

3)-1 消 炎 鎮 痛 薬

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 荒川正昭教授)

中 野 正 明

Side Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

Masaaki NAKANO

*Department of Medicine (II),
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are now the most commonly prescribed agents in the treatment of rheumatic diseases because of their analgesic and anti-inflammatory properties. The major mechanism whereby NSAIDs achieve their anti-inflammatory effects has been shown to be the inhibition of prostaglandin (PG) biosynthesis. An increasing number of patients have developed serious complications from NSAIDs. This inhibition is documented to be a cause of adverse reactions of NSAIDs. Among these complications, we reviewed and discussed gastrointestinal (GI) and renal disorders in this symposium.

Of 1008 Japanese RA patients taking NSAIDs, gastric ulcer was noticed in 15.5 % of the cases. The high prevalence of GI injury in RA patients has been esteemed to be responsible for the use of NSAIDs. The following 4 types of drugs are known to be useful for prevention of NSAIDs-related GI mucosal damage: histamine-receptor antagonist; gastric acid pump inhibitor; barrier agents; and PG analogue. A PG analogue, misoprostol, was to be the most effective agent. Furthermore, NO-releasing NSAIDs, which were recently developed, may be able to reduce adverse reactions of GI tract.

NSAIDs may cause renal disorders by different mechanisms, including reversible renal hypoperfusion, acute tubular necrosis, or acute tubulointerstitial nephritis with or without nephrotic syndrome. The long-term treatment with NSAIDs may produce a subclinical renal dysfunction. Furthermore, severe renal dysfunction are likely to develop in patients with poor perfusion. Irreversible renal failure may also develop in patients receiving other medications that may have contributed to renal dysfunction. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors such as etodolac have shown the lower incidence of adverse reactions in GI tract and kidney than other conventional NSAIDs. Misoprostol can also minimize NSAIDs-

Reprint requests to: Masaaki NAKANO, MD,
Department of Medicine (II), Niigata
University School of Medicine, 1-757,
Asahimachi-dori, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二内科学教室
中野正明

induced renal dysfunction without affecting pain control.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), renal disorder, gastrointestinal disorder

非ステロイド系抗炎症薬, 腎障害, 胃腸障害

I. はじめに

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は、鎮痛・抗炎症効果を有し、各種疾患に汎用されている。しかし、その作用は、cyclooxygenase (COX) の阻害によるプロスタグランジン (PG) の合成抑制を基盤としており、PG 合成抑制による各種の副作用は重要な問題である。本稿では、NSAIDs による副作用として、消化管障害と腎障害を取り上げ、教室の成績や主要な報告を参考にして概説する。

II. NSAIDs 消化器病変の病態と実態

PG は、胃粘膜の血流増加、細胞膜強化、粘液の産生・分泌亢進、重炭酸イオン分泌亢進などの cytoprotection 作用を有している。従って、PG の合成を抑制する NSAIDs は、胃粘膜防御機構を障害することが十分推測される。

私達は、慢性関節リウマチ (RA) を対象に上部消化管内視鏡検査を行い、154 例のうち49例 (32%) という、きわめて高率に胃潰瘍およびその癒痕の所見を認めた¹⁾。他の施設からも、RA における消化管病変の高い有病率が報告され、NSAIDs 使用との関連が疑われた。

そこで、日本リウマチ財団では、NSAIDs 使用 1,008 例 (964 例が RA) の消化管病変に関する疫学調査を実施し、胃潰瘍が 15.4% の症例に認められることを明らかにした²⁾。この調査結果による有病率は、一般住民健診における胃潰瘍の有病率よりはるかに高率であり、NSAIDs との密接な関連が示唆された。

III. NSAIDs 消化管病変の予防・対策

1. 消化性潰瘍治療薬の面から

この病態の基盤に PG 合成抑制があることから、各種 PG 製剤の有用性が示唆される。また、内因性の PG 増加作用や粘膜血流増加作用を有する薬物も、有用性が期待される。一般の消化性潰瘍に対して有効性の高い、H₂ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬は、NSAIDs 消化管病変に対しても有効性が明らかにされている。

各種治療薬物の中では、特に Misoprostol の予防・

治療効果が優れており、H₂ 受容体拮抗薬などに比べても有意に予防効果が高い³⁾。現在、本邦では、Misoprostol は、NSAIDs 潰瘍を有する症例において、NSAIDs を中止せずに使用できる唯一の消化性潰瘍治療薬として認定されている。

