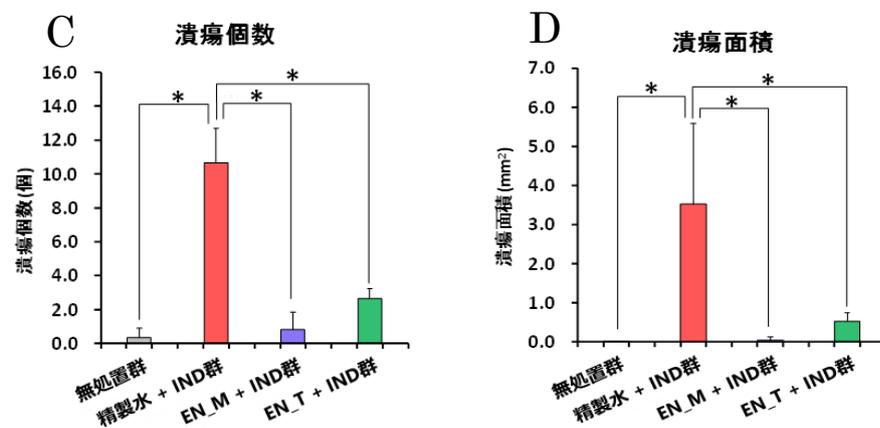


Fig. 8 IND により誘発される胃潰瘍の個数および面積に対する EN_M および EN_T の効果

IND (20 mg/kg) 経口投与の 30 分前に精製水、EN_M または EN_T を経口投与し、IND 投与 6 時間後に胃を摘出後、10% 中性緩衝ホルマリン液で 21 時間固定した後に、潰瘍の個数 (A, C) をルーペで観察し、面積 (B, D) を算出した。

A, B: 精製水、EN_M または EN_T の投与量が 25 mL/kg の群
 C, D: 精製水、EN_M または EN_T の投与量が 50 mL/kg の群
 mean + S.D., n=3. *:p<0.05 (Tukey's test).

2. IND の血漿中濃度推移

水+IND 群、EN_M+IND 群および EN_T+IND 群の各群の血漿中 IND 濃度推移を比較したところ、経腸栄養剤投与群の方が精製水投与群よりも IND の血中濃度が若干高い傾向を示したが、いずれの採血時間においても各群間に有意な差は認められなかった (Fig. 9A, B)。また、得られた血漿中 IND 濃度推移より、薬物動態学的パラメータを算出したところ、AUC₀₋₆、C_{max}、T_{max} および MRT のいずれのパラメータについても、各群間に有意な差は認められなかった (Table 10)。

