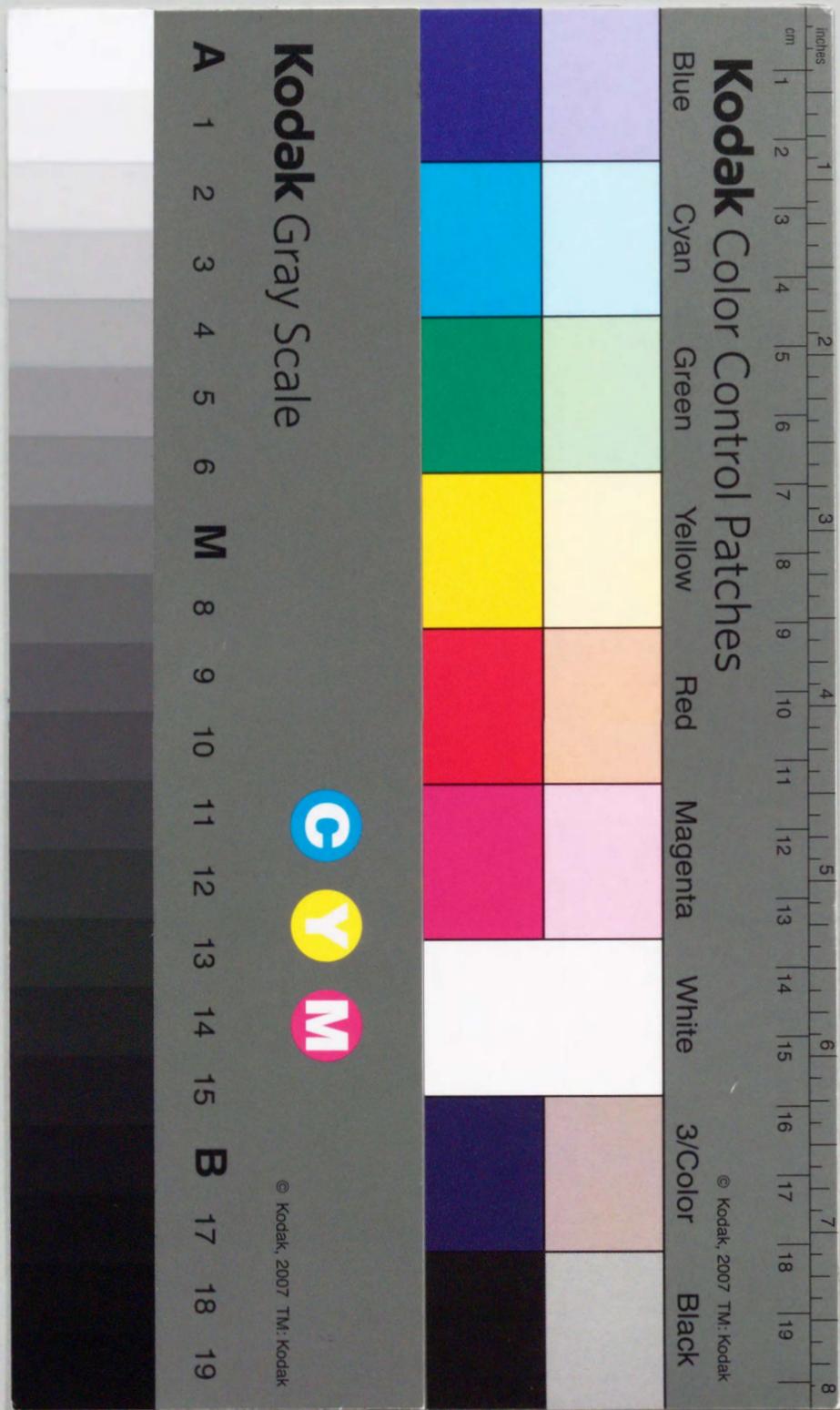


慢性関節リウマチにおける上部消化管内視鏡所見と 胃粘膜血流量の検討

大塚, 栄治

<https://doi.org/10.11501/3063854>

出版情報 : 九州大学, 1992, 博士 (医学), 論文博士
バージョン :
権利関係 :



①

慢性関節リウマチにおける上部消化管内視鏡所見と
胃粘膜血流量の検討

大分赤十字病院内科（指導：九州大学生体防御医学研究所臨床免疫学部門 延永正教授）

大塚 栄 治

Upper Gastrointestinal Endoscopic Findings and
Gastric Mucosal Blood Flow in Patients
with Rheumatoid Arthritis

Eiji OHTSUKA

Department of Intestinal Medicine, Oita Red-Cross Hospital, Oita 870
(Director: Prof. M. Nobunaga, Department of Clinical Immunology,
Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Oita 874)

福岡医学雑誌第83巻第2号別刷

(平成4年2月25日)

Reprinted from FUKUOKA ACTA MEDICA,
VOLUME 83, NUMBER 2, FEBRUARY 1992.

慢性関節リウマチにおける上部消化管内視鏡所見と 胃粘膜血流量の検討

大分赤十字病院内科 (指導:九州大学生体防御医学研究所臨床免疫学部門 延永正教授)

大塚 栄 治

Upper Gastrointestinal Endoscopic Findings and Gastric Mucosal Blood Flow in Patients with Rheumatoid Arthritis

Eiji OHTSUKA

Department of Intestinal Medicine, Oita Red-Cross Hospital, Oita 870

(Director: Prof. M. Nobunaga, Department of Clinical Immunology,

Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Oita 874)

In order to clarify the mechanism of peptic ulceration complicating rheumatoid arthritis (RA), the endoscopic examination of the stomach and duodenum, and the measurement of gastric mucosal blood flow (GMBF, ml/min/100 g) were performed in 49 patients with RA, in relation to the clinical variables (age, sex, disease duration, anatomical stage, functional class and disease activity) and drugs administered.

