

症例報告

Nonsteroidal antiinflammatory drugs 投与によると考えられた 大腸穿孔・穿通の2例

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,

同 分子細胞病理学分野¹⁾, 同 分子・診断病理学分野²⁾

中野 雅人 飯合 恒夫 寺島 哲郎 川原聖佳子
岩谷 昭 丸山 聡 谷 達夫 長谷川 剛¹⁾
味岡 洋一²⁾ 畠山 勝義

近年, 非ステロイド性抗炎症薬 (Nonsteroidal antiinflammatory drugs : 以下, NSAIDs) により, 下部消化管病変を発生しうることが明らかになってきた。今回, 我々は NSAIDs 投与によると考えられた大腸穿孔・穿通を2例経験したので報告する。症例1は75歳の女性で, lornoxicam により横行結腸, 下行結腸に穿通を来し, 左半結腸切除術を施行した。症例2は72歳の女性で, sulpyrine により終末回腸, 横行結腸に穿孔を来し, S状結腸にも多発潰瘍を認めたため, 回盲部, 横行結腸, S状結腸の部分切除術を施行した。2例とも NSAIDs 開始後1週間前後で穿孔・穿通を来しており, また穿孔・穿通部以外にも多発潰瘍を認めた。NSAIDs による下部消化管穿孔・穿通例では, 病変部が広く, 非連続性で, 複数ある可能性があるため, 術中内視鏡の使用も含め, 切除範囲の決定を慎重に行う必要があると考えられた。

はじめに

非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal antiinflammatory drugs : 以下, NSAIDs) が上部消化管病変を来すことはよく知られているが, 近年, 下部消化管病変をも発生しうることが明らかになってきた¹⁾。今回, 我々は NSAIDs 投与によると考えられた大腸穿孔・穿通を2例経験したので報告する。

症 例

症例1: 75歳, 女性

主訴: 背部痛, 全身倦怠感

既往歴: 糖尿病に対し内服加療中, 胆嚢結石, 子宮筋腫に対する手術の既往があった。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2006年4月下旬に腱鞘炎に対し lornoxicam の内服を開始したが, 翌日から背部痛と全身倦怠感を自覚し, 5月上旬近医を受診した。精

査にて消化管穿孔による汎発性腹膜炎が疑われたため, 当科へ紹介された。

入院時所見: 身長155cm, 体重65kg, 血圧120/80mmHg, 脈拍90回/分・整, 体温38.0度。腹部は全体的には軟であったが, 左側に筋性防御を認めた。

検査所見: 白血球9,400/mm³, CRP 39.2mg/dl と CRP の著明な上昇を認めた。便培養検査では病原細菌は認めなかった。

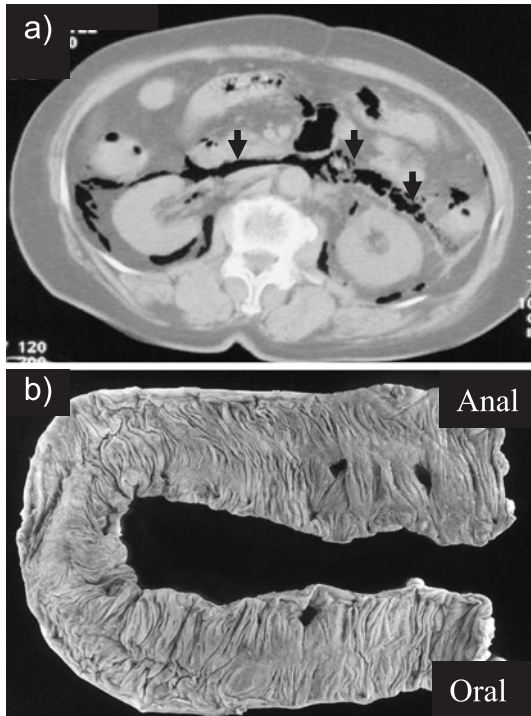
腹部・骨盤部 CT: 後腹膜から両側腎周囲にまで及ぶ広範囲に free air を認めた (Fig. 1a)。以上より, 結腸, 特に左側結腸の後腹膜への穿通を疑い, 緊急手術を施行した。

