



Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease

田村, 勇

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5103

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005103>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名	田村 勇
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	博い第 5103 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の日付	平成 22 年 9 月 25 日

【学位論文題目】

Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease (動脈硬化性疾患を有する日本人患者における低用量アスピリン起因性胃十二指腸粘膜障害)

審査委員

主査	教 授	平田 健一
	教 授	平井 みどり
	教 授	甲村 英二

学位論文の内容要旨

Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease

動脈硬化性疾患を有する日本人患者における
低用量アスピリン起因性胃十二指腸粘膜障害

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻

消化器内科学

(指導教員：東 健教授)

田 村 勇

導入

低用量アスピリン (L-ASA) (75-325 mg) は、虚血性心疾患と虚血性脳血管障害の二次予防のために処方され、その有用性には科学的証拠が多数ある。2000 年以降、日本でも保険収載されている。一方で L-ASA は他の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) と同様に副作用として胃十二指腸粘膜障害を誘発するが、痛みのない突然の出血性消化性潰瘍として発生し致命的である場合もある。

2008 年 ACCF/ACG/AHA コンセンサスによると、L-ASA の使用により上部消化管合併症のリスクは 2~4 倍増加していると報告されている。これまでの研究では L-ASA 起因性胃十二指腸粘膜障害の危険因子は、他の NSAID 起因性胃十二指腸粘膜障害で特定された危険因子と同様であり、高用量アスピリン、消化性潰瘍または潰瘍合併症の既往歴、NSAIDs の使用、高齢、抗凝固剤、抗血小板薬の併用と重篤な疾患の合併とされている。しかしながら、日本人患者における L-ASA 起因性胃十二指腸粘膜障害の危険因子は十分には調査されていない。そこで動脈硬化性疾患で L-ASA を内服している患者の L-ASA 起因性胃十二指腸粘膜障害の現状を後向きに調査しその危険因子と予防的因子を解明することを研究の目的とした。

方法

患者

神戸大学医学部附属病院 (大学病院) (2005 年 12 月から 2006 年 11 月まで) と三木市立三木市民病院 (市民病院) (2007 年 1 月から 12 月まで) での後向き観測研究である。各病院のレセプトを使用し調査期間に L-ASA を処方されている循環器内科外来患者を選んだ。そのリスト中 1 か月以上定期的に L-ASA を内服し、上部消化管内視鏡検査を受けている患者を本研究に登録した。

各症例の医療記録から、性、年齢、基礎疾患、胃十二指腸潰瘍既往歴 (潰瘍既往

歴)、併用薬(胃薬、抗凝固剤(ワルファリン)、抗血小板薬(チクロピジン、クロピドグレル)、NSAIDs、ステロイド)、ヘリコバクターピロリ(HP)感染、内視鏡検査理由(腹部症状の有無(逆流症状、腹痛、消化不良、明らかな出血徴候(吐血、タール様便)、潜在性出血徴候(貧血、便潜血陽性))),内視鏡検査前のL-ASAの休薬状況と内視鏡所見の臨床的特徴を調査した。L-ASA処方期間中に定期的に処方された薬を併用薬と定義したが、内視鏡検査の1週以内の新たな処方薬は除外した。胃薬は5つの群に分類した:プロトンポンプ阻害薬(PPI)群、ヒスタミンH2受容体拮抗薬(H2RA)群、プロスタグランジン製剤(PA)群、防御因子増強薬(C)群と胃薬非使用(None)群。防御因子増強薬がPPIやH2RAあるいはPAと同時に処方されている場合はPPI、H2RAあるいはPA群に分類した。検査前のL-ASAの休薬期間はほとんどが7日以上であった。

除外基準は下記の通りである:虚血性心疾患患者のうち、急性期・非安定期又はステント留置後6か月未満。脳血管障害患者のうち、急性期、非安定期、又は初回発症後3か月未満。悪性疾患、手術後、肝臓、腎臓または肺が機能不全の患者。

内視鏡所見

粘膜障害の程度を改変ランザ・スコア(MLS)を使用し、ゼロ(障害なし)から胃の場合は5(胃潰瘍)または十二指腸の場合は4(十二指腸潰瘍)に分類した。直径3mm以上の粘膜欠損を潰瘍と定義した。1人の内視鏡専門医によって内視鏡所見を判定した。

