

有害事象自発報告データベースを用いた 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)起因性小腸障害の指標の探索

葛本杏奈

神戸薬科大学 薬学臨床教育センター

緒言

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は消炎鎮痛作用を期待して、関節リウマチ、頭痛、腰痛はもちろん、循環器領域における抗血小板療法など様々な疾患に用いられる最も頻用される薬剤のひとつである。しかし、NSAIDsには副作用として、潰瘍や出血を伴う重篤な消化管粘膜障害が引き起こされることがよく知られている。これまで、NSAIDsによる消化管粘膜障害は、胃潰瘍などの上部消化管障害が注目されてきた。一方、NSAIDsの下部消化管、特に小腸への影響は簡便な検査方法がないために明らかにされてこなかった。

近年、カプセル型内視鏡やダブルバルーン内視鏡の開発により、小腸においても、びらんや潰瘍などが発症することが明らかとなった。小腸病変の発生頻度は、上部消化管と同様に NSAIDs服用患者のおよそ70%にのぼることが報告され¹⁾、小腸障害の早期発見と適切な治療が重要であると考えられている。しかし、NSAIDs起因性小腸障害の明確な診断基準はなく、客観的に評価できる簡便な指標の探索が必要である。

NSAIDsによって小腸粘膜に障害を有する症例では、低アルブミン血症や貧血などの症状が認められることが報告されている²⁾。一方、NSAIDs起因性小腸障害モデルを用いた基礎研究では、小腸潰瘍部での炎症反応が肝臓に波及することで肝機能の低下が生じる可能性が報告されている³⁾。すなわち、小腸障害と肝機能障害との関連性が示唆される。

医薬品による有害事象を把握する手法として、有害事象自発報告データベースを用いた医薬品の有害事象シグナルを算出する方法が知られている。米国では Food and Drug Administration (FDA)が Adverse Event Reporting System(AERS)として、米国をはじめ、英、仏、独、加、日などから集積した有害事象の自発報告のデータベースを公開している。実際、このデータベースを用いて医薬品の有害事象を評価した報告が数多くなされている^{4,5)}。

そこで本研究では、NSAIDs起因性小腸障害を把握する簡便な指標として肝機能障害に着目し、NSAIDsによる小腸障害と肝機能障害を併発するリスクに関して有害事象自発報告データベースを用いて調査することでその有用性を検討した。

方法

1. 解析用データベースの構築

AERSはデータの内容によって7種類のファイルから構成されている(表1)。そのため、医薬品による有害事象を検出するためには、各ファイルに付与されているCASE番号を用いてファイルを統合する必要がある。さらに、自発報告であるAERSの報告者は、医療従事者、患者、製薬会社であり、同一症例が重複して報告される場合がある。そこで、これらのデータの統合および重複除去をVisual Mining Studio (VMS; Version 8.1, 株式会社NTTデータ数理システム)の「サンプリング」、「マージ」および「スクリプト」機能を使用して行った。その結果、35,990,645件(2004-2010年)のデータ(以下、解析用AERSと略す)を得た。尚、この解析用AERSは、近畿大学薬学部 臨床薬剤情報学分野より提供していただいた。

2. 解析対象薬剤

解析対象としたNSAIDsは、消炎鎮痛効果および循環器領域での抗血小板療法に使用されるアスピリン、代表的な消炎鎮痛薬であるロキソプロフェンおよび潰瘍などの副作用が軽減された消炎鎮痛薬であるセレコキシブとした。

3. 薬剤と有害事象との因果関係の評価方法

消化管障害(胃および小腸部を含む消化管全体)、小腸障害および肝機能障害に関する有害事象は国際医薬用語集(MedDRA)に準拠した(表2)。解析用AERSから解析対象薬剤による上記有害事象報告数をVMSの「サンプリング」機能を用いて抽出した。薬剤と有害事象との因果関係を客観的に評価できる統計学的指標としてReporting odds ratio (ROR)を算出した(表3)。有害事象シグナルの検出基準は、RORの95%信頼区間の下限値が1以上とした。

4. 小腸障害と肝機能障害との関連性の評価

解析用AERSから解析対象薬剤により小腸障害と肝機能障害を発症した症例数をVMSの「サンプリング」機能を用いて抽出した。さらに、その両者をVMSの「マージ」機能を用いることで小腸障害と肝機能障害を併発した症例を抽出した(図1)。小腸障害と肝機能障害との関連性は、 χ^2 検定あるいはRORを用いて評価した。

表1 AERS構成ファイルの内容

ファイル名	ファイルに含まれる情報
Demographic file	症例基本情報
Drug file	薬剤情報
Reaction file	有害事象情報
Outcome file	転帰情報
Report source file	報告者情報
Therapy dates file	治療情報
Indications for use file	診断・適応症情報

