



厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および
中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 元嗣

平成28（2016）年 5月

「研究成果の刊行に関する別刷り」

Helicobacter pylori 除菌後胃がんの特徴と フォローアップのポイント

加藤元嗣* 小野尚子* 清水勇一** 坂本直哉** 間部克裕#

Key words

除菌成功, 除菌後胃がん, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 陰性胃がん, 胃がんリスク, 粘液形質

Summary

Helicobacter pylori の除菌成功後も胃がんリスクは継続するので, 除菌後も長期にわたる胃がんスクリーニングが必要となる. 除菌後に発見される胃がんにおいても, 除菌前の背景疾患がもつ胃がんリスクと同様で, 胃がんや胃腺腫の場合に最も高く, 十二指腸潰瘍では最も胃がんリスクが低い. 除菌後胃がんの形態的特徴として, 増殖能の低下によって腫瘍サイズが小さく, 酸分泌能の回復によって陥凹型が多くなり, 粘液形質の面からは腸型化が抑制されるので, 胃型あるいは混合型の胃型優位が多くなる. また, 除菌後胃がんでは隆起型病変の平坦化, 辺縁の不明瞭化がみられることがあり, 除菌後状態を理解したうえでの注意深い観察が必要となる.

はじめに

ほとんどの胃がんは *Helicobacter pylori* 感染に伴う慢性炎症を基盤に発症するので, 胃がんは *H. pylori* 感染症といえる¹⁾. 胃がんの発生には多因子が関与しているが, *H. pylori* 未感染の場合には, 環境因子, 加齢, 遺伝子因子が存在しても発がん率は上昇しない. すなわち, *H. pylori* 感染は胃がん発症に最も重要な役割を担っている. わが国の大規模無作為化試験により, *H. pylori* 除菌の胃がん予防効果が示され, 最近ではメタ解析によっても *H. pylori* 除菌による初発胃がんと異時胃がんの抑制効果が証明された^{1)~3)}. しかし, 臨床的には除菌成功後に発見される胃がんをしばしば経験する. そこで, *H. pylori* 除菌後に発見された胃がんの特徴を明らかにして, *H.*

pylori 除菌後胃がん発見のためのピットホールを解説する.

1 除菌後胃がんの実態

厚労省科学研究 (加藤元嗣代表) の全国調査では, 39 施設から 6,226 例の除菌成功後に定期的な内視鏡検査で経過観察がされている症例が集められた. そのうち除菌後胃がんは 186 例で初発胃がんが 85 例, 早期胃がん内視鏡治療後の異時胃がんが 101 例であった. 発見時期をみると, 除菌成功後 1 年目から 3 年目以内に比較的多いが, その後漸減していくも一定の割合で発見され, 初発胃がんとも異時胃がんともに 11 年目以降の長期経過において発見されている (図 1, 2). 初発胃がんの対象者は 5,220 例で胃がん発生率は 1.6% で年発生率は 0.4% であった. また, 異

