2012年10月18日　ウィリング横浜にて
横浜市港南区薬剤師会研修会

薬剤による消化器障害

岡内科クリニック院長　岡　正直

Oka Medical Clinic

本日の内容

- ビスホスホネートによる
  - 顎骨壊死
  - 食道粘膜障害
- NSAIDs、LDAによる
  - 胃粘膜障害
  - 小腸粘膜障害
- コラーゲン大腸炎
- 薬物性肝障害

Oka Medical Clinic

NSAIDs　LDA

Non-
Steroidal
Anti-
Inflammatory
Drugs
非ステロイド系
抗炎症薬

Low-
Dose
Aspirin
低用量
アスピリン

Oka Medical Clinic

ビスホスホネート、NSAIDs、LDAの処方の背景

高齢化人口の増加

骨粗しょう症

ビスホスホネート製剤

変形性関節症や腰背部痛の痛み

NSAIDs

動脈硬化性疾患、脳梗塞・心筋梗塞の予防

LDA

Oka Medical Clinic

ビスホスホネート系薬剤関連顎骨壊死

BRONJ

Bisphosphonate
Related
Osteo-
Necrosis of the
Jaw

Oka Medical Clinic

BRONJ

発生頻度	BP系薬剤投与	BP系薬剤投与＋抜歯治療
骨粗鬆症	0.01～0.04%	0.09～0.34%
骨Paget病	0.26～1.8%	2.1～13.5%
悪性腫瘍	0.88～1.15%	6.67～9.1%
全体	0.05～0.1%	0.37～0.8%

ビスホスホネート(BP)製剤を使用中あるいは使用後に
以下のような歯科外科処置が危険因子となり得る。

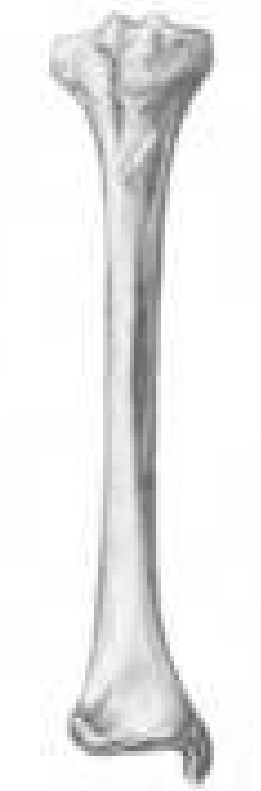
- 抜歯
- 歯科インプラントの埋入
- 根尖外科手術
- 骨への侵襲を伴う歯周外科処置

注射用BP製剤投与患者にこれらの歯科外科処置を施行した場合、施行しない患者に比べ、BRONJの発現率が7倍以上になる。

Oka Medical Clinic

骨のリモデリング

造骨細胞
（つくる）



破骨細胞
（こわす）

バランス→正常

Oka Medical Clinic

骨のリモデリング

造骨細胞
（つくる）

破骨細胞
（こわす）

造骨＜破骨→骨粗しょう症

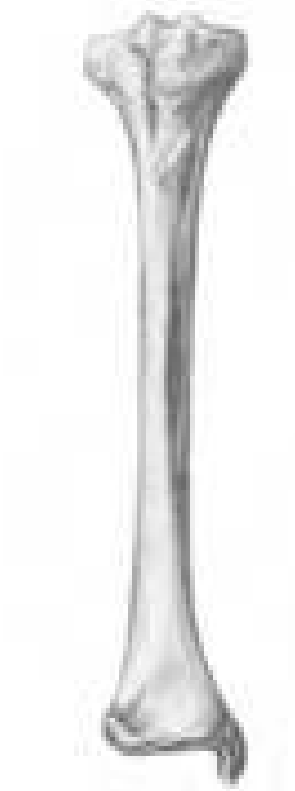
Oka Medical Clinic

骨のリモデリング

BP製剤

⊥ 抑制

造骨細胞
（つくる）



破骨細胞
（こわす）

骨粗しょう症→改善

Oka Medical Clinic

歯周病

感染から逃れるため、骨は自ら退縮する
破骨細胞のはたらき

Oka Medical Clinic

BRONJ

BP製剤により、破骨細胞のはたらきが抑制され
骨の退縮がおくれ、骨感染・壊死をひきおこす

Oka Medical Clinic

ビスホスホネート製剤による食道粘膜障害

- 消化管障害の発生頻度は2-10%
- 週1回製剤よりも連日製剤の方が多い
- 食道粘膜の慢性炎症・びらん・潰瘍
- 胃よりも食道粘膜の障害が多い
- ビスホスホネート製剤による直接粘膜障害
- 食道がん発症に関与？

