

4. 胃 がん

I. 背 景

わが国の胃がんの年齢調整死亡率は昭和40年代から大きく低下してきているものの、平成14年の胃がんによる死亡は約5万人あり、胃がんの年齢調整死亡率は、男性では肺がんに次いで第2位、女性では依然第1位である。わが国においては、昭和35年から間接X線撮影を主体とした集団検診も本格化し、精密検査、内視鏡検査も含め、胃がん診断技術においては、世界最高水準である。

II. 診断方法

胃がんの早期発見のための方法としては、形態学的診断法として胃X線検査と上部消化管内視鏡検査があり、胃がんのハイリスクグループの絞り込みの方法として、血中ペプシノゲン値測定によるものやヘリコバクター・ピロリ菌に対する血清抗体価測定、腫瘍マーカー測定による方法がある。現在、最も広く行われている胃がん検診は、胃X線検査を用いる方法である。図に胃がん検診の流れ、表に各検査法の特徴を

示す。以下、それぞれの方法について述べる。

A. 胃X線検査による胃がん検診・診断

1. 方法

胃X線検査は発泡剤と造影剤(バリウム)を飲用後、透視下にて胃の状態を8~12枚程度のX線写真に撮影する方法(二重造影)である¹⁾。診療の場では直接撮影が用いられるが、近年、フィルムレスのDR(digital radiography)方式が普及しつつある。集団検診では100mmサイズのフィルムを用いた間接撮影が多い。

2. 胃がん検診における発見率、精度、有効性

胃X線検査による胃がん発見率を、平成14年度の日本消化器集団検診学会による全国集計²⁾でみると、要精検率9.8%、精検受診率70.4%、胃がん発見率0.11%である。発見胃がんの早期がん割合は60.9%であった。間接撮影で追跡期間が1年の場合、感度は84~91%、特異度は81~92%、陽性反応的中率は0.8~2.3%と報告されている³⁾。これまでになされているコホート研究や症例対照研究、地域相関研究の多くも、胃がん検診の有用性を支持している。さらに、メタアナリシスを用いた検討により胃がん検診に

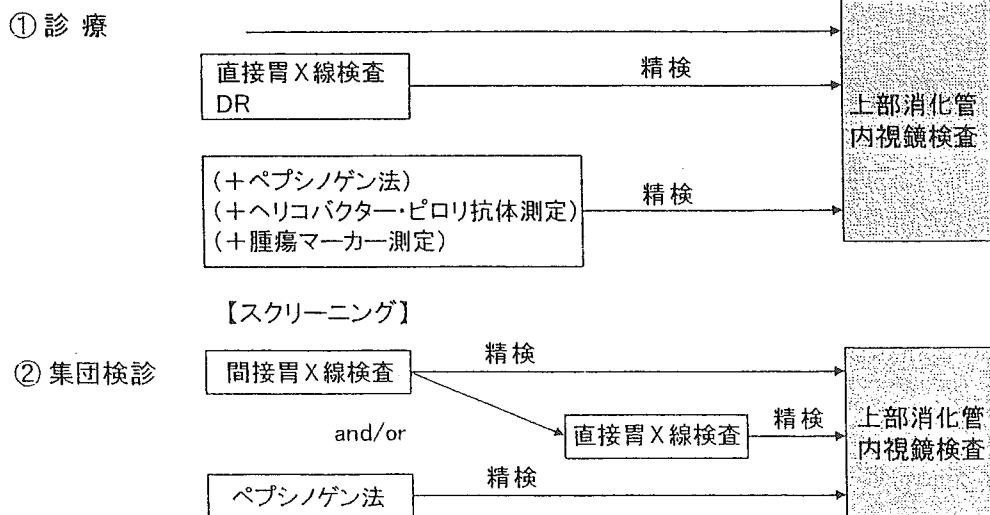


図 胃がん検診の流れ

表 各検査法の特徴

検査法	施行場所	胃がん 発見率	微細 診断	組織 (確定) 診断	偶発症	感染の 危険	X線 被曝
間接胃 X線検査	検診車(移動可)	○	△	×	+	—	+
直接胃 X線検査/DR	施設	○	○	×	+	—	+
ペプシノゲン法	どこでも可能	○	×	×	—	—	—
上部消化管内視鏡検査	施設	◎	◎	可能	++	+	—
ヘリコバクター・ピロリ抗体測定	どこでも可能	△	×	×	—	—	—
腫瘍マーカー測定	どこでも可能	×	×	×	—	—	—

◎優, ○良, △可, ×不可, ++やや多い, +ある, —ない

よる胃がん死亡率減少効果は男性で約60%, 女性で約50%と報告されている³⁾。

3. 偶発症

バリウム飲用により腹痛, 下痢, 便秘, 嘔吐などを生じることがあるが, これらのほとんどは軽度で一過性である。ごく稀に消化管穿孔や誤嚥を生じる。

4. 評価

以上のようなことをふまえ, がん検診の有効性評価に関する研究班³⁾は, 逐年の胃 X線検査は「検診による死亡率減少効果があるとする, 相応の根拠がある」とした。また, 現在行われている逐年の胃 X線検査を用いた胃がん検診を今後とも継続することを勧奨している。

B. ペプシノゲン法

1. 原理と方法

ペプシノゲン法とは, 血清ペプシノゲン(PG)値により胃がんの高危険群である萎縮性胃炎が診断できることによる, ハイリスク群の絞り込みである。ペプシノゲン I(PG I)は胃底腺領域から分泌され, ペプシノゲン II(PG II)は幽門腺やブルネル腺, 噴門腺からも分泌される。血液中の PG I および PG II を測定し, [PG I ≤ 70ng/ml かつ PG I/II 比 ≤ 3] を基準値として, これ以下の低値の者を陽性として, 上部消化管内視鏡検査による精密検査を勧める⁴⁾。陽性度は, [PG I ≤ 70 かつ PG I/PG II 比 ≤ 3] が(+), [PG I ≤ 50 かつ PG I/PG II 比 ≤ 3] が(2+), [PG I ≤ 30 かつ PG I/PG II 比 ≤ 2] が(3+)と細分類し, 萎縮が高度になるほど陽性度も上がり, 胃がん発

見率も上昇する。

2. ペプシノゲン法の胃がん発見率

ペプシノゲン法の感度は60~96%, 特異度は55~84%, 陽性反応適中率は0.6~2.5%と報告されている。同じ集団を対象にして X線検査による胃がん検診とペプシノゲン法による胃がん検診の精度を比較した報告では, 両法はほぼ同等の精度を有している。ただし, 発見されるがんの特徴は異なっており, X線検査およびペプシノゲン法両方とも要精査となるものは, 発見胃がんの約1/4にすぎない⁵⁾。そのため, ペプシノゲン単独法ではなく, X線併用法がすすめられている。また, 陽性者には定期的な精密検査でフォローする管理検診が推奨される。

3. 偶発症

受診者に対しては採血操作が必要となる。採血操作には稀ながら神経損傷などが報告されている。

4. 評価

ペプシノゲン法では, 発見がんの早期がん割合は高いが, 胃がん死亡率減少効果に関する有効性の評価についての研究は現在進行中である。

C. 上部消化管内視鏡検査

1. 適用

上部消化管内視鏡検査は, 検診や診療では精密検査として行われる。ごく一部の地域検診と個別検診ではスクリーニングとしても行われている。

2. 胃がん発見率

スクリーニングとして行われた場合の内視鏡による胃がん発見率は0.24%(うち早期がん割合は67.4%)で, これは同年度の間接 X線検査によ

る発見率 0.11% (同 60.9%) に比較し、高率である (平成 14 年度全国集計²⁾)。その他の胃疾患に関しても胃潰瘍が 3.8%、胃ポリープが 7.4% に発見されている。

3. 偶発症

日本消化器内視鏡学会の全国調査では、上部消化管内視鏡 (治療も含めて) に伴う偶発症の頻度は 0.007% である。偶発症は、前処置薬によるもの、穿孔、出血などが報告されている。内視鏡による観察と生検での死亡は 0.0002% (50 万件に 1 件) に認められている。また、内視鏡による肝炎ウイルスやヘリコバクター・ピロリ菌などの感染予防のために、十分な内視鏡の洗浄が必要である。

4. 評価

内視鏡検査は、X 線検査に比べ、微細な病変の診断能が高いこと、また、生検による組織検査で確定診断まで同時に可能であるという大きな利点を持つ。そのため、個別検診においては、はじめから内視鏡検査が行われることが増えてきている。しかし、集団検診においては、内視鏡検査が行われることは極めて少ない。その理由として、侵襲性、受診率、コスト、マンパワー、内視鏡洗浄などの問題点があげられる。

