

【結論】

欧米に比し低用量であるわが国のメトホルミン使用量であっても、血糖コントロールの明らかな改善が得られること、この効果は年齢、性別、肥満の有無を問わず認められること、他の糖尿病治療薬においても有効であることを同一施設における多数例の検討で明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究は、わが国におけるエビデンスの乏しいピグアナイド薬、メトホルミンの有効性、安全性を同一施設における多数例の検討で明らかにしたものである。本研究により、欧米に比し低用量のわが国においても、明らかに血糖コントロール改善効果を示し、その効果は用量依存性であり、単独群、併用群との間で有意差を認めず、性別、年齢の影響を認めないことが明らかにされた。また、作用機序より肥満、インスリン抵抗性の強い症例で有効性が高いことが期待されるが、肥満やインスリン抵抗性の程度にかかわらず、血糖コントロール改善効果を示すことが明らかとなった。以上より、本論文は、同一施設で多数例を対象とした詳細な解析でメトホルミンの有効性、安全性に関する明確なエビデンスを示したものである。

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会（平成 19 年 2 月 8 日）での審査を行った結果、本論文を博士（医学）学位論文に値するものと認めた。

氏 名	市川 勉
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医 第 9 2 7 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Endoscopic Ultrasonography with Three Miniature Probes of Different Frequency is an Accurate Diagnostic Tool for Endoscopic Submucosal Dissection. (Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) 術前診断における複数周波数細径超音波内視鏡の有効性)
論文審査委員 (主査)	教授 工 藤 正 俊
(副主査)	教授 伊 藤 浩 行
(副主査)	教授 塩 崎 均

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

今回我々は、prospective にESDによる治療を予定した早期胃癌の患者に対して治療前に3種類(12, 20, 30MHz)の周波数の細径超音波プローブで超音波内視鏡検査を行い治療前深達度診断を行った。そして、早期胃癌の各周波数別の細径超音波プローブによる深達度診断正診率と各周波数による総合的深達度診断正診率を検討した。

【方法】

2003年1月から2005年12月までに当院あるいは他院にて組織学的に胃癌と診断された患者132例142病変を対象とした。内視鏡所見で明らかな進行胃癌は除外し、早期胃癌のみを対象とした。組織学的には未分化型胃癌は除外し、分化型胃癌のみを対象とした。EUSは、術前の早期胃癌病変に対して12MHz、20MHz、30MHzの3種類の細径超音波プローブをすべて用いて描出を行った。各周波数の胃壁のEUS画像は、5層構造に分類し、第1層の高エコーと第2層の低エコーが粘膜層、第3層の高エコーが粘膜下層、第4層の低エコーが固有筋層、第5層の高エコーが漿膜下層および漿膜に相当するとした。EUSによるm癌の所見は胃壁第2層までの変化であり、3層に異常な変化を認めないもの、sm以深癌の所見は胃壁第3層以深に低エコー化などの異常な変化を認めるものと定義した。またEUS画像で隣接の非病変部の層構造と比較して異常な変化を認めた最も深い層を胃癌の最深部とした。これらの病変の分類に必要なのは内視鏡所見による早期胃癌の大きさと潰瘍所見の有無、深達度診断である。早期胃癌の内視鏡所見からESD適応をしほり、術前EUS深達度診断に基づいて治療方針を決定した。ESDあるいは手術治療による切除後標本の病理組織学的検査により術前の各周波数別EUS正診率を比較検討した。

【結果】

早期胃癌患者132例142病変に対する深達度診断を12・20・30MHzの超音波内視鏡により各周波数ごとに比較検討した。早期胃癌深達度正診率はm+sm1のグループは12MHzでは81.0%、20MHzでは86.0%、30MHzでは92.3%であった。m+sm1グループにおいて潰瘍を有する病変では30MHzの周波数が12MHzや20MHzの周波数よりも高い正診率が得られた。

【考察】

早期胃癌に対するEUS診断は単独周波数のみでは深達度、病型、潰瘍病変などにより深達度診断が正確でなく、複数のEUS周波数を用いることにより深達度診断の正診率は向上する。早期胃癌におけるESD術前に複数のEUS周波数を用いる検査はさらにESDの一括完全切除率の向上や穿孔や出血の合併症の軽減、追加の外科的手術の回避に有用である。

