

氏名	高山 敬子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博乙第 3067 号
学位授与年月	令和 5 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	ヘリコバクター・ピロリ抗体（ラテックス法）の考察とピロリ未感染予測式の開発

主査	筑波大学教授	博士（医学）	鈴木 広道
副査	筑波大学教授	博士（人間・環境学）	森川 一也
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	明石 義正
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	笹原 信一郎

論文の内容の要旨

高山 敬子氏の博士学位論文は、血清ピロリ抗体キット(ラテックス免疫比濁法)の最適カットオフ値及び新たなヘリコバクター・ピロリ未感染予測式を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

第 1 章では、著者は本論文の研究背景として、ヘリコバクター・ピロリ菌感染について先行研究に基づいてまとめている。本邦で胃がんはがん死亡数の男女計 3 位（2020 年）を占め、主な原因はヘリコバクター・ピロリ菌(以降、ピロリ菌)感染である。ピロリ菌除菌治療により胃がんの再発率が低下することが証明されている。血液検査による胃がんリスク層別化検診として、血清ピロリ抗体、ペプシノゲン(PG)法で 4 つに分類する方法（ABC 分類）が用いられているが、ABC 分類で定義されている血清ピロリ抗体のカットオフ値は酵素免疫測定法（EIA 法）で定められており、近年普及しているラテックス免疫比濁法(LIA 法)と異なること、胃がん低リスクと判別される層（A 群）に、ピロリ菌の現感染や偶然除菌が混入してしまい胃がん高リスク者を見逃すことが指摘されている。これらの背景を踏まえ、本論文全体の目的は、LIA 法を原理とした血清ピロリ菌抗体キットの最適カットオフ値を特定し、カットオフ値における診断精度について明らかにすると共に、胃がん高リスクを高い精度で判別する新たな方法を開発することであると述べている。

第 2 章では、LIA 法を原理とした血清ピロリ抗体検査の 1 つである LZ テスト ‘栄研’ H. ピロリ抗体(栄研 L) について、便中ピロリ抗原と内視鏡所見を指標とし、ピロリ菌の現感染 vs 未感染の最適カッ

トオフ値を定め、同カットオフ値における除菌適応の一次スクリーニング及び胃がんリスクの診断の両者における感度及び特異度について検討している。著者は、2019年1月から2020年2月の筑波大学附属病院つくば予防医学研究センター受診者（ピロリ菌未感染414名、現感染38名、偶然除菌30名）を後ろ向きに解析し、最適カットオフ値が4 U/mLであることを明らかにした。本研究でのカットオフ値（4 U/mL）とメーカー推奨のカットオフ値（10 U/mL）の比較において、除菌適応の一次スクリーニングでは、感度は順に92.1%、86.8%、特異度は順に92.6%、97.1%であり、本研究のカットオフ値（4 U/mL）を使用することで、現感染を2名多く拾い上げることが可能であることを明らかにした。胃がんリスクの診断では、本研究のカットオフ値（4 U/mL）で感度は67.6%であり、メーカー推奨のカットオフ値では感度は60.3%であることを明らかにした。以上より、著者は、本研究のカットオフ値（4 U/mL）が除菌適応の一次スクリーニングとして有効である可能性を示し、一方で胃がんリスクの診断に関しては抗体単独では不十分であることを明らかにした。

第3章では、第2章における研究成果を踏まえ、真のピロリ菌未感染と胃がん高リスク群を判別するための非侵襲的かつ精度の高い未感染予測式の開発を目的として、ヘリコバクター・ピロリ抗体に年齢とPG値を加え、ロジスティック回帰分析を用いて検討している。著者は2017年4月から2019年4月の筑波大学附属病院つくば予防医学研究センターの受診者（未感染528名、現感染97名、偶然除菌59名）を後ろ向きに解析し、年齢、血清ピロリ抗体、PGIそしてPGIIの因子が未感染予測式の開発に有効であることを明らかにした。更に、これらの変数を組み合わせた、新規予測式（ $P = 1 / (1 + e^{-X})$ ）、 $X = 7.0158 - 0.0869(\text{年齢}) - 0.4120(\text{血清ピロリ抗体}) + 0.0784(\text{PGI}) - 0.3259(\text{PGII})$ 、 $P \geq 0.8135$ ）を4-parameter modelとして開発した。未感染予測式と既存のABC分類を改変したmodified ABC分類の間で診断精度を比較すると、未感染診断の特異度は未感染予測式（カットオフ値0.8135）において、modified ABC分類（カットオフ値<3 U/mL）と比較し高く（88.5% vs 82.7%）、感度も高い（93.2% vs 86.6%）ことを明らかにした。未感染予測式（カットオフ値0.8135）を使用することでmodified ABC分類（カットオフ値<3 U/mL）よりも胃がん高リスクを未感染と誤診する人数が27名から18名に減少し未感染を胃がん高リスクと誤診する人数も71名から36名に減少する事を明らかにした。血清ピロリ抗体に年齢、PG等の非侵襲的な因子を加え複合的に診断する未感染予測式は、人間ドック等で侵襲的な内視鏡検査を施行する前の一次スクリーニング検査として従来のmodified ABC分類より有用である可能性を示唆した。

第4章では、総括として、著者が特定した栄研Lの最適カットオフ値（4 U/mL）は、除菌適応の一次スクリーニングとしては有用であるが、胃がんリスクの診断に関しては抗体単独では不十分であることに言及している。ABC分類の課題解決を目的とした新たなピロリ菌未感染予測式の開発に対しては、年齢、血清ピロリ抗体、PGI、PGIIの4因子を用いた4-parameter modelが、既存のmodified ABC分類と比較し有用性があり、新たな予測式として言及している。本予測式の臨床現場における活用として、ABC分類同様非侵襲的であり、且つ、感染状態を確率的に把握できることであり、ABC分類と大きく異なる点である。確率を受診者に提示することで、受診者に精査を勧める過程でも活用できると筆者は言及している。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、血清ピロリ抗体キット(LIA法)の最適カットオフ値を示し、更に、年齢、血清ピロリ抗体、PGI、PGIIの4因子を用いた新たなヘリコバクター・ピロリ未感染予測式を開発した。本未感染予測式は、従来の予測式より精度が高く、更に感染状態を確率的に把握できるため、新規性があるのみならず、臨床的にも意義があり、高く評価される。

令和5年1月12日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。