

図3 免疫抑制薬(DMARDs, 生物学的製剤)使用中の重症感染症

a. 結核

インフリキシマブ(INF)投与中の結核の発症は、投与開始後3カ月以内に多く、肺外結核が多いのが特徴である。TNFの阻害により結核の肉芽腫性病変が局限化せず播種すると考えられる。米国では一般人口10万人あたりの罹患率は5.8人であるがINF投与患者では52.5人/10万人と報告されている¹³⁾。使用前にツベルクリン反応強陽性や胸部X線、CT写真で陳旧性肺結核像のある症例は、イソニアジドの予防投与が必要である。結核はMTX, LEF, TACの使用中也にもみられる。

b. その他の感染症

免疫抑制薬使用中の重症感染症の報告をみると、肺炎が多く、敗血症も一定頻度で見られる(図3)。注目すべきはニューモシスティス肺炎(PCP)、CMV感染症、深在性真菌症、非定型好酸菌症がTNF阻害薬と同様にMTX, LEF,

TACのような経口DMARDs投与中にみられることである。最近の積極的薬物治療は改善率、寛解率を大いに高めたが、以前にはみられないような日和見感染症が増加していることを念頭に置かなければならない。また、帯状疱疹罹患率が免疫抑制薬使用中は高いのも特徴である。

6. 皮膚粘膜障害, 過敏反応

a. 薬疹

DMARDsによる薬疹は多彩で、紅斑型、紅皮症型、じんま疹型、天疱瘡型、光線過敏型、苔癬型などの報告がある。頻度が多い薬剤は注射金剤, SH基剤, SASP, LEFである。注射金剤とDPCの薬疹頻度は15-20%前後である。Stevens-Johnson症候群, 中毒性表皮壊死融解症(TEN)のような重症薬疹はSASP, LEFにみられる。

b. 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)

臨床的に薬疹, リンパ節腫脹, 肝脾腫, 伝染性単核球症様の末梢血所見を示す. DMARDs では唯一 SASP が原因薬剤として報告されている. 薬剤投与後 2-6 週間で発熱, 皮疹, リンパ節腫脹, 肝機能障害で発症する. このとき, 末梢血に異型リンパ球が増加し, 伝染性単核球症の臨床像と酷似している. 薬剤中止により一時的に改善するが, 2-3 週間で再び皮疹や肝機能障害が悪化する二峰性の経過をたどる. このときに HHV-6 の再活性化が起きることが指摘されている¹⁴⁾. ステロイド薬が有効であるが, 重症例では γ グロブリン製剤の有効性も報告されている.

c. 過敏反応

全身性の過敏症状として発熱, 血圧低下, 喘鳴, 呼吸困難, ショックがまれにある. 特にキメラ型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である INF では, 上記の症状が点滴投与中から投与後 2 時間以内に起きることがある (急性投与時反応) ので, アセトアミノフェン, 抗ヒスタミン薬の前投与を行う. また, 投与後 12 日以内の微熱, そう痒感, 皮疹などの遅延型過敏反応が起きることが知られているが, 我が国の市販後調査では頻度は極めて少ない.

7. 特殊な副作用

a. リンパ増殖性疾患

RA に対する MTX 療法中に発生したリンパ増

殖性疾患の報告がみられる¹⁵⁾. 2001 年の造血器腫瘍の WHO 分類でも MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LTD) として独立して記載されている. 病理組織では diffuse large B cell lymphoma の頻度が多く, 次いで Hodgkin's lymphoma や lymphoplasmacytic infiltrate が多い. 臨床症状は発熱, 体重減少, 表在, 深在リンパ節腫脹, 脾腫に加えてリンパ節外病変 (肺, 皮膚, 軟部組織病変) が多い. EBV 感染との関連性が指摘されており, 60% の例では EBV が組織に証明される. MTX 中止により約 1/3 が自然退縮しており, EBV 陽性例では自然退縮率が高い.

b. 自己免疫疾患, 自己抗体

DMARDs や生物学的製剤投与中に自己抗体が陽性になり, 自己免疫疾患様の病態を呈することがある. SH 基剤投与中には筋無力症や多発性筋炎, MPO-ANCA 陽性の急速進行性腎炎や全身性血管炎が発症する場合がある. 一方, TNF 阻害薬のインフリキシマブやエタネルセプトでは抗核抗体, 抗 DNA 抗体が陽性になる場合があるが, SLE を発症することは極めて少ない.

c. 高血糖, 高血圧

カルシニューリン阻害薬や LEF など主として T 細胞を抑制する免疫抑制薬では高血糖や高血圧がみられることがある. 既に高血圧や糖尿病で治療中の症例での悪化が多い. DMARDs の有益性が勝る場合は, 血糖や血圧を薬剤でコントロールしながら継続する場合もある.

文献

- 1) 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン (社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会編), p39, メディカルレビュー社, 2006.
- 2) Imokawa S, et al: Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 15: 373-381, 2000.
- 3) Kinder AJ, et al: The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology* 44: 61-66, 2005.
- 4) リウマトレックスカプセル[®]適正使用情報, Vol 11 (死亡例の検討), 2006 年 5 月.
- 5) Saravanan V, et al: Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 43: 143-147, 2004.
- 6) アラバ[®]錠全例調査 (使用成績調査) Cohort A 中間報告, アベンティスファーマ株式会社.
- 7) アラバ[®]外部安全性評価委員会 特別委員会 (呼吸器分科会) 中間報告, アベンティスファーマ株式会社, 社内資料.

- 8) Akira M, et al: Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients. *Radiology* 224: 852-860, 2002.
- 9) Suzuki Y, et al: Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol* 28: 273-281, 1999.
- 10) Walker AM, et al: Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 36: 329-335, 1993.
- 11) Kremer J, et al: Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 37: 316-328, 1994.
- 12) 中野正明ほか：慢性関節リウマチにおける薬剤性腎障害。リウマチ 36: 775, 1996.
- 13) Wolfe F, et al: Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 50: 372-379, 2004.
- 14) Tohyama M, et al: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 134: 1113-1117, 1998.
- 15) 鈴木康夫ほか：メトトレキサート(MTX)により誘発されるリンパ増殖性疾患。リウマチ科 28: 498-506, 2002.



解 説

生物学的製剤とその注意点*

鈴木康夫** 齋藤榮子**
若林孝幸** 諏訪 昭**

Key Words : rheumatoid arthritis, biological DMARDs, interstitial lung diseases, *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis

はじめに

関節リウマチ(RA)の滑膜炎の発症や持続, 骨軟骨破壊に中心的役割を果たしている炎症性サイトカインやリンパ球を直接標的とする薬剤の開発が進んでいる。これらは遺伝子工学を用いた分子生物学的手法で作られる蛋白製剤であり生物学的製剤と呼ばれる。標的によってTNF α ,

IL-1, IL-6といった炎症性サイトカインを阻害する薬剤と免疫細胞であるTあるいはBリンパ球を標的とする薬剤に分けられる。また, 蛋白分子によりモノクローナル抗体と受容体融合蛋白に分けられる。海外では, 現在6つの薬剤がRA治療薬として承認を受けている(表1)。本邦ではインフリキシマブ(キメラ型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体)とエタネルセプト(p75TNF受容

表1 主な生物学的製剤と適応疾患

生物学的製剤	標的	薬効	海外承認状況	本邦承認状況 (適応症)
インフリキシマブ (レミケード®)	サイトカイン TNF α	キメラ型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体	RA, Crohn病/潰瘍性 大腸炎 強直性脊椎炎 尋常性乾癬, 乾癬性 関節炎	承認済 (RA, Crohn病, Behçet病眼病変) 尋常性乾癬治験中
アダリムマブ (ヒューミラ®)	サイトカイン TNF α	完全ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体	RA 強直性脊椎炎 乾癬性関節炎	RA認可申請中
エタネルセプト (エンブレル®)	サイトカイン TNF α , β	p75TNF受容体- IgG1Fc融合蛋白	RA 強直性脊椎炎 乾癬性関節炎	RA承認 尋常性乾癬治験中
アナキンラ (キネレット®)	サイトカイン IL-1	IL-1受容体アンタゴニ スト	RA	本邦開発 予定なし
トシリズマブ (アクテムラ®)	サイトカイン IL-6	ヒト化抗IL-6受容体モノ クローナル抗体		Castlman病承認 RA認可申請中
アバタセプト (オレンシア®)	Tリンパ球	ヒトCTLA4-IgG1Fc 融合蛋白	RA SLE治験中	RA治験中
リツキシマブ (リツキサン®)	Bリンパ球	キメラ型抗ヒトCD20モノ クローナル抗体	RA(TNF阻害薬無効)	SLE治験中

* Respiratory complications during the treatment of rheumatoid arthritis by biological agents.

