

VI. 特 論

欧州胃の前癌病変のガイドラインと
日本への応用

春間 賢¹ 鎌田 智有¹ 村尾 高久¹ 山中 義之¹
大澤 元保¹ 塩谷 昭子¹ 井上 和彦²

European guideline for the management of precancerous conditions in
the stomach and it's application to Japan

¹Ken Haruma, ¹Tomoari Kamada, ¹Takahisa Murao, ¹Yoshiyuki Yamanaka,

¹Motoyasu Ohsawa, ¹Akiko Shiotani, ²Kazuhiko Inoue

¹Department of Gastroenterology, ²Department of General Medicine,
Kawasaki Medical School

Abstract

Atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection are commonly recognized as the risk factor of gastric cancer. In Japan mass screening by the X-ray examination or endoscopy has been performed for a long time in general population or in work place because of the high death rate and high incidence of gastric cancer. Periodic endoscopy has been recommended for the subjects with atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia to detect gastric cancer in early stage. On the other hand, there was no guideline to manage premalignant conditions such as atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and dysplasia in foreign countries. Recently the guideline for the management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS) has been published by the combined efforts of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European *Helicobacter* Study Group, European Society of Pathology, and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. In this article the main statements have been discussed on comparing the understandings as the premalignant conditions in Japan.

Key words: gastric cancer, precancerous lesion, endoscope, guideline

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は胃粘膜に生着後に炎症を惹起し、炎症を起こした胃粘膜は長期経過で萎縮性胃炎へ進展し、更に腸上皮化生を伴うようになり、胃癌発生母地へと変化する。古くから萎縮性胃炎が胃癌、特に分化型胃癌のリスク粘膜であることは日本ではよく知られて

おり、日々の内視鏡検査時に木村・竹本分類¹⁾を用い胃粘膜萎縮の程度を評価し、診療に反映している。最近では、萎縮性胃炎の有無と程度、更に、萎縮性胃炎の原因となる *H. pylori* 感染を血清診断し、胃癌発生のリスクを3つに分けてスクリーニング検査として内視鏡検査を行うABC検診²⁾も盛んに取り入れられている。

一方、諸外国では一部の国を除き胃癌の発生

¹川崎医科大学 消化管内科 ²同 総合臨床医学

表 1 コンセンサスミーティングに参加した国

Belarus, Belgium, Brazil, China, Chile, Finland,
France, Germany, Iraq, Ireland, Italy, Jordan,
Latvia, Malta, Portugal, Romania, Russia, Slovakia,
Sudan, Switzerland, The Netherlands, Turkey,
UK and USA.

表 2 Key questions とそのサブグループ

Key questions

Which are the precancerous lesions in the stomach ?

Which outcomes to prevent/avoid ?

Is there evidence to use endoscopic methods to improve diagnosis ?

Which care should be taken on biopsies (number and sites) for a correct diagnosis and staging ?

Should other sources of data be added for staging ?

Is there evidence to use non-invasive methods to improve diagnosis ?

Should these patients be followed up ?

Does the type, the severity and the extension of the lesion influence the prognosis of these patients ?

Is there a role for *Helicobacter pylori* eradication ?

Is there a role for other therapies ?

May it/these strategies be cost-effective ?

頻度と死亡率は低く、内視鏡検査そのものが高価であることから、胃癌検診は一般に行われていない。このような状況の下、2012年1月に、'Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS)'として、欧州における胃の前癌状態あるいは前癌病変に対するガイドラインが発表された³⁾。

本稿では、日本とは医療が大きく異なる国々で作成されたガイドラインについて、日本の医療状況を考慮しながら概説する。

1. 胃の前癌状態と前癌病変に対する ヨーロッパを中心としたガイドライン

表1に示すように、ヨーロッパを中心として24カ国から63人がこのガイドライン作成に参加し、2011年6月にポルト(ポルトガル)で45人が出席しコンセンサスミーティングが行われた。その結果は、欧州内視鏡学会、ヨーロッパヘリコバクター研究グループ、ヨーロッパ病理学会、ポルトガル消化器内視鏡学会の4つの組織が合同で作成したガイドラインとして、2012年1月に雑誌Endoscopyに公開された³⁾。ヨーロッパ以外の国としては、ブラジル、中国、チ

リ、米国などが参加しているが、胃癌の発生頻度、死亡率が高く、胃癌診断と治療の進んだ日本は残念ながら含まれていない。

ガイドライン作成の過程としては、2010年10月までに課題のパネルが作成され、key questionにより10のsubgroup(表2)に分けられ、2010年11月のPubMed検索で、表3、表4に示すようなScottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN) systemを用いて、エビデンスレベルと推奨度が決められた。そのうえで、表5に示すようなvotingを行い、参加者の75%以上がagree(cのjust agree以上の同意)した場合を最終結論として採択した。

このガイドラインでは、前癌状態とは萎縮性胃炎とdysplasiaのない腸上皮化生を、前癌病変とはdysplasiaを意味する。ガイドラインに掲載された論文には典型的な組織像として、low grade dysplasia, high grade dysplasia, そしてintramucosal carcinomaが掲載されている。以前に比較し日本の病理診断学に近づいている感があるが、high grade dysplasiaは日本ではcancerと診断されるかもしれない。また、参加国では基本的に内視鏡による胃癌検診は行われ

表3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) system —エビデンスレベルと推奨度 (Level)

Levels	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case-control or cohort studies OR High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

RCT: randomized controlled trial.

表4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) system —エビデンスレベルと推奨度 (Grade)

Grades	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population : OR A systematic review of RCTs OR A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results : OR Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results : OR Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4 : OR Extrapolated evidence from studies rated as 2+

RCT: randomized controlled trial.

表5 投票に用いられた scale

a. agree strongly
b. agree moderately
c. just agree
d. just disagree
e. disagree moderately
f. disagree strongly

6-point, scale-c 以上を同意ありと判定した。
参加者の 75 % 以上が agree (a, b, c).

ていないし、内視鏡検査のコストはかなり高いものであること、更に、チリ、フィンランド、ポルトガルなどの一部の国を除いて、胃癌の発生率、死亡率が低い国からの意見であることも理解しておく必要がある。日本は参加国ではないが、271 の選択された論文のうち、50 が日本からの発表である。

2. ガイドラインの内容

図1に、このガイドラインにおいて提唱された胃癌前癌状態と dysplasia の取り扱いについて

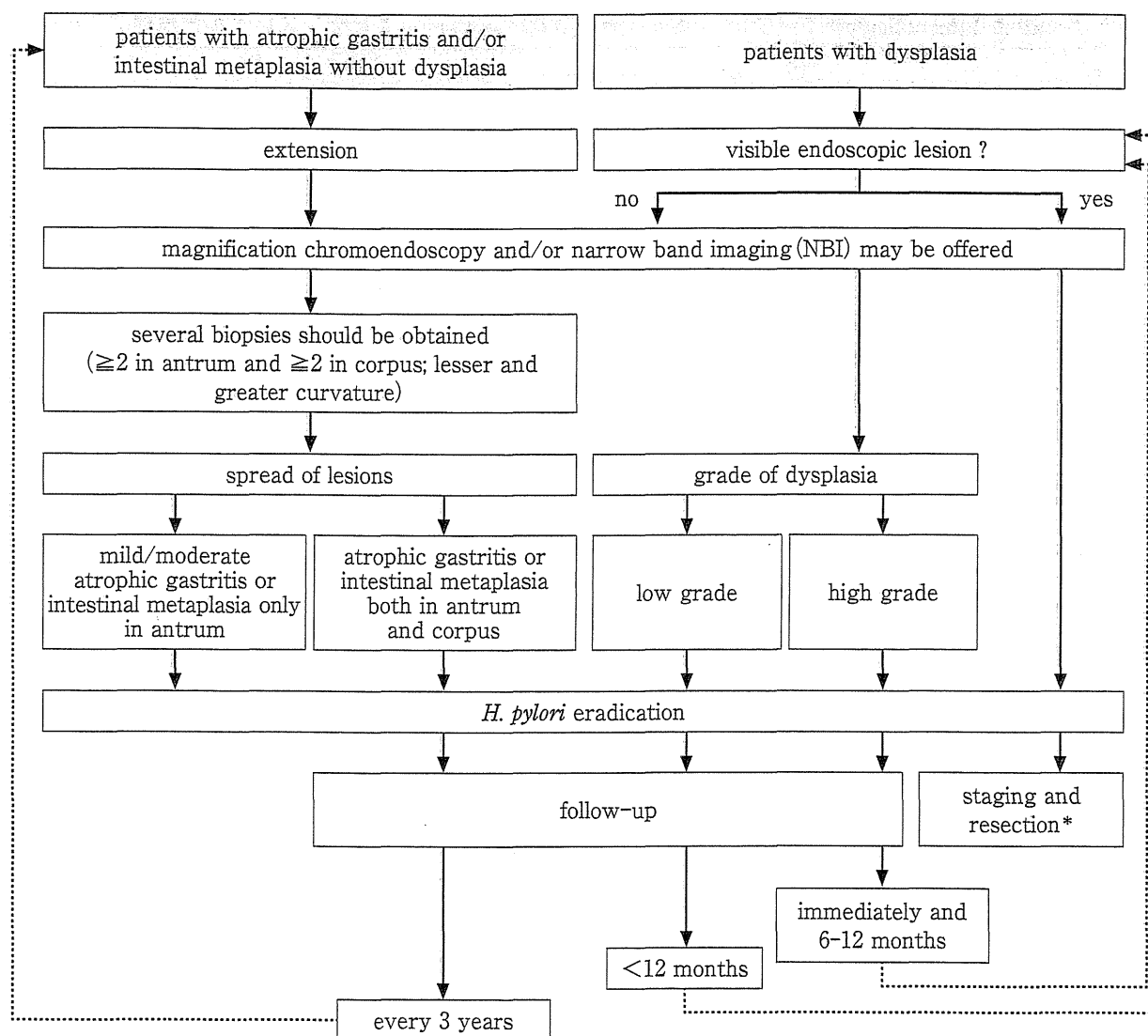


図1 ガイドラインによって提唱された萎縮性胃炎、腸上皮化生、および dysplasia をもつ患者の対処法

* The further management is not covered by this guideline.

