





学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 326 号	氏 名	水上 一弘
審査委員会委員	主査氏名	西園 晃 	
	副査氏名	木村 俊秀 	
	副査氏名	猪股 雅史 	
論文題目 Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide (アスピリン起因性小腸粘膜傷害とレバミピドの予防効果)			
論文掲載雑誌名 World Journal of Gastroenterology			
<p>緒言：低用量アスピリンは、心血管疾患や脳血管疾患に対する抗血小板薬の第一選択薬とされ、その需要は年々増加している。一方アスピリンは、以前より上部消化管粘膜傷害の原因とされていたが、近年のカプセル内視鏡検査の登場で、小腸粘膜傷害も惹起することが指摘されている。現在低用量アスピリン起因性小腸粘膜傷害は、頻度や重症度等の病態も明らかでなく、治療・予防法も確立されていない。今回学位申請者らは、カプセル内視鏡検査を用いて、低用量アスピリン内服1週間後と4週間後の小腸粘膜傷害の観察を行った。さらに粘膜防御因子製剤であるレバミピドのアスピリン起因性小腸粘膜傷害に対する予防効果についても検討を行った。</p> <p>研究対象及び方法：インフォームドコンセントを受け同意が得られた健康成人男性11名対象とした。無作為にレバミピド群(レバミピド300mg+アスピリン腸溶錠100mg+オメプラゾール10mg)とプラセボ群(プラセボ+アスピリン腸溶錠100mg+オメプラゾール10mg)に割り付け、28日間投薬を行った。薬剤投与後28日間の休薬期間を設けた後、更にもう一方の群の内服を行う、クロスオーバー試験を行った。カプセル内視鏡検査は薬剤内服後1週、4週に行い、所見は発赤、びらん、潰瘍に分類した。カプセル内視鏡検査時間で小腸を前半(空腸部)と後半(回腸部)に群別し、小腸内の好発部位についても検討した。多発したびらんや潰瘍を出現した症例をmucosal breakと定義し、レバミピド群とプラセボ群のmucosal break出現症例数を比較し、粘膜傷害の予防効果を検討した。</p> <p>結果：プラセボ群において、小腸粘膜傷害は全例で出現した。発赤・びらんは投与後1週から出現し、その数は一定であった。一方潰瘍は投与後4週から出現した。小腸粘膜傷害発生部位は、回腸側に多く認められた。回腸側のmucosal break出現症例は、薬剤投与後4週で、プラセボ群は11例中7例であったのに対し、レバミピド群では2例であり、有意に減少していた($P=0.0362$)。</p> <p>考察：経時的な小腸粘膜傷害の観察で、アスピリンは低用量でも長期間内服すれば、重篤な病変が出現することが示された。低用量アスピリン起因性小腸粘膜傷害の発症機序は、他の非ステロイド性抗炎症薬と同様、シクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害により、プロスタグランジン(PG)産生が低下し、小腸運動亢進、粘液産生低下、小腸粘膜血流低下、小腸粘膜透過性亢進をきたすこと、そして胆汁酸や腸内細菌といった攻撃因子が影響するとされている。今回回腸側に多くの病変が出現したのも、腸内細菌が多種類多数存在することが要因として考えられた。一方、レバミピドは粘膜防御因子製剤であるが、内因性PG増加作用、粘膜血流改善効果、粘膜透過性亢進の抑制作用等を有しており、アスピリンによる小腸粘膜傷害のメカニズムに対応可能な作用機序を有していると推察する。</p> <p>本研究は、正常人ボランティアを用いて長期少量アスピリン服用における、小腸病変をカプセル内視鏡で経時的に観察したもので、低用量アスピリンの長期投与は、明らかに小腸粘膜傷害を引き起こすこと。さらにレバミピドはアスピリン起因性小腸粘膜傷害を予防薬となりうる薬剤であることを確認した研究で、対象のサイズは小さいものの今後の臨床における小腸粘膜傷害とその予防法を解明するうえで重要な知見を与えるものであり、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 水上 一弘

論 文 題 目

Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide

(アスピリン起因性小腸粘膜傷害とレバミピドの予防効果)

要 旨

緒言：低用量アスピリンは、心血管疾患や脳血管疾患に対する抗血小板薬の第一選択薬とされ、その需要は年々増加している。一方でアスピリンは、*H. pylori*と並ぶ上部消化管粘膜傷害の原因とされていたが、近年のカプセル内視鏡検査の登場で、小腸粘膜傷害が起こることも指摘された。現在低用量アスピリン起因性小腸粘膜傷害は、頻度や重症度等の病態も明らかでなく、治療・予防も確立されていない。今回我々は、カプセル内視鏡検査を用いて、低用量アスピリン内服1週後と4週後の小腸粘膜傷害の観察を行った。さらに粘膜防御因子製剤であるレバミピドのアスピリン起因性小腸粘膜傷害に対する予防効果についても検討を行った。

研究対象及び方法：インフォームドコンセントを受け同意が得られた健常成人男性 11名対象とした。無作為にレバミピド群(レバミピド 300mg+アスピリン腸溶錠 100mg+オメプラゾール 10mg)とプラセボ群(プラセボ+アスピリン腸溶錠 100mg+オメプラゾール 10mg)に割り付け、28日間投薬を行った。薬剤投与後28日間の休薬期間を設けた後、更にもう一方の群の内服を行う、クロスオーバー試験を

行った。カプセル内視鏡検査は薬剤内服後1週、4週に行い、所見は発赤、びらん、潰瘍に分類した。カプセル内視鏡検査時間で前後半に群別し、小腸内の好発部位についても検討した。多発したびらんや潰瘍を出現した症例を mucosal break と定義し、レバミピド群とプラセボ群の mucosal break 出現症例数を比較し、粘膜傷害の予防効果を検討した。

結果：プラセボ群において、小腸粘膜傷害は全例で出現した。発赤・びらんは投与後1週から出現し、その数は維持されていた。一方潰瘍は投与後4週から出現した。小腸粘膜傷害発生部位は、回腸側に多く認められた。回腸側の mucosal break 出現症例は、薬剤投与後4週で、プラセボ群は11例中7例であったのに対し、レバミピド群では2例であり、有意に減少していた($P=0.0362$)。

考察：今回の経時的な小腸粘膜傷害の観察で、アスピリンは低用量でも長期間内服すれば、重篤な病変が出現することが示された。低用量アスピリン起因性小腸粘膜傷害の発症機序は、他の非ステロイド性抗炎症薬と同様、シクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害により、プロスタグランジン(PG)産生が低下し、小腸運動亢進、粘液産生低下、小腸粘膜血流低下、小腸粘膜透過性亢進をきたすこと、そして胆汁酸や腸内細菌といった攻撃因子が影響するとされている。今回回腸側に多くの病変が出現したのも、腸内細菌が多種類多数存在することが要因として考えられた。一方、レバミピドは粘膜防御因子製剤であるが、内因性 PG 増加作用、粘膜血流改善効果、粘膜透過性亢進の抑制作用等を有しており、アスピリンによる小腸粘膜傷害のメカニズムに対応可能な作用機序を有していると推察する。

結語：低用量アスピリンの長期投与は、小腸粘膜傷害を引き起こす。レバミピドはアスピリン起因性小腸粘膜傷害を予防薬となりうる薬剤である。