

Helicobacter pylori 除菌後の血清ペプシノゲン値を用いた 胃癌高リスク群の集約化に関する検討

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

本邦では三木らによって体系化された血清ペプシノゲン(以下 PG)法は胃粘膜萎縮、とくに胃体部萎縮の検出に有用であり、PG 法は任意型および対策型検診として胃癌スクリーニングや胃癌リスクの評価に応用されてきた。近年、胃癌リスク検診として PG 法とヘリコバクターピロリ(以下 *H. pylori*)抗体を組み合わせた ABC 検診が注目されてきている。2009 年日本ヘリコバクター学会が提唱したガイドラインでは、基本的に *H. pylori* 感染者はすべて除菌療法を行うことが推奨されている。胃・十二指腸潰瘍や胃 MALT リンパ腫など一部の疾患以外は保険診療にはなっていないが、胃癌予防を目的とした自由診療による除菌治療が普及し、今後は除菌治療がされた症例の増加が予想される。血清 PG 値は胃粘膜の萎縮と炎症によって影響をうけるので、除菌成功後には血清 PG 値は大きく変動する。そのため PG 法および ABC 検診では除菌治療前の症例が適応となっている。これまでに、除菌後の血清 PG 値に関しては、除菌判定に関する報告は認めるが 1)2)3)、胃癌リスク分類に用いられた報告はない。そこで、今後は除菌後症例の検診受診者が増えることが予測されている状況で、除菌後の血清 PG 値を用いた胃癌リスク分類について検討することは極めて重要なことと考えられる。本研究の目的は除菌後の血清 PG 値を用いて胃癌高リスク群の集約について検討することである。

【対象と方法】

対象は除菌前後の血清 PG 値が測定された早期胃癌患者(胃癌群) 47 例(男性 34 例、女性 13 例、年齢中央値 71 歳、範囲(64-76))、非胃癌患者(対照群) 213 例(男性 142 例、女性 119 例、年齢中央値 54 歳、範囲(44-62))である。血清 PG 値は内視鏡検査前の空腹時の血清を用いて CLIA 法(chemiluminescent immunoassay: 化学発光免疫測定法)により測定した。

【結果】

当院にて *H. pylori* 除菌施行し成功した症例で、除菌後経時的に血清 PG 値を測定しえた 31 例の除菌後 1 か月、3 か月、6 か月、12 か月、24 か月、36 か月における検討では、PG I・PG I/II 比では除菌直後の 1 か月後を除き、統計学的な有意差は認めなかった。この結果は、除菌直後を除いて基本的に除菌後数年間は除菌後の PG 値は変化せず、除菌後数年以内であればどの時期において

も一定の評価ができる可能性を示唆している。*H. pylori*除菌後の長期経過例の血清 PG 値の変化については今後の課題である。

*H. pylori*除菌前後での血清 PG 値の検討では、過去の報告の通り除菌前と比較して除菌直後で有意に PG I・PG IIは低下し、PG I/II比は上昇した。また、分化型早期胃癌・鳥肌胃炎・その他疾患の3群での検討では、分化型早期胃癌の群で他疾患群に比べて除菌前・後ともに PG I・PG I/II比が有意に低かった。この結果は分化型胃癌症例では胃粘膜萎縮が強いことを示している。また鳥肌胃炎ではその他疾患に比べて除菌前・後ともに PG Iが有意に高く、また除菌前 PG IIも有意に高かった。この結果は鳥肌胃炎では胃粘膜萎縮が軽度であり、かつ胃粘膜の炎症が強いことを示していると考えられた。

除菌治療後の PG I・PG II・PG I/II比を用いて、胃癌症例と非癌症例において receiver operating characteristic (以下 ROC)解析を行い、*H. pylori*除菌後の血清 PG 値によるカットオフ値を検討すると、PG I・PG IIでは良好な値は得られず、PG I/II比での検討にてカットオフ値 4.5 が最適と考えられた。

従来の除菌治療前の PG 法と除菌後の新たなカットオフ値である PG I/II比 \leq 4.5を用いて、早期胃癌症例 47 例を検討したところ、従来法の胃癌の感度は 48.9%であったのに対し、除菌後では感度が 65.9%と除菌後 PG 値における胃癌の感度は上昇していた。また非癌症例について検討すると、従来法の PG 法では 29.1%が含まれるのに対し、除菌後 PG 値では 20.6%となり非癌症例が含まれる割合も低下した(特異度は 70.9%から 79.3%に上昇していた)。胃癌の低リスク群である除菌前 PG I $>$ 70かつ PG I/II $>$ 3の群は除菌後の新たなカットオフ値ではわずか 6.1%しか含まれなかった。また従来の PG 法では不可能であった未分化癌の高リスク群である γ 群(除菌前 PG I $>$ 70ng/mlかつ PG I/II $<$ 3) 4)や除菌前 PG II $>$ 30ng/ml 5)症例の半数以上を取り込むことができる可能性も示唆された。さらには当院で診断した除菌後に発生した胃癌(以下、除菌後胃癌)症例 16 例における検討では、12 例(75%)が PGI/II が 4.5 以下に含まれることがわかった。

【考察】

*H. pylori*除菌後症例を十分な問診にて区別することにより、除菌後群(Eradication 群：E 群)への胃癌予防対策として、PG I/II比 \leq 4.5の症例は2年毎の内視鏡検査、PG I/II比が4.5より高い症例に関しては3年毎の内視鏡検査へと胃癌リスク応じた検査間隔の設定が可能である。