て示す。すべての症例に拡大内視鏡による観察と画像強調(NBI)が推進されている。萎縮性胃炎あるいは腸上皮化生を認める場合は、stagingのため、幽門部より2個以上、胃体部より2個以上、小彎と大彎を含めて胃生検を行い、萎縮や腸上皮化生の広がり前庭部に限局するものを軽度/中等度群とし、一方、幽門部と胃体部の両方に広がりがあるものは高度群となり、*H. pylori* 除菌後に3年ごとの検査を繰り返すことが指針となっている。軽度/中等度群は除菌することによりプログラムは終了する。dysplasiaを認めた場合は、病変が認識できれば*H. pylori*

除菌後に胃炎の staging を行い、その後切除する。一方、病変が認識できないときは拡大内視鏡下に生検を行い、low grade か high grade に分け、*H. pylori* 除菌後に low grade であれば1年以内に再検、high grade であれば直ぐに再検し、半年～1年後に検査を繰り返す。

拡大内視鏡検査や画像強調による早期胃癌の診断能については、日本からの多くの論文が引用されているが、国情を考えると機器の普及、実際の診断能にも疑問がある。評価できるのは、*H. pylori* の除菌が推進されていることであるが、広範な萎縮や腸上皮化生を認める症例が除菌後

表6 第一の statement

Patients with chronic atrophic gastritis or intestinal metaplasia should be considered to be at higher risk for gastric adenocarcinoma.

agree 96 % (vote: a, 68 %; b, 18 %; c, 10 %; d, 2 %; e, 2 %) (a～eは表5のscaleによる).

表7 OLGA system による Gastritis staging

	no atrophy (score 0)	mild atrophy (score 1)	moderate atrophy (score 2)	severe atrophy (score 3)
no atrophy (score 0) (including incisura angularis)	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage II
mild atrophy (score 1) (including incisura angularis)	Stage I	Stage I	Stage II	Stage III
moderate atrophy (score 2) (including incisura angularis)	Stage II	Stage II	Stage III	Stage IV
severe atrophy (score 3) (including incisura angularis)	Stage III	Stage III	Stage IV	Stage IV

(Rugge M, et al, Gut 56(5): 631-636, 2007. より引用)

3年ごとの内視鏡検査での経過観察という点については、日本で容認されるかといえば恐らく、否との回答となるように思われる。2013年2月22日より、日本でも *H. pylori* 感染胃炎の除菌適用が承認となった。除菌前の上部消化管内視鏡検査が必須となっているので、胃癌の頻度が高く内視鏡検査が普及している日本では、欧州ガイドラインのような絞り込みは難しいが、胃癌発生リスクについては除菌後の経過観察をするうえで考慮すべきである。

statementは定義と予防効果から始まり、診断と staging, サーベイランス, *H. pylori* 除菌を含めた治療, 更に、医療費の検討がなされている。詳細については原著論文を読んで頂ければよいが、statement 1—萎縮性胃炎や腸上皮化生は胃癌の高リスクと考えなければならない(表6), においても4%に同意が得られていない。また、我々に馴染みのない operative link for gastritis assessment(OLGA) system(表7)や operative link on gastric intestinal metaplasia (OLGIM)なる胃炎の staging systemを使用することを推進しているが、これは幽門部と胃体部からの生検により萎縮の程度、腸上皮化生の

程度を stage I から stage IV まで程度分類し、胃癌発生リスクを決めるものである。今回、ガイドライン作成の中心となっているポルトガルのメンバーが提唱しているもので、萎縮や腸上皮化生の多い日本では臨床現場で使いづらい。著者らも過去に OLGA system を基に胃癌のリスク粘膜を評価することを行ったが、萎縮が軽度のもので胃癌は発生しており、一方、対照となった非癌患者でも萎縮が強い症例が多い結果であった⁴⁾。一方、血清ペプシノゲン法を萎縮の評価に用いられることも同意が得られているが、多くの研究が日本からであり、カットオフ値を国によって変えることも述べられている。また、内視鏡所見による *H. pylori* 感染診断は、結節性変化(いわゆる鳥肌状胃炎)を除き診断できないと記載されているが、我々が日常診療で行っている胃炎に対する通常の内視鏡診断で十分に *H. pylori* 感染を指摘できる⁵⁾。ぜひ本論文を一読頂き、萎縮性胃炎、腸上皮化生、dysplasia に対する海外との考え方の違いや、なぜ日本の日常診療で常識化され行われていることが認められていないのか、更に、医療費の問題にも言及されているので、それらも考慮頂きたい。

おわりに

今回の欧州のガイドラインに関して、*H. pylori* 除菌が必須とされていること、胃癌のリスクを絞り込んだ対応を考えていること、コストの評価、更に、各国の関連学会が共同でコンセンサスミーティングを行ったことは評価できる。しかしながら、このガイドラインの日本で

の受容を考えると、既に日本では胃癌検診が行われていること、萎縮性胃炎や腸上皮化生の頻度が極めて高いこと、また、*dysplasia* の定義が異なることなどが問題点となった。今後は、胃癌の診断学が進んだ日本の意見が取り入れられるように、欧米の現状を加味したデータをもっと日本から発信する必要がある。

■ 文 献

- 1) Kimura K, Takemoto T: An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 3: 87-97, 1969.
- 2) 井上和彦: *H. pylori* と ABC 検診. *Medicina* 47: 1808-1811, 2010.
- 3) Dinis-Ribeiro M, et al: Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 44: 74-94, 2012.
- 4) Tanaka A, et al: Histological evaluation of patients with gastritis at high risk of developing gastric cancer using a conventional index. *Pathol Res Pract* 207: 354-358, 2011.
- 5) Mihara M, et al: The role of endoscopic findings for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: evaluation in a country with high prevalence of atrophic gastritis. *Helicobacter* 4: 40-48, 1999.

《機能性ディスペプシア：FD》

7 FD の治療—PPI と *H. pylori* 除菌治療の効果

春間 賢*
はる ま げん

楠 裕明**
くすのき ひろ あき

眞部紀明***
まな べ のり あき

鎌田智有*
かま た とも あり

塩谷昭子*
しお たに あき こ

井上和彦**
いの うえ かず ひこ



- FD の成因は多彩である。
- PPI や H₂受容体拮抗薬などの胃酸分泌抑制薬はFD の治療として有効である。
- H. pylori* の除菌は一部のFD 患者に有効である。
- H. pylori* は消化性潰瘍や胃癌のリスクであるので、*H. pylori* 陽性のFD では除菌を考慮する。
- FD の診断基準は推移し、また、いずれの治療法も症状の完全消失には至らないことも認識しなければならない。



キーワード 機能性ディスペプシア、治療、プロトンポンプ阻害薬、ヘリコバクター・ピロリ、除菌

*川崎医科大学 消化管内科 **同 総合臨床医学 ***同 内視鏡 超音波センター

はじめに

機能性ディスペプシア (Functional dyspepsia FD) の成因は単一ではない。胃酸分泌の亢進あるいは低下、胃十二指腸運動の機能異常、ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 感染、胃十二指腸粘膜の炎症や知覚異常、ストレスの関与など多くの因子が関与している可能性がある (図1) したがって、FD の治療薬として胃酸分泌抑制薬、消化管運動機能調節薬、漢方薬、*H. pylori* の除菌、抗不安薬など多くの薬剤が実地臨床の場で用いられているのが現状である。

FD は欧米を中心として確立された疾患概念で、日本ではその診断基準が十分に普及していないため、FD に対する日本でのプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor PPI)、*H. pylori* 除菌療法のプラセボを用いた多数例に対する無作為比較試験の成績は少ない。一方、FD に対する診断基

準が時代とともに変わり、また、報告によっては相反する成績も示されている。したがって、本稿では欧米で行われたメタ解析の成績を中心に、胃酸分泌抑制薬と *H. pylori* 除菌のFD に対する効

