

特集
①

NSAIDsによる消化管傷害

千葉俊美 (岩手医科大学関連医学分野教授)

Point

- ▶ 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 投与による胃潰瘍の発生率は10~15%, 十二指腸潰瘍は2~5%程度である
- ▶ NSAIDs潰瘍のリスク因子として, 消化管出血を伴った潰瘍既往歴, 高齢者, 潰瘍の既往, 糖質コルチコイドの併用, 高用量NSAIDsや2種類以上のNSAIDs服用者, 抗凝固・抗血小板作用のある薬剤の服用, 重篤な全身疾患を有する者, ビスホスホネート製剤の併用が挙げられる
- ▶ NSAIDsと *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は相加的に上部消化管出血のリスクを高める
- ▶ NSAIDs起因性上部消化管傷害は, 出血・狭窄などの合併症を有する頻度が高く, 半数近くで自覚症状を欠く
- ▶ NSAIDs潰瘍の治療は, NSAIDsを中止し抗潰瘍薬の投与が推奨され, NSAIDs中止が不可能であれば, プロトンポンプ阻害薬 (PPI) あるいはプロスタグランジン (PG) 製剤の投与が推奨されている
- ▶ NSAIDs潰瘍発生はCOX-2選択的阻害薬により減少する
- ▶ 出血性潰瘍既往歴のある患者の再発予防には, COX-2選択的阻害薬にPPIを併用することが推奨されている
- ▶ NSAIDsは一般に心血管イベントを増加させるが, そのリスクは薬の種類によって異なる
- ▶ NSAIDsによる小腸粘膜傷害では, 多発する比較的浅い楕円形・不整形・打ち抜き潰瘍を認め, 輪状潰瘍や膜様狭窄などが認められる
- ▶ NSAIDsによる大腸粘膜傷害は回盲部および右側結腸に好発し, 潰瘍型と腸炎型が認められている

1. NSAIDsによる上部消化管傷害の現状と対策

① NSAIDs潰瘍および消化管出血の発生頻度

非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) の投与期間である1週間~6カ月間において内視鏡検査によって認められた胃潰瘍の発生率は14.2%, 十二指腸潰瘍の発生率は5.4%であり¹⁾, わが国でも3カ月以上のNSAIDs服用者に対する内視鏡検査では, 胃潰瘍を10~15%, 十二指腸潰瘍を2%に認めると報告されている²⁾。ま

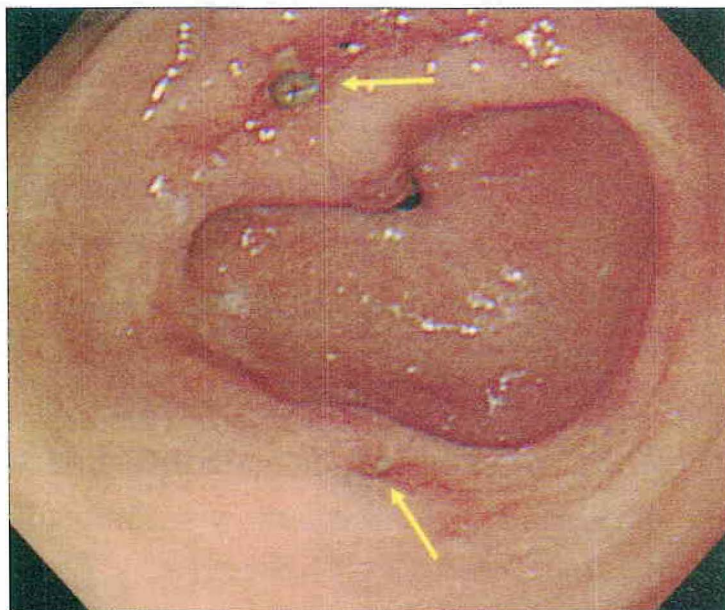


図1 NSAIDs起因性上部消化管病変（胃潰瘍）

60歳代女性。NSAIDs長期内服中に心窩部不快感を認め、上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃幽門前庭部の小弯に深掘れ潰瘍と大弯に小潰瘍を認めた

