

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590912

研究課題名(和文) アスピリン起因性胃粘膜傷害におけるピロリ菌病原因子の存在意義の解明

研究課題名(英文) Association with aspirin-induced gastric mucosal injury and Helicobacter pylori virulence factors

研究代表者

杉本 光繁 (Sugimoto, Mitsushige)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80397398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：LDAの消化管粘膜傷害は内服時の血小板機能ではなく、胃内pH値に依存することが明らかになった。胃内pHが5以上で、pH4以下の時間割合が40%以下への抑制時には、食道粘膜傷害を予防可能であった。また、クロピドグレルとの併用では、H. pylori感染者で特に粘膜傷害程度が高度となることが示唆された。薬物代謝の検討では、LDA内服かつSLC01B1(rs4149056) TT型はCアレル保持者と比較して消化性潰瘍のリスクが高く、LDA内服時には、SLC01B1(rs4149056)の遺伝子多型を測定することにより、消化管粘膜傷害の高危険群を囲い込みが可能と考えられた。

研究成果の概要(英文)：LDA-induced gastric mucosal injury was associated with intragastric pH value, not platelet function during LDA treatment. Preventing development of LDA-induced GERD required obtaining a mean 24-h pH >5.0 with pH <4.0 for <40% of the time. When dosed the concomitant dosing of LDA and clopidogrel, gastric mucosal injury was caused at higher rate, especially in patients infected with Helicobacter pylori. The patients with TT genotype of SLC01B1 significantly increased the risk of LDA-induced gastric ulcer more than 3 times compared with these with C allele carrier. Therefore, prophylactic use of acid inhibitors might be an effective for these patients as personalized treatment for preventing of gastric mucosal injury.

研究分野：消化器内科

キーワード：H. pylori aspirin clopidogrel SLC01B1

1. 研究開始当初の背景

消化管粘膜傷害や消化性潰瘍の発症は、胃粘膜内へのHPの持続感染とLDAを含めたNSAIDsの内服が主な原因である。今後、HPの感染率の動向により、HP感染のみに起因した消化性潰瘍は減少することが予想されるが、高齢化社会を迎える中で、LDAの定期内服者は増加するために、同薬剤に起因した消化管粘膜傷害や消化管出血が増加することが危惧されている。

ただし、HP感染は、LDA内服による胃粘膜傷害の発症や重症度の増悪因子であり、LDA定期内服者の大半を占める高齢者は未だにHP感染率が高いことから、特に高齢者における薬剤性粘膜傷害に伴う合併症が問題となっている。HP感染による影響を回避するためには、HPを胃粘膜内から可能な限り速やかに排除することが必要であるが、現時点において感染者全員に対して除菌治療を行うことは困難である。したがって、HP感染によるLDA起因性胃粘膜傷害のメカニズムを探ることにより、高危険群を抽出することで対象者に適切な加療を行うことが重要と考えられる。

HP感染胃粘膜内の病理組織学的な特徴は高度な炎症細胞浸潤であるが、それには*vacA*、*cagA*、*babA*、*oipA*などのHP病原因子遺伝子の存在とその活性度が大きく影響する⁽¹⁾。したがって、強力な病原因子を保持する菌種が感染した際には、強い胃粘膜傷害が引き起こされ、胃粘膜の高度萎縮や胃潰瘍、胃癌の発症のリスクが増加する。申請者は上記のHP病原因子遺伝子のknock-out (KO)菌を使用することによってHP病原因子が胃粘膜内の炎症程度や萎縮程度、粘膜中のサイトカイン濃度に多大な影響を及ぼすことを報告してきた⁽²⁾。現時点においてLDAに起因した胃粘膜傷害とHP病原因子との関係に着目して、詳細な検討をした報告は少ないが、HP感染に修飾をされたLDA起因性胃粘膜傷害のメカニズムを考える中で、菌側要因としてのHP病原因子を無視することはできない。