【結論】

早期胃癌に対する治療方針決定に複数のEUS周波数を用いた深達度診断は有用かつ必要な検査である。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2007年1月15日 公表予定	出版物名 Hepato-Gastroenterology Vol. 53 No. 73
	公 表 内 容	2007年1月15日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

<背景・目的>

近年、内視鏡の進歩はめざましく胃がんの早期発見に大きく貢献している。しかし内視鏡における肉眼診断のみでは癌の浸達度を十分に評価することは困難である。そこで今回、2003年1月から2005年12月までに当院で経験されたESD治療の適応と考えられた早期胃癌132人142症例についてESD術前に12・20・30MHzの3種類の細径超音波内視鏡を施行し癌の浸達度診断をおこない組織学的診断と比較検討した。

<方法>

2003年1月から2005年12月に当院においてESD(内視鏡的粘膜下層切開・剥離術)の対象と考えられた132人142症例の早期胃癌を対象とした。性別は男性88名、女性44名、平均年齢は68.7歳であった。肉眼型では0-I型は15例、0-II a69例、0-II b2例、0-II c48例、0-II a+II c3例、0-II c+III5例であった。術前の生検組織診断にてすべて分化型腺癌であった。用いた超音波内視鏡はオリンパス社製の12・20・30MHzの細径プローブでありすべての症例について使用した。セルシン5mgを投与し、十分に鎮静を患者にかけた上で胃内に脱気水を注入しEUSを行った。得られたEUS画像については3名のblind readerによって読影され診断に食い違いのある場合は合議の上診断した。ESD適応と診断されたものについては患者・患者家族に十分な説明を行ったうえでESD施行した。EUSにて適応外と診断されたものについては外科的治療とした。ESDまたは外科的治療後の組織診断と術前のEUS診断とを比較し得られた正診率を基に比較検討した。

<結果>

12・20・30MHzそれぞれにおける正診率は81.0%(115/142)、86.0%(122/142)、92.3%(131/142)であった。対象となった早期胃癌の肉眼型別における12・20・30MHzそれぞれの正診率は0-I 73.3%・33.3%・0.0% 0-II a85.5%・95.7%・91.3% 0-II b100%・100%・100% 0-II c67.9%・78.6%・87, 5%であった。病変に潰瘍病変を伴う・伴わない(UL(+))orUL(-))について12・20・30MHzでの正診率を評価したところUL(-)では75.6%(31/41)・87.8%(36/41)・90.2%(37/41)、UL(+))では51.5%(52/101)・60.4%(61/101)・82.2%(82/101)でありUL(+))病変病変において30MHzで高い正診率が得られた。内視鏡的に

ESD適応と考えられ、EUSが施行された142症例のうちEUSにてm癌またはsm1癌と考えられESD施行された症例が130症例ありESD後の組織診断にてそのうちの128症例がm癌と診断され2症例がsm1癌と診断された。EUSにてsm2またはsm3と診断され外科的治療となった症例が12症例あり術後組織診断にてそのうちの3症例がm癌と診断、9症例がsm2またはsm3と診断された。

<考察>

従来、UL(+))のような繊維化を伴う病変においてEUSによる浸達度診断は困難であると考えられてきた。しかし今回の検討では30MHz超音波内視鏡において82.2%という高い正診率が得られており高周波数超音波内視鏡が術前診断に有用であることが示された。また0-I型のような隆起を伴う病変においては12MHzといった低周波数超音波内視鏡で高い正診率が得られたことにより単独周波数超音波内視鏡を行うのではなく病変の形態に応じて複数周波数超音波内視鏡を使用する必要があると考えられた。術前EUSにてsm2・sm3と診断され外科的治療となり病理組織診断にてm癌と診断された症例が3例あったが繊維化を伴う病変の場合繊維化のためEUSによる十分な評価ができず結果として深読みとなった。これについては術前にたとえm癌と診断できていても激しい繊維化のためにESD治療を施行しても穿孔や出血のリスクが高く取り残しや中断の可能性があり外科的治療が妥当であると考えられた。肉眼的所見のみでESDを行うのではなく十分な術前浸達度診断によりESD適応・外科的治療であるかを評価し慎重に行う必要があると考えられた。

<結論>

ESD術前に複数周波数超音波内視鏡検査を行うことは、一括完全切除率の向上と安全な治療につながり早期胃癌治療の指標となると考えられた。