

# 非ステロイド性抗炎症剤による胃粘膜病変に関する 臨床病理学的ならびに実験的研究

奈良県立医科大学第3内科学教室

山尾 純一

## CLINICOPATHOLOGICAL AND EXPERIMENTAL STUDY ON GASTRIC MUCOSAL LESIONS INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

JUNICHI YAMAO

*Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received August 18, 1999

*Abstract*: The influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on the development of gastric mucosal lesions (GMLs) was investigated clinicopathologically in patients with rheumatoid arthritis (RA) and experimentally in rats treated with NSAIDs. Two hundred and seventy-three patients with RA including 248 patients under NSAIDs therapy were employed in this clinical study. GMLs were classified into two categories, gastritis and/or gastric erosion (GGE) and gastric ulcer (GU). Of 273 patients with RA, GMLs were found in 146 patients, consisting of 90 patients with GGE, 32 patients with GU and 24 patients with both GGE and GU. Frequencies of GMLs were 58% (143/248) in RA patients under NSAIDs therapy and 12% (3/25) in those without NSAIDs, indicating a close association between development of GMLs and treatment with NSAIDs. Interestingly, patients under rectal NSAIDs therapy also developed GMLs at an almost the same frequency as those under oral NSAIDs therapy. The development of GMLs was confirmed experimentally in rats given sodium diclofenate intrarectally, suggesting that rectal administration of NSAIDs is not safe enough to prevent GMLs induced by NSAIDs. On the other hand, the use of NSAIDs prodrugs may reduce the incidence of GMLs. Acidity in gastric juice was increased in patients with GMLs. In NSAIDs-treated rats, H<sub>2</sub> receptor antagonists (H<sub>2</sub>-RAs) and proton pump inhibitor (PPI) were both effective in preventing GMLs. In the present clinical observation, PPI was superior to H<sub>2</sub>-RAs in healing GU in the patients treated with NSAIDs. The gastric mucosal blood flow measured by laser Doppler flow meter was decreased in RA patients with GU. Multi-variate analysis using Cox's hazard model clarified that healing of GU induced by NSAIDs was influenced by Steinbrocker's class, by location and size of GU, and by medication for GU.

(*奈医誌*. J. Nara Med. Ass. 50, 402~417, 1999)

**Key words**: nonsteroidal antiinflammatory drugs, gastric mucosal lesion, gastric ulcer, clinical study, experimental study

## 緒 言

非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)は現在もっとも繁用されている薬剤の一つであり<sup>1)</sup>, 社会の高齢化に伴って, ますますその使用頻度の増していくことが予想されている. 本薬剤の歴史は古く, 最初の NSAIDs である aspirin の発見は 200 年前に遡り, 比較的安全性の高い薬剤であると認識され, 市販薬ともなっていることは周知である. しかしその後, aspirin 以外の NSAIDs が多数開発され, その使用頻度が高まるにつれ, 副作用としての NSAIDs による胃粘膜病変が注目<sup>2)</sup>されるようになった. 特に, NSAIDs が治療の first choice とされ, 疾患の性質上, その長期連用を余儀なくされることが多い慢性関節リウマチ患者では, NSAIDs による胃粘膜病変の頻発が重大な問題となっている<sup>3,4)</sup>. ところで, NSAIDs による胃粘膜病変の発生機序としては, 1971 年に Vane<sup>5)</sup> が, NSAIDs はプロスタグランジン合成酵素阻害剤であると報告して以来, 胃粘膜プロスタグランジンの低下の関与が重視されている. しかしながら, 解明されるべき問題も残されており, プロスタグランジン以外に白血球の関与に注目する報告<sup>6)</sup>などもみられる. そこで本研究においては, NSAIDs による胃粘膜病変の実態を把握し, その発生機序の一端を明らかとするために, 慢性関節リウマチ患者を対象として臨床病理学的検討を行い, その結果を踏まえて実験的検討を加えた.

## 対象および方法

## I. 臨床病理学的検討

## 1. 慢性関節リウマチ患者における胃粘膜病変の実態

対象は, 1987~1994 年の間に七川記念榊原リウマチ病センターに入院し, 上部消化管内視鏡検査を施行された慢性関節リウマチ患者 273 例(男性: 56 例, 女性 217 例, 平均年齢 61 歳)である. 対象患者における種々の背景因子を Table 1 に示した. 表から明らかなように, NSAIDs 投与例と非投与例との間で, 年齢, 性別等の背景因子に有意な差は見られなかった. 次に, リウマチの治療内容をみみると, NSAIDs は 248 例(91%)に, ステロイド剤は 154 例(56%)に, disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)は 183 例(67%)に投与されていた (Table 2). なお, 表には示していないが, NSAIDs 投与例と非投与例の間で, ステロイド剤ならびに DMARDs の併用投与状況に差はなかった.

対象患者における内視鏡所見, 消化器症状, 背景因子ならびにリウマチ治療剤と内視鏡所見との関係を検討した. また NSAIDs 投与例のうち 40 例において, 内視鏡施行時に胃液を採取して胃液 pH を測定した. さらに 76 例において, Laser Doppler 血流計(ALF 133, アドバンス社製)を用いて, 胃体上部前壁および幽門部小弯の胃粘膜血流量を測定した. なお, 内視鏡検査は患者に十分な informed consent を行った後に, 愁訴の有無にかかわら

Table 1. Background factors in 273 patients with rheumatoid arthritis

		NSAIDs (+) N=248	NSAIDs (-) N=25	Total N=273
Age		61±11	63±12	61±11
Sex	Male	47 (19%)	9 (36%)	56 (21%)
	Female	201 (81%)	16 (64%)	217 (79%)
Smoking	(+)	43 (17%)	3 (12%)	46 (17%)
Drinking	(+)	40 (16%)	5 (20%)	45 (17%)
Past history of ulcer	(+)	99 (40%)	12 (48%)	111 (41%)
Complications	(+)	136 (55%)	14 (56%)	150 (55%)
Duration of RA	(months)	132±105	153±129	134±121
Steinbrocker's stage	I	9 (4%)	4 (16%)	13 (5%)
	II	68 (27%)	5 (20%)	73 (27%)
	III	101 (41%)	8 (32%)	109 (40%)
	IV	70 (28%)	8 (32%)	78 (29%)
Steinbrocker's class	1	17 (7%)	2 (8%)	19 (7%)
	2	77 (31%)	12 (48%)	89 (33%)
	3	113 (46%)	7 (28%)	120 (44%)
	4	41 (17%)	4 (16%)	45 (16%)

RA : Rheumatoid arthritis

ずに施行した。

2. NSAIDs 長期投与中の慢性関節リウマチ患者における胃潰瘍の治癒に影響する因子の検討

先に対象とした 273 例の中で、NSAIDs が投与されており、初回内視鏡施行時に胃潰瘍と診断された 55 例と、follow-up 中に胃潰瘍と診断された 9 例を合わせた 64 例を対象として、酸分泌抑制剤による治療効果ならびに胃潰瘍の治癒に影響する因子を検討した。潰瘍の治療前後におけるリウマチの治療内容は一定としたうえで、胃潰瘍の治療剤としては、プロトンポンプインヒビター (PPI) を 30 例に、H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤 (H<sub>2</sub>-RA) を 34 例に投与した。4 週毎に胃潰瘍の経過を内視鏡的に観察し、S<sub>2</sub> stage をもって潰瘍の治癒とした。

検討項目は、年齢、性、飲酒および喫煙歴の有無、リウマチ罹病期間、Steinbrocker's stage および class、ステロイドおよび DMARDs 投与の有無、胃潰瘍治療剤の種類、血液検査成績 (赤血球数、白血球数、赤沈値、CRP、血清アルブミン、血清ガンマグロブリン)、胃潰瘍の形態 (発生部位、形状、深さ、大きさ) の 20 種類である。なお表には示していないが、PPI 投与例と、H<sub>2</sub>-RA 投与例の間で、各種背景因子に差はなかった。

II. 実験的検討

動物としては、体重約 200 g の Wistar 系雌性ラットを用いた。各実験前には 24 時間絶食とし、毛および糞食を避けるために、薬剤投与後は金網製のケージに 1 匹ずつ収容した。

1. 投与経路別にみた NSAIDs による胃粘膜病変の発生

ラットに、1%NaHCO<sub>3</sub> 液で溶解した 0.5 ml の diclofenac Na を、10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg の濃度 (各々 5 匹ずつ) で経直腸的に投与し、投与量と胃粘膜