Most of peptic ulcer (88%, 22/25) was found in the gastric mucosa in RA patients, of which antral ulcer occupied 82% (18/22). GMBF in the antrum was significantly lower in RA patients with antral ulcer than in those with normal gastric findings, while GMBF in the gastric body was rather higher in either patients with antral or other gastric ulcer, especially in patients with the angle or body ulcer. The prevalence of antral ulcer tended to be higher in females than in males, and GMBF in the antrum was significantly lower in the former than in the latter (42.7±11.0 vs 55.6±12.6). There was no relationship between the prevalence of antral ulcer or GMBF and the activity of RA.

All the patients except 4 had received non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and of these 45 patients, 24 had also steroids. The prevalence of antral ulcer was higher in patients taking NSAIDs and steroids more than 5mg prednisolone concomitantly than in those taking NSAIDs only, although there was no difference in GMBF in the antrum between them. The prevalence of antral ulcer in patients taking NSAIDs, according to the kind of NSAIDs taken, was the highest in phenylacetic acids group. The difference was significant between propionic acids group and phenylacetic acids group. GMBF in the antrum of phenylacetic acids group was the lowest among the three groups (34.7±7.1 in phenylacetic acids, 46.6±11.2 in oxicams and 47.7±12.6 in propionic acids).

Those results indicate that long-term administration of NSAIDs may selectively inhibit GMBF in the antrum, leading to impairment of the protective mechanism in the gastric wall and subsequent occurrence of antral ulcer.

結 言

われわれはすでに慢性関節リウマチ (RA) の消化性潰瘍について、その頻度、潰瘍の発生部位、ステロイド剤 (ス剤) との関連について検討した。その結果、

RA 患者全体での消化性潰瘍の頻度は 6.9% から 8.8% で、いずれも正常対照群より有意に高頻度で、女性に生じやすかった²⁴⁾²⁵⁾。また前庭部に多発し²⁴⁾²⁶⁾、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) と Prednisolone 換算量 5 mg 以上のス剤の併用で、有意に高頻度となる

ことが示された²⁵⁾。しかし前庭部潰瘍の発生機転については明らかでない。

前庭部潰瘍の発生機転について、RA では NSAIDs、ス剤などの薬剤が一因として考えられよう。しかし RA に由来する炎症所見が全身症状として前庭部潰瘍発生に関連する可能性も考えられる。そこで、RA に多発する前庭部潰瘍の発生機転を検討する目的で、RA 患者の臨床所見、抗リウマチ療法と上部消化管内視鏡所見との関連、さらに胃の粘膜防御機構の一つとして胃粘膜血流量 (GMBF) を測定し、潰瘍発生との関連についてその意義を追求した。

対象と方法

1987 年のアメリカリウマチ学会の分類基準¹⁾で RA と診断された患者 49 例 (RA 群・男性 12 例、女性 37 例、平均年齢 56.3±12.0 歳、平均罹病期間 7.8±6.6 年) を対象とした。いずれの症例も NSAIDs やス剤による治療を 2 カ月以上続けていたが、4 例は治療開始前に検査を施行した。

一方、基礎疾患を有せず、いかなる薬剤の常用も受けていない成人で、上部消化管内視鏡検査を施行し、異常を認めなかった 8 例を正常対照群 (平均年齢 50.3±5.5 歳)、慢性胃炎を認めた 11 例を慢性胃炎群 (平均年齢 54.0±10.5 歳)、消化性潰瘍を認めた 6 例を消化性潰瘍群 (平均年齢 59.2±16.3 歳) として RA 群と比較した。

上部消化管内視鏡検査時の前処置として原則的に Butylscopolamine 10 mg を筋注した。

GMBF 測定は内視鏡下に電解式組織血流計 (バイオメディカルサイエンス社 Model RBF-2) を用いて平山ら、西脇ら、の報告¹¹⁾²²⁾²³⁾ に準じて行った。測定は前庭部小弯、胃体中部小弯で内視鏡的に潰瘍病変を認めず、潰瘍病変がある場合はその辺縁から約 2 cm 以上離れた任意の一点に血流計を刺入し、電解電流 25 μ A、電解時間 20 秒の通電で行った。

正常対照群、慢性胃炎群、消化性潰瘍群および RA 群の GMBF を比較した。また RA 群では内視鏡所見と GMBF を、測定時の RA 患者の年齢、性別、罹病期間、進行度 (Stage I~IV)、機能障害度 (Class I~4)、RA の活動性 (Lansbury 活動指数、疼痛関節点数、赤沈値)、治療薬剤の有無とその種類 (ス剤の使用量、NSAIDs の種類) などにより比較検討した。なお Stage、Class は Steinblocker³²⁾ に従い、Stage VI、Class 4 を最重度に分類した。また Lansbury 活動指数、疼痛関節点数は Lansbury の方法¹⁴⁾ に従った。ス

剤投与量は Prednisolone 換算量で示した。

得られた各群のデータは mean±s.d. で表現した。有意差検定は Student's T test, χ^2 test および多変量解析を用いて行い、危険率 5% 未満を有意差ありとした。

結 果

1. 上部消化管内視鏡所見と GMBF の検討

1) 上部消化管内視鏡所見

上部消化管内視鏡所見は RA 群のうち 6 例が正常胃粘膜、18 例が慢性胃炎、25 例が消化性潰瘍 (前庭部 18 例、胃角部 1 例、胃体部 3 例、十二指腸 3 例) を示した。消化性潰瘍 25 例中、前庭部潰瘍、胃角部潰瘍、胃体部潰瘍の各 1 例が活動期潰瘍であった以外は、すべて治癒過程期であった。なお胃角部潰瘍は症例が少なく、前庭部潰瘍と対比して検討するため、胃角部潰瘍と胃体部潰瘍を胃角~体部潰瘍とした。