** Yasuo SUZUKI, M.D., Eiko SAITO, Takayuki WAKABAYASHI, Akira SUWA, M.D.: 東海大学医学部内科学系リウマチ内科(〒259-1193 伊勢原市下糟屋143); Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara 259-1193, JAPAN

表2 インフリキシマブ全例調査における呼吸器関連副作用の発現頻度

	総計	No. 1 ~1,000	No. 1,001 ~2,000	No. 2,001 ~3,000	No. 3,001 ~4,000	No. 4,001 ~5,000	平均 年齢 (range)	平均発現 時期 (infusions)
登録症例数	5,000							
細菌性肺炎	108(2.2%)	30 (3.0%)	14 (1.4%)	22 (2.2%)	12 (1.2%)	30 (3.0%)	63.5 (40~79)	2.7
ニューモシステ イス肺炎	22(0.4%)	6 (0.6%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	6 (0.6%)	6 (0.6%)	64.0 (50~80)	2.8
結核 (結核疑い)	14(0.3%)	6 (0.6%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	66.1 (43~76)	3.4
間質性肺炎	3(0.1%)	0	0	1	1	1	62.9 (40~77)	2.8

体-IgG1Fc融合蛋白)およびトシリズマブ(ヒト化抗IL-6受容体モノクローナル抗体)が市販されている。インフリキシマブは2002年にCrohn病の治療薬として承認され、2003年にRA, 2007年にBehçet病と適応症を拡大した。また、エタネルセプトも2005年のRA治療薬として承認後、本年約14,000例の登録をもって全例調査を終了した。このように、TNF阻害薬はRA治療上重要な薬剤として位置づけられるに至り、また他疾患への適応拡大もあり、使用症例は確実に増加している。TNF阻害薬は高い有効率、速効性、関節破壊進行抑制あるいは修復効果など従来の抗リウマチ薬では得られない特徴を有しているが、一方、感染症、悪性腫瘍や自己免疫疾患などの副作用も報告されている。本稿では、本邦で市販されているTNF阻害薬に関連する呼吸器合併症の発生状況や使用時の注意点について感染症、間質性肺病変を中心に概説する。

TNF阻害薬の副作用発生状況

TNF阻害薬の主な副作用は全身および局所の投与時反応、感染症、自己免疫疾患である。TNF阻害療法と重篤な感染症のリスクに関しては相反する報告がある。Bongartzらは、インフリキシマブとアダリムマブのRAに対する9つの大規模臨床試験をメタ分析し重篤な感染症の発症リスクが高いことを報告した¹⁾。しかし、Schneeweissらは高齢者において重篤な細菌感染症のリスクはMTX使用者に比べて増加していないことを報告している²⁾。また、重篤な感染症と抗リウマチ薬治療の関連を検討した成績でも、

ステロイドやシクロホスファミド、アザチオプリンのリスクが高かったのに対して、TNF阻害薬や抗リウマチ薬ではリスクの増加はなかった³⁾。

本邦でRA治療薬として承認されているインフリキシマブ、エタネルセプトでは市販後全例調査が行われ副作用の発生状況が報告されている(表2, 3)。インフリキシマブ5,000例の器官別副作用の発生頻度では感染症がもっとも多く、呼吸器・胸郭関連副作用は投与時反応、皮膚障害、臨床検査値異常と並んで頻度が多い⁴⁾。とくに重篤な副作用では両者が1, 2位を占める(図1)。エタネルセプトの7,091例の市販後全例調査でも感染症の発生頻度がもっとも多く(8.39%)、重症例では、インフリキシマブと同様に感染症と呼吸器関連副作用が1, 2位を占めている⁵⁾(図1)。重篤な感染症ではどちらの製剤も肺炎がもっとも多く、そのほかに敗血症、ニューモシステイス肺炎、帯状疱疹、真菌感染症、結核が報告されている。呼吸器と関連する感染症の比率が多く、その予防や対処が生物学的製剤使用中には重要となる。

呼吸器感染症とその対策

1. 肺炎

インフリキシマブ全例調査では細菌性肺炎は108例(2.2%)に発生しているが、調査期間中、発生頻度が減少している傾向はない。平均年齢は63.5歳と高齢者に多く、平均2.7回目の投与と投与開始後比較的早期に発生している(表2)。エタネルセプトでも呼吸器感染症は投与開始後平均77日とやはり比較的早期に発生している(表3)。

表3 エタネルセプト全例調査における呼吸器関連副作用の発生背景：呼吸器感染症
 【呼吸器感染症】

	呼吸器感染症発現症例	呼吸器感染症発現なし
例数	394例(重篤116例)	6,697例
平均年齢	59.4±13.9歳, 16~85歳 (65.8±9.9歳, 29~82歳)*	58.2±12.8歳, 11~90歳
合併症あり	297例(75.4%) 感染症：11例(2.8%) 呼吸器疾患：60例(15.2%) 糖尿病：44例(11.2%)	3,832例(57.2%) 感染症：126例(1.9%) 呼吸器疾患：497例(7.4%) 糖尿病：515例(7.7%)
ステロイド併用例	327例(83.0%)	4,990例(74.5%)
MTX併用例	119例(48.5%)	3,545例(52.9%)
発現までの投与日数	77.2±50.4日(3~197日) (86.1±51.8日, 3~196日)*	
転帰	回復・軽快：375例(95.2%) 未回復：9例, 死亡：5例, 不明：5例	

* 重症例のみ解析

【間質性肺炎】

発現例数	44例(重篤40例, 医師評価重篤30例)
平均年齢	65.5±7.7歳, 52~84歳(65.8±8.0歳, 52~84歳)*
発現までの投与日数	84.5±54.3日, 7~194日(89.6±54.3日, 7~194日)*
ステロイド併用例	33例
MTX併用例	11例
臨床症状	発熱：9例, 咳：15例, 呼吸困難：13例
検査所見/KL-6	500U/ml以上：22例, 500U/ml未満：9例, 平均：1,036U/ml(200~3,142U/ml)
転帰	回復・軽快：39例, 死亡：3例, 未回復：2例

* 重篤例のみ

【結核】

発現例数	10例
平均年齢	65.4歳(39~82歳)
肺外結核	3例(消化管結核*, 胸膜炎, 結核性膿瘍)
発現までの投与日数	87.7日(12~196日)
ステロイド併用例	9例
MTX併用例	3例
結核既往歴・家族歴など	結核既往：0例, 家族歴：不明
ツベルクリン反応	陰性：1例, 1+：4例, 2+：2例, 3+：1例, 未実施1例
胸部X線画像	9例異常陰影
抗結核薬の予防内服	3例
転帰	軽快・回復：7例, 未回復：1例, 不明：2例

* 肺結核との重複症例

【ニューモシスティス肺炎】

発現例数	16例(重篤：15例)
平均年齢	65.0歳(29~80歳)
発現までの投与日数	91.3日(18~180日)
ステロイド併用例	14例
MTX併用例	7例
臨床症状	発熱：7例, 咳：6例, 呼吸困難：5例
検査所見	
PCR	陽性：10例, 未実施：4例, 情報なし：2例
β-D-glucan	20.0pg/ml未満：7例, 20.0pg/ml以上：8例, 平均67.9pg/ml(<3.6~>600)
転帰	回復・軽快：13例, 死亡：2例, 不明：1例

