

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）では、服用初期に多く発生し、特に最初の1週間の間が高率とされている¹⁾。3ヵ月以上NSAIDsを服用している関節リウマチの患者では上部消化管内視鏡検査を行うと15.5%に胃潰瘍が発見された²⁾と報告されているが、NSAIDs長期投与時での発生時期は様々である。副腎皮質ステロイド薬でも、投与開始から潰瘍形成までの期間は比較的短く、潰瘍を発症した症例の25%が服用開始後1ヵ月以内、50%は3ヶ月以内であった³⁾。カリウム製剤では、服用後10日、また、1~2ヶ月で発症したという報告がある⁴⁾。

(2) 患者側のリスク因子

NSAIDsでは、高齢（65才以上）、消化性潰瘍の既往、抗凝固薬と抗血小板薬の併用などが患者側の主なリスク因子である⁵⁾⁶⁾。ビスフォスフォネート系などの骨粗鬆症治療薬やカリウム製剤では、服用後上体を起こしていることができなかつたり、心肥大による食道への圧迫や狭窄などがあると医薬品が停留し、消化性潰瘍発症のリスクが高まったりする。

(3) 投薬上のリスク因子

NSAIDsでは、抗凝固薬と抗血小板薬の併用、ステロイド薬の併用、高用量、複数のNSAIDsの併用は、消化性潰瘍発症のリスクを高める。アスピリンもNSAIDsであり、低用量でも消化管出血のリスクを高めることが報告されている⁷⁾ので、他のNSAIDsとの併用には注意を要する。なお、患者側のリスク因子や投薬上のリスク因子を勘案し、消化性潰瘍発症の可能性が考えられる場合は、プロトンポンプ阻害薬を中心とした抗潰瘍薬の予防投与が有効との報告もある。

(4) 患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状

胃のもたれ、不快感および上腹部痛などが主要症状である⁸⁾。潰瘍によって出血が起こった場合は吐血や便が黒くなるなどの症状が現れる。出血による貧血症状としては、労作時息切れ、めまい、立ちくらみなどがある。強い腹痛がおこった場合は穿孔の可能性があるので、早急に医療機関を受診する必要がある。

(5) 医療関係者が早期に認識しうる症状

他覚的所見として、心窩部や上腹部の圧痛、貧血をきたした場合は顔面の蒼白、眼瞼結膜の貧血、頰脈などの貧血の所見が、穿孔を合併した場合は筋性防御や反跳痛などが出現する。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

血液検査では、出血が合併した場合には血算で貧血を呈し、生化学ではBUN/クレアチニン比が上昇する事がある。消化性潰瘍の早期発見には、何らかの消化器症状や上記の血液検査所見がある場合には積極的に、またリスクの高い患者では無症状であっても定期的に、上部消化管内視鏡検査を行う事が重要である。

2. 副作用の概要

NSAIDsは、わが国において主に胃潰瘍を惹起することが示されている。胃潰瘍の症状は心窩部や上腹部の疼痛である。NSAIDs潰瘍では疼痛の訴えが *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 関連潰瘍より少ないとされている⁹⁾。吐血や下血などの消化管出血を来すことも多い。NSAIDs潰瘍の発症頻度は予防薬を併用しない場合、4~43%と報告されている¹⁰⁾。NSAIDsを3ヵ月以上継続的に投与されている症例で上部消化管内視鏡検査を行うと、15.5%に胃潰瘍が発見される。十二指腸潰瘍の発症頻度は1.9%と低い²⁾。NSAIDs投与が中止可能であれば中止し、通常消化性潰瘍の治療を行えば潰瘍は比較的容易に治癒する。NSAIDsが中止出来ないときは、プロトンポンプ阻害薬やプロスタグランジン製剤を中心とした治療および予防を行う¹⁰⁾。出血例では内視鏡的止血術を行い、止血不能である場合はカテーテルによる動脈塞栓術、または手術を行う。穿孔例では手術を行う。なお、NSAIDs以外の医薬品の場合でも、原則的に投与が中止可能であれば中止し、通常消化性潰瘍の治療を行う。