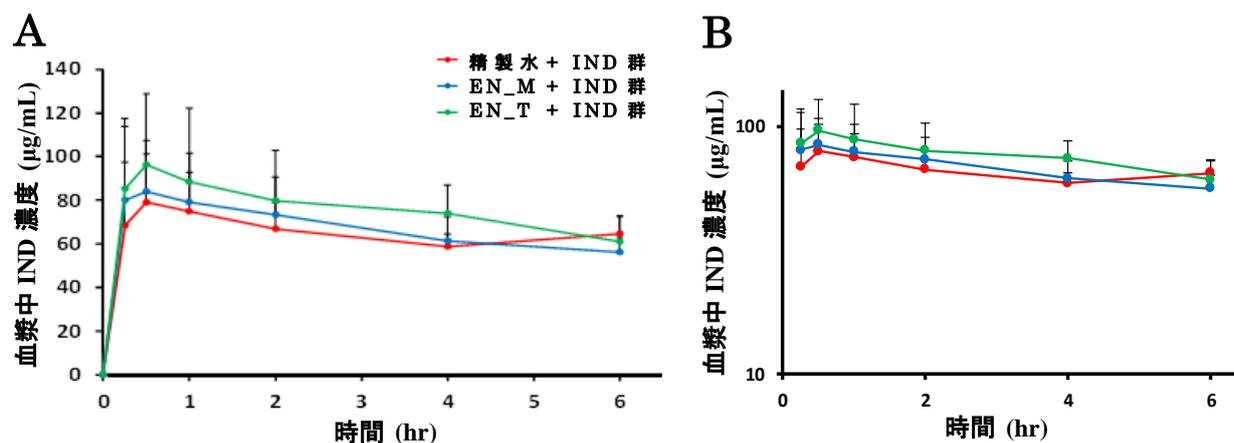


Fig. 9 血漿中 IND 濃度に対する EN_M および EN_T の影響

IND (20 mg/kg) 経口投与の 30 分前に精製水、EN_M または EN_T を 25 mL/kg 経口投与し、IND 投与 6 時間後まで経時的に尾静脈から採血し、血漿中 IND 濃度を LC-MS/MS により測定した。

(A) ノーマルプロット、(B) 片対数プロット mean ± SD, n = 5.

Table 10. 血漿中 IND 濃度推移から算出された薬物動態学的パラメータ

	water + IND	EN_M + IND	EN_T + IND
T _{max} (h)	0.85±0.70	0.50±0.31	1.7±2.4
C _{max} (µg/mL)	76.0±35.6	88.8±26.8	102±22
AUC (µg · h/mL)	385±51	399±82	435±96
MRT (h)	2.96±0.21	2.84±0.17	2.89±0.35

mean ± SD, n = 5.

【考察】

本研究では、始めにモデル薬物として IND を用いて胃粘膜傷害モデルマウスの作製を試み、無処置群の胃では粘膜傷害が認められなかったが (Fig. 6A, 7A)、水+IND 群の胃には多数の粘膜傷害が認められ (Fig. 6B, 7B, 7C)、粘膜傷害個数・粘膜傷害面積は無処置群と比較して水+IND 群では有意に大きい値が認められた (Fig. 8)。従って、過去の報告⁴¹⁻⁴³⁾と同様に、IND の経口投与で胃粘膜傷害動物モデルを作製することができたものと考えられる。

経腸栄養剤の NSAIDs 粘膜傷害予防効果を検証するために、IND 経口投与 30 分前に 2 種類の経腸栄養剤をそれぞれ経口投与して胃粘膜傷害予防効果を検討した。その結果、水+IND 群と比較して、胃粘膜組織の観察や粘膜傷害個数・面積の評価から、EN_M および EN_T はともに IND 誘発性胃粘膜傷害の発生を予防したことが考えられる (Fig. 6, 7, 8)。また、経腸栄養剤投与群における胃粘膜傷害個数および面積について、精製水投与群と比較した抑制率を算出し、それぞれの経腸栄養剤の投与量 (25 mL/kg および 50 mL/kg) 間で比較したところ、EN_T 投与群の粘膜傷害個数および EN_M 投与群の粘膜傷害面積において有意差が認められ ($p < 0.05$; Student's t-test)、粘膜傷害形成予防効果の投与量依存性が示唆された (Fig. 10)。

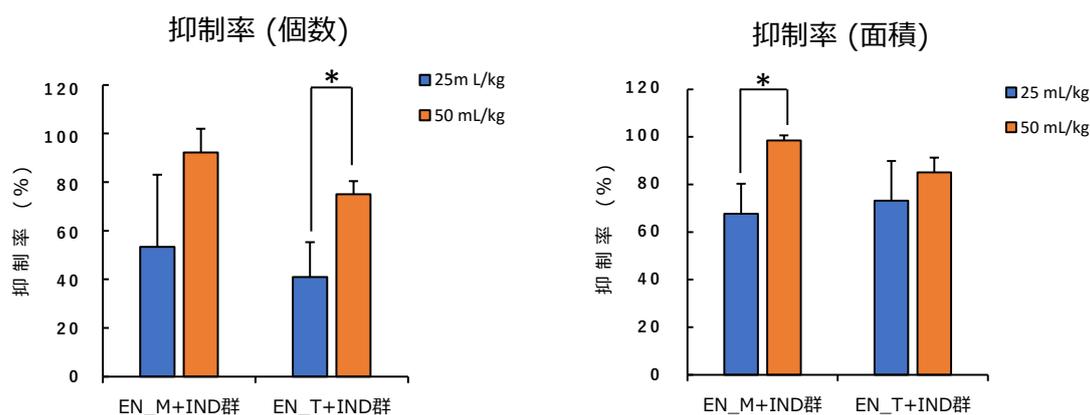


Fig. 10 経腸栄養剤の投与量と胃粘膜傷害の抑制率
mean + S.D., n=3. *:p<0.05 (Student's t-test).