傷害の程度との関係を検討した。またコントロール (5 匹) として、1%NaHCO<sub>3</sub> 液 0.5 ml の単独投与を行った。8 時間後にエーテル麻酔下で開腹して胃を摘出し、幽門を絹糸で結紮した。さらに噴門から 1%ホルマリン液 10 ml を注入した後に噴門も結紮し、ピーカー内で 1%ホルマリン液に浸した。10 分間固定後に、大弯に沿って胃を切開し、ルーペを用いて肉眼的に確認できた腺胃部における線状びらんの長径を計測、合計して、胃粘膜傷害係数とした。

次に上述の方法で、diclofenac Na (20 mg/kg) を種々の経路から投与し、胃粘膜傷害係数を測定した。すなわち、経口投与、腹腔内投与、経直腸投与 (各々 5 匹ずつ) を行い、投与経路と胃粘膜病変との関係を検討した。また、胃粘膜傷害係数を測定後に各サンプルを HE 染色し、組織学的検討を行った。なお、経口投与に際しては、diclofenac Na は 5%アラビアゴム懸濁液として用いた。2. 投与経路別にみた NSAIDs 血中濃度および胃粘膜プロスタグランディン

先の実験と同様に、3 種類の異なる投与経路 (各々 28 匹) から diclofenac Na (20 mg/kg) を投与した。経時的に (0, 30, 60, 120, 180, 240, 480 分) エーテル麻酔下で採血および胃の摘出を行い、それぞれ、HPLC により diclofenac Na の血中濃度を、また、RIA 法<sup>7)</sup> により胃粘膜プロスタグランディン E<sub>2</sub> を測定した。

3. 酸分泌抑制剤による NSAIDs 誘発胃粘膜病変の予防  
ラット (各々 5 匹、計 25 匹) にそれぞれ、Omeprazole (0.5 mg/kg、5 mg/kg)、Famotidine (0.5 mg/kg、5 mg/kg)、生理食塩水 0.5 ml をあらかじめ腹腔内投与しておき、1 時間後に diclofenac Na (20 mg/kg) を経口投与して、胃粘膜傷害係数を測定した。

4. 胃粘膜血流に対する NSAIDs 投与の影響

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、前胃に小切開を加えて展開固定して、腺胃部粘膜を露出し、Laser Doppler 血流計の fiber probe を体部後壁の粘膜に軽く接触させ、粘膜血流量を連続測定した。血流速信号が安定化するのを 10 分間にわたって確認した後、diclofenac Na (20 mg/kg、4 匹) あるいは、コントロールとして 1% NaHCO<sub>3</sub> 液 (4 匹) を腹腔内に投与した。結果は計測開始時を 100% として % 値で表した。

5. 統計学的検討

統計学的有意差は、カイ二乗検定、Student's T test ならびに分散分析を用いて検討した。また、胃潰瘍の治癒経過ならびに治癒に影響する因子は、生命表解析および Cox の比例ハザードモデルを用いて検討した。

Table 2. Drugs for the treatment of rheumatoid arthritis

Drugs for the treatment of RA		Patients	
NSAIDs	(+)	248/273 (91%)	
Number of NSAIDs	One	147/248	(59%)
	Two	91/248	(37%)
	3 ≤	10/248	(4%)
Administration routes of NSAIDs	Oral	124/248	(50%)
	Rectal	44/248	(18%)
	Both	80/248	(32%)
Steroids	(+)	154/273 (56%)	
	5 mg ≥	110/154	(71%)
	5 mg <	44/154	(29%)
DMARDs	(+)	182/273 (67%)	

RA: Rheumatoid arthritis

## 成 績

### I. 臨床病理学的検討

#### 1. 慢性関節リウマチ患者における上部消化管内視鏡所見

慢性関節リウマチ患者における上部消化管内視鏡所見の内訳は、重複を含めて、胃炎・胃びらんが114例(42%)と最も多く、胃潰瘍56例(21%)がこれに次ぎ、以下、胃ポリープ19例、胃粘膜下腫瘍5例、十二指腸炎7例(2%)、十二指腸潰瘍4例(1%)であった(Table 3)。次に、胃潰瘍の性状を詳細に検討したところ(Table 4)、慢性関節リウマチ患者における胃潰瘍の過半数は幽門前庭部に発生しており、円形で、浅く、小潰瘍の多いことが明らかとなった。また、Fig. 1に示したごとく、単発潰瘍は57%、多発潰瘍は43%であった。

#### 2. 慢性関節リウマチ患者の消化器症状

対象患者273例のうち消化器症状を訴えたのは148例(54%)であり、他の半数は無症状であった。また、消化器症状の有無と胃粘膜病変(胃炎、びらん、潰瘍)との関係を検討してみると、有症状例の51%(75/148)に胃粘膜

病変を認めたが、一方、無症状例においても57%(71/125)に胃粘膜病変が認められ、有症状例と無症状例との間で胃粘膜病変の発生頻度に有意な差はなかった。またTable 5に示したように、胃粘膜病変を有する例と有しない例における症状の発現率はそれぞれ、51%(75/146)、57%(73/127)であり、やはり両者の間に有意な差

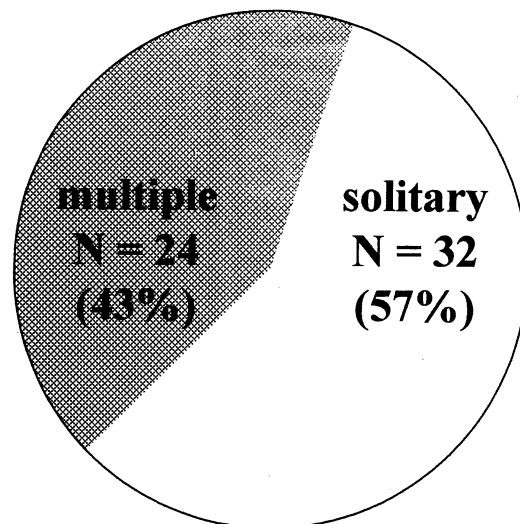


Fig. 1. Number of ulcers in 56 RA patients with gastric ulcer. Endoscopy showed that 32 cases had solitary gastric ulcer and the other 24 multiple ulcers.

RA: Rheumatoid arthritis

Table 3. Panendoscopic findings in 273 patients with rheumatoid arthritis

Gastritis, Gastric erosion	114/273	(42%)
Gastric ulcer	56/273	(21%)
Gastric polyp	19/273	(7%)
Gastric submucosal tumor	5/273	(2%)
Duodenitis	7/273	(3%)
Duodenal ulcer	4/273	(1%)

Table 4. Properties of gastric ulcers in the patients with rheumatoid arthritis

		NSAIDs (+) N=115	NSAIDs (-) N=1	Total N=116
Location	Antrum	79 (69%)		79 (68%)
	Angle	6 (5%)	1 (100%)	7 (6%)
	Body	30 (26%)		30 (26%)
Form	Round	85 (74%)	1 (100%)	86 (74%)
	Linear	10 (9%)		10 (9%)
	Irregular	20 (17%)		20 (17%)
Depth	Shallow	83 (72%)	1 (100%)	84 (72%)
	Deep	32 (28%)		32 (28%)
Size	1-5 mm	65 (57%)	1 (100%)	66 (57%)
	6-10 mm	39 (34%)		39 (34%)
	11-20 mm	2 (2%)		2 (2%)
	21 mm ≤	9 (8%)		9 (8%)

を認めなかった。さらに、有症状例における消化器症状の内訳(重複を含む)としては心窩部痛がもっとも多く、悪心・嘔吐、食欲不振、腹部不快感がこれに次いだ。

### 3. 慢性関節リウマチ患者における胃粘膜病変の発生と背景因子との関係

胃粘膜病変を有する例と有しない例における各種背景因子を Table 6 に示した。表から明らかなように、両者における背景因子に差はみられなかった。また、リウマチの活動性の指標である赤沈値、ヘモグロビン値、白血球数等を胃粘膜病変を有する例と有しない例との間で比較したが、両者の間に有意な差を認めなかった(Table 7)。

### 4. 慢性関節リウマチの治療内容別にみた胃粘膜病変の発生頻度

胃粘膜病変の発生頻度を慢性関節リウマチの治療内容別に検討したところ(Table 8)、NSAIDs 投与例における胃粘膜病変の発生頻度は(143/248, 58%)であった。一方、NSAIDs 非投与例における胃粘膜病変の発生頻度は(3/25, 12%)であり、NSAIDs 投与例は非投与例に比して胃粘膜病変の発生頻度が有意に( $p < 0.001$ )高かった。また、このうち胃潰瘍についても同様で、NSAIDs 投与例における胃潰瘍発生頻度(55/248, 22%)は NSAIDs 非投与例における発生頻度(1/25, 4%)と比較して有意に( $p < 0.05$ )高率であった(Table 8)。さらに、ステロイ

