

---

---

## 症 例 報 告

---

---

# NSAIDs 起因性と考えられた多発性大腸穿孔の 1 例

坂本 武也・須田 武保・中島 真人

日本歯科大学新潟生命歯学部外科学講座

坂田 純・須田 和敬・畠山 勝義

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器・一般外科学分野

味岡 洋一

新潟大学大学院医歯学総合研究科

分子・病態病理学分野

## Multiple Perforations of Colo - Rectal Ulcerations Induced by Non - steroidal Anti - inflammatory Drugs: Report of a Case

Takeya SAKAMOTO, Takeyasu SUDA and Masato NAKAJIMA

*Department of Surgery,*

*The Nippon Dental University School of Life Dentistry at Niigata*

Jun SAKATA, Kazutaka SUDA and Kastuyoshi HATAKEYAMA

*Division of Digestive and General Surgery,*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Yoichi AJIOKA

*Division of Molecular and Diagnostic Pathology,*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

## 要 旨

症例は 87 歳，女性．4 年ほど前より慢性関節リウマチに対し diclofenac sodium (Voltaren<sup>®</sup>) 75 mg/日，prednisolone 15 mg/日を内服，疼痛時は坐薬 50 mg を 1 日 1 回頓用し治療中であった．下血を主訴に当院内科に入院した．上部消化管内視鏡検査，腹部 CT 検査では異常は認めら

**Reprint requests to:** Takeya SAKAMOTO  
Division of Digestive and General Surgery  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

**別刷請求先：**〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757  
新潟大学医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野  
(第一外科) 坂本 武也

れなかった。保存的治療で下血は軽快し、その後の検査を希望せず退院した。退院後 9 日目より下血・腹部膨満感が出現し、その 2 日後に緊急入院となった。腹部 CT 検査で著明な遊離ガス像を認めたため、消化管穿孔による汎発性腹膜炎の診断で緊急手術を行った。術中所見では多発性の結腸および直腸穿孔による汎発性腹膜炎であったが、穿孔部周囲の虚血性変化は認められなかった。穿孔部を含めた左半結腸・直腸切除術と人工肛門造設術を施行した。切除標本では潰瘍は境界明瞭で、縦走傾向のある地図状不整形であった。NSAIDs 起因性腸炎、潰瘍型の穿孔例と考えて矛盾しなかった。病理学的検索では潰瘍周囲粘膜にアポトーシスを認めた。しかし同時にアミロイドーシス沈着とサイトメガロウイルス感染を合併しており、これらの因子の病態への関与も否定はできなかった。術後は敗血症性ショック、DIC から多臓器不全に至り術後 5 日目に永眠された。NSAIDs 長期使用例では下部消化管障害を引き起こす可能性があることを念頭に置く必要がある。

キーワード：NSAIDs、大腸潰瘍、穿孔

## 緒 言

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (以下、NSAIDs) による消化管病変において、胃・十二指腸のみならず小腸・大腸にも粘膜病変を発生しうるとの報告が散見されるが、大腸穿孔をきたしたものの報告例は依然としてまれである<sup>1), 2), 6) - 12)</sup>。今回我々は、慢性関節リウマチで NSAIDs 内服中の患者に発生した多発大腸潰瘍穿孔の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：87 歳、女性。

主訴：下血、腹部膨満感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1998 年頃から慢性関節リウマチと診断され prednisolone の内服を開始した。2000 年 5 月より diclofenac sodium (Voltaren®) 75mg/日、疼痛時は diclofenac sodium 坐剤 50mg を 1 日 1 回頓用で使用していた。

現病歴：2004 年 1 月から黒色便を自覚したが放置していた。3 月にかかりつけ医を受診し、Hb 8.6g/dl と貧血が認められた。4 月に同医で再検査したところ Hb 5.1g/dl と貧血の進行が認められたため当院内科紹介され、精査加療目的に入院した。上部消化管内視鏡検査、腹部 CT 検査では異常は認められなかった。下血は軽快し、その他

の検査を希望せず退院した。退院後 9 日目より下血、腹部膨満感が出現したため、その 2 日後に再来、再入院となった。翌日腹部 CT 検査で著明な遊離ガス像が認められた。消化管穿孔の診断で当科紹介、転科となった。

