

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Camostat mesilate, pancrelipase and rabeprazole combination therapy improves epigastric pain in early chronic pancreatitis and functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities

メシル酸カモスタット、パンクレリパーゼおよびラベプラゾール併用療法は  
早期慢性膵炎患者および膵酵素異常を伴う機能性ディスペプシア患者の  
心窩部痛を改善する

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野  
研究生 山脇 博士

Digestion 第99巻 第4号(2019) 99(4):283-292. 掲載  
DOI: 10.1159/000492813.

機能性ディスペプシア (FD) の亜分類の一つである心窩部痛症候群 (EPS) は他疾患と重複することが報告されている。そのため EPS に対しての酸分泌抑制薬の治療効果は限定的である。申請者らは EPS に膵機能障害の患者が overlap していることに着目し、酸分泌抑制薬に抵抗を示した EPS 患者に対し、膵疾患の有無、患者背景、臨床症状、胃運動能を調べ、有効な治療法を明らかにするために本研究を行った。

Rome III 基準に従い、酸分泌抑制薬に治療抵抗性を示した慢性的な心窩部痛を認める患者 88 名を対象とした。対象患者全員に腹部 CT、腹部エコー、上部消化管内視鏡検査（十二指腸生検も含む）を行った。また血液検査上、amylase、trypsin、lipase、elastase-1、PLA2 の膵酵素のうち一項目以上の異常を認めた患者に対しては、超音波内視鏡 (EUS) を施行（早期慢性膵炎の診断は慢性膵炎診療ガイドラインに従って診断）し、FD 群、膵酵素異常を有する FD (FD-P) 群、早期慢性膵炎 (ECP) 群の 3 群に分類した。ECP、FD-P と診断された患者に対しては、FD 治療薬である acotiamide (300mg/日) と rabeprazole (10mg/日) の併用療法 (AR 療法) または膵炎治療として用いられる camostat mesilate (300mg/日)、pancrelipase (1200mg/日) および rabeprazole (10mg/日) の三剤併用療法 (CPR 療法) を二重盲検 cross-over 法にて治療を行った。治療前後で各臨床症状は質問表にて評価

し、心因的背景は State-Trait Anxiety Inventory (STAI) 及び Self-Rating Questionnaire for Depression (SRQ-D) による質問票にて評価した。胃運動能は 90 分法による  $^{13}\text{C}$ -acetate 呼気検査にて最大胃排出能 (Tmax) を測定した。また得られた Tmax より早期胃排出能 (AUC<sub>5</sub> 値、AUC<sub>15</sub> 値) を算出した。

対象患者は ECP 群 15 名、FD-P 群 27 名、FD 群 42 名だった。患者背景では、男女比において FD 群 (22 : 20) と比較して ECP 群 (3 : 12)、FD-P 群 (6 : 21) は女性が多い傾向を示した。治療効果に関しては、AR 療法または CPR 療法の治療前後での症状改善を比較したが、AR 療法が ECP 患者の心窩部痛を増悪させたのに対し、CPR 療法は ECP 患者の心窩部痛を有意 ( $p=0.016$ ) に改善させた。しかし、CPR 療法は AR 療法と比較して FD-P 患者の腹部膨満感、早期満腹感及び上腹部痛を改善させなかった。Tmax においては 3 群間での違いは認めなかったが、ECP 患者における AUC<sub>5</sub> 値・AUC<sub>15</sub> 値は、FD 患者におけるそれらと比較して有意 ( $p=0.023$ 、 $p=0.03$ ) に高値であった。一方で、早期胃排出能が十二指腸の炎症や GLP-1 の影響を受ける可能性があるため、ECP 患者と FD-P 患者との間で十二指腸の炎症細胞浸潤及び十二指腸 GLP-1 陽性細胞浸潤を比較検討したが、両群間に違いはなかった。

第二次審査では、ECP 患者、FD-P 患者に対する膵炎治療の治療効果の相違からみた病態の違い、十二指腸の炎症及び GLP-1 陽性細胞の評価から ECP 患者の消化管運動能の病態解明を含めた研究の適宜性、結果の解釈、本研究の限界など多岐にわたる質問がなされたが、的確な回答が得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

今回の検討により、治療抵抗性の EPS 患者に対しては、早期慢性膵炎を鑑別し膵炎治療を行うことで難渋する心窩部痛を改善させる可能性、またその鑑別には膵酵素採血や EUS 以外に性別や早期胃排出能の評価が有効であることが示され、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本文は学位論文として価値あるものと認定した。