

## 虚血性心疾患患者への抗血小板療法としてのアスピリンの 投与と消化性潰瘍の発症との関連について

奈良県立医科大学第1内科学教室

松倉康夫, 上村史朗, 川本篤彦, 坂口泰弘  
山野繁, 藤本眞一, 橋本俊雄, 土肥和紘

### PEPTIC ULCER IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ON CHRONIC ANTI-PLATELET THERAPY WITH ASPIRIN

YASUO MATSUKURA, SHIRO UEMURA, ATSUHIKO KAWAMOTO, YASUHIRO SAKAGUCHI,  
SHIGERU YAMANO, SHINICHI FUJIMOTO, TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received December 11, 1998

*Abstract*: Recently, many patients with ischemic heart disease (IHD), including myocardial infarction, angina pectoris, and patients with coronary stent implantation, are receiving chronic aspirin therapy in expectation of its anti-platelet effects. It is well known that, in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy, aspirin-induced peptic ulcer is frequent and limits its clinical usefulness. In this study, we studied 482 IHD patients after coronary intervention to evaluate the incidence and characteristics of peptic ulcer in patients with IHD. Of these patients, 93% were taking aspirin chronically, and the total incidences of gastric ulcer were 1.8% in male patients and 1.2% in female patients. Among patients with chronic aspirin therapy, elderly patients ( $\geq 65$  y/o) and patients with past history of peptic ulcer had high incidence of gastric ulcer. The prophylactic anti-ulcer treatment did not affect the occurrence of ulcer. The incidence of gastrointestinal bleeding did not correlate with the type of coronary intervention. Therefore, we should pay careful attention to drug-induced gastric ulcer in elderly patients and patients with past history of peptic ulcer during chronic aspirin therapy for IHD.

(*奈医誌. J. Nara Med. Ass.* 50, 14~18, 1999)

**Key words**: aspirin, gastric ulcer, ischemic heart disease

#### はじめに

近年、循環器疾患領域では非ステロイド系抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) に分類されるアスピリンが心筋梗塞、狭心症、冠動脈インターベンション後などの虚血性心疾患患者に抗血小板作用を期待して長期投与される頻度が高くなっている。特に、冠動脈内にステントが留置された患者では、アスピリンを長期間服用することが推奨されている。一方、ア

スピリンは、慢性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患の基礎治療薬として長期投与されてきたが、長期投与時の副作用として胃粘膜障害が最大の問題点になっている。アスピリン服用中の循環器疾患患者でも、胃粘膜障害を発症する症例は少なくないが、胃粘膜障害の発症について調査した報告は限られており、発症の頻度、患者の背景なども明らかになっていない。そこで今回著者らは、冠動脈インターベンションを受けた患者を対象として消化性潰瘍および消化管出血の発症状況を調査し、虚血性

心疾患患者でのアスピリン投与と消化管合併症との関連について検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は、平成6年4月から平成8年3月までの2年間に奈良県立医科大学第1内科で冠動脈インターベンションが施行された虚血性心疾患患者482例であり、男性が391例、女性が91例、平均年齢が63歳であった。疾患別の内訳は、心筋梗塞が393例、狭心症が89例、治療別の内訳は経皮的冠動脈形成術(PTCA)が350例(PTCA群)、冠動脈内ステント留置術が108例(ステント群)、方向性冠動脈粥腫切除術(DCA)が24例(DCA群)であった。なお、消化性潰瘍は、自覚症状のために施行した上部消化管内視鏡検査で診断した。