* KATO Mototsugu, ONO Shoko/北海道大学病院光学医療診療部

** SHIMIZU Yuich, SAKAMOTO Naoya/北海道大学大学院消化器内科学

MABE Katsuhiko/北海道大学大学院がん予防内科学

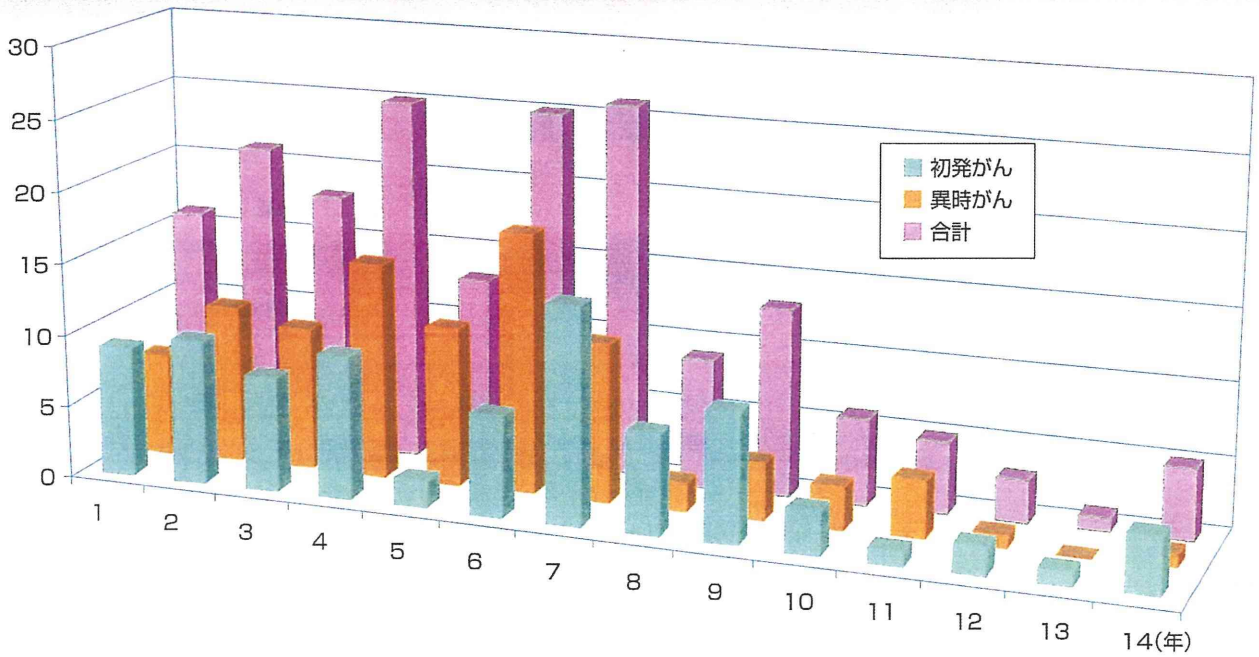


図1 除菌後胃癌の発見時期

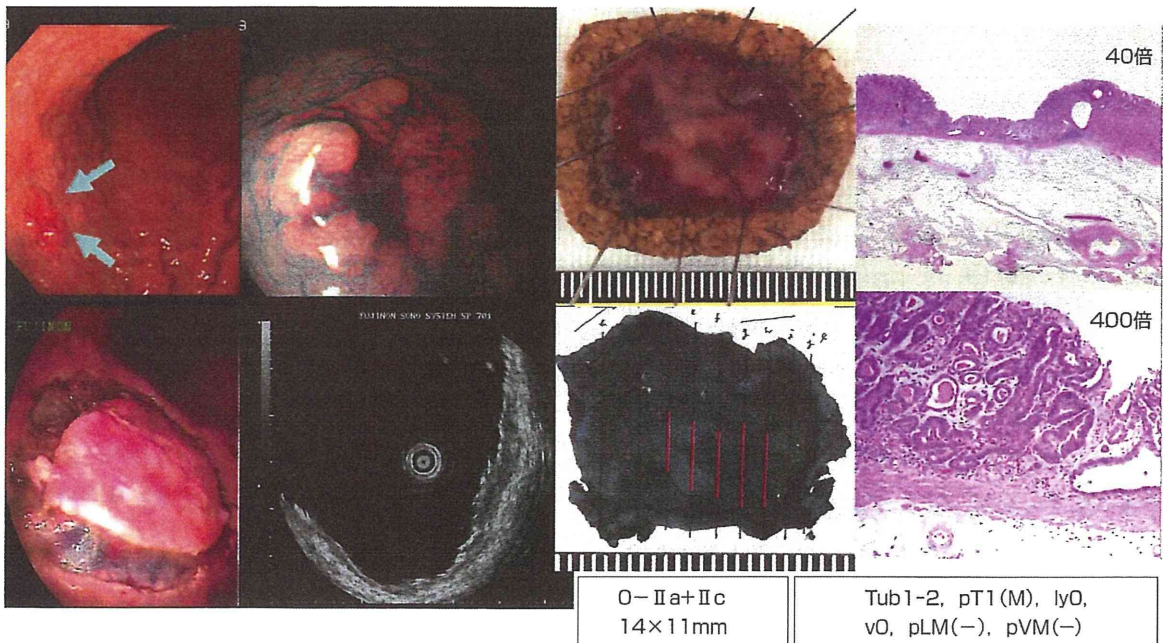


図2 除菌後11年目に認めた胃癌

時がんの対象者は1,006例で胃癌発生率は10.0%で年発生率は2.9%で、異時がんの発生率は圧倒的に高い結果であった。初発がんの背景疾患別の胃癌発生率をみると、胃腺腫が最も高率で、つぎに過形成性ポリープ、

胃 MALT リンパ腫、胃潰瘍となり、さらに慢性胃炎、胃・十二指腸併存潰瘍がつづき、最も頻度が少ないのが十二指腸潰瘍、鳥肌胃炎となった(図3)。胃癌リスクは背景の胃炎型や背景疾患によって左右されることが知

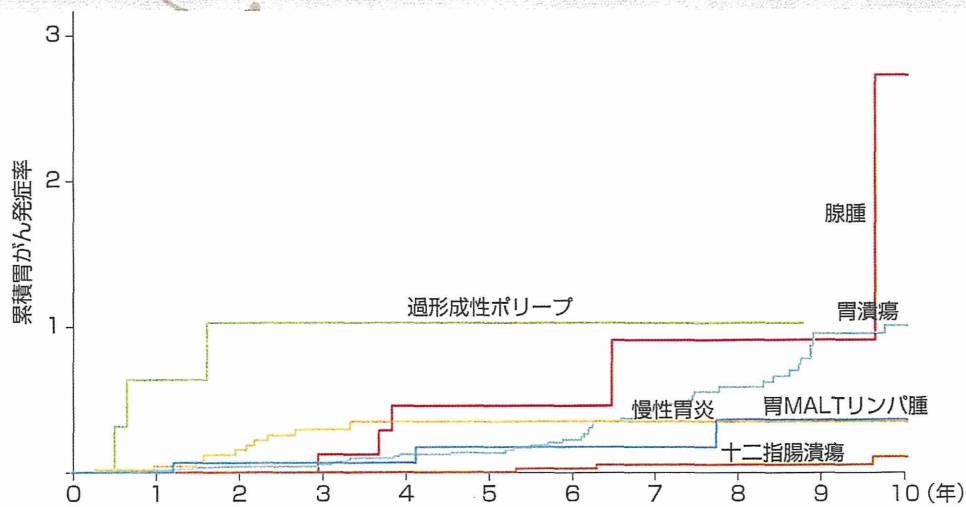


図3 除菌後初発胃がんの10年間累積発症率

表1 除菌後胃がんの臨床病理所見

	除菌群 17 症例 18 病変	感染群 36 症例 36 病変	p
過去1年の内視鏡検査	1.3±0.9	1.2±0.8	ns
部位 (U/M/L)	1/11/6	3/18/15	ns
腫瘍径 (mm)	9.5±5.4	17.5±9.7	<0.05
形態 [隆起型 (優位)/陥凹型 (優位)]	4/14	17/19	<0.05
組織型 [分化型 (優位)/未分化型 (優位)]	17/1	35/1	ns
深達度 (m/sm)	13/5	25/11	ns
リンパ管侵襲 (+/-)	1/17	4/32	ns
静脈侵襲 (+/-)	3/15	1/35	ns
Ki-67 指数	52.5±25.1	77.9±18.9	<0.01
p53 overexpression (+/-)	4/14	13/23	ns

(Yamamoto K et al, 2011⁴⁾より引用)

られている。除菌後に発見される胃がんにおいても、従来の背景疾患がもつ胃がんリスクと同様で、背景疾患が胃がんや胃腺腫の場合が最も胃がんリスクが高く、十二指腸潰瘍では最も胃がんリスクが低くなっている。すなわち、除菌後であっても背景疾患に注意した胃がんスクリーニングが重要となる。

2 除菌後胃がんの形態学的特徴

当科における除菌後胃がんと対照群である *H. pylori*

感染胃がんとの臨床的所見を比較した(表1)⁴⁾。過去1年以内の内視鏡検査の頻度や病変部位には両群間に差を認めていない。除菌群は対照群にくらべて、肉眼形態では表面陥凹もしくは表面陥凹病変が有意に多く、腫瘍径では平均9.5±5.4 mmと有意に小さかった。病理学的所見では、両群ともにほとんどの病変が分化型あるいは分化型優位の組織型で、深達度と脈管侵襲には差を認めなかった。p53には両群で差がなかったが、Ki-67指数は除菌群で有意に低く、腫瘍サイズによる層別解析によっても、腫瘍サイズにかかわらずに除菌群ではKi-67指数が

