

症例報告

開腹手術直後にNSAIDsによる多発小腸潰瘍穿孔を来した1例

久保秀文, 木村祐太, 河岡 徹, 宮原 誠, 清水良一, 山下吉美¹⁾

独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)
独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院病理¹⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 非ステロイド性抗炎症薬, 小腸潰瘍, 小腸穿孔

和文抄録

今回われわれはNSAIDs内服が原因と思われる小腸多発潰瘍穿孔の1例を経験したので報告する。症例は59歳, 女性。2016年11月子宮筋腫にて子宮全摘手術が施行された。術後, 創痛に対してloxoprofen sodium内服を継続していたが, 退院より10日後に腹部膨満, 嘔気・嘔吐などイレウス症状出現したため前医へ再入院となった。術後イレウスが疑われ, 保存加療がなされるも改善がないため子宮筋腫手術より2週間経過後に当院へ緊急紹介された。CTにて腹腔内の腸管外に多量の液体の貯留とフリーエア像が認められ, 血液検査で著明な炎症反応が認められた。消化管穿孔が疑われ転院当日に緊急開腹手術を施行した。腹腔内に大量の消化管内容物の貯留と多数カ所への膿苔の付着が認められトライツ靱帯より約20cmの空腸に多数カ所の2-3mmの小穿孔部位が認められた。約30cmの小腸部分切除を施行したが, 腸管の浮腫が著明であり縫合不全が懸念されたため切除断端口側を腹壁へ挙上して単孔式の小腸ストーマ造設を行った。切除した小腸の病理組織学的診断では明らかな悪性所見や特異的な炎症性腸疾患の存在は否定され, 薬剤を原因とした小腸多発単純潰瘍の穿孔が疑われた。術後2週目に試験開腹を施行したところ小腸の遠位部で小さな穿孔部位を2~3カ所認め, 同部を各々修復した。腸管全体の浮腫と癒着が強く, 剥離に伴う出血や2次損傷な

どが懸念され再吻合は断念して再洗浄のみ行った。その後炎症反応は徐々に消退し術後経過は良好であった。今後数ヶ月のintervalを置いて全身状態や栄養状態の改善を計って小腸再吻合を行う予定である。NSAIDsを処方する際, 小腸潰瘍を惹起する可能性があることを銘記し腹部所見に細心の注意が必要である。腹膜炎の存在に留意して手術のタイミングを逃さないようにすべきである。

はじめに

近年, 非ステロイド性抗炎症薬 (Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, 以下NSAIDs) による小腸の潰瘍性病変を生じることが認識されるようになってきた。今回われわれは開腹術後のNSAIDs使用中に多発小腸潰瘍穿孔を来した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例 : 患者は59歳女性。

主 訴 : 腹痛・腹部膨満感。

既往歴/家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 2016年11月子宮筋腫で他院で開腹下に子宮全摘術が施行され術後経過良好にて術後5日目に軽快退院となったが, 硬膜外チューブが抜去された術後3日より術後創痛に対して約7日間loxoprofen sodiumを3錠/日で内服していた。術後9日目に排ガスがほとんどなくなり腹部膨満が増強したため前医へ再入院となった。イレウス管が挿入され保存加療が行われたが, イレウス管からの排液がなく症状の改善がないため術後11日目に精査・加療目的にて

当科へ紹介され転院となった。

入院時理学所見：身長151cm，体重40kg，体温37.5℃，脈拍105/分，血圧102/48mmHg，眼瞼結膜に貧血を認めず眼球結膜に黄疸はなかった。腹部全体が著明に膨隆し鼓音が著明に聴取され，波動所見も顕著であったが，圧痛は軽度であり筋性防御も明確には認められなかった。腸雑音はほとんど聴取されなかった。

血液検査：WBC40000/ μ l以上，CRP36.61mg/dlと著明な炎症反応が認められた。血液生化学検査所見を図1に呈示する（図1）。

入院時CT所見：腹腔内の腸管外に多量の液体貯留とfree air像が認められた。小腸周囲にも大小の気泡が数カ所に存在し，小腸の穿孔が疑われた。一部の液体は被包化され膿瘍形成も疑われた（図2a, b, c）。

