

博士(医学) 鎌田 豪

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

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、また、胃粘膜血流の減少が少なくとも、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はなく、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つたことを示した。

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。