

② 呼吸抑制

上部消化管における前処置による死亡例は、鎮痛薬・鎮静薬使用によることが多い。従って、胃内視鏡検診において、鎮痛薬・鎮静薬は原則使用しない。

3) 偶発症の報告

胃内視鏡検診の精度管理としては機器・体制の整備、各種のプロセス指標に加えて偶発症の把握が重要であり、そのためには偶発症の報告が欠かせない。対策型検診では偶発症報告の責務は、一義的には検診実施主体である市区町村にあるが、各市区町村から検診を委託されている医療機関や医師会あるいは胃内視鏡検診運営委員会(仮称)へ、胃内視鏡検診に伴う偶発症の報告をするべきである。

検査の中断や処置(投薬、点滴、鼻出血処置など)、病院紹介など何らかの対応が必要であった偶発症はすべて報告する。診療における偶発症調査は、入院が必要な重篤例の情報収集が主体となるが、無症状者を対象とする検診では、より軽微な偶発症をも把握する必要があるのは当然であり、入院を要しないまでも何らかの処置(対応)を要したものをすべてを対象とすべきである。図1のフローチャートに従って偶発症報告を行うのがよいであろう。報告様式(例)については表3に示した。重症度の判定は、国立大学附属病院医療安全管理協議会のインシデントレベル⁷⁾を参照し、検診時の偶発症報告に用いるために簡略化されたものである。

日本消化器がん検診学会(以下、学会)では、全国集計協力施設に対して偶発症に関するアンケート調査を行っている⁸⁻¹⁰⁾。このアンケート調査は、偶発症の種類、部位、機器(経口・経鼻内視鏡)や薬剤の種類だけではなく、重症度や予後までも調査している。偶発症の重症度は、帰宅(検査施設対応)、外来受診(他医療施設紹介)、入院(検査施設、他院)の3つに区分され、さらに出血例ではショックの有無の記載もある(日本消化器がん検診学会による2013(平成25)年度偶発症調査より予定)。死亡例、訴訟例も把握し、偶発症への対応の参考となるように工夫している。

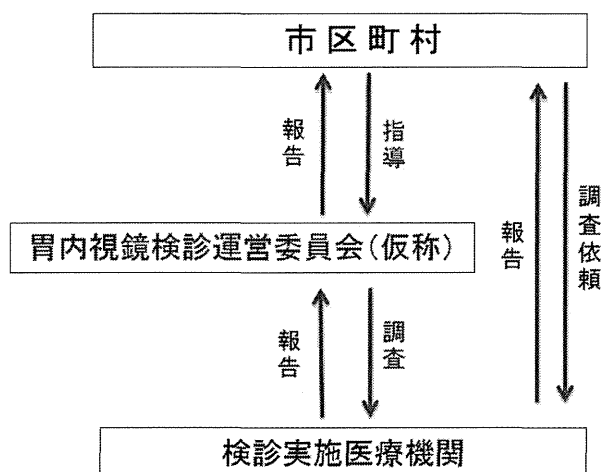


図1. 胃内視鏡検診偶発症報告のフローチャート

参考文献

- 1) 本田浩仁. IV章. 偶発症と対策－6. 偶発症への備え. 胃内視鏡検診標準化研究会編, 胃内視鏡検診マニュアル, 医学書院, 東京, 2010, 55–57.
- 2) Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:620–627.
- 3) Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, et al. Hemoclippping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:37–41.
- 4) 藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣, 他. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2012; 54:2075–2102.
- 5) 本田浩仁. IV章. 偶発症と対策－5. 偶発症発生時の対処法. 胃内視鏡検診標準化研究会編, 胃内視鏡検診マニュアル, 医学書院, 東京, 2010, 54–55.
- 6) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル—アナフィラキシー. 2008, 23.
URL: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01.pdf> [2015.7.17]
- 7) 国立大学附属病院医療安全管理協議会. 国立大学附属病院医療安全管理協議会について.
URL: <http://square.umin.ac.jp/anzenhc/medical/index.html> [2016.1.25]
- 8) 渋谷大助, 石川勉, 一瀬雅夫, 他. 平成 22 年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告. *日消がん検診誌* 2013; 51:250–255.
- 9) 渋谷大助, 石川勉, 一瀬雅夫, 他. 平成 23 年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告. *日消がん検診誌* 2014; 52:253–258.
- 10) 渋谷大助, 石川勉, 一瀬雅夫, 他. 平成 24 年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告. *日消がん検診誌* 2015; 53:233–238.

(渋谷大助、濱島ちさと)

IX. まとめ

胃内視鏡検診は従来行われてきた胃 X 線検診とは異なり、新たな体制づくりが求められる。

すでに胃内視鏡検診を導入した地域の多くは、地域医師会を主体とした個別検診方式をとっている。この場合、行政と地域医師会が共同で、胃内視鏡検診のための体制・ルールづくりを行っている。その連携方法は、地域の状況により異なるが、胃内視鏡検診の実施主体である市区町村が準備すべき項目を表 1 に示した。胃内視鏡検診の実施に際しては、22 項目中他のがん検診にも共通する II-3 を除く、少なくとも 21 項目を整備する必要がある。一方、実際の検診を担当する医療機関においては、表 2 の 23 項目をすべて実施し、受診者に安全で質の高い検査を提供するとともに、胃内視鏡検査のスキルアップに努めるべきである。

表 1. 胃内視鏡検診実施のための自己点検表【市区町村版】

<p>I. 目的</p> <p>1. 胃内視鏡検診の目的を理解したか。</p>
<p>II. 対象</p> <p>2. 胃内視鏡検診の対象者の適応・除外条件を規定したか。</p> <p>3. 胃内視鏡検診の対象者名簿を作成したか。</p>
<p>III. 方法</p> <p>4. 胃内視鏡検診の検診間隔を規定したか。</p> <p>5. 胃内視鏡検診を担当する検診実施主体(地区医師会、検診機関など)を規定したか。</p> <p>6. 胃内視鏡検診の検査医の条件を規定したか。</p> <p>7. 胃内視鏡検査の前処置の方法を理解したか。</p> <p>8. 胃内視鏡検査の撮影方法(部位、コマ数など)を規定したか。</p> <p>9. 胃内視鏡検診のダブルチェックのための読影会を定期開催しているか。</p> <p>10. 胃内視鏡検診のダブルチェックは、内視鏡を専門とする医師(必ずしも、専門医でなくてもよい)が行っているか。</p> <p>11. 定期的に胃内視鏡検診の画像を点検しているか。</p>
<p>IV. 追跡調査</p> <p>12. 胃内視鏡検診の結果を整理するためのデータベース(台帳、電子媒体など)を作成したか。</p> <p>13. 胃内視鏡検診実施機関から、検査の結果を収集しているか。</p> <p>14. 胃内視鏡検診実施機関の生検実施数を把握しているか。</p> <p>15. 「再検査」の未受診者について、精検受診勧奨を行っているか。</p> <p>16. 「胃がんあり」「胃がん疑い」について、最終結果を把握しているか。</p> <p>17. 胃内視鏡検診の結果について、実施年度の「受診率」「がん発見率」「要精検率」「精検受診率」「陽性反応適中度」を算出できるか。</p> <p>18. 胃内視鏡検診の全受診者に結果を通知したか。</p>
<p>V. 安全管理</p> <p>19. 偶発症の報告の方法・経路・連絡先について、フローチャートを作成したか。</p> <p>20. 安全管理体制を確認するために、偶発症報告書の点検や医療機関への訪問調査を行っているか。</p>
<p>VI. 研修会</p> <p>21. 胃内視鏡検診のスキルアップのために、少なくとも年1回の研修会を開催しているか。</p> <p>22. 胃内視鏡検診に従事するメディカルスタッフ(看護師、臨床検査技師など)に、検査に関する教育機会を提供しているか。</p>

