

シンポジウム

2. 薬剤起因性障害の病態と治療戦略

司会 大阪医科大学第二内科 樋口 和秀

司会 心臓血管研究所 山下 武志

司会者のことば

内科診療においては、さまざまな薬剤を使用する。もしくは、さまざまな薬剤を投与されている患者が診察に訪れる。そのときにそれらの薬剤の副作用を周知しておく必要がある。本シンポジウムでは、特に最近話題になっている薬剤起因性障害について、4つの分野からご紹介いただく。

まず、超高齢社会を迎え、投与される機会が増えている薬剤の1つに抗血栓薬がある。近年、抗血小板薬、抗凝固薬の種類も増え、それらには種々異なる特徴がある。それらの薬剤の特徴と使い方、さまざまな臓器に与える影響ならびにその合併症に対する対策についてご紹介いただく。

次に、消化器内科の立場から、抗血栓薬起因性消化管傷害についてご紹介いただく。上部消化管だけではなく、最近では、カプセル内視鏡等の臨床応用により、小腸粘膜も傷害されることが明らかになってきた。このようなことから、どのように対策を練ればよいかも重要な点である。それらを含めて、最新の情報をご説

明いただく。

次に、膠原病や癌治療で、免疫抑制薬や生物学的製剤、抗がん薬等を使用するが、そのときに、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部において、HBV (hepatitis B virus) 再活性化によりB型肝炎が発症し、そのなかには、劇症化して死に至る症例があるため、注意が必要である。対象者をどのようにスクリーニングするのか、HBVキャリア及び既往感染者であることが判明すればどのように扱えばよいのか等についてご解説いただく。

また、ノーベル賞で話題になった免疫チェックポイント阻害薬であるが、これまでの抗がん薬とは全く異なる作用機序を有し、一部でその効果が期待されている。しかし、これまでとは異なり、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) として、内分泌障害、間質性肺疾患、消化器系障害ならびに神経系障害等さまざまな種類の有害事象が報告されている。それらの概要とその対策についてご解説いただく。

1) 抗血栓薬の現況と合併症対策

国立病院機構京都医療センター循環器内科 赤尾 昌治

心房細動は、高齢者に多くみられる不整脈疾患であり、心原性脳塞栓症の原因疾患としても重要である。心原性脳塞栓症は、他の病型の脳梗塞に比して重症となりやすく、急性期血栓溶解療法が普及した現在も、寝たきり～致命的となる割合が高い。抗凝固薬は、心房細動患者の心原性脳塞栓症の予防に高い有効性を有するが、その反面、出血性の合併症を来すことがある。出血は、それ自体が致命的でなくとも、さまざまな有害事象を惹起し、予後不良につながるため、出血をできるだけ予防することと、出血時に迅速且つ的確に対処することが必須である。

経口抗凝固薬は、従来から用いられてきたビタミンK拮抗薬（ワルファリン）に比して、特に頭蓋内出血の頻度が少ない直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）が開発され、2011年以降に本邦でも使用可能となり、着実に日常診療に普及している。現在は4種類のDOACが使用可能であるが、それぞれの特徴を正しく理解し、患者毎に適切な薬剤を選択し、また、

適正な用量で使用することが重要である。特に冠動脈疾患合併例においては、抗血小板薬との併用が行われることが多いが、その併用に関しては、新たな大規模エビデンスがここ数年で次々に発表され、その併用数は減少し、併用期間は短縮する流れにある。また、高齢者で多疾患を併存する患者が多いことから、必然的にポリファーマシーとなるケースが多いが、ポリファーマシーでDOACによる出血合併症が飛躍的に増加することが報告されており、できるだけポリファーマシーを軽減・回避することも重要である。また、DOAC使用中患者に、生命を脅かす出血時や、緊急を要する手術や侵襲的処置時に使用できる、特異的な拮抗薬の開発が進んでいる。トロンビン阻害薬に対しては、特異的モノクローナル抗体製剤が既に使用可能となっており、凝固第Xa因子阻害薬に対しては、デコイ蛋白製剤が近々登場する見込みである。本講演では、これらに関する最新の情報を提供したい。

2) 抗血栓薬起因性消化管傷害の現況と対策

川崎医科大学消化管内科 塩谷 昭子

直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants：DOACs）は、ワルファリンと比較して頭蓋内出血が少ないが、消化管出血は少なくない。DOACsは半減期が短い、モニタリングの指標がなく、P糖蛋白阻害薬やCYP3A4阻害薬との薬剤相互作用や腎機能障害により作用が増強し、

出血のリスクが増加するため、注意が必要である。人口の高齢化により、抗血栓薬内服患者は増加し、特に高齢者では、ポリファーマシーの状態であることが多い。抗血栓薬による消化管出血は、単剤より2剤併用（dual antiplatelet therapy：DAPT）やNSAIDs（non-steroidal anti-inflammatory drugs）の併用等により、リスクが増加する。COX（cyclooxygenase）-2阻害薬のセ

