内視鏡的に止血し得た NSAIDs 起因性小腸潰瘍の 1 例

梁 広¹⁾ 五十嵐正広 横山 薫 高橋裕之
小林清典 勝又 伴栄 西元寺克禮 井原 厚²⁾
大谷剛正

要旨：症例は43歳，男性。主訴は下血。本例は肩周囲の痛みに対して近医で Diclofenac sodium (以下，DS) 1 日75mg を約 1 カ月間継続内服中，突然の下血を認めたため，他疾患との鑑別により DS による病変と診断。緊急内視鏡検査にて回腸・結腸吻合部(昭和63年上行結腸癌にて手術)の回腸側に不整型で打ち抜き状の境界明瞭な小潰瘍が多発し，一部より活動性の出血を確認しクリップにて止血した。治療は DS の中止，中心静脈栄養による腸管の安静により約30日で改善を認めた。NSAIDs による下部消化管病変の診断基準は現在のところなく，組織学的な診断も困難であるが，NSAIDs 潰瘍は大量出血が特徴であり，その他の炎症性腸疾患とは，臨床経過や内視鏡所見，組織所見から鑑別可能と考えた。本症例のごとく，NSAIDs 潰瘍に対して，内視鏡的クリッピング術にて止血し得た症例は他に報告例を認めず，貴重な症例と思われる報告した。

〔Key Words〕 NSAIDs 起因性小腸潰瘍，内視鏡的止血

はじめに

薬剤に起因する消化管病変としては抗生剤によるものやステロイド，非ステロイド系消炎鎮痛剤(以下，NSAIDs)によるものが知られている。今回，われわれは Diclofenac sodium が原因と思われる回腸潰瘍からの出血に対して内視鏡的に止血し得た症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：43歳，男性。

主 訴：下血。

昭和63年4月，当院消化器外科にて回盲部癌に対して右半結腸切除術を施行。その後，外来にて経過観察されており，平成10年5月26日に施行された大腸鏡検査では特に異常を認めなかった。その翌日から肩周囲の痛みに対して近医で Diclofenac sodium (以下，DS) を 1 日75mg 継続投与され内服中であった。平成10年7月3日から突然の下血を認め，当院受診。

下血精査目的に同日緊急入院となった。

既往歴：33歳時，十二指腸潰瘍。

入院時現症：意識は清明，胸部に異常なく，腹部は自発痛を含め，明らかな異常所見は認めなかった。

入院時検査所見：Table 1 に示すように Hb 13.1g/dl と貧血は認めず，他の血液生化学所見も異常値は認めなかった。

大腸内視鏡所見(第1病日)：回腸・結腸吻合部の口側の回腸に不整型で打ち抜き状の境界明瞭な小潰瘍が多発し，その一部より拍動性の動脈性出血を認めた(Color 1)。出血部に対してクリップにて止血術を施行，5個のクリップで完全止血を得た(Color 2)。

病理組織像：潰瘍底部に肉芽組織を認め，潰瘍辺縁の粘膜には好中球と好酸球の浸潤を伴う非定型的な炎症像であった(Fig. 1)。

小腸造影検査(第7病日)：回腸・結腸吻合部の口側(小腸側)に多発する不整型の浅い境界明瞭な潰瘍を認めた(Fig. 2)。

入院後経過：DS による小腸潰瘍と診断し，クリップにて止血を確認した後，DS の中止と中心静脈栄養および misoprostol 投与などにより治療を開始した。第30病日(Color 3)の大腸鏡所見で

¹⁾北里大学東病院／消化器内科，²⁾同／外科

Table 1 Laboratory data on admission.

