

氏 名	中嶋 紀元
(ふりがな)	(なかじま のりゆき)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 79 号
学 位 審 査 年 月 日	令和 6 年 1 月 17 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Background factors of idiopathic peptic ulcers and optimal treatment methods: A multicenter retrospective Japanese study (特発性潰瘍の背景と最適な治療法:本邦における後方視的多施設共同研究)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 李 相雄 教授 小倉 健 教授 廣瀬 善信

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景・目的》

消化性潰瘍の 2 大原因は、ヘリコバクター・ピロリ (*H.pylori*) 感染とアスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) とされている。上記の要因によらない特発性潰瘍 (Idiopathic peptic ulcer: IPU) の割合は近年増加傾向にある。IPU の特徴として、*H.pylori* 陽性潰瘍と比較して、高齢で高血圧症、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化の原因となる疾患の併存が多いことや、肝硬変や敗血症、悪性腫瘍などの重篤な合併症が多いことが報告されている。また、IPU は、*H.pylori* 陽性潰瘍と比較して、難治で再発率が高いことが問題となっている。IPU の病態としては酸分泌過多、高ガストリン血症、胃排泄運動の増加、遺伝的素因、喫煙、粘膜防御機構の脆弱さなどを背景にしている可能性が指摘されているが、これらの報告はいずれも比較的小規模による

ものであり、IPU の真の病態やリスク因子は明らかではない。IPU の治療としては、一般的にプロトンポンプ阻害薬(Proton pump inhibitors:PPI)が使用され、強力な酸分泌抑制薬であるカリウムイオン共同型アシッドブロッカー (potassium-competitive acid blockers:PCAB) も有効と考えられているが、それらの治癒率を比較した報告はない。そこで、我々は多施設共同で IPU の症例を集積した大規模な後方視的研究を行い、IPU の病態、難治性である要因を明らかにし、最適な治療法を検討することを目的とした。

《方法》

本研究は 2014 年 10 月 1 日から 2019 年 9 月 30 日の間に大阪医科薬科大学病院と 24 の全国関連施設より IPU の症例を集積し、背景因子（年齢、性別、身長、体重、喫煙習慣、飲酒、併存疾患、*H.pylori* 菌除菌歴）、内視鏡所見（潰瘍の特徴、萎縮性胃炎の程度、胃底腺ポリープの有無、逆流性食道炎の有無）、症状、血液検査、治療内容についてのデータを収集した。

本研究における IPU 患者の定義は、以下の (1) (2) の両者を満たすものとした；(1) 研究期間中に上部消化管内視鏡検査により Active Stage または Healing Stage の胃潰瘍または十二指腸潰瘍と診断された患者、(2) 血清抗体価（10 U/mL 未満を陰性とする）、迅速ウレアーゼ、尿素呼気試験、便中抗原のうち 1 つ以上の方法で *H.pylori* 陰性と確認され、NSAIDS の週 1 回以上の服用やステロイドの服用が無い患者。内視鏡処置後の潰瘍、悪性疾患による潰瘍や、食道・胃・十二指腸の手術歴がある患者は除外した。

集積された IPU 症例全体の背景の特徴について検討し、さらに IPU を「難治群」と「治癒群」に下述のように定義して比較検討した。

難治群：胃では 8 週間、十二指腸では 6 週間の治療にもかかわらず Active Stage または Healing Stage の潰瘍が残存している患者

治癒群：胃では 8 週間、十二指腸では 6 週間の治療期間内に潰瘍の瘢痕化が得られた患者

この際、IPU の標準治療である PPI または PCAB 以外（例えばヒスタミン 2 受容体拮

抗薬（H2RA）、あるいは治療内容が不詳）の症例は解析対象から除外した。

《結果》

合計 309 例の IPU 症例が集積され、動脈硬化の原因となる基礎疾患（高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、虚血性心疾患）、肝硬変といった既知の IPU のリスク因子を有さない割合は 46.6%であった。

IPU における難治群と治癒群の比較については、内視鏡でのフォローアップがされていない 179 例と、H2RA による治療 1 例または治療内容不明の 2 例が除外され、合計 127 例の IPU 患者が解析対象となり、35 例（27.6%）が難治群、92 例（72.4%）が治癒群に割り付けられた。難治群と治癒群における単変量解析の結果、胃粘膜萎縮なし（木村・竹本分類 C-0）（難治群：51.4%、治癒群：28.4% [p=0.016]）、胃底腺ポリープあり（難治群：17.6%、治癒群：5.9% [p=0.045]）は難治群で有意に多かった。高血圧症あり（難治群：22.9%、治癒群：47.8% [p=0.011]）、*H.pylori* 除菌歴あり（難治群：14.7%、治癒群：44.0% [p=0.016]）、*H.pylori* 既感染（胃粘膜萎縮ありまたは *H.pylori* 除菌歴ありと定義）（難治群：48.5%、治癒群：80.0% [p=0.011]）、PCAB による治療（難治群 28.6%、治癒群 64.1% [p=0.001]）は治癒群で有意に多かった。BMI では難治群：中央値 22.03、治癒群：中央値 20.76 [p=0.042] で有意差を認めた。BMI を調整した多変量解析の結果では、*H.pylori* 既感染 [OR 0.143 (95% CI : 0.042-0.482)、p=0.002] と PCAB による治療 [OR 0.122 (95% CI : 0.038-0.389)、p=0.001] が治癒群の独立した因子となった。

