

氏名	井口 宗威
(ふりがな)	(いぐち むねたか)
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1月31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	Effect of egualen sodium hydrate on small-intestinal mucosal damage induced by low-dose aspirin: a prospective randomized clinical trial (低用量アスピリン起因性小腸粘膜傷害に対するエグアレンナトリウム水和物の治療効果: 前向き無作為化臨床試験)
論文審査委員	(主) 教授 朝 日 通 雄 教授 田 中 慶 太 朗 教授 富 永 和 作

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒言》

非ステロイド系消炎鎮痛薬(Non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) や低用量アスピリン(Low-dose aspirin : LDA)は胃粘膜傷害を惹起することが知られているが、カプセル内視鏡(capsule endoscopy : CE)やダブルバルーン内視鏡の発達により、胃のみならず小腸および大腸にも粘膜傷害を惹起することが知られるようになってきた。小腸粘膜傷害の治療・予防薬として様々な薬剤が検討されつつあるが、未だ統一した見解は得られていない。

《目的》

カプセル内視鏡と非侵襲的検査を用いて、ヒトの LDA 起因性小腸粘膜傷害に対する粘膜保護剤エグアレンナトリウム水和物の効果について評価することを目的とする。

《対象/方法》

本研究では健常成人男性ボランティア 20 人を 2 群に割り付け、エグアレン群として、LDA 100 mg/day とエグアレンナトリウム水和物 30 mg/day を 2 週間内服し、アスピリン 100 mg/day の単独内服を対照群とした。各群に対して 2 週間後に CE を行い、小腸粘膜における全病変数を比較検討した。また、非侵襲的検査を目的として、アスピリン内服前と 2 週間後の糞便を採取し、化学的便潜血検査ならびに免疫学的便潜血検査、便中トランスフェリン、便中カルプロテクチンを比較検討した。

《結果》

対照群の 1 例は CE を完遂できず、対照群 9 人とエグアレン群 10 人で小腸病変を評価した。被検者背景には両群間で有意差を示さず、また治療開始前の非侵襲的検査でも両群間で有意差を示さなかった。

CE では、粘膜の発赤、びらんの数が対照群と比較してエグアレン群で有意に減少していた。また潰瘍、浮腫をも併せた小腸粘膜病変の総数においても、エグアレン群で有意に減少した。内服 2 週間後の非侵襲的検査では、化学的便潜血反応の陽性率がエグアレン群で有意に低下した。しかし、免疫化学的便潜血、便中トランスフェリン、便中カルプロテクチンは 2 群間で有意差を認めなかった。

《考察》

本研究の先行研究として、ラット NSAIDs 誘発性小腸粘膜傷害に対するエグアレンナトリウム水和物の作用を評価した。その結果、インドメタシン (10 mg/kg) の投与によって小腸粘膜傷害が誘発され、エグアレンナトリウム水和物の経口投与は、空腸、回腸の粘膜お

よび腸管内容物に対して、均一に分布されること、インドメタシン(10 mg/kg)の投与により作製した NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対して、エグアレンナトリウム水和物(100 mg/kg)は粘膜傷害を有意に抑制することが確認された。

これらの結果を踏まえ、本研究ではヒトを対象にして検証することにした。近年、LDA の使用患者数が増加していることから、我々は小腸粘膜傷害を惹起する薬剤に、NSAIDs ではなく、LDA を選択して本研究を実施することにした。CE と非侵襲的検査より得られた結果より、エグアレンナトリウム水和物が LDA 起因性の小腸粘膜傷害に対しても保護作用を有することが明らかとなった。一般臨床の現場においては、LDA 内服に対する消化管粘膜傷害抑制を目的としてプロトンポンプ阻害剤(Proton pump inhibitor : PPI) が併用されることが多い。しかし、PPI は胃や十二指腸の粘膜傷害を抑制する半面、腸内環境異常を引き起こすことが報告されており、LDA 起因性の小腸粘膜傷害には、酸分泌抑制とは異なる機序、すなわち粘膜保護作用を有するエグアレンナトリウム水和物が有用である可能性が示唆された。今後は日常的に汎用されている PPI とエグアレンナトリウム水和物の薬物相互作用についても検討する必要がある。

《結論》

本研究において、アスピリン起因性小腸粘膜傷害に対する抑制効果におけるエグアレンナトリウム水和物の有効性について、健常ボランティアを用いて検証することができた。エグアレンナトリウム水和物は LDA を服用している患者において、小腸粘膜傷害といった不可避の偶発症に対して、有効な治療選択肢のひとつとなり得る可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

非ステロイド系消炎鎮痛薬(Non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) や低用量アスピリン(Low-dose aspirin : LDA)は胃のみならず小腸にも粘膜傷害を惹起するが、小腸粘膜傷害に対する治療法は確立されていない。さらに胃十二指腸粘膜傷害の予防として用いられる酸分泌抑制薬は、NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害を逆に悪化させることが報告されており、小腸粘膜傷害に対しては酸分泌抑制剤とは異なる機序を有する治療薬を検討する必要がある。そこで今回、申請者はカプセル内視鏡と非侵襲的検査法を用いて、ヒトの LDA 起因性小腸粘膜傷害に対する粘膜保護剤エグアレンナトリウム水和物の効果について評価した。

健常成人男性ボランティアを対象とし、エグアレン群としてアスピリン 100 mg/day (LDA) とエグアレンナトリウム 30 mg/day を 2 週間経口内服し、アスピリン 100 mg/day の単独内服を対照群とした。便中マーカーの評価では、薬剤投与 2 週間後の化学的便潜血反応の陽性率が、対照群と比較してエグアレン群で有意に低下した。しかし免疫学的便潜血検査、便中トランスフェリン、便中カルプロテクチンは 2 群間に有意差を認めなかった。カプセル内視鏡 (capsule endoscopy : CE) では粘膜の発赤、びらんの数が、対照群と比較してエグアレン群で有意に減少した。また潰瘍、浮腫を併せた小腸粘膜病変の総数においてもエグアレン群で有意に減少した。

本研究では、LDA 起因性小腸粘膜傷害に対するエグアレンナトリウム水和物の抑制効果を健常ボランティアを用いて検証した。エグアレンナトリウム水和物が、LDA を服用する患者に起こり得る小腸粘膜傷害に対し、有効な治療選択肢のひとつとなり得る可能性が示唆された。

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
2018 doi: 10.3164/jcbrn.17-46