

(様式 甲5)

氏名	高橋 良明
(ふりがな)	(たかはし よしあき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年7月11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	<i>Efficacy and safety of Helicobacter pylori eradication therapy immediately after endoscopic submucosal dissection</i> (胃内視鏡的粘膜下層剥離術後の人工潰瘍治癒に対するヘリコバクターピロリ除菌療法の効果と安全性の検討)
論文審査委員	(主) 教授 中 野 隆 史 教授 岩 本 充 彦 教授 岡 田 仁 克

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《諸言》

Stage IA の胃癌や胃腺腫に対する根治的治療として、内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection : ESD) は世界的に広く普及している手技である。ESD 後には切除部に人工潰瘍が形成されるが、人工潰瘍治癒に対する標準治療は、内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection : EMR)/ESD ガイドラインでも示されているように、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) の 8 週間継続投与である。一方、異時性胃癌の発生抑制効果から、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 陽性胃癌の ESD 後には、*H. pylori* 除菌治

療が勧められているが、除菌をどのタイミングで行うべきか指針は示されていない。本研究は、除菌治療が併せ持つ潰瘍治癒効果から、ESD 後の人工潰瘍に対して 1 週間の除菌治療を行い、以後 PPI を 7 週間継続投与する“ESD 直後除菌治療”が、標準治療と同等の治癒効果を有しているのかを明らかにすることである。ESD 直後除菌治療は、除菌に対する服薬コンプライアンスを高め、ひいては将来的な異時性胃癌の発生も抑制できることから、*H. pylori* 陽性胃癌における ESD 後人工潰瘍に対する有用な治療選択肢となることが期待できる。

#### 《方法》

2013 年 5 月から 2015 年 12 月にかけて、大阪医科大学附属病院および試験参加施設において、多施設共同無作為化並行群間比較試験として実施した。対象は、Stage IA 胃癌と胃腺腫とし、ESD 前に試験の同意が得られた症例を以下の 2 群に無作為に割り付けた。

- ① A 群 (ESD 直後除菌群) : ESD 後 2 日目から *H. pylori* 1 次除菌 (エソメプラゾール 40mg/day、アモキシシリン 1500mg/day、クラリスロマイシン 400mg/day) を 7 日間行い、以後 PPI (エソメプラゾール 20mg/day) を 7 週間継続投与する群。(除菌成否の判定は、ESD12 週目に施行)
- ② B 群 (標準治療群) : ESD 後 2 日目から PPI (エソメプラゾール 20mg/day) を 8 週間継続投与する群。

主評価項目は、ESD8 週後の潰瘍癒着化率における A 群の B 群に対する非劣性の検証とした。なお ESD8 週後の潰瘍癒着化率は約 83%であり、非劣性マージンを 10%、片側有意水準を 2.5%、統計的検出力を 80%とした場合の目標症例数は 500 例であった。

## 《結果》

330例が対象症例であり、うち同意が得られた326例を無作為に2群に割り付けた。同意撤回やESDの偶発症等で試験を中止した患者は、A群では16/163(9.8%)、B群では15/163(9.2%)で、試験完遂症例はA群147例、B群148例であった。両群間で背景因子である性別、年齢、体脂肪率 (body mass index :BMI)、および腫瘍の病理組織、腫瘍径、部位、形態、さらにESD直後の潰瘍面積に有意差は認めなかった。

A群とB群におけるESD8週目の潰瘍癒着率は、それぞれ83.0%と86.5% ( $P=0.0599$ 、95%信頼区間：-11.7%~4.7%)であり、A群のB群に対する非劣性は実証されなかった。腫瘍部位および腫瘍径 (中央値7mm<sup>2</sup>を超えるものと以下)別での比較検討では、潰瘍癒着率において両群間で有意差は認めなかった ( $P=0.4373\sim 1.0000$ )。腫瘍部位別での潰瘍面積縮小率も、両群間で有意差は認めなかった ( $P=0.2214\sim 0.9419$ )。有害事象の発生率は、A群・B群それぞれ6.2% (10/162)と3.1% (5/163) ( $P=0.1822$ )、重度の有害事象はA群の1名 (ESD中の穿孔とESD後の出血)とB群の1名 (ESD中及びESD後の出血) ( $P=0.6472$ )であり、両群間で有意差は認めなかった。