以上より消化管穿孔・汎発性腹膜炎が疑われ当院転院当日に緊急開腹手術が施行された。

手術所見：腹腔内に大量の消化管内容物の貯留と多数カ所への膿苔の付着が認められた。大量の温生食

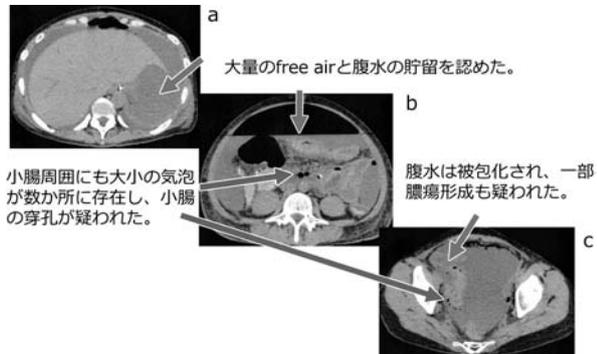
で腹腔内を洗浄した後，腸管を観察したところトライツ靭帯より約20cmの空腸に多数カ所の2-3mmの小穿孔部位が認められた。同部を含めた約30cmの小腸部分切除を施行したが，腸管全体の浮腫性変化が著明であり一期的な吻合は縫合不全が懸念された。そこで一定のintervalをおいての小腸再吻合を行うこととして切除断端口側を腹壁へ挙上して単孔式の小腸ストーマ造設を行った（図3a）。

摘出標本：腸間膜付着側に一致して様々な程度の深さの潰瘍形成が複数個所認められ，部位により数カ所が穿孔していた（図3b, c）。

病理所見：潰瘍底は壊死組織と肉芽組織であり特異的な炎症所見ではなく悪性所見も認められなかった。

WBC	40830 / μ l	T-Bil	0.24 mg/dl
RBC	435 \times 10 ⁴ / μ l	Chol	84 mg/dl
Hb	13.3 g/dl	BUN	140 mg/dl
Plt	2.5 \times 10 ⁴ / μ l	Cre	3.77 mg/dl
CRP	36.61 mg/dl	UA	13.9 mg/dl
TP	4.3 g/dl	Na	125 mEq/l
Alb	1.7 g/dl	K	4.23 mEq/l
AST	62 U/l	Cl	85 mEq/l
ALT	36 U/l	CK	1392 U/l
LDH	363 U/l	S-Glu	272 mg/dl
Ch-E	48 U/l	β -Dグルカン	>600 Pg/ml
ALP	236 U/l	FDP	9.8 μ g/ml
γ -GTP	15 U/l	プロカルシトニン	44.46 ng/ml

図1 入院時血液検査所見



腹腔内に大量のフリーエアと腹水の貯留が認められた。腹水は被包化され一部で膿瘍形成も疑われた。小腸周囲にも大小の気泡が数カ所に存在し，小腸穿孔が疑われた。



図3a 術後腹部所見

切除断端口側を腹壁へ挙上して単孔式の小腸ストーマ造設を行った。

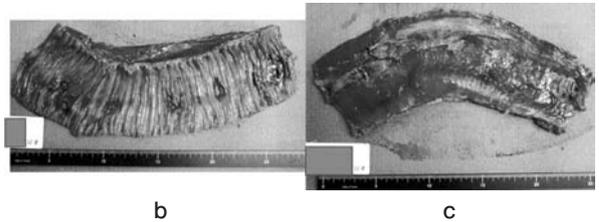


図3b, c 摘出標本

腸間膜付着側に一致して様々な程度の深さの潰瘍形成が複数個所認められ，部位により数カ所が穿孔していた。

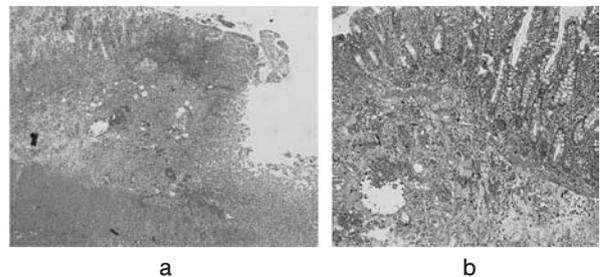


図4a, b 病理組織学的所見 (a：弱拡大HE \times 40)，(b：強拡大HE \times 100)

潰瘍底は壊死組織と肉芽組織であり特異的な炎症所見ではなく悪性所見も認められなかった。なお，周辺の粘膜部には偽膜性腸炎様所見が認められ，薬剤惹起性の潰瘍穿孔が最も疑われた。