Table 5. Symptoms in the patients with and without gastric mucosal lesions

	Gastric mucosal lesion (+) N=146	Gastric mucosal lesion (-) N=127	Total N=273
Symptom (+)	75 (51%)	73 (57%)	148 (54%)
Epigastralgia	36 (24%)	28 (22%)	64 (23%)
Nausea・Vomiting	20 (14%)	19 (15%)	39 (14%)
Appetite loss	16 (11%)	22 (17%)	38 (14%)
Abdominal discomfort	17 (12%)	16 (13%)	33 (12%)
Sensation of abdominal fullness	7 (5%)	0 (0%)	7 (3%)
Hematemesis・Melena	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)
Symptom (-)	71 (49%)	54 (43%)	125 (46%)

Table 6. Relationship between background factors and development of gastric mucosal lesions in the patients with rheumatoid arthritis

		Gastric mucosal lesion (+) N=146	Gastric mucosal lesion (-) N=127	Total N=273
Age		62±12	60±11	61±11
Sex	Male	31 (21%)	25 (20%)	56 (21%)
	Female	115 (79%)	102 (80%)	217 (79%)
Smoking	(+)	26 (18%)	20 (16%)	46 (17%)
Drinking	(+)	23 (16%)	22 (17%)	45 (17%)
Past history of ulcer	(+)	61 (44%)	50 (39%)	111 (41%)
Complications	(+)	79 (54%)	71 (56%)	150 (55%)
Duration of RA (months)		139±83	123±129	134±121
Steinbrocker's stage	I	5 (3%)	8 (6%)	13 (5%)
	II	38 (26%)	35 (28%)	73 (27%)
	III	58 (40%)	51 (40%)	109 (40%)
	IV	45 (31%)	33 (26%)	78 (29%)
Steinbrocker's class	1	5 (3%)	14 (11%)	19 (7%)
	2	56 (38%)	33 (26%)	89 (33%)
	3	59 (40%)	61 (48%)	120 (44%)
	4	26 (18%)	19 (15%)	45 (16%)

RA: Rheumatoid arthritis

ドおよびDMARDs投与の影響を検討したが、Table 9から明らかなように、ステロイドおよびDMARDsの重複投与はNSAIDs投与例における胃粘膜病変の発生頻度に影響を与えなかった。またNSAIDs非投与例においても、ステロイドおよびDMARDsを投与することによって胃粘膜病変の発生が増加することはなかった。

5. NSAIDsの投与方法と胃粘膜病変の発生頻度との関係  
NSAIDsの単剤ないし多剤投与別にみた胃粘膜病変の発生頻度には差がなかった(Table 10)。また、NSAIDsの投与経路別に胃粘膜病変の発生頻度を検討したところ、経口剤投与例、坐剤投与例、両者併用例に

おける胃粘膜病変の発生頻度はほぼ等しかった(Table 10)。さらに、胃粘膜病変を有する例と有しない例におけるNSAIDsの平均投与日数はそれぞれ、218日と194日であり、有意な差はなかった。しかし一方、NSAIDs経口剤の種類別に胃粘膜病変の発生頻度を検討したところ、胃粘膜病変の発生頻度はdiclofenac Na投与例で88%ともっとも高く、sulindac投与例(38%)との間で有意な差( $p < 0.01$ )を認めた(Table 11)。

6. NSAIDs長期投与中の慢性関節リウマチ患者における胃液pH

NSAIDsを3ヵ月以上長期投与中の40例における胃

Table 7. Blood examination data in the patients with and without gastric mucosal lesions

		Gastric mucosal lesion (+) N=146	Gastric mucosal lesion (-) N=127	Total N=273
ESR	(/1 hr)	61.9±42.3	61.3±42.2	61.7±42.3
CRP	(mg/dl)	4.6±4.7	4.1±3.6	4.4±4.2
Red blood cell	(×10 <sup>4</sup> /μl)	381±72	394±58	387±66
Hemoglobin	(g/dl)	10.6±2.1	10.9±1.9	10.7±2.0
Hematocrit	(%)	33.1±5.7	34.2±5.5	33.6±5.6
White blood cell	(/μl)	8019±2796	7483±2510	7770±2680
Platelet	(×10 <sup>4</sup> /μl)	33±10	33±12	33±11
Total protein	(g/dl)	6.58±0.69	6.57±0.73	6.58±0.71
Albumin	(g/dl)	3.65±0.57	3.61±0.64	3.63±0.61
γ-globulin	(g/dl)	1.22±0.42	1.23±0.39	1.23±0.41

Table 8. Influence of treatment with NSAIDs on prevalence of gastric mucosal lesions in 273 patients with rheumatoid arthritis

	Gastric mucosal lesion	Gastric ulcer
NSAIDs (+)	143/248 (58%)	55/248 (22%)
NSAIDs (-)	3/25 (12%)	1/25 (4%)

Prevalence of gastric mucosal lesions and gastric ulcers was significantly higher in the patients treated with NSAIDs than those in the patients not given NSAIDs. \* :  $P < 0.05$  \*\*\* :  $P < 0.001$  by  $\chi^2$  test

Table 9. Influence of treatment with steroids and DMARDs on prevalence of gastric mucosal lesions in the patients administered NSAIDs

	NSAIDs (+)		NSAIDs (-)	
	Gastric mucosal lesion	Gastric ulcer	Gastric mucosal lesion	Gastric ulcer
Steroids (+)	82/138 (59%)	34/138 (25%)	1/16 (6%)	1/16 (6%)
Steroids (-)	61/110 (55%)	21/110 (19%)	2/9 (22%)	0/9 (0%)
DMARDs (+)	96/170 (57%)	40/170 (24%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)
DMARDs (-)	47/78 (60%)	15/78 (19%)	3/13 (23%)	1/13 (8%)

液 pH を検討したところ、胃粘膜病変を認めた 21 例では、胃粘膜病変を認めなかった 19 例に比して胃液 pH が有意に(p<0.05)低値であった(Fig. 2).

7. NSAIDs 長期投与中の慢性関節リウマチ患者における胃粘膜血流量

NSAIDs を 3 カ月以上長期投与中の 76 例における胃粘膜血流量は、胃粘膜病変を有する 47 例と有しない 29 例の間では差がなかった。しかしながら、胃潰瘍を抽出して検討してみると、胃潰瘍 16 例は胃粘膜病変を有しない例と比較して、胃体部および幽門部のいずれにおいても胃粘膜血流量が有意に(p<0.05)低値であった(Fig. 3).

8. NSAIDs 長期投与中の慢性関節リウマチ患者における胃潰瘍の経過

NSAIDs 長期投与中の胃潰瘍 64 例の治療開始後 8 週ならびに 12 週治癒率はそれぞれ 51 %、73 %であった。

Table 10. Relationship between dose and administration routes of NSAIDs and prevalence of gastric mucosal lesions in the patients treated with NSAIDs

NSAIDs	Gastric mucosal lesion	Gastric ulcer
One drug	89/147 (61%)	28/147 (19%)
Two drugs	47/91 (52%)	24/91 (26%)
3≦drugs	7/10 (70%)	3/10 (30%)
Oral	74/124 (60%)	26/124 (22%)
Rectal	25/44 (57%)	9/44 (20%)
Both	44/80 (55%)	20/80 (25%)

Table 11. Relationship between kind of NSAIDs and prevalence of gastric mucosal lesions in the patients orally administrated NSAIDs

Kind of NSAIDs	Gastric mucosal lesion
Aryl acetic acids	
Diclofenac Na	15/17 (88%)
Indomethacin (long-acting)*	4/7 (57%)
Indomethacin furnecyl*	2/4 (50%)
Sulindac*	6/16 (38%)
Propionic acids	
Naproxen	15/22 (68%)
Loxoprofen Na*	10/16 (63%)
Oxicams	
Piroxycam	3/5 (60%)

Prevalence of gastric mucosal lesions in the patients given Diclofenac Na was significantly higher than that in the patients given Sulindac. P<0.01 by Student's T test \* indicates drugs designed on the basis of drug-delivery-system

また、胃潰瘍の治療薬剤別に治癒率を検討したところ、PPI 投与群における 8 週治癒率と 12 週治癒率はそれぞれ 63 %、83 %であり、H<sub>2</sub>-RA 投与群における 8 週治癒率、12 週治癒率はそれぞれ 41 %、65 %であった(Fig. 4)。さらに Kaplan-Meier 法を用いて、潰瘍の治療薬剤別にみた胃潰瘍の累積治癒率を比較すると、PPI 投与群では H<sub>2</sub>-RA 投与群より有意に(p<0.005)早い治癒を得た(Fig. 5).

