

氏 名	小 嶋 融 一
(ふ り が な)	(こ じ ま ゆ う い ち)
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 27 年 7 月 8 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 long-term proton pump inhibitor therapy and healing effect of irsogladine on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal lesions in healthy volunteers (健康ボランティアにおける非ステロイド性消炎鎮 痛剤起因性小腸傷害に対する長期プロトンポンプ阻 害薬治療の影響とイルソグラジンの治癒効果)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 内 山 和 久 教授 朝 日 通 雄 教授 高 井 真 司

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

近年カプセル内視鏡、ダブルバルーン内視鏡の登場により、aspirin を含む non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)が、高率に小腸粘膜傷害を引き起こすことが明らかとなってきた。胃酸の関与する胃や十二指腸における NSAIDs 起因性上部消化管傷害の予防には、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) が第一選択薬になっている。しかし既報では、健康ボランティアを対象とした臨床試験において、酸の存在しない小腸においては、PPI は NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対して効果がないことが示され、さらに、ラットにおける動物実験では、PPI や H2 受容体拮抗薬の酸分泌抑制薬が小腸の腸内細菌叢を変化させ、

NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害をかえって増悪させることが報告された。

我々は既にラットの indomethacin 起因性小腸粘膜傷害に対し、防御因子製剤である irsogladine が病変抑制効果を示すことを証明した。また、健常ボランティアを対象とした NSAIDs 起因性上部消化管および小腸粘膜傷害に対する irsogladine と PPI (omeprazole) の比較試験において、上部消化管傷害に対しては両薬剤とも同等の効果を認めたが、小腸粘膜傷害に対しては irsogladine が有意に病変発生抑制効果を認めることも報告した。

近年、NSAIDs 胃・十二指腸潰瘍の二次予防に PPI が保険適応となり、高齢者を中心に NSAIDs と PPI が長期に併用される頻度が増加している。しかし、これまでに NSAIDs と PPI を長期併用した際のヒトの小腸における影響を検討した研究はなく、その実態を明らかにするとともにその時に生じる小腸粘膜傷害に対する治療法を開発することは急務である。

《目 的》

本試験は健常ボランティアにおける NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害への長期 PPI 治療の影響と irsogladine の治癒効果について検討することを目的とする。

《方 法》

Study 1: 32 名の健常成人を無作為に以下の 2 群に割り付けを行った。diclofenac sodium (DS) 75mg/day と omeprazole 10mg/day を 6 週間内服し、6 週から 10 週目までは irsogladine 4mg/day を加えて計 3 剤併用する群 (Group A)、DS 75m/day と irsogladine 4mg/day を 6 週間併用する群 (Group B) に割り付け、Group A は試験開始時 (0 週)、2 週、6 週、10 週で、Group B は 0 週、2 週、6 週でカプセル内視鏡を施行し、小腸病変の評価を行った。32 人の被験者が前向きに登録され、両群ともにカプセル内視鏡が全小腸を観察できなかった被験者を 1 名ずつ認めたため、15 名ずつが解析の対象となった。

Study 2: Study 1 の結果により胃でみられるような NSAIDs に対する adaptation (適応現象) の存在が小腸でも存在することが示唆された。そこで Study 2 としてコントロール群

を置くこととし、5名の被験者を DS 75mg/day と omeprazole 10mg/day を 10 週間内服する群 (Group C)とした。Group C は 0 週、2 週、6 週、10 週でカプセル内視鏡を施行し、小腸病変の評価を行った。

《結 果》

Study 1 : Group A において、2 週における mucosal break は 0 週よりも有意に増加した ($p<0.05$)。しかし 6 週においてはそれ以上の増加を認めなかった。Group B においては 2 週、6 週ともに病変の増加を認めず、6 週では病変をほとんど認めなかった。2 週、6 週において、Group A は Group B よりも有意に多くの mucosal break を認めた ($p<0.05$)。また、Group A において、6 週から 10 週目まで irsogladine を追加することで mucosal break は減少を認めた。

Study 2 : Group C において 2 週における mucosal break は 0 週よりも増加を認め、2 週から 10 週まで有意な増減を認めず、病変が消失することはなかった。試験期間内に副作用や偶発症を認めなかった。

《考 察》

NSAIDs と PPI の長期併用の観点からは、DS と omeprazole の併用において 2 週目に認められた病変数は 0 週よりも増加を認め、2 週から 10 週まで悪化し続けることはなかった。これにより、実験動物で報告されているような、長期の PPI 併用は増悪因子になっている可能性は低く、胃でみられるような NSAIDs への adaptation が小腸でも存在することが示唆された。NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害の予防効果に関しては、防御因子製剤である rebamipide、misoprostol、irsogladine の効果が既報により示されているが、DS と irsogladine を併用した際に 2 週、6 週ともに病変の増加を認めず、6 週では病変をほとんど認めなかったことから、本試験においても irsogladine の NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対する予防効果が示された。また、NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害の治癒効果についての報告はなく、DS と omeprazole の併用において、6 週から 10 週目に irsogladine を追加投

与することにより、コントロール群における 10 週目と比較し病変は有意に減少しており、**irsogladine** は NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対し予防効果だけでなく治癒効果も有することが示唆された。

《結 論》

本研究はヒトにおける NSAIDs 長期投与による小腸粘膜傷害に対して、PPI の併用は増悪因子にならず、さらにその小腸粘膜傷害に対して **irsogladine** が予防効果および治癒効果を有していることを初めて証明した。この研究の成果は、NSAIDs 長期投与に対する胃・十二指腸粘膜傷害の予防と治療目的に PPI の併用が必要な患者が増加している臨床現場において、重要な意義を持つ新知見である。

論文審査結果の要旨

カプセル内視鏡、ダブルバルーン内視鏡の登場により、アスピリンを含む NSAIDs が高率に小腸粘膜傷害を引き起こすことが近年明らかとなってきた。胃酸の関与する胃や十二指腸における NSAIDs 起因性上部消化管傷害の予防には PPI が有効であるが、酸の存在しない小腸においては、PPI は NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対して効果がないことが示され、ラットにおける動物実験では酸分泌抑制薬が逆に NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害を増悪させることが報告された。しかし、これまでに NSAIDs と PPI を長期併用した際のヒトの小腸における影響を検討した研究はなく、その実態を明らかにするとともにその時に生じる小腸粘膜傷害に対する治療法を開発することは急務である。

申請者は NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害への長期 PPI 治療の影響とイルソグラジンの治癒効果を検討するために、健常ボランティアを対象に 10 週間の臨床試験を行った。その結果、NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対し PPI は抑制効果を認めないものの、2 週目以降は病変が増悪し続けるわけではなく、胃における adaptation が小腸でも起こりうる可能性が示唆された。また、irsogladine は PPI とは異なり、それらの病変に対する予防効果、治癒効果を認めた。

今回の研究では、動物実験で報告されているような NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害に対する PPI 長期投与の悪影響はなく、逆に小腸においても NSAIDs に対する adaptation が存在する可能性をはじめて証明している。また、そのような小腸粘膜傷害に対し irsogladine が予防効果だけでなく治癒効果も有することも示している。この成果は今後の実臨床の指針となるとともに、更なる臨床研究や新しい治療法の開発につながる重要な新知見と考えられる。

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 57(1): 60-65, 2015