表 2. 胃内視鏡検診実施のための自己点検表【医療機関版】

<p>I. 目的</p> <p>1. 胃内視鏡検診の目的を理解したか。</p> <p>II. 準備</p> <p>2. 胃内視鏡検診実施医療機関における機器点検(内視鏡、自動洗浄消毒機など)を行ったか。</p> <p>3. 胃内視鏡検診に従事するメディカルスタッフ(看護師、臨床検査技師など)に、前処置、検査、後処置における役割を教育したか。</p> <p>4. 偶発症対策として、救急カートを準備・点検し、定期的に緊急時対応の訓練をしているか。</p> <p>5. 偶発症が発生した場合、市区町村への報告方法を理解しているか。</p> <p>III. 受診者への説明</p> <p>6. 検査実施前に、胃内視鏡検診の検査方法を説明したか。</p> <p>7. 検査実施前に、胃内視鏡検診の利益・不利益について説明したか。</p> <p>8. 検査実施前に、受診者の既往歴・現病歴を確認したか。</p> <p>9. 検査実施前に、受診者の服薬の内容を確認したか。</p> <p>10. 検査実施前に、検査受診の同意を確認したか。</p> <p>11. 検査終了後に、検査の概要(生検実施を含む)を受診者に説明したか。</p> <p>12. 判定結果が「胃がんなし」の場合に、次回の検診について説明したか。</p> <p>13. 再検査や治療が必要な場合、適切な医療機関を紹介できるか。</p> <p>14. ダブルチェックの判定が初回検査結果と異なった場合、その理由を受診者に説明したか。</p> <p>IV. 検査方法</p> <p>15. 胃内視鏡検査の前処置を適切に行っているか。</p> <p>16. 胃内を網羅的に観察するために必要な撮影部位と撮影コマ数を理解しているか。</p> <p>17. 生検は「胃がん」あるいは「胃がん疑い」病変に限定しているか。</p> <p>18. 胃内視鏡検査終了後に、適切な手順により内視鏡を洗浄・消毒できるか。</p> <p>V. 読影会、研修会</p> <p>19. 胃内視鏡検診の検査結果(電子媒体など)を、全例、ダブルチェックのための読影委員会に提出しているか。</p> <p>20. 胃内視鏡検診のダブルチェックを行う読影会に出席しているか。</p> <p>21. 胃内視鏡検診の読影委員会による画像点検で指摘された点について、撮影方法の改善に努めたか。</p> <p>22. 胃内視鏡検診運営委員会(仮称)の主催する研修会に出席しているか。</p> <p>23. 胃内視鏡検診に従事するメディカルスタッフ(看護師、臨床検査技師など)を胃内視鏡検診運営委員会(仮称)の主催する研修会に出席させて、胃内視鏡の洗浄・消毒方法を学習する機会を与えているか。</p>

(濱島ちさと)

X. 今後の課題

1. リスク層別化

1) 受診対象リスク層別化への背景

胃内視鏡検診の普及展開上で最大のハードルは、検査医の確保にある。現状では、胃内視鏡検診の展開を楽観視できる地域は限られており、その処理能には限界がある。

一方、細径化など内視鏡機器の進歩には目覚ましいものがあるが、内視鏡検査は基本的に侵襲性が高く、受診者にとって負担の多い検査である。従って、無症状者を対象とする検診においては、偶発症に格別の注意を払う必要がある。

以上より、胃内視鏡検診に関しては、対象者すべてを一律に検診対象とするのではなく、ある程度選別した対象を標的にすることが理に適っている。この観点から、胃がんリスクに基づいて検診対象の層別化・集約を行う試みが、これまで試験的になされてきている。

2) 胃がんのリスクファクターと発がんに関する基本事項

胃の発がんには複数の要因が関与し、男性、高年齢、喫煙、高塩食摂取、ヘリコバクター・ピロリ感染などがリスクファクターである。

ヘリコバクター・ピロリ感染は、発がんの主要経路を始動・推進させる最大の因子として位置づけられている。多くの胃がん発生は胃炎持続の結果として生じる萎縮性胃炎・腸上皮化生を基盤として発生する。これが胃がん発生の主要経路と考えられている。すなわち、「胃炎、腸上皮化生、異形成、胃がんと進展するルート」⁹⁾であり、本ルート進展とともに胃がんリスク上昇を認め、萎縮性胃炎・腸上皮化生は前がん状態(高危険群)として捉えられている。

3) 胃がんリスクに基づく検診対象層別化

ヘリコバクター・ピロリ感染が胃がん発生に関する最大のリスクファクターであり、ヘリコバクター・ピロリ感染に起因する胃がんが大部分である²⁻⁴⁾。他のリスクファクターは、ヘリコバクター・ピロリ感染を基盤とする胃の発がん過程に介入することにより、その作用を発揮する。

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の有無、そして、その病期を診断することが、個人の胃がんリスクに関する重要な指標を与えることになるが、これらの診断は病理組織検査に基づくもので、無症状者を対象とする胃がん検診に使用する上で無理がある。この代用として、受診者の負担が軽く、簡便かつ高精度で客観性、再現性に優れた検体検査を使つての診断が検討されてきた。

(1) ヘリコバクター・ピロリ感染診断に基づく検討

① 基本的事項

ヘリコバクター・ピロリ感染診断法として検診に導入可能なものとしては、血清あるいは尿中の特異抗体価、便中抗原などがあげられる。

② 現状と課題

ヘリコバクター・ピロリ感染者は非感染者に比べて胃がんリスクが高く⁵⁻¹⁰⁾、血清抗体価が高いヘリコバクター・ピロリ感染者では胃がんリスクが高い^{9,10)}。わが国では、胃がん検診対象者のヘリコバクター・ピロリ感染率が未だ高いため、血清特異抗体などのヘリコバクター・ピロリ感染

診断を胃がん検診に導入することは、特異度の上から問題がある。また、抗体系を標的とした現状の診断テストではヘリコバクター・ピロリ検査陰性例の診断に限界があり、自然除菌の状態にある高度進展萎縮性胃炎例や現在増加の一途を辿っている除菌例は、検査陰性が必ずしもヘリコバクター・ピロリ未感染を示すものではない¹¹⁻¹⁵⁾。以上より、ヘリコバクター・ピロリ感染診断単独での検診導入は現実的ではない。

(2) 血清ペプシノゲン(PG)に基づく検討

① 基本的事項

胃で産生される消化酵素ペプシンの前駆体であるペプシノゲン(PG)は、ヒトでは2つのアイソザイム(PGI及びPGII)で構成され、PGIは胃底腺、PGIIは胃全域と十二指腸で産生される。

ペプシノゲンの大部分は胃内腔に外分泌され、約1%が血液中出现する。血清ペプシノゲン値、特にPGII値は胃炎によって上昇し、その値は胃炎活動度を反映する¹⁶⁻¹⁸⁾。そして、慢性胃炎持続の結果生じる萎縮性胃炎・腸上皮化生進展を反映して減少する^{16, 19, 20)}。特に、血清PGI値及びPGI/II比は、主に萎縮性胃炎・腸上皮化生進展を示す指標として使われてきた。