術中所見: 横行結腸に1か所, 下行結腸に2か所, 後腹膜への穿通を認め, 左半結腸切除, 上行結腸人工肛門造設術を行った (Fig. 2)。

病理組織学的検査所見: 肉眼的には, 下行結腸に非連続性・不整形の潰瘍形成を認め, 横行結腸に1か所, 下行結腸に2か所, 穿通を認めた。病変の分布は非特異的であった (Fig. 1b)。組織学的

<2008年10月22日受理>別刷請求先: 中野 雅人
〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757 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

Fig. 1 Abdominal CT showed free air (arrows) extended to the retroperitoneal space (a). One perforation in the transverse colon and two in the descending colon were found macroscopically in the resected specimen. Discontinuous and irregular ulcerations were also seen in the descending colon (b).



には、非特異的な炎症で、陰窩底部の腺管上皮内には核分裂像やアポトーシス小体を認めた (Fig. 3).

術後経過：順調に経過し、術後 17 病日他院に転院した。術後 2 か月目に大腸内視鏡検査を行ったが、残存大腸に潰瘍の再発を認めなかった。人工肛門は術後 3 か月で閉鎖した。その後、現在までの 29 か月間、潰瘍などを再発することなく経過している。

症例 2：72 歳，女性

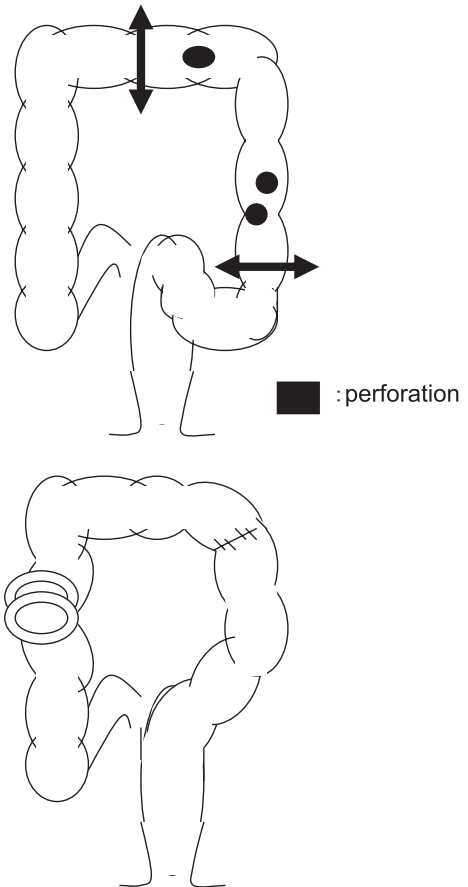
主訴：腹痛

既往歴：胃潰瘍に対し内服加療，子宮筋腫に対する手術の既往があった。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2006 年 6 月頃より食欲低下，発熱，下

Fig. 2 The schema of the operative finding in CASE 1: One perforation in the transverse colon and two in the descending colon were found. We conducted left hemicolectomy and setting of the ascending colostomy.



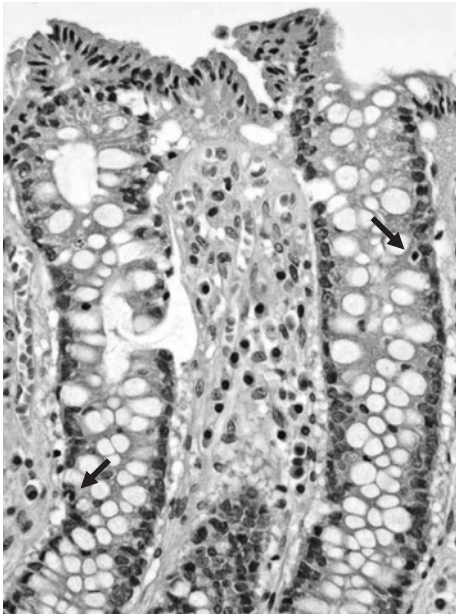
痢を自覚していた。7月下旬，加療目的に近医へ入院し，8月上旬から発熱に対し，sulpyrine を計 5 回，使用した。8月中旬，腹痛を訴え，精査で消化管穿孔による汎発性腹膜炎が疑われ，加療目的に当科へ転院した。