血漿中 IND 濃度推移の結果 (Fig. 9A, 9B) より、何れの群においても AUC_{0-6} 、 C_{max} 、 T_{max} および MRT に有意差は認められなかったことから (Table 10)、本研究において EN_M および EN_T はともに、IND の消化管からの吸収に影響を及ぼさなかったことが考えられる。このことから、EN_M、EN_T が IND の吸収を阻害して IND の血中濃度が胃粘膜傷害形成に必要なレベルまで上昇しなかったことで胃粘膜傷害の発生を予防した可能性は否定できると考えられる。

現在、NSAIDs 誘発性胃粘膜傷害の発症には、COX の阻害による PG 産生の抑制作用の他、胃液中で非イオン化し、胃粘膜上皮細胞に取り込まれた NSAIDs によるミトコンドリア機能障害に起因するアポトーシスが関与していると考えられている^{57, 58)}。EN_M および EN_T 中の何らかの成分が、上記 2 つの粘膜傷害発症機序のいずれか、もしくは両方を阻害することで胃粘膜傷害の予防効果を示している可能性が考えられる。AL-Na 含有の有無にかかわらず粘膜傷害予防効果を示したことから、AL-Na 以外の共通の成分が効果に関与していると考えられる。

【総括】

本研究において EN_M、EN_T が胃粘膜傷害に予防効果を示したという事実は、臨床的な観点から鑑みると十分に意義のある結果であることが考えられる。

「食品」である経腸栄養剤が消化管傷害の改善に有効性を示すのであれば、PPI等の代わりに使用することで多剤併用の状態を改善する一助となる。従って、薬物相互作用や副作用などの有害事象発生のリスクを低減させることができ、処方薬が減らされることは、医療費高騰の対策にも繋がる可能性が考えられる。

近年、高齢者の低栄養予防対策の一つとして medication pass nutrition supplement program (Med-Pass) という方法が注目を集めている⁵⁹⁾。Med-Pass は、多剤併用を余儀なくされる患者が、水の代わりに経腸栄養剤で薬を服用する方法で、咀嚼困難な患者においても栄養摂取と薬の服用が同時にできるメリットがある。多くの薬の服用に伴う多量の水の摂取は、満腹感を誘発することから、食事の量が減り、食事からの栄養摂取が難しくなる場合がある。特に高齢者においては低栄養状態からの体重減少によりサルコペニアを招くことでフレイルサイクルの起点となり得ることが知られている⁶⁰⁾。Med-Pass は、このような問題の有効な打開策となる可能性を有しており、上記の問題を抱える高齢者の quality of life を確保する上で有用な手段の1つとして注目を集めている。また、NSAIDs の副作用には胃粘膜傷害の他に食欲低下が存在し、多剤併用による低栄養状態を促進させる可能性が知られている⁶¹⁾。これらの問題に対しても、本研究から得られた知見に基づき、NSAIDs を EN_M や EN_T で服用する Med-Pass を行うことで、NSAIDs 誘発性胃粘膜傷害の予防に加えて多剤併用による低栄養予防にも貢献できる可能性が考えられる。しかし、Med-Pass は、低栄養を改善させる可能性がある一方、含有する栄養素との相互作用

が生じる可能性も否定できず⁶²⁻⁶⁵⁾、慎重な導入が必要である。なお、本研究では経腸栄養剤を経口投与した30分後にINDを投与しているため、同時投与でも有効かつ吸収阻害がないことがわかれば本研究結果はより臨床的に有用ではないかと考えられる。