血清ペプシノゲン値は、胃切除例、腎機能低下、PPI(proton pump inhibitor)などの強力な酸分泌抑制薬あるいは胃粘膜を傷害するNSAIDs(non-steroidal anti-inflammatory drugs)などの服用、ヘリコバクター・ピロリ除菌などにより変動する。これらに該当する場合、正しい判定は困難であり、検査対象から除外すべきである。

② ペプシノゲン検査による胃がん検診

血清ペプシノゲン検査により同定し、進展した萎縮性胃炎(胃がん高危険群)の受診者を対象に、内視鏡にて精密検査を行う胃がん検診(ペプシノゲン検査)が試験的に検討されてきた^{21, 22)}。

ペプシノゲン検査では、血清PGI値 $\leq 70\mu\text{g/L}$ かつI/II比 ≤ 3.0 (陽性)のcut-off値が「基準値」として、進展した萎縮性胃炎・腸上皮化生症例同定を目的に広く用いられてきた。加えて、血清PGI値 $\leq 50\mu\text{g/L}$ かつI/II比 ≤ 3.0 (中等度陽性)及び血清PGI値 $\leq 30\mu\text{g/L}$ かつI/II比 ≤ 2.0 (強陽性)の2種類のcut-off値が、より進展した症例を同定する目的で使われている。

ペプシノゲン検査の科学的検証は、長期観察研究が少ないなど多くの課題がある。ペプシノゲン検査の問題点は、陽性率が高く(基準値で約20~30%)、陰性胃がんが無視できない程度(基準値で20~40%)に存在すること、がん検診に用いる上で特異度が低いことなどがあげられる。前述の基準値をcut-off値とした場合、感度77.3%、特異度73.2%と報告されている²³⁾。従って、血清ペプシノゲン検査単独での胃がん検診には限界があり、陰性胃がん対策を含むシステム構築が必須である。

③ 胃がんリスクマーカーとしての血清ペプシノゲン

一方、血清ペプシノゲン値自体はリスクマーカーとして貴重な情報を提供する。すなわち、PGI及びPGI/IIでは低値を示すほど(図1、A & B)、一方PGIIでは高値を示すほど、胃がん発生リスクの上昇を認め、特にPGI $\leq 30\text{ng/mL}$ でハザード比=3.5、PGI/II ≤ 3.0 でハザード比=3.7、PGII $>30\text{ng/mL}$ でハザード比=3.6と有意なリスク上昇が観察されている¹⁰⁾。

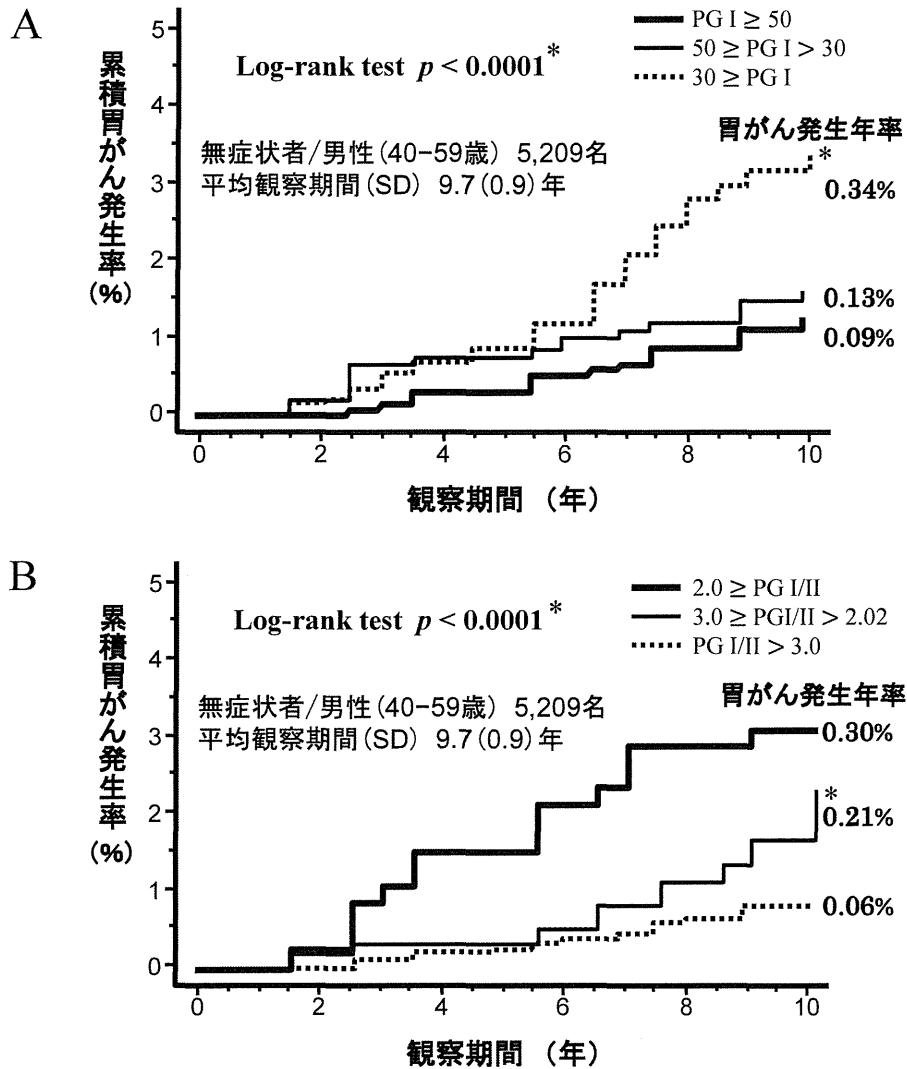
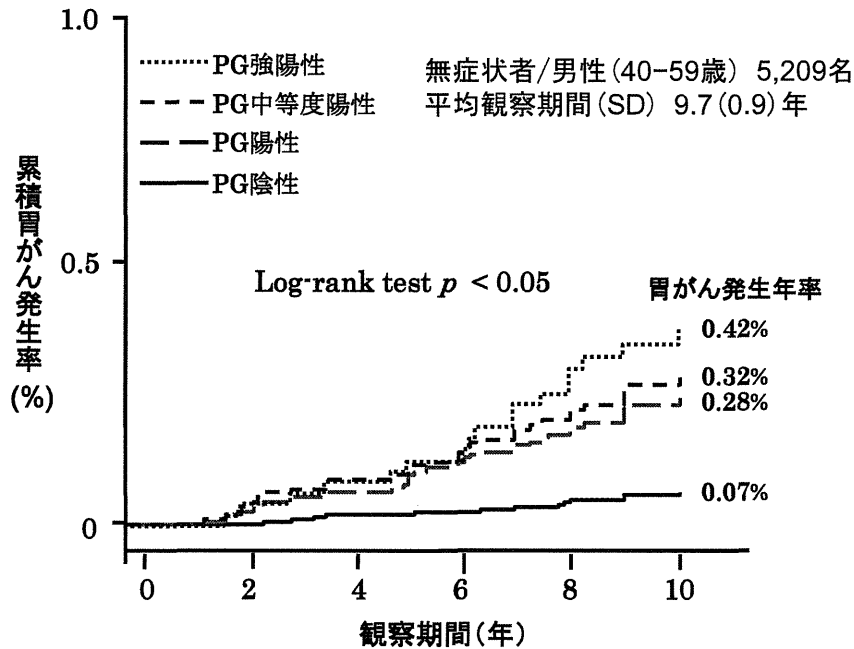


