

主論文の要旨

**Risk factors of symptomatic NSAID-induced small
intestinal injury and diaphragm disease**

〔 症候性非ステロイド性抗炎症薬起因性小腸傷害と
膜様狭窄の危険因子 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：後藤 秀実 教授)

石原 誠

【緒言】

非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) は抗炎症作用や血小板凝集抑制作用を有することから、発熱時の解熱目的や関節炎、腰痛症、膠原病等での鎮痛目的、脳血管障害や虚血性心疾患の予防目的などで、内科や整形外科領域等で幅広く使用されている。近年の人口高齢化により NSAIDs の使用頻度は増加しているが、一方粘膜保護作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により消化管潰瘍出血などの副作用を来すことが問題となってきた。最近、カプセル内視鏡(videocapsule endoscopy; VCE)やバルーン内視鏡により小腸全体の内視鏡観察が可能になったことから、NSAIDs が上部消化管だけでなく深部小腸にも傷害を来すことが周知されるようになった。

NSAIDs 起因性上部消化管傷害のリスク因子としては、高齢、潰瘍既往歴、ステロイドや抗血小板薬の併用、複数の NSAIDs の併用、重篤な合併症、ヘリコバクター・ピロリの感染、喫煙、飲酒などが報告されている。また、欧米よりチトクローム P450 2C9(CYP2C9)の遺伝子多型が NSAIDs 起因性上部消化管出血に関与するとの報告がなされた。しかし、NSAIDs 起因性小腸傷害のリスク因子に関する報告は乏しいため、本研究では、NSAIDs 起因性小腸傷害およびその重症型とされる NSAIDs 起因性膜様狭窄発生のリスク因子について検討した。

【対象および方法】

2003年6月から2011年12月まで名古屋大学医学部附属病院消化器内科にて小腸疾患が疑われVCEもしくはダブルバルーン内視鏡(double-balloon enteroscopy; DBE)が施行された1262例(NSAIDs内服症例156例、NSAIDs非内服症例1106例)の臨床的特徴を明らかにした。NSAIDsはアスピリン群、通常型NSAIDs群、通常型NSAIDs+アスピリン併用群に分けて検討を行った。NSAIDs起因性小腸傷害の定義は①検査前NSAIDs使用歴あり、②内視鏡的に小腸潰瘍性病変あるいは膜様狭窄を認める、③出血や狭窄症状を有する、④NSAIDs内服中止により病態が改善する(膜様狭窄は除く)、⑤悪性腫瘍、炎症性腸疾患、感染性腸炎が除外できるものとした。また、NSAIDs起因性小腸傷害におけるCYP2C9遺伝子多型 *CYP2C9*2,3*,13** はTaqMan PCR法で解析し、症例対照研究でオッズ比を計算した。対照群は以前我々が多型解析で使用した、上部消化管内視鏡または胃X線検査で異常所見がなく、無症状かつ貧血のない健常者である。

【結果】

156例のNSAIDs内服症例のうちNSAIDs起因性小腸傷害を31例(20%)に認めた(Table1)。検査契機の内訳は31例中26例(84%)が原因不明の消化管出血 (obscure gastrointestinal bleeding; OGIB)、5例(16%)が小腸狭窄であった。病変を認めない125例の検査契機はOGIBが108例(86%)、小腸狭窄が4例(3%)、その他13例(10%)であった。NSAIDs起因性小腸傷害のリスク因子の多変量解析では、重篤な合併症を

有する患者、NSAIDs+アスピリン併用群、ジクロフェナクもしくはオキシカム系の NSAIDs 使用が有意差を認めた(Table2)。

VCE は 21 例に小腸傷害を認めた。その内訳は輪状潰瘍／癒痕が 13 例 57 病変、円形潰瘍／びらんが 10 例 42 病変、膜様狭窄が 3 例 3 病変、縦走潰瘍が 1 例 1 病変であった。一方 DBE では輪状潰瘍／癒痕を 23 例 128 病変、円形潰瘍／びらんを 4 例 18 病変、膜様狭窄を 8 例 14 病変、縦走潰瘍を 1 例 1 病変認めた(Table3)。

