医共様式1

# 学位請求論文の内容の要旨

| 論文提出者氏名 | 病態制御科学領域消化器血液内科学研究分野<br>氏名　坂本　有希 |
|---|---|

（論文題目）

Proton Pump Inhibitor Treatment Decreases the Incidence of Upper Gastrointestinal Disorders in Elderly Japanese Patients Treated with NSAIDs

（PPI 投与は NSAID 内服高齢者の上部消化管障害を減少させる）

（内容の要旨）

【目的】

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は慢性疼痛に対して用いられる。一方、低用量アスピリン（LDA）は心・脳の血管性疾患の予防に広く使われている。NSAIDs や LDA 内服中断の最大の原因は上部消化管障害である。2008 年の米国のコンセンサスでは消化管出血などを有する患者では NSAIDs を中断することを勧めているが、NSAIDs や LDA 内服の中断は QOL を損ない、血栓症のリスクを増加させる。

プロトンポンプ阻害薬（PPI）は NSAIDs に関連した消化性潰瘍の治療と予防においてヒスタミン H2 受容体拮抗薬（H2RA）や胃粘膜保護薬（MPA）よりも有効性が高い。日本では 2010 年に、LDA・NSAIDs 内服患者に対する、消化性潰瘍の再発予防のための PPI 投与が保険適用となった。

北日本の農村部の高齢者では *H. pylori* 感染率は 70%と高く、萎縮性胃炎を有する割合は 60%以上である。萎縮性胃炎の進展は胃酸分泌を減少させるが、これらの高齢者において LDA・NSAIDs 関連上部消化管障害の予防に、PPI による胃酸抑制が必要かどうかの研究は少ない。

本研究では NSAIDs 内服高齢者において、併用している抗潰瘍薬と内視鏡所見の関係を調べ、NSAIDs・LDA 関連上部消化管障害の予防に PPI 投与が必要かどうかを検討した。

【対象および方法】

2006 年 10 月から 2011 年 3 月までに、弘前大学附属病院で上部消化管内視鏡検査を受けた 65 歳以上の LDA およびそれ以外の NSAIDs（NANSAIDs）内服者 158 名を対象とした。腎不全患者、ステロイド内服者、LDA 以外の抗血栓薬内服者および消化器悪性腫瘍の患者は除外した。1 日量がアスピリン 200 mg 以下で 3 カ月以上継続して内服している者を LDA 内服者、NANSAIDs を 2 週間以上継続している者を NANSAIDs 内服者とした。潰瘍は長径 3 mm 以上で、ある程度の深さを有する粘膜損傷とし、出血を伴った潰瘍および出血性胃炎を出血性病変とした。*H. pylori* 感染は、可能な場合に迅速ウレアーゼ試験、または便中抗原測定法で診断し、喫煙状況も問診により調べた。

結果は t 検定、$\chi 2$ 乗検定、Fisher の直接確率検定により検討し、Bonferroni 修正後に有意性を判定した。

【結果】

LDA 内服者では PPI 内服者 39 名には潰瘍も出血性病変も認めなかった。H2RA 内服者 19 名では潰瘍が 10.5%、出血性病変が 15.8%に認められた。MPA のみの内服者 12 名中 33.3%と 8.3%、抗潰瘍剤の内服がない 30 名中 33.3%と 23.3%に潰瘍と出血性病変をそれぞれ認めた。MPA のみの内服者と抗潰瘍薬の内服がない者に比べ、PPI 内服者では消化性潰瘍の頻度が有意に低かった（$p<0.001$）。

NANSAIDs 内服者では PPI 内服者 9 名では潰瘍を 11.1%に、H2RA 内服者 15 名では潰瘍を 40.0%、出血性病変を 20%に認めた。MPA のみの内服者 22 名中 50.0%と 40.9%に、抗潰瘍剤の内服がない 12 名中 75.0%と 33.3%に潰瘍と出血性病変をそれぞれ認めた。MPA のみの内服者と抗潰瘍薬の内服がない者に比べ、PPI を内服している者では潰瘍と出血性病変のいずれも認めない頻度が有意に高かった（$p=0.004$）。

*H. pylori* 感染と喫煙はいずれも内視鏡所見との間に有意な関連はなかった。

【考察】

心・脳血管性疾患患者が出血性潰瘍発症後に LDA を継続すると、死亡率は有意に減少するが潰瘍再発は増加しないことから、LDA 継続は重要である。NANSAIDs はとくに整形外科で使用される割合が高いが、PPI が併用されることは少なかった。その主たる原因は保険診療上の制限であり、以前は内科においても同様であった。しかし、2010 年に保険診療により PPI の併用が認められ、有効性を示す報告も続いている。本研究では対象者の半数以上が萎縮性胃炎を有していたものの、PPI 内服者では潰瘍と出血性病変が観察されなかった。一方、H2RA 内服者は多くが保険診療上の最大量で内服していたにも関わらず、粘膜障害の頻度は抗潰瘍剤非内服者と差がなかった。

喫煙は潰瘍や出血のリスクを増大させるが、本研究では基礎疾患のため禁煙している割合が多く、有意な関連がなかったものと考えられる。

本研究では、萎縮性胃炎を有する割合が高い日本人高齢者においても、LDA や NANSAIDs により潰瘍及び出血性病変が発生し得ることが示された。これらの患者においても H2RA でなく PPI のみが上部消化管障害を予防するために有用であり、LDA の中断による血栓症のリスク増加を避け、NSAIDs を継続して QOL を維持できるよう PPI 投与が望ましいと考えられた。