

## 学位論文題名

## Evaluation of Small Bowel Blood Flow and Mucosal Injuries in Healthy Subjects with Low-Dose Aspirin

(健康者における低用量アスピリン投与時の小腸血流と粘膜傷害の検討)

## 学位論文内容の要旨

【背景と目的】 高齢化社会を迎え、血管病変予防のために低用量アスピリン: low-dose acetylsalicylic acid (LD-ASA) の服用者が増えている。他の non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) と同様に、胃及び小腸に粘膜傷害を生じる可能性が考えられている。これらの傷害の機序は未だ明らかではなく、予防薬の検討も十分ではない。カプセル内視鏡 (video capsule endoscopy: VCE) が開発され、被験者に負担をかけずに検査を行う事が可能になったこと、傷害に粘膜血流の関与が指摘されていることなどから、我々は、健康人ボランティアに VCE を用いて LD-ASA 使用時の小腸粘膜傷害の検討を行った。また、体外式造影超音波検査を用いて小腸粘膜血流の検討を行い、併せて予防薬の検討を行った。

【対象と方法】 (検討①) 20 歳代の健康人ボランティア男性 6 名にアスピリン腸溶錠 100mg/日 (バイアスピリン: バイエル薬品株式会社、大阪) を 14 日間 (Day1 から Day14) 内服させ、薬物投与前、投与後 1 日 (Day1)、Day3、Day7 及び Day14 の計 5 回、上部消化管内視鏡検査と VCE を行った。また、薬物投与前、Day2、Day8 の計 3 回、体外式造影超音波検査を行った。超音波画像はコンピューター解析した。Regions of interest (ROI) を粘膜層に置き ImageLab ソフトウェア (東芝メディカルシステム、東京) で測定し、time-intensity curve (TIC) をパラメーターとして area under the curve (AUC) と TIC peak value を解析した。

(検討②) 20 歳から 50 歳までの、健康人ボランティア男性 10 名に胃粘膜保護薬のレバミピド (大塚製薬株式会社: 東京) を用いた randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled 試験を施行した。アスピリン腸溶錠 (バイアスピリン) (1 日 1 回 100mg) に加えプラセボ (1 日 3 回) を 14 日間内服するプラセボ群と、アスピリン腸溶錠 (1 日 1 回 100mg) に加えレバミピド (100mg を 1 日 3 回) を 14 日間内服するレバミピド群に分け、第一期の後、Wash out 期間を 14 日以上とり、その後、薬剤をクロスオーバーし第二期を行った。すべての被験者で、各期間の前後に VCE と体外式造影超音波検査を行った。いずれの検討も北大医学部の倫理委員会の許可を得ており、被験者には研究の前に文章で全員のインフォームドコンセントを得た。

【結果】 (検討①) 胃粘膜傷害の総数は、Day1 で  $0.8 \pm 1.6$ 、Day3 で  $5.5 \pm 6.9$ 、Day7 で  $1.0 \pm 0.9$ 、Day14 で  $3.3 \pm 4.4$  であり、前値と有意差はなかった。小腸粘膜傷害の総数は、Day1 で  $13.5 \pm 19.7$ 、Day3 で  $13.5 \pm 20.5$ 、Day7 で  $13.5 \pm 12.0$ 、Day14 で  $18.0 \pm 18.5$  であり、前値と有意差はなかった。体外式造影超音波検査において、AUC は前値  $223.6 \pm 106.6$  から Day2 には有意差をもって  $166.6 \pm 94.8$  に減少し、さらに Day8 には  $125.0 \pm 85.8$  に減少した。TIC peak value は、前値  $26.3 \pm 4.2$  から Day2 には  $21.9 \pm 8.4$  に減少し、Day8 には  $18.8 \pm 7.3$  に減少した。胃と小腸の粘膜傷害の総数においては、Day3 に有意な相関関係があったが、他の日程にはなかった。小腸粘膜病変数と小腸血流においては相関関係がなかったが、小腸粘膜血流は LD-ASA 投与時には減少していた。(検討②) プラセボ群とレ