9. NSAIDs 長期投与中の慢性関節リウマチ患者における胃潰瘍の治癒に影響する因子の検討

Cox の比例ハザードモデルを用いて、NSAIDs 長期投与例における胃潰瘍の治癒に影響する因子を多変量解析した。その結果、年齢、リウマチの活動性の指標、胃潰瘍の性状、潰瘍治療剤等の 20 項目の中から、Steinbrocker's class(class 1, 2 対 class 3, 4)、潰瘍のサイズ(5 mm 未満対 5 mm 以上)および部位(幽門部潰瘍対非幽門部潰瘍)、PPI 治療の有無が独立した有意な因子として選別

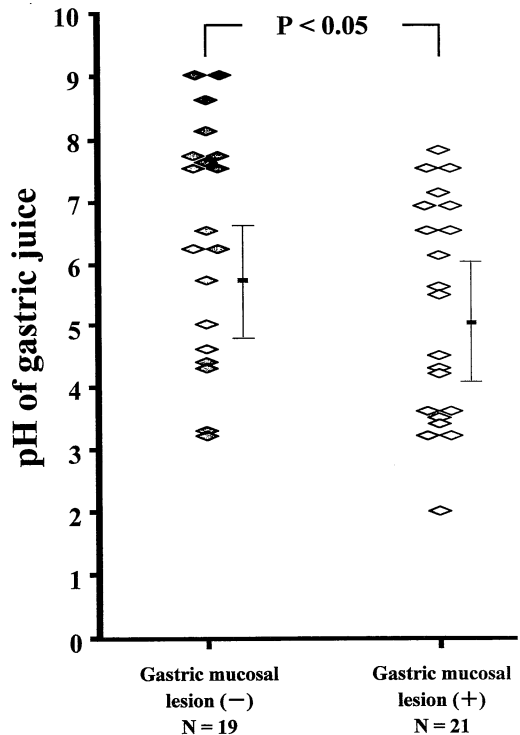


Fig. 2. Relationship between pH of gastric juice and development of gastric mucosal lesions in RA patients treated with NSAIDs P<0.05 by student's T test RA : Rheumatoid arthritis

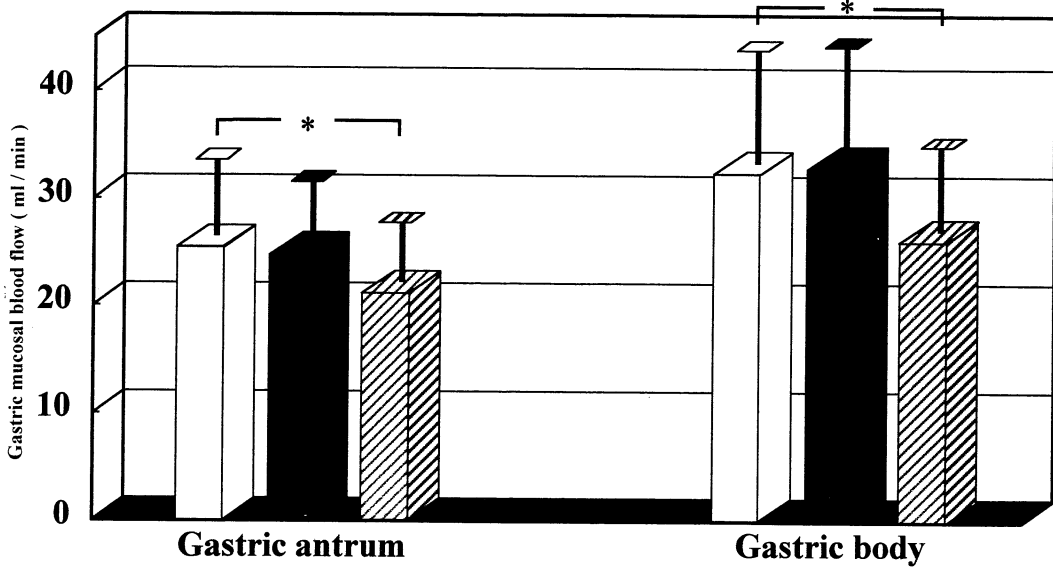


Fig. 3. Relationship between gastric mucosal blood flow and development of gastric mucosal lesions in the patients treated with NSAIDs

Gastric mucosal blood flow was studied with laser Doppler flow meter. Columns and bars indicate mean+SD.

GL : Gastric mucosal lesion \* : P<0.05 by student's T test

□ : Patients without GL (N=29) ■ : Patients with GL (N=47)

▨ : Patients with gastric ulcer (N=16)

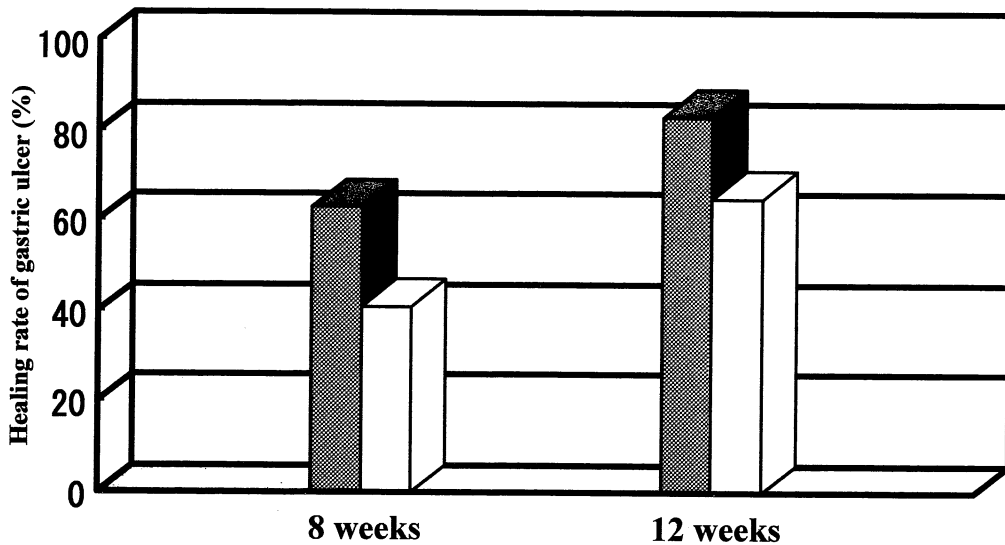


Fig. 4. Effect of 8-week and 12-week treatment with PPI and H<sub>2</sub>-RA on healing of gastric ulcer in the patients administrated NSAIDs

Left columns indicate healing rates with 8-week treatment and right columns those with 12-week treatment.

PPI : Proton pump inhibitor ▨ : treated with PPI (N=30)

H<sub>2</sub>-RA : H<sub>2</sub> receptor antagonists □ : treated with H<sub>2</sub>-RA (N=34)



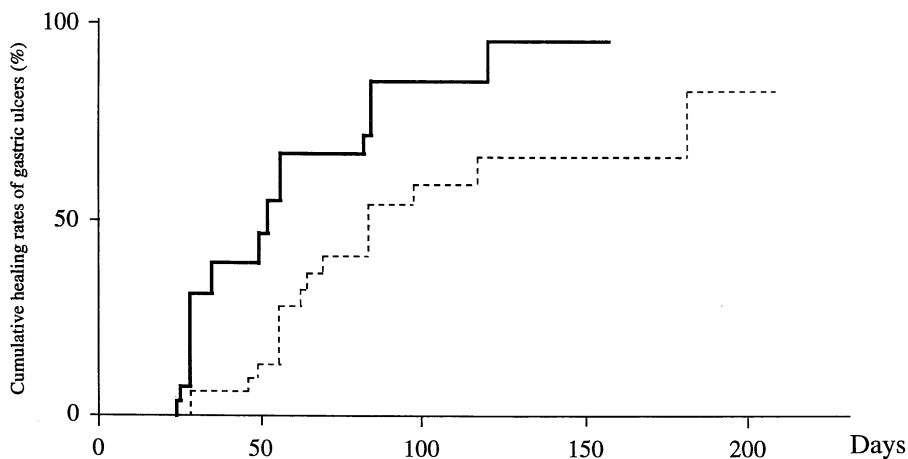


Fig. 5. Cumulative healing rates of gastric ulcers in the RA patients treated with proton pump inhibitor and H<sub>2</sub> receptor antagonists  
 — PPI: treated with proton pump inhibitor (N=30)  
 - - - H<sub>2</sub>-RA: treated with H<sub>2</sub> receptor antagonists (N=34)  
 P<0.005: PPI v.s. H<sub>2</sub>-RA by generalised Wilcoxon's test  
 RA: Rheumatoid arthritis

Table 12. Factors influenced on healing of gastric ulcer in the patients treated with NSAIDs  
 —selected by multiple regression analysis with using Cox's hazard model—

