

低用量アスピリンによる消化管障害に対する酸分泌阻害薬の抑制効果に関する検討

中村浩規,^a 横山晴子,^a 矢口武廣,^a 鈴木優司,^b
徳岡健太郎,^c 渡邊昌之,^b 北川泰久,^c 山田安彦*,^a

Investigation into the Effect of Gastric Secretion Inhibitor for the Prevention of Upper Gastrointestinal Lesions Associated with Low-dose Aspirin

Hironori NAKAMURA,^a Haruko YOKOYAMA,^a Takehiro YAGUCHI,^a
Yuji SUZUKI,^b Kentaro TOKUOKA,^c Masayuki WATANABE,^b
Yasuhisa KITAGAWA,^c and Yasuhiko YAMADA*,^a

^aDepartment of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan,

^bDepartment of Pharmacy, and ^cDepartment of Neurology, Tokai University Hachioji Hospital, 1838 Ishikawa-cho, Hachioji, Tokyo 192-0032, Japan

(Received July 2, 2010; Accepted November 8, 2010; Published online November 19, 2010)

In this study, we investigated the effect of histamin H₂ receptor antagonist (H₂RA) or proton pump inhibitor (PPI) for the prevention of upper gastrointestinal lesions associated with low-dose aspirin. We carried out a retrospective study of 2811 patients who had been prescribed low-dose aspirin (Bayaspirin® 100 mg) for more than 30 days at Tokai University Hachioji Hospital from 2006 to 2008. We classified them into three groups: aspirin alone group ($n=1103$), aspirin with H₂RA group ($n=844$) and aspirin with PPI group ($n=864$). Patients who developed upper gastrointestinal lesions were diagnosed with gastric ulcer, duodenal ulcer, gastritis or duodenitis by gastroscopy. We then compared the incidence of upper gastrointestinal lesions among the groups. The incidence in aspirin alone group, aspirin with H₂RA group and aspirin with PPI group was 2.54%, 1.54% and 1.04%, respectively; that of aspirin with PPI group being significantly lower ($p<0.05$). Additively, the odds ratio (OR) of aspirin with H₂RA group and aspirin with PPI group was 0.60 (95% confidence interval [95% CI]: 0.31–1.17) and 0.40 (95% CI: 0.19–0.86) as compared with aspirin alone group, respectively. The upper gastrointestinal lesions were developed within two years in all groups. Our results suggest that the combined administration of low-dose aspirin and PPI is effective for the prevention of upper gastrointestinal lesions associated with low-dose aspirin. Also, the pharmacists should be especially careful for upper gastrointestinal lesions development within two years after administration of low-dose aspirin, regardless of combined whether H₂RA or PPI.

Key words—low-dose aspirin; histamine H₂ receptor antagonist; proton pump inhibitor; upper gastrointestinal lesion; adverse effect

緒 言

アスピリンは抗血小板作用を有し、血栓性疾患において血栓形成の再発予防に低用量で用いられている。¹⁾ 抗血小板作用は、アスピリンがシクロオキシゲナーゼ (以下、COX)-1 を非可逆的に阻害し、血小板におけるトロンボキサン A₂ の生成を抑制することにより発揮される。²⁾ その一方で、COX-1 の非可逆的阻害は、アスピリンによる消化管障害の発現

要因の1つとして考えられている。³⁾ COX-1 は胃の粘膜上皮細胞に恒常的に発現していることが知られており、アラキドン酸からプロスタグランジン (以下、PG) E₂ が生成される際の酵素として作用している。PGE₂ は、胃粘液の分泌促進、胃粘膜血流量の増加及び胃酸の分泌抑制に関与する生理活性物質であるため、アスピリンの投与により COX-1 が阻害されて胃粘膜上皮細胞の PGE₂ 量が減少し、消化管障害が引き起こされると考えられている。⁴⁾

近年、低用量アスピリンの投与による消化管障害の予防として、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (以下、H₂RA) やプロトンポンプ阻害薬 (以下、PPI) と

^a東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室、^b東海大学医学部付属八王子病院薬剤科、^c同院神経内科