図 1. 血清ペプシノゲン値と胃がん発生

血清ペプシノゲン値を測定した 5,209 名の無症状者(男性)を血清ペプシノゲン値(A: PGI, B: PGI/II)にて階層化し、各グループの胃がん発生を検討した。(Yanaoka K, et al. Int J Cancer. 2008, P920) 文献 10 より引用改変

以上の結果、PGI 及び PGI/II が共に低値を示すペプシノゲン検査陽性者は、確実な胃がん高危険群であり、管理下に置いて慎重に経過観察する必要がある集団を構成することが理解できる。事実、40~59 歳の検診世代を対象にした場合、基準値陰性群では胃がん発生年率が 0.07% (ハザード比=1.0)、基準値陽性群では年率 0.28% (ハザード比=3.6)、中等度陽性群で年率 0.32% (ハザード比=4.6)、強陽性群では年率 0.42% (ハザード比=5.2) と報告されている²⁴⁾(図 2)。

一方、ペプシノゲン検査陰性には、PGI 及び PGI/II のいずれかが低値を示す高危険群が混入するため、現在のペプシノゲン検査の判定基準をリスク診断に用いるには問題がある。



(Yanaoka K, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008) 文献 24 より引用改変

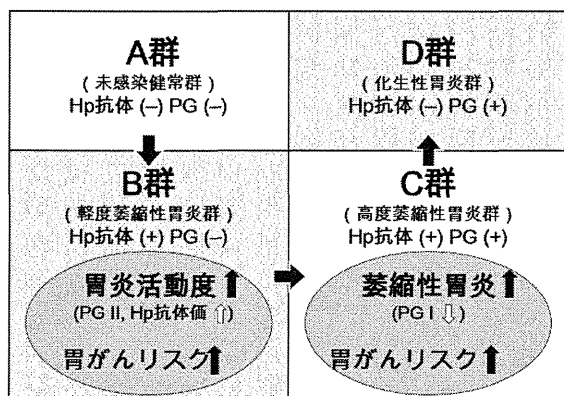
図 2. 血清ペプシノゲン検査の各 cut-off 値による胃がん発生

血清ペプシノゲン値を測定した 5,209 名の無症状者(男性)を各 cut-off 値ごとの subgroup に分けて 10 年間経過観察し、各 group の胃がん発生を検討した。

(3) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎病期分類に基づくリスク層別化

① 基本的事項

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎が胃がん発生の主要経路を構成し、胃炎進展に伴い大部分の胃がんが発生する。ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の病期は、ヘリコバクター・ピロリ抗体価と血清ペプシノゲン値に基づき 4 群に分類できる^{25,26)}。すなわち、A 群(ヘリコバクター・ピロリ抗体検査、ペプシノゲン検査共に陰性)、B 群(ヘリコバクター・ピロリ抗体検査陽性、ペプシノゲン検査陰性)、C 群(ヘリコバクター・ピロリ抗体検査、ペプシノゲン検査共に陽性)、D 群(ヘリコバクター・ピロリ抗体検査陰性、ペプシノゲン検査陽性)である(図 3)。A 群はヘリコバクター・ピロリ未感染健常群、B 群が軽度萎縮性胃炎群、C 群は高度萎縮性胃炎群、D 群は化生性胃炎群(腸上皮化生進展によるヘリコバクター・ピロリ自然除菌群)に相当し、感染成立から化生性胃炎に至るヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の自然史が、B 群から D 群への進行として示される。



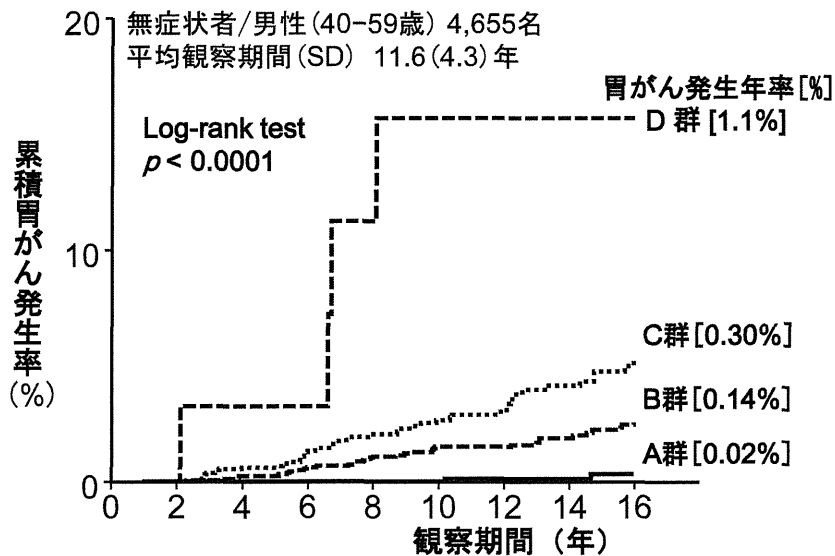
(文献 25, 28 より引用改変)

図 3. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎病期分類

Hp: ヘリコバクター・ピロリ、PG: ペプシノゲン
(ただし、除菌例などは本分類の対象外)

*B 群の中には未分化がんのハイリスクが含まれるので注意が必要。(文献 24, 28, 43)

長期観察研究の結果、A群からD群までの各病期における胃がん発生率及びリスクが示されている²⁷⁻³¹。図4では、40～59歳の胃がん検診対象者の胃がん発生年率は、A群0.02%と低率であるが、ヘリコバクター・ピロリ感染成立により胃がん発生年率は有意に上昇、B群0.14%(ハザード比=7.1)、C群0.30%(ハザード比=14.5)、D群1.1%(ハザード比=61.9)と報告されている^{27,28}。



(文献 27, 28 より引用改変)

図4. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の病期と胃がん発生

二つの血液検査(ヘリコバクター・ピロリ抗体検査、ペプシノゲン検査)にてヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の病期(A-D群)を診断した無症状の中年男性4,655人を16年間経過観察し、各病期の胃がん発生を検討した。

ヘリコバクター・ピロリ未感染群(A群)は胃がん低危険群であり、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎進展により胃がんリスクが段階的に増加する。従って、胃がん高危険群(C及びD群)を管理対象とし、低危険群(A群)を検診から除外する考え方もある。本分類を用いリスク層別化により検診効率化を図るのが「ABC検診」に代表される胃がんリスク検診である^{32,33}。

② 現状での課題

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎病期分類は、二つの血液検査に基づきヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の病期と胃がんリスク評価を行うが、基盤となる科学的検討は十分ではなく、試験段階に留まり、多くの検討課題を抱えている。

a) ヘリコバクター・ピロリ感染診断の信頼性の問題

現在ABC検診に使用されている測定系はリスク層別化を想定して検討されていない。このため、ヘリコバクター・ピロリ未感染で低危険群と分類した集団に、無視しがたい割合のヘリコバクター・ピロリ現感染及び既感染者が混入している¹¹⁻¹⁵。受診者の不利益を回避する上で、検診導入以前に使用する測定系の特性、cut-off値などの十分な検討が不可欠である。

b) ペプシノゲンによる萎縮性胃炎診断の信頼性に関する問題

ABC検診で使われている血清ペプシノゲン値のcut-off値は、 $PGI \leq 70$ かつ PGI/II 比 ≤ 3.0 (基準値)である。しかし、基準値はリスク層別化を目的に設定されたものではない。すなわち、基準値陽性群は高危険群であるが、陰性群にはPGIあるいはPGI/II比のいずれかが低値を示す高危険群が混在し、ペプシノゲン検査陰性群は必ずしも低危険群とは限らない集団である²⁴。