入院時現症：身長 168cm、体重 71kg。血圧 133/62mmHg、脈拍 78/分整、体温 37.1℃、眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。腹部は全体に著明な膨満を認めたが圧痛、筋性防御を認めなかった。下血は鮮血であった。

入院時検査所見：血液検査では WBC 9,320/mm<sup>3</sup>、RBC 304 万/mm<sup>3</sup>、Hb 9.3g/dl、Ht 28.3%、Plt 14.9 万/mm<sup>3</sup> と貧血を認めた。血液生化学では TP 4.2g/dl、Alb 1.4g/dl、GOT 12 IU/L、GPT 13 IU/L、LDH 213 IU/L、ALP 312 IU/L、 $\gamma$ -GTP 45 IU/L、T-bil 0.5mg/dl、CRP 33.0mg/dl と著明な低タンパク血症、CRP 上昇を認めた。

腹部単純 X 線検査：小腸ガスと拡張した大腸ガスを認めた。また腹腔内に多量の腸管外ガス像を認めた (図 1)。

腹部単純 CT 検査：腹腔内に多量の遊離ガス像と肝表面に少量の腹水を認めた (図 2)。

以上から消化管穿孔による汎発性腹膜炎の診断で緊急手術を施行した。

手術所見：腹腔内を検索すると腹腔全体に便臭を伴う多量の膿性腹水を認めた。横行結腸に 3 か所、下行結腸・直腸にそれぞれ 1 か所の穿孔部を認めた。穿孔部周囲の動脈性拍動は確認した。多

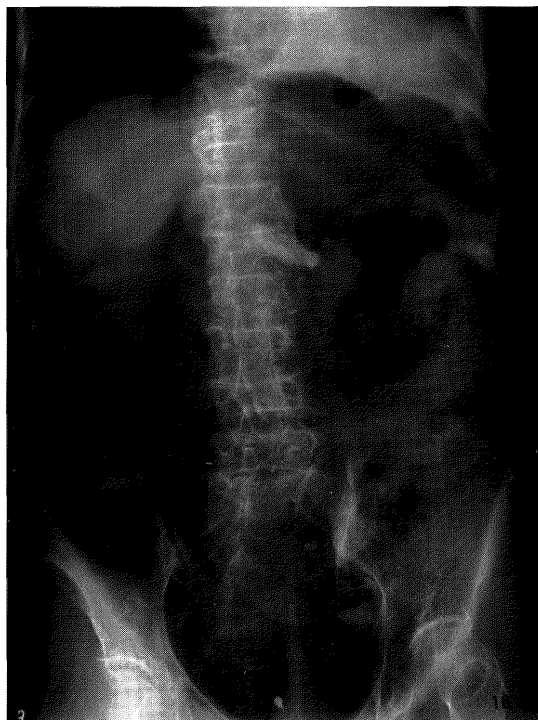


図1 Abdominal X-ray film showed massive free gas in abdominal cavity and extended small intestine and colon gas.

発大腸穿孔による汎発性腹膜炎と診断し、穿孔部より十分離れた切除線を求め左側結腸、直腸切除術、人工肛門造設術を行った。

**切除標本所見：**直腸には腸間膜対側中心に最大約  $35 \times 10\text{mm}$  の穿孔部を有する潰瘍を認めた。その他にも多発性の潰瘍を認め、そのうち穿孔を伴うものは4か所であった。潰瘍は境界明瞭で縦走傾向のある地図状不整形であった(図3)。

**病理組織学的検査所見：**潰瘍周囲粘膜にアポトーシスを認め、NSAIDs 起因性腸炎、潰瘍型、アポトーシス性細胞障害型の穿孔例と考えて矛盾しなかった。しかし同時にアミロイドーシス沈着とサイトメガロウイルス感染を合併し、これらの因子の病態への関与も否定はできなかった(図4)。

