

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Therapeutic Research (1989.08) 10巻8号:2978~2981.

薬剤性胃粘膜障害の実情と対策
内科の立場から

原田一道

● 話題 2

内科の立場から

原 田 一 道

<KEY WORDS>

急性胃粘膜病変
AGML
NSAID

●はじめに

治療を目的として投与した薬剤が、不幸にも消化管粘膜障害の発生をきたすことがある。

なかでも上部消化管、特に胃粘膜障害が最も多い。その胃粘膜障害の様相は急性の潰瘍性変化(粘膜出血, びらん, 潰瘍), つまり急性胃粘膜病変^{1,2)}(acute gastric mucosal lesions; AGML)としてとらえられるものである。わが国における薬剤によるAGMLの実情については並木³⁾の詳細な報告があるが、今回はわれわれの資料を中心に参考事項を述べてみたい。

●AGMLをきたす主な薬剤

1976年から1988年までに旭川医科大学第三内科およびその関連病院において経験した各種薬剤によるAGML 309例の内訳を表1に示す。これをみると、解熱・鎮痛・消炎剤によるものが最も多く139例で45%を占めている。

本薬剤のなかでもアスピリンをはじめとするいわゆるNSAIDsが大半であるが、インドメタシン坐薬でもAGMLが発生することを忘れてはならない。解熱・鎮痛・消炎剤について副腎皮質ホルモン剤、抗生物質製剤、経口血糖降下剤、抗悪性腫瘍剤、その他の順となっている。その他のなかには、サルファ剤、抗結核剤、強心利尿剤、血圧降下剤などがあり、さらに漢方薬やビタミン剤によってもAGMLの発生をみている。全症例309例中その他を除いた281例の内訳を表2に示す。男女比は3.6:1で男性に多く、平均年齢は53.8歳で、65歳以上

表1 各種薬剤によるAGMLの内訳

薬剤の種類	例数	総数に対する割合
解熱・鎮痛・消炎剤	139例	45.0%
副腎皮質ホルモン剤	47	15.2
抗生物質製剤	46	14.9
抗悪性腫瘍剤	26	8.4
経口血糖降下剤	23	7.4
その他	28	9.1

(1976~1988年までの309例について)

Kazumichi Harada: 旭川医科大学第三内科

表 2 各種薬剤による AGML の吟味 (1) —主症状の頻度—

薬剤の種類	性 比 (男:女)	平均年齢 (歳)	65歳以上 の 頻 度 (%)	主 症 状	
				心窩部痛 (%)	吐血・下血 (%)
解熱・鎮痛・消炎剤	3:1	48.3	60.4	90.6	17.3
副腎皮質ホルモン剤	3:1	50.6	48.9	89.4	19.1
抗生物質製剤	3:1	49.5	47.8	86.9	15.2
抗悪性腫瘍剤	5:1	59.8	61.5	88.5	23.1
経口血糖降下剤	4:1	61.0	80.3	86.9	21.7
全体として	3.6:1	53.8	59.8	88.5	19.3

(1976~1988年までの281例について)

表 3 各種薬剤による AGML の吟味 (2) —発生部位と病変の様相—

薬剤の種類	発生部位 (%)				病変の様相 (%)			
	胃体部	胃角部	前庭部	(十二指腸)*	潰瘍	出血性 びらん	単発	多発
解熱・鎮痛・消炎剤	35.3	20.8	43.9	21.6	45.3	54.7	6.5	93.5
副腎皮質ホルモン剤	38.3	21.3	40.4	6.4	48.9	51.1	27.7	72.3
抗生物質製剤	32.6	23.9	43.5	17.4	47.8	52.2	28.3	71.7
抗悪性腫瘍剤	38.5	15.4	46.1	11.5	53.8	46.2	26.9	73.1
経口血糖降下剤	40.3	26.2	33.5	13.0	69.6	30.4	30.4	69.6
全体として	37.0	21.5	41.5	14.0	53.1	46.9	24.0	76.0

* 病変が胃のみでなく十二指腸にも同時にみられた例

(1976~1988年までの281例について)