非 RA の消化性潰瘍 6 例 (前庭部 1 例、胃角部 4 例、十二指腸 1 例) は全例が治癒過程期であった。

2) GMBF の成績

非 RA の正常対照群、慢性胃炎群、消化性潰瘍群および RA 群 (正常胃粘膜例、慢性胃炎例、消化性潰瘍例) の GMBF を Table 1 に示した。両群のそれぞれを比較すると、GMBF に有意差を認めなかった。しかし RA 群の消化性潰瘍 25 例中、前庭部潰瘍 18 例の前庭部 GMBF (42.5±10.5 ml/min/100 g) は低値を示し、正常対照群 (55.3±12.8)、RA 群の正常胃粘膜例 (50.9±7.3) のそれに比較して有意に低値 ($p<0.05$) を示した。

一方、胃角~体部潰瘍例の GMBF は前庭部、胃体部とも低下を示さず、胃体部 GMBF (71.0±7.5) は、前庭部潰瘍例のそれ (56.2±11.7) との間に有意差 ($p<0.05$) がみられた。

2. RA の患者背景と消化性潰瘍および GMBF

1) 年齢、性別、罹病期間との関係 (Table 2)

年齢による消化性潰瘍の頻度は 50 歳代で最も高かったが有意ではなく、消化性潰瘍の分布、GMBF と関連は認めなかった。

性別では消化性潰瘍の頻度に差を認めなかった。ただし前庭部潰瘍の占める頻度は有意差には至らないものの女性で高かった。GMBF は女性が男性より低く、前庭部 GMBF には有意差があった。

罹病期間では消化性潰瘍の頻度、部位に差は認めず、GMBF と関係はなかった。

2) RA の Stage、Class との関係 (Table 3)

Table 1. Relationship between upper gastrointestinal fiberoptic findings and gastric mucosal blood flow in normal control, gastritis or peptic ulcer patients without rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis patients.

Group	Case	Gastric mucosal blood flow rate (mean \pm s. d. ml/min/100g)	
		Antrum	Body
Normal control	8	55.3 \pm 12.8	65.5 \pm 11.8
Chronic gastritis without RA	11	49.8 \pm 11.1	56.6 \pm 14.8
Peptic ulcer without RA	6	47.4 \pm 17.6	56.1 \pm 18.2
Rheumatoid arthritis	49	45.9 \pm 12.7	54.8 \pm 13.5
Normal findings	6	50.9 \pm 7.3	51.9 \pm 13.2
Chronic gastritis	18	44.7 \pm 14.7	49.7 \pm 13.2
Peptic ulcer	25	45.6 \pm 11.8	59.6 \pm 12.1
Antral ulcer	18	42.5 \pm 10.5	56.2 \pm 11.7
Angle-body ulcer	4	53.7 \pm 12.5	71.0 \pm 7.5
Duodenal ulcer	3	53.3 \pm 9.3	65.8 \pm 4.7

RA: Rheumatoid arthritis * $p < 0.05$ (Student's T test)

Table 2. Incidence of peptic ulcer and gastric mucosal blood flow by age and sex in rheumatoid arthritis patients.

		Case	Peptic ulcer			Gastric mucosal blood flow rate (mean \pm s. d. ml/min/100g)		
			Total (%)	Antrum	Angle-Body	Duodenum	Antrum	Body
Age (years)	<49	13	6(46.2)	6	0	0	47.1 \pm 11.7	54.9 \pm 12.5
	50-59	12	9(75.0)	6	2	1	42.5 \pm 12.0	50.3 \pm 10.7
	60-69	20	10(50.0)	6	2	2	48.7 \pm 13.0	59.6 \pm 14.0
	70-	4	0(0.0)	0	0	0	38.1 \pm 10.2	45.6 \pm 12.1
Sex	Male	12	6(50.0)	3	1	2	55.6 \pm 12.5	61.1 \pm 15.3
	Female	37	19(51.4)	15	1	3	42.7 \pm 11.0	52.6 \pm 12.2

** $p < 0.01$ (Student's T test)

Stageの進行に従い、前庭部潰瘍の頻度は増加し、前庭部のGMBFは低下する傾向を示したが、有意ではなかった。Classについても同様で、その進行に従い、前庭部潰瘍の頻度は増し、前庭部GMBFは低下したが、統計的な有意差には至らなかった。

3) RAの活動性との関係 (Table 4)

Lansbury活動指数、疼痛関節点数、赤沈値を段階別に分類し、消化性潰瘍の発生頻度、分布とGMBFの関連を検討した。各項目とも消化性潰瘍の頻度に差はなく、GMBFにも有意な関係はなかった。

3. RAの治療と消化性潰瘍の発生部位およびGMBF

1) ス剤併用量との関係

NSAIDsおよびス剤の使用状況によって、NSAIDs、ス剤未治療群(未治療群)、NSAIDsのみ使用している群(NSAIDs単独群)、NSAIDsとス剤5mg未満を併用している群(ス剤5mg未満併用群)、およびNSAIDsとス剤5mg以上を使用している群(ス剤5mg以上併用群)の4群に分類し、消化性潰瘍の頻度について検討した(Fig. 1)。その結果全消化性潰瘍例ではその頻度に差がなかったが、NSAIDsとス剤の

Table 3. Incidence of peptic ulcer and gastric mucosal blood flow by anatomical stage and functional class in rheumatoid arthritis patients.

Stage	Case	Total (%)	Peptic ulcer			Gastric mucosal blood flow rate (mean \pm s. d. ml/min/100g)		
			Antrum	Angle-Body	Duodenum	Antrum	Body	
I	7	4(57.1)	2	0	2	48.4 \pm 13.8	57.2 \pm 10.5	
	12	6(50.0)	3	1	2	50.9 \pm 13.0	52.7 \pm 14.6	
	14	7(50.0)	5	1	1	42.6 \pm 8.8	52.7 \pm 10.6	
	16	8(50.0)	8	0	0	43.9 \pm 13.4	57.5 \pm 15.4	
Class	1	4	3(75.0)	1	2	0	49.6 \pm 15.3	63.4 \pm 14.8
	2	40	19(47.5)	14	2	3	45.9 \pm 12.4	53.5 \pm 13.4
	3	5	3(60.0)	3	0	0	42.7 \pm 11.4	59.3 \pm 7.7

Stage, Class: Steinbrocker⁹⁾

Table 4. Incidence of peptic ulcer and gastric mucosal blood flow by Lansbury activity index, joint score and erythrocyte sedimentation rate in rheumatoid arthritis patients.

