リウマチ財団調査後の聖マリアンナ医科大学 における非ステロイド抗炎症薬による 胃十二指腸粘膜障害発生頻度調査

柳川 明^{*1)}, 遠藤 徹^{*2)}

Retrospective 10 years large scale evaluation of gastrointestinal lesion associated with NSAIDs in 9,084 patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and prophylactic efficacy of teprenone against NSAIDs AGML

Conventional NSAIDs therapy include the risk of developing significant injury to upper gastrointestinal (GI) tract and annualized incidence rate of symptomatic ulcer and ulcer complication in NSAIDs users ranged from 2% to 4%. In a Japanese survey of 1,068 patients with GI mucosal damages in 1989, high figures were obtained for gastric lesion, i. e., over 60% for gastric mucosal damage, about 40% for gastritis, and about 15% for gastric ulcers due to use of NSAIDs, while the figure was under 2% for duodenal ulcers, unlike in other countries. To determine whether the frequency of NSAIDs GI lesion in recent 10 years has a lower incidence of GI lesion compared with before and we evaluated the prophylactic efficacy of teprenone against NSAIDs induced lesions.

Material and methods ; We investigated in a large scale survey of prevalence of upper GI ulcers in total patients with rheumatoid arthritis (RA) (5,915 cases) and osteoarthritis (OA) (3,377 cases) who were required NSAIDs therapy and also evaluated NSAIDs ulcer prevention by co-administration of teprenone. Evaluated period was ranged from 1991 to 1999.

Results and conclusions ; The GI ulcer complications were seen more than 2% from 1991 to 1993. However, incidence of lesions was gradually decreasing from 1994 and at 1998 and 1999, occurrence rate of GI ulcers was less than 0.5%. A comparison of incidence of GI ulcers between teprenone co-administered group (T group) and none defensive drug users group (none T group) revealed that the incidence was significantly lower for the T group than none T group.

These results indicated that the incidence NSAIDs induced GI ulcers in Japan was obviously decreasing and teprenone exerts a strong prophylactic effect against NSAIDs induced lesions.

Rec. 12/27/2000, Acc. 1/22/2001, pp 149~153

Akira Yanagawa^{*1)}, Toru Endo^{*2)}

key words : NSAID gastroduodenopathy, teprenone, gastric ulcer, duodenal ulcer

非ステロイド抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAID)による消化管粘膜傷害(gastrointestinal lesion : GI lesion)はもともと頻度の高い副作用として取り上げられてきている¹⁻³⁾。Laine らは NSAID 常用例における上部消化管内視鏡調査において、胃十二指腸潰瘍発現率が 15~30%と報告している⁴⁾。また、1991

^{*1)} Institute of Medical Science, ^{*2)} Endoscopy Center, St. Marianna University School of Medicine ^{*1)} 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター応用薬理研究室,

^{*2)} 同 内視鏡センター
Offprint requests to : Akira Yanagawa, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8512, Japan

表 1 1991～1999 年別 RA・OA 別患者数

	91 年	92 年	93 年	94 年	95 年	96 年	97 年	98 年	99 年	91～99 年
患者数	907	1,427	1,993	2,224	2,315	3,158	2,939	2,438	2,318	9,048
65 歳以上患者数	272	411	529	586	645	882	857	787	652	2,788
OA 患者数	286	465	545	635	729	847	919	949	685	3,377
OA 65 歳以上患者数	142	219	240	284	328	410	426	474	336	1,608
RA 患者数	637	984	1,475	1,635	1,627	2,382	2,105	1,568	1,702	5,915
RA 65 歳以上患者数	137	201	301	318	334	498	458	344	342	1,281

年日本リウマチ財団が全国 83 施設を対象として行った疫学調査では、NSAID 服用中の慢性関節リウマチ(Rheumatoid arthritis: RA)患者 1,008 例中 62.2% になんらかの内視鏡異常があり、15.5% に胃潰瘍、1.9% に十二指腸潰瘍、38.5% に胃炎が認められ、しかもその 41% が無症状であったと報告している⁵⁾。これらの結果は、臨床家に大きな衝撃をもって受け取られ、RA などのリウマチ性疾患の治療において NSAID 潰瘍対策が緊急課題であることを印象づけた。

そこで今回筆者らは、リウマチ財団の調査ならびにその教訓が実際の臨床の場で生かされているか否か、聖マリアンナ医科大学に通院または入院している RA 例、そして変形性関節症(osteoarthritis: OA)例について NSAID 投与中にみられた NSAID GI lesion の発現頻度を 10 年間にわたり調査したので報告する。また同時に、併用投与されている各種消化管治療薬の NSAID GI lesion の予防効果、ならびに治療効果についても調査したので報告する。

対象と方法

(1) 対 象

調査対象としたのは、聖マリアンナ医科大学病院に 1991 年 1 月から 1999 年 12 月まで通院または入院していた RA 例および OA 例とし、調査総実数患者は 9,048 例であった(表 1)。

