

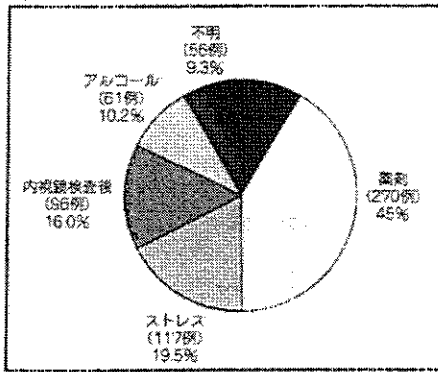
リウマチの薬物療法における胃病変の治療

医療法人原土井病院 リウマチ科 成富 由司

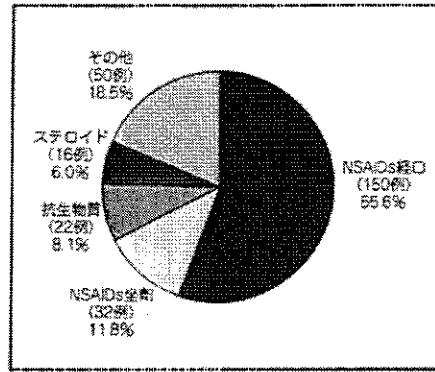
慢性関節リウマチの治療には、NSAIDs、ステロイド剤、DMARDs等の薬剤が使用され、その副作用とくに消化器系の副作用には悩まされることが多い。

ここでは、日本リウマチ財団による疫学調査のデータや内外の関連データを用い、NSAIDsを中心にその副作用および治療・予防といった点について解説する。

急性胃粘膜病変の発生要因 1)



急性胃粘膜病変の起因果剤 1)



適格例および評価可能な有病率 10)

病変	例数 (%)	適格例	評価可能な有病率 (%)
全異常病変	267 (61.8%)	918	627 (62.2%)
胃潰瘍	143 (15.6%)	1506	156 (15.3%)
十二指腸潰瘍	15 (1.6%)	190	19 (1.2%)
胃炎	353 (38.9%)	398	385 (38.5%)
十二指腸炎	24 (2.6%)	27	27 (2.7%)
AGML	5 (0.5%)	6	6 (0.6%)
食道病変	22 (2.4%)	24	24 (2.4%)
(胃潰瘍病変)	71 (7.7%)	81	81 (8.0%)
(十二指腸潰瘍病変)	26 (2.8%)	30	30 (3.0%)

NSAID使用RA患者では極めて高い胃病変の合併を認める。

NSAID服用者にみられた消化性潰瘍の頻度 12)

報告者(年)	対象	GU	DU	GDU	計	備考
Sun(1974) ²⁾	RA	12/140(9%)	27/140(19%)	—	39/140(28%)	X線診断
Silvoso(1979) ³⁾	RA	14/82(17%)	—	—	—	
Larkai(1987) ⁴⁾	OA/RA	7/65(11%)	1/65(2%)	—	10/65(15%)	幽門輪上 2/65(3%)
Roth(1987) ⁵⁾	RA	28/131(21%)	—	—	—	
Farah(1988) ⁶⁾	RA	32/185(17%)	29/185(16%)	6/185(3%)	67/185(36%)	
Ehsanulla(1988) ⁷⁾	—	7/126(6%)	10/126(8%)	—	17/126(13%)	
Robinson(1989) ⁸⁾	—	6/50(12%)	4/49(8%)	—	—	
溝上(1986) ⁹⁾	RA	30/85(35%)	7/85(8%)	—	—	
塩川(1991) ¹⁰⁾	RA/OA	156/1008(15%)	19/1008(2%)	—	175/1008(17%)	
中村(1996) ¹¹⁾	入院例	50/399(13%)	6/399(2%)	—	56/399(14%)	

内視鏡所見と消化器症状との関係 10)

