

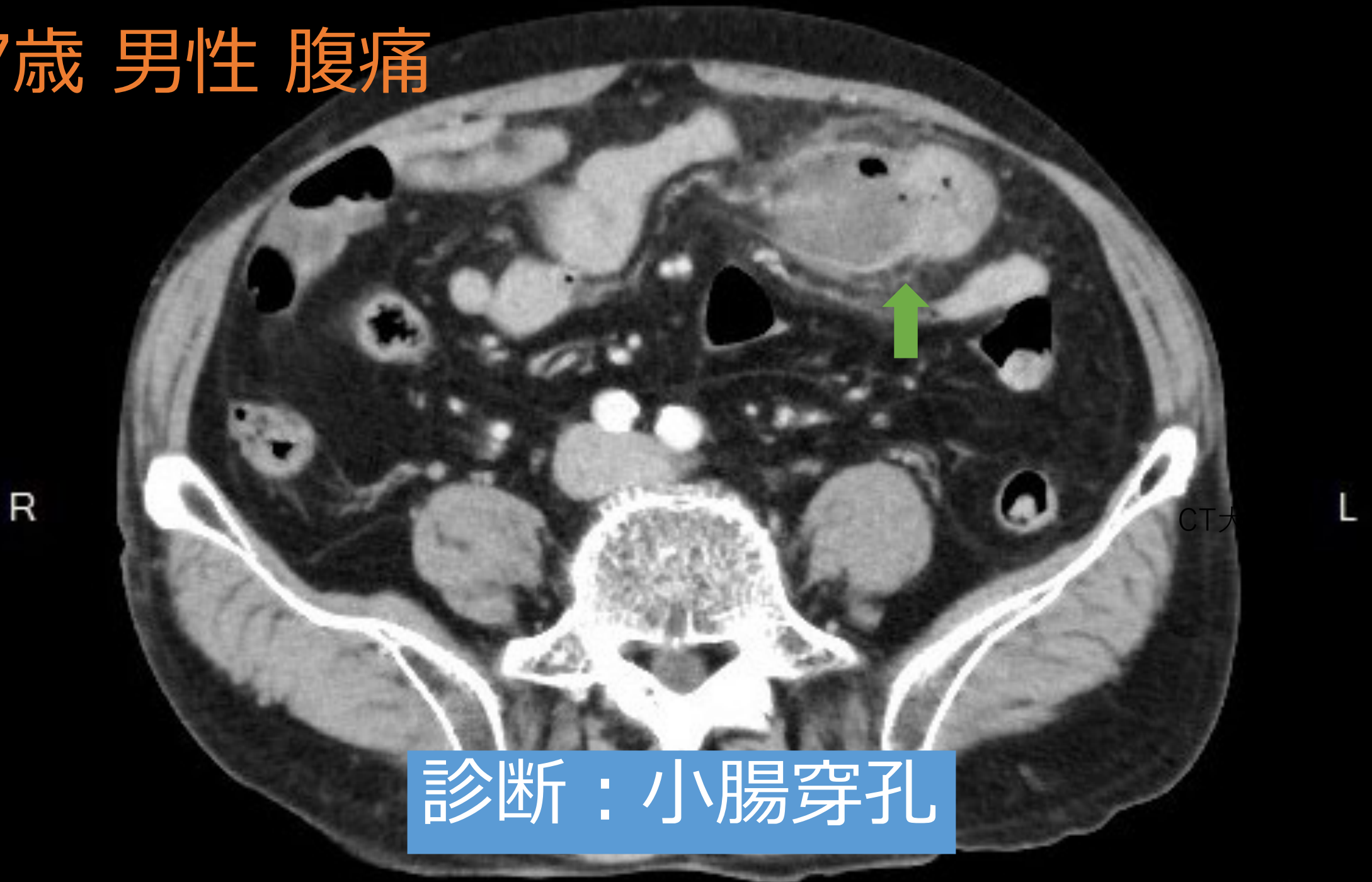
バイアスピリンと小腸障害

大井田病院 ゲネプロ4期生

松原祥平

CQ, バイアスピリン[®]で小腸穿孔を起こすのか？

77歲 男性 腹痛



診斷：小腸穿孔

第2病日に腹腔鏡下小腸摘出術を施行.

