

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第391号	氏名	安部真琴
審査委員会委員	主査氏名	山岡吉生	
	副査氏名	篠藤剛	
	副査氏名	白下英史	
論文題目 Endoscopic finding of hematin represents strong gastric acidity (内視鏡所見としてのヘマチンは胃内の強酸環境を示唆する)			
論文掲載雑誌名 Annals of Gastroenterology			
論文要旨 胃内の酸環境は、胃食道逆流症 (GERD) や消化性潰瘍など様々な上部消化管疾患に関連している。治療方針決定や効果判定の際に、胃内の酸環境を評価することは重要である。ヘマチンとは、胃内で点状出血として観察されるヘモグロビンが胃酸により茶色いコーヒー色に変色した状態である。このことからヘマチンと酸との間に密接な関係があることが示唆されるが、裏付けは得られていない。本研究の目的は、ヘマチンと胃酸環境との関係を明らかにすることである。2014年4月～2016年7月に内視鏡検査を受けた582例のうち除外例を除いた501例を対象とした。内視鏡検査時に空腹時胃液を採取してpH試験紙でpHを測定後、ヘマチンの有無を観察し、後方視的に解析した。評価項目は(1)ヘマチンの存在と空腹時胃液pHとの関係、(2)ヘマチンの強酸環境に対する診断能とした。さらに、ヘマチン形成とさまざまなpH値との関係を明らかにするために、補足研究としてin vitro研究も実施した。ヘマチンの陽性率は、 <i>Helicobacter pylori</i> 非感染群で31.1% (142/206)、 <i>H. pylori</i> 感染群で4.6% (5/109)、 <i>H. pylori</i> 除菌群で45.2% (84/186)であった。ヘマチン陽性群における空腹時胃液pHの平均値は、ヘマチン陰性群よりも有意に低かった。ヘマチンが強酸状態(空腹時胃液pH 1または2)を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ86.0%、98.1%、98.7%、29.3%であった。in vitroの補足研究では、ヘモグロビンからヘマチンへの変化がpH=1のときのみ形成されることが示された。 本研究では、胃酸環境に対する内視鏡所見「ヘマチン」の臨床的意義を明らかにした。ヘマチンは空腹時胃液pH低値、つまり強酸環境と密接に関連していた。空腹時胃液pHの平均値はヘマチン陰性群よりもヘマチン陽性群の方が有意に低く、またin vitroの補足研究ではヘマチン形成が確認されたのはpH1の時のみであった。これらの結果から、内視鏡的にヘマチンが観察される場合、その胃内は強酸状態であると考えられた。ヘマチンは強酸環境に対して高い特異度、陽性的中率と優れた観察者間一致率を示した。このことからヘマチンは日常診療において非常に有用な所見となり得る。本研究におけるヘマチン陽性率は、 <i>H. pylori</i> 現感染群で低かったのは、胃粘膜損傷による点状出血が起こったとしても、低酸環境(胃液pH=6～7)ではヘマチンが形成されないためだと考えられる。また、 <i>H. pylori</i> 除菌後群では <i>H. pylori</i> 感染によってすでに粘膜にダメージを受けているため、胃酸分泌回復後の強酸による粘膜損傷を生じやすく、同じく強酸状態だが粘膜ダメージのない <i>H. pylori</i> 未感染群に比べてヘマチンが観察されやすい傾向があると思われる。これらのことから、ヘマチンは <i>H. pylori</i> 感染そのものではなく、胃酸環境に関連していると考えられる。本研究のlimitationとして、単一施設での後ろ向き研究であること、他の内視鏡所見と胃酸環境との関連について言及していないことが挙げられる。さらなる前向き研究などが望まれる。 本研究では、内視鏡検査におけるヘマチンの所見は胃内の強酸状態を予測する有用なマーカーとなり得ることを明らかにした。これにより胃酸分泌試験を行うことなく、胃内の強酸状態を簡便に予測することができることを証明した論文で、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・ 	第391号	氏名	安部真琴
