

低用量アスピリンおよび NSAID 併用における 胃粘膜障害とヒスタミン受容体拮抗薬の予防効果の検討

学位論文内容の要旨

【緒言】低用量アスピリンや NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug) は血栓予防薬や鎮痛薬として広く用いられており、近年、低用量アスピリンに NSAID が併用される機会も増えてきている。アスピリンを含む NSAID は胃粘膜障害の原因となることが知られており、また、NSAID による胃潰瘍発生の予防に関しては強い酸分泌抑制が必要であり、常用量の H₂ 受容体拮抗薬が有効であるという根拠はない。様々な胃腸疾患の病態生理を解明するためには、消化管の粘膜血流を評価することは重要である。胃粘膜血流の測定には多くの種類の検査が用いられているが、それらの検査は煩雑で侵襲的である。一方、非侵襲的検査法である体外式造影超音波検査は、微細な血流の表示が可能であると報告されている。

今回我々は、低用量アスピリンおよび NSAID (ロキソプロフェン)併用時の胃粘膜に及ぼす影響と、胃粘膜障害に対する常用量ヒスタミン受容体拮抗薬 (ラフチジン) の予防効果を検討することを目的に本研究を計画した。本研究では、perflubutane を用いた体外式造影超音波検査 (low mechanical index harmonic imaging) にて、H.pylori 陰性の健常人ボランティアの胃粘膜血流を定量化し、内視鏡的な胃粘膜障害の程度と自覚症状についても比較検討した。

【対象と方法】

尿素呼気試験で H.pylori 陰性と診断された健常人ボランティア 16 名の被験者を、A 群 8 名、B 群 8 名の 2 つの群に無作為に振り分けた。A 群は、低用量アスピリン 81mg を 1 日 1 回・14 日間 (day1-14)、ロキソプロフェン 60mg を 1 日 3 回・7 日間(day8-14)、ラフチジンのプラセボを 1 日 2 回・14 日間(day1-14)、内服した。B 群は、低用量アスピリンとロキソプロフェンに関しては同じプロトコールとし、ラフチジン 10mg を 1 日 2 回・14 日間 (day1-14)内服した。Day1, Day8, Day15 に、上部消化管内視鏡検査 (Modified Lanza Score) と自覚症状 (日本語版 GSRs) を評価した。同時に perflubutane を用いた造影超音波検査 (Low mechanical index harmonic imaging) を施行し、幽門前庭部・前壁の胃粘膜血流を測定した。その後、2 週間以上の Wash Out 期間を設けて、A,B 各群をクロスオーバー法にて行った。その際、胃粘膜障害を除くため、ラベプラゾール 20mg/day を、Wash Out 期間最初の 5 日間投与した。クロスオーバー後は、Day1, Day8, Day15 に上部消化管内視鏡検査と自覚症状の評価のみ行った。

【結果】

1) 内視鏡所見 (Modified Lanza Score)

プラセボ群では、低用量アスピリンおよびロキソニン併用後に、Modified Lanza Scoreは有意に増加した ($p<0.05$)。また、ラフチジン群では、Modified Lanza Scoreは有意な増加を示さなかった。day8とday15では、プラセボ群とラフチジン群 Modified Lanza Scoreの間に有意差を認めた ($p<0.05$)。

2) 自覚症状 (日本語版 GSRS)

プラセボ群とラフチジン群両群において、day8とday15のGSRS総合スコアは有意な増加を示さなかった。プラセボ群とラフチジン群の間に、day1、day8とday15のGSRS総合スコアの有意差を認めなかった。

3) 胃粘膜血流 (造影超音波検査)

全ての症例で、胃壁の強い造影超音波画像が観察された。プラセボ群とラフチジン群両群で、低用量アスピリン摂取後 (day8) に、AUCが大幅に減少した ($p<0.05$)。しかし、day8とday15の間では、統計学的にAUCの有意な減少はみられなかった。TIC peak valueはAUCと同様の結果であった。day1とday8とday15の間には、TIC peak timeの有意な延長は認められなかった。プラセボ群とラフチジン群の間に、AUC、TIC peak value、TIC peak timeの有意差は認められなかった。

【考察】

本研究では、常用量ラフチジンにて低用量アスピリンおよびNSAIDの併用による胃粘膜障害を内視鏡的に抑制できる可能性が示された。ラフチジンは従来のH₂受容体拮抗薬と異なり、胃酸分泌抑制作用だけではなく、胃粘膜保護作用も有した薬剤であるため、常用量であっても低用量アスピリンおよびNSAIDの併用による胃粘膜障害を予防する効果が発揮された可能性が考えられた。また、内視鏡検査で胃粘膜障害が認められても、被験者の自覚症状は乏しかった。以前より内視鏡所見と自覚症状の間に違いがみられることは報告されており、それらと同様の結果であった。本研究では、内視鏡的な胃粘膜障害と胃粘膜血流の間には相関関係は認められなかった。その理由として、胃粘膜血流が減少しても、ラフチジンの胃酸分泌抑制作用や胃粘膜保護作用などによって、内視鏡的な胃粘膜障害が抑制されたのではないかと、また、胃粘膜血流の減少が少なくても、血流以外の要因 (NSAIDの直接的な障害作用、好中球による障害作用、粘液産生減少、組織修復抑制など) やラフチジンの効果の個人差などによって内視鏡的な胃粘膜障害が生じたのではないかと考えた。TIC peak timeの変化が認められなかった理由は、造影剤が前腕から胃へ到達する時間が多くかかり、全身の循環動態には差がないためと考えられた。perflubutaneを用いたlow-mechanical index imagingは、消化管の評価において有用な高解像度映像であるだけでなく、リアルタイムに胃粘膜血流を測定できる非侵襲的な方法であった。この方法により、種々の病態において微細循環の面で新しい知見が得られるものと期待された。