RAシステムは、血圧や体液、電解質のバランスの調節を行う体循環の調節システムであり、最終活性物質であるアンジオテンシン(AT)IIが細胞膜上に存在するATII受容体に結合することにより種々の生理作用を示す。ATIIがタイプI(AT1)受容体に結合した結果、アルドステロン、炎症性サイトカイン、TGF- β などの産生を亢進することによって血管収縮、心筋細胞肥大化、血管増生、組織繊維化、腫瘍増生などの作用を示す。申請者はRAシステム遺伝子の遺伝子多型が消化性潰瘍や胃癌発症のリスクに影響を及ぼすこと^(3,4)、HP感染後の胃粘膜内にRAシステムが高発現し、その発現にHP病原因子が関与していることを報告した⁽⁵⁾。疫学的な検討で、アンジオテンシ変換酵素(ACE)阻害薬や

アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の内服によりLDA起因性粘膜傷害の発症が予防されることが報告され⁽⁶⁾、HP病原因子がRASシステムの発現を調整することによりLDA起因性粘膜傷害の発症に影響を及ぼしている可能性も考えられている。

参考文献:

1. Yamaoka Y, et al. Gastroenterology 2004; 123: 1992-2004
2. Sugimoto M, et al. Cancer Sci 2009; 100: 2152-9
3. Sugimoto M, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1929-1934
4. Sugimoto M, et al. Carcinogenesis 2007; 28: 2036-40
5. Sugimoto M, et al. J Gastroenterol in press
6. Shiotani A, et al. J Gastroenterol 2009; 33: 126-31

2. 研究の目的

非ステロイド性抗炎症鎮痛薬(NSAIDs)や低用量アスピリン(LDA)起因性胃小腸粘膜傷害は、ヘリコバクターピロリ(HP)感染によって修飾されるが、*cagA*や*oipA*などのHP病原因子遺伝子の存在や活性度の違いが、重症度や発生率に影響を及ぼす可能性が示唆されている。また、上部消化管疾患の多様性を規定する因子であるレニン-アンジオテンシン(RA)システムの活性化が、LDA起因性胃粘膜傷害の増悪因子であることが示されているが、その胃粘膜内における生理活性メカニズムは明らかではない。今回の研究は、そのメカニズムを解明するとともに、RAシステム阻害薬投与によるLDA起因性粘膜傷害の予防効果におけるHP病原因子の影響を検討することを研究当初の目的とした。

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義としては、下記の点が挙げられる。HP感染はLDA起因性胃粘膜傷害を修飾し、HP病原因子はその重要な役割を果たすことが考えられているが、詳細な検討はない。また、胃粘膜の恒常性にRAシステムが一端を担っている事が明らかになりつつあるが、RAシステムの各因子がLDA起因性胃粘膜傷害に関与するメカニズムは現時点において明らかではない。HP感染率が高いにもかかわらず、対象者全員に除菌治療が保険適応でない状況で、そのメカニズムを解明することは、非常に高い意義があると考えられる。また、ACE阻害薬やARBは化学発癌予防効果や腎保護作用など種々の生体保護作用が示されており、LDAと併用される機会が多い。今後高齢化社会が進む中で、同薬剤の胃粘膜保護作用や化学発癌予防効果を検討することは健康増進の上でも非常に重要なことである。

3. 研究の方法

<研究当初の方法>

- (1) LDAを内服させたスナネズミモデルにHP 7.13のwild typeとともに合計4種類のHP病原因子のKO菌を感染させ、感染後12ヶ月まで胃粘膜の粘膜傷害の程度や炎症程度を病理組織学的に評価するとともに、RAシステムの各分子、炎症性サイトカイン、増殖因子のmRNAとタンパク発現程度を経時的に検討する。また、ACE阻害薬やARBを同時投与し、それらの薬剤による胃粘膜傷害予防作用や抗炎症作用の評価を同時に行う。
- (2) LDAを添加させた胃癌細胞株に対して上記の5種類のHP菌を感染させ、RAシステムの各分子や炎症性サイトカイン、増殖因子の発現やシグナリングシステムを評価する。

4. 研究成果

(1) LDA 投与時の食道粘膜傷害

LDA 起因性の GERD が、酸逆流に関連したいわゆる GERD と同様の加療が適切であるかという疑問があがる。脳血管系疾患加療中で LDA 定期内服者に内視鏡検査を行い、酸分泌抑制剤の内服の有無別に食道粘膜傷害の頻度を評価したところ、LDA 内服者で酸分泌抑制剤を内服していない症例の GERD 発症率は 51.7% であり、H2RA 内服者の 42.3%、PPI 内服者の 24.0% と比較して有意に高く、LDA 起因性の GERD/NERD の発症にも PPI が有効である可能性を示した。

