

学位論文題名

H. pylori 除菌後に発見される胃癌の臨床的特徴

学位論文内容の要旨

[背景と目的]

胃癌は *H. pylori* の持続感染を背景として、長期にわたる炎症が続き、遺伝子変異が蓄積されて、やがて発癌に至る。分化型胃癌、未分化型胃癌ともに *H. pylori* 感染粘膜から発癌することがほとんどで、炎症のない胃粘膜から胃癌が発生することは稀である。従って、*H. pylori* 感染は胃癌の最も重要な危険因子であると言える。このため、*H. pylori* 除菌によって胃粘膜の炎症が改善すると、胃癌の発生や発育進展に影響を及ぼすと考えられる。胃発癌を除菌群と対照群で比較検討した報告から、*H. pylori* 除菌による胃発癌予防効果が示されている。一方、*H. pylori* 除菌後の経過観察中に、胃癌が発見されることも少なくない。

現在、消化性潰瘍を中心に除菌治療が盛んに行われ、今後、除菌後の経過観察症例が増えていくと予想される。そのため、除菌後に発見される胃癌の特徴を明らかにすることは、それらの症例を経過観察していくうえで重要である。そこで、当科にて *H. pylori* 除菌後に発見された胃癌と非除菌胃癌を臨床的に比較し、除菌後胃癌の特徴を検討した。

[対象と方法]

1995年から2009年までの間、北海道大学第三内科にて除菌治療がなされ、除菌治療後1カ月以上経過後に迅速ウレアーゼ試験、培養法、尿素呼気試験、病理組織学的検査にいずれか複数の *H. pylori* 診断法にて除菌成功と判断され、その後も *H. pylori* 陰性が確認されている追跡可能であった1271例(男性776例、女性495例)を対象とした。平均観察期間は平均39.4カ月であった。除菌対象疾患は胃潰瘍472例、十二指腸潰瘍280例、胃十二指腸潰瘍50例、慢性胃炎70例、機能症ディスペプシア90例、胃癌97例、胃ポリープ100例、MALTリンパ腫90例、その他22例であった。除菌治療後、1カ月、2カ月、6カ月、1年後に内視鏡検査を行い、その後も毎年行った。除菌成功後に胃癌が発見されたのは17症例18病変であり、16病変が早期癌であった。除菌治療がなされていない同時期に診断された胃癌症例は277症例で、除菌後の早期胃癌と年齢、性別、胃癌進行度をマッチングさせて無作為に抽出した早期胃癌32病変を非除菌胃癌とし、除菌後早期胃癌との比較対象とした。除菌後胃癌の累積発現率および除菌対象疾患毎の累積発現率はKaplan-Meier法で解析した。胃癌は「胃癌取扱い規約」に基づいて腫瘍サイズ、肉眼的形態、組織学的分類、潰瘍合併の有無を検討した。背景胃粘膜については、Updated Sydney Systemに基づいて検討した。

[結果]

H. pylori 除菌後に発見された胃癌は、17症例18病変で、男性14例、女性3例、年齢は53歳から78歳まで、平均年齢は67.2歳であった。*H. pylori* 除菌治療から胃癌発見までの期間は24日から4015日で、平均1306日であった。胃癌の累積発現率は4.8%で平均年率は0.4%であった。背景疾患による累積発現率では、胃癌13.8%、胃潰瘍8.3%、MALTリンパ腫2.6%、胃ポリープ2.4%であり、慢性胃炎、十二指腸潰瘍からの発癌を認めなかつ

た。

除菌後胃癌と非除菌胃癌において、部位、組織型、治療法には有意差を認めなかったが、腫瘍サイズは除菌群 $9.8 \pm 5.6 \text{mm}$ 、非除菌群 $17.3 \pm 10.2 \text{mm}$ と除菌群で有意に小さく、陥凹型が除菌群の方で有意に多かった。背背景胃粘膜の比較では、除菌後胃癌では好中球浸潤、単核球浸潤が幽門部大彎と胃体部で、萎縮は幽門部小彎、胃角部で、腸上皮化生は胃角部において有意に低値を示した。

[考察]

H. pylori 除菌治療による胃癌予防効果は、胃潰瘍症例に対する介入試験や内視鏡的粘膜切除を施行された早期胃癌症例に対する除菌治療の介入試験によって、除菌群での胃癌発生率が低いことが報告されている。その検討と比較すると、本研究での累積胃癌発現率は比較的高値であった。原因として経過観察期間が短い症例が多く、見逃し癌が多く含まれていた可能性が考えられる。

疾患別の発癌頻度は、本検討において、胃癌、胃潰瘍、MALT リンパ腫、胃ポリープの順であり、慢性胃炎、十二指腸潰瘍からの発症を認めなかった。以前の報告においても、同じ *H. pylori* 感染者の中でも胃発癌のリスクは異なり、特に一度胃癌を発症した症例における異時性多発癌の発癌リスクがもっとも高く、十二指腸潰瘍のリスクが非常に低いことが示されている。今回の検討においても、これまでの報告と同様であり、疾患毎による胃癌リスクは除菌治療後も継続することが確認された。