**術後経過：**術後は敗血症性ショック、DIC から多臓器不全に陥り、術後5日目に永眠された。

## 考 察

NSAIDsによる下部消化管穿孔例はまれで、本邦では1983-2009年の期間で医学中央雑誌でキーワード「NSAIDs」、「大腸潰瘍」、「穿孔」で検索すると、原著での報告は自験例を含めて8例であった<sup>6)-12)</sup>。平均年齢は70.25歳(31-94歳)で、穿孔部位は盲腸1例、横行結腸3例、S状結腸2例、直腸1例であった。NSAIDs投与期間は5日から6年間とさまざまであった(表1)。

NSAIDsはアラキドン酸カスケードのcyclooxygenase(以下COX)を阻害することにより炎症惹起物質であり、粘膜保護作用を有するprostaglandin(以下PG)の生成を抑制し、消炎鎮痛効果をもたらす。COXには構成型のCOX-1と誘導型のCOX-2、二つのアイソフォームが存在する。COX-1はあらゆる組織の細胞に常時一定量存在し、細胞保護に働いている。消化管ではPGE<sub>2</sub>やPGI<sub>2</sub>を産生して粘膜血流を維持し、粘液産生の促進を促すことで粘膜保護に働いている。COX-2は炎症細胞に発現し、PGE<sub>2</sub>やPGI<sub>2</sub>の産生亢進に働く。またアポトーシス抑制作用を有すると考えられている。これが抑制されれば、アポトーシスが誘導され腸障害が発生すると考えられている<sup>13)</sup>。胃潰瘍部位では、誘導されるCOX-2が潰瘍の治癒に重要な役割をしており、COX-2の阻害により潰瘍の治癒が遅延することが示されている<sup>14)15)</sup>。さらに大腸炎誘発ラットを用いたCOX-2阻害実験でも同様に大腸粘膜にCOX-2の過剰発現が認められ、COX-2阻害により大腸炎の増悪ないし大腸穿孔が認められたという報告がある<sup>16)</sup>。本邦の報告例でみてもdiclofenac sodiumはNSAIDs起因性腸症の原因薬剤として最も頻度が高かった。しかしAspirinのようにCOX-1に対して優位に阻害作用を有する薬剤でもNSAIDs起因性大腸穿孔をきたした例が存在した<sup>10)</sup>。

NSAIDsによる消化管病変としての胃・十二指腸炎、潰瘍は古くから知られている。しかし近年では上部消化管のみならず下部消化管における腸炎、潰瘍として経験することが増えてきている<sup>1)2)6)-12)</sup>。

