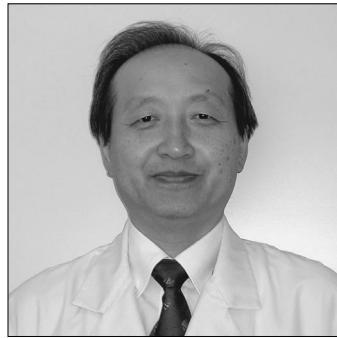


秋期特集＝各疾患の治療方針

■ 消化性潰瘍 ■
～NSAIDs潰瘍の現況と治療～

● NSAIDs投与時の上部消化管病変発生頻度 ● NSAIDs起因性上部消化管病変に対する
予防治療の対象 ● 当院において上部消化管内視鏡検査で発見されたNSAIDs潰瘍の推移
● NSAIDs起因性上部消化管病変の予防治療 ● 内視鏡で確認されたNSAIDs起因性上部
消化管病変の治療



玉造厚生年金病院 内科部長

あしざわ のぶ お
芦沢 信雄

INTRODUCTION

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)はヘリコバクター・ピロリ菌(HP)感染とともに消化性潰瘍の二大原因の1つである。NSAIDs投与中に、びらんや潰瘍などの胃十二指腸病変が高頻度に認められることはよく知られているが、多疾患を合併す

ることの多い高齢者では、抗血小板薬、抗凝固療法剤、ステロイド剤、骨粗鬆症に対するビスホスホネート剤などの投与機会も多く、NSAIDsとこれら薬剤との併用は上部消化管病変および出血の頻度をさらに増加させることが指摘されている。そこで、当院において上部消化管内視鏡検査にて確認できたNSAIDs潰瘍の変遷を示し、NSAIDs

起因性上部消化管病変の現状と対策について概説する。

1 NSAIDs投与時の上部消化管病変発生頻度

NSAIDsを投与していると、どれくらいの頻度で消化性潰瘍が発症するのだろうか。国内における報告^{1～3)}では約10～20%であり、検診での消化性潰

瘍発見率1～2%よりかなり高率である。びらんなども含むNSAIDs起因性上部消化管病変となると60%以上にまでなる。NSAIDs内服に伴う消化性潰瘍発症の確実な危険因子(NSAIDs潰瘍高危険群)としては、高齢、潰瘍の既往、糖質ステロイドの併用、高用量あるいは複数のNSAIDs内服、抗凝固療法の併用、全身疾患の合併が挙げられており⁴⁾、これらの場合のNSAIDs起因性上部消化管病変の発症率はさらに高いはずである。低用量アスピリンは抗血小板薬として使用され、投与量は少量であっても同程度の頻度で上部消化管病が出現するようである⁵⁾。

2 NSAIDs起因性上部消化管病変に対する予防治療の対象

胃十二指腸潰瘍は穿孔や出血などの危険性もあるので、NSAIDs潰瘍高危険群は予防治療の対象となる。最近骨

Information

第5回日本免疫治療学研究会(JRAI)学術集会

▷日時＝2008年3月1日(土)10:00～18:00
▷会場＝新横浜プリンスホテル4F「若葉」
▷会長＝江川滉二氏(東京大学名誉教授)
▷テーマ＝「次世代の免疫細胞の構築に向けて」
▷プログラム
・ワークショップ：免疫細胞療法の新たな展開
・シンポジウム：癌の免疫抑制機構～現状と課題～
・教育講演 ・特別講演
▷学術集会事務局＝(株)メディネット 学術部
TEL045-478-0041 FAX045-478-0043
E-mail: plan@medinet-inc.co.jp
＊入会希望者は日本免疫治療学研究会ホームページ
(<http://www.jrai.gr.jp>)にて。

ニュースレーダー

ヒト線維芽細胞成長因子製剤
歯周組織再生にも有望

－科研製薬(株)－

同社によると、進行した歯周病患者を対象に実施された歯周組織再生治療剤「KCB-1D」(ヒト塩基性線維芽細胞成長因子製剤)の後期第Ⅱ相試験で、同剤の有効性と安全性が確認された。この結果は、大阪大学大学院の村上伸也教授が、9月22日に東京で開催された「日本歯周病学会50周年記念学術大会」で発表した。