## 《考察》

本研究の新規性は、ESD直後の除菌に続きPPIを7週間継続投与した際の潰瘍治癒効果と安全性について初めて検討したことである。ESD後の人工潰瘍癒着率において、ESD直後除菌群の標準治療群に対する非劣性を実証することはできなかったが、潰瘍癒着率や面積縮小率に両群間で有意差は認められず、ESD直後除菌も積極的に支持されるべき治療法であることが示された。

目標症例数に達しなかったことが非劣性試験の結果に影響を及ぼしたと考えられたが、その理由の一つに本邦での*H. pylori* 除菌の適応が拡大されたため、

ESD前の除菌が普及し、適格患者の登録が困難になったことが挙げられる。しかし、ESD直前に除菌を行うと、腫瘍部に表層非腫瘍性上皮の被覆混在あるいは分化型癌の表層細胞分化を伴うため、内視鏡的に腫瘍の質的診断や境界診断が困難となる場合が約40%程度認められる。そのため、ESD直前の除菌は推奨されない。一方、ESD後、人工潰瘍が癒痕化した時点での除菌は、除菌の服薬コンプライアンスの低下に繋がり、除菌されないまま経過して異時性胃癌の発生日リスクを高めることにもなる。今回我々が示したESD直後除菌は、腫瘍の内視鏡的診断に影響を及ぼさず、さらに確実に除菌できるため、異時性胃癌の発生も抑制できるメリットがある。加えて、標準治療と比較して人工潰瘍癒痕化率や面積縮小率に有意差はなく、さらに有害事象も軽微で安全性も担保されたことが証明された。

#### 《結論》

*H. pylori* 陽性胃癌におけるESD後人工潰瘍に対し、ESD直後除菌治療は有用な治療選択肢の一つになると考えられた。

(様式 甲 6)

## 論文審査結果の要旨

胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection : ESD)後の潰瘍治療に対する標準治療は、プロトンポンプ阻害剤 (proton pump inhibitor : PPI)の 8 週間継続投与である。一方、異時性胃癌の発生抑制効果から、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)陽性胃癌の ESD 後には *H. pylori* 除菌治療が勧められているが、除菌をいつ行うべきか指針は示されていない。除菌治療が併せ持つ潰瘍治癒効果から、ESD 直後に除菌することも人工潰瘍に対する治療手段と考えられ、さらに ESD 直後に除菌することで服薬コンプライアンスを高め、ひいては異時性胃癌の抑制も期待できる。今回、胃 ESD 後人工潰瘍に対して、ESD 直後に除菌し、以後 PPI を 7 週間継続投与する群と、標準治療である PPI を 8 週間継続投与する群での潰瘍治癒率や偶発症発生率を、多施設共同無作為化並行群間比較試験で検討を行った。

その結果、ESD 後の人工潰瘍癒着率は、ESD 直後除菌群 83% (122/147)、標準治療群 86.5% (128/148) ( $P=0.0599$ 、95%信頼区間: -11.7%~4.7%) であり、標準治療群の潰瘍癒着率が高い傾向にあった。腫瘍部位および腫瘍径 (中央値 7mm<sup>2</sup> を超えるものと以下)別での比較検討では、潰瘍癒着率において両群間で有意差は認めなかった ( $P=0.4373\sim 1.0000$ )。腫瘍部位別での潰瘍面積縮小率も、両群間で有意差は認めなかった ( $P=0.2214\sim 0.9419$ )。有害事象の発生率は、両群間で有意差は認めなかった ( $P=0.1822$ )。両群の人工潰瘍治療効果および安全性は総体的に同等であった。

ESD 直後の除菌は服薬コンプライアンスを高める効果が期待でき、将来的な発癌を抑制する可能性があり、ESD 後人工潰瘍に対する有用な治療選択の一つと考えられた。この成果は今後の実臨床に重要な情報を提供する新知見である。

以上により、本論文は本学大学院学則第11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)

J Gastroenterol Hepatol 33(7): 1341-1346, 2017