

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 362 号	氏名	和田 蔵人
審査委員会委員	主査氏名	下村 剛	
	副査氏名	中川 幹子	
	副査氏名	白石 裕士	
論文題目 Antacids may increase the appearance of white opaque substance in <i>Helicobacter pylori</i> -eradicated gastric epithelial neoplasia (制酸剤投与はヘリコバクターピロリ除菌後発見胃上皮性腫瘍における白色不透明物質の発現に有用である)			
論文掲載雑誌名 Endoscopy International Open			
論文要旨 <p>白色不透明物質 White opaque substance(以下 WOS)は、NBI 併用拡大内視鏡観察により一部の胃上皮性腫瘍や腸上皮化生粘膜において認められる現象であり、その正体は微小な脂肪滴である。腸上皮化生における WOS は制酸剤投与で胃内が中性化された環境下でしか発現しないと報告されているが、胃上皮性腫瘍における WOS の発現が pH に依存するかは不明であった。本研究では、酸分泌能の改善したヘリコバクターピロリ除菌後の胃上皮性腫瘍において制酸剤の投与前後で WOS の発現に変化があるかを検討した。</p> <p>本研究は後ろ向き研究であり、2013 年 8 月から 2017 年 6 月まで大分赤十字病院で内視鏡的粘膜下層剥離術を施行したヘリコバクターピロリ除菌後発見胃上皮性腫瘍 60 例を対象とした後ろ向き研究である。除外基準(除菌成功 6 ヶ月未満、内視鏡写真が不十分、胃切除後、未分化型癌)に該当する症例を除外し、38 例を解析の対象とした。ピロリ除菌後発見胃上皮性腫瘍 60 例を対象とした後ろ向き研究である。除外基準(除菌成功 6 ヶ月未満、内視鏡写真が不十分、胃切除後、未分化型癌)に該当する症例を除外し、38 例を解析の対象とした。</p> <p>制酸剤の投与前には WOS の発現は 1 例もみられなかったが(0%,0/38)、投与後には 44.8%(17/38)で WOS の発現を認めた。WOS の発現頻度は腺腫(83.3%,10/12)において癌(26.9%,7/26)よりも有意に高値であった。また WOS が発現した症例は全例が制酸剤投与後に認めており、空腹時胃液 pH は pH1-2 の強酸から pH7-8 の中性へと変化していた。つまり除菌後発見胃上皮性腫瘍における WOS の発現は胃液 pH が中性の際のみみられ、強酸下では認めなかった。</p> <p>胃上皮性腫瘍における WOS の発現は胃内の酸環境の中性化と関連していることが分かった。その理由は脂質の消化と吸収に重要な役割を占めているリパーゼが強酸下では不活性化する為と考えられる。また除菌後の胃上皮性腫瘍は、境界診断、質的診断が困難であるとされているが、本研究の結果から制酸剤の投与により除菌後の胃上皮性腫瘍の発見、質的診断に寄与する可能性があることが示唆された。</p> <p>本研究は、胃上皮性腫瘍における WOS の発現は低酸状態でのみみられ、強酸下では WOS が発現しないことを明らかにした。また、制酸剤投与はヘリコバクターピロリ除菌後発見胃上皮性腫瘍における WOS の発現を促し、除菌後の胃上皮性腫瘍診断に有用であることを示した。よって、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