国内では、40歳以上の約8割が歯周病に罹患しているといわれている。進行した歯周病患者では、慢性的な歯肉の炎症によって歯槽骨が破壊されていることから、更なる破壊を食い止めるための「フラップ手術」が施される。しかし、この手術単独では失われた歯槽骨を再生することはほとんど期待できないといわれている。これまでに同社では、フラップ手術患者約80人を対象に前期第Ⅱ相試験を実施、KCB-1Dの歯槽骨再生力を確認していた。

今回の後期第Ⅱ相試験では、フラップ手術患者約240例に対し、手術時に、破壊された歯槽骨部分にKCB-1Dまたはプラセボを投与して、36週目の歯槽骨の再生を評価した。その結果、KCB-1D投与群とプラセボ投与群とに有意差が認められた。また、KCB-1D0.3%製剤が最も強い歯槽骨の再生作用を示すことも確認された。

同社によると、今後は予定通りに第Ⅲ相試験へと移行して、早期の上市を目指して開発を進めるという。

表1 当院におけるNSAIDs潰瘍予防対策

<NSAIDs潰瘍高危険群>		
1.潰瘍の既往	2.糖質ステロイド併用	3.抗凝固療法または抗血小板薬併用
4.高用量または複数のNSAIDs投与	5.高齢者(60歳以上)	
＊現在はこれにビスホスホネート剤併用，全身疾患や出血性素因の合併も追加。 上記の高危険群に対しては潰瘍発症予防として，以下のいずれかの処方を行う。		
<NSAIDs潰瘍予防処方>		
1.ランソプラゾール(15mg)	1カプセル	分1
2.オメプラゾール(10mg)	1錠	分1
3.ラベプラゾール(10mg)	1錠	分1
4.ミソプロストール(200μg)	2錠	分2

表2 抗潰瘍薬およびNSAIDs使用総数

		前期 2002.4.1～2003.3.31.	後期 2003.9.1～2004.8.31.	最近 2005.10.1～2006.9.30.
抗潰瘍薬	低用量プロトンポンプ阻害剤	23,188	47,806	100,466
	プロスタグランジン製剤	9,545	13,981	30,699
	H ₂ 受容体拮抗薬	166,311	160,667	69,252
	粘膜防御因子増強剤	533,493	541,377	422,752
NSAIDs	内服薬	492,520	470,527	490,782
	座剤	66,926	62,954	65,930

注) 2003年4月から8月までは手術室と病棟の改築にて手術件数，入院患者数ともに減少していたため検討期間から除外。
＊低用量プロトンポンプ阻害剤：ランソプラゾール15mg，オメプラゾール10mg，ラベプラゾール10mg
＊プロスタグランジン製剤：ミソプロストール200μg
＊H₂受容体拮抗薬：ファモチジン10mg，ニザチジン150mg，ラニチジン150mg，シメチジン200mg
＊粘膜防御因子増強剤：プロスタグランジン製剤を除く。

表3 上部消化管内視鏡検査で確認された年間消化性潰瘍症例数の推移

	前期 (2002.4.1～)	後期 (2003.9.1～)	最近 (2005.10.1～)
NSAIDs潰瘍	21	9	5
非NSAIDs潰瘍	21	14	8

注) 2002年4月から，ヘリコバクター・ピロリ菌陽性の消化性潰瘍に対して除菌治療を行うようになった。
NSAIDs潰瘍対策開始後に発見されたNSAIDs潰瘍症例の内訳
＊後期の9例：予防対策未施行6例，高危険群に該当しない2例，
予防対策(ランソプラゾール)無効1例。
＊最近の5例：予防対策未施行4例，他院での処方のため詳細不明1例。