病変	分布	消化器症状なし	消化器症状あり		
			同様の症状あり	疼痛あり	疼痛以外の症状あり
全異常病変	448	246(54.9%)	202(45.1%)	117(26.1%)	85(19.0%)
胃潰瘍	121	50(41.3%)	71(58.7%)	41(33.9%)	39(24.8%)
十二指腸潰瘍	17	7(41.2%)	10(58.8%)	9(52.9%)	1(5.9%)
胃炎	264	166(62.9%)	98(37.1%)	53(20.1%)	45(17.0%)

胃病変があるにもかかわらず、自覚症状を伴わないことが多く、注意を要す。

() : %

NSAIDsの系統別有病率 10)

薬別項目	分布	潰瘍性病変有症例数 (有病率%)			
		全異常病変	胃潰瘍	十二指腸潰瘍	胃炎
インドール酢酸系	242	142(58.7%)	31(12.8%)	5(2.1%)	90(37.2%)
プロピオン酸系	220	135(61.4%)	39(17.7%)	2(0.9%)	89(40.5%)
フェニル酢酸系	136	91(66.9%)	16(11.8%)	6(4.4%)	60(44.1%)
オキシカム系	72	33(45.8%)	5(6.9%)	0	22(30.6%)
サリチル酸系	9	9(100%)	2(22.2%)	0	5(55.6%)
ピリミジン系	1	0	0	0	0
アントラニル系	0	—	—	—	—
ピラゾロン系	0	—	—	—	—
その他	1	1(100%)	0	0	1(100%)
検定結果 (χ ²)		p<0.01	NS	NS	NS

NSAID別の胃病変の頻度に有意な差は認められないとの報告もあるが、プロドラッグやCOX2 inhibitorは有病率をおさえる可能性がある。

NGD 予防治験成績 (潰瘍発現率) 16)

		ラニチジン	ミソロストール	テプレノン	プラセボ
胃	Graham	(-)	14% (2/139)	(-)	41% (3/ 73)
	Ehsanullar	6.0% (8/137)	(-)	(-)	6.0% (7/126)
	Robinson	10.0% (6/ 60)	(-)	(-)	12.0% (6/ 50)
	Yanagawa	7.7% (3/ 39)	(-)	(-)	24.2% (8/ 33)*
	柳川	(-)	(-)	0% (0/10)	10.0% (1/ 10)*
	堀川	(-)	0% (0/63)	(-)	41% (3/ 73)
十二指腸	Graham	(-)	(-)	(-)	(-)
	Ehsanullar	1.5% (2/137)	(-)	(-)	8.0% (10/126)*
	Robinson	0% (0/ 57)	(-)	(-)	8.0% (4/ 49)*
	Yanagawa	0% (0/ 39)	(-)	(-)	6.1% (2/ 33)
	柳川	(-)	(-)	0% (0/10)	0% (0/ 10)
	堀川	(-)	0% (0/63)	(-)	2.7% (2/ 73)

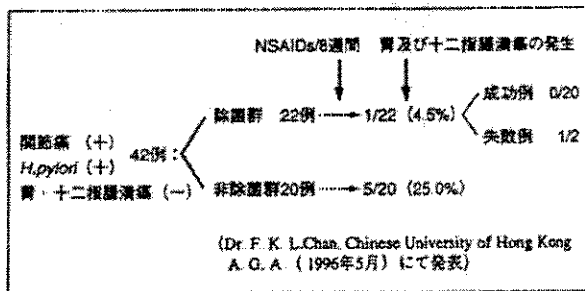
*: P < 0.05

胃病変の予防投与抗瘍剤のどの種類においても、その予防効果はないという報告もあるが、表の如くラニチジン、ミソロストール、テプレノン、にである程度の予防効果があるという報告もある。

NSAIDs潰瘍の治療指針 15)