た、NSAIDs潰瘍の発生時期は、NSAIDs内服開始から3カ月以内に消化管出血のリスクが高い。

一方で、cyclooxygenase (COX)-2選択的阻害薬と従来型NSAIDsの6カ月～1年間投与による比較試験では、消化管出血の頻度は従来型NSAIDsで0.42～1.7%、COX-2選択的阻害薬では0.26～0.76%と低下傾向を示している。

2 NSAIDs潰瘍のリスク因子

NSAIDs服用により、消化性潰瘍、上部消化管出血のリスクは高まり、NSAIDsと *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染は相加的に上部消化管出血のリスクを高めるとされている³⁾⁴⁾。さらに、NSAIDs潰瘍のリスク因子として、消化管出血を伴った潰瘍既往歴、高齢者、潰瘍の既往、糖質コルチコイドの併用、高用量NSAIDsや2種類以上のNSAIDs服用者、抗凝固・抗血小板作用のある薬剤の服用、重篤な全身疾患を有する者、ビスホスホネートの併用が挙げられている。

3 NSAIDs潰瘍の発生部位

*H. pylori*に関連した胃潰瘍は胃角部から胃体部に発生し、NSAIDsや低用量アスピリンに関連する胃潰瘍は、不整形で浅い潰瘍が幽門部を中心に多発する傾向がある⁵⁾(図1)。一方、*H. pylori*陽性のNSAIDs服用者に発生する胃潰瘍は幽門部と胃角部に発生し、*H. pylori*潰瘍とNSAIDs潰瘍の両者の特徴を併せ持つとされる。

4 NSAIDs潰瘍の症状

NSAIDs潰瘍の症状の特徴は、出血・狭窄などの合併症を有する頻度が比較的高く⁶⁾、半数近くが心窩部痛などの自覚症状を欠くことである⁷⁾。また、NSAIDs使用者では、内視鏡的な粘膜傷害を認めなくても30%近くがディスペプシア症状を有する。

したがって、NSAIDs使用者に対しては、定期的な内視鏡観察や貧血のモニタリングなどを行い、早期にNSAIDs潰瘍の発症に注意する必要があるとされる。

5 NSAIDs潰瘍の治療

NSAIDs内服中にみられる胃潰瘍、十二指腸潰瘍はNSAIDsの中止のみで高率に治癒するが、histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) を投与することにより治癒率はさらに上昇する⁸⁾。

一方で、NSAIDs継続投与下での治癒率は、プロスタグランジン (prostaglandin : PG) 製剤であるミソプロストール投与で胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治癒率が高く⁹⁾、H₂RA、PG製剤および粘膜防御因子増強薬との比較試験でプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) の治癒率が高いことが報告されている¹⁰⁾。したがって、NSAIDs潰瘍の治療では、NSAIDsを中止し、抗潰瘍薬の投与を行うことが推奨される。NSAIDsの中止が不可能であれば、PPIあるいはPG製剤の投与が推奨されている。

また、NSAIDs継続投与下での *H. pylori* 除菌はNSAIDs潰瘍治療に影響を与えないと考えられている¹¹⁾。一方で、NSAIDs開始予定者に除菌治療を行うと潰瘍発生が減少することが確認されている。そのため、NSAIDs投与開始予定例における *H. pylori* 除菌は、潰瘍発生防止のため推奨されている¹²⁾。

6 NSAIDsによる上部消化管傷害の対策(発生予防および再発予防)

NSAIDs潰瘍の予防効果は、PG製剤、PPIおよび高用量H₂RAでのRCTやメタアナリシスにより示されている¹¹⁾¹³⁾。また、潰瘍既往歴がない患者におけるNSAIDs潰瘍の発生予防は、PG製剤¹⁴⁾、PPI¹⁵⁾は胃潰瘍、十二指腸潰瘍への予防効果を認め、H₂RAでは十二指腸潰瘍に対する予防効果が強いとされる。粘膜防御因子増強薬であるレバミピドの胃潰瘍、十二指腸潰瘍の発症抑制効果はミソプロストールと同等であることが示されている¹⁶⁾。したがって、NSAIDs潰瘍の発生予防は潰瘍既往歴がない患者においても必要であるため、行うよう提案されている。

