

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | 辻本 裕之 |
| (ふりがな) | (つじもと ひろゆき) |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与番号 | 甲博医第21号 |
| 学位審査年月日 | 令和4年1月26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 a proton-pump inhibitor on intestinal microbiota in patients taking low-dose aspirin (低用量アスピリンを服用している患者の腸内細菌叢に対するプロトンポンプ阻害剤の効果) |
| 論文審査委員 | (主) 教授 中野 隆史 教授 田中 慶太郎 教授 高井 真司 |

学位論文内容の要旨

《緒言》

低用量のアスピリン(LDA)投与は脳梗塞や心筋梗塞を予防するが、多くの研究で消化管の粘膜傷害との関連が報告されている。プロトンポンプ阻害剤(PPI)には、LDAによる胃および十二指腸の粘膜傷害を防ぐ作用があるが、一方ではカプセル内視鏡検査の解析などから小腸では粘膜傷害を引き起こすリスクファクターであることが明らかとなってきた。また、近年PPIが腸内細菌叢に影響を与え、薬剤性の粘膜傷害を増悪させることが動物実験などから示された。本研究では、LDA投与中の患者の腸内細菌叢に対してPPIがどのように影響を与えているのかを検討した。

《方法》

(実験1) PPI単独内服群(n=20)、LDA単独内服群(n=32)とControl群(n=20)

で T-RFLP (terminal restriction fragment length polymorphism) 法を用いて腸内細菌叢を比較検討した。

(実験 2) LDA 単独内服群 32 人の患者を、無作為にエソメプラゾール追加投与群 (n=15) とボノプラザン追加投与群 (n=17) に振り分けた。各群の腸内細菌叢を T-RFLP 法を用いて PPI 投与前、投与開始後 30 日、90 日、180 日と継時的に解析を行った。同時にヘモグロビン、ヘマトクリット値とガストリン値の測定を行った。

《結 果》

(実験 1) ①LDA 単独内服群 (n=32) と Control 群 (n=20) で腸内細菌叢を比較したところ LDA 群で有意に *Clostridium* cluster XI の割合が上昇していた ($p=0.041$)。②PPI 単独内服群 (n=20) と Control 群 (n=20) の腸内細菌叢の比較をすると有意に *Lactobacillales* order の割合が上昇していた ($p=0.0082$)。

(実験 2) ①LDA 単独内服群から振り分けた、エソメプラゾール追加投与群 (n=15)、ボノプラザン追加投与群 (n=17) とともにヘモグロビン値やヘマトクリット値は PPI を追加投与して有意な低下は認めず、著しい粘膜病変による貧血はなかった。②腸内細菌叢の解析ではエソメプラゾール投与群 (n=15)、ボノプラザン投与群 (n=17) の両群において Day30 から *Lactobacillales* order の割合が有意に増加しており Day180 まで継続していた。この傾向は、エソメプラゾール群よりもボノプラザン群でより顕著であった。③ *Lactobacillales* order の増加の割合は、ガストリン値と正の相関を示した。

《考 察》

本研究では、LDA を使用している患者に PPI を投与すると、胃酸抑制を介して腸内環境を変化させることにより、腸内細菌叢が継時的に変化することが示唆された。LDA は虚血性心疾患や脳梗塞の予防に非常に有益だが、胃腸粘膜の損傷を引き起こすため、注意が必要である。LDA の長期経口投与は、COX-1 を阻害することにより胃粘膜防御能力を抑制するだけでなく、酸性条件下で薬物の細胞内への蓄積が直接的な傷害を引き起こす。

LDA 治療と PPI を組み合わせると、LDA が惹起する上部消化管粘膜傷害が大幅に改善されるが、LDA による小腸の粘膜傷害を悪化させることが明らかとなってきた。このメカニズムは不明な点が多いが、これまでの研究では PPI が腸内細菌叢の変化を通じて NSAID 誘発性腸炎を悪化させることが示されていた。