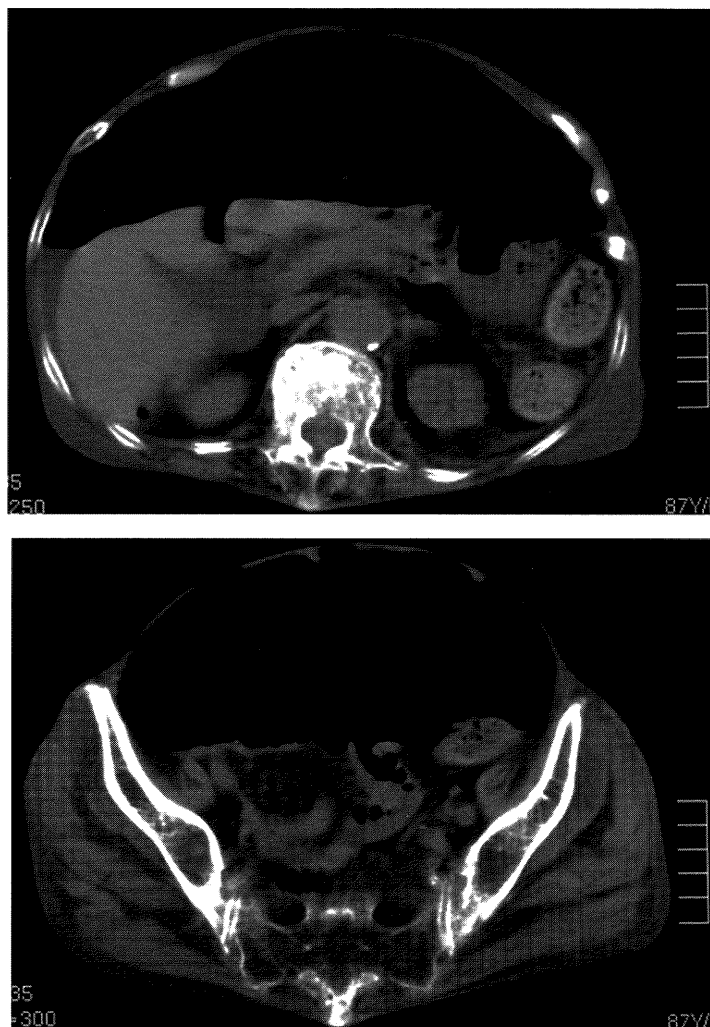


図2 Abdominal computed tomography scan showed remarkable free gas and ascites in abdominal cavity.

NSAIDs 起因性下部消化管病変の診断基準は確立されてはいないが、最近の報告では Goldstein ら<sup>3)</sup> による基準に加え、松本ら<sup>4)</sup> の基準を満たす症例が抽出・検討されている。すなわち 1) Crohn 病、潰瘍性大腸炎、単純性潰瘍、腸管ペーチェット病などの慢性炎症性腸疾患と確定診断されていないこと、2) 下部消化管にびまん性の炎症病変あるいは局所の潰瘍性病変が認められること、3) 発症前からの NSAIDs 使用歴が明らかで

抗生物質の併用がないこと、4) 便ないし生検組織の細菌培養検査が陰性であること、5) NSAIDs の中止あるいは変更のみで内視鏡的に治癒が確認されること、6) 生検組織で特異的炎症所見を認めないこと、を挙げている。

また内視鏡検査所見では 1) 単発ないし多発性の限局した粘膜欠損を認める潰瘍型、2) 全大腸に発赤ないし白苔を伴うアフタ様病変が多発して認められる大腸炎型、3) アфта様病変あるいは

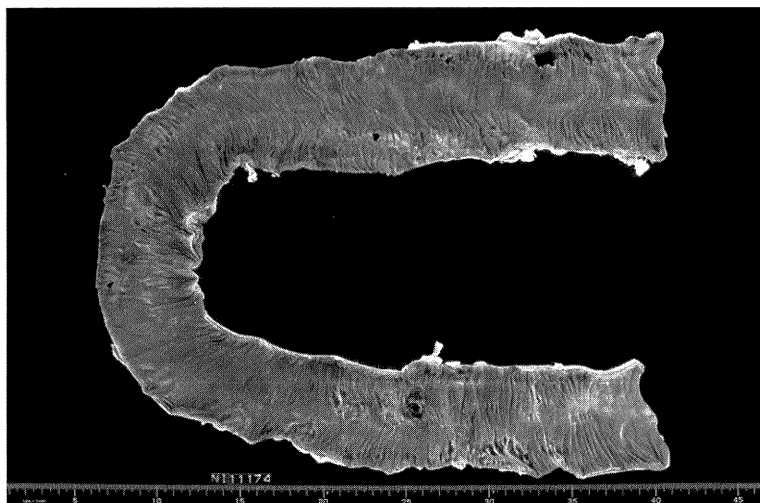


図3 Macroscopic findings of resected specimen showed multiple perforated and non perforated ulcers. There was no evidence of tumors or diverticulitis.

浮腫状粘膜が終末回腸に局限して認められる終末回腸炎型に分類されている<sup>4)</sup>。

病理組織像では1) リンパ球を主体とした炎症細胞の軽度から中等度の浸潤が認められること。2) リンパ濾胞の形成やアポトーシス小体などの非特異的炎症所見が認められること。3) 粘膜固有層の浮腫や立ち枯れ壊死像が認められること。4) 陰窩の不整があっても構築の乱れや欠損は認められないこと。が特徴とされている。

本症例では、慢性炎症性腸疾患の既往がなく、発症前より NSAIDs の内服既往が明らかで抗生剤の併用もなく、非特異的炎症所見が認められた。術前の内視鏡検査・便培養検査は施行されていなかったが松本らの診断基準にほぼ合致していると考えられた。