		Case	Peptic ulcer			Gastric mucosal blood flow rate (mean \pm s. d. ml/min/100g)		
			Total (%)	Antrum	Angle-Body	Duodenum	Antrum	Body
AI (%)	0-20	10	6(60.0)	2	2	2	49.6 \pm 15.2	63.0 \pm 13.9
	21-40	9	4(44.4)	3	1	0	46.1 \pm 11.7	52.7 \pm 11.6
	41-60	14	6(42.9)	5	0	1	43.5 \pm 11.2	53.5 \pm 13.5
	61-80	7	5(71.4)	5	0	0	46.3 \pm 10.7	48.6 \pm 14.0
	81-	7	2(28.8)	2	0	0	46.6 \pm 14.3	51.5 \pm 9.8
JS (%)	0-9	9	6(66.7)	2	2	2	44.6 \pm 11.5	58.2 \pm 14.8
	10-39	10	5(50.0)	4	1	0	53.2 \pm 12.5	60.1 \pm 9.3
	40-99	14	6(42.9)	5	0	1	41.0 \pm 12.3	49.0 \pm 14.4
	100-	14	6(42.9)	6	0	0	47.3 \pm 11.9	53.2 \pm 12.2
ESR (mm/hour)	0-20	11	6(54.5)	2	2	2	50.6 \pm 12.7	64.2 \pm 11.7
	21-40	10	5(50.0)	4	1	0	46.5 \pm 14.9	52.6 \pm 14.9
	41-60	9	6(66.7)	5	0	1	42.3 \pm 11.1	54.2 \pm 7.2
	61-80	10	3(30.0)	3	0	0	43.6 \pm 6.7	50.5 \pm 14.3
	81-	9	5(55.6)	1	1	0	45.6 \pm 14.6	52.0 \pm 12.9

AI: Activity index, JS: Joint score, (AI, JS; Lansbury⁹⁾) ESR: Erythrocyte sedimentation rate

併用量が増すにつれて、前庭部潰瘍の頻度が増した。前庭部潰瘍の頻度はNSAIDs単独群と比較して、ス剤5mg以上併用群との間に有意差($p < 0.05$)がみられた。

前庭部GMBFは未治療群では59.3 \pm 12.1 ml/min/100g, NSAIDs単独群47.8 \pm 13.3, ス剤5mg未満併用群39.0 \pm 6.6, およびス剤5mg以上併用群43.5 \pm 11.0で、未治療群に比して、ス剤5mg未満併用

群、およびス剤5mg以上併用群で前庭部GMBFは有意の低値を示した。しかしNSAIDsを使用した3群間では、ス剤の使用量にかかわらず有意の差を認めなかった。

胃体部GMBFはそれぞれ、未治療群66.2 \pm 12.4 ml/min/100g, NSAIDs単独群55.1 \pm 12.7, ス剤5mg未満併用群56.0 \pm 11.9, ス剤5mg以上併用群50.8 \pm 13.7となり、治療群に低値の傾向を認めるも有

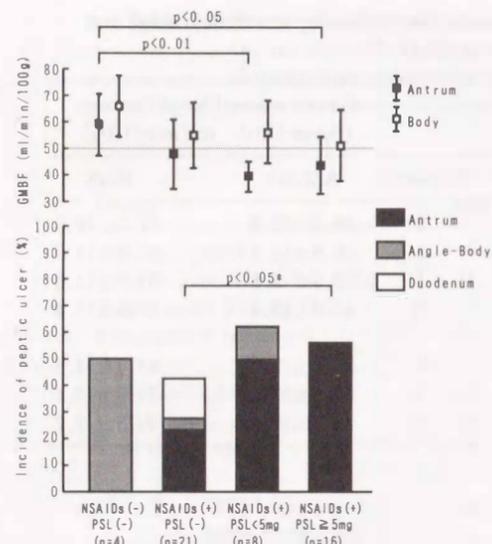


Fig. 1 Relationships among distribution of peptic ulcer, gastric mucosal blood flow (GMBF) and the medication in rheumatoid arthritis patients.

The incidence of antral ulcer was increased with increasing dosage of prednisolone (PSL), but antral GMBF was independent of the dosage.

* The difference between the incidence of antral ulcer (χ^2 test)

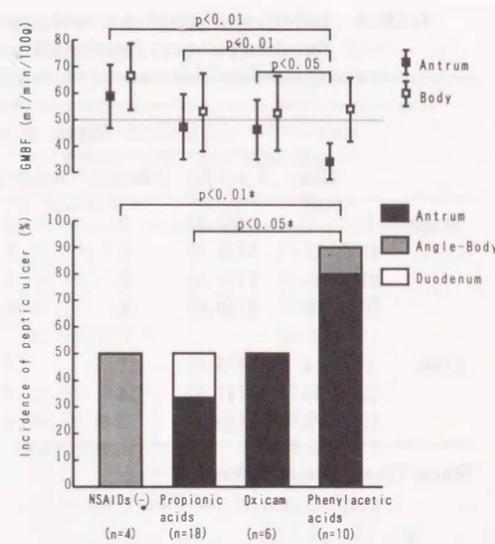


Fig. 2 Relationships among distribution of peptic ulcer, gastric mucosal blood flow (GMBF) and kinds of NSAIDs used.

The incidence of antral ulcer was statistically higher in patients treated with phenylacetic acids than patients treated without NSAIDs or with propionic acids. Antral GMBF was statistically decreased in the patients taking phenylacetic acids.

