

論文の内容の要旨

論文題目

京都分類による内視鏡胃炎診断と *Helicobacter pylori* 感染、胃癌リスク指標との関連性の研究

氏名 豊島 治

胃癌は主要な癌であり、その原因である *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の感染や胃癌リスクを診断することは重要である。近年の内視鏡技術の進歩により、腫瘍の発見にとどまらず、胃炎を評価することにより *H. pylori* 感染や胃癌リスク診断が内視鏡により行われるようになった。2013年に開催された日本消化器内視鏡学会において、内視鏡的に胃粘膜を評価し胃癌のリスクを診断することを目的として、胃炎の京都分類が提唱された。しかし、京都分類については未だ不明な点が多い。本研究は京都分類を用いた内視鏡胃炎所見診断と *H. pylori* 感染や胃癌リスクの指標である血清抗 *H. pylori* 抗体 (*H. pylori* 抗体)、胃癌関連一塩基多型 (SNP) である *Prostate Stem Cell Antigen (PSCA)* rs2294008 や *Mucin 1 (MUC1)* rs4072037 との関連性を検討し、臨床における有用性について評価を行った。

京都分類は萎縮、腸上皮化生、皺襞腫大、鳥肌、びまん性発赤、regular arrangement of collecting venules (RAC) などの内視鏡所見から構成される。京都スコアは以下①~⑤のスコアの総計であり、0~8 と定義されている (表 1)。①萎縮スコア: 木村竹本分類による「なしと C1」が 0、「C2 と C3」が 1、「O1 から O3」が 2。②腸上皮化生スコア: 「なし」が 0、「前庭部に限局する」場合 1、「体部まで及ぶ」場合 2。③皺襞腫大スコア: 「なし」が 0、「あり」が 1。④鳥肌スコア: 「なし」が 0、「あり」が 1。⑤びまん性発赤スコア: 「なし」が 0、「軽度、あるいは、RAC+」が 1、「高度」が 2。

表 1 京都スコア

内視鏡所見	スコア 0	スコア 1	スコア 2
萎縮(木村竹本分類)	なし、C1	C2、C3	O1-O3
腸上皮化生	なし	前庭部	体部と前庭部
皺襞腫大	なし	あり	-
鳥肌	なし	あり	-
びまん性発赤	なし	軽度 (RAC+)	高度

第一章 京都分類を用いた内視鏡的胃炎診断と *H. pylori* 抗体の関連性

本邦における保険診療では *H. pylori* 感染診断に内視鏡検査は必須である。また、*H. pylori* 抗体検査は *H. pylori* 感染診断目的に広く用いられており、高抗体価は Lauren 分類のびまん性胃癌と、低抗体価は腸型胃癌と関連がある。しかし、内視鏡診断と *H. pylori* 抗体価の関連性について不明な点が多い。検討1では *H. pylori* 抗体価による内視鏡所見を含む臨床的特徴を比較した。*H. pylori* 抗体検査の問題点として、*H. pylori* 抗体 (E プレート ‘栄研’ H.ピロリ抗体 II) のカットオフ値は 10.0U/mL であるが、*H. pylori* 抗体カットオフ値陰性の中でも抗体価が比較的高値 (3.0-9.9U/mL: 陰性高値) であると低値の症例に比較して *H. pylori* 感染率が高く、その *H. pylori* 感染者は胃癌のリスクが高いことが挙げられる。検討2では *H. pylori* 抗体陰性高値例の *H. pylori* 感染者の内視鏡所見を含む臨床的特徴を検討した。

検討1) *H. pylori* 抗体価に基づく内視鏡所見の特徴

2016年9月~2017年8月にとよしま内視鏡クリニックにて上部消化管内視鏡 (EGD) と *H. pylori* 抗体検査を受け、*H. pylori* 感染の評価が初めてであった患者を対象とした。*H. pylori* 抗体価により A 群 (<3.0U/mL)、B 群 (3.0-9.9U/mL)、C 群 (10.0-49.9U/mL)、D 群 (≥50.0U/mL) に分けた。

874人が解析された。平均48.3歳、男性38.4%。A群は70.0%、B群は16.1%、C群は8.7%、D群は5.1%だった。C群はA群とB群に比し、有意に高齢であった。

