（様式 乙 8）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
竹 内 望	主 査 教 授 朝 日 通 雄 副 査 教 授 瀧 内 比 呂 也 副 査 教 授 岡 田 仁 克 副 査 教 授 芝 山 雄 老

主論文題名

Gastric ulcer healing after treatment of endoscopic submucosal dissection in Japanese: comparison of H_2 receptor antagonist and proton pump inhibitor administration

（日本人における内視鏡的胃粘膜切開剥離術後の胃潰瘍治癒に関する研究：H_2 受容体拮抗薬とプロトンポンプインヒビターの比較検討）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景と目的》

早期胃癌に対する内視鏡治療法は、Endoscopic mucosal resection(EMR)から、より大きな病変の切除が可能となった Endoscopic submucosal dissection(ESD)へと変化してきた。内視鏡治療後の潰瘍に対しては、慣例的に消化性潰瘍と同様に H_2 受容体拮抗薬(H_2RA)やプロトンポンプインヒビター(PPI)が投与されているのが現状である。一般的な消化性潰瘍では強力な酸分泌抑制を有する PPI を投与した方が、H_2RA に比べて早期に潰瘍が治癒すると報告されている。一方、内視鏡治療の対象となる胃癌は分化型胃癌であり、その背景胃粘膜は *Helicobacter pylori* 感染を伴い胃粘膜萎縮により酸分泌能の低下を認めることが多い。胃粘膜の酸分泌能が低下している早期胃癌に対して行う ESD 後に、強力な酸分泌抑制作用のある PPI を投与する必然性があるかについては、まだ明確にはなっていない。そこで、本研究では ESD 後の胃潰瘍に対して H_2RA または PPI を投与し、経時的に ESD 後潰瘍面積を計測し縮小率を比較することで、どちらの薬剤が ESD 後潰瘍治療に適し

ているかを検討した。

《対象と方法》

本研究は、大阪医科大学附属病院消化器内科で2009年1月から6か月間にESDを受けた60症例、胃粘膜内腫瘍60例69病変（早期胃癌51病変、胃腺腫18病変）をH_2RA（roxatidine acetate hydrochloride）投与群とPPI(sodium rabeprazole)投与群に30例ずつ無作為に分けて、H_2RA群36病変PPI群33病変について検討した。ESD施行後、各薬剤を8週間投薬し、それぞれ4週目と8週目の潰瘍面積を計測した。面積はメジャーを用いて潰瘍を楕円形と見立てて長径と短径を計測し、長径×短径×π/4＝潰瘍面積(mm^2)として算出した。また、潰瘍面積を400mm^2未満と以上に分けて、潰瘍の大きさによる差も検討した。

潰瘍面積の値は、Mean±SDで示し、2群間の比較については2標本t検定(Welch法)を用い$t<0.05$をもって統計学的有意差ありとした。

《結　果》

H_2RA群の潰瘍縮小率は4週後92.9±9.1%、8週後99.8±0.7%、PPI群の潰瘍縮小率は4週後89.0±20.1%、8週後99.7±1.1%であり、両群間に有意な差は認めなかった。潰瘍面積の大きさによる比較でも、ESD治療直後の潰瘍面積が400mm^2未満のH_2RA群（平均潰瘍面積263.6±73.3mm^2）では、4週後の縮小率は96.1±6.0%、8週後の縮小率は100%、PPI群（平均潰瘍面積276.4±31.5mm^2）では、4週後の縮小率は94.2±5.1%、8週後の縮小率は99.9±0.2%で両群間に有意な差を認めなかった。潰瘍面積が400mm^2以上のH_2RA群（平均潰瘍面積804.8±496.8mm^2）では、4週後の縮小率は89.3±10.7%、8週後の縮小率は99.7±1.0%、PPI群（平均潰瘍面積896.5±533.4mm^2）では、4週後の縮小率は85.6±25.2%、8週後の縮小率は99.5±1.4%で両群間に有意な差を認めなかった。両群ともに8週後の潰瘍縮小率はほぼ100%であり、ESD後潰瘍はPPIでもH_2RA

