

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )	氏名	亙 育江
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論文題目</p> <p>Usefulness of capsule endoscopy for patients with occult OGIB and effectiveness of polaprezinc for low-dose aspirin-induced small bowel mucosal injuries  (潜在性原因不明消化管出血患者に対するカプセル内視鏡の有用性と低用量アスピリン起因性小腸粘膜傷害に対するポラプレジンクの有効性)</p> <p>1. Is occult obscure gastrointestinal bleeding a definite indication for capsule endoscopy? A retrospective analysis of diagnostic yield in patients with occult versus overt bleeding.  (潜在性原因不明消化管出血に対するカプセル内視鏡の有用性: 顕在性原因不明消化管出血との比較)</p> <p>2. Effectiveness of polaprezinc for low-dose aspirin-induced small-bowel mucosal injuries as evaluated by capsule endoscopy: a pilot randomized controlled study.  (カプセル内視鏡を使用した低用量アスピリン起因性小腸粘膜傷害に対するポラプレジンクの有効性)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授	大 段	秀 樹 印
審査委員	教 授	田 中	信 治
審査委員	准教授	藤 井	輝 久
〔論文審査の要旨〕			
<p>これまで上・下部消化管内視鏡検査で同定できない原因不明の消化管出血 (obscure gastrointestinal bleeding: OGIB) に対するカプセル内視鏡 (capsule endoscopy: CE) の有用性が多数報告されている。OGIB は、再発または持続する下血や血便などの可視的出血のある『顕在性 (overt) OGIB』と、再発または持続する鉄欠乏性貧血および/または便潜血検査陽性である『潜在性 (occult) OGIB』に分類されるが、従来の報告は overt OGIB 症例が主な対象であり、occult OGIB 症例のみを対象とした CE による診断能や小腸病変の頻度・内訳は明らかでない。また、低用量アスピリン (LDA) は COX1 活性阻害効果を介し血小板機能を抑制する薬剤であるが、虚血性心疾患や脳血管障害の二次的発症予防薬として長期内服症例が増加している。最近、LDA 内服による小腸粘膜傷害作用が明らかとなり、occult OGIB の原因の 1 つであることが分かってきた。ポラプレジンクは、亜鉛と L-カルノシンの錯体であり、細胞間結合保護作用や抗酸化作用、抗アポトーシス作用、抗炎症作用などの機序から、小腸粘膜傷害に対する有用性が基礎的検討で明らかとなっている。著者は、occult OGIB に対する CE の有用性と LDA 起因性小腸粘膜傷害に対するポラプレジンクの有効性の二点について検討を行った。</p> <p>まず、検討 1 として CE を施行した occult OGIB 患者の診断、治療について、overt OGIB 患者と比較検討した。広島大学病院消化器・代謝内科で 2006 年 4 月から 2013 年 2 月に CE</p>			

を施行した OGIB 患者 427 例 (occult OGIB 群 102 例、overt OGIB 群 325 例)を対象とし、各群別に患者背景、小腸病変の有所見率について比較した。今回の検討では ongoing 出血例は除外した。

患者背景では、両群間で年齢、ヘモグロビン値、発症から検査までの期間で差を認めなかった。血清フェリチン値は、occult 群(10.1±8.9 mg/ml)で overt 群(137.8±210 mg/ml)と比べて有意に少なかった (P=0.0003)。輸血は occult 群 16 例 (16%)で overt 群 110 例 (34%)と比べて有意に少なかった (P<0.01)。小腸病変は、occult 群 33 例 (32%)、overt 群 106 例 (33%)に認め両群間に差を認めなかった。小腸病変の内訳は、occult 群では潰瘍性病変 18 例 (18%)、血管性病変 11 例 (11%)、腫瘍性病変 4 例 (3%)、overt 群では潰瘍性病変 51 例 (16%)、血管性病変 31 例 (10%)、腫瘍性病変 20 例 (6%)で両群間に差を認めなかった。occult 群は overt 群と比較して小腸病変の有所見率や疾患頻度に差はなく、occult OGIB 例に対しても overt OGIB と同様に積極的に CE を行なうべきと考えられた。

次に、検討2として LDA 起因性小腸粘膜傷害に対するポラプレジンクの効果を検討した。広島大学病院消化器・代謝内科にて 2010 年 5 月から 2011 年 9 月に初回 CE を行い、LDA 起因性小腸粘膜傷害と診断した 20 例を対象とした。LDA 起因性小腸粘膜傷害は、CE にて発赤、びらん、潰瘍などの小腸病変を認め、3 ヶ月以上の LDA 内服歴があり、その他の小腸疾患を除外できるものと定義した。LDA 起因性小腸粘膜傷害と診断した 20 例を、ポラプレジンク投与群 (ポラプレジンク 150mg/日、4 週間内服)とコントロール群(無投薬)に無作為に割り付け、4 週間後に CE を再検し(2 回目 CE)、小腸粘膜所見、CE スコアの変化を両群で比較した。なお、CE スコアは小腸粘膜炎症変化を絨毛所見、潰瘍と狭窄を基にスコア化したもので、正常 (<135 点)、軽症(135~790 点)、中等症/重症 (≥790 点)に分類した。

ポラプレジンク群では、びらん/潰瘍数は初回 CE (中央値 2) と比べ、2 回目 CE (中央値 0)で有意に減少していた (P=0.039)。発赤数は初回 CE (中央値 3) と比べ、2 回目 CE (中央値 1)で有意に減少していた (P=0.003)。コントロール群では、びらん/潰瘍数、発赤数ともに初回 CE と 2 回目 CE で差を認めなかった。CE スコアは両群とも、初回 CE と 2 回目 CE で差を認めなかった。これらより、ポラプレジンクは、LDA 起因性小腸粘膜傷害に有効である可能性が示された。

以上の結果から、本論文は occult OGIB 例が CE による小腸病変検索の適応であること、また、ポラプレジンクは LDA 起因性小腸粘膜傷害の予防薬になりうる可能性があることを解明した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。