

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	長崎 直子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Diagnosis of gastritis and identification of gastric cancer risk, based on serological gastritis markers and endoscopic findings (血清学的検査と内視鏡検査に基づく胃炎診断と胃癌リスクの識別) 1) Identification of <i>Helicobacter pylori</i> -related gastric cancer risk using serological gastritis markers and endoscopic findings: a large-scale retrospective cohort study (胃炎の血清マーカーと内視鏡所見を用いた <i>Helicobacter pylori</i> 関連胃癌リスクの識別能) 2) Diagnostic performance of the normal range of gastrin calculated using strict criteria based on a combination of serum markers and pathological evaluation for detecting gastritis: a retrospective study (胃炎判別を目的とした血清マーカーと病理学検査を併用して厳格に算出したガストリン正常値を利用した診断能)			
論文審査担当者			
主査	教授	岡田 守人	印
審査委員	教授	檜井 孝夫	
審査委員	講師	仙谷 和弘	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>【背景と目的】</p> <p>胃癌の原因として <i>Helicobacter pylori</i> (HP) 感染による萎縮性胃炎が知られており, 本邦の胃がん検診においては, ペプシノゲン (Pepsinogen: PG) 法と血清 HP 抗体測定法を組み合わせた血清 ABC 分類による胃癌リスク層別化が用いられてきた。しかし, 低リスクとされる A 群の集団でも一定数の胃炎症例が存在し, 発癌のリスクを有していることが報告されており, 内視鏡検査を併用した胃炎診断の有用性が報告されている。</p> <p>そこで, 血清 ABC 分類に内視鏡検査を組み合わせて診断した真の HP 未感染胃を true A 群と細分類し HP 関連胃癌の発癌のリスクを明らかにすることを目的とした (Study 1)。</p> <p>また, 西洋諸国では PG と HP 抗体に血清ガストリンを組み合わせた胃炎診断に基づく胃癌リスクスクリーニングが行われており, 胃炎症例においてガストリンが上昇することが知られているが, 組織学的非胃炎症例におけるガストリンの正常値に関する報告はほとんどない。そこで, 血清マーカーに病理組織学的診断も含め厳密に診断した組織学的非胃炎症例からガストリンの正常値を求め, 異なる集団での validation を行い, 胃炎診断におけるガストリン値測定の有用性を明らかにすることを目的とした (Study 2)。</p>			
<p>【対象と方法】</p> <p>Study 1: 1990 年から 2014 年の間に広島大学病院で血液検査と内視鏡検査を受けた 22,736 人を登録し, 各患者の血清 PG 値および HP 抗体価を評価した。登録された患者は, 広島県地域がん登録のデータベースと照合した。診療録を用いて, プロトンポンプ阻害剤の使用, 除菌治療, 胃切除後, 重度の肝腎機能障害, Zollinger-Ellison 症候群, 自己免疫性胃炎など, PG 値の交絡因子を有する患者を除外した。残りの 5131 名のうち, 血液検査後 3 ヶ月以上経過して内視鏡検査を受けた 1,507 名を抽出し, ABC 分類に基づき患者を以下のように分類した。A 群: HP 抗体 (-) PG 法 (-), B 群: HP 抗体 (+) PG 法 (-), C 群: HP 抗体 (+) PG 法 (+), D 群: HP 抗体 (-) PG 法 (+)。A 群をさらに木村・竹本分類による内視鏡所見に基づき, 萎縮性胃炎を伴わない true A 群と萎縮性胃炎を伴う pseudo A 群に亜分類した。すべての患者に関して, 逐年の内視鏡検査による経過観察を行い発癌のモニタリングを行った。</p> <p>Study 2: 1990 年から 2014 年の間に広島大学病院で血液検査と内視鏡検査を受けた患者</p>			

14,788 人を後ろ向きに登録した。食道炎，消化性潰瘍，酸分泌阻害剤の使用，除菌治療の成功歴，胃切除後，重度の肝腎機能障害，Zollinger-Ellison 症候群，自己免疫性胃炎の患者を除外し，Updated Sydney System を用いて組織学的に萎縮性胃炎の有無を判断した 467 人を病理学的評価群とし，病理組織学的に評価されていない症例のうち内視鏡検査での経過観察が行われた 1,317 人を内視鏡的評価群として分類した。はじめに病理学的評価群のうち組織学的非胃炎症例における血清ガストリン正常域を求めた。引き続いて，ここで求められた血清ガストリン正常域の，胃炎診断に対する妥当性を評価するため，内視鏡的評価群で validation を行った。

【結果】

Study 1：A 群 360 人中 87 人に内視鏡的萎縮が認められ pseudo A 群に亜分類された。全 1,507 名の経過観察により，24 名で新たに胃癌の発生がみられた。pseudo A 群からは 2 例の発癌があったが，true A 群からの発癌はなかった。true A 群と萎縮のあるその他群の比較では true A 群の無胃癌発生率が有意に低かった。

Study 2：組織学的非胃炎症例での血清ガストリン値の 95%タイルは 34.12-126.03 pg/mL であった。組織学的非胃炎症例での血清ガストリン正常上限であるガストリン値 (126.03 pg/mL) を胃炎診断のカットオフ値とし，内視鏡的評価群で validation を行った。ROC 曲線に基づく胃炎診断能は，AUC 0.80 であり，感度 52.8%，特異度 92.6%，陽性的中率 97.0%，陰性的中率 31.0%であった。

【結論】

胃癌のリスク評価には，血清マーカーと内視鏡所見の組み合わせが必須であり，血清マーカー陰性で内視鏡萎縮がなければ HP 関連胃癌リスクは限りなく低いと考えられる。また，組織学的非胃炎症例から算出したガストリン正常上限値は胃炎診断の有用なマーカーと考えられる。

以上の結果から，本論文は奔放における胃癌検診における胃癌のリスク評価には，血清 ABC 分類と内視鏡所見の組み合わせが必須であり，胃炎診断において血清ガストリン値 (126.03 pg/mL) のカットオフ値が臨床的に有用な指標であることを明らかにした。よって審査委員会委員全員は，本論文が長崎 直子に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。