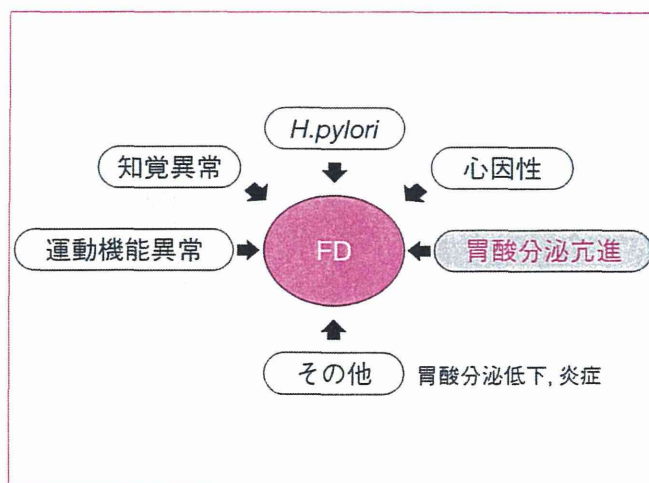


図1 FD の成因

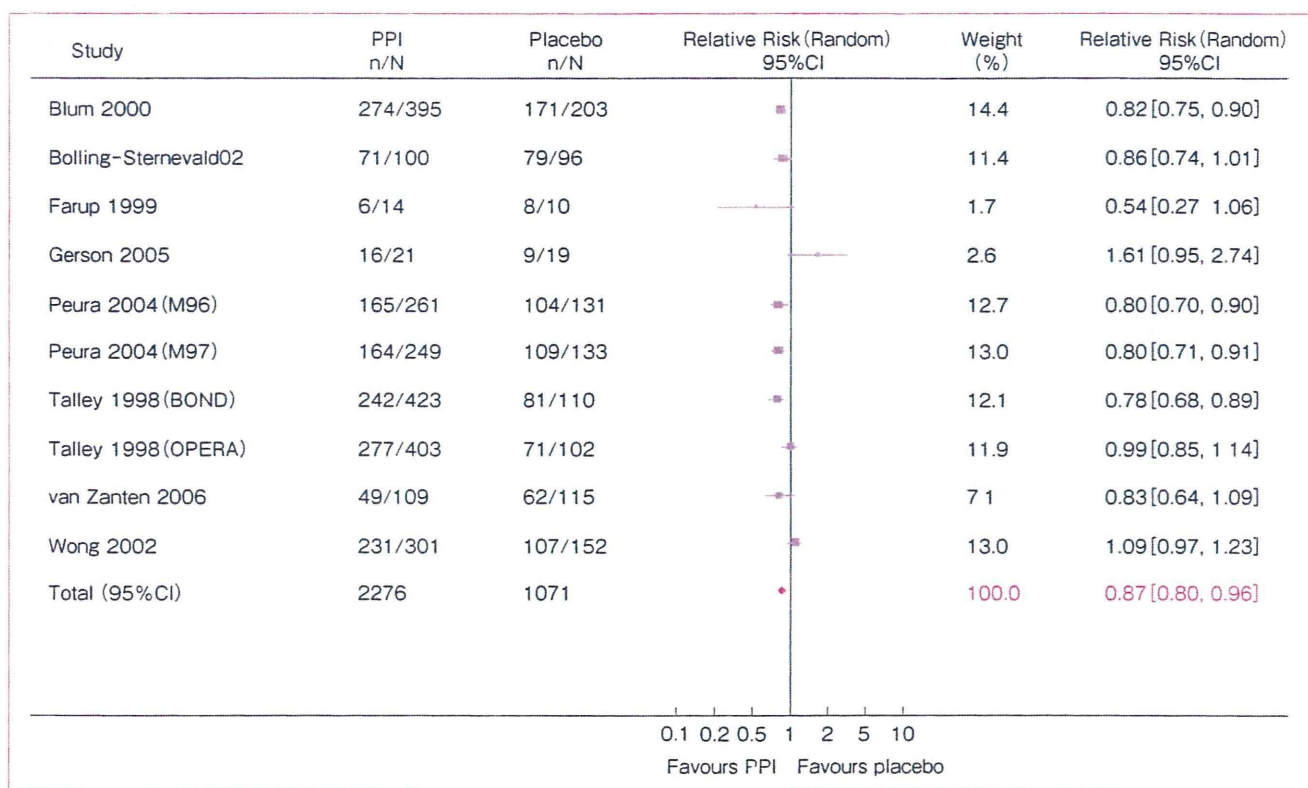


図 2 FD に対する PPI の効果—プラセボとの無作為比較試験

(Moayyedi P, et al. Cochrane Database Sys Rev CD001960, 2006¹⁾より引用)

果について概説する

●FD に対する胃酸分泌抑制薬の効果

胃酸分泌抑制薬のFDに対する治療効果を検討したメタ解析の結果では、H₂受容体拮抗薬、PPIともその有効性が示されており、欧米ではFD治療の第一選択薬はより酸分泌抑制効果の強いPPIである。3,347名のFD患者に対する10の臨床試験のメタ解析の結果(図2)¹⁾では、プラセボと比較し13%の相対危険度減少率で有意差が示されている。H₂受容体拮抗薬では、2,183名の患者に対するプラセボとの12の比較試験で、23%の相対危険度減少率があることが報告されている(図3)¹⁾。一方、PPIとH₂受容体拮抗薬とを比較した3つの臨床試験の成績では、いずれもPPIがH₂受容体拮抗薬に比較し治療効果が勝っている(図4)¹⁾。しかしながら、PPIの常用量と半量を比較した6の臨床試験の結果はいずれも差を認めていない¹⁾。また、カナダで行われた高用

量のPPI(エソメプラゾール40mg/日)を用いたプラセボとの二重盲検比較試験では²⁾、8週後の症状の評価ではプラセボとの試験結果に差はなく、強い胃酸分泌抑制効果だけではFD症状は完全に治療できないことを示している。

日本でのFD治療においては、上部消化管内視鏡検査でピロリ感染陰性で胃粘膜萎縮がないとき、あるいは、FD症状に加え胸やけなどの逆流症状を伴うときは、FD症状の発現に胃酸の関与が強く、胃酸分泌抑制薬、特にPPIが有効と考えられる。患者は、時に胸やけや呑酸などの逆流症状を、むかむか、吐き気、胃部不快感などのFD症状として訴えることがあるので、症状からFDと診断したなかにGERDが入っていることも念頭におく必要がある。PPIの投与は日本ではFDの治療薬として保険適用にはなっていないが、NERDについてはPPI半量投与が可能である。

PPIとH₂受容体拮抗薬との比較試験では、PPIが治療効果で勝っているが、日本での胃炎としての保険適用はH₂受容体拮抗薬半量投与、あるいは

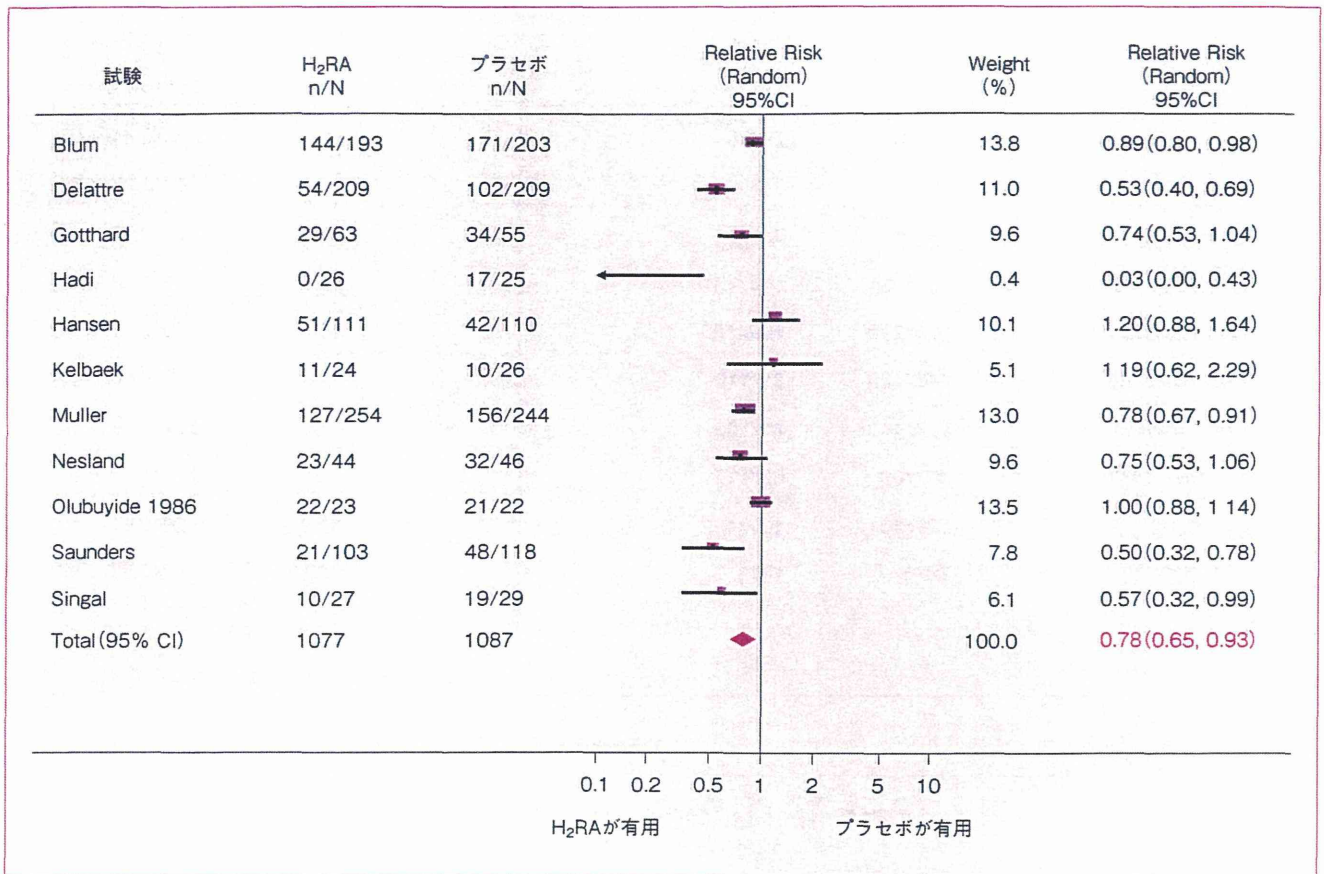


図 3 FD に対する H₂受容体拮抗薬の治療効果

(Moayyedi P, et al. Cochrane Database Sys Rev CD001960, 2006¹⁾より引用)

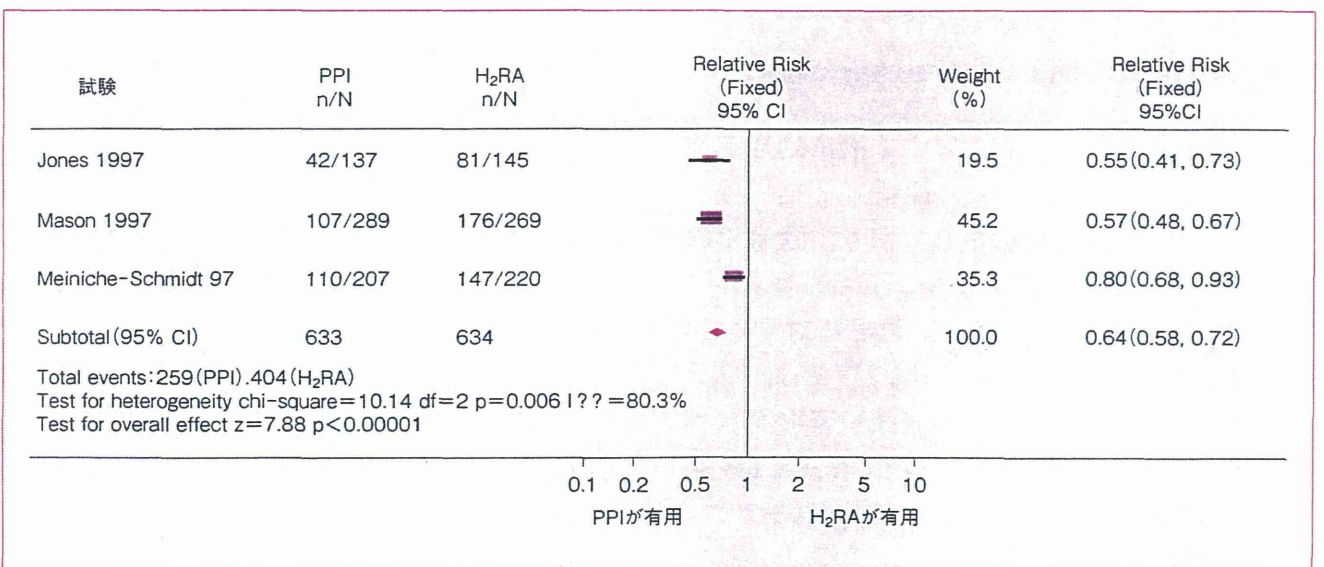


図 4 FD に対する PPI と H₂受容体拮抗薬の比較試験の成績

(Moayyedi P, et al. Cochrane Database Sys Rev CD001960, 2006¹⁾より引用)

