

氏 名（本籍） なが せ けい いち ろう
長 瀬 慶 一 郎

学位の種類 博 士 （医 学）

学位記番号 医 第 2906 号

学位授与年月日 平 成 8 年 9 月 11 日

学位授与の条件 学位規則第4条第2項該当

最 終 学 歴 昭 和 62 年 3 月 14 日
岩手医科大学医学部卒業

学位論文題目 非ステロイド性抗炎症剤およびプロスタグランジンE₁ 誘導体のヒト腸粘膜透過性に及ぼす影響

（主 査）

論文審査委員 教授 豊 田 隆 謙 教授 阿 部 圭 志

教授 松 野 正 紀

論文内容要旨

背景

非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) は胃粘膜ばかりでなく小腸粘膜においても炎症や潰瘍を形成し、小腸粘膜障害を引き起こすとの報告が増加してきたが、その機序は不明な点が多い。一方、正常なヒト腸粘膜上皮では、半径 0.5nm 以上の水溶性物質の拡散吸収は起こり難いといわれている。そこで半径 0.5nm 以上の水溶性マーカー (ラクツロース) と半径 0.4nm 以下のラムノースを経口投与し、尿中への排泄率の比を算定することにより、腸粘膜透過性 (intestinal permeability ; 以下 IP) を測定、評価することができる。

目的

NSAIDs の小腸粘膜に及ぼす影響を明らかにする目的で、腸粘膜防御機構の破綻をみるマーカーである IP を用いて、健常者および慢性関節リウマチ (RA) 患者を対象に検討した。さらに、プロドラッグ (アセメタシン) 単独投与、PGE₁ 誘導体 (オルノプロスチル) の同時投与についても検討し、その病態や機序の一端を明らかにすることを目的とした。

方法

1. 薬剤投与方法 : 1) NSAIDs 短期投与例 (健常人 ; 9 名) : 使用薬剤は、インドメタシン、アセメタシン、オルノプロスチルである。1 週以上の間隔をおいて、検査前 18, 12, 1 時間前 (計 3 回) に各薬剤を単独又は組み合わせて経口投与した。2) NSAIDs 長期投与例 (RA 患者 ; 26 名) : 通常服用中の NSAIDs を服用させた。2. IP の測定法 : 検査当日早朝空腹時に、ラムノース 1.5 g, ラクツロース 10.5 g を含む等張水溶液を経口投与し、5 時間蓄尿した。尿サンプルは、除蛋白、除塩処理後、HPLC にて尿中ラムノース、ラクツロースの排泄量を測定した。IP は、ラクツロースの尿中排泄率 (L), ラムノースの尿中排泄率 (R) を算定し、その比 (L/R) で評価した。

結果

1. NSAIDs 短期投与例 (健常人) : 1) インドメタシン投与前の IP は 0.034 ± 0.016 (M. \pm SD) で、37.5mg, 75mg, 150mg 投与時の IP は 0.048 ± 0.021 , 0.059 ± 0.029 ($p < 0.05$), 0.048 ± 0.015 で、75mg 投与までは用量依存的に IP が亢進したが、150mg に増量すると 75mg 投与時に比して IP が低下した。2) オルノプロスチル単独投与後の IP は、 0.024 ± 0.006 で、投与前に比し有

意に低下した。3) インドメタシンとオルノプロステル同時投与後の IP は 0.040 ± 0.008 で、インドメタシン 75mg 単独投与に比し IP の亢進は有意に抑制され、投与前と差を認めなかった。4) アセメタシン投与後の IP は 0.031 ± 0.002 で、投与前に比し有意差はなく、IP の亢進は認めなかった。2. NSAIDs 長期投与例 (RA 患者): 1) NSAIDs 無投与の RA 患者 3 名の IP は、 0.033 ± 0.008 で、IP の亢進はみられず、健常人の薬剤無投与時の IP と有意差は認めなかった。2) NSAIDs 長期投与例を非プロドラッグ群、プロドラッグ群、坐薬投与群に分けて、IP を検討した。非プロドラッグ群 11 例の IP は、 0.070 ± 0.067 で、無投与群に比し有意に IP が亢進していた。プロドラッグ群 8 例、坐薬投与群 4 例の IP は、有意の亢進はみられなかった。3) IP が亢進した RA 患者に対するオルノプロステルの効果: 症例は 55 歳女性。8 年前よりインドメタシンを服用中で、今回、臍部痛、下腹部膨満感を訴えたため、IP を測定した結果、L/R は 0.219 と著明に亢進していた。そこで、オルノプロステルを 1 ヶ月間併用投与したところ、血沈、CRP 等の炎症所見の改善はみられなかったが、L/R が 0.034 と著明に低下し、IP が正常化した。