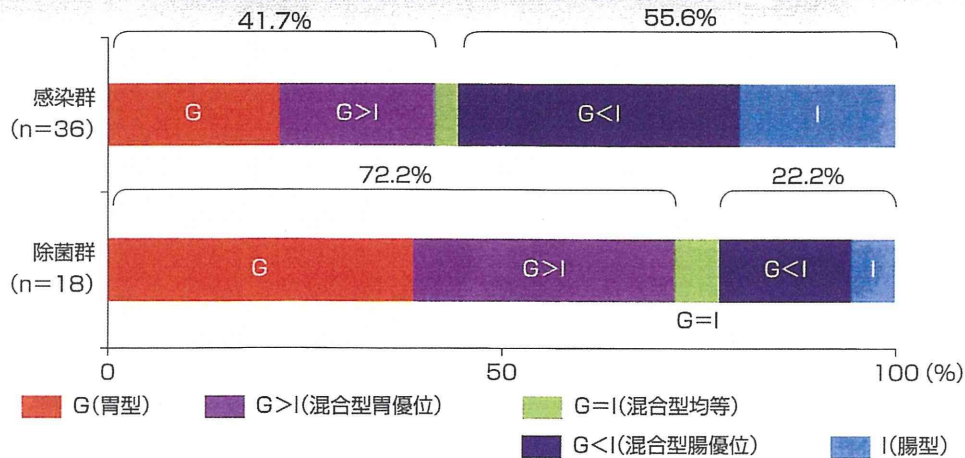


図4 除菌後胃癌の粘液形質所見

(Yamamoto K et al, 2011⁴)より引用)

低かった。これまでの他の報告でも、病期、部位、組織型、治療法には差を認めないが、除菌群で有意に腫瘍サイズが小さく、肉眼形態は陥凹型が多いとのほぼ同様な成績が多い。また、除菌後胃癌ではKi-67指数、Wnt5a発現が有意に低値であることが報告された⁵。

3 除菌後胃癌の粘液形質的特徴

MUC5AC (腺窩上皮)、MUC6 (幽門線) を胃型マーカー、MUC2 (杯細胞)、CD10 (小腸吸収上皮) を腸型マーカーとして粘液形質の検討をおこなった。除菌群では7病変が完全胃型、6病変が胃型優位混合型、1病変が胃=腸混合型、3病変が腸型優位混合型、1病変が完全腸型で、72.2%が胃型優位であった(図4)。それに対して対照群では8病変が完全胃型、7病変が胃型優位混合型、1病変が胃=腸混合型、13病変が腸型優位混合型、7病変が完全腸型で、胃型優位が41.7%、腸型優位が55.6%と除菌群と有意差を認めた。サイズの影響を除くために25mm以内の粘膜内がん限定すると、胃型優位と腸型優位はそれぞれ除菌群で84.6%、7.7%、対照群で36.8%、57.9%と有意差をもって除菌群で胃型優位が多かった。

ほとんどの胃癌は胃型の粘液形質を保持して発生するとされ、成長するにつれ増殖帯付近で腸型形質を獲得し、やがて腫瘍全体が腸型優位の形質に移行しているとされている^{6,7)}。H. pylori感染と胃癌粘液形質の検討

も報告され、H. pylori感染が非腫瘍粘膜や胃癌組織の腸型化を導く引き金との指摘がなされた⁸⁾。さらにH. pylori除菌により非腫瘍粘膜の腸型化を抑制することが報告された⁹⁾。Mongolian gerbilsを用いた動物実験でも、N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidineによって誘発させたH. pylori陰性胃癌はすべて完全胃型であったのに対し、同薬剤で発がんに至らせたH. pylori感染の胃癌では56%が腸型形質を有しており、H. pyloriが胃癌の腸型化を誘発する可能性が示された¹⁰⁾。われわれの成績も含めて、除菌後胃癌の粘液形質を検討すると、対照群に比較して完全胃型もしくは胃型優位混合型が多いとの結果であり、H. pylori除菌によって胃癌の発育過程での腸型化が抑制された結果であると考えられた。H. pylori除菌が胃癌の発育進展に与える影響については、腸型化の抑制だけではなく、前述した増殖能の抑制、それに除菌後の酸分泌亢進がある。H. pylori除菌後の組織学的胃炎の改善に伴い、酸分泌能が回復することで陥凹型優位の形態変化を起こす可能性がある(図5)。

4 除菌後胃癌の内視鏡的特徴

西倉ら¹¹⁾は除菌後に切除した5病変の早期胃癌の検討で、除菌により全例が境界不明瞭となり、うち2病変でI型からIIc+IIa、IIaからIIc+IIaへと変化しており、全例においてがん腺管長の短小化とKi-67指数の低