た。なお、周辺の粘膜部には偽膜性腸炎様所見が認められ、薬剤惹起性の潰瘍穿孔が最も疑われた（図4a, b）。

術後臨床経過1：術後の炎症所見は術後10日目頃にいったん軽減したがその後2峰性に炎症所見の再増悪を示した（図5）。

術後（POD9）CT所見：腹腔内に数カ所の被包化された液体貯留が多発しておりいずれも膿瘍が疑われた（図6）。以上よりドレナージ不良による膿瘍遺残が疑われ、小腸再吻合も考慮した試験再開腹術を施行した。

再開腹手術所見：肛門側小腸（回腸）に複数個所の

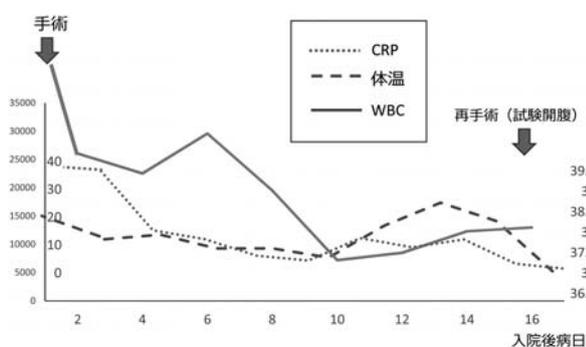


図5 臨床経過表

本症例の入院より再手術までの臨床経過を示す。

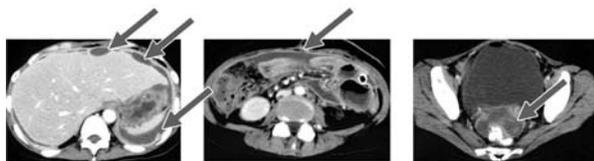


図6 術後（POD9）CT所見

腹腔内に数カ所の被包化された液体貯留が多発しておりいずれも膿瘍が疑われた。

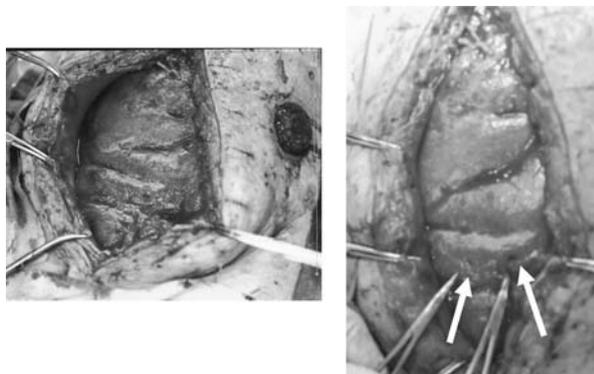


図7 再開腹手術所見

腸管全体の癒着が著しく剥離すると易出血性であった。肛門側小腸（回腸）に複数個所の穿孔部位が認められた。

穿孔部位を認めた。同部を各々2層に修復閉鎖したが、腸管全体の癒着が著しく剥離すると易出血性であるため副損傷を避けるため、腸管の再吻合は断念し洗浄ドレナージ術のみを行い閉腹した（図7a, b）。

術後臨床経過2：その後炎症反応は徐々に消退し術後経過良好にて再開腹術より37病日目に軽快退院した。今後全身状態や栄養状態の改善を計り、腸管癒着剥離を安全に行うため数カ月のintervalを置いて小腸再吻合を行う予定である。

考 察

NSAIDsは日常臨床で広く鎮痛薬として使用されており、胃・十二指腸潰瘍などの上部消化管合併症が多いことはよく知られてきた。しかし、近年ではカプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡などの開発により小腸の検索も可能となり、小腸・大腸の粘膜障害を起こすことが報告され^{1, 2)}、消化管全般への障害を起こすことも認識されるようになった。

NSAIDsの粘膜障害作用は全身的な作用として内因性プロスタグランジン合成障害が重要でプロスタグランジンの減少により粘膜の血流・重炭酸の産生が抑制され粘膜血流が減少し、粘膜の防御能が低下する³⁾。実際にNSAIDs座薬投与での小腸潰瘍穿孔例も報告されている⁴⁾。また直接的な局所的作用としては多くのNSAIDsは酸性であり粘膜の疎水性の減弱をきたし、消化管粘膜の免疫抑制異常をきたすとされている²⁾。また、近年上部消化管粘膜障害の軽減目的の腸溶剤が配合された徐放性のNSAIDsが多用されるようになってきていることも小腸以下の粘膜局所での障害を惹起させている可能性が示唆される。あらゆるNSAIDsが原因となり得るが、発症し得る薬剤としてaspirin, acetylsalicylic acid, diclofenamic acid, indomethacin, loxoprofen sodiumなどが挙げられているが⁵⁾、COX-2選択阻害薬であるセレコキシブでの発症例も報告されている⁶⁾。