Variances	Coefficient	Error	F value	Probability
1) Steinbrocker's class	-5852218D-01	2.695443D-01	4.714	0.034333
2) Size of ulcer	-1.925867D-01	6.345136D-02	9.212	0.003694
3) Location of ulcer	-9.027000D-01	2.606856D-01	11.991	0.001054
4) Medication for ulcer	1.440026D+00	3.901819D-01	13.621	0.000522

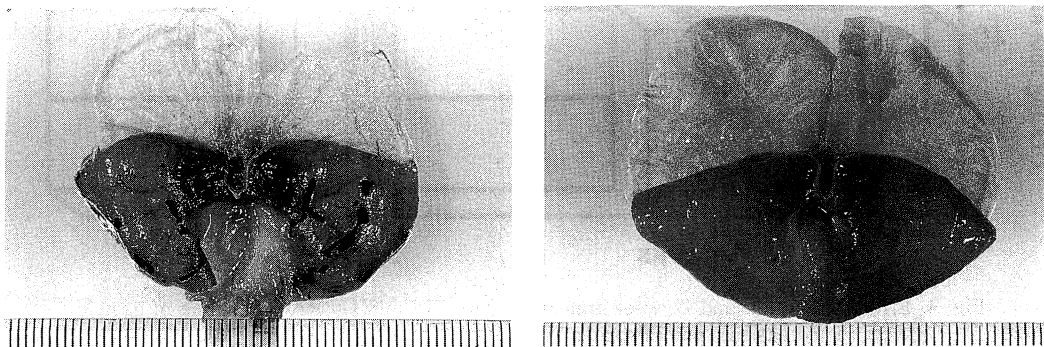


Fig. 6. Development of gastric mucosal lesions in rats rectally given diclofenac Na and saline  
 left: Diclofenac Na (40mg/kg)  
 right: Saline

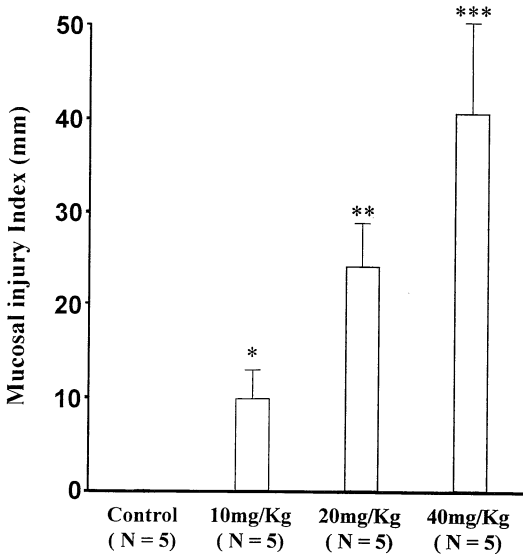


Fig. 7. Relationship between dose of diclofenac Na and development of gastric mucosal lesions in rats Columns and bars indicate mean+SD.  
 \* : P<0.01 \*\* : P<0.005 \*\*\* : P<0.0001  
 compared to control by student's T test

された(Table 12). すなわち, Steinbrocker's class 1, 2 の症例, 5 mm 未満の潰瘍例, 非幽門部潰瘍例, PPI 投与例において潰瘍が早期に治癒することが明らかとなった.

II. 実験的検討

1. 投与経路別にみた NSAIDs による胃粘膜病変の発生

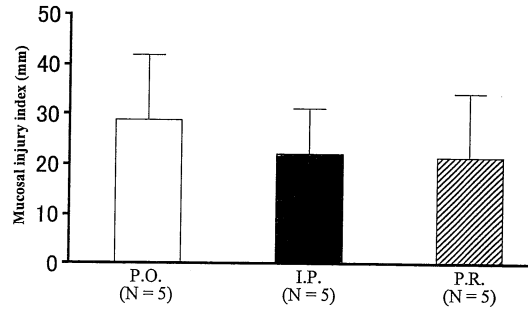


Fig. 8. Mucosal injury index in the rats given diclofenac Na (20 mg/kg) orally, intraperitoneally and rectally Columns and bars represent mean+SD.  
 P.O.: oral administration I.P.: intraperitoneal administration P.R.: rectal administration

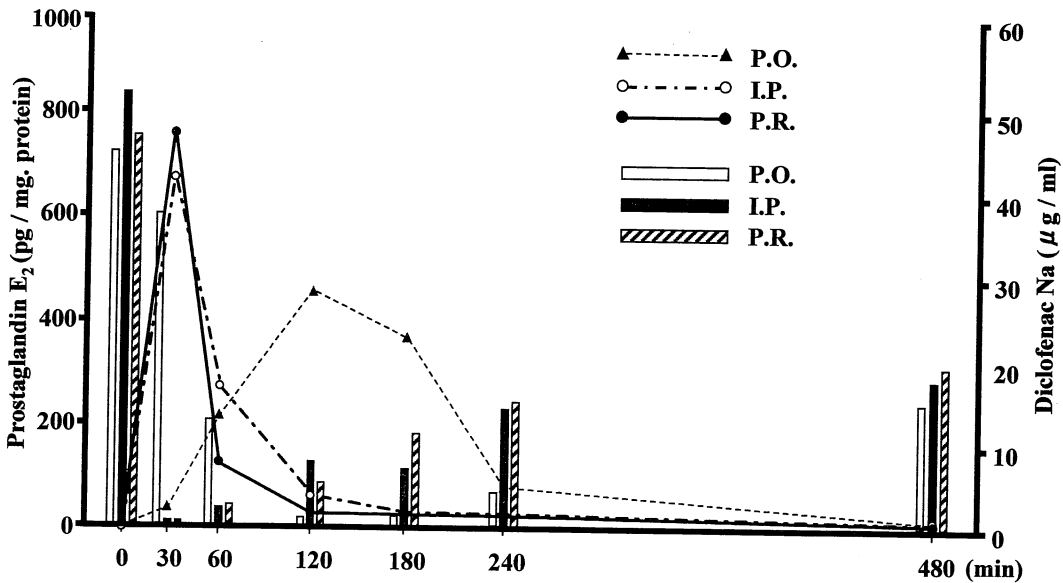


Fig. 9. Serial data of plasma concentration of diclofenac Na and gastric mucosal prostaglandin E<sub>2</sub> in the rat treated with diclofenac Na via different routes  
 Lines and columns indicate plasma concentration of diclofenac Na and gastric mucosal prostaglandin E<sub>2</sub>, respectively. Each data represent average in 4 animals at each time point.  
 P.O.: oral administration I.P.: intraperitoneal administration P.R.: rectal administration

Fig. 6 に, diclofenac Na(40 mg/kg)を経直腸投与したラットと, コントロールラットの胃ルーベ像を示した。Fig. 6 から明らかなように, diclofenac Na 投与ラットでは腺胃部に線状の多発びらんを認めたが, コントロールラットではびらの発生は認められなかった。また, diclofenac Na の投与濃度と病変との関係をみてみると, 胃粘膜傷害係数は diclofenac Na 濃度に比例して増加を示した(Fig. 7)。さらに, diclofenac Na(20 mg/kg)を経口投与, 腹腔内投与および経直腸投与した際における胃粘膜傷害係数には有意な差を認めなかった(Fig. 8)。

Table 13. Number of neutrophils in gastric tissue from rats treated with diclofenac Na

	Neutrophils (N/high power fields)
Oral administration	9.2±5.3
Intraperitoneal administration	8.2±2.8
Rectal administration	7.2±3.1
Control	7.8±2.6

The number of neutrophils per high power field was counted in gastric tissues obtained 8hr after administration of diclofenac Na (20 mg/kg)

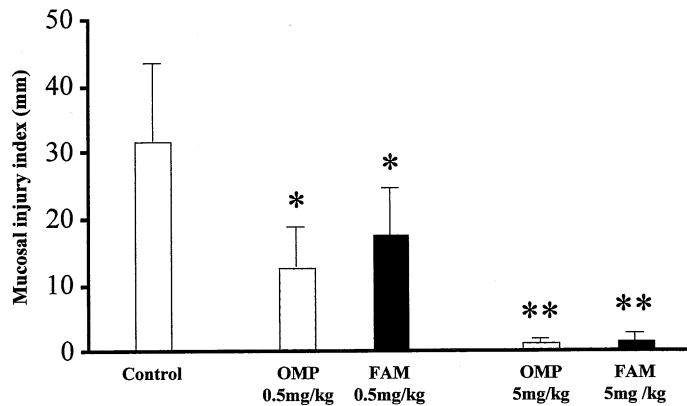


Fig. 10. Prophylactic effect of omeprazole and famotidine on development of gastric mucosal lesions induced by diclofenac Na (20 mg/kg) in rats. Columns and bars represent mean+SD.

