薬剤による胃潰瘍（ステロイドを含め）

昭和大学内視鏡センター長
吉　川　望　海
（聞き手　林田康男）

ステロイド性胃潰瘍についてご教示ください。
1．発症機序
2．発症予防のための制酸剤、胃粘膜保護剤の併用について
a．喘息やCOPDの急性増悪のときにステロイド剤を点滴し、プレドニン30～45㎎/日を10日間程度内服する場合
b．SLEや関節リウマチでプレドニン５～10㎎/日を数年間内服する場合
a、bの場合、制酸剤、胃粘膜保護剤をどのように併用すればよいでしょうか。

＜広島県開業医＞

林田　吉川先生、まずステロイド性胃潰瘍の基本的な考え方をお話しいただけますか。

吉川　最近は、薬物性の胃潰瘍といいますと、多くは低用量のアスピリンを含むNSAIDs、非ステロイド性の消炎鎮痛剤によるものになると思います。NSAIDsによる消化性潰瘍に関しては、多くのことが知られております。今回は、ステロイド性胃潰瘍を含めてということなので、ステロイドによる胃潰瘍についてお話しいたします。

初めに申し上げますが、ステロイド剤の副作用の一つとして胃潰瘍は添付文書に必ず記載されていますけれども、メタアナリシスによりますと、ステロイドを使用している患者さんにおける消化性潰瘍の発症は、プラセボ（対照）と比較して有意な増加はなく、ステロイド単独で消化性潰瘍と消化管出血のリスクを増加させるというエビデンス（証拠）はありません。消化性潰瘍はまれな合併症であって、ステロイド治療が適用のときには禁忌と考えるべきではないということです。

林田　なるほど。逆にですね。

図　NSAIDs潰瘍をおこす危険因子

確実な危険因子
①高齢
②潰瘍の既往
③糖質ステロイドの併用
④高用量あるいは複数のNSAIDs併用
⑤抗凝固療法の併用
⑥重篤な全身性疾患
⑦ピロリ菌感染

可能性のある危険因子
①喫煙
②飲酒

（日本消化器病学会：消化性潰瘍ガイドブックより）

吉川　はい。ただし、NSAIDsを併用するときには、十分な注意が必要だと思います。

林田　これの発症の機序はいかがでしょうか。

吉川　ステロイドに関しましては、仮説でしかないのですけれども、リン脂質にエステル結合したアラキドン酸が遊離する段階で作用するホスホリパーゼA２をステロイドが阻害して胃粘膜のプロスタグランジンが減少する。そのために胃粘液の分泌が減少して、胃液あるいはペプシンに対する粘膜の抵抗性が弱まって防御作用が弱くなり、そこにステロイドの胃酸分泌促進作用が加わってステロイド性胃潰瘍が発症するという仮説があります。

また、ほかの考え方といたしまして、投与されたステロイドホルモン、ステロイドホルモンというのはコレステロールでもあるわけですけれども、その一部は生理的なものとして普通は尿から排泄されますが、外から投与されたものは、多くは体の中に停滞して酸化コレステロールになって、その酸化コレステロールが微小血流障害と顆粒球の増多を起こして組織を傷害して、ステロイド性胃潰瘍を発症させるという考え方もあります。

林田　例えば、ステロイドを投与する場合、発症予防のためのいわゆる制酸剤だとか胃粘膜保護剤を、場合によっては、機械的といいましょうか、習慣的に出してしまうのですが、これは意味があるというふうに考えてよろしいでしょうか。

吉川　ステロイドに関しては、今のところ、治療、再発予防、発症予防に関しての信頼できるデータはありません。また、胃潰瘍に関して薬剤の予防的な投与というのは、最近、低用量アスピリン投与時の潰瘍再発予防目的で、ランソプラゾールが保険認可されている以外は今のところはありません。ですから、発症予防に関しては、NSAIDsの併用があるとか、あるいは消化性潰瘍の既往がある、そういうときなどは、潰瘍リスクが高い場合になると思います。

林田　今回の質問ですが、喘息や

COPDの急性増悪のときにステロイド剤を点滴して、プレドニンを１日30～45mg、これを10日間程度内服する場合、あるいはSLEや関節リウマチでプレドニンを１日５～10mg、これを数年間内服するような場合には、制酸剤、胃粘膜保護剤は使ったほうがいいのか、どうかという質問なのですが、これはいかがでしょうか。

吉川　先ほど申し上げたように、エビデンスとしてはあまりない。ですから、ステロイドに関しては、特に予防投与は必要ないというデータが多いのです。ただ、実際にはステロイドを投与されている患者さんというのはNSAIDsを併用している場合も多いと思います。