以上の結果、A 群(低危険群)に無視しがたい割合のがん発生が生じ、比較的 low リスクである B 群に未分化がん高危険群(後述)が存在し、さらには、増加の一途を辿るヘリコバクター・ピロリ除菌群が低リスクとして同定されるなど、一連の問題が発生する原因となっている^{13, 14, 34)}。

c) 病期分類によるリスク層別化を巡っての問題

これまでの報告から、使用する測定系の特性、cut-off 値の設定などによっては、A-D の各群間の有意な階層化が達成できないことが想定される³⁵⁾。検診導入により適切なリスク層別化が達成可能かに関しては、使用する測定系の精度、cut-off 値について事前の十分な検討が必須である。

d) 偽陽性：誤ったラベリング

胃がん発症リスクがある B、C、D 群の全員が胃がんを発症するわけではなく、大半は胃がんを発症しない。従って、相当数が「胃がん発症リスクあり」という誤ったラベリングを受ける。関連の調査はないが、乳がん検診では偽陽性を伴う不安など心理的負担が報告されている^{36, 37)}。

e) 理論的基盤となる胃発がん仮説の限界に由来する問題

ABC 検診の理論的基盤は萎縮性胃炎・腸上皮化生を前がん状態とする発がん仮説にある。これは、分化型胃がん主体の発がん仮説であり、スキルス胃がんによって代表される未分化がんには適用できない^{38, 39)}。これまでの報告では、高度萎縮性胃炎・腸上皮化生を伴わない胃がん症例が 20~40% に上ること^{40, 41)}、高度萎縮性胃炎の前段階で胃炎活動度の高い時期での発がんリスクが高いこと^{24, 28, 42, 43)}、特に、比較的 low リスクの B 群に高悪性度の胃がん高危険群の存在が指摘されている。

f) 検診運用上の課題—管理体制構築の重要性

ABC 検診では血清ペプシノゲン検査に関して適用外の受診者(前述)が存在する。適用外の受診者の割合はヘリコバクター・ピロリ除菌治療の普及展開、高齢者の増加に伴う服薬増加などにより確実な増加傾向にあり、複数の検診システムを動かす現場の負担は無視しがたいものがある。

「ABC 検診」は運用上のハードルが極めて高く、リスク層別化を行った受診者のデータを管理し、リスク検診の実効性をあげるための管理体制の検討が十分ではない。同定した高危険群に対して管理精検の継続はリスク検診の基本であり、実は想像以上に多くの労力と経費が要求される過程である。大阪府吹田市のペプシノゲン検査胃がん検診の 12 年にわたる経験からは、高危険群対象者の継続的管理が困難であるかを窺い知ることができる⁴⁴⁾。管理体制構築なしに現在の検診体制下で運用するのでは、「やりっ放し検診」に陥る可能性が高いことが大いに危惧される。

4) まとめ

ヘリコバクター・ピロリ感染を基軸にした胃がん発生の詳細が明らかになり、胃がん高危険群をある程度把握することが可能となった。その結果、胃がん検診効率化を視野に、血液検査によるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎病期分類に基づくリスク層別化が検討されている。現状ではある程度のリスク層別化が可能と考えられるが、理論的な段階に留まる。今後の検討により、信頼に足る測定系を用いた安定したシステムの登場が期待される。

受診者の不利益を回避するには、「ABC 検診」の導入に慎重を期すべきである。今後は、実施可能性のある責任体制を構築し、さらなる検討が必要である。リスク層別化を検診に導入する場合、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」⁴⁵⁾の勧告を遵守し、適正かつ慎重に運用することが重要である。特に、受診者に対し本検診が試験段階にある現状について正確に周知を図るべきである。

参考文献

- 1) Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735–6740.
- 2) Kato S, Matsukura N, Tsukada K, et al. Helicobacter pylori infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci* 2007; 98:790–794.
- 3) Kakinoki R, Kushima R, Matsubara A, et al. Re-evaluation of histogenesis of gastric carcinomas: a comparative histopathological study between Helicobacter pylori-negative and H. pylori-positive cases. *Dig Dis Sci* 2009; 54:614–620.
- 4) Matsuo T, Ito M, Takata S, et al. Low prevalence of Helicobacter pylori-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011; 16:415–419.
- 5) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784–789.
- 6) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:187–194.
- 7) Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2004; 53:1244–1249.
- 8) Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:488–492.
- 9) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325:1132–1136.
- 10) Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody levels. *Int J Cancer* 2008; 123:917–926.
- 11) 福本圭史. Eプレート‘栄研’H.ピロリ抗体の適正なカットオフ値は—開業医の現場から. 京都消化器医学会会報 2010; 26:41–49.
- 12) 中島滋美, 福本圭史. 胃癌リスク診断の検診への応用と課題—H. pylori 感染診断の課題. 臨床消化器内科 2013; 28:1137–1143.
- 13) 安田貢, 前田剛, 尾立磨琴, 他. 胃癌リスク診断の検診への応用と課題—H. pylori 既感染群の診断を巡って. 臨床消化器内科 2013; 28:1145–1154.
- 14) 加藤勝章, 猪股芳文, 菊地亮介, 他. Helicobacter pylori 感染検査によるペプシノゲン法陰性胃がんの拾い上げの問題点. 日消がん検診誌 2011; 49:12–19.
- 15) 後藤田卓志, 草野央, 森安史典. ABC分類の現状における課題—胃内視鏡像から見たリスク検診の妥当性. 一瀬雅夫, 岡政志, 斎藤博編, 胃癌リスクファクターとリスク診断, 日本メディカルセンター, 東京, 2014, 105–111.
- 16) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia.

Gastroenterology 1982; 83:204–209.

- 17) Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, et al. Usefulness of serum pepsinogens in *Helicobacter pylori* chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1791–1795.
- 18) Bodger K, Wyatt JL, Heatley RV. Variation in serum pepsinogens with severity and topography of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in dyspeptic patients referred for endoscopy. *Helicobacter* 2001; 6:216–224.
- 19) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22:133–141.
- 20) Ichinose M, Yahagi N, Oka M, et al. Screening for Gastric Cancer in Japan. Wu GY and Aziz K eds., *Cancer screening*, Humana Press, New Jersey, 2001, 255–268.
- 21) 三木一正. 血清ペプシノゲン値による胃癌スクリーニングに関する研究. (主任研究者三木一正)厚生労働省がん研究助成金平成9年度報告集(9–8), 1997, 288–292.
- 22) 北内信太郎, 一瀬雅夫. ペプシノゲン法とは. 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スクリーニングに関する研究」班 (主任研究者 三木一正)ペプシノゲン法ハンドブック, メジカルビュー社, 東京, 2001, 10–13.
- 23) Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004; 11:141–147.
- 24) Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:838–845.
- 25) Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H, et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med* 2007; 46:261–266.
- 26) 一瀬雅夫. *H. pylori* 関連胃炎の自然史に基づく胃癌発生予防・早期発見. *日消がん検診誌* 2008; 46:355–364.
- 27) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109:138–143.
- 28) Yoshida T, Kato J, Inoue I, et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134:1445–1457.
- 29) Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54:764–768.
- 30) Mizuno S, Miki I, Ishida T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:3132–3137.
- 31) Zhang X, Xue L, Xing L, et al. Low serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio and *Helicobacter pylori* infection are associated with increased risk of gastric cancer: 14-year follow up result in a rural Chinese community. *Int J Cancer* 2012; 130:1614–1619.