(CBC)			(Blood chemistry)					
WBC	5400	/ μ l	TP	6.4	g/dl	T-Chol	171	mg/dl
RBC	422x10 ⁴	μ l	ALB	3.9	g/dl	TG	81	mg/dl
Hb	13.1	g/dl	T-B	0.5	mg/dl	Glu	115	mg/dl
Ht	39.1	%	GOT	16	IU/l	BUN	10	mg/dl
Plt	17.6x10 ⁴	μ l	GPT	22	IU/l	Cr	1.1	mg/dl
(Serology)			LDH	221	IU/l	Na	131	mEq/l
CRP	0.2	mg/dl	ALP	120	IU/l	K	3.7	mEq/l
STS	(-)		AMY	85	IU/l	CL	100	mEq/l
HBs-Ag	(-)		γ GTP	33	IU/l	Ca	8.5	mg/dl
HCV	(-)		CH-E	344	IU/l	P	2.6	mg/dl
			CPK	80	IU/l			

は潰瘍底からクリップは脱落し、潰瘍は著明に縮小し、さらに周囲に認めていた小潰瘍も消失していた。

考 案

薬剤性消化管障害を誘発するものとして抗生物質、NSAIDs、冠拡張剤、経口避妊薬、塩化カリウム、ステロイドが知られている¹⁾。本例はDSに起因する小腸潰瘍と診断したが、その診断根拠としては平成10年5月のDS投与前の大腸内視鏡検査にて同部に異常所見を認めなかったこと、DSの連日投与後に症状出現し、潰瘍が確認され、薬剤の中止にて改善を認めたことなどがあげられる。NSAIDsによる下部消化管障害の報告は比較的まれである。現在診断基準はなく、組織学的な診断も困難である。しかし、単純性潰瘍やベーチェット病を含む他の炎症性腸疾患とは、臨床経過や生化学的所見、内視鏡所見、組織所見から鑑別可能であった。

NSAIDs病変の病態としては薬剤により異なる。Indomethacin(ID)は、prostaglandin(PG)の合成阻害薬であり、PGの減少が腸管粘膜血流の低下を起こす²⁾、といわれている。一方、Aspirinにおいては、PGの低下は認められない³⁾ことからPGの低下による虚血性変化だけでは説明しえず、腸内細菌叢の乱れ⁴⁾や胆汁酸の攻撃⁵⁾、さらにストレス⁶⁾などの種々の因子の関与が考えられる。また、最近では、NSAIDsが細胞間隙を障害し、粘膜の透過性が亢進し、粘膜障害をきたすことが示唆されている⁷⁾。

当院におけるNSAIDs起因性と考えられた腸潰瘍23症例中、出血例は17例あり **Table 2** に示した。起因薬剤は多種で単独投与例のほか複数投与例にもみられた。最も多いものはIDが7症例で

Fig. 1 Histology showed inflammatory cells infiltration with edema but the findings were not revealed specific disease.

Fig. 2 Barium study showed multiple shallow small ulcers at the ileum.

以下DSが5症例であった。薬剤の投与期間は、1カ月以内の短期間に発症したものと1カ月以上の長期投与例があった。短期間のものは平均9.2日間、長期間のものは再燃を認めた数年間のものを除くと平均2.6カ月であった。また、急性病変は早期に治癒に至る傾向があるため、NSAIDs

Table 2 Cases of ileal ulcers associated with NSAIDs in our hospital.

症例	起因薬剤	投与期間	病変部位	来院時Hb(g/dl)	治療	転帰
1	IND	16日	空腸～パウヒン弁	14.2	薬剤中止	治癒
2	IND	20日	空腸	10.6	ED	治癒
3	IND	1.5ヶ月	終末回腸～パウヒン弁	13.9	薬剤中止	治癒
4	IND + ASP	14日	回腸～上行	7.4	ED	治癒
5	IND + IP	6ヶ月	回腸	5.3	ED	治癒
6	IND + PP	14日	小腸～結腸	5.2	手術	死亡
7	IND + TA	7ヶ月	終末回腸	8.0	IVH	治癒
8	ASP	2日	終末回腸	8.2	IVH	治癒
9	ASP	数年	回腸	11.6	ED	再燃
10	ASP	3日	回腸～横行	7.5	IVH	治癒
11	DS	5日	パウヒン弁	9.7	IVH	治癒
12	DS	2ヶ月	回腸～結腸	6.3	IVH	治癒
13	DS	1ヶ月	パウヒン弁	10.6	薬剤中止	治癒
14	DS	1ヶ月	回腸	13.1	クリッピング	治癒
15	DS + ASP + IP	1ヶ月	パウヒン弁	14.1	薬剤中止	治癒
16	IP + SP	2日	終末回腸	12.5	ED	治癒
17	MA	7日	パウヒン弁	13.2	薬剤中止	治癒

