

氏 名	あまの ともふみ 天野 智文
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	セロトニン 4 受容体のアゴニストであるモサプリドクエン酸塩 のヒト胃適応性弛緩に対する影響
論文審査委員	主査 教授 福土 審 教授 青木 正志 教授 福島 浩平

論 文 内 容 要 旨

背景と目的

胃適応性弛緩の減弱は機能性ディスペプシアの主要な特徴の 1 つである。モサプリドクエン酸塩 (モサプリド) はセロトニン 4 受容体のアゴニストであり、上腹部症状を改善することが胃粘膜保護剤であるテプレノンとの前向き無作為化臨床比較試験により示されている (Hongo M et al, J Gastroenterol Hepatol 2012;27:62-68)。先行研究で、薬投与の前後に超音波により胃近位部の横断面の体積を測定することにより、モサプリドが健常者の胃適応性弛緩を促進することが報告された (Kusunoki H et al, J Gastroenterol Hepatol 2010;45:1228-34)。しかしながら、胃適応性弛緩を評価するには、バロスタット装置を用いた方法がより広く普及しており信頼できる方法である。そこで、モサプリドが正常人で胃適応性弛緩を促進するという仮説を検証するために本研究を施行した。

方法

14 名の男性健常者が本研究を完遂した。本研究では無作為化二重盲検プラセボ比較交差試験を行った。すなわち、モサプリドまたはプラセボの単回投与とその後の実験を 1 週間以上の間隔を空けて、それぞれが 2 回ずつ行った。胃適応性弛緩を評価するため、バロスタット装置 (Distender Series II, G&J Electronics, Ontario, Canada) を使用した。被験者は、先端に容量 800mL のポリエチレン製バッグのついた 3 つの管腔から成るポリビニル製の管を飲み込んだ。バッグは胃近位部に留置され、バッグ容量が 30mL かそれ以上になる最小拡張圧 (Minimal Distending Pressure, MDP) を決定した。そして MDP から始まる階段状拡張を行い、被験者は 0 から 6 までの 7 段階からなる縦軸段階を用いて上腹部の感覚をスコア化するように指示された。次に、バッグ内の圧を MDP+2mmHg に固定し、30 分後に管の側孔から混合流動食 (エンシュア H : 250mL, 375kcal) を投与した。そしてバッグ内の容量変化を 60 分間測定し、モサプリドとプラセボ投与による MDP、知覚スコア、バッグ内の容量変化等を比較した。

結果

MDP はモサプリド投与時 (6.9 ± 0.3 mmHg) とプラセボ投与時 (7.6 ± 0.5 mmHg) で有意差を認めなかった。モサプリド投与は最初の知覚 (スコア 1) や不快感 (スコア 5) を起こす時のバッグ内の圧や容量に影響を及ぼさなかった。食前と食後のバッグ内容量の差で表される胃適応性弛緩はモサプリド投与により、プラセボ投与と比較して有意に亢進した (322.5 ± 29.6 mL vs. 150.8 ± 26.2 mL, $P = 0.0004$)。食事によるバッグ内容量の変化率はモサプリド投与により、プラセボ投与と比較して有意に亢進した (439.9 ± 86.3 % vs. 206.1 ± 29.8 %, $P = 0.0001$)。

(書式 1 2)

結論

本研究はセロトニン4受容体のアゴニストの単回投与がヒト胃適応性弛緩を促進することを明らかに示した世界初の研究である。モサプリドの機能性ディスペプシア患者に対する効果を含むさらなる検討が必要である。

審査結果の要旨

博士論文題目 セロトニン4受容体のアゴニストであるモサプリドクエン酸塩のヒト胃適応性
弛緩に対する影響

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 行動医学 分野

氏名 天 野 智 文

背景と目的: 胃適応性弛緩の減弱は機能性ディスペプシアの主要な特徴の1つである。モサプリドクエン酸塩（モサプリド）はセロトニン4受容体のアゴニストであり、上腹部症状を改善することが胃粘膜保護剤であるテプレノンとの前向き無作為化臨床比較試験により示されている（Hongo M et al, J Gastroenterol Hepatol 2012;27:62-68）。先行研究で、薬投与の前後に超音波により胃近位部の横断面の体積を測定することにより、モサプリドが健常者の胃適応性弛緩を促進することが報告された（Kusunoki H et al, J Gastroenterol Hepatol 2010;45:1228-34）。しかしながら、胃適応性弛緩を評価するには、バロスタット装置を用いた方法がより広く普及しており信頼できる方法である。そこで申請者は、モサプリドが正常人で胃適応性弛緩を促進するという仮説を検証するために本研究を施行した。

方法: 14名の男性健常者が本研究を完遂した。申請者は無作為化二重盲検プラセボ比較交差試験を行った。すなわち、モサプリドまたはプラセボの単回投与とその後の実験を1週間以上の間隔を空けて、それぞれが2回ずつ行った。胃適応性弛緩を評価するため、バロスタット装置（Distender Series II, G&J Electronics, Ontario, Canada）を使用した。被験者は、先端に容量800mLのポリエチレン製バッグのついた3つの管腔から成るポリビニル製の管を飲み込んだ。バッグは胃近位部に留置され、バッグ容量が30mLかそれ以上になる最小拡張圧（Minimal Distending Pressure, MDP）を決定した。そしてMDPから始まる階段状拡張を行い、被験者は0から6までの7段階からなる縦軸段階を用いて上腹部の感覚をスコア化するように指示された。次に、バッグ内の圧をMDP+2mmHgに固定し、30分後に管の側孔から混合流動食（エンシユアH：250mL、375kcal）を投与した。そしてバッグ内の容量変化を60分間測定した。申請者はモサプリドとプラセボ投与によるMDP、知覚スコア、バッグ内の容量変化等を比較した。

結果: MDPはモサプリド投与時（ 6.9 ± 0.3 mmHg）とプラセボ投与時（ 7.6 ± 0.5 mmHg）で有意差を認めなかった。モサプリド投与は最初の知覚（スコア1）や不快感（スコア5）を起こす時のバッグ内の圧や容量に影響を及ぼさなかった。食前と食後のバッグ内容量の差で表される胃適応性弛緩はモサプリド投与により、プラセボ投与と比較して有意に亢進した（ 322.5 ± 29.6 mL vs. 150.8 ± 26.2 mL, $P = 0.0004$ ）。食事によるバッグ内容量の変化率はモサプリド投与により、プラセボ投与と比較して有意に亢進した（ 439.9 ± 86.3 % vs. 206.1 ± 29.8 %, $P = 0.0001$ ）。

結論: 本研究はセロトニン4受容体のアゴニストの単回投与がヒト胃適応性弛緩を促進することを明らかに示した世界初の研究である。モサプリドの機能性ディスペプシア患者に対する効果を含むさらなる検討が必要である。

以上の成果から、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。