症例報告

非ステロイド性抗炎症薬を使用中に小腸穿孔を発症した
腎不全患者の2例

酒井 佳奈紀^{*1} 宇 津 貴^{*1} 近 森 康 宏^{*2} 難 波 倫 子^{*1}
 原 田 環^{*1} 竹 治 正 展^{*1} 高 原 健^{*1} 山 内 淳^{*1}
 大阪労災病院腎臓内科^{*1} 富田林病院内科^{*2}

key words : 非ステロイド性抗炎症薬, 血液透析, 慢性腎不全, 小腸穿孔, 小腸潰瘍

〈要旨〉

症例1は保存期腎不全で通院中の68歳の男性。2005年2月、左膝の疼痛、腫脹のため、スリダクの内服を開始した。スリダク開始10日後より、食欲低下、全身倦怠感が出現。全身倦怠感が強く、腹痛、嘔吐を伴ったため当科紹介。腎不全の進行、アシドーシス、高カリウム血症を認め、直ちに血液透析を施行した。血液透析中より腹痛が増強、透析後の腹部CTにてfree airを認めたため、緊急開腹手術を行い、回腸末端より120cm口側に穿孔を伴った小腸潰瘍を認めた。

症例2は72歳の男性。2004年10月、急性心筋梗塞を契機に血液透析に導入され、近医で維持血液透析を行っていた。2005年1月末より両下肢の安静時疼痛のため、ロキソプロフェンを内服していた。ロキソプロフェン開始5日後、突然腹痛が出現し持続し、近医でイレウスと診断され、当院に緊急受診した。腹部全体の圧痛、筋性防御、Blumberg徴候、炎症反応の上昇より、消化管穿孔を疑い腹部CT施行。肝前面に少量のfree airを認めた。保存的治療に反応しないため、翌日開腹術施行。トライツ靱帯より40cm肛門側の空腸に、径8mmの穿孔を認めた。

近年、非ステロイド性抗炎症薬の使用に小腸潰瘍が多発することが明らかにされてきた。腎不全患者は、さまざまな合併症による疼痛を訴えることが多いが、安易な非ステロイド性抗炎症薬の使用を慎むとともに、非ステロイド性抗炎症薬の投与中に貧血、低アルブミン血症、腹痛などを生じた場合、小腸の潰瘍や穿孔も考慮する必要がある。

Perforation of the small intestine developed in two patients with chronic renal failure receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Kanaki Sakai^{*1}, Takashi Uzu^{*1}, Yasuhiro Chikamori^{*2}, Tomoko Nanba^{*1}, Tamaki Harada^{*1},
 Masanobu Takeji^{*1}, Ken Takahara^{*1}, Atsushi Yamauchi^{*1}

Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital^{*1}; Department of Medicine, Tondabayashi Hospital^{*2}

Case 1: A 68-year-old man with chronic renal failure and arteriosclerosis obliterans was referred to the department of internal medicine because of abdominal cramps, nausea and vomiting. He had been treated with sulindac for left knee joint pain. Laboratory findings revealed severe metabolic acidosis and the elevated levels of serum creatinine and potassium. Hemodialysis was performed immediately although his symptoms worsened. Since computed tomography of the abdomen showed intra-abdominal free air, he was diagnosed as having gastrointestinal perforation. The patient underwent laparotomy, and the ileum was partially resected. An ulcer on the perforated lesion of the ileum was found.

Case 2: A 72-year-old man, with a previous history of myocardial infarction and arteriosclerosis obliterans, was admitted to our hospital because of ileus. He had been on maintenance hemodialysis and was treated with loxoprofen for leg pain. Blood cell count showed leukocytosis, and blood chemistry showed an elevated level of CRP. As computed tomography showed abdominal free air and ascites, perforation of the gastrointestinal tract

宇津 貴 大阪労災病院腎臓内科 〒591-8025 大阪府堺市長曾根町 1179-3

Takashi Uzu Tel: 072-252-3561 Fax: 072-250-5492 E-mail: takuzu@orh.go.jp

〔受付:平成17年7月4日, 受理:平成17年9月12日〕

was diagnosed. The patient underwent laparotomy, and perforation of the jejunum was found.

Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced small intestinal perforation is relatively rare complication. However, recent studies have confirmed that the small intestine is a common site for adverse effects of NSAIDs. Therefore, intestinal injury and ulceration induced by NSAIDs should be considered in patients with chronic renal failure who complain of chronic pain and are being treated with NSAIDs.