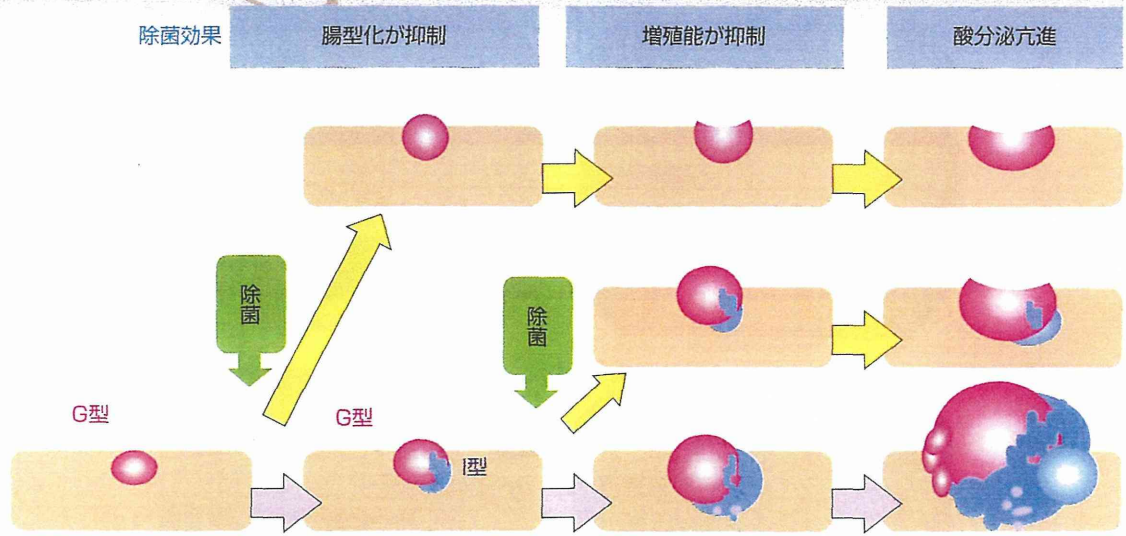


図5 除菌が胃がんの発育進展に与える影響

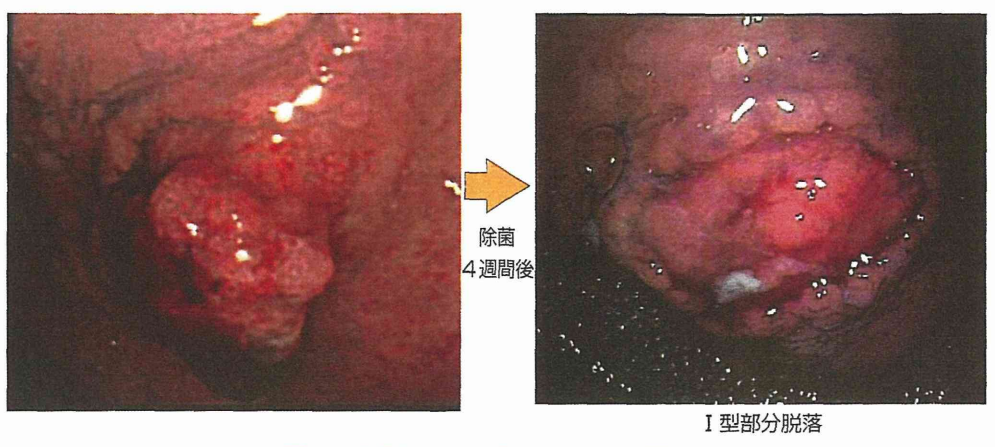


図6 除菌治療後に形態変化した胃がん

下を認めたと報告している。われわれが除菌前後で形態を比較した胃腺腫と胃がんの20症例21病変の検討では、胃腺腫の80%、胃がんの40%に除菌後の形態変化が認められ、表面隆起型病変の平坦化、辺縁不明瞭化が特徴的であった(図6)。その機序として、除菌による増殖能の低下が腫瘍腺管長の減少や酸分泌能の改善による組織傷害が関与していると考えている。

Itoら¹²⁾は胃がん症例に対して *H. pylori* 除菌治療をおこなうと、一部の症例で境界が不明瞭化すると報告している。Kobayashiら¹³⁾はこれらの病変では narrow band imaging (NBI) 併用拡大内視鏡観察を用いても表面微細

構造が多様性や不規則性に乏しく、除菌後の胃炎粘膜に類似し、明瞭なホワイトゾーンを認めることから範囲診断が困難であると述べている。不明瞭化の原因として、腫瘍組織の平坦化と腫瘍組織の最表層に異型性の乏しい円柱上皮の出現の可能性を指摘している。八木ら¹⁴⁾は総説の中で、胃炎様の粘膜模様を有して、範囲が不明瞭なことが多いが、胃炎様であっても背景粘膜とは異なる模様を有する部分が領域をもって存在するとしている。すなわち、領域性を示すというがんの特徴は観察できる。またNBI拡大内視鏡観察では、背景粘膜は除菌によって規則的な模様と配列を呈する傾向にあるので、がん領域

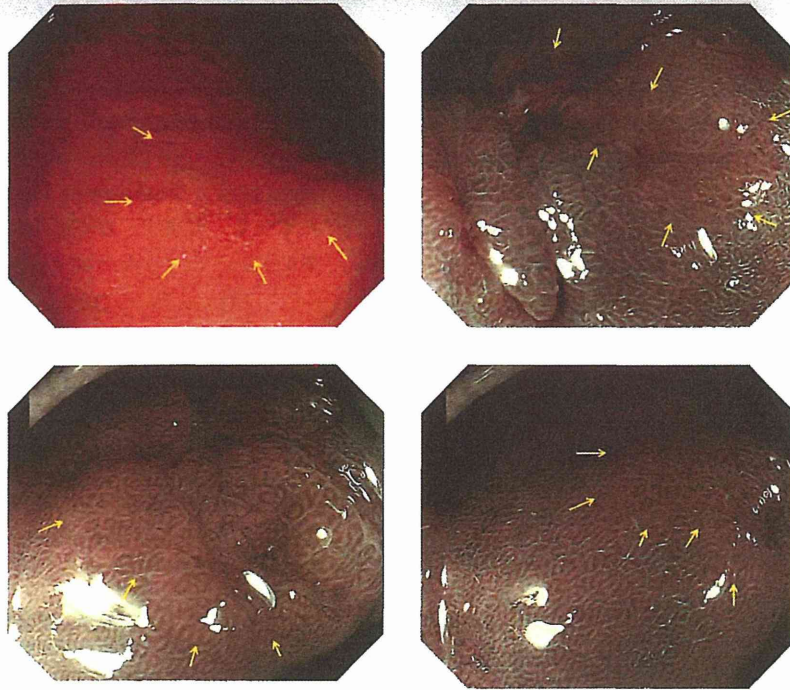


図7 除菌後で胃炎様の粘膜模様を有する症例
がん範囲は黄色矢印であり，NBI 拡大内視鏡観察で範囲診断が可能である。
(八木一芳ら，2015¹⁴⁾より引用)

では軽微ながらも形状不均一や方向性不同を示すホワイトゾーンが観察できるとしている(図7)。除菌後の胃がんスクリーニングでは除菌後状態であることを認識したうえでの注意深い観察が必要であると考え。

おわりに

除菌後胃がんの発生を考えるうえでは，*H. pylori* 除菌が有する胃がん発症の抑制作用と胃がん発育進展の遅延作用の両面を考える必要がある。胃がん発症の抑制作用の強さは，発がん過程の時期によって違っていると推測される。がんの発生がない粘膜における発がん抑制効果は最も強く，前臨床がん(潜在がん)に対してはある程度の発がん抑制効果が期待できる。しかし，臨床がんまで進んだ状態では*H. pylori* 除菌によってがんを消失させることはできないが，発育の遅延効果は期待できる。このように除菌後胃がんは*H. pylori* 除菌による発がん抑制作用を逃れるも，発育進展の遅延作用を受けたがんと考

えられる。*H. pylori* 除菌治療は胃がん予防の有力な手段であるが，除菌成功後も長期にわたり，胃がんリスクは継続するので，*H. pylori* 除菌後の経過観察が重要である。

文献

- 1) Fukase M, Kato M, Kikuchi S *et al* : Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 372 : 392-397, 2008
- 2) Ford AC, Forman D, Hunt RH *et al* : *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 348 : g3174, 2014
- 3) Yoon SB, Park JM, Lim CH *et al* : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors : a meta-analysis. *Helicobacter* 19 : 243-248, 2014
- 4) Yamamoto K, Kato M, Takahashi M *et al* : Clinicopathological analysis of early-stage gastric cancers detected

