

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 週間が高率とされている¹⁾。3 ヶ月以上 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。NSAIDs 起因性消化管出血の時期からみると、NSAIDs 内服開始から 1 ヶ月以内で 7.6 (6.0-9.5)、1 ヶ月から 3 ヶ月以内で 7.3 (4.0-13.2)、1 年以降で 2.5 (1.8-3.4) である³⁾⁴⁾⁵⁾。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 ヶ月以内、50% は 3 ヶ月以内であった⁶⁾。カリウム製剤では、服用後 10 日、または 1~2 ヶ月で発症したという報告がある⁷⁾。

(2) 患者側のリスク因子

NSAIDs では、高齢 (65 歳以上)、消化性潰瘍の既往、抗凝固薬と抗血小板薬の併用、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染者などが患者側の主なリスク因子である⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。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¹¹⁾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 (PPI) を中心とした抗潰瘍薬の予防投与が有効と報告されている^{5) 12)13)}。ただし、潰瘍の一次予防における投薬は保険適用となっていない。

(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¹⁴⁾。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。強い腹痛が起こった場合は穿孔の可能性があるため、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、貧血を来した場合は顔面の蒼白、眼瞼結膜の貧血、頻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 *H.pylori* 関連潰瘍より少ないとされている¹⁵⁾。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、海外のメタ解析では胃潰瘍の発生率は 14.2%(3.4-48.6%)、十二指腸潰瘍発生率は 5.4%(0-26.7%)と報告されている⁵⁾¹⁶⁾。日本で 3 ヶ月以上の NSAIDs 服用者では、胃潰瘍を 10-15%、十二指腸潰瘍を 2%に認めた⁵⁾。低用量アスピリン 1 ヶ月以上服用者では、胃十二指腸潰瘍を 6.5%、びらんを 29.2%に認めたと報告されている¹⁷⁾。NSAIDs 投与が中止可能であれば中止し、通常の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、PPI やプロスタグランジン (PG) 製剤を中心とした治療および予防を行う⁵⁾。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、通常の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場合が多い。*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(図 1)、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 2)。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 1

慢性関節リウマチでボルタレン、プレドニン、リマチル内服中、胃幽門部小弯に潰瘍を認める。

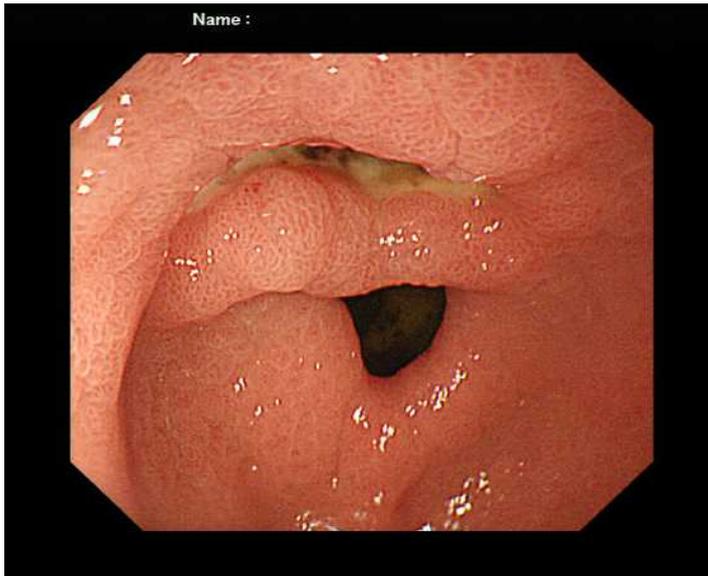
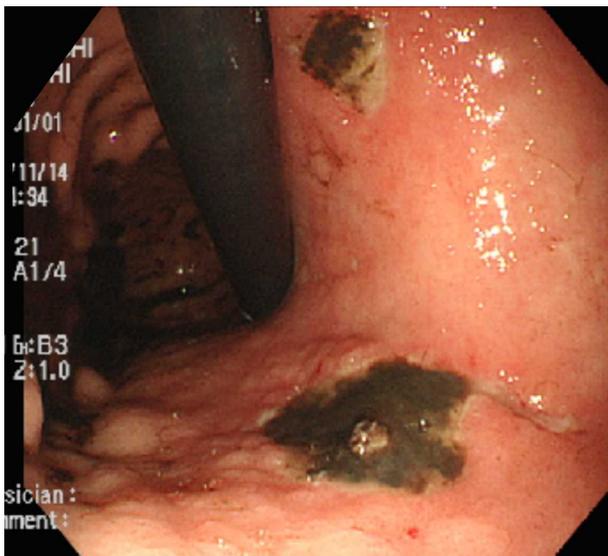