にても 8 週目には治癒することが明らかになった。

《考　察》

本研究では ESD 後胃潰瘍に対して PPI または H_2RA で治療を行ったが、両群間の潰瘍縮小率に有意差を認めなかった。特に分化型胃癌の背景胃粘膜は、粘膜萎縮による酸分泌能の低下が予想され、過度の酸分泌抑制は必要ない可能性が考えられた。また roxatidine acetate hydrochloride は、PPI に比較して安価な薬剤である。一方、PPI は消化性潰瘍治療において有用な薬剤であるが、最近、冠動脈ステント留置術後に投与されるクロピドグレルとの併用でクロピログレルの作用が減弱することや、感染のリスクや骨折のリスクを高めるなどの問題点が報告されている。

日本人の ESD 後潰瘍は H_2RA と PPI では同等の治癒率を得ることができ、切除後潰瘍面積の大きさにかかわらず、約 8 週で治療することが明らかとなった。PPI の薬剤間相互作用や薬価を考えると、ESD 後潰瘍治療薬として H_2RA も選択肢の一つになりえると考えられた。

（様式 乙 9）

審 査 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者

報 告 番 号	乙 第 号	氏 名	竹 内 望
論 文 審 査 担 当 者		主 査 教 授 朝 日 通 雄 副 査 教 授 瀧 内 比 呂 也 副 査 教 授 岡 田 仁 克 副 査 教 授 芝 山 雄 老	

主論文題名

Gastric ulcer healing after treatment of endoscopic submucosal dissection in Japanese: comparison of H_2 receptor antagonist and proton pump inhibitor administration

(日本人における内視鏡的胃粘膜切開剥離術後の胃潰瘍治療に関する研究:H_2 受容体拮抗薬とプロトンポンプインヒビターの比較検討)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

早期胃癌に対する内視鏡治療法は、Endoscopic mucosal resection(EMR)から、より大きな病変の切除が可能となった Endoscopic submucosal dissection(ESD)へと変化してきた。内視鏡治療後の潰瘍に対しては、慣例的に消化性潰瘍と同様に H_2 受容体拮抗薬(H_2RA)やプロトンポンプインヒビター(PPI)が投与されてきた。内視鏡治療の対象となる胃癌は分化型胃癌であり、背景胃粘膜の萎縮により酸分泌能の低下を認めることが多い。このような背景胃粘膜を有する早期胃癌に対して行う ESD 後に、強力な酸分泌抑制作用のある PPI を投与する必然性があるかについては、まだ明確にはなっていない。そこで申請者は ESD 後に H_2RA または PPI を投与して、経時的に ESD 後潰瘍面積を計測し縮小率を比較することで、どちらの薬剤が ESD 後潰瘍治療に適しているかを検討している。

本研究は、H_2RA（roxatidine acetate hydrochloride）投与群と PPI(sodium rabeprazole)投与群に分け、経時的に ESD 後潰瘍面積を計測し、潰瘍の大きさによ

る差を検討したものである。その結果、両群の潰瘍縮小率は 4 週後、8 週後ともに有意な差を認めていない。潰瘍面積の大きさによる比較でも縮小率に有意な差を認めず、8 週後の潰瘍縮小率は両群ともにほぼ 100%となっている。ESD 後潰瘍は H_2RA 、PPI のいずれの薬剤にても 8 週目には治癒することを明らかにしている。

分化型胃癌の背景胃粘膜は、粘膜萎縮による酸分泌能の低下が予想され、過度の酸分泌抑制は必要ない可能性が考えられる。また roxatidine acetate hydrochloride は、PPI に比較して安価な薬剤である。一方、PPI は消化性潰瘍治療において有用な薬剤であるが、最近、冠動脈ステント留置術後に投与されるクロピドグレルとの併用でクロピログレルの作用が減弱することや、感染のリスクや骨折のリスクを高めるなどの問題点が報告されている。このような観点から、症例によっては H_2RA が PPI より使いやすい薬剤であると言える。

日本人の ESD 後潰瘍は H_2RA と PPI では同等の治癒率を得ることができ、切除後潰瘍面積の大きさにかかわらず、約 8 週で治癒することを明らかにしている。PPI の薬剤間相互作用や薬価を考えると、ESD 後潰瘍治療薬として H_2RA も選択肢の一つになりえると考えられ、ESD 後潰瘍の治療方針の決定に新たな選択肢を提供することに貢献している。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 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

49（1）:　2011　in press