八尾ら<sup>5)</sup>は NSAIDs による腸炎を生検組織の組織学的特徴により 1) アポトーシス性細胞障害型。2) 非特異性腸炎型。3) 好酸球性腸炎型。4) 虚血性腸炎型。5) 出血性腸炎型。6) 膠原線維性大腸炎型。に分類している。また生検群を臨床像から潰瘍型と腸炎型に分けた場合、潰瘍型では腸炎型に比べアポトーシス性細胞障害型が多い傾向があることが指摘されている。つまり NSAIDs 起

因性潰瘍ではアポトーシス小体の出現頻度が高く、炎症が軽度であるにもかかわらず陰窩深部での核腫大とアポトーシスの出現が特徴的であり、NSAIDs が陰窩深部の増殖帯においてアポトーシスによる細胞障害を引き起こすことが潰瘍形成において重要であることが示唆されている。本症例では潰瘍周囲粘膜には少数ながら陰窩中層～深部にアポトーシスをきたした細胞がみられることからアポトーシス性細胞障害型と考えられた。しかし特殊染色で CMV 感染および血管周囲のアミロイド沈着を認めることからこれらの因子が関与する可能性も否定はできなかった。

本症例では diclofenac sodium 投与が開始されてから3年11か月で穿孔をきたしており、長期間にわたる NSAIDs 使用例では下部消化管障害を引き起こす可能性を十分考慮する必要があると思われた。

## 結 語

NSAIDs 起因性と思われる多発大腸穿孔の1例を経験した。長期間にわたる NSAIDs 使用例では下部消化管障害を引き起こす可能性があることを

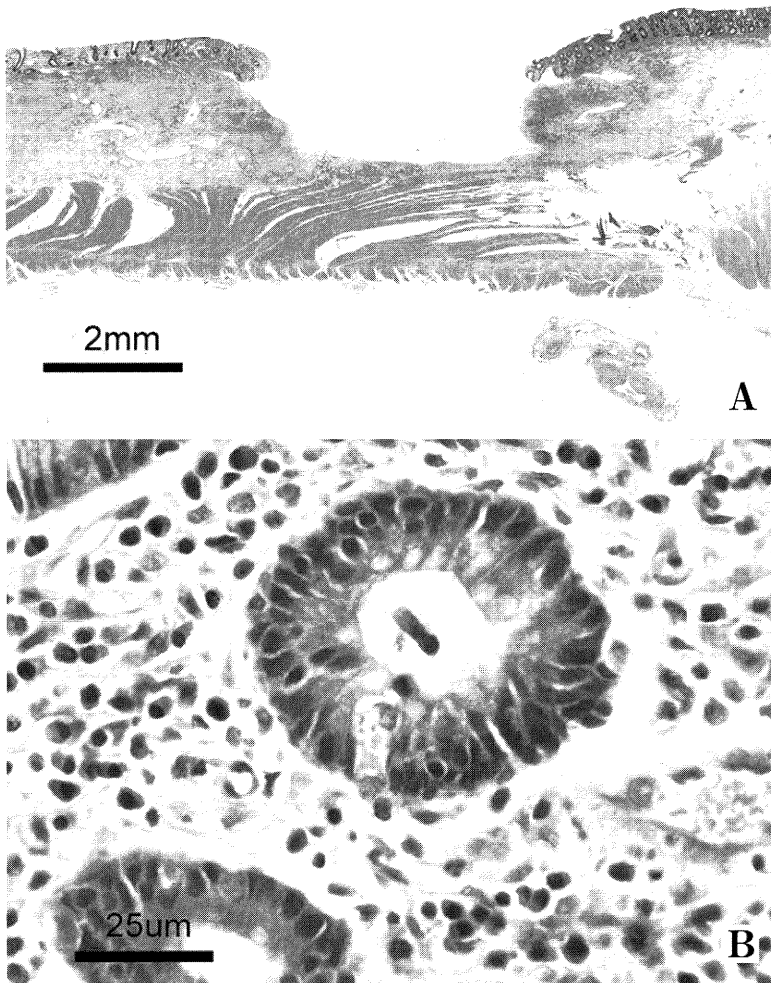


図 4 Histopathological findings of the specimen showed non specific inflammation of the tissues (A, H.E.× 10). There was no evidence of ischemic changings. Apoptotic bodies were found in the crypt epithelium of the colon (B, H.E.× 400).