D. ヘリコバクター・ピロリ抗体測定

1. 方法

ヘリコバクター・ピロリ菌は WHO により胃がんの確実な原因 (definite carcinogen) とされている。その血清 IgG 抗体を測定して、その陽性者に精密検査を行う。ペプシノゲン法と併用して施行されている。

2. 特徴

これまで、ヘリコバクター・ピロリ抗体測定による胃がん検診に関する精度等の検討はなされていない。しかし、ピロリ抗体陽性者は非胃がんの者でも約 60% が陽性と判定されるため、偽陽性が高い (= 特異度が低い)。ペプシノゲン法との併用による胃がんの高危険群の設定に関して、いくつかの検討がなされている。

3. 偶発症

採血操作には稀ながら神経損傷などが報告さ

れている。

4. 評価

現時点では、胃がんのスクリーニング法としては、精度が劣り、陽性率が高いことから推奨されていない。ペプシノゲン法との併用の意義が、今後さらに検討されるものと思われる。

E. 血清腫瘍マーカー測定

1. 方法

希望者に対して有料で実施される人間ドックでは、血清腫瘍マーカー検査が行われている。その理由は、他のスクリーニングの検査法では見逃されてしまうがんを発見する契機となることがあるからである。多くの腺がんで上昇することのある CEA やシアリルルイス抗原 (CA-19-9, Span-1 など) が、その項目に取り入れられている。

2. 評価

腫瘍マーカーが高値でがんが発見された場合、治癒切除ができて再発率の高い進行がんの場合がほとんどであるので、費用対救命効果の点からは、その有効性を疑問視する意見が多い。しかし、人間ドックの場合、その目的が隠れている異常をできるだけ早く発見して、早期に治療することにより、希望者に実施するのであれば、この検査法の意義はあるといえよう。

参考文献

- 1) 今村清子, 細井董三, 馬場保昌, 北川晋二, 淵上忠彦, 渋谷大助. 新・胃 X 線撮影法 (間接・直接) の基準. 日消集検誌 2002; 40: 437-47.
- 2) 日本消化器集団検診学会全国集計委員会. 平成 14 年度消化器集団検診全国集計資料集. 日本消化器集団検診学会, 東京, 2004.
- 3) がん検診の適正化に関する調査研究事業研究班. 新たながん検診手法の有効性の評価報告書, 財団法人日本公衆衛生協会, 東京, 2001.
- 4) 厚生省がん研究助成金による「血清ペプシノゲン値による胃がんスクリーニングに関する研究」班. ペプシノゲン法ハンドブック. 東京: メジカルビュー社; 2001.
- 5) 吉原正治, 春間 賢, 隅井浩治. 胃癌の検診. 三木一正編: 図説消化器病シリーズ 7 胃悪性腫瘍, 東京: メジカルビュー社; 2000. p.132-41.

(日山 亨, 吉原正治, 北台靖彦)

Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer

MITSUHIRO FUJISHIRO

Introduction

Endoscopic resection of early gastric cancers (EGC) originated from the development of a polypectomy technique using high-frequency current to gastric polyps in 1968 [1,2], and it became popular as endoscopic mucosal resection (EMR) after the birth of a strip biopsy method in 1984 [3]. Endoscopic resection mainly has been developed not in Western countries but in Japan, probably because the incidence of gastric cancer and the tumor description are different between them [4]. Although decreasing in number, the incidence of gastric cancer was approximately 80 patients per 100 000 population in Japan and nearly half the patients had EGC [5]. The increasing ratio of EGC accelerates the development of various novel endoscopic resection techniques and, now, EGC with ulcer findings or with a large size, in any location, can be resected endoscopically using advanced techniques. In this section, indication, techniques, outcomes, and future perspectives of endoscopic resection are summarized.

Indication for Endoscopic Resection

Although various EMR methods had been developed and a large number of EGC had been resected endoscopically, however, surprisingly, there had been no official guidelines available for the treatment of EGC before the late 1990s and institutional differences in the selection of EMR candidates existed for a long time [6–10]. Empirical indication for EMR was intestinal-type mucosal cancers without ulcerative findings, ≤ 2 cm in size if elevated or ≤ 1 cm in size if depressed or flat. The Japanese Gastric Cancer Association issued the first version of their gastric cancer treatment guidelines in 2001, which showed that endoscopic resection was indicated for intestinal-type mucosal cancers without ulcerative findings, ≤ 2 cm in size, regardless of tumor morphology [11]. These criteria were determined by considering two aspects: being free of lymph node metastasis and the probability of successful en bloc resection. Con-

Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan
e-mail: mtfujish-kkr@umin.ac.jp

TABLE 1. Frequency of lymph node metastases in early gastric cancer

Criteria	Frequency (no. with metastasis/total number)	95% confidence interval
Intramucosal cancer Differentiated adenocarcinoma, no lymphatic vascular invasion, irrespective of ulcer findings, tumor ≤ 3 cm	0/1230	0%–0.3%
Intramucosal cancer Differentiated adenocarcinoma, no lymphatic vascular invasion, without ulcer findings, irrespective of tumor size	0/929	0%–0.4%
Intramucosal cancer Undifferentiated adenocarcinoma, no lymphatic vascular invasion, without ulcer findings, tumor ≤ 2 cm	0/141	0%–2.6%
Cancer with minute submucosal penetration ($\leq 500 \mu\text{m}$) Differentiated adenocarcinoma, no lymphatic vascular invasion, irrespective of ulcer findings, tumor ≤ 3 cm	0/145	0%–2.5%

Source: From Ref. [12]

sidering patient quality of life, technical factors should be excluded from determining the indication criteria of EMR as much as possible. If the technical problems are overcome, indication could be expanded to all those tumors that have been described as node-negative tumors (Table 1) [12]. Newly developed EMR methods using cutting devices, which is categorized as endoscopic submucosal dissection (ESD) to date, has great impact on the indication of endoscopic resection for EGC, and some institutions with ESD techniques expand their indication criteria to the condition of node-negative tumors as clinical trials.

Techniques of Endoscopic Resection

Various endoscopic resection techniques are described in Table 2. Major techniques are as follows: (1) the just cut, or lift and cut technique; (2) the inject, lift, and cut technique, such as strip biopsy [3] (Fig. 1); (3) the inject, suck, and cut technique, such as endoscopic mucosal resection with cap (EMRC) [13] (Fig. 2); and (4) inject, incise the mucosa, and dissect the submucosa, that is, ESD [14–20] (Fig. 3).

Polypectomy is usually applied to the resection of protruded tumors with a narrow base or a stalk. The inject, lift, and cut technique requires a double-channel endoscope, and both the snare and the grasping forceps are advanced through the working channels. This technique is applied to the resection of small tumors without ulcer findings regardless of morphology. The disadvantages of this technique are requirement of two assistants and existence of locations impossible for resection due to short working range of the endoscope, angulation of the gastric wall, etc.

The inject, suck, and cut technique can be performed by a single-channel endoscope but requires a specialized transparent plastic cap that is fitted to the tip of an endoscope. Looping of the snare into the groove of the rim of the cap is necessary

TABLE 2. Techniques of endoscopic resection

-
- Just cut, or lift and cut
 - Polypectomy [1,2]
 - Endoscopic double-snare polypectomy (EDSP) [7]
 - Inject, lift, and cut
 - Strip biopsy [3]
 - Four-point fixation endoscopic mucosal resection [33]
 - Inject, suck, and cut [cap-assisted endoscopic mucosal resection (EMR)]
 - EMR with cap (EMRC) [13]
 - Endoscopic aspiration mucosectomy (EAM) [34]
 - EMR with ligation (EMRL) [35]
 - Inject, incise the mucosa, dissect the submucosa [endoscopic submucosal dissection (ESD)]
 - Endoscopic resection with hypertonic saline-epinephrine solution (ERHSE) [14, 37]
 - EMR with an insulation-tipped (IT) electro-surgical knife (IT-EMR) [15,16,36]
 - EMR with sodium hyaluronate solution (EMRSH) [20, 21, 27]
 - Endoscopic resection with a hook knife [17]
 - Endoscopic resection with the tip of an electro-surgical snare (thin type)/a flex knife [18]
 - Endoscopic resection with a triangle-tipped knife [19]
-

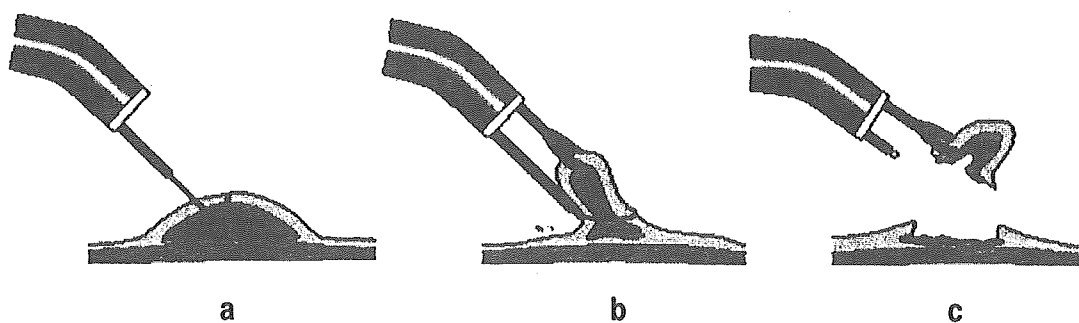


FIG. 1. Strip biopsy. a Submucosal fluid injection. b The lesion is lifted with a pair of grasping forceps and the snare is closed snugly. c The lesion is resected and retrieved by the grasping forceps

before starting resection. This technique is also applied to the resection of small tumors without ulcer findings regardless of morphology. The advantages of this technique over the inject, lift, and cut technique are requirement of only one assistant, applicability even in a narrow and angular space, convenience for beginners, etc.