さらに、潰瘍既往者にNSAIDsと低用量アスピリンを併用した場合の予防については、PPIの半量、常用量およびミソプロストールでの予防効果が示され、NSAIDsと低用量アスピリンの併用者では、潰瘍再発予防にPPI、PG製剤の投与が推奨されている。また、高齢者のNSAIDs潰瘍、出血の予防にはPPI、PG製剤の投与が推奨されており、潰瘍既往歴のある高リスク群では、COX-2選択的阻害薬を投与しPPIを併用薬とすることで、出血性

潰瘍再発の予防効果も認められている¹⁷⁾。

これらのことから、潰瘍既往歴のある患者のNSAIDs潰瘍の予防にはPPI、PG製剤が有効であり、第一選択薬としてPPI併用投与が推奨される。出血性潰瘍の既往歴のある患者におけるNSAIDs出血性潰瘍の再発予防には、COX-2選択的阻害薬にPPIを併用することが推奨されている¹⁸⁾。

7 COX-2選択的阻害薬のNSAIDs潰瘍に対する有効性

消化性潰瘍歴のある高リスク患者において、COX-2選択的阻害薬投与時にPPIを併用すると、消化性潰瘍再発率が有意に低下する¹⁹⁾。高リスク患者にCOX-2選択的阻害薬を投与する場合には、潰瘍発生予防薬としてPPIの併用が推奨される。

COX-2選択的阻害薬は、従来の非選択的阻害薬に比べて胃潰瘍や十二指腸潰瘍の発生率は低率であり、出血を含む潰瘍合併症の発生率が低いことが報告されている^{20) 21)}。したがって、NSAIDs潰瘍発生はCOX-2選択的阻害薬により減少するため、使用することが推奨されている。

8 NSAIDsと心血管イベントの関連

COX-2選択的阻害薬は、一般に心血管イベントを増加させることが知られている。ジクロフェナク、インドメタシン、イブプロフェンは心血管イベントのリスクを増加させ²²⁾、ナプロキセンは心血管イベントへの影響が少ないと報告されている²³⁾。

以上のように、NSAIDsは一般に心血管イベントを増加させるが、心血管イベントのリスクは薬の種類によって異なる。

2. NSAIDsによる下部消化管傷害の現状と対策

1 小腸粘膜傷害

NSAIDsの直接傷害によって生じたミトコンドリア機能障害に起因する酸化ストレスによるアポトーシスと、間接作用としてのCOX阻害とそれに伴うPGの低下が引き起こす粘膜防御機構の低下による経路が考えられている。つまり、腸内細菌や胆汁酸が腸壁に侵入することによって好中球浸潤を引き起こし、inducible nitric oxide synthase (iNOS) の発現や、それに伴うフリーラジカルの産生増加により粘膜傷害が引き起こされると考えられている。

NSAIDs長期内服では70%に小腸粘膜傷害が認められると報告されている²⁴⁾。COX-2選択的阻害薬投与での小腸粘膜傷害の頻度が低いことも報告されている²⁵⁾。カプセル内視鏡検査やバルーン内視鏡検査によりNSAIDs起因性小腸粘膜傷害の報告が認められ、特徴として、多発する比較的浅い楕円形・不整形・打ち抜き潰瘍を認め、輪状潰瘍や潰瘍瘢痕、