入院時所見：身長 158cm，体重 39kg，血圧 110/66mmHg，脈拍 98 回/分・整，体温 38.4 度。上腹部中心に筋性防御を認めた。

検査所見：白血球 6,860/mm³，CRP 21.5mg/dl と CRP の著明な上昇を認めた。便培養検査では病原細菌は認めなかった。

腹部・骨盤部 CT：肝表面に free air を認め，ま

Fig. 3 Mitotic figures and apoptotic bodies (arrows) in the crypt epithelium of the colon were found microscopically in the resected specimen.



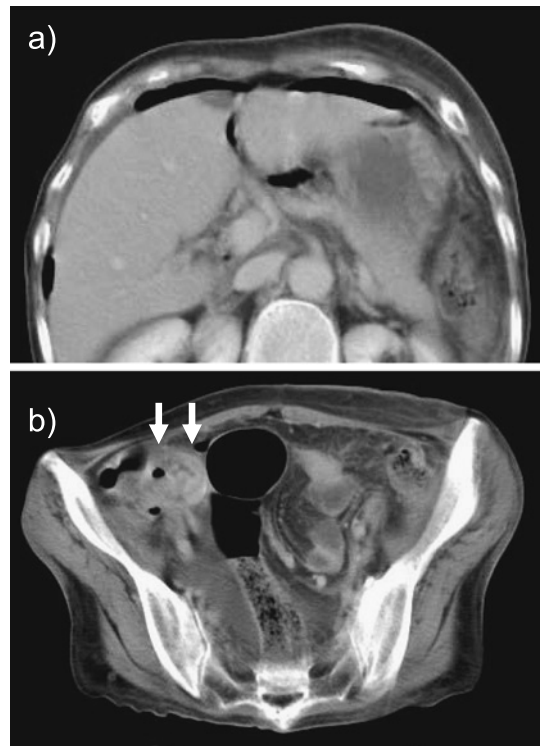
た、回盲部の壁肥厚も認めた (Fig. 4)。以上より、消化管穿孔による汎発性腹膜炎を疑い、緊急手術を施行した。

術中所見：横行結腸中央部、終末回腸に穿孔を認め、またS状結腸部では漿膜面の強い炎症を認めた。回盲部切除、横行結腸部分切除、S状結腸切除を行い、それぞれ吻合も試みたが、S状結腸の浮腫が強く、縫合不全の危険性が高かったため、横行結腸のみを端々吻合し、回腸人工肛門造設、S状結腸粘液瘻造設術を行った (Fig. 5)。

病理組織学的検査所見：肉眼的には、回腸、盲腸、横行結腸、S状結腸に、非連続性・不整形の潰瘍形成を認め、回腸および横行結腸に穿孔を認めた。病変の分布は非特異的であった (Fig. 6)。組織学的には、非特異的な炎症所見を認め、陰窩底部の腺管上皮には核分裂像やアポトーシス小体を認めた (Fig. 7)。

術後経過：術後1病日にたこつば型心筋障害を発症し、急性心不全、呼吸不全を併発し、人工呼吸器管理を行った。また、カテーテル感染、偽膜

Fig. 4 Abdominal CT showed free air around the liver (a), and wall thickening of ileocecum (arrows) (b).