- after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 16 : 210-216, 2011
- 5) Ito M, Tanaka S, Takata S *et al* : Morphological changes in human gastric tumors after eradication therapy of *Helicobacter pylori* in a short-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 21 : 559-566, 2005
 - 6) Watanabe H : The pathological sequence in the development of gastric cancer : II. *Scand J Gastroenterol* 31 (supp 214) : 36-39, 1996
 - 7) Egashira Y, Simoda T, Ikegami M *et al* : Mucin histochemical analysis of minute gastric differentiated adenocarcinoma. *Pathol Int* 49 : 55-61, 1999
 - 8) Mizoshita T, Tsukamoto T, Takenaka Y *et al* : Gastric and intestinal phenotypes and histogenesis of advanced glandular stomach cancers in carcinogen-treated, *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 97 : 38-44, 2006
 - 9) Shiotani A, Nishi R, Noriya U *et al* : *Helicobacter pylori* eradication prevents extension of intestinalization even in the high-risk group for gastric cancer. *Digestion* 81 : 223-230, 2010
 - 10) Tsukashita S, Kushima R, Bamba M *et al* : MUC gene expression and histogenesis of adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 94 : 166-170, 2001
 - 11) 西倉健, 渡辺英伸, 味岡洋一 : *Helicobacter pylori* 感染と胃分化型腺癌の発生及び発育・進展に関する検討. *Bact Adherence & Biofilm* 15 : 133-138, 2001
 - 12) Ito M, Tanaka S, Takata S *et al* : Morphological changes in human gastric tumors after eradication therapy of *Helicobacter pylori* in a short-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 21 : 559-566, 2005
 - 13) Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K *et al* : Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 48 : 1332-1342, 2013
 - 14) 八木一芳, 坂暁子, 野澤優次郎ほか : 除菌後発見胃癌の質的診断と範囲診断のコツ—特にNBI拡大内視鏡について—. *Digest Endosc*, 2015 (in press)

加藤元嗣 (かとう・もとつぐ)

北海道大学大学院医学研究科内科学講座准教授・光学医療診療部部长

Profile

1982年 北海道大学医学部附属病院第三内科研修医市立稚内病院内科

1987年 国立療養所西札幌病院内科
1989年 北海道大学医学部附属病院第三内科医員

1994年 札幌拘置所医務課長

1995年 北海道大学医学部附属病院第三内科助手

1998年 アメリカ合衆国ベイラー医科大学留学

1999年 北海道大学病院光学医療診療部助教授

2007年より現職

専門：消化器内視鏡の診断と治療，上部消化管疾患の病態研究（とくに *H. pylori* が中心）



特集：胃がん検診と *H. pylori* 感染胃炎

【総論】

検診および *H. pylori* 除菌治療で
胃癌を撲滅することは可能か？

加藤元嗣^{*1)}・小野尚子^{*2)}・森 康明^{*}・中川 学^{*}・
中川宗一^{*}・宮本秀一^{**}・大野正芳^{**}・
大森沙織^{**}・津田桃子^{**}・水島 健^{**}・
清水勇一^{**1)}・坂本直哉^{**2)}・間部克裕^{***}

Summary

2013年2月からはヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対して除菌治療の適用拡大がなされた。わが国における胃がん予防対策が大きな転換期を迎えることになった。すなわち、これまでわが国の胃癌予防策の中心であった二次予防（早期発見・早期治療）から、一次予防（*H. pylori* 除菌）に大きく舵を切ることになった。また、長らく二次予防策として行われたX線検診では胃癌死亡数の減少効果を示すことができず、その役割転換を考える時期にきている。これからのわが国における胃癌撲滅は、*H. pylori* 除菌による一次予防と画像スクリーニングによる二次予防を組み合わせた方法である Test, Treat, and Screening が基本となる。

Key Words

胃癌予防／一次予防／二次予防／胃癌スクリーニング

はじめに

世界保健機関（WHO）は2002年に国家的がん対策プログラムの推進を提唱している。がん罹患率と死亡率の減少と、がん患者とその家族のQOLを向上させることを目的として、予防・早期発見・診断・治療・終末期ケアからなるがん対策を系統的に実施することが求められている。

2014年にWHOの下部機関である国際がん

研究機関(IARC)が *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌による胃癌予防策を推奨した。*H. pylori* が胃癌の確かな発癌因子であるとしたIARCレポートからちょうど20年目にあたる。胃癌の大部分が *H. pylori* の慢性感染が原因であり、除菌治療で胃癌発症を3～4割減らせるとした。患者数、*H. pylori* 検査・除菌の費用、医療対策の優先度など国内の事情に応じて、除菌による胃がん予防対策を検討するよう各国に求めた。わが国では、2009年の日本ヘリコバクター学会による改訂

*北海道大学病院光学医療診療部 1) 診療教授・部長, 2) 助教

**北海道大学消化器内科 1) 准教授, 2) 教授

***北海道大学がん予防内科 特任講師

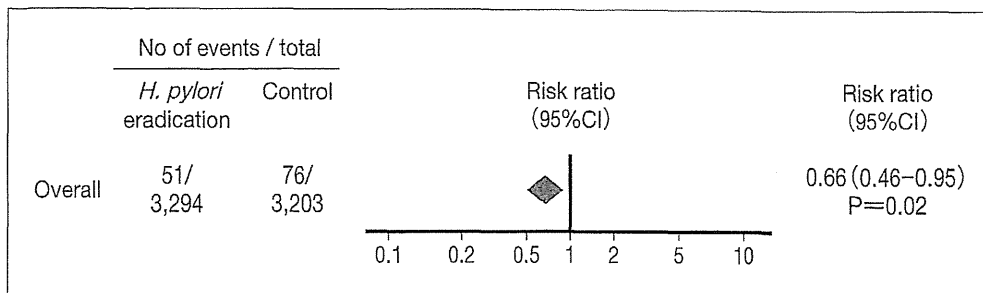


図1 初発胃癌に対する *H. pylori* 除菌のメタ解析

版ガイドラインでは、すべての *H. pylori* 感染症を除菌適応とした^{1,2)}。一方、2012年がん対策推進基本計画では、胃癌予防に対する *H. pylori* 除菌の有用性については内外の知見をもとに検討するとの表記にとどまっている。しかし、2013年2月からはヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対して除菌治療の適用拡大がなされ、*H. pylori* 感染者全員が保険診療で除菌治療を受けることができるようになった³⁾。そのような状況の下、胃癌大国であるわが国はIARCの勧告を受け、早急に *H. pylori* 除菌による一次予防を組み込んだ胃癌予防策を世界に先駆けて構築する必要がある⁴⁾。

H. pylori 除菌の胃癌予防効果

初発胃癌に対する *H. pylori* 除菌の予防効果を検討したランダム化比較試験は、論文化されていないわが国の報告も含めると5試験ある⁵⁻¹⁰⁾。平均7.3年の経過観察では有意差がなかったが、15年の経過観察報告で、*H. pylori* 除菌群における胃癌発生は有意に抑制されたとの報告以外は、個々の試験では有意差を認めていない。初発癌を対象にした介入試験では、登録症例数に制限があると、有意差を出すには15年以上の経過観察が必要とされる。最近のメタ解析ではリスク比が0.66(95%信頼区間:0.46-0.95)と *H. pylori* 除菌の有