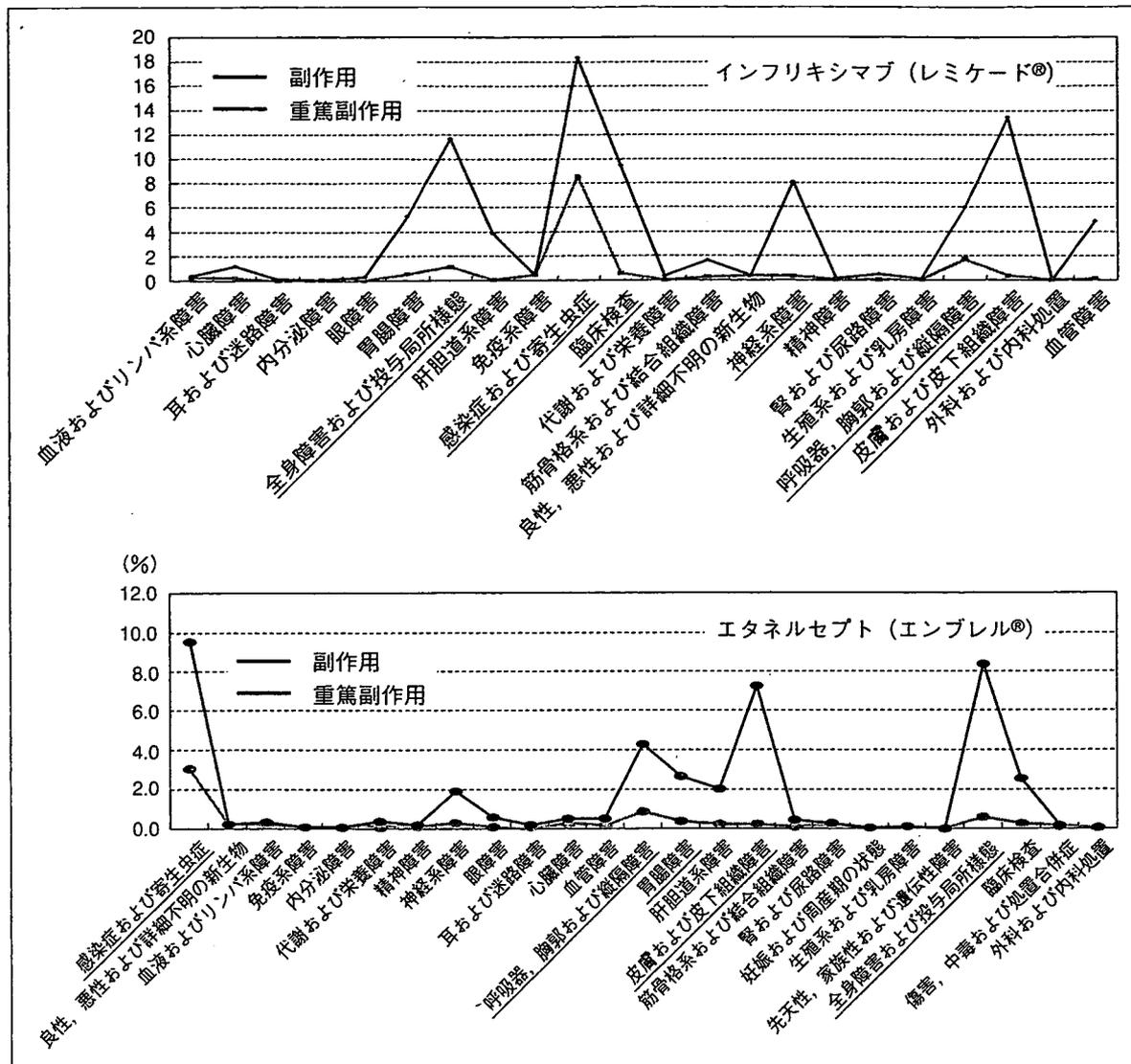


図1 全例調査における器官別大分類別重篤度別副作用発現状況

表4 細菌性肺炎の危険因子の分析

因子		Odds比(95% CI)	P value
性	男性 vs. 女性	1.94(1.29 vs. 2.93)	0.001
年齢	40歳以下	0.25(0.10, 0.66)	<0.001
	50歳代	1.00(reference)	
	60歳代	1.90(1.18~3.07)	
	70歳以上	2.57(1.48~4.45)	
病期(Steinblocker stage)	III & IV vs. I & II	1.90(1.11, 3.22)	0.018
既肺病変	(+) vs. (-)	3.90(2.35, 6.47)	<0.001

インフリキシマブ使用中に発生した細菌性肺炎の背景因子を分析すると、女性に多く、また高齢になるほど発生率が高かった。また、病期の進んだ症例では、非進行例の2倍リスクが高く、肺病変がある症例ではない症例に比べて約4倍

リスクが高かった(表4)。エタネルセプトにおいても呼吸器感染症は呼吸器疾患合併例に発生率が高かったが、ステロイドやMTX併用との関連は明らかでなかった。

高齢(>70歳)、既肺病変(リウマチ性、非リウ

マチ性), ADL障害のような危険因子をもっている症例では, 発熱, 咳嗽, 喀痰などの臨床症状に注意して, 早期発見・早期治療が重要である。とくに治療導入後6か月以内は注意深く観察する。

2. 結核

海外でTNF阻害薬がRA治療に使用されて以降, 結核の発生増加が報告された。インフリキシマブの市販後調査では14例(0.3%)の結核の併発がみられる。病型別では肺結核のみ5例, 粟粒結核3例, 肺結核+胸膜炎, 結核性胸膜炎, 結核性腹膜炎がそれぞれ2例みられた。エタネルセプトでは10例の報告があり, うち3例が肺外結核(消化管結核, 胸膜炎, 結核性膿瘍)である。肺外結核が比較的多いことは海外の報告と同様である。また, インフリキシマブ平均3.4回目の投与後, エタネルセプト開始平均3か月後と比較的開始後早期に発症している。症状は発熱が12例(86%)と多く, ステロイド併用例が13例(93%)で, 抗結核薬予防投与例は1例もなかった。結核発症例の中にはツベルクリン反応が強陽性の症例やX線, CT写真で結核の既往を疑う所見がある症例があった。そこで, 画像やツベルクリン反応で結核の既往が疑われる例や結核との濃厚接触例ではINHの予防投与をTNF阻害薬開始3週間前から行うことが指針で示された。INH予防投与例では結核発症例はなく, 調査が進むにつれて発生率が減少していることは結核予防指針が機能していることを示している(表2)。しかし, エタネルセプトの調査ではINH予防投与が行われているにもかかわらず3例に結核が発症していることから, 抗結核薬を予防投与していれば100%安全というわけではない。

3. ニューモシスティス肺炎(PCP)

インフリキシマブ市販後調査で22例(0.4%), エタネルセプトで16例(0.23%)のPCPが報告され, ほとんどが重症例である。インフリキシマブ投与例では平均年齢64歳と高齢で, 発症時期も平均2.8回目投与後と早期に発症している。エタネルセプト投与例でも, 発症例の平均年齢は65歳で, 治療開始後平均約90日で発症しており, 14例(94%)がステロイド併用例であった。PCPを完全に予防することはできないので, 重要なのは

危険因子の把握とハイリスク例へのST合剤予防投与, 早期発見・早期治療である。両薬剤の市販後調査から高齢, 既存肺病変, ステロイド併用が危険因子としてあげられる。危険因子がある例では, 定期的な β -D-グルカンのモニタリングを行い, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難など初期症状に注意する。ST合剤の予防投与が必要な症例に関しては明確な基準はない。ST合剤は葉酸代謝阻害作用があり, MTXの併用注意薬にあげられているため, 広く使用することはできない。著者らは β -D-グルカンをモニターし, 基準値を超えた場合はST合剤(バクタ[®]錠)2~4錠/日, 週2日投与している。

間質性肺炎

1. TNF阻害薬の本邦市販後調査における間質性肺炎の頻度

インフリキシマブとエタネルセプトの市販後調査では, それぞれ25例(0.5%), 44例(0.62%)の間質性肺炎の報告がみられる(表2, 3)⁴⁾⁵⁾。発症例の平均年齢は両薬剤とも60歳代(インフリキシマブ62.9歳, エタネルセプト65.5歳)で, 発現時期はインフリキシマブ平均2.8回投与後, エタネルセプト投与開始後平均84.5日である。MTXを中心とした他の治療薬の併用もあり, 因果関係が明確でないものもある。しかし, 後述するように, TNF阻害薬使用中の間質性肺炎の発症や急性増悪の報告が24例みられており, 単剤でも発症している症例もあることから, インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブと関連する間質性肺炎があるものと推定される。頻度は少ないが, 死亡例もあることから, 今後詳細な検討が必要である。

2. TNF阻害薬使用中にみられる間質性肺病変の特徴と対策

表5にTNF阻害薬関連間質性肺炎の報告例をまとめる。インフリキシマブ16例^{6)~12)}, エタネルセプト7例^{13)~16)}, アダリムマブ2例¹⁷⁾¹⁸⁾が報告されている。

