【26】

氏　　名	土　田　知恵子（つち　だ　ちえこ）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第777号
学位授与の日付	平成30年２月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項
学位論文題目	**Clinical importance of colonoscopy in patients with gastric neoplasm undergoing endoscopic submucosal dissection** **（胃ESD症例における大腸内視鏡検査の臨床的重要性）**
論文審査委員	（主査）教授　加　藤　広　行 （副査）教授　大　矢　雅　敏 教授　大　類　方　巳

論　文　内　容　の　要　旨

【背　　景】

胃癌手術症例では大腸癌を多く合併することが知られており、胃外科手術前の大腸スクリーニング検査の意義が確立されている。しかし、胃腺腫や早期胃癌を対象とした胃ESD（endoscopic submucosal dissection）症例における大腸スクリーニング検査の有用性については未だ明らかでなく、大腸内視鏡検査（TCS）が行われていない施設も多い。

【目　　的】

胃ESD症例におけるTCSの有用性、および大腸腫瘍の危険因子について評価する。

【対象と方法】

この研究プロトコールは獨協医科大学生命倫理委員会で承認され、手技前に全ての患者からwritten informed consentを得た。

2010年５月から2013年12月までに当科で施行した胃ESD症例263例のうちESD前後１年間にTCSを施行した172例を対象とし、大腸腫瘍の手術や内視鏡治療歴のある症例を除外した158例について検討を行った。無症状で免疫学的便潜血検査（fecal immunochemical test：FIT）陽性にてTCSを同期間に行った868例のうち年齢、性別をマッチングし、大腸腫瘍の手術や内視鏡治療歴のない158例を比較対照とした。大腸腫瘍の危険因子として腫瘍良悪性、腫瘍径、腫瘍部位（胃上部・中部・下部）、性別、年齢、body mass index（BMI）、癌既往歴、基礎疾患としての生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常症）、生活歴（喫煙、飲酒）を評価した。

大腸腫瘍の数、腫瘍径、組織診断について調査した。原則として６mm以上のneoplasmは切除し、病理学的に評価し、５mm以下のものについては拡大内視鏡診断を含む肉眼的な診断で評価した。病理学的診断はJapanese classification of cancer of the colon and rectumに準じて行い、拡大内視鏡診断はpit pattern分類やNBI分類を用いて行われた。炎症性や過形成性ポリープのような非腫瘍性ポリープは除外し、腫瘍は10mm未満のlow grade adenoma、advanced adenoma（10mm以上の腺腫、絨毛成分を含む腺腫、高異型度の腺腫）、早期癌（粘膜層と粘膜下層までに留まる癌）、進行癌（固有筋層に達する癌）、神経内分泌腫瘍に分類した。

対象患者の電子カルテや紙カルテから、診療記録や手術歴、内視鏡検査レポートや画像、病理組織検査レポートの記載内容について調査した。

各調査項目について、単変量分析及び多変量分析による解析を施行した。年齢、腫瘍径、BMIについてはStudentの*t*検定を用いた。その他の項目に関してはχ２乗検定を施行したが、期待値が５以下の項目に関してはFisherの正確確率検定を用いた。統計的有意差はP＜0.05とした。

【結　　果】

TCSを行った胃ESD症例では、10mm未満の腺腫53例（33.6%）、advanced adenoma（10mm以上腺腫、高異型度腺腫、絨毛状腺腫）17例（10.8%）、早期大腸癌５例（3.2%）、進行大腸癌４例（2.5%）、直腸神経内分泌腫瘍１例（0.6%）を認めた。年齢、性別をマッチングしたESD症例とFIT陽性症例との比較では10mm未満の腺腫、advanced adenoma、大腸癌の有無および腺腫の個数については統計学的な有意差はなく、ESD症例はFIT陽性症例と同等の大腸腫瘍高リスク群と考えられた。大腸腫瘍は女性よりも男性に有意に多く認められた（*P*=0.031）。Advanced adenomaまたは癌は、高血圧、脂質異常症、糖尿病のうち２つを有する患者で有意に多く認めた（*P*=0.019）。胃ESD症例において、男性であることは大腸腫瘍の独立した危険因子であり（*P*=0.029）、生活習慣病はadvanced adenoma または癌の独立した危険因子であった（*P*=0.024）。

【考　　察】

今回の研究で、TCSを施行した胃ESD症例では50.6%に大腸腫瘍性病変を認め、そのうちadvanced adenomaは10.8%、大腸癌は5.7%であった。胃癌手術症例では、術前TCSにて約５％に大腸癌、約40％に大腸腺腫を認めたという報告があり、我々の結果とほぼ同様であった。胃ESD症例を対象として大腸腫瘍の頻度を検討した報告と我々の結果はほぼ一致しており、進行胃癌を対象としていない胃ESD症例でも大腸癌を含めた大腸腫瘍性病変が高頻度に認められることが示唆された。

従来の報告では健常者と比較して大腸腫瘍のリスク評価をしていたが、今回の研究では、年齢と性別をマッチングさせたFIT陽性症例と比較検討することによってリスク評価を行った。その結果、ESD群とFIT群の２群間において有意差は認めず、ESD群はFIT群と同等の大腸腫瘍高リスク群と考えられた。従来の報告と比較して我々の検討でFIT陽性症例の大腸腫瘍発見率がやや高い理由としては、年齢や性別をESD症例とマッチングさせているため、FIT群の平均年齢は約70歳、男性が約80%であり、我々の検討の方が大腸癌リスクの高い症例を対象にしていることが考えられた。