- 32) NPO 法人日本胃がん予知・診断・治療研究機構. 胃がんリスク検診(ABC 検診)マニュアルー胃がん撲滅のための手引き. 南山堂, 東京, 2009.
- 33) 乾純和, 吉川守也, 阿部純, 他. 住民検診において *Helicobacter pylori* 検査はどのように活用されるか?—血清 *H. pylori* 抗体価, 血清ペプシノゲン値同時測定による胃がん検診(ABC 検診)の試み. *Helicobacter Res* 2007; 11:554–561.
- 34) 前北隆雄, 加藤順, 一瀬雅夫, 他. ABC 分類の現状における課題: 血清ペプシノゲンによる萎縮性胃炎診断の問題点. 一瀬雅夫, 岡政志, 斎藤博編, 胃癌リスクファクターとリスク診断, 日本メディカルセンター, 東京, 2014, 121–127.
- 35) Terasawa T, Nishida H, Kato K, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9:e109783.
- 36) 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター. 有効性評価に基づく乳がん検診ガイドライン 2013 年度版. 東京, 2014.
- 37) Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Harms of breast cancer screening: systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 2016 Jan 12. doi: 10.7326/M15-0970.
- 38) Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:651–674.
- 39) Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:261–270.
- 40) 松本純一, 荒井泰道, 矢作和也, 他. 血清ペプシノゲン法陰性胃癌の検討. *日消集検誌* 2002; 40:20–27.
- 41) 石田一彦, 藤田直孝, 結城豊彦, 他. ペプシノゲン判定陰性胃癌例の検討. *日消集検誌* 1999; 37:543–547.
- 42) Inoue M, Tajima K, Matsuura A, et al. S. Severity of chronic atrophic gastritis and subsequent gastric cancer occurrence: a 10-year prospective cohort study in Japan. *Cancer Lett* 2000; 161:105–112.
- 43) Watanabe M, Kato J, Inoue I, et al. Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int J Cancer* 2012; 131:2632–2642.
- 44) 相馬孝. 対策型検診から見た胃癌リスク診断の問題点—リスク検診の先駆けとしてのペプシノゲン法が示す課題: 吹田市における導入後 12 年間の歴史—. 一瀬雅夫, 岡政志, 斎藤博編, 胃癌リスクファクターとリスク診断—とくに ABC 検診の現状と問題点の正しい理解のために, 日本メディカルセンター, 東京, 2014, 153–161.
- 45) 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年度版. 東京, 2015.

(一瀬雅夫)

2. 胃内視鏡によるヘリコバクター・ピロリ感染診断

1) 背景

慢性胃炎の主要な病因がヘリコバクター・ピロリ感染であり、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎が胃がん発生の主要経路を構成することが明らかにされたことから、慢性胃炎の診療は大きな変貌を遂げた。特に2013年、胃内視鏡検査で確認された胃炎症例について、ヘリコバクター・ピロリ感染診断と除菌治療の保険適用が承認されたことにより、胃内視鏡による本胃炎の診断が改めて問われている。胃内視鏡による胃炎診断を巡る経緯は次項に記すとおりであるが、一方、発生胃がんのほとんどがヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に由来すること、胃炎持続により生じる萎縮性胃炎・腸上皮化生進展と胃がんリスクに相関を認めることなどから、胃がん検診の領域においても最大のリスクファクターであるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の有無、病期などを画像検査により診断することで、個々の受診者の胃がんリスクを評価する試みが活発化する兆しがみられている。加えて、前章で述べた「ABC検診」に関する検討が進むにつれて、同検診の基盤をなす血清抗体価によるヘリコバクター・ピロリ感染診断及び血清ペプシノゲン(PG)検査による萎縮性胃炎診断の信頼性に問題があることが認識されるに至り、これらを補完する目的で、受診者のヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に関するリスク評価を画像検査で行う動きが出ている。以上の経緯により、胃内視鏡によるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎診断を再検討する機運にある。

2) 内視鏡的胃炎分類の歴史的経緯

1922年、胃内視鏡所見と病理所見を対応させた慢性胃炎に関する最初の分類¹⁾がSchindlerにより報告されて以来、慢性胃炎の胃内視鏡診断確立に向けての努力が重ねられてきた。なかでも1969年に木村・竹本らにより提唱された内視鏡的萎縮性胃炎の進展度分類²⁾や1973年にStricklandらにより提唱された萎縮域の分布、血清自己抗体価やガストリン値に基づくType A及びType B gastritisの分類³⁾は今日の診療に影響を与え続けているものである。そして、1990年、Whiteheadの胃炎分類⁴⁾に改良を加え、主要な病因であるヘリコバクター・ピロリを盛り込んだSydney Systemが提案され、病因、局在、病理組織学的所見、内視鏡所見のすべてを網羅した世界標準の分類が登場した⁵⁾。現在は改訂版(Houston-updated version)⁶⁾が使われているが、本分類には、内視鏡的胃炎が必ずしもgold standardである組織学的胃炎を反映していないという問題がある⁷⁾。この結果、複雑な分類にもかかわらず、内視鏡と病理の両診断の乖離により、予後や治療など臨床上有益な情報とは距離のある分類に留まるという不都合な状況が続いている。

3) 胃内視鏡によるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎診断の現状

世界標準であるSydney Systemに基づく内視鏡診断とヘリコバクター・ピロリ感染が惹起する組織学的胃炎とは必ずしも一致しないという現状に対し、わが国では、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の内視鏡所見を整理して、感染診断を含め診療に役立つ合理的な内視鏡診断学確立のための努力が続けられてきた^{8,9)}。

欧米に比べて内視鏡診断学が進歩しているといわれるわが国においても、内視鏡による胃炎診断確立が困難な作業となった背景は、格別に高いヘリコバクター・ピロリ感染胃炎有病率にある。すなわち、わが国においては、慢性胃炎が老化現象であるとの説が説得力を持つほど、有病率が高く、診断の基本となる健常な胃の内視鏡所見の把握が難しかったことによると考えられる。し

かし、慢性胃炎の原因としてのヘリコバクター・ピロリ感染の存在が明確となり、感染者と未感染者、さらには除菌された既感染者の所見をそれぞれ詳細に比較検討することで、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に起因する内視鏡所見の典型例に関して一定の見解が得られつつある¹⁰⁻¹⁵⁾。

4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の内視鏡所見

前述のごとくヘリコバクター・ピロリの感染状態が異なる3群、すなわち、未感染、現感染、既感染(除菌後)の各群の比較検討により内視鏡所見が整理されつつあり、多施設共同研究の結果¹⁰⁻¹⁴⁾やコンセンサス会議の結果¹⁵⁾として報告されている。これらに関する現時点での見解の概略を以下に提示する。

(1) ヘリコバクター・ピロリ未感染例の内視鏡所見 (図1)

- ① RAC(regular arrangement of collecting venules)
- ② 稜線上発赤(いわゆる kammrötung)
- ③ ヘマチンの付着
- ④ 胃底腺ポリープ

