

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
<p style="text-align: center;">柴樂 周子</p>	<p>主査 教授 勝 健 一 副査 教授 佐野 浩 一 副査 教授 谷川 允 彦 副査 教授 森 浩 志 副査 教授 富士原 彰</p>
<p>主論文題名</p> <p>Effects of <i>Helicobacter pylori</i> Infection on Mucin Phenotype of Early Differentiated Gastric Carcinoma; Study with Gastric Mucosal Specimens Obtained by Endoscopic Mucosal Resection (早期分化型胃癌の形質発現における <i>Helicobacter pylori</i> 感染の関与—内視鏡的胃粘膜切除標本を用いての研究)</p>	
<p>学位論文内容の要旨</p>	
<p>[目的]</p> <p>胃の <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)感染が胃癌のリスクファクターの1つと言われているが、胃癌と <i>H. pylori</i> 感染との関係には不明な点も多い。今回、申請者らは早期分化型胃癌の癌発生における <i>H. pylori</i> 感染の関与を、病変の形質発現、背景粘膜、患者背景の面より検討した。</p> <p>[対象]</p> <p>当科で内視鏡的胃粘膜切除術(EMR)施行した早期分化型胃癌患者 137 症例(平均 52 歳)を胃癌群、当科を初診受診し上部消化管内視鏡検査を受け消化性潰瘍および胃腫瘍性病変を認めなかった患者 154 例(平均 67 歳)を対照群とした。</p> <p>[方法]</p> <p>1.病変および患者背景と血清 <i>H. pylori</i> 抗体価</p> <p>胃癌群に関して病型、腫瘍径、症例の年齢について血清 <i>H. pylori</i> 抗体価(ELISA 法)との関連性を検討し、対照群と比較した。</p> <p>なお、胃癌の病型は隆起病変群、陥凹病変群の2群に分け、腫瘍径は 10mm 以上と 10mm 未満の2群に分けて検討した。</p> <p>2.胃粘膜萎縮</p> <p>木村・竹本分類に基づいた内視鏡所見による腺萎縮境界および、<i>H. pylori</i> 感染との関連性を調べた。病変の占居部位は腺境界の幽門側を萎縮域、噴門側を非萎縮域とした。</p> <p>3.粘液形質発現</p> <p><i>H. pylori</i> 感染と胃癌の粘液形質発現との関連性を検討した。胃型形質は粘液組織染色で paradoxical concanavalin A(Con A)染色陽性または galactose oxidase Schiff(GOS)染色陽性のもの、あるいは免疫染色で MUC5A 陽性または MUC6 陽性のものとした。また、腸型形質は粘液組織染色で HID-alcian blue 染色陽性かつ胃型粘液の指標が陰性のもの、あるいは免疫染色で MUC2 陽性のものとした。</p> <p>本研究では胃型癌と腸型癌の分類は癌細胞の 90%以上が胃型粘液を有する場合を胃型、90%以上が</p>	

腸型粘液を有する場合を腸型とし、これら以外を混合型とした。

#### 4. 病変周囲の背景粘膜

胃癌周囲の背景粘膜を改訂シドニーシステムに基づき炎症、活動度、萎縮、腸上皮化生、*H. pylori* 密度(菌量)の程度を評価した。本研究では病巣の周囲 2mm 以内における背景粘膜の評価を行い、単核球浸潤、好中球浸潤、萎縮性、腸上皮化生、*H. pylori* 密度を各々その程度により 2 群に分類し、Normal~Mild を軽度群、Moderate~Marked を高度群とした。

#### 5. 統計学的処理

統計学的処理には  $\chi^2$  検定を用いて p 値を算定し、 $p < 0.05$  を有意差有りとして判定した。

### [結果]

#### 1. 対照群と胃癌群における *H. pylori* 感染の比較

対照群は *H. pylori* 抗体陽性率 57%、胃癌群では 80%と胃癌群で有意に高値であり、その傾向は若年層において顕著であった。また、胃癌群の中では腫瘍の病型にかかわらず、*H. pylori* 抗体陽性率は一定であった。

#### 2. 病変の占拠部位と胃粘膜萎縮

内視鏡的評価として病変の占拠部位を腺境界の幽門側と噴門側に分けると、大部分の病変は幽門側の萎縮域に位置した。

#### 3. 胃癌の粘液形質発現と *H. pylori* 感染

胃癌群における胃型、腸型、混合型の割合は各々 34%、35%、31%であり、胃型形質を有する癌は混合型も含めると 65%に及んだ。*H. pylori* 抗体陽性率は胃型 74%、腸型 85%、混合型 81%と各形質で有意差は認めなかった。