十分量の水で服用後は起座位を保持すること（30分以上）が必要。
これが不可能な患者では禁忌。

Oka Medical Clinic

NSAIDs、LDAによる消化管障害

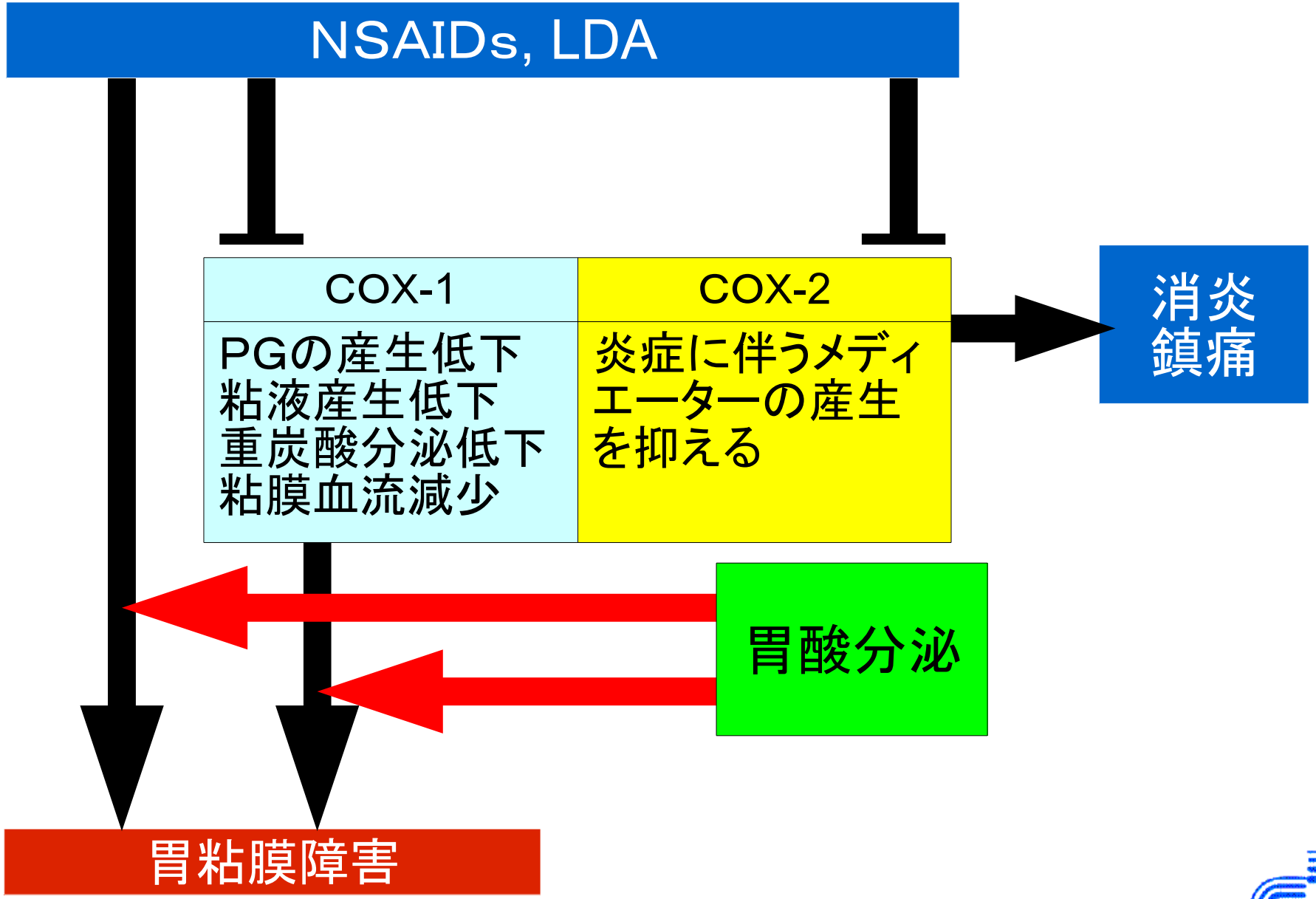