統計解析

L-ASA起因性粘膜障害の有病率について χ^2 検定またはフィッシャーの直接確率計算法で評価した。L-ASA起因性胃十二指腸潰瘍に関与する因子は、多変量ロジスティック回帰分析を行いオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。MLSの比較にはマン・ホイットニー検定を使用した。すべての統計学的検討は、STATA/SE統計

ソフトウェア10版を使用し、 $P < 0.05$ を有意とした。

結果

大学病院で1341名、市民病院で1970名、計3311名にL-ASAが処方されていた。そのうち上部消化管内視鏡検査は、957名(29%)に施行され、最終的に基準を満たした者は400名(12%)であった。

患者背景を、表1と2で示す。男性250名(62%) (平均年齢、70歳)、女性150名(38%) (平均年齢、72歳)。基礎疾患は、虚血性心疾患235名(59%)、脳血管障害96名(24%)、潰瘍既往歴は、40名(10%)。胃薬は、None群128名(32%)、C群67名(17%)、PA群1名(0.25%)、H2RAs群124名(31%)、PPI群80名(20%)。併用薬は、抗凝固剤46名(12%)、抗血小板薬41名(10%)、NSAIDs29名(7.3%)、ステロイド36名(9.0%)。HP感染は47名(12%)が調査され、29名(62%)が陽性であった。

内視鏡検査理由は、腹部症状あり186名(47%)、スクリーニング214名(53%)。腹部症状の内、明らかな出血徴候を24名(6.0%)、潜在性出血徴候を45名(11%)認めた。

内視鏡検査前のL-ASA休薬状況については、217名(54%)が休薬していた。

胃十二指腸粘膜障害の有病率

MLS ≥ 1 の胃十二指腸粘膜病変については胃粘膜病変を243名(61%)、十二指腸粘膜病変を35名(8.8%)、どちらかに病変を認めたのは249名(62%)であった。潰瘍病変については、胃潰瘍(MLS=5)を32名(8.0%)、十二指腸潰瘍(MLS=4)を12名(3.0%)、胃あるいは十二指腸潰瘍を41名(10%)に認めた。胃粘膜病変は、十二指腸粘膜病変より有意に多く認められた(61%:8.8%; $p=0.005$)。

二変量と多変量ロジスティック回帰分析

L-ASA 起因性胃十二指腸潰瘍(胃十二指腸潰瘍と略す)の関連因子を特定するため、二変量分析を χ^2 検定またはフィッシャーの直接確率計算法と多変量ロジスティック回帰分析を行った。検討因子としては、性、高齢、潰瘍既往歴、抗凝固剤、抗血小板薬、NSAIDs、ステロイド、腹部症状、胃薬とL-ASAの休薬とした。

二変量分析で、潰瘍既往歴、腹部症状、C、H2RA、PPIとL-ASAの休薬は胃十二指腸潰瘍と有意に関連した。5因子(高齢(75歳以上)、抗凝固剤、抗血小板薬、NSAIDs、ステロイド)の内の2因子以上を有する患者は胃十二指腸潰瘍の頻度が有意に高かった。

多変量ロジスティック回帰分析で、潰瘍既往歴オッズ比 5.49 (95%信頼区間 1.82-16.55)、腹部症状 4.56 (1.93-10.75)、H2RA 0.13 (0.04-0.40)、PPI 0.12 (0.03-0.42)、L-ASAの休薬 0.11 (0.04-0.29)、2因子以上 2.39 (1.002-5.69) が有意な因子であった。(表4)。

L-ASA 休薬群とL-ASA 非休薬群の間の比較

L-ASA 休薬群とL-ASA 非休薬群の臨床的特徴を比較したところ、休薬群では明らかな出血徴候患者が有意に少なかった(休薬群3名(1.4%):非休薬群21名(11%); $p < 0.001$)。

L-ASA 休薬とL-ASA 非休薬群で胃粘膜病変のMLSを表5に詳細を示す。休薬群のMLSは、非休薬群でより有意に小さかった(1.28:1.87; $p=0.0068$)。有意差はなかったがPPIとH2RA群で休薬群のMLSが非休薬群でより小さい傾向があった(PPI 0.84:1.02; $p=0.45$, H2RA 1.05:1.39; $p=0.38$)。

