

出血性胃十二指腸潰瘍における 低用量アスピリン内服症例の検討

岡本 康治* 船田 摩央 川崎 啓祐
蔵原 晃一 米湊 健 河内 修司
坂 暁子 永田 豊 測上 忠彦

要 旨

当センターで過去9年3ヶ月間に経験した出血性胃十二指腸潰瘍574例を低用量アスピリン使用例（アスピリン群）、低用量アスピリンと非アスピリンNSAID併用例（併用群）、非アスピリンNSAID使用例（非アスピリンNSAID群）、NSAID非使用例（非NSAID群）の4群に分類し、それぞれの臨床像と内視鏡像を比較検討した。

アスピリン群、併用群は非NSAID群と比し有意に平均年齢が高かった（ $p < 0.01$ ）。来院時Hb値は、アスピリン群、併用群が、非NSAID群に比し有意に低値であった（ $p < 0.01$ ）。血清*H. pylori* IgG抗体陽性率は、併用群が他の3群と比し有意に低値であった（ $p < 0.01$ ）。内視鏡所見の比較では、アスピリン群、併用群、非アスピリンNSAID群は非NSAID群と比し有意に潰瘍の多発傾向を認めたが（ $p < 0.01$ ）、出血部位、Forrest分類、Dieulafoy潰瘍の有無には4群間に差は認めなかった。平均止血術施行回数、再出血率、内視鏡的止血率は4群間に差は認めなかった。

はじめに

低用量アスピリンは、血栓性疾患の予防に対し抗血小板薬として使用されるが、高齢化社会を反映して近年処方例が急増している。一方、

低用量アスピリンの使用により胃十二指腸潰瘍および上部消化管出血の発症リスクが高まることが報告されている¹⁻³⁾。本稿では出血性胃十二指腸潰瘍における低用量アスピリン内服症例の臨床的特徴を明らかにするために、自験例を検討したので報告する。

対象および方法

当センターで2002年1月から2011年3月までの9年3ヶ月間に内視鏡的止血術を要した出血性胃十二指腸潰瘍574例を対象とした。574例をNSAID（低用量アスピリンと非アスピリンNSAID）使用歴の有無により低用量アスピリン使用例（アスピリン群）、低用量アスピリンと非アスピリンNSAID併用例（併用群）、非アスピリンNSAID使用例（非アスピリンNSAID群）、NSAID非使用例（非NSAID群）の4群に分類し、それぞれの臨床的特徴を適宜的に比較検討した。

なお、アスピリン群、併用群、および非アスピリンNSAID群はアスピリン、非アスピリンNSAIDの使用期間を問わず発症時に使用していたものとし、発症2週間以内に両薬剤の使用歴のないものを非NSAID群と定義した。また、2002年1月から2011年3月までを前期（2002年1月～2006年8月）と後期（2006年9月～2011年3月）に分け、両期間の臨床像を比較検討した。

*松山赤十字病院 胃腸センター

Helicobacter pylori (以下 *H. pylori*) 感染診断として全例に血清 *H. pylori* IgG 抗体を測定した. 統計学的検討には χ^2 検定, t 検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

出血性胃十二指腸潰瘍 574 例の臨床像は, 平均年齢 66.7 歳(生後 2 日 - 99 歳), 男性 386 例(67.2%), 女性 188 例(32.8%) で, 来院時の平均 Hb 値は 9.0 g/dL, 血清 *H. pylori* IgG 抗体陽性率は 60.4% であった. 低用量アスピリンは 92 例(16.0%) で使用されていた.

出血性胃十二指腸潰瘍 574 例は, アスピリン群

71 例(12.4%), 併用群 21 例(3.6%), 非アスピリン NSAID 群 152 例(26.5%), 非 NSAID 群 330 例(57.5%) の 4 群に分類された (Fig. 1).

各群の臨床像, 内視鏡像を比較すると, 平均年齢はアスピリン群 73.4 ± 11.9 歳, 併用群 75.0 ± 10.2 歳, 非アスピリン NSAID 群 70.5 ± 13.0 歳, 非 NSAID 群 63.0 ± 16.9 歳で, アスピリン群, 併用群, 非アスピリン NSAID 群は非 NSAID 群と比し有意に平均年齢が高かった ($p < 0.01$). 男女比 (M/F) では, 非アスピリン NSAID 群(83/69)が, 非 NSAID 群(245/85) と比し有意に女性の割合が高かった ($p < 0.01$). 来院時 Hb 値 (g/dl) はアスピリン群 8.3 ± 2.7, 併用群 6.9 ± 1.9, 非アスピリン NSAID 群

Table 1 各群の臨床像の比較

	アスピリン群 (71例)	併用群 (21例)	非アスピリン NSAID群 (152例)	非NSAID群 (330例)
年齢* (歳)	73.4 ± 11.9	75.0 ± 10.2	70.5 ± 13.0	63.0 ± 16.9
男女比 (M/F)	47/24	11/10	83/69	245/85
来院時Hb値* (g/dl)	8.3 ± 2.7	6.9 ± 1.9	8.8 ± 2.7	9.3 ± 3.1
血清HPIgG抗体陽性率 (%)	50	6.7	45.1	73