* The difference between the incidence of antral ulcer (χ^2 test)

意の差にはならなかった。

2) NSAIDs (内服剤)の種類との関係

内服する NSAIDs の種類と消化性潰瘍発生との関係を検討した。NSAIDs の種類は、プロピオン酸系薬剤、オキシカム系薬剤、インドール酢酸系薬剤、フェニル酢酸系薬剤に分類し、それぞれの投与群で、治療に用いられた NSAIDs の名称と、消化性潰瘍および前庭部潰瘍発生数を示した (Table 5)。ス剤は、NSAIDs を使用していない群、インドール酢酸系薬剤投与群で併用例がなかったが、他の群でのス剤併用頻度および平均併用量はプロピオン酸系薬剤投与群 61% (11/18), 3.0 ± 2.9 mg, オキシカム系薬剤投与群 67% (4/6), 6.2 ± 6.0 mg, フェニル酢酸系薬剤投与群 70% (7/10), 2.8 ± 2.2 mg で、オキシカム系薬剤投与群でやや併用量が多いものの有意の差はなく、併用の頻度も同等であった。薬剤を使用していなかった群を対照として、ス剤使用の条件がほぼ同等のプロピオン酸系薬剤投与群、オキシカム系薬剤投与群、フェニル酢酸系薬剤投与群と比較した。

消化性潰瘍の頻度はフェニル酢酸系薬剤投与群で高頻度であったが、有意差はなかった。前庭部潰瘍の頻度でみると、薬剤を使用していない群 0% (0/4)、プロピオン酸系薬剤投与群 33% (6/18)、オキシカム系薬剤投与群 50% (3/6)、フェニル酢酸系薬剤投与群 80% (8/10) でフェニル酢酸系薬剤投与群での前庭部潰瘍の頻度が最も高く、NSAIDs を使用していない群、プロピオン酸系薬剤投与群と比較して有意に高頻度であった (Fig. 2)。

前庭部 GMBF は NSAIDs を使用していない群で 59.3 ± 12.1 ml/min/100 g, プロピオン酸系薬剤投与群 47.7 ± 12.6 , オキシカム系薬剤投与群 46.6 ± 11.2 , フェニル酢酸系薬剤投与群 34.7 ± 7.1 であり、フェニル酢酸系薬剤投与群が他の群より有意に低値であった。一方、胃体部 GMBF は NSAIDs を使用していない群 66.2 ± 12.4 , プロピオン酸系薬剤投与群 53.3 ± 14.9 , オキシカム系薬剤投与群 52.4 ± 14.4 , フェニル酢酸系薬剤投与群 54.1 ± 12.6 で、NSAIDs 投与の 3 群が低

Table 5. Relationship between the kinds of NSAIDs used and prevalence of peptic ulcer.

Group of NSAIDs	n	Peptic ulcer (Antral ulcer)	
NSAIDs (-) [PSL (-)]	4	2	(0)
Propionic acids [with PSL 3.0 ± 2.9 mg]	18	9	(6)
Ibuprofen	4	2	(2)
Flurbiprofen	1	1	(1)
Naproxen	1	0	(0)
Ketoprofen	1	1	(1)
Tiaprofenic acid	3	0	(0)
Oxaprozin	3	3	(1)
Loxoprofen	5	2	(1)
Oxicam [with PSL 6.2 ± 6.0 mg]	6	3	(3)
Piroxicam	5	3	(3)
Tenoxicam	1	0	(0)
Phenylacetic acids [with PSL 2.8 ± 2.2 mg]	10	9	(8)
Diclofenac	5	5	(4)
Amfenac	5	4	(4)
Indoleacetic acids [PSL (-)]	5	0	(0)
Indomethacin	1	0	(0)
Acemetacin	1	0	(0)
Sulindac	3	0	(0)

PSL: Prednisolone

値の傾向を示したが有意の差ではなかった (Fig. 2)。

インドール酢酸系薬剤投与群は潰瘍を認めず、GMBF は前庭部で 44.2 ± 7.8 ml/min/100 g, 胃体部で 48.3 ± 9.1 であり、他の NSAIDs 投与群と特に変わるところはなかった。

潰瘍の存在によって GMBF に差があるか否かをみるため、プロピオン酸系薬剤、オキシカム系薬剤、フェニル酢酸系薬剤のそれぞれの投与群で、前庭部潰瘍のある症例と、そのない症例との間で前庭部 GMBF を比較したが、いずれの群においても両者の間に差を認めなかった (Fig. 3)。

4. 多変量解析による検討

前庭部潰瘍を生じる原因となり得る因子として Class, 赤沈値, 疼痛関節点数, ス剤投与量, NSAIDs の種類を取り上げ、前庭部潰瘍の頻度および GMBF との関連を多変量解析を用いて検討した。ス剤投与量はス剤未使用群, 5 mg 未満投与群, 5 mg 以上投与群の 3 群に分類し、また NSAIDs はプロピオン酸系薬剤, オキシカム系薬剤, フェニル酢酸系薬剤およびそれ以

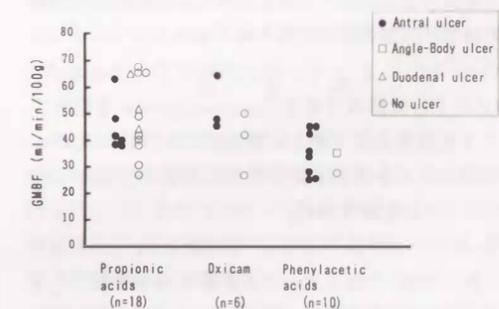


Fig. 3 Comparison of gastric mucosal blood flow (GMBF) in the antrum between antral ulcer group and other ulcer groups or no ulcer group in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs.

外の群の 4 群に分類し解析した。前庭部潰瘍の頻度についてはロジスティック回帰分析, GMBF については重回帰分析を用いた。

その結果, NSAIDs の種類が前庭部潰瘍の有無 ($p =$

Table 6. A multivariate analysis of the associated factors to antral ulcer and gastric mucosal blood flow in rheumatoid arthritis patients.