インフリキシマブ治療中の間質性肺炎の報告例を分析すると臨床像は2つに大別できる。1つは長期MTX治療を行っている症例にインフリキシマブを併用後, 短期で間質性肺炎が発症する

表 5 TNF阻害薬関連間質性肺炎の報告例

製剤	報告者・年	肺病変タイプ	年齢/併用DMARDs	発症時期	治療と転帰	既存の肺病変
インフリキシマブ	Kramer N Arthritis Rheum 2002	INF導入後の MTX間質性肺炎の発症	63歳, 女性 MTX 15mg	3回目の 点滴後	薬剤中止と高用量ステロイド で改善	(-)
	Kramer N Arthritis Rheum 2002	INF導入後の MTX間質性肺炎の発症	80歳, 女性 MTX 25mg SASP	3回目の 点滴後	薬剤中止と高用量ステロイド で改善	(-)
	Kramer N Arthritis Rheum 2002	INF導入後の MTX間質性肺炎の発症	64歳, 女性 MTX 25mg CsA 5 mg/kg	3回目の 点滴後	薬剤中止と高用量ステロイドで 改善	(-)
	Courtney PA Arthritis Rheum 2003	INF導入後の MTX間質性肺炎の発症	72歳, 女性 MTX 10mg	3回目の 点滴後	死亡	(-)
	Chatterjee S Scand J Rheum 2004	線維化を伴う肺炎 線維化を伴う肺炎	84歳, 女性 LEF 10mg	2回目の 点滴後	INF中止, LEF継続 未回復, 呼吸不全持続 ステロイド未使用	(-)
	Villeneuve E J Rheumatol 2006	線維化を伴わない肺炎	70歳, 男性 MTX 22.5mg	3回目の 点滴後	薬剤中止, 高用量ステロイド で改善も病変残存 MTX再開も増悪(-)	(-)
	Ostör AJK J Rheumatol 2006	線維化を伴う肺炎	67歳, 男性 アザチオプリン 200mg	3回目の 点滴後	薬剤中止, 高用量ステロイド +シクロホスファミド点滴, 死亡	(+) 肺底部線維化 極軽度
	Ostör AJK J Rheumatol 2006	GGAと線維化の急速進行 (急性UIP)	61歳, 女性 アザチオプリン 150mg	2回目の 点滴後	高用量ステロイドで部分改善, その後, 呼吸不全進行 シクロホスファミド静注開始も死亡	(+) 肺底部線維化
	Ostör AJK J Rheumatol 2006	急速な線維化の拡大, 肺容積縮小	75歳, 女性 アザチオプリン 50mg	2回目の 点滴後	死亡, ステロイド, 免疫抑制剤 投与なし	(+) 軽度の線維化, 肺気腫
	Ostör AJK J Rheumatol 2006	UIP急速進行	68歳, 女性 LEF 20mg	3回目の 点滴後	死亡, ステロイド, 免疫抑制剤 投与なし	(+)
	Ostör AJK J Rheumatol 2006	BOOP	49歳, 女性 アザチオプリン 100mg	3回目の 点滴後	自然改善 ステロイド療法なし	(-)
	Mori S Mod Rheumatol 2006	INF導入後の MTX間質性肺炎の発症	66歳, 女性 MTX 8 mg	2回目の 点滴後	薬剤中止と高用量ステロイド で改善	(-)

(つづく)

エタネルセプト	Tengstrand B Lakartidningen 2005	65歳, 女性 アザチオプリン	投与開始後 2か月	死亡	(+)
	Tengstrand B Lakartidningen 2005	67歳, 女性 MTX	投与開始後 2か月	中等度改善, 呼吸不全残存	(+)
	Tengstrand B Lakartidningen 2005	66歳, 女性 MTX	投与開始後 20か月	死亡	(+)
	Tengstrand B Lakartidningen 2005	74歳, 女性 MTX 10mg	投与開始後 41か月	死亡	(-)
	Peno-Green L Chest 2002	GGA, 小葉間隔壁肥厚, サルコイドーシス類似	投与開始後 2か月	薬剤中止と高用量ステロイド で著明改善	(-)
	Lindsay K Rheumatology 2006	広範囲なGGA	6回目の 注射後	薬剤中止と高用量ステロイド で改善. MTX再開	(+) COPD
	Lindsay K Rheumatology 2006	広範囲なGGA	12回目の 注射後	高用量ステロイド治療も死亡	(+) リウマチ肺: UIP
	Quintos-Macasa AM South Med J 2006	広範囲なGGA	投与開始後 11か月	薬剤中止と高用量ステロイド で回復. LEF再開再発(-)	(-)
	Hagiwara J Rheumatol 2007	新たなGGA	投与開始後 8週間	薬剤中止と高用量ステロイド で改善	(+) リウマチ肺: 蜂巢肺
	Tengstrand B Lakartidningen 2005	61歳, 女性 ETN単剤	投与開始後 2か月	中等度改善 呼吸不全+	(+)
アダリムマブ	Tengstrand B Lakartidningen 2005	73歳, 男性 SASP+HCQ	投与開始後 51か月	死亡	(+)
	Huggett MT Rheumatology 2006	広汎な蜂巢肺 (急速な肺線維化進行)	投与開始後 10か月	薬剤中止とステロイドで一部 改善, その後死亡	(-)
	Schoe A Arthritis Rheum 2006	広汎な蜂巢肺 (急速な肺線維化進行)	投与開始後 2~3か月	薬剤中止と高用量ステロイド で改善. 一部線維化の残存	(-)

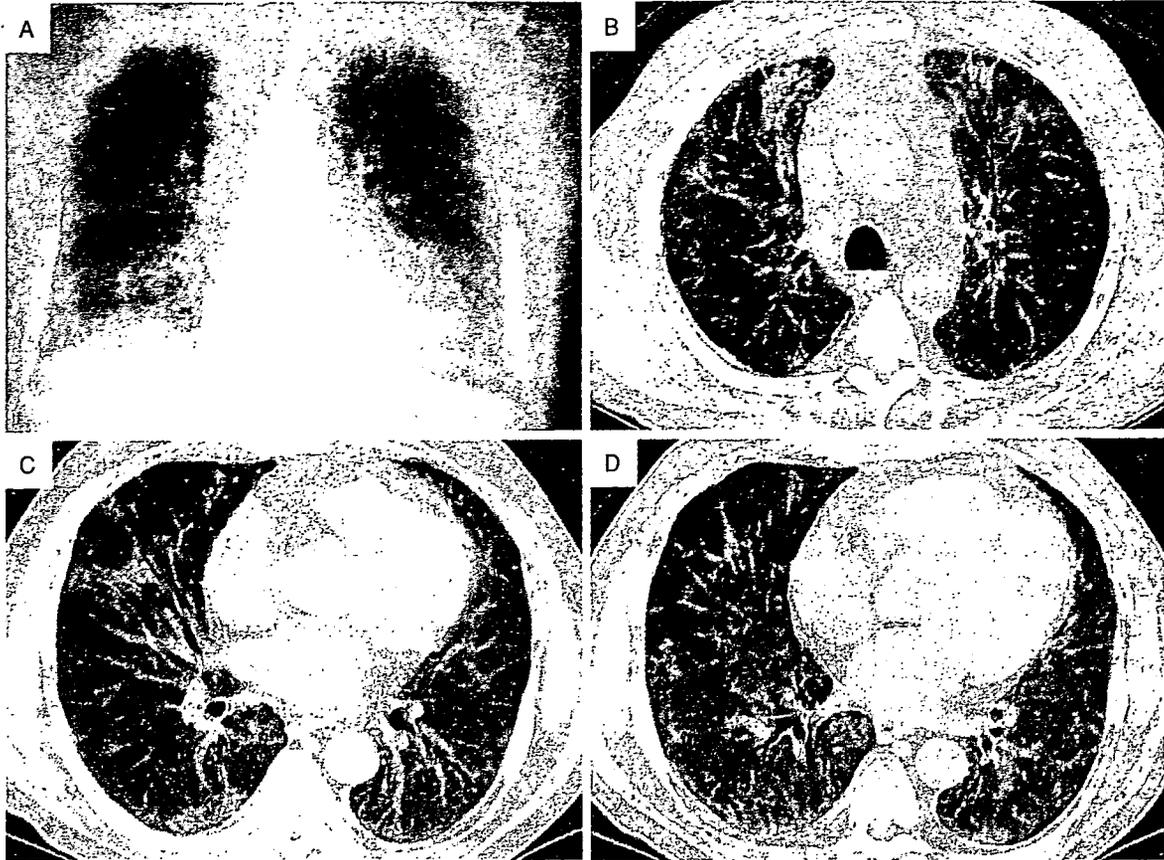


図2 MTX, インフリキシマブ投与中に発症した間質性肺炎
発症時; A: 胸部単純XP, B~D: 胸部CT.