対象全体の京都スコアは0.43だった。京都スコアはA群が0.11、B群が0.43、C群が1.92、D群が2.33だった(B群がA群より有意に高く、C群とD群がB群より有意に高かった)。京都分類の内視鏡所見である萎縮、腸上皮化生、皺襞腫大、鳥肌、びまん性発赤、RACは*H. pylori*抗体価と関連していた(表2)。

*H. pylori*抗体陽性者においてD群はC群に比較して、年齢60歳以上が少なく、鳥肌と重度萎縮が多かった。

表2 血清抗*H. pylori*抗体価に基づく内視鏡所見

<i>H. pylori</i> 抗体 U/mL	全体	A群	B群	C群	D群	P値
		< 3	3-9.9	10-49.9	≥ 50	
N	874	612	141	76	45	
京都スコア	0.43	0.11	0.43	1.92	2.33	< 0.001
重度萎縮, %	7.4	1.8	7.8	27.6	48.9	< 0.001
腸上皮化生, %	5.3	1.3	5.0	25.0	26.7	< 0.001
皺襞腫大, %	2.9	1.0	0.7	15.8	13.3	< 0.001
鳥肌, %	1.7	0.2	0.7	3.9	22.2	< 0.001
びまん性発赤, %	3.5	0.7	2.1	19.7	20.0	< 0.001
Regular arrangement of collecting venules, %	53.8	61.4	53.2	21.1	6.7	< 0.001

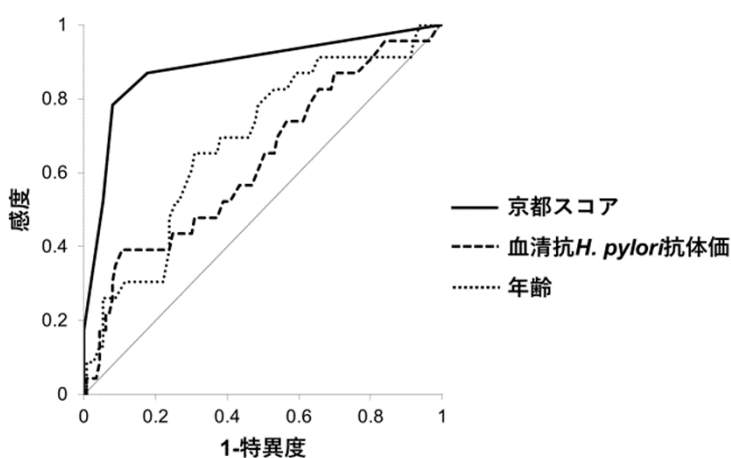
検討2) 血清抗*H. pylori*抗体陰性高値患者の内視鏡所見による*H. pylori*感染診断

2016年9月~2017年5月にとよしま内視鏡クリニックにてEGDを受け、*H. pylori*感染の評価が初めてで、*H. pylori*抗体が3.0-9.9U/mL(陰性高値)であった患者を対象とした。尿素呼気試験により*H. pylori*感染を診断した。

136人が登録された。平均46.4歳、男性39.0%、*H. pylori*抗体価平均5.25U/mL、京都スコア平均0.66、*H. pylori*陽性16.9%(23人)だった。

*H. pylori*陽性者は陰性者と比較して有意に高齢で、BMIが高く、*H. pylori*抗体価(5.97 vs. 5.11)、京都スコア(2.39 vs. 0.31)、萎縮スコア、腸上皮化生スコア、皺襞腫大スコア、鳥肌スコア、びまん性発赤スコアが高かった。*H. pylori*感染を予測する因子として年齢、BMI、*H. pylori*抗体価、京都スコアを多変量解析したところ、京都スコアが独立して*H. pylori*感染と関連していた。京都スコアと年齢、*H. pylori*抗体価について、*H. pylori*感染を予測するreceiver operative characteristics(ROC)曲線を図1に示す。ROC曲線下面積は京都スコアが0.89、年齢が0.68、BMIが0.65、*H. pylori*抗体価が0.63であった。*H. pylori*感染と関連