結 論

1. NSAIDs 短期投与例 (健常人): 1) インドメタシンの常用量投与で IP は、投与前に比し有意に亢進した。2) オルノプロステル単独投与後の IP は、投与前に比し有意に低下した。3) オルノプロステルをインドメタシンと同時投与した場合、IP の亢進が有意に抑制された。4) アセメタシン投与後の IP は、投与前に比し亢進しなかった。2. NSAIDs 長期投与例 (RA 患者): 1) 非プロドラッグ群では、無投与群に比し IP が有意に亢進していたのに対し、プロドラッグ群、坐薬投与群では IP の亢進がみられなかった。2) IP が亢進していた RA 患者にオルノプロステルを併用投与したところ、IP を正常化させることができた。3. 以上の成績より、NSAIDs による IP の亢進は、小腸から吸収される際の影響 (粘膜内 PG 低下) によると推測された。IP の亢進により増悪する可能性のある疾患 (クローン病等) に対しては NSAIDs の投与を避けることが大切である。やむを得ず使用する場合には、PG 製剤の同時投与やプロドラッグ投与等、IP の亢進を抑えるような配慮が必要と考えられる。

審査結果の要旨

非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) は広く用いられているが、種々の副作用も認められる。小腸においては、粘膜防御機構の破綻を引き起こし、炎症や潰瘍を形成することが知られている。しかし、その詳細な機序に関しては不明な点が多い。一方、正常なヒトの腸上皮粘膜では、半径 0.5nm 以上の水溶性物質の拡散吸収は起こり難いと言われている。つまり、半径 0.5nm 以上の水溶性マーカーを経口投与し尿中排泄量を測定することにより、腸粘膜透過性 (intestinal permeability : IP) を評価できる。

そこで本研究では、NSAIDs 投与が小腸粘膜に及ぼす影響とその機序の一部を明らかにする目的で、腸粘膜防御機構破綻のマーカーである IP を用いて検討した。

まず、健康人を対象にインドメタシンを 37.5, 75, 150mg/日を 1 日投与し、IP を測定した。各検討は 1 週間以上の間隔をおいて施行した。IP の測定は、早朝空腹時ラクツロース 10.5g, ラムノース 1.5g を含む等張水溶液を経口投与し、5 時間蓄尿後尿中排泄量を HPLC を用いて測定した。IP はラクツロース排泄率 (L) とラムノース排泄率 (R) の比 (L/R) で評価した。

健康人の投与前の IP は 0.034 ± 0.016 で、インドメタシン投与によりそれぞれ 0.048, 0.059, 0.048 と、75mg 投与で有意に IP が亢進した。次にプロスタグランジン E₁ 誘導体であるオルノプロステル 15 μ g/日を投与したところ、IP は 0.024 と有意に低下した。さらに、インドメタシン (75mg/日) とオルノプロステルを同時投与したところ、IP は 0.040 と健康人の投与前と差がなく、インドメタシンによる亢進は抑制された。インドメタシンのプロドラッグであるアセメタシンの単独投与 (90mg/日) では、IP は 0.031 と亢進は認められなかった。

次に NSAIDs の長期投与が IP に及ぼす影響をみるため、慢性関節リウマチ (RA) 患者 26 例を対象に検討した。無治療の RA 患者では IP の亢進はみられなかった。非プロドラッグ投与群では IP の有意な亢進を認めたものの、プロドラッグ群、坐薬投与群では亢進はみられなかった。また、IP が亢進していた RA 患者にオルノプロステルを 1 カ月併用投与することにより、IP の正常化をみた。

以上の成績より、NSAIDs による IP の亢進は、小腸粘膜から吸収される際の粘膜内プロスタグランジン低下に伴う粘膜障害によると推測した。

本研究は、NSAIDs による前臨床期の腸粘膜障害を明らかにすると共に、その機序の一端を解明した。また、この研究は臨床的に NSAIDs 投与を避けられない症例に対して、副作用予防の点で重要な示唆を与えた。よって、臨床研究の学位論文として、十分に価値がある。