(1) 自覚症状

胃潰瘍では、一般的に胃内容が排出される食後60~90分後に上腹部を中心とした疼痛を来すとされている。鈍い、疼くような、焼けるような痛みであり、一般に持続的である。疼痛は2/3以上の症例で認められるとされているが、NSAIDs潰瘍では約半数に留まり、頻度は低い。これはNSAIDsの鎮痛作用によることが推定されている。上部消化管出血を合併した場合は、吐血、黒色便が出現する。出血による自覚症状としては労作時の息切れ、

めまい、立ちくらみがある。穿孔を合併した場合は、強い持続的な腹痛が認められる。

(2) 他覚症状

NSAIDs を服用中の場合には、上腹部の圧痛を伴わないことがある。出血を合併した場合は、眼瞼結膜の貧血や頻脈が出現することがある。出血が大量である場合は、血圧低下、頻脈、乏尿となる。穿孔を合併した場合は、筋性防御や反跳痛などが出現する。但し、副腎皮質ステロイド薬服用中は発熱や腹膜刺激兆候がマスクされやすいので注意を要する。

(3) 臨床検査

血液検査では NSAIDs 潰瘍に特徴的な所見はない。消化管出血を来した場合は貧血を呈し、BUN/クレアチニン比が上昇することが多い。*H. pylori* の陽性率は 7 割程度である。

(4) 画像検査所見

内視鏡検査での NSAIDs 潰瘍は非 NSAIDs 潰瘍と異なり、胃角部には少なく、長期投与では幽門部に多く出現するが、短期投与では体部にも出現する。約半数は多発性で、不整形を呈するものが多い (図 1)。NSAIDs を継続した場合、極めて難治の慢性潰瘍が発症することがある (図 2)。

図 1. ロキソプロフェンナトリウムによる急性胃潰瘍

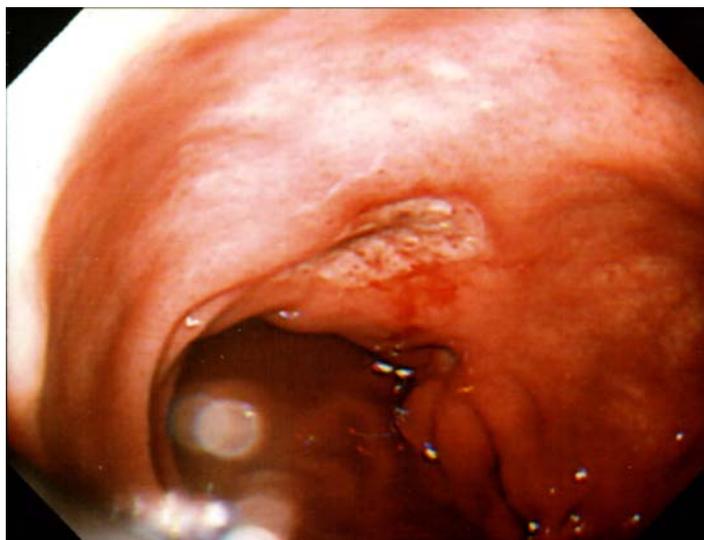
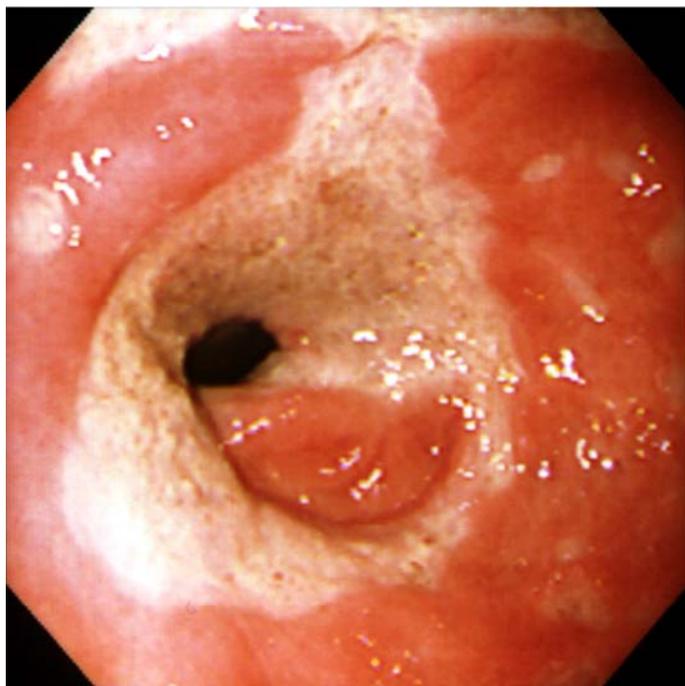