Factors	Incidence of antral ulcer		Gastric mucosal blood flow rate			
	r	P value	Antrum		Body	
			r	P value	r	P value
Class	0.733	0.509	-5.924	0.185	0.192	0.970
ESR	-0.005	0.725	0.020	0.740	-0.100	0.155
JS	-0.001	0.927	0.017	0.615	-0.017	0.643
PSL	0.651	0.246	-0.275	0.926	0.829	0.807
NSAIDs	1.161	0.003	-4.863	0.006	-1.014	0.600

Class: Steinbrocker⁸⁾, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, JS: Joint score (Lansbury⁹⁾, PSL: Prednisolone, NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

0.003), および前庭部 GMBF ($p=0.006$) で最も強い関連を示した。他の因子に関連は認められなかった。また胃体部 GMBF はいずれの因子とも関連を認めなかった (Table 6)。

考 察

RA に合併する消化性潰瘍は、胃潰瘍の頻度が十二指腸潰瘍より高く、前庭部に多発するとする報告が多い³⁾⁸⁾²¹⁾³⁰⁾³¹⁾³⁵⁾。NSAIDs が RA 以外の疾患でも前庭部に病変を惹起するという報告⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾があることから、NSAIDs が前庭部潰瘍の直接的原因であることが示唆されているが、RA は関節痛、機能障害のほか、全身性の炎症を伴う疾患であることから、RA が消化性潰瘍の発生に関連する可能性も考えられる。

Vane ら³⁶⁾によって、NSAIDs が Prostaglandin (PG) の生合成酵素である Cyclooxygenase を阻害することが報告されてから、胃粘膜での PG の欠乏が NSAIDs による胃粘膜障害の発生機転の主要なものであることが示唆された。

Main ら¹⁹⁾は PG が GMBF を増加させ、インドメサシンが GMBF の低下および胃粘膜障害を惹起したと報告している。鎌田ら¹²⁾はインドメサシンが胃粘膜病変を生じるとき、PG および GMBF が低下すると報告している。したがって、NSAIDs による胃粘膜障害発生と GMBF は関連すると考えられる。

一方、RA 患者の胃液酸度は低酸であることが報告されていることから、攻撃因子が消化性潰瘍発生に関連しないことが考えられる。また RA に関節外症状を伴ういわゆる悪性関節リウマチでは、血管炎による臓器血流障害が示唆されている²⁴⁾ことから、RA の病態が胃粘膜に影響している場合、GMBF の低下を生じ

ると考えられる。

電解式組織血流計は従来の水素ガス吸入式クリアランス法に比べ、水素ガスの吸入が不要で、通常の内視鏡検査時に比較的短時間に安全に施行することができ、穿刺部位、穿刺角度の手技の一定化によって、安定した結果を得ることができた。西脇ら²³⁾によって、電解式と水素ガス吸入式の測定値は有意差がないことが示されているが、水素ガス吸入式によるヒト胃粘膜の測定値は斎藤ら²⁸⁾の報告では、前庭部小弯で 55.8 ± 5.3 ml/min/100 g、胃体下部小弯では 67.4 ± 4.9 、宮本ら¹⁹⁾の測定値は前庭部が 49.9 ± 11.8 、胃体部 60.5 ± 13.5 と、今回の結果にほぼ一致した値で、同様に胃体部が高値を示した。

GMBF を RA 群と正常対照群を比較した場合、RA 群が低値であったが、内視鏡所見で正常であった RA 群の正常胃粘膜例と正常対照群を比較すると、前庭部、胃体部 GMBF とも両群間に有意の差を認めなかった。また RA 群で NSAIDs、ス剤とも使用していなかった平均罹病期間 11.7 年の RA 4 例では前庭部潰瘍を認めず、GMBF は前庭部は 59.3 ± 12.1 ml/min/100 g、胃体部が 66.2 ± 12.4 で、正常対照群と差がなく、RA の疾患自体による GMBF の差は示されなかった。

RA 群で消化性潰瘍例を発生部位別にみると、前庭部潰瘍例の前庭部 GMBF の低下が示され、前庭部 GMBF の低下と前庭部潰瘍の発生機転に関連があることが示唆された。

加齢によって NSAIDs に起因する消化性潰瘍の発生頻度が高くなるとする報告⁹⁾があるが、今回の検討では、50 歳代で消化性潰瘍の頻度が高かったものの、年齢と潰瘍発生に有意の関連は示されなかった。GMBF でも年齢による差を認めなかった。

われわれは RA の消化性潰瘍は女性に生じやすいことを報告している²⁴⁾²⁵⁾が、今回の検討でも有意差はなかったものの前庭部潰瘍の頻度は女性で高かった。これは通常の消化性潰瘍が男性に好発することからみると、RA では女性が消化性潰瘍、特に前庭部潰瘍を生じやすいことが示された。女性における前庭部 GMBF の有意の低下は、胃粘膜障害因子に対して、女性の前庭部の胃粘膜防御機構が障害されやすいことを示唆すると考えられた。

RA の病態の進行、あるいは活動性を示す Lansbury 活動指数やその中の項目である疼痛関節点数、赤沈値と消化性潰瘍および前庭部潰瘍の頻度とは有意の関連はなかった。GMBF で検討しても、GMBF は RA の病態、活動性とは相関せず、それらが直接に胃粘膜防御機構に影響している所見は示されなかった。

われわれはすでに、RA では使用する薬剤、とくに NSAIDs と 5 mg 以上のス剤の併用が消化性潰瘍の頻度を有意に高くすると報告²⁵⁾した。今回は症例が少なく、消化性潰瘍の頻度では差がなかったが、前庭部潰瘍の発生頻度が NSAIDs と 5 mg 以上のス剤の併用群で NSAIDs のみの群より有意に高頻度であったことから、ス剤は RA の消化性潰瘍、とくに前庭部潰瘍の発生に影響していると考えられた (Fig. 1)。