審査委員会委員	主査氏名	山岡 吾生	
	副査氏名	篠行藤 剛	
	副査氏名	白下 英史	
<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> <p>Introduction</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rationaleとして、なぜ強酸状態を知る必要があるのか。臨床的意義は何か。 ● ヘマチンを形成する点状出血の病態とその原因は何か。 ● ヘマチンがあることは病的状態と考えてよいのか。 <p>Materials and Methods</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 患者背景として胃酸分泌に影響のあるもの（内服薬、既往歴）は何があるか。 ● Study designであるが、患者同意のもと胃酸検査を行ってデータを前向きに集積しているので prospective cohort studyではないのか。 ● 2018年に行われた研究のデータを使って、後になって倫理委員会を通して、新たに Retrospective に内視鏡的にヘマチンを測定した研究であると言える。 ● 内視鏡所見として潰瘍ありは除外基準ではないのか。 ● 中央判定は100例のみのようだが、全例行うべきではないのか。 ● Supplemental dataでの判定はなかなか難しそうであるが、ヘマチン陽性、陰性の判定の言語化はどのようにしているのか。普遍性、一般化について。 ● NBIは有効か（同チームより論文あり）。有用そうだが併用しないのはなぜか。 ● 除菌後6か月以内の症例と自然除菌症例を対象から除いた理由は何か。 ● ヘマチンが3か所見られた場合に陽性としているが、簡単に判定できるものなのか。 ● In vitroの実験はN=1で行っているのか。 ● NSAIDが除外のクライテリアにないが、何故か。 ● 消泡剤を使わずに検査をしているが、内視鏡検査を行う上で困難はなかったか。 <p>Results</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Table 1:ヘマチンと臨床症状との関連はあるのか。 ● Table 1:部位、散在性なのかのデータはあるのか。 ● Figure 1:hematin negativeでも強酸状態の症例が少なからずある。Sensitivityが36%は高くはないがどう解釈するか。一方 specificityは98%と高い。臨床応用を考えた場合はSensitivityが重要となるのではないのか。すなわち、ヘマチン陽性であれば強酸といえるが、ヘマチン陰性の場合、強酸ではないとはいえない。 ● ヘマチン付着を認めた H.pylori 感染胃の pH はどのくらいか。 ● ヘマチンを形成しない点状出血の頻度はどれくらいか。 ● 胃内 pH の日内変動は測定結果に影響するのか。 ● ヘマチンの存在する部位や大きさと pH などとは関連性があるのか。 ● 除菌後のヘマチンと陰性例のヘマチンに何かそれぞれ特徴的なものはあるのか。 ● 疾患とヘマチンに何か関連性はあるか。 ● Figure 2で、極端に中央値から離れているような症例には何か特徴があるのか。 ● Figure 2で、pH 1の場合、半数以上でヘマチンが形成されていない。つまり特異度は良いが感度は悪い。これでヘマチンを臨床的に有用と言えるのか。 <p>Discussion</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 胃酸強度判定は除菌判定に使用できるのか。 ● 前向き試験は開始しているのか。 ● 実は今回 pH を簡略化した方法で測定しており、特に困難な方法ではない。そうであれば、簡易 pH 測定法に比べて、わざわざヘマチンを測定する優位点があると言えるのか。 ● 今後の研究展開を説明してほしい。 <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 安部 真琴