また、今回はNSAIDsとしてINDを使用した。動物モデルではステロイドを投与すると胃粘膜でのPGE₂の産生が低下すること、および胃酸分泌が増加することが知られており^{66,67)}、胃粘膜傷害形成が発生しやすい状態になると推測されている。また、抗がん剤やビスホスホネート製剤なども胃粘膜傷害のリスクが指摘されている^{9,10)}ため、今後NSAIDs以外の医薬品による胃粘膜傷害に対する経腸栄養剤の抑制効果を調べることで臨床的意義が高まると考えられる。

【謝辞】

本研究に際し大変貴重な機会を与えて頂き、終始懇切なる御指導、御教示および御鞭撻を賜りました武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室 伊藤清美 教授に深く感謝いたしますと共に、謹んで御礼申し上げます。

本研究にあたり、多分のご指導、御助言および御協力を賜りました同研究室 講師 工藤敏之 博士に深く感謝いたしますと共に、心より御礼申し上げます。

本研究にあたり、直接多分のご指導、御助言および御協力を賜りました同研究室助教 山岸喜彰 博士に深く感謝いたしますと共に、心より御礼申し上げます。

本論文の作成にあたり、御指導、御教示いただきました武蔵野大学薬学部 山下直美 教授ならびに、加瀬義夫 教授に深く感謝致しますと共に、心より御礼申し上げます。

本研究にあたり、胃粘膜傷害モデルの作製および評価につき多分の御指導、御助言を頂きました武蔵野大学薬学部 田中健一郎 講師に深く感謝致しますと共に、心より御礼申し上げます。

本研究にあたり、血漿中 IND 濃度の定量においてご協力を賜りました武蔵野大学薬学部 合田ひとみ 様に心より御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、多分で有益な御助言を賜りました医療法人財団 緑秀会 田無病院 院長 丸山道生 先生に心より御礼申し上げます。

本研究にあたり、動物実験において種々の御協力、御助言を賜りました武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室 金川一成 氏、須田恵 氏、齊木玲 氏に深く感謝致し、心より御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、種々の御協力、御助言を賜りました武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室の皆様へ深く感謝致します。

本研究を遂行するにあたり、種々の御協力を賜りました医療法人財団 荻窪病院薬剤科の皆様へ深く感謝致します。

この学位取得までの過程において、大変身勝手に我儘を通していたにもかかわらず、サポートしてくれた妻 信子に深く感謝し御礼申し上げます。

最後になりましたが、日ごろから励まし、お世話になりました方々に心より深く感謝いたします。

【引用文献】

- 1) 令和元年版高齢社会白書(内閣府)
(https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2019/zenbun/01pdf_index.html)
- 2) 平成 29 年患者調査の概況(厚生労働省)
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>)
- 3) Hiraishi, H.; Oki, R.; Tsuchida, K.; Yoshitake, N.; Tominaga, K.; Kusano, K.; Hashimoto, T.; Maeda, M.; Sasai, T.; Shimada, T. Frequency of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcer. *Clin. J. Gastroenterol.* **2012**, *5*, 171-176.
- 4) 阪口正博, 高尾美幸, 恩田紗緒里, 築野美保, 橋本貴司, 飴本完二, 大山恭夫, 島田 守, 権 五規, 西原政好, 丸山憲太郎, 李 喬遠, 岡 博史, 倉本貴典, 樋口和秀, 蘆田 潔, 低用量アスピリンおよび非ステロイド性消炎鎮痛剤による出血性胃十二指腸潰瘍の年次的推移とその予防に対する臨床医の考え方. *Gastroenterological Endoscopy.* **2014**, *56*, 250-259.
- 5) Warner, T.D.; Giuliano, F.; Vojnovic, I.; Bukasa, A.; Mitchell, J.A.; Vane, J.R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 7563-7568.
- 6) 坂本長逸, NSAIDs による胃粘膜傷害と COX-2 の役割. *J Nippon Med Sch*, **2003**, *70*, 5-11.
- 7) 佐藤貴一, 田邊裕貴, 一石英一郎, 安藤勝祥, 低用量アスピリン (LDA) ・非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 潰瘍. *Nippon rinsho.* **2015**, *73*, 1110-