【結論】

*H. pylori*除菌後、血清 PG 値は除菌直後1か月を除いては3年までは変化しなかった。除菌後の血清 PG 値により胃癌高リスク群の分類を行うと最適なカットオフ値は PG I/II比が 4.5 と考えられた。PG I/II比 \leq 4.5を胃癌の高リスクとすると、従来法よりも胃癌症例の感度・特異度は向上し、今まで困り込みが困難であった未分化型胃癌の半数以上が包括できる可能性が示唆された。また、当院で診断した除菌後胃癌症例の75%が含まれた。今後、カットオフ値が適正かどうかを確認するために多施設での前向きな検討が必要である。本研究により *H. pylori*除菌後胃癌の高危険群を集約することによって胃癌サーベイランスの効率化に寄与するものとする。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 平 野 聡
副 査 教 授 武 藏 学
副 査 教 授 志 田 壽 利
副 査 教 授 秋 田 弘 俊

学位論文題名

Helicobacter pylori 除菌後の血清ペプシノゲン値を用いた 胃癌高リスク群の集約化に関する検討

ペプシノゲン(以下 PG)法は胃粘膜萎縮、とくに胃体部萎縮の検出に有用であり、PG 法は任意型および対策型検診として胃癌スクリーニングや胃癌リスクの評価に応用されてきた。血清 PG 値は胃粘膜の萎縮と炎症によって影響をうけるので、除菌成功後には血清 PG 値は大きく変動することがわかっており、本研究では除菌後の血清 PG 値を用いた胃癌高危険群の分類について検討した。本研究により、*H. pylori* 除菌後には血清 PG 値は除菌直後 1 か月を除いては 3 年までは変化せず、除菌後の血清 PG 値により胃癌高リスク群の分類を行うと最適なカットオフ値は PG I/II 比が 4.5 と考えられた。PG I/II 比 \leq 4.5 を胃癌の高リスクとすると、従来法よりも胃癌症例の感度・特異度は向上し、今まで困り込みが困難であった未分化型胃癌の半数以上が包括できる可能性が示唆された。本研究の結果より *H. pylori* 除菌後胃癌の高危険群を分類することによって胃癌サーベイランスの効率化に寄与するものと考えられた。

審査会では、学位論文内容の発表後、副査 武藏 学教授から実際の臨床の場で除菌療法を施行されている人数について質問があった。申請者は *H. pylori* 感染者数が約 5000 万人と推計すると、その約 0.2%である 100 万人と推計されると回答した。PG I と PG II で除菌後の変化の仕方が異なる理由として、分泌の領域だけでなくその他の因子の関与について質問があったが、申請者はガストリンが PG の分泌に関与しているが、その他の因子に関しては今後の検討が必要であると回答した。次いで副査 志田壽利教授から分化型胃癌の発生は萎縮性胃炎、未分化型胃癌の発生は胃粘膜の炎症との関与が申請者より示されたことに対して、分子生物学的に胃癌発生の機序について質問があったが、申請者は Cag A 蛋白との関与について回答したがこの点に関しては更なる検討が必要と考えられた。また、除菌後で PG I/II 比が上昇する理由について質問があったが、申請者の不明であるとの回答に対し消化管の PG の分泌領域の違いで、PG II の分泌領域が広いため PG II の影響を主に受ける可能性が提示された。さらに胃癌発生に *H. pylori* 以外に関与する感染症があるかどうか EB ウイルスなどを例にとって質問されたが、申請者はおそらく関与はしないと返答した。次いで副査 秋田弘俊教授から、PG I/II:4.5 で除菌後の内視鏡検査間隔を胃癌高危険群は 2 年、それ以外の群は 3 年とした設定根拠について質問されたが、申請者は 1 年毎と 2 年毎の内視鏡検査間隔で胃癌死亡率は有意に変化しなかったとする 1989 年の本邦で

の報告を引用し回答した。また、除菌治療を施行した時に内視鏡で確認できないような微小癌の対応について質問されたが、申請者は除菌後も定期的な内視鏡検査が必要であることを説明し、今回はリスクに応じて2年と3年に設定したが、除菌後の内視鏡検査は年1回必要とする意見もあり慎重な検討が必要と回答した。最後に主査 平野 聡教授から総括の言葉があり、胃癌のリスクが最も高い D 群について質問されたが、申請者は *H. pylori* 抗体陰性かつ PG 法陽性の群であり、*H. pylori* が自然消褪した粘膜の萎縮と腸上皮化生の強い群であると回答した。また、除菌後胃癌発症率について質問されたが、申請者は約 0.2% と回答した。さらに学位論文の表題について「胃癌高リスク群の集約化」が適切な表現ではない可能性を指摘されたため、「胃癌高リスク群の分類」に変更した。次いでプロトンポンプ阻害薬で PG 値が増加する機序についても質問されたが、申請者はプロトンポンプ阻害薬が直接増加させる機序とガストリンを介して増加させる機序について説明した。また、除菌療法失敗症例の頻度とその場合の内視鏡検査間隔について質問されたが、申請者は再除菌も含めて約 5% 程度の頻度であることと、年 1 回の内視鏡検査が必要であると回答した。

本研究は *H. pylori* 除菌後の血清ペプシノゲン値を用いた胃癌高危険群の分類に関する初めての論文であり、*H. pylori* 除菌後の胃癌サーベイランスに貢献す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、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(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。