十分考慮する必要があると思われた。

#### 参 考 文 献

- 1) Gerard T and Laurent B: Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small

bowel, colon, and rectum. Joint Bone Spine 72: 286 - 294, 2005.

- 2) Davis NM: Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. Dis Colon Rectum 12: 1311 - 1321, 1995.
- 3) Gibson GR, Whitacre EB and Ricotti CA: Colitis

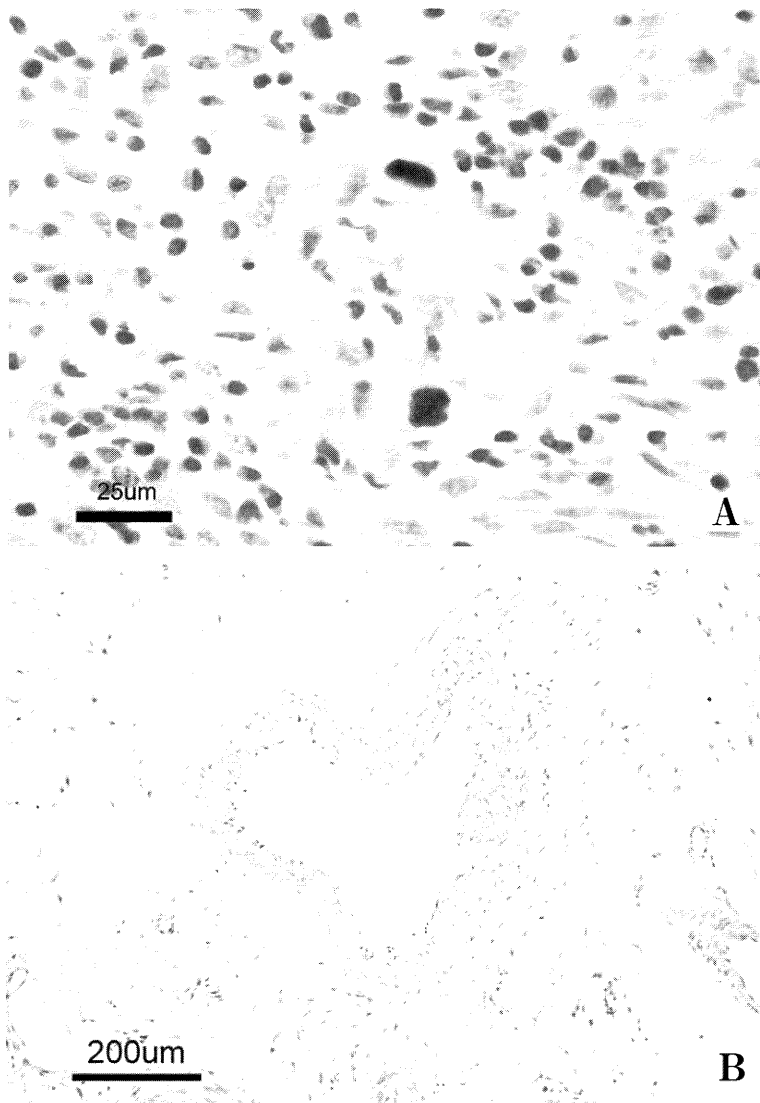


図5 Histopathological findings of the specimen showed intranuclear inclusion body (A, immunohistochemical stain,  $\times 400$ ). And amyloid deposits were recognized small vascular walls (B, Congo red,  $\times 100$ ).

induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of four cases and review of the literature. Arch Intern Med 152: 625-632, 1992.

- 4) 松本主之, 飯田三雄, 蔵原晃一: NSAID 起因性下部消化管病変の臨床像. 腸炎型と潰瘍型の対比. 胃と腸 35: 1147-1158, 2000.

- 5) 八尾隆史, 蔵原晃一, 大城由美, 中島 豊, 大屋正文, 松下能文, 松本主之, 飯田三雄, 恒吉正澄: 非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) 起因性腸病変の臨床病理学的特徴と病態. 胃と腸 42: 1691-1700, 2007.