ESD requires special cutting knives, such as a needle knife [14], an insulation-tipped (IT) electro-surgical knife [15,16], a hook knife [17], a flex knife [18], and a triangle-tipped knife [19], or special devices such as a small-caliber tip transparent (ST) hood [20] (Fig. 4). The major advantages of this technique in comparison with the others are (1) the resected size and shape can be controlled; (2) en bloc resection is possible even in a large tumor; and (3) tumors with ulcerative findings are also resectable. Thus, this technique can be applied to the resection of complex tumors such as large tumors, ulcerative nonlifting tumors, and recurrent tumors (Figs. 5–7). The disadvantages of this technique are the requirement of two or more assistants; also, it is time consuming, and much more bleeding and a little higher perforation rate are seen

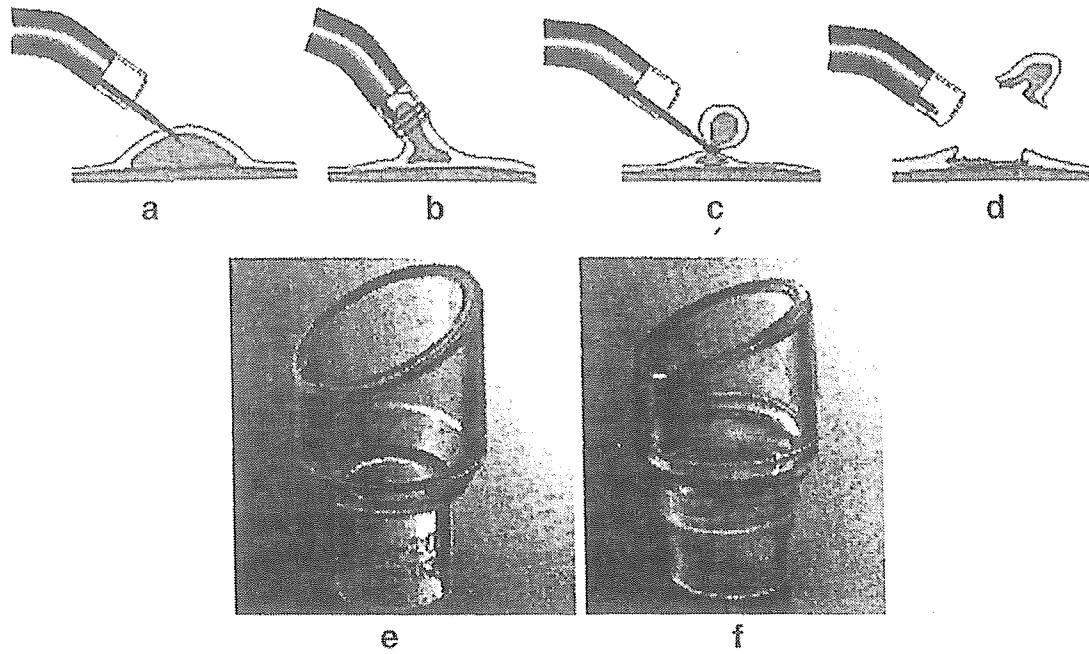


FIG. 2. Endoscopic mucosal resection with cap (EMRC). a Submucosal fluid injection. b The lesion is drawn into the cap by suction and the snare is closed snugly. c The snared lesion is released from the cap. d The lesion is resected. e Newly designed prelooped soft cap 18 mm in outer diameter (D-206; Olympus, Tokyo, Japan). f Conventional hard prelooped cap 16.5 mm in outer diameter (MAJ-296; Olympus)

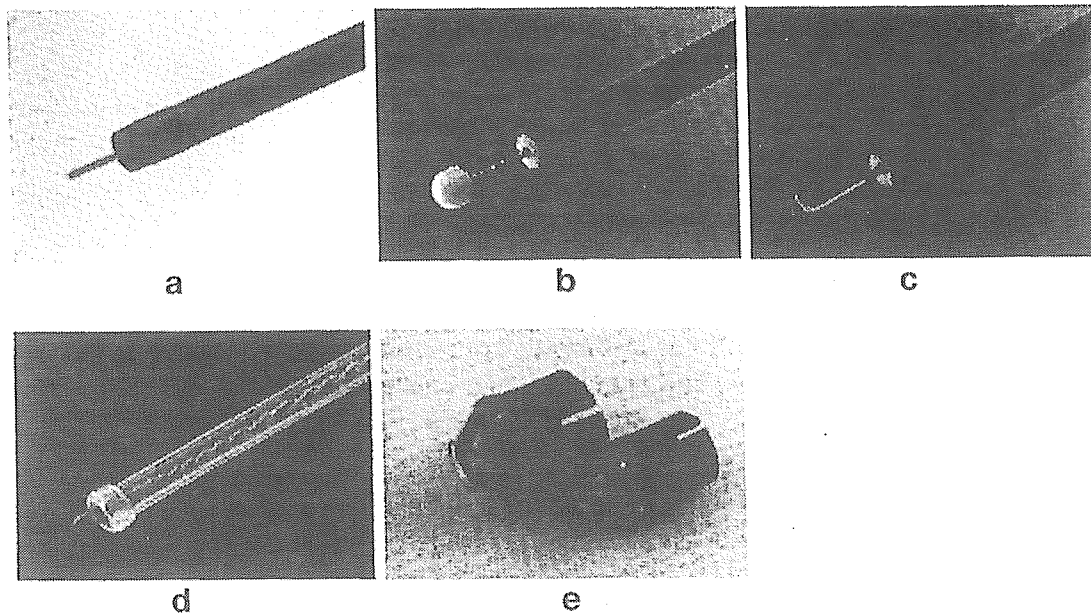


FIG. 4. Commercialized devices for endoscopic submucosal dissection (ESD). a Needle knife (KD-1L-1; Olympus, Tokyo, Japan). b Insulation-tipped (IT) electro-surgical knife (KD-610L; Olympus). c Hook knife (KD-620LR; Olympus). d Flex knife (KD-630L; Olympus). e Small-caliber-tip transparent (ST) hood (DH-15GR, 15CR; Fujinon Toshiba ES Systems, Tokyo, Japan)

than in the other methods. In case of bleeding, hemostatic forceps or hot biopsy forceps are used instead of hemoclips, because they disturb the subsequent procedures. It is preferable to use a special endoscope that can splash water from the tip by a foot-switch for identification of bleeding vessels. To prevent perforation, investigations of submucosal injection solutions have been actively done. It is described that a hyaluronic acid solution makes a better long-lasting submucosal cushion than other available solutions [21–23]. As a further improvement of hyaluronic acid solution, the usefulness of a mixture of a high molecular weight hyaluronic acid and a glycerin plus sugar solution is reported [24].

Outcomes of Endoscopic Resection

The outcomes of endoscopic resection reported until 1999 are described in Table 3 [25]. The inject, lift, and cut technique resulted in a little higher en bloc resection rate than the inject, suck, and cut technique for tumors ≥ 11 mm and ≤ 20 mm in size. However, if the tumors exceeded 20 mm in size, en bloc resection rates became extremely low in both techniques. Local recurrent rates were around 10% in the former, but local recurrent rates of the latter were less than 5%. In immature stages of ESD, en bloc resection rates were not as good in comparison with those of the other techniques. After maturity of the techniques of ESD, en bloc resection rates became greater than 90%, regardless of size, and local recurrence rates became almost zero (Table 4).