* 平均 ± SD

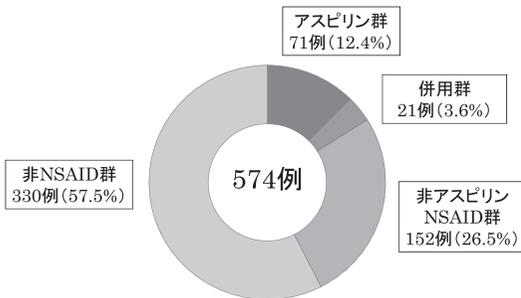


Fig. 1 出血性胃十二指腸潰瘍 574 例の内訳

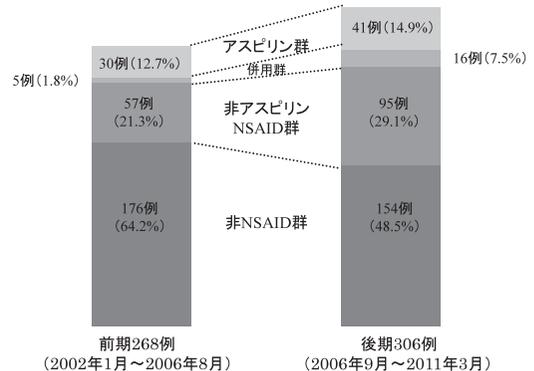


Fig. 2 各群の経時的推移 (前期と後期の比較)

8.8±2.7, 非NSAID群9.3±3.1で, アスピリン群は非NSAID群に比べ有意に低値で, 併用群は非アスピリンNSAID群, 非NSAID群に比べ有意に低値であった ($p<0.01$). 血清 *H. pylori* IgG 抗体陽性率はアスピリン群50.0%, 併用群6.7%, 非アスピリンNSAID群45.1%, 非NSAID群73.0%で併用群は他の3群と比べ有意に低値であった ($p<0.01$) (Table 1). 内視鏡所見 (活動性潰瘍数, 出血部位, Forrest分類, Dieulafoy潰瘍)の比較では, アスピリン群, 併用群, 非アスピリンNSAID群は非NSAID群と比し有意に潰瘍の多発傾向を認めたが ($p<0.01$), 出血部位, Forrest分類, Dieulafoy潰瘍の有無には4群間において差は認めなかった. 平均止血術施行回数, 再出血率, 内視鏡の止血率は4群間において差は認めなかった.

潰瘍症例574例を前期268例(2002年1月~2006年8月), 後期306例(2006年9月~2011年3月)にわけ検討したところ, アスピリン群は前期30例(12.7%), 後期41例(14.9%), 併用群は前期5例(1.8%), 後期16例(7.5%), 非アスピリンNSAID群は前期57例(21.3%), 後期95例(29.1%)と有意に増加していた (Fig. 2).

考 察

消化性潰瘍の主な病因として *H. pylori* 感染とNSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) が挙げられるが³⁴⁾, 高齢化社会を迎え, 低用量アスピリンを含むNSAID使用率の上昇により, NSAIDに関連する消化性潰瘍の増加が指摘されている⁵⁾.

低用量アスピリンは, サリチル酸の放出と白血球遊走促進作用による胃上皮の直接傷害作用を有するが, 主たる胃・十二指腸の傷害機序は他のNSAID同様, COX-1阻害作用によるプロスタグランジンの欠乏を介した傷害と推定されている⁶⁾. さらに, 低用量アスピリンは, 抗血小板作用も有するため潰瘍出血の合併が問題となる. 欧米では, 低用量アスピリン服用者を対象とした複数の無作為比較試験のメタ解析において, 消化管出血のリスクは1.68~2.5倍と報告されており¹⁾²⁾, 本邦での上部消化管出

血に関する多施設症例対照研究では, 低用量アスピリン使用者で上部消化管出血のリスクは5.5倍に増加すると報告されている³⁾. また, Lanasaら⁷⁾による大規模な症例対照研究では, 低用量アスピリン単独での消化管出血リスクは3.9倍であるが, 非アスピリンNSAIDの併用により12.7倍に上昇すると報告している.

今回, 我々が検討した出血性胃十二指腸潰瘍において, 低用量アスピリン使用例は16.0%で, 石川ら⁸⁾の報告17.2%, 岡本ら⁹⁾の報告13.7%とほぼ同様であった (Fig. 3). また非アスピリンNSAIDとの併用例も本検討3.6%に対し石川ら⁸⁾2.1%, 岡本ら⁹⁾2.4%とほぼ同様の割合であった.