は選択的ムスカリン受容体拮抗薬常用量である。
FD は GERD とともに QOL を低下させる疾患ではあるが、現行の保険適用とコスト、さらに日本

人では *H. pylori* 感染による萎縮性胃炎が多いことを考えると、H₂受容体拮抗薬半量を第一選択として考えてもよい。H₂受容体拮抗薬半量で効

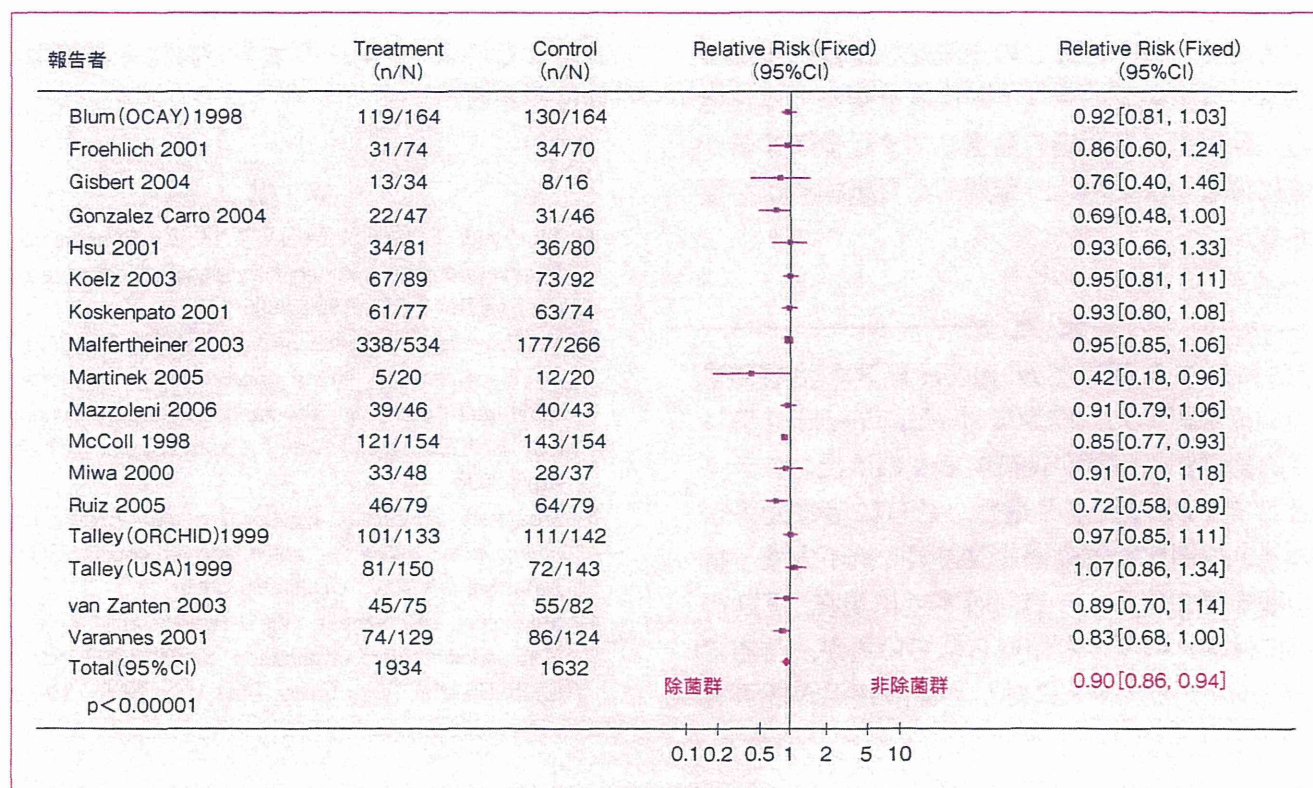


図 5 *H. pylori* 除菌の FD に対する効果

(Moayyedi P, et al. Cochrane Database Sys Rev CD002096, 2006³⁾より引用)

果不十分なとき、臨床的に症状が強いと考えられるとき、あるいは胸やけ症状を伴うときには H_2 受容体拮抗薬常用量あるいは PPI を初診時より投与する。ムスカリン受容体拮抗薬も FD に対する有効性が示されているので、使用頻度が低くなっている薬剤であるが、治療薬の一つとして念頭においておく。PPI の使用にあっては、NERD と同じく、高用量の PPI を使用すれば治療効果が上がるものではないことも忘れてはならない。

PPI の治療効果については、患者の忍容性もあるが、2 週間を目途に薬剤の評価を行ってよい。効果が得られれば中止、あるいは on demand で投与し、症状の発現をみて投薬期間を決める。

●FD に対する *H. pylori* 除菌の効果

H. pylori 除菌が FD 症状の改善に有効か否かは、これまで肯定あるいは否定する数多くの報告がなされている。メタ解析では、FD に対して *H. pylori* 除菌は有効であるとの成績が報告され

ている (図 4)³⁾。しかしながら、オッズ比は 0.9 と、治療効果は決して高いものではない。最近の、404 例の FD を対象としたブラジルでの無作為比較試験では、治療 1 年後の症状改善が除菌群で有意に認められている (除菌群 49%, プラセボ群 36%)⁴⁾。

日本では、2013 年 2 月に *H. pylori* 感染胃炎に対して除菌療法が保険適用となり、除菌は消化性潰瘍や胃癌の発生リスクを低下させるため、今後 *H. pylori* 陽性の FD では治療法の第一選択となる可能性がある。患者によっては、*H. pylori* 菌の存在が気になり FD 症状を増悪させていることがあるので、このような患者では積極的に除菌を考慮すべきである。除菌は、高酸あるいは低酸どちらの場合でも、胃酸分泌を正常化させる働きがあるので、胃酸分泌の異常により症状が発現している場合は治療効果が期待できる。除菌療法の問題点としては、除菌による下痢や味覚障害、薬疹の発現、薬剤性腸炎などの副作用があり、また、低酸の場合は、除菌により胃酸分泌が除菌後に増

加するので、胸やけなどの逆流症状を認めることがある。食道裂孔ヘルニアが高度な症例では注意する。除菌により胃癌の発生リスクは低下するが、皆無にはならないので、定期的な胃癌検診は必要である。

まとめ

FD に対する PPI と *H. pylori* 除菌の治療効果について概説した。欧米では *H. pylori* 陽性者はまず除菌療法、症状が持続するものは次のステップとして PPI の投与と進む。さらに治療効果がないときは消化管運動機能改善薬や抗不安薬・抗うつ薬を選択する。一方、日本では現在、FD の治療には種々の薬剤が用いられているが、日本でも *H. pylori* 感染胃炎に対して保険適用が認可さ

れたことにより、FD の治療方針は今後変わる可能性がある。

文献

- 1) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al : Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Sys Rev : CD001960, 2006
- 2) Veldhuyzen van Zanten SJQ, Armstrong D, Chiba N, et al : Esomeprazole 40 mg once a day in patients with functional dyspepsia : the randomized placebo-controlled "ENTER" trial. Am J Gastroenterol 101 : 2096-2106, 2006
- 3) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al : Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Sys Rev : CD002096, 2006
- 4) Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al : *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia. HEROES trial. Arch Intern Med 171 : 1929-1936, 2011

ポケットサイズの ステロイド診療マニュアル

宮坂 信之：編集

今日から持ち歩いて、今日からのステロイド診療に役立てよう！
ポケット判・スリムマニュアル

大好評を博した小社発行雑誌『Modern Physician』特集企画「ステロイド療法の実際」の執筆陣による、待望のポケット判・スリムな診療マニュアルが登場しました。本書の特徴は、ステロイドの使い方を実地診療に即して解説していることで、具体的処方例も紹介。豊富な図表、項目ごとの「サマリー」「ワンポイントアドバイス」も、忙しい日々におけるスムーズな理解をサポート。「情報量たっぷり」のまま、携帯性を重視した「軽くて薄い」本に仕上げました。特に、臨床経験の浅い研修医・若手医師にとっては必携の書です。

主要目次

第1章 ステロイドの基礎

歴史／作用機序／種類／他剤との相互作用

第2章 ステロイドの使い方

関節リウマチ／全身性エリテマトーデス／気管支喘息／アトピー性皮膚炎／敗血症 ほか計19疾患

第3章 特殊な状態におけるステロイドの使い方

妊婦／小児／高齢者に対する使用の注意点

第4章 ステロイドの副作用に対するリスクマネジメント

骨粗鬆症／潰瘍／筋萎縮／高血圧／感染症／脂質異常症／白内障・緑内障

軽くて
携帯に便利！



B6変形判 240頁
定価3,150円(本体3,000円+税5%)
ISBN978-4-88002-174-4



株式
会社

新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8
TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895

http://www.shinkoh-igaku.jp
e-mail: info@shinkoh-igaku.jp

◎ 定価は消費税5%込みとなっています。

話題の感染症

*Helicobacter pylori*と胃がん —胃がん撲滅に向けて—

Helicobacter pylori and gastric cancer — for eliminating of gastric cancer —

いの うえ かず ひこ
井 上 和 彦
Kazuhiko INOUE

はじめに

Helicobacter pylori (*H.pylori*) は、1983 年にオーストラリアで Warren と Marshall¹⁾ により発見されたグラム陰性桿菌であり、細菌学的にはウレアーゼ活性が非常に強いという特徴を有している。そして、強い酸性状態である胃の中において、尿素を分解することによりアンモニアを産生し中和しながら棲息している。検査においてもこの強いウレアーゼ活性を利用した方法が広く行われるようになってきている。また、2013 年 2 月には *H.pylori* 診療の保険適用が拡大され、上部消化管内視鏡検査(内視鏡)を行えば、国民全員が除菌可能な時代となった。本稿では、*H.pylori* と胃がんとの関連、胃がんリスク診断法、保険適用拡大された *H.pylori* 除菌治療、ならびに、胃がん撲滅に向けた対策について、注意点も含め概説する。