Complications of endoscopic resection include pain, bleeding, perforation, and stricture formation. Bleeding is the most common complication and is typically minor and treatable with endoscopy. The risks vary according to the definition of bleeding.

TABLE 3. Outcomes of endoscopic resection before 2000

Techniques	En bloc resection rate			Local recurrence rate	Complication rate	
	≤ 10 mm	11–20 mm	≥ 21 mm		Bleeding	Perforation
Strip biopsy	70% (421/599)	—	—	11% (63/599)	1.3% (8/599)	0.2% (1/599)
Strip biopsy	87% (123/141)	61% (27/44)	25% (2/8)	12% (23/193)	—	—
Four-point fixation EMR	71% (30/42)	72% (21/29)	14% (2/14)	—	20% (14/70)	0% (0/70)
EMRC	80% (44/55)	42% (24/57)	0% (0/9)	1.7% (2/118)	15% (18/121)	0% (0/121)
EAM	84% (52/62)	—	—	4.8% (3/62)	7.4% (9/121)	0.8% (1/121)
ERHSE	63% (123/196)	44% (60/136)	19% (7/37)	2.3% (8/349)	6.7% (25/373)	2.9% (11/373)
IT-EMR	87% (45/52)	74% (28/38)	42% (13/31)	—	—	5.6% (77/1386)

Source: From Ref. [25]

TABLE 4. Recent outcomes of endoscopic resection

Techniques	En bloc resection rate		Local recurrent rate	Complication rate	
	≤20 mm	>21 mm		Bleeding	Perforation
IT-EMR [36]	97% (231/238)	94% (141/150)	—	—	—
ESD with the tip of an electrosurgical snare (thin type)/a flex knife [18]	95% (56/59)		—	1.7% (1/59)	3.4% (2/59)
ESD with sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood [27]	100% (37/37)	97% (32/33)	—	1% (1/70)	0% (0/70)
ESD with a hook knife [17]	95% (194/204)		0.5% (1/204)	—	1.5% (3/204)
S-ERHSE [37]	—	79% (27/34)	0% (0/34)	0% (0/34)	12% (4/34)

S-ERHSE, submucosal-endoscopic resection with hypertonic saline-epinephrine solution

Most bleeding occurs during the procedure or within 24h. One recent study demonstrated that the administration of proton pump inhibitors might be minimally effective for ulcer healing of endoscopic resection or only effective for bleeding complications after the procedure [26]. Perforation is uncommon with endoscopic resection except for ESD, and the perforation rates of ESD also have lessened to acceptable levels from recent reports [16–18,27]. Furthermore, recent case series suggest that immediately recognized perforation can be successfully sealed with endoclips and conservatively observed without emergency laparotomy by endoscopic clipping, nasogastric suction, decompression of pneumoperitoneum, and antibiotics [28,29].

Future Perspectives Expanding Indication of Endoscopic Resection

Endoscopic resection has been developed as a reasonable and convenient diagnostic and treatment modality because histological information about the whole tumor can be obtained; furthermore, a curative treatment is achieved in case of localized tumors without lymph node metastasis, preserving the whole stomach. Furthermore, pre-operative prediction of fulfillment of indication criteria, especially in tumor depth, has been reported as, at most, 90% [30,31]. En bloc resection is absolutely desirable for precise histological evaluation, and ESD has enabled us to succeed with en bloc resection. The progress of therapeutic endoscopy has also brought us the concept of diagnostic endoscopic resection for some tumors clinically diagnosed as submucosal invasive cancers, because histopathological diagnosis of submucosal invasive cancers lacks consistency with clinical diagnosis in 66% of cases [32]. If we can perform thorough and precise histopathological investigations using the resected specimens of

endoscopic resection, there is no way to deny the application of endoscopic resection as the first step before gastrectomy, which would consequently avoid unnecessary gastrectomy.

Will much further expansion of the indication criteria of endoscopic resection be possible in the future? The answer must be "Yes." The incidence of lymph node metastasis from submucosal invasive cancers is at most 20%, which means that 80% of them might be cured by local treatment. Even in advanced cancers, not all cases have lymph node metastasis. If we have the skill to accomplish en bloc resection for all gastric tumors endoscopically and to distinguish node-negative tumors from node-positive tumors, it is possible to preserve most of the healthy remnant stomach in all patients with node-negative tumors.

It may be a dream so far, but in the future we will be able to avoid unnecessary gastrectomy, using prediction of lymph node metastasis by other unknown predictive markers, for example, using gene analysis of biopsy samples or resected specimens by endoscopic resection. Furthermore, combination with chemo-/radio-therapy may avoid gastrectomy with lymph node dissection for the tumors that are clinically negative for lymph node metastases but have the possibilities of lymph node metastases as seen by histology. A new generation of endoscopic resection has already come!

References

1. Niwa H (1968) Improvement of fibrogastroscope for biopsy and application of color television and high frequent currents for endoscopic biopsy (in Japanese). *Gastroenterol Endosc* 10:315
2. Tsuneoka K, Uchida T (1969) Fibergastroscopic polypectomy with snare method and its significance developed in our department: polyp resection and recovery instruments (in Japanese with English abstract). *Gastroenterol Endosc* 11:174-184
3. Tada M, Shimada M, Murakami F, et al (1984) Development of the strip-off biopsy (in Japanese with English abstract). *Gastroenterol Endosc* 26:833-839
4. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al (1997) Differences in diagnosis criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists. *Lancet* 349:1725-1729
5. Tominaga S (ed) (1999) The research group for population-based cancer registration in Japan: cancer incidence in Japan. Cancer mortality and morbidity statistics, Japan and the world—1999. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, pp 83-144
6. Oshiba S, Ashida K, Tanaka M, et al (1993) Curative endoscopic resection of early gastric cancer: the possibility of extending its indications (in Japanese with English abstract). *Stomach Intest* 28:1421-1426
7. Takekoshi T, Fujii A, Takagi K, et al (1988) The indication for endoscopic double snare polypectomy of gastric lesions (in Japanese with English abstract). *Stomach Intest* 23: 387-398
8. Tada M, Karita M, Yanai H, et al (1988) Evaluation of endoscopic strip biopsy therapeutically used for early gastric cancer (in Japanese with English abstract). *Stomach Intest* 23: 373-385
9. Oguro H (1995) Progress in treatments for early gastric cancer; indication for endoscopic resection of early gastric cancer (in Japanese). *Clin Gastroenterol* 10:85-93
10. Hiki N (1996) Endoscopic mucosal resection (EMR) for early gastric cancer (in Japanese with English abstract). *Jpn J Surg* 97:273-278

11. The Japanese Gastric Cancer Association (ed) (2001) Guidelines for gastric cancer treatment. Kanahara-shuppan, Tokyo
12. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al (2000) Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 3:219–225
13. Inoue H, Takeshita K, Hori H, et al (1993) Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 39:58–62
14. Hirao M, Masuda K, Asanuma T, et al (1988) Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointest Endosc* 34:264–269
15. Ookuwa M, Hosokawa K, Boku N, et al (2001) New endoscopic treatment for intramucosal tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy* 33:221–226
16. Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, et al (2002) A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electrosurgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 55:576–581
17. Oyama T, Hotta Y, Hirasawa D, et al (2003) Endoscopic submucosal dissection using a hook knife (abstract in Japanese). *Gastroenterol Endosc* 45:1525
18. Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al (2004) Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electro-surgical snare (thin type). *Dig Endosc* 16:34–38
19. Inoue H, Kudo S (2003) A novel procedure of en bloc EMR using triangle-tipped knife (abstract). *Gastrointest Endosc* 57:494
20. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, et al (2003) Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood. *Endoscopy* 35:690–694
21. Yamamoto H, Yube T, Isoda N, et al (1999) A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc* 50:251–256
22. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, et al (2004) Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 36:579–583
23. Conio M, Rajan E, Sorbi D, et al (2002) Comparative performance in the porcine esophagus of different solutions used for submucosal injection. *Gastrointest Endosc* 56:513–516
24. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, et al (2004) Different mixtures of sodium hyaluronate and their ability to create submucosal fluid cushions for endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 36:584–589
25. Ida K, Kato T, Nakajima T, et al (2002) Outcome after using EMR according to standard guidelines for endoscopic treatment of early gastric cancer (in Japanese with English abstract). *Stomach Intest* 37:1137–1143
26. Lee SY, Kim JJ, Lee JH, et al (2004) Healing rate of EMR-induced ulcer in relation to the duration of treatment with omeprazole. *Gastrointest Endosc* 60:213–217
27. Yamamoto H (2002) Endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate (EMRSH) for early gastric cancer (in Japanese with English abstract). *Dig Endosc* 14:1759–1765
28. Tsunada S, Ogata S, Ohyama T, et al (2003) Endoscopic closure of perforations caused by EMR in the stomach by application of metallic clips. *Gastrointest Endosc* 57:948–951
29. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al (2001) Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 48:225–229
30. Sano T, Okuyama Y, Kobori O, et al (1990) Early gastric cancer; endoscopic diagnosis of depth of invasion. *Digest Dis Sci* 35:1335–1340 ✽
31. Ohashi S, Segawa K, Okumura S, et al (1999) The utility of endoscopic ultrasonography and endoscopy in the endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Gut* 45:599–604
32. Ono H, Yoshida S (2001) Endoscopic diagnosis of the depth of cancer invasion for gastric cancer (in Japanese with English abstract). *Stomach Intest* 36:334–340

