

# 論文内容の要旨

論文提出者氏名 陶山 遥介

## 論文題目

Mucus reduction promotes acetyl salicylic acid-induced small intestinal mucosal injury in rats

## 論文内容の要旨

### 1. 背景

アセチルサリチル酸 (Acetyl salicylic acid; 以下 ASA)は、低用量で抗血小板作用を有することから脳・心血管イベントの二次予防として有用であり、世界中で頻用されている薬剤である。近年、ASA 製剤は腸溶剤として使用することが多くなり、胃だけでなく小腸にも粘膜傷害を引き起こすことがカプセル内視鏡やバルーン内視鏡を用いた臨床試験で明らかになった。ASA 起因性小腸粘膜傷害は、時に重大な消化管出血から生命予後の悪化を引き起こすため、その機序解明ならびに予防薬の確立は急務である。しかし、精力的な研究が各施設で行われているにもかかわらず、その発症機序ならびに予防法についてはいまだ確立されていない。

### 2. 目的

消化管粘液は腸内細菌、薬剤、消化酵素など腸管内腔の物質と消化管粘膜との間に一定の距離を保ち、腸管粘膜保護において重要な役割はたしている。よって、今回我々は消化管バリア機構の一つである粘液に注目した。そして、小腸粘液分泌作用を有するレバミピドと粘液減少作用を有する乳化剤の一種である Polysorbate 80(P80)を用いてラットの ASA 起因性小腸粘膜傷害モデルにおける粘液の保護効果とその予防薬について検討を行った。

### 3. 方法

(1) 9 週齢,雄,SD ラットの十二指腸内に ASA を直接投与した群(ASA 群)と,乳化剤(P80)を 2 週間自由飲水させた後に ASA をラットの十二指腸内に直接投与した群(P80+ASA 群)とで,小腸粘膜傷害の程度を比較した。粘膜傷害の程度は,ASA 投与 1 時間後に Evans blue を静注し,30 分後に Evans blue が粘膜内に漏出し

た面積を計測して評価した(Evans blue 静注法)。(2) 次に,2 週間 P80 を自由飲水させた群(P80 群)と 2 週間 P80 を自由飲水させ,さらにレバミピドを 1 週間連続経口投与した群(P80+レバミピド群)における小腸の粘液量を PAS 染色で比較した。(3) P80 群と P80+レバミピド群に ASA をラットの十二指腸内に直接投与し、Evans blue 静注法で小腸粘膜傷害の程度を比較した。

#### 4. 結果

(1) P80+ASA 群では ASA 群と比較して ASA 起因性小腸粘膜傷害の傷害面積と Evans blue 漏出量が有意に増悪した。(2) 小腸粘液量はレバミピド群では有意に増加した。また P80 群では小腸粘液量が有意に減少したが P80+レバミピド群では小腸粘液量の減少が抑制された。(3) P80 群と比較して P80+レバミピド群では ASA 起因性小腸粘膜傷害の傷害面積が有意に減少した。

#### 5. 結論

ASA 起因性小腸粘膜傷害において、粘液が重要な防御因子である。また小腸粘液分泌を促進することにより ASA 起因性小腸粘膜傷害が抑制できる可能性がある。