（様式　甲5）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
新 田 敏 勝	主 査　教 授　芝 山　雄 老 主 査　教 授　谷 川　允 彦 副 査　教 授　樋 口　和 秀 副 査　教 授　辻　求 副 査　教 授　岡 田　仁 克

主論文題名

Study of clinicopathological factors associated with the occurrence of synchronous multiple gastric carcinomas
(同時性多発胃癌発生に関与する臨床病理学的因子の研究)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景と目的》

多発胃癌は疫学的に高齢者、男性に発生する頻度が高く、組織学的には背景胃粘膜の慢性胃炎、特に腸上皮化生が高度な例に好発するとされている。このように、いくつかの多発胃癌の臨床病理学的危険因子が報告されているが、現状では、実際に臨床的に運用可能な多発胃癌発生の危険度の判定基準は存在しない。明確で精度の高い多発胃癌発生の危険度の判定基準が確立出来れば、効率的で的確な縮小治療後のサーベイランスが可能となる。そこで、本研究では、多発胃癌の危険度予測基準を確立することを最終目的として、単発早期胃癌と多発早期胃癌の臨床病理学的因子を比較検討した。

《対象と方法》

1999 年 4 月から 2006 年 12 月まで大阪医科大学　一般・消化器外科にて胃癌手術が施行され、充分な臨床病理学的検討が可能であった、早期多発胃癌 94 例と早期単発胃癌 285 例を対象とした。

＜検討項目＞

1. 性
2. 年齢
3. 組織型
4. 占拠部位
5. 腫瘍径
6. 癌の粘液形質
7. 萎縮性胃炎の胃内分布
8. 癌周囲粘膜の萎縮の程度
9. 癌周囲粘膜の腸上皮化生
10. 粘膜下異所性腺
11. ヘリコバクターピロリ（Hp）感染
12. 癌巣内リンパ球浸潤

＜統計学的解析＞

統計学的解析ソフトとして Statview version 5.0 と SPSSⅡ standard version を用いロジスティック回帰分析にて検討した。まず、すべての病理学的因子に単変量解析を行い、p 値を算出した。さらに、ステップワイズ法による多変量解析を行い、それぞれの因子に対するオッズ比および p 値を算出した。その結果、 $p < 0.10$ となる因子を有意とした。

《結　果》

＜統計学的解析結果＞

上記の 12 病理学的因子の中で単変量解析にて多発胃癌と有意な相関を示したのは、年齢(高齢)、組織型（分化型）、癌の粘液形質(腸型)、萎縮性胃炎の胃内分布(高度)、癌周囲の腸上皮化生(高度)、粘膜下異所性腺（＋）であった。上記の 12 病理学的因子に対してステップワイズ法を用いた多変量解析を行ったその結果、多発胃癌の危険因子としては独立性があったのは、癌周囲の腸上皮化生、年齢で、その重要度の順位はこの順序であった。

＜多発胃癌の危険度予測基準の作成＞

多変量解析で独立性のあった 2 因子(高齢、癌周囲粘膜の腸上皮化生)のうち少なくとも 1 因子を有する場合を高リスク群とした。この 2 因子が陰性でなおかつ、単変量解析でのみ有意差のみられた 4 因子(分化型癌、腸型形質、萎縮性胃炎、粘膜下異所性腺)のうち少なくとも1因子を有する場合を中リスク群とし、いずれの因子も認められない場合を低リスク群とした。高リスク群のみを多発胃癌の危険性があると判定した場合の感度は 86.2%および特異度は 30.4%であった。高リスク群と中リスク群を多発胃癌の危険性があると判定した場合の感度は 98.9%および特異度は 9.0%であった。

《考　察》

高齢者は胃癌の発生率が高い傾向があり、多発胃癌の頻度も高値であることが報告されており、高齢は多発胃癌の危険因子として認知されている。本研究でも高齢は多発胃癌と有意に相関し、多変量解析でも有意な独立性を持つ多発胃癌の危険因子であった。各年齢ごとに高齢群と若年群に分けてロジスティック回帰分析を行った場合、65 歳を境にして両群を分けたときにオッズ比が最高値を示した。この結果から、多発胃癌の危険因子の高齢者は 65 歳以上とするのが妥当と考えられた。従来の報告では、何歳以上に多発胃癌の危険が高いのか、明確な基準は示されていおらず、危険因子として臨床的に実際には運用しにくかった。本研究では 65 歳以上という具体的数値を提示できた点は臨床的に意義が高いと考えられる。