図1 *H. pylori*抗体陰性高値患者の*H. pylori*感染を予測するReceiver operative characteristics曲線



Toyoshima O et al. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(13): 1419-1428.より改変

する京都スコアのカットオフ値は2であった。

第二章 内視鏡所見と胃癌関連一塩基多型の関連性

胃癌の遺伝的素因としては遺伝性癌症候群、癌関連 SNP、家族歴がある。胃癌関連 SNP の遺伝子はゲノムワイド関連解析により *PSCA*、*MUC1*、*PLCE1*、3q13.31、5p13.1、6p21.1、*ATM*、12q24.11-12、20q11.21 が同定されている。*PSCA* SNP rs2294008 T アレルは胃癌と慢性萎縮性胃炎と関連し、C アレルは十二指腸潰瘍と関連しているが、rs2294008 は *H. pylori* 感染のしやすさとは関連していない。*MUC1* SNP rs4072037 A アレルは胃癌と関連がある。また、*PSCA* と *MUC1* SNP の組み合わせは胃癌と関連している。

内視鏡所見は胃癌リスクと関連しているが、内視鏡所見と遺伝的素因の関連性については不明な点が多い。検討 1 では、*PSCA* rs2294008 により患者を群分けし、内視鏡的、病理学的、血清学的胃炎の進展を比較した。検討 2 では、京都スコアを用い、内視鏡所見と *PSCA* rs2294008 や *MUC1* rs4072037 の関連性を検討した。

検討 1) 胃癌関連一塩基多型 *PSCA* と *H. pylori* 関連胃炎の進展との関連性

対象①2013年12月～2015年4月にとよま内視鏡クリニックにてEGDを受けた *H. pylori* 陽性者。木村竹本分類の closed type を“内視鏡的軽度胃炎”、open type 萎縮を“内視鏡的重度胃炎”、背景胃粘膜の好中球活動の地勢学的分布に基づき「前庭部優位活動性胃炎と非活動性胃炎」を“病理学的軽度胃炎”、「体部優位活動性胃炎と汎活動性胃炎」を“病理学的重度胃炎”、血清ペプシノゲン I/II 比>3 を“血清学的軽度胃炎”、ペプシノゲン I/II 比≤3 を“血清学的重度胃炎”と定義し、患者を群分けした。対象②本研究の共同研究者である Tanikawa らの以前のデータを使用した [Tanikawa et al. Nat Genet 2012. DOI: 10.1038/ng.1109]。2001年1月～2005年11月に愛知がんセンターにて rs2294008 を測定した *H. pylori* 陰性 control と 2008年4月以降にバイオバンク・ジャパンに登録されて rs2294008 を測定した胃癌患者。

対象①では280人の *H. pylori* 陽性者が登録された。対象②では、509人の *H. pylori* 陰性 control と 2329人の胃癌患者が登録された。

表 3 に *H. pylori* 感染-胃炎-胃癌進展経路における *PSCA* rs2294008 ジェノタイプの頻度を示した。*H. pylori* 陰性 control と比較して胃癌患者は T アレルの頻度が高かった。*H. pylori* 陽性者は *H. pylori* 陰性 control とアレルの頻度に差がなかった。*H. pylori* 陽性者の中で、内視鏡的重度胃炎は内視鏡的軽度胃炎に比較して T アレルの頻度が高かった。また、内視鏡的重度胃炎患者は *H. pylori* 陰性 control に比して、T アレルの頻度が高かった。一方、内視鏡的重度胃炎と胃癌患者の *PSCA* ジェノタイプの頻度に有意な差はなかった。

病理学的胃炎と血清学的胃炎についても rs2294008 多型の頻度について内視鏡的胃炎と同様の結果を得た。

表 3 胃癌進展経路における *PSCA* rs2294008 ジェノタイプの頻度

症例	対象	症例			対象			T アレル対 C アレル	
		CC	CT	TT	CC	CT	TT	オッズ比	P値
胃癌	<i>Hp</i> control	201	1087	1041	65	264	180	1.34	<0.001
<i>Hp</i> +	<i>Hp</i> - control	41	120	119	65	264	180	1.12	0.199
重度胃炎, <i>Hp</i> +	<i>Hp</i> - control	12	60	66	65	264	180	1.44	0.007
重度胃炎, <i>Hp</i> +	軽度胃炎, <i>Hp</i> +	12	60	66	29	60	53	1.62	0.013
胃癌	重度胃炎, <i>Hp</i> +	201	1087	1041	12	60	66	0.93	0.535