次に、種々の酸分泌抑制剤を使用した前向き研究で胃酸分泌程度と食道粘膜傷害との相関を検討したところ、LDA は、*H. pylori* 陰性の健常者の胃酸分泌や胃内 pH に影響は及ぼさなかった。通常量の H2RA (famotidine, FAM, 20mg1 日 2 回投与) は酸分泌抑制効果を示すものの [24 時間胃内 pH: 4.0 (2.7-4.4)]、その効果は PPI と比較して弱く、食道粘膜傷害も 26.7% の対象者にみられ、GERD 治療には不十分であった。一方、ランソプラゾール (lansoprazole, LPZ, 15mg) の半量投与でも胃内 pH は 5.0 (3.1-6.4) と高く、LDA 起因性 GERD の発症を抑制することが可能であった。LDA 併用時の食道粘膜傷害の発症や重症度は、酸分泌抑制程度と有意に相関している。内視鏡的に粘膜傷害のない正常者の胃内 pH は 4.5 (0.8-6.8)、発赤を伴う症例は 2.9 (1.3-4.7)、びらんを伴う症例は 1.5 (1.1-1.9) と pH の数値は食道粘膜傷害の重症度により有意に異なった。また、酸分泌抑制剤と LDA を併用している症例

のみで検討を行うと、内視鏡的に正常粘膜者の胃内 pH は 4.8 (2.7-6.8)、発赤を伴う症例は 3.9 (2.9-4.7) と有意に異なり、酸分泌抑制剤を併用しているにもかかわらず、粘膜傷害が残存する症例の特徴は、十分な酸分泌抑制がえられない症例である可能性がある。更に、胃内 pH と pH4 以下の時間割合は有意に相関をしており、胃内 pH が 5 以上で、pH4 以下の時間割合が 40% 以下に抑制された場合には、食道粘膜傷害を認める症例はなかった。食道粘膜傷害を認める症例の大半は、胃粘膜傷害も併発をしていた。

(2) LDA/クロピドグレル投与時の胃粘膜傷害 LDA やクロピドグレル (CLO) などに起因した薬剤性消化管傷害において、PPI や H2RA の予防効果の程度は明らかでない。抗血小板薬併用時の胃粘膜傷害に対する酸分泌抑制剤の予防効果を、前向きに検討した。

健常ボランティア 17 名を対象に、LDA100mg (A)、CLO75mg (C)、LDA+CLO (AC)、LDA+CLO + FAM40mg (ACH)、LDA+CLO + ラベプラゾール (RPZ)10mg (ACP) をそれぞれ 7 日間投与し、投与 3、7 日目に上部消化管内視鏡検査、投与 7 日目に 24 時間胃内 PH モニタリング検査、血小板凝集抑制能を評価した。

AC 群は投与 3・7 日目ともに高度の胃粘膜傷害を認めたが (3 日目 2.67 (0.0-4.0)、7 日目 3.0 (0.33-4.0))、RPZ は FAM よりも有意に抑制した (3 日目: ACP0.33 (0.0-2.0) vs ACH 1.33 (0-3.33) $p < 0.01$ 、7 日目: 0.67 (0.0-2.67) vs 1.0 (0.0-3.33) $p < 0.05$)。胃内 pH は RPZ で FAM と比較し、より有意に高かった (ACP 5.41 (3.78-7.78) vs ACH 3.16 (1.38-7.38) $p < 0.01$)。C 群で投与 3 日に胃粘膜傷害を認めたが、抗血小板薬併用による相加効果はみられなかった。一方、血小板凝集抑制能と粘膜障害に有意な相関を認めなかった。

