

学位論文題名

低用量 aspirin による胃粘膜障害には  
PPI と PG 製剤のどちらが有効か

～ H.pylori 陰性健常者による prospective study ～

学位論文内容の要旨

【背景】血栓症予防の目的で使用される低用量 aspirin でも、内視鏡を使用した近年の検討では、比較的高率に胃粘膜障害が発生することが確認されている。aspirin 以外の NSAIDs に由来する胃粘膜障害や潰瘍に対しては、PPI, prostaglandin(PG)製剤の予防効果が確められている。しかし、低用量 aspirin 由来の胃粘膜障害に対する予防薬に関しては、現在少数の報告をみるのみである。薬剤以外の胃粘膜障害の主要な因子として H.pylori(Hp)感染があげられる。またわが国では、臨床で aspirin による胃粘膜障害を考える場合は、萎縮性胃炎の存在を無視することはできない。Hp と NSAIDs の胃粘膜障害に対する相互作用は現在に至るまで結論がでていない。今回、萎縮性胃炎の影響を除くために Hp 陰性健常人を対象にして臨床試験を計画した。aspirin は 81mg/day を用い、常用量の rabeprazole と misoprostol の予防効果を内視鏡所見と自覚症状に関して prospective に検討した。

【対象】Hp 陰性若年健常ボランティア 20 人。平均年齢 24 才(20-30 才)。男女比は、16 : 4。全員に informed consent を施行後に検討を行った。

【方法】20 人を PPI 群(n=10)、PG 群(n=10)に振り分け、I 期では Hp 陰性健常者における低用量 aspirin の胃粘膜障害を評価するため、PPI 群・PG 群とも aspirin 81mg/day を 7 日投与、II 期では rabeprazole と misoprostol の予防効果を検討するため、PPI 群に aspirin 81mg+rabeprazole 20mg/day、PG 群に aspirin 81mg+misoprostol 800  $\mu$ g/day(200  $\mu$ g $\times$ 4) を 7 日間投与した。I 期と II 期の間隔は最低 2 週間おいた。自覚症状の評価に GSRS-JV(Gastrointestinal Symptom Rating Scale-Japanese Version)を使用した。GSRS-JV は、酸逆流・腹痛・消化不良・下痢・便秘の 5 症状 15 項目について 7 段階の評価が可能なアンケートである。胃粘膜障害は、発赤・びらん性病変・点状出血の 3 項目を個別にスコア化した。病変の評価には Lanza score を改訂したスコアを用いた。forix, body, antrum の 3 箇所個別に評価後、その合計した点数を最終スコアとした。内視鏡と内視鏡所見(ビデオ録画)のスコア化はブラインドで行った。

【結果】I 期：aspirin 81mg/day 内服時の自覚症状・内視鏡所見の変化  
自覚症状；両群ともに内服前後で有意なスコアの変化を認めなかった。

内視鏡所見；両群とも内服後にスコアの有意な上昇が認められた。主に認められた胃粘膜病変は点状出血であった。潰瘍形成は認められなかった。

Ⅱ期：rabeprazole, misoprostol の予防効果

自覚症状；PPI 群では内服前後ですべての項目でスコアの変動を認めなかった。PG 群では、消化不良・下痢において内服後に有意なスコアの上昇を認めた。misoprostol の副作用である。

内視鏡所見；両群とも内服前後で有意なスコアの変動は認められなかった。rabeprazole, misoprostol 投与下では胃粘膜病変は、ほとんど認められなかった。

【考察】 aspirin 以外の NSAIDs に関しては、PPI と PG 製剤が胃粘膜障害や潰瘍の予防に効果があることが確かめられている。しかし、低用量 aspirin 由来の胃粘膜障害や潰瘍に対する予防薬の検討は現在少数のみである。短期投与時の急性胃粘膜障害(aspirin 300mg 14days)に対して PPI では、lansoprazole と omeprazole の有効性が報告されている。我々の検討でも、rabeprazole 20mg(常用量)の予防効果が確かめられた。長期投与時の予防効果に関しては、misoprostol と lansoprazole の報告がある。Donnelly らは、長期投与時の胃粘膜障害に対する misoprostol の予防効果について若年健常者を対象に、aspirin 300mg+placebo と aspirin 300mg+misoprostol 100 $\mu$ g を 28 日間投与して、びらん性病変と点状出血の発生頻度を検討した。この検討において、misoprostol 群が placebo 群に比べ、有意にびらんの発生率が少なかった。長期投与時の潰瘍の再発予防に関しては、Lai らは、低用量 aspirin 内服中に潰瘍を発症した Hp 陽性者に対し、除菌治療を行った後、placebo(aspirin 100mg+placebo)群と PPI(aspirin 100mg+lansoprazole 30mg)群における潰瘍の再発率を検討したところ、平均観察期間 12 ヶ月で、placebo 群では 14.8%(n=9/61)に再発がみられたが、PPI 群の再発率は 1.6%(n=1/62)であった。潰瘍再発者 10 人中、aspirin 以外の NSAID を内服した例が 4 人、Hp 再感染が 2 人判明したが、除菌のみでは潰瘍の再発を十分に抑制できないことが分かった。

低用量 aspirin は多数の患者に内服され、潰瘍や出血の発生頻度は non aspirin NSAIDs より低いと報告されている。したがって医療コストの点からも、全ての患者に予防投与を行う必要はなく、現実的には、投与後に潰瘍、腹部症状を伴う粘膜障害などをきたした例が投与対象になると思われる。PPI は潰瘍の再発予防の evidence を有し、一日一回投与のため、コンプライアンスの点からも優れた薬剤である。しかし、aspirin 内服患者の腹部不快感に対する効果は十分ではないなどの問題点も残されている。今後、低用量(100~600 $\mu$ g)misoprostol の潰瘍や腹部不快感に対する予防効果も検討する必要があると考えられる。