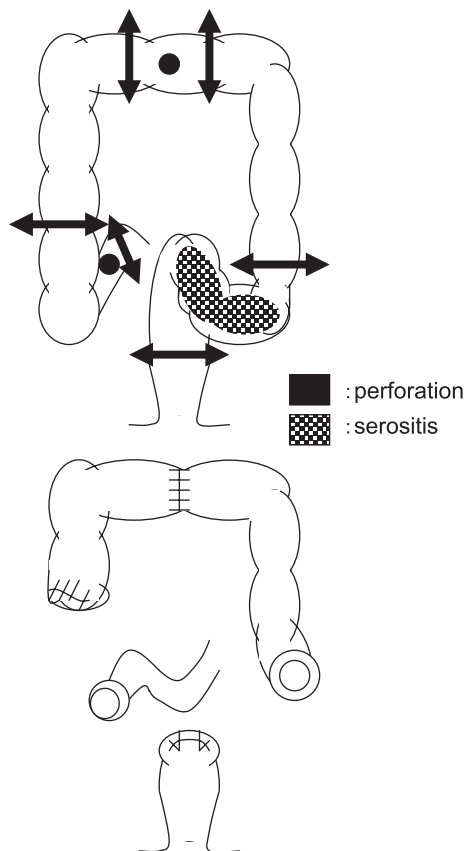


性腸炎を発症したが、治療にて軽快し、術後43病日に退院した。術後8か月目の大腸内視鏡検査では残存大腸に潰瘍痕を認めるものの、潰瘍形成は認めなかった。術後22か月で回腸上行結腸吻合術、下行結腸直腸吻合術を行い、人工肛門を閉鎖した。現在までの26か月間、潰瘍などを再発することなく経過している。

考 察

薬剤性腸炎の原因薬剤として、抗生物質が最も多く、その病型は偽膜性大腸炎と非偽膜型抗生物質起因性腸炎に分けられる²⁾。前者は、主に *Clostridium difficile* の異常増殖がその原因とされ、内視鏡的に偽膜の形成が特徴的である。後者は、*Klebsiella oxytoca* が原因として疑われているが、明らかにはなっていない。その内視鏡像から、びまん出血型、縦走潰瘍型、アフタ型、非特異型に分類されている。いずれの病型も臨床上重要な病

Fig. 5 The schema of the operative finding in CASE 2: One perforation in the terminal ileum and another in the transverse colon and serositis of the sigmoid colon were found. We conducted ileocecal resection and partial resection of the transverse and sigmoid colon, and setting of the ileostomy and mucous fistula.

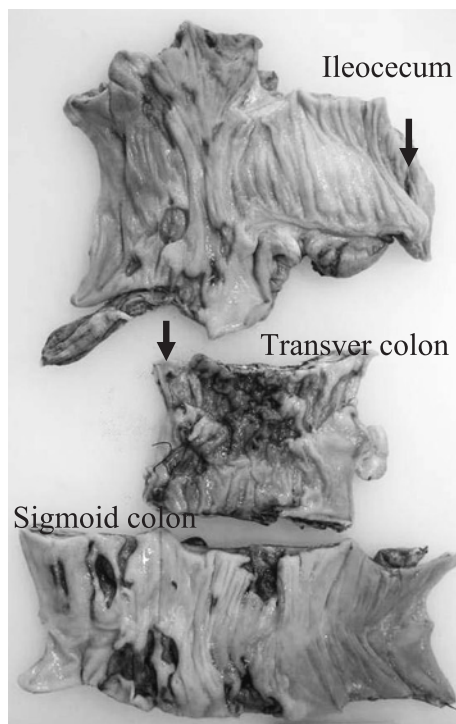


態であるが、現在まで抗生物質が原因と考えられた、下部消化管穿孔の本邦報告例はない。

一方、近年、NSAIDsにより下部消化管病変が発生しうることが明らかになってきており、下部消化管穿孔の報告例も散見される。

松本ら¹⁾は、NSAIDs 起因性腸炎の診断基準として、1) 下部消化管にびまん性の炎症病変ないしは局所性の潰瘍病変を認める、2) 発症前からのNSAIDsの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

Fig. 6 Two perforations — one in the terminal ileum and another in the transverse colon (arrows) — were found macroscopically in the resected specimen. Discontinuous and irregular ulcerations were also seen in the ileocecum, transverse colon, and sigmoid colon.