粗鬆症に対してよく投与されるビスホスホネート剤は食道病変だけでなく，併用することにより胃潰瘍を高頻度に発症することが指摘されているので同薬剤の併用も予防治療の対象に加えるべきである。危険因子の高齢とは何歳以上を示すのだろうか。日本リウマチ財団の行った調査¹⁾では50歳から69歳までの群から潰瘍発症率が高くなっており，千葉らの報告²⁾では上部消化管

内視鏡で発見したNSAIDs起因性上部消化管病変(急性胃粘膜病変，胃十二指腸潰瘍)の5歳毎の年齢分布では60歳から増加しており，少なくとも60歳以上と考えるべきであろう。
一方，びらんは潰瘍よりもかなり高頻度に認められるが，出血の危険性があまりない場合には，症状が出現した段階での抗潰瘍薬投与でもよいのかもしれない。しかし，低用量アスピリン

の場合，抗凝固療法やその他の抗血小板薬を併用する場合，何かの原因で易出血性状態をきたしている場合は，びらんであっても出血の危険性が高くなるので予防治療の対象とすべきである。以上をまとめると，NSAIDs起因性上部消化管病変に対する予防治療の対象となるのは，60歳以上，消化性潰瘍の既往，低用量アスピリンの投与，高用量あるいは複数のNSAIDs投与，糖質

ステロイドの併用，抗凝固療法または抗血小板薬の併用，ビスホスホネート剤の併用，全身疾患や出血性素因の合併である。

3 当院において上部消化管内視鏡検査で発見されたNSAIDs潰瘍の推移

当院は主に慢性的整形外科疾患を扱う整形外科を主体とした306床の病院であり，NSAIDsの使用頻度が高いため腹痛や吐血，貧血などをきたすNSAIDs潰瘍患者が後を絶たず，NSAIDs潰瘍対策の必要性を痛感していた。2003年4月，厚生省・胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究班による「胃潰瘍診療ガイドライン」が発行され，早速同ガイドラインをもとにNSAIDs投与に際してNSAIDs潰瘍高危険群への対策として低用量プロトンポンプ阻害剤(PPI)または低用量プロスタグランジン(PG)製剤の予防的投与を行うように当院整形外科医に指導した(表1)。NSAIDs潰瘍予防対策指導前の1年間(前期：2002年4月1日～2003年3月31日)，指導後の1年間(後期：2003年9月1日～2004年8月31日)，さらに最近の1年間(2005年10月1日～2006年9月30日)の3期において上部消化管内視鏡検査で確認できた消化性潰瘍をNSAIDs投与例(NSAIDs潰瘍例)と非投与例(非NSAIDs潰瘍例)に分けて検討した。

抗潰瘍薬およびNSAIDs使用総数を表2に示す。3期ともに年間NSAIDs使用総数に変化はなく，各薬剤別にもほとんど変化はなかった。抗潰瘍薬の使用総数は指導後に低用量PPIおよびPG製剤の使用数が増加し，ヒスタミンH₂受容体拮抗薬(H₂RA)の使用数が減少してきている。

予防対策前と後での潰瘍発見数を比較すると，表3で示すようにNSAIDs潰瘍，非NSAIDs潰瘍ともに減少している。非NSAIDs潰瘍の減少については，当院では2002年4月より積極的にHP除菌治療を行うようになり，それまではHP除菌治療をほとんど行っていなかったということが強く影響していると考えられる。最近の1年間にお

けるNSAIDs潰瘍5例の内訳を見ると、そのうちの4例はNSAIDs潰瘍高危険群であるにもかかわらず予防対策が未施行であり、他科の医師に予防対策の必要性を理解し徹底してもらうようになるまでには、かなり手間がかかることを思い知らされた。しかし、HP除菌と併せて当院で行っているNSAIDs潰瘍予防対策(表1)が徹底しさえすれば、上部消化管内視鏡検査で発見されるNSAIDs潰瘍が著明に減少することも明らかになった。NSAIDs潰瘍は無症状のことが多いと言われているが、本統計において上部消化管内視鏡検査で発見されたNSAIDs潰瘍の80%がある程度以上の消化管出血または腹部症状をきたしており、このような有害事象を伴うNSAIDs潰瘍が非常に稀なものになる可能性を示している。そして何よりも、現場でNSAIDs投与中に腹部症状や消化管出血のため消化器内科に紹介される患者が激減し、同対策の有用性を実感している。

