

# 1. NSAID起因性消化管傷害の現状と対策

日本医科大学内科学 坂本 長逸

非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAID）服用に伴う上部消化管傷害については服用者の消化性潰瘍発症頻度や個々のNSAIDの上部消化管出血リスクが既にほとんど明らかにされている。NSAID標的酵素シクロオキシゲナーゼ（COX）に2種類のアイソザイムが同定され、米国ではCOX-2のみを抑制し、消化管傷害作用が少ない選択的COX-2阻害薬が1990年代後半に登場する。本邦でも1991年に日本リウマチ財団によって3カ月以上NSAIDを服用している1,008例の関節リウマチ（RA）患者の上部消化管内視鏡検査が行われ、胃潰瘍が15.5%、何らかの病変を有する患者が62.2%と報告された。私たちが2009年に報告した日本医科大学RA患者の3カ月間NSAID服用に伴う消化性潰瘍発症率は21.9%であり、20年前のリウマチ財団の調査結果と大きな差はなかった。本邦で初めてと言える上部消化管出血リスクに関する一般住民ベースの症例対照研究においてもNSAID服用者の出血リスクは非服用者に比べ6.1倍、アスピリン服用者のそれは5.5倍であり、欧米で報告されているリスクとほぼ同じであった。この様にNSAID起因性上部消化管傷害の現状はそれが問題視された1980年代、本邦の1990年代とほとんど変わっていないと言える。

NSAID起因性胃粘膜傷害発症機序も詳細に解明されている。様々な組織に恒常的に発現しているCOX-1は胃粘膜粘液重炭酸関門の形成に重要で、当初NSAIDが胃粘膜COX-1も抑制するため胃潰瘍が発症すると考えられたが、今ではNSAIDがCOX-1、COX-2をともに抑制するため粘膜傷害が発症すると考えられている。

これまで数多くの予防に関する無作為比較試験が行われており、NSAID起因性上部消化管傷害予防策は確立していると言える。消化性潰瘍の発症予防にはできるだけ安全なNSAIDを用いるこ

とが提案されている。高齢者、潰瘍既往歴、複数のNSAID服用者、ステロイドや抗血小板薬の併用がリスク要因と考えられており、これらリスクのある患者に対してはプロスタグランジン剤であるミソプロストール（PG）、もしくはプロトンポンプ阻害薬（PPI）が勧められる。潰瘍既往歴がある場合、本邦でもPPIの併用投与が予防策として昨年来保険診療で認可された。日本消化器病学会ガイドラインでは、本邦でも認可されている選択的COX-2阻害薬セレコキシブがNSAID潰瘍予防に有効であると推奨しており、最も再発リスクが高い出血潰瘍既往歴がある患者ではセレコキシブに加えてPPIの併用が勧められる。

NSAID消化管傷害は今では上部消化管にとどまらないことが明らかにされている。1980年代からNSAID下部消化管傷害に関する症例報告が多数あり、NSAIDによる小腸傷害についても小腸粘膜透過性亢進に続くタンパク漏出や貧血の出現が知られていた。しかし、2005年以降カプセル内視鏡検査が可能となり、今ではNSAID服用者の50～60%に何らかの小腸粘膜傷害が出現し、健康成人に対する私たちの検討では2週間のNSAID服用により15%に小腸潰瘍が発症する。無作為比較試験ではNSAID小腸粘膜傷害に対してPPI併用には傷害予防効果はなく、セレコキシブは通常のNSAIDより小腸粘膜傷害が少ない。私たちの検討ではPG併用はNSAID小腸粘膜傷害を有効に予防するが、症例数が少なくさらに検討が必要である。カプセル内視鏡による検討以外に、今日では上部消化管出血と下部消化管出血を合わせて検討するアウトカム試験が行われており、非選択的NSAIDにPPIを併用するよりもセレコキシブ服用群で全消化管出血頻度がすくなくったと報告されている。