の老年者の占める割合が約60%となっている。これは老年者においては加齢とともに胃粘膜の抵抗性が減弱すること、また基礎疾患や合併疾患を有することが多く、これらが AGML をきたしやすくしているものと思われる。AGML 患者の主症状は心窩部痛が圧倒的に多く、出血(吐血, 下血)も約20%にみられた。病変の部位と病変の様相を表3に示す。

主病変の発生部位については胃前庭部が多い傾向にある。病変としては出血性びらんと急性潰瘍を形成する割合がほぼ半々であるが、いずれも多発することが多い。ステロイド剤による潰瘍は周堤をあまり示さない浅い潰瘍が多いが、経口血糖降下剤によるものは深い潰瘍を発生する頻度が高い。糖尿病自体が動脈硬化を助

長するので、胃の血管にも動脈硬化性変化を生じるためと考えているが、罹病期間が15年以上の糖尿病患者は、潰瘍の発生頻度が高い。また潰瘍の発生しやすい肝硬変(本症の25%前後に潰瘍の併発をみている)を伴っている糖尿病もよくあるので、これらの条件を考慮すると、経口血糖降下剤の使用にあたっては慎重な配慮が望ましい。また、薬剤による AGML では、その14%前後に胃のみでなく十二指腸にも同様の病変が同時にみられている。塩酸ドキシサイクリンは胃よりも食道に病変が発生しやすいことが以前よりいわれており、内視鏡検査に際しては、上部消化管をくまなく観察してほしい。各種薬剤を服用してから、自・他覚症状の発現するまでの日数は1週間以内というものが多い

表 4 薬剤による AGML に対する治療薬剤
比較的良好に用いられているもの

スクラルフェート	(アルサルミン)	58人	50.0%
アルジオキサ	(アランタ, -SF, -SP) (イサロン, アスコンプ)	30	25.9
塩酸セトラキサート	(ノイエル)	23	19.8
マーズレン S	(1g 中水溶性アズレン 3mg) (L-グルタミン 990mg)	23	19.8
テプレノン	(セルベックス)	15	12.9
ゲファルナート	(ゲファニール)	15	12.9
マーロックス	(100ml 中水酸化アルミニウムゲル 56.0g) (水酸化マグネシウム 4.0g)	13	11.2
アセグルタミドアルミニウム	(グルマール)	10	8.6

その他：アルロイドG, メサフィリン, コランチル, アルミゲル, ソロン, プロミド, クラスト

が、総合感冒薬では服用3日以内で心窩部痛の出現率が50%を超えている。

さらに、胃粘膜障害性薬剤をいくつか併用した場合は AGML の発生率はより高まる。たとえば種類の異なる解熱・鎮痛・消炎剤どうしの併用、解熱・鎮痛・消炎剤と副腎皮質ホルモン剤との併用、解熱・鎮痛・消炎剤と抗生物質製剤やセラペプターゼ（ダーゼン）などの酵素製剤との併用例は AGML の発生をきたしやすいので注意を要する。

その他、血液凝固阻止剤やビタミン剤（アリナミンF, ビタミンE, ビタミンB₁₂など）が鎮痛剤などと併用されると、胃症状の出現頻度は高まり AGML が引き起こされることがある。かつて並木ら⁴⁾はある薬剤を服用した場合、どのような頻度で AGML が出現するのかを薬剤使用の前後、経過中に内視鏡的に観察し検討した。その結果は、解熱・鎮痛・消炎剤によるものが13.2%であったが、心窩部痛のみを訴えていたものが20.1%と、実際の胃粘膜所見と自・他覚症状は必ずしも相伴わないということを早くから指摘してきた。

薬剤性胃粘膜障害の発生メカニズムについて簡単にふれると、アスピリンがよく研究されており、H⁺の逆拡散を増加させ胃粘膜バリアーが破壊されるためとされている。他の NSAID による胃粘膜障害については、必ずしも pH に

依存するものではなくプロスタグランジン (PG)⁵⁾ の生合成阻害や血小板凝集抑制作用など多角的に検討されている。

●薬剤による AGML の経過と対策

これについて並木の全国アンケートの報告から参考となるポイントを述べてみよう。

病変発生後、ほとんどの場合原因薬剤を中止しているが、副腎皮質ホルモン剤ではむしろ継続している例が60%を超えていた。これは、ステロイド剤を用いなければならない基礎疾患があるためとみてよい。原因薬剤中止例の自・他覚症状の消失に要した期間は、全体では自覚症状が平均6日、他覚所見が平均26.8日で消失している。要するに原因薬剤を中止すると自覚症状は速やかに消失するといえる。