(3) 薬剤性胃粘膜傷害と薬物代謝関連遺伝子多型の影響

高齢化社会に伴う虚血性心疾患や脳血管障害の罹患率の増加により、LDA に伴う消化管粘膜傷害が増加している。本研究では LDA に関連した胃粘膜傷害を引き起こしうる薬理遺伝学的な因子を同定し、個別化された最適な予防方法を構築するために立案された。209 名を対象者に対して 4 種類の薬物代謝関連遺伝子の遺伝子多型を測定し、*H. pylori* 感染と薬物の内服歴を考慮して、消化管粘膜傷害のリスク予測を行った。

H. pylori 感染者は消化性潰瘍のリスクは 8 倍以上に上昇するが、胃酸分泌抑制剤を内服することで消化性潰瘍発症のリスクは軽減した。次に LDA の内服の有無と消化性潰瘍の有無を各遺伝子多型別に検討した。LDA (+) / 消化性潰瘍 (+)、LDA (+) / 消化性潰瘍 (-)、

LDA(-)/消化性潰瘍(+)の各群において、*UGT1A6* の rs2070959 と rs1105879 の各 SNP 間で明らかな差を認めなかった。一方、LDA(+)/消化性潰瘍(+)の *SLC01B1* (rs4149056) TT 型は、LDA(+)/消化性潰瘍(-)と比較し、多い傾向を認めた ($p=0.06$)。

LDA 内服者における消化性潰瘍リスクに関する因子を LDA 内服者 88 名に対して検討したところ、*H. pylori* 感染者は消化性潰瘍の発症に強く影響を及ぼすが、胃酸分泌抑制薬の内服によりリスクを軽減する傾向を認めた。それぞれの遺伝子多型が消化性潰瘍に及ぼすリスクを検討したところ、LDA 内服かつ *SLC01B1* (rs4149056) TT 型は C アレル保持者と比較し、3 倍以上も消化性潰瘍のリスクが高いことが明らかとなった。さらにこれらを *H. pylori* 感染と胃酸分泌抑制薬内服の有無別に検討したところ、C アレル保持者と比較し、TT 型かつ胃酸分泌抑制薬の内服がない場合は、よりリスクが上昇する傾向を認めた。

このことから、LDA 内服時には、*SLC01B1* (rs4149056) の遺伝子多型を測定することにより、消化管粘膜傷害の高危険群を囲い込み、初期治療時より酸分泌抑制薬を投与することで粘膜傷害の発症を予防できる可能性が考えられる。

(4) LDA 起因性胃粘膜傷害と胃内 pH、血小板機能との関係

LDA の胃粘膜傷害の出現程度や重症度は個体間格差があるために、その差の原因として胃内 pH の差、あるいは LDA 内服時に抗血小板作用に起因している可能性を考え、本実験を施行した。

LDA100mg を 7 日間、健常者に 7 日間内服させ、VerifyNow システムで抗血小板作用を測定するとともに、LDA 内服中の患者 45 名の LDA 起因性胃粘膜傷害と胃内 pH、血小板機能との関係を調査した。実験 1 では 55.6% の症例で Lanza スコア 3 以上の胃粘膜傷害を認めたものの、血小板機能との相関は認めなかった。実験 2 では、胃粘膜傷害の出現頻度や重症度は、同様に血小板機能とは相関を認めなかったものの、胃内 pH 値と有意な相関を認め、LDA 起因性胃粘膜傷害には酸分泌抑制が重要であることが証明された。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 21 件)

(1) Sugimoto M, Watada M, Jung SW, Graham DY, Yamaoka Y: Role of *Helicobacter pylori* plasticity region genes for development of gastroduodenal diseases, *J Clin Microbiol*, 50:441-448,

2012 .

(2) Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Ikuma M, Furuta T: Impact of acid inhibition on esophageal mucosal injury induced by low-dose aspirin. *Digestion*, 85:9-17, 2012.

(3) Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, Kodaira C, Uotani T, Yamade M, Sahara S, Ichikawa H, Sugimoto K, Miyajima H, Furuta T: Rabeprazole 10mg qds decreases 24-hour intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20mg bd or 40mg om overcoming CYP2C19 genotype, *Aliment Pharmacol Ther*, 36:627-634, 2012.

(4) Kodaira C, Uchida S, Yamade M, Nishino M, Ikuma M, Namiki N, Sugimoto M, Watanabe H, Hishida A, Furuta T: Influence of different proton pump inhibitors on activity of cytochrome P450 assessed by [¹³C]-aminopyrine breath test, *J Clin Pharmacol*, 52:432-439, 2012.

