

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Characteristics of non-neoplastic epithelium that appears within gastric cancer with and without *Helicobacter pylori* eradication : A retrospective study

ヘリコバクター・ピロリ除菌後胃癌に出現する非腫瘍上皮の後方視的検討

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野
大学院生 野田 啓人

PLOS ONE, volume 13, number 3, e0248333, 2021 掲載

DOI: 10.1371/journal.pone.0248333

胃癌の主たる原因は、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*, : *H. pylori*)感染である。本邦では、2013年2月に上部消化管内視鏡検査において胃炎の確定診断がなされた *H. pylori* 感染患者への除菌治療が保険適応され、今後は胃癌発生が減少していくと考えられる。一方で、除菌治療後に発見される胃癌(除菌後胃癌)が増加しており、除菌後胃癌の特徴として内視鏡診断が困難であることが実臨床において大きな問題となっている。この原因の一つとして、組織学的に粘膜表層に非腫瘍上皮が出現することが報告されている。しかし、非腫瘍上皮が癌の粘膜表層のみに存在するのか、粘膜全層に存在するのか、癌の中心部に多いのか、辺縁部に多いのか等、非腫瘍上皮の局在に関する報告はない。以上の知見に基づき、申請者は除菌後胃癌と *H. pylori* 現感染胃癌(現感染胃癌)を比較し、除菌後胃癌における非腫瘍上皮の分布について明らかにすることを目的に本研究を行った。

除菌後早期胃癌 40 病変、現感染早期胃癌 40 病変を対象とした。病理組織で非腫瘍上皮は、1)癌周囲の背景粘膜から連続し、癌に覆い被さる辺縁被覆型、2)背景粘膜との連続性はなく、癌表層のみに認める島状表層型、3) 背景粘膜との連続性はなく、粘膜全層に非腫瘍上皮を認める島状全層型の3つの型に分類した。内視鏡所見に関しては、病変部の Narrow band imaging (NBI)拡大観察を用いて、周囲の胃炎粘膜に類似し、不整に乏しい表面微細構造が観察されるものを胃炎類似所見として検討した。

主要評価項目として、除菌後胃癌群と現感染胃癌群における非腫瘍上皮3型の出現頻度、および腫瘍全長に対する非腫瘍粘膜長の割合、副次評価項目として両群の胃炎類似所見の頻度、胃炎類似所見と非腫瘍上皮の関係性について検討した。

主要評価項目である両群の非腫瘍上皮 3 型の頻度に関しては、島状表層型は現感染胃癌群（50%）に比べ除菌後胃癌群（82.5%）において有意（ $p=0.005$ ）に増加していた。また、腫瘍全長に対する非腫瘍粘膜長の割合も除菌後胃癌群（11.6%）は現感染胃癌群（4.2%）に比べ有意（ $p<0.001$ ）に高かった。一方で、両群の島状全層型、辺縁被覆型の出現率、腫瘍全長に対する非腫瘍粘膜長の割合に違いはなかった。副次評価項目である胃炎類似所見に関しては、除菌後胃癌群（32.5%）は現感染胃癌群（7.5%）に比べ有意（ $p=0.01$ ）に出現していた。

胃炎類似所見と島状表層型の非腫瘍上皮の関係性を検討するため、80 病変を島状表層型の有無で島状表層型を認める群（53 病変）と、認めない群（27 病変）に分類し、両群間での胃炎類似所見の出現頻度を比較した。島状表層型を認める群での胃炎類似所見の出現頻度（26.4%）は認めない群（7.4%）に比べ高い傾向（ $p=0.07$ ）にあった。また、島状表層型と関連する因子を調べると高頻度で島状全層型を共存することがわかった。以上の結果から、除菌後胃癌診断を困難にしている組織学的な原因は胃癌内の島状表層型の非腫瘍上皮であることが明らかとなった。また、島状表層型と島状全層型は共存することが多く、島状表層型の非腫瘍上皮の発生源は島状全層型の非腫瘍上皮である可能性が示唆された。

第二次審査においては、胃癌の組織型の違いによる非腫瘍上皮の発現の差異、島状表層型の非腫瘍上皮の出現様式、非腫瘍上皮の粘液形質の評価の有無、本研究の臨床応用への展望、3 次元的な組織学的な評価の必要性、島状表層型の非腫瘍上皮の臨床的意義について質問があったが、いずれも本研究から得られた知見や過去の文献学的考察からの確かな回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

今回の検討から、除菌後胃癌の現感染胃癌と異なる組織学的特徴が明らかとなり、胃癌内に出現する非腫瘍上皮に関する新たな知見が示され、今後の展開を期待できる成果が得られた。以上より、本文は学位論文として価値あるものと認定した。