~~最終試験~~

## の結果の要旨

## 学力の確認

審査区分 課・論	第362号	氏名	和田蔵人
審査委員会委員	主査氏名	下村剛	
	副査氏名	中川幹子	
	副査氏名	白石裕士	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>本研究の対象者に対する制酸剤 (PPI/P-CAB) の投与の理由は何か (GERD に対する治療か) ?</li> <li>対象の除外項目に①ピロリ菌除菌後 6 か月以内、④未分化癌が含まれている理由を説明せよ。</li> <li>除菌後平均 57.6 ヶ月後に腫瘍が発見されているが、定期的に内視鏡検査が実施されていたのか?</li> <li>ピロリ菌除菌後に発生する胃癌の頻度と増加している理由を述べよ。</li> <li>制酸剤 (PPI/P-CAB) の長期投与により WOS の出現、つまり胃粘膜への脂肪の沈着が続くと、副反応 (癌化など) が起きる可能性はないのか?</li> <li>adenocarcinoma で WOS (+) と WOS (-) の患者では何が異なっているのか説明せよ。</li> <li>WOS-positive は、①25%以下②25-50%③50%以上の3グループに分けられているが、どのように分類したのか。</li> <li>WOS を出現面積でなく、regular WOS か irregular WOS で分けて比較検討したか?</li> <li>胃癌が除菌後に起きる理由は何か。</li> <li>除菌後に胃癌の発見が通常の内視鏡で困難な理由は何か。</li> <li>NBI は通常の内視鏡と同様に胃全体で行うのか。</li> <li>胃内正常組織にも WOS は発現するのか。</li> <li>統計の使い分けはどのようにしたのか。</li> <li>本研究における腫瘍切除の基準は?</li> <li>adenoma にせよ adenocarcinoma にせよ、切除すると思うが、WOS の有無による鑑別がどのように有用となるのか。</li> <li>WOS が存在すると微小血管の構造や表面微細構造が観察しにくいという一面があるが、それを差し引いても WOS が臨床的有用である理由を述べよ。</li> <li>pH と WOS の関係は、pH の変化によるリパーゼの活性変化によるという話だったが、WOS の上皮細胞が取り込んだ脂肪滴は制酸剤投与後から食事によって得た脂肪ということか。</li> <li>adenoma で脂肪滴を取り込みやすいのはなぜか、そのメカニズムは?</li> <li>WOS は他の消化管、つまり大腸や小腸などでも見られるか。</li> <li>WOS の発現に人種差はあるか。</li> <li>NBI 併用拡大内視鏡は、一般に普及しているのか。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 和田 蔵人

## 論 文 題 目

Antacids may increase the appearance of white opaque substance in *Helicobacter pylori*-eradicated gastric epithelial neoplasia

(制酸剤投与はヘリコバクターピロリ除菌後発見胃上皮性腫瘍における白色不透明物質の発現に有用である)

## 要 旨

### 【緒言 (目的)】

白色不透明物質 White opaque substance (以下 WOS) は、NBI 併用拡大内視鏡観察により一部の胃上皮性腫瘍や腸上皮化生粘膜において認められる現象であり、その正体は微小な脂肪滴である。我々は以前の研究で腸上皮化生における WOS は制酸剤投与で胃内が中性化された環境下でしか発現しないことを報告したが、胃上皮性腫瘍における WOS の発現が pH に依存するかは不明であった。そこで本研究では、酸分泌能の改善したヘリコバクターピロリ除菌後の胃上皮性腫瘍において制酸剤の投与前後で WOS の発現に変化があるかを検討した。

### 【研究対象及び方法】

2013年8月から2017年6月まで大分赤十字病院で内視鏡的粘膜下層剥離術を施行したヘリコバクター

ピロリ除菌後発見胃上皮性腫瘍 60 例を対象とした後ろ向き研究である。除外基準(除菌成功 6 ヶ月未満、内視鏡写真が不十分、胃切除後、未分化型癌)に該当する症例を除外し、38 例を解析の対象とした。主要評価項目は除菌後発見胃上皮性腫瘍(癌、腺腫)における制酸剤投与前後の WOS の発現頻度、及び空腹時胃液 pH の関連性とした。

### 【結果】

制酸剤の投与前には WOS の発現は 1 例もみられなかったが(0%,0/38)、投与後には 44.8%(17/38)で WOS の発現を認めた。WOS の発現頻度は腺腫(83.3%,10/12)において癌(26.9%,7/26)よりも有意に高値であった。また WOS が発現した症例は全例が制酸剤投与後に認めており、空腹時胃液 pH は pH1-2 の強酸から pH7-8 の中性へと変化していた。つまり除菌後発見胃上皮性腫瘍における WOS の発現は胃液 pH が中性の際にのみみられ、強酸下では認めなかった。

### 【考察】

本研究では胃上皮性腫瘍における WOS の発現は胃内の酸環境の中性化と関連していることが分かった。その理由は脂質の消化と吸収に重要な役割を占めているリパーゼが強酸下では不活性化する為と考えられる。また除菌後の胃上皮性腫瘍は、境界診断、質的診断が困難であるとされているが、本研究の結果から制酸剤の投与により除菌後の胃上皮性腫瘍の発見、質的診断に寄与する可能性があると思われた。

### 【結語】

本研究では胃上皮性腫瘍における WOS の発現は低酸状態でのみみられ、強酸下では WOS が発現しないことを明らかにした。その為制酸剤投与はヘリコバクターピロリ除菌後発見胃上皮性腫瘍(特に腺腫)における WOS の発現に有用である。