

博士(医学) 西野真史

論文題目

Relationship between low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury and intragastric pH in healthy volunteers

(健常ボランティアにおける低用量アスピリン起因胃粘膜傷害と胃内 pH の関係)

論文の内容の要旨

[はじめに]

虚血性心疾患や脳血管障害などの 1 次、2 次予防に広く使用される低用量アスピリンは、年々内服例が増加してきており、それに起因する消化性潰瘍も増加してきている。そのため低用量アスピリン起因胃粘膜傷害の予防方法の確立が急務である。

アスピリン起因胃粘膜傷害の機序としては、シクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランディン E2 の低下による、胃粘膜血流の低下、粘液産生の低下など胃粘膜防御機構を障害することや、胃の酸性環境下でアスピリンが脂溶化し細胞膜を通過することによる直接傷害などが原因と考えられている。

低用量アスピリン起因上部消化管粘膜傷害の予防には胃酸分泌を強力に抑制するプロトンポンプ阻害薬や H₂ 受容体拮抗薬が有用であるが、実際、どの程度の酸分泌抑制が必要かは十分に分かっていない。

またプロトンポンプ阻害薬は、主にチトクローム P450 2C19(CYP2C19)により代謝されるため、CYP2C19 遺伝子多型によって胃酸分泌抑制効果に個体間格差が認められるが、低用量アスピリンの胃粘膜傷害に対する予防効果に影響するかは不明である。

そこで今回われわれはヘリコバクターピロリ陰性健常ボランティアにおいて、低用量アスピリン短期投与による胃粘膜傷害に対するプロトンポンプ阻害薬の予防効果を胃内 pH との関連で検討した。同時に CYP2C19 の遺伝子多型がプロトンポンプ阻害薬の予防効果に与えるかについても検討した。

[対象ならびに方法]

ヘリコバクターピロリ菌陰性の健常ボランティア 15 名(Rapid metabolizer[RM]群 5 名、Intermediate metabolizer 群 5 名、Poor metabolizer 群 5 名)を対象に、(1)アスピリン 100 mg 1 回、(2)ラベプラゾール 10 mg 1 回、(3)アスピリン 100 mg 1 回とラベプラゾール 10 mg 1 回併用、(4)アスピリン 100 mg 1 回とラベプラゾール 40 mg 4 分割(10 mg を 4 回)併用の投与を行う。各々投与 7 日目に上部消化管内視鏡検査にて胃粘膜障害を評価し胃粘膜生検(内視鏡的正常な胃前庭部大弯、胃体下部小弯、胃体上部大弯の 3 箇所より 1 個ずつ生検施行)を行い、引き続き 24 時間胃内 pH モニタリングを行い比較検討した。内視鏡所見の評価には Modified Lanza score (MLS) を用いた。生検検体はヘマトキシリンエオジン染色を行い、シドニーシステムによる炎症と活動性の病理学的評価と胃粘膜上皮直下の毛細血管の短径を

測定した。

[結果]

MLS はベースラインの中央値 0(0-1)と比べ、アスピリン内服にて中央値 1(0-5)と有意に上昇したが、ラベプラゾール 10 mg 併用で、MLS は 0(0-2)とアスピリン単独と比べて有意に低下した。ラベプラゾール 40 mg 併用でも、MLS は 0(0-1)と改善を認めたが、ラベプラゾール 10 mg 併用との比較では有意差を認めなかった。アスピリン単独内服、ラベプラゾール 10 mg 併用、ラベプラゾール 40 mg 併用時の検討では、24 時間平均胃内 pH と MLS との間に有意な負の相関を認めた。胃粘膜病理所見については胃粘膜上皮直下の毛細血管短径はアスピリン投与で有意な拡張を認め、ラベプラゾール 40 mg 併用にてアスピリン単独との比較で有意に改善を認めた。アスピリン単独内服、ラベプラゾール 10 mg 併用、ラベプラゾール 40 mg 併用時の検討では、毛細血管短径は 24 時間平均胃内 pH と有意な負の相関を認めた。CYP2C19 遺伝子多型間の検討ではラベプラゾールの胃粘膜傷害予防効果に有意な差は認めなかった。

[考察]

24 時間胃内 pH と胃粘膜傷害との間に負の相関関係を認め、アスピリン起因胃粘膜傷害に胃酸が密接に関わることが示された。また 24 時間平均胃内 pH を 4 以上にするとアスピリン起因胃粘膜傷害は殆ど起こらないことが明らかになった。

低用量アスピリン起因胃粘膜傷害の病理的な検討では、上皮直下の毛細血管の拡張が粘膜傷害と相関し、24 時間胃内 pH とは負の相関を示したことから、アスピリン起因の粘膜血流障害に胃酸も関与していることが示唆された。

CYP2C19 遺伝子多型間でラベプラゾールのアスピリン起因胃粘膜傷害予防効果に差を認めなかったが、その原因としては RM 群においてもラベプラゾール 10 mg 1 回投与で十分な胃酸分泌抑制効果が得られたためと考えられた。

[結論]

ヘリコバクターピロリ陰性健常者において、短期間の低用量アスピリン内服による胃粘膜傷害の程度は胃酸分泌動態と相関し、十分な胃酸分泌抑制により予防されることを確認した。ラベプラゾール 10 mg の併用は CYP2C19 多型に関わらず、アスピリン起因胃粘膜傷害の予防に有用と考えられた。

論文審査の結果の要旨

虚血性心疾患や脳血管障害の治療に広く使用される低用量アスピリンに起因する消化性潰瘍が増加してきており、その予防方法の確立が急務である。その予防にはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) が有用であるが、どの程度の酸分泌抑制が必要かは十分に分かっていない。そこで申請者はヘリコバクターピロリ陰性健常ボランティアにおいて、低用量アスピリン

投与による胃粘膜傷害に対する PPI の予防効果を胃内 pH との関連で検討した。ヘリコバクターピロリ菌陰性の健常ボランティア 15 名を対象に、アスピリン 100 mg と PPI であるラベプラゾール 10 mg の併用投与にて検討した。投与 7 日目に上部消化管内視鏡検査にて胃粘膜傷害の評価、胃粘膜生検、24 時間胃内 pH(pH)モニタリングを行った。内視鏡所見の評価には Modified Lanza score (MLS) を用いた。MLS はベースラインと比べ、アスピリン内服にて有意に上昇したが、ラベプラゾール 10 mg 併用で有意に低下した。pH と MLS との間には負の相関を認め、胃粘膜上皮直下の毛細血管短径は pH と有意な負の相関を認めた。今回の研究からアスピリン起因胃粘膜傷害に胃酸が密接に関わることを示した。また、pH を 4 以上にすると胃粘膜傷害は殆ど起こらないことが明らかになった。以上より、申請者はラベプラゾール 10 mg の併用はアスピリン起因胃粘膜傷害の予防に有用であることを示した。さらに、毛細血管の拡張、粘膜傷害、胃酸との間に何らかの関係があることを示した。

審査委員会では、低用量アスピリン起因性消化性潰瘍に強く関与する因子の探索とその予防法の開発、さらには潰瘍を起こしやすい患者の予測法に結びつく研究であることを高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 梅村 和夫
副査 渡邊 裕司 副査 中村 利夫