

学位授与番号：甲 1101 号

氏 名：増田 隆洋

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 3 月 27 日

学位論文名：

Effect of low-dose aspirin on chronic acid reflux esophagitis in rats.

（ラット慢性逆流性食道炎に低用量アスピリンが及ぼす影響）

学位論文審査委員長：教授 靱山俊彦

学位論文審査委員：教授 柳澤裕之 教授 猿田雅之

論文要旨

氏名	増田 隆洋	指導教授名	矢永 勝彦
<p>主論文 Effect of low-dose aspirin on chronic acid reflux esophagitis in rats (ラット慢性逆流性食道炎に低用量アスピリンが及ぼす影響) Takahiro Masuda, Fumiaki Yano, Nobuo Omura, Kazuto Tsuboi, Masato Hoshino, Se Ryung Yamamoto, Shunsuke Akimoto, Hideyuki Kashiwagi, Katsuhiko Yanaga Digestive Diseases and Science. 2018;63(1):72-80.</p> <p>要旨</p> <p>【背景】 逆流性食道炎は胃食道逆流症の代表的疾患であり、罹患率が上昇している。また高齢化社会の到来にともない、低用量アスピリンの使用頻度が増し、薬剤起因性の消化管粘膜傷害が問題となっている。一方、逆流性食道炎の病因に低用量アスピリン療法が担う役割は現在のところ臨床的に一定の見解がなく、また基礎的な検討も十分になされていない。そこで、本実験では低用量アスピリンがラット慢性逆流性食道炎に及ぼす影響を検討した。</p> <p>【方法】 8週齢のWistar系雄性ラットを対象とし、前胃腺胃境界部 (limiting ridge) を2-0絹糸で結紮し、幅2 mmの18 Frネラトンカテーテル片を用いて幽門輪を被覆し、慢性逆流性食道炎モデルを作製した。アスピリンの投与量により、非投与群 (control群) および2, 5, 50, 100 mg/kg/day投与群の5群に分けた (各n=10, 13, 15, 11, 13)。アスピリンは術翌日より1日1回、28日間連続で強制経口投与した。各検体における食道粘膜傷害の総面積を測定し、炎症面積60 mm²以上もしくは炎症にともなう食道穿孔を認めた場合を重度食道炎、炎症面積60 mm²未満を軽度食道炎と定義した。また、組織学的に炎症細胞浸潤の深達度も評価した。</p> <p>【結果】 アスピリン100 mg/kg/day投与群の炎症総面積はcontrol群に比して36.5%増加したが、統計学的有意差は認めなかった (48.2±9.3 mm² vs. 35.3±7.4 mm², p=0.812)。一方、重度食道炎の発生率はアスピリン100 mg/kg/day投与群でcontrol群と比べ有意に増加した (54% vs. 10%, p=0.038)。また、食道炎の肉眼的重症度と炎症細胞浸潤の深達度の関係に正の相関を認めた (rs=0.492, p<0.001)。一方、低用量アスピリン (2, 5 mg/kg/day) 投与群ではcontrol群と比べて炎症総面積、食道炎の重症度、および炎症細胞浸潤の深達度に有意差を認めなかった。</p> <p>【結論】 極量のアスピリン投与 (100 mg/kg/day) は既存の食道炎を増悪し得ることが示されたが、低用量アスピリン (2および5 mg/kg/day) は食道炎に影響を及ぼさず、このためGERD患者に対するLDA内服が逆流性食道炎を増悪させる可能性は低いと考えられた。</p>			

学位論文審査結果の要旨

増田隆洋氏の学位申請論文は主論文 1 編からなり、タイトルは、” Effect of low-dose aspirin on chronic acid reflux esophagitis in rats”、日本語では「ラット慢性逆流性食道炎に低用量アスピリンが及ぼす影響」であり、2018年1月に、*Digestive Diseases and Sciences* 誌の 63 巻 72-80 ページに公表された。

公開学位審査会は平成 31 年 3 月 6 日、審査委員長靱山俊彦教授、審査委員柳澤裕之教授、同猿田雅之教授出席のもとに行われ、増田氏の研究内容発表に続いて質疑応答が行われ、以下の質問があった。

- 1) 食道炎の程度分類が、重症、軽症のみで、中等症という範疇がないのはなぜか？
- 2) 胃の内圧は測定されているか？
- 3) モデル動物作製手技には問題がなかったか？
- 4) 食餌量と体重変化をさらに精密に解析すべきではないか・
- 5) 統計解析方法の妥当性はどうか、すなわち他の検定を用いれば有意差がより明確になったのではないか？
- 6) 病理標本では、ハイパーケラトシスの所見が見られるが、この点は解析を行なったか？
- 7) この動物モデルでのデータは、どの程度ヒトに適応できると考えられるか？
- 8) 高濃度アスピリン投与の場合、胃の変化はどうか？
- 9) 食道の部位による差異はあるか？
- 10) 24 週は慢性と評価してよいか？さらに期間を延長した場合の効果はどうか？
- 11) 高濃度では穿孔の割合が増加するのか？
- 12) 例数を増やせば、有意差がより明確になるのではないか？

増田氏はこれらの質問に対し、今回のデータ、現状における限界に言及しつつ適切に解答し、活発な議論が行われた。その後柳澤教授、猿田教授と慎重に審議した結果、本研究は、比較的長期間アスピリンを投与した場合の効果を世界に先駆けて検討した研究であり、さらなる改良を加えることによって展開が期待されることから、学位論文として価値を有すると判断した。尚、Thesis に不適切な箇所があったが、後日修正され、これを確認した。