慢性萎縮性胃炎や腸上皮化生は発癌因子であるとともに多発癌の危険因子として重要であることは以前より指摘されている。本研究では慢性胃炎を萎縮性胃炎の胃内分布、癌巣周囲粘膜の萎縮の程度、癌巣周囲粘膜の腸上皮化生の程度、Hp 感染、癌巣内リンパ球浸潤の 5 つの要素に細分化し検討した。その結果、多発胃癌と有意な相関がみられたのは、癌巣周囲粘膜の萎縮の程度、癌巣周囲粘膜の腸上皮化生の程度であり、多変量解析で有意な独立性が認められたのは後者のみであった。粘膜下異所性腺は、粘膜下層に非腫瘍性の胃固有腺が迷入し増生した状態で、びらんや潰瘍の再生過程に伴い後天的に腺の迷入が生ずると考えられている。本研究では、粘膜下異所性腺は単変量解析にて有意な多発癌の危険因子であったが、多変量解析では独立性が認められなかった。

多発胃癌が未分化型癌に比べ分化型癌に多いことは以前より知られている。本研究では、分化型癌は単変量解析にて有意な多発癌の危険因子であったが、多変量解析では独立性が認められなかった。

近年、免疫組織学的に胃癌を胃固有腺由来の粘液形質を有する胃型癌と腸上皮化生由来の粘液形質を有する腸型癌に分類することが可能となり、両者の生物学的差異が多いことが報告されている。本研究では、多発胃癌と有意な相関がみられたのは腸型形質で、腸型形質は多変量解析でも有意な独立性を持つ多発胃癌の危険因子であった。

本研究における臨床病理学的因子の単変量解析、さらにこれらのステップワイズ法による多変量解析によって、多発胃癌の危険度を高リスク群、中リスク群、低リスク群に分類した。高リスク群のみを多発胃癌の危険性があるとする多発胃癌の危険度判定基準は特異度が高く、高リスク群および中リスク群を多発胃癌の危険性があるとした基準は感度が高かった。異時多発癌の拾い上げを重視するならば、感度の高い後者の多発胃癌の危険度判定基準を採用するのが妥当であろう。多発胃癌の危険因子を提示した報告は、これまでにも存在したが、本研究のように多発胃癌の危険因子の組み合わせから、具体的な多発胃癌の危険度判定基準を提示した研究は類がなく重要な研究成果であると考えられる。

《結　論》

多発胃癌の臨床病理学的危険因子を抽出し、多発胃癌の危険度判定基準を作製した。この適応基準により、多発胃癌発生の高リスク群の選別が可能であり、胃癌の縮小治療後のサーベイランス方針の決定に有用であると考えられた。

（様式　甲6）

審 査 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者

報告番号	甲　第　　号	氏　　名	新田敏勝
論文審査担当者		主査　教授　芝山　雄老 主査　教授　谷川　允彦 副査　教授　樋口　和秀 副査　教授　辻　　求 副査　教授　岡田　仁克	

主論文題名

Study of clinicopathological factors associated with the occurrence of synchronous multiple gastric carcinomas
(同時性多発胃癌発生に関与する臨床病理学的因子の研究)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

近年胃癌に対する治療として endoscopic submucosal dissection(ESD)を含めた内視鏡的切除や腹腔鏡手術などの縮小治療が盛んに行われるようになった。これらの縮小治療は低侵襲、機能温存などの利点が多いが、一方では癌の発生母地である胃粘膜が多く残存する治療であり、同時性多発癌の遺残や治療後の異時性多発癌発生が深刻な問題となっている。

本研究における臨床病理学的因子の単変量解析による検討では多発胃癌との有意な相関を示したのは高齢(65 歳以上)、分化型癌、腸型形質、萎縮性胃炎(高度)、癌周囲粘膜の腸上皮化生(高度)、粘膜下異所性腺の合併であった。さらにこれらのステップワイズ法による多変量解析によって、他の因子より有意な独立性の認められた多発胃癌の危険因子は高齢(65 歳以上)、癌周囲粘膜の腸上皮化生(高度)の 2 因子であることが明らかになった。多変量解析で独立性のあった 2 因子(高齢、癌周囲粘膜の腸上皮化生)のうち少なくとも1因子を有する場合を高リスク群とした。この 2 因子が陰性でなおかつ、単変量解析でのみ有意差のみられた 4 因子(分化型癌、腸型形質、萎縮性胃炎、粘膜下異所性腺)のうち少なくとも 1 因子を有する場合を中リスク群とし、いずれの因子も認められない場合を低リスク群とした。
多発胃癌の臨床病理学的危険因子を抽出し、多発胃癌の危険度判定基準を作製した。この適応基準により、多発胃癌発生の高リスク群の選別が可能であり、胃癌の縮小治療後のサーベイランス方針の決定に有用であると考えられた。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)
Gastric cancer　　in press