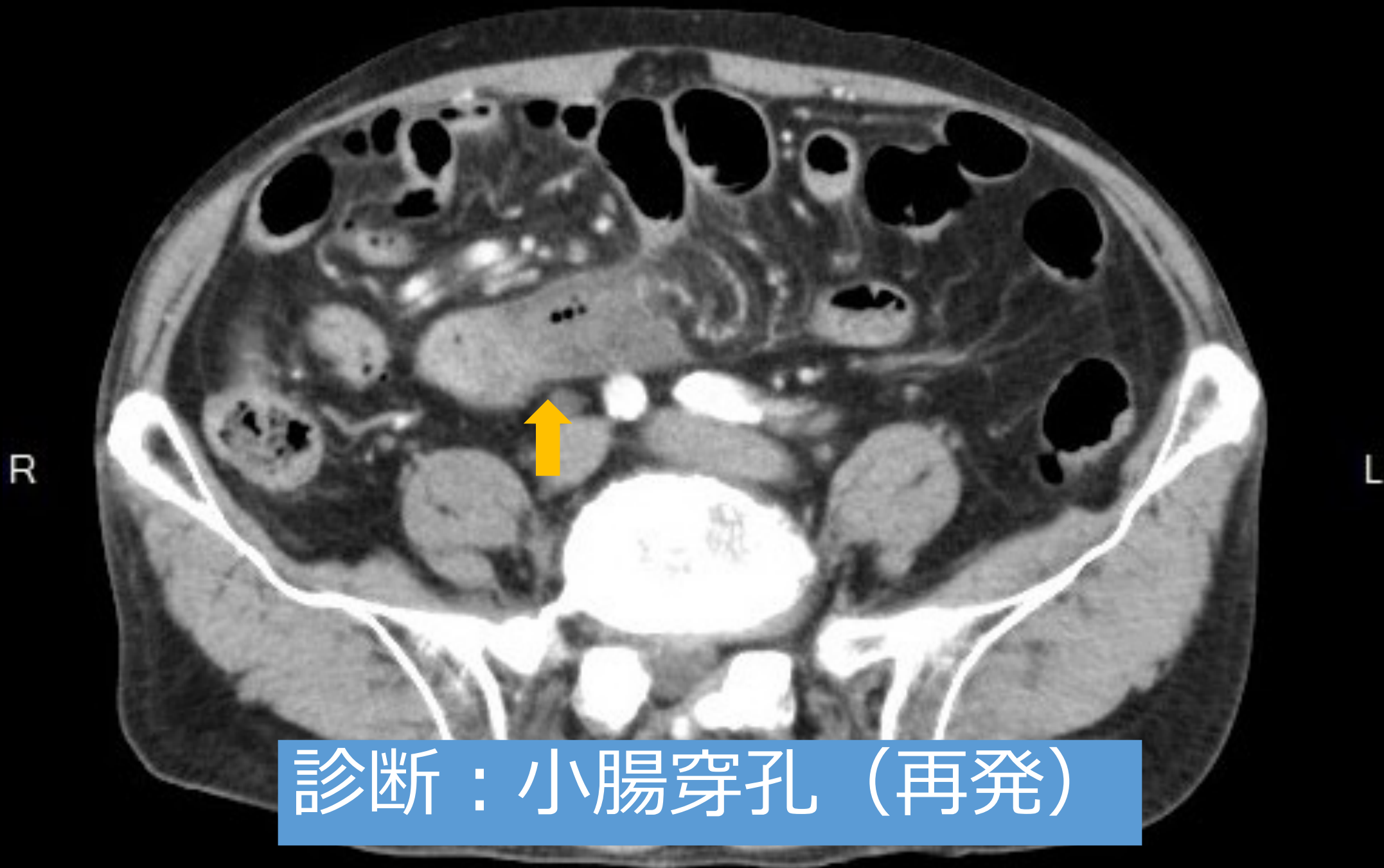


第9病日に退院.

(原因は不明であり投薬の変更なし)



退院64日後に腹痛で再診.



診断：小腸穿孔（再発）

腹痛が軽度であったため絶食・抗菌薬投与で保存的加療。
第12病日に退院。



腸管穿孔の原因として薬剤性を疑い、
アスピリン腸溶錠（とランソプラゾール）を中止。

その後**20**ヶ月間再発なし。

CQ, バイアスピリン[®]で小腸穿孔を起こすのか？

バイアスピリン[®]で小腸穿孔を起こすのか？

PubMed

0件

医中誌 Web

3件

アスピリンと腸管障害

- 低用量アスピリン（LDA）は虚血性心疾患や脳血管障害の予防目的に広く使用されている¹⁾²⁾³⁾。
- 胃十二指腸粘膜保護にPPI or H2RA併用が推奨⁴⁾。
- LDAによる小腸障害は一般的にびらんなどの軽度な粘膜障害であることが多い⁵⁾⁶⁾。

1. Awtry EH et al. Circulation. 2000;101(10):1206-18.

2. Antithrombotic Trialists C et al. BMJ. 2002;324(7329):71-86.

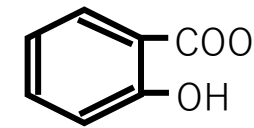
3. Patrono C et al. N Engl J Med. 2005;353(22):2373-83.