意な胃癌予防効果が認められた(図1)¹¹⁾。

早期胃癌の内視鏡的治療後に、胃癌再発病変としての遺残再発や異時性多発癌は少ない。内視鏡的切除後の遺残再発については、経過観察中に切除痕に接して癌を認めたものと定義でき、不十分な内視鏡的治療が原因とされる。一方、内視鏡的切除後の経過観察中に、切除した部位とは別の部位に異時癌(二次癌)を認めることがある。異時癌の発生は内視鏡治療後長期にわたって年率1~5%と一定の割合で続く。これまで早期胃癌内視鏡治療後の異時癌に対する *H. pylori* 除菌効果を検討した論文は、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、後ろ向き試験が報告されている。わが国で行われたランダム化試験では、異時癌の発生は有意に除菌群で低く、遺残再発には有意差を認めなかった¹²⁾。また、除菌後最長10年(平均5年)までの長期観察で *H. pylori* 除菌による胃癌抑制作用は長期間にわたって継続されていた。韓国でのランダム化試験では有意差を認めなかったが、登録時期が内視鏡治療後直後である点がわが国の試験との違いである¹³⁾。わが国の成績でも内視鏡治療直後に登録された群と内視鏡治療後の経過観察中に登録された群とでサブ解析すると、*H. pylori* 除菌に有意差を認めるのは経過観察群のみであった。内視鏡治療直後の群では、治療時にある程度存在していた見逃し癌が3年以内の経過観察中に発見されるこ

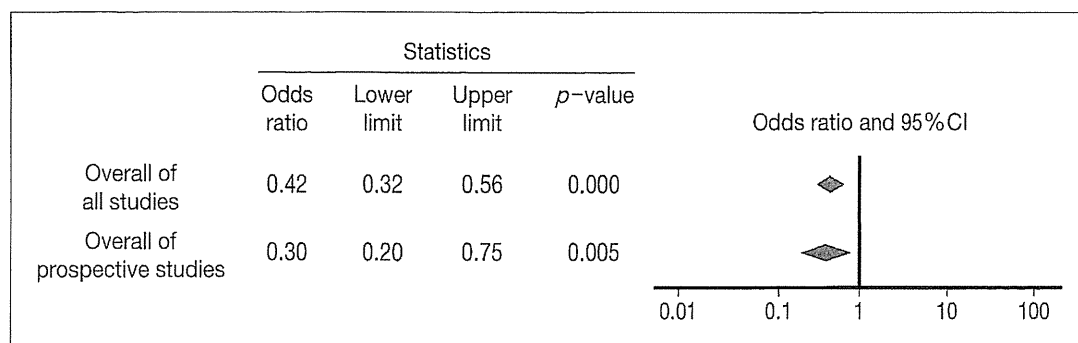


図2 異時胃癌に対する *H. pylori* 除菌のメタ解析

とが多いために、本来の潜在癌から臨床癌への発育を抑制する除菌効果がマスクされていると考えられる。最近、前向き試験や後ろ向き試験のメタ解析が報告され、*H. pylori* 除菌治療が有意に異時癌の発生を抑制することが確認された（オッズ比：0.42、95%信頼区間：0.32-0.56）（図2）¹⁴⁾。

H. pylori 除菌による胃癌予防の限界

2013年2月にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対して *H. pylori* 除菌の適用拡大がなされ、*H. pylori* 感染者全員が除菌治療を受けることができる時代になった。今後は、保険診療としての *H. pylori* 除菌治療を一次予防策として取り込んで、胃癌予防対策を構築することが重要である。*H. pylori* 除菌によって、除菌を受ける年齢に応じて、胃癌の抑制効果が期待できる。しかし、*H. pylori* 除菌後の経過観察では、除菌成功後も一定の割合で胃癌の発生が認められる。すなわち、*H. pylori* 除菌によって完全に胃癌の発生を抑制することは不可能であり、除菌後も胃癌リスクが長期にわたって継続する。除菌後胃癌は除菌成功後1年目から3年目以内に比較的多いが、その後漸減していくも一定の割合で発見され、初発胃癌、異時胃癌ともに11年目以

降の長期経過において発見されている¹⁵⁾。また、除菌後胃癌では、背景疾患が胃癌や胃腺腫の場合に最も胃癌リスクが高く、十二指腸潰瘍では最も胃癌リスクが低くなっており、従来の背景疾患がもつ胃癌リスクと同様である。したがって、*H. pylori* 除菌後も内視鏡検査を中心とした画像検査を定期的に続けることが重要となる。

胃がん検診の現況

胃癌は肝癌、子宮頸癌と同様に感染症が原因であり、感染のコントロールによって予防が可能な癌である。わが国では肝炎・肝癌対策として、一次予防策としてB型、C型ウイルスの駆除、二次予防策（早期発見・早期治療）として専門病院での画像検査を中心としたフォローが行われており、肝癌死亡数の減少という効果が現れている。一方、胃癌に関してはこれまで胃がん検診による二次予防対策が行われてきたが、わが国の胃がん死亡数および発症数はいまま増加している状況である。胃がん検診の方法には、間接（直接）X線検査、内視鏡検査、血清ペプシノゲンと *H. pylori* 抗体を用いた胃がんリスク検診がある。

わが国では1960年代から、間接X線を用いた二重造影法による胃X線検査が胃がん

表1 胃がん検診ガイドラインの変更

	2006年版	2014-15改訂版	コメント
対象者	40歳以上	50歳以上	40歳代はピロリ菌感染リスクを元に検討
胃X線	B	B	逐年
胃内視鏡	I	B	2～3年毎
血清PG	I	I	
HP抗体	I	I	
ABC分類	I	I	

の集団検診として導入され普及してきた。平成19年度の消化器がん検診全国集計によると、受診者総数は約639万人で、発見胃癌は約5,600例（0.088%）であった¹⁶⁾。胃癌の年間発生数からみると、X線検診の発見数は全胃癌の5%程度しかカバーできていない。間接X線による早期胃癌の示現能は50%以下とされ、半数は精検の内視鏡検査で発見された異所チェック（やぶにらみ）である。受診率の低迷、受診者の固定化、精検受診率の低迷、検診精度、X線被曝など胃X線検査による胃癌検診には種々の問題点が指摘されている¹⁷⁾。50歳以下の日本人における *H. pylori* 罹患率は40%以下に低下しており、胃がん検診ガイドライン2014-15改訂版では、検診対象が50歳以上に繰り上げられた。また、これまで死亡率減少効果を示す相応な証拠があるとの理由で、胃X線検査だけが対策型および任意型検診の方法として推奨されていたが、初めて内視鏡検査がグレードBとして推奨されている（表1）。それでも、胃癌の検診対象外にすべきである *H. pylori* 未感染者に一律に毎年の胃X線検査を義務づけることは問題である。*H. pylori* 除菌時代に入り、胃X線検診を主体としたこれまでの胃癌予防対策を大きく転換しなければならない時期にきている。胃X線検診はこれまで胃癌の存在診断のみが行われてきた。これからは背景粘膜