*e-mail: yamada@ps.toyaku.ac.jp

いった酸分泌阻害薬の併用が有効であるとの報告がなされている。⁵⁾ H₂RA や PPI は、胃酸の分泌を抑制することによって胃粘膜に対する攻撃因子を減少させ、アスピリンの投与による胃粘膜防御機構の破綻によって起こる消化管障害を予防すると考えられている。⁵⁾ また、「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン 2007 年」においても PPI、高用量 H₂RA 及び PG 製剤を、低用量アスピリンを含む非ステロイド性消炎鎮痛薬（以下、NSAIDs）潰瘍の予防に使用することが推奨されている。⁵⁾ しかし、このガイドラインは日本におけるエビデンスが乏しく、海外の報告を基に制作されたものである。⁵⁾ また、日本人は欧米人と比較して、酸分泌能が低いにもかかわらず、胃・十二指腸潰瘍の罹患率は高く、わが国における低用量アスピリンによる消化管障害に対する予防法の確立が望まれている。そのような中で、わが国でも、H₂RA 又は PPI を併用した患者群では、それらを併用していない患者群と比較して、胃の内視鏡所見の評価に使用される Lanza Score（スコア 0：病変なし，1：出血性びらん，2：1-2 個のびらん，3：3-10 個のびらん，4：11 個以上のびらん，5：潰瘍）が有意に低下したとの報告⁶⁾、日本人健康成人を対象にアスピリン単独又はラベプラゾール併用にて服用 1 週間後の胃内 pH と Modified Lanza Score に関連性があるとの報告⁷⁾や、低用量アスピリン（100 mg/day）と PPI（ランソプラゾール 15 mg/day，オメプラゾール 10 mg/day）又は H₂RA（ファモチジン 10-20 mg/day）を併用服用していた日本人患者において、低用量アスピリン単独服用群に比べて消化管潰瘍の発現率が有意に低値を示したとの報告⁸⁾など、わが国においてもここ数年で低用量アスピリンによる消化管障害の予防に関する報告がある。しかし、これらは頻度又は程度の報告に留まっており、低用量アスピリンによる消化管障害の好発時期などといった発現プロフィール、さらに H₂RA 又は PPI を併用することによるそれらの変化について詳細に検討した報告はない。

また、アスピリンによる消化管障害発現時には、アスピリンの抗血小板作用により、消化管出血を止血し難く重症化する例も少なくない。さらに、アスピリンは脳梗塞や心筋梗塞の再発予防のために長期間服用する必要がある、治療の継続のためにはアスピリンによる消化管障害を予防することが临床上、

非常に重要である。

そこで本研究では、低用量アスピリンによる消化管障害に対する H₂RA 又は PPI 併用の抑制効果のプロフィールを明らかにすることで消化管障害発現の危険性の高い期間を示し、臨床において低用量アスピリンによる消化管障害を予防するためのデータを蓄積することを目的に、まずは低用量アスピリン単独服用群、H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群における消化管障害累積発現頻度を比較検討した。ついで、低用量アスピリンによる消化管障害累積発現頻度とアスピリンの投与期間又は累積投与量との関係を検討した。その上で、各群における消化管障害累積発現頻度と累積投与量との関係を解析し、その解析データを基に消化管障害の好発時期について検討した。

方 法

1. 対象 2006 年 1 月 1 日から 2008 年 12 月 31 日までの 3 年間に於いて、東海大学医学部付属八王子病院にて低用量アスピリンが 30 日以上処方された患者を対象に電子カルテを用いて遡及的調査を行った。ただし、2006 年 1 月 1 日以前から、又は 2008 年 12 月 31 日以降も連続して低用量アスピリンが処方されている患者については、全服用期間調査を行った。なお、本研究は東京薬科大学薬学部倫理委員会及び東海大学医学部付属病院群臨床研究審査委員会の承認を取得して実施した。他の NSAIDs、又は副腎皮質ステロイド薬を併用服用していた患者、ヘリコバクターピロリ陽性又は感染歴のある患者については除外した。また、唯一 NSAIDs 潰瘍に対する適応が承認されている PG 製剤であるミソプロストールを服用していた患者についても除外した。消化管障害発現患者は、上部消化管内視鏡検査（以下、GF）にて胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、十二指腸炎が確認された患者とし、GF 前日まで対象薬剤を服用していた患者を薬剤起因による病変の可能性のある患者として扱った。なお、本研究は遡及的調査であるため、GF は胃痛などの自覚症状を訴えた患者に対してのみ施行されていた。また、その後の再検査において治癒と診断され、アスピリンの投与が再開された場合においては、消化管障害発見日までのデータのみを解析に用いた。対象薬剤は低用量アスピリン製剤（バイアスピリン[®]錠）、H₂RA

(ファモチジン, ラフチジン, ラニチジン), PPI (オメプラゾール, ラベプラゾール, ランソプラゾール) とした. なお, 本研究は遡及的調査であるため, 併用薬の選択については無作為に割り付けられたわけではなく, 患者背景を考慮した一般的な医学的判断基準に基づいて行われた.