- 1115.
- 8) Mizokami, Y.; Narushima, K.; Shiraishi, T.; Otsubo, T.; Narasaka, T.; Matsuoka, T. Non-*Helicobacter pylori* ulcer disease in rheumatoid arthritis patients receiving long-term NSAID therapy. *J. Gastroenterol.* **2000**, *35 (Suppl XIII)*, 38-41.
- 9) 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 (改訂第2版). 日本消化器病学会. **2015**. 98-157.
- 10) Satoh, K.; Yoshino, J.; Akamatsu, T.; Itoh, T.; Kato, M.; Kamada, T.; Takagi, A.; Chiba, T.; Nomura, S.; Mizokami, Y.; Murakami, K.; Sakamoto, C.; Hiraishi, H.; Ichinose, M.; Uemura, N.; Goto, H.; Joh, T.; Miwa, H.; Sugano, K.; Shimosegawa, T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J. Gastroenterol.* **2016**, *51*, 177-194.
- 11) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 消化器潰瘍 (胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変、NSAIDs潰瘍) (2008)
- 12) Vitale, P.; Panella, A.; Scilimati, A.; Perrone, M.G. COX-1 inhibitors: Beyond structure toward therapy. *Med. Res. Rev.* **2016**, *36*, 641-671.
- 13) Rayar, A.M.; Lagarde, N.; Ferroud, C.; Zagury, J.F.; Montes, M.; Sylla-Iyarreta Veitia, M. Update on COX-2 selective inhibitors: Chemical classification, side effects and their use in cancers and neuronal diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 2935-2956.
- 14) Mizokami, F.; Koide, Y.; Noro, T.; Furuta, K. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **2012**, *10*, 123-128.

- 15) Vinks, T.H.A.M.; de Koning, F.H.P.; de Lange, T.M.; Egberts, T.C.G. Identification of potential drug-related problems in the elderly: The role of the community pharmacist. *Pharm. World Sci.* **2006**, *28*, 33-38.
- 16) Kojima, T.; Akishita, M.; Nakamura, T.; Nomura, K.; Ogawa, S.; Iijima, K.; Eto, M.; Ouchi, Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* **2012**, *12*, 425-430.
- 17) Kojima, T.; Akishita, M.; Kameyama, Y.; Yamaguchi, K.; Yamamoto, H.; Eto, M.; Ouchi, Y. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs : analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int.* **2012**, *12*, 761-762.
- 18) Wedemeyer, R.S.; Blume, H.; Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug safety.* **2014**, *37*, 201-211.
- 19) Abelö, A.; Andersson, T.B.; Antonsson, M.; Naudot, A.K.; Skånberg, I.; Weidolf, L.; Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos.* **2000**, *28*, 966-972.
- 20) Takeda, T.; Asaoka, D.; Tajima, Y.; Matsumoto, K.; Takeda, N.; Hiromoto, T.; Okubo, S.; Saito, H.; Aoyama, T.; Shibuya, T.; Sakamoto, N.; Hojo, M.; Osada, T.; Nagahara, A.; Yao, T.; Watanabe, S. Hemorrhagic polyps formed like fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor administration. *Clin. J. Gastroenterol.* **2017**, *10*, 478-484.
- 21) Williams, C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2001**, *15*, 511-521.
- 22) Cadle, R.M.; Mansouri, M.D.; Logan, N.; Kudva, D.R.; Musher, D.M.

- Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2007**, *64*, 2359-2363.
- 23) Mori, S.; Kadochi, Y.; Luo, Y.; Fujiwara-Tani, R.; Nishiguchi, Y.; Kishi, S.; Fujii, K.; Ohmori, H.; Kuniyasu, H. Proton pump inhibitor induced collagen expression in colonocytes is associated with collagenous colitis. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *23*, 1586-1593.
- 24) Ianiro, G.; Cammarota, G.; Valerio, L.; Annicchiarico, E.B.; Milani, A.; Siciliano, M.; Gasbarrini, A. Microscopic colitis. *World J. Gastroenterol.* **2012**, *18*, 6206-6215.
- 25) 関川憲一郎, 大久保政雄, 小林克也, 奴田絢也, 古畑総一郎, 関根昌子, 光井洋, 橋本直明, 山口肇, 岸田由起子, 田村浩一, 中井賢二, PPI が関与したと考えられる collagenous colitis の 3 例. *Prog. Dig. Endosc.* **2012**, *80*, 126-127.
- 26) 森本直樹, 倉田秀一, 沖津恒一郎, 砂田富美子, 赤池康, ランソプラゾールに関連した collagenous colitis の 3 例. *日本農村医学会雑誌.* **2013**, *62*, 146-150.
- 27) 小原 淳, 杉山勇太, 浅川剛人, 遠藤 南, 飯塚泰弘, 後藤文男, 古谷晴子, 河村貴広, 小林大輔, エソメプラゾール起因性 collagenous colitis の 1 例. *Prog. Dig. Endosc.* **2017**, *90*, 126-128.
- 28) 塩川優一, 延永 正, 斎藤輝信, 崎田隆夫, 三輪 剛, 中村孝司, 郡司篤晃, 青木和夫, 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) 長期投与時にみられる胃・十二指腸潰瘍に対するミソプロストールの臨床的有用性の検討ー第 2 報. NSAID 継続投与下における潰瘍治療効果の検討ー. *リウマチ.* **1991**, *31*, 572-582.

- 29) 静脈経腸栄養ガイドライン 第3版. 日本静脈経腸栄養学会 **2013**. 24-26.
- 30) 上田善継, 坂田文子, 渡沼 稔, 早澤宏紀, 宮川 博, 越智 浩, 中崎久雄,
乳清タンパク質加水分解物を用いた経腸栄養剤のラットにおけるインドメ
タシン潰瘍予防効果. *日本栄養・食糧学会誌*. **2001**, *54*, 161-169.
- 31) マーメッドシリーズ製品情報(テルモ株式会社)
(<https://www.terumo.co.jp/medical/promotion/marmedone/02.html>)
- 32) Inoue, H.; Kawashima, Y.; Hamada, K.; Yokota, S.; Sasaki, M.
Functional evaluations of a new type formula that features a state
change from liquid to semi-solidified state depending upon pH. *Clin.
Nutr. ESPEN* **2014**, *9*, e185-e191.
- 33) テルミール®2.0ー製品情報(テルモ株式会社)
(<https://www.terumo.co.jp/medical/food/fo04.html>)
- 34) 明石哲郎, 松本一秀, 橋本理沙, 鯉川直美, 山田正紀, 清水純子, 掛川ちさ
と, 中村麻里, 熊本チエ子, アルギン酸ナトリウムを含有する流動食で経
腸栄養を再開した内視鏡的乳頭切開術後出血の1例. *日本老年医学会雑誌*.
2017, *54*, 573-580.
- 35) 平成29年度 国民医療費の概況(厚生労働省)
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/17/index.html>)
- 36) Peto, R.; Gray, R.; Collins, R.; Wheatley, K.; Hennekens, C.; Jamrozik,
K.; Warlow, C.; Hafner, B.; Thompson, E.; Norton, S.; Gilliland, J.; Doll,
R. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors.
BMJ. **1988**. *30*. 313-316.
- 37) Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral
anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary

- prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. **1998**. *351*. 233 -241.
- 38) Hansson, L.; Zanchetti, A.; Carruthers, S.G.; Dahlöf, B.; Elmfeldt, D.; Julius, S.; Ménard, J.; Rahn, K.H.; Wedel, H.; Westerling, S. Effects of intensive blood - pressure lowering and low - dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. **1998**. *351*. 1755-1762.
- 39) Lanas, A.; Scheiman, J. Low - dose aspirin and upper gastrointestinal damage : epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*. **2007**. *23*. 163-173.
- 40) Ibáñez, L.; Vidal, X.; Vendrell, L.; Moretti, U.; Laporte, J. R. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. **2006**. *23*. 235-242.
- 41) Yamamoto, A.; Itoh, T.; Nasu, R.; Nishida, R. Sodium alginate ameliorates indomethacin-induced gastrointestinal mucosal injury *via* inhibiting translocation in rats. *World J. Gastroenterol*. **2014**, *20*, 2641-2652.
- 42) Wang, T.; Zhao, S.; Wang, Y.; Yang, Y.; Yao, L.; Chu, L.; Du, H.; Fu, F. Protective effects of escin against indomethacin-induced gastric ulcer in mice. *Toxicol. Mech. Methods* **2014**, *24*, 560-566.
- 43) Banerjee, D.; Maity, B.; Nag, S.K.; Bandyopadhyay, S.K.; Chattopadhyay, S.; Healing potential of *Picrorhiza kurroa* (Scrophulariaceae) rhizomes against indomethacin-induced gastric ulceration: A mechanistic