#### 4. 粘液形質発現と背景粘膜

高度萎縮は胃型 48%、腸型 75%、混合型 65%で認め、腸型形質を有する癌で萎縮が強い傾向にあった。高度腸上皮化生は胃型 25%、腸型 79%、混合型 49%であり、腸型形質を有する癌で腸上皮化生が有意に強かった。また *H. pylori* 密度高度群は胃型の 65%、腸型の 35%、混合型の 37%を占め、腸型、混合型の癌よりも胃型癌で *H. pylori* の菌量は有意に多かった。

すなわち、胃型癌の背景粘膜は萎縮や腸上皮化生は軽度であるが *H. pylori* の菌量は有意に多く、腸型形質を有する癌の背景粘膜は萎縮や腸上皮化生が強く *H. pylori* の菌量は少ない傾向にあった。

#### 5. 腫瘍径による検討

小さな病変では胃型が多く、周囲粘膜の *H. pylori* の菌量も多いのに対して、大きな病変では腸型、混合型が多く、*H. pylori* の菌量は少なかった。

### [考察]

胃の *H. pylori* 感染が胃癌のリスクファクターの一つと言われているが、胃癌と *H. pylori* 感染との関係には不明な点も多い。申請者らは早期分化型胃癌の癌発生における *H. pylori* 感染の関与を、内視鏡的粘膜切除術で得られた標本を用いて癌の形質発現及び背景粘膜の面より検討した。

その結果、胃型、腸型いずれの形質を有する胃癌も対照群に比し *H. pylori* 抗体陽性率は高く、*H. pylori* 感染が胃型、腸型両方の発癌に関与していることが示唆された。

また腸型癌では背景粘膜の萎縮、腸上皮化生がその形質発現に関与したと考えられた。一方、胃型癌では背景粘膜における *H. pylori* の菌量は腸型や混合型といった腸型形質を有する癌よりも多い傾向にあり、さらに腫瘍径が小さい癌に多かったことより、*H. pylori* 感染の初期段階が胃型癌の形質発現に何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	榮樂 周子
論文審査担当者		主 査 教授 勝 健 一 副 査 教授 佐 野 浩 一 副 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 森 浩 志 副 査 教授 富 士 原 彰	
主論文題名 Effects of <i>Helicobacter pylori</i> Infection on Mucin Phenotype of Early Differentiated Gastric Carcinoma; Study with Gastric Mucosal Specimens Obtained by Endoscopic Mucosal Resection (早期分化型胃癌の形質発現における <i>Helicobacter pylori</i> 感染の関与—内視鏡的胃粘膜切除標本を用いての研究)			
論文審査結果の要旨			
<p>胃の <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染が胃癌のリスクファクターの一つと言われているが、胃癌と <i>H. pylori</i> 感染との関係には不明な点も多い。本研究は早期分化型胃癌の癌発生における <i>H. pylori</i> 感染の関与を、内視鏡的粘膜切除術で得られた標本を用いて癌の形質発現及び背景粘膜の面より検討したものである。本研究において得られた結果は下記の通りである。</p> <p>(1)胃癌群の <i>H. pylori</i> 抗体陽性率は対照群より有意に高値であり、腫瘍の病型に関与しなかった。  (2)病変の局在と腺境界の関係では、大部分の病変は腺境界の幽門側の萎縮域に位置した。  (3)胃癌群における形質発現の割合には胃型、腸型、混合型の割合で有意差無く、胃型形質を有する癌は混合型も含めると65%に及んだ。<i>H. pylori</i> 抗体陽性率には各形質間で有意差を認めなかった。  (4)胃型癌の背景粘膜は、萎縮や腸上皮化生は軽度であるが <i>H. pylori</i> の菌量は有意に多かった。逆に腸型、混合型癌の背景粘膜は萎縮や腸上皮化生が強く <i>H. pylori</i> の菌量は少ない傾向にあった。  (5)小さな病変は胃型が多く、背景粘膜の <i>H. pylori</i> の菌量も多いのに対し、大きな病変では腸型、混合型が多く、<i>H. pylori</i> の菌量は少なかった。</p> <p>これらの検討結果より、腸型癌では胃粘膜萎縮や腸上皮化生がその形質発現に関与し、胃型癌ではこれらの変化を伴わず <i>H. pylori</i> 感染の初期段階がその形質発現に何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。</p> <p>本研究は胃癌の発生および形質発現における <i>H. pylori</i> 感染の関与を解明していく上で重要な情報を与えるものであり、その臨床的意義は高いと考える。</p> <p>以上より、本論文は本学学位規程第3条第2項に定める所の博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>&lt;主論文公表誌&gt;  BULLETIN OF THE OSAKA MEDICAL COLLEGE 53(1): 57-68, 2007</p>			