

〔結果〕

7,566 例, 25,567 人年の観察で, 173 例 (男性 58 例, 女性 115 例) 計 177 件の悪性腫瘍の発症が確認された (重複癌 2 例, 3 重複癌 1 例). 内訳は, 肺癌 34 例, 胃癌 30 例, 乳癌 20 例, 悪性リンパ腫 20 例, 結腸直腸癌 13 例, 前立腺癌 8 例, 子宮癌 8 例などであった. 年齢性調整後罹患率は 10 万人年当たり 437.1 であった. SIR は全体では 1.18 (95%CI 1.02-1.37) と軽度だが有意に高く, 男性 1.29 (95%CI 0.99-1.67), 女性 1.13 (95%CI 0.94-1.36) であった. 罹患部位別では悪性リンパ腫 6.07 (95%CI 3.71-9.37), 肺癌 2.29 (95%CI 1.57-3.21) と高く, 結腸直腸癌 0.49 (95%CI 0.26-0.83) と低かった. 悪性腫瘍発症に関する危険因子は, 男性 (ハザード比: HR 2.24, $p < 0.001$), 高齢 (HR 1.05, $p < 0.001$) であった.

〔考察〕

本研究は日本の RA 患者における悪性腫瘍発症に関して SIR を用いて検討した最初の報告である. 悪性腫瘍発症事象の把握は患者による IORRA 調査での自己報告に基づいて診療録で確認した. 腫瘍発症後通院できず IORRA 調査に参加できなかった例が存在するため, 本結果が過小評価になっている可能性もあるが, 本研究により RA 患者の悪性腫瘍発症比は日本人一般集団よりも軽度に高いことが示された. 罹患部位別では悪性リンパ腫, 肺癌で高く, 結腸直腸癌は低く, この傾向は欧米 RA 患者と同様であった.

〔結論〕

日本人 RA 患者での悪性腫瘍発症比は日本人一般集団と比べて軽度に高いことが明らかとなった.

論文審査の要旨

関節リウマチ患者における悪性腫瘍の罹患率を推計し, さらに, 発症に関連する危険因子を分析した研究である. 対象は, 前向きコホートとして, 追跡調査を行っている患者で 6 ヶ月毎に収集されたデータベースの統計解析を行っている. その結果, 患者 7,566 症例中 177 名に悪性腫瘍の発生が確認された. 日本人全体の罹患率を基準として標準化罹患比 (SIR) を算出したところ, 悪性腫瘍全体では SIR が 1.18 倍とわずかだが, 有意な増加が検出された. 部位別では悪性リンパ腫, 肺癌が有意に高く, 結腸直腸癌が有意に低いという結果が得られた.

本研究において申請者は, 前向きコホート研究の特徴をよく理解した上で適切かつ高度な統計分析を実施し, 疫学および統計学の方法について十分な知識と能力を有することを示した. さらに本研究の結果は, 関節リウマチ治療に関連する悪性腫瘍の発症について重要な知見を示しており, 医学博士としての研究能力を十二分に示したと判断する.

| | |
|---------|--|
| 氏名 | フルカワマイコ 古川真依子 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第 2688 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 23 年 7 月 15 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者) |
| 学位論文題目 | Low-dose aspirin delays gastric healing after <i>Helicobacter pylori</i> eradication (低用量アスピリンはヘリコバクターピロリ除菌後の胃粘膜障害の治癒過程を遅延させる) |
| 主論文公表誌 | Internal Medicine 第 50 巻 951-959 頁 2011 年 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 立元 敬子 (副査) 教授 柴田 亮行, 山口 直人 |

論文内容の要旨

〔目的〕

Helicobacter pylori (*H. pylori*) の持続感染は慢性胃炎、胃潰瘍および胃癌の主たる原因であり、*H. pylori* 除菌により胃粘膜障害が改善すると言われている一方、アスピリンや非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) は胃十二指腸粘膜障害の原因として知られている。しかし、*H. pylori* 除菌に対する低用量アスピリンの影響についての報告はない。今回、*H. pylori* 除菌後の胃粘膜の治癒過程に低用量アスピリンが与える影響について内視鏡的特徴像を評価し検討した。

〔対象および方法〕

2001年から2008年に当院で上部消化管内視鏡を施行した12,887名の患者から無作為に抽出した*H. pylori* 感染者と非感染者100名ずつを対象に、*H. pylori* 陽性の内視鏡的特徴像として胃体部のびまん性発赤 (diffuse redness: DR) を、*H. pylori* 陰性の特徴像として前庭部の櫛状発赤 (reddish streaks: RS) を仮定し、それぞれの感度、特異度を求めた。さらに*H. pylori* 除菌に成功した101名を対照群 (89名) と低用量アスピリン群 (12名) に分け、除菌後6ヵ月、1年、5年後の内視鏡像の変化 (DRの消失、RSの出現) を観察した。

〔結果〕

DRの*H. pylori* 陽性に対する感度は96%、特異度は92%、RSの*H. pylori* 陰性に対する感度は100%、特異度は60%であり、除菌後DRは消失し、RSは出現する傾向にあった。対照群で除菌後のDR消失率は6ヵ月21%、1年96%、5年100%であり、またRS出現率は6ヵ月0%、1年10%、5年68%であった。一方、低用量アスピリン内服群ではDR消失率は除菌後6ヵ月で0%、1年で20%、5年で100%でありまた、RS出現率については1年までは0%、5年で50%であった。両群を比較すると、除菌後1年のDR消失率で20 vs 96% ($p < 0.05$) と有意差を認めた。

〔考察〕

今回の検討ではDRは*H. pylori* 陽性に、RSは*H. pylori* 陰性に特徴的な内視鏡像であり、その感度と特異度から信頼性の高い所見であり、内視鏡観察による*H. pylori* 感染の診断に有用と考えられた。また、低用量アスピリン群で*H. pylori* 除菌後のDR消失率が低いことが明らかとなり、低用量アスピリンの長期服用は*H. pylori* による胃粘膜障害の治癒を有意に遅らせる因子であることが示された。*H. pylori* 除菌後であっても、低用量アスピリン服用者は胃粘膜障害が遷延する可能性が高く、長期の経過観察が重要であると考えられた。

〔結論〕

低用量アスピリンは*H. pylori* 除菌後の胃粘膜障害の早期治癒過程を遅延させることが示唆された。

論文審査の要旨

Helicobacter pylori (*H. P.*) の持続感染は慢性胃炎、胃潰瘍などの原因とされ、除菌による胃粘膜障害の改善が確認されている。一方、抗血小板薬として頻用される低用量アスピリンの長期服用が、除菌後の胃粘膜に及ぼす影響は不明である。

本研究では、除菌成功例を低用量アスピリン服用群 (A群) と非服用群 (対照群) に分け、*H. P.* 感染に特徴的な内視鏡所見である胃体部のびまん性発赤 (DR) と *H. P.* 感染陰性所見である前庭部の櫛状発赤 (RS) について、除菌後5年間内視鏡で観察した。対照群のDR消失率は除菌後1年で96%、5年で100%であり、RS出現率は5年で68%であった。A群でのDR消失率は1年で20%、5年で100%、RS出現率は5年で50%であった。除菌後1年のDR消失率はA群が対象群に比べ有意に低く、胃粘膜障害の改善が明らかに抑制された。

低用量アスピリンが*H. P.* 除菌後の胃粘膜障害の早期治癒過程を遅延させることから長期観察の重要性が示され、臨床的かつ学術的に価値ある論文である。