

薬剤性消化管障害への対応

日本医科大学消化器内科教授

坂本 長逸

（聞き手 大西 真）

大西 坂本先生、本日は薬剤性消化管障害への対応ということでおうかがいしたいと思います。

これまで薬剤起因性消化管障害といいますと、NSAIDs起因性の上部消化管潰瘍等が有名だったと思いますけれども、最近、状況も様変わりしているとうかがっていますので、そのあたりの進歩など、お聞かせいただけたらと思います。

初めに、非ステロイド性消炎鎮痛薬、NSAIDsですけれども、それによる消化管障害について、現在の状況などを教えていただけますでしょうか。

坂本 私ども潰瘍を専門にしている者にとりまして、消化性潰瘍というのは、従来は生活習慣病、つまりお酒だとか、たばこだとか、ストレスだとか、そのようないわゆる環境や生活習慣を背景に発症すると考えられていたのですが、今日ではヘリコバクター・ピロリ菌と、今おっしゃっていただきました消炎鎮痛剤と、2つの病因による疾患であるということが極めてはっきり

してきたとされています。

一方の消炎鎮痛剤起因性の潰瘍は、実は最近、割合としては増加しているといえます。といいますのも、ピロリ菌は感染者が減少し、一時は国民の50～60%が感染者でしたが、現在では、40%ぐらいに減少しているといわれています。それと、除菌療法が確立しましたので、内視鏡学会や消化器病学会での薬剤起因性のセッション等の報告を見ますと、上部消化管出血における従来のヘリコバクター感染が占める割合が減少して、今日では消炎鎮痛剤、アスピリン起因性の出血の割合が半分以上を超えるようになってきたとされています。従来は1/3ぐらいが鎮痛剤起因性の出血だったのです。ところが、今日では5割を超えているのではないかと報告されるようになってきています。したがって、疾患構造が高齢化社会を迎えて変わってきているのではないかと思います。

大西 消炎鎮痛剤が使われる機会もだいぶ増えてきたということですね。

坂本 そういふことですね。

大西 以前ですと「まあ胃だろう」といふふうな頭があつたのですけれども、最近では検査法も進歩して、小腸などもけっこう病変が多いようですが、そのあたりを教えてくださいませんか。

坂本 胃は従来から、内視鏡で観察すると、20%ぐらいの割合で潰瘍が見いだされています。これは今日もあまり変わっていないのです。上部消化管出血の割合は、米国のビガー試験やクラス試験という大規模試験ではNSAIDs服用者のだいたい1%ぐらいの患者さんに上部消化管からの出血が起こるとされています。その大規模試験の中で、実は下部消化管出血も全消化管出血のだいたい4割ぐらいを占めるということが明らかにされました。ですから、上部消化管出血が1%ぐらいとすると、下部は1%弱の出血があるということがわかってきたわけです。

その中で私どもが経験する消化管出血を、例えば上部消化管内視鏡検査で検査をしても、原因が特定できない、あるいは、下部消化管内視鏡検査で大腸を調べても、やはり出血原因が明らかにされない、原因不明の消化管出血という疾患概念が明らかになってきました。先生が今おっしゃられたようなカプセル内視鏡検査や小腸内視鏡検査の進歩によって、原因不明消化管出血患者の小腸を観察できるようになってきたのです。それを見ますと、原因不

明消化管出血のだいたい2割ぐらいが消炎鎮痛剤起因性の小腸出血ではないかということが、各施設の報告を見るといえそうです。

大西 そうしますと、NSAIDsのいろいろな障害に対する予防策はかなり確立されてきているのでしょうか。

坂本 上部消化管についてまず申し上げますと、これは実はガイドラインもできていますし、新しい消炎鎮痛剤も登場しておりまして、いわゆる解決策、対策はほぼ確立しているのです。ところが、先ほども申しましたように、対策は確立はしているのですが、内視鏡で観察しました上部消化管の潰瘍はやはり20%近く認めるとというのが今日のデータなのです。

それは幾つか原因がありまして、1つは日本の医療が、対策は確立しても、例えば予防的に投与するPPIがこれまで保険でなかなか認められてこなかったですよね。ですから、先生方がPPIを使いにくいという状況にあったというのが1つあります。もう1つは、いわゆるガイドラインに沿った医療が、例えば選択的COX2阻害剤が有用であるとか、あるいはPPIやプロスタグランジン製剤が有用であるという認識もまだまだ不十分である、そういう2つの要因が重なって、現状はまだ改善されていないのです。

