HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Factors associated with healing of artificial ulcer after endoscopic submucosal dissection with reference to Helicobacter pylori infection, CYP2C19 genotype, and tumor location: Multicenter randomized trial

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 芳澤, 社 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3188

博士(医学)　　芳澤 社

論文題目

Factors associated with healing of artificial ulcer after endoscopic submucosal dissection with reference to *Helicobacter pylori* infection, CYP2C19 genotype, and tumor location: Multicenter randomized trial

(内視鏡的粘膜下層剥離術後の人工潰瘍の治癒に関連する要因としてのヘリコバクター・ピロリ感染、CYP2C19 遺伝子多型、腫瘍局在部位の多施設共同研究による検討)

論文の内容の要旨

［はじめに］

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は早期胃がんや胃腺腫を切除するための治療である。ESD 後の偶発症を予防するためには胃酸分泌抑制を含めた ESD 後潰瘍の治療が重要であり、ESD 後はプロトンポンプインヒビター(PPI)の投与が推奨されている。PPI の薬物動態は CYP2C19 の遺伝子多型で異なることが知られており、日本人では PPI の代謝が早い急速代謝型(RM)、中間型(IM)、低代謝型(PM)の 3 つの遺伝子多型に分類される。RM 型は PPI の代謝が早く胃の消化性潰瘍の治癒が遅延することが知られているが、CYP2C19 の遺伝子多型と ESD 後の人工潰瘍の治癒速度との関連はわかっていない。また消化性潰瘍の治癒速度はヘリコバクター・ピロリ(*H. pylori*)感染の存在により影響されるが、ESD 後の人工潰瘍に *H. pylori* の存在が影響されるかは充分に解明されていない。そのため今回我々は ESD 後の人工潰瘍の治癒速度が *H. pylori* の感染状態や CYP2C19 の遺伝子多型、腫瘍の局在部位別などの因子と関連しているかを研究した。

［方法］

2013 年 4 月から 2015 年 3 月までに聖隷浜松病院または浜松医科大学附属病院で胃腫瘍性病変に対して ESD を施行した *H. pylori* 陽性症例 96 名を対象とした。この研究のプロトコルは双方の病院の倫理委員会の承認を得ており、多施設の前向き臨床試験であり、UMIN にも登録した(UMIN000015790)。

臨床研究に関して同意を得た 96 名を ESD 前に *H. pylori* を除菌する群(44 例)、ESD 後に除菌する群(52 例)に無作為に振り分けた。ESD 前除菌群には治療前に 3 剤除菌療法を施行した。ESD 後には各々の群の患者に潰瘍治療としてランソプラゾール 30 mg/日を 8 週間投与し、ESD 後除菌群は潰瘍治療後に除菌療法を施行した。両方の群は ESD 翌日、4 週間後、8 週間後に内視鏡を施行し ESD 後の潰瘍を計測して潰瘍の縮小率を検討した。またすべての患者に CYP2C19 の遺伝子多型を調べ、3 つの遺伝子多型別でも潰瘍の縮小率を検討し、腫瘍の局在部位別:胃上部 1/3(U 領域)、胃中部 1/3(M 領域)、胃下部 1/3(L 領域)でも同様の検討を施行した。

［結果］

ESD 前後での *H .pylori* 除菌群間、CYP2C19 遺伝子多型別群間、腫瘍の局在別群間での患者背景では有意差はみられなかったが ESD の平均処置時間は腫瘍の局在間で有意差がみられた(L 領域が U 領域、M 領域に比べ有意に短かった)。ESD4 週後の潰瘍縮小率は全患者で平均 94.7%であり、8 週後の潰瘍瘢痕率は 89.6%であった。ESD4 週後の潰瘍縮小率に関しては ESD 前後の *H. pylori* 除菌群間では有意差は見られなかった(p=0.987)が、CYP2C19 遺伝子多型別では PM 群に比べ RM 群は有意に PM 群に比べ縮小が遅延していた(p=0.006)。一方、腫瘍の局在別間では、L 領域が U 領域 (p=0.002)、M 領域(p=0.010)に比べ有意に潰瘍の縮小が良好であった。また、ESD 後の人工潰瘍が治療 4 週後に 95%縮小または 97%縮小することに寄与する要因を多変量解析で調べたところ、それぞれ腫瘍の局在のみが有意差が認められた。

［考察］

CYP2C19 の遺伝子多型は消化性潰瘍の PPI 治療に影響を及ぼすことはいくつかの報告で明らかとなっており、ESD 後の人工潰瘍の治癒速度にも影響を及ぼす可能性を予測していたが、多変量解析では CYP2C19 での群間に有意差は見られなかった。今回の研究では腫瘍の径が比較的小さく、ESD4 週後で人工潰瘍が 90%以上縮小しており、ランソプラゾール 30 mg で得られる酸抑制では代謝が早い RM 群でも 4 週間投与すれば充分な縮小が得られるため有意差が出なったと考えられた。今後 ESD2 週後などもう少し早い段階での評価の検討も必要と考えられる。また CYP2C19 の遺伝子多型に影響されにくいカリウム競合型アシッドブロッカー(ボノプラザン)等との比較では異なった結果になる可能性があるかもしれない。

H. pylori 除菌は消化性潰瘍の治癒を促進し、潰瘍の再発を減少させることが明らかとなっている。それ故、*H. pylori* 除菌は ESD による人工潰瘍の治癒にも促進的に働く可能性を考えたが今回の検討では有意差が見られなかった。除菌治療は微小循環を改善することにより消化性潰瘍の治癒過程を促進するが、ESD 後潰瘍の病態は完全に人工潰瘍によるもので、胃酸による胃粘膜の破壊や *H. pylori* によるアポトーシスによるものではないため、除菌の有無では有意差が出なかった可能性が考えられる。

今回の検討では病変の局在により潰瘍の治癒速度に有意差が認められた。その理由の 1 つとして胃前庭部の病変は潰瘍周囲の粘膜収縮が強いため体部病変よりも治癒速度が高い可能性が考えられた。また、ESD の術中出血の発生率は胃の L 領域よりも U 領域や M 領域により高いため、止血処置により微小循環不全を引き起こすと考えられ、それ故 U 領域や M 領域は L 領域と比べ ESD の処置時間が長く、潰瘍治癒が遷延することに関連していると考えられた。

［結論］

ESD 後の人工潰瘍治癒は腫瘍の局在によって影響されるが *H. pylori* 感染や CYP2C19 の遺伝子多型には影響されなかった。この結果は *H. pylori* の除菌は潰瘍治癒の観点からは内視鏡治療前後のどの時期でもよく、PPI 治療は腫瘍の大きさや

CYP2C19 の遺伝子多型に関わらず標準用量でよいことが示唆された。加えて ESD に関連した合併症のリスクは潰瘍治癒が遅れるという点から胃の腫瘍が U 領域、M 領域にある場合はより注意が必要と考えられた。