一方、原因薬剤を中止できない継続例については、胃病変に対する治療薬を用いながら服用させているが、薬剤の種類を問わず全体でみると、自覚症状の消失までに平均11日、他覚所見の消失までに平均42.4日と原因薬剤中止例よりは長びく傾向にあった。

アンケート調査において、薬剤による AGML にどのような対策をしているかという質問に対しては、ただちにその薬を中止するのみという回答が7.7%、薬を中止すると同時に対症的に胃粘膜保護剤を投与するというものが81.1%に

表 5 薬剤による AGML の予防薬剤
比較的良好に用いられているもの

マーズレン S	(1 g 中水溶性アズレン 3 mg) (L-グルタミン 990 mg)	30人	31.9%
スクラルフェート	(アルサルミン)	28	29.8
アルジオキサ	(アラント, -SF, -SP) (イサロン, アスコンプ)	25	26.6
塩酸セトラキサート	(ノイエル)	18	19.1
テプレノン	(セルベックス)	13	13.8
アセグルタミドアルミニウム	(グルマール)	8	8.5

その他：コランテル，SM 散，アルミゲル，ゲファニール，メサフィリン，マーロックス，ソロン

みられた。この AGML の治療に H₂-ブロッカーを用いると回答したものが64.3%，ほとんど用いないというものが9.1%あった。

対症的に胃粘膜保護剤を投与すると答えた人が，実際にどのような薬を用いているのかを表 4 に示している。約半数の人がスクラルフェートを用いており，ついでアルジオキサ，塩酸セトラキサート，マーズレン S などであった。次に粘膜障害性薬剤を用いる場合の予防対策として，必ず胃粘膜保護剤を同時に投与していると回答した人が65.7%，特にそのような薬は用いないという人が11.2%であった。

そのほか症例と薬剤の種類によって，つまり時と場合によって併用することがあるとの答が23.1%あった。よく使用されている予防薬として多いものを表 5 に示す。マーズレン S とスクラルフェート，アルジオキサがよく用いられているが，これは薬価が安いことも関係があるかもしれない。

薬剤性の AGML の治療においてその対策は一律にはいかない。軽度の出血や，びらんをみた場合は，原因薬剤を中止するだけで短期間に病変は消失してしまい，治療薬剤が不要な例もある。また明らかな急性潰瘍を形成したのものには，胃粘膜保護剤よりも H₂-ブロッカーを投与したほうが自・他覚症状の改善は優れている。最も治療に苦慮する例は慢性関節リウマチ患者の潰瘍例で NSAID を継続しなければならない場合であろう。こういう例には H₂-ブロッカーと胃粘膜保護剤のどちらが効果的かを論ずるよ

りも，それぞれの病態と内視鏡所見に応じて両者をうまく併用することを考えたほうがよいであろう。すさまじい潰瘍性変化があり，自覚症状の強いものには，やはり H₂-ブロッカーは効果的である。しかし，予防の意味で H₂-ブロッカーを用いる必要はなく胃粘膜保護剤でことたりる。

●おわりに

本来，治療の目的で用いる薬剤が AGML をきたすということは，患者にとって不幸なことであり，日常診療において大きな問題である。これを予防するにはどのような薬剤が問題になるかをよく知り，その対策を常に念頭におくことが大切である。

文 献

- 1) 原田一道ほか：急性胃粘膜病変の原因と背景，消化器科 4：12～17 (1986)
- 2) 原田一道ほか：急性胃粘膜病変の成因，胃と腸 24：637～644 (1989)
- 3) 並木正義：薬剤による急性胃(粘膜)病変。胃粘膜防御機構の重層構造(竹本忠良 編)，メディカルトリビューン，東京(1987)，pp. 50～70
- 4) 並木正義：薬剤による胃腸障害，*Current Therapy* 1：1627～1636 (1983)
- 5) 荒川哲男ほか：プロスタグランディンの面から。胃炎・消化性潰瘍と胃粘膜防御機構(竹本忠良 編)，メディカルトリビューン，東京(1988)，pp. 137～149