- exploration. *BMC Complement. Altern. Med.* **2008**, *8*, 3.
- 44) Chen, X.Y.; Chen, H.M.; Liu, Y.H.; Zhang, Z.B.; Zheng, Y.F.; Su, Z.Q.; Zhang, X.; Xie, J.H.; Liang, Y.Z.; Fu, L.D.; Lai, X.P.; Su, Z.R.; Huang, X.Q.; The gastroprotective effect of pogostone from *Pogostemonis Herba* against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Exp Biol Med.* **2016**. *241*. 193-204.
- 45) El-Ashmawy, N.E.; Khedr, E.G.; El-Bahrawy, H.A.; Selim, H.M.; Gastroprotective effect of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nutrition.* **2016**. *32*. 849-854.
- 46) Luo, C.; Chen, H.; Wang, Y.; Lin, G.; Li, C.; Tan, L.; Su, Z.; Lai, X.; Xie, J.; Zeng, H. Protective effect of coptisine free base on indomethacin-induced gastric ulcers in rats: Characterization of potential molecular mechanisms. *Life Sci.* **2018**. *193*. 47-56.
- 47) Lim, J.M.; Song, C.H.; Park, S.J.; Park, D.C.; Jung, G.W.; Cho, H.R.; Bashir, K.M.I.; Ku, S.K.; Choi, J.S. Protective effects of triple fermented barley extract (FBe) on indomethacin-induced gastric mucosal damage in rats. *BMC Complement and Altern Med.* **2019**. *19*. 49.
- 48) Parvan, M.; Sajjadi, S.E.; Minaiyan, M. Protective Effect of Two Extracts of *Cydonia oblonga* Miller (Quince) Fruits on Gastric Ulcer Induced by Indomethacin in Rats. *Int J Prev Med.* **2017**. *8*. 58.
- 49) Rofaeil, R.R.; Gaber, S.S. Gastroprotective effect of memantine in indomethacin-induced peptic ulcer in rats, a possible role for potassium channels. *Life Sci.* **2019**. *217*. 164-168.
- 50) Satoh, H.; Urushidani, T. Soluble dietary fiber can protect the

- gastrointestinal mucosa against nonsteroidal anti-inflammatory drugs in mice. *Dig Dis Sci.* **2016.** *61.* 1903-1914.
- 51) Silva, D.M.; Martins, J.L.; Florentino, I.F.; Oliveira, D.R.; Fajemiroye, J.O.; Tresvenzol, L.M.; Paula, J.R.; Costa, E.A. The gastroprotective effect of *Memora nodosa* roots against experimental gastric ulcer in mice. *An Acad Bras Cienc.* **2016.** *88.* 1819-1828.
- 52) Athaydes, B.R.; Alves, G.M.; Assis, A.L.E.M.; Gomes, J.D.V.; Rodrigues, R.P.; Campagnaro, B.P.; Nogueira, B.V.; Silveira, D.; Kuster, R.M.; Pereira, T.M.C.; Kitagawa, R.R.; Goncalves, R.C.R. Avocado seeds (*Persea americana* Mill.) prevents indomethacin-induced gastric ulcer in mice. *Food Res Int.* **2019.** *119.* 751-760.
- 53) da, Silva, Pantoja, P.; Assreuy, A.M.S.; Silva, R.O.; Damasceno, S.R.B.; Mendonca, V.A.; Mendes, T.S.; Morais, J.A.V.; de, Almeida, S.L.; Teixeira, A.E.E.A.; de, Souza, M.H.L.P.; Pereira, M.G.; Soares, P.M.G. The polysaccharide-rich tea of *Ximenia americana* barks prevents indomethacin-induced gastrointestinal damage *via* neutrophil inhibition. *J Ethnopharmacol.* **2018.** *224.* 195-201.
- 54) Barboza, K.R.M.; Coco, L.Z.; Alves, G.M.; Peters, B.; Vasquez, E.C.; Pereira, T.M.C.; Meyrelles, S.S.; Campagnaro, B.P. Gastroprotective effect of oral kefir on indomethacin-induced acute gastric lesions in mice: Impact on oxidative stress. *Life Sci.* **2018.** *209.* 370-376.
- 55) Afroz, S.; Yagi, A.; Fujikawa, K.; Rahman, M.M.; Morito, K.; Fukuta, T.; Watanabe, S.; Kiyokage, E.; Toida, K.; Shimizu, T.; Ishida, T.; Kogure, K.; Tokumura, A.; Tanaka, T. Lysophosphatidic acid in medicinal herbs