- 6) 伊原栄吉, 落合利彰, 佐々木 達, 志賀典子, 本

表1 Reported cases of colorectal ulcers with perforation (s) induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Case	Year	Author	Age	Sex	Location	number of perforations	Therapy	Kind of NSAIDs	Term of medicine	Prognosis
1	2003	Ihara <sup>9)</sup>	94	F	Rectum-Ileum	2	conservative	loxoprofen, indomethacin	25days	alive
2	2003	Hukuhara <sup>9)</sup>	69	F	Transverse(lt.)	1	lt.hemicolectomy, Colostomy	diclofenac sodium	13months	death(perforation)
3	2004	Hatakeyama <sup>7)</sup>	89	F	Cecum	2	ileocecal resection	indomethacin	6years	alive
4	2004	Sato <sup>8)</sup>	31	M	Transverse(lt.)	5	Transverse colectomy	diclofenac sodium	13days	alive
5	2007	Yamazaki <sup>9)</sup>	55	F	Sigmoid	1	Hartmann	diclofenac sodium	24days	alive(death from other cause)
6	2008	Hoshikawa <sup>10)</sup>	78	F	Sigmoid	1	lt.hemicolectomy, Colostomy	Aspirin	4months	alive
7	2008	Sakimura <sup>12)</sup>	59	M	Transverse	2	Transverse colectomy	loxoprofen, diclofenac sodium	14days	alive
8	2009	our case	87	F	Transverse, Descending and Rectum	5	lt.hemicolectomy, Colostomy	diclofenac sodium	47months	death

田邦臣, 松本真裕, 小柳信洋, 原田直彦, 壁村哲平: 穿孔, 瘻孔をきたした非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAID) 起因性腸症の2例. 日消誌 100: 322-327, 2003.

- 7) 深原俊明, 永井 鑑, 岩井武尚, 岡部 聡, 杉原健一: 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) に起因する多発大腸潰瘍穿孔の1例. 手術 57: 375-378, 2003.
- 8) 畠山 悟, 親松 学, 佐藤賢治, 筒井光廣: 非ステロイド系抗炎症剤が原因と考えられた大腸穿孔の1例. 日臨外会誌 65: 424-428, 2004.
- 9) 佐藤耕一郎, 佐川純司, 一迫 玲, 熊本裕行, 山口正人: Non-steroidal anti-inflammatory drug 投与によると考えられた多発性横行結腸穿孔の1例. 日消外会誌 37: 1582-1587, 2004.
- 10) 山崎将人, 安田秀喜, 幸田圭史, 手塚 徹, 小杉千弘, 杉本真樹, 済陽義久, 大瀧怜子, 仲 秀司, 竹上智浩, 高橋秀則, 福家伸夫, 志賀英敏: 乳癌骨転移に対する癌性疼痛管理中に発症した, NSAIDs によると思われる巨大結腸潰瘍穿孔の1例. 日腹部救急医会誌 27: 619-622, 2007.
- 11) 星川浩一, 吉田 徹, 佐藤耕一郎, 加藤丈人, 小原 眞, 八島良幸, 佐藤 孝, 若林 剛: アスピリン腸溶剤内服によるものと思われた多発大腸潰瘍穿孔の1例. 日消外会誌 41: 564-569, 2008.
- 12) 崎村千香, 岩本明美, 山根成之, 木村 修, 濱副隆一, 村田陽子: 非ステロイド性抗炎症剤起因性大腸潰瘍穿孔の1例. 日消外会誌 41: 1978-1982, 2008.
- 13) 中村孝司, 屋嘉比康治: NSAID の臨床. 日消誌 97: 551-559, 2000.
- 14) 水島 徹: NSAIDs によるヘムオキシゲナーゼ-1 誘導とその役割. 日薬理誌 130: 262-265, 2007.
- 15) Peskar BM, Maricic N, Gretzera B, Schuligoi R and Schmassmann A: Role of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal defence. Life Sci 69: 2993-3003, 2001.
- 16) Reuter BK, Asfaha S, Buret A, Sharkey KA and Wallace JL: Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. J Clin Invest 98: 2076-2085, 1996.

(平成22年9月2日受付)