

低用量アスピリン7日間および単回投与における 胃粘膜障害の検討

— *H.pylori* 陰性健常者における防御因子増強薬の予防効果について —

学位論文内容の要旨

緒言

低用量アスピリンは血栓症予防に有効であり、広く使用されているが、低用量であっても消化管に対する副作用を無視できない。しかし、低用量アスピリンによる胃粘膜障害の発症予防については、報告が少ない。今回、低用量アスピリンの7日間投与について、プラセボを対照とした防御因子増強薬の二重盲検交叉比較試験を行い、防御因子増強薬の予防効果を内視鏡所見と自覚症状について評価した。

また、アスピリンによる粘膜障害はプロスタグランジン(PG)産生抑制を介した機序の他、胃粘膜への直接障害でも発生するため、低用量アスピリン単回投与による粘膜障害発生の有無を内視鏡的に評価し、この直接障害に対する防御因子増強薬の有効性について比較試験を行って評価した。

対象と方法

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 陰性の若年健常人ボランティアを対象とした。試験1として低用量アスピリン7日間投与での検討、試験2として低用量アスピリン単回投与での検討を実施した。試験1の対象は男性15名、女性5名の計20名、平均年齢は24.7歳で、試験2の対象は男性13名、女性3名の計16名、平均年齢は25.1歳であった。アスピリンはアスピリン81mg素錠(鶴原製薬)、防御因子増強薬としてはレバミピド(大塚製薬)を用いた。本研究は当院倫理委員会の承認を得ており、全対象者から事前に informed consent を得て行われた。

試験1では、以下A、B二群に無作為に振り分けた。I期においてA群アスピリン81mg + プラセボ/B群アスピリン81mg + レバミピド300mg(100mg×3)を7日間内服。2週間以上の休薬後、クロスオーバー試験としてII期では、A群アスピリン81mg + レバミピド300mg(100mg×3)/B群アスピリン81mg + プラセボを7日間内服した。内視鏡および自覚症状の評価は、I期II期ともにアスピリン内服前と7日間内服後に行った。

試験2では、I期としてアスピリン単剤による粘膜障害について無投薬を対照として比較検討し、II期としてレバミピド併用の有効性を検討した。I期ではまず内視鏡検査を行った後、I-1 無投薬で2時間後、I-2 アスピリン81mg 単回内服して2時間後にそれぞれ内視鏡検査を施行した。2週間の休薬期間後、II期では以下A、B二群に無作為に振り分け、A群ではアスピリン81mg とレバミピド100mg を同時内服し、B群ではレバミピド300mg(100mg×3)を3日間前投与後アスピリン81mg とレバミピド100mg を同時内服した。いずれの群もアスピリン内

服前と2時間後に内視鏡検査を施行した。

内視鏡像の評価は、発赤、点状出血、類円型びらん、線型びらんの4項目を穹窿部、体部、胃角-幽門部の3箇所でも個別にスコア化し、合計点を総合スコアとした。試験1ではアスピリン内服前と7日間内服後のスコアの差を評価し、試験2ではI-1において前と2時間後のスコアの差、I-2およびII期においてアスピリン内服前と内服2時間後のスコアの差を評価した。自覚症状の評価には日本語版 GRS-JV (Gastrointestinal Symptom Rating Scale-Japanese Version) を用いた。

結果

試験1. 低用量アスピリン7日間投与での検討

内視鏡的胃粘膜障害

内服後にスコアが悪化した場合を無効、それ以外を有効と定義した。発赤、点状出血、びらんおよび総合スコアにおいてプラセボとレバミピドに効果の差を認めなかった。胃の領域別粘膜障害の発生については、胃角-幽門部領域の障害に対してレバミピドによる予防効果が見られた。またスコアの変化については、発赤と点状出血がレバミピド併用時に有意に軽度であった。

自覚症状

GRSの酸逆流、胃痛、消化不良、下痢、便秘の5項目および総合スコアにおいて、プラセボとレバミピドに統計学的有意差を認めなかった。

試験2. 低用量アスピリン単回投与での検討

内視鏡的胃粘膜障害

I-1(無投薬)と比較し、I-2(アスピリン内服)において有意に点状出血スコアの悪化を認め、胃角-幽門部および胃体部で有意であった。点状出血はI-2で75%と高率に出現した。

I-2期とII期における点状出血発生の有無を各群で比較した。B群において、II期で点状出血の発生が抑えられる傾向が示された($P=0.063$)。また、II期におけるA群とB群の点状出血発生の有無については、有意差を認めなかった。I-2期とII期では、点状出血スコアの変化に有意差を認めなかった。また、両群間でのI-2期とII期の点状出血スコアの変化を比較すると、B群ではII期で点状出血スコアの悪化した例はなく、スコアの改善傾向が示された($P=0.082$)。

考察

低用量アスピリンによる胃粘膜障害の予防に対する報告は、現在まで少数で、PPIとPG製剤について有効性が確かめられている。レバミピドは本邦で開発された防御因子増強薬で、内因性PG増加、粘液分泌増加や血流増加、フリーラジカルの減少など種々の作用機序が報告されている。今回の検討では、低用量アスピリン7日間投与による胃粘膜障害発生予防に対して、総合的にはレバミピド併用の有効性を認めなかった。しかし、レバミピドは胃角-幽門部領域の粘膜障害予防には有効であり、アスピリンを含めたNSAIDsによる胃粘膜障害は幽門部領域に高率に発生することが特徴的であるため、胃角-幽門部での有効性には意義があると思われる。また、レバミピドは発赤や点状出血を軽度に抑えることは可能であったが、びらん性病変に対しては無効であり、より強い粘膜障害の予防に対してはPPIやPG製剤を選択すべきと考える。

