

症例報告

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

岩手医科大学外科学講座, 同 第2病理学講座¹⁾, 岩手県立釜石病院外科²⁾

星川 浩一 吉田 徹²⁾ 佐藤耕一郎²⁾ 加藤 丈人²⁾
小原 眞²⁾ 八島 良幸²⁾ 佐藤 孝¹⁾ 若林 剛

アスピリン腸溶剤内服によると思われる多発大腸潰瘍とその穿孔を起こし、緊急手術を施行したまれな症例を経験したので報告する。症例は78歳の女性で、心房細動、僧帽弁閉鎖不全症に対してアスピリン腸溶剤(100mg)1錠/日を内服していた。腹痛・嘔吐が出現し当院を受診。下腹部全体に圧痛および筋性防御を認め、腹部CTでは小腸の拡張と腹水を認め、腸穿孔による汎発性腹膜炎の診断で緊急手術を行った。開腹時黄色混濁腹水を認め、S状結腸に径3mm大の穿孔部を認めた。術中内視鏡検査ではS状結腸から下行結腸にかけて粘膜面に多発性の深い潰瘍が認められた。結腸左半切除と人工肛門造設を行った。病理組織学的診断では、筋層に達する潰瘍形成、炎症性細胞浸潤が見られるほか、憩室炎、慢性炎症性腸疾患は否定的で血栓・塞栓なども認められなかった。アスピリンによる大腸潰瘍・穿孔を強く疑った。術後は合併症なく経過し、人工肛門閉鎖術を施行後に軽快退院した。

はじめに

種々の non-steroidal anti-inflammatory drugs (以下、NSAIDs) 内服により上部だけではなく小腸、大腸にも粘膜病変を発生しうることが報告されている。NSAIDsによる下部消化管病変はNSAIDs起因性腸症と称され、内視鏡検査所見としては潰瘍、びらんおよび浮腫などを呈するが、穿孔を合併することはまれである。なかでも、大腸穿孔の報告例は検索しうるかぎり原著で8例のみであった。起因薬剤としては diclofenac sodium がもっとも多かった。アスピリン製剤が原因と考えられる大腸穿孔は海外文献1例報告があるのみで、本症例が本邦初と思われたので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：78歳、女性

既往歴：18歳、急性虫垂炎にて虫垂切除

現病歴：平成15年に僧帽弁閉鎖不全症、発作性心房細動を指摘され平成17年7月よりアスピリ

ン腸溶剤(商品名 バイアスピリン[®]) 100mg/日の内服を開始した。平成17年11月、突然の腹痛・嘔吐が出現し当院救急外来受診。

入院時現症：意識は清明。腹部はやや膨隆し、下腹部全体的に圧痛および筋性防御を認めた。

入院時検査所見：WBC 6,600/mm³, CRP 0.2 mg/dL と炎症反応を認めなかった。RBC 379×10⁴/mm³, Hb 11.6g/dL と軽度貧血を認めた。血液ガス分析 (room air) では、pCO₂ 29.3mmHg, pO₂ 99.1mmHg, BE-1.6mmol/L と若干の過換気と代謝性アシドーシスを認めた。

腹部単純X線検査：明らかな free air は認めなかった。

腹部造影CT：下行結腸～S状結腸の壁肥厚と周囲炎症所見を認めた (Fig. 1A)。骨盤内(膀胱子宮窩)に多量の腹水を認めた (Fig. 1B)。軽度小腸の拡張を認めたが、腸管の造影効果は均一で明らかな虚血性変化を示唆する所見はなかった。

以上より、下部消化管穿孔による急性汎発性腹膜炎の診断で緊急手術を施行した。

手術所見：下部消化管内視鏡検査を併施し開腹手術を施行した。開腹時に混濁した多量の腹水を

<2007年12月19日受理>別刷請求先：星川 浩一
〒020-8505 盛岡市内丸19-1 岩手医科大学外科学
講座

Fig. 1 Abdominal enhanced CT revealed the inflammation of the sigmoid-descending colon (white arrow, A) and a large quantity of ascites in the excavatio vesicouterina (B).