消化管障害(胃および小腸部を含む消化管全体)に関する有害事象

分類	有害事象名
消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞についての非特異的所見/処置	粘膜潰瘍 粘膜びらん 粘膜出血 など 24 項目
消化管の閉塞	閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍 閉塞性出血性胃潰瘍 閉塞性十二指腸潰瘍 閉塞性胃潰瘍腸重積症 閉塞性穿孔性消化性潰瘍 閉塞性消化性潰瘍 など 63 項目
消化管の潰瘍	胃潰瘍 出血性胃潰瘍 出血性胃炎 穿孔性胃潰瘍 びらん性胃炎 胃十二指腸潰瘍 など 48 項目
消化管の穿孔	十二指腸穿孔 胃穿孔 回腸穿孔 小腸穿孔 空腸穿孔 大腸穿孔 など 68 項目
消化管の出血	胃腸出血 メレナ 胃出血 上部消化管出血 大腸出血 胃十二指腸出血 など 41 項目
消化管の非特異的炎症	胃炎 慢性胃炎 胃十二指腸炎 機能性胃腸障害 など 15 項目

表 3 有害事象シグナル検出の条件

	特定の有害事象	その他の有害事象	合計
特定の薬剤	n11	n12	n1+
その他の薬剤	n21	n22	n2+
合計	n+1	n+2	n++

Reporting odds ratio (ROR) の算出方法

$$ROR=(n11/n21)/(n12/n22)$$

ROR の検出条件

下記の式より ROR の 95%信頼区間 (e^x) を算出し、下限値が 1 より大きい場合とした。

$$X=\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{1/n11+1/n21+1/n12+1/n22}$$

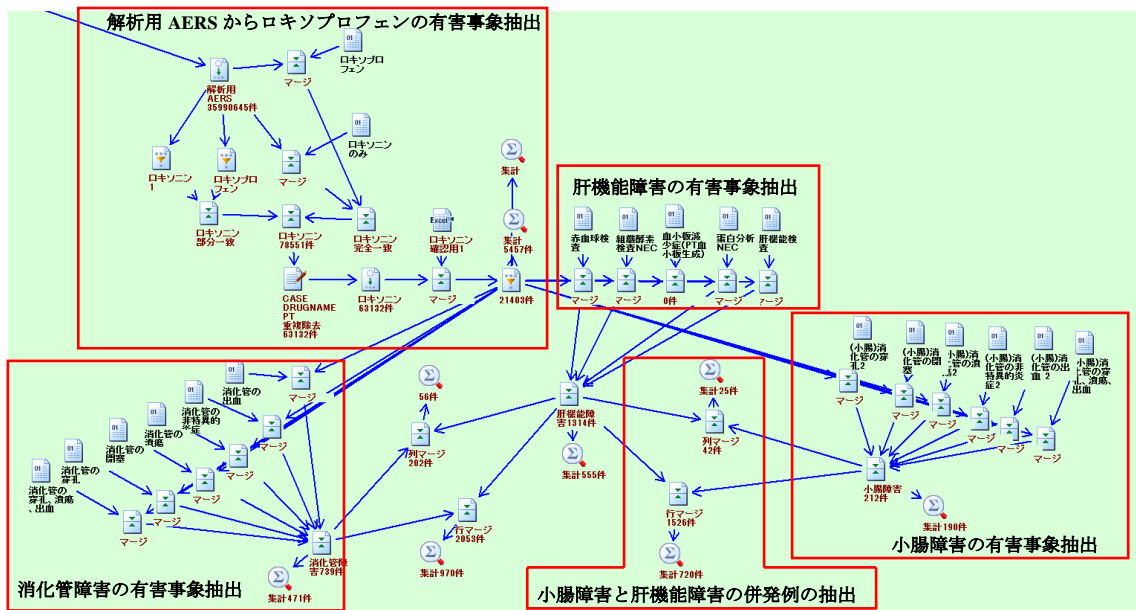


図 1. 解析用 AERS から薬剤による有害事象の抽出方法(ロキソプロフェンの場合)

結果

1. 小腸障害および消化管障害に関する有害事象シグナルの検出

小腸障害に関する有害事象は、アスピリン 1.87 (1.82-1.92)、セレコキシブ 1.83 (1.57-2.14)、ロキソプロフェン 2.26 (1.97-2.59) と解析対象薬剤の全てにシグナルが検出された(表 4)。同様に、胃および小腸部を含む消化管全体を対象にした消化管障害に関しても、アスピリン 1.57 (1.55-1.59)、セレコキシブ 1.73 (1.59-1.87)、ロキソプロフェン 1.94 (1.80-2.09) と全ての解析対象薬剤においてシグナルが検出された(表 4)。これより、これらの薬剤がこれまでに明らかにされている消化管障害だけでなく、小腸障害に関する有害事象の発現リスクも高いことが確認できた。