4. 日本消化器病学会. 消化性潰瘍診療ガイドライン2020（改訂第3版）.2020; 138-139

5. Endo H et al. J Gastroenterol. 2009;44(6):544-9.

6. Endo H et al. Digestion. 2009;79(1):44-51.

アスピリン

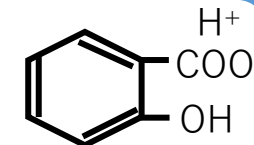


間接的障害

直接的障害

COX-1阻害

COX-2阻害



粘膜血流低下

粘液・重炭酸分泌低下

血小板凝集低下

血管新生低下

白血球接着増加

浸透圧の変化

ミトコンドリアの機能障害

タイト結合の機能障害

防御因子低下

防御因子低下

粘膜治癒低下

防御因子低下

細胞壊死

アポトーシス

透過性亢進

粘膜障害

バファリン®

バッファー（緩衝剤）アスピリン

緩衝錠



緩衝剤により溶解時間短縮



胃十二指腸障害 ↓

バイアスピリン®

バイエルンによるアスピリン

腸溶錠



小腸で吸収



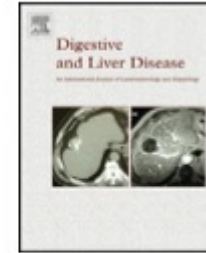
胃十二指腸障害 ↓



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.ScienceDirect.com)

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



Digestive Endoscopy

Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy

Hiroki Endo^{a,*}, Eiji Sakai^b, Takuma Higurashi^b, Eiji Yamada^a, Hidenori Ohkubo^a, Hiroshi Iida^b, Tomoko Koide^b, Masato Yoneda^b, Yasunobu Abe^b, Masahiko Inamori^b, Kunihiro Hosono^a, Hirokazu Takahashi^a, Kensuke Kubota^a, Atsushi Nakajima^a

^a Division of Endoscopy, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Japan

^b Division of Gastroenterology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Japan

アスピリン腸溶錠と緩衝錠における小腸粘膜障害の比較 横断研究

出血源精査目的にカプセル内視鏡を受けたLDA内服者（3ヶ月以上）70名

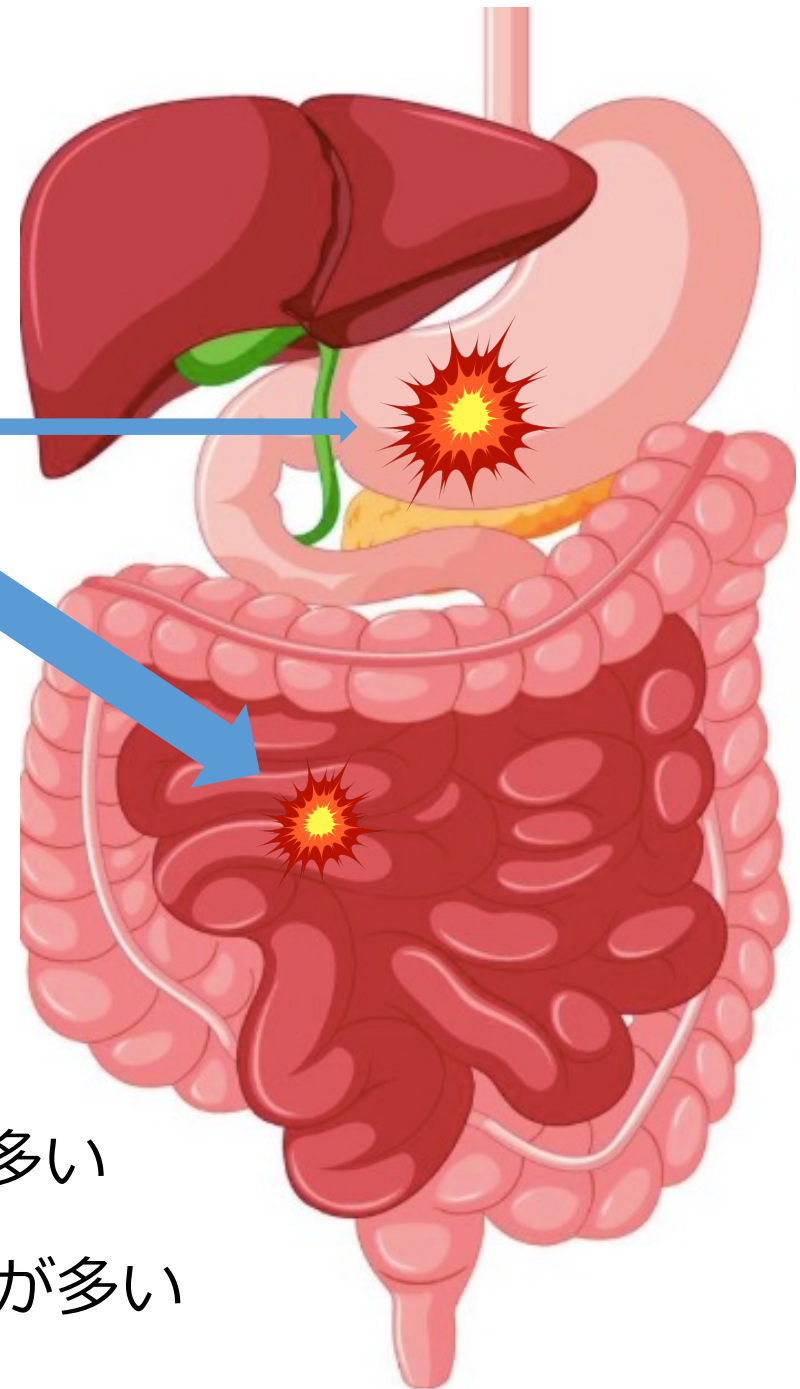
	緩衝錠 15名	腸溶錠 55名	P-value
小腸びらん	46.7% (7名)	72.7% (40名)	0.057
小腸潰瘍	6.7% (1名)	38.2% (22名)	0.026