ケースである⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。もう1つは既存の肺病変がインフリキシマブ併用後急性増悪する場合である¹⁰⁾¹²⁾。前者は、MTX間質性肺炎と同じ臨床経過で、線維化を伴わない肺肺炎で過敏反応型の薬剤性間質性肺炎に矛盾しない臨床像である。併用DMARDsはMTXが多く、予後は一般に良く、薬剤の中止と高用量ステロイドが奏効している。一方、後者は肺底部に線維化、蜂窩肺がある症例にインフリキシマブ投与後、急速にすりガラス陰影が広がり線維化が進行するタイプである。ステロイド、免疫抑制薬治療に反応せず死亡する例が多い。併用DMARDsはアザチオプリンが多いが、MTX、レフルノミド(LEF)併用例もある。一部の症例を除き、どちらの病型もインフリキシマブ2~3回目の投与後発症しているのが特徴である。

著者もインフリキシマブ+MTX治療中に間質性肺炎が発症した症例を経験している。

患者は64歳、男性。2004年8月にインフリキ

シマブ治療導入、経過良好で8週ごとに投与を継続していた。2006年10月、呼吸困難で受診、SaO₂ 93%と低酸素血症を認め、KL-6 1,200, SP-D 300と高値を示した。β-D-グルカンは正常範囲で、クラミジア、マイコプラズマなど病原体の検索ではすべて陰性であった。胸部CTでは広範なすりガラス陰影、小葉間隔壁肥厚、牽引性気管支拡張症を認めた(図2)。MTX, インフリキシマブを中止し、ステロイドパルス療法を行い、その後順調に回復した。本例はその後エタネルセプト単剤治療で関節症状は改善しており、間質性肺炎の再発は今のところない。

エタネルセプトに関連する間質性肺炎の報告は7例みられる。Peno-Greenら¹³⁾がはじめて報告した例は、エタネルセプト単剤治療中の発症で、組織学的に巨細胞を伴う肉芽腫性炎症がみられている¹³⁾。ステロイド治療にすみやかに反応しており、薬剤に対する過敏反応が発症機序と推定されている。また、既存のリウマチ性肺病変が

ある症例に、新たに広範なすりガラス陰影が出現した症例も、ステロイドで改善している場合もあるが、死亡例もみられる。併用薬剤は、MTX 2例、MTX以外のDMARDs(LEF, サラゾスルファピリジン, プシラミン)3例、エタネルセプト単剤2例であるが、併用薬剤により予後の差はない。既存のリウマチ性肺病変がある症例に広範なすりガラス陰影が出現した例では予後不良な傾向がある。

アダリムマブ関連間質性肺炎の報告は2例だけであるが、過敏反応型薬剤性間質性肺炎とは異なり、急速な肺線維化の進行が特徴である¹⁷⁾¹⁸⁾。1例は単剤治療で、1例はMTX併用例である。ステロイド治療には一部反応しているが、肺の線維化は残存し、1例は死亡している。

以上のように、TNF阻害薬使用中の間質性肺炎の報告は年々増加しているが、因果関係や発症機序については明らかではない。しかし、単剤治療中に発現している例や間質性肺炎改善後、DMARDsを再開しても再発していない症例があることから、TNF阻害薬が発症に強く関与している例があることは間違いない。現時点では、TNF阻害薬使用中に発熱、咳嗽、呼吸困難がみられたら、感染症とともに間質性肺炎も考慮して対処する。薬剤を中止し病原体の検索や血清反応、病理組織検査など感染症の鑑別をすみやかに行うと同時に、間質性肺炎が否定できなければ高用量ステロイドで治療を開始してもよいと考える。また、既存の肺病変がある症例に広範なすりガラス陰影や急速な線維化の進行がみられた場合は予後不良であることから、TNF阻害薬開始時にはHRCTを行い結核のスクリーニングとともに間質性肺病変の有無を確認し慎重に適応を判断する姿勢が重要である。

文 献

- 1) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies : systematic review and meta-analysis of harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006 ; 295 : 2275.
- 2) Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 1754.
- 3) Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1157.
- 4) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Aug 2 [Epub ahead of print].
- 5) エンブレル適正使用情報Vol. 6. 東京：ワイス株式会社；2007.
- 6) Kramer N, Chuzhin Y, Kaufman LD, et al. Methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 ; 47 : 670.
- 7) Courtney PA, Alderdice J, Whitehead EM, et al. Comment of methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 : 617.
- 8) Chatterjee S. Severe interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *Scand J Rheumatol* 2004 ; 33 : 276.
- 9) Villeneuve E, St-Pierre A, Haraoui B. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 1189.
- 10) Ostör AJK, Chilvers ER, Somerville MF, et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 622.
- 11) Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, et al. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor α -neutralizing antibody. *Mod Rheumatol* 2006 ; 16 : 251.
- 12) Tengstrand B, Ernestam S, Engvall IL, et al. TNF blockade in rheumatoid arthritis can cause severe fibrosing alveolitis. Six case reports. *Lakartidningen* 2005 ; 102 : 3788.
- 13) Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T, et al. Lung

- injury linked to etanercept therapy. *Chest* 2002 ; 122 : 1858.
- 14) Lindsay K, Melsom R, Jacob BK, et al. Acute progression of interstitial lung disease : a complication of etanercept particularly in the presence of rheumatoid lung and methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45 : 1048.
- 15) Quintos-Macasa AM, Quinet R. Enbrel-induced interstitial lung disease. *South Med J* 2006 ; 99 : 783.
- 16) Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, et al. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 1151.
- 17) Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45 : 1312.
- 18) Schoe A, van der Laan-Baalbergen NE, Huzinga TW, et al. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum* 2006 ; 55 : 157.

* * *

NSAID 胃粘膜障害 予防・治療 抗潰瘍薬の投与

PG 製剤

鈴木康夫 齋藤榮子 若林孝幸 諏訪 昭

Prevention and treatment of NSAIDs-induced gastrointestinal complications
by prostaglandin derivativesYasuo Suzuki, Eiko Saito, Takayuki Wakabayashi, Akira Suwa
Division of Rheumatology, Tokai University School of Medicine

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for the treatment of many rheumatic diseases. Gastrointestinal ulcers are the most important complication during long-term NSAIDs therapy and sometimes, serious complications, such as perforation, stenosis, and bleeding occurs. Recently, use of COX-2 selective NSAIDs reduced such complications, however the increase of cardiovascular risks has been reported. Administration of misoprostol, one of the prostaglandin derivatives has been proven to be effective for both prevention and treatment of gastrointestinal ulcers associated with NSAIDs therapy and is recommended by the Japanese guidelines. In addition, the reduction of NSAIDs-related serious complications, such as perforation, stenosis, and bleeding have been reported with misoprostol therapy. The important side effects include abdominal pain, flatulence, and diarrhea.