### 2. 検討項目

#### 1) 抗血小板薬の服用状況

抗血小板薬の種類、投与量、および投与期間を調査した。

#### 2) 消化性潰瘍の発生頻度

##### (1)対象の背景による検討

対象の性別、年齢、消化性潰瘍既往の有無、および抗潰瘍薬併用の有無と消化性潰瘍の発生頻度との関連について検討した。さらに対象を、年齢が65歳以上の高齢者

群、65歳未満の非高齢者群の2群に区分した。

##### (2)治療法による検討

PTCA、ステント、およびDCA群での消化性潰瘍の発生頻度を検討した。

##### 3) アスピリンと消化性潰瘍および消化管出血との関連

アスピリン服用者での性別、年齢、消化性潰瘍既往の有無、および抗潰瘍薬併用の有無と消化性潰瘍の発生頻度との関連について検討した。

##### 3. 推計学的処理

推計学的処理は、 $\chi^2$ 検定に拠った。なお、有意水準は、危険率が5%未満とした。

## 成績

### 1. 抗血小板薬の服用状況

全対象482例中の447例(93%)が抗血小板薬を服用していた。抗血小板療法の内訳は、アスピリン単独例が246例(55%)、アスピリンとチクロピジンやシロスタゾールなどの他の抗血小板薬との併用例が63例(14%)であり、アスピリン服用者は合計309例(69%)に達した。残る138例(31%)は、チクロピジンあるいはシロスタゾールの単独服用例であった。薬物の1日の投与量は、アスピリンが81あるいは162mg、チクロピジンが200mg、およびシロスタゾールが100mgであった。薬物投与期間は、アスピリン単独例が10±1.2カ月、アスピリ

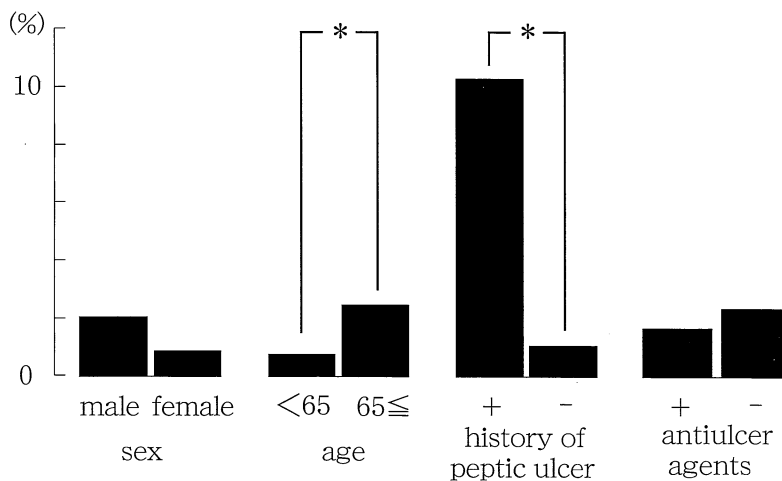


Fig. 1. Clinical feature and incidence of gastric ulcer. \* :  $p < 0.05$ .

ンと他の抗血小板薬との併用例が $6 \pm 1.8$ カ月, チクロピジン単独例が $7 \pm 2.2$ カ月, およびシロスタゾール単独例が $6 \pm 1.4$ カ月であり, これら各種薬物服用例の間に差がなかった。

2. 消化性潰瘍の発生頻度

1) 対象の背景による検討

(1)性別

消化性潰瘍の発生率は, 男性が391例中7例(1.8%), 女性が91例中1例(1.1%)であり, 男女間に差がなかった。また, 発症例は全例が胃潰瘍であり, 十二指腸潰瘍例は存在しなかった(Fig. 1)。