\* : P<0.01 \*\* : P<0.001 compared to control by student's T test

OMP : Omeprazole FAM : Famotidine (N=6 for each group)

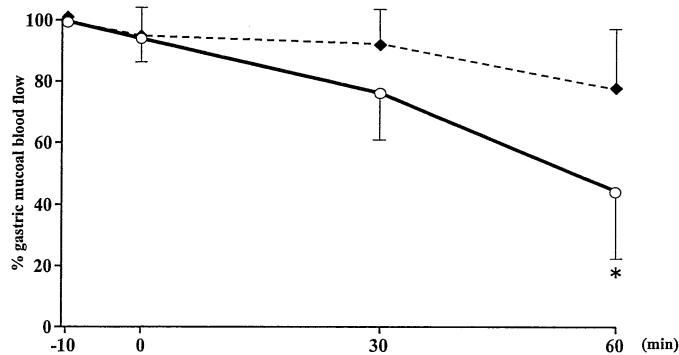


Fig. 11. Influence of diclofenac Na (20 mg/kg) on gastric mucosal blood flow in rats Each point data represents mean±SD.

○—○ : treated with diclofenac Na (N=6)

◆-----◆ : treated with saline (N=6)

\* : P<0.05 compared to the data before administration of drugs

次に、特に白血球浸潤に注目して胃粘膜組織像を検討した。その結果、diclofenac Na の投与経路の如何んに関わらず、diclofenac Na 投与ラットとコントロールラットにおける白血球浸潤の程度に明らかな差はみられなかった(Table 13)。

## 2. 投与経路別にみた NSAIDs 血中濃度および胃粘膜プロスタグランディン

ラットに diclofenac Na (20 mg/kg) を経口投与、腹腔内投与および経直腸投与した際における血中 diclofenac Na 濃度と胃粘膜プロスタグランディンの経時的变化を Fig. 9 に示した。diclofenac Na を経口投与した場合には、血中 diclofenac Na 濃度は投与後 120 分でピークに達し、240 分後にはほぼ消失した。その際における胃粘膜プロスタグランディンは、diclofenac Na に逆比例して、投与後 120 分で投与前値の 1% 以下まで低下し、その後緩やかに増加した。一方、経直腸投与の場合には経口投与の場合よりも血中 diclofenac Na 濃度の増加がより急激で、投与後 30 分でピークに達し、120 分後にはほぼ血中から消失した。また胃粘膜プロスタグランディンも、経口投与と比較してより急激に低下し、投与後 30 分で投与前値の 1% 以下にまで低下し、60 分以後緩やかに回復した。さらに、腹腔内投与した際の血中 diclofenac Na 濃度および胃粘膜プロスタグランディンは、ほぼ経直腸投与時と同様の経時的变化を示した。

## 3. 酸分泌抑制剤による NSAIDs 誘発胃粘膜病変の予防

Omeprazole (0.5 mg/kg, 5 mg/kg) あるいは famotidine (0.5 mg/kg, 5 mg/kg) を前投与すると、diclofenac Na の経口投与による胃粘膜病変は著明に抑制された。特に 5 mg/kg 投与を行うと、ほぼ胃粘膜病変は認められなくなった (Fig. 10)。

## 4. 胃粘膜血流に対する NSAIDs 投与の影響

ラットに diclofenac Na を腹腔内投与すると、経時的に胃粘膜血流は低下し、投与後 60 分には前値の約 40% となった (Fig. 11)。一方、コントロールラットでは若干の胃粘膜血流低下を認めたが、ほぼ一定であり、前値との差は有意ではなかった (Fig. 11)。

## 考 察

NSAIDs は現在もっとも繁用されている薬剤の一つ<sup>9)</sup>であり、米国では年間 1 億件以上の NSAIDs が処方されているとの統計がある。市販薬としても広く用いられ、非常にポピュラーな薬剤であるために、NSAIDs の安全性は過信されてきたきらいがあるが、本薬剤は時に重篤な副作用をもたらす<sup>9,10)</sup>ことがある。特に、慢性関節リウマチ患者の治療には NSAIDs が不可欠であり、長期連用

されることが多いために、胃を中心とした消化管病変の頻発が重大な問題<sup>11,12)</sup>となっている。そこで本研究においては、慢性関節リウマチ患者を対象として、NSAIDs による胃粘膜病変の臨床病理学的検討を行い、さらに、その結果を踏まえて実験的検討を加えた。まず、慢性関節リウマチ患者における内視鏡所見を検討した結果、約 4 割に胃炎・胃びらんが、また約 2 割に胃潰瘍の認められることが判明した。このように胃粘膜病変の発生が高率である理由は NSAIDs の投与にあると考えられる。なぜならば、今回の対象例の約 9 割には NSAIDs が投与されており、なかでも NSAIDs 投与例では非投与例に比して胃病変および胃潰瘍の発生率が有意に高かったからである。文献的にも、リウマチ患者における胃粘膜病変の発生率は NSAIDs の投与によって数倍増加すると報告<sup>13)</sup>されている。また一方で、胃粘膜病変を有する例と有しない例との間で、リウマチの病態と関連した種々の背景因子には差がみられなかった。さらに、NSAIDs 投与の有無に関わらず、ステロイドおよび DMARDs の投与は胃粘膜病変の発生頻度に影響していなかった。これらの成績も、対象例における胃粘膜病変の発生が NSAIDs の投与に起因することを示す根拠となろう。

ところで今日、胃粘膜病変の発生原因としては *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染が重要<sup>14,15)</sup>と考えられているが、今回は *H. pylori* の有無は検討していない。しかしながら、NSAIDs は *H. pylori* とは別に独立した因子として、単独で胃粘膜病変を発生させることが明らかにされている<sup>16,17,18)</sup>。また、今回ラットを用いた動物実験においても、*H. pylori* を感染させることなく、NSAIDs の投与のみによって胃粘膜病変を発生させることを確認している。さらに、むしろ NSAIDs の中には *H. pylori* の除菌作用を持つものすらある<sup>19)</sup>ことが知られている。したがって、本研究の対象症例における胃粘膜病変の発生原因の主体は NSAIDs であると考えられる。

次に胃潰瘍の性状を詳細に検討したところ、過半数が幽門前庭部に発生しており、約半数は多発性であった。この成績は、一般に日本人における胃潰瘍の好発部位は胃角部および胃体部であり、単発潰瘍が多いという成績<sup>20)</sup>とは対照的であるが、NSAIDs 起因性潰瘍はほとんどが幽門前庭部に発生すると報告されており<sup>21)</sup>、今回の成績と一致している。

さて次に、消化器症状を検討したところ、消化器症状の有無と胃粘膜病変の発生との間には明らかな関連性が認められず、症状の有無から胃粘膜病変の発生を予測することはできないことが判明した。さらに注目すべきは、無症例の約 6 割に胃粘膜病変が認められたことである。

Eliakim et al.<sup>22)</sup>も NSAIDs 潰瘍の 50%以上は無症状であると報告しており、無症状を根拠に、NSAIDs 投与例の消化管に問題がないと判断するのは危険である。したがって、NSAIDs 投与例では常に消化管病変の発生を念頭において、積極的に内視鏡的スクリーニングを行うべきである。

すでに、NSAIDs が胃粘膜病変発生の重要なリスクファクターであることが確認できたわけであるから、NSAIDs の投与方法が胃粘膜病変の発生頻度に影響するか否かは興味のあるところである。そこでまず、単剤および多剤投与別に胃粘膜病変の発生頻度を検討してみたが、両者における胃粘膜病変の発生頻度に差はなかった。したがって、単剤投与といえども安心はできない。さらに、NSAIDs 坐剤は経口剤とは異なり、直接に胃粘膜と接触しないことから、比較的安全性が高いと考えられがちである。しかし、今回の検討では NSAIDs 経口剤投与例、坐剤投与例および両者併用投与例における胃粘膜病変の発生頻度はほぼ等しく、NSAIDs 坐剤の安全性に対する過信は禁物であると考えられた。そこで実験的にラットに diclofenac Na を経直腸的に投与したところ、用量依存的に胃粘膜病変の発生することが明らかとなった。さらに、diclofenac Na の経口および腹腔内投与を行い、NSAIDs 投与による胃粘膜病変の発生は、経口的投与、非経口的投与の如何を問わないことを再度確認した。