緒 言

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)によって、胃十二指腸障害が生じることは広く知られており、最近のメタ解析からも NSAIDs が胃十二指腸潰瘍発症の主因であることが明らかにされてきた¹⁾。さらに最近、NSAIDs の使用によって、小腸の潰瘍性病変も生じることが認識されるようになってきた²⁾。慢性腎不全患者、特に慢性透析患者は、閉塞性動脈硬化症や骨関節合併症などにより、日常的に疼痛を有している者が多い。また、糖尿病性腎症患者では、末梢神経障害による下肢の疼痛も訴える。NSAIDs は、このような疼痛に対し、広く用いられている薬剤である。今回われわれは、NSAIDs 使用中に小腸穿孔を生じた保存期腎不全患者1例と慢性血液透析患者1例を経験した。これまで NSAIDs による小腸穿孔の報告は少なく、腎不全患者での報告例は見あたらない。これらの症例は、今後の腎不全診療に重要であると考えられるため報告する。

I. 症 例

症例1：68歳，男性。

主訴：発熱。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：50歳代より高血圧症。

現病歴：50歳代より高血圧症を指摘され、近医で加療。65歳時に腎機能障害を指摘され、当院に定期受診を行っていた。2004年、間欠性跛行を契機に閉塞性動脈硬化症と診断。同時に頭部MRIにて、無症候性脳梗塞を指摘された。2005年2月、左膝の疼痛、腫脹が出現し、当院整形外科入院。入院時、血清クレアチニン4.2 mg/dL の腎障害を有していた。関節炎の原因は明らかでなかったが、疼痛に対しスリダクの内服(100~200 mg/日)を行っていた。第10病日夕方より、食欲低下、全身倦怠感、38°C台の発熱が出現。翌日の採血にて、腎機能の低下を認めたため、内科紹介となった。

内科紹介時身体所見：身長179 cm、体重71 kg、血

圧120/60 mmHg、脈拍70 整、体温38.0°C、意識清明。眼瞼結膜は軽度貧血様。心音、呼吸音は異常なし。腸雑音聴取せず。下腹部に圧痛あり。筋性防御は認めたが、Blumberg 徴候は明らかでなかった。吐下血は認めなかった。腹部および大腿部に血管雑音を聴取。下肢の浮腫や壊疽は認めなかった。

内科紹介時検査成績(表1)：白血球数およびCRPが上昇、腎機能低下と高カリウム血症を認めた。また、血液ガス所見にて、アシドーシスを認めた(表1)。

内科紹介後経過：アシドーシスと高カリウム血症を伴う腎機能低下があったため、直ちに血液透析を行った。血液透析中より腹痛が増強、透析後の腹部CTにて free air を認めたため、当日緊急手術を施行した。

手術所見：腹腔内には黄緑色膿が貯留。便臭や便は認めなかった。回腸末端より120 cm 口側に穿孔を伴った潰瘍(15×10 mm 大)を認めたため(図1)、回腸を切除し端端吻合にて再建。腹腔内洗浄を行った。

病理所見：炎症細胞浸潤を伴った非特異性潰瘍で(図2a)、潰瘍部以外にも強い動脈硬化性病変を伴っていた(図2b)。アミロイドの沈着は認めなかった。

術後経過：術後ICUにて連日血液濾過透析を行っていたが、術後5日目に離脱。術後20日目に軽快退院となった。

症例2：72歳，男性。

主訴：腹痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：40歳代より高脂血症、高血圧症。71歳時、心筋梗塞(下壁)。

現病歴：40歳代より高脂血症、高血圧症を指摘され、近医で加療。65歳ごろより、腎機能障害を指摘されていた。2004年10月、急性心筋梗塞を発症し当院入院。大動脈内バルーンポンピング下に経皮的冠動脈インターベンションを施行。その後、無尿となり血液透析施行。下肢の紫斑および網状皮斑、好酸球増加、血小板減少症を伴ったため、造影剤およびコレステロール塞栓症による腎不全と考えた。約1週間で、血液透析を離脱したが、腎機能低下が進行したため、同年11月に維持血液透析導入となった。冠動脈インターベンション後より、下肢の安静時疼痛を訴えていたが、抗血小板薬、プロスタグランジン製剤にて症状は改善、

表 1 内科紹介時検査所見 (症例 1)

Peripheral blood					
WBC	16,200/ μ L	AST	24 IU/L	P	8.6 mg/dL
RBC	385×10^4 / μ L	ALT	17 IU/L	BUN	91 mg/dL
Hb	11.0 g/dL	CPK	27 IU/L	Cr	9.1 mg/dL
Hct	34.1%	LDH	141 IU/L	CRP	10.1 mg/dL
Plt	315×10^3 / μ L	ALT	17 IU/L	Blood gas	
Blood coagulation		CPK	27 IU/L	pH	7.19
PT (INR)	1.28	LDH	141 IU/L	pCO ₂	20.4 mmHg
APTT	32.4 sec	Na	132 mEq/L	pO ₂	103.3 mmHg
Blood chemistry		K	5.6 mEq/L	HCO ₃ ⁻	7.5 mmol/L
TP	6.9 g/dL	Cl	102 mEq/L		
Alb	2.9 g/dL	Ca	8.6 mg/dL

図 1 症例 1, 切除回腸の肉眼的所見.
8×10 mm の穿孔を認める (矢印: 穿孔部).