2. NSAIDs の面から

一方、NSAIDs は、胃腸障害軽減に向けて、腸溶剤、徐放剤、坐薬、経皮吸収剤、注射薬など drug delivery system を考慮した製剤が開発されてきた。さらに、最近では、各種プロドラッグ製剤が開発され、理論上は有用性が期待される。しかし、これらの薬物により、NSAIDs 消化管病変が軽減されたという、明確な成績は得られていない。

3. NSAIDs の COX-2 選択性の面から

最近、COX には、胃粘膜の cytoprotection 作用や腎血流の保持などの生理的作用を司る COX-1 と、炎症刺激などで誘導され、炎症反応への媒介作用を有する COX-2 が存在することが明らかとなった。各種 NSAIDs は、様々な比率で COX-1、COX-2 を阻害するが、COX-1 の阻害は副作用に直結し、COX-2 の阻害が抗炎症・鎮痛作用を意味するため、NSAIDs の COX-2 選択性が注目されている⁴⁾。現在市販されている NSAIDs の中では、Etodolac が高い COX-2 選択性を有し、Nimesulide などの多くの薬物も開発中である。これらの使用により、NSAIDs 消化管病変が減少することが期待される。

4. 一酸化窒素遊離 NSAIDs の開発

最近、胃粘膜病変においては、粘膜血流増加作用をもつ一酸化窒素 (NO) が、その治療過程に重要な働きをもつと考えられている。NSAIDs に NO 遊離能を持たせた製剤も開発されつつあり、動物実験レベルでは有用性が認められており、今後の臨床レベルへの応用が期待される⁵⁾。

5. Helicobacter pylori 感染の関与

近年、消化性潰瘍における Helicobacter pylori (HP) 感染の重要性が指摘されているが、NSAIDs 消化管病変において、HP 感染との関連を認めた報告もあり⁶⁾、今後とも検討する必要がある。

IV. NSAIDs による腎障害の病態

腎では、血管系、糸球体、尿細管・間質において、各種プロスタノイドが産生され、血管拡張、腎血流保持などに重要な役割を演じており、NSAIDs による PG 系の阻害は、各種の腎障害を惹き起こす。薬物性腎障害の種々の病態のうち、NSAIDs は量依存性直接型の障害として尿細管壊死を、薬物過敏型として尿細管間質性腎炎を起こすほか、腎血流障害の原因ともなる。その他、腎血行動態や水・電解質バランスへの影響による血圧上昇や高カリウム血症、利尿・降圧薬との拮抗作用、血管炎、乳頭壊死を伴う慢性間質性腎炎、膜性腎症、微小変化型ネフローゼ症候群など多彩な障害が報告されている。

また、Perneger ら⁷⁾ は、NSAIDs の大量使用例では末期腎不全の合併危険度がきわめて高いことを報告している。なお、NSAIDs による腎障害は、糸球体機能に比べて、尿濃縮能の障害がより早期より認められ、初期には尿細管・間質系の障害が主体と考えられている⁸⁾。私達の検討でも、NSAIDs を常用する RA では、尿濃縮能の低下が高頻度であった⁹⁾。

V. NSAIDs による腎障害の危険因子

NSAIDs による腎血流や糸球体濾過値の障害は通常は可逆的である。しかし、重篤かつ非可逆的な障害が発生する場合もあり、主な危険要因は既存の腎機能障害、循環血液量の減少と関連した各種病態、腎障害性を有する他の薬物の併用などである¹⁰⁾。

VI. NSAIDs による腎障害の予防・対策

1. NSAIDs の面から

NSAIDs には多くの種類があるが、薬物動態的な特性を理解し、腎障害性の少ない薬物を選択する必要がある。すなわち、腎排泄性の少ないこと、半減期が短いこと、活性体の腎排泄が少ないことなどが重要であり、これらの点からは、Loxoprofen や Sulindac などが適当であると考えられる。

2. COX-2 選択性の面から

腎障害に関しても、COX-2 選択性の高い薬物が有用であると考えられる⁴⁾。開発治験中の Nimesulide は、Indomethacin に比して、腎の PGE₂ 合成抑制が少なく、既に市販されている Etodolac は、RA において浮腫などの副作用が、他の NSAIDs に比べて低頻度である。

3. Misoprostol による腎障害の予防

PGE₁ 製剤である Misoprostol の NSAIDs 消化管病変に対する有用性は既に述べたが、NSAIDs による腎障害に対する Misoprostol の有用性もいくつか報告されている¹¹⁾。NSAIDs による腎障害の一部は、PG 合成抑制に起因すると考えられており、理論的にも Misoprostol は有用であると考えられ、今後とも検討が必要である。