図 2. 幽門部に認められた NSAIDs による慢性胃潰瘍。腰痛のため各種 NSAIDs を継続投与されている。



(5) 病理検査所見

病理組織所見で特徴的なものはない。

(6) 発生機序

① NSAIDs

NSAIDsによる胃粘膜傷害の機序としてはプロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の抑制によるプロスタグランジン (PG) 産生低下、酸依存性の傷害、好中球の関与等が知られている。

a. NSAIDsによる胃粘膜傷害におけるPGの重要性

NSAIDsはPG産生低下以外の機序で胃粘膜傷害を来す可能性もあるが、胃粘膜で産生されたPGの胃粘膜防御における重要性を示すユニークな動物実験が報告されている。PGに抗原性を持たせてウサギを免疫すると、PGの抗体が出来たウサギには胃、十二指腸、小腸のびらん、潰瘍が出現することが報告されている。また、消化管病変が形成されたウサギの血清の投与により、免疫されていないウサギに消化管病変の形成が確認されている。ヒトの胃粘膜傷害においてもPGE₁製剤であるミソプロストールによって胃粘膜病変の発生が有意に抑制されることが、多くの無作為比較試験で証明されており、NSAIDsによる胃粘膜傷害にPGの低下が関わっていることはヒトにおいても確実と考えられる¹¹⁾。

b. 胃粘膜におけるPGの作用

PGは胃粘膜で多彩な作用を制御していると考えられる。PGは胃酸分泌を抑制する。この点H₂受容体拮抗薬はPGと同程度もしくはより強く酸分泌を抑制するが、欧米の報告では、H₂受容体拮抗薬がNSAIDsによる胃粘膜傷害の発症を明らかに抑制するとのエビデンスは認められない。したがってPGでは胃酸分泌抑制以外の機序も重要であることが推定される。ただしH₂受容体拮抗薬の効果については、日本人の酸分泌能がそれほど高くないので我が国での検証が必要である。*PGEは膜受容体を介して多くの作用を発揮するが、ノックアウト・マウスを用いてPGE受容体の役割を検討した報告がある。これらの検討によれば、NSAIDsによる胃粘膜傷害において中心的な役割を果たすのは、胃運動の亢進であり、PGはEP1受容体を介して胃運動を抑制することにより防御作用を発揮することが示唆される。しかしながら、EP1受容体は一般に平滑筋の収縮をもたらす作用が知られており、ヒトにおける検討も今後の課題と考えられる。