図 2 症例 1, 病理学所見. 潰瘍周囲に好中球とリンパ球の浸潤を認める (a; HE 染色). 非潰瘍部の動脈も強い硬化病変を有していた (b; 矢印部 HE 染色).

リハビリテーションを行い退院となった。退院後、近
 医で維持透析を施行していたが、2005 年 1 月末より、
 再び下肢の安静時疼痛が出現。1 日に 60 mg から 120
 mg のロキソプロフェンを内服していた。ロキソプロ
 フェン開始 5 日後の早朝、突然腹痛が出現し持続。吐

気、嘔吐も伴ったため、維持透析施設受診。腹部 X 線
 所見にて鏡面像を認めたため腸閉塞と診断され、当院
 に緊急搬送された。

入院時身体所見：身長 165 cm、体重 58 kg、血圧
 150/80 mmHg、脈拍 102 整、体温 37.8°C、意識清明。

表 2 入院時検査所見（症例2）

Peripheral blood		Blood chemistry			
WBC	15,000/ μ L	TP	6.3 g/dL	Na	132 mEq/L
RBC	368 $\times 10^4$ / μ L	Alb	2.9 g/dL	K	3.5 mEq/L
Hb	11.3 g/dL	AST	10 IU/L	Cl	104 mEq/L
Hct	34.3%	ALT	17 IU/L	Ca	8.8 mg/dL
Plt	211 $\times 10^3$ / μ L	CPK	97 IU/L	P	4.7 mg/dL
Blood coagulation		LDH	352 IU/L	BUN	66 mg/dL
PT (INR)	1.13			Cr	7.6 mg/dL
APTT	31.4 sec			CRP	9.6 mg/dL

図 3 症例2, 術中所見. 空腸に6×8 mmの穿孔を認める(矢印:穿孔部).

眼瞼結膜は軽度貧血様. 心音, 呼吸音は異常なし. 腹部は膨満し, 腸雑音聴取せず. 腹部全体に圧痛あり, 筋性防御と Blumberg 徴候を認めた. 吐下血は認めなかった. 頸部, 腹部, 大腿部に血管雑音を聴取. 下肢の浮腫や壊疽は認めなかった.

入院時検査成績 (表2): 白血球数およびCRPが上昇, LDHは高値であった(表1). 胸腹部X線検査では, 鏡面像の形成を認めたがfree airは明らかでなかった. 腹部CT検査では, 肝全面にごく少量のfree airを認めた.

入院後経過: CT所見より, 消化管穿孔による汎発性腹膜炎を疑ったが, 高リスク患者であるため, まず保存的療法を選択. イミペネム0.5 g/日およびクリンダマイシン600 mg/日を開始した. しかし, 腹部症状は軽減せず, 翌日の白血球数は20,200/ μ L, CRP値は9.8 mg/dLといずれも増加を認めた. さらに, 腹部CT上, free airと腹水がともに増加していたため, 保存的療法ではコントロール不能と考え, 緊急手術を施行した.

手術所見, 術後経過: トライツ靱帯より40 cm 肛門側の空腸に, 径8 mmの穿孔を認めた(図3). 高リスク患者であったため, exteriorization法を選択. 空腸

を腹膜外へ挙上し穿孔部位を修復, 第33病日に空腸を腹腔内へ戻し, 第49病日に軽快退院となった.

II. 考 察

NSAIDsは, 日常診療の場で広く用いられている薬剤であるが, 消化管合併症の頻度が高いことも広く知られている. 消化性潰瘍の病因に関するメタ解析によると, NSAIDsの使用は潰瘍発生および潰瘍からの出血の危険度を, それぞれ19.4倍, 4.85倍に増加させると報告されている¹⁾. さらに近年, NSAIDsによって, 小腸や大腸の潰瘍性病変が生じることも明らかにされてきた. Allisonら³⁾が剖検例を対象にした検討によると, 小腸の潰瘍性病変は, NSAIDs非使用者では0.6%であったのに対し, NSAIDs使用者では8.4%と高率に生じていた. さらに, カプセル内視鏡やダブルバルーン法⁴⁾などを中心とした小腸診断法の進歩によって, NSAIDs使用と小腸病変との関連がより明確にされている. Maidenら⁵⁾は, カプセル内視鏡を用いた検討を行い, 14日間のNSAIDs使用によって健常者の68%に小腸病変を生じたと報告している.