論 文 題 目

Endoscopic finding of hematin represents strong gastric acidity

(内視鏡所見としてのヘマチンは胃内の強酸環境を示唆する)

要 旨

【1. 緒言】 胃内の酸環境は、胃食道逆流症 (GERD) や消化性潰瘍など様々な上部消化管疾患に関連している。治療方針決定や効果判定の際に、胃内の酸環境を評価することは重要である。ヘマチンとは、胃内で点状出血として観察されるヘモグロビンが胃酸により茶色いコーヒー色に変色した状態である。このことからヘマチンと酸との間に密接な関係があることが示唆されるが、裏付けは得られていない。本研究の目的は、ヘマチンと胃酸環境との関係を明らかにすることである。

【2. 研究対象及び方法】 当院で2014年4月～2016年7月に内視鏡検査を受けた582例のうち除外例を除いた501例を対象とした。内視鏡検査時に空腹時胃液を採取してpH試験紙でpHを測定後、ヘマチンの有無を観察し、後方視的に解析した。評価項目は(1)ヘマチンの存在と空腹時胃液pHとの関係、(2)ヘマチンの強酸環境に対する診断能とした。さらに、ヘマチン形成とさまざまなpH値との関係を明らかにするために、補足研究としてin vitro研究も実施した。

【3. 結果】 ヘマチンの陽性率は、*Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 非感染群で31.1% (142/206)、*H. pylori* 感染群で4.6% (5/109)、*H. pylori* 除菌群で45.2% (84/186) であった。ヘマチン陽性群における空腹時胃液pHの平均値は、ヘマチン陰性群よりも有意に低かった (平均pH 1.2、95% 信頼区間 [CI]

1.1-1.3 vs. 2.7 95%CI 2.5-3.0; $P < 0.001$)). ヘマチンが強酸状態 (空腹時胃液 pH 1 または 2) を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ 36.0%、98.1%、98.7%、29.3%であった。観察者間一致率は「excellent」の評価となった ($\kappa = 0.88$)。in vitro の補足研究では、ヘモグロビンからヘマチンへの変化が pH = 1 のときのみ形成されることが示された。

【4. 考察】本研究では、胃酸環境に対する内視鏡所見「ヘマチン」の臨床的意義を明らかにした。ヘマチンは空腹時胃液 pH 低値、つまり強酸環境と密接に関連していた。空腹時胃液 pH の平均値はヘマチン陰性群よりもヘマチン陽性群の方が有意に低く、また in vitro の補足研究では pH 1~7 のうちヘマチン形成が確認されたのは pH 1 の時のみであった。これらの結果から、内視鏡的にヘマチンが観察される場合、その胃内は強酸状態であると考えられた。

ヘマチンは強酸環境に対して高い特異度、陽性的中率と優れた観察者間一致率を示した。このことからヘマチンは日常診療において非常に有用な所見となり得る。つまり内視鏡検査でヘマチンを認めた場合は、時間を要する胃酸分泌試験を行うことなく、胃内の強酸環境を正確かつ確実に予測できる。

本研究におけるヘマチン陽性率は、H. pylori 未感染群 (31.0%) と H. pylori 除菌後群 (45.0%) より、H. pylori 現感染群 (4.3%) の方が低かった。一般的に H. pylori 感染により胃炎が惹起されると胃酸分泌は減少するが、H. pylori 除菌治療後はほとんどの患者で胃酸分泌が回復する。H. pylori 現感染群でヘマチン陽性率が低かったのは、胃粘膜損傷による点状出血が起こったとしても、低酸環境 (胃液 pH = 6~7) ではヘマチンが形成されないためだと考えられる。また、H. pylori 除菌後群では H. pylori 感染によってすでに粘膜にダメージを受けているため、胃酸分泌回復後の強酸による粘膜損傷を生じやすく、同じく強酸状態だが粘膜ダメージのない H. pylori 未感染群に比べてヘマチンが観察されやすい傾向があると思われる。これらのことから、ヘマチンは H. pylori 感染そのものではなく、胃酸環境に関連していると考えられる。

本研究の limitation として、単一施設での後ろ向き研究であること、他の内視鏡所見と胃酸環境との関連について言及していないことが挙げられる。さらなる前向き研究などが望まれ、現在進行中である。

【5. 結語】本研究では、内視鏡検査におけるヘマチンの所見は胃内の強酸状態を予測する有用なマーカーとなり得ることを明らかにした。これにより時間のかかる胃酸分泌試験を行うことなく、胃内の強酸状態を簡便に予測することができる。