(5) Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Sahara S, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Tanaka T, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T: Ability of Rabeprazole to Prevent Gastric Mucosal Damage from Clopidogrel and Low Doses of Aspirin Depends on CYP2C19 Genotype, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10: 879-885, 2012.

(6) Sahara S, Sugimoto M, Vilaichone RK, Mahachai V, Miyajima H, Furuta T, Yamaoka Y: Role of *Helicobacter pylori* cagA EPIYA motif and vacA genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries: a meta-analysis, *BMC Infect Dis*, 12:223, 2012.

(7) Shimatani T, Sugimoto M, Nishino M, Adachi K, Furuta K, Ito M, Kurosawa S, Manabe N, Mannen K, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y: Predicting the efficacy of proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease before therapy using dualchannel 24-h esophageal pH monitoring, *J Gastroenterol Hepatol*, 27:899-906, 2012.

(8) Sugimoto M, Yamaoka Y, Shirai N, Furuta T: The role of the renin-angiotensin system in gastric oncogenesis, *J Gastroenterol Hepatol*, 27:442-451, 2012.

(9) Sugimoto M, Furuta T: Efficacy of Esomeprazole in treating acid-related diseases in Japanese populations: A

- review, *Clin Experimental Gastroenterol*, 5:49-59, 2012.
- (10) Sugimoto M, Jang JS, Yoshizawa Y, Osawa S, Sugimoto K, Sato Y, Furuta T: Proton pump inhibitor therapy before and after endoscopic submucosal dissection: A review, *Diag Ther Endoscopy*, 1-11, 2012.
- (11) Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamade M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Miyajima H, Furuta T: Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole, *Aliment Pharmacol Ther*, 38(9), 1129-1137, 2013.
- (12) Sugimoto M, Uotani T, Nishino M, Yamade M, Sahara S, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T: Antiplatelet drugs are a risk factor for esophageal mucosal injury, *Digestion*, 87(4), 281-289, 2013.
- (13) Nishino M, Sugimoto M, Uotani T, Yamade M, Sahara S, Ichikawa H, Sugimoto K, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T: Association of gastric mucosal injury severity with platelet function and gastric pH during low-dose aspirin treatment, *Digestion*, 88, 79-86, 2013.
- (14) Furuta T, Soya Y, Sugimoto M, Nishino M, Yamade M, Uotani T, Kodaira C, Sahara S, Ichikawa H, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Maekawa M, Watanabe H, Umemura K: Rapid Automated Genotyping of CYP2C19 and the *Helicobacter Pylori* 23S rRNA Gene in Gastric Juice, *J Gastroenterol Hepatol Res*, 2, 508-512, 2013.
- (15) Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Yamade M, Sugimoto K, Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication treatment based on clarithromycin susceptibility and maintenance of acid secretion. *Helicobacter* 2014;19:312-8
- (16) Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Furuta T. Treatment Option for Patients with Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease Refractory to a Standard Proton Pump Inhibitor. *Global J Gastroenterol Hepatol* 2014;2:59-68
- (17) Sugimoto M, Shirai S, Nishino M, Kodaira C, Uotani U, Sahar S, Ichikawa H, Kagami T, Sugimoto K, Furuta T. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1073-8
- (18) Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Ichikawa H, Sahara S, Yamade M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T. Prevention of gastric mucosal injury induced by anti-platelet drugs by famotidine. *J Clin Pharmacol* 2014;54:858-864
- (19) Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Watanabe H, Umemura K: Sitafloxacin-based third-line rescue regimens for *Helicobacter pylori* infection in Japan, *J Gastroenterol Hepatol*, 29(3), 487-493, 2014.
- (20) Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Watanabe H, Umemura K: Effect of dosing schemes of amoxicillin on eradication rates of *Helicobacter pylori* with amoxicillin-based triple therapy, *J Clin Pharmacol*, 54(3), 258-266, 2014.
- (21) Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Watanabe H, Umemura K: Eradication of *H. pylori* infection in patients allergic to penicillin by the triple therapy with a PPI, metronidazole and sitafloxacin, *Intern Med*, 53, 571-575, 2014. □