図2
ロキソプロフェンナトリウムによる体部小弯多発性潰瘍
潰瘍部に露出血管を認める。



(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

NSAIDs

NSAIDs による胃粘膜傷害の機序としては PG 合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の抑制による 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¹⁸⁾。

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。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、日本人の胃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¹⁸⁾。

c. COX-1、COX-2 と胃粘膜傷害

PG 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 は組織の恒常性の維持に重要な酵素、COX-2 は組織傷害により活性化される酵素である。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。PPI 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、抗好中球抗体の投与により 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。なお、消化性潰瘍歴のない低リスク患者では、COX-2 選択的阻害薬投与群とプラセボ群では潰瘍発生頻度に有意差はない¹⁹⁾。ただし、潰瘍既往歴のある患者では 3.7-24.1% の潰瘍再発などの報告がある²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾。

e. アスピリンの傷害機序

NSAIDs の胃粘膜傷害は、PG 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_{A2} 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²⁴⁾。日本の検討でも、低用量アスピリン（LDA）による消化管出血はNSAIDs全般やロキソプロフェンと同等であり、日本人では出血リスクは欧米人よりも高いことが示唆されている²⁵⁾。

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。低用量アスピリン以外の抗血小板薬での粘膜傷害も重要である。チクロピジンとクロピドグレルは同じチエノピリジン系として、ADPによる受容体を介したアデニールシクラーゼの活性抑制を阻害することで血小板内のcAMPを増加させ、血小板凝集抑制作用を呈する²⁶⁾。薬剤溶出ステント留置例の増加と共に、遅発性血栓予防としてクロピドグレルの投与例が急激に増加している。しかし、アスピリンと同様に消化管出血のリスクも高くなることが明らかとなっている。

症例対照研究では、クロピドグレル単独投与における上部消化管出血のオッズ比（OR）は2.3（95% 信頼区間（CI）：0.9-6.0）である²⁷⁾。一方、シロスタゾールやジピリダモールはホスホジエステラーゼ活性を阻害することで抗血小板作用を呈する²⁶⁾。Yamamotoらは、シロスタゾール服用による上部消化管出血の発生頻度は4.8%（1/21）で、低用量アスピリン服用例7.4%（19/257）より低かったと報告した²⁸⁾。なお、ジピリダモール単独投与における上部消化管出血のORは0.9（95% CI：0.4-2.0）と高くないが²⁷⁾、Hallasらの報告では1.9（95% CI：1.3-2.8）でありアスピリン単独投与と同等であった²⁹⁾。また、抗凝固薬として使われるワルファリンやDOAC（direct oral anticoagulant）も上部消化管出血を増やすことが想定されるが、大規模な臨床データは少ない。

副腎皮質ステロイド

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A₂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³⁰⁾。Connらは、93のランダム化比較試験のメタ解析を実施し、消化性潰瘍の発症は、糖質ステロイド群3335例中13例(0.4%)、プラセボ群3267例中9例(0.3%)であり(OR 1.2, 95%CI 0.8-2.1, p>0.25)³¹⁾、糖質ステロイドは潰瘍発症のリスクファクターとはならないことを示した。

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³²⁾。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。また、ビスフォスフォネート系薬剤の代表であるアレンドロン酸を高用量投与する際に、保護されたアレンドロン酸製剤を投与された群は、通常のアレンドロン酸投与群に比べて胃潰瘍発生率が有意に低く³³⁾、骨粗鬆症に用いる用量では、リセドロロン酸はアレンドロン酸より胃潰瘍発生率が有意に低い³⁴⁾。また、シクロフォスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシルなどの抗がん薬は消化性潰瘍の発生リスクを高める³⁵⁾。さらに、デンマークの研究によれば、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)使用者では消化性潰瘍発生リスクが上昇することが示されているが(OR 1.50、95%CI 1.18-1.90)³⁶⁾、日本からのケースコントロール研究では、SSRIは潰瘍リスクを上昇させなかった³⁷⁾。