IND:Indomethacin ASP:Aspirin DS:Diclofenac sodium PP:Pronoprofen
IP:Ibuprofen SP:Sulpyrine TA:Tiaprofenic acid MA:Mefenamic acid

による病変が疑われた場合には早期の内視鏡検査が必要と考えられた。

好発部位は終末回腸を主とし小腸全域に及ぶものもあり、輸血を必要とする大量出血をきたすものが半数近くを占め、NSAIDs病変では急性の大量出血が特徴的であった⁸⁾。

内視鏡所見では急性例はアフタ様～類円形の比較的浅く、易出血性のびらん・潰瘍が多発することが多く、縦走潰瘍などは認めなかった。慢性のものでは、線維化による狭窄、粘膜の萎縮を認めることが多い。

組織学的には粘膜内出血、浮腫を認めるものの、単純な腸虚血によるものと比較するといずれも程度は軽度であった。

治療としては原因薬剤の中止、および腸管局所の安静にて軽快することが多い。本例のごとく、クリップで止血しえた症例はほかに経験しておらず、文献的な報告例もわれわれが過去10年間でmedlineにて検索した限り認めなかった。

まとめ

内視鏡的クリッピング術にて止血し得た

NSAIDs腸潰瘍の一例を経験した為、当科での経験例を含め報告した。

文 献

- 1) 稲松孝思, 島田 馨: 薬剤性腸炎. 臨床と研究 61: 2148—2151, 1985.
- 2) Gerkens, J. F., Shand, D. J., Flexer C. et al.: Effect of indomethacin and aspirin on gastric blood flow and acid secretion. J. pharmacol. Exp. Ther. 203: 246, 1977.
- 3) 蝶野慎治, 山田博明, 荒川哲男, 中村 肇, 小林殉三: 薬剤性消化管病変における内因性 prostaglandin の意義について. 日消誌 78: 2295—2294, 1982.
- 4) Thomas, H. K., Robert, M.C., Frederic, W. S. et al.: Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin. Am. J. Pathol. 54: 237—249, 1969.
- 5) 福元和博: 非ステロイド系抗炎症剤による小腸潰瘍の発生機転. 福岡医誌 67: 10—23, 1974.
- 6) Igarashi, M., Nishiyama, K., Katsumata, T. et al.: Small intestinal ulcers induced by non-steroidal antiinflammatory drugs in rats. Int. Gastroenterol. Supple. 1: 726, 1988.
- 7) Ingvar Bjarnason, Jeremy Hayllar, Andrew J. Macpherson et al.: Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. Gastroenterology 104: 1832—1847, 1993.
- 8) 五十嵐正広, 勝又伴栄, 岡田豊次, 他. 非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)による小腸病変の検討. Progress of Digestive Endoscopy 28: 29—33, 1986.

A case of hemorrhage associated with diclofenac sodium who was controlled by endoscopic hemostasis with clipping

Hiroshi Yana¹⁾ Masahiro Igarashi Kaoru Yokoyama Hiroyuki Takahashi
Kiyonori Kobayashi Tomoe Katsumata Katsunori Saigenji Atsushi Ihara²⁾
Yoshimasa Ohtani

A 43-year-old man visited to our hospital because of anal bleeding. Emergent colonoscopy revealed multiple shallow punched ulcers at the ileum and confirmed active bleeding. Clipping procedure was effective method as hemostasis. The pathogenesis of the lesions were suspected to be induced by diclofenac sodium. He had taken 75 mg of diclofenac sodium thrice a day for shoulder pain during a month. The lesions disappeared about 30 days after discontinuation of diclofenac sodium and bowel rest by hyper alimentation therapy. The

lesions were differentiated from other disease by the clinical course, laboratory data, endoscopic and histological findings. NSAIDs induced lesions of the small intestine was rare and massive hemorrhage was one of the characteristic aspect. Clipping was one of the effective hemostasis for the NSAIDs induced hemorrhagic lesions.

.....
¹⁾Dept. of internal medicine, Kitasato University East Hospital, Kanagawa. ²⁾Dept. of surgery, Kitasato University East Hospital, Kanagawa.

＜カラーは2頁に掲載＞