33. Tanaka M, Inatsuchi S (1997) A four-point fixation method for the resection of early gastric cancer, with particular reference to the analysis of cases of incomplete resection. *Surg Endosc* 11:295–298.
34. Torii A, Sakai M, Kajiyama T, et al (1995) Endoscopic aspiration mucosectomy as curative endoscopic surgery; analysis of 24 cases of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 42:475–479
35. Masuda K, Fujisaki J, Suzuki H, et al (1993) Endoscopic mucosal resection using ligating device (EMRL) (in Japanese). *Dig Endosc* 5:1215–1219
36. Gotoda T, Ono H, Oda I, et al (2002) The importance of histological evaluation and the necessity of one-piece resection for endoscopic gastric mucosal resection (in Japanese with English abstract). *Stomach Intest* 37:1145–1154
37. Ishigooka M, Uchisawa M, Kusama K, et al (2002) Endoscopic resection for early gastric cancer by direct incision of the submucosa, with local injection of HSE solution (in Japanese with English abstract). *Stomach Intest* 37:1163–1168

Color Plates

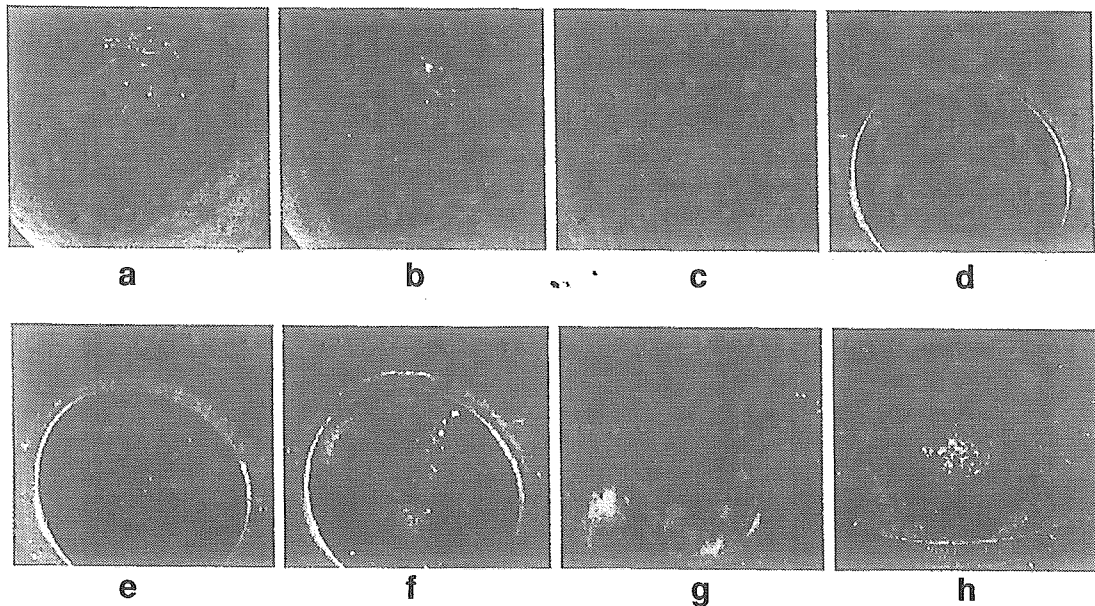


FIG. 3. Endoscopic submucosal dissection (ESD). **a** Chromoendoscopy reveals margins of the lesion clearly. **b** Marking dots are made on the circumference of the lesion. **c** Submucosal fluid injection is done to the distal margins of the lesion. **d** The mucosa around the marking dots of the distal margins is incised. **e** After submucosal injection of the proximal margins of the lesion, circumferential mucosal incision is completed and the lesion is separated from the surrounding nonneoplastic area. **f** Submucosal dissection is started from the proximal edges. **g** The lesion is completely detached from the muscle layer, and sucralfate is sprayed for confirmation of hemostasis. **h** The resected specimen (including all the marking dots) shows en bloc resection of the lesion