一方PGは、EP2やEP4 PGE受容体を介して強力に肝細胞増殖因子 (HGF) や血管内皮増殖因子 (VEGF) などを誘導することが報告されている。これ

* 2008年4月修正箇所

は、NSAIDsによるPG欠乏によって増殖因子が低下した状態になることが粘膜の傷害や修復遅延の機序である可能性を示唆しており、新しい機構として注目される¹⁾。

c. COX-1、COX-2 と胃粘膜傷害

PGの合成酵素は恒常的に発現しているCOX-1 と刺激により誘導されるCOX-2 に分類される。COX-1 とCOX-2 の性質の差からCOX-1 は“housekeeping gene”、すなわち組織の恒常性の維持に重要な遺伝子であり、COX-2 は組織傷害により活性化される遺伝子であるとの仮説が提唱された。NSAIDsはCOX-1 とCOX-2 の両方を阻害する事により消炎鎮痛作用を発揮するが、副作用として胃粘膜傷害を来す。従って胃粘膜の恒常性の維持にはCOX-1の方がCOX-2より重要であり、炎症に対してはCOX-2の抑制を主に行えば胃粘膜傷害を軽減し消炎鎮痛作用が発揮出来ると考えられた。COX-1 とCOX-2 の阻害薬を用いたラットの検討では、これらの阻害薬は単独では胃粘膜傷害を生じないが、両者を同時に投与すると胃粘膜傷害が生じると報告されている。即ちノックアウトマウスの検討ではCOX-1 が胃粘膜の恒常性の維持に重要な働きをしているという結果は得られていないが、特異的阻害薬を用いた検討では一方のみの阻害では胃粘膜傷害は生じないという結果である¹⁾。ヒトでは選択的COX-2 阻害薬は従来のNSAIDsより胃粘膜傷害が少ないと言われており、COX-1 とCOX-2 の役割の差に関してはヒトでも明らかにされていると考えられる。

d. その他の傷害機序

酸性 NSAIDs は酸環境下で脂質膜に透過性となる。細胞内に侵入したNSAIDs は、中性の環境下で再び細胞膜に不透過性となって細胞内に蓄積し傷害を来す。プロトンポンプ阻害薬による強力な酸分泌の抑制は、NSAIDs による胃粘膜傷害を予防することがヒトで示されているので、酸性 NSAIDs による酸依存性の直接の傷害作用も重要である可能性がある。

その他の機序として好中球の関与が示唆されている。動物実験では、NSAIDs の投与により好中球が腸間膜の血管内皮細胞に接着しやすくなることが示されている。また、好中球の抗体の投与により NSAIDs 潰瘍の発症が抑制されることも実験的に示されている。しかしながら、ヒトにおいて NSAIDs 投与により好中球が胃粘膜に著明に集積するという報告はない。

e. アスピリンの傷害機序

NSAIDsの胃粘膜傷害は、プロスタグランジン合成酵素であるCOX抑制の程度とほぼ平行する。NSAIDsによる胃粘膜傷害の頻度は量にも依存するが、低用量で頻繁に用いられている医薬品としてアスピリンがある。アスピリンは他のNSAIDsと異なり、血小板に恒常的に発現しているCOX-1をアセチル化により非可逆的に阻害し、トロンボキサン A_2 の産生を阻害して血小板凝集を抑制する。この作用から、わが国においても心筋梗塞や脳硬塞後の再発予防に低用量（80～325mg）で広く用いられている。アスピリンによる胃粘膜傷害には用量依存性が認められるが、剤型による発生頻度に差がないとされている¹²⁾。しかしながら、全体としてアスピリンによる上部消化管出血は年率1.2%で認められ、内視鏡検査を用いた検討では、再出血の頻度は14.8%と報告されている。アスピリンの作用は、血小板に見られるように、粘膜防御に重要なCOX-1に対して強いとされている。従って低用量であっても傷害を来すことが考えられる。また、他のNSAIDsでは*H. pylori*除菌の潰瘍再発に対する抑制効果は軽微であるが、低用量アスピリンでは、*H. pylori*除菌により潰瘍出血の再発予防が認められた。

② 副腎皮質ステロイド薬¹³⁾

副腎皮質ステロイドが、PGの原料となるアラキドン酸がリン脂質より合成される段階で作用するホスホリパーゼ A_2 の働きを阻害することでPG減少を来し、その結果、胃粘膜PG、胃粘液分泌が減少し、胃液中粘液量・粘稠度が減少して粘液の組成が変化する。この結果、胃液やペプシンに対する胃粘膜の抵抗性が減少し、胃粘膜の防御作用が減弱する。そこに、コルチコステロイドのもつ胃酸分泌促進作用、胃液分泌量増加作用、ペプシン分泌の増加作用など胃粘膜攻撃因子の増加作用が加わり、ステロイド潰瘍が発症するとされているが、ヒトでの発生に関して、NSAIDsとの併用で潰瘍発生のリスクが増加するが、単独での潰瘍発生に関しては否定的な報告が多い¹⁴⁾。