NSAIDs起因性小腸病変の診断基準としては①生検組織でクローン病、潰瘍性大腸炎、腸管パーチェット病などの炎症性腸疾患が除外されること、②発症前のNSAIDs使用歴が明らかで抗生剤の使用がないこと、③便・生検組織の細菌培養検査が陰性であること、④NSAIDsの中止または変更のみで内視鏡的に治癒が確認できること、とされている⁷⁾。小腸

病変は潰瘍・びらん・浮腫などを呈することが多く、五十嵐ら⁸⁾の検討では急性・慢性病変のいずれでも潰瘍は浅く、易出血性のびらんを呈しやすいとされる。生検所見では炎症細胞浸潤は軽度であり、慢性化例で線維化と好酸球浸潤が目立つとされている。大多数の症例で小腸以外の消化管病変では胃や十二指腸にも潰瘍やびらんを伴っていたとされる。

穿孔例は極めてまれとされているが、医中誌にて「NSAIDs」「小腸潰瘍穿孔」をkey wordとして検索したところ、1990年から2017年現在までNSAIDs起因性小腸穿孔例の報告は会議録を除けば、本症例を含め本邦14例^{4, 6, 9-18)}と極めてまれであった。今回この14例を集計したところ、男女比は7:6とほぼ同率であり、平均年齢は67.8歳と穿孔は中年以降の発症が多いと考えられたが、五十嵐ら⁸⁾はNSAIDs起因性小腸障害の好発年齢は若年齢者と高齢者の2峰性に見られると指摘している。図8に14例の詳細を示す(図8)。

好発部位は回腸が86%以上で特に終末回腸が多かったが、空腸入口部位も本症例を含め2例で認められ、竹内ら⁶⁾も空腸入り口部を好発部位であると指摘している。今回の集計で空腸穿孔の2例ともに原

因薬剤がloxoprofenであったことは興味深い。穿孔数は1カ所のものが50%で複数個所50%で同率であった。穿孔の発症時期はNSAIDs投与後、最短2日から最長19年と多様であった。本症例でも初回手術後、7~10日間程度での発症と推測され、服用後短期間でも穿孔を起こし得ることを銘記すべきである。

粘膜の血流障害に起因する関係からか腸間膜付着側に多いとされ¹⁹⁾、本症例でもほぼ腸間膜付着側に集簇発生していた。

小腸病変の治療にはまずは原因となるNSAIDs薬剤の中止とともに絶食・高カロリー輸液投与が基本であるが、スルファサラジン、メトロニダゾールが腸管の透過性亢進を抑制するために有効との報告²⁰⁾があるが、PPIの投与に関しては賛否両論であり、無効とする説²¹⁾もあれば、in vitroのラットの研究で予防効果が得られたとする報告²²⁾もある。

本症例では緊急手術となり前記診断基準④は不明であり、開腹時には医原性の腸管損傷や特異性炎症疾患なども疑われたが、術後の便培養検査で病原細菌は陰性であり、診断基準①②は満たしており、特に病理所見で特異的な炎症性潰瘍は否定され、穿孔部位周辺に偽膜性変化も生じていたことから手術後

No	報告者	年齢	性	主訴	基礎疾患	薬剤	期間	穿孔部位	報告年
1	大久保	61	男	腹痛、下血	先天性股関節脱臼	indomethacin	19年	回腸3カ所	1997
2	大谷	23	女	左下腹部痛	慢性関節リウマチ	diclofenac	9カ月	回腸1カ所	2001
3	森屋	67	男	腹痛、血圧低下	変形性関節症	indomethacin	2日	空腸・回腸末端の 数カ所	2001
4	平岡	69	男	腹痛、発熱	術後疼痛	diclofenac	4カ月	回腸1カ所	2003
5	伊原	72	女	腹痛、下血	慢性関節リウマチ	sulindac	8カ月	回腸1カ所	2003
6	松下	92	男	腹痛	腰痛	diclofenac	不明	回腸数カ所	2004
7	酒井	68	男	嘔吐、腹痛	腎不全	sulindac	10日	回腸1カ所	2005
8	酒井	72	男	腹痛	心筋梗塞・腎不全	loxoprofen	5日	空腸1カ所	2005
9	加藤	57	男	右下腹部痛	癌性疼痛	indomethacin	2カ月	回腸5-6カ所	2006
10	枝廣	69	女	腹部膨満、腹痛	慢性関節リウマチ	loxoprofen	5年	回腸1カ所	2006
11	伊藤	76	女	腹痛	慢性関節リウマチ	indomethacin	8年	回腸5カ所	2007
12	張	81	女	嘔吐、腹痛	高血圧、脂質異常	low dose aspirin	4年	回腸1カ所	2011
13	竹内	83	男	腹痛、発熱	脊柱管狭窄症	celecoxib	25日	回腸10カ所	2012
14	自験例	59	女	腹部膨満、腹痛	術後疼痛	loxoprofen	7日	空腸数カ所	2017

