

# NSAIDs、低用量アスピリン起因性 消化管傷害の現状

筑波大学附属病院光学医療診療部長  
病院教授  
溝上 裕士

## はじめに

薬物性消化管傷害の原因として、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) は最も頻度が高いことが約30年前から指摘されていた。1979年 *Helicobacter pylori* (以下HP) の発見以降、HPとNSAIDsは消化性潰瘍の二大原因として認知されるに至り消化性潰瘍の概念は大きな変遷をとげ、本邦の胃潰瘍診療ガイドラインにも記載された(図1)1)。HPは5歳以下の幼少時に経口感染するが、衛生状態の改善などともない、本邦での感染率は低下している(図2)2)。「NSAIDs潰瘍」といえば、関節リウマチ(RA)に合併する潰瘍が代表的であったが、近年は抗リウマチ薬(DMARDs)や生物製剤が積極的に投与されるようになり、NSAIDsの使用頻度が減少している。一方で高齢化が進み、脳血

管障害、虚血性心疾患などが増加し、抗血小板薬としてNSAIDsの一つである、低用量アスピリン(LDA:low dose aspirin)が投与される機会が著増し、本薬物に起因する消化管出血が増加している(図3)3)。低用量が故に胃粘膜傷害への認識は十分ではなく、詳細な実態も不明であった。本稿では、NSAIDsやLDAによる潰瘍や出血の実態と対策について解説する。

## リスクファクター

NSAIDs潰瘍の確実なリスク因子は、高齢、潰瘍の既往、糖質ステロイドの併用、高用量あるいは複数のNSAIDs内服、全身疾患の合併、可能性のあるリスク因子は、HP感染、喫煙、アルコール摂取があげられている4)。LDAによる上部消化管出血のリスクを増加させる因子として、潰瘍の既往歴、HP感染などがあげられており、一方減少させる因子としては亜硝酸剤の併用や

H<sub>2</sub>受容体拮抗薬(以下H<sub>2</sub>RA)、プロトンポンプ阻害剤(PPI)などの酸分泌抑制剤の併用があげられている(表1)5)。抗血栓薬での重篤な上部消化管出血のリスクはLDAと他剤の併用により高まるとされている。

## NSAIDs潰瘍の治療

消化性潰瘍ガイドライン6)での診療指針において、NSAIDs潰瘍の治療は「NSAIDsは中止し、抗潰瘍薬を投与する。NSAIDsの中止が不可能ならばPPIあるいはPG(プロスタグランジン)製剤を投与する」とされている。NSAIDs投与中に発生した潰瘍は、NSAIDsの中止だけでも比較的高率に治療するが、临床上問題となるのは、RA患者などでNSAIDsの中止により著しくQOLが阻害される場合である。NSAIDs継続投与下での潰瘍治療では、PG製剤、PPIでの効果が多数報告されている。LDA投与中の潰瘍症例でも、LDAの中止により、血栓形成のリスクが増大するため、継続されることが多い。LDA投与下での潰瘍治療についての明確なエビデンスはないが、NSAIDs潰瘍と同様の対応が妥当である。HP除菌が潰瘍治療を促進するとのエビデンスはない。

## NSAIDs潰瘍の予防

消化性潰瘍ガイドラインでの

潰瘍の発生予防を目的としたHP除菌に関してのメタアナリシスで、NSAIDs投与例全体では、除菌により潰瘍発生は減少していた。この効果は、NSAIDs開始予定者(NSAIDs-naïve)で明白であるが、NSAIDs継続投与中では期待できず、PPI投与の方が有効であった7)。LDA投与例でのHP除菌は、消化管出血例での再発予防効果が示されている8)。海外での報告では、COX-2選択的阻害薬(COX-2阻害薬)の潰瘍、出血のリスクは非選択的NSAIDsより低いとされているが、本邦での大規模試験は行われていない。欧米では副作用として心血管障害の発生が報告されたが、本邦での頻度は低いとされている。現在使用が可能なCOX-2阻害薬は、セレコキシブのみである。

## おわりに

社会の高齢化が急速に進み、消化性潰瘍の主たる成因は、HPからNSAIDs、特にLDAへと変化した。NSAIDs潰瘍の治療、予防ともにPPI、PG製剤が中心である。最近ではカプセル内視鏡により小腸病変が診断可能となり、NSAIDs、LDAが原因とされる小腸出血の実態が明らかとなった。さらにNSAIDs、LDAは大腸憩室出血のリスクを増加させるとの報告もなされている。

## 文献

- 1) 科学的根拠 (evidence) に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班・編. EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン第2版. 東京: じほう社; 2007.
- 2) Fujisawa T et al. : Am J Gastroenterol 44 : 2094-99, 1999
- 3) 溝上裕士, 岩本淳一: 非ステロイド性抗炎症薬による上部消化管障害—その治療と予防—, Medical practice 26, 775-779, 2009
- 4) Wolf MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med, 340 : 1888-89, 1999
- 5) Lanas A, Fuentes J, Benito R, et al: Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin, Aliment Pharmacol Ther 16 : 779 ~786, 2002.
- 6) 消化性潰瘍診療ガイドライン、南江堂、東京、2009
- 7) Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, et al: Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 21; 1411-18, 2005
- 8) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al: Lnsoprazole for the prevention of recurrence of ulcer complications from long-term low dose aspirin use. N Engl J Med 346 : 2033-38, 2002