ヘリコバクター・ピロリ未感染で組織学的炎症のない体部胃粘膜上皮表面では①が観察される。②から④もヘリコバクター・ピロリ感染のない胃粘膜上皮にみられる所見である。これらの所見の存在と共に、活動性炎症を示す所見あるいは炎症持続の結果である萎縮・腸上皮化生などの所見が認められない症例では、ほぼヘリコバクター・ピロリ未感染と診断できる。

(2) ヘリコバクター・ピロリ現感染例の内視鏡所見 (図2、A-N)

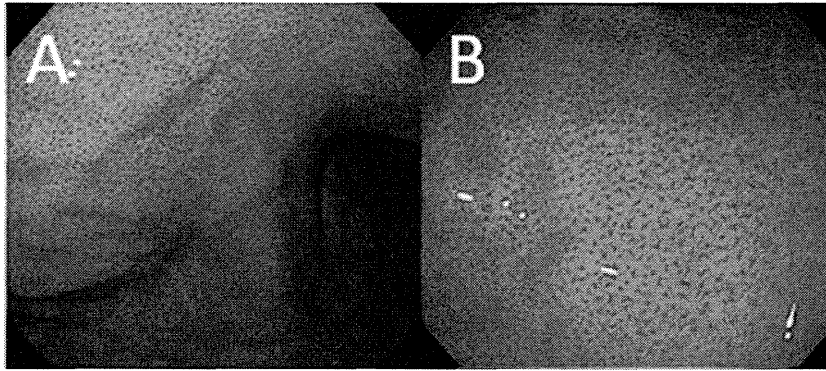
- ① 瀰漫性発赤
- ② 皺襞腫大
- ③ 浮腫状粘膜
- ④ 点状発赤
- ⑤ 粘液付着
- ⑥ 萎縮
- ⑦ 腸上皮化生

ヘリコバクター・ピロリ感染による活動性炎症を反映した所見①から⑤のいずれかの存在が現感染例の診断には必須である。また、胃がん検診対象年齢に達した感染例では程度の差はあるが、長期間の感染持続の結果、幽門腺及び噴門腺側から胃底腺側に進展する腸上皮化生を含む萎縮性変化(⑥⑦)を認める。

(3) ヘリコバクター・ピロリ既感染例(除菌後)の内視鏡所見 (図2、K-P)

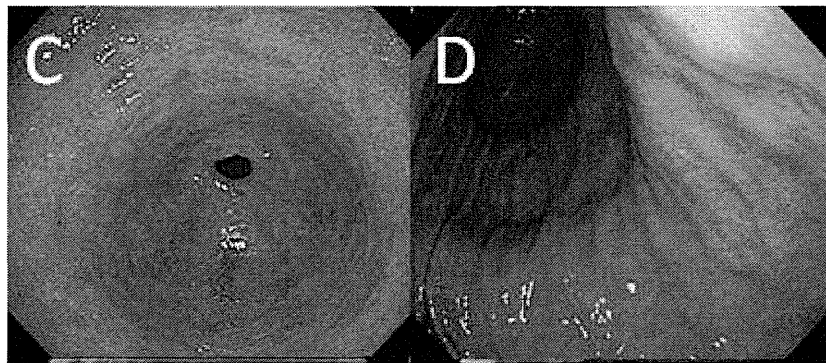
- ① 萎縮
- ② 腸上皮化生
- ③ 地図状発赤

これらの所見の存在とともに、現感染による胃炎の活動性を示す前項①から⑤の所見が認められないことを確認する必要がある。



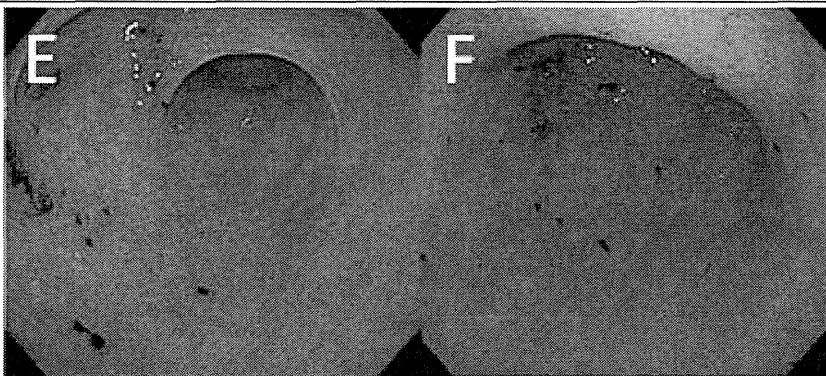
A, B. RAC (regular arrangement of collecting venules)

A, B: ヘリコバクター・ピロリ未感染の胃底腺領域では、光沢のある健常胃粘膜に集合細静脈の規則的な配列 (RAC: regular arrangement of collecting venules) による、整然と配列する無数の点、あるいは近接像ではヒトデ模様を呈する所見が認められる。本所見は除菌後の症例でも認められる。



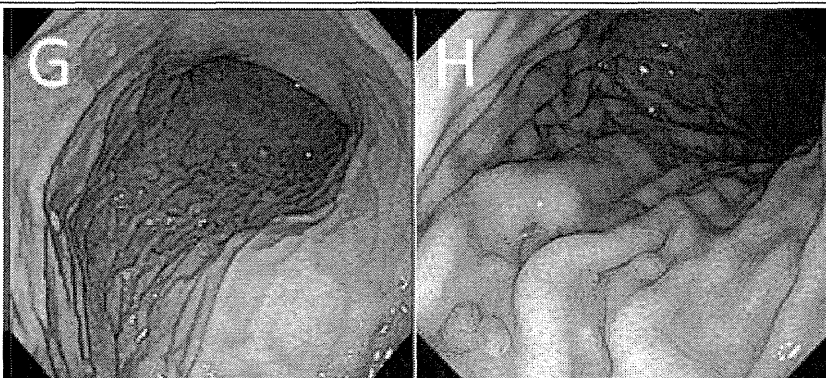
C, D. 稜線状発赤 (いわゆる kammrötung)

C, D: 胃の長軸方向に縦走する発赤で、従来 kammrötung といわれていた所見である。写真の様に前庭部、体部を問わず認められ、胃全体に及ぶ場合もある。また、未感染の胃ばかりでなく、除菌後症例でも認められる。



E, F. ヘマチンの付着

E, F: 黒色調の凝血塊 (ヘマチン) の存在も、ヘリコバクター・ピロリ感染のない胃で認められる所見である。写真では前庭部に散在するヘマチンを認める。未感染の胃ばかりでなく、除菌後症例でも認められる。



G, H. 胃底腺ポリープ

G, H: 胃底腺領域、特に穹窿部から胃体上部にかけて発生する山田 II 型～III型、径数mm程度の小ポリープである。特に中年女性でヘリコバクター・ピロリ感染のない胃底腺から除菌後に多く認められる。プロトンポンプ阻害薬服用などとの関連で、短期間に大きさ、数の消長を示す。