考察

今回のL-ASA内服患者の後向き研究では、胃十二指腸粘膜病変62%、胃十二指腸潰瘍10%が認められた。多変量ロジスティック回帰分析では、潰瘍既往歴と腹部症状が

胃十二指腸潰瘍の有意な危険因子であった。潰瘍既往歴は、L-ASA内服患者で上部消化管出血の高リスクと以前から報告されている。腹部症状に関しては、上腹部症状とL-ASA起因性胃十二指腸潰瘍との関連性は低いと報告されているが、我々の研究は、明らかな出血徴候患者を含め腹部症状を有する患者が多いため関連性を認めたのかもしれない。本研究では以前に関連性が報告された因子(高齢、抗凝固剤、抗血小板薬、NSAIDs、ステロイド)は胃十二指腸潰瘍と有意に関係していなかったが、2因子以上を有する患者で有意に関係しており危険因子の加算が重要なことが示唆された。

多変量ロジスティック回帰分析では、PPIの使用、H2RAの使用とL-ASAの休薬がL-ASA起因性胃十二指腸潰瘍に関連する予防的因子であった。最近の前向き無作為化試験でもPPIとH2RAの使用がL-ASA起因性胃十二指腸粘膜障害の予防としての有用性が報告されている。日本人患者でもPPIとH2RAsのL-ASA起因性胃十二指腸粘膜障害の予防効果を示す観察研究があるが、日本でも前向き無作為化比較試験が必要と思われる。

日本ではL-ASAは内視鏡検査前に3~7日間休薬することが多い。NSAIDsの中止がNSAID起因性胃十二指腸粘膜障害にとって効果的であることは胃潰瘍診療ガイドラインで述べられてが、我々の知る限りではL-ASA起因性胃十二指腸粘膜障害がL-ASAの短い休薬で改善されるかどうかの研究はない。7日間のL-ASA休薬により、L-ASA起因性胃十二指腸潰瘍の有病率は有意に低くなっていた。この結果は、L-ASA起因性胃十二指腸粘膜障害がL-ASA休薬患者では過小評価されるかもしれないことを示唆しており、胃薬が処方されるべき高リスク患者に、この過小評価によって処方されなくなる可能性があるため臨床的に重要であると考えられる。特に危険因子を2つ以上もつ患者がL-ASAを休薬しているときは、内視鏡所見の解釈を慎重にしなければならない。

本研究にはいくつかの限界がある。すべての L-ASA 内服患者ではなく内視鏡検査を受けた患者を対象としており選択バイアスがあるかもしれない。また 1 週以内の処方併用薬から除外したが、併用薬の処方期間は患者によりそれぞれ異なっているが併用薬の処方期間の影響を評価することが不十分であった。更に HP 感染の影響も評価できなかった。

要約すると、この後向き研究において L-ASA 内服患者の 10%に胃十二指腸潰瘍が認められた。潰瘍既往歴、腹部症状と 5 因子（75 歳以上、抗凝固剤、抗血小板薬、NSAIDs、ステロイド）の内の 2 因子以上があることは潰瘍の有意な危険因子であった。一方 PPI 使用、H2RA 使用と内視鏡検査前の L-ASA の休薬は L-ASA 起因性胃十二指腸潰瘍の予防的因子であった。L-ASA の休薬は、L-ASA 起因性胃十二指腸障害の過小評価につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 2136 号	氏 名	田村 勇
論文題目 Title of Dissertation	Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease 動脈硬化性疾患を有する日本人患者における 低用量アスピリン起因性胃十二指腸粘膜障害		
審査委員 Examiner	主 査 平田 健一 Chief Examiner 副 査 平井 みどり Vice-examiner 副 査 甲村 英二 Vice-examiner		
審査修了日	平成 22 年 10 月 20 日		

(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)

低用量アスピリン (L-ASA) (75-325 mg) は、虚血性心疾患と虚血性脳血管障害の二次予防のために処方され、その有用性には科学的証拠が多数ある一方で L-ASA は他の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) と同様に副作用として胃十二指腸粘膜障害を誘発する。これまでの研究では L-ASA 起因性胃十二指腸粘膜障害の危険因子は、他の NSAID 起因性胃十二指腸粘膜障害で特定された危険因子と同様であり、高用量アスピリン、消化性潰瘍または潰瘍合併症の既往歴、NSAIDs の使用、高齢、抗凝固剤、抗血小板薬の併用と重篤な疾患の合併とされている。しかしながら、日本人患者における L-ASA 起因性胃十二指腸粘膜障害の危険因子は十分には調査されていない。申請者らは、動脈硬化性疾患で L-ASA を内服している患者の L-ASA 起因性胃十二指腸粘膜障害の現状を後向きに調査しその危険因子と予防的因子を解明することを研究の目的とした。