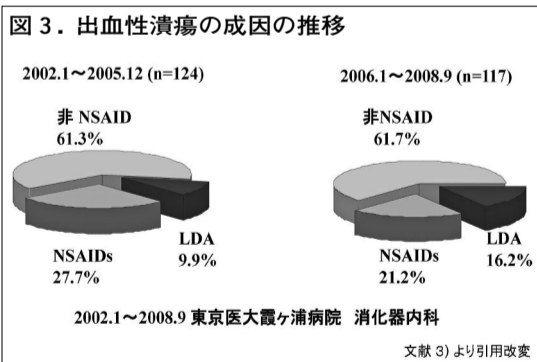
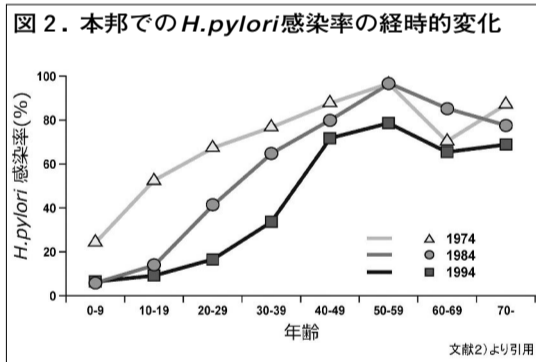
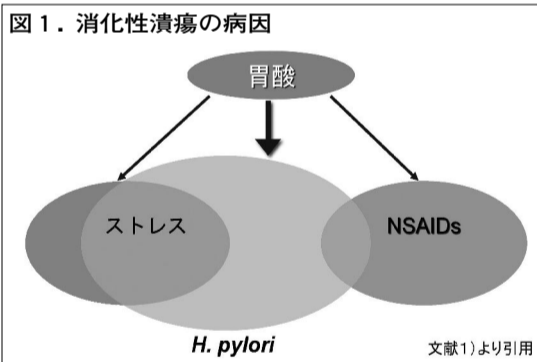


表1. 低用量アスピリン投与中での出血性潰瘍の発生リスク

危険因子	調整オッズ比 (95% CI)
ピロリ菌感染	4.69 (2.02-10.91)
潰瘍の既往	15.2 (3.8-60.1)
アルコール飲酒	4.26 (1.71-10.40)
制酸剤の投与	0.10 (0.02-0.31)
亜硝酸剤	0.26 (0.11-0.56)
カルシウム拮抗剤	2.54 (1.25-5.14)

表2. 薬物性潰瘍 NSAIDs潰瘍【予防】①

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-05 NSAIDsの種類によって潰瘍発生率に差があるのか?				
NSAIDs潰瘍の発生率は薬物の種類により差があるので留意する。	B	I	なし	不可
COX-2選択的阻害薬では従来のNSAIDsに対して潰瘍発生が軽減される。	A	I	なし	可
CQ4-06 NSAIDsの投与量によって潰瘍発生率に差があるのか?				
NSAIDs潰瘍の発生率はNSAIDsの投与量に依存するので高用量は避ける。	B	I	なし	不可
CQ4-07 NSAIDsの経口投与と坐薬で潰瘍発生率に差があるのか?				
NSAIDs坐薬が経口薬に比べて潰瘍発生率が低い。	C2	III	なし	可
CQ4-08 H. pylori陽性の場合、除菌治療すべきか?				
NSAIDs投与開始予定例(NSAID-naïve)での潰瘍発生防止のため、H. pylori除菌を勧める。	B	I	なし	可**
NSAIDs投与中での潰瘍発生防止のためH. pylori除菌を勧める。	C2	I	なし	可**

\*: NSAIDs潰瘍=NSAIDs起因性胃潰瘍および十二指腸潰瘍  
\*\*: 潰瘍の既往歴があれば可  
消化性潰瘍診療ガイドライン, 2009

表3. 薬物性潰瘍 NSAIDs潰瘍【予防】②

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-10 短期投与(3ヵ月未満)での一次予防はどうするか?				
NSAIDsの短期投与での胃潰瘍発生予防にはPG製剤、PPIが有効である。	B	II	なし	不可
NSAIDsの短期投与での十二指腸潰瘍発生予防にはPG製剤、PPI、H <sub>2</sub> RAが有効である。	B	II	なし	不可
防御因子増強薬の一部はPG製剤と同等の予防効果が期待できる。	C1	II	なし	不可
CQ4-11 長期投与(3ヵ月以上)での一次予防はどうするか?				
NSAIDs長期投与(3ヵ月以上)での潰瘍発生予防にはPG製剤、PPIあるいは高用量のH <sub>2</sub> RAが有効である。	A	I	なし	不可
CQ4-12 高リスク群の一次予防はどうするか?				
高リスク群***でのNSAIDs潰瘍の予防にはPG製剤、PPIが有効である。	A	I	なし	不可
CQ4-13 高リスク群の二次予防はどうするか?				
高リスク群でのNSAIDs潰瘍の再発予防にはPG製剤、PPIが有効である。	A	I	なし	不可

\*\*\*: 高リスク群=高齢・消化性潰瘍の既往  
消化性潰瘍診療ガイドライン, 2009

al: Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 21; 1411-18, 2005

8) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al: Lnsoprazole for the prevention of recurrence of ulcer complications from long-term low dose aspirin use. N Engl J Med 346 : 2033-38, 2002