林田　多いですね。

吉川　患者さんによっては潰瘍の既往がある方もけっこう多い。そういう患者さんに関しては、ある程度予防投与してもいいのではないかと考えております。その場合に参考になるのはNSAIDs潰瘍に対する予防投与だと思います。NSAIDs潰瘍の場合、３カ月未満の短期投与、あるいは３カ月以上の長期投与、いずれにおいてもプロスタグランジン製剤、プロトンポンプインヒビター、それから高用量のH_2ブロッカー、高用量といいますと、だいたい倍量ですが、これらの予防投与が有効です。

ただ、粘膜防御薬を含めた薬剤の併用に関してのデータはありません。ただし、プロスタグランジン製剤は服用回数が非常に多くなりますし、実際、下痢などの副作用も多いということで、現実にはあまり使用されていない場合が多いです。

林田　制酸剤、胃粘膜保護剤の併用ということですが、それと最近話題になっています、いわゆるヘリコバクターピロリ、これが酸の分泌などと関係があろうかと思いますが、これがある方は除菌したほうがいいのか、あるいはヘリコバクターピロリはあまり関係ないというふうに考えてよろしいのでしょうか。

吉川　予防投与に関して一般的に効果があるといわれているのは、プロトンポンプインヒビターだと思います。それから高用量のH_2ブロッカーということですけれども、最近、ファモチジンが低用量のアスピリン起因性消化性潰瘍の発症予防に有用であるということが報告されています。短期投与では、粘膜防御剤であるレバミピド（ムコスタ）ですが、これも効果があるという報告もされております。

除菌に関しては、なかなか難しいところですけれども、一般に上部消化管出血既往がある、そして低用量アスピリンを服用するような方、そういう方には除菌をしておいて、PPI（プロトポンプ阻害薬）を投与するというのは効果があるといわれています。

それ以外の一般的なNSAIDsに関しましては、NSAIDsを投与する前に除菌することに関しては効果がありますけれども、ただ、いったん投与いたしまして、継続投与している場合には、治療においても、あるいは予防においても、除菌はあまり効果はないというのが一般的です。ですから、プレドニンに関しても、NSAIDsを併用している患者さん、あるいは潰瘍既往がある患者さんに対しては事前に除菌しておくという意味はあるかもしれません。

林田　そうしますと、潰瘍の既往のある方は要注意ということになりますが、高齢者とか、あるいは若い人、年齢的なものに対しては何かありますか。

吉川　起こしやすいリスクファクターの一つとして高齢者は入っております。それ以外には、NSAIDsとかでしたら量の問題、高用量であれば起こしやすいということもあります。

林田　こういう薬剤、ステロイドあるいはNSAIDsを投与した場合、どのぐらいの割合で胃の状況といいましょうか、そういうものをチェックしていったらよろしいですか。

吉川　期間についてはなかなか難しいのですけれども、一般にNSAIDsに関しても、あるいは低用量のアスピリンに関しても、それからステロイドに関しても、わりあい早期、早い時期に起こるのではないかといわれておりますので、症状があれば当然ですけれども、症状がなくても、投与し始めの１カ月以内に一度チェックしておくことは必要かもしれません。

林田　最近では高齢者の方などで、特に動脈硬化を防ぐ意味でのいわゆるワーファリンみたいなものを投与されている方がおられると思うのですが、そういう方の場合にはもっと気をつけて経過を見ていったほうがよろしいのでしょうか。

吉川　そうですね。出血ということに関しましては、ワーファリン、あるいは抗血小板薬、そういうものを投与された方というのは、５～７倍ぐらい出血リスクがあるといわれております。ですから、十分な注意が必要だと思います。

林田　例えば、こういう薬を投与している場合に、内視鏡の検査などを検査の中に入れていきますか。あるいは、症状があったときに初めて入れていくのでしょうか。

吉川　ステロイド、NSAIDsに関しましては、私は消化器内科なので、どちらかというと検査を行う立場なのですけれども、実際検査を依頼されるのは呼吸器の、プレドニンを投与されている喘息患者さん、あるいは膠原病でそういうお薬を投与されている患者さん、あるいは整形外科とか循環器の患者さんが大半です。実際には皆さん、ほとんど併用薬としてプロトンポンプインヒビターとか、あるいはH_2ブロッ

カーを使っているケースが非常に多いと思います。

林田　もともと使っているということですね。

吉川　そうですね。一応添付文書にそういうことを書いてありますので、実際にはステロイドに関しましても、必要がないというエビデンスがあっても、投与されている方が圧倒的に多いわけです。ですから、意外と内視鏡的所見はあまりないなというのが正直な印象です。

林田　エビデンスとしては、ステロイド性胃潰瘍というのはそれほど発生に対して心配する必要はないということでよろしいですか。

吉川　そうですね。今までのデータを見ますと、そのように思いますし、自分自身の経験からしても、そうではないかと思われます。むしろNSAIDsだと思います。

林田　ありがとうございました。