2. アスピリン単独服用群, H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群における消化管障害発現頻度及び発現部位の比較 低用量アスピリン製剤を単独で服用していた患者をアスピリン単独服用群, 低用量アスピリン製剤と H₂RA 又は PPI を併用服用していた患者をそれぞれ H₂RA 併用服用群, PPI 併用服用群とし, 各群間での消化管障害発現頻度を比較した. また, 消化管障害発現部位に関するデータを GF 施行時の電子カルテより集計し, 比較検討した.

3. 低用量アスピリンによる消化管障害の累積発現頻度と服用日数又は累積投与量との関係 アスピリン単独服用群を対象に検討を行った. まず, 消化管障害の累積発現頻度と服用日数との関係について, アスピリンの 1 日投与量毎 (100 mg/day, 200 mg/day) に検討した. 消化管障害の累積発現頻度は服用日数 30 日毎にアスピリン単独服用患者数と消化管障害発現患者数をそれぞれ累積して集計し, アスピリン単独服用患者数に対する消化管障害発現患者数の割合で算出した.

ついで, 消化管障害の累積発現頻度と累積投与量との関係について検討した. 消化管障害の累積発現頻度は累積投与量として 3 g (1 日 100 mg 服用した場合, 30 日分に相当する) 毎にアスピリン単独服用患者数と消化管障害発現患者数をそれぞれ累積して集計し, アスピリン単独服用患者数に対する消化管障害発現患者数の割合で算出した.

なお, これらの関係の検討においては, アスピリン投与中に用量が変更になった患者は除外した.

4. アスピリン単独, H₂RA 又は PPI 併用による消化管障害の累積発現頻度と累積投与量の解析 アスピリン単独服用群, H₂RA 併用服用群, PPI 併用服用群において, 消化管障害の累積発現頻度を累積投与量として 3 g 毎に算出し, 各群における消化管障害の累積発現頻度と累積投与量との関係について解析した. さらに, 各群における消化管障害の好発時期について検討するために, アスピリン投与

量 3 g の区間毎の消化管障害発現頻度 (=ある区間までの消化管障害発現頻度 - 直前の区間までの消化管障害発現頻度) を解析データより算出した.

5. 解析 アスピリンの累積投与量と消化管障害累積発現頻度の関係について, Eq.(1) に示す飽和型解析モデルを用いて解析を行った. ここで AE は消化管障害の累積発現頻度 (%), AE_{max} は消化管障害の最大累積発現頻度 (%), D_{AE50} は消化管障害の累積発現頻度が AE_{max} の 50% の時の累積投与量 (g), D は累積投与量 (g), γ は Hill 係数を示している.

$$AE = \frac{AE_{max} \times D^\gamma}{D_{AE50}^\gamma + D^\gamma} \quad (1)$$

解析にはアスピリンの累積投与量と消化管障害累積発現頻度を累積投与量 3 g 毎に算出したデータを, Eq. (1) に非線形最小二乗法を用いて当てはめを行い, アスピリン単独服用群, H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群についてそれぞれ AE_{max}, D_{AE50} 及び γ を算出した. なお, アスピリンによる消化管障害発現機構はいずれの群においても同じであると考えられるため, γ は同一の値として当てはめを行った. 解析には MLAB (Civilized Software Inc.) を用いた.

6. 統計 消化管障害の発現頻度の比較には χ^2 検定及びオッズ比を用いた. 有意水準は $p < 0.05$ とした. 解析には JMP®8.01 (SAS Institute Inc.) を用いた.

結 果

1. アスピリン単独服用群, H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群における消化管障害発現頻度及び発現部位の比較 低用量アスピリン製剤を服用していた患者は 2811 名であった. そのうち, アスピリン単独服用群は 1103 名であり, H₂RA 併用服用群は 844 名, PPI 併用服用群は 864 名であった. アスピリンと H₂RA 又は PPI の併用率は 60.8% (1708/2811) であった. H₂RA 併用服用群が服用していた H₂RA の割合は, ファモチジンが 83.9% (708/844), ラニチジンが 14.0% (118/844), ラフチジンが 2.1% (18/844) であった. また, PPI 併用服用群が服用していた PPI の割合は, ランソプラゾールが 55.8% (482/864), ラベプラゾールが 22.9% (198/864), オメプラゾールが 21.3% (184/

864) であった。なお、H₂RA 及び PPI とともに各医療用医薬品添付文書に記載のある常用量範囲内での投与が行われていた。

対象とした患者群の平均年齢はアスピリン単独服用群で 67.47±12.57 歳 (mean±S.D.)、H₂RA 併用服用群で 68.53±11.80 歳、PPI 併用服用群で 68.46±11.65 歳で各群に有意差はなかった。また、びらん等の内視鏡的判断による既往があった患者の割合は、アスピリン単独服用群では 7.88% (140/1103) であったのに比べ、H₂RA 併用服用群では 43.60% (368/844)、PPI 併用服用群では 37.62% (325/864) と有意に高値を示した。本研究は遡及的調査であり、患者の治療は保険診療によるものであるため、アスピリン単独服用群と H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群の間には既往歴の有無に有意差がみられたが、H₂RA 併用服用群と PPI 併用服用群の間に有意差はなかった。