認めた。糞便臭はなかったが、腹水は混濁しており腸管穿孔を強く疑った。術中内視鏡検査所見では、S状結腸から下行結腸まで多発性の縦走潰瘍を認めた。脾彎曲部付近に凝血塊があり、その口側結腸は正常であった。漿膜面を検索すると、S状結腸に径3mmの膿苔を伴った穿孔部を認め潰瘍底と一致していた。その他、穿孔部周囲腸管の発赤を認めるほか、直動脈の拍動は確認でき、虚血性の所見はなかった。凝血塊を認めた下行結腸からS状結腸まで約60cmの結腸左半切除および横行結腸を用いた単孔式人工肛門造設手術を終了した。

切除標本検査所見：S状結腸から下行結腸にかけて最大長径52mmの多発性縦走潰瘍を認めた(Fig. 2A)。漿膜面では膿苔剝離部に径3mm、単発性の穿孔部を認め(Fig. 2B)、粘膜潰瘍部と一致していた。憩室は認めなかった。

病理組織学的検査所見：ルーベ像で、一部筋層に達する深い潰瘍と好中球浸潤を伴う膿瘍形成が

認められた(Fig. 3A)。潰瘍面では炎症細胞浸潤、壊死物質やフィブリンの析出を認めるが、Crohn病を疑わせる肉芽腫性病変は認めず、血管炎あるいは血栓・塞栓などによる虚血性病変は認めなかった。強拡大像では、杯細胞の減少と粘膜下層のリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認めるほか、アポトーシス小体が散見された(Fig. 3B)。非特異的炎症所見と考えられた。

術後経過：術後6日目より経口摂取開始し、54日目に人工肛門閉鎖術を施行し、合併症なく91日目に軽快退院した。術後1か月目に施行した上・下部消化管内視鏡検査では異常所見は認めなかった。

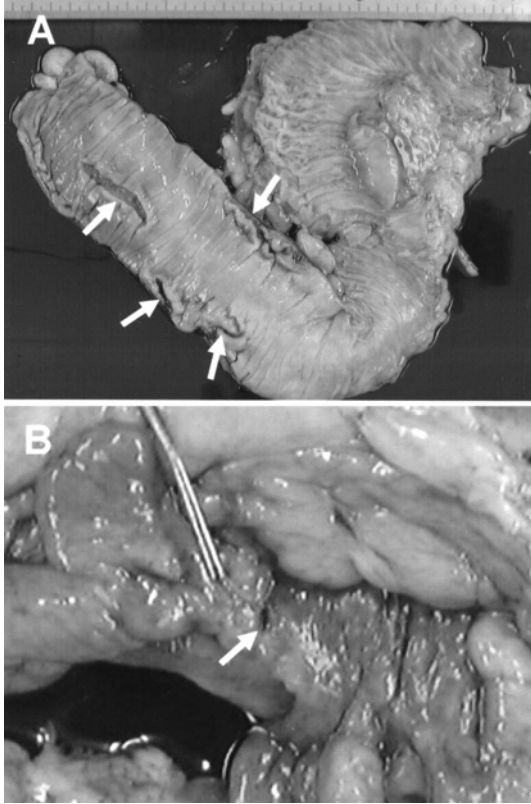
考 察

NSAIDsは世界的に汎用されている有用な薬剤であるが、一方で胃・十二指腸粘膜障害を惹起することが古くから知られている¹⁾。近年になり、NSAIDs服用により上部消化管だけではなく、下部消化管にも潰瘍、出血や狭窄などの病変が起こりえることが報告されてきた^{2)~4)}。

NSAIDs起因性腸症の診断基準は確立されていないものの、Goldsteinら⁵⁾による基準に加え、松本ら⁴⁾はすでに診断の確定したCrohn病、潰瘍性大腸炎、単純性潰瘍、腸管バーチェット病などの慢性炎症性腸疾患を除外したうえで、1)下部消化管にびまん性の炎症病変あるいは局所性の潰瘍病変の存在、2)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、3)便ないし生検組織の細菌培養検査が陰性、4)NSAIDsの中止あるいは変更のみで内視鏡的に治癒が確認、5)生検組織で特異的炎症所見を認めないものを診断基準として提唱している。

また、内視鏡検査所見より、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)アフタ様病変あるいは浮腫状粘膜が終末回腸に限局して認められる終末回腸炎型の3型に分類されている⁴⁾。組織像では、リンパ球を主体とした炎症性細胞の軽度~中等度の浸潤、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、あるいは虚血性腸炎に認め