#### 【結語】

1. Hp 陰性健常者を対象に、rabeprazole, misoprostol の低用量 aspirin 由来胃粘膜障害に対する予防効果を検討した。
2. Hp 陰性健常者に低用量 aspirin を短期投与した場合、腹部不快感は、ほとんどみられなかった。ほぼ全員に何らかの胃粘膜障害がみられ、病変の主体は点状出血であった。
3. rabeprazole と misoprostol は低用量 aspirin 由来胃粘膜障害に対し、十分な予防効果を持っていた。常用量の misoprostol は下痢などの副作用が出現するため予防投与に関しては、rabeprazole が優れていると考えた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博  
副 査 教 授 小 池 隆 夫  
副 査 教 授 吉 木 敬

学 位 論 文 題 名

## 低用量 aspirin による胃粘膜障害には

## PPI と PG 製剤のどちらが有効か

～ *H.pylori* 陰性健常者による prospective study ～

血栓症予防の目的で使用される低用量 aspirin でも、ときに潰瘍の原因となり、比較的高率に胃粘膜障害が生じることが知られている。しかし、低用量 aspirin 由来の胃粘膜障害に対する予防薬に関しては、ほとんど検討されていない。そこで、臨床で頻用される aspirin 81mg 投与下(7日間)に、**rabeprazole 20mg** と **misoprostol 800  $\mu$ g** の予防効果を比較検討した。また今回は、萎縮性胃炎の影響を除外する目的で *H.pylori* 陰性健常者 20 人(平均年齢 24 歳)を対象にした。検討項目は、自覚症状、通常内視鏡所見、拡大内視鏡所見、病理組織所見である。自覚症状は、酸逆流・腹痛・腹部不快・下痢・便秘の 5 症状を評価した。通常内視鏡観察では発赤・びらん・点状出血の数をスコア化し、拡大内視鏡観察では、組織学的胃炎を反映すると考えられている集合細静脈の見え方を検討した。生検病理組織では、炎症細胞浸潤と間質の浮腫、血管の拡張を評価した。比較試験に先立ち、20 人全例を対象に aspirin 81mg 単剤投与(7日間)でどの程度障害がみられるか検討したところ、有害な腹部症状は出現しなかったものの、ほぼ全員に胃粘膜障害が認められ、主たる病変は点状出血であった。また、集合細静脈の見え方と病理組織所見に変化は認められなかった。比較試験においては、**rabeprazole** 併用下では、有害な腹部症状や胃粘膜障害は認められず、集合細静脈の見え方および病理組織所見も変化はみられなかった。一方、**misoprostol** 併用下では、通常内視鏡観察下に明らかな胃粘膜障害は出現しなかったが、薬剤自体の副作用である腹部不快と下痢が認められた。そして、拡大内視鏡観察下で集合細静脈が観察不良になったが、病理組織所見では間質の浮腫やうっ血は確認できなかった。今回の比較試験の結果から、予防投与に関しては、副作用の点から、**misoprostol** よりも **rabeprazole** が優れていると考えられた。また、**misoprostol** に関しても、さらに低用量での検討が必要であると考えられた。

口頭発表に際し、副査の小池教授より、低用量 aspirin を長期投与した場合の粘膜障害の

程度、低用量 aspirin による潰瘍患者における *H.pylori* 感染率、低用量 aspirin 内服患者全員に予防投与を行うことが可能か(特に医療コストの点から)について質問があった。申請者は、内視鏡を使用し、低用量 aspirin を長期投与した検討はほとんどないと回答。平均年齢 40 歳、約 1 ヶ月間投与の報告では、*H.pylori* 陰性であれば、粘膜障害は短期投与時とあまり変化がなかったことを 1 例としてあげた。*H.pylori* 陰性者で低用量 aspirin によって潰瘍を発生した報告例は、検索範囲で認めないこと、予防投与を全員に行うことは現実的(特に医療費の点から)に不可能であり、投与後に腹部症状をきたした患者に対し検査と投薬をするのが妥当であろうと回答した。次に副査の吉木教授から aspirin による粘膜障害に個体差や性差があるか、点状出血の生じる機序、病理組織学的検討において点状出血と発赤を加えなかった理由について質問があった。申請者は、粘膜障害における個体差や性差は確認されていないこと、点状出血は拡大内視鏡観察から微小循環障害に起因すること、点状出血や発赤は病理医により評価が一定せず客観性が乏しいため今回の検討項目に加えなかったことを回答した。主査の浅香教授から、今回の臨床試験に aspirin を使用した理由と今後の展望について質問があった。申請者は、低用量 aspirin に関する検討がほとんどされていないこと、本邦でも低用量 aspirin による出血性潰瘍が増加していることを説明した。今後は、長期投与、*H.pylori* の有無を考慮した検討が必要であると回答した。

aspirin による胃粘膜障害を検討する場合、年齢、*H.pylori* の有無や投与期間など多数の因子を考慮しなければならない。本研究は、臨床で頻用されている低用量 aspirin による胃粘膜障害の予防について PPI および PG 製剤の意義を解明したものであり、aspirin 由来の胃粘膜障害を考える上で出発点となる点から高く評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ申請者が博士(医学)の単位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。