バミピド群の AUC 値は、それぞれ  $464.2 \pm 381.8$  と  $1414.1 \pm 1340.3$  であった。プラセボ群において、ASA の投与前後で有意に低下していた。一方、レバミピド群では有意差はなかった。また、TIC ピーク値はプラセボ群とレバミピド群でそれぞれ  $226.2 \pm 251.4$  と  $402.5 \pm 283.9$  であり、プラセボ群において ASA 内服前後の TIC ピーク値は有意に低下していた。レバミピド群では有意差はなく、血流が保たれていた。小腸粘膜病変では、プラセボ群のびらん、発赤点、発赤斑の前後での差はそれぞれ、 $0.3 \pm 2.7$ 、 $10.1 \pm 107.2$ 、 $-1.0 \pm 4.7$ 、であった。レバミピド群ではそれぞれ、 $-0.2 \pm 1.3$ 、 $-8.6 \pm 30.9$ 、 $-0.6 \pm 2.1$  であり有意差はなかった。プラセボ群にのみ粘膜欠損が生じており、レバミピド群には生じなかった。びらん回腸に生じていた。

【考察】 本研究において、LD-ASA 内服により、小腸血流は有意に減少した。また、2 症例で小腸にびらんが誘発され、小腸発赤数が増加した。これらの結果は、LD-ASA によって誘発された小腸病変が小腸血流の減少と相関している事を示した。NSAID によりプロスタグランジンの産生が減少し、小腸血流量の減少につながり、小腸の炎症と病変の増加が生じると考えられている。他、小腸粘膜透過性の増加も小腸傷害を誘発する。我々の結果は、その仮説に相違しないものであった。今回、小腸病変の程度はわずかであったが、薬剤使用が短期間であり、被験者が若くて健康であったためと考えられる。また、LD-ASA 内服は多くの場合、長期常用となり、長期間の小腸血流量低下の状況にあると考えられるため、今後は長期間の観察も必要と考える。一方、LD-ASA 内服により誘発された小腸びらりは、プラセボ群とレバミピド群でそれぞれ 20% と 0% であった。加えて、小腸血流はレバミピド群では減少しなかったため、レバミピドが上部消化管のみならず、小腸傷害に対しても有効である傾向がみられた。治療薬に関しては、酸分泌が傷害に関係する上部消化管の病変予防には、プロトンポンプ阻害剤は役立つが、小腸に対しては有効ではないとされており、このように小腸に対しても、メカニズムを追及して治療戦略を確立する事が必要である。小腸に対してはプロスタグランジンを増加する作用を持つ薬剤の有用性を示唆する報告が多い。今回、抗潰瘍薬であり、胃では内因性プロスタグランジンを増加させフリーラジカルを除去し、膜透過性の増強を抑制し、血流を増加させているとされ、比較的副作用の少ないレバミピドを用いて検討した。また、簡便で侵襲の少ない体外式造影超音波検査の周知にも努めていく必要があると考える。

【結論】 1. LD-ASA による粘膜傷害を胃のみならず小腸でも同時に観察した。2. 小腸粘膜血流は LD-ASA 投与時には減少する。3. 小腸粘膜血流の評価には、体外式造影超音波検査を用いる事が可能である。4. LD-ASA により小腸血流が減少し小腸粘膜傷害を誘発していたと考えられる。5. レバミピドは小腸血流を減少させないため予防薬として有効であると考えられる。

# 学位論文審査の要旨

主査	准教授	平野	聡
副査	教授	浅香	正博
副査	教授	佐藤	典宏
副査	教授	松居	喜郎
副査	教授	櫻木	範明

## 学位論文題名

### Evaluation of Small Bowel Blood Flow and Mucosal Injuries in Healthy Subjects with Low-Dose Aspirin

(健康者における低用量アスピリン投与時の小腸血流と粘膜傷害の検討)

