

# アスピリンの適正使用に関する医療情報解析学的研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻

大脇 裕一

アスピリンは、ドイツ・バイエル社が 1897 年に開発して以来、解熱・鎮痛・抗炎症薬として長い間使用され続けている薬物である。近年では低用量アスピリンの抗血小板作用が注目されており、血栓性疾患の予防や治療に使用されることが多くなっている。一方で、アスピリンはしばしば消化管傷害などの副作用を引き起こすことが知られているため、その使用に際しては十分な注意が必要である。そこで本研究ではアスピリンの副作用状況調査を中心としたアスピリンの適正使用に関する医療情報解析学的研究を行なった。

## 1. 血栓性疾患に対する低用量アスピリン療法の一次予防の有益性に関するメタアナリシス

低用量アスピリン療法の有効性と有害性について考察した、これまでの国外の報告によると、血栓性疾患に対するアスピリンの二次予防の有益性は確立されているものの、一次予防の有益性に関しては今のところ明確な結論は出されていない。そこでまず、過去に発表された低用量アスピリン療法に関するメタアナリシスを行なうことにより、一次予防におけるアスピリンの有効性と有害性について比較検討した。

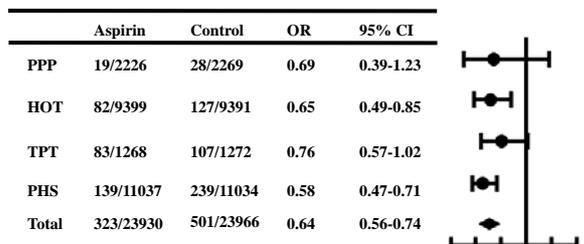


Fig. 1 Effect of aspirin therapy on the incidence of all myocardial infarction in 4 randomized trials of primary prevention. PHS=U.S. Physicians' Health Study; TPT=Thrombosis Prevention Trial; HOT=Hypertension Optimal Treatment Trial; PPP=Primary Prevention Project; OR=odds ratio; 95% CI=95% confidence interval.

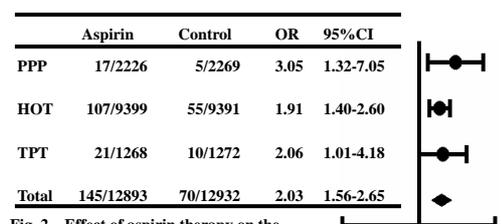


Fig. 2 Effect of aspirin therapy on the incidence of gastrointestinal bleeding in 3 randomized trials of primary prevention. TPT=Thrombosis Prevention Trial; HOT=Hypertension Optimal Treatment Trial; PPP=Primary Prevention Project; OR=odds ratio; 95% CI=95% confidence interval.

MEDLINE (1966-2002) を利用して、アスピリンの血栓性疾患に対する一次予防の有効性と有害性について比較検討された過去のランダム化比較試験 (RCTs) の検索を行ない、今回のメタアナリシスに使用する 4 つの RCTs を同定した。

4 つの RCTs から心筋梗塞発症頻度のデータを抽出、統合したところ、統合オッズ比は 0.64 [95% 信頼区間, 0.56-0.74] であった (Fig. 1)。すなわち、アスピリンにより有意に心筋梗塞発症頻度が減少する結果が得られた。

ついで、3 つの RCTs から消化管出血のデータを抽出、統合したところ、統

合オッズ比は 2.03 [95% 信頼区間, 1.56-2.65] であった (Fig. 2)。これによりアスピリンは有意に消化管出血のリスクを増加することが示唆された。

## 2. 低用量アスピリン製剤の使用状況および副作用状況に関する調査研究

アスピリンはまれに重篤な消化管傷害の副作用を引き起こすことが知られているが、臨床で抗血小板療法を行なう際にはアスピリンが低用量のため消化管傷害のリスクが軽視されている。しかし、臨床の現場で低用量アスピリンが原因であろうと考えられる胃粘膜傷害がしばしば観察されることがある。そこで、保険調剤薬局における低用量アスピリン製剤、消化性潰瘍治療薬および整腸薬の使用状況調査を行ない、さらに相互の関連性を比較検討することにより低用量アスピリンによる消化管傷害に関する後向きコホート研究を行なった。

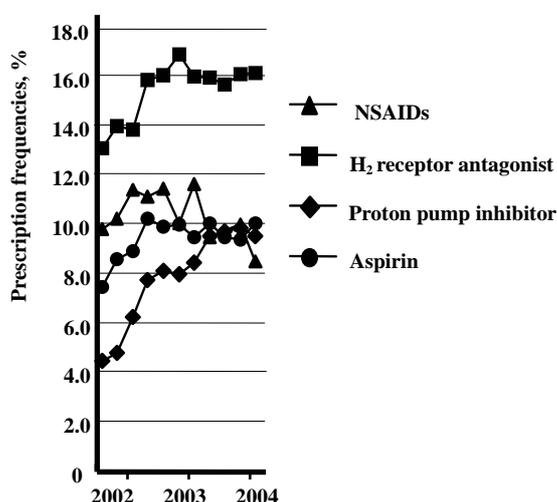


Fig. 3 Prescription frequencies of aspirin, NSAIDs and antisecretory drugs.