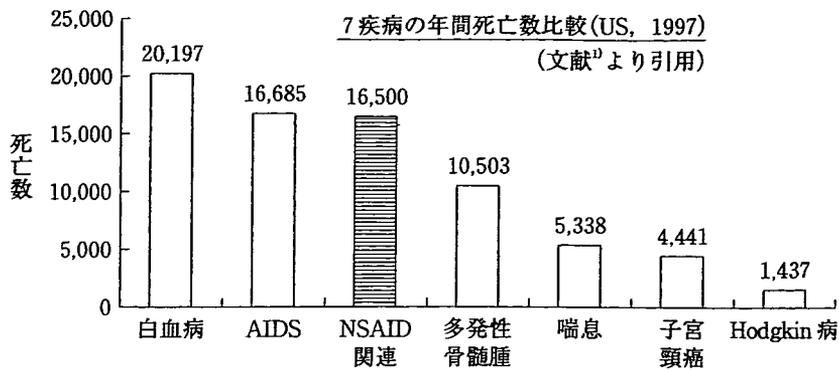
Key words: NSAIDs, gastrointestinal complications, prostaglandin derivatives, misoprostol

はじめに

関節リウマチ (RA) や変形性関節症 (OA) では非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) を長期に投与する機会が多いが、その際に最も注意すべき副作用が上部消化管障害である。米国の調査では RA や OA で NSAIDs を内服している患者では年間 1,000 人あたり 7.3-13 人に重症消化管合併症が発生している¹⁾。また、NSAIDs に関連した副作用死は毎年 16,500 人であり、AIDS と同程度と報告されている (図 1)。我が国で日本リウ

マチ財団が 1991 年に行った調査では NSAIDs 服用者の 62.2% に上部消化管病変がみられた²⁾。最近の報告でも NSAIDs 服用者の消化管病変有病率は減少していなかった (図 1)³⁾。そのため、NSAIDs の開発や使用に当たっては有効性もさることながら、上部消化管障害を減少させることに比重がおかれている。最近では消化管障害の頻度が少ない COX-2 に選択性の高い NSAIDs が使用される傾向がある。しかし、米国で COX-2 に選択性が高いロフェコキシブが血栓・心血管系合併症の増加のため市場から撤退するな

東海大学医学部内科学系リウマチ内科学



我が国における NSAIDs 起因性上部消化管障害の実態調査

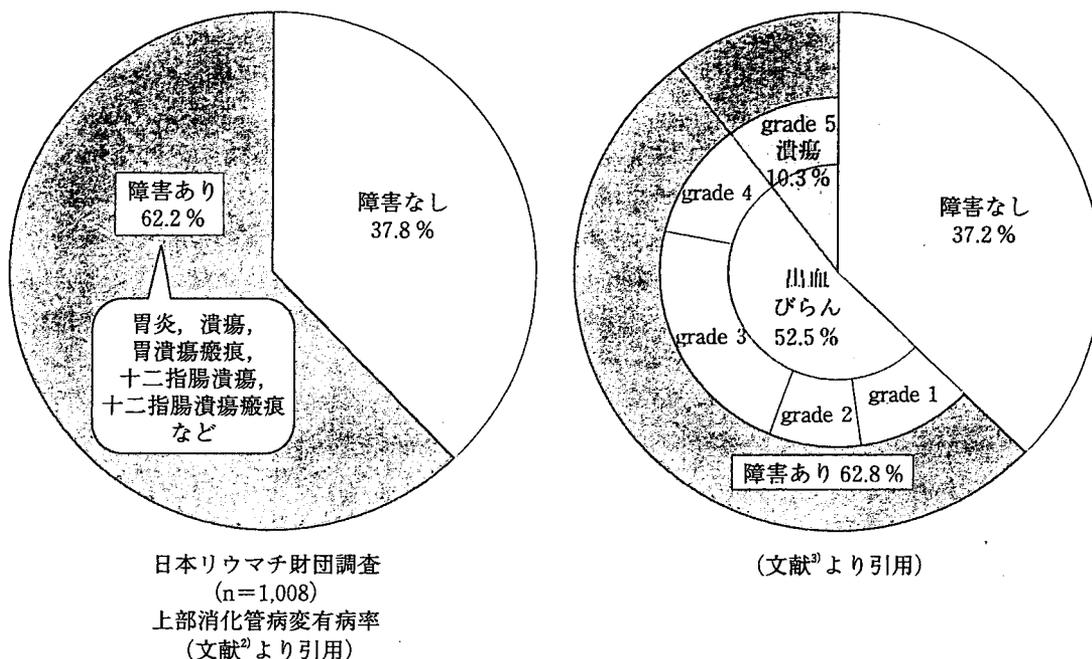


図 1 NSAIDs 起因性上部消化管障害の疫学

ど, コキシブ系 COX-2 特異的阻害薬では新たな問題が生じている⁴⁾. したがって, 従来型 NSAIDs がまだ使用される機会も多く, その際の上部消化管障害の予防戦略として H₂ 受容体拮抗薬, プロトンポンプ阻害薬, プロスタグランジン (PG) 製剤の併用が重要になる.

本稿では, NSAIDs 誘発上部消化管障害の予防戦略としての PG 製剤について, 有効性を中心に解説する.

1. PG 製剤の種類と薬理効果

PG 製剤としてはオルノプロステル(ロノック[®];

アロカ[®])が最も早く開発されたが, 消化管副作用のため高用量では使用しづらく, ミソプロストール(サイトテック[®]), エンプロステル(カムリード[®])が使用される. 我が国で NSAIDs 使用時の上部消化管障害の予防治療において保険適用をもっているのはミソプロストールだけである.

通常は, 1回 200 μg, 1日 4回内服するが, 4回服用すると, 腹痛などの消化管副作用の頻度が高い⁵⁾. 1日 2-3回の投与でも効果は示されているので, 効果を見ながら漸増してもよいし, 副作用時には減量して継続できる場合もある(図 2).

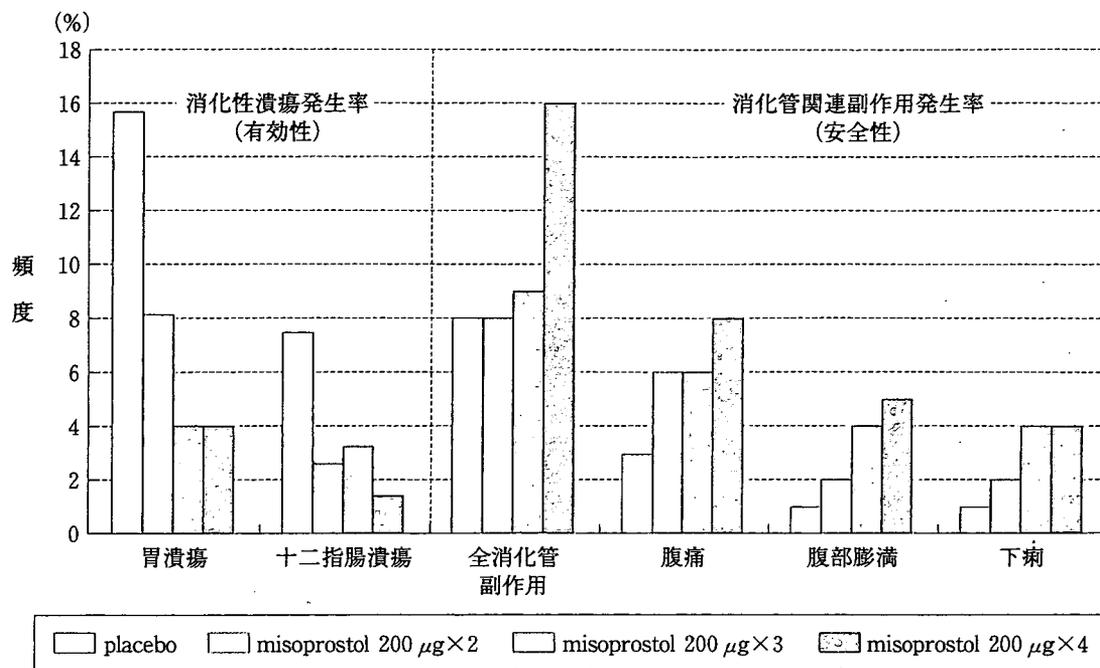


図2 ミソプロストールのNSAID誘発性潰瘍に対する効果と副作用—用量との関係—
(文献⁹⁾より引用)

NSAID潰瘍の発症には多因子が関与している。局所的にはNSAIDsの酸としての胃腸粘膜への毒性や胃粘膜の疎水性低下の関与が指摘されているが、重要なのはCOX-1阻害による胃粘膜でのPG抑制である。PG低下は胃粘液、重炭酸の分泌減少、胃粘膜の血流低下、上皮細胞の増殖低下をもたらし、胃粘膜の防御因子を低下させる。したがって、PG製剤の投与はNSAID潰瘍の予防治療の重要な戦略である。

2. NSAIDs誘発消化管障害に対する治療効果と予防効果

a. 治療効果(潰瘍治癒, 再発予防効果)

我が国のガイドラインではNSAID潰瘍の治療に関して、NSAIDsの中止とともにPPIとPG製剤の投与が推奨されている⁹⁾。しかし、その根拠は海外のエビデンスに基づいている。

海外でNSAIDs服用中に内視鏡で潰瘍が確認された症例を対象にプラセボとミソプロストールの効果を比較した試験ではミソプロストールの潰瘍治癒促進効果が確認されている。Rothらはアスピリン高用量を服用中の関節炎患者で