Oka Medical Clinic

NSAIDsの薬理作用

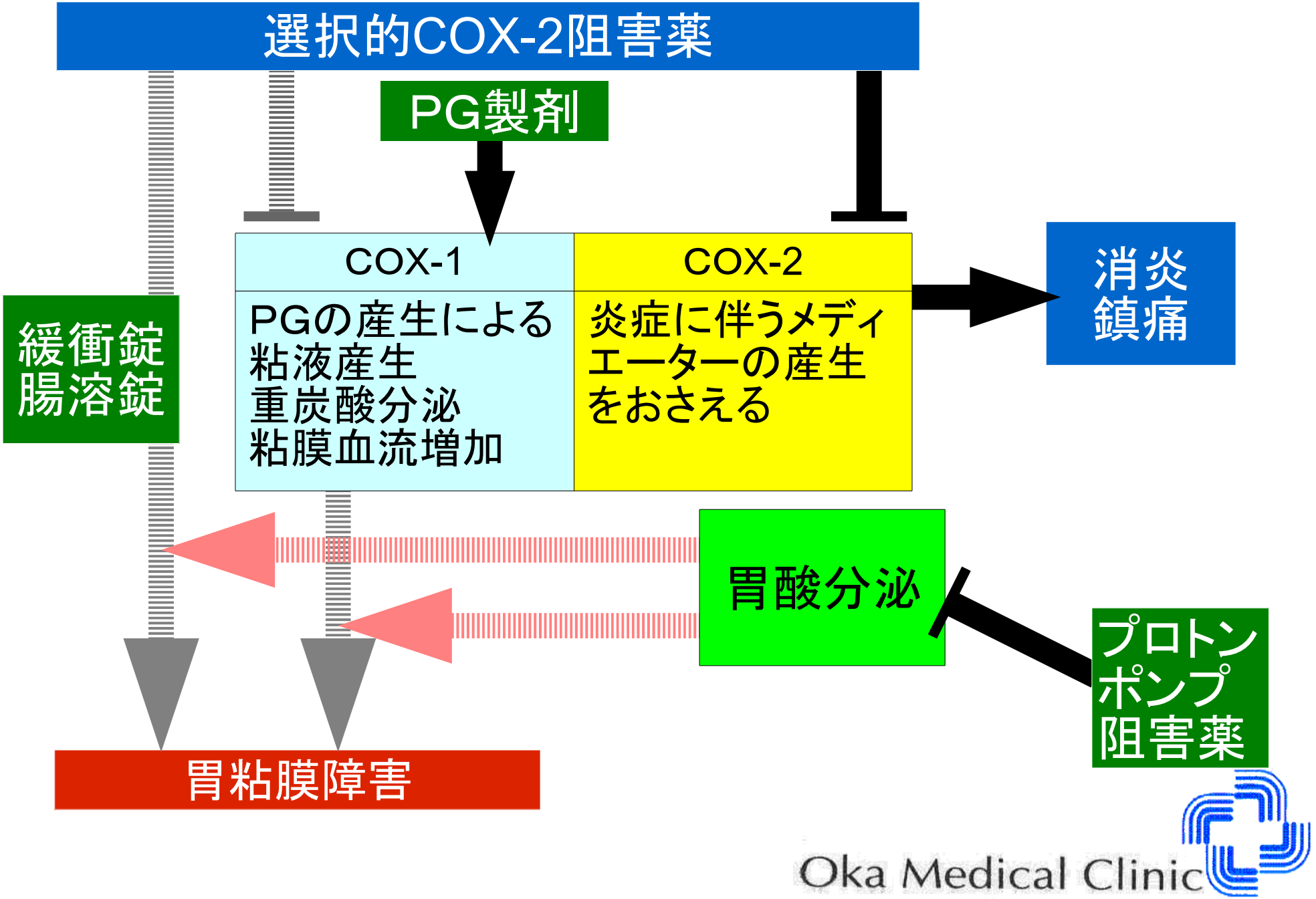
COX
(cyclooxygenase)