③ その他の医薬品

カリウム製剤では、局所に停留して溶解することによる高浸透圧とカリウムイオンによる直接粘膜傷害によって消化性潰瘍が発症する¹⁵⁾。レセルピンや塩化アセチルコリンでは、副交感神経優位となって胃酸分泌が亢進し、消化性潰瘍が発症する。

(7) 医薬品ごとの特徴

選択的COX-2阻害薬（セレコキシブ、平成19年8月現在）は、胃潰瘍発症

の頻度が従来のNSAIDsより低いとされている。従来のNSAIDsのなかではエトドラクとメロキシカム及びナブメトンがCOX-2に対する選択性が高いとされているが、胃潰瘍発症頻度に関しては不明である。

(8) 副作用発現頻度

NSAIDs投与中の関節炎患者では、胃潰瘍が15.5%、十二指腸潰瘍が1.9%、胃炎が38.5%に発症していたという報告がある²⁾。

3. 副作用の判別基準

消化性潰瘍が確認された場合、NSAIDs服用歴(期間の厳密な定義はないが、概ね5週前から当日まで)があればNSAIDs潰瘍と診断する。その他の医薬品もNSAIDsに準じて判別する。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

消化性潰瘍の原因は、NSAIDs以外には*H. pylori*感染が挙げられる。NSAIDsの服用歴の有無が最も重要な鑑別点である。NSAIDs潰瘍の特徴とは異なり、胃角部には少なく幽門部や体部に多く認められる。約半数は多発性で、不整形を呈するものが多い。

5. 治療方法 (NSAIDs潰瘍を中心として)

(1) NSAIDs潰瘍の治療¹⁰⁾

NSAIDs内服中に発症する胃潰瘍は、NSAIDsを中止するとプラセボ投与によっても比較的高率に治癒する(4週治癒率47~61%、8週治癒率90%)。プラセボに比較し、PG製剤は有意に、H₂受容体拮抗薬は有意差はないものの治癒を促進する。H₂受容体拮抗薬あるいはスクラルファートによる治療下で、NSAIDsを継続した場合、中止した場合に比較して潰瘍の治癒は有意な遷延あるいは遷延する傾向がみられる。

NSAIDs投与継続下での胃潰瘍の治療に関しては、プロトンポンプ阻害薬による治癒率が最も高く、PG製剤がこれに次ぎ、H₂受容体拮抗薬の効果はPG製剤よりやや弱い。H₂受容体拮抗薬とプラセボとの比較では有意差はみられていない。スクラルファートはH₂受容体拮抗薬と同等の効果を示すが、プラセボとの比較試験はなく、有効性は確認されていない。

NSAIDs継続投与下において、*H. pylori*感染の有無は潰瘍治癒に影響を与え

ないとされる。また *H. pylori* 除菌の潰瘍治癒に及ぼす影響については、有意の影響を与えないあるいは有意に遷延するとの報告があり、一定の見解はないが、治癒を促進するとの成績はみられない。

NSAIDs 継続投与下における胃潰瘍治癒後の再発に関しては、プロトンポンプ阻害薬、PG製剤あるいは高用量のH₂受容体拮抗薬に、再発防止効果が示されている。プロトンポンプ阻害薬は、PG製剤あるいは常用量のH₂受容体拮抗薬より有効であるが、プロトンポンプ阻害薬と高用量のH₂受容体拮抗薬との比較成績はない。

(2) NSAIDs潰瘍の予防¹⁰⁾

NSAIDs は予防薬を併用しない場合、高率に胃潰瘍を発症させる。その頻度は4~43%と報告されている。従って高齢(65歳以上)、消化性潰瘍の既往、抗凝固薬・抗血小板薬(血液をさらさらにする薬)の併用などの危険因子を有する場合、特に出血性潰瘍(吐血、下血などで発症)の既往がある例では、抗潰瘍薬が使われる場合がある(適応外)。