図8 本邦のNSAIDs起因性小腸潰瘍穿孔の報告例(1990~2017, 1月まで)

しばらく経過してNSAIDs起因性小腸穿孔の診断が下された。また本症例では穿孔部位は空腸起始部で7-8ヵ所の複数個が20cmに渡って集簇して存在していた。またそのほとんどが腸間膜付着側に一致して存在しており、既報告例の特徴とも合致していた。

腹膜炎発症において本症例では開腹術後の状態であったため、腹部所見で腹膜刺激症状が乏しかった。また血液検査上の炎症所見やCT上のフリーエアーが前手術によるものと看過されたこともあり、腹膜炎の診断がやや困難であった。小腸は貯留ガス像が少なく小腸穿孔でのフリーエアーは検出されにくいことが指摘されており²³⁾、また複数の穿孔箇所があったものの、経口摂取の再開とともに腸管内圧上昇を伴い小腸潰瘍の穿孔が順次的に増加した可能性もある。

このように術後の状態での小腸穿孔は腹部所見や画像所見で腹膜炎の診断が困難で病態が進んで重篤になるまで診断が遅れてしまう可能性もあることを銘記する必要がある。そのため術後、創痛コントロール目的での安易なNSAIDs投与は出来るだけ避けるべきと考えられ、また、やむを得ぬ投与の際には十分な腹部の経過観察を行うべきである。NSAIDs起因性小腸潰瘍の初発症状として最も多い症状は下痢と血便とされており^{7, 8)}、症状発現時には内圧上昇を避けるため速やかなる絶食処置が不可欠であろう。

また、本症例では初回手術時に腸管浮腫と栄養状態不良であることを勘案して一期的吻合は施行せず、術後16日目に試験再開腹した。しかし、複数個所の小腸穿孔部が認められたため、小腸の再吻合は断念した。初回手術時の穿孔部位の見落としの可能性がなかったとはいえないが、術後12-13日目頃に2峰性に炎症反応の再増悪と発熱再上昇がみられており多次手術侵襲による新規の小腸穿孔を起こした可能性がより高いと考えられる。術後の抗生剤投与、アセトアミノフェン投与、ステロイド投与がされておりこれらが複合的に関与して再穿孔を惹起した可能性はあるが詳細な機序は不明である。試験再開腹の術後は比較的速やかに炎症反応は消退し、35病日目にいったん軽快退院となった。今後、本症例に対して高カロリー輸液を併用投与しながら経過観察し、数ヵ月のintervalを置いて全身状態や栄養状態の改善を計って小腸再吻合を行う予定である。

おわりに

日常診療において術後にNSAIDsは多用されているが、頻度は低いながらも小腸病変を惹起する可能性があることを銘記すべきである。術後の安易なNSAIDsの服用は避け、処方する際には腹部所見に細心の注意を払う必要がある。また、穿孔による腹膜炎の発生にも留意して手術のタイミングを逃さないようにするべきである。

引用文献

- 1) Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 169-175.
- 2) Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749-754.
- 3) Dorais J, Gregoire G, LeLorier J. Gastrointestinal damage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 1882-1883.
- 4) 森屋秀樹, 大芝 玄, 幕内博康. 多発性の穿孔を呈した原発性非特異性小腸潰瘍の1例. *日腹部救急医学会誌* 1992; 21: 577-581.
- 5) 伊東明美. 特集1 NSAIDs起因性腸病変の臨床像と診断. *消化器科* 2001; 33: 206-213.
- 6) 竹内庸浩, 前田哲男, 多田秀敏, 他. NSAIDs起因性多発小腸潰瘍から穿孔をきたした1症例. *Gastroenterol Endoscopy* 2013; 55: 467-475.
- 7) 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* 2000; 35: 1147-1158.
- 8) 五十嵐正弘, 勝又伴榮, 小林清典, 他. NSAIDs起因性腸病変の臨床的検討. *胃と腸* 2000; 35: 1135-1145.
- 9) 大久保明子, 今枝博之, 都築義和, 他. 非ステロイド系消炎鎮痛剤起因性回腸潰瘍穿孔の1例. *Progress of Digestive Endoscopy* 1997; 50: 200-202.
- 10) 大谷真一, 岡田真樹, 小西文雄, 他. 非ステロ