ついで、アスピリン単独服用群、H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群の消化管障害の発現頻度を Table 1 に示した。アスピリン単独服用群の消化管障害の発現頻度は 2.54%、H₂RA 併用服用群は 1.54%、PPI 併用服用群は 1.04% であり、PPI 併用服用群はアスピリン単独服用群と比較して消化管障害の発現頻度が有意に低値を示した ($p < 0.05$, χ^2 検定)。

アスピリン単独服用群と H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群の消化管障害の発現頻度をそれぞれ比較したオッズ比を Fig. 1 に示した。H₂RA 併用服用群のオッズ比は 0.60 (95% 信頼区間: 0.31-1.17)、PPI 併用服用群のオッズ比は 0.40 (95% 信頼区間: 0.19-0.86) であり、PPI 併用服用群はアスピリン単独服用群に比べて消化管障害の発現を有意に抑制したことが示された。

アスピリン単独服用群、H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群の消化管障害の発現部位を Fig. 2 に示した。各群の胃と十二指腸の障害発現部位について比較した結果、各群に差は認められなかった。また、詳細な障害発現部位の比較も行ったが、各群に差は認められなかった。

2. 低用量アスピリンによる消化管障害の累積発現頻度と服用日数又は累積投与量との関係 アスピリン単独服用群において、低用量アスピリンによる消化管障害の累積発現頻度と服用日数との関係

Table 1. The Incidence of Upper Gastrointestinal Lesions in the Patients Taking Aspirin Alone, Aspirin with PPI and Aspirin with H₂RA

Upper gastrointestinal lesions	Aspirin alone	Aspirin with H ₂ RA	Aspirin with PPI
Lesion	28 (2.54%)	13 (1.54%)	9 (1.04%)*
No lesion	1075	831	855

* $p < 0.05$, compared with aspirin alone, Chi-squared test.

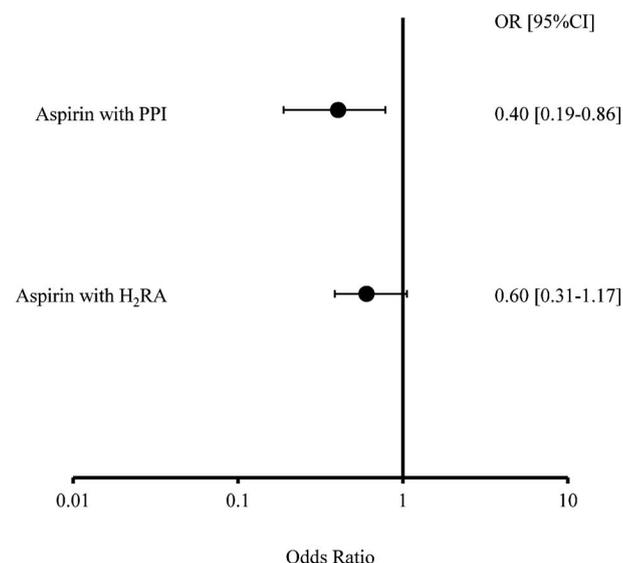


Fig. 1. Odds Ratio of Aspirin with H₂RA and Aspirin with PPI

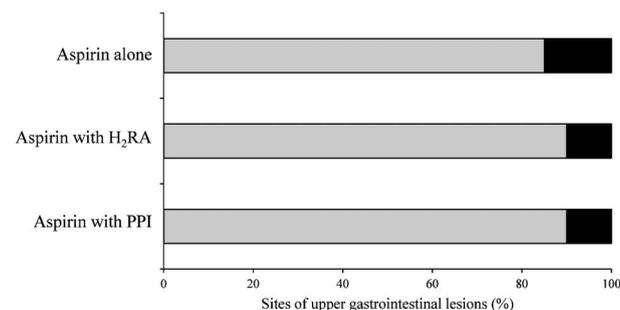


Fig. 2. Sites of Upper Gastrointestinal Lesions in the Patients Taking Aspirin Alone, Aspirin with H₂RA or Aspirin with PPI

□ : stomach, ■ : duodenum

(A) 及び累積投与量との関係 (B) を Fig. 3 にそれぞれ示した。消化管障害の累積発現頻度と服用日数との関係においては、投与量により異なるプロファイルが示された。一方、消化管障害の累積発現頻度と累積投与量との関係においては、両者の間に関連性がみられた。

