

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	畑 幸作
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Gastric Cancer with Submucosal Invasion after Successful <i>Helicobacter pylori</i> Eradication: A Propensity Score-Matched Analysis of Patients with Annual Patient Endoscopic Survey ( <i>Helicobacter pylori</i> 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)			
論文審査担当者			
主 査 教 授	安 井 弥 印		
審査委員 教授	吉 永 信 治		
審査委員 講師	上 村 健一郎		
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p><i>Helicobacter pylori</i> (<i>Hp</i>)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<i>Hp</i>感染胃炎が保険診療対象疾患となった。<i>Hp</i>除菌治療件数が年間約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。<i>Hp</i>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<i>Hp</i>除菌後胃癌の割合が増加することが予測される。これまでに著者は<i>Hp</i>除菌治療により腫瘍形態が変化することや低異型度上皮(epithelium with low grade atypia: ELA)が出現することを報告しており、この現象を含め、<i>Hp</i>除菌治療により胃癌診断が困難となることが報告されている。<i>Hp</i>除菌治療後にも胃癌は発見され、粘膜下層浸潤癌として診断されることも稀ではない。今回著者は、<i>Hp</i>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。</p> <p>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。術後胃である症例と未分化型癌であった症例を除外し、さらに広島大学病院ならびに関連施設で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<i>Hp</i>除菌治療を施行していた群(<i>Hp</i>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イスコアを算出し、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。</p>			

*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 ( $P=0.076$ )。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* 除菌群が多く、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* 除菌群が多く、両群間に有意差を認めた ( $P=0.038$ )。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多く、全症例での検討と同様に有意差を認めた ( $P=0.021$ )。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。粘膜下層浸潤癌の 23 例 (*Hp* 除菌群 13 例、対照群 10 例) を対象とした除菌群と非除菌群の比較検討では、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。また、粘膜下層浸潤癌の 23 例での *Hp* 抗体価とペプシノーゲンの比較では、*Hp* 抗体価は *Hp* 除菌群では 3 U/ml 未満 / 3 U/ml 以上 10 U/ml 未満 / 10 U/ml 以上の症例が 10/3/0 であり、いずれも *Hp* 抗体価は 10 未満であった。これに対して対照群では 0/2/8 という結果であった。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  $25.7 \pm 3.8$  ng/ml と対照群で高く、有意差を認めた ( $P=0.0096$ )。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* 除菌群において高く、有意差を認めた ( $P<0.0001$ )。これらの結果はそれぞれ *Hp* 除菌群、対照群として矛盾しない結果であった。

以上の結果から、本論文は *Hp* 除菌治療が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ことを示したものであり、内視鏡診療を行う上で重要な知見を見いだ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。