I. *H.pylori* 感染と胃粘膜状態 (図 1)^{2,3)}

H.pylori の発見により、上部消化管疾患の考え方が一変した。*H.pylori* の慢性感染の成立は幼小児期(4-5 歳)であり、成人での新たな慢性感染は稀である。*H.pylori* 感染により、胃粘膜には好中球浸潤を中心とする組織学的胃炎が生じる。そして、やがて胃粘膜萎縮が出現し進展する。萎縮の進展には個人差があるが、性別では一般的に男性の方が早い。萎縮の進展は胃底腺領域の縮小でもあり、酸分泌は低下する。*H.pylori* 感染による胃粘膜炎症を基盤として胃潰瘍や十二指腸潰瘍、胃がん(特に未分化型胃がん)、胃 MALT (Mucosa-associated lymphoid

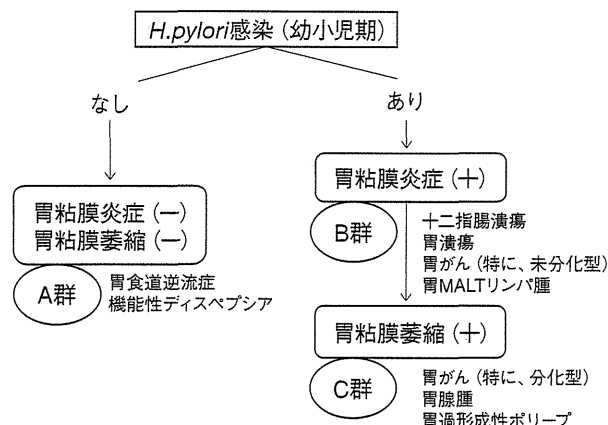


図 1 *H.pylori* 感染、胃粘膜状態、代表的疾患と ABC 分類(文献 2, 3 より改変)

tissue) リンパ腫が発生する。また、進展した胃粘膜萎縮は胃がん(特に分化型胃がん)、胃腺腫、胃過形成性ポリープの発生母地となる。一方、*H.pylori* 未感染の胃粘膜に炎症や萎縮が生じることは稀であり、胃がんや胃潰瘍・十二指腸潰瘍が発生することも稀である。しかしながら、酸分泌が保たれており、胃食道逆流症に注意を要する。

II. *H. pylori* 感染と胃がん

1991 年に *H.pylori* と胃がん発生に関する疫学的研究結果⁴⁻⁶⁾ がいくつか報告され、1994 年には WHO の下部機関である IARC は「*H.pylori* は胃がんの definite carcinogen」とコメントした⁷⁾。肺がんに対する喫煙と同等レベルの扱いである。その後、Uemura ら⁸⁾ は病院受診患者を対象としたコホート研究を行い、*H.pylori* 未感染者からの胃がん発生はなく、*H.pylori* 感染者からは 0.4%/年の頻度で胃がんが発生したこと、*H.pylori* 感染は分化型胃がんの

みならず、未分化型胃癌発生にも関与していること、腸上皮化生や体部優勢胃炎は *H.pylori* 感染者の中でも胃癌リスクが高いことを示した。また、Matsuo ら⁹⁾ は胃癌 3161 例について厳密に *H.pylori* 感染診断を行った結果、*H.pylori* 未感染胃癌は 21 例 (0.66% (95% 信頼区間: 0.41-1.01%)) のみであったと報告した。これらより、わが国における胃癌発生において、噴門がんを除けば *H.pylori* 感染は必要条件と位置付けることに異論はないであろう。

H.pylori 感染者の中での胃癌リスクについては、前述の Uemura らの報告⁸⁾、また、著者らの人間ドック内視鏡スクリーニング発見胃癌 182 例の背景胃粘膜の検討¹⁰⁾ や人間ドック内視鏡経過観察発見胃癌頻度の検討などから、進展した胃粘膜萎縮は高危険群と考えられる。胃粘膜萎縮以外では、鳥肌胃炎¹¹⁾ や皺襞腫大型胃炎¹²⁾ の胃癌リスクが高いことが指摘されており、胃粘膜炎症にも注目すべきと思われる。

Ⅲ. 胃癌リスク検査法

1. *H.pylori* 検査法

微生物を検出する方法として一般的に用いられる鏡検法、培養法、抗原検査 (糞便)、抗体検査 (血液と尿) のほかに、*H.pylori* の最大の細菌学的特徴である強いウレアーゼ活性を評価する迅速ウレアーゼ試験 (RUT) と尿素呼気試験 (¹³C-UBT) がある。RUT は、尿素→アンモニア+二酸化炭素の反応において、産生されたアンモニアをフェノールフタレインの呈色反応で検出するものであり、¹³C-UBT では ¹³C (安定同位元素) で標識された尿素を内服し、前後で呼気中の ¹³C で標識された二酸化炭素が増加するかどうかをみる。*H.pylori* 検査を内視鏡検査・生検の必要性の有無で分類したものを表 1 に示す。

内視鏡検査を行った場合、その場で RUT を行えば短時間で結果が判明し、速やかに患者に説明し、除菌治療に結びつけることも可能であろう。また、組織生検を同時に行っておけば、鏡検法で *H.pylori* 感染診断ができるとともに組織学的胃炎の程度の評価もできる。培養法は薬剤感受性の判定という大きな利点があるが、一次除菌、二次除菌ともに使用する抗菌薬が指定されているわが国の保険診療現場で

表 1 *H.pylori* 検査法

1. 内視鏡検査・生検が必要な検査
1) 鏡検法 (組織学的胃炎の程度についても判定可能)
2) 培養法 (薬剤感受性検査が可能)
3) 迅速ウレアーゼ試験 (迅速診断が可能)
2. 内視鏡を必要としない検査
4) 尿中抗体 (非侵襲的で迅速診断可能)
5) 血清抗体 (ペプシノゲン法と併用: ABC 分類)
6) 便中抗原 (精度が高い)
7) 尿素呼気試験 (精度が高い)

はその有用性は限定的である。これらの内視鏡生検材料を用いた方法は感染診断には非常に有用であるが、除菌判定においては限界がある。すなわち、100 個生検したとしても点の集まりであることに変わりなく、面診断には至らない。除菌判定など *H.pylori* 陰性を証明するためには面診断である ¹³C-UBT や便中抗原が望ましい。

2. 胃粘膜萎縮を把握する検査法

胃粘膜萎縮を判定する方法には、組織学的検査や内視鏡診断 (木村・竹本分類¹³⁾) の形態学的検査法がある。また、胃液検査や 24 時間 pH モニタリングの機能検査でも把握できるが、いずれも侵襲的な検査である。Miki ら^{14, 15)} により提唱された血清ペプシノゲン (PG) 法は簡便な血液検査で胃粘膜萎縮を判定でき、スクリーニングとして適している。PG はタンパク分解酵素ペプシンの前駆体であり、その 99% は胃内に分泌されるが、約 1% は血中に流出する。免疫学的には PG I と PG II の二つに分けられ、前者は胃底腺からのみ、後者は胃底腺のみならず幽門腺や噴門腺、ブルネル腺からも分泌される。*H.pylori* 感染のない胃粘膜の PG I は 40 ~ 50ng/mL、PG II は 8 ~ 10ng/mL 程度、PG I / II 比は 5.0 以上を呈する。*H.pylori* 感染に伴う炎症により PG I、PG II とも上昇し、PG I / II 比はやや低下する。そして、萎縮の出現・進展とともに、まず PG I が低下し、I / II 比も低下する (図 2)¹⁶⁾。PG 値は炎症と萎縮を反映するが、そのうち萎縮を反映することを利用したのが PG 法であり、一般的には PG I ≤ 70ng/mL かつ PG I / II 比 ≤ 3.0 を陽性とする^{14, 15)}。さらに、PG 法陽性の中で、PG I ≤ 50ng/mL かつ PG I / II 比 ≤ 3.0 を中等度陽性、PG I ≤ 30ng/mL かつ PG I / II 比 ≤ 2.0 を強陽性と亜分類する (図 3)。

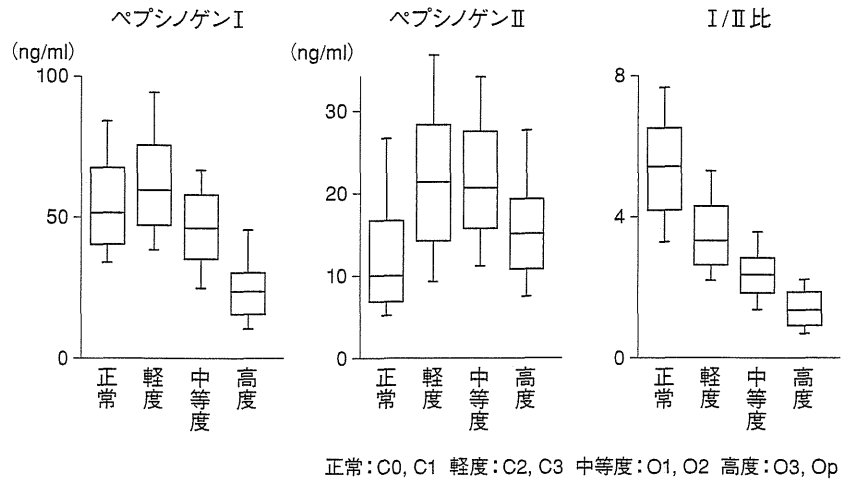


図2 内視鏡的胃粘膜萎縮とペプシノゲン値
—人間ドック受診者における検討— (文献16より改変)