癒が確認できる、5) 生検組織で特異的炎症所見を認めない、を挙げ、またその臨床像を、1) 潰瘍型、2) 大腸炎型、3) 終末回腸型の3型に分類している。

自験例は2例とも下部消化管に複数の潰瘍病変を認め、発症前のNSAIDs使用も明らかで、便培養検査でも病原細菌を認めない点、また病理組織学的にも非特異的な炎症所見で、炎症性腸疾患、虚血性腸炎は否定的である点、術後NSAIDs使用中により再発を認めていない点において上記診断基準をすべて満たしており、NSAIDs 起因性腸炎潰瘍型を背景とした大腸穿孔・穿通と考えられた。

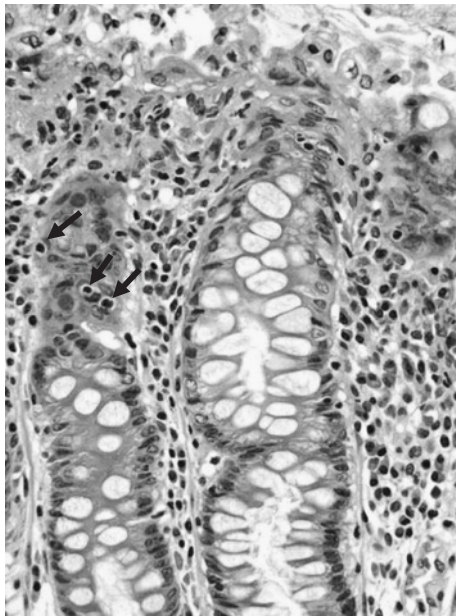
八尾ら³⁾は、病理組織学的に、前述のNSAIDs 起因性腸炎潰瘍型を非特異性炎症型と虚血性腸炎

Table 1 Case reports of colon perforation by Nonsteroidal antiinflammatory drugs in Japan

Author	Year	Age/Sex	Location	Number	Operation	NSAIDs	Period	Prognosis
1 Ito ⁴⁾	1999	79/F	T	1	Colostomy	Diclofenac sodium	Unknown	Alive
2 Ihara ⁵⁾	2003	94/F	R	1	None	Loxoprofen, Indomethacin	24 days	Alive
3 Hukahara ⁶⁾	2003	69/F	T	1	Transverse colectomy	Diclofenac sodium	1 year	Death
4 Hatakeyama ⁷⁾	2004	89/F	C	2	Ileocecal resection	Indometacin, Etodolac	6 years	Alive
5 Sato ⁸⁾	2004	31/M	T	5	Ascending and transverse colectomy	Diclofenac sodium	13 days	Alive
6 Yamazaki ⁹⁾	2007	55/F	S	1	Sigmoidectomy, Sigmoidostomy	Diclofenac sodium	24 days	Alive
7 Our case		75/F	T, D	3	Left hemicolectomy	Lornoxicam	7 days	Alive
8 Our case		72/F	I, T	2	Ileocecal resection, transverse and sigmoid colectomy	Sulpyrine	7 days	Alive

T : Transverse colon, R : Rectum, C : Cecum, S : Sigmoid colon, D : Descending colon, I : Ileum

Fig. 7 Mitotic figures and apoptotic bodies (arrows) in the crypt epithelium of the colon were found microscopically in the resected specimen.



型に分類している. 非特異性炎症型の特徴として, 1) 炎症性細胞浸潤は軽度から中等度で, 2) 陰窩底部の腺管上皮に核分裂像やアポトーシス小体が認められること, を挙げており, 自験例2例の所見と同様であることから, 非特異性炎症型と判断

した.