【結語】

1. 低用量アスピリンおよびNSAID併用投与を行うと内視鏡的に胃粘膜障害が発生したが、常用量ラフチジンの併用によりその頻度は抑制された。
2. 体外式造影超音波検査で胃粘膜血流を測定すると、低用量アスピリンとNSAID併用により胃粘膜血流の減少が観察された。
3. ラフチジン投与により低用量アスピリンとNSAIDによる胃粘膜血流の減少を防げなかった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 小 池 隆 夫

学 位 論 文 題 名

低用量アスピリンおよびNSAID併用における 胃粘膜障害とヒスタミン受容体拮抗薬の予防効果の検討

アスピリンを含む NSAID は胃粘膜障害の原因となることが知られており、その予防には強い酸分泌抑制が必要なため、今のところ常用量の H2 受容体拮抗薬が有効であるという根拠はない。本研究では、上部消化管内視鏡と体外式造影超音波検査 (low mechanical index harmonic imaging) を用いて、低用量アスピリンおよび NSAID (ロキソプロフェン) 併用時の胃粘膜に及ぼす影響と、常用量 H2RA (ラフチジン) の予防効果を検討することを目的とした。

低用量アスピリンおよび NSAID 併用投与を行うと内視鏡的に胃粘膜障害が発生したが、常用量 H2RA の併用によりその頻度は抑制されたこと、体外式造影超音波検査で胃粘膜血流を測定すると、低用量アスピリン服用および NSAID 併用により胃粘膜血流の減少が観察されたこと、常用量 H2RA 投与により低用量アスピリンと NSAID による胃粘膜血流の減少を防げなかったこと、内視鏡的な胃粘膜障害と粘膜血流障害の間には、相関が認められなかったことを示した。

口頭発表に際し、副査の筒井教授より、①PG 製剤による胃粘膜血流の増加を体外式超音波検査で確認できるのかどうか、②NSAID 投与により、前庭部以外の部分でも血流は低下しているのかどうか、③ラフチジンと他の H2RA との違いについて、④NSAID の粘膜障害予防のためには、酸分泌抑制と粘膜血流のどちらが重要かについて質問があった。

これに対して申請者は、①PG 製剤による胃粘膜血流の増加も確認できることが予想されること、②今回の研究では胃体部血流を測定してはいないが、NSAID 投与による胃体部血流低下を示す報告があること、③ラフチジンは粘膜防御増強作用を有している点と他の H2RA より酸分泌抑制作用が強い点が特徴であること、④この研究結果からは、NSAID の粘膜障害予防のためには、酸分泌抑制が重要であることを回答した。

次いで、副査の小池教授より、①ロキソプロフェン以外の NSAID 粘膜障害に対する H2RA 効果について、②H. pylori 陽性の NSAID 胃粘膜障害に対する H2RA の効果について、PPI の必要性について、③ステロイドと NSAID 併用による粘膜障害の予防に対する H2RA の効果について、PPI の必要性について、④超音波で

捕えられない微小な血流や血管に対するアスピリンや NSAID の影響を調べた報告について質問があった。

これに対して申請者は、①酸抑制効果が得られれば、ロキソプロフェン以外の NSAID 粘膜障害も抑制できると考えられること、②H. pylori 陽性者は NSAID 粘膜障害のリスクは高まるといわれているが、H2RA で H. pylori 陽性の NSAID 胃粘膜障害を抑制できるのかどうかは本研究からは結論は出ないこと、ガイドラインでは、H. pylori 陽性の NSAID 胃粘膜障害に対しては PPI、PG 製剤、高容量 H2RA が推奨されていること、また、H. pylori 陽性者が NSAID を服用する場合には、H. pylori 除菌が勧められること、③ステロイドは粘膜障害の発生にはあまり関与していないといわれているが、ステロイドと NSAID 併用者に何を使用すべきかのエビデンスはないことを回答した。

さらに主査である浅香教授より、今回の研究から、日本人では、低用量アスピリンおよび NSAID 併用による胃粘膜障害を常用量 H2RA で予防できる可能性が示されたこと、アスピリンや NSAID による粘膜障害の評価法として、新たに血流が加わったが、前庭部と微小血流が発達している胃体部の血流動態は異なるので、前庭部と胃体部の血流を別々に評価することが必要であり、また、酸抑制について調べるためには、胃 PH 測定が必要であることが述べられた。

本研究から、常用量 H2RA が低用量アスピリンおよび NSAID 併用による胃粘膜障害の予防に有用であること、また、low-mechanical index imaging を用いて、種々の病態において微細循環の面で新しい知見が得られることが明らかとなり、これからの臨床応用が期待される。

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も併せ、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断した。