ところが、2012年でしたでしょうか、潰瘍既往歴がある方に対して、本邦で

利用できる2種類のPPIを、潰瘍既往歴があれば、NSAIDsとともに用いてもいいことになりました。ちょっと医療が進歩したといえます。欧米より10年ぐらい遅れているとはいえるのですが、PPIの使用頻度が増えてくると、やがて上部消化管潰瘍については減少していく可能性があるかと思えます。

大西 それでは次に、抗血小板剤も最近いろいろ使われていますけれども、それによる消化管障害はどのような特徴がありますか。

坂本 アスピリンは抗血小板剤の代表的なものですけれども、心筋梗塞や脳梗塞の二次予防剤として非常に使われるわけです。特に日本では高齢化社会がこれからますます進み、全人口の1/4を占めるぐらいになるかと思うのですが、循環器の先生方に言わせると、アスピリンはひょっとすると400万人あるいは500万人の方に使われているのではないかということをお聞きしております。これまでのいわゆる消化管に関するアスピリンの有害事象に関しては、アスピリンを服用していると、だいたい7～10%の方に消化性潰瘍が生じる、あるいは逆流性食道炎が生じるとされています。さらに、アスピリンは抗血小板作用がありますので、粘膜障害と出血というのが特徴でして、アスピリン服用者では1%前後の消化管出血があるのではないかと

いわれているわけです。そうしますと、500万人の方が服用していて、もし1%弱の方が何らかの出血をきたしますと、相当数の患者さんが出血や潰瘍を持っている可能性があるといえます。使用頻度に関しては、ひょっとすると消炎鎮痛剤よりも多いかもしれないということです。

大西 次に、抗血栓薬も問題になるかと思えますけれども、そのあたりの状況はいかがでしょうか。

坂本 まず抗血小板剤のアスピリンに次いでよく使われる薬、クロピドグレルという薬があります。これはアスピリンのような粘膜障害作用は少ないのですが、出血します。抗血栓薬には抗血小板剤と抗凝固薬があるのですが、いわゆる抗血小板剤はアスピリンとクロピドグレル、抗血栓薬の中の抗凝固薬には、代表的なものではワルファリンがあります。最近ではワルファリンに代わる、いわゆる直接トロンビン阻害剤という薬が登場して、それ以外にファクター10Aの阻害剤、幾つかの抗凝固薬が登場しています。これらは抗血小板剤のアスピリンとは違っていて、粘膜障害は少ないといわれているのですが、やはり凝固を阻害して、例えば消化管に粘膜障害があると出血を起こしてくるということです。

一般的には潰瘍の頻度等は少ないと考えられているのですが、アス

ピリンと同時に使われるケースが多いことが問題となります。クロピドグレルは、例えば心臓の冠動脈にステントを留置した場合、アスピリンとクロピドグレルと併用される方がいるわけです。あるいは、そこに心房細動があると、ワルファリンとアスピリン、あるいはクロピドグレル、3剤が使われたりするわけです。そういう方では出血リスクが極めて高くなるということがわかっています。そういう患者さんが出血で入院した場合、その薬の服薬をどうするかが、私ども、消化器内科にとっては一番難しいテーマといたしましょうか、苦労するところです。

大西 確かに、そういった薬をたくさん服用されている方が多いですけども、そういう場合、PPIなどを併用するということが予防策なのでしょうか。

坂本 2種類の抗血小板剤を服用しているときには、出血リスクが高いと

わかっていますので、私としてはそういう方には何らかの酸分泌抑制剤が必要と思っています。ただ、非常に難しいのは、プロトンポンプ阻害剤、PPIと、例えば2種類の抗血小板剤の一方のクロピドグレル、これは代謝酵素が同一でありまして、プロトンポンプ阻害剤を使いますと、クロピドグレルの抗血小板作用が抑制されるかもしれないという報告があります。したがって、2種類の抗血小板剤を使っている方に一律にPPIを投与するという考え方は今はまだ定まっていません。どちらかといいますと、ケース・バイ・ケースでして、消化管障害のリスクが極めて高いと思える方についてはPPIを投与するが、しかし、そうでもないと思える場合は、私であればH₂受容体拮抗剤で様子を見るのですけれども、日本においても米国でも、きちっとした見解がまだないわけです。

大西 ありがとうございました。