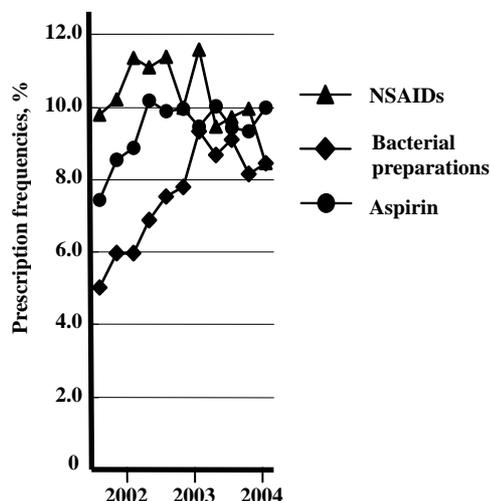


Fig. 4 Prescription frequencies of aspirin, NSAIDs and bacterial preparations.

アスピリンと消化性潰瘍治療薬 (H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬) または整腸薬の処方頻度を比較した結果、アスピリンの処方頻度増加と同時期または数ヶ月の遅れで、消化性潰瘍治療薬または整腸薬の処方頻度も増加した (Fig. 3, 4)。2003.4-2004.3 の期間におけるアスピリンと消化性潰瘍治療薬の併用のオッズ比は、1.99 [95% 信頼区間, 1.77-2.24]、アスピリンと整腸薬の併用のオッズ比は、1.62 [95% 信頼区間, 1.36-1.95] であった。

今回の調査対象患者のうち、アスピリンの服用開始時に消化性潰瘍治療薬または整腸薬を同時に併用開始された例はなく、アスピリンによる消化管傷害の予防目的として、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬および整腸薬は使用されていないものと考えられた。したがって今回の結果は、低用量アスピリンの長期間服用により消化管傷害のリスクが増大する可能性を示唆している。

### 3 . アスピリンおよびサリチル酸の HPLC 定量法の開発と適正使用への応用に 関する基礎的研究

近年、アスピリンによる胃粘膜傷害を軽減する目的で、アスピリン腸溶錠の使用頻度が増加している。しかし、アスピリン腸溶錠は錠剤の溶解、吸収、効果発現にばらつきが生じやすいことが知られているため、その血中濃度を把握することは適正使用の面から重要であると考え。そこで、セミクロカラムを用いた HPLC-UV 検出法によるアスピリンとその代謝物であるサリチル酸のヒト血漿中定量法を開発し、ヒト血漿試料に適用した。

〔HPLC 条件〕カラム：Develosil ODS-5 (250×1.5 mm , i. d., 5 μm)、溶離液：MeOH/0.7 mM phosphoric acid (pH 2.5) (=50:50, v/v %)、流速：0.1 mL/min、注入量：20 μL、測定波長：240 nm。IS には安息香酸メチルを用いた。

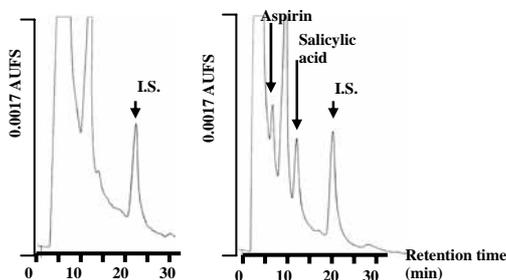


Fig. 5 Chromatograms of (a) human plasma (b) spiked human plasma with standards. Sample, (a) blank plasma spiked with 5 μg/mL of IS and (b) plasma spiked with 2.5 μg/mL of aspirin and salicylic acid and 5 μg/mL of IS.

Table 1 Amounts of aspirin and salicylic acid in patients' plasma.

| Sample | Age | Gender | aspirin, μg/mL | salicylic acid, μg/mL |
|--------|-----|--------|----------------|-----------------------|
| A      | 61  | M      | 2.1            | 20.7                  |
| B      | 85  | M      | 1.8            | 0.7                   |
| C      | 58  | M      | 1.8            | 4.9                   |
| D      | 70  | F      | 1.6            | 0.5                   |
| E      | 73  | M      | 2.2            | 57.3                  |
| F      | 64  | F      | 1.2            | 1.8                   |

上記の HPLC 条件により、アスピリンおよびサリチル酸を分離することができた (Fig. 5)。本法を用いて、低用量アスピリン製剤を常用している患者 6 名の血液試料中アスピリンおよびサリチル酸を定量し、その有用性を確認した (Table 1)。サリチル酸の血漿中濃度のばらつきの原因としては、採血時期の違いや食事の影響などが考えられる。6 名の患者は他に多くの薬剤を併用していたが、アスピリンおよびサリチル酸は、これらの併用薬に影響されることなく、分離・定量することが可能であった。

本研究で開発した、アスピリンおよびサリチル酸の同時定量法は、低用量アスピリン服用患者の血液試料中アスピリンおよびサリチル酸の定量に適用可能であり、アスピリンの体内動態や TDM などの検討に有用であると考え。

欧米諸国において低用量アスピリン療法の有益性が確立されており、そのエビデンスをもとに日本でも近年その使用頻度は増加している。しかし、日本人は欧米人に比べ、アスピリンによる消化管傷害に弱い人種であることが知られており、その使用に際しては十分な注意が必要であると考え。

本研究の結果より、低用量アスピリン療法は個々の患者の有益性と有害性のバランスをよく考慮した上で開始し、必要であれば消化性潰瘍治療薬や整腸薬を併用して行なうべきであろうと結論する。