COX-1, COX-2
の抑制による

Oka Medical Clinic



Oka Medical Clinic


選択的COX-2阻害薬
PG製剤
COX-1
PGの産生による
粘液産生
重炭酸分泌
粘膜血流増加
COX-2
炎症に伴うメディ
エーターの産生
をおさえる
消炎
鎮痛
緩衝錠
腸溶錠
胃酸分泌
プロトン
ポンプ
阻害薬
胃粘膜障害
Oka Medical Clinic

上部消化管障害の治療

- 薬の休薬あるいは選択的COX-2阻害薬への切替
- PG製剤
  ミソプロストール（サイトテック）
- プロトンポンプ阻害薬（PPI）
  ランソプラゾール（タケプロン）など
- 高用量のH2ブロッカー

Oka Medical Clinic

NSAIDs、LDAによる下部消化管障害

- 小腸粘膜障害　NSAIDs　非服用5%　vs　服用51%
- NSAIDs服用者における
  上部消化管出血頻度1.4%
  下部消化管出血頻度0.9%
- カプセル内視鏡・ダブルバルーン内視鏡による検査が可能になり、今までの原因不明消化管出血の多くは小腸出血病変
- その10%がNSAIDsによる小腸潰瘍であった。
- その実態は不明な点が多い。

（日本大学坂本ら2009年による）

Oka Medical Clinic

下部消化管障害の治療

原因薬剤の休薬以外、確立した治療法はない
（減薬、COX-2選択的阻害薬への変更も考慮）

研究レベルで効果があったもの

- サラゾスルファピリジン（サラゾピリン）
- メトロニダゾール（フラジール）
- ミソプロストール（サイトテック）
- レバミピド（ムコスタ）
- ランソプラゾール（タケプロン）？

Oka Medical Clinic

コラーゲン大腸炎
collagenous colitis

Oka Medical Clinic

collagenous　colitis

- 1976年に初めて報告された原因不明の疾患。
- 10万人あたり有病率15.7人、　年間発症率1.8人
- 男：女＝1：9、　男69歳　女64歳
- 難治性水様性下痢
- 内視鏡所見：

  血管網増生、顆粒状粘膜、

  線状粘膜欠損
- 組織所見：

  大腸上皮直下の膠原線維帯沈着、

  リンパ球主体の炎症細胞浸潤

下行結腸に生じた縦走潰瘍
（色素散布像）

Oka Medical Clinic

collagenous colitisと薬剤

機序は不明だが、薬剤の関与の可能性あり

- NSAIDs
- アスピリン
- PPI
- ラニチジン（ザンタック）
- アカルボース（グルコバイ）

など

Oka Medical Clinic

collagenous colitisの治療

1.関与が疑われる薬剤を中止する

2.薬物療法

- 止痢薬（ロペラミド）
- サラゾピリン
- 経口抗菌薬
- コレスチラミン
- ステロイド
- 免疫調整薬（アザチオプリン、メソトレキセート）

Oka Medical Clinic

薬物性肝障害

drug-induced liver injury

DILI

Oka Medical Clinic

薬物性肝障害：薬効別上位10件

抗生物質	471例	15.2%
精神科・神経科用剤	379例	12.2%
解熱・鎮痛・抗炎症薬	324例	10.5%
消化器用薬	312例	10.1%
循環器用薬	266例	8.6%
健康食品	264例	8.5%
漢方薬	157例	5.1%
一般市販薬	135例	4.4%
抗アレルギー薬	109例	3.5%
高脂血症薬	82例	2.7%

1997年-2006年
全1674例
日本肝臓学会
による調査

Oka Medical Clinic

薬物開始から肝障害発現までの期間

薬物使用期間		累積%
1-7日	24%	24%
8-14日	14%	38%
15-30日	21%	59%
31-90日	21%	80%
91日-1年	12%	92%
1年以上	4%	96%
不明	4%	100%

