



# NSAIDs誘発性胃潰瘍におけるクエン酸モサプリド (ガスモチン®)の作用について

*The effect of mosapride citrate (Gasmotin) in the NSAID induced gastric ulcer*

藤澤 正彦・村田 幸久・堀 正敏・尾崎 博  
(Masahiko Fujisawa) (Takahisa Murata) (Masatoshi Hori) (Hiroshi Ozaki)

東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室



## 背景と目的

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)はさまざまな炎症性疾患治療において汎用されているが、その副作用として出血性の消化管粘膜障害を引き起こすことが知られている。これらの障害の初期誘発においてNSAIDsによる消化管運動の機能異常が関与している可能性が高い<sup>1)2)3)</sup>。一方、クエン酸モサプリド(以下、モサプリド)は世界初の選択的セロトニン5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニストであり、ドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用を示さない消化管運動機能改善薬として知られ<sup>4)</sup>、慢性胃炎など消化管の不定愁訴を改善する薬剤として使用されている<sup>5)</sup>。NSAIDs服用時にモサプリドが同時に投与される場合もあるが、両薬剤を併用した場合の胃腸機能の変化についての報告はない。また、胃や小腸の運動機能の改善ならびに正常化によるNSAIDs消化管粘膜障害治癒の可能性が期待される。本研究では、モサプリドのNSAIDs誘発性胃潰瘍形成に対する効果について検討した。



## 材料と方法

### 1. NSAIDs誘発性胃潰瘍モデルの作製

Sprague Dawley雄ラット(200~250g)を金網ケージ内にて18時間絶食後、非選択的COX阻害薬であるインドメタシンを経口投与(10mg/kg)

処置し、胃粘膜損傷を誘発した。モサプリドはインドメタシン処置60分前に経口投与(0.1~3.0mg/kg)してその効果を検討した。

### 2. 胃粘膜損傷スコア計測

ラットと殺30分前に1% Evans blueを静脈注射した。噴門部を結紮して食道および十二指腸部を切断して胃を摘出し、胃内に1% formalinを十分量満たし粘膜部位を軽く固定した。15分後、胃大弯部を切開し、画像を撮影後、粘膜部の損傷領域(mm<sup>2</sup>)を計測した。

### 3. 胃排出能および腸輸送能試験(Phenol red法)

インドメタシン投与1時間後に0.05% Phenol red(5%グルコース生理食塩水)を1.5mL経口投与した。15分後にラットをと殺し、開腹して噴門部、幽門部および回腸末端部を結紮し、内容物を取り出し水酸化ナトリウム(NaOH)でアルカリ処理して吸光度測定した。



## 結果

インドメタシン処置による胃潰瘍形成に対して、モサプリド0.1mg/kgおよび0.5mg/kgの経口投与は、腺胃部の粘膜損傷領域を有意に減少させた(表1)。しかし、モサプリドの高用量投与群(1.0mg/kgおよび3.0mg/kg)では、胃潰瘍形成抑

表1. クエン酸モサプリド前処置によるインドメタシン胃粘膜損傷領域の変化

モサプリド	平均損傷領域(mm <sup>2</sup> )	標準誤差	有意差
0mg/kg	13.1	0.896	—
0.1mg/kg	10.3	1.233	n.s.
0.5mg/kg	5.7	0.365	p < 0.01
1.0mg/kg	12.4	1.331	n.s.
3.0mg/kg	12.3	1.055	n.s.

制効果は認められなかった(表1)。モサプリド0.5mg/kg投与群では胃排出能は変化せず、3.0mg/kg投与群において有意な亢進作用が認められた。したがって、0.5mg/kg投与群における胃粘膜損傷領域減少効果は、運動機能亢進作用とは関連しない可能性が示唆された。また、5-HT<sub>4</sub>特異的なアンタゴニストであるGR113808を前処置(1.0mg/kg, 静脈内投与)したところ、モサプリド3.0mg/kg投与による運動機能亢進は消失し、モサプリド0.5mg/kgの潰瘍形成軽減効果も消失した。



### 考 察

低用量のモサプリド処置により、NSAIDs誘発性潰瘍形成の軽減効果が観察され、この効果は

5-HT<sub>4</sub>受容体を介するものである可能性が示唆された。モサプリドの胃潰瘍軽減効果は、モサプリドによる胃排出能亢進作用により胃内腔からインドメタシンが早期に排出され、直接胃粘膜障害作用が减弱したのではなく、おそらく胃粘膜の潰瘍形成機転に対するモサプリドの直接作用の可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) Takeuchi K, Ueki S, Okabe S : Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Dig Dis Sci* **31** : 1114-1122, 1986
- 2) Stein J, Zeuzem S, Uphoff K, et al : Effects of prostaglandins and indomethacin on gastric emptying in the rat. *Prostaglandins* **47** : 31-40, 1994
- 3) Santos CL, Medeiros BA, Palheta-Junior RC, et al : Cyclooxygenase-2 inhibition increases gastric tone and delays gastric emptying in rats. *Neurogastroenterol Motil* **19** : 225-232, 2007
- 4) Yoshida N, Omoya H, Oka M, et al : AS-4370, a novel gastrokinetic agent free of dopamine D2 receptor antagonist properties. *Arch Int Pharmacodyn Ther* **300** : 51-67, 1989
- 5) Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, et al : Treatment of functional dyspepsia with serotonin agonists ; A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* **22** : 1566-1570, 2007