4 NSAIDs起因性上部消化管病変の予防治療

「胃潰瘍診療ガイドライン」は本年4月にその改訂版も発行されているが、海外の報告をもとに、PPI、PG製剤、高用量のH₂RAがNSAIDs潰瘍の予防およびNSAIDs継続下での再発防止に対して有効であるとされ、常用量のH₂RAが有効であるという根拠はないとしている。PG製剤については、ミソプロストール200 μg 1日4回投与の場合、腹痛や下痢の副作用の頻度が高く、1日2回か3回の投与でも有意

にNSAIDs潰瘍を予防することから、低用量の予防投与が望ましいとされている。国内の報告^{1,3)}でも常用量のH₂RAまたは粘膜防御因子増強剤投与例と無治療例を比較して、その予防効果に関して明らかな有意差を指摘できていない。予防を目的としたHP除菌の有効性に関する報告を集積したメタアナライシスでは、NSAIDs投与者全体ではHP除菌によって潰瘍の発生は減少し、特にNSAIDs開始予定者で顕著とのことである。したがって、NSAIDs投与中またはNSAIDs投与予定の患者に対してHP除菌をしておくことが望ましいが、HP除菌のみではPPIよりも予防効果は低く、特にNSAIDs潰瘍高危険群に対しては不十分と思われ、HP除菌後もPPIまたはPG製剤投与によって予防をより確実なものにしておく必要がある。

選択的COX-2阻害剤セレコキシブが保険適用となり、同薬は炎症の抑制に関しては従来のNSAIDsと同等で胃潰瘍の発生は低率であると報告されているが、選択的COX-2阻害剤による心筋梗塞・脳梗塞などの心血管イベント増加の問題を指摘されており、日本人における消炎鎮痛効果、潰瘍発生率、安全性についての検討が必要と思われる。

5 内視鏡で確認されたNSAIDs起因性上部消化管病変の治療

まず「胃潰瘍診療ガイドライン」を概説すると、NSAIDs潰瘍と診断されたら、HP感染の有無にかかわらず、原則としてNSAIDsを可能ならば中止す

べきであり、その上で通常の抗潰瘍療法を行うとしている。実際にはNSAIDsを中止できないことも多く、NSAIDs継続下での潰瘍治癒効果については、PPIとPG製剤に有用性が認められているものの、常用量H₂RAや粘膜防御因子増強剤の有用性は実証されていないということである。

びらんなど潰瘍以外のNSAIDs起因性上部消化管病変を確認し、NSAIDsを継続しなければならない場合どうするかについては「胃潰瘍診療ガイドライン」にも記載がない。“予防治療の対象”の項で述べたように、出血の危険性があまりないびらんの場合には、腹部症状が出現した段階での抗潰瘍薬投与でよいのかもしれない。腹部症状がある場合、低用量アスピリンの場合、抗凝固療法やその他の抗血小板薬を併用する場合、その他の原因で易出血性状態をきたしている場合が治療の対象となるが、常用量H₂RAにPPIまたはPG製剤と同等の有効性があるという報告がない以上、PPIまたはPG製剤を投与すべきと考える。

6 おわりに

NSAIDs起因性上部消化管病変対策として、HP陽性の症例にはできるだけHP除菌をしておくことが望ましく、さらに表1の高危険群に対して低用量PPIまたは低用量PG製剤を予防投与するというのが適切ではないかと考える。ただしNSAIDs潰瘍に対する保険適用はPG製剤のみであり、PG製剤は腹部症状などの副作用発現頻度が高いという問題がある。最近、カプセル内視鏡