- enhances prostaglandin E₂ and protects against indomethacin-induced gastric cell damage *in vivo* and *in vitro*. *Prostaglandins & Other Lipid Mediat.* **2018**. *135*. 36-44.
- 56) 有馬 英俊, 本山 敬一, 東 大志, サクランの経皮・経口製剤への有効利用. *YAKUGAKU ZASSHI.* **2019**. *139*. 385-391.
- 57) Bindu, S.; Mazumder, S.; Bandyopadhyay, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* **2020**. *180*. 114147.
- 58) Matsui, H.; Shimokawa, O.; Kaneko, T.; Nagano, Y.; Rai, K.; Hyodo, I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr.* **2011**. *48*. 107-111.
- 59) Doll-Shankaruk, M.; Yau, W.N.; Oelke, C. Implementation and effects of a medication pass nutritional supplement program in a long-term care facility: A pilot study. *J. Gerontol. Nurs.* **2008**, *34*, 45-51.
- 60) Xue, Q.L.; Bandeen-Roche, K.; Varadhan, R.; Zhou, J.; Fried, L.P. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2008**, *63*, 984-990.
- 61) Geller, A.I.; Nopkhun, W.; Dows-Martinez, M.N.; Strasser, D.C. Polypharmacy and the role of physical medicine and rehabilitation. *PM & R* **2012**, *4*, 198-219.
- 62) Nagai, K.; Omotani, S.; Ito, A.; Nishimura, I.; Hatsuda, Y.; Mukai, J.; Teramachi, H.; Myotoku, M. Alterations in pharmacokinetics of orally

- administered carbamazepine in rats treated with sodium alginate: possible interaction between therapeutic drugs and semi-solid enteral nutrients. *Drug Res.* **2019**, *69*, 168-172.
- 63) Silva, F.R.; Novaes, M.R.C.G. Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: A review based on evidences. *Nutr. Hosp.* **2014**, *30*, 514-518.
- 64) Bonnici, A.; Ruiner, C.E.; St-Laurent, L.; Hornstein, D. An interaction between levodopa and enteral nutrition resulting in neuroleptic malignant-like syndrome and prolonged ICU stay. *Ann. Pharmacother.* **2010**, *44*, 1504-1507.
- 65) Cooper, M.K.; Brock, D.G.; McDaniel, C.M. Interaction between levodopa and enteral nutrition. *Ann. Pharmacother.* **2008**, *42*, 439-442.
- 66) Bandyopadhyay, U.; Biswas, K.; Bandyopadhyay, D.; Ganguly, C. K.; Banerjee, R. K. Dexamethasone makes the gastric mucosa susceptible to ulceration by inhibiting prostaglandin synthetase and peroxidase--two important gastroprotective enzymes. *Mol Cell Biochem.* **1999**. *202*. 31-36.
- 67) Kataoka, H.; Horie, Y.; Koyama, R.; Nakatsugi, S.; Furukawa, M. Interaction between NSAIDs and steroid in rat stomach: safety of nimesulide as a preferential COX-2 inhibitor in the stomach. *Dig Dis Sci.* **2000**. *7*. 1366-1375.