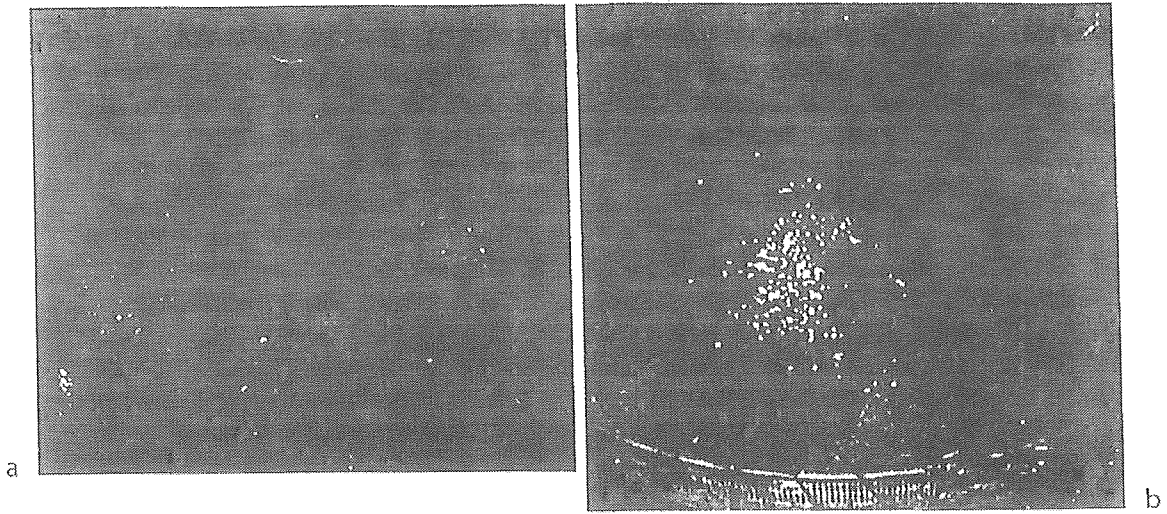


FIG. 5. Large gastric tumor. a Endoscopic view. b Resected specimen

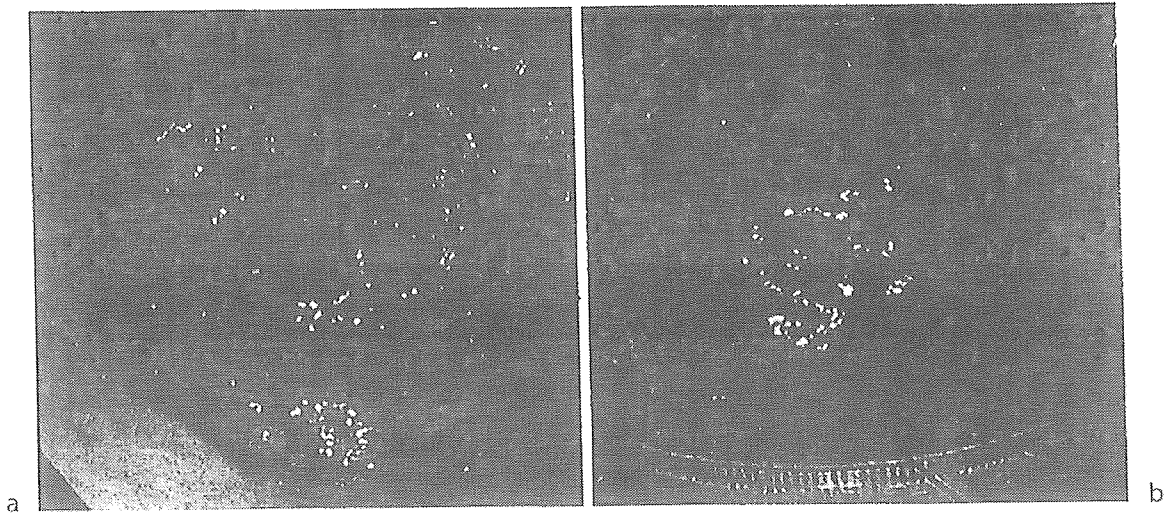


FIG. 6. Ulcerative gastric tumor. a Endoscopic view. b Resected specimen

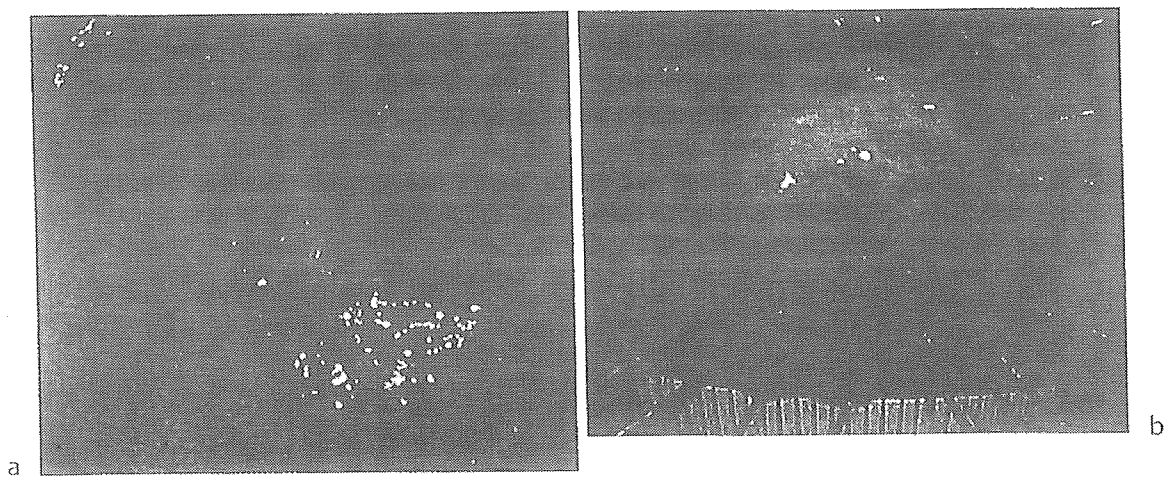


FIG. 7. Recurrent gastric tumor. a Endoscopic view. b Resected specimen

呼気試験による糖尿病の病態解析

東邦大学総合診療・急病科

同 消化器内科

瓜田純久 中西員茂 島田長人 杉本元信 三木一正

はじめに

糖尿病はインスリン作用不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の代謝異常を伴う疾患群であり、特有の合併症を来しやすい。糖尿病患者の消化器症状では神経障害に伴う胃排出速度の遅延がよく知られている。その診断には非侵襲的で繰り返し施行できる¹³C-acetate呼気試験が用いられることが多くなってきている。一方、呼気試験は胃排出試験のほかにも、消化吸收機能、腸内細菌の環境を知ることでもでき、糖尿病のように多くの合併症を来す疾患において、その応用範囲は広がる。そこで、各種の呼気試験を用いて糖尿病患者の病状把握を試みたので報告する。

I. 対象と方法

1. インスリン分泌と胃排出速度

75g糖負荷試験(OGTT)を行った糖尿病あるいは糖尿病が疑われた82例(男女比40/42, 年齢30~84歳)を対象とした。¹³C-acetate100mgを混入したトレーランG飲用後、30, 60, 90, 120分後に採血し、血糖とインスリン濃度を測定した。呼気中の¹³CO₂の排出速度とインスリン分泌、血糖の変化を比較した。

2. グルコース吸収障害

トレーランG飲用後5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120分後に呼気を採取し、呼気中水素、メタンガスを測定した。小腸で消化吸收されず、大腸へ到達したグルコースは発酵反応に使用され、水素、二酸化炭素、短鎖脂肪酸、メタンなどが生成される。これらは大腸から吸収されて呼気へ排出される。これらを測定し、グルコース吸収障害の有無を検討した。

3. 小腸bacterial overgrowth (BO)

2と同様にトレーランG飲用後、早期に呼気中水素、メタンガスが上昇する症例をBOありと定義し、その頻度を検討した。

4. 少量のグルコース吸収・代謝

内視鏡検査時、十二指腸下行脚へ直接¹³C-グルコース100mgを水に20ccに溶解して散布し、呼気中へ出現する¹³CO₂濃度から小腸での吸収、および糖が完全に酸化される速度を検討した。

5. 75gOGTTにおけるグルコースの吸収・代謝

75gOGTTの際、トレーランGに¹³C-グルコー

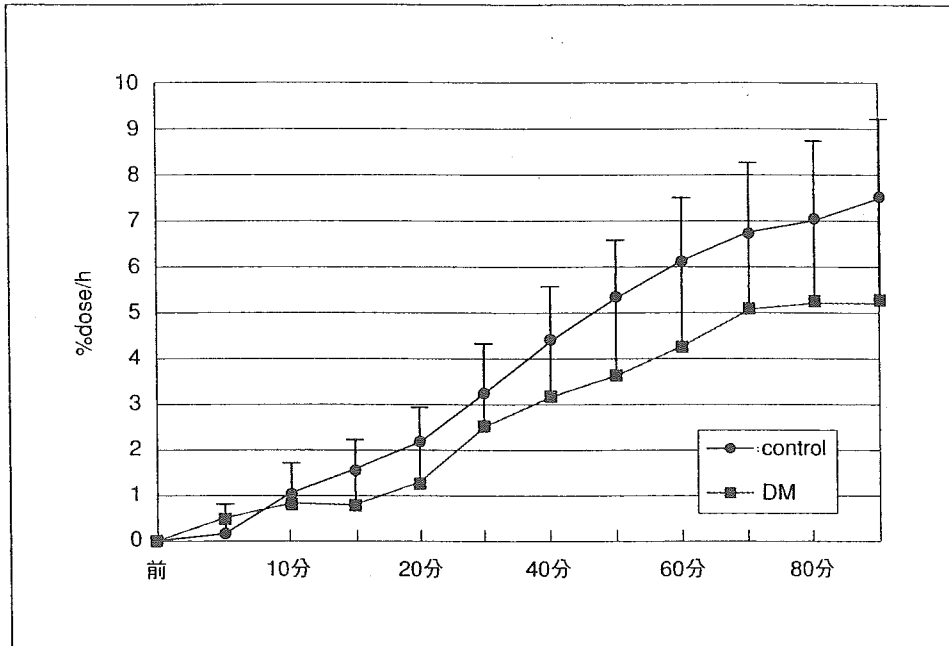


図1 十二指腸へ投与された¹³C-glucose 100mgの呼気中への排出速度の変化

ス100mgを混入して飲用させ、呼気中へ出現する¹³CO₂濃度の変化を検討した。

II. 結果および考察

(1) インスリン30分値は胃排出速度の指標であるT_{1/2} (r=0.49), T_{max} (r=0.55)と相関しており、早期インスリン分泌は胃排出速度に影響を受けていた。インスリン30分値が低値の場合、インスリン分泌障害だけではなく、胃排出遅延が関与している可能性が示唆された。一方、60分以降では相関しておらず、胃排出速度がインスリン分泌に影響するのは30分までと考えられた。

(2) 呼気中水素・メタンガスの上昇は40分より早期にみられる群と、70分以降の群に明瞭に分類された。7例(9%)で呼気中水素ガスが40分以内に10ppm以上上昇し、小腸でのBOが疑われた。21例(26%)で呼気中水素ガスが70分以降に10ppm以上上昇し、小腸でのグルコース吸収障害が示唆された。

(3) インスリン分泌障害があっても、少量の糖はすべて肝で取り込まれる。すなわち、空腹時のインスリン分泌で代謝可能な極少量のブドウ糖を投与した場合、ほぼすべてがCO₂まで酸化されてエネルギーとして利用されている可能性がある。また、インスリン分泌は取り込まれた糖から解糖系、TCA回路、電子伝達系を介して産生されたATPがβ細胞の細胞質のATP/ADP濃度比を上昇させることがトリガーとなっていると考えられている。まずはじめに、少量の糖が小腸から吸収されてCO₂まで酸化されてエネルギーとして利用されないとインスリン分泌は始まらない。以上から、少量の糖を投与した場合の吸収・代謝・排出の過程は糖尿病症例においても変化していないと予想された。しかし、今回の結果では図1のように十二指腸へ直接投与したわずか100mgの¹³C-glucoseが吸収・代謝されて呼気中に排出される¹³CO₂は糖尿病患者で低下していた。このように、糖尿病患者においてはごく少量であっても、ブドウ糖の吸収・代