1997年-2006年
全1674例
日本肝臓学会
による調査

Oka Medical Clinic

薬物性肝障害の症状

- 無症状
- 全身倦怠、食欲不振、悪心
- そう痒感、黄疸、褐色尿
  （胆汁うっ滞）
- 発熱、関節痛、発疹、好酸球増多
  （アレルギー性）

Oka Medical Clinic

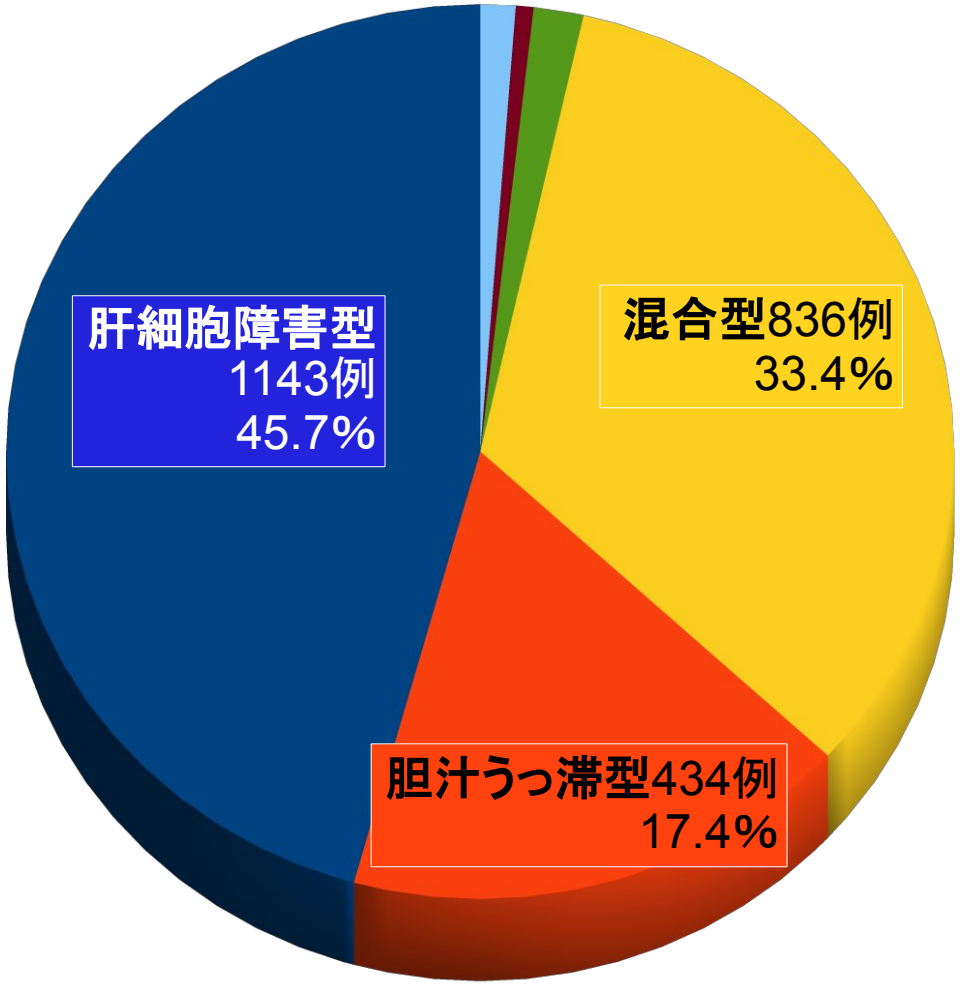
薬物性肝障害の病型分類

	ALT比	ALP比		ALT比/ALP比
肝細胞障害型	2より大	1以下	または	5以上
胆汁うっ滞型	1以下	2より大	または	2以下
混合型	2より大	1より大	かつ	2—5

ALT比　＝　ALT／ALTの正常上限
ALP比　＝　ALP／ALPの正常上限

Oka Medical Clinic

薬物性肝障害症例の病型



- 肝細胞障害型
- 胆汁うっ滞型
- 混合型
- 劇症肝炎
- その他
- 不明

全2500例　1999年
日本肝臓学会による調査

Oka Medical Clinic

薬物性肝障害の発症機序

通常型	特殊型

中毒性肝障害

用量依存性に肝毒性
すべての人に発現しうる
アセトアミノフェンなど

特異体質性肝障害

発症予測
困難

アレルギー性肝障害	代謝性肝障害
薬物そのもの、または反応性中間代謝物がハプテンとして肝細胞内の蛋白などと結合して免疫反応が生じる	薬物代謝の過程で生じる中間代謝物で肝障害 CYPなどの遺伝子多型の関与あり
DLST陽性	DLST陰性

特殊なもの

避妊薬による肝腺腫・癌
塩化ビニル　血管肉腫
蛋白同化ホルモン　肝紫斑病
など

Oka Medical Clinic

表1　DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング[1)]