内視鏡スコアがgrade 3以上の症例を対象にアスピリンを継続しながらプラセボとミソプロストール800 μ gの効果を比較した。ミソプロストール群では8週後に62%で胃十二指腸潰瘍の改善がみられたが、プラセボ群では32%であった⁷⁾。一方、内視鏡的に潰瘍がみられた症例に対して、NSAIDsを中止して、プラセボとミソプロストール800 μ gの効果を二重盲検多施設試験で比較した成績では、4週目の治癒率はミソプロストール群83%でプラセボ群61%より有意に高かった⁸⁾。プラセボ群でもNSAIDs中止によりかなりの症例は潰瘍が治癒することを示している。

同様の潰瘍治癒促進効果はエンプロスチルでも報告されている⁹⁾。NSAIDsやアスピリンを最低1カ月内服し内視鏡で潰瘍あるいはびらんが証明された患者にプラセボあるいはエンプロスチル35 μ gを2-3回投与し、NSAIDsは継続投与した。6週目の潰瘍治癒率はプラセボ群14%に対して、エンプロスチル群では57-68%であった。NSAIDsを中止しない状態でも、エンプロスチル投与により6週目で約2/3、9週目で

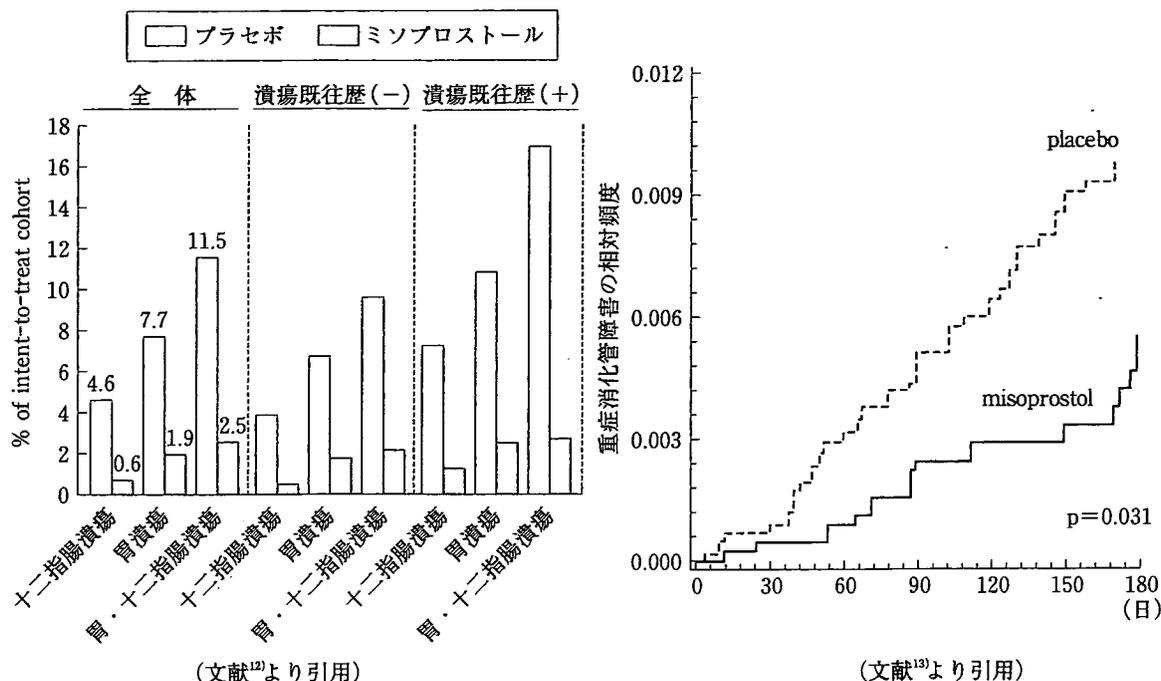


図3 NSAIDs服用患者におけるミソプロストールの上部消化管潰瘍および重症上部消化管障害予防効果

約3/4の症例が治癒したことになる。

b. 予防効果(図3)

ミソプロストールのNSAIDs関連消化管障害に対するミソプロストールの予防効果を検討した成績は多い。Grahamらは胃痛を伴うNSAIDs服用中の変形性関節症患者において、内視鏡的に潰瘍がみられなかった症例にNSAIDsを継続しながらプラセボとミソプロストール400 μ g、800 μ g/日を3カ月間投与した。プラセボ群では21.7%の症例に胃潰瘍が発症したが、ミソプロストール400 μ g/日では5.6%、800 μ g/日投与では1.4%と有意に潰瘍発症率が低かった¹⁰⁾。

一方、Boltenらはジクロフェナック50mg+プラセボとジクロフェナック+ミソプロストール200 μ gを変形性関節症に対して1日2-3回投与して、胃十二指腸に対する安全性を検討した¹¹⁾。プラセボ群で潰瘍が4%、grade 3以上のびらんが30%みられたのに対して、ミソプロストール群では各々0%、16%と胃十二指腸病変が有意に少なかった。

その後の大規模多施設無作為二重盲検試験でも、ミソプロストール1日800 μ gの投与は

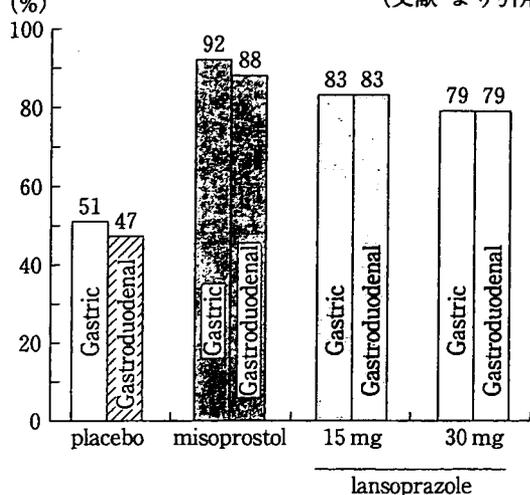
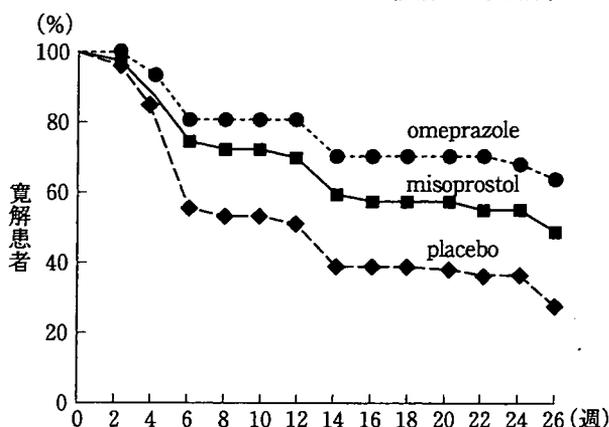
NSAIDs投与中の胃十二指腸潰瘍の発生を有意に抑制し、その効果は潰瘍既往歴のある症例でも明らかであった(図3)¹²⁾。

NSAIDsによる上部消化管障害で重要なのは穿孔、閉塞(狭窄)、出血(吐血、下血)などの重篤な合併症である。Sliversteinらは、ミソプロストールの重篤な上部消化管合併症の予防効果を多施設二重盲検試験で検討した。プラセボ群では重篤な合併症が33/4,039例発生したが、ミソプロストール群では16/4,404例と、発生頻度が51%低下した。重症消化管合併症の相対頻度を時間経過でみると図3のごとくミソプロストールは有意に重篤な合併症を減少させた¹³⁾。

3. 攻撃因子阻害薬との有効性比較

a. H₂受容体拮抗薬(H₂RA)との比較

Raskinらはラニチジン(150mg \times 2)とミソプロストールのNSAIDs潰瘍予防効果を二重盲検試験で比較した¹⁴⁾。胃潰瘍の発生率はミソプロストール群で0.56%とラニチジン群5.67%より有意に少なかった。十二指腸潰瘍の発生率は両群で差はなかった(1.10% vs 1.08%)。胃十

NSAIDs 投与中 (12 週) の上部消化管潰瘍未発生比率
(文献¹⁶⁾より引用)潰瘍寛解後の維持療法におけるミソプロストール、
オメプラゾールの寛解維持率 (文献¹⁵⁾より引用)図4 NSAIDs 誘発上部消化管潰瘍に対するミソプロストールの抑制効果
—プロトンポンプ阻害薬との比較—

二指腸潰瘍予防効果は H₂RA より PG 製剤の方が優れている成績である。

b. プロトンポンプ阻害薬 (PPI) との比較 (図 4)