腸溶錠は緩衝錠に比べて小腸障害が多い

アスピリン

間接的障害

直接的障害



吸収部位

緩衝錠

胃

胃障害が多い

腸溶錠

小腸

小腸障害が多い

Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry

Hiroki Endo, MD, PhD,¹ Eiji Sakai, MD,¹ Leo Taniguchi, MD,² Takaomi Kessoku, MD,³
Yasuhiko Komiya, MD,⁴ Akiko Ezuka, MD,⁴ Harunobu Kawamura, MD,⁵ Masataka Taguri, MD,⁶
Takuma Higurashi, MD, PhD,¹ Hidenori Ohkubo, MD,¹ Eiji Yamada, MD,¹ Hirokazu Takahashi, MD, PhD,¹
Masahiko Inamori, MD, PhD,¹ Shin Maeda, MD, PhD,¹ Takashi Sakaguchi, MD, PhD,³ Yasuo Hata, MD, PhD,²
Hajime Nagase, MD, PhD,⁴ Atsushi Nakajima, MD, PhD¹

Yokohama, Japan

アスピリン定期内服者の小腸粘膜障害(びらん・潰瘍)のリスクを評価

横断研究

スクリーニング or 出血源精査目的にカプセル内視鏡を
受けたLDA内服者 (3ヶ月以上) 205名

Variable	OR	95% CI
腸溶錠	4.05	1.49-11.0
チエノピリジン	1.58	0.72-3.46
PPI	2.04	1.05-3.97
H2RA	1.65	0.71-3.81
虚血性心疾患	1.22	0.65-2.30