しかし RA 以外の疾患では、ス剤は単独で消化性潰瘍の危険因子とはならないとする報告²⁶⁾¹⁷⁾が多く、われわれも全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎などの疾患でス剤単独による消化性潰瘍の発生頻度をみているが、RA における投与量よりはるかに多量であるにもかかわらず、対照と変わらない頻度であった²⁵⁾。

今回、RA 患者にス剤の単独使用例はなく、ス剤単独での RA 患者の消化管への影響は示されなかったが、GMBF とス剤使用量との関連が認められず (Fig. 1)、ス剤は単独では GMBF に作用しないと考えられた。ス剤の消化管粘膜障害は、防御因子のひとつである胃粘膜上皮の細胞増殖を低下させるとする報告²⁹⁾³³⁾がある。したがって胃粘膜障害が生じた場合、ス剤は治療機転を遅延させ、胃粘膜上皮障害の状態を延長させると考えられた。

RA 患者で使用された NSAIDs について、これを分類し比較したところ、未治療群、プロピオン酸系薬剤投与群と比べて、フェニル酢酸系薬剤投与群の前庭部潰瘍の発生頻度が有意に高いことが示された (Fig. 2)。

GMBF についても、フェニル酢酸系薬剤投与群の前庭部 GMBF が最も低く、未治療群、プロピオン酸系薬

剤投与群より有意の低下を示した。

RA でジクロフェナックによる消化性潰瘍の発生頻度が高いことが報告¹⁰⁾²⁰⁾されており、今回の結果と一致していた。

ジクロフェナック、インドメサシンは強い PG 合成抑制作用を有し、胃粘膜障害の頻度が高くなると報告¹³⁾¹⁸⁾²⁷⁾³⁴⁾されている。今回の臨床的検討でも、NSAIDs の PG 合成抑制によって、前庭部胃粘膜血流の著しい低下を招き、前庭部潰瘍を生じたと考えられる。すなわち RA に生じる前庭部潰瘍発生は、NSAIDs による PG 合成抑制作用と、それに伴う GMBF の低下に関連していることが示唆された。

各種薬剤投与群の前庭部 GMBF を潰瘍の有無によって比較し (Fig. 3)、差がなかったことから、前庭部 GMBF の低下は NSAIDs による作用を反映していると考えられた。

RA では、RA 患者の炎症所見、関節疼痛、機能障害が進行している場合、併用するス剤量の増加および NSAIDs の抗炎症作用の強い薬剤が投与されるため、RA の Class、赤沈値、疼痛関節点数、ス剤投与量、NSAIDs の種類を取り上げ、多変量解析によって解析した。その結果、NSAIDs の種類だけが前庭部潰瘍の有無、前庭部 GMBF の有意の関連を示し、NSAIDs が RA の前庭部潰瘍発生に関連していることが示唆された。

血管炎合併のいわゆる悪性関節リウマチで胃病変が多発するとの報告²⁴⁾があるが、今回の症例には含まれていないので、この点は今後の検討課題と思われる。

ま と め

RA に好発する前庭部潰瘍の発生機転を検討するために、正常対照群 8 例、慢性胃炎群 11 例、消化性潰瘍群 6 例と RA 患者 49 例で内視鏡検査および GMBF の測定を行った。RA 患者については RA の病態、活動性、治療薬剤との関連をみた。

1. RA 患者と正常対照群、慢性胃炎群、消化性潰瘍群の間で GMBF を比較したが、有意の差は認められなかった。

2. RA の病態 (年齢、性別、罹病期間、Stage、Class)、RA の活動性 (Lansbury 活動指数、疼痛関節点数、赤沈値) と消化性潰瘍の頻度とは関係がなかった。ただ性別で女性において前庭部潰瘍の頻度が高かった。GMBF の性別の比較でも女性において前庭部 GMBF の有意の低下を認め、RA の女性が前庭部病変を生じやすいことが示唆された。他の項目では GMBF

に差を認めず, RA の病態, 活動性と消化性潰瘍発生との関連は乏しいと考えられた。

3) Prednisolone 換算量 5 mg 以上のス剤併用で前庭部潰瘍の頻度は NSAIDs のみの群と比較して有意に高くなったが, GMBF では差を認めなかった。ス剤は潰瘍の頻度は増すものの, GMBF には影響しないことが示唆された。

4) NSAIDs の種類によって, ス剤併用量に差のなかったプロピオン酸系, オキシカム系, フェニル酢酸系薬剤投与群の間で比較すると, フェニル酢酸系薬剤投与群で前庭部潰瘍の頻度が有意に高く, 前庭部 GMBF が有意に低下していた。長期間の NSAIDs 投与が前庭部 GMBF を低下させ, 胃粘膜防御機構を障害することによって前庭部潰瘍を生じやすくさせることが示唆された。

稿を終るにあたり, 御指導と御検閲を賜った恩師延永正教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL and Hunder GG: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315-324, 1988.
- 2) Atwater EC, Mongan ES, Wieche DR and Jacox RF: Peptic ulcer and rheumatoid arthritis. *Arch Int Med* 115: 184-189, 1965.
- 3) Cameron AJ: Aspirin intake in patients with peptic ulcer. *Gastroenterology* 64: 705, abstract, 1973.
- 4) Caruso I and Porro GB: Gastric evaluation of anti-inflammatory agents. *Br Med J* 280: 75-78, 1980.
- 5) Collier DS and Pain JA: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. *Gut* 26: 359-363, 1985.
- 6) Conn Ho and Blitzer BL: Nonassociatin of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 294: 473-479, 1976.
- 7) DeWitte T.J, Geerdink P.J, Lamers CB, Boerbooms AM and Van Der Korst JK: Hypochlorhydria and hypergastrinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 38: 14-17, 1979.
- 8) 原和人, 古田和雄, 大野健次, 宮岸清司, 山本和利, 清光義則, 中崎聡, 村山隆司: 慢性関節リウマチ患者における消化性潰瘍の検討—薬剤起因性潰瘍, 通常の消化性潰瘍との比較—. *Gastroentel Endosc*

31: 2089-2097, 1989.