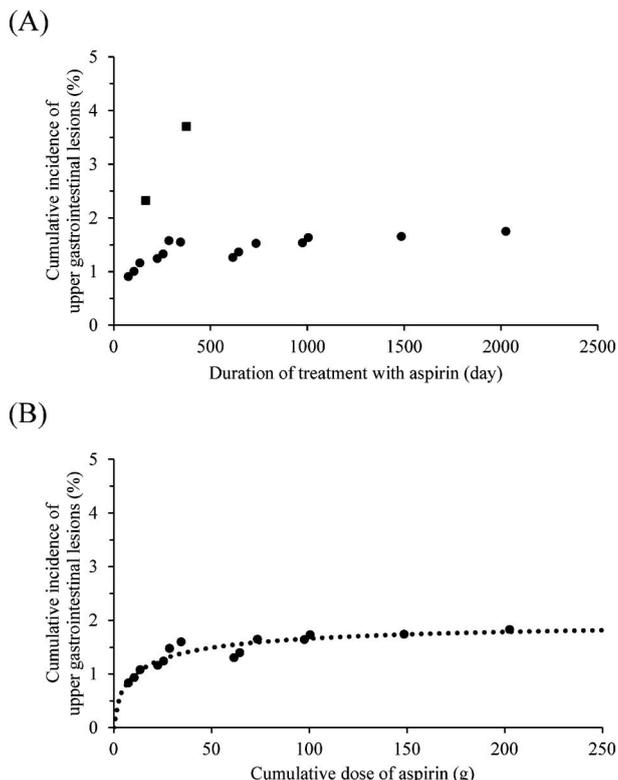


Fig. 3. (A) Relationship between Duration of Treatment with Aspirin and Cumulative Incidence of Upper Gastrointestinal Lesions
 ● : 100 mg/day (n=1028); ■ : 200 mg/day (n=66).
 (B) Relationship between Cumulative Dose of Aspirin and Cumulative Incidence of Upper Gastrointestinal Lesions (n=1094). ● : Actual value; ... : Fitted curve.

3. アスピリン単独, H₂RA 併用又は PPI 併用による消化管障害の累積発現頻度と累積投与量の解析
 上記 2. にて, 低用量アスピリンによる消化管障害の累積発現頻度と累積投与量に関連性がみられたため, 両者の関係を解析した. 各群におけるアスピリンの累積投与量と消化管障害累積発現頻度の実測値及びフィッティングカーブを Fig. 4 に示した. いずれの群においても実測値とフィッティングカーブは良好な対応を示した. 得られた各群の AE_{max}, D_{AE50} 及び γ の値を Table 2 に示した. その結果, 算出された AE_{max} 値はアスピリン単独服用群で 3.23%, H₂RA 併用服用群で 2.13%, PPI 併用服用群で 1.60%であった.

各群におけるアスピリン投与量 3 g の区間毎の消化管障害発現頻度を Fig. 5 に示した. いずれの群においても, 投与開始から 3 g (1日 100 mg で換算した場合, 約 30 日に相当) までの区間で消化管障害発現頻度は最大となり, 累積投与量約 60 g (1日

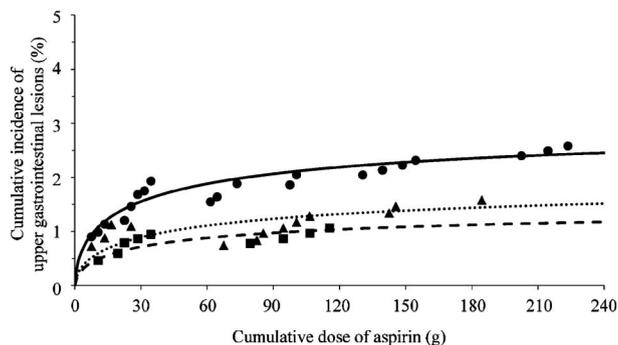


Fig. 4. Relationship between Cumulative Dose of Aspirin and Cumulative Incidence of Upper Gastrointestinal Lesions
 ● : Actual value (Aspirin alone) (n=1103), — : Fitted curve (Aspirin alone); ▲ : Actual value (Aspirin with H₂RA) (n=844), : Fitted curve (Aspirin with H₂RA); ■ : Actual value (Aspirin with PPI) (n=863), - - - : Fitted curve (Aspirin with PPI).

Table 2. Estimated Values of AE_{max}, D_{AE50} and γ

Parameter	Aspirin alone	Aspirin with H ₂ RA	Aspirin with PPI
AE _{max} (%)	3.23 ± 0.37	2.13 ± 0.36	1.60 ± 0.33
D _{AE50} (g)	34.3 ± 13.7	52.8 ± 31.7	43.1 ± 32.6
γ		0.59 ± 0.10	

Estimated value ± S.E.