LDA内服者では腸溶錠、PPIが小腸粘膜障害のrisk factor

アスピリン

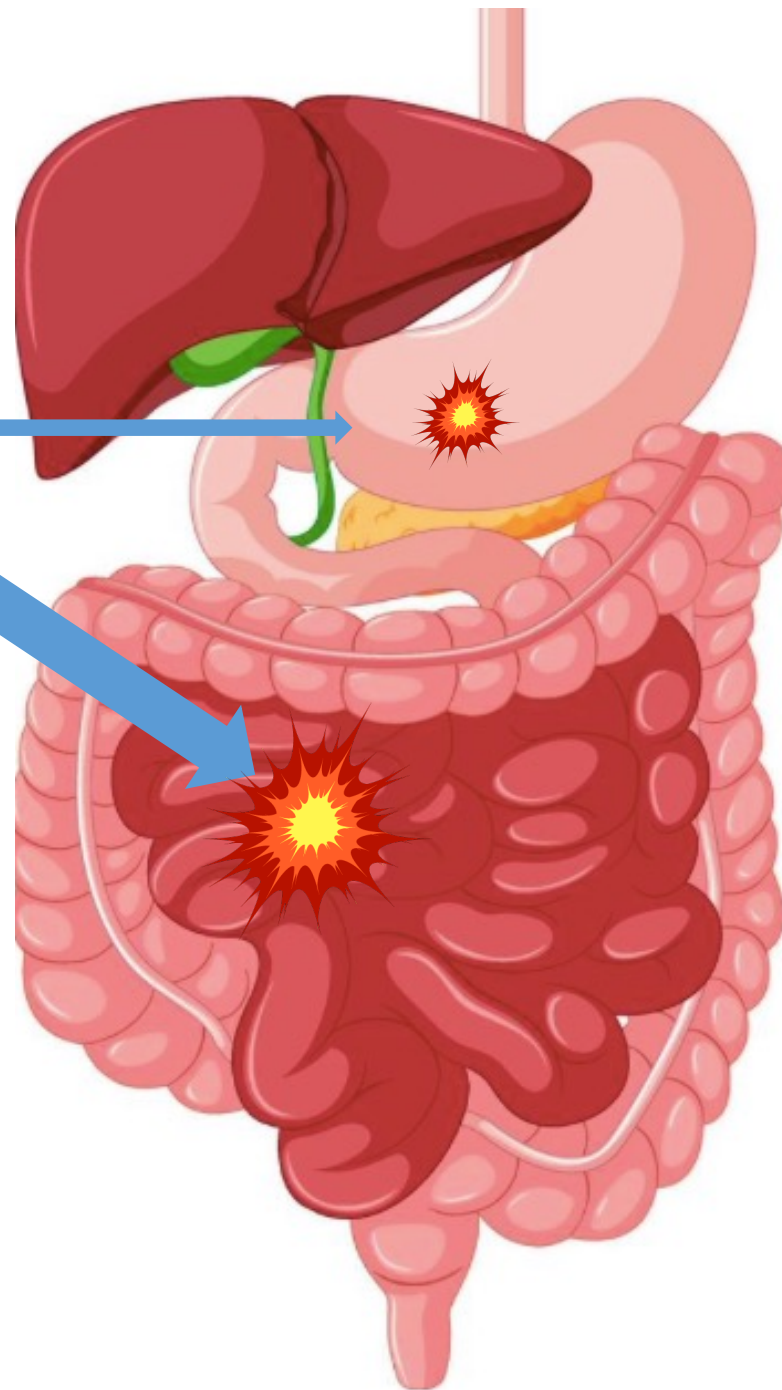
間接的障害

直接的障害

胃十二指腸粘膜保護

PPI

腸内細菌叢障害



本症例では . . .

非外傷性小腸穿孔の原因⁹⁾一部改変

医原性

- ・手術・内視鏡
- ・**薬剤性**

非医原性

- ・炎症性腸疾患
- ・腫瘍
- ・感染症
- ・血管炎
- ・腸閉塞
- ・放射線性腸炎
- ・ヘルニア
- ・憩室症
- ・異物
- ・**虚血（動脈硬化etc…）**