診断を行い、*H. pylori* 感染胃炎は異常なしとするのではなく、除菌治療の対象として医療機関へ誘導して、除菌治療が受けられるようなシステム作りが重要である。



これからの胃癌予防戦略

H. pylori 除菌の胃癌予防効果が明らかになり、わが国における胃癌撲滅のためには、*H. pylori* 除菌による一次予防、胃癌の画像スクリーニングによる二次予防を組み合わせた方法である Test, Treat, and Screening が基本となる（図3）。

除菌によってどのくらいの割合で胃癌が予防できるかについては、40歳代くらいまでに除菌すれば、90%以上で癌は抑制できると計算され、70歳以上の方も、男性では約40%、女性では約70%の癌が抑制されうる¹⁸⁾。70歳代の高齢者においても除菌治療を行う意義はあるが、わが国からの胃癌撲滅のためには、若年者を対象とした対策も重要である¹⁹⁾。また、*H. pylori* 感染の伝播は、現在では家族内感染が主である。したがって、次世代への感染予防も忘れてはいけない。

1. 成人に対する対策

医療機関の受診者に対しては、内視鏡検査を施行して、*H. pylori* 感染胃炎者には除菌

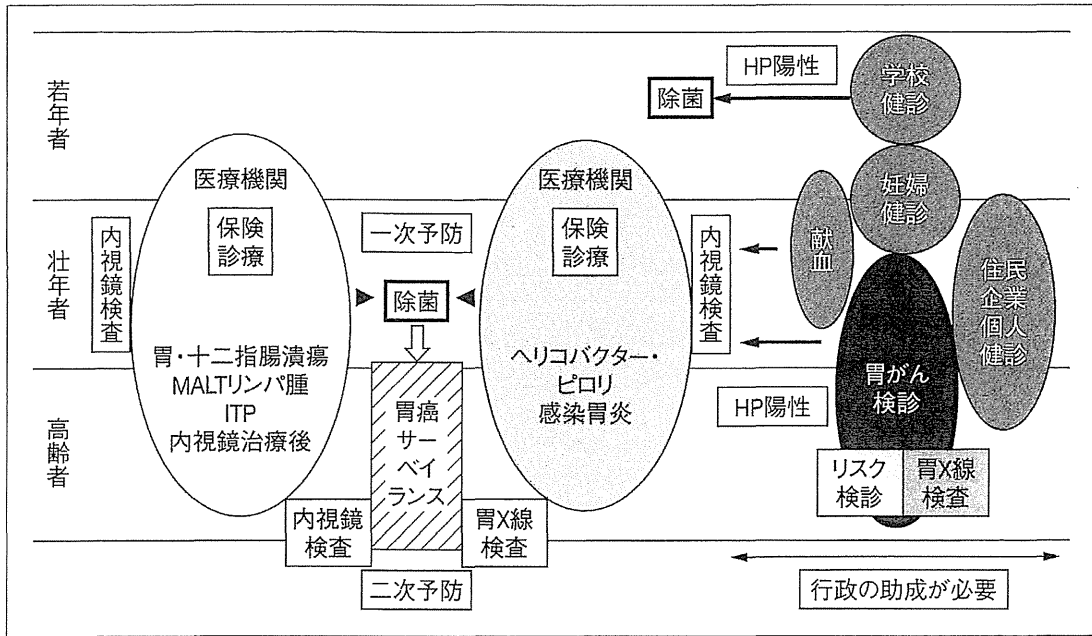


図3 わが国におけるこれからの胃癌予防対策
一次予防（検査と除菌）+二次予防（早期発見）

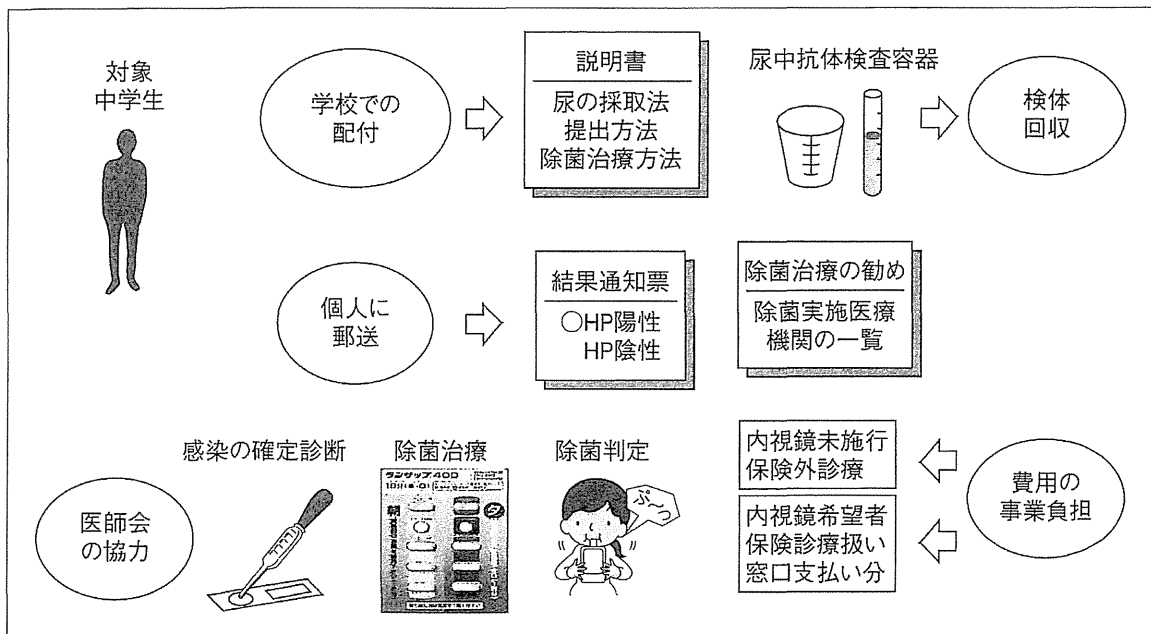


図4 中学生に対する Test & Treat

治療を保険診療として実施する。除菌成功後は胃癌リスクによって1～3年ごとに内視鏡検査による胃癌スクリーニングを行う。内視鏡検査の間隔は胃癌リスク分類を参照するのが効率的と考える。また、内視鏡検査で対応できない地域や医療機関における定期的内視鏡検査からの脱落者に対しては、X線検査

がそれらのセーフティネットとしてカバーする。胃癌検診受診者に対しては、X線検査や内視鏡検査にて *H. pylori* 感染胃炎を拾い上げて、要医療として、除菌治療が行える医療機関へ誘導する。

