









学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 <b>377</b> 号	氏名	福田 健介
審査委員会委員	主査氏名	緒 石 正 男 	
	副査氏名	下 村 剛 	
	副査氏名	上 田 貴 威 	
論文題目			
<p>Analysis of long-term serological and histological changes after eradication of <i>Helicobacter pylori</i>          (ヘリコバクターピロリ除菌後の長期的な血清学的、組織学的変化の検討)</p>			
論文掲載雑誌名			
Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition			
論文要旨			
<p><i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) は胃癌の発症に密接に関係する。また胃粘膜萎縮と腸上皮化生は前がん状態であると報告されている。これらを背景に血清ピロリ IgG (HP IgG) 抗体、および血清ペプシノゲン (PG) を複合した評価が胃癌のリスク層別化の目的で広く行われている。しかし既感染者 (除菌例) においては、このコンビネーション検査が適切に胃癌リスクを評価できない可能性が指摘されている。さらに除菌後に組織学的、内視鏡的所見が長期の観察期間中どのように推移するのかも十分に知られていない。本研究はこれらの長期間にわたる推移を明らかにすることを目的とした後ろ向き観察研究である。</p> <p>方法は 1987 年～2017 年に内視鏡検査および <i>H. pylori</i> 感染診断を行なった症例 6,001 例。既感染群 (n=2,448 例) は除菌からの経過年数に応じて 12 群に分類し、平均 HP IgG, PG, 組織学的萎縮スコア (Updated Sydney System)、内視鏡的萎縮スコア (木村竹本分類) を解析した。</p> <p>結果において、平均 HP IgG 抗体は除菌後減少傾向をみとめ、11 年経過した群では未感染群と同等となった。PGI, PGII は除菌後短期的には低下するも長期経過すると上昇し、除菌 6 年経過により未感染群と同等となった。組織学的萎縮スコアは除菌後徐々に改善し、体部では除菌後 2 年目より、前庭部では 8 年目より未感染群と同等となった。しかし内視鏡的萎縮スコアは除菌後 11 年を経過しても改善の傾向はみられなかった。</p> <p>これらの所見は除菌後の胃粘膜の長期にわたる自然経過、すなわち胃粘膜の炎症、分泌能、萎縮の改善の経過がそれぞれ異なること、また内視鏡で確認される腸上皮化生の改善は 10 年経過においても得られないこと、ひいては胃癌発症リスクが残存する可能性を示している。また従来血清バイオマーカーを用いた場合、除菌後長期間が経過した症例が未感染と判断され、胃癌低リスクとされる可能性があることが示されている。</p> <p>近年 <i>H. pylori</i> 除菌を行う症例が増えており、除菌後の経過観察も日常診療ですでに広く行われている。しかし除菌例のバイオマーカーや内視鏡および病理学的所見の自然経過は十分に知られていない。本研究は多数例を対象として血清マーカー、組織、内視鏡所見の経過を長期にわたり総合的に評価している。本研究の成果は <i>H. pylori</i> 除菌患者の経過観察方針の確立において重要な参照データとなり得る考えられ、その臨床的意義は大きい。このため審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