また、*H. pylori* 除菌治療により、酸分泌能が回復することが報告されている。それによって、酸分泌亢進が除菌治療後に発見される胃癌の形態に変化を与える可能性が考えられる。除菌治療前後で胃癌の形態が隆起型から平坦型や陥凹型へ変化をきたしたとの報告もある。また、除菌によって、細胞増殖能や腫瘍促進因子の低下をきたし、腫瘍自体の発育速度に影響を与え、腫瘍増殖が抑制された可能性を指摘する報告もある。本検討における除菌後胃癌のサイズが小さく、陥凹型が多いとの形態学的特徴は、除菌による発育進展の抑制、除菌後の酸分泌能の回復が関与している可能性を示唆するものと考えられる。ただ、今回の検討では、除菌時に内視鏡検査で検出できる大きさであったが、発見されなかった見逃し癌、除菌時には内視鏡的には検出できない大きさで存在していた潜在癌、除菌後、新たに発生してきた新生癌の区別は不能であり、今後のさらなる検討が必要と考えられる。

[結語]

今回の検討によって、*H. pylori* 除菌後の胃癌はサイズが小さく隆起型が少ない傾向を示した。*H. pylori* 除菌による胃癌の発育進展の抑制および除菌後の胃内環境変化に伴う形態変化の可能性が示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 武 藏 学

副 査 教 授 松 野 吉 宏

学位論文題名

H. pylori 除菌後に発見される胃癌の臨床的特徴

Helicobacter pylori(以下 *H. pylori*)感染は、胃癌の重要な危険因子である。胃発癌を除菌群と対照群で比較検討した報告から、*H. pylori* 除菌による胃発癌予防効果が示されている。一方、*H. pylori* 除菌後の経過観察中に、胃癌が発見されることも少なくない。

今後、除菌後の経過観察症例が増えていくと予想され、除菌後に発見される胃癌の特徴を明らかにすることは、それらの症例を経過観察していくうえで重要であると考えられる。申請者は、除菌後に発見された胃癌と非除菌胃癌を臨床的に比較し、除菌後胃癌の特徴を検討した。

北海道大学第三内科にて除菌治療を行い、除菌成功と判断され、追跡可能であった 1271 例から 17 症例 18 病変の除菌後胃癌の発現を認めた。そのうち 16 症例が早期癌であった。非除菌胃癌症例から、除菌後の早期胃癌と年齢、性別、胃癌進行度をマッチングさせて無作為に抽出した早期胃癌 32 病変を非除菌胃癌とし、除菌後早期胃癌との比較対象とした。除菌後胃癌の累積発現率および除菌対象疾患毎の累積発現率と、早期癌について、腫瘍サイズ、肉眼的形態、組織学的分類、潰瘍合併の有無を比較検討した。また、背景胃粘膜についても検討した。

胃癌の累積発現率は 4.8% で平均年率は 0.4% であった。背景疾患による累積発現率は、胃癌、胃潰瘍、MALT リンパ腫、過形成ポリープの順であり、慢性胃炎、十二指腸潰瘍からの発癌を認めなかった。除菌後胃癌と非除菌胃癌の比較では、腫瘍サイズは除菌群で有意に小さく、陥凹型が除菌群の方で有意に多かった。背景胃粘膜の比較では、除菌後胃癌で、組織学的胃炎の改善を認めた。

以上から、除菌後発見される胃癌は、腫瘍サイズが小さく隆起型が少ない傾向を示したこと、今後、除菌症例を経過観察していく上で、内視鏡検査時にサイズの小さい陥凹病変に注意を払う必要が示唆された。

公開発表では、学位論文内容の発表の後、副査松野吉宏教授より、設定が厳密でないコントロールとの比較検討で、除菌後胃癌の方が小さいことを結論づけることができるのかとの質問があった。申請者はそれに対して、コントロールが厳密でないことは、この検討の問題点ではあるが、それまでの文献から除菌後胃癌は発育が遅れるとの報告があり、このため小さく発見される可能性があることを述べ、今後の検討として内視鏡の頻度を合わせて観察、比較することも必要と述べた。次に申請者は除菌により胃癌の形態が変化することに関して、胃内の pH 環境の変化が原因と考察しているが、除菌後新たに出現した癌では、その考察が当てはまらないのではとの質問があった。それに対して、申請者は、除

菌時に既に存在していた潜在癌と除菌後新たに出現した新生癌を区別することは不可能であり、今回の除菌後胃癌は全て潜在癌の可能性があり、そのため、除菌後胃癌が、胃酸の影響を受けている可能性があることと、*H. pylori*が増殖能を亢進させることやアポトーシスを抑制している文献を提示し、除菌によって、それらの影響が排除され、形態変化につながっている可能性が示唆されると回答した。

続いて、副査武蔵学教授より、除菌後胃癌の形態の違いは、除菌によって、腫瘍の増殖能が落ちることと、二次的なサイトカインの影響が排除される可能性とどちらの影響が大きいのかとの質問があった。申請者はどちらの可能性もあり、複合的な要因が関与しているのではないかと回答した。次に除菌後胃癌の境界が不明瞭になっている原因に関する質問があった。申請者はそれに対して、腫瘍の平坦化が原因として考えられると答え、腺種での検討では除菌によって、境界が不明瞭になったとの報告を引用した。

最後に主査浅香正博教授より、今回の除菌後胃癌は、見逃し癌が多いのか、除菌時に存在していて、成長が遅れて発見された癌が多いのかとの質問があった。申請者は、除菌診断後2年以内に発見された症例には、見逃し癌が多く含まれている可能性があるが、5年目以降の癌では、進行が遅れて発見された潜在癌の可能性あることを述べた。その後、松野教授より早期胃癌の発育、進展についての研究の有用性に関するコメントがあった。

本研究は、除菌によって胃癌の発症をすべて抑制できないことを示し、その原因として、除菌時の胃癌の見逃しの他、除菌によって胃癌の発育が遅れるケースも存在することを明らかにしたもので、今後の除菌症例を経過観察していく上での一助になることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。