現在まで, 本邦での NSAIDs によると考えられる大腸穿孔・穿通は, 筆者らが医学中央雑誌で1983年から2008年まで「NSAID」「大腸/結腸」「穿孔」をキーワードとして検索しえた範囲では, 自験例2例も含め8例が報告されていた^{4)~9)}(Table 1). 年齢は31~94歳で, 中央値は73.5歳であった. 男女比は1:7と女性に多く認め, 穿孔・穿通個数は, 4例で1個, 3例で複数個認めた. 穿孔・穿通部位は横行結腸が5例と最も多く, そのほか, 直腸, 盲腸, S状結腸, 下行結腸がそれぞれ1例ずつであった. 原因として疑われたNSAIDsとしては, diclofenac sodiumが4例と最も多かった. 内服開始から発症までの期間は7日~6年で, うち3例は2週間以内と早期の発症であった. 一方, 松本ら¹⁾は潰瘍型の臨床的特徴として, 2年以上の内服歴を挙げており, 今回の集計とは異なっている. このように, 本邦ではNSAIDs起因性腸病変の報告が少なく, 病態が明らかになっていないのが現状である. 症例を蓄積し臨床像のさらなる検討が必要である.

NSAIDs 起因性腸炎の発症機序は解明されつつある. 内服薬や座薬として投与されたNSAIDsは肝臓から胆汁内に排出され, 腸管内に入る. この際, 腸管上皮細胞がNSAIDsに曝露されることによりミトコンドリア内での酸化的リン酸化が脱

共役され、ATP合成が抑制される。その結果、細胞接合部の保持機構を障害し、腸粘膜の透過性を亢進させ、胆汁酸、加水分解酵素、タンパク分解酵素、細菌由来物質、さらには胆汁酸内にミセル化して混入したNSAIDsが粘膜内に入りやすくなり、炎症を引き起こすとされる^{10)~12)}。また、NSAIDsはプロスタグランジンの合成酵素であるCyclooxygenase1(以下、COX1)とCyclooxygenase2(以下、COX2)を抑制する薬剤であるが、COX1を抑制することで内因性プロスタグランジンが低下し、腸管粘膜の微小循環、粘液分泌、アルカリ分泌を抑制し、粘膜障害を引き起こす。一方、COX2は炎症刺激に反応して発現し、アポトーシス抑制作用のある酵素であるが、これが抑制されることによりアポトーシスが誘導され、粘膜障害を引き起こすと考えられている¹³⁾。このため、NSAIDsは単独での腸炎発症のほか、大腸憩室の増悪¹⁴⁾¹⁵⁾、炎症性腸疾患の増悪¹⁶⁾にも関与しているとの報告もある。一方、NSAIDsのうちでも、aspirinは胃や十二指腸でその大半が吸収されるため、またnabumetoneは肝内ですぐに代謝されるため、いずれも腸肝循環を介さず、下部消化管への影響は少ないとする報告もある¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

NSAIDs起因性腸炎の基本的治療は、原因薬剤の中止もしくは減量、補液などによる腸管の安静であるが、Bjarnasonら¹⁰⁾はsulfasalazine、metronidazol投与により腸炎が改善したと報告している。一方、自験例のように穿孔・穿通を来した場合には腸管切除が必要となる。NSAIDsによる下部消化管障害では、病変部が広く、非連続性であり、穿孔・穿通も複数認める場合がある。自験例2では、術前、術中にNSAIDsによる腸炎との診断に至らず、切除範囲を少なくしようとの方針から病変部位のみを切除した。吻合ができず、長い盲端を残さざるをえなかったが、もしNSAIDs腸炎と診断できていたら結腸亜全摘術の選択肢もあったかと思われる。過去には切除断端部の潰瘍が再穿孔した症例も認めることから⁶⁾、術前、術中にNSAIDsによる下部消化管穿孔・穿通と診断できれば、病変範囲同定のため、術中大腸内視鏡検査を行い、的確な切除範囲を決める必要がある

