

NEJM ジャーナルウォッチ general medicine 9月15日号 2019より

No. 4 小林祥也、星野潮

## 1) アスピリンや DOAC を内服している患者に PPI で消化管出血は防げるか？

結論：PPI は安定した心血管疾患患者の上部消化管出血予防には寄与しない。

原題：

Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Moayyedi P et al

Gastroenterology 2019 157; 403

心血管イベントリスクが高い患者へのアスピリンあるいは抗凝固薬使用は、上部消化管出血に関連すると考えられてきた。近年のガイドラインでは、こうした患者へは PPI の投与が推奨されている。今回、研究者らは安定した心血管疾患患者で消化管出血リスクの低い患者 17600 名を対象に国際的、前向き、二重盲検試験を行った。患者は PPI (pantoprazole) 投与群とプラセボ群、さらに DOAC (rivaroxaban) + アスピリン群、DOAC 単剤群、あるいはアスピリン単剤群に振り分けられた。結果は、PPI 使用は消化管出血リスクを下げなかった。事後解析にて PPI は胃・十二指腸からの出血に関しては予防効果が認められた (ハザード比 0.45) が、Number needed to treat (NNT) は 982 と高値だった。

コメント

アスピリン、抗凝固薬を服用する心血管・末梢血管疾患患者において、PPI 使用が消化管出血予防効果を示さなかったのは驚きである。今回の研究対象は消化管出血リスクが低い群であり、サブ解析では上部消化管出血に対してはある程度の予防効果が期待できる。この大規模研究は、抗血小板薬・抗凝固薬を内服する消化管出血リスクの低い患者への PPI 使用を否定するのではなく、消化管出血リスクが高い患者へは PPI 投与の継続を推奨しているのである。

## 2) 無作為試験が示す長期 PPI 投与の安全性

過去に指摘された重大な副作用は、腸管感染症以外には確認できなかった。

原題 : Safety of proton pump inhibitors based on a large multi-year, randomized trial of patients receiving ribaroxaban or aspirin.

Moayyedi P et al

Gastroenterology 2019 157; 682

ここ数年の観察研究において、PPI 投与と多くの有害事象との関連が示唆されてきた。有害事象とは、肺炎、大腿骨頸部骨折、認知症、腸管感染症 (*Clostridium difficile* を含む)、脳血管障害、慢性腎不全、糖尿病、COPD、死亡率への影響などである。ただこれらの観察研究は他の影響因子やバイアスのため、方法論的には十分と言えなかった。

冠動脈及び末梢動脈疾患に対する抗血栓療法を受けている 17600 人の高齢者 (65 歳以上が 78%) に対し、PPI (pantoprazole 40mg/day) とプラセボでの比較大規模前向き試験が行われた。観察期間は平均 3 年である。

その結果、肺炎、骨折、糖尿病の新規発症、COPD、萎縮性胃炎及び胃癌、その他の癌については PPI とプラセボで有意差はなし。

*C. difficile* 以外の腸管感染症については PPI 群で有意に増加した。(1.4%対 1.0%)

*C. difficile* 感染は PPI で 2 倍の頻度であったが、症例数が 13 例であり、有意差は出なかった。

### コメント

大規模前向き試験で、PPI の長期投与の安全性を評価した。今回のデータからは腸管感染症の頻度が軽度上昇することを除けば、PPI 投与は安全性が認められ、今までの観察研究における重篤な有害事象の関連は否定的となった。今後、臨床医は常に投薬の利益と不利益を念頭に置いて、適正な投薬量と投薬期間を守り、さらに長期的なデータを集積する必要がある。