








学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第368号	氏名	都 甲 和 美
審査委員会委員	主査氏名	藤 木 稔 	
	副査氏名	伊 東 弘 樹  印	
	副査氏名	上 田 貴 威 	
論文題目 White opaque substance visualized by magnifying narrow-band imaging is associated with intragastric acid conditions (NBI 拡大観察によって同定される WOS は、胃内の酸の状態に関連している)			
論文掲載雑誌名 Endoscopy International Open			
論文要旨 【緒言】 <i>H. pylori</i> (HP) 感染によって起こる胃粘膜の腸上皮化生は胃癌と強い相関をもつリスク因子である。上部消化管内視鏡検査の白色光観察のみで腸上皮化生は同定できず、粘膜表面の微細構造や血管を強調して観察する narrow band imaging (NBI) が併用される。NBI で腺窩上皮の刷子縁を示す緑色光沢線の所見 light blue crest (LBC) および腺窩上皮間の白色不透明物質 white opaque substance (WOS; Yao et al., 2008) が腸上皮化生のマーカーとなる。本研究は WOS 出現と胃内 pH の関連を検討した。【対象と方法】 上部消化管内視鏡検査にて前庭部小弯と胃体下部小弯の NBI 観察および胃酸-14 段階 pH を測定した 2014 年 4 月から 2016 年 7 月の 501 症例。WOS-negative (WOS-0), WOS-pyloric (WOS-P), WOS-fundic (WOS-F), WOS-pyloric+fundic (WOS-P+F) に分類した。血清 IgG 抗体、尿素呼気試験、便中抗原、鏡検のいずれか陽性を HP 現感染、萎縮がなく少なくとも一つが陰性であれば HP 未感染、除菌歴があり尿素呼気試験陰性であれば HP 除菌後と定義し関連性を検討した。【結果】 WOS は HP 未感染, 現感染, 除菌後でそれぞれ 0, 28.4, 3.2% であった ($p < 0.05$)。HP 現感染: WOS-P 22.9%, WOS-P+F 5.5%, 除菌後: WOS-P 2.1%, WOS-P+F 1.1% で除菌後に少なかった。HP 未感染の平均 pH 1.1, 現感染では WOS 有無でそれぞれ平均 7.4 および 4.6, 除菌後では同様に 7.2 および 1.6 であり, WOS 陽性群で有意に高 pH であった ($p < 0.0001$)。除菌後 29 例の PPI 内服前後での pH はそれぞれ平均 1.1 および 6.9, WOS は 0 および 45% であった。【考察】 WOS 出現は HP 感染状態に関わらず pH 高値・低酸状態と相関した。脂肪の消化吸収に重要な役割を果たすリパーゼは強酸性下で不活性化する。一方, HP は胃粘膜萎縮を惹起し胃酸の分泌を低下させ自身の好環境形成をする。この時リパーゼ活性化が脂肪吸収増加で上皮内脂肪滴 WOS 形成すると思われる。HP 除菌治療後に胃酸の分泌が回復傾向を示し胃内 pH が元に戻る。WOS 有無は腸上皮化生、胃の低酸状態という胃癌リスク 2 因子を評価できる可能性がある。本研究は HP 除菌後の胃酸分泌回復症例における WOS のマーカーとしての限界が示唆された。胃酸環境評価法, 感度・特異度などを勘案した LBC 等他の腸上皮化生のマーカー併用, 腸上皮化生組織学的評価等を踏まえた研究が期待される。 本研究は、上部消化管内視鏡検査の胃内 pH と腸上皮化生マーカー WOS の関連性を示した臨床的に重要な研究であると考えられ、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。			

最終試験

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・論	第368号	氏名	都甲和美
審査委員会委員	主査氏名	藤 朱 穂 	
	副査氏名	伊東 弘 樹 	
	副査氏名	上田 貴 威 	

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。

1. 臨床医として日常診療を行いながら考えた本研究計画の動機・バックボーンについて述べよ。WOSが腸上皮化生の指標になりうる仮説に基づく研究か、WOS有無と胃内酸の状態（胃内pH）の関連性検討が主であったか説明せよ。また、NBI, LBC, WOSの現況を概説せよ。
2. 腸上皮化生指標LBCとWOSの特徴ならびに、利点・欠点を説明せよ。
3. 別研究で得た空腹時胃液データのIC取得方法を述べよ。
4. pH測定方法の妥当性・再現性と問題点について述べよ。また、WOS陽性・陰性の判断と臨床的側面を併せて説明せよ。
5. 5日以内の制酸剤内服症例を除外した理由、これが結果に及ぼしうる影響を述べよ。
6. PPI導入前後のWOSとpHの関連をみるために選択したgastric tumorのあったHP除菌症29例妥当性を述べよ。
7. HP除菌のために投与したPPIの種類により結果に差は出たか述べよ。また一次除菌、二次除菌の症例により結果に差はあったか、除菌後期間の違いにより結果に影響したか述べよ。除菌失敗例が症例に含まれているか説明せよ。
8. HP除菌群の3割弱に胃がんを発症しているが、この割合は多くないか考察せよ。
9. 高pHかつWOS-negative症例は腸上皮仮生negative症例と同等か。
10. WOSとリパーゼの相関（WOSは何によって構成されたものなのか、リパーゼによって吸収された脂肪がWOSなのか）を説明せよ。
11. 本研究のデータ解析後、WOSの位置づけ・意義はどのようになったか。胃癌のhigh risk予測因子になりうるか。
12. WOSが感度50%, 特異度100%とLBCと比較して特異度に秀でている理由は何か。WOSのM-NBIによるvessel plus surface classification system同様の段階評価を行いうる可能性を議論せよ。