100 mg で換算した場合, 約 600 日に相当) までの間に徐々に低下した. さらに, 累積投与量約 90 g (1日 100 mg で換算した場合, 約 900 日に相当) 以降では, いずれの群においても各区間における消化管障害の発現頻度は 0.01% 未満と低かった. つまり, アスピリンによる消化管障害は, 累積投与量として 60 g までの間に好発し, 90 g 以降ではほとんど発現しないことが示された.

考 察

低用量アスピリンによる消化管障害の予防として, 2009 年に海外で行われた FAMOUS 試験ではファモチジン 1回 20 mg を 1日 2回服用することで低用量アスピリンによる消化管障害を予防できたという結果が報告されている.⁹⁾ また, わが国においても, H₂RA 及び PPI の投与により, 低用量アスピリンによる消化管障害を予防できたという報告がある.¹⁰⁾ しかし, 外国人と比較して日本人を対象とした低用量アスピリンと H₂RA 又は PPI の併用による消化管障害の予防に関する報告は少なく, わが国において低用量アスピリンによる消化管障害発現に

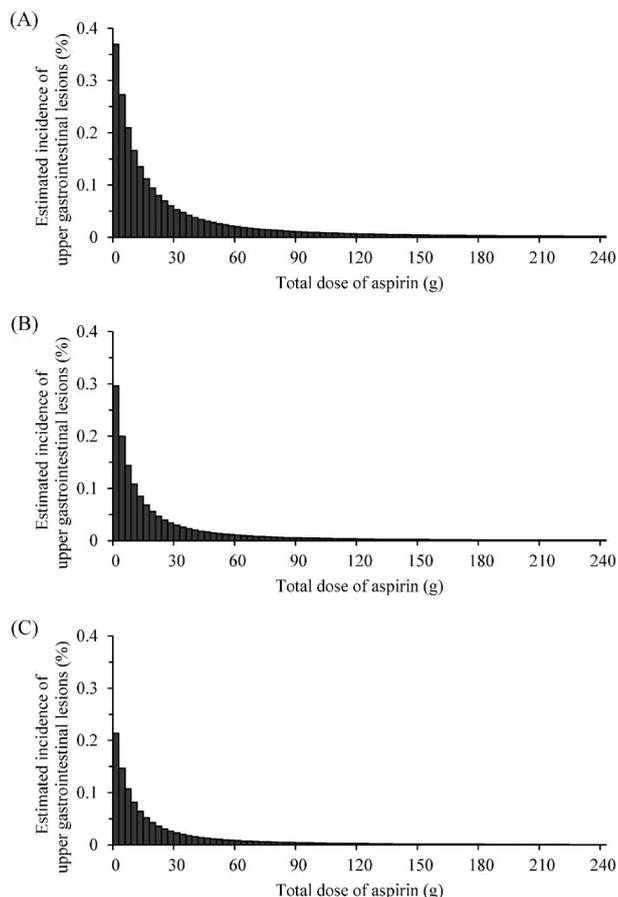


Fig. 5. Estimated Incidence of Upper Gastrointestinal Lesions Every after Administration of 3 g of Aspirin
(A) Aspirin alone, (B) Aspirin with H₂RA, (C) Aspirin with PPI.

に対する予防法が確立していないのが現状である。

本調査結果による、アスピリン単独服用群における消化管障害の発現頻度は2.54%であり、アスピリンを75–325 mg/dayの用量で28日間以上服用していた患者において、消化性潰瘍が10.7%、びらん性病変が63.1%発現したという海外の既報告¹¹⁾及び、バイアスピリン®錠100 mgを約6年間服用していた患者において、消化性潰瘍が12%、びらん性病変が41%発現したという国内の既報告¹²⁾と比較して低値を示した。これは本調査が遡及的調査であり、GFの施行が胃痛などの自覚症状を訴えた患者に限定していたのに対し、既報告では自覚症状のない患者についてもGFを施行していたことによるものと考えられた。さらに、低用量アスピリンによる消化管障害は自覚症状が乏しいことが報告^{12,13)}されているため、全例GFを施行していた既報告よりも、消化管障害の発現頻度が低値を示したと考えられた。しかし、アスピリン283 mg服用患者にお

いて、自覚症状を訴えた患者のみを対象として内視鏡検査を施行したところ、全体の3.2%の患者に出血がみられたとの報告¹⁴⁾があり、副作用の重篤度は異なるものの、本研究結果の2.54%と同等の結果であった。したがって、本研究においては自覚症状のある患者のみを対象にGFを施行し消化管障害発現頻度を算出したが、これら患者群はアスピリンの消化管障害に対するH₂RA又はPPI併用による抑制効果を検討するには適切であったと考えられた。