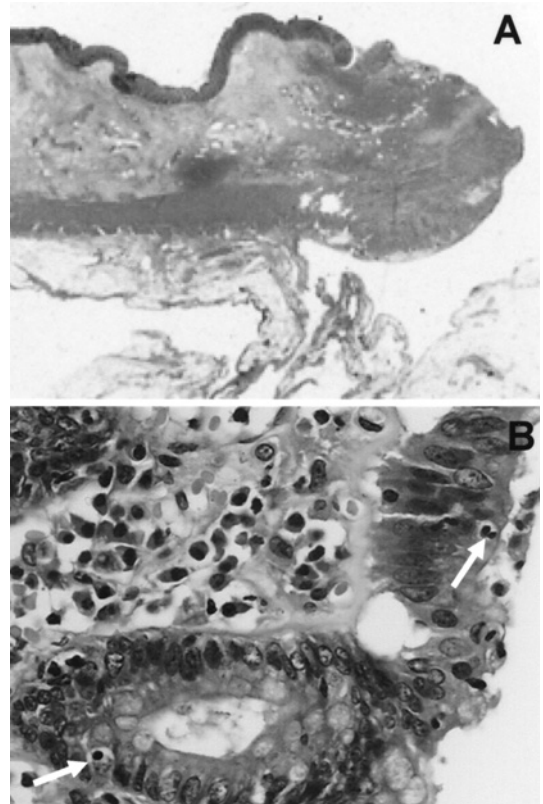
Fig. 2 The resected specimen of the sigmoid-descending colon. A : There were multiple linear ulcers on the mucosa (white arrows). There was no evidence of tumors or diverticulitis. B : A single perforation was found on the serosa (white arrow).



られるような、粘膜固有層の浮腫や立ち枯れ壊死像などが特徴とされている。また、陰窩の不整はあっても、構築の乱れや欠損は見られないことも特徴とされる⁵⁾⁶⁾。自験例でも上記に矛盾しない組織像であったと考えられる。

本症例では、抗生剤やステロイドの内服既往や慢性炎症性腸疾患の既往がなく、発症前よりNSAIDs (バイアスピリン[®]) 内服の既往があること、そして組織像では非特異的炎症所見を呈していたことから NSAIDs 起因性腸症が強く疑われた。さらに、風邪様症状や下痢症状がなく、バイアスピリン[®] を中止した術後の上・下部内視鏡検査で異常所見を認めなかったことから、前述の診断基準をほぼ満たしていると考えられた。

Fig. 3 Histopathological findings of the specimen showed nonspecific inflammation of the tissues. There were ulcers penetrating into the muscularis (A, H.E. $\times 5$). Mild infiltration of inflammatory cells was found in the submucosa. Apoptotic corpuscula were found in the epithelium (B, white arrows, H.E. $\times 400$).



NSAIDs 起因性腸症のなかでも、穿孔に至った症例はまれで、1983年から2007年8月までの期間において、医学中央雑誌でキーワード「NSAID」+「穿孔」、Entrez PubMed でキーワード「NSAID」+「perforation」で検索した結果、松本らの診断基準を満たしている症例は原著で8例のみであった^{7)~14)}。自験例を含めた平均年齢は70.4歳(31~94歳)、穿孔部位は盲腸3例、S状結腸2例、横行結腸2例、上行結腸と直腸が1例ずつ、保存的に加療したのは2例のみで他は緊急手術を要した。起因薬剤はdiclofenac sodiumが5例で最も多く、アスピリンは自験例を含め2例の

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

Case	Author	Year	Age/Sex	Location	Perforation	Drugs	Therapy	Prognosis
1	Day ⁷⁾	1983	79/F	Sigmoid	1	Indomethacin	Colostomy	Alive
2	Michael ⁸⁾	1995	53/F	Cecum	1	Diclofenac/Aspirin	Right Hemicolectomy	Alive
3	Adhiyaman ⁹⁾	2000	76/F	Ascending	1	Diclofenac	Conservative	Death
4	Fukahara ¹⁰⁾	2003	69/F	Transverse	1	Diclofenac	Colostomy	Death
5	Ihara ¹¹⁾	2003	94/F	Rectum	Multiple	Loxoprofen/ Indomethacin	Conservative	Alive
6	Sato ¹²⁾	2004	31/M	Transverse	Multiple	Diclofenac	Transverse Colectomy	Alive
7	Hatakeyama ¹³⁾	2004	89/F	Cecum	2	Indomethacin	Right Hemicolectomy	Alive
8	Aloysius ¹⁴⁾	2006	65/F	Cecum	1	Diclofenac	Right Hemicolectomy	Alive
Present case	Our case		78/F	Sigmoid	1	Aspirin	Colostomy	Alive