アスピリン

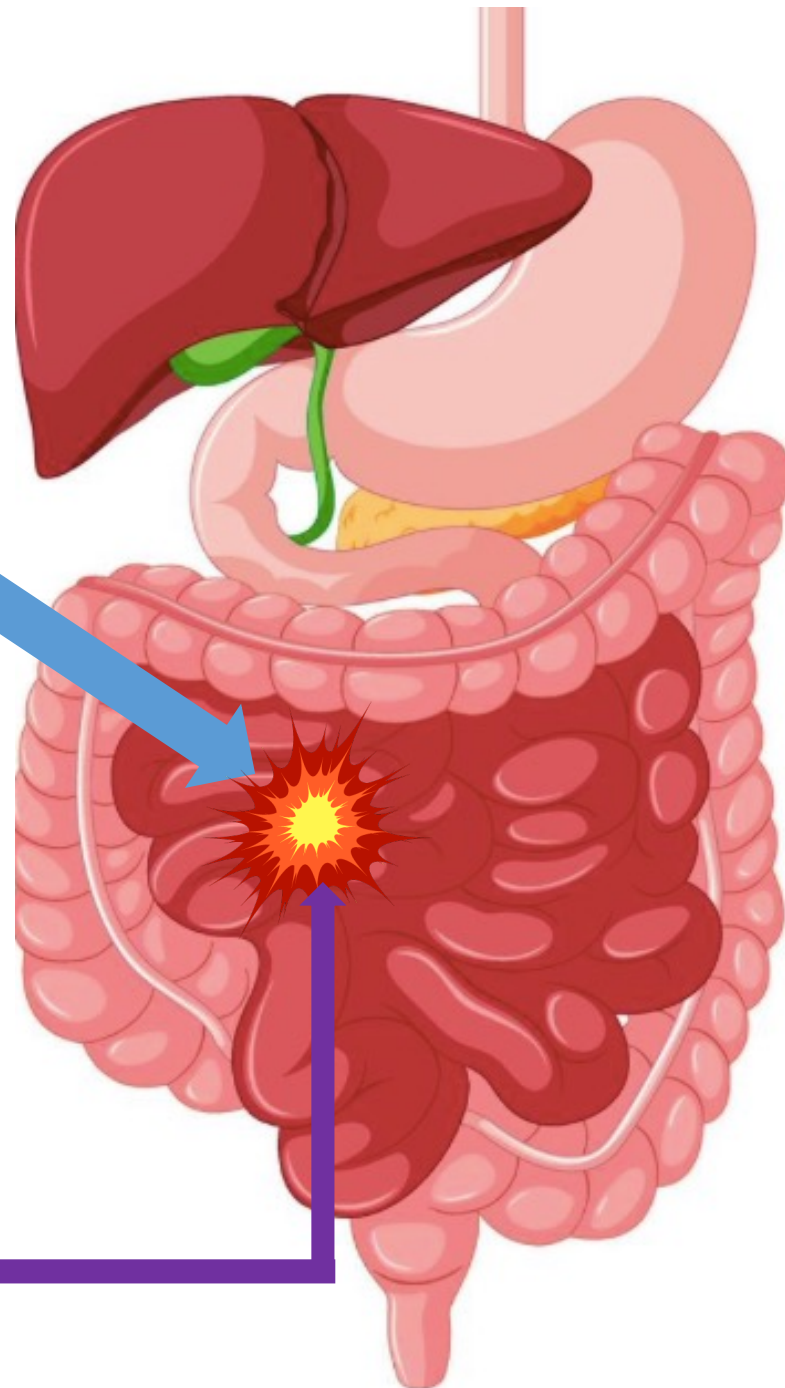
間接的障害

直接的障害

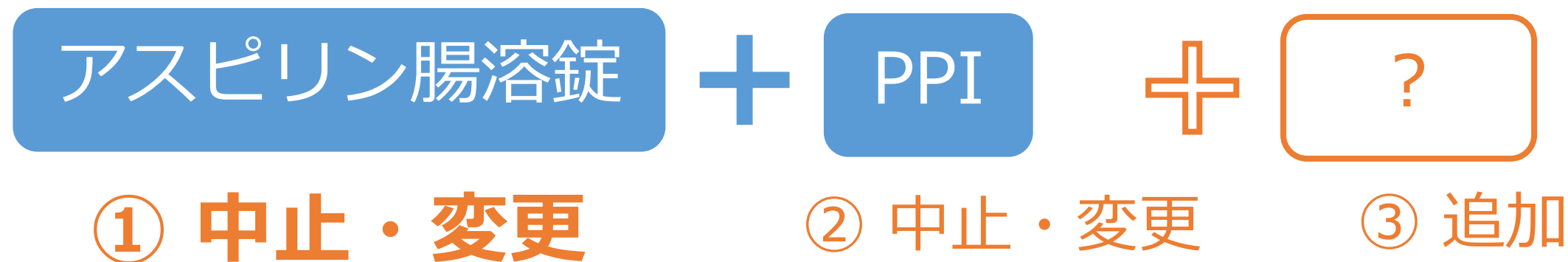
PPI

腸内細菌叢障害

動脈硬化



じゃあどうする？



アスピリンが本当にいるか？

- 60歳以上に一次予防としてのアスピリン処方¹⁰⁾は勧められない。
- Af + 安定冠動脈疾患患者では抗凝固薬単剤が推奨される¹¹⁾。



不必要なアスピリンは中止を。

10. Karina W Davidson, et al. JAMA. 2022 04 26;327(16);1577-1584.

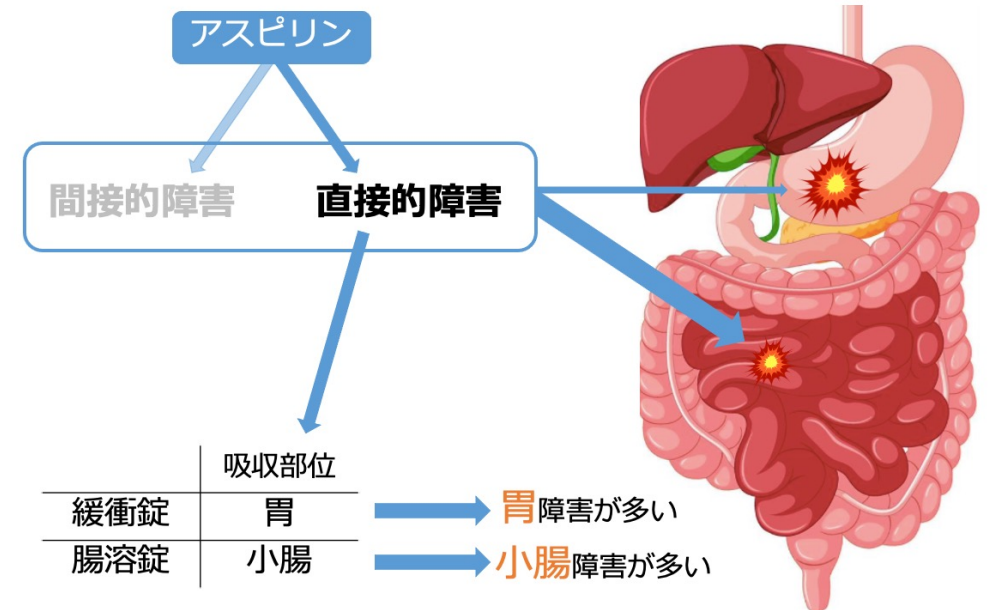
11. 日本消化器病学会. 2020年間動脈疾患患者における抗血栓療法. 2020; 28-31.