(2)年齢

消化性潰瘍の発生率は, 高齢者群が303例中7例(2.3%), 非高齢者群が179例中1例(0.6%)であり, 非高齢

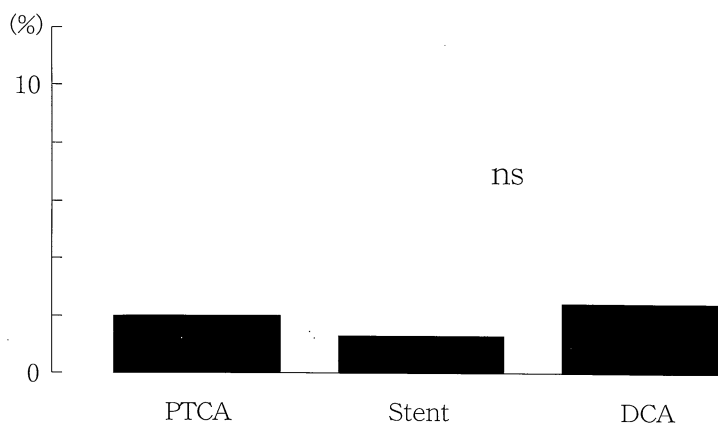


Fig. 2. Coronary intervention and incidence of gastric ulcer. PTCA : percutaneous transluminal coronary angioplasty, DCA : directional coronary atherectomy, ns : not significant

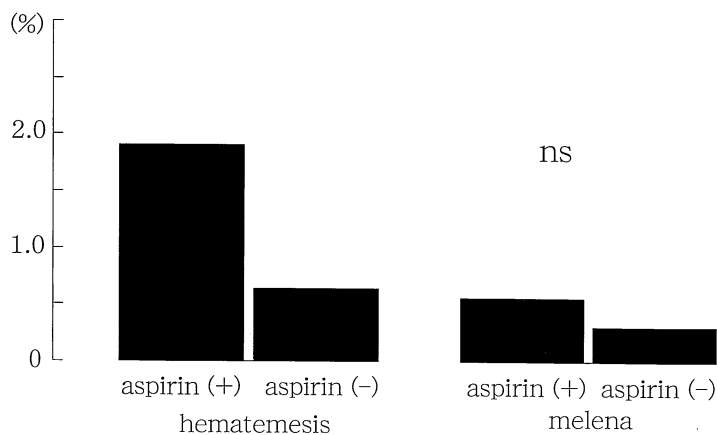


Fig. 3. Incidence of hematemesis and melena in patients who did or did not receive chronic aspirin therapy. ns : not significant

者群に比して高齢者群で有意に高値を示した( $p < 0.05$ ) (Fig. 1).

### (3)消化性潰瘍の既往

消化性潰瘍の発生率は、消化性潰瘍の既往のある群が29例中3例(10.3%),既往のない群が453例中5例(1.1%)であり、既往のない群に比して消化性潰瘍の既往のある群で有意に高値を示した( $p < 0.05$ ) (Fig. 1).

### (4)抗潰瘍薬併用の有無

消化性潰瘍の発生率は、抗潰瘍薬併用群が174例中3例(1.7%),非併用群が208例中5例(2.4%)であり、両群間に差がなかった(Fig. 1).

### 2) 治療法による検討

消化性潰瘍の発生頻度は、PTCA群が245例中5例(2.0%),ステント群が190例中2例(1.1%),DCA群が47例中1例(2.1%)であり、3群間に差がなかった(Fig. 2).

### 3. アスピリンと消化性潰瘍および消化管出血との関連

消化性潰瘍の発生頻度はアスピリン服用群が309例中6例(1.9%),非服用群が173例中1例(0.6%),吐・下血はアスピリン服用群が309例中3例1.0%,非服用群が173例中1例0.6%であり、いずれも非服用群に比してアスピリン服用群で高い傾向を示したにすぎない(Fig.3).

## 考 察

### 1. NSAID潰瘍の発生頻度

慢性関節リウマチ患者でのNSAIDs長期投与に伴う消化管粘膜障害の出現頻度については、すでに疫学的手法を用いた検討が実施されている。1979年のSilvoso, et al.<sup>1)</sup>の報告によると、NSAIDs服用の慢性関節リウマチ患者では、症例の17%に胃潰瘍、症例の40%にびらん性胃炎が認められたという。本邦での頻度について、塩川ら<sup>2)</sup>は、胃潰瘍が症例の15.5%、十二指腸潰瘍が症例の1.9%に認めたとしており、それらの癒痕症例を含めるとさらに高率になると述べている。しかし、これらの成績は、虚血性心疾患患者に比してNSAIDs服用量の多いリウマチ性疾患患者を対象としているので、1日量として80mgから240mgの比較的低用量を服用している虚血性心疾患患者には単純に当てはまらない。今回の著者らの成績では、冠動脈インターベンション患者での胃潰瘍発生率は、慢性関節リウマチ患者に比してきわめて低値といえる。その要因として、アスピリンの投与量が少ないこと、投与期間が冠動脈インターベンションから平均8.3カ月の短期間であったことなどが考えられる。

