京都大学	博士（医学）	氏　名	井上　立崇
論文題目	Risk of gastric cancer after Roux-en-Y gastric bypass. (ガストリックバイパス術後の胃癌リスク)		

（論文内容の要旨）

背景：現在病的肥満に対するもっとも効果的な治療法は手術である。その標準術式の一つである Roux-en Y(RY)再建を伴う gastric bypass 手術(RYGB)では、胃の離断により食物は全胃体積の約 5%にすぎない近位の胃のみを通過し、遠位に位置する大部分の胃はバイパスされた状態で体内に残る。バイパスされた胃は食物と接しない非生理的な状態となり、経口的に挿入した内視鏡での観察も困難となる。一般的に胃・十二指腸潰瘍に対する胃切除術後の残胃発癌頻度は手術を受けていない群と同等かより高いことが知られており、本邦など胃癌頻度の高い地域では RYGB 後胃癌が懸念される。一方実際に肥満に対して欧米で施行されている RYGB 後のバイパスされる遠位部の胃に発生する癌の報告は極めて少なく、発癌頻度は低いことが推測されている。

目的：RYGB 後胃癌の頻度が低いのかどうかをラット発癌モデルで検討する。その機序を検討するために、RYGB の２つの大きな特徴である、１、RY 再建と２、胃がバイパスされ食物と接しなくなることそれぞれの発癌頻度への関与を検討する。また RYGB 後の胃内細菌数と胆汁逆流程度も調べ、発癌率との関係を検討する。

方法：Fischer-344 ラットに 1. RYGB (n = 20)、2.幽門輪離断により胃はバイパスせず十二指腸と空腸のみをバイパスする胃ポーチ作成のない RY 再建(duodeno-jejunal bypass:DJB、n = 20)、3. sham 手術(n = 15)のいずれかを行った。術後経口的に、N-methyl-N-nitrosourea (MNU)を連続(200 ppm)と断続(50mg/kg, 1/wk)との併用で投与した。16 週間後に犠死させ、胃の病理学的変化を検討した。胃内細菌数、胆汁濃度を術中及び犠死時に測定した。

結果：RYGB グループの発癌率 (3/13, 23%) は DJB (9/12, 75%)、sham (12/14, 86%)に比べ有意に低かった（p = 0.002）。RYGB 後の遠位胃は無菌の比率が有意に高く(53 vs 0 and 0%, p < 0.001)、胆汁濃度も有意に低かった(1.7 vs 10.7 and 9.1 μmol/l, p < 0.01)。

結論：経口的に摂取される発癌誘因物質がバイパスされた胃に接触しないことが RYGB 後の低い発癌頻度の原因であると考えられた。DJB でも sham と同様の発癌率が認められたことから RY 再建には発癌率を下げる効果は認められなかった。またバイパス胃での細菌数と胆汁逆流が少ないことも低い発癌率に寄与している可能性が考えられた。胃癌頻度の高い地域でも RYGB を安全に施行しうる可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

病的肥満に対する欧米における標準術式の一つは胃バイパス手術(GB)である。GB ではバイパスされる胃が残存するため、胃癌頻度の高い本邦ではこの術式を行うべきではないという意見がある。一方欧米での長期成績では胃癌発生の頻度は低いと報告されている。申請者らは GB 術後の胃癌発癌頻度、および発癌因子の探索のため以下の研究を行った。ラット GB モデルを作成して発癌剤を経口投与し、非 GB モデルと胃癌発生頻度を比較すると GB 群で有意に低下することが明らかとなった。その理由としては GB モデルでは発癌物質がバイパスされて胃に接触しないこと、胃内細菌数や胆汁逆流が少ないためと考えられた。また、Roux-en　Y 再建そのものは胃癌発生頻度に差を与えないことも明らかとなった。

胃癌発生には、H. pylori や高塩分食などの食生活が関与していることが知られている。食物が胃に接しないことで胃癌発生頻度が低下するという本研究の結論から、術前に H. pylori 感染が認められない患者であれば GB を行っても胃癌発生の危険性は低いと推測できる。

以上の研究は、GB 後の胃癌発生因子の解明に貢献し、今後増加すると予想される本邦での病的肥満患者への手術術式の選択に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 11 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降