アスピリンを変える

Variable	OR	95% CI
腸溶錠	4.05	1.49-11.0
チエノピリジン	1.58	0.72-3.46
PPI	2.04	1.05-3.97
H2RA	1.65	0.71-3.81
虚血性心疾患	1.22	0.65-2.30

LDA内服者では腸溶錠、PPIが小腸粘膜障害のrisk factor

8. Hiroki Endo, et al. *Gastrointest Endosc.* 2014 Nov;80(5):826-34.



腸溶錠から緩衝錠への変更を検討

8. Hiroki Endo, et al. *Gastrointest Endosc.* 2014 Nov;80(5):826-34.

アスピリンを変える

- アスピリンと比べてチエノピリジン系は消化管出血の合併は低い¹²⁾。
- チエノピリジン系はアスピリンと比較して小腸障害が少ない傾向であった⁸⁾。

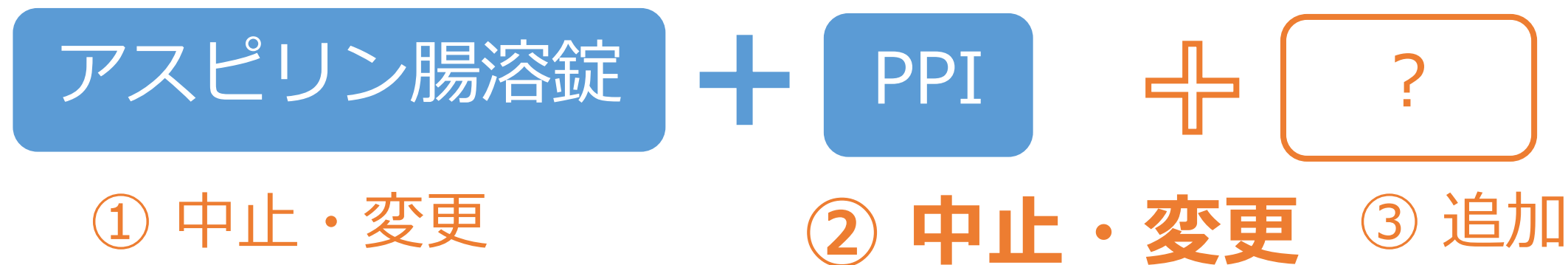


チエノピリジン系への変更は検討され得る

12. CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.

8. Hiroki Endo, et al. Gastrointest Endosc. 2014 Nov;80(5):826-34.

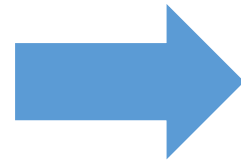
じゃあどうする？



PPIの中止

以下のアスピリン使用者でPPI併用を推奨する¹³⁾

- 胃・十二指腸潰瘍の既往
- 消化管出血の合併
- DAPT
- 抗凝固療法の併用
- 60歳以上
- ステロイド併用
- GERD様の症状を伴う場合
- (SSRI使用¹⁴⁾)



当てはまらなければ
PPIは併用しなくても良いかも

13. Bhatt DL, et al. Circulation 2008 ; 118 : 1894-909.

14. Angel Lanus, et al. Lancet. 2017 Aug 5;390(10094):613-624.

PPIの変更

- H2RA
 - LDA内服者の上部消化管潰瘍の一次予防にPPI、H2RAを推奨⁴⁾。
 - PPIと比較してH2RAは小腸障害が少ない傾向⁸⁾。
- ミソプロストール
 - NSAIDs内服者の上部消化管潰瘍の一次予防に有効であった¹⁵⁾。
 - NSAIDs内服者の小腸障害の一次予防に有効であった¹⁶⁾。



H2RAやミソプロストールへの変更は検討され得る

4. 日本消化器病学会. 消化性潰瘍診療ガイドライン2020 (改訂第3版). 2020; 138-139

8. Hiroki Endo, et al. Gastrointest Endosc. 2014 Nov;80(5):826-34.

15. Koch M, et al. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31 Suppl 1:S54-62.

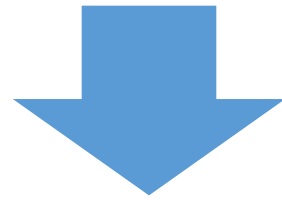
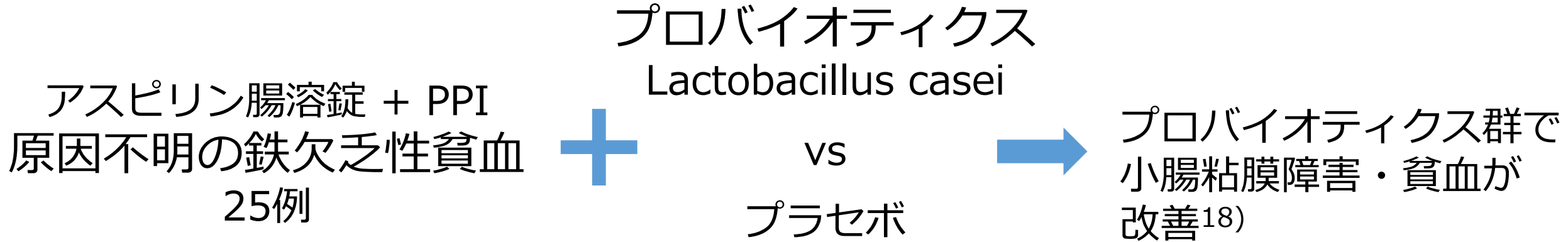
16. Fujimori S, et al. Gastrointest Endosc. 2009;69:1339-466.