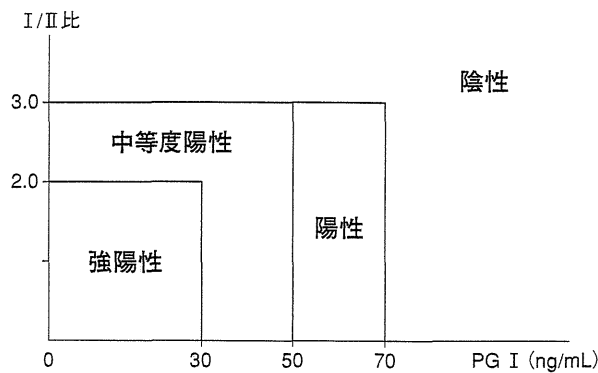


図3 ペプシノゲン法の判定(亜分類を含む)

3. ABC 分類

血清 *H.pylori* 抗体と PG 法の組み合わせたものが ABC 分類^{17～23)}である(表2)。1995 年松江赤十字病院人間ドックで実践を開始した時には、*H.pylori* 抗体(－) PG 法(－)を A 群、*H.pylori* 抗体(＋) PG 法(－)を B 群、*H.pylori* 抗体(＋) PG 法(＋)を C 群、*H.pylori* 抗体(－) PG 法(＋)を D 群としていたが、感度の良い抗体を用いると D 群は非常に少数となり、受検者へのわかりやすい説明も考慮し、PG 法(＋)を一括して C 群としている。理論的には、A 群は *H.pylori* 未感染者、B 群は *H.pylori* 感染に伴う炎症はあるが萎縮は軽度の人、C 群は *H.pylori* 感染に伴う萎縮の強い人とおおむね判断できる。*H.pylori* 慢性感染の成立は幼小児期であるから、成人で行う検診や健診で A 群と判定された人は、理論的にはその後もずっと A 群のままであり、B 群や C 群に移行することは稀と考えられる。もちろん、B 群の

表2 ABC 分類：血液検査による胃の‘健康度’
評価、胃がんリスク診断

		<i>H.pylori</i> 抗体	
		(－)	(＋)
PG 法	(－)	A 群	B 群
	(＋)	C 群 (D 群) (C 群)	

表3 ABC 分類各群において同じ日の内視鏡検査で
発見した胃がんの割合 (文献23を引用)

		<i>H.pylori</i> 抗体	
		(－)	(＋)
PG 法	(－)	0% (0/2802)	0.21%* (7/3395)
	(＋)	1.87%** (39/2089)	

** : p<0.01 (v.s. group A, group B)、* : p<0.05 (v.s. group A)

人が数年後に C 群に移行することはあろう。A 群と B、C 群は別ルートであることを強調したい(図1)。
ABC 分類と内視鏡を同じ日に行った人間ドック受診者 8286 名を対象として各群における胃がん発見頻度を検討すると、C 群で 1.87% (39/2089)、B 群で 0.21% (7/3395)、A 群で 0% (0/2802) であり、各群間に有意差を認めた。(表3)²³⁾。さらに、ABC 分類施行後、翌年度以降 11 年間における胃がん発見頻度の検討でも C 群>B 群>A 群の発見率であり、A 群では 1 例もなかった。以上より、C 群 (ABCD 分類の場合は D 群も含む)は胃がん高危険群であり、一方、A 群は胃がん超低危険群と考えられる。
しかしながら、すべての検査と同様、ABC 分類

も完璧ではなく、注意しなければならないことがいくつかある。その中でA群への *H. pylori* 感染持続者や感染既往者の混入が最大の問題である。その要因としては、*H. pylori* 除菌後例や偶然除菌例、胃粘膜萎縮の高度進展に伴う自然消退例、*H. pylori* 抗体偽陰性などが考えられるが、最大要因は *H. pylori* 除菌後例であり、保険適用が拡大された今後においては、適切に対応しなければ大きな問題となることが危惧される。*H. pylori* 未感染者と除菌後例の胃がんリスクは異なり、別扱いする必要がある、著者ら²⁴⁾は除菌後例についてはABC分類を行わず、E群(eradication群)として定期的画像検査を勧奨するように主張している。また、A群へ *H. pylori* 感染持続者や感染既往者の混入を避けるため、A群でも全例に対して一度は内視鏡などの画像検査で確認することが理想であるが、検査の処理能力などの問題で現実的には難しい。PG I値・PG II値やPG I/II比、あるいは、*H. pylori* 抗体価から感染持続者などを推測する方法も導入すべきと考えている。すなわち、PG II > 15ng/ml や PG I/II 比 < 4.0 では *H. pylori* 感染に伴う炎症、PG I < 30ng/ml では *H. pylori* 感染に伴う高度萎縮を危惧し、A群であっても内視鏡による確認が望まれる。また、わが国で最も多く使用されているE-プレート‘栄研’(10U/ml以上が陽性)で *H. pylori* 抗体価を測定した場合、その抗体価が4U/ml以上10U/ml未満の場合はできれば一度内視鏡で確認しておいた方が良いであろう。

IV. *H. pylori* 除菌治療

1. *H. pylori* 除菌治療の健康保険適用

2000年に胃潰瘍・十二指腸潰瘍、2010年に早期胃がん内視鏡治療後胃、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病に対して *H. pylori* の診療(検査および治療)が保険適用された。さらに、2013年2月には *H. pylori* 感染胃炎が保険収載され、感染者全員に除菌治療が可能となった。ただし、内視鏡で確定診断された胃炎において *H. pylori* の診療が認められ、診療報酬明細書にその根拠となった内視鏡結果を記載するように求められていることに留意しなければならない。

保険適用されている一次除菌治療では、プロトン

ポンプ阻害薬(PPI)2倍量/日+アモキシシリン(AMPC)1500mg/日+クラリスロマイシン(CAM)400mg/日(あるいは800mg/日)を7日間で内服する。また、一次除菌に失敗した場合にはCAMをメトロニダゾール(MNZ)500mg/日に変えた二次除菌治療が保険適用されている。呼吸器科領域や耳鼻咽喉科領域、小児科でCAMが頻用され、その一次耐性菌の増加に伴い、一次除菌成功率が80%未満に低下していることが危惧されているが²⁵⁾、二次除菌の成功率は90%以上であり、現在でも二次除菌までで95%以上除菌可能であろう。二次除菌も不成功に終わった人に対しては、保険適用はないが、三次除菌としてニューキノロン系抗菌薬を含んだ治療などが試みられている。

2. *H. pylori* 除菌治療のメリット

H. pylori 除菌治療に成功すると、好中球浸潤や単核球浸潤が著明に低下するなど組織学的胃炎が改善する。また、年単位の経過で萎縮もある程度改善する。さらに、腸上皮化生が改善する症例もみられる。そして、これらの組織学的改善に伴い、開放型消化性潰瘍の治癒は促進し、消化性潰瘍の再発率は著明に低下する。また、胃MALTリンパ腫は改善・消退し、胃過形成性ポリープも縮小・消失する。Uemuraら²⁶⁾は、早期胃がん内視鏡的胃粘膜切除術を行った患者を対象とした検討で、除菌により二次がん発生を抑制できる可能性を最初に示した。そして、その後Fukaseら²⁷⁾は、多施設共同のRandomized controlled trial(RCT)により、早期胃がん内視鏡治療後症例において、除菌治療は二次がん発生リスクをハザード比:0.339(95%信頼区間:0.157~0.729)($p=0.003$)に低下させることを示した。また、Takeら²⁸⁾は消化性潰瘍患者を対象とした検討で除菌治療成功により胃がん発生リスクが低下することを示し、除菌前の胃粘膜萎縮が軽いほど有効であったと報告した。さらに、スナネズミの動物実験においては、*H. pylori* 感染後早期の除菌が胃がん発生をより抑制させることが報告されている²⁹⁾。

上部消化管疾患以外では、特発性血小板減少性紫斑病が改善し、すでに保険適用されている。また、小児の鉄欠乏性貧血や慢性蕁麻疹の改善も期待されている。

3. *H.pylori* 除菌治療のデメリット・限界

H.pylori 除菌治療には多くのメリットがあるが、デメリットや限界があることも認識しなければならない。使用する薬剤の有害事象（副作用）の代表的なものは、薬剤アレルギー（皮疹など）、AMPC による便通異常（軟便・下痢）、CAM による口腔内違和感（味覚異常・苦味感）、MNZ による肝障害である。除菌後に新たに発生する問題としては逆流性食道炎があり、食道裂孔ヘルニアを有する症例で発生頻度が高い。その多くは無症状であるが、一部症例では胸焼けや吞酸に対してPPI 継続内服が必要となる。また、消化性潰瘍患者中心に除菌後体重増加をきたすこともある。除菌治療により消化性潰瘍の再発率は1/10 以下に低下するが、非ステロイド性消炎鎮痛薬を内服する時などに再発することがある。さらに、除菌により胃がん発生リスクが1/2 ～1/3 に低下すると期待されているが、未感染者と除菌後例では胃がん発生リスクが異なり、除菌後に発見される胃がんも稀ではない。

V. 胃がん撲滅に向けて

胃がん発生に *H.pylori* 感染が必要条件と位置付けられ、その中で胃粘膜萎縮は高危険群であり、胃がん撲滅に向けた対策でも考慮すべきである。ABC 分類は、簡便な血液検査で誰が判断しても同じ結果が得られるという特徴があり、前述した注意点はあがあるが、有効活用されることを切望している。また、内視鏡で確認した *H.pylori* 感染胃炎が保険収載され、国民総除菌可能時代になったわが国において、予防と検診を総括した胃がん撲滅対策が期待される。

その私案を図4 に示す。まず、若年者（10 歳代）で尿中抗体を用いた *H.pylori* 感染スクリーニングを行い、陽性者には¹³C-UBT で感染を確認し、除菌治療のメリット・デメリットについて十分インフォームドコンセントした上で除菌治療を行い、¹³C-UBT で除菌判定を行う。成人においては、40 歳頃ABC 分類を行い、*H.pylori* 未感染と判断したA 群についてはその後の胃がん検診の対象から除外する。B 群とC 群については、胃がんの有無をチェックするため内視鏡を行う。そして、胃がんが発生していないことと *H.pylori* 感染胃炎の存在を確認し、十分な