図 1. ヘリコバクター・ピロリ未感染例の内視鏡所見

(4) 診断上の要点

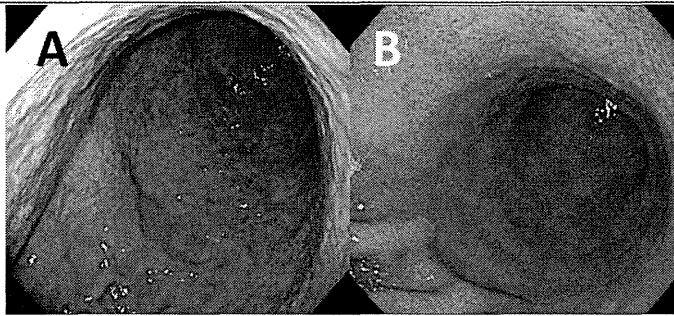
以上は、典型例に関する所見である。基本的には胃炎の組織所見を構成する二大要素である炎症性変化(炎症の存在・活動度)を反映した所見と炎症持続の結果として生じる萎縮・腸上皮化生に注目して診断を進めることになるが⁸⁾、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の multifocal gastritis としての特性、幽門腺及び噴門腺側から胃底腺領域へと進行する萎縮性胃炎進展の法則に留意の上、感染状態を示す特定の所見の存在にのみ注目するのではなく、広く胃内全体の所見を俯瞰し、ヘリコバクター・ピロリ感染の有無、その病期について総合的に判断する必要がある。特に、菌量の減少した萎縮・腸上皮化生進行例では診断の難しい症例がある。また、除菌例に関しては未だ経験知が少なく、症例の背景が多様であることから、典型例以外に関する十分な知見の集積が求められるところである。

5) ハイリスクとしての内視鏡像

萎縮性胃炎・腸上皮化生が胃がんハイリスクであることはすでに確立した事実であり、内視鏡的萎縮性胃炎進展とともに胃がんリスク上昇を認めることは、これまで多くの検討により明らかにされている^{16,17)}。また、ヘリコバクター・ピロリ感染により萎縮性胃炎軽度の胃体部に活動性炎症が惹起されると皺襞肥大型胃炎が発生するが、本胃炎では未分化がんの発生リスクが高いことが、症例対照研究、コホート研究により確認されている¹⁸⁻²¹⁾。その他、小児や若年者に認められる鳥肌胃炎は、ヘリコバクター・ピロリ感染の結果生じる顕著なリンパ濾胞形成を背景にした病態であるが、成人例では胃体部に発生する未分化がんのハイリスクと考えられている²²⁾(図2、Q-T)。

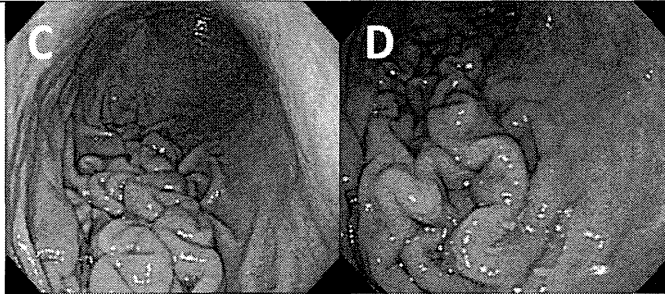
6) 今後の課題

これまで組織学的診断に依存せざるをえなかった胃炎の診断が、ヘリコバクター・ピロリ感染を基軸に所見の合理的整理がなされ、内視鏡所見に基づく新しい診断学が検討されている。形態学による診断の難しさは、基本的には主観的な診断であるということに尽きる。その点は胃炎診断の gold standard である生検病理診断においてさえ、診断医により見解の相違があることが報告されている事実からも明らかであり²³⁾、この点に胃炎内視鏡診断の難しさの本質がある。しかし、典型例、特に胃がん発生の主要経路におけるハイリスクの診断については経験知の少ない除菌群を除けば、客観性、妥当性の高い内視鏡診断が確立されつつある。現時点では、検査の簡便さと普及を重視して、通常観察下での診断学確立に努力が傾けられているが、コントラスト法、画像強調法、拡大観察などが加わることで、今後、精度の高い安定感のある内視鏡診断が確立されることが予想される。確立されたヘリコバクター・ピロリ感染診断の内視鏡専門施設以外への普及、種々の地域における胃がん罹患率の異なる集団を対象にしたリスク評価を目的とした長期観察研究などを経て、将来的に胃内視鏡検診の現場に大きな革新がもたらされることを期待したい。



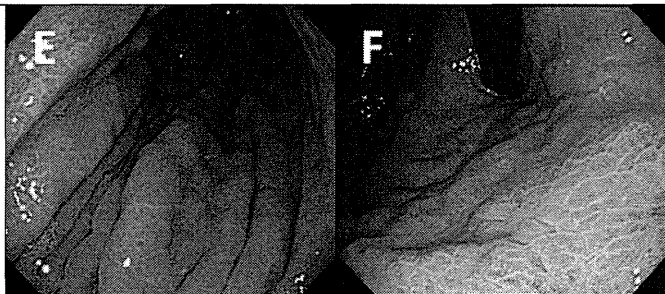
A, B. 瀰漫性発赤

A, B: 進展した萎縮のない症例の胃底腺領域全域にわたる均一に発赤した局面で、同部の RAC (regular arrangement of collecting venules) は消失している。ヘリコバクター・ピロリ感染を示す基本的な所見である。



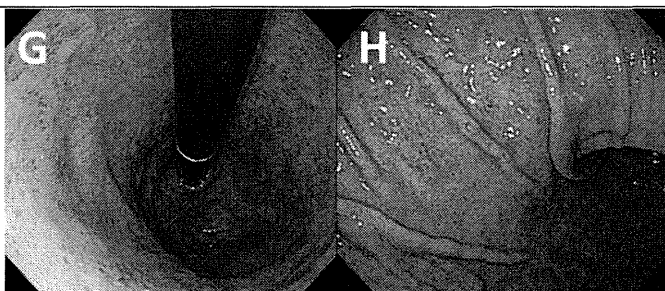
C, D. 皺襞腫大

C, D: 胃体部大彎の皺襞腫大もヘリコバクター・ピロリ感染による活動性炎症の存在を示す重要な所見である。特に屈曲蛇行する腫大した皺襞が、十分な送気下にもかかわらず消失しない場合、あるいは部分的にしか消失しない場合、巨大皺襞と診断する。



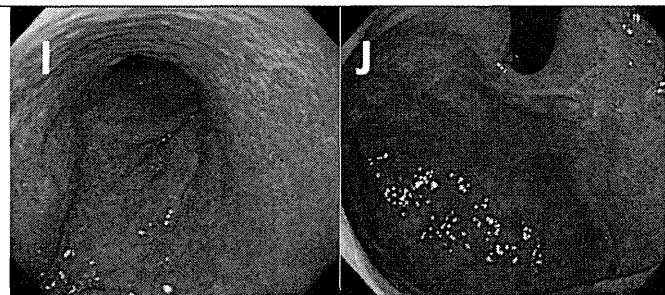
E, F. 浮腫状粘膜

E, F: ヘリコバクター・ピロリ感染による粘膜の腫脹、胃小区の腫大、緊満、凹凸が認められる。幽門腺領域に比較して胃底腺領域で、より顕著な所見を呈する。



G, H. 点状発赤

G, H: ヘリコバクター・ピロリ感染に伴って出現する大きさ、形状に規則性のない平坦な点状発赤であり、胃体部から穹窿部に認められることが多い所見である。



I, J. 粘液附着

I, J: ヘリコバクター・ピロリ感染胃粘膜では、主として発赤腫脹など他の炎症所見を呈する胃底腺領域を中心に様々な厚さの乳白色の粘液附着を認める。

図 2. ヘリコバクター・ピロリ現感染及び既感染例の内視鏡所見 (続く)