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。

(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 都甲 和美

論 文 題 目

White opaque substance visualized by magnifying narrow-band imaging is associated with intragastric acid conditions

(NBI 拡大観察によって同定される WOS は、胃内の酸の状態に関連している)

要 旨

H. pylori (HP)感染によって起こる胃粘膜の腸上皮化生の存在は胃癌と強い相関が示されており胃癌のリスク因子である。上部消化管内視鏡検査において、腸上皮化生は白色光観察のみで同定できないこともあり、粘膜表面の微細構造や血管を強調して観察する Narrow band imaging (NBI)を併用することが推奨されている。NBI で腺窩上皮に一致して観察される緑色の光沢ある線の所見は Light Blue Crest(LBC)と呼ばれ刷子縁を示しており、腸上皮化生のマーカーとして用いられている。腺窩上皮間に観察される白色不透明物質を八尾は White opaque substance(WOS) と定義し、腸上皮化生のマーカーとなることが報告された。免疫化学、電子顕微鏡による研究の結果 WOS は上皮内の脂肪滴であることが明らかになった。リパーゼは脂肪の消化吸収に重要な役割を果たしているが、これは強い酸性下では不活性化することが知られている。そこで我々は、WOS の出現が胃内 pH に関係しているのではないかと推測し、その関係について研究を行った。

2014年4月から2016年7月までに大分赤十字病院で上部消化管内視鏡検査を行い NBI 観察および胃酸を測定した 501 人の患者を後方視的に解析した。胃酸は胃内に貯留した胃液を内視鏡を通して吸引し

、14段階のpH試験紙でpHを測定した。その後NBI観察を行い、前庭部小弯と胃体下部小弯の2箇所においてWOSの有無をWOS-negative(WOS-0)、WOS-pyloric(WOS-P)、WOS-fundic(WOS-F)、WOS-pyloric+fundic(WOS-P+F)に分類した。HP感染の定義は血清IgG抗体、尿素呼気試験、便中抗原、鏡検のいずれかが陽性であればHP現感染、萎縮がなく少なくとも一つが陰性であればHP未感染、除菌歴があり尿素呼気試験陰性であればHP除菌後と定義した。

WOSはHP未感染では0、HP現感染では31例(28.4%)、HP除菌後では6(3.2%)に観察されそれぞれ有意差がみられた。HP現感染ではWOS-Pは22.9%、WOS-P+Fは5.5%に、HP除菌後ではWOS-Pが2.1%とWOS-P+Fは1.1%であり除菌後ではWOSが少ない傾向があった。pHはHP未感染では平均1.1と低値であった。HP現感染ではWOSある群では平均pH7.4、ない群では平均pH4.6であった。HP除菌後ではWOSある群で平均pH7.2、ない群で平均pH1.6であった。現感染、除菌後ではWOSのある群で有意に平均pHが高かった。HP除菌後の29例においてPPI内服前後でのpH、WOSの変化を観察したところ、内服前平均pH1.1、内服後平均pH6.9であった。WOSは内服前には全例で認めず、内服後には45%で観察された。

WOSの出現はHPの感染状態に関わらず、pH高値と相関しており、低酸状態で観察される現象と考えられた。HPは胃粘膜に萎縮を惹起し胃酸の分泌を低下させることによって自身がすみやすい環境としているため、HP現感染の患者では胃内pHが低い。HP除菌治療後には全ての症例ではないものの胃酸の分泌が回復し、胃内pHが元に戻る事が報告されている。低酸、無酸状態も胃癌のリスクとなることが知られており、WOSの有無は腸上皮化生、胃の低酸状態という2つの胃癌リスク因子を評価できる可能性がある。このようにWOSの有無を評価する事は胃癌のリスクを想定するうえで重要と考えられるが、今回の研究からはHP除菌後の胃酸分泌の回復した症例ではWOSがマーカーとして使用できないことが明らかとなった。この研究のlimitationとしては、後ろ向き研究、単一施設で行われたものであること、胃酸環境の評価に空腹時pHしか用いていないこと、LBCなど他の腸上皮化生のマーカーを評価していないこと、組織学的な腸上皮化生の評価を行っていないことが挙げられ、今後さらなる前向き研究が望まれる。結論として、我々はWOSが胃内の低酸状態において観察される、恒常的な指標でないことを明らかにした。HP除菌後など胃酸分泌が回復している症例においてはWOSの有無が腸上皮化生のマーカーとなりえないことを考慮する必要がある。