

氏 名	原 あ ず さ
(ふりがな)	(はら あずさ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年7月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Dual antiplatelet therapy does not affect the incidence of low-dose aspirin-induced small intestinal mucosal injury in patients after percutaneous coronary intervention for coronary stenosis: a multicenter cross-sectional study (抗血小板薬 2 剤併用療法は経皮的冠動脈形成術後患者における低用量アスピリン起因性小腸粘膜傷害の発生率に影響を与えない-多施設横断研究-)
論文審査委員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 田 中 慶 太 朗 教授 星 賀 正 明

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

<<緒言>>

低用量アスピリン(low-dose aspirin: LDA)は血小板血栓症予防の目的で、広く用いられている。LDA はシクロオキシゲナーゼ-1 の作用を阻害してプロスタグランジン(PG)産生を抑制して抗血小板作用を発揮するが、PG が不足すると消化管粘膜傷害が生じることが知られている。LDA による消化管粘膜傷害は上部消化管だけでなく、小腸や大腸にも生じうる。LDA による上部消化管粘膜傷害に対してはプロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor: PPI)併用で胃酸分泌を抑制することにより予防可能だが、胃酸が存在しない小

腸の粘膜傷害に関しては予防法や治療法が確立していない。低心機能患者が高度の貧血に陥ると致命的な転帰も考えられることより、LDA 起因性小腸粘膜傷害の危険因子を明らかにすることは重要である。

LDA 起因性上部消化管粘膜傷害を有する患者の 90%以上に小腸粘膜傷害を生じているとの報告がある一方、健常ボランティアでの報告では 0~64%に留まる。これは患者背景で LDA 起因性小腸粘膜傷害のリスクがそれぞれ異なる可能性を示唆している。虚血性心疾患で経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)を受けた患者は、LDA に加え、状況に応じてクロピドグレル(clopidogrel: CPG)などのチエノピリジン系抗血小板薬を併用する、いわゆる抗血小板薬 2 剤併用療法(DAPT: dual antiplatelet therapy)を要する場合がある。CPG が LDA 起因性小腸粘膜傷害を悪化させるとの報告もあるが、後方視的研究で患者背景が統一されておらず、PG 産生を介さない機序で抗血小板作用を発揮する CPG が LDA 起因性小腸粘膜傷害を悪化させるとは考えにくい。一方、PPI は LDA 内服患者の上部消化管粘膜傷害予防のために併用されることが多いが、小腸粘膜傷害に関しては悪化させるとの報告もある。PPI による胃酸抑制により小腸内 pH が変化し、小腸内細菌叢が変化すると考察されているが、この報告も患者背景が統一されていない。

今回の研究の目的は、虚血性心疾患に対する PCI の施行を既往に持つ LDA 服用中の患者群において、CPG および PPI の LDA 起因性小腸粘膜傷害への影響を明らかにすることである。

<<方法>>

大阪医科大学附属病院または北摂総合病院に通院中で、虚血性心疾患に対して PCI を施行後 LDA 内服中の 20 歳以上の患者を対象被験者とした。LDA 起因性小腸粘膜傷害の増悪因子を検討するために、病歴、薬剤投与歴、血液検査所見を収集した。小腸粘膜傷害の評価はカプセル内視鏡検査(capsule endoscopy: CE)を施行し、小腸粘膜傷害陽性率および小腸粘膜傷害数を比較した。1)CPG 併用の有無、2)PPI 併用の有無、3)LDA 使用期間を検討項目とし、4)交絡因子を補正するための多変量解析を、LDA 起因性小腸粘膜傷害の危険因

子の可能性がある性別(男性)、年齢(>65歳)、DAPT、PPI使用、防御因子増強薬非使用、LDA使用期間の項目で行った。

<<結果>>

対象患者は51例であったが、CEで全小腸が観察できなかった6例は解析から除外した。45例は、全例LDAを使用しており、そのうち10例がCPG併用で、35例はCPG非併用であった。さらに、小腸粘膜傷害を認めたのは23例(51%)で、粘膜傷害陽性者における平均粘膜傷害個数は 4.0 ± 11.3 個であった。小腸粘膜傷害陽性者と陰性者に関して患者の背景因子に有意差はなかった。

1) DAPT群と非DAPT群の2群間に、小腸粘膜傷害の陽性率に有意差はなかった(50% vs. 51.1%, $p = 0.94$)。

2) PPI併用群とPPI非併用群の2群間に、小腸粘膜傷害の陽性率に有意差はなかった(50% vs. 52.2%, $p = 0.88$)。

3) LDA使用期間の三分位値は24ヵ月と72ヵ月であった。LDA使用期間が24ヵ月以下の患者15例は24ヵ月より長い患者30例のCE所見と比較し、粘膜傷害陽性率が有意に高かった(80% vs. 36.7%, $p = 0.006$)。