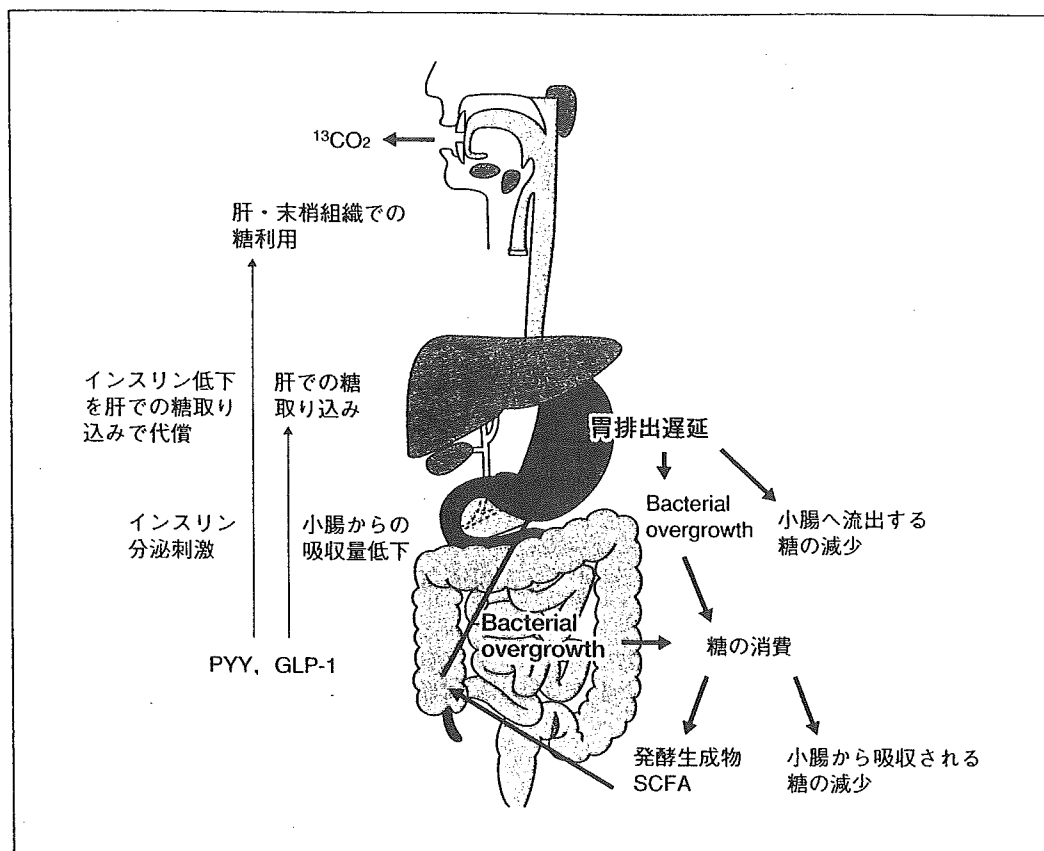


図2 適正血糖保持のための消化管機能の変化

謝が低下していることが明らかとなった。

(4) 早期の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 排出速度は早期インスリン分泌の指標である insulinogenic index (II.) とよく相関していた。早期インスリン分泌にはすみやかな胃排出だけではなく、吸収された糖が酸化の最終段階である CO_2 にすみやかに代謝されることが必要と考えられている。また、インスリンは解糖系を活性化して糖利用を高めるが、インスリン抵抗性が大きい場合、120分以降の $^{13}\text{CO}_2$ 排出は遅れる傾向がみられ、インスリン抵抗性は胃排出・吸収・代謝のいずれかが関与している可能性が示唆された。

III. まとめ

呼気試験で検討した結果、糖尿病では胃排出遅

延例ではインスリン分泌能を過小評価している可能性があり、注意が必要と思われた。また、9%の症例で小腸でのBOによりグルコースが消費され、BOが明らかではない症例でも26%でグルコース吸収能は低下しており、大腸へ到達するグルコースが増加していた。

2型糖尿病の発症までの消化管機能および環境の変化については以下の機序が考えられる。

- (1) 過食により小腸へ流入する食物が増加し、それに伴って吸収が亢進する。
- (2) 血糖が上昇し、インスリン分泌が増加。
- (3) 肝・末梢でのグルコースの取り込みが増加。
- (4) さらに過食が進むと、取り込みが間に合わなくなり、吸収されない糖が増加。
- (5) 糖を利用する腸内細菌が増殖して糖を消費。

- (6) 細菌が消費するため、小腸から吸収される糖が減少。
- (7) 腸内細菌が産生する発酵生成物がインクレチン分泌促進し、胃排出を遅らせる。
- (8) 胃排出が低下すると胃内腔でも細菌増殖して糖を消費して、血糖上昇を抑制。

糖尿病が発症した症例においては、適正血糖維持の点からみると、消化管運動低下、糖吸収能低下により血糖上昇を穏やかにし、さらに腸内細菌の発酵により糖を消費させ、吸収される糖を減少させているものと考えられる(図2)。

参考文献

- 1) Urita Y, Hike K, Torii N et al : Efficacy of lactulose plus ^{13}C -acetate breath test in the diagnosis of gastrointestinal motility disorders. *J Gastroenterol* 37 : 442- 448, 2002
- 2) Urita Y, Hike K, Torii N et al : Hydrogen breath test as an indicator of the quality of colonic prepaeration for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 57 : 174-177, 2003
- 3) 瓜田純久, 鳥居尚隆, 日毛和男ほか: 糖尿病患者における胃排出とインスリン分泌との関連について. *^{13}C 医学* 13 : 13-14, 2003
- 4) 瓜田純久, 日毛和男, 鳥居尚隆ほか: 糖尿病におけるグルコース水素呼気試験の意義. *消化と吸収* 27 : 42-45, 2004
- 5) Seiz R, Theintz G, Tappy L et al : Evaluation of hepatic and whole body glycogen metabolism in humans during repeated administrations of small loads of ^{13}C -glucose. *Diabetes Metab* 29 : 643-649, 2003.

ワークショップ3

予防と代替医学の視点から消化器病の治療における機能性食品の役割と今後の課題 ①

日本の伝統的発酵食品、嗜好飲料と胃炎

東邦大学総合診療・急病科

同 消化器内科

瓜田純久 中西員茂 島田長人 杉本元信 三木一正

はじめに

発酵食品が腸内細菌へよい影響を及ぼすことから、機能性食品として注目されている。特に、ヨーグルトなどの発酵乳製品が注目されているが、本邦においても味噌、酒、漬物などの伝統的発酵食品があり、消化器疾患との関連が報告されている。今回、胃炎との関連が報告されている嗜好品および伝統的発酵食品の摂取状況と *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染、萎縮性胃炎の進展について検討した。

I. 対象と方法

対象は血清抗 *H. pylori* 抗体 (HM-CAP) を測定した連続3,258例である。飲酒、喫煙、コーヒー、日本茶、みそ汁、漬物、米飯の摂取状況についてアンケート調査を行った。血清抗体陽性例には血清ペプシノゲン (PG) を測定し、萎縮性胃炎の程度を検討した。萎縮性胃炎の診断は三木らの方法に準じ、 $PG1 \leq 70 \text{ ng/ml}$ かつ $PG1/2 \text{ 比} \leq 3.0$ の場合、萎縮性胃炎ありとした。

II. 結果および考察

1. 味噌汁

塩分摂取過多は胃癌、萎縮性胃炎、*H. pylori* 感染の高危険群であり、味噌汁を毎日のむ日系ブラジル人には萎縮性胃炎が1.5倍多いという報告がある一方、味噌汁を毎日のむ男性の胃癌による標準化死亡率は低下することも報告されており、胃炎、胃癌と味噌汁との関連は一定の結論が得られていない。日本人の味噌消費量は減少傾向であるが、地域、年齢、性別に関係なく、1日1杯の味噌汁を飲んでいる調査結果が知られている。

味噌汁摂取量別の *H. pylori* 感染率は、まったく飲まない396例中の284例 (71.7%)、一日一杯のむ84例中618例 (69.1)、二杯のむ1,152例中833例 (72.3%)、三杯以上816例中606例 (74.3%) と各群間で差はなかった。*H. pylori* 陽性であった961例中、萎縮性胃炎ありと診断されたのは、順に114/248例 (46.0%)、262/528例 (46.9%)、376/718例 (52.4%)、303/522例 (58.0%) であり、味噌汁を三杯以上摂取する群では飲まない群よりも1.62倍萎縮性胃炎が多かった。