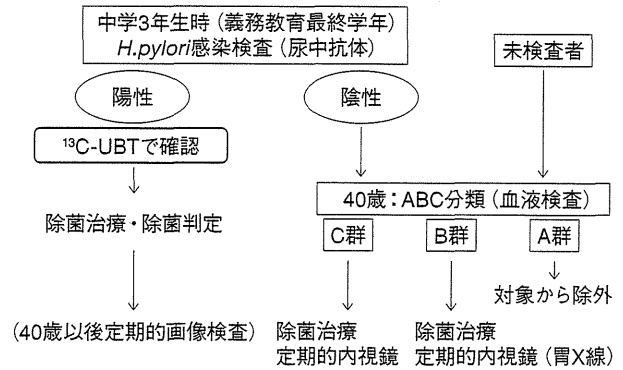


図4 胃がん撲滅に向けた予防と検診

インフォームドコンセントのうえで除菌治療を行う。除菌成功後の定期的画像検査については、医療による内視鏡が最適と考えるが、胃X線検査など胃がん検診も活用すべきであろう。

おわりに

H.pylori 感染と胃がん発生の関連が明らかになり、胃がんについて二次予防（胃がん検診）に加え、1.5 次予防（*H.pylori* 除菌）を広く行うことが可能となった。また、除菌治療は次の世代への一次予防にも繋がるであろう。ただし、*H.pylori* 除菌の過信は禁物であり、科学的検証を積み重ねて更なる証拠を示さなければならず、一般市民が正しく理解するための啓発活動も重要である。

文 献

- 1) Warren JR & Marshall BJ : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. Lancet 321 : 1273-1275, 1983.
- 2) 井上和彦 : 胃がん検診の過去・現在・未来. 人間ドック学会誌 24 (Suppl.) : 34-38, 2010.
- 3) 井上和彦 : ABC分類(胃の‘健康度’評価、胃がんリスク診断)の基本と問題点. 日本ヘリコバクター学会誌 13 : 64-68, 2012.
- 4) Forman D, Newell DG, Fullerton F et al.: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer. BMJ 302 : 1302-1305, 1991.
- 5) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al.: *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric carcinoma. N Eng J Med 325 : 1127-1305, 1991.
- 6) Nomura A, Stemmerman GN, Chyou P, et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Eng J Med 325 : 1132-1136, 1991.

- 7) WHO. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori* : IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenetic Risks to Humans, IARC Scientific Publ No.61 pp. 218-220. Lyon, France : IARC : 1994.
- 8) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al.: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345 : 784-789, 2001.
- 9) Matsuo T, Ito M, Takata S, et al.: Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. Helicobacter 16 : 415-419, 2011.
- 10) 井上和彦、藤澤智雄、千貫大介、串山義則：胃癌発生の胃粘膜－人間ドックにおける内視鏡検査からの検出－。胃と腸 44 : 1367-1373, 2009.
- 11) Kamada T, Hata J, Tanaka A, et al.: Nodular gastritis and gastric cancer. Dig Endosc 18 : 79-83, 2006.
- 12) Nishibayashi H, Kanayama S, Kiyohara T, et al.: *Helicobacter pylori*-induced enlarged-fold gastritis is associated with increased mutagenicity of gastric juice, increased oxidative DNA damage, and an increased risk of gastric carcinoma. J Gastroenterology and Hepatology 18 : 1384-1391, 2003.
- 13) Kimura K & Takemoto T : An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. Endoscopy 3 : 87-97, 1969.
- 14) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al.: Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. Gastroenterol Jpn 22 : 133-141, 1987.
- 15) Miki K, Ichinose M, Kawamura N, et al.: The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. Jpn J Cancer Res 80 : 111-114, 1989.
- 16) 井上和彦：人間ドックにおけるペプシノゲン法－人間ドック内視鏡検査との同時検討から。ペプシノゲン法(三木一正編), p69-75, 医学書院, 1998.
- 17) 井上和彦：ペプシノゲン法の近年の研究動向・ヘリコバクターピロリ菌とペプシノゲン法－総合健診での検討－。ペプシノゲン法(三木一正編), p196-200, 医学書院, 1998.
- 18) 井上和彦、谷 充理、吉原正治：血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の‘健康度’評価－同日に行った内視鏡検査を基準として－。日本消化器集団検診学会雑誌 43 : 332-339, 2005.
- 19) 井上和彦、谷 充理、吉原正治：血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の‘健康度’評価－翌年度以降に発見された胃癌および胃腺腫の検討から－。日本消化器集団検診学会雑誌 43 : 442-448, 2005.
- 20) 井上和彦、吉原正治：血清ペプシノゲンとヘリコバクター抗体を用いた胃癌危険度診断－胃癌検診の近未来像も含めて－。日本がん検診・診断学会誌 15 : 148-152, 2008.
- 21) Inoue K, Fujisawa T, Haruma K : Assessment of degree of health of the stomach by concomitant measurement of serum pepsinogen and serum *Helicobacter pylori* antibodies. Int J Biol Markers 25 : 207-212, 2010.
- 22) 井上和彦、藤澤智雄：血液検査による胃癌危険度評価を基盤とした検診システムの提案。消化器科 49 : 320-325, 2009.
- 23) 井上和彦、藤澤智雄、西 隆司、ほか：ABC分類の有用性と問題点－ペプシノゲンの正常値の検討も含めて－。Helicobacter Research 15 : 422-427, 2011.
- 24) 井上和彦、笹島雅彦、乾純和、ほか：胃の‘健康度’評価(ABC(D))分類における*Helicobacter pylori*除菌後例の表記に関する提案。日本ヘリコバクター学会誌 14 : 18-23, 2012.
- 25) Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K, et al.: Changes in 12-year first-line eradication rate of *Helicobacter pylori* based on triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. J. Clin. Biochem. Nutr. 47 : 53-58, 2010.
- 26) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al.: Effect of *Helicobacter pylori* infection on subsequent development of cancer after endoscopic resection of gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6 : 639-642, 1997.
- 27) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al.: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early cancer : an open-label, randomized controlled trial. Lancet 372 : 392-397, 2008.
- 28) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al.: Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. J. Gastroenterol. 42 (Suppl. XVII) : 21-27, 2007.
- 29) Nozaki, Shimizu N, Ikehara Y, et al.: Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Sci 94 : 235-239, 2003.

ヘリコバクター・ピロリ感染の有無と胃癌の内視鏡像

鎌田 智有^{*1} 井上 和彦^{*2} 眞部 紀明^{*3} 中藤 流以^{*1}
塚本 真知^{*2} 村尾 高久^{*1} 今村 祐志^{*3} 藤田 穰^{*1}
松本 啓志 垂水 研一 山下 直人^{*2} 楠 裕明
本多 啓介 塩谷 昭子^{*1} 秋山 隆^{*4} 定平 吉都
畠 二郎^{*3} 春間 賢^{*1}

要旨 本邦におけるピロリ菌陰性胃癌の頻度は胃癌全体の1%未満で非常に稀であるが、ピロリ菌感染率は現在減少傾向にあるため、今後その頻度は相対的に増加する可能性がある。その内視鏡的特徴は、早期では褪色調のⅡc未分化型癌があげられ、さらに、近年提唱された胃底腺型胃癌の多くが炎症や萎縮のない胃粘膜からの発生と考えられている。背景胃粘膜に萎縮を認めない胃においても、内視鏡観察時にはこのような病変には注意する必要がある。除菌後早期胃癌の内視鏡的特徴は、胃体部に中等度～高度な萎縮性胃炎を伴い、非噴門部領域に発生するⅡc分化型癌であり、ピロリ菌陽性早期胃癌のそれと近似していた。胃体部に萎縮を認める症例では、除菌成功後においても胃癌発生のリスクが残るため、除菌後も内視鏡検査による注意深い経過観察が必要である。

key words: ヘリコバクター・ピロリ感染, 胃癌, 除菌治療

はじめに

ピロリ菌感染と胃癌との関連については、疫学的研究、スナネズミを用いた実験動物における胃癌の発生、ヒトにおけるピロリ菌感染群からの胃癌発生の前向き研究、および除菌介入試験による胃癌発生の予防効果などの多くの研究・臨床成績によってこれまでに明らかにされてきた^{1~7)}。ピロリ菌に感染すると、急性炎症と慢性炎症が混在した慢性活動性胃炎と呼ばれる慢性胃炎状態をきたし、この多くは慢性胃炎から萎縮性胃炎へと移行する。このような組織学的な胃粘膜の慢性炎症状態を「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」と呼称し、これは胃癌の発生

母地として重要である。ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎は診療現場にて頻繁に使用されている「慢性胃炎」から独立した疾患概念であり、平成25年2月からこれに対する除菌適用拡大が行われ、今後、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する除菌症例が増加することが予測される。

その一方で、ピロリ菌未感染胃粘膜からも非常に稀であるが胃癌は発生し、除菌治療後のピロリ菌陰性胃粘膜からも胃癌を発見することが临床上経験される。これらはピロリ菌陰性胃癌と包括できるが、それぞれの背景胃粘膜は全く異なるため、別の概念で取り扱われている。

本稿では、ピロリ菌未感染胃粘膜から発生する真のピロリ菌陰性胃癌、除菌治療後に発見される除菌後胃癌、ピロリ菌陽性胃癌の内視鏡像や臨床的特徴の違いについて自施設例も加え概説する。

^{*1} 川崎医科大学消化管内科学 ^{*2} 同 総合臨床医学

^{*3} 同 検査診断学(内視鏡・超音波) ^{*4} 同 病理学1

〔〒701-0192 岡山県倉敷市松島577〕

I. ピロリ菌陰性胃癌の頻度

ピロリ菌陰性胃癌の頻度を検討するには、ピロリ菌陰性をどのように定義するかが重要であり、その定義により頻度は異なってくる。ピロリ菌陰性の厳密な定義はないが、より複数の検査法を用いることでその精度は高くなる。ピロリ菌陰性者の多くが既感染の症例であり、高度の胃粘膜萎縮や腸上皮化生により菌が自然消失した、あるいは過去に除菌が行われた症例と考えられる。したがって、これらの症例を除外するために厳密なピロリ菌の感染診断が必要となる。Uemuraら⁵⁾は、ピロリ菌感染群からの胃癌発生の前向き研究において、迅速ウレアーゼ試験、ギムザ染色、血清抗体法を行い、これらすべてが陰性の症例をピロリ菌陰性と定義した。Kakinokiら⁸⁾は、血清抗体とペプシノゲン(PG)値から推測される胃粘膜萎縮から陰性胃癌を定義し、その頻度は3.1%(12/386)と報告している。Matsuoら⁹⁾は、血清*H. pylori*-IgG抗体陰性、組織学的に炎症やピロリ菌を認めない、内視鏡的胃粘膜萎縮を認めない、尿素呼気試験または迅速ウレアーゼ試験が陰性を満たす症例をピロリ菌陰性と定義し、胃癌3,161例のうち21例(0.66%)がピロリ菌陰性胃癌であったと報告した。さらにOnoら¹⁰⁾は、血清*H. pylori*-IgG抗体を測定した早期胃癌240例のうち、除菌既往がなく、血清抗体が陰性であった症例が34例あり、このなかで内視鏡による胃粘膜萎縮を認めなかった症例は1例のみであったとし、真のピロリ菌陰性胃癌の頻度は0.4%(1/240)であったと報告した。これらの報告から、本邦でのピロリ菌陰性胃癌の頻度は1%以下であり、非常に稀であることがわかる。