膜様狭窄で内視鏡的バルーン拡張術および手術を行った症例は 7 例であった(Table4)。治療内訳は内視鏡的バルーン拡張術が 6 例で、手術は 2 例に施行した(1 例は膀胱癌回腸導管のためバルーン拡張後病理診断目的、もう 1 例は筋層まで達する深い潰瘍所見を認め穿孔の危険ありと判断)。膜様狭窄症例で使用されていた NSAIDs はメロキシカム 5 例、ロキソプロフェン 2 例、ジクロフェナク 1 例であった。アスピリンの併用は 2 例あった。メロキシカムの内服は膜様狭窄の 7 例中 5 例で認めたが、膜様狭窄以外の小腸傷害では 23 例中 0 例であった。メロキシカムの内服は有意に NSAIDs 起因性膜様狭窄のリスク因子と考えられた(オッズ比 183.75 95%CI, 21.34-1582.38 $P<0.001$)。内視鏡および手術後の小腸狭窄症状の再発は認めていない(観察期間中央値 76 ヶ月)。膜様狭窄を認めた 7 例の *CYP2C9* の遺伝子多型を検討したところ *CYP2C9*2, *13* の症例は認めなかった。*CYP2C9*3* の遺伝子多型は 2 例に認め 1 例は **3/*3* で 1 例は **1/*3* であった。**3/*3* の症例では内視鏡が通過しない狭窄を 6 ヶ所認め、**1/*3* では 3 ヶ所認めたが、**1/*1* ではいずれも狭窄は 1 ヶ所だった(Table5)。NSAIDs 起因性膜様狭窄における *CYP2C9*3* の遺伝子多型保有者のオッズ比は *CYP2C9*1/*1* に比し 12.94 (95%CI:1.55-108.36, $P=0.018$)と有意に高率であった(Table6)。

【考察】

NSAIDs 起因性小腸傷害の診断は VCE や DBE の登場によりめざましく進歩した。本研究では重篤な合併症を有する患者、オキシカム系・ジクロフェナク系の NSAIDs の使用が NSAIDs 起因性小腸傷害のリスク因子と考えられた。一方、年齢、性別、PPI の使用、内服期間とは明らかな因果関係は認めなかった。今回の検討では COX-2 選択的阻害剤の症例は 1 例も認めていなかった。COX-2 選択的阻害剤はその他の NSAIDs に比較し、小腸傷害のリスクが低い可能性が報告されているが、日本では 2007 年のセレコキシブが発売されてまだ日が浅く、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

NSAIDs 起因性膜様狭窄は以前より症例報告が散見される程度で、病因やリスク因子は不明であった。本研究は NSAIDs 起因性膜様狭窄のリスク因子を解析した初めての報告であり、そのリスク因子はメロキシカムの使用および *CYP2C9*3* の遺伝子多型であった。メロキシカムはエノール-カルボキシアミド型であり、その特徴として血中半減期が長く、長時間作用型のため 1 日 1 回の内服という点が特徴である。NSAIDs は主に肝臓の *CYP2C9* によって代謝される。血中半減期が長い NSAIDs は年齢や、

腎機能低下、CYP2C9 遺伝子多型によって血中半減期がさらに長くなり、小腸が長時間高濃度の NSAIDs に暴露されることによって膜様狭窄が引き起こされる可能性が示唆された。

【結論】

本研究により、重篤な合併症を有する患者およびオキシカム系・ジクロフェナク系の NSAIDs の使用は、NSAIDs 起因性小腸傷害のリスク因子であることが明らかになった。また、膜様狭窄においてはメロキシカムの使用および *CYP2C9*3* の遺伝子多型がリスク因子であることも明らかにされ、本研究は臨床的にも有用と思われた。