

氏名	まつもと さとひろ 松本 吏弘
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 678 号
学位授与年月日	平成 25 年 12 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	内視鏡胃がん検診の有効性を評価するための臨床研究
論文審査委員	(委員長) 教授 菅野 健太郎 (委員) 教授 松岡 裕之 准教授 早田 邦康

論文内容の要旨

1 研究目的

近年、日本では内視鏡検査による胃がん検診が多くの地域で導入されてきている。内視鏡検診の意義は、早期胃癌の発見と、何よりも期待されるものとしては生命予後の改善である。X 線検診には死亡率減少効果を証明するに値する報告が数多くみられるが、内視鏡検診については、死亡率減少効果を評価したエビデンスレベルの高い報告はなく、本邦の胃がん検診ガイドラインでは、内視鏡検診は胃がん検診として勧められないと評価されている。

今回我々は、4つの臨床研究を行うことで内視鏡検診の有効性について検討を行った。

2 研究方法

上五島は長崎県に帰属する離島であり、島内の人口は約 21,000 人である。上五島町での胃がん検診は、1996 年より X 線検診から全面的に内視鏡検診に切り替わり、10 年以上が経過している。今回の研究はすべて上五島在住者を対象として行った。上五島町の人口は約 7,000 人、そのうち住民検診対象者は約 3,000 人であり、年間受診者はおよそ 700~1000 人である。住民検診は 40 歳以上で上五島在住の住民であれば無料で受けられ、上五島町の内視鏡検診は全例上五島病院で経口内視鏡検査により行われた。同院は病床数 186 床の総合病院で、上部内視鏡検査数は年間約 3,000 件である。

検診受診者リスト、住民リストについては長崎県新上五島町役場より情報提供を受け、胃癌死亡者リストについては長崎県癌登録のデータを用いた。

対象および研究デザインがそれぞれ異なる 4 つの臨床研究を行った。

① 1991~1995 年に胃がん検診として X 線検診を行った延べ 4,261 例と、1996~2003 年に内視鏡検診を行った延べ 7,178 例を対象とした。内視鏡検診導入前後における胃癌年齢調整死亡率と標準化死亡比 (Standardized Mortality Ratio: SMR) を解析した。

② 2000 年 4 月~2004 年 3 月に X 線検診のみを受診した 1,425 例、内視鏡検診のみを受診した 2,264 例、上五島に在住する 40 歳以上の住民で、1996 年 4 月~2004 年 3 月に胃がん検診を

受診していない6,284例を対象とした。上記のX線検診群、内視鏡検診群、未受診群の3群において、性別、年齢をマッチングさせ、3群それぞれの胃癌の累積死亡率および検診内容別の胃癌死亡に対するハザード比を解析した。

③ 上五島の在住者を対象として、2000年～2005年に胃癌と診断された186症例を対象とした。検診受診群と非受診群の2群において臨床背景と胃がん検診受診による胃癌死亡のオッズ比を算出し、胃癌の累積生存率について解析を行った。次に、サブ解析として内視鏡検診地区とX線検診地区に区分し、それぞれの地区において上記と同様に検診受診群と非受診群の2群において解析評価を行った。

④ 1984～2004年に上五島病院で胃癌と診断され、診断時に65歳以上であり、かつ予後追跡可能であった116症例を対象とした。65～79歳を高齢者、80歳以上を超高齢者と定義し、高齢者、超高齢者別に検診群、非受診群の2群における累積生存率について解析を行った。

3 研究成果

① 1994年～2006年に36例が胃癌死し、34例(94.4%)が検診未受診者であった。内視鏡検診導入前後の胃癌年齢調整死亡率(男性:女性,人口10万対)は、導入前51.9:26.6、導入後28.0:6.9であった。導入前後のSMRに関しては、導入前では男性1.04、女性1.54、導入後では男性0.71、女性0.62であった。

② 2000年4月～2008年12月に、X線検診群は18例、内視鏡検診群は12例、未受診群は10例の計40症例の胃癌が発見された。胃癌発症者40例において観察期間内に胃癌死した症例は10例であり、X線検診群1例、内視鏡検診群1例、未受診群8例であった。累積死亡率は、X線検診群と内視鏡検診群では有意差はみられなかったが、これら2群をそれぞれ未受診群と比較した場合において有意に未受診群の死亡率が高い結果となった($p = 0.0073$)。内視鏡検診群を1とした時のハザード比は、X線検診群1.000(95% CI: 0.063-15.992, $p > 0.9999$)、未受診群8.000(95% CI: 1.000-63.975, $p = 0.0499$)であった。

③ 内視鏡検診、X線検診ともに検診発見時の胃癌の病期分類は、検診受診群ではIA期が多く、検診未受診群ではIV期が多かった。非受診者に対する内視鏡およびX線検診受診者の胃癌死亡のオッズ比は、0.091(95% CI, 0.027-0.308; $p < 0.0001$)であり、累積生存率は、受診群で有意に高かった($p < 0.0001$)。検診の種類別では、内視鏡検診地区における非受診者に対する内視鏡検診受診者の胃癌死亡のオッズ比は、0.117(95% CI, 0.013-1.056; $p = 0.0525$)であり、X線検診地区における非受診者に対するX線検診受診者の胃癌死亡のオッズ比は、0.086(95% CI, 0.020-0.376; $p < 0.0001$)であった。累積生存率は内視鏡検診地区とX線検診地区ともに検診群が有意に高かった。

