

論文内容要旨

論文題目

Helicobacter pylori 感染およびその除菌と大腸癌との関連性

責任講座：内科学第二（消化器内科学）講座

氏 名： 土屋 裕子

【内容要旨】（1,200 字以内）

【背景】 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染は胃癌の重要な要因である一方、*H. pylori* と大腸癌との関連については一定の見解はない。またヒトでの *H. pylori* 除菌と大腸腫瘍罹患を検討した報告も 5 編に留まる。そこで *H. pylori* 感染および除菌が大腸癌罹患に与える影響を疫学的に解析した。

【方法】PubMed 検索式: *Helicobacter pylori* AND (adenoma OR colonic polyps OR colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colon cancer OR colonic neoplasms) で 2001～2023 年の文献 924 編を抽出し、精査の上、39 編を対象とし研究方法毎にメタ解析を行った。次に山形コホート研究のベースライン(BS)調査で *H. pylori* 抗体検査を受け自己記入式問診票に回答した一般住民 14,859 名を対象に、癌登録と問診票から大腸癌群 173 名と対照群に分け症例対照研究を行った。血清 *H. pylori* 抗体価、pepsinogen 値と除菌歴の問診票結果から未感染、持続感染、除菌成功群を同定し、ロジスティクス回帰分析にて各群の大腸癌のオッズ比 (OR) を算出した。さらに BS 時に消化器癌既往や腸管切除歴、データ欠損のある者を除外した 10,629 名を対象に前向き研究を行った。未感染、持続感染、除菌成功群に分類し、Cox 比例ハザードモデルで各群の大腸癌罹患のハザード比 (HR) を算出した。また 5 年後調査の除菌歴から持続感染群のうち新規の除菌成功者を同定し除菌成功群に含め、除菌歴不明な者を除外し 6,417 名での解析も行った。

【結果】メタ解析による *H. pylori* 感染の大腸癌の統合 OR (95% CI) は横断研究で 1.95 (1.42–2.69)、症例対照研究で 1.19 (1.12–1.27)、コホート研究で 1.99 (1.24–3.21) であった。Funnel plot はいずれも対称性であった。山形コホートを用いた症例対照研究の大腸癌の調整 OR は、持続感染群で 1.62 (1.04–2.53)、ABC 分類で C + D 群は 1.71 (1.12–2.62) であった。前向き研究の追跡期間中央値は 10 年、大腸癌発症は 159 名で、その HR は高年齢、男性、BMI や腹囲、WhtR 高値、喫煙、飲酒、糖尿病、高血圧症、高脂血症で有意に高かった。多変量解析では持続感染群の大腸癌 HR は 1.49 (1.01–2.20) であった。5 年後調査に基づく再分類をした解析では、未感染群に比し持続感染群の大腸癌 HR は 2.69 (1.64–4.41)、持続感染群に比し除菌成功群では 0.50 (0.30–0.83) であった。

【結論】 *H. pylori* 感染は大腸癌の独立したリスク因子であり、胃炎の進展は大腸癌リスクと関連した。*H. pylori* 感染は大腸癌罹患にも重要な役割を果たし、その除菌は大腸癌発症を抑制させる可能性がある。

2024 年 12 月 25 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 土屋 裕子

論文題目： *Helicobacter pylori* 感染およびその除菌と大腸癌との関連性

審査委員：主審査委員 伊藤 吏

副審査委員 元井 冬彦

副審査委員 山口 浩明



審査終了日： 2024 年 12 月 23 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は胃癌の重要な要因であるが、大腸癌との関連については一定の見解はなく、*H. pylori* 除菌と大腸癌罹患の関係を検討した研究もごく限られている。今回申請者は、*H. pylori* 感染および除菌が大腸癌罹患に与える影響を検討するために、メタ解析ならびに山形コホートをを用いた疫学的検討を行った。

メタ解析による *H. pylori* 感染と大腸癌のオッズ比 (OR) は 1.19~1.99、大腸癌+Advanced adenoma の OR は 1.92、Advanced adenoma の OR は 1.82、大腸腺腫の OR は 1.37~1.48 といずれも有意な OR で、*H. pylori* 感染と大腸腫瘍の関連を認めた。

山形コホートをを用いた症例対照研究では、除菌歴、*H. pylori* 抗体価、Pepsinogen 法の結果により症例を「未感染群」、「持続感染群」、「除菌成功群」に分類して検討を行い、未感染群に比較し、持続感染群では大腸癌の OR は 1.62 倍と有意に高く、胃粘膜萎縮を示す Pepsinogen 法陽性症例では OR が 1.71 と有意に高いことを示した。

さらに、山形コホートではベースラインから 5 年後に再調査を行い、この 5 年間で新たに *H. pylori* 除菌を受けたか否かを確認しているが、5 年後調査を加味した対象者の前向き検討では、持続感染群を基準とした際の未感染群のハザード比 (HR) は 0.37 と有意に小さく、除菌群の HR は 0.50 と有意に小さい値を示した。また、5 年後調査を加味した対象者によるカプランマイヤー法による検討では、持続感染群に比較して除菌成功群は有意に低い大腸癌罹患率を示した。これまでの海外からのメタ解析やコホート研究の既報を踏まえると、今回の申請者が行った研究の結果は「*H. pylori* 感染は大腸癌リスクに関連し、その除菌治療は大腸癌予防に繋がる可能性がある。」という新たな仮説の形成につながるものと考えられた。

本研究は新規性もあり、従来から言われている胃癌に加えて、大腸癌に対する *H. pylori* 感染の検査や、除菌治療の新たな意義を提言しており、社会的意義も大きいと評価された。審査課程で一部指摘された 5 年後調査を加味した際の「未感染群」、「持続感染群」、「除菌成功群」の複雑な振り分けや取扱いについて、わかりやすく解説し、論文を修正することが可能であれば、本審査委員会は、本研究論文が博士 (医学) の学位授与に値すると判定した。

(1, 200字以内)