によりNSAIDs起因性小腸潰瘍が高頻度に確認されており、今後はこのような小腸病変に対する有効な治療法と予防治療の必要性についても検討しなければならない。

文 献

- 1) 塩川優一ほか：一日本リウマチ財団委員会報告－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**：96-111, 1991
- 2) 矢島弘嗣ほか：NSAIDs長期服用患者における胃粘膜障害の発症状況に関する疫学調査．Ther Res **27**：1211-1217, 2006
- 3) Miyake K, et al：Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis：the current situation and prospective controlled-study of preventive effects of lansoprazole or famotidine. Aliment Pharmacol Ther **21**：67-72, 2005
- 4) Wolfe MM, et al：Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med **340**：1888-1899, 1999
- 5) Yeomans ND, et al：Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective dose of aspirin. Aliment Pharmacol Ther **22**：795-801, 2005
- 6) 千葉俊美ほか：当科および関連病院におけるNSAIDs起因性上部消化管病変の実態調査．消化器科 **38**：431-437, 2004

ニュースリーダー

リモナバンで内臓脂肪減少 日本人肥満患者で確認

ーサノフィ・アベンティス(株)ー

同社によると、肥満、代謝異常の治療薬として開発中の新薬リモナバン(一般名)が、肥満患者の内臓脂肪を有意に減少させることが、6カ月にわたる二重盲検プラセボ対照並行群間試験によって判明した。これは同剤の内臓脂肪減少に関する初のエビデンスであり、結果は9月の第43回欧州糖尿病学会で発表された。

試験は、日本人肥満患者(BMI25以上)526人を対象に、リモナバンの有効量(1日5、10、20mg)が投与された。

同試験への参加基準は、心血管性代謝リスク因子(耐糖能障害、2型糖尿病、脂質代謝異常、高血圧)のうち、2つ以上該当する人とした。

その結果、主要評価項目である体重の減少、副次評価項目である一定の体重減少を達成した患者の割合、ウエスト周囲径、CTスキャンで測定した内臓脂肪面積、HDLコレステロール、トリグリセリドといった評価項目すべてにおいて、リモナバン20mg投与群は、プラセボ群よりも有意に改善した。特に内臓脂肪面積では、プラセボ群が20.3cm²減少であったのに対して、リモナバン群は40.6cm²減少した。

また、副作用による投薬の中止率はプラセボよりも低いもので(プラセボ7.6%：リモナバン4.5%)、その安全性も確認された。全体では86%以上の患者が投与を完了させた。

再発/難治性T-ALL/T-LBL治療薬 ネララビンがEUで承認される

ーグラクソ・スミスクライン(株)ー

同社によると、欧州連合(EU)は、T細胞腫瘍に高い殺細胞効果を持つネララビン(一般名)を、難治性T細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫(T-LBL)の治療薬として承認した。EUでの販売名はAtriance。今回の承認は「2回以上の化学療法を行ったにもかかわらず効果が見られない、または治療後に再発するT-ALL、またはT-LBL」が対象となる。

T-ALLまたはT-LBL患者40名を対象にした第Ⅱ相臨床試験では、ネララビン投与群39名のうち、6名が完全寛解し、その中の1名が幹細胞移植を受けることができた。またドイツの急性

リンパ腫白血病病研究グループが患者53名を対象に行った試験では、47%が寛解し、寛解した患者のうち、74%が幹細胞移植を受けることができた。

ネララビンは、1990年代より英国GlaxoSmithKline社により、米国立がん研究所などの協力のもと、開発が進められていた。05年6月には欧州医薬品審査庁(EMA)からオーファンドラッグの指定を受けている。05年10月には米国FDAにも承認されている(米国での製品名はArranon)。日本では現在、承認申請中だという。

T細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)は急性リンパ性白血病としては少数だが、発症後の予後が悪いとされる。また、リンパ芽球性リンパ腫は、リンパ系のがんである非ホジキンリンパ腫の1つである。T細胞リンパ芽球性リンパ腫(T-LBL)は、その1種。