NSAIDs 潰瘍の予防・治療効果について PG 製剤と PPI を比較した成績では、同等の有効性が報告されている。内視鏡的に胃十二指腸の潰瘍・びらんを認めた NSAIDs 長期服用の関節炎患者においてオメプラゾール 20, 40 mg あるいはミソプロストール 800 μg/日の治療効果を二重盲検試験で比較した成績が報告されている (Omeprazole vs Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management: OMNIUM study)。8 週後の治療率はオメプラゾール 20 mg 群 : 76 %, 40 mg 群 : 75 %, ミソプロストール群 : 71 % であった。オメプラゾール群では十二指腸潰瘍治療率が高く、逆に胃潰瘍治療率はミソプロストール群が高かった。潰瘍が治療した症例を、オメプラゾール 20 mg, ミソプロストール, プラセボの 3 群に分けて寛解維持効果を比較した。図 4 のごとく治療期間中の寛解維持率は、オメプラゾール群 61 %, ミソプロストール群 47 % とプラセボ群 27 % に比べ有意に高く、オメプラゾールの寛解維持効果は PG 製剤より優れていた¹⁵⁾。

一方、潰瘍既往歴のある NSAIDs 服用患者を対象に、ランソプラゾール 15, 30 mg/日とミソプロストール 800 μg/日の潰瘍予防効果を検討した成績がある。胃潰瘍が起きなかった症例の比率はミソプロストール群 92 %, ランソプラゾール 15 mg 群 : 83 %, 30 mg 群 : 79 % とプラセボ群 51 % に比べ優に高く、両薬剤間で差はなかった¹⁶⁾。

4. 副作用

PG 製剤特有の副作用は下痢、腹痛、腹部膨満、消化不良などの胃腸症状である。

ミソプロストールの有効性と安全性を用量比較試験で検討した成績では、腹痛、腹満、下痢はミソプロストール群でプラセボ群より有意に多く、副作用の発現頻度には用量依存性があった⁵⁾ (図 2)。また、ラニチジンやオメプラゾール、ランソプラゾールとの比較試験でも、消化管症状による脱落はミソプロストール群が有意に多かった。

エンプロスチルのプラセボ対照比較試験では下痢、腹痛が 35 μg, 1 日 3 回投与群で有意に多かった (下痢 : プラセボ群 25 %, 35 μg × 2 回 45 %, 35 μg × 3 回 78 %, 腹痛 : プラセボ群 25 %, 35 μg × 2 回 23 %, 35 μg × 3 回 33 %) ⁹⁾。

表 1 NSAID 関連胃腸障害の予防戦略の有効性比較—メタ分析—(文献¹⁷⁾より改変)

	Cox-2 非選択性 NSAID				
	H2 blocker vs placebo	PPI vs placebo	misoprostol vs placebo	vs Cox-2 比較的 選択阻害薬	vs Cox-2 特異的 阻害薬
症例数	2,621	1,358	16,945	28,178	25,564
重症消化管合併症	0.33(0.0, 8.1) ×	0.46(0.1, 2.9) ×	0.57(0.4, 0.9) ○	0.61(0.3, 1.1) ×	0.55(0.4, 0.8) △
症候性消化管潰瘍	1.46(0.1, 35.5) ×	0.09(0.0, 0.5) △	0.36(0.2, 0.7) ○	0.41(0.3, 0.7) ○	0.49(0.4, 0.6) ○
胃腸症状	0.72(0.6, 0.9) △	0.37(0.3, 0.5) ○	0.97(0.7, 1.4) ×	0.73(0.7, 0.8) ○	0.81(0.7, 0.9) ○
内視鏡確認潰瘍	0.55(0.4, 0.7) ○	0.37(0.3, 0.5) ○	0.33(0.3, 0.4) ○	0.41(0.2, 1.1) ×	0.25(0.2, 0.3) ○
胃腸障害による脱落	0.71(0.4, 1.2) ×	0.45(0.3, 0.8) ×	1.36(1.3, 1.5) ×	0.63(0.6, 0.7) ○	0.69(0.6, 0.8) △

重症消化管合併症：出血，穿孔，閉塞。

H2 blocker: H2 受容体拮抗薬, PPI: プロトンポンプ阻害薬。

Cox-2 比較的選択阻害薬：エトドラク，メロキシカム，ナブメトン，ニメスリド。

Cox-2 特異的阻害薬：セレコキシブ，ロフェコキシブ。

○：予防効果あり，△：予防効果の報告があるが異なる報告もあり，×：予防効果なし。

以上より，ミソプロストール 200 μ g，1 日 4 回，エンプロスチル 35 μ g，1 日 3 回の投与は下痢や腹痛による脱落頻度が多いので，NSAIDs が中止できれば低用量（ミソプロストール 2-3 回，エンプロスチル 2 回）でも効果は十分期待できる。

5. NSAIDs 誘発消化管障害の予防戦略

近年，NSAIDs 潰瘍の予防には COX-2 選択性の高い NSAIDs の使用が注目され，一時は米国の NSAIDs 市場のほとんどがコキシブ系 NSAIDs で占められた。しかし，心血管系・血栓合併症の増加が明らかになってから，NSAIDs 誘発消化管障害の予防戦略にも見直しが必要となった。COX-2 選択性の NSAIDs もまだ使用される状況は続くと考えられる。その際，潰瘍の予防には COX 非選択性 NSAIDs+H₂RA，PPI，PG 製剤あるいは COX-2 選択性 NSAIDs の使用

という選択肢が考えられる。これらの 5 つの戦略の有効性をメタ分析で比較した報告がある（表 1）¹⁷⁾。この報告ではコキシブ系 NSAIDs は予防薬を併用せずとも重症例を含め消化管障害が少なかった。我が国で使用されているエトドラクやメロキシカムでも症候性潰瘍の減少が確認されている。一方，COX 非選択性 NSAIDs 使用時の消化管障害予防には H₂RA の効果は不十分であり，他のメタ分析¹⁸⁾でも十二指腸病変の予防効果のみあり，胃潰瘍予防効果はなかった。これに対して，PPI や PG 製剤は胃十二指腸潰瘍予防効果は明らかであった。特に，胃潰瘍に対してはミソプロストール，十二指腸潰瘍に対しては PPI がより優れていた。PG 製剤を使用する際は胃十二指腸潰瘍の既往歴や下痢，腹痛などの副作用を考慮して，適応や投与量を決定することが望ましい。

■ 文 献

- 1) Wolfe MM, et al: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* **340**: 1888-1899, 1998.
- 2) 塩川優一ほか: 日本リウマチ財団委員会報告—非ステロイド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) 矢島弘嗣ほか: NSAIDs長期服用患者における胃粘膜障害の発症状況に関する疫学調査. *Ther Res* **27**(6): 1211-1217, 2006.
- 4) Solomon SD, et al: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* **352**: 1071-1080, 2005.
- 5) Raskin JB, et al: Misoprostol dosage in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers; a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* **123**: 344-350, 1995.
- 6) 科学的根拠 (evidence) に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究. <http://minds.jcqhc.or.jp/G0000021-0012.html>
- 7) Roth S, et al: Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Intern Med* **149**: 775-779, 1989.
- 8) Jaszewski R, et al: Treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcers with misoprostol. A double-blind multicenter study. *Dig Dis Sci* **37**: 1820-1824, 1992.
- 9) Sontag SJ, et al: Healing of NSAID-induced gastric ulcers with a synthetic prostaglandin analog (Enprostil). *Am J Gastroenterol* **89**: 1014-1020, 1994.
- 10) Graham DY, et al: Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2**: 1277-1280, 1988.
- 11) Bolten W, et al: The gastrointestinal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheumatol* **31**: 753-758, 1992.
- 12) Graham DY, et al: Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* **119**: 257-262, 1993.
- 13) Silverstein FE, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* **123**: 241-249, 1995.
- 14) Raskin JB, et al: Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: A prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol* **91**: 223-227, 1996.
- 15) Hawkey CJ, et al: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* **338**: 727-734, 1998.
- 16) Graham DY, et al: Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* **162**: 169-175, 2002.
- 17) Hooper L, et al: The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* **329**: 948-958, 2004.
- 18) Rostom A, et al: Review: misoprostol, double dose H2 receptor antagonists, and proton pump inhibitors reduce GI ulcers in long term NSAID use. *Evi Based Med* **6**: 88, 2001.