神戸大学医学部附属病院 (大学病院) (2005 年 12 月から 2006 年 11 月まで) と三木市立三木市民病院 (市民病院) (2007 年 1 月から 12 月まで) での循環器内科外来患者の中で 1 か月以上定期的に L-ASA を内服し、上部消化管内視鏡検査を受けている患者を本研究に登録した。各症例の医療記録から、性、年齢、基礎疾患、胃十二指腸潰瘍既往歴、併用薬、ヘリコバクターピロリ (HP) 感染、内視鏡検査理由、明らかな出血徴候、潜在性出血徴候、内視鏡検査前の L-ASA の休薬状況と内視鏡所見の臨床的特徴を調査した。また、粘膜障害の程度を改変ランザ・スコア (MLS) を使用し、ゼロ (障害なし) から胃の場合は 5 (胃潰瘍) または十二指腸の場合は 4 (十二指腸潰瘍) に分類した。

調査の結果、3311 名に L-ASA が処方されており、そのうち上部消化管内視鏡検査は、957 名 (29%) に施行され、最終的に基準を満たした者は 400 名 (12%) であった。基礎疾患は、虚血性心疾患 235 名 (59%)、脳血管障害 96 名 (24%)、潰瘍既往歴は、40 名 (10%) であった。内視鏡検査理由は、腹部症状あり 186 名 (47%)、スクリーニング 214 名 (53%)、腹部症状の内、明らかな出血徴候を 24 名 (6.0%)、潜在性出血徴候を 45 名 (11%) 認めた。内視鏡検査前の L-ASA 休薬状況については、217 名 (54%) が休薬していた。MLS≥1 の胃十二指腸粘膜病変については胃粘膜病変を 243 名 (61%)、十二指腸粘膜病変を 35 名 (8.8%)、どちらかに病変を認めたのは 249 名 (62%) であった。潰瘍病変については、胃潰瘍 (MLS = 5) を 32 名 (8.0%)、十二指腸潰瘍 (MLS = 4) を 12 名 (3.0%)、胃あるいは十二指腸潰瘍を 41 名 (10%) に認めた。多変量ロジスティック回帰分析で、潰瘍既往歴、腹部症状、H2RA、PPI、L-ASA の休薬、2 因子以上が胃十二指腸潰瘍の有意な因子であった。また、PPI の使用、H2RA の使用と L-ASA の休薬が L-ASA 起因性胃十二指腸潰瘍に関連する予防的因子であった。

日本ではL-ASAは内視鏡検査前に3～7日間休薬することが多い。NSAIDsの中止がNSAID起因性胃十二指腸粘膜障害にとって効果的であることは胃潰瘍診療ガイドラインで述べられているが、L-ASA 起因性胃十二指腸粘膜障害がL-ASAの短い休薬で改善されるかどうかの研究はない。7日間のL-ASA休薬により、L-ASA 起因性胃十二指腸潰瘍の有病率は有意に低くなっていた。この結果は、L-ASA 起因性胃十二指腸粘膜障害がL-ASA休薬患者では過小評価されるかもしれないことを示唆しており、胃薬が処方されるべき高リスク患者に、この過小評価によって処方されなくなる可能性があるため臨床的に重要であると考えられる。特に危険因子を2つ以上もつ患者がL-ASAを休薬しているときは、内視鏡所見の解釈を慎重にしなければならない。

本研究は、日本においてL-ASA内服患者の10%に胃十二指腸潰瘍を認め、潰瘍既往歴、腹部症状と5因子(75歳以上、抗凝固剤、抗血小板薬、NSAIDs、ステロイド)の内の2因子以上があることが潰瘍の有意な危険因子であり、一方PPI使用、H2RA使用と内視鏡検査前のL-ASAの休薬はL-ASA 起因性胃十二指腸潰瘍の予防的因子であることを明らかにした価値ある研究であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。