また、試験2における我々の検討から、81mgという低用量アスピリン単回投与では、点状出血が75%と高率に発生し、レバミピドの前投与でこの点状出血が予防できる傾向を認めた。しかし、低用量アスピリンを単回で使用する機会は少ない。今後、単回もしくは短期投与の対

象となりうる鎮痛目的量および剤形別での検討が必要と思われる。

結語

1. 低用量アスピリン 7 日間投与における胃粘膜障害発生予防に、防御因子増強薬は総合評価で有効と判定できなかった。
2. 低用量アスピリン単回投与でも点状出血は高率に起こりうる事が明らかになった。この場合も防御因子増強薬の予防効果は限定的であった。
3. したがって、低用量アスピリンによる胃粘膜障害の発生予防には、防御因子増強薬より PPI および PG 製剤による予防が第一選択と考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 小 池 隆 夫

副 査 教 授 筒 井 裕 之

学 位 論 文 題 名

低用量アスピリン7日間および単回投与における 胃粘膜障害の検討

- *H. pylori* 陰性健常者における防御因子増強薬の予防効果について -

低用量アスピリンは血栓症予防に有効であり、広く使用されているが、副作用である消化管障害については報告が少ない。以前申請者らのグループでは、*Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 陰性の若年健常人ボランティアを対象として、低用量アスピリン7日間投与で粘膜障害が発生し、その予防にはproton-pump inhibitor (以下 PPI) であるラベプラゾール 20mg とプロスタグランジン (以下 PG) 製剤であるミソプロストール 800 μ g は同様に有効であったと報告した。今回申請者は、同様に *H. pylori* 陰性のボランティアを対象とした低用量アスピリンの7日間投与について、プラセボを対照とし防御因子増強薬の二重盲検交叉比較試験を行い、防御因子増強薬の予防効果を内視鏡所見と自覚症状について評価した。また、低用量アスピリン単回投与による胃粘膜への直接障害発生の有無を内視鏡的に評価し、防御因子増強薬の有効性について比較試験を行った。

アスピリンはアスピリン 81mg 素錠、防御因子増強薬としてレバミピドを用いた。試験1としてアスピリン7日間投与に対する、レバミピドとプラセボの二重盲検交叉比較試験を行った。内視鏡および自覚症状の評価は、試験開始当日の薬剤内服前と内服終了翌日に行い、点数化には独自のスコアを用いた。結果、内視鏡的胃粘膜障害については、所見別で発赤、点状出血、びらんのすべておよび総合スコアで両薬剤に効果の差を認めなかった。胃の領域別では、胃角-幽門部領域の粘膜障害の予防にレバミピドは有効であった。スコアの変化では、発赤と点状出血がレバミピドで有意に軽度であった。

試験2としてアスピリン単回投与について、アスピリン単剤の粘膜障害を無投薬と比較、レバミピドの有効性をアスピリンとの同時投与と3日前投与について比較した。アスピリン単剤では75%と高率に点状出血が発生し、胃角-幽門部、胃

体部領域で有意であった。レバミピドの有効性については、3日前投与で点状出血の発生および程度が軽度抑制される傾向を認めた。試験1,2の結果より、アスピリン7日間投与および単回投与に対してレバミピドの有効性は限定的であり、胃粘膜障害の予防薬としてはこれまで効果が確かめられているPPIやPG製剤が第一選択となると考えられた。

口頭発表に際し、副査の小池教授より、7日間という日数の設定、直接障害に対する腸溶錠の効果、対費用効果を考えた予防法についての質問があった。申請者は、過去の研究から*H. pylori*陰性者については7日間投与で薬剤の効果が確かめられていること、腸溶錠では直接障害がごく軽度であると報告されていること、*H. pylori*陽性者には除菌治療を優先すべきと考えたと回答した。

次いで副査の筒井教授より、*H. pylori*陽性者を対象とした場合の直接障害、他の抗血栓薬併用時の胃粘膜障害への影響、長期内服時の直接障害が及ぼす影響についての質問があった。申請者は、低酸症の場合には直接障害が軽度になりうることを比較検討してはいないが出血などを起こす病変に対しては悪影響が予想されること、直接障害は一時的なもので改善すると回答した。

さらに主査の浅香教授より、粘膜障害予防目的の腸溶錠の選択の良否、粘膜障害の予防薬として防御因子増強薬とPPIの選択の良否、現時点での最良の予防策についての質問があった。申請者は、腸溶錠は長期投与で粘膜障害予防に効果の差を認めていないこと、PPIの投与が理想であるが保険診療が認められていないこと、*H. pylori*陽性者にはまず除菌をし、アスピリン内服開始後に内視鏡で粘膜障害の有無を確認すると回答した。

本研究は、近年多用されている低用量アスピリンの胃粘膜障害に対する防御因子増強薬の有効性を検討したことで高く評価され、この研究を足掛かりとして、今後低用量アスピリンによる胃粘膜障害の予防法の確立が期待された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位などを併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。