

氏 名	倉 本 貴 典
(ふりがな)	(くらもと たかのり)
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 25 年 7 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	Preventive effect of irsogladine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced esophagitis, peptic ulcers, and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study (NSAIDs 消化管粘膜傷害に対するイルソグラジンおよびオメプラゾールの予防効果の検討：ボランティアを対象とした前向き無作為化比較試験)
論文審査委員	(主) 教授 花 房 俊 昭 教授 岡 田 仁 克 教授 辻 求

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

オメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬(PPI)は非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)起因性の上部消化管粘膜傷害の標準治療薬であるが、小腸を含めた NSAIDs 起因性の全消化管粘膜傷害に対する予防法や治療法については未だ明らかでない点が多い。今回、我々は健常人ボランティアを対象とした NSAIDs 起因性の食道から小腸にいたる粘膜傷害に対する消化性潰瘍治療薬であるイルソグラジンの予防効果についてオメプラゾールと比較検討を行った。

《対 象》

健常人ボランティアを2群に分けて、無作為化比較試験を行った。

《方 法》

健常人ボランティア 32 名をイルソグラジン群 (Group I; n=16, 4mg/日) およびオメプラゾール群 (Group O; n=16, 10mg/日) の2群に分けて、それぞれの群に NSAIDs の一種であるジクロフェナック 75mg/日を加えて 14 日間同時に投与した。食道・胃および十二指腸粘膜病変を上部消化管内視鏡検査で、小腸粘膜傷害をカプセル内視鏡検査で評価し、さらに便中カルプロテクチン値と便潜血反応をそれぞれ投与前後で測定した。

《結 果》

Group I は Group O と比較して、薬剤の投与前後で食道・胃粘膜傷害の程度に有意差なく、NSAIDs 起因性粘膜傷害に対する薬剤の抑制効果は両者で同等であると考えられた。一方、小腸粘膜傷害は Group O では病変の有意な増加 ($p=0.0002$) を認めたが、Group I では認めなかった。また、2群間で有意差を認めた ($p = 0.0040$)。便中カルプロテクチン値は両群とも薬剤の投与前後で有意な上昇を認めたが ($p = 0.0002$ vs $p = 0.0280$)、増加の程度は Group O で有意に高かった。便潜血反応は Group O で薬剤の投与前後の間で有意な上昇を認めた ($p = 0.0018$)。両群とも下腹部痛や下痢といった副作用は認めなかった。

《考 察》

我々はオメプラゾールとの比較で、イルソグラジンが NSAIDs 起因性の食道から小腸にいたる粘膜傷害を効果的に予防できることを証明した。この研究は、抗潰瘍剤単剤で食道から小腸の予防が可能かどうかを検討した初めての試験である。

今までの健常人ボランティアを用いた、NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害における消化性潰瘍治療薬の効果を見た研究は、カプセル内視鏡による粘膜病変の評価のみであったが、本研究では便潜血反応や便中カルプロテクチン値といった生化学的評価も用いて、オメプラ

ゾール群に比較してイルソグラジン群の有意な病変の抑制を証明した。それと同時に、本来胃潰瘍の治療薬として開発されたイルソグラジンが、食道・胃および十二指腸においても、オメプラゾールと同等の粘膜傷害抑制効果を証明した。既報では、NSAIDs と PPI の併用で 55–68%の患者に小腸病変が指摘されていたが、この研究においても 81.3%の対象者で病変を認めた。一方、イルソグラジン群では有意に病変の発生を抑制することができた。インドメタシンが小腸粘膜上皮を直接傷害することによって細胞間結合の機能が低下し、その結果粘膜透過性が亢進し、腸内細菌などの侵入により病変が生じるが、イルソグラジンによる小腸粘膜傷害の抑制は、一部粘液分泌を亢進させることで説明できる。

一方、プロスタグランジン製剤であるミソプロストールは NSAIDs 起因性粘膜傷害に有効とされているが、下痢などの副作用を伴うことが多い。今回、イルソグラジンではこのような下腹部痛や下痢といった副作用は指摘できなかつたので、実臨床の場ではミソプロストールより使いやすいと考えられる。

NSAIDs 起因性の上部消化管粘膜傷害に有効である PPI は、小腸では効果的ではなかつたことより、PPI が NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害を抑制しないことに留意すべきである。

今回の対象は健常人ボランティアであったので、過去に出血性胃潰瘍などの既往がある患者に対するイルソグラジンの効果は明確でないが、それ以外のいわゆる低リスク患者においては、小腸に効果のある防御因子増強薬で食道から小腸まで防御することが可能であることを示し得たことは、非常に重要な意義のあることと言える。

《結 論》

ボランティアを対象とした臨床試験より、酸の関与が考えられない NSAIDs 起因性小腸傷害に対して PPI であるオメプラゾールは効果がなく、防御因子増強薬であるイルソグラジンは、オメプラゾールと比較して有意に小腸病変の発生を抑制した。したがって上部消化管でリスクの低い患者では、食道から小腸までイルソグラジン単剤で NSAIDs による病変の発生を抑制できる可能性が考えられた。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) 起因性の上部消化管粘膜傷害の標準治療薬であるが、小腸を含めたNSAIDs 起因性の全消化管粘膜傷害に対する予防法や治療法については未だ明らかでない点が多い。

申請者は本研究において、健常人ボランティアを対象としたNSAIDs 起因性の食道から小腸にいたる粘膜傷害に対する消化性潰瘍治療薬であるイルソグラジンの予防効果についてオメプラゾールと比較検討を行った。その結果、NSAIDs 投与前後で食道・胃粘膜傷害抑制効果は同等であった。一方、小腸粘膜傷害は、オメプラゾール投与群では病変の有意な増加を認めたが、イルソグラジン投与群では増加を認めず、2群間比較で有意な差を認めた。便中カルプロテクチン値においては両群とも薬剤投与の前後値で有意な上昇を認めたが、増加の程度はオメプラゾール投与群で有意に高く、また便潜血反応はオメプラゾール群で薬剤投与の前後値の間で有意な上昇を認めた。

これらの結果から、申請者はボランティアを対象とした臨床試験より、酸の関与が考えられないNSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対してPPIであるオメプラゾールは効果がなく、防御因子増強剤であるイルソグラジンは、オメプラゾールと比較して有意に小腸病変の発生を抑制することを証明した。さらに上部消化管でリスクの低い患者においては、食道から小腸までイルソグラジン単剤でNSAIDs による病変の発生を抑制できる可能性を示した。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条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)

BMC gastroenterology 2013 May 14;13:85.
doi: 10.1186/1471-230X-13-85.