じゃあどうする？



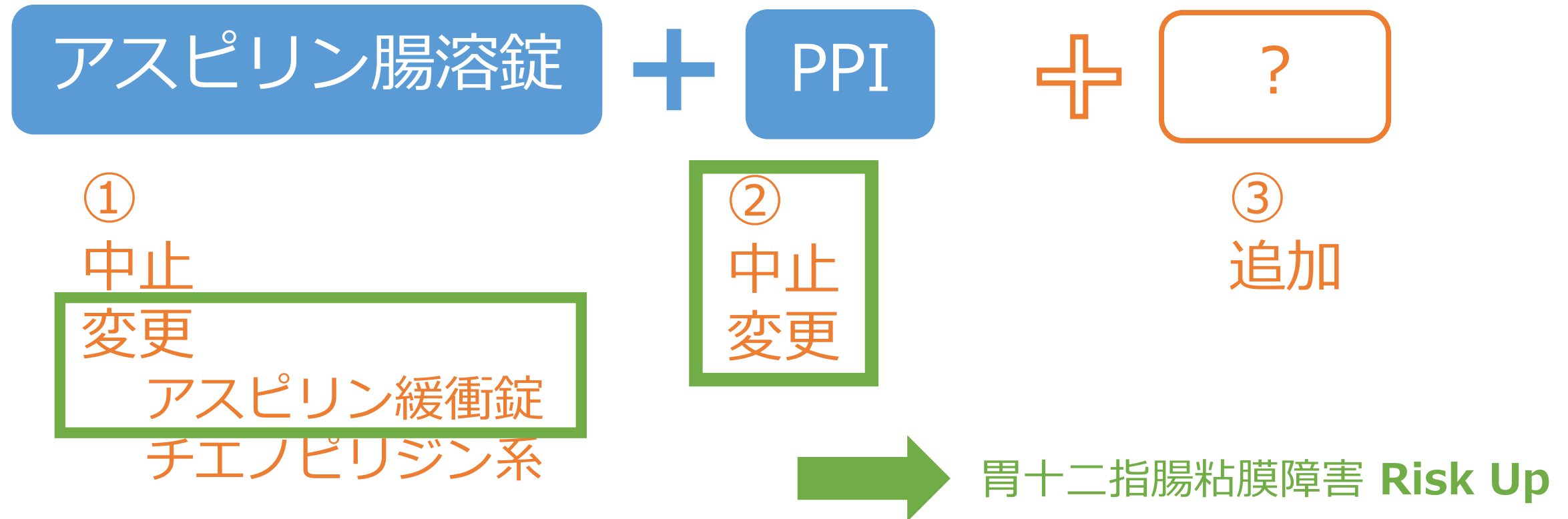
NSAIDs/LDAによる 小腸潰瘍に対する有効性 ¹⁷⁾	一次予防効果		潰瘍治癒促進効果			
	NSAIDs	LDA	非出血性病変		出血性病変	
			NSAIDs	LDA	NSAIDs	LDA
ミソプロストール (サイトテック®)	◎		◎	◎ ○		◎
リファキシミン (リフキシマ®)	◎					
Lactobacillus casei (ビオラクチス散®)				◎		
Lactobacillus gasseri				◎		
レバミピド (ムコスタ®)	◎	◎	◎	◎		
イルソグラジンマレイン酸塩 (ガスロン®)	◎					
ポラプレジンク (プロマック®)				◎		
テプレノン (セルベックス®)	◎					
エカベトナトリウム (ガストローム®)		◎				

◎：無作為比較試験 ○：非無作為試験



プロバイオティクス追加が有用かもしれない

じゃあどうすれば？



H.pylori感染

- 長期の低用量アスピリン内服症例では、H.pylori感染の検査は潰瘍出血リスクを減らすために検討して良い¹⁹⁾。
- NSAIDs投与中のH.pylori除菌は潰瘍発生抑制は認められなかった^{20, 21)}。



H.pylori除菌を検討しても良いかもしれない。

19. Chey WD, et al. Am J Gastroenterol 2017; 112 : 212-39.

20. Vergara, et al. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1411-1418.

21. Tang CL, et al. Helicobacter 2012;17: 286-296

アスピリン腸溶錠 + PPI患者
小腸出血・小腸潰瘍・穿孔

アスピリンの必要性検討
H.pylori除菌

Risk 因子

胃・十二指腸潰瘍の既往
消化管出血の合併
DAPT
抗凝固療法の併用
60歳以上
ステロイド併用
GERD様の症状を伴う場合
(SSRI使用)

アスピリン腸溶錠
変更

アスピリン緩衝錠
チエノピリジン系

PPI

中止(Risk 因子がなければ)
変更

ミソプロストール

H2RA

追加

プロバイオティクス

レバミピド

エカベトナトリウム

ポラプレジンク