4) 性別(男性)、年齢(>65歳)、DAPT、PPI使用、防御因子増強薬非使用、LDA使用期間(≦24ヵ月)はLDA起因性小腸粘膜傷害の危険因子である可能性があり、交絡因子を補正するために多変量解析を行った。その結果、LDA使用期間が24ヵ月以下であることが、LDA起因性小腸粘膜傷害の単一の危険因子であった(オッズ比: 19.5, 95%信頼区間: 2.48–154.00, $p = 0.005$)。

<<考察>>

今回の検討により、PCI後の虚血性心疾患患者のLDA起因性小腸粘膜傷害の発症には、CPGやPPIは大きく影響せず、LDA開始後24ヵ月以内が危険因子であるということが明らかになった。本研究ではPCI施行後の虚血性心疾患という高リスクな背景を持つ患者

に背景を統一した。CPG や PPI の併用により LDA 起因性小腸粘膜傷害を悪化させるとの報告があるが、今回の検討はもともと小腸粘膜傷害有所見率が高い患者群で行ったため、薬剤併用で有意な小腸粘膜傷害増悪所見は認めなかった。CPG や PPI は小腸粘膜傷害に関しては増悪因子とならずに併用できると考えられた。一方、短期 LDA 使用者(24 ヶ月以内)は長期 LDA 使用者(>24 ヶ月)よりも小腸粘膜傷害陽性率が有意に高かった。NSAID を長期内服すると一旦発生した小腸粘膜傷害が軽快する適応現象の報告があるが、それに加え、虚血性心疾患の二次予防治療(薬物治療のみならず、食事療法、運動療法、禁煙といった生活習慣の改善も含む)が小腸内の環境を良い方向に変化させ、小腸粘膜傷害が改善した可能性も十分に考えられる。本研究により LDA 起因性小腸粘膜傷害の危険因子が明らかとなり、今後の小腸粘膜傷害の原因解明、さらには予防法の確立につながることを期待される。

論文審査結果の要旨

低用量アスピリン(low-dose aspirin: LDA)は血小板血栓症予防の目的で広く用いられている。LDA の抗血小板作用はシクロオキシゲナーゼ-1 阻害によりプロスタグランジン(PG) 産生が減少して発揮されるが、PG の減少は消化管粘膜傷害の原因にもなる。LDA の上部消化管粘膜傷害はプロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor: PPI)併用により予防可能だが、小腸粘膜傷害は予防法や治療法が確立していない。低心機能患者が高度の貧血に陥ると致命的な転帰も考えられることから、LDA 起因性小腸粘膜傷害の危険因子を明らかにすることは重要である。

虚血性心疾患患者は LDA に加えてクロピドグレル(clopidogrel: CPG)などのチエノピリジン系抗血小板薬併用による DAPT(dual antiplatelet therapy)や、上部消化管粘膜傷害予防で PPI を併用していたりするが、既報で DAPT や PPI 併用が LDA 起因性小腸粘膜傷害を悪化させるとされている。しかし、背景因子が統一された報告ではなく、CPG や PPI が LDA 起因性小腸粘膜傷害の増悪因子かどうかは不明である。

申請者らは、PCI 歴があり LDA 内服中の虚血性心疾患患者において、LDA 起因性小腸粘膜傷害に対する CPG や PPI の影響を検討した。その結果、CPG や PPI を併用することは、小腸粘膜傷害所見の悪化因子とはならず、24 ヶ月以下の LDA 使用期間の患者群で小腸粘膜傷害陽性率が有意に高いことが示された。

今回の研究は PCI 後の虚血性心疾患患者という背景因子を統一した横断的研究である。この患者群で併用使用頻度が高い CPG と PPI は、小腸粘膜傷害に対する増悪因子とはならなかった。一方、LDA 開始早期(≤ 24 ヶ月)の患者群では有意に LDA 起因性小腸粘膜傷害出現率が高率であったが、この理由として虚血性心疾患への様々な治療介入で小腸環境が改善した影響の可能性が考えられると考察している。本研究により LDA 起因性小腸粘膜傷害の危険因子が明らかにされたことによって、今後の小腸粘膜傷害の原因解明、さらには予防法の確立につながることを期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition
doi: 10.3164/jcfn.18-16, in press