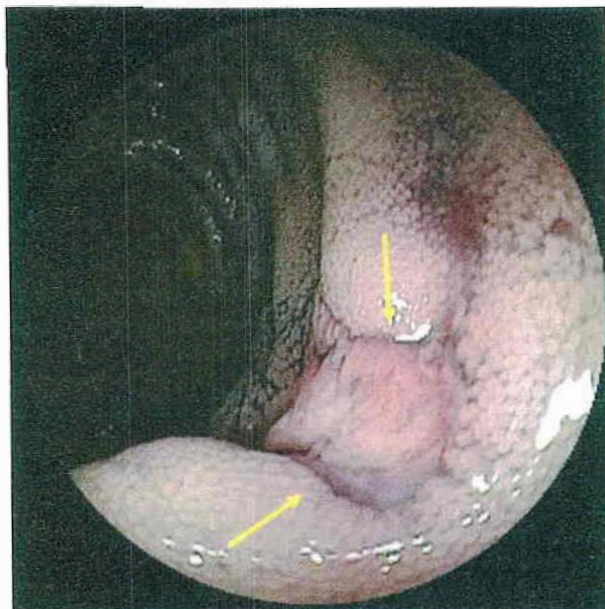


図2 NSAIDs起因性小腸粘膜傷害の小腸内視鏡所見

70歳代女性。NSAIDs内服中に出血源不明の下血を認め、小腸内視鏡検査を施行したところ、回腸に不整形な打ち抜き様の潰瘍を認めた

膜様狭窄が挙げられ縦走潰瘍は稀である²⁶⁾(**図2**)。小腸粘膜病変の抑制にPG製剤であるミソプロストール、防御因子増強薬であるレバミピド、テプレノン、イルソグラジンなどの効果が報告されている^{27) 28)}。

2 大腸粘膜傷害

NSAIDsの直接傷害とPG産生抑制による腸管粘膜の透過性亢進を認め、腸内細菌の侵入、胆汁酸、蛋白分解酵素などの曝露による修復障害が関与している。NSAIDsの直接傷害が高度であれば潰瘍型を呈し、生検病理ではアポトーシス小体の出現頻度が高く、腸炎型は好酸球浸潤を伴うことからアレルギーの関与が考えられている。

NSAIDsによる大腸粘膜傷害の発生率はおおよそ3%前後と考えられ、好発年齢は60歳代で1:2と女性に多いと言われている²⁹⁾。回盲部および右側結腸に好発し、NSAIDs長期投与で治癒と再発を繰り返すことにより発生する膜様狭窄などを呈する潰瘍型と、短期投与でも起こり全大腸に発赤、アフタを認め下痢や血便などの腹部症状を伴う腸炎型がある²⁶⁾。また、高齢者およびNSAIDsを長期内服している患者には、貧血の進行、憩室炎や憩室出血の惹起に注意を要する。

NSAIDsの中止が治療の基本であり、COX-2選択的阻害薬は大腸粘膜傷害発生に対する抑制が示唆されている。また、ミソプロストール、レバミピド、サラゾスルファピリジンなどの有効性も期待されている。

このように、NSAIDsを投与することで下部消化管傷害を起こすことを再認識することが必要である。

3. さらなる進歩に向けて

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)」により、消化性潰瘍の疫学、病態、治療について提唱されている。一方で、NSAIDsによる下部消化管傷害の病態および治療などには不明な点が多く残されており、今後のさらなる解明を期待したい。