胃酸分泌の抑制は、*H. pylori* 関連潰瘍では治癒・再発の予防に極めて有効である。NSAIDsによる胃潰瘍の発症に関しては、強い酸分泌の抑制が必要であるが、常用量のヒスタミンH₂受容体拮抗薬による有効性を示すエビデンスはない。予防的に使用する場合は、高用量(潰瘍治療に使用する倍量)のH₂受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬での有効性が示されている。防御因子製剤に関しては、スクラルファートを含めてNSAIDs潰瘍を予防する明確な根拠はないが、一部の薬物で有効性が期待される。

PGE₁製剤であるミソプロストールの予防における有効性は多くの検討で証明されているが、ミソプロストールはさまざまな消化器系の副作用、特に下痢を惹起する。また、子宮収縮作用があるため妊婦には禁忌であり、必要に応じて投与前に妊娠の有無の確認が必要である。ミソプロストールは低用量でも有意にNSAIDsによる胃潰瘍を予防することから、低用量の併用での効果が期待される。

NSAIDsによる胃潰瘍の発症予防を目的とした *H. pylori* 除菌の有効性に関しては、ランダム化比較試験で効果が示されており、特にNSAIDs投与開始予定者では顕著である。しかしながら、*H. pylori* 除菌はプロトンポンプ阻害薬に比して予防効果は劣るとされている。低用量アスピリンに関しては、*H. pylori* 除菌により、再出血の予防効果があるが、その後のプロトンポンプ阻害薬の投与が必要とされる。最近、胃粘膜傷害が少ない消炎鎮痛薬として選択的COX-2阻害薬が開発された。選択的COX-2阻害薬は、従来のNSAIDsより胃潰瘍の発症は短期的には有意に少ないと報告されている。しかしながら、選

択的 COX-2 阻害薬は、従来の NSAIDs より脳や心臓の血管障害が多い可能性も指摘されている。長期使用時における有効性と安全性に関しては更に検討が必要であると考えられる。

6. 典型的症例概要

【症例 1】60 歳代、男性¹⁶⁾

変形性膝関節症

使用医薬品：チアプロフェン酸

使用量・使用期間：300 mg/日・6 カ月

併用薬：塩酸ニカルジピン、ビンポセチン

スリダクによる胃障害が現れたため、直ちにチアプロフェン酸 300 mg/日に変更した。約 6 カ月間服用後、突然に吐血した。内視鏡検査の結果、胃にアスピリン潰瘍様のびらんが認められた。投与中止 1 ヶ月後に回復した。

【症例 2】70 歳代、女性¹⁷⁾

骨粗鬆症

使用医薬品：イプリフラボン

使用量・使用期間：600 mg/日・197 日間

併用薬：塩酸ニカルジピン、塩酸ロキサチジンアセタート、塩酸セトラキサート、エルカトニン

既往症に胃潰瘍、合併症として高血圧を持つ患者にイプリフラボン等を投与していたところ、半年程して服用のたびに胃部不快感が発現したためイプリフラボンの投与を中止し、塩酸ロキサチジンアセタートの増量、ソルコセリルの投与を開始した。中止約 1 カ月後も症状が不変のため胃内視鏡検査を行ったところ、胃潰瘍の再発が確認された。中止後約 2 ヶ月で回復した。

【症例 3】70 代、男性

心臓弁膜症術後

使用医薬品：ロキソプロフェンナトリウム

使用量・使用期間：180 mg/日・43 日間

併用薬：ワルファリンカリウム、アスピリン

既往症に胃潰瘍による吐血、また僧房弁閉鎖不全症にて弁置換術を受けた

ことがあり、上記医薬品とプロトンポンプ阻害薬を服用していた。プロトンポンプ阻害薬が中止となり、約2ヵ月後に腰痛に対してロキソプロフェンナトリウムが処方された。吐血にて入院し、出血性潰瘍の再発が認められた。ロキソプロフェンナトリウムの中止とプロトンポンプ阻害薬投与で、潰瘍は1ヶ月後治癒した。