低用量アスピリンとH₂RA又はPPIの併用により、低用量アスピリンによる消化管障害の発現頻度をそれぞれ0.60倍、0.40倍に減少できることが示された。特にPPI併用時の値はNSAIDsによる胃潰瘍の予防効果に関するメタ解析の結果、⁵⁾ プラセボ併用群との比較でH₂RAを常用量の倍量で併用した場合で0.44倍、PPIを常用量で併用した場合で0.40倍、胃潰瘍の発現頻度を減少させたというこれまでの報告と同様の結果が得られた。さらに、胃の内視鏡所見の評価に使用されるLanza Scoreの平均値が、アスピリンとH₂RAを併用していた患者群で1.88±2.25、PPIを併用していた患者群で1.00±1.93、及び抗潰瘍薬を併用していない患者群で4.74±0.99であり、H₂RA併用服用群とPPI併用服用群は、抗潰瘍薬を併用していない患者群と比較してLanza Scoreが有意に低く、消化管障害の発現の予防に有効である可能性が示唆されたというわが国における報告¹²⁾とも一致していた。一方で、消化管障害発現の既往がある患者において低用量アスピリン80 mg/dayとファモチジン40 mg/day及びパントプラゾール20 mg/day併用における48週間服用後の消化管障害発現頻度が、ファモチジン併用群で20%、パントプラゾール併用群で0%であったとの報告¹⁵⁾がある。PPIにおいては、本研究結果及びこれらの報告からもアスピリン投与時の消化管障害に対する抑制効果があることが示された。一方、H₂RAにおいては、本研究結果ではアスピリン単独服用群と比較して有意差はないものの、消化管障害発現頻度を0.60倍に減少できることが示された。また、H₂RA併用服用群とPPI併用服用群における消化管障害の発現頻度間に有意差はなかった。既報告においても患者選択などにより結果が異なっており、H₂RAについては今後さらなるデータの蓄積が必要であることが考えられた。

本研究の患者背景において、びらん等の内視鏡的判断による既往があった患者の割合は、アスピリン単独服用群に比べ H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群で有意に高値を示したのに対し、消化管障害の発現頻度はアスピリン単独服用群に比べ H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群が低値であった。そのため、H₂RA 又は PPI などの酸分泌阻害薬の併用が低用量アスピリンによる消化管障害発現の抑制に効果的であったと相対的に評価できるものである。さらに、H₂RA 併用服用群と PPI 併用服用群の患者背景に有意差がなかったため、この2群の比較結果は妥当であると考えられる。

ついで、低用量アスピリンによる消化管障害の累積発現頻度と服用日数又は累積投与量との関係を検討した。消化管障害の累積発現頻度と服用日数の関係においては、アスピリンの投与量により異なるプロフィールが示されたため、1日あたりの投与量毎の検討が必要であると考えた。しかし、本研究において3年間の観察期間にて検討したにもかかわらず、200 mg/day の用量で投与されていた症例は少なく、本調査期間中での投与量毎の発現頻度と服用日数との関係について解析を行うことは困難であった。一方、消化管障害の累積発現頻度と累積投与量との間には関連性がみられた。そこで、飽和型解析モデルを用いて解析した結果、実測値とフィッティングカーブは良好な対応が示され、消化管障害の累積発現頻度と累積投与量との関係を解析することができた。国内の既報告¹³⁾において、バイアスピリン®錠 100 mg を約6年間服用していた患者で消化性潰瘍が12%発現したとの報告があり、消化管障害の発現頻度は飽和型の様相を示すと考えられるため、本解析は妥当と考えられる。また、解析によって算出された AE_{max} は 3.23% であり、本研究対象が、自覚症状を訴えた患者のみを対象としていることを考慮すると、妥当な値と考えられた。

さらに、解析によって算出された各群の AE_{max} 値を比較すると、H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群はアスピリン単独服用群に比べて最大消化管障害累積発現頻度がそれぞれ約 0.66 倍、約 0.50 倍に抑えられ、本調査結果の 0.60 倍及び 0.40 倍と同様の結果が得られた。また、AE_{max} 値は各群でそれぞれ異なるものの、アスピリン単独服用群、H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群におけるアスピリ

ンの累積投与量と消化管障害累積発現頻度の関係は同様のプロフィールを示し、 γ を同一の値として解析したことは妥当であると考えられた。したがって、各群ともに消化管障害累積発現頻度はアスピリンの累積投与量と関係があることが示唆された。また、消化管障害発現頻度と好発時期の関係を解析した結果、いずれの群においても、低用量アスピリンによる消化管障害発現頻度は、投与開始から累積投与量として 3 g までの区間で最大となり、累積投与量約 60 g までに徐々に減少し、累積投与量約 90 g 以降では消化管障害の発現はほとんどみられないことが示された。よって、各群で最大消化管障害発現頻度は異なるものの、酸分泌阻害薬併用の有無にかかわらず投与開始から約 1-2 年以内に低用量アスピリンによる消化管障害の大部分が発現することが示唆された。