文献

- 1) Rostom A, et al: Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002296.
- 2) 矢島弘嗣, 他: Ther Res. 2006;27:1211-7.
- 3) Huang JQ, et al: Lancet. 2002;359(9300):14-22.
- 4) Sakamoto C, et al: Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(9):765-72.
- 5) 溝上裕士, 他: Gastroenterol Endosc. 1986;28(10):2297-305.
- 6) Mizokami Y, et al: J Gastroenterol. 2000;35(Suppl 12):38-41.
- 7) Yeomans ND, et al: Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):795-801.
- 8) Lancaster-Smith MJ, et al: Gut. 1991;32(3):252-5.
- 9) Sontag SJ, et al: Am J Gastroenterol. 1994;89(7):1014-20.
- 10) Yeomans ND, et al: N Engl J Med. 1998;338(11):719-26.
- 11) Chan FK, et al: Aliment Pharmacol Ther. 1998;12(12):1201-5.
- 12) Vergara M, et al: Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(12):1411-8.
- 13) Sugano K, et al: J Gastroenterol. 2012;47(5):540-52.
- 14) Saggioro A, et al: Ital J Gastroenterol. 1991;23(3):119-23.
- 15) Bianchi Porro G, et al: Ital J Gastroenterol Hepatol. 1998;30(1):43-7.
- 16) Park SH, et al: J Clin Biochem Nutr. 2007;40(2):148-55.
- 17) Chan FK, et al: Lancet. 2007;369(9573):1621-6.
- 18) Sugano K, et al: Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(2):115-25.
- 19) Scheiman JM, et al: Am J Gastroenterol. 2006;101(4):701-10.
- 20) Hooper L, et al: BMJ. 2004;329(7472):948.
- 21) Sakamoto C, et al: Digestion. 2011;83(1-2):108-23.
- 22) Trelle S, et al: BMJ. 2011;342:c7086.
- 23) Lanza FL, et al: Am J Gastroenterol. 2009;104(3):728-38.
- 24) Graham DY, et al: Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(1):55-9.
- 25) Goldstein JL, et al: Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(10):1211-22.
- 26) 井田陽介, 他: 日臨. 2011;69(6):972-5.
- 27) Niwa Y, et al: J Gastroenterol. 2008;43(4):270-6.
- 28) Fujimori S, et al: Gastrointest Endosc. 2009;69(7):1339-46.
- 29) Amano Y, et al: Am J Gastroenterol. 2004;99(6):1193.


他科からの Question

Q1 NSAIDsを投与する際の併用薬はどのように選択すればよいでしょうか？

A1 NSAIDs潰瘍の発生予防は、潰瘍既往歴がない患者においても必要であるので行うよう提案されています。また、潰瘍既往歴のある患者におけるNSAIDs潰瘍の予防にはPPI、PG製剤が有効であり、第一選択薬としてPPIの併用投与が推奨されています。出血性潰瘍既往歴のある患者のNSAIDs出血性潰瘍の再発予防には、COX-2選択的阻害薬にPPIを併用することが推奨されています。

Q2 NSAIDs投与によって下部消化管傷害は発生するのでしょうか？

A2 NSAIDs投与による下部消化管粘膜傷害の報告があり、下痢や血便などの腹部症状を伴うことがあります。これには腸内細菌や胆汁酸などの関与が指摘されています。内視鏡的に多発する比較的浅い楕円形・不整形・打ち抜き潰瘍を認め、輪状潰瘍や膜様狭窄が認められます。治療はNSAIDsの中止が基本ですが、PG製剤および防御因子増強薬などが粘膜傷害を抑制することが報告され、COX-2選択的阻害薬の粘膜傷害発生に対する抑制効果も示唆されています。

<p>隔月刊誌 「臨床力」を磨く実践医学雑誌 [ジェイメドムック] jmedmook 偶数月25日発行 B5判 約190頁 フルカラー 定価(本体3,500円+税) 前金制年間(6冊)直送料金 (本体21,000円+税) 送料小社負担 バックナンバーも好評発売中</p>	<p>第40号 あなたも名医！ ISBN 978-4-7849-6440-6 消化管疾患診療の ギモン・シツモン・アンコモン Q&Aで斬る！ 杏林大学医学部第三内科(消化器内科)教授 高橋信一 [編] 消化器系の症状を訴える患者を診療する上でのジェネラリス トのギモン・シツモンに答えます！</p>	<p>「あなたも名医」 jmed 40 消化管疾患診療の ギモン・シツモン・アンコモン Q&Aで斬る！  160頁 2015年10月刊</p>
<p>日本医事新報社 〒101-8718 東京都千代田区神田駿河台2-9</p>	<p>ご注文は 電話でのご注文は TEL 03-3292-1555 FAXでのご注文は FAX 03-3292-1560 ホームページでのご注文は http://www.jmedj.co.jp/</p>	<p>書籍の詳しい情報は 小社ホームページをご覧ください。 医事新報 <input type="button" value="検索"/></p>