みであった。NSAIDs 投与期間は2週間から6年間とさまざまであった (Table 1)。

NSAIDs 起因性腸症の原因薬剤としては diclofenac sodium の頻度が最も高く、徐放剤あるいはプロドラック、坐剤でも下部消化管病変が出現していたと報告されている⁴⁾。用量では、ほとんどが常用量であったとされ、本症例でもバイアスピリン[®] (100mg) 1錠/日は常用量であった。

アスピリンは、本邦で約20年前頃より虚血性心疾患や虚血性脳疾患の2次予防として処方されてきた。血小板の cyclooxygenase (以下、COX) を非可逆的に阻害することで抗血小板作用を有する一方で、粘膜保護作用がある内因性プロスタグランジン (以下、PG) が欠乏し、上部消化管の出血性潰瘍など重大な副作用が惹起されると報告されてきた¹¹⁾⁵⁾。バイアスピリン[®] はアスピリンの主たる副作用である上部消化管病変を軽減する目的で開発された腸溶剤である。最大血中濃度に達する時間が、アスピリン錠が45分であるのに対し、バイアスピリン[®] では10時間と報告されており¹⁶⁾、有効成分が長時間腸管内にとどまっていると考えられ、本症例に認められた潰瘍性病変の要因である可能性が示唆された。

NSAIDs による粘膜病変のメカニズムは必ずしも明らかではないが、前述のCOX阻害による内因性PGが欠乏することが原因とされている¹⁵⁾。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し、主にCOX-1が粘膜障害に関連すると言われている。近年になり、COX-2選択性がこの有害事象の克服に寄与すると考えられ、COX-2選択的阻害剤の開発が進められてきた。

アスピリンは血小板に存在するCOX-1の活性型セリン残基をアセチル化、すなわち非活性化することで、アラキドン酸代謝を非可逆的に阻害する。COX-2に関しては、アスピリンによるアセチル化の影響を受けないため活性は阻害されにくく、アスピリンはCOX非選択性の阻害剤の中でも、COX-1優位の準選択性NSAIDとされる。一方で、粘膜障害を惹起する原因薬剤で最も頻度が高かった diclofenac sodium はアスピリン同様、COX非選択性のNSAIDであるが、ヒトの全血を用いた報告では (*in vitro*)、COX-1、COX-2のIC₅₀がそれぞれ0.26μM、0.01μMと、COX-2優位の活性阻害効果が示された¹⁷⁾。

近年の研究報告において、COX-2は胃潰瘍急性期に胃粘膜において発現が増加し、COX-2を阻害することで治癒が遅延することが示されており、胃粘膜で発現するCOX-2は、胃粘膜の修復に関与していることが考えられた¹⁵⁾。さらに、大腸炎誘発ラットを用いたCOX-2阻害実験系でも同様に、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¹⁸⁾。

Diclofenac sodium はアスピリン同様、COX 非選択性の NSAID であるが、COX-2 の粘膜保護作用の観点では、その COX-2 優位な阻害効果により粘膜障害が助長されるため、NSAIDs 起因性腸症の原因薬剤として頻度が高いと考えられる。

治療は診断基準にもある通り薬剤の中止が根本的治療となるが、NSAIDs を中止できない症例では、潰瘍性大腸炎の治療薬 Sulphasalazine や抗原虫薬メトロニダゾールの投与が有効であったと報告されている¹⁹⁾。実験的には、インドメタシン誘発ラット小腸潰瘍にプロトンポンプインヒビターであるランソプラゾールが有効であったと報告されているが²⁰⁾、治療に関しては今後さらなる症例の蓄積と研究が待たれるところである。

なお、本論文の要旨は第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会（2006 年 7 月、横浜）において発表した。