〔学会発表〕(計 10 件)

- (1) **杉本光繁**、白井直人、古田隆久. 24 時間を通じた酸分泌抑制のための PPI 分割投与の有用性. W7 PPI をめぐる最近の展望. 第 98 回日本消化器病学会総会 2012/4/19-21 東京
- (2) **杉本光繁**、魚谷貴洋、古田隆久. 抗血小板薬起因性逆流性食道炎と食道内酸逆流の関係. PD1. 薬剤性消化管障害 (NSAIDs、抗癌剤、ビスホスホネート、PPI、抗菌薬他) 第 98 回日本消化器病学会総会 2012/4/19-21 東京
- (3) **杉本光繁**、魚谷貴洋、西野真史、山出美穂子、佐原秀、古田隆久. 静岡県における *H. pylori* 除菌療法の現状. S4 実地医家における *H. pylori* 診療. 第 18 回日本ヘリコバクター学会総会, 2012.6.29-30 岡山
- (4) 佐原秀、**杉本光繁**、西野真史、魚谷貴洋、山出美穂子、古田隆久、山岡吉生. *H. pylori* *cagA* および *vacA* 遺伝子多型は、東南アジアでも消化性潰瘍のリスク因子

である。S-6 H. pylori 病原因子と炎症。
第 18 回日本ヘリコバクター学会総会、
2012.6.29-30 岡山

- (5) 佐原秀、**杉本光繁**、魚谷貴洋、山出美穂子、西野真史、山田貴教、大澤恵、杉本健、古田隆久。H. pylori 除菌用量における esomeprazole と omeprazole の CYP2C19 遺伝子多型別の散在抑制効果の比較。S-3. 機能性胃疾患の病態における基礎と臨床の接点。第 44 回胃病態機能研究会 2012/8/3-4 熊本
- (6) **杉本光繁**、魚谷貴洋、山出美穂子、佐原秀、市川仁美、古田隆久。24 時間を通じた酸分泌抑制のための PPI 分割投与の有用性。S-6. 機能性胃疾患の病態における基礎と臨床の接点。第 44 回胃病態機能研究会 2012/8/3-4 熊本
- (7) **杉本光繁**、魚谷貴洋、山出美穂子、佐原秀、市川仁美、古田隆久。抗凝固薬と消化管出血(消化器内科の立場から)。W 弁膜症心房細動患者に対する抗凝固療法: ワルファリンと新規経口抗凝固薬の選択。第 33 回日本臨床薬理学会年会 2012/11/29-12/1 那覇
- (8) **杉本光繁**、市川仁美、古田隆久。内視鏡下採取胃液から抽出した DNA を使用した H. pylori 除菌療法における個別化療法の有用性。PD1. 内視鏡を用いた分子病理学的診断。第 85 回日本消化器内視鏡学会総会。2013/4 京都
- (9) **杉本光繁**、魚谷貴洋、佐原秀、市川仁美、古田隆久。国民総除菌時代における高い除菌率を誇る H. pylori 除菌個別化療法の構築。W4: 実地臨床におけるピロリ感染の現況と除菌治療の工夫、留意点。第 19 回日本ヘリコバクター学会総会、2013.6 長崎
- (10) 市川仁美、**杉本光繁**、古田隆久。胃癌および十二指腸潰瘍発症における PSCA(prostate stem cell antigen)遺伝子多型の影響。S4. 胃癌発症とヘリコバクター感染 菌体成分の役割と慢性炎症の役割。第 100 回日本消化器病学会総会 2014/4 東京

〔図書〕(計 0 件)

該当せず

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等; 該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

杉本 光繁 (SUGIMOTO, Mitsushige)
浜松医科大学 医学部附属病院・助教
研究者番号: 80397398

(2)研究分担者

古田 隆久 (FURUTA, Takahisa)
浜松医科大学 医学部附属病院・准教授
研究者番号: 10303546

(3)連携研究者

山岡 吉生 (YAMAOKA, Yoshio)
大分大学 医学部附属病院・教授
研究者番号: 00544248

林原 絵美子 (RIMBARA, Emiko)

国立感染症研究所 細菌第二部・研究員
研究者番号: 20349822