しかし、今回の成績は、吐・下血の出現や消化器症状を訴えた症例に内視鏡検査を施行しての成績であるため、アスピリンの鎮痛効果や加齢に伴う疼痛閾値の上昇によって症状を訴えなかった症例が存在していた可能性を残している。

### 2. NSAID潰瘍の発生機序

NSAIDsの抗炎症作用はプロスタグランジン(PG)合成酵素のシクロオキシゲナーゼを特異的に阻害することで発揮されるが、同時に消化管粘膜中のPG量の低下が胃粘膜の防御機構を減弱させて胃潰瘍が惹起される<sup>3)</sup>。また、アスピリンなどの酸性NSAIDsは、胃内の低pH環境下で水溶性から脂溶性に変化して細胞膜を容易に通過する。細胞内は中性であるために再び水溶性になるので、NSAIDsが細胞内に蓄積されることになる。蓄積されたNSAIDsが胃粘膜関門の破壊や水素イオンの逆拡散を介して胃粘膜障害を惹起する機序も提唱されている<sup>4)</sup>。さらに高齢者では、腺境界部での血管の歪み、動脈硬化性変化、血流自己調節能の失調などに伴って消化管粘膜血流が低下しているため、NSAID潰瘍がより発症しやすいと考えられている<sup>5)</sup>。

### 3. NSAID潰瘍の予防

近年、冠動脈インターベンション、特に冠動脈内ステント留置術は、虚血性心疾患の治療法として脚光を浴びており、選択される機会が多くなった。また、冠動脈内ステント留置術では、術後の抗血小板療法としてアスピリンとチクロピジンの併用が推奨されており<sup>6)</sup>、虚血性心疾患治療における抗血小板薬としてのアスピリンの重要性が一段と高まっている。しかし、本検討の成績からも明らかのように、アスピリン投与中には消化性潰瘍が発生する可能性があること、重症の吐血で発症する症例も存在することを再認識して、定期的に内視鏡検査を実施することが望ましい。特に、消化性潰瘍発生の危険性が高いと考えられる症例、つまり、高齢者および消化性潰瘍の既往のある症例への使用には十分な注意が不可欠になる。

日本リウマチ財団が1991年にまとめた「非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査<sup>2)</sup>」によると、すべての抗潰瘍薬はNSAID潰瘍の予防に有効ではないと報告されている。今回の著者らの調査でも、同様の成績が得られた。Soll, et al.<sup>7)</sup>によると、H<sub>2</sub>遮断薬は、NSAIDs起因性の十二指腸潰瘍の予防には効果があるが、胃潰瘍の予防には効果がないという。一方、PGE<sub>1</sub>製剤であるmisoprostolは、NSAID潰瘍の発生率を減少させるとする報告があり<sup>8)</sup>、NSAID潰瘍の発生機序から考えても有効な予防効果が期待される薬物といえよう。