文 献

- 1) 中村孝司, 屋嘉比康治: NSAID 潰瘍の臨床. 日消誌 97 : 551—559, 2000
- 2) Michael JE, Brad MW, Abraham P et al : Nonsteroidal-induced benign strictures of the colon : a case report and review of the literature. Am J Gastroenterol 93 : 120—121, 1998
- 3) 末次 浩, 木下芳一: 非ステロイド系消炎鎮痛薬起因性腸炎. Geriatr Med 37 : 719—722, 1999
- 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. 胃と腸 35 : 1147—1158, 2000
- 5) Goldstein NS, Cinenza AN : The histopathology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated colitis. Am J Clin Pathol 110 : 622—628, 1998
- 6) 八尾隆史, 松本主之, 飯田三雄ほか: 非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) 起因性腸炎の病理組織学的特徴と鑑別診断. 胃と腸 35 : 1159—1167, 2000
- 7) Day TK : Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules. Br Med J 287 : 1671—1672, 1983
- 8) Michael HER, Timothy W, Ian HL : Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced colonic stricture. Dig Dis Sci 40 : 315—319, 1995
- 9) Adhiyaman V, Asghar M, White AD : Colonic perforation associated with slow-release diclofenac sodium. Int J Clin Pract 54 : 338—339, 2000
- 10) 深原俊明, 岡部 聡, 永井 鑑: 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
- 11) 伊原栄吉, 落合利彰, 佐々木達ほか: 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
- 12) 佐藤耕一郎, 佐川純司, 一迫 玲ほか: 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
- 13) 島山 悟, 親松 学, 佐藤賢治ほか: 非ステロイド系抗消炎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
- 14) Aloysius MM, Kaye PV, Lobo DN : Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced colonic strictures and perforation : a case report. Dig Liver Dis 38 : 276—278, 2006
- 15) 篠木 啓, 津久井拓, 坂本長逸: NSAIDs による潰瘍発生機序. Med Sci Dig 29 : 32—35, 2003
- 16) 谷川高士, 百村伸一: バイアスピリン. 臨高血圧 12 : 405—409, 2000
- 17) Cryer B, Feldman M : Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 104 : 413—421, 1998
- 18) Reuter BK, Asfaha S, Buret A et al : Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. J Clin Invest 98 : 2076—2085, 1996
- 19) Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ et al : Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. Gastroenterology 104 : 1832—1847, 1993
- 20) 奥田敏充, 吉田憲正, 市川 寛ほか: インドメタシン誘発ラット小腸潰瘍に対するプロトンポンプ阻害薬ランソプラゾールの抗炎症効果. Ulcer Res 32 : 184—187, 2005

A Case Report of Multiple Ulcers of Sigmoid Colon with a Perforation suspected being Induced by Aspirin

Koichi Hoshikawa, Toru Yoshida²⁾, Koichiro Sato²⁾, Taketo Kato²⁾, Shin Obara²⁾,

Yoshiyuki Yashima²⁾, Takashi Sato¹⁾ and Go Wakabayashi

Department of Surgery and Department of Pathology II¹⁾, Iwate Medical University School of Medicine

Department of Surgery, Iwate prefectural Kamaishi Hospital²⁾

We report a rare case of colonic ulcers with perforation suspected being induced by aspirin. A 78-year-old woman admitted for episodic lower abdominal pain and vomiting. She was medicated with enteric-coated aspirin due to atrial fibrillation and mitral regurgitation. Her abdomen was rigid and bowel sounds scanty. She was afebrile and abdominal X-ray was normal. Abdominal computed tomography showed inflammation of the sigmoid descending colon and large amounts of ascites. Based on a diagnosis of panperitonitis due to lower intestinal perforation, we undertook surgical exploration. Laparotomy showed a large amount of turbid ascites and sigmoid colon ulcers with a 3mm perforation, necessitating colectomy with colostomy. Microscopic examination showed multiple deep ulcers and nonspecific inflammation of the colon without evidence of Crohn's disease, vascular occlusion, or diverticulitis. The definitive diagnosis was thought to be colonic ulcers and perforation induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Recovery was uneventful. After closure of the colostomy, she was discharged in good condition.

Key words : aspirin, NSAIDs, colon perforation

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 564—569, 2008]

Reprint requests : Koichi Hoshikawa Department of Surgery, Iwate Medical University School of Medicine
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505 JAPAN

Accepted : December 19, 2007