調査期間は、リウマチ財団非ステロイド抗炎症剤による上部消化管傷害疫学調査後の 1991 年から 1999 年までとした。その理由は、リウマチ財団による疫学調査が教訓となり、その後上部消化管傷害が減少しているか否かということに焦点を絞り、1 例ごと診療記録を閲覧して調査した。また同

時に NSAID GI lesion の治療暦の有無についても調査した。そして、前述した期間において治療を必要とした胃潰瘍ならびに十二指腸潰瘍の発症例を年度ごとに集計し、年度別発症頻度とした。さらに、NSAID GI lesion の発現頻度が高いとされる 65 歳以上の割合についても表 1 内に示した。

(2) その他の解析項目

次に、以下の項目に着目し 1991 年から 99 年まで年度ごとに調査した。

① 消化管粘膜および機能が脆弱になっている高齢者において、NSAID GI lesion 発現頻度が高いか否か年齢別(65 歳以下・以上)胃十二指腸潰瘍発現頻度を調査した。

② RA 例・OA 例において、NSAIDs 投与例の 50%前後の例に併用投与されている胃粘膜保護剤、teprenone(セルベックス[®]、エーザイ)の NSAID GI lesion 予防効果を検討した。各年度において使用例・非使用例の 2 群に分けて胃十二指腸潰瘍発生頻度を比較検討した。

③ NSAIDs による胃十二指腸潰瘍に対する各種消化器疾患治療薬の治療効果を各種治療薬ごとの治癒期間で比較検討した。

結 果

各年度における RA 例と OA 例の患者数分布を図 1 に示す。RA の患者数増加は著しいものの、OA 例増加数は緩徐であった。これらの患者における胃十二指腸潰瘍の発現頻度を図 2 に示す。91 年度は 1.87%、92 年度 2.1%、93 年度 2.06% と若干増加傾向を示したが、94 年度の 1.03% より徐々に減少傾向を示し、95 年度 1.0%、96 年度 0.8%、97 年度 1.09%、98 年度 0.45%、99 年度 0.39% であった。胃潰瘍と十二指腸潰瘍の発症頻度の傾向

図 1 Trends in RA and OA patient numbers at this hospital (1991~1999)

図 2 Incidence of NSAID induced ulcer in RA and OA patients (1991~1999)

図 3 Incidence of NSAID induced ulcer in RA and OA patients (1991~1999)

図 4 Trends in RA and OA patients at this hospital (1991~1999)

では、十二指腸潰瘍は91年から99年までにわずか4例の発症しか認めなかった。他はすべて胃潰瘍であり、日本人におけるNSAIDs潰瘍病変に占める十二指腸潰瘍の頻度はきわめて低いことが判明した。

次に、65歳以上の例と65歳以下の例を2群に分けて、胃十二指腸潰瘍の発生頻度を各年度で比較検討した(図3)。以前から高齢者においては、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)感染の増大や年齢による粘膜萎縮の進展、それに伴う防御機構の低下が顕著になり消化管粘膜が脆弱になるといわれている。しかしながら、今回の検討においては65歳以上と65歳以下では胃十二指腸潰瘍の発症に有意な差を認めなかった。

次に、NSAIDsに胃粘膜保護剤のteprenoneを併用した群としなかった群(図4)での胃十二指腸潰瘍の発生頻度を比較した(図5)。Teprenone非

併用群では91年2.0%、92年2.97%、93年3.4%、94年1.51%、95年1.28%、96年1.0%、97年1.31%、98年0.71%そして99年0.39%であった。一方、teprenone併用群では91年0%、92年0.62%、93年0.54%、94年0.49%、95年0.66%、96年0.48%、97年0.76%、98年0.10%、99年0%であった。両者の発生率を統計学的に比較すると、92年ならびに93年が $p < 0.01$ 、94年98年99年度でも有意($p < 0.05$)にteprenone併用群のほうが胃十二指腸潰瘍発症例が少なかった。さらに91年から99年の9年間の比較においても有意($p < 0.01$)にteprenoneの併用群のほうが胃十二指腸潰瘍の発症例が少なかった。

各種消化器治療薬によるNSAIDs誘発胃十二指腸潰瘍に対する治療効果を比較検討した。本件などにおいては、NSAIDsを疼痛のため止められなかった例で、かつ各種消化器薬を併用してその

図 5 Incidence of NSAID induced ulcer in RA and OA patients(1991~1999)

図 6 Duration of treatment of NSAID induced ulcer in RA and OA patients(mean 1991~1999)

治癒効果を検討したものである(図6)。すべての患者の潰瘍治癒までの治療期間の平均を100として、各種 proton pump inhibitor (PPI)、各種 H₂ blocker, misoprostol(サイトテック®, 日本モンサント), rebamipide(ムコスタ®, 大塚製薬), そして teprenone(セルベックス®, エーザイ)の平均治療期間を比較した。予想どおり PPI は75日と1番短かった。その他の消化器治療薬では、teprenone が79.0日で2番目に短く、ついで misoprostol の90.6日、3番目に H₂ blocker の97.5日であった。しかしながら、胃粘膜保護薬として日本で2番目の売上げを示している rebamipide は、予想に反し治癒までに135.3日もの期間を要した。