各演者の略歴は144～145頁に記載

レコキシブは、消化性潰瘍合併症の頻度が少ないが、非選択的NSAIDsと同様に、低用量アスピリン (low-dose aspirin : LDA) の併用により、出血のリスクが増強する。抗血栓療法中に消化管出血を来すことにより、心血管疾患のみならず、死亡のリスクが増加することや、抗血栓薬の中止により、血栓症のリスクが有意に増加することが報告されている。NSAIDs併用のリスクについて、抗血栓薬内服患者に対して指導することが重要である。また、出血に対する予防に加え、止血確認後の速やかな抗血栓薬の再開が重要である。「消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 (改訂第 2 版)」(日本消化器病学会, 2015 年)では、LDA消化性潰瘍発生の一次予防に酸分泌抑制薬が推奨され、再発抑制には、除菌に加え、

プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) の投与が推奨されている。しかし、PPI の有害事象として、薬剤相互作用、骨折・腸管感染症・腎障害・誤嚥性肺炎等の増加、小腸粘膜傷害の増悪ならびに高ガストリン血症等が指摘されている。特に長期使用に際しては、不適切な増量・継続は控え、適切な最小限の酸分泌抑制治療が推奨されている。抗血栓薬起因性小腸粘膜傷害については、貧血や低アルブミン血症を来し、抗凝固薬併用による出血やDAPTによる粘膜傷害の増悪に注意が必要である。カプセル内視鏡検査を用いた小腸粘膜傷害の検討で、粘膜防御剤や乳酸菌剤の有用性が報告されているが、最近、ミソプロストールの有効性がランダム化比較試験により確認されている。

3) 免疫抑制・化学療法によるB型肝炎の再活性化

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 持田 智

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) は全世界に蔓延しており、その感染者は約 20 億人、我が国でも 1,000 万人以上と推定される。うち、HBs抗原陽性キャリアは 10% 程度であるが、HBs抗原陰性、HBc抗体ないしHBs抗体陽性の既往感染例でも、肝細胞の核内には 2 本鎖閉鎖環状 (covalently closed circular : ccc) DNA が残存しており、遺伝子レベルではキャリアと差異はない。B型肝炎既往感染例は、急性肝炎等一過性感染で臨床的に治癒した症例と、B型キャリアの寛解期でHBs抗原が陰性化した症例に分類されるが、いずれも血清HBV-DNAは未検出で、肝炎を発症することはない。しかし、免疫抑制・化学療法を実施すると、HBV-DNAが検出されるようになり (HBV再活性化)、これが高値になると肝炎を発症する (*de novo* B型肝炎)。 *de novo* B型肝炎は重症化しやすく、予後が不良の医原病である。「B型肝炎治療ガイドライン (第 3.1 版)」(日本肝臓学会、

2019 年)では、B型既往感染例は免疫抑制・化学療法を実施する際に、血清HBV-DNAのモニタリングを 1~3 カ月の間隔で実施し、その量が 20 IU/ml以上になったら核酸アナログを投与することを推奨している。また、HBs抗原陽性キャリアでは、治療前から核酸アナログを予防投与すべきとしている。しかし、未だこのガイドラインを遵守しない症例を根絶できていない。厚生労働省研究班の全国調査には、B型既往感染例のみならず、HBs抗原陽性キャリアで、免疫抑制・化学療法が誘因で、急性肝不全を発症した症例が登録されている。従来、HBV再活性化は、リツキシマブを用いた化学療法等血液領域でリスクが高いと考えられてきた。しかし、2010 年以降は、免疫抑制療法が誘因の症例が増加している。全ての内科領域でHBV再活性化に関する啓発活動が必要である。

4) 免疫チェックポイント阻害薬による合併症とその対策

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座 中島 貴子

免疫チェックポイント阻害薬(immune check-point inhibitor : ICI) による免疫関連有害事象(immune-related adverse events : irAE)は、全身の臓器に発現し得る。重篤なirAEの頻度は、ICI単剤では10~15%程度と高くはないが、これまで多くの癌腫で標準的に行われてきた殺細胞性抗がん薬や分子標的治療薬による治療では認められなかったものが多いため、主治医、チーム、施設ならびに地域での対策が重要であり、患者教育も必要である。

irAEとして頻度の高いものには、皮疹、下痢、倦怠感ならびに食欲不振等、非特異的な症状が多い。そのため、irAEの知識をしっかりと持ち、症状からirAEを疑う習慣を持つことが大切である。一方で、検査で発見し得るirAEに対しては、

投与前や投与中の検査項目を設定しておくことも重要である。なかでも、内分泌関連irAE(糖尿病、副腎機能不全ならびに甲状腺機能異常等)は、血糖、HbA1c(hemoglobin A1c)、尿糖、FT₃/FT₄、甲状腺刺激ホルモン、コルチゾールならびに副腎皮質刺激ホルモン等を定期的に検査することにより発見できることもある。

irAEが発生した場合の治療については、ステロイド治療、infliximab等が推奨されている。治療により改善した場合のICIの再開は、一般的にirAEがグレード1に回復すれば可能であるが、内分泌関連irAEについては、グレード3以上であっても、再開が可能な場合がある。

本講演では、当院での経験を含めて報告する。