1. 可能であればNSAIDsの投与を中止する
2. より安全なNSAIDsへ変更する
(COX-2選択性/NO放出)
3. 胃酸の分泌を抑制する
4. 低下したプロスタグランジンを補充する(ミソプロストール)
5. *H. pylori*陽性の患者に対しては*H. pylori*の除菌を試みる

NSAIDs潰瘍の予防と*H.pylori* 14)



急性期治療H2blockerよりPPIの方が効率が高い。

NSAID潰瘍についても*H.pylori*除菌によりその発症を予防できる可能性がある。

薬物療法の比較 DMARDs 13)

	胃潰瘍 (39例)	胃びらん・出血 (31例)	正常 (46例)
オーラノフィン	2	3	6
GST	5	5	5
CCA	1	1	2
d-ベニシラミン	16	15	13
ブシラミン	5	0	4
メソトレキセート	3	1	2
シクロフォスファミド	2	0	0

DMARDsは上記の如くで、やはり胃病変の頻度は高い。

薬物療法の比較 副腎皮質ステロイド薬 13)

	胃潰瘍 (39例)	胃びらん・出血 (31例)	正常 (46例)
なし	15	14	25
PSL 5 mg/日以下	11	12	12
PSL 10 mg/日以下	11	5	9
PSL 15 mg/日以上	2	0	0

PSL = prednisolone

PSL 15mg/日以上では注意する必要がありそうだ。

文献

- 1) 厚見雅子: 消化性潰瘍を起こす薬剤。月刊薬事Vol.40 No.4 443~455, 1998
- 2) Sun, D.C.H., Roth, S.H., Mitchell, C.S., et al.: Upper gastrointestinal disease in rheumatoid arthritis. Dig. Dis. Sci. 19; 405-410, 1974
- 3) Silvano, G.R., Ivey, K.J., Butt, J.H., et al.: Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. Ann. Int. Med. 91; 517-520, 1979
- 4) Larkai, E.N., Lacey Smith, J., Lidsky, M.D., et al.: Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Am. J. Gastroenterol. 82; 1153-1158, 1987
- 5) Roth, S.H., Bennett, R.E., Mitchell, C.S., et al.: Cimetidine therapy in nonsteroidal anti-inflammatory Drug gastropathy. Double-blind long-term evaluation. Arch. Int. Med. 147; 1798-1801, 1987
- 6) Farah, D., Sturrock, R.D. and Russell, R.I.: Peptic ulcer in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 47; 478-480, 1988
- 7) Ehsanulla, R.S.B., Page, M.C., Tildesley, G., et al.: Prevention of gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Controlled trial of ranitidine. Brit. Med. J. 297; 1017-1021, 1988
- 8) Robinson, M.G., Griffin, J.W., Bowers, J., et al.: Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Dig. Dis. Sci. 34; 424-428, 1989
- 9) 溝上裕士, 谷田豊俊, 西村正二, 他: 慢性関節リウマチ患者における上部消化管病変の内視鏡学的検討について。Gastroenterol. Endosc. 28; 2297-2305, 1986
- 10) 堀川慶一: 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管障害に関する疫学調査。リウマチ 31(1) 572~582 1991
- 11) 中村孝司: 内視鏡的にみた消化性潰瘍。第52回日本消化器内視鏡学会総会会長講演, 1996
- 12) 中村孝司: NSAID胃粘膜障害の臨床。臨床消化器内科 Vol.14 No.4 403~412, 1999
- 13) 菊池正俊: 慢性関節リウマチの消化器症候。リウマチ 31(4) 374~390, 1991
- 14) 前田 淳: DDW-JAPAN 1997, 第83回日本消化器病学会総会サテライトシンポジウム
- 15) 松川吉博: NSAIDs長期投与による消化性潰瘍に対する薬物療法の実態。PHYSICIANS1 THERAPY MANUAL Vol.9,3(3) DEC 1997
- 16) 柳川 明: 慢性関節リウマチ(合併症としての胃病変とその対応)。CLINICIAN80 No.416 1094~1101 1992