	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		スコア
1. 発症までの期間	初回投与	再投与	初回投与	再投与	
a. 投与中の発症の場合					
投与開始からの日数	5～90日	1～15日	5～90日	1～90日	＋2
	＜5日，＞90日	＞15日	＜5日，＞90日	＞90日	＋1
b. 投与中止後の発症の場合	15日以内	15日以内	30日以内	30日以内	＋1
投与開始からの日数	＞15日	＞15日	＞30日	＞30日	0
2. 経過	ALTのピーク値と正常上限との差		ALPのピーク値と正常上限との差		
投与中止後のデータ	8日以内に50%以上の減少		（該当なし）		＋3
	30日以内に50%以上の減少		180日以内に50%以上の減少		＋2
	（該当なし）		180日以内に50%未満の減少		＋1
	不明または30日以内に50%未満の減少		不変，上昇，不明		0
	30日後も50%未満の減少か再上昇		（該当なし）		－2
投与続行および不明					0
3. 危険因子	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		
	飲酒あり		飲酒または妊娠あり		＋1
	飲酒なし		飲酒，妊娠なし		0
4. 薬物以外の原因の有無	カテゴリー1，2がすべて除外				2
	カテゴリー1で6項目すべて除外				1
	カテゴリー1で4つか5つが除外				0
	カテゴリー1の除外が3つ以下				－2
	薬物以外の原因が濃厚				－3
5. 過去の肝障害の報告					
過去の報告あり，もしくは添付文書に記載あり					＋1
なし					0
6. 好酸球増多（6%以上）					
あり					＋1
なし					0
7. DLST					
陽性					＋2
擬陽性					＋1
8. 偶然の再投与が行われたときの反応	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		
単独再投与	ALT倍増		ALP（T.Bil）倍増		＋3
初回肝障害時の併用薬とともに再投与	ALT倍増		ALP（T.Bil）倍増		＋1
初回肝障害時と同じ条件で再投与	ALT増加するも正常域		ALP（T.Bil）倍増するも正常域		－2
偶然の再投与なし，または判断不能					0
				総スコア	

1）　薬物投与前に発症した場合は「関係なし」，発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して，スコアリングの対象としない
投与中の発症か，投与中止後の発症かにより，aまたはbどちらかのスコアを使用する

2）　カテゴリー1：HAV，HBV，HCV，胆道疾患（US），アルコール，ショック肝。カテゴリー2：CMV，EBV
ウイルスはIgM HA抗体，HBs抗原，HCV抗体，IgM CMV抗体，IgM EB VCA抗体で判断する

判定基準：総スコア2点以下：可能性が低い，3，4点：可能性あり，5点以上：可能性が高い

DDW-J2004 ワークショップ 薬物性肝障害 診断基準

5点以上	可能性高い
3,4点	可能性あり
2点以下	可能性低い

DDW-J2004ワークショップ
薬物性肝障害診断基準のポイント

- 発症までの期間（投与中、投与後）
- 投与中止後のALTの変化
- 危険因子（飲酒、妊娠）
- 薬物以外の原因の除外
- 薬剤の過去の肝障害の報告
- 好酸球の増加（6%以上）
- DLST（リンパ球刺激試験）
- 偶然の再投与が行われたときの反応

Oka Medical Clinic

DLST（リンパ球刺激試験）

drug-induced lymphocyte stimulation test

in vitro で患者の末梢血単核球に薬剤を添加するとリンパ球の増殖反応がみられ、それを薬剤アレルギーの診断に用いようとするもの。

アレルギー性発症機序の場合に陽性となることがある。

（注）この検査は保険適応外である。

Oka Medical Clinic

DLST（リンパ球刺激試験）のpitfalls

- controlのcpm（増殖活性）が低いときは参考に留める。
- 薬物そのものでなく、製剤に添付されたものが原因となることがある。
- 免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド使用患者は偽陰性となることがある。
- 肝炎極期には偽陰性となることがある。肝炎回復期初期の施行を推奨する。
- 薬物の中間代謝物が抗原となる場合は偽陰性となることがある。
- 偽陽性となる薬物が存在する。