## 4. NSAID 潰瘍の治療

NSAIDs 投与中に消化性潰瘍が発見された場合は、可能なかぎり同薬物を中止または減量し、同様の効果を有する他の薬物に変更するなどの処置が必要になる。発症した NSAID 潰瘍の治療には、一般的な消化性潰瘍に対する治療法と同様に、H<sub>2</sub> 遮断薬あるいはプロトンポンプ阻害薬と粘膜防御系薬物との併用が推奨される。しかし、H<sub>2</sub> 遮断薬が開始されても NSAIDs の服用が継続されている症例は、治癒が遅延すると報告されている<sup>9)</sup>。このような場合には、H<sub>2</sub> 遮断薬の増量または長期投与が必要になる。一方、プロトンポンプ阻害薬である omeprazole は、H<sub>2</sub> 遮断薬に比して NSAID 潰瘍に対する治療効果が大きいので、NSAIDs 服用中であっても潰瘍治癒速度が変化しないと報告もみられる<sup>10)</sup>。NSAID 潰瘍に対する粘膜防御系薬物の有用性には一定した見解がないが、前述した misoprostol は、H<sub>2</sub> 遮断薬とほぼ同等の効果があると報告されている<sup>9)</sup>。

以上のように、NSAID 潰瘍は、いったん発症すると治療に抵抗性になることが少なくないので、発症の予防が肝要になろう。

## ま と め

冠動脈インターベンションが施行された虚血性心疾患患者を対象として、アスピリン投与と消化性潰瘍発生との関連について検討し、以下の成績が得られた。

1. 消化性潰瘍の発生率は、65 歳以上の高齢者群が 303 例中 7 例(2.3%)、非高齢者群が 179 例中 1 例(0.6%)であり、非高齢者群に比して高齢者群で有意に高値を示した。

2. 消化性潰瘍の発生率は、消化性潰瘍の既往のある群が 29 例中 3 例(10.3%)、既往のない群が 453 例中 5 例(1.1%)であり、既往のない群に比して消化性潰瘍の既往のある群で有意に高値を示した。

3. 消化性潰瘍および吐下血の発生率は、アスピリン服用の有無とは関連がなかった。

本論文の要旨は、日本循環器学会第 84 回近畿地方会(1997 年 11 月, 神戸)で発表した。

## 文 献

- 1) **Silvoso, G. R., Ivey, K. J., Butt, J. H., Lockard, O. O., Holt, S. D., Sisk, C., Baskin, W. N., Mackercher, P. A. and Hewett, J.** : Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. *Ann. Intern. Med.* **91** : 517-520, 1979.
- 2) **塩川優一, 延永 正, 斎藤輝信, 浅木茂, 小川暢也** : 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. *リウマチ* **31** : 96-111, 1991.
- 3) **Vane, J. R.** : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nat. New. Biol.* **231** : 232-235, 1971.
- 4) **Davenport, H. W.** : Salicylate damage to gastric mucosal barrier. *N. Engl. J. Med.* **276** : 1307-1312, 1967.
- 5) **三宅建夫** : 高齢者の非ステロイド系抗炎症剤服用と抗潰瘍剤使用. *日本医事新報* **3117** : 138-139, 1984.
- 6) **Goods, C. M., al-Shaibi, K. F., Liu, M. W., Yadav, J. S., Mathur, A., Jain, S. P., Dean, L. S., Iyer, S. S., Parks, J. M. and Roubin, G. S.** : Comparison of aspirin alone versus aspirin plus ticlopidine after coronary artery stenting. *Am. J. Cardiol.* **78** : 1042-1044, 1996.
- 7) **Soll, A. H., Weinstein, W. M., Kurata, J. and McCarthy, D.** : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann. Intern. Med.* **114** : 307-319, 1991.
- 8) **Graham, D. Y., Agrawal, N. M. and Roth, S. H.** : Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2** : 1277-1280, 1988.
- 9) **Yeomans, N. D., Skeljo, M. V. and Giraud, A. S.** : The role of acid regulation in the treatment of NSAIDs-induced mucosal damage. *Digestion* **51** (S 1) : 3-10, 1992.
- 10) **Walan, A., Bader, J. P., Classen, M., Lamers, C. B., Piper, D. W., Rutgersson, K. and Eriksson, S.** : Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N. Engl. J. Med.* **320** : 69-75, 1989.

1) **Silvoso, G. R., Ivey, K. J., Butt, J. H., Lockard,**