表 4 小腸障害および消化管障害に関する有害事象シグナル -ROR(95%信頼区間)-

薬剤名	小腸障害		消化管障害	
	ROR	95%信頼区間	ROR	95%信頼区間
アスピリン	1.87	1.82-1.92	1.57	1.55-1.59
セレコキシブ	1.83	1.57-2.14	1.73	1.59-1.87
ロキソプロフェン	2.26	1.97-2.59	1.94	1.80-2.09

有害事象シグナル検出条件：ROR の 95%信頼区間の下限値が 1 より大きい場合

2. 小腸障害に関する有害事象の発現が肝機能障害に関する有害事象におよぼす影響

小腸障害発現が肝機能障害のリスク要因となるかを検討した。すなわち、小腸障害に関する有害事象と肝機能障害に関する有害事象を併発する症例と肝機能障害を生じる症例の頻度を比較した。ロキソプロフェンを除くアスピリンおよびセレコキシブにおいて、小腸障害の発現が肝機能障害の影響因子として検出された(表 5)。

表 5 小腸障害の有害事象の発現が肝機能障害に関する有害事象におよぼす影響

薬剤名	小腸障害発現症例(人)	肝機能障害発現症例 (人)		P 値
		発現	非発現	
アスピリン	発現	568	4,226	8.92.E-156*
	非発現	6,059	145,655	
セレコキシブ	発現	16	126	9.45.E-07*
	非発現	181	5,071	
ロキソプロフェン	発現	25	187	0.73
	非発現	530	4,715	

χ^2 検定、*, $p<0.05$

3. 肝機能障害に関する有害事象発現例での小腸障害に関する有害事象シグナルの検出

NSAIDsによる小腸障害は、カプセル型内視鏡などを使用しない場合、その病態を見つけることは難しい。前項において小腸障害が肝機能障害の影響因子となることが明らかとなった。そこで、肝機能障害が小腸障害を把握する指標として有用性であるかを検討した。すなわち、肝機能障害が認められる症例の小腸障害を併発するリスクについて検討した。その結果、ROR 値はアスピリン 2.46 (2.24-2.70)、セレコキシブ 2.08 (1.25-3.47)、ロキソプロフェン 1.11 (0.74-1.66) であり、ロキソプロフェン以外の解析対象薬剤でシグナルが検出された(表 6)。これより、アスピリンとセレコキシブでは肝機能障害を発現している症例では、小腸障害に関する有害事象も併発するリスクが高いことが示唆された。

表 6 肝機能障害の有害事象発現例での小腸障害を併発するリスク -ROR(95%信頼区間)-

	ROR	95%信頼区間	併発症例 (人)	肝機能障害発現症例 (人)
アスピリン	2.46	2.24-2.70	568	6,627
セレコキシブ	2.08	1.25-3.47	16	197
ロキソプロフェン	1.11	0.74-1.66	25	555

有害事象シグナル検出条件：ROR の 95%信頼区間の下限値が 1 より大きい場合

4. 小腸障害に併発して認められる肝機能障害に関する有害事象の割合

小腸障害と肝機能障害を併発する場合に認められる肝機能障害に関する有害事象は、ヘモグロビン減少が最も多く、70%を占めた。以下、AST・ALT増加、血中アルブミン減少、血中乳酸脱水素酵素増加の順であった。(図2)。