9) 原和人, 宮岸清司, 山本和利, 清光義則: 非ステロイド系消炎鎮痛剤による薬剤起因性潰瘍の検討. *Gastroentel Endosc* 29: 1442-1447, 1987.

10) 原和人, 中崎聡, 村山隆司: 慢性関節リウマチ患者における消化性潰瘍の検討—特に, リウマチ治療薬の関与について—. *リウマチ* 25: 558, 1985.

11) 平山洋二, 丹波寛文, 三木一正, 木村正儀, 張景明, 黄士哲, 岡博: 内視鏡的胃粘膜血流測定. *消化器内視鏡の進歩* 23: 26-31, 1983.

12) 鎌田梯輔, 平田定彦, 小林隆, 中谷守男, 大淵信幸, 中村肇, 荒川哲男, 小林絢三: 急性胃粘膜病変の病態生理に関する実験的研究. *胃粘膜と血流* (小林絢三編), 裕文社, 1984, pp.51-66.

13) Ku EC, Lee W, Kothari HV and Scholer DW: Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am J Med* 80: 18-23, 1986.

14) Lansbury J: Methods for evaluating rheumatoid arthritis. *Arthritis and Allied Conditions*. (Hollander JL) 7th ed. Philadelphia. Lea and Febiger, 1966. p 269.

15) Main IHM and Whittle BJR: The effects of E and A prostaglandins on gastric mucosal blood flow and acid secretion in the rat. *Br J Pharmacol* 49: 428-436, 1973.

16) Malone DE, McCormick PA, Daly L, Jones B, Long A, Bresniha B, Molony J and O'donoghue DP: Peptic ulcer in rheumatoid arthritis—intrinsic or related drug therapy?. *Br J Rheumatol* 25: 342-344, 1986.

17) Meltzer LE, Bochman AA, Kanenson W and Cohen A: The incidence of peptic ulcer among patients on long term prednisone therapy. *Gastroentology* 35: 351-356, 1958.

18) Menasse R, Hedwall PR, Kraetz J, Pericin C, Riesterer L, Sallmann A, Ziel R and Jaques R: Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. *Scand J Rheumatol, suppl.* 22: 5-16, 1978.

19) 宮本二郎, 高瀬靖広, 竹島徹, 中原朗, 川北勲, 山形迪, 小山捷平, 武藤弘, 福富久之, 崎田隆夫: 胃潰瘍患者における胃血行動態. *Gastroentel Endosc* 23: 781-791, 1981.

20) 溝上裕士, 塩澤和子, 上野幹彦, 西林保朗, 岡田幸也, 北潔, 居村茂明: 慢性関節リウマチにおける胃粘膜障害についての検討—特に抗リウマチ剤との関連について—. *リウマチ* 28: 615-616, 1988.

21) 溝上裕士, 谷田憲俊, 西村正二, 高橋彰, 川岸孝二, 沢田康史, 井上裕彦, 入江一彦, 檜林尚: 慢性関節リウマチ患者における上部消化管病変の内視鏡学的検討について. *Gastroentel Endosc* 28: 2297-2304, 1986.

22) 西脇英樹, 曾和融生, 梅山馨: 電解式胃粘膜血流計を用いた胃粘膜血流の測定. *日消誌* 80: 1656, 1983.

23) 西脇英樹, 康市瑛, 曾和融生, 梅山馨: 血流計を用いた内視鏡下胃粘膜血流の測定—特に吸入式の血流量の差について—. *日消誌* 81: 2925-2929, 1984.

24) 延永正, 轟木峻, 織部元廣, 織部和宏, 大塚栄治, 橋永邦彦: 膠原病の消化器病変—とくに慢性関節リウマチにおける消化性潰瘍について—. *温研紀要* 33: 174-180, 1982.

25) 大塚栄治, 轟木峻, 延永正: 慢性関節リウマチ, 悪性関節リウマチに合併する消化性潰瘍の検討. *九州リウマチ* 4: 72-77, 1985.

26) 大塚栄治, 藤井郁夫, 延永正: 慢性関節リウマチに合併する消化性潰瘍の検討(第2報): 九州リウマチ 6: 160-164, 1987.

27) Rainford KD and Willis C: Relationship of gastric mucosal damage induced in pigs by anti-inflammatory drugs to their effects on prostaglandin production. *Dig Dis Sci* 27: 624-635, 1982.

28) 斉藤満, 竹内憲, 竹本忠良: 粘膜血流と Potential difference. *胃粘膜の防御機構* (竹本忠良, 小林絢三編), 医歯薬出版, 1985, pp.64-74.

29) 佐々木善二: マウス胃粘膜の増殖と分化に関する研究. *京府医大誌* 94: 811-826, 1985.

30) 白木正裕, 岡博行: 抗炎症剤長期服用患者における胃粘膜病変. *Gastroentel Endosc* 26: 2099-2102,

1984.

31) Silvoso GR, Ivey KJ, Butt JH, Lockard OO, Holt SD, Sisk C, Baskin WN, Mackercher PA and Hewett J: Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. *Ann Intern Med* 91: 517-520, 1979.

32) Steinbrocker O, Traeger CH and Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 140: 659-662, 1949.

33) 田代義教: ステロイド潰瘍の病態発生に関する実験的検討. *日大医誌* 44: 749-759, 1985.

34) Taylor RJ and Salata JJ: Inhibition of prostaglandin synthetase by Tolmetin (Tolectin, McN-2559), a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Biochem Pharmacol.* 25: 2479-2484, 1976.

35) 粒良邦彦, 星原芳雄, 森藤忠夫, 吉田健三, 宮本昭三: 膠原病及びその類似疾患に対するステロイド, 非ステロイド系抗炎症剤の長期投与中に見られた胃潰瘍について. *Gastroentel Endosc* 26: 397-407, 1984.

36) Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 231: 232-235, 1971.

(受付 1991-12-11)