④ 検診群では内視鏡的粘膜切除術(Endoscopic Mucosal Resection: EMR)症例($p = 0.0041$)、I期胃癌症例($p < 0.0001$)が有意に多く、手術不能症例が少数であった($p = 0.0144$)。高齢者

群の胃癌5年生存率は、検診群 88.9%、非受診群 57.9%と検診群において有意に高く ($p = 0.0002$)、超高齢者群の胃癌5年生存率は、非受診群 42.7%に対して、検診群では観察期間中の胃癌死はみられなかった。

4 考察

X線検診による胃癌死亡率の減少効果については、多くの研究により証明されているが、内視鏡検診については、死亡率減少効果についての報告が少ない。

上五島町の検診受診例を対象とし、内視鏡検診導入前後における直接法：年齢調整死亡率、間接法：SMRの両者を解析し、いずれも長崎県と比較した。年齢調整死亡率に関しては、女性においては明らかに長崎県のそれを下回っており、男性においても全体的に下回る結果であり、SMRの低下も認められた。

内視鏡検診群、X線検診群および検診未受診群における後ろ向きコホート研究では、内視鏡検診群、X線検診群ともに検診未受診群と比べて有意に胃癌死の減少を認めた。内視鏡検診群とX線検診群の比較においては、全体のサンプルサイズや胃癌死亡数が少ないが、内視鏡検診は、胃癌死減少に関して有効性が証明されているX線検診に劣っていないことが示された。さらに胃癌罹患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、内視鏡検診、X線検診ともに検診発見時の胃癌の病期分類は、検診受診群ではIA期が多く、検診未受診群ではIV期が多く、内視鏡検診受診による胃癌死亡リスクの低下が認められ、内視鏡検診はX線検診と少なくとも同等の胃癌死抑制効果が期待されると思われる。

高齢者を対象とした際の内視鏡検診の有効性については、高齢者、超高齢者ともに検診群において、早期胃癌および内視鏡治療症例の占める割合が高く、5年生存率も有意に高かった。65～79歳の高齢者では積極的に検診を介入すべきと考えられ、80歳以上の超高齢者に関しても、パフォーマンスステータスなどを考慮した上で積極的に検診を介入すべきと考える。

5 結論

内視鏡検診ではX線検診に比して胃癌発見率が高く、上五島町における胃癌年齢調整死亡率、SMRはともに経年的に減少した。内視鏡検診は未受診者との比較において胃癌死亡率減少効果を認め、さらに、胃癌罹患者においても内視鏡検診受診により、胃癌死亡のリスクを低下させた。また、高齢者においても同様に内視鏡検診の有効性が示された。

論文審査の結果の要旨

松本吏弘氏の学位論文「内視鏡胃がん検診の有効性を評価するための臨床研究」は、氏らが勤務していた長崎県上五島での内視鏡による胃がん検診のデータをいくつかの異なる視点から解析した研究である。試問においては、それぞれの章別の研究の関連性が不明確であり、章別のデータ間の食い違いなどが見られたこと、内視鏡検診の有用性を強調するあまり、データの解釈や考察が不十分であることなど、多数の問題点が指摘され、論文提出前の吟味が不十分であるという

指摘がなされた。試問でのこれらの問題点に対して、氏は誠実かつ適切に対応し、本論文で得られたデータに基づいた内視鏡的胃がん検診の限界を十分認識するとともに、指摘された問題点に関する適切な修正を行って、論文全体の整合性が高めることとした。本研究は、離島勤務という困難な条件下において、地域の予防医学に貢献するだけでなく、国際学術誌に英文論文を発表してきた氏の意欲と実績、また今後の研究の継続と発展への意気込みを審査委員全員が高く評価し、合格と判定した。

試問の結果の要旨

松本吏弘氏の学位論文「内視鏡胃がん検診の有効性を評価するための臨床研究」は、氏らが長崎県上五島病院で行っている内視鏡による胃がん検診のデータをいくつかの異なる視点から解析した研究である。とくに、上五島町での胃がん検診が内視鏡に変更になって従来のX線検診との比較したデータ（本論文 III 章）、ならびにX線あるいは内視鏡検診による胃がん早期発見効果、死亡率抑制効果による胃がん検診と比較したデータ（本論文 IV 章、V 章）に関しては、すでに英文論文として発表、あるいは発表予定となっている。しかし、各検討内容の整合性の問題や、それぞれのデータに対する解釈が吟味されていないなどの多数の問題点が指摘され、データの追加も必要と考えられた。しかし、修正論文においてはこれらの指摘された問題点に対して、適切に対応がなされた。本論文の内容が国際学術誌に英文論文として発表されており、非専門医による内視鏡的胃がん検診の効果と限界を明らかにする意義を有していることから、本学の医学博士の資格に値する研究であると審査員一致して判定した。