

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	國原 紗代子
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Management of occult obscure gastrointestinal bleeding patients – predictive factors of portal hypertensive enteropathy exacerbation in liver cirrhosis patients – （原因不明の潜在性消化管出血患者のマネージメント – 肝硬変患者の門脈圧亢進症性小腸症の増悪予測因子の検討を含めて – ） 1) Management of occult obscure gastrointestinal bleeding patients based on long-term outcomes （長期予後からみた原因不明の潜在性消化管出血のマネージメント） 2) Predictive Factors of Portal Hypertensive Enteropathy Exacerbation in Patients with Liver Cirrhosis: A Capsule Endoscopy Study （肝硬変患者における門脈圧亢進症性小腸症の増悪予測因子に関する検討 – カプセル内視鏡を用いて – ）			
論文審査担当者			
主査教授	大段 秀 樹	印	
審査委員 教授	栗井 和 夫		
審査委員 准教授	村上 義 昭		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>原因不明の消化管出血（obscure gastrointestinal bleeding; OGIB）は顕在性（overt）と潜在性（occult）に分類される。日本消化器内視鏡学会「小腸内視鏡診療ガイドライン」にて OGIB 診療アルゴリズムが提唱されているが，基本的に overt OGIB が対象となっており occult OGIB のマネージメントに関する一定のコンセンサスはない。また，occult OGIB 患者には肝硬変（liver cirrhosis; LC）患者が含まれるが，LC 患者に合併する門脈圧亢進症性小腸症（portal hypertensive enteropathy; PHE）の増悪予測因子は明らかでない。著者は Occult OGIB 患者のマネージメント（Study 1）および LC 患者における PHE の増悪因子（Study 2）を明らかにすることを目的として研究を行った。</p> <p>Study 1：2009年2月～2016年3月に広島大学病院にて occult OGIB 精査目的にカプセル内視鏡（capsule endoscopy; CE）を施行し12ヶ月以上経過観察しえた患者357名を対象とし，CEにて出血源を認め治療を施行した群（Group A：98名），CEにて所見は認めたが治療適応ではなく経過観察した群（Group B：59名），小腸に出血源を認めなかった群（Group C：200名）に分類し，臨床的特徴，初回CE後の経過について各群間で比較検討した。</p>			

Group A は Group B より 60 歳以上の症例が多かった。対象の 50% (177/357) が慢性肝疾患を併存しており，Group B は他の Group より慢性肝疾患を有する割合が有意に高かった。NSAIDs に関しては，Group A は Group B より有意に使用頻度が高かった。CE 所見陽性率は 44% (157/357) であり，小腸内に出血源と考えられる病変を 27% (98/357) に認めた。CE 所見は Group A, Group B とともに血管性病変 (angioectasia) がそれぞれ 62% (61/98) , 42% (25/59) と最も多く，Group A は全例に内視鏡的止血術を施行した。経過観察中に Group A, Group C とともに貧血の増悪はなく，Group B では 6 名 (併存疾患として LC 5 名，慢性腎疾患 1 名) に貧血の増悪を認めた。貧血増悪の 6 例はいずれも CE で小腸に治療適応となる出血源はなく，併存疾患の増悪による貧血増悪と診断した。また，5 年生存率は 3 群間で有意差を認めなかった。

Study 2 : 2009 年 2 月～2015 年 9 月に広島大学病院にて貧血精査目的に CE を施行し 6 ヶ月以上経過観察しえた LC 患者 50 名を対象とし，CE 所見，PHE 増悪の頻度，PHE 増悪関連因子について検討した。

LC の etiology はウイルス性が 70% (35/50) ，肝機能に関しては Child-Pugh Grade A または B が 92% (46/50) であった。経過観察目的の CE で PHE が改善した症例は 1 例もなく，PHE 増悪を 48% (24/50) に認めた。初回 CE の所見は，所見なし 16% (8/50) ，PHE 所見：発赤 27% (14/50) ，びらん 18% (9/50) ，絨毛浮腫 16% (8/50) ，angioectasia 22% (11/50) ，静脈瘤 12% (6/50) であった。また，経過観察目的の CE 所見は，所見なし 4% (2/50) ，PHE 所見：発赤 34% (17/50) ，びらん 24% (12/50) ，絨毛浮腫 38% (19/50) ，angioectasia 32% (16/50) ，静脈瘤 18% (9/50) といずれも増加し，絨毛浮腫の増悪率が最も高かった。PHE 増悪に関連する腹部 CT 検査所見として，portosystemic shunts (PSs) ，腹水，門脈径，門脈栓，脾腫の増悪について検討した結果，PSs 増悪に有意な関連を認めた。また，上部消化管内視鏡検査所見のうち食道静脈瘤 (esophageal varices : EVs) ，胃静脈瘤 (gastric varices : GVs) ，門脈圧亢進症性胃症 (portal hypertensive gastropathy : PHG) の増悪について検討した結果，EVs, PHG 増悪が PHE 増悪と有意な関連を認めた。一方，年齢，性別，LC の etiology, 肝臓癌や EVs, GVs の治療歴に関しては，PHE 増悪と関連は認めなかった。多変量解析の結果から，EVs, PHG 増悪が PHE 増悪の有意な予測因子であった。

以上の結果から，本論文は Occult OGIB 患者は小腸の出血源に対して適切な治療を行うことで良好な予後が得られ，また，LC 患者の PHE 増悪の予測には EVs と PHG の増悪が有意な臨床的指標であることを明らかに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。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	國原 紗代子
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Management of occult obscure gastrointestinal bleeding patients – predictive factors of portal hypertensive enteropathy exacerbation in liver cirrhosis patients – （原因不明の潜在性消化管出血患者のマネージメント – 肝硬変患者の門脈圧亢進症性小腸症の増悪予測因子の検討を含めて – ） 1) Management of occult obscure gastrointestinal bleeding patients based on long-term outcomes （長期予後からみた原因不明の潜在性消化管出血のマネージメント） 2) Predictive Factors of Portal Hypertensive Enteropathy Exacerbation in Patients with Liver Cirrhosis: A Capsule Endoscopy Study （肝硬変患者における門脈圧亢進症性小腸症の増悪予測因子に関する検討 – カプセル内視鏡を用いて – ）			
最終試験担当者			
主査教授	大段 秀 樹	印	
審査委員 教授	栗井 和 夫		
審査委員 准教授	村上 義 昭		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年11月1日の第76回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年10月30日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 カプセル内視鏡の精度、感度、成功率 2 有所見例の微小病変の治療適応と治療の有用性 3 カプセル内視鏡検査偽陰性の原因 4 CT enterography など他の検査手技との比較 5 PHG 増悪例のサーベイランスの実際 6 有出血性病変例の治療適応の決定 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			