次に、NSAIDs 経口剤の種類と胃粘膜病変の発生頻度との関係を検討した結果、アリル酢酸系のプロドラッグである sulindac は、同系統の drug delivery system (DDS)化されていない薬剤である diclofenac Na に比して、胃粘膜病変の発生頻度が有意に低いことが判明した。副作用を回避する方法として、DDS が有効に働いた結果と考えられる。Yanagawa et al.<sup>23)</sup>もプロドラッグの有効性を報告しており、今回の成績と一致している。しかしながら、上述した坐剤も広義の DDS 化剤の一つと考えられ、両者の成績は矛盾しているように見える。このようにプロドラッグと坐剤の成績に乖離がみられた理由は明確でないが、それぞれの pharmacokinetics から説明できるかもしれない。すなわち、ラットに diclofenac Na を経直腸的に投与した際には経口投与した際と比較して、血中 diclofenac Na 濃度の上昇がより急激で、ピーク値も高い傾向にあった。また、いずれの投与経路を用いた場合にも diclofenac Na は胃粘膜プロスタグランジン E<sub>2</sub> を著明に低下させ、投与経路による差を認めなかった。これらの成績からみると、NSAIDs の坐剤と経口剤の胃粘膜に対する影響は同等と考えられる。一方、プロドラッグである sulindac は血中に吸収さ

れた後に代謝を受けて sulfide 体となって、はじめて NSAIDs としての作用を發揮する<sup>24)</sup>。したがって、sulindac 活性型代謝物の血中濃度の増加は diclofenac Na に比較して緩やかであり、胃粘膜プロスタグランジン E<sub>2</sub> の低下も緩和されることが予想される。事実、文献的に、血中 sulindac sulfide 体濃度のピークは経口投与後 4 時間とされている<sup>25)</sup>。一方、今回の成績では、血中 diclofenac Na 濃度は経口投与後 2 時間でピークに達した。Rainsford et al.<sup>26)</sup>は吸収される速度の早い NSAIDs がより胃粘膜に対して傷害性が強いと報告しており、このような観点からすると、NSAIDs 坐剤とプロドラッグの成績に差のみられたことは理解できる。

ところで、NSAIDs による胃粘膜病変の発生機序としては、NSAIDs のシクロオキシゲナーゼ阻害作用による胃粘膜プロスタグランジンの低下が重要<sup>27)</sup>と考えられているが、解明すべき点も残されている。すなわち、NSAIDs による胃粘膜プロスタグランジンの低下は胃粘膜を傷害されやすい状態にするだけであり、何らかの他の因子が作用しなかり胃粘膜病変は発生しないとの指摘<sup>28)</sup>もみられる。そのような胃粘膜傷害作用を有する重要な因子としては、まず胃酸があげられる。本研究においても、胃液 pH は胃粘膜病変を有しない例に比して胃粘膜病変を有する例で有意に低値であるとの成績を得ており、NSAIDs による胃粘膜病変の発生に胃酸の関与が示唆された。また、NSAIDs が胃酸分泌を促進するとの臨床的<sup>29)</sup>ならびに実験的報告<sup>30)</sup>がみられ、今回の成績を裏付けている。そこで実験的に NSAIDs による胃粘膜病変の発生を酸分泌抑制剤によって予防しうるか否かを検討したところ、PPI の一種類である omeprazole および H<sub>2</sub>-RA の一種類である famotidine は、ともに diclofenac Na による胃粘膜病変の発生を抑制した。Wagner et al.<sup>30)</sup>も同様に、H<sub>2</sub>-RA の一種類である ranitidine が NSAIDs による胃粘膜病変の発生を予防しうることを報告しており、胃酸の重要性を証明している。

また最近、NSAIDs による胃粘膜病変の発生に白血球の関与していることが推測<sup>31,32,33)</sup>されている。そこで白血球浸潤に注目して組織学的検討を行ったが、NSAIDs が著明な白血球浸潤を誘導するという所見は認めなかった。しかし、抗好中球抗体の前投与により NSAIDs による胃粘膜傷害が著明に抑制されるという Wallace et al.<sup>6)</sup>の成績など、NSAIDs による胃粘膜傷害に白血球が関与していることを示唆する報告のあることも事実である。この様な矛盾に関して小林・荒川<sup>34)</sup>は、NSAIDs による胃粘膜病変の発生における白血球浸潤の意義は、浸

潤白血球数や、浸潤範囲などで評価するべきではなく、むしろ白血球の活性化が起こっているか否かに注目するべきであるとしている。したがって今後、myeloperoxidaseなどの白血球活性化の指標を検討するべきであろう。

さらに、NSAIDsによる胃粘膜病変の発生機序として、胃粘膜微循環障害の関与を重要視する報告<sup>35,36)</sup>がみられる、そこで、微循環障害の指標としてNSAIDs投与例における胃粘膜血流量を測定したところ、胃潰瘍例では胃粘膜病変を有しない例に比して胃粘膜血流量が低下していることが明らかとなった。実験的にもラットにおいてNSAIDsの投与と胃粘膜血流との関係を検討し、diclofenac Naの投与によって胃粘膜血流障害が生じることを証明した。

次に、NSAIDs投与例にみられる胃潰瘍に対する酸分泌抑制剤の治療効果を検討した結果、PPIがH<sub>2</sub>-RAよりも優れた治療効果を示すことが明らかとなった。PPIはH<sub>2</sub>-RAと比較してより強力な胃酸分泌抑制剤であることは周知の事実であり、今回の成績は両薬剤における酸分泌抑制効果の強弱を反映していると思われる。Yeomans et al.<sup>37)</sup>も著者と同様にPPIの優位性を報告しており、NSAIDs投与例における胃潰瘍の治療にはPPIを第一選択薬とするのが妥当であろう。さらに、NSAIDs投与例における胃潰瘍の治癒に影響する因子を多変量解析を用いて検討した結果、Steinbrocker's class 1, 2の症例、5 mm未満の潰瘍、非幽門部潰瘍、PPI投与例において、Steinbrocker's class 3, 4の症例、5 mm以上の潰瘍、幽門部潰瘍、PPI非投与例(H<sub>2</sub>-RA投与例)に比して、潰瘍が早期に治癒することが判明した。それぞれの因子を検討してみると、まずSteinbrocker's classは慢性関節リウマチ患者の日常生活動作(ADL)の状況を評価したもの<sup>38)</sup>であり、class 3, 4症例はADL低下例である。したがって、class 3, 4は全身状態の低下を意味していると考えれば、胃潰瘍の予後との関係を説明できるかもしれない。また、大きい潰瘍に比して小さい潰瘍の治癒スピードが早いことは容易に理解できる。一方、NSAIDs投与例に発生した潰瘍において非幽門部潰瘍、すなわち胃体部潰瘍が幽門部潰瘍より早期に治療に対して反応する理由は明らかでない。しかしながら、左胃動脈支配域である胃体部は幽門前庭部に比して、血流量が豊富な部位である<sup>39)</sup>ことが関係している可能性が考えられる。最後に、胃潰瘍治療剤、とくにPPIがH<sub>2</sub>-RAより有効であることは先に述べた如くである。

## 結 語

慢性関節リウマチ患者を対象としてNSAIDsによる胃粘膜病変を臨床病理学的ならびに実験的に検討し、以下の結果を得た。

1. 慢性関節リウマチ患者の約4割に胃炎・胃びらんが、また約2割に胃潰瘍が認められ、その発生原因の主体はNSAIDsであることを確認した。
2. NSAIDsによる胃粘膜病変(胃炎、びらん、潰瘍)は、過半数が幽門前庭部に発生すること、半数は無症状であるために症状によって病変の発生を予測することができないことなどの特徴を有することが判明した。
3. NSAIDs坐剤による胃粘膜病変の発生率はNSAIDs経口剤と差のないことを臨床的ならびに実験的に確認した。その原因として、NSAIDs坐剤は経口剤に比してむしろ吸収がより速やかで、胃粘膜プロスタグランディンを経口剤と同程度に抑制することが関与していると考えられた。一方、プロドラッグ化はNSAIDsによる胃粘膜病変の発生率を低下させることが示唆された。
4. 胃液pHを測定した結果、NSAIDsによる胃粘膜病変の発生に胃酸が関与している可能性が示された。さらに実験的に、酸分泌抑制剤であるPPIおよびH<sub>2</sub>-RAを前投与することによってNSAIDsによる胃粘膜病変の発生を予防しうることを確認した。
5. NSAIDs投与例における胃粘膜血流量を測定し、胃潰瘍の発生に胃粘膜血流の低下が関与していることを示した。また、実験的にもNSAIDs投与によって胃粘膜血流が低下することを証明した。
6. NSAIDs投与例における胃潰瘍の治癒に影響する因子を多変量解析を用いて検討した結果、ADL、潰瘍のサイズおよび部位、潰瘍治療剤の種類が潰瘍の治癒速度に影響することが判明した。