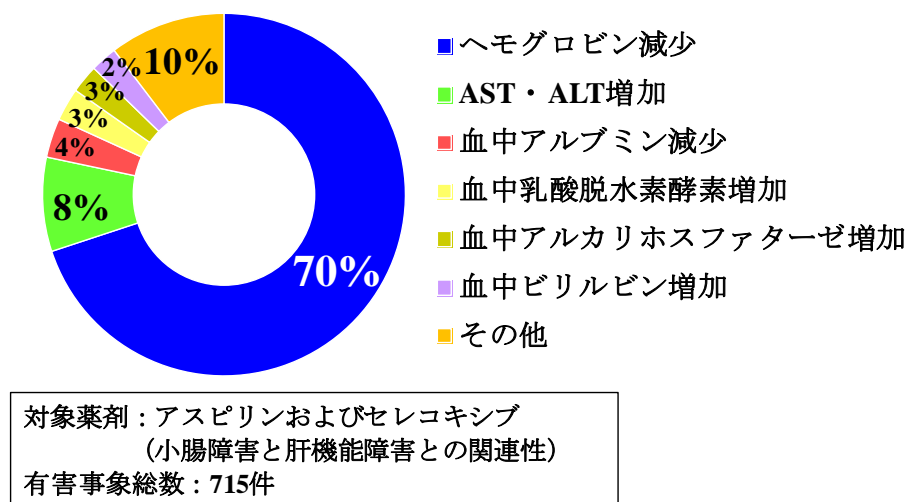


図2. 小腸障害併発時の肝機能障害の有害事象割合

考察

アスピリン、セレコキシブおよびロキソプロフェンでは、小腸障害および消化管障害に関する有害事象シグナルが認められた。算出された ROR 値は、消化管障害の副作用発現頻度が低いとされるセレコキシブにおいても、アスピリンやロキソプロフェンと比較して大きな差はなかった。これより、これらの薬剤が消化管障害という既知の有害事象だけでなく、小腸障害に関しても発現リスクが高いことが明らかとなった。

小腸と肝臓は腸肝循環を介して機能的に密接に関わっているため NSAIDs 起因性小腸障害を把握する簡便な指標として肝機能障害に着目した。そこで、小腸障害の発現が肝機能障害の影響要因となるかを検討した。ロキソプロフェンを除くアスピリンおよびセレコキシブにおいて、小腸障害の発現が肝機能障害の影響因子として検出された。次に、肝機能障害が認められる症例の小腸障害を併発するリスクを検討することで、肝機能障害の小腸障害を把握する指標としての有用性を評価した。その結果、ロキソプロフェン以外のアスピリンおよびセレコキシブでは、肝機能障害を発現している症例において小腸障害を併発するリスクが高いことが明らかとなった。また、その際に認められる肝機能障害としては、ヘモグロビン減少、AST・ALT 増加および血中アルブミン減少が多いことが明らかとなった。

ロキソプロフェンは、小腸障害に関する有害事象シグナルは検出されたが、小腸障害と肝機能障害との関連性は認められなかった。これはアスピリンやセレコキシブとは異なる結果であり、NSAIDs の種類が影響する可能性があるため、今後は他の NSAIDs についても検証する必要があると考えられた。一方、アスピリンやセレコキシブでは、小腸障害と肝

機能障害の関連性が高く、小腸障害を発見する指標としてヘモグロビン、AST・ALT およびアルブミン等の肝機能評価が有用である可能性が示唆された。臨床では、NSAIDs の服用により小腸粘膜に障害を有する症例において、低アルブミン血症や貧血などの症状が認められることが報告されており²⁾、今回の結果と一致する。小腸障害併発時に認められる肝機能障害のうち、ヘモグロビン減少は 70%を占め、最も発現頻度が高かった。ヘモグロビン減少は、貧血や肝硬変などの重篤な肝障害時に認められる。肝硬変の発症には長期間を要するため、小腸障害時の肝機能検査の有用性をより詳細に検討するには、有害事象の発現時期に関して調査することが今後の課題であると考えられた。

以上の結果より、肝機能検査は、小腸障害を早期に発見する方法として有用であり、これらは採血により検査できる点においても簡便性に優れた指標となる可能性が考えられた。

謝辞

本研究に対し、ご指導をいただきました神戸薬科大学 薬学臨床教育センター 河内正二講師ならびに本研究の機会を与えて下さいました濱口常男教授に心より感謝致します。また、本研究を行うにあたり、有害事象自発報告データベースの AERS の提供ならびに貴重なご意見をいただきました近畿大学 薬学部 臨床薬剤情報学分野 高田充隆教授ならびに細見光一准教授に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. 2005;128:1172-8.
- 2) Sugiu K, Honda K, Iida M, Shimizu K, Koda H, Takeda M, Kamada T, Haruma K. A Case of Small Intestinal Ulcers with Severe Hypoproteinemia Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *KAWASAKI MED J*. 2005;31:41-46.
- 3) Kawauchi S, Nakamura T, Yasui H, Nishikawa C, Miki I, Inoue J, Horibe S, Hamaguchi T, Tanahashi T, Mizuno S. Intestinal and hepatic expression of cytochrome P450s and mdr1a in rats with indomethacin-induced small intestinal ulcers. *Int J Med Sci*. 2014;11:1208-17.
- 4) 冢瀬 諒, 細見 光一, 朴 ピナウル, 藤本 麻依, 高田 充隆. 関節リウマチに用いる生物学的製剤による重篤な感染症の解析：日米の有害事象自発報告データベースを用いて. *医療薬学*. 2014;40:586-594.
- 5) 細見 光一, 藤本 麻依, 八軒 浩子, 炭木 啓太, 高田 充隆. 米国有害事象自発報告 (FAERS)を用いたアスピリンおよび併用薬の消化管出血に関する解析. *Jpn.J Drug Inform*. 2014;15:147-154.