

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	小刀 崇弘
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Clinical Significance of Reddish Depressed Lesions Observed in the Gastric Mucosa after <i>Helicobacter pylori</i> Eradication (除菌後胃粘膜に出現する発赤陥凹性病変の臨床的意義)			
論文審査担当者			
主査教授	大段 秀樹	印	
審査委員教授	大毛 宏喜		
審査委員講師	仙谷 和弘		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p><i>Helicobacter pylori</i> (<i>Hp</i>)感染が胃癌の発癌因子であることが特定され、本邦で行われた前向き臨床研究において <i>Hp</i> 除菌により内視鏡治療後の異時性多発癌を抑制することが証明された。この結果を受けて、我が国では2013年2月に慢性胃炎（ヘリコバクターピロリ感染胃炎）に対する <i>Hp</i> 除菌が適応となり、除菌症例数が著しく増加している。それに伴い、除菌後に発見される胃癌を診療する頻度が増えている。除菌後発見早期胃癌の内視鏡的特徴は、<i>Hp</i> 現感染の早期胃癌に対して陥凹型が多く、サイズも小さいことが報告されている。著者らの過去の研究において、既知の胃腫瘍に対して除菌介入をすることで、病変が平坦化し境界が不明瞭になったことを報告し、このことも上述した除菌後胃癌の特徴を支持するものである。一方で、除菌後の胃粘膜には胃癌類似の発赤陥凹性病変の多発が認められることがあり、癌、非癌の鑑別が困難なケースが少なからず存在し臨床的に大きな課題となっている。</p> <p>本研究では健常者における除菌後発赤陥凹性病変の出現に関与する因子と白色光観察における診断に対する影響を検討した。さらに、発赤陥凹に対して narrow band imaging (NBI)併用拡大内視鏡観察 (M-NBI) を用いた群における内視鏡的診断能について検討した。</p> <p>(1)2014年4月から2015年5月までの間に当院ならびに関連施設にて検診目的に上部消化管内視鏡検査 (EGD)を行った連続する除菌後301症例と、同期間にEGDを行った過去に除菌の既往のない301症例を対照群とし、発赤陥凹の出現頻度の差を比較した。また、除菌後301症例の中で発赤陥凹を認めた症例の特性を検討し、生検で癌と診断された頻度について解析した。</p> <p>(2)2015年6月から2017年1月までの間にEGDを行った連続する除菌後症例の</p>			

うち、発赤陥凹を認め同部位の M-NBI が可能であった 90 症例 104 病変を対象とし、八尾らの VS classification system に基づき生検を行い癌と診断された頻度について解析を行った。なお、本検討における発赤陥凹とは、大きさ 20mm 以下で白色光観察で周囲粘膜と比較して発赤しており、境界が明瞭で陥凹しているものと定義し、除菌後胃粘膜にみられる地図状発赤と明確に区別した。

検討の結果は以下のごとくに要約される。(1)除菌後 301 症例中 117 症例 (39%) では背景胃粘膜に発赤陥凹を認め、対照群 (7%) と比較し有意に高率であった ($p < 0.01$)。除菌群、対照群の性、年齢に差異はなかった。発赤陥凹の出現因子について、年齢、性、木村・竹本分類による内視鏡的萎縮境界、胃腫瘍の既往を要因として単変量解析を行ったところ、60 歳以上、男性、open type の萎縮、胃腫瘍の既往ありで有意に出現頻度が高率であった。多変量解析では、男性 (OR:2.32、95%信頼区間(CI):1.33-4.17)、open type の萎縮 (OR:2.24、95%CI:1.32-3.83)、胃腫瘍の既往あり (OR:4.00、95%CI:1.31-15.0) が独立したリスク因子として抽出された。発赤陥凹を認めた 117 症例のうち、83 症例で生検を施行したが、癌と診断されたのはわずか 2 例のみであった (生検陽性率は 2.4%)。生検陰性例は組織学的には腸上皮化生の頻度が高かった。

(2)M-NBI で不整と判定し生検を行った 21 病変 (20%)において、9 病変が癌と診断された (生検陽性率は 43%)。白色光観察のみで生検を施行した群との比較において、M-NBI 群では要生検率は有意に低く、陽性反応的中率は有意に高率であった ($p < 0.01$)。さらに、プロペンシティスコアマッチング (PSM)後に白色光観察群と M-NBI 群を比較検討した。具体的には、年齢、性、胃粘膜萎縮の程度、癌の既往を共変量としロジスティック回帰法にてプロペンシティスコアを算出した。PSM 後においても M-NBI 群では有意に要生検率は低く、陽性反応的中率は有意に高率であった。

除菌後の胃粘膜に観察される多発発赤陥凹は男性、open type 以上の萎縮粘膜、胃腫瘍の内視鏡的切除の既往のある症例で出現頻度が高く、これらは除菌後胃癌発生の高リスクと報告されている。今回の検討ではその質的診断に NBI 併用拡大内視鏡観察が有用であることが示された。一方、NBI で不整と判定したが組織診で非癌であったものも半数以上存在した。除菌後発見早期胃癌の組織学的特徴が報告され、癌の表層を被覆する低異型度上皮の存在が組織診断を困難にしていることも、その一因となりうる。非癌と診断された発赤陥凹の中にも、癌が潜在している可能性があり、今後これらの発赤陥凹に対して長期的に観察していく必要性が明らかになった。

以上の結果から、除菌後の早期胃癌の発見に NBI 観察が有用で有り、除菌後に発生する発赤病変の経過観察が必要であることを明確に示した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	小刀 崇弘
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Clinical Significance of Reddish Depressed Lesions Observed in the Gastric Mucosa after <i>Helicobacter pylori</i> Eradication (除菌後胃粘膜に出現する発赤陥凹性病変の臨床的意義)			
最終試験担当者			
主査教授	大段 秀樹	印	
審査委員教授	大毛 宏喜		
審査委員講師	仙谷 和弘		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成31年2月7日の第78回広島大学研究科発表会（医学）及び平成31年2月4日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
1 除菌後の発赤陥凹胃癌の発生に要する時間と組織学的特徴			
2 除菌後胃癌の自然史			
3 除菌後胃癌診療の問題点			
4 Hpの胃癌発生への寄与とメカニズム			
5 日本人男女のHp感染率と慢性胃炎・胃癌の性差			
6 除菌後の再感染			
これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			