ただし、H₂RA や PPI の併用によっても消化管障害の発現を完全には防止できないことが示された。その理由としてアスピリンによる COX-1 の非可逆的阻害作用により PGE₂ 量が減少して、胃粘液分泌の抑制、胃粘膜血流量の低下、胃酸分泌の亢進が起るのに対し、H₂RA 又は PPI は胃酸分泌の抑制のみにしか作用しないことが考えられた。

以上の結果より、低用量アスピリンと酸分泌阻害薬を併用することにより、低用量アスピリンによる消化管障害発現を抑制できることが明らかになった。特に、PPI の併用は、低用量アスピリンによる消化管障害発現を有意に抑制できることが示された。また、アスピリン単独服用群、H₂RA 併用服用群及び PPI 併用服用群ともに低用量アスピリンによる消化管障害累積発現頻度は、アスピリンの累積投与量と関係があることが示された。さらに、その関係はすべての群において傾き (γ) は同じで、最大消化管障害累積発現頻度 (AE_{max}) が異なる飽和型の様相を示した。したがって、アスピリンによる消化管障害は酸分泌阻害薬の有無にかかわらず、アスピリン投与開始後早い時期に好発することが示唆され、1-2 年 (300 日-600 日) 以内はアスピリン単独服用群、H₂RA 併用服用群、PPI 併用服用群のすべてにおいて、消化管障害の発現頻度が高いことから、臨床において注意深い観察が必要であることが示唆された。

REFERENCES

- 1) Hung J., *Med. J. Aust.*, **179**, 147–152 (2003).
- 2) Catella-Lawson F., Reilly M. P., Kapoor S. C., Cucchiara A. J., DeMarco S., Tournier B., Vyas S. N., FitzGerald G. A., *N. Engl. J. Med.*, **345**, 1809–1817 (2001).
- 3) Cryer B., Goldschmiedt M., Redfern J. S., Feldman M., *Gastroenterology*, **99**, 1616–1621 (1990).
- 4) “Goodman & Gilman’s the Pharmacological Basis of Therapeutics,” 10th ed., eds. by Hardman J. G., Limbird L. E., Gilman A. G., The McGraw-Hill Co., New York, 2001.
- 5) Rostom A., Dube C., Wells G., Tugwell P., Welch V., Jolicoeur E., McGowan J., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **4**, 1–60 (2002).
- 6) Nakashima S., Ota S., Arai S., Yoshino K., Inao M., Ishikawa K., Nakayama N., Imai Y., Nagoshi S., Mochida S., *World J. Gastroenterol.*, **15**, 727–731 (2009).
- 7) Nishino N., Sugimoto M., Kodaira C., Yamade M., Shirai N., Ikuma M., Tanaka T., Sugimura H., Hishida A., Furuta T., *Dig. Dis. Sci.*, **55**, 1627–1636 (2010).
- 8) Shiotani A., Sakakibara T., Yamanaka Y., Imamura H., Tarumi K., Manabe N., Kamada T., Kusunoki H., Hata J., Haruma K., *Gastroenterology*, **44**, 126–131 (2009).
- 9) Taha A. S., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V., *Lancet*, **374**, 119–125 (2009).
- 10) Nakashima S., Arai S., Ishikawa K., Kita H., Yakabi K., *Gastroenterology*, **45**, 273–276 (2007).
- 11) Yeomans N. D., Lanas A. I., Talley N. J., Thomson A. B., Daneshjoo R., Eriksson B., Appelman-Eszczuk S., Langstrom G., Naesdal J., Serrano P., Singh M., Skelly M. M., Hawkey C. J., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **22**, 795–801 (2005).
- 12) Yajima K., Hodozuka M., Takahashi K., Tomigahara Y., Akashi T., Kawai T., Yamashina A., Kizu J., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 649–654 (2009).
- 13) Abe S., Chiba T., Saito A., Abe H., Hamada S., *Prog. Med.*, **28**, 1995–2000 (2008).
- 14) The Dutch TIA Trial Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **325**, 1261–1266 (1991).
- 15) Ng F.-H., Wong S.-Y., Lam K.-F., Chu W.-M., Chan P., Ling Y.-H., Kng C., Yuen W.-C., Lau Y.-K., Kwan A., Wong B. C. Y., *Gastroenterology*, **138**, 82–88 (2010).