

【24】

氏 名	藤 本 洋
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第789号
学位授与の日付	令和3年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端内科学)
学位論文題目	Predictive value of risk score using Kyoto classification of gastritis a few years prior to diagnosis of early gastric cancer (早期胃癌診断数年前の京都分類の胃炎リスクスコアの予測値)
論文審査委員	(主査) 教授 入 澤 篤 志 (副査) 教授 伴 慎 一 教授 齋 藤 登

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

ヘリコバクター・ピロリ菌 (*H. pylori*) は1983年にWarrenとMarshallにより培養が確立され、組織学的胃炎の原因菌として同定された。*H. pylori*に感染した胃粘膜では、*H. pylori*が産生するCagAタンパク質が細胞内シグナル伝達異常を誘導し、胃粘膜炎症を促進する。炎症の持続は遺伝子異常の蓄積を来し、胃癌の原因となる。

そのため慢性胃炎の状態に応じて胃癌のリスクを評価することは非常に重要となる。京都分類は過去の胃炎の診断分類をベースに個々の胃癌のリスクを評価し、胃炎の記載方法を統一することを目的として作成された。

これまでの研究では、胃癌と診断された時点での京都分類の胃癌リスクスコアに焦点を当てているが、本研究ではこのスコアが将来の胃癌発症を予測できるかどうかに関心を持って行った。

【目 的】

早期胃癌と診断される数年前の京都分類の胃癌リスクスコアをレトロスペクティブに検討し、対照群と比較して数年後の胃癌発症とスコアが相関するかどうかを検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センターの臨床研究審査委員会から倫理承認を得た。

対象者は、2014年から2020年の間に当院で早期胃癌の診断で内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) を受け、2～3年前に当院で上部消化管内視鏡検査を受けたことのある患者50名とした。対照群として、

同時期に胃炎と診断された症例の中から、2～3年前に当院で上部消化管内視鏡検査を受けたことのある症例50名を選択した。2人の内視鏡専門医が、2～3年前の京都分類による胃癌のリスクスコアを評価し比較した。京都分類の胃癌リスクスコアは、萎縮、腸上皮化生、ひだの拡大、結節性、びまん性発赤、および合計スコアを用いて評価した。さらに、*H. pylori*の感染状態に応じたリスクスコアも同時に検討した。

*H. pylori*の感染状況は、抗*H. pylori*免疫グロブリンG血清検査、迅速ウレアーゼ検査を用いて評価した。また、*H. pylori*の除菌の確認には、尿素呼気試験を使用した。全ての検査で陰性の結果が得られ、かつ除菌歴または内視鏡的萎縮性粘膜の既往歴がある患者は、*H. pylori*除菌患者と診断された。本研究では、*H. pylori*陽性患者および除菌された患者を対象とし、感染していない患者は除外した。

両群間の性別の比較にはカイ二乗検定を用いた。京都分類の胃癌リスクスコアは、加算後の合計スコアを評価したため、統計的には間隔尺度として処理した。年齢と京都分類の胃癌リスクスコアを2群間で比較するためにWilcoxon順位和検定を行った。またLogistic回帰モデリングを用いてオッズ比を算出した。P<0.05を有意とした。

【結 果】

早期胃癌50例と慢性胃炎50例を分析した。両群間の平均年齢に差は認められなかったが、胃癌症例では男性症例が有意に多かった。

全例を対象とした京都分類の胃癌リスクスコアでは、萎縮、腸上皮化生、びまん性発赤、合計スコアのいずれも胃癌症例で有意に高かった。リスク因子のロジスティック分析を行い、有意差が認められたのは単変量解析からは萎縮、腸上皮化生、びまん性発赤、および合計スコアであった。多変量解析では有意差は認められなかった。

初回内視鏡検査時に*H. pylori*が除菌前であった症例は、胃癌21例、胃炎14例であったが、京都分類の胃癌リスクスコアは両群間で有意差は認めなかった。

また初回内視鏡検査時に*H. pylori*除菌後であった症例は、胃癌29例、胃炎36例であった。*H. pylori*除菌後症例での京都分類の胃癌リスクスコアでは、胃癌症例で萎縮のみ有意に高かった。

【考 察】

胃癌発見時の胃癌症例の京都分類の胃癌リスクスコアと慢性胃炎症例のスコアを比較した研究では、胃癌症例のスコアは、*H. pylori*除菌前の症例と除菌後症例の両群で慢性胃炎のスコアよりも有意に高かったと報告されている。また、萎縮と腸上皮化生が関連因子として同定された。しかし、これらの報告では、胃癌と診断された時点での京都分類の胃癌リスクスコアを評価しており、数年後の胃癌の発症予測については検討していない。京都分類の胃癌リスクスコアが数年後の胃癌の発症を予測できるのであれば、臨床的に非常に有用であると考えられる。