本研究では、*Clostridium* cluster XI の割合が Control 群よりも LDA 群の方が高かったことが示された。*Clostridium* cluster XI には、胆汁酸を二次胆汁酸に変換する細菌種が含まれている。通常、*Clostridium* cluster XI は食生活に関連しており、過剰な炭水化物と脂質を摂取するとその割合が増加する。これらの食生活による糖尿病や高脂血症は、Control 群よりも LDA 群で罹患している率が高く、これらの生活習慣病が腸内細菌に実質的な影響を与えた可能性が考えられた。

さらに、PPI を LDA と組み合わせて経口投与すると、*Lactobacillales* order の比率が継続的に増加する結果が得られた。これより、LDA により惹起される小腸粘膜傷害が、PPI を併用することにより生じる腸内細菌叢の変化によって増悪する可能性が示唆された。

Lactobacillales order には、エンテロコッカス科、乳酸桿菌科、レンサ球菌科などの通性嫌気性菌が含まれ、レンサ球菌科のレンサ球菌属に含まれる菌種の割合は、PPI 投与によって健康な被験者で増加することが知られている。レンサ球菌種は口腔内に常在する細菌であり、PPI による胃酸分泌の抑制は、小腸に定着するために胃を通過するのを容易にする可能性がある。口腔内の常在菌の圧倒的多数を占めるレンサ球菌種の病原性は広く研究されてきた。消化器病学の研究はいくつかの *Streptococcus mutans* 株が腸炎の悪化を引き起こすことを示している。LDA が惹起する腸炎におけるレンサ球菌と粘膜傷害の悪化との関係はまだ不明であり、さらなる研究が必要である。

《結 論》

LDA を服用している患者への PPI の併用は腸内細菌叢を変化させ、その程度は胃酸の抑制の程度と相関する。PPI の併用は、LDA によって惹起される上部消化管の粘膜傷害を防ぐが、腸内細菌叢の変化による小腸粘膜傷害のリスクを常に考慮する必要がある。

論文審査結果の要旨

低用量のアスピリン (LDA) 投与は心筋梗塞や脳梗塞を予防するが、消化管の粘膜障害が問題とされている。プロトンポンプ阻害剤 (PPI) は LDA による上部消化管の粘膜障害を防ぐ効果があるが、一方では腸内細菌叢に影響を与え薬剤性の粘膜障害を増悪させるリスクファクターとなる。本研究では、LDA 投与中の患者の腸内細菌叢に対して PPI がどのように影響を与えているのかを検討した。その結果、LDA を使用している患者に PPI を投与すると、胃酸抑制を介して腸内環境を変化させることにより、腸内細菌叢が継時的に変化することを明らかにした。LDA の長期経口投与は、COX-1 の阻害により胃粘膜防御能力を抑制するだけでなく、酸性条件下で薬物の細胞内への蓄積が直接的な傷害を引き起こす。LDA 治療と PPI を組み合わせると、LDA が惹起する上部消化管粘膜傷害が大幅に改善されるが、小腸の粘膜傷害を悪化させるということが明らかとなってきた。これまでの研究では、PPI が腸内細菌叢の変化を通じて NSAID 誘発性腸炎を悪化させることが示されていたが、申請者は PPI を LDA と組み合わせて経口投与すると、*Lactobacillales* order の比率が継時的に増加することを明らかにし、LDA により惹起される小腸粘膜傷害が PPI の併用による腸内細菌叢の変化による可能性を示した。さらに申請者は、LDA を服用している患者への PPI の併用は腸内細菌叢を変化させ、その程度は胃酸の抑制の程度と関連することを明らかにした。申請者は本研究の結果より、PPI の併用は LDA によって惹起される上部消化管の粘膜傷害を防ぐが、腸内細菌叢の変化による小腸粘膜傷害のリスクを常に考慮する必要があると結論づけ、LDA 治療における PPI 併用療法に対して新しい知見を与えた。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 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)

European Journal of Clinical Pharmacology

77(11): 1639-1648, 2021 Nov

doi: 10.1007/s00228-021-03167-0