今回の研究において、胃ESD症例における大腸腫瘍のリスク因子の検討では、性別が男性であるこ

とが唯一のリスク因子であった。男性では女性よりも大腸腫瘍やadenomatous polypを多く認めたという報告など複数の報告があり、我々の結果は妥当と考えられた。また、高血圧、脂質異常症、糖尿病の各疾患の有無について個別では有意差は見られなかったが、これらのうち２つ以上の疾患を有する患者ではadvanced adenomaまたは癌が有意に多かった。Metabolic syndromeの患者では大腸腫瘍のリスクが34%上昇するという報告や1.96倍多いという報告があり、本研究の結果を支持していると考えられた。大腸腺腫や癌の主要なリスク因子として知られている年齢については、我々の検討では有意な関連が認められなかったが、高齢の患者を対象にしていることに起因すると考えられた。

【結　　論】

胃ESD症例においてTCSを行うことは同時性重複腫瘍の発見に有意義と考えられた。特に高血圧、脂質異常症、糖尿病のうち２つ以上を有する患者ではadvanced adenomaまたは癌を多く認めており、注意を要すると思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

胃癌手術症例では大腸癌の合併頻度が高いことが知られており、胃外科手術前の大腸スクリーニング検査の意義が確立されている。しかし、胃腺腫や早期胃癌を対象とした胃ESD（endoscopic submucosal dissection）症例における大腸スクリーニング検査の有用性は未だ明らかでなく、全大腸内視鏡検査（TCS）が行われていない施設も多い。胃ESD症例におけるTCSの有用性、及び大腸腫瘍の危険因子について評価を行った。

2010年５月から2013年12月までに獨協医科大学消化器内科で施行したESD症例263例のうちESD前後１年間にTCSを施行した172例を対象とし、大腸腫瘍の手術や内視鏡治療歴のある症例を除外した158例について検討を行った。同期間に免疫学的便潜血検査（fecal immunochemical test ： FIT）陽性にてTCSを行った症例のうち年齢、性別をマッチングさせた、大腸腫瘍の手術や内視鏡治療歴のない158例を比較対照とした。大腸腫瘍の危険因子としては胃腫瘍の良性悪性、腫瘍径、腫瘍部位（胃上部・中部・下部）、性別、年齢､body mass index（BMI）、癌既往歴、基礎疾患（高血圧、糖尿病、脂質異常症）、生活歴（喫煙、飲酒）を評価し、大腸腫瘍性病変の数、サイズ、組織診断について調査した。

胃ESD症例では50.6%に大腸腫瘍性病変を認め、そのうち10mm未満の腺腫は33.5%、advanced adenomaは10.8%、早期大腸癌は3.2%、進行大腸癌は2.5%であった。内視鏡治療の適応となる早期胃癌の胃ESD症例でも大腸癌を含めた大腸腫瘍性病変が高頻度であることが示唆された。年齢と性別に差のないESD群とFIT群の２群間に、大腸腫瘍性病変の頻度に有意差は認めず、胃ESD群はFIT群と同等に大腸腫瘍高リスク群と考えられた。胃ESD症例における大腸腫瘍の危険因子の検討では、唯一の有意な危険因子として男性であることが挙げられた。また、高血圧、脂質異常症、糖尿病の各疾患個別では大腸腫瘍の頻度に有意差は見られなかったが、これらの疾患の２つ以上有する患者では大腸のadvanced adenomaまたは癌を有意に多く認めた。

胃ESD症例においてTCSを行うことは同時性重複腫瘍の発見に重要であり、特に高血圧、脂質異常症、糖尿病のうち２つ以上を有する患者では大腸のadvanced adenomaまたは癌を多く認めており、注意を要すると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では年齢、性別をマッチングさせた胃ESD群とFIT陽性群の２群間での解析がなされている。内視鏡治療は保険診療として適正に施行されている。対象群の設定と統計解析は適切であり、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

胃ESD症例における大腸腫瘍の危険因子の評価において、従来からの報告では健常者との間で比較検討している場合が多い。また、胃ESD症例における大腸スクリーニング検査の有用性については一定の結論は得られていない。申請論文では、胃ESD症例を、年齢と性別をマッチングさせたFIT陽性症例との間で比較検討して大腸腫瘍のリスク評価を行ない、胃ESD症例における大腸内視鏡検査実施の重要性を明らかにしている。この点において本研究は新奇性、及び独創性に優れた研究であると評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を対象とし、適切な対照群を設定して、確立された統計解析方法を用いて、ESD症例における大腸内視鏡検査の有用性について、さらに大腸腫瘍の危険因子について評価している。導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、消化器病学、消化器内視鏡学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では胃ESD症例における大腸スクリーニング検査の有用性について、年齢、性別をマッチングさせたFIT陽性症例と比較検討した。胃ESD症例はFIT陽性症例と同程度の大腸腫瘍の危険性があり、胃癌手術症例と同様に大腸腫瘍性病変が高頻度であることを明らかにしている。また、大腸腫瘍の危険因子として、高血圧、脂質異常症、糖尿病のうち２疾患以上を有する患者では大腸のadvanced adenomaまたは癌を多く認めることを明らかとしている。これらの結果は、今後の消化管癌腫瘍の診療に役立つ興味深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は消化器病学や消化器内視鏡学の理論を学び実践した上で研究計画を立案し、適切に遂行することで、貴重な知見を得ている。その研究結果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

World Journal of Gastroenterology

23：4262-4269, 2017