本研究では、全例を対象とした京都分類の胃癌リスクスコアでは胃癌症例で萎縮、腸上皮化生、びまん性発赤、総スコアにおいて胃炎症例よりも有意に高かった。またリスク因子のロジスティック解析では、単変量解析では胃癌症例で萎縮、腸上皮化生、びまん性発赤、総スコアが有意に高かった。これらの結果から京都分類の胃癌リスクスコアが高い場合数年後の胃癌発症リスクが高いことが示唆

された。

初回内視鏡検査時に*H. pylori*除菌前であった症例は胃癌が21例、胃炎が14例であったが、スコアには両群間で有意差は認められなかった。初回内視鏡検査で*H. pylori*が陽性と判明した場合は、その後除菌されることが多い。そのため、両群ともに胃炎が著明に改善したことにより有意差がつかなかったと考えられる。*H. pylori*を除菌した症例のうち、胃炎症例では2回目の内視鏡検査での総スコアの改善が良好であった。除菌後のトータルスコアの改善率の悪さが胃癌の原因かは、今後の研究で明らかにする必要がある。

初回内視鏡検査時に*H. pylori*除菌後であった症例では、胃癌症例の方が萎縮スコアにおいて有意に高かった。萎縮スコアは、除菌後の胃癌の予測に有用であることが示唆された。この研究では、2例を除いて全ての胃癌は分化型粘膜内腺癌であった。早期に癌が発生しても内視鏡による治療が可能であるため、*H. pylori*除菌後も萎縮が強く、萎縮の改善が遅い患者は、慎重に経過観察を行う必要があると考えられる。

【結 論】

本研究では、京都分類の胃癌リスクスコアが胃癌の発症予測に有用であることが示唆された。特に*H. pylori*除菌後も萎縮スコアが高い患者は、胃癌発症のリスクが比較的高い可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

京都分類は過去の胃炎の診断分類をベースに個々の胃癌のリスクを評価し、胃炎の記載方法を統一することを目的として作成された。申請論文では京都分類の胃癌リスクスコアが将来の胃癌発症を予測できるかどうかを検討している。早期胃癌の診断で内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）を受け、2～3年前に当院で上部消化管内視鏡検査を受けたことのある患者50名を対象とし、対照群として、同時期に慢性胃炎と診断された症例の中から、2～3年前に当院で上部消化管内視鏡検査を受けたことのある症例50名を選択し、両群の2～3年前の京都分類の胃癌リスクスコアを評価し比較検討している。さらに、*Helicobacter pylori*の感染状態に応じたリスクスコアも同時に検討した。結果、1) 全例を対象とした京都分類の胃癌リスクスコアでは、萎縮、腸上皮化生、びまん性発赤、合計スコアのいずれも胃癌症例で有意に高かったこと、2) リスク因子のロジスティック分析を行い、有意差が認められたのは単変量解析からは萎縮、腸上皮化生、びまん性発赤であったが多変量解析では有意差は認められなかったこと、3) 初回内視鏡検査時に*H. pylori*が除菌前であった症例は、京都分類の胃癌リスクスコアは両群間で有意差は認めなかったこと、4) 初回内視鏡検査時に*H. pylori*除菌後であった症例は胃癌症例で萎縮のみスコアが有意に高かったことを明らかにしている。これらの結果から京都分類の胃癌リスクスコアが高い場合、特に萎縮、腸上皮化生、びまん性発赤のスコアが高い場合は数年後の胃癌発症リスクが高く、除菌後症例では萎縮が強い場合に胃癌発症リスクが高いと結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では獨協医科大学埼玉医療センターの臨床研究審査委員会から倫理承認を得て行っており、施設内の患者情報を用いてデータ解析を行っている。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、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】

胃癌と診断された時点での京都分類の胃癌リスクスコアに関する有用性は明らかにされているが、数年後の胃癌の発症予測への有用性は明らかにされていない。申請論文ではこのスコアが将来の胃癌発症を予測できるかどうかに関心をもち、有用性を明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定の下、統計解析を用いて、京都分類の胃癌リスクスコアと数年後の胃癌の発症予測への有用性を検討している。そこから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、京都分類の胃癌リスクスコアが胃癌発症時の評価にのみ有用なのではなく、数年後の胃癌の発症予測にも有用であることを明らかにしている。これは、胃癌が発癌する可能性が高い患者を選定できることを示しており、臨床応用にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化器病学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で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)

an open access journal of gastroenterology and hepatology JGH Open

(5 (2) : 280-285, 2020)