(なお、本論文の要旨の一部は、第32回日本消化器病学会大会パネルディスカッション(1990年)、第12回日本炎症学会ワークショップ(1991年)、第41回日消化器内視鏡学会総会(1991年)、第42回日本消化器内視鏡学会総会サテライトシンポジウム(1991年)、第43回日本消化器内視鏡学会総会(1992年)、第1回統合ヨーロッパ消化器病週間(1992年)、第36回日本リウマチ学会総会(1992年)、第7回関西リウマチ学会総会(1993年)、第4回日本学術会議消化器学研究連絡委員会シンポジウム(1995年)において発表した。)

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を

賜りました恩師辻井 正奈良県立医科大学名誉教授ならびに福井 博教授に深甚の謝意を捧げるとともに、御校閲、御助言を賜りました第一外科学教室中野博重教授ならびに整形外科学教室玉井 博教授に深謝いたします。また、終始、御協力いただきました第三内科学教室の諸兄に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) **Wallace, J. L.** : Gastric ulceration: critical events at the neutrophil-endothelium interface. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **71** : 98-102, 1993.
- 2) **Scheiman, J. M.** : Pathogenesis of gastroduodenal injury due to non-steroidal antiinflammatory drugs: Implications for prevention and therapy. *Semin. Arthritis Rheum.* **21** : 201-210, 1992.
- 3) **Fries, J. F.** : NSAID gastropathy: The second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal. J. Rheumatol.* **18** : 6-10, 1991.
- 4) **Soll, A. H., Weinstein, W. M., Kurata, J. H. and McCarthy, D.** : Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann. Int. Med.* **114** : 307-319, 1991.
- 5) **Vane, J. R.** : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nat. New Biol.* **231** : 232-235, 1971.
- 6) **Wallace, J. L., Keenan, C. M. and Granger, N.** : Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am. J. Physiol.* **259** : G462-G467, 1990.
- 7) 川野克己, 杉田増夫, 岡 昌則, 田端 昇 : Thromboxan B<sub>2</sub>, 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> および prostaglandin E<sub>2</sub> の同時抽出法に関する検討. *炎症* **7** : 511-515, 1987.
- 8) **Baum, C., Kennedy, D. L. and Forbes, M. B.** : Utilization of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis. Rheum.* **28** : 686-692, 1985.
- 9) **Koch, M., Dezi, A., Ferrario, F. and Capurso, L.** : Prevention of nonsteroidal antiinflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. *Arch. Intern. Med.* **156** : 2321-2332, 1996.
- 10) **Wallace, J. L.** : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* **112** : 1000-1016, 1997.
- 11) **Hirschowitz, B. I.** : Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Gastroenterologist* **2** : 207-223, 1994.
- 12) **Graham, D. Y.** : The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and peptic ulcer disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* **19** : 171-182, 1990.
- 13) 塩川優一, 延永 正, 斉藤輝信, 浅木 茂, 小川暢也 : 非ステロイド性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.
- 14) **Graham, D. Y.** : *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* **96** : 615-625, 1990.
- 15) **Gabriel, S. E., Jaakimainen, L. and Bombardier, C.** : Risk of serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Int. Med.* **115** : 787-796, 1991.
- 16) **Thillainayagam, A. V., Tabaqchali, S., Warrington, S. J. and Farthing, M. J. G.** : Interrelationship between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastroduodenal disease. *Dig. Dis. Sci.* **39** : 1085-1089, 1994.
- 17) **Soll, A. H.** : Medical treatment of peptic ulcer disease. *Practice guidelines. J. A. M. A.* **275** : 622-629, 1996.
- 18) **Laine, M., Marin-Sorensen, M. and Weinstein, W. M.** : Nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastric ulcers do not require *Helicobacter pylori* for their development. *Am. J. Gastroenterol.* **87** : 1398-1402, 1992.
- 19) **Caselli, M., Pazzi, P., LaCorte, R., Aleotti, A., Trevisani, L. and Stabellini, G.** : *Campylobacter*-like organisms, nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastric lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Digestion* **44** : 101-104, 1989.
- 20) 浅木 茂 : NSAIDs 投与 RA 患者の胃潰瘍. *消化器内視鏡* **5** : 497-504, 1993.
- 21) **McCarthy, D. M.** : Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced ulcers-management by traditional therapies. *Gastroenterology* **96** : 662-674, 1989.
- 22) **Eliakim, R., Ophir, M. and Rachmilewitz, D.** : Duodenal mucosal injury with non-steroidal anti-inflammatory drugs *J. clin. gastroenterol.* **9** : 395-399, 1987.

- 23) Yanagawa, A., Fukumura, T., Matsui, H., Uemura, H., Endo, T., Nakagawa, T. and Mizushima, Y. : Possible mechanisms of gastroduodenal mucosal damage in volunteers treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-The usefulness of prodrugs. *J. Rheumatol.* **19** : 1075-1082, 1992.
- 24) Hucker, H. B., Stauffer, S. C., Bower, R. J., Umbenhauer, E. R. and McMahon, F. G. : Metabolism of a new antiinflammatory agent, cis-5-fluoro-2-methyl-1-[p-(methylsulfinyl)-benzylidene]-indene-3-acetic acid (I) in man and animals. *Fed. Proc.* **31** : 577, 1972.
- 25) Hucker, H. B., Stauffer, S. C., White, S. D., Arison, B. H., Umbenhauer, E. R., Bower, R. J. and McMahon, F. G. : Physiologic disposition and metabolic fate of a new anti-inflammatory agent, cis-5-fluoro-2-methyl-1-[p-(methylsulfinyl)-benzylidene]-indene-3-acetic acid in the rat, dog, rhesus monkey and man. *Drug. Metab. Dispos.* **1** : 721-736, 1973.
- 26) Rainsford, K. D., Fox, S. A. and Osborne, D. J. : Comparative effects of some non-steroidal anti-inflammatory drugs on the ultrastructural integrity and prostaglandin levels in the rat gastric mucosa : Relationship to drug uptake. *Scand. J. Gastroenterol.* **19** : 55-68, 1984.
- 27) Kobayashi, K., Arakawa, T., Satoh, H., Fukuda, T. and Nakamura, H. : Effect of indomethacin, tiaprofenic acid and diclofenac on rat gastric mucosal damage and content of prostacyclin and prostaglandin E<sub>2</sub>. *Prostaglandin* **30** : 609-618, 1985.
- 28) Whittle, B. J. R. : Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, measured by prostacyclin biosynthesis and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterology* **80** : 94-98, 1981.
- 29) Feldman, M., Colturi, T. J. : Effect of indomethacin on gastric acid and bicarbonate secretion in humans. *Gastroenterology* **87** : 1339-1343, 1984.
- 30) Wagner, K. A., Nandi, J., King, R. L. and Levine, R. A. : Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ulcerogenesis and gastric secretion in pylorus-ligated rat. *Dig. Dis. Sci.* **40** : 134-140, 1995.
- 31) Wallace, J. L., Keenan, C. M. and Granger, D. N. : Gastric ulceration induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil dependent process. *Am. J. Physiol.* **259** : G462-G467, 1990.
- 32) Wallace, J. L., Arfors, K. E. and Mcknight, W. : A monoclonal antibody against CD18 leukocyte adhesion molecule prevents indomethacin-induced gastric damage in the rabbit. *Gastroenterology* **100** : 878-883, 1991.
- 33) Yoshida, N., Yoshikawa, T., Nakamura, Y., Arai, M., Matsuyama K., Iinuma, S., Yagi, N., Naito, Y., Miyasaka, M. and Kondo, M. : Role of neutrophil-mediated inflammation in aspirin-induced gastric mucosal injury. *Dig. Dis. Sci.* **40** : 2300-2304, 1995.
- 34) 小林絢三・荒川哲男 : 胃の炎症学. (浅香 博編)メディカルレビュー社, 東京, pp259-277, 1997.
- 35) Ashley, S. W., Sonnenschein, L. A. and Cheung, L. Y. : Focal gastric mucosal blood flow at the site of aspirin-induced ulceration. *Am. J. Surg.* **149** : 53-59, 1985.
- 36) Kitahora, T. and Guth, P. H. : Effects of aspirin plus hydrochloric acid on the gastric mucosal microcirculation. *Gastroenterology* **93** : 810-817, 1987.
- 37) Yeomans, N. D., Tulassay, Z., Juhasz, L., Racz, I., Howard, J. M., van Rensbrug, C. J., Swannell, A. J. and Hawkey, C. J. : A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. *N. Eng. J. Med.* **338** : 719-726, 1998.
- 38) Hochberg, M. C., Chang, R. W., Dwosh, I., Lindsey, S., Pincus, T. and Wolfe, F. : The American college of rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **35** : 498-502, 1992.
- 39) 小林顕彦, 武田彬一, 服部誠一, 郡 大裕, 服部隆則, 川井啓一 : 胃粘膜の血管構築に関する研究(1). *日消誌.* **73** : 169-178, 1976.