~~最終試験~~  
の結果の要旨  
学力の確認

審査区分 課・ 	第 <b>377</b> 号	氏名	福田 健介
審査委員会委員	主査氏名	緒言 正男	
	副査氏名	下村 剛	
	副査氏名	上田 貴成	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 除菌後の経過に関し過去に類似の検討が行われているが、本研究の独自性は？</li> <li>2. 本研究参加者において未感染者が少ないという偏りがみられた理由は？</li> <li>3. どのようなpopulationが現在の胃癌のスクリーニングで問題になるのか？</li> <li>4. 除菌後の血清biomarkerの変化と胃癌のリスクについてすでに知られている点と不明な点、および本研究が明らかとする点は？</li> <li>5. 自然除菌者の割合は？</li> <li>6. 除菌後5年の時点でのHPIgGの値を用いて3U/ml以下とそれより上のグループに分けて検討したのはなぜか？</li> <li>7. 多群間の検定をどのように行ったか？</li> <li>8. 萎縮の分類にKimura-Takemoto分類を選択した理由は？</li> <li>9. 若い人に未感染者が有意に多い理由は？</li> <li>10. 除菌後にペプシノゲンIが4～5年目まで低下し、その後上昇するという経過の病態・機序は？</li> <li>11. 組織学的に改善しているのに内視鏡所見に反映しないのはなぜか？</li> <li>12. 内視鏡的所見のみが改善しないことに対する臨床判断は？</li> <li>13. 血清／組織学的所見と内視鏡学的所見、どちらが胃癌のRisk因子になるのか？</li> <li>14. 血清／組織学的所見と内視鏡学的所見は、どうして乖離しているのか？今後の研究のプランはあるのか？</li> <li>15. バイオマーカーを長期的に観察しても胃がんリスクの判定に繋がらないという結果であるが、最も信頼できる検査は何か？</li> <li>16. 除菌後に発生する胃癌に特徴はあるか？</li> <li>17. 除菌後胃癌発症リスクが未感染者と同等となる時期は？</li> <li>18. 本研究の消化器内科医の臨床判断や、除菌患者の治療方針の確立に貢献できる成果はなにか？</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 福田健介

## 論 文 題 目

Analysis of long-term serological and histological changes after eradication of *Helicobacter pylori*.  
(ヘリコバクターピロリ除菌後の長期的な血清学的、組織学的変化の検討)

## 要 旨

【背景】血清抗 *H. pylori* 抗体 (HPIgG) や血清 pepsinogen (PG) を測定することにより胃癌リスクを層別化することは、胃癌スクリーニングに有効である。しかし、この方法は胃癌高リスクである、*H. pylori* 既感染患者を見落とす見落とす可能性を孕んでいる。我々は、*H. pylori* 除菌後の長期的な血清学的、組織学的、内視鏡的变化を解析することを目的とした。

【方法】当院にて1987年～2017年までの間に、内視鏡検査と組織培養、組織検査、迅速ウレアーゼテスト (RUT)、血清学的検査 (HPIgG、PG) による *H. pylori* 感染診断を同時におこなった6001例を対象とした。対象患者は、*H. pylori* 感染状態により、未感染群・現感染群・既感染群に分類した。また既感染群に関しては、除菌からの経過年数に応じてさらに12群に分類し、各群における平均 HPIgG、PG、Updated Sydney system に基づいた組織学的萎縮スコア、木村竹本分類に基づいた内視鏡的萎縮スコアを解析した。

【結果】平均 HPIgG は除菌後、漸減傾向を示し除菌後11年以上経過した群では、未感染群と同等とな

った( $P=0.19$ )。PGI, PGII は除菌後短期的には有意に低下。しかし、除菌後長期を経ると PGI、PGII ともに漸増傾向を示すようになり、いずれも除菌後 6 年経過した群以降は未感染と同等となった。組織学的萎縮スコアは除菌後徐々に改善傾向を示し、体部では除菌後 2 年目より、前庭部では除菌後 8 年目より未感染群と同等となった ( $P=0.15$ 、 $P=0.12$ )。内視鏡的萎縮スコアは除菌後長期を経ても改善傾向はみられず未感染群に近づくことは無かった。

【考察】本研究において、血清 HPIgG、PG 値は除菌後長期を経ると未感染群と同等に近づくことが明らかになった。従来の血清 biomarker のみで胃癌リスクを層別化することは、低侵襲かつ安価という長所はあるが、除菌後長期間が経過した症例が未感染と判断され、胃癌低リスクとされる可能性がある事が示唆された。また、組織学的萎縮も除菌後長期を経ると未感染と同等まで改善することが判明した。これは、血性 PG 値が除菌直後は一旦低下するが、長期的には再上昇する結果と併せて考えると、組織学的萎縮の改善により胃粘膜の分泌能を回復し、胃粘膜の機能的に回復している事を反映していると考ええる。この回復が *H. pylori* 除菌後の胃癌リスク軽減に寄与している可能性があると考ええる。

【結語】本研究により、除菌後長期間を経ると血清学的、組織学的に未感染状態に近づくことが判明した。内視鏡萎縮は除菌後長期を経ても残存するため、胃癌リスクを正確に評価するためには内視鏡検査は有用である。

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.