オッズ比は C アレルを参照として計算された。*Hp*-: *H. pylori* 陰性、*Hp*+: *H. pylori* 陽性。

検討 2) 京都分類を用いた内視鏡所見と胃癌関連 SNP *PSCA* と *MUC1* の関連性

対象は2013年12月～2016年1月にとよしま内視鏡クリニックにてEGDを受け、*PSCA* SNP rs2294008と*MUC1* SNP rs4072037を測定した患者。

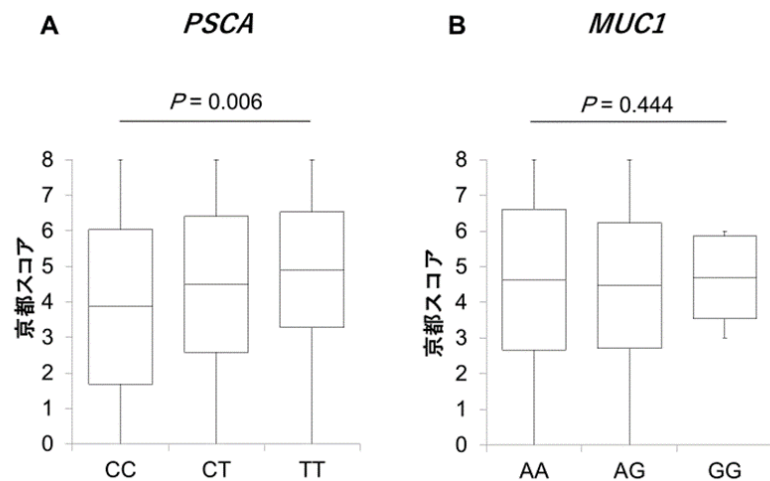
323人が登録された。rs2294008 ジェノタイプはCC 52人、CT 140人、TT 131人、rs4072037 ジェノタイプはAA 211人、AG 85人、GG 10人、未測定 17人であった。平均 50.1 歳、男性 50.8%だった。*H. pylori* 感染陽性は 88.2%、京都スコアは平均 4.56 であった。

rs2294008 と rs4072037 は年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、胃癌家族歴、*H. pylori* 感染率と関連を認めなかった。京都スコアは rs2294008 T キャリアで CC ジェノタイプに比し高かった(4.70 vs. 3.87)。各項目の比較では、萎縮スコア(1.41 vs. 1.02)、皺襞腫大スコア(0.50 vs. 0.35)、びまん性発赤スコア(1.75 vs. 1.54)が T キャリアで CC ジェノタイプより高かった。一方、京都スコアと rs4072037 多型の関連性は認められなかった。*PSCA* と *MUC1* ジェノタイプ別の京都スコアを箱ひげ図として図 2 に表した。

多変量解析にて、京都スコアは *PSCA* rs2294008 多型に患者背景因子とは独立して関連していた。

図 2 *PSCA* と *MUC1* SNP ジェノタイプによる京都スコア

箱ひげ図は京都スコアの平均値を表している。(A) *PSCA* SNP rs2294008 による京都スコア。(B) *MUC1* SNP rs4072037 による京都スコア。



Toyoshima O et al. *J Clin Biochem Nutr.* 2020 In press. より改変

結語

本研究により、「京都分類」を用いた胃炎の内視鏡診断が *H. pylori* 抗体価や胃癌関連 SNP の遺伝子である *PSCA* と関連していることが明らかになった。これは、内視鏡的胃炎診断が *H. pylori* 感染や胃癌リスクの指標と関連していることを示している。実臨床において、より侵襲的な手技である生検を行わず、内視鏡診断により *H. pylori* 感染や胃癌リスクを的確に推定できることは意義がある。

今後、内視鏡診断と *H. pylori* 感染や胃癌リスクの関連性について、更なる検討が望まれる。