NSAIDs起因性腸炎は, 1) 発症前にNSAIDs使

用歴があり、2) 便および生検組織で病原細菌が陰性であり、3) NSAIDs の中止で臨床症状・画像所見の改善を認めるものと定義されている⁶⁾。今回の2症例は、いずれも緊急手術を行ったため、2) および3) は満たしていない。しかし、発症前に消化器症状がなく、術中所見から血栓・塞栓症は否定的であり、血管炎を示唆する症状・所見を認めず、放射線照射歴を有さなかった。また、症例1の切除標本では、病理学的に NSAIDs 起因性腸炎に合致する非特異性の炎症変化が主体であり、アミロイドの沈着や肉芽腫変化は認めなかった。

NSAIDs による小腸潰瘍は、胃十二指腸潰瘍と同様の cyclooxygenase (COX) を介する機序以外に、ミトコンドリアでの ATP 産生低下に基づく腸管上皮細胞障害が想定されている²⁾。腸管上皮細胞では、NSAIDs によって、ミトコンドリア内での酸化的リン酸化反応のアンカップリングが生じ、ATP が欠乏することによりバリア機能が低下し、胆汁、食物、細菌、酵素などの障害を受けやすくなると考えられている^{2,7)}。NSAIDs による胃潰瘍に対し有効とされているプロトンポンプ阻害薬⁸⁾は、NSAIDs 腸炎の治療・予防効果を有していない⁵⁾。NSAIDs 腸炎の予防薬として、Metronidazole が、その抗菌作用ではなく酸化的リン酸化反応のアンカップリングの是正作用のために、期待されている^{2,9)}。

今回の2症例はいずれも、NSAIDs 使用後に小腸穿孔をきたした。NSAIDs 起因性腸炎は、貧血や低アルブミン血症が主要な徴候であり、穿孔を生じることがまれとされているが²⁾、これまでに穿孔の報告例も散見されている^{10,11)}。なお、今回の症例はいずれも高度の動脈硬化病変を合併しており、腸管への血流低下が消化管穿孔をきたした一因と推察される。しかし、動脈硬化病変や小腸の血流量が、NSAIDs 腸炎の発症・進展に及ぼす影響についての知見は少なく、今後の検討課題と考えられる。

慢性腎不全患者の増加および高齢化に伴い、さまざまな合併症による疼痛を訴える透析患者が今後ますます増加するものと考えられる。NSAIDs にて小腸病変が高頻度に生じること、プロトンポンプ阻害薬では NSAIDs による小腸病変は阻止し得ないことを充分認識することが重要である。NSAIDs の安易な使用を慎むとともに、NSAIDs 使用患者に原因不明の貧血や低アルブミン血症を診た場合、小腸潰瘍を疑い

NSAIDs を中止して経過を観察すべきであろう。小腸潰瘍の進展による穿孔などを予防するため、定期的な便検査を行うとともに、低侵襲的な小腸内視鏡が普及することが望まれる。

文献

- 1) Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH: Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359: 14-22, 2002
- 2) Fortun PJ, Hawkey CJ: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 21: 169-175, 2005
- 3) Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI: Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 327: 749-754, 1992
- 4) Yamamoto H, Yano T, Kita H, Sunada K, Ido K, Sugano K: New system of double-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of small intestinal disorders. *Gastroenterology* 125: 1556, 2003
- 5) Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I: A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 128: 1172-1178, 2005
- 6) Bockus HL: *Gastroenterology* 5th ed., vol(2) WB Saunders, Philadelphia, 1657-1671, 1995
- 7) 天野祐二, 木下芳一: NSAIDs の使用と小腸潰瘍. *臨床消化器内科* 20: 146-149, 2005
- 8) Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM: Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med* 160: 1455-1461, 2000
- 9) Leite AZ, Sipahi AM, Damiao AO, Coelho AM, Garcez AT, Machado MC, Buchpiguel CA, Lopasso FP, Lordello ML, Agostinho CL, Laudanna AA: Protective effect of metronidazole on uncoupling mitochondrial oxidative phosphorylation induced by NSAID: a new mechanism. *Gut* 48: 163-167, 2001
- 10) 森屋秀樹, 大柴 玄, 幕内博康: 多発性の穿孔を呈した原発性非特異性小腸潰瘍の1例. *日腹部救急医学会誌* 21: 577-581, 2001
- 11) 松下能文, 熊澤浩明, 岩元太郎: 非ステロイド性消炎鎮痛剤による回腸穿孔の1例. *診断病理* 21: 213-216, 2004