アスピリン潰瘍の臨床的特徴として, 高齢であることが示されており, 危険因子として, 高齢 (特に70歳以上), 消化性潰瘍の既往, NSAIDの併用などの因子があげられている¹⁰⁾. アスピリン潰瘍の患者背景に関しては, NSAID非使用群と比較し高齢で潰瘍の多発傾向を認めるという報告があるが¹¹⁾, 本検討も同様に, アスピリン群, 併用群は, 非NSAID群と比較し有意に高齢で潰瘍の多発傾向を認めたが, 男女比には差を認めなかった. 本検討では来院時Hb値は, アスピリン群および併用群が, 非NSAID群に比べ有意に低値であり ($p<0.01$), アスピリン使用例は, 併存疾患を有する率が高く, 消化管出血を併発するとより重篤になりやすいとの報告もあり⁸⁾, 注意を要する.

本検討で前期と後期を比較すると, 出血性胃十二指腸潰瘍症例数は増加傾向にあり, さらにNSAID

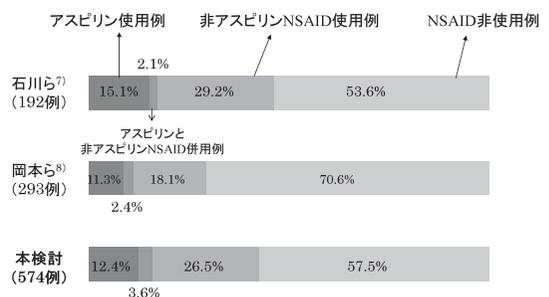


Fig. 3 出血性胃十二指腸潰瘍におけるNSAID使用例; 過去の本邦報告と本検討との比較

使用例,特に,アスピリン使用例の増加を認めた.近年の高齢化社会においてアスピリン使用例は増加傾向にあると言われており,今後,予防策を含め更なる検討を要すると思われる.

おわりに

出血性胃十二指腸潰瘍574例中,アスピリン使用例は92例(16.0%)で,92例中21例が,非アスピリンNSAIDとの併用例であった.NSAID非使用例と比較すると,アスピリン使用例は高齢で,併用例は来院時Hb値が低値であった.本検討においてもNSAID使用例,特にアスピリン内服者の出血性胃十二指腸潰瘍例は増加傾向にあり,予防対策を含めた更なる検討を要すると考えた.

文 献

- 1) Derry S, Loke YK.: Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin. *Br Med J.*, **321**: 1183-1187, 2000.
- 2) Weisman SM, Graham DY.: Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med.*, **162**: 2197-2202, 2002.
- 3) Sakamoto C. *et al.*: Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J clin Pharmacol.*, **62**: 765-772, 2006.
- 4) Vergara M. *et al.*: Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAIDs users. *Aliment Pharmacol Ther* **21**: 1411-1418, 2005.
- 5) 藤波 斗ほか: 上部消化管出血性潰瘍の成因の経年的変化. *潰瘍* **34**: 81-84, 2007.
- 6) Kauffman G.: Aspirin-induced gastric mucosal injury. *Gastroenterology* **96**: 606-614, 1989.
- 7) Lanas A. *et al.*: Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* **55**: 1731-1738, 2006.
- 8) 石川茂直ほか: 内視鏡の止血を要した非ステロイド性消炎鎮痛薬による出血性胃・十二指腸潰瘍の臨床像. *Gastroenterol Endosc* **49**: 314-323, 2007.
- 9) 岡本博男ほか: NSAIDs関連胃・十二指腸潰瘍の臨床的検討~出血症例を中心として~. *消化管の臨床* **14**: 23-28, 2008.
- 10) Lanas A, Scheiman J: Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin* **23**: 163-173, 2007.
- 11) 岩本淳一, 溝上裕士: アスピリンによる胃・十二指腸の消化管傷害. *消化器内視鏡* **23**: 1194-1200, 2011.

Clinical features of low-dose aspirin-associated hemorrhagic gastroduodenal ulcer

Yasuharu OKAMOTO*, Mao FUNATA, Keisuke KAWASAKI, Koichi KURAHARA, Ken KOMINATO,
Shuji KOCHI, Akiko SAKA, Yutaka NAGATA and Tadahiko FUCHIGAMI

*Division of Gastroenterology, Matsuyama Red Cross Hospital

To determine the clinical features of low-dose aspirin (LDA) -associated hemorrhagic gastroduodenal ulcer, we recently reviewed 574 subjects with the peptic ulcer during a 9 year and 3 month period. We classified 574 bleeding peptic ulcer patients into four groups: patients taking LDA (group A), patients taking LDA and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) (group AN), patients taking nonaspirin NSAID (group N), and patients taking neither LDA nor nonaspirin NSAID (group C). We investigated the clinical features of patients taking LDA and compared them with those of the other groups. The average age was significantly higher in group A and AN than in group C ($p < 0.01$). The hemoglobin levels at the first visit were significantly lower in group A and AN than in group C ($p < 0.01$). The positive rate of *H. pylori* IgG antibodies was significantly lower in group AN than in the other three groups ($p < 0.01$). When comparing of endoscopic findings, the number of ulcers was significantly higher in group A, AN, and N than in group C ($p < 0.01$). There was no significant difference in outcome among the four groups after the hemostasis.