(7) 医薬品ごとの特徴

選択的COX-2阻害薬(セレコキシブ)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

NSAIDs内服中に発症する胃潰瘍、十二指腸潰瘍は、NSAIDsを中止のみで高率に治癒する（胃潰瘍の4週治癒率 47～61%、8週治癒率 90%、十二指腸潰瘍の4週治癒率 42%）³⁸⁾。したがって、NSAIDs内服の中止可能な場合は、NSAIDsを休薬し、PPIなどの抗潰瘍薬投与を行う。

虚血性心疾患やリウマチ性疾患等を有する患者ではNSAIDsの中止ができないことが多い。NSAIDs 投与継続下での胃潰瘍の治療に関しては、PPIによる治癒率が最も高く、PG製剤がこれに次ぐ。高用量のH₂受容体拮抗薬も効果があると報告されている。NSAIDs継続投与下でのランソプラゾール30mgによる潰瘍治癒率は4週で54-57%、8週で 67-73%と報告されている^{39,40)}。しかしながら、PG製剤以外の防御因子製剤では十分な治癒効果が報告されていない。

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⁴¹⁾。また*H. pylori* 除菌の潰瘍治癒に及ぼす影響については、有意な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。

近年、NSAIDsによる小腸潰瘍例も報告が増加しており、時に狭窄などの合併症を来す事がある。小腸潰瘍に対してはNSAIDs内服の中止以外に予防・治療についての成績はほとんどない。

（2）NSAIDs 潰瘍の予防

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、高用量NSAIDsや2種類以上のNSAIDs服用者、重篤な全身疾患がある例では、1次予防としてPPIまたは高用量のH₂受容体拮抗薬、PG製剤が使われる場合がある(適用外)。

2次予防に関しては、PPIやPG製剤が有効である^{41) 42)}。本邦で行われたランソプラゾールを用いた試験ではランソプラゾール群で有意に潰瘍再発が抑えられていた。また、近年開発されたカリウムイオン競合型胃酸分泌抑制薬でも同様の効果が認められる^{44) 45)}。

PGE1 製剤であるミソプロストールの2次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。

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 投与開始前では顕著であり潰瘍発生率は除菌群において有意に低率である⁴⁶⁾。しかしながら、*H. pylori* 除菌はPPIに比して予防効果は劣るとされている。胃粘膜傷害が少ない消炎鎮痛薬として選択的COX-2 阻害薬が本邦では汎用されており、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。NSAIDsは心血管イベントの発生を増加させると報告されているが、選択的COX-2 阻害薬は、従来のNSAIDs よりさらにリスクを増加させる可能性も指摘されている。

6 . 典型的症例概要

【症例1】60歳代、男性⁴⁷⁾

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 ヶ月

併用薬：ニカルジピン塩酸塩、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 ヶ月間服用後、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⁴⁸⁾

骨粗鬆症

使用医薬品：イブリフラボン

使用量・使用期間：600 mg/日・197 日間

併用薬：ニカルジピン塩酸塩、ロキサチジンエステル塩酸塩、セトラキサート塩酸塩、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、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩の増量、ソルコセリルの投与を開始した。中止約1ヶ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 歳代、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、また僧帽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PPIを服用していた。PPIが中止となり、約2ヶ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PPI投与で、潰瘍は1ヶ月後治癒した。

【症例4】70 歳代、女性⁴⁹⁾

腰痛症

使用医薬品：NSAIDs（製剤不明）

使用量・使用期間：量不明、1年間

併用薬：不明

1年前より腰痛症でNSAIDsを内服中であったが、腹痛、下痢が出現したため、精査治療を目的に入院した。腸閉塞と診断し、治療するも腸閉塞を繰り返すため、手術を施行した。手術所見では、バウヒン弁から口側20cmより100cmの回腸内に硬結を認め、同部を切除し吻合した。摘出標本では小腸の数ヶ所に隔膜様の狭窄が存在し、起因する薬剤性小腸潰瘍に続発した狭窄と考えられた。