また、胃潰瘍（229 例）に関して部位別に萎縮の程度と難治性との関係をみると、粘膜萎縮が軽度の胃における潰瘍では U/M 領域よりも L 領域に有意に多く、粘膜萎縮が高度の胃における潰瘍は L 領域よりも U/M 領域に有意に多かった (p=0.005)。さらに、難治群での潰瘍部位は U/M 領域よりも L 領域に位置することが有意に多かったが、治癒群での潰瘍部位は L 領域よりも U/M 領域に位置する症例が有意に多かった (p=0.047)。

《考察》

今回集積した IPU の全国規模のデータでは、対象症例の半数近く (46.6%) が IPU の危険因子と報告されている高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、虚血性心疾患、肝硬変のいずれも有していなかった。このような症例ではストレスなどの顕在化しない要因が関与していることが推察された。

難治群と治癒群の比較では、胃粘膜萎縮がある症例、*H.pylori* 除菌歴がある症例、*H.pylori* 既感染と考えられる症例、PCAB での治療が治癒群に多く、酸分泌過多が特発性潰瘍の難治性である原因の一つである可能性が考えられた。

本研究における 8 週間(十二指腸の場合 6 週間)以内の IPU の治癒率は、全体として 72.4%[(PCAB 85.5%(59/69)、通常量 PPI 56.8%(33/58)] であった。これまでの報告で IPU における PPI と PCAB の治癒率を比較したものはないが、今回我々は IPU 全体における PCAB と通常量 PPI の治癒率を比較したところ、PCAB の治癒率が有意に高い (85.5% vs 56.8%) 結果であった。また、防御製剤の服用の有無については両群間で有意差を認めなかった。

また、胃潰瘍に関しては、胃粘膜萎縮が少ない症例で、U/M 領域より L 領域に好発し、難治性となる傾向があることが判明した。胃潰瘍の位置は胃粘膜の萎縮の進行と相関することが既報より判明している。胃粘膜萎縮が進行すると、酸を分泌する胃底腺粘膜が非酸分泌性の幽門腺粘膜に置き換わり、胃酸分泌が低下すると言われている。ゆえに、U/M 領域の IPU に難治例は少ないという我々の結果から考えると、潰瘍部位、胃粘膜萎縮の有無を酸分泌抑制薬の継続投与をすべきかどうかの判断材料の一つにしてもよいのかもしれない。

《結論》

IPU 患者の約 47%は、これまでに報告されている高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、虚血性心疾患、肝硬変などの危険因子を有していない。IPU が難治性である主要因は酸分泌過多であると考え、IPU の初期治療としては酸分泌抑制効果の強い PCAB が有用である。

論文審査結果の要旨

消化性潰瘍の 2 大要因はヘリコバクター・ピロリ (*H.pylori*) 感染とアスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) であるが、その他の消化性潰瘍の要因となる稀な疾患を除外した原因不明の消化性潰瘍を特発性潰瘍と称する。近年 *H.pylori* の除菌が進み、特発性潰瘍の割合は増加傾向にあるが、難治性で再発率も高いことが報告されており、臨床的に問題となっている。特発性潰瘍の特徴として、単純な *H.pylori* 陽性潰瘍と比較し、高齢で高血圧症、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化の原因となる疾患の併存が多く、肝硬変や敗血症、悪性腫瘍などの重篤な合併症が多いことが報告されている。しかし、特発性潰瘍は増加傾向とはいえ稀少であることから、これまでのいずれの報告も小規模なものにとどまり、その病態は不明である。このような背景から、申請者は特発性潰瘍の特徴や難治性である要因、適切な治療法を検討するため、当院と日本全国 24 施設より特発性潰瘍を有する症例を集積し、大規模な後方視的研究を行った。

集積された特発性潰瘍 309 例のうち、既知の特発性潰瘍のリスク因子として報告されている動脈硬化関連疾患（高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、虚血性心疾患）および肝硬変の何れも持たない症例は約半数存在した。このことから、基礎疾患を持たない特発性潰瘍の症例は少なからず存在しており、そのような症例ではストレスなどの顕在化しない要因の関与が示唆された。また、特発性潰瘍を難治群と治癒群で比較したところ、胃粘膜萎縮がなく、*H.pylori* 除菌歴がなく、*H.pylori* 未感染と考えられる症例が難治群に有意に多かった。治療に関しては、PPI よりも酸分泌抑制効果の強い PCAB で治癒率が有意に高い結果であった。このことから、特発性潰瘍の病態、難治性である要因としては酸分泌過多が大きく関与していると考えられた。このように、本研究は消化性潰瘍の中でも未だ不明な点が多い特発性潰瘍の症例を日本全国より集積し、その背景や難治性であるものの特徴を明らかにしたものであり、今後の本病態における臨床および研究に少なからず寄与するものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition Publish online: 24 Oct 2023

doi.org/10.3164/jcbn.23-82