低用量アスピリン(low-dose acetylsalicylic acid : LDA)は高齢化社会を迎え汎用される一方、副作用としての消化管傷害が注目されている。カプセル内視鏡の登場により小腸傷害にも関心が高まっているが報告は少ない。本研究は健康人ボランティアに LDA 投与時の粘膜傷害と小腸血流をカプセル内視鏡と体外式造影超音波検査を用いて検討し、レバミピドの予防薬としての効果を評価した。本研究により、LDA 投与時の胃と小腸への病変出現と小腸粘膜血流の減少を確認した。体外式造影超音波検査は小腸の血流を評価する際に有用であり、小腸血流の低下は小腸粘膜傷害に関係している事を初めて報告した。また、レバミピドは小腸血流を低下させなかった。

審査会では、学位論文内容の発表後、副査櫻木範明教授から消化管粘膜血流評価をエコーで行った報告の有無を問われた。申請者は LDA 投与時の胃での報告はあるが、小腸ではないと回答した。ドップラー検査との比較検討が必要との意見が提示された。次いで副査松居喜郎教授からエコーの再現性についての質問があった。申請者は、左上腹部から描出される空腸が再現性を持ち正確であった事、しかし腸内細菌の影響で回腸に傷害が多いという報告もあるため、その部分も含めて観察すべきであるが、腸管の血流低下の把握が目的であり、傷害が強い部のみを描出する訳ではないため、評価に値すると回答した。次いで副査佐藤典宏教授から、エコーの方法論を確立後に検査を導入すべきという指摘や、有意差検定の方法と図表表記にずれがあると指摘があり表記を変更した。一症例のみに多く病変が生じているために、データの解釈が危ういという指摘があった。申請者はアスピリン耐性について加味する必要性と症例が少ない事、今回は他の報告よりも傷害が少なかった事を回答した。次いで副査浅香正博教授から、健康人での結果を臨床に結びつける意義

と、胃と小腸病変の推移についての質問があった。高齢者は動脈硬化の合併率が高く血流が低下しており、また上部では *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) の感染率も高いため強い傷害が出ると考えられる。あくまでも今回は preliminary な検討であり、臨床応用にはさらなる検討が必要と考えられると回答した。今回は健常人の短期の観察であるため傷害が軽く、特に小腸は軽微であった。胃病変は3日目に多く出現しその後 adaptation もあり終息し、小腸では病変が増加を続ける傾向にあったが、軽微であったため臨床的に問題にならなかったと考えてよい。*H. pylori* の感染が小腸病変のリスクファクターになるかは症例数も少なく有意差が出なかった。また、レバミピドを選択した理由について問われ、申請者は上部消化管と異なり必ずしも胃酸抑制が一番の治療ではなく、小腸では prostaglandin (PG) 増加作用をもつ薬剤が有効と報告されている事、しかし直接投与は副作用が強く、粘膜保護剤の中でも PG 増加作用を持ち副作用の少ないレバミピドを用いた事、フリーラジカル除去作用、胃では粘膜血流増加作用、膜透過性亢進を抑える作用が報告されているため理にかなっていると返答した。最後に主査平野聡准教授から総括の言葉があり、エコー検査方法の詳細とカプセル内視鏡検査の精度について質問があった。申請者は文献的な知見も引用し回答した。また、少ない症例数に *H. pylori* 陽性者を加える事で結果が曖昧になるという指摘や、クロスオーバー試験の長所短所についてのコメントがあった。小腸粘膜血流減少の機序に関して質問があり、申請者は NSAID 投与で PG 産生が低下し血管が収縮する事と、微小血管内に生じた遊走好中球が血栓となるためと回答した。再度櫻木先生から、産婦人科領域での不育症等への LDA 投与に対する言及があり、上部消化管では *H. pylori* 陽性などのリスクファクターが重なる毎に粘膜傷害が生じやすくなるため、*H. pylori* は小腸に存在しないとはいえ、血流の変化やストレスが多い妊婦に対しても注意を要する必要があると浅香教授から意見が提示された。

この論文は World Journal of Gastroenterology 2011 January 14; 17(2): 226-230 に掲載され、Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition (2011)に accept されており、今後の臨床応用が期待されている。

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定した。