2. 漬け物

漬け物は発酵食品としてプラス面と、高塩分食というマイナス面がある。これまで、漬物摂取量と胃炎との関連を検討した報告はほとんどない。本邦ではキムチに代表される醤油漬類の生産量が最も多く、ついで浅漬類、塩漬類(梅干し)、酢漬類(らっきよ、生姜)、糖類漬(たくあん)、粕漬類(奈良漬、わさび漬)、味噌漬類の順であるが、醤油漬類は年間55万トン以上が生産され、浅漬類の約3倍を占める。

漬物摂取量は全く食べない群、1食のみの群、2食の群、3食以上食べる群に分けると、順に382/564例(67.7%)、270/414例(65.2%)、336/463例(72.6%)、1,353/1,817例(74.5%)であった。*H. pylori*陽性例で萎縮性胃炎を有する症例は、順に141/326例(43.3%)、110/221例(49.8%)、150/285例(52.6%)、654/1,183例(55.3%)であり、漬物を2食以上摂取する群で萎縮性胃炎が有意に多かった。

3. アルコール

アルコールは*H. pylori*に抗菌力を示し、アルコール飲用者に*H. pylori*感染率は低いという報告がある一方、アルコール摂取者に萎縮性胃炎が多いことも報告されている。本邦のアルコール消費量は一人当たり約6.5リットル(アルコール分100%換算)と、最も多いアイルランドの約1/2であり、欧米に比較して少ない。近年、清酒、ビールが減少し、焼酎、発泡酒が増加している(国税庁ホームページ)。

アルコール摂取量が日本酒換算で、0合の非飲酒群、2合以下群、4合以下群、4合以上群の大酒家群に分けると、順に1,660/2,006例(82.8%)、252/354例(71.2%)、344/460例(74.8%)、80/116例(69.0%)と、飲酒群で感染率が低値であった。

*H. pylori*陽性例で萎縮性胃炎を有する症例は、順に762/1,444例(52.8%)、110/219例(50.2%)、150/281例(53.4%)、32/69例(46.4%)であり、各群間で差はなかった。

4. コーヒー

コーヒー多飲用者に*H. pylori*陽性例が多く、1日2杯以上の摂取で血清抗体陽転例が多いことが報告されているが、否定的な報告もあり、一定の見解は得られていない。本邦の消費量は缶コーヒーの消費増加を反映して、年々増加傾向であるが、コーヒー豆の年間消費量は一人当たり約3.5kgと欧米諸国よりも少ない。

コーヒー摂取量から全く飲まない無摂取群、1日1杯群、2杯群、3杯群、4杯以上群で比較すると、順に1,056/1,406例(75.1%)、478/660例(72.4%)、363/513例(70.8%)、290/429例(67.6%)、154/250例(61.6%)とコーヒー摂取群で低率であった。*H. pylori*陽性例で萎縮性胃炎を有する症例は、順に488/899例(54.3%)、224/431例(52.0%)、169/317例(53.3%)、117/246例(47.6%)、57/123例(46.3%)であり、*H. pylori*感染率と同様に低率であった。

5. 緑茶

茶に含まれるカテキンには*H. pylori*増殖抑制効果があり、茶の生産地では萎縮性胃炎が少ないことも報告されているが、否定的な報告もある。お茶はその製法により不発酵茶(煎茶、番茶、抹茶)、半発酵茶(ウーロン茶)、発酵茶(紅茶)、後発酵茶(プーアル茶)などに分類されるが、その生成過程に発酵微生物は関与しておらず、発酵食品とはいえない。本邦では茶飲料の発売以降、茶の消費量は飛躍的に伸びており、20年間で約1.8倍となっている。それでも一人当たりのお茶の消費

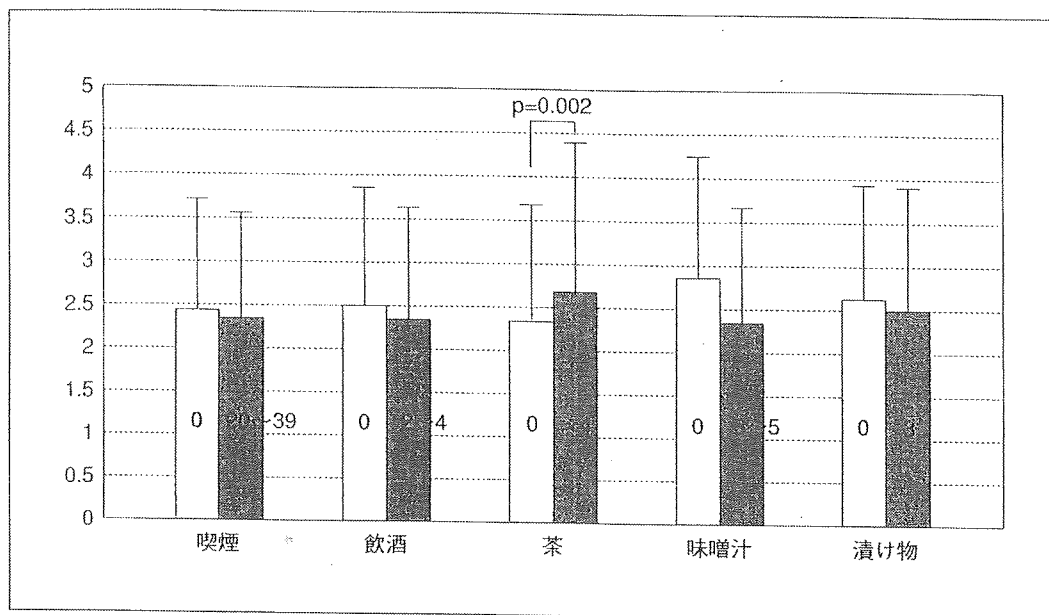


図1 60~69歳 *H. pylori*陽性例の血清PG1/2比と食事習慣

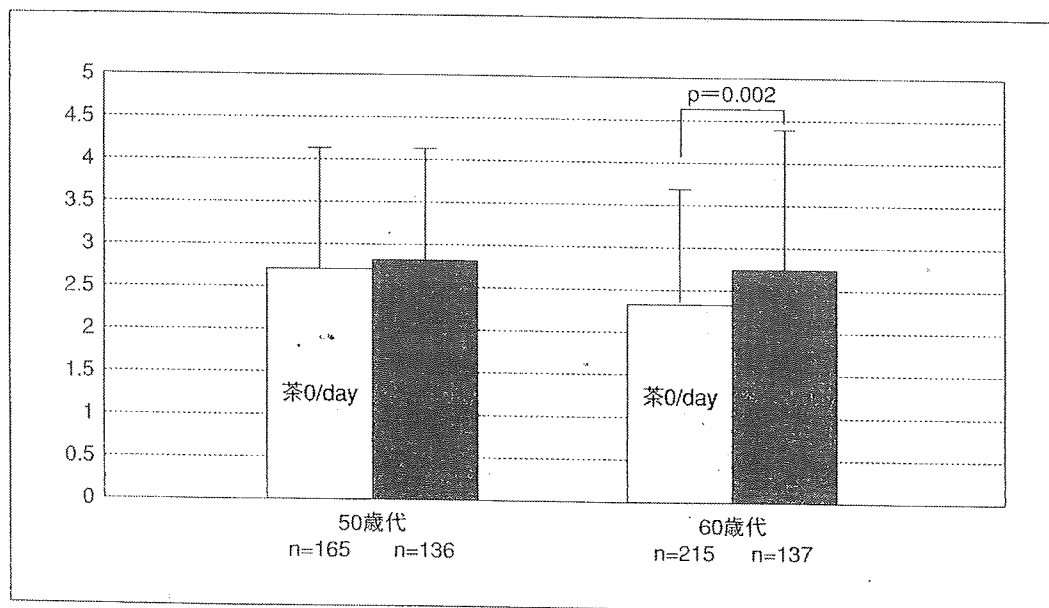


図2 緑茶摂取量と血清PG1/2比

量は年間25kg程度であり、最も多いアイルランドの約1/10である。

緑茶摂取量から全く飲まない無摂取群，1日1杯群，2杯群，3杯群，4杯以上群で比較すると，順に867/1,244例(69.7%)，320/447例(71.6%)，215/304例(70.7%)，417/562例(74.2%)，522/700

例(74.6%)と緑茶摂取群で高率であった。*H. pylori*陽性例で萎縮性胃炎を有する症例は，順に408/733例(55.7%)，128/269例(47.6%)，97/188例(51.6%)，192/349例(55.0%)，230/477例(48.2%)であり，*H. pylori*感染率と逆に緑茶高摂取群で低率であった。60歳代で各嗜好品，発酵食