一方、韓国のYoonら¹¹⁾は、627例の胃癌症例に対して、鏡検法、迅速ウレアーゼ試験、培養、血清*H. pylori*-IgG抗体、および除菌治療の既往歴からピロリ菌感染の有無を診断した結果、真のピロリ菌陰性胃癌の頻度は5.4%(34/627)と報告した。

近年、紺野ら¹²⁾は、内視鏡的粘膜下層剝離術(ESD)で治療し得たピロリ菌陰性胃癌の1例を報告している。この症例では、尿素呼気試験は陰性、血清*H. pylori*-IgG抗体陰性、PG I 値は50 ng/ml、

PG II 値は8.3、I/II比は6.0であった。胃体中部大彎前壁側の3 cm大のIIc病変に対してESDを施行した結果、分化型腺癌、深達度Mの治癒切除であった。

II. ピロリ菌陰性胃癌の臨床像と内視鏡像

近年、伊藤ら¹³⁾は、ピロリ菌陰性胃癌21例を検討した結果、ピロリ菌陽性胃癌と比較し、男性優位の傾向が低いこと、相対的に若年で発症していること、未分化型が相対的に高いこと、肉眼的には表面陥凹(IIc)型が多いことを示した。先のYoonら¹¹⁾のピロリ菌陰性胃癌34例の検討では、ピロリ菌陽性胃癌と比較して、性別・年齢・組織型・部位に関しては有意な差を認めなかったが、ステージの進行した症例が有意に多かったと指摘している((T3/T4; 51.9 vs. 31.1%, $p=0.025$)。また筆者らは、これまでに噴門部癌は非噴門部癌に比して有意にピロリ菌感染率が低いことを報告¹⁴⁾している(73.8 vs. 94.1%, $p<0.05$)。

当科では最近の3年間に尿素呼気試験、鏡検法および前庭部・胃体部での組織学的胃炎の有無からピロリ菌陰性と診断した早期胃癌を6例認めた。これらの臨床的特徴は、年齢36~84歳(平均年齢62.5歳)、性別は男性1例、女性5例(男女比0.2:1)、発生部位はL領域2例、M領域3例、U領域1例、肉眼型ではIIc 5例、IIa 1例、組織型は未分化型4例(sig 3, por 1)、分化型2例(tub1)であった。このうち未分化型4例は小さな褪色調のIIc病変であった。全例にESDが施行され、うち5例は粘膜内病変、1例に粘膜下層浸潤(SM2)を認めたため、追加胃切除術が施行された。

図1に代表的なピロリ菌陰性胃癌症例を呈示する。50歳代の男性、自覚症状はなく、検診目的にて経鼻内視鏡が施行され、胃体部小彎に小さな褪色調の陥凹性病変が発見された。生検では粘膜の表層に豊富な胞体中に偏在した核を有するsignet ring cell carcinomaが検出された。前庭部・胃体部には内視鏡的な胃粘膜萎縮は認められず、尿素呼気試験や鏡検法でもピロリ菌陰性であり、組織学的にも炎症・萎縮は認められなかった。

近年、八尾ら^{15,16)}は、胃底腺への分化を示す低異型度分化型胃癌を収集して、その臨床病理像から胃

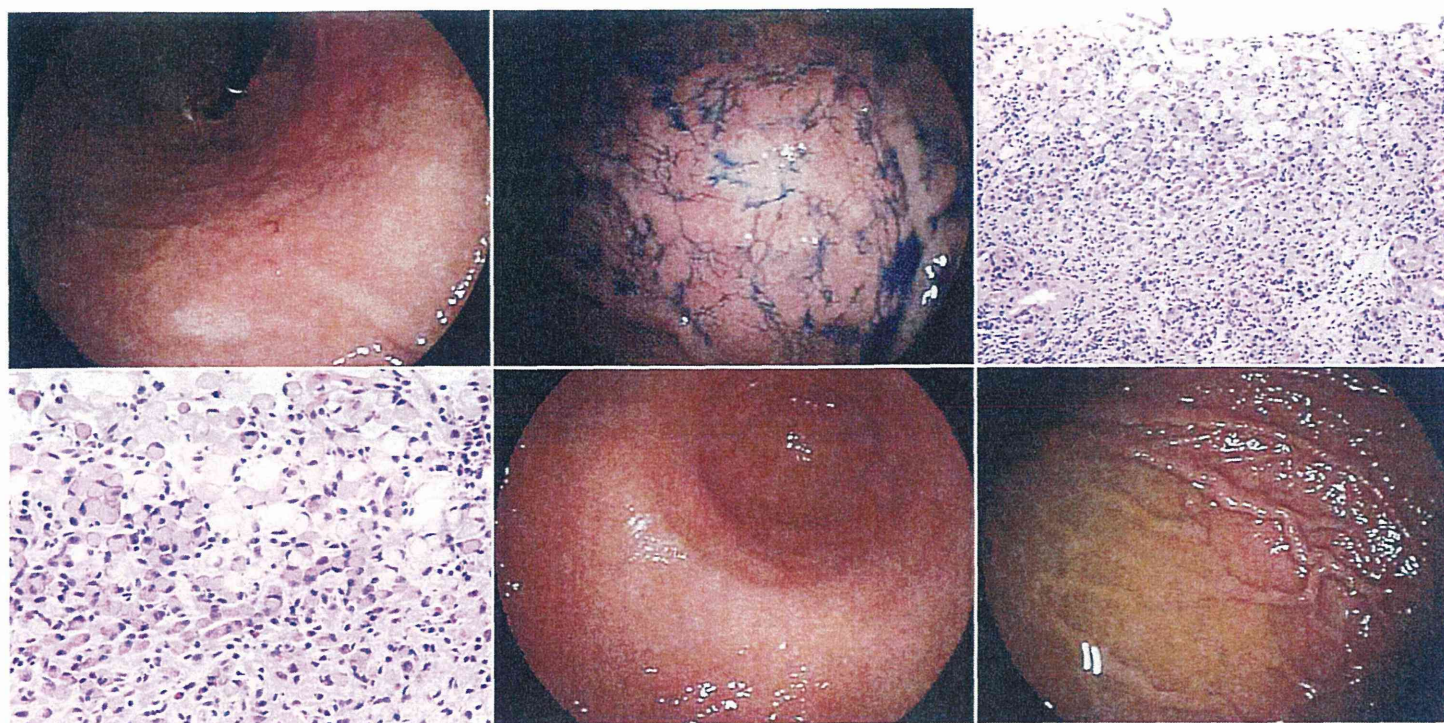


図1 経鼻内視鏡で発見されたピロリ菌陰性早期胃癌

胃体部小彎に小さな褪色調の陥凹性病変が発見された(a. 通常観察像, b. インジゴカルミン色素散布像)。生検では粘膜の表層に豊富な胞体中に偏在した核を有する signet ring cell carcinoma が検出された(c. HE弱拡大像, d. HE強拡大像)。前庭部(e)・胃体部(f)には内視鏡的な胃粘膜萎縮は認めなかった。

底腺型胃癌(主細胞優位型), adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type) という名称で新しい概念を提唱した。また、八尾ら¹⁶⁾の胃底腺型胃癌25例(27病変)の検討では、42～82歳(平均年齢67歳)、性別は男性16例、女性9例(男女比1.8:1)、発生部位は23例(85.2%)が胃上部(U領域)であった。肉眼型はⅡaが14例、Ⅱc 8例、Ⅱa+Ⅱc 2例、Ⅱb 2例、23例(85.2%)では組織学的に炎症や萎縮のない胃底腺粘膜からの発生であったと報告している。

今後は、このような背景胃粘膜に萎縮を認めない胃において、褪色調の扁平隆起性病変や陥凹性病変などがないか内視鏡観察時には注意を払い、その際には積極的な生検を行う必要がある。

Ⅲ. 除菌後胃癌の臨床像と内視鏡像

Takeら¹⁷⁾は、除菌治療を受けた消化性潰瘍患者を長期にわたり観察した結果、胃癌発生のリスクが約1/4に減少し、除菌治療による胃癌予防の可能性を報告、Fukaseら⁷⁾(Japan Gast Study Group)は内視

鏡的胃癌切除術後患者を対象に、除菌の影響を検討する目的にて前向き多施設無作為臨床試験を実施した結果、除菌群で胃癌発生リスクが有意に低下したことを報告した(ハザード比0.339, p値0.003)。

このように、除菌介入による胃癌発生の予防効果が期待されている一方で、除菌成功後に胃癌が発見される例も临床上少なくない¹⁸⁾。

筆者らは、多施設から提供された除菌成功後に発見された胃癌100例の臨床的特徴をこれまでに報告¹⁹⁾してきた。このうち、早期胃癌と診断された除菌後胃癌90例の内視鏡的特徴を今回検討した。年齢は35～86歳(平均年齢63.7歳)、性別は男性76例、女性14例(男女比5.4:1)、発生部位はL領域35例、M領域32例、U領域23例、肉眼型ではⅡc 66例、Ⅱa 15例、Ⅱa+Ⅱc 9例、組織型は分化型78例、未分化型12例であった。除菌開始時の内視鏡的胃粘膜萎縮の程度(木村・竹本分類)を56症例で検討した結果、中等度萎縮を示すC3-O1症例が34例(60.7%)と最も多く、次いで高度萎縮O2-O3症例が19例(33.9%)であった。