- イド系抗炎症薬 (NSAIDs) 起因性の小腸潰瘍穿孔の1手術例. 手術 2001 ; 55 : 2003-2006.
- 11) 平岡 圭, 西山 徹, 高橋 亮, 他. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 起因性と考えられた小腸潰瘍穿孔の1例. 日臨外会誌 2003 ; 64 : 1129-1132.
- 12) 伊原栄吉, 落合利彰, 佐々木達, 他. 穿孔, 瘻孔を来した非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAID) 起因性腸症の2例. 日消病会誌 2003 ; 100 : 322-327.
- 13) 松下能文, 能澤浩明, 岩元太郎, 他. 非ステロイド性消炎鎮痛剤による回腸穿孔の1例. 診断病理 2004 ; 21 : 213-216.
- 14) 酒井佳奈紀, 宇津 貴, 近森康宏, 他. 非ステロイド性抗炎症薬を使用中に小腸穿孔を発症した腎不全患者の2例. 日透析医会誌 2005 ; 38 : 1793-1797.
- 15) 加藤浩樹, 八幡和憲, 太田浩彰, 他. 非ステロイド性抗炎症薬が原因と考えられる末期肺癌患者に発症した小腸潰瘍穿孔の1例. 岐阜県総合医療センター年報 2006 ; 27 : 25-29.
- 16) 枝廣 徹. 慢性関節リウマチにてNSAIDs (非ステロイド性抗炎症剤) 治療中に小腸穿孔をきたした1症例. 日外感染会誌 2006 ; 3 : 135-138.
- 17) 伊藤一成, 須藤日出雄, 片柳 創, 他. 慢性関節リウマチに合併した小腸穿孔の1例. 日外系連合会誌 2007 ; 32 : 175-179.
- 18) 張 耀明, 小野山裕彦, 水野克彦, 他. 低用量アスピリン投与中に発症した小腸穿孔の1例. 日腹救医会誌 2011 ; 31 : 819-822.
- 19) Kessler WF, Shires GT 3rd, Fahey TJ 3rd. Surgical complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J Am Coll Surg* 1997 ; 185 : 250-254.
- 20) Bjarnason I, Smethurst P, Fenn C, et al. Misoprostol reduces indomethacin induced changes in human small intestine permeability. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 407-411.
- 21) Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID induced small bowel pathology by capsule

enteroscopy. *Gastroenterol* 2005 ; 128 : 1172-1178.

- 22) Yoda Y, Amagase K, Kato S, et al. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1. *J Physiol Pharmacol* 2010 ; 61 : 287-294.
- 23) 近松英二, 小林建仁. 小腸穿孔20例の検討. 日臨外会誌 2002 ; 63 : 15-18.

A Case of Multiple Perforation of Small Intestine Associated with NSAIDs Immediately after Laparotomy.

Hidefumi KUBO, Yuta KIMURA,
Toru KAWAOKA, Makoto MIYAHARA,
Ryouichi SHIMIZU and Yoshimi YAMASHITA¹⁾

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 1) Department of Pathology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

We report herein a case of NSAIDs-induced multiple small intestinal ulcers complicated by multiple perforation. A 59-year-old woman was received total hysterectomy for uterine myoma at another hospital November in 2016. She was administered loxoprofen against post-operative pain for about a week. She was transferred to our hospital because of presence of abdominal pain and fullness. CT revealed much of ascites and free air in abdominal cavity, so we made the diagnosis of a gastrointestinal perforation. Partial resection of the jejunum was performed and 7-8 punched out perforation holes were found in the resected specimen. We made a jejunostomy to avoid leakage of anastomosis.

Pathological findings showed non-specific

inflammation in the resected specimen, so loxoprofen was suspected as the cause of perforations. After 2 weeks from the initial operation, exploratory laparotomy was performed and several new perforations were found in the ileum, so we abandoned the anastomosis of small

intestine.

The recognition of NSAIDs-induced small intestinal injury is important and we should administer NSAIDs very carefully in post-operative patients.