次に teprenone による胃十二指腸潰瘍例に対する治癒促進効果の影響を検討した。全患者の平均治癒期間を100として、各種消化器治療薬に te-

図 7 Duration of treatment of NSAID induced ulcer in RA and OA patients(mean 1991~1999)

prenone を併用した群としなかった群で治癒期間を比較すると、teprenone を併用した場合79、併用しないと治癒期間が116.8と延長し、teprenone を併用すると強い治癒促進効果が得られることが判明した(図7)。

考 案

非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)としては、まずアスピリンが広く世界中で使用されるようになり、その後数多くの NSAIDs が開発・市販されるにいたってきている。アスピリンによる胃十二指腸粘膜障害は1930年代に議論されるようになり、他の新規に開発された NSAIDs にも同様な副作用があることが指摘されてきている。

McCarthy らが1986年に種々の文献を調査した結果では、胃潰瘍の発現率が8~18%(平均13%)、十二指腸潰瘍発現率は0~19%(平均11%)と報告している⁶⁾。また、Wolfe や Fries らの報告では、年間 NSAIDs 服用例中1.2~2%程度の患者において致死的な潰瘍合併症が発現していると報告されている^{7,8)}。

諸外国における報告については、アメリカなどでは、未だにアスピリンなどが主に使用されてきたため、こういった高い頻度の急性胃粘膜病変(acute gastric mucosal lesion: AGML)発症例が報告されていると思われる。最近アメリカを中心に COX-2 選択性 NSAID が開発され、AGML の発生頻度は減少してきているといわれている。Celecoxib を使用した1,441例の検討では、消化

器症状発生率 2.08%, AGML 発生頻度は 0.76%とされている⁹⁾。

本邦において 1990 年に行われた日本リウマチ財団の調査では、活動性胃潰瘍 15.5%, 胃潰瘍瘢痕 8%, AGML 0.6%, 胃炎 38.5%であった。

今回筆者らは、日本リウマチ財団の調査が一つの啓蒙活動となり実際の臨床にどの程度その教訓が生かされてきたかを調査した。91 年以降 99 年までに聖マリアンナ医科大学病院に通院または入院した RA または OA 全例を対象に、retrospective に全例のカルテを閲覧し胃十二指腸潰瘍の発生頻度を調査した。その結果、91 年から 93 年までは 2%台の発生頻度を示したが、その後急激に減少し 98 年以降は 0.5%以下に減少していた。未だ COX-2 選択性抑制薬が市販されていないにもかかわらず、より少ない頻度であった点は NSAIDs AGML に対する対抗策が講じられていると思われる。

本院における RA・OA 例のうち、92 年以降は胃粘膜保護薬の teprenone (セルベックス[®]) が約半数例以上に使用されており、未使用例と teprenone 併用例で胃十二指腸潰瘍・AGML 発症の差を比較検討した。その結果、多年度において teprenone 併用群で病変発症が有意に少なかった。さらに潰瘍発症例での胃潰瘍と十二指腸潰瘍の発生頻度比較では、圧倒的に胃潰瘍の発現頻度が高く、わが国の消化性潰瘍と類似の発症傾向を認めた。いったん潰瘍を発症しながらも関節症状が強いため、NSAIDs を中止できない例での治療効果

を teprenone 併用群と他薬物併用群で比較した。Teprenone 併用群は PPI 併用群には一步及ばなかったが、他の H₂ blocker 併用群、misoprostol 併用群、rebamipide 併用群より治癒期間の短縮傾向が得られた。

文 献

- 1) Lanza FL, Royer GL, Nelson RS et al.: A comparative endoscopic evaluation of the damaging effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. *Am J Gastroenterol* 75: 17-21, 1981.
- 2) Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G et al.: Prevention of gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *Br Med J* 297: 1017-1021, 1988.
- 3) David Y. Graham: NSAID ulcers: prevalence and prevention. *Mod Rheumatol* 10: 2-7, 2000.
- 4) Laine L: Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastro-intestinal Endosc Clin North Am* 6: 489-504, 1991.
- 5) 塩川優一, 延永 正, 斎藤輝信, 浅木 茂, 小川暢也: 非ステロイド抗炎症剤による上部消化管粘膜傷害に関する疫学調査. *リウマチ* 31(1): 96-111, 1991.
- 6) McCarthy DM: Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies. *Gastroenterology* 96: 662-674, 1989.
- 7) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 340: 1888-1899, 1999.
- 8) Fries JF: NSAID gastropathy; the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol Suppl* 28: 6-10, 1991.
- 9) Fred ES, Gerald F, Jay L, Lee SS, Theodore P, Andrew W, Robert M, Glenn E, Naurang MA, William FS, Aimee MB, William WZ, Jeffrey DK, James BL, Kenneth MV, G. Steven G: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA* 284(10): 1247-1255, 2000.