と考えられた。

文 献

- 1) 松本主之, 飯田三雄, 蔵原晃一ほか: NSAIDの起因性下部消化管病変の臨床像. 胃と腸 **35**: 1147—1158, 2000
- 2) 林 繁和, 神部隆吉, 家田秀明ほか: 抗生物質起因性腸炎の臨床像と鑑別診断. 胃と腸 **35**: 1125—1134, 2000
- 3) 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
- 4) 伊藤嘉行, 阿部 敬, 池田幸穂ほか: 大腸穿孔をきたした慢性関節リュウマチの1例. 釧路病医誌 **11**: 102—106, 1999
- 5) 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
- 6) 深原俊明, 岡部 聡, 永井 鑑ほか: 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
- 7) 畠山 悟, 親松 学, 佐藤賢治ほか: 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
- 8) 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
- 9) 山崎将人, 安田秀喜, 幸田圭史ほか: 乳癌骨転移に対するがん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
- 10) Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ et al: Side effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* **104**: 1832—1847, 1999
- 11) Thieffn G, Beaugerie L: Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine* **72**: 286—294, 2005
- 12) Somasundaram S, Sighthorsson G, Simpson RJ et al: Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* **14**: 639—650, 2000
- 13) 中村孝司, 屋嘉比康治: NSAIDの臨床. 日消誌 **97**: 551—559, 2000
- 14) Campbell K, Steele RJ: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and complicated diverticular disease: a case-control study. *Br J Surg* **78**: 190—191, 1991
- 15) Morris CR, Harvey IM, Stebbings WSL et al: Anti-inflammatory drugs, analgesics and the risk

- of perforated colonic diverticular disease. *Br J Surg* **90** : 1267—1272, 2003
- 16) Evans JM, McMahon AD, Murray FE et al : Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* **40** : 619—622, 1997
- 17) Brett MA, Buscher G, Ellrich E et al : Nabumetone evidence for the lack of enterohepatic circulation of the active metabolite 6-MNA in humans. *Drugs* **40** : 67—70, 1990
- 18) Brian KR, Neal MD, John LW : Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats : role of permeability, bacteria, enterohepatic circulation. *Gastroenterology* **112** : 109—117, 1997

Perforation of Lower Digestive Tract Induced by Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs : Report of Two Cases

Masato Nakano, Tsuneo Iiai, Tetsuro Terashima, Mikako Kawahara,
Akira Iwaya, Satoshi Maruyama, Tatsuo Tani, Gou Hasegawa¹⁾,
Youichi Azioka²⁾ and Katsuyoshi Hatakeyama

Division of Digestive and General Surgery, Division of Cellular and Molecular Pathology¹⁾ and Division of Molecular and Diagnostic Pathology²⁾, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) negatively affects the upper and lower digestive tract. We report two cases of perforation of the lower digestive tract induced by NSAIDs. Case 1 : A 75-year-old woman reporting back pain and malaise on day 1 from her first use of lornoxicam for tendovaginitis was found in abdominal computed tomography (CT) to have thickening of the descending colon and free air in the retroperitoneal space, necessitating surgery that showed one perforation of the transverse colon and two of the descending colon. We conducted left hemicolectomy and setting of the ascending colostomy. Case 2 : A 72-year-old woman reporting abdominal pain on day 7 after her first use of sulpyrine for fever was found in abdominal CT to have thickening of the ileocecal region and free air around the liver, necessitating emergency surgery that showed two perforations — one in the terminal ileum and another in the transverse colon — with serositis of the sigmoid colon. We conducted ileocecal resection and partial resection of the transverse and sigmoid colon, and setting of the ileostomy and mucous fistula. In colon perforation induced by NSAIDs, several perforations and ulcers may occur separately, requiring extensive colon resection.

Key words : nonsteroidal antiinflammatory drugs, perforation, colon

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **42** : 404—410, 2009]

Reprint requests : Masato Nakano Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori, Chuou-ku, Niigata, 951-8510 JAPAN

Accepted : October 22, 2008