

# 論文内容要旨

Gastric Cancer with Submucosal Invasion after Successful *Helicobacter pylori* Eradication: A Propensity Score-Matched Analysis of Patients with Annual Patient Endoscopic Survey

(*Helicobacter pylori* 除菌後、逐年内視鏡検査でのサーベイランス中に診断された粘膜下層浸潤胃癌のプロペンシテイスコアマッチングを用いた検討)

Digestion, 99, 59-65, 2019.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：伊藤 公訓 教授

(広島大学病院 総合診療医学)

畑 幸作

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【目的】 *Helicobacter pylori* (*Hp*)が胃癌発生における重要な役割を果たしていることは広く知られており、2013年2月より本邦でも *Hp* 感染胃炎が保険診療対象疾患となった。*Hp* 除菌治療件数は年間約150万件とされており、2013年以降、本邦の胃癌死亡数は徐々に減少傾向にあるが、いまだに年間約4.5万人の胃癌死亡がある。*Hp* 除菌治療の普及に伴い、胃癌罹患リスクの減少が報告されているが、今後は *Hp* 除菌後胃癌の割合が増加することが予測される。これまで我々は、*Hp* 除菌治療により腫瘍形態が変化することや、腫瘍表層に低異型度上皮(epithelium with low grade atypia: ELA)が出現することを見出し、*Hp* 除菌治療により胃癌診断が困難となることを報告してきた。実際、*Hp* 除菌治療後も胃癌は発見され、粘膜下層浸潤癌として診断されることも稀ではない。今回我々は、*Hp* 除菌後に逐年内視鏡検査にてサーベイランスを実施していたにも関わらず、粘膜下層浸潤癌として診断された症例の特性を解析した。

【方法】 2005年1月から2017年12月まで、広島大学病院にて内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD: Endoscopic Submucosal Dissection)を施行した2,795例(男性2,055例、平均年齢70.0歳)を対象とした。胃切除後例および未分化型癌であった症例は検討から除外した。登録症例の内視鏡検査履歴を後ろ向きに検討し、胃癌発見の6-18ヶ月前に内視鏡検査を実施していた分化型早期胃癌220症例(男性179例、平均年齢71.0歳)を抽出し、最終検討対象とした。これらを、胃癌診断前に *Hp* 除菌治療を施行していた群 (*Hp* 除菌群) と非除菌群 (対照群) に分け、両群間の特性を比較検討した。さらに年齢、性別、初発・二次癌、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、マッチング後に両群間の特性を比較検討した。加えて、粘膜下層浸潤癌と診断された23症例の特性についての比較検討と血清学的データによる背景胃粘膜の違いについても検討した。

【成績】 *Hp* 除菌群は81症例(男性70例、平均年齢70.6歳)、対照群は139症例(男性109例、平均年齢71.6歳)であった。二次癌として指摘された病変は *Hp* 除菌群で41例(51%)、対照群で93例(67%)と対照群で多い傾向を認めた( $P=0.08$ )。病変の形態は、陥凹型が *Hp* 除菌群で73例(90%)、対照群で97例(70%)と *Hp* 除菌群で多く、両群間に有意差を認めた( $P<0.01$ )。粘膜下層浸潤癌で発見された症例は、*Hp* 除菌群で13例(16.0%)、対照群で10例(7.2%)と *Hp* 除菌群で高頻度であり、両群間に有意差を認めた( $P=0.04$ )。年齢、性別、腫瘍の局在、腫瘍径、内視鏡間隔において両群間に有意な差は認めなかった。年齢、性別、初発・二次癌を共変量としプロペンシティマッチングを施行したところ両群81例ずつがマッチングした。マッチング後に両群を比較すると、粘膜下層浸潤癌で発見された症例は *Hp* 除菌群で13例(16.0%)、対照群で4例(4.9%)であり、*Hp* 除菌群で粘膜下層浸潤癌の割合が高く、全症例での検討と同様に有意差を認めた( $P=0.02$ )。腫瘍の局在、腫瘍径、内視鏡間隔において両群間に有意差は認めなかった。粘膜下層浸潤癌の23例(*Hp* 除菌群13例、対照群10例)を対象とした比較検討では、胃癌の局在、腫瘍径、前年度生検の有無など、内視鏡的存在診断能に影響を及ぼす因子に関して、両群間に有意な差は認めなかった。さらに、粘膜下層浸潤癌の23例における血清胃炎マーカー (*Hp* 抗体価、ペプシノーゲン値)を検証したところ、*Hp* 除菌群において *Hp* 抗体価は10/3/0(3 U/ml未満 / 3 U/ml以上10 U/ml未満 / 10 U/ml以上)といずれも *Hp* 抗体価は10未満であり、対照群では0/2/8(3 U/ml未満 / 3 U/ml以上10 U/ml未満 / 10 U/ml以上)であった。ペプシノー

ゲン I は *Hp* 除菌群では  $52.2 \pm 13.8$  ng/ml、対照群では  $59.6 \pm 15.7$  ng/ml と両群間において有意な差は認めなかった。ペプシノーゲン II は *Hp* 除菌群では  $11.4 \pm 3.3$  ng/ml、対照群では  $25.7$  ng/ml と対照群で高く、有意差を認めた ( $P=0.01$ )。ペプシノーゲン I/II 比は *Hp* 除菌群で  $4.6 \pm 1.3$ 、対照群で  $1.9 \pm 1.0$  と *Hp* 除菌群において有意に高値を示した ( $P < 0.01$ )。以上の結果は、それぞれの対象症例が、*Hp* 除菌群、対照群として矛盾しない結果であった。

【結論】 *Hp* 除菌治療は分化型早期胃癌の視認性を低下させ、逐年内視鏡検査中にも関わらず粘膜下層浸潤癌として発見される頻度を増加させる可能性がある。