Oka Medical Clinic

薬物性肝障害の治療

- 原因薬物の中止

- 肝細胞障害型

  SNMC連日静注、UDCA内服など

  劇症肝不全：血漿交換、持続血液ろ過透析、肝移植

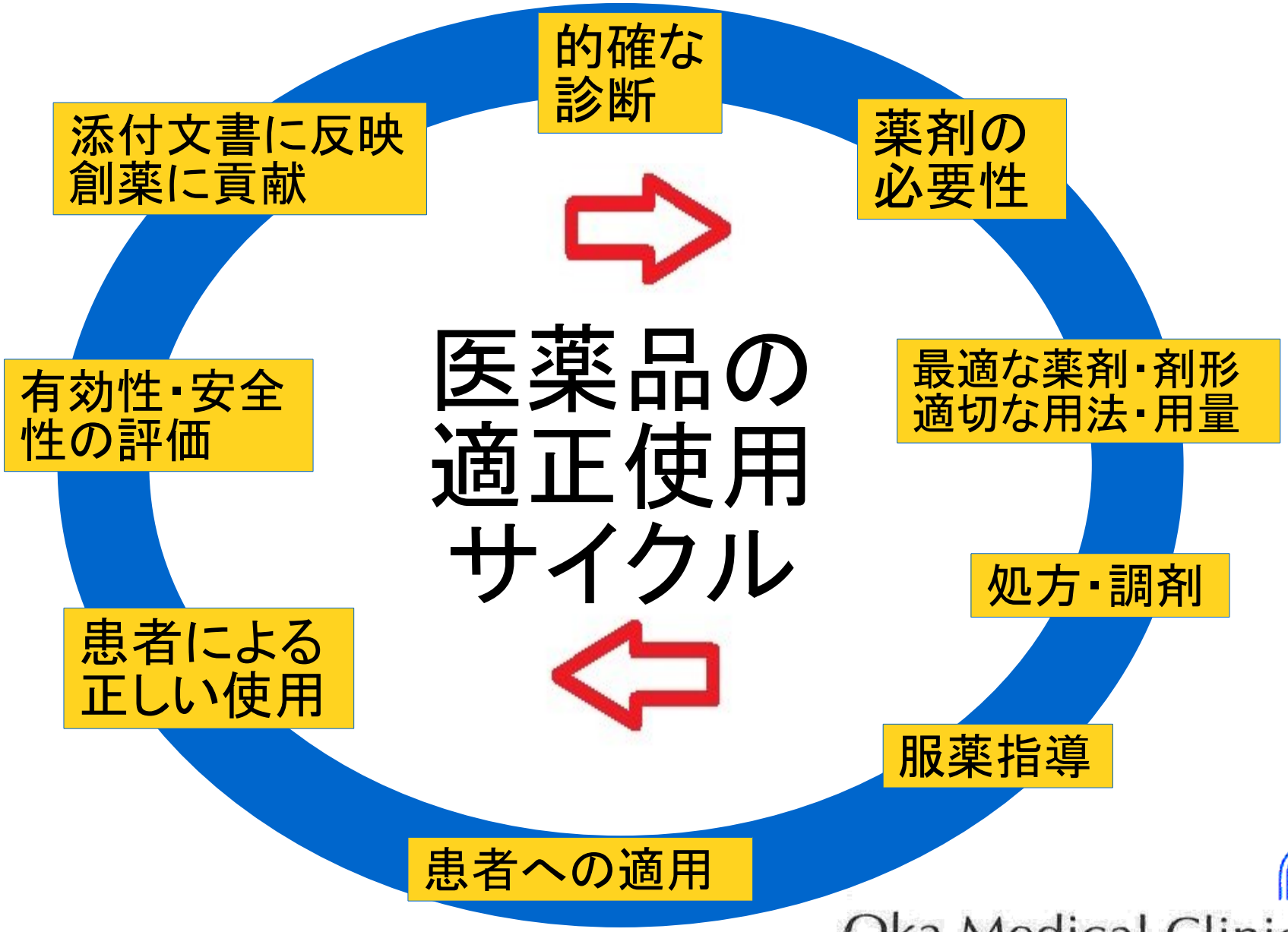
- 胆汁うっ滞型

  脂肪制限、脂溶性ビタミン（A,D,E,K）の補充

  副腎皮質ステロイド、UDCA、フェノバルビタールなど

Oka Medical Clinic

おわりに



Oka Medical Clinic