4. 他の薬物の併用による腎障害

NSAIDs は、シクロスポリンとの併用で、腎毒性が増強される。同様に、抗がん剤、アミノ配糖体などの抗生物質、造影剤なども、NSAIDs との併用は、腎毒性が増強されると考えられ、十分な注意が必要である。

VII. おわりに

以上、NSAIDs の副作用について、消化管障害、腎障害に関して、病態や予防・対策などを概説した。

参 考 文 献

- 1) 菊池正俊, 佐藤健比呂, 中野正明, 他: 慢性関節リウマチの消化器病変. リウマチ, **31**: 374~380, 1991.
- 2) 塩川優一, 延永 正, 斎藤輝信, 他: 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. リウマチ, **31**: 96~111, 1991.
- 3) Agrawal, N.M.: Epidemiology and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug effects in the gastrointestinal tract. Br. J. Rheumatol, **34** (suppl. 1): 5~10, 1995.
- 4) 井上吉郎, 本間光夫: 新しい非ステロイド抗炎症薬, エトドラクの新知見 (第一報). 臨床医薬, **11**: 1125~1141, 1995.
- 5) Wallace, J.L., Reuter, B., Cicala, C. et al.: Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. Gastroenterology, **107**: 173~179, 1994.
- 6) Tara, A.S., Sturrock, R.D. and Russell, R.I.: Mucosal erosions in longterm non-steroidal anti-inflammatory drug users: predisposition to ulceration and relation to Helicobacter pylori. Gut, **36**: 334~336, 1995.
- 7) Perneger, T.V., Whelton, P.K., Klag, M.J. et al.: Risk of kidney failure associated with

- the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, **331**: 1675~1679, 1994.
- 8) Calvo-Alen, J., De-Cos, M.A., Rodriguez-Valverde, V. et al.: Subclinical renal toxicity in rheumatic patients receiving longterm treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Rheumatol*, **21**: 1742~1747, 1994.
- 9) 中野正明, 菊池正俊, 荻野宗次郎, 他: 慢性関節リウマチの腎障害. *日内会誌*, **77**: 487~493, 1988.
- 10) Shankel, S.W., Johnson, D.C., Clark, P.S. et al.: Acute renal failure and glomerulopathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*, **152**: 986~990, 1992.
- 11) Neshet, G., Sonnenblick, M. and Dwolatzky,

T.: Protective effect of misoprostol on indomethacin induced renal dysfunction in elderly patients. *J. Rheumatol*, **22**: 713~716, 1995.

司会 ただいま、非常に広く使用されています、消炎鎮痛薬についてお話をいただきました。何か質問がございますか。

副作用について十分配慮した新しい消炎鎮痛薬のお話がありましたが、鎮痛作用はどうでしょう。

中野 COX-2 選択性の高い薬剤は、まだ広く十分使われていない面もあります。本来の作用が若干弱いのではないかという意見を聞くこともありますが、今後の問題であると思います。

司会 続きまして、「降圧薬」について、信楽園病院の甲田先生にお願いします。

3)-2 降圧薬の副作用を避けるために

信楽園病院腎センター内科 甲 田 豊

Cautions for Preventing Adverse Effects of Antihypertensive Drugs

Yutaka KODA

Kidney Center of Shinraku-En Hospital

As antihypertensive drug is one of the most popular medications in general practice and used for very long term, it is essential to avoid its adverse reactions. Cautions in choosing the drugs, such as contraindication, unrecommended combination, organ complication, drug interaction and renal dysfunction, are discussed. Calcium-antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) are commonly used in Japan, thus we should have full knowledge of their side-effects. Some of the antihypertensive drugs are excreted via kidney. Most of ACE-I's and a part of beta-blockers, centrally acting agents are accumulated in blood when used for long time in patients with renal dysfunction. Thus, it is very important to adjust the dose of these drugs for patients with diseased kidney or with old age.

Key words: antihypertensive drugs, adverse reaction, combination therapy, renal dysfunction

降圧剤, 副作用, 併用療法, 腎不全

Reprint requests to: Yutaka KODA,
Kidney Center of Shinrakuen Hospital,
1-27, Nishi-Ariake cho, Niigata City,
950-21, JAPAN.

別刷請求先: 〒950-21 新潟市西有明町1番27号
信楽園病院腎センター 甲 田 豊