血液検査が行われる他の健診受診者（住民健診、企業健診、個人健診）や献血者などに

対しては、抗 *H. pylori* 抗体やペプシノゲン値の測定で *H. pylori* 感染者を拾い上げて、医療機関へ誘導する。胃がんリスク分類を用いる場合には、A 群に *H. pylori* 感染者・既感染者の混入を防ぐために、*H. pylori* 除菌治療における問診、血清 *H. pylori* 抗体価低値の取り扱い、ペプシノゲン値への注意が重要である。

2. 未成年者に対する対策

中学・高校在学中に対策として Test and Treat を行う。二次検査、除菌治療、除菌判定は医師会の協力を得て医療機関で対応するが、行政の全額負担あるいは補助とする (図 4)。学校健診のなかに *H. pylori* 尿中抗体が組み込まれれば、学校の協力も得ることができ一気に普及する。中高生では無症状の場合、内視鏡は原則的に不要である。この年代で検査しないと、感染を知らずに胃炎が進行して、潰瘍・癌リスクが生じ、また感染を知らずに子供に感染させるリスクが起こる。

何かの機会に判明した感染小児は安全に除菌できる年齢 (12~15歳) まで待って除菌する。

3. 次世代への感染防止対策

陽性の母親は第 1 子妊娠前または出産直後に除菌する。また、他の世帯員は第 1 子出生前に検査して陽性なら除菌する。そのために、これから出産が予想される世帯内の高校生以上の 40 歳未満の男女 (検査済みは除く) に対して、広報活動で *H. pylori* 検査を勧める。妊婦健診での *H. pylori* チェックも必須にする。

おわりに

団塊の世代が 80 歳以上になるまでの後 20 年

間は、わが国での胃癌死亡数や発症数の減少は起きてこないと推測できる。今後の 20 年間の胃癌死亡と発症を減らすためには、早急に *H. pylori* 除菌による一次予防、胃癌サーベイランスによる二次予防を組み合わせた胃癌予防策を軌道に乗せる必要がある。

文 献

- 1) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: 日本ヘリコバクター学会 “*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン” 2009 改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌 10: 104-128 (2009)
- 2) Asaka M, Kato M, Takahashi S *et al*: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 15: 1-20 (2010)
- 3) 加藤元嗣: ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の除菌適応拡大. 日本臨床 72(5): 967-976 (2014)
- 4) Asaka M: A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J cancer* 132: 1272-1276 (2013)
- 5) Wong BC, Lam SK, Wong WM *et al*: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 187-194 (2004)
- 6) Zhou L: Ten-year follow-up study on the incidence of gastric cancer and the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication in China [Abstract]. *Gastroenterology* 134: A233 (2008)
- 7) You WC, Brown LM, Zhang L *et al*: Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 98: 974-983 (2006)
- 8) Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y: Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese Intervention Trial (JITHP-Study). A randomized multi-center trial. [Abstract]. *Gastroenterology* 128: A4 (2005)
- 9) Correa P, Fontham ET, Bravo JC *et al*: Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements

- and anti-*Helicobacter pylori* therapy. J Natl Cancer Inst **92** : 1881-1888 (2000)
- 10) 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 **104**(6) : 488-492 (2012)
 - 11) Ford AC, Forman D, Hunt RH *et al* : *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ **348** : g3174 (2014)
 - 12) 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 gastric cancer : an open-label, randomised controlled trial. Lancet **372**(9636) : 392-397 (2008)
 - 13) Choi J, Kim SG, Yoon H : Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol **12**(5) : 793-800. e1 (2014)
 - 14) Yoon SB, Park JM, Lim CH *et al* : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors : a meta-analysis. Helicobacter **19**(4) : 243-248 (2014)
 - 15) 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕 : *H. pylori* 除菌後胃癌の特徴. 日本臨床 **70** : 1795-1801 (2012)
 - 16) 日本消化器がん検診学会全国集計委員会 : 平成19年度消化器がん検診全国集計. 日消がん検診誌 **48** : 67-90 (2010)
 - 17) 加藤元嗣ほか : 胃癌予防の新展開. 日消誌 **108** (9) : 1514-1520 (2011)
 - 18) Asaka M, Kato M, Graham DY : Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. Helicobacter **15**(6) : 486-490 (2010)
 - 19) Asaka M : A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. Int J cancer **132** : 1272-1276 (2013)

IV. 特 論

H. pylori 陰性胃癌

加藤元嗣¹ 小野尚子¹ 清水勇一²
坂本直哉² 間部克裕³

H. pylori-negative gastric cancer

¹Mototsugu Kato, ¹Shouko Ono, ²Yuichi Shimizu,
²Naoya Sakamoto, ³Katsuhiko Mabe

¹Division of Endoscopy, Hokkaido University Hospital

²Department of Gastroenterology, ³Department of Cancer Prevention,
Hokkaido University Graduate School of Medicine

Abstract

Broad category of *H. pylori*-negative gastric cancer includes true gastric cancer without history of *H. pylori* infection, gastric cancer after successful eradication of *H. pylori*, and *H. pylori*-negative gastric cancer with history of *H. pylori* infection. The frequency of gastric cancer without history of *H. pylori* infection was less than 1% in Japan. Although preventive effect for gastric cancer of *H. pylori* eradication can be expected, risk of gastric cancer incidence continues after eradication of *H. pylori*. The frequency of gastric cancer after successful eradication has been increasing, since eradication treatment was widely spread in Japan. The features of *H. pylori*-negative gastric cancer were reported to be different from conventional *H. pylori*-positive gastric cancer. Endoscopic screening of gastric cancer requires to understand the characteristics of gastric cancer based on status of *H. pylori* infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, *H. pylori*-negative gastric cancer, gastric cancer after eradication, gastric cancer risk

はじめに

H. pylori 陰性胃癌は、一般的に *H. pylori* の未感染者に発生する *H. pylori* 未感染胃癌のことを指す¹⁾。しかし、*H. pylori* が陰性化したとの意味合いで、除菌成功後に発見される *H. pylori* 除菌後胃癌、さらに萎縮性胃炎の進展に伴って *H. pylori* が自然消失した後に発見された *H. pylori* 既感染胃癌も広義の *H. pylori* 陰性胃癌に含まれ

る。日常診療で発見される胃癌の10-30%は *H. pylori* 既感染胃癌に相当する。しかし、除菌歴の不明確さや感染診断の限界から、*H. pylori* が完全消失したかどうかの確診は非常に困難である。ところで *H. pylori* 感染粘膜に発生する胃癌と比較すると、*H. pylori* 未感染胃癌や *H. pylori* 除菌後胃癌には異なる特徴が認められる。一方で、*H. pylori* 既感染胃癌の特徴は明らかにされていない。胃癌は活動性胃炎を背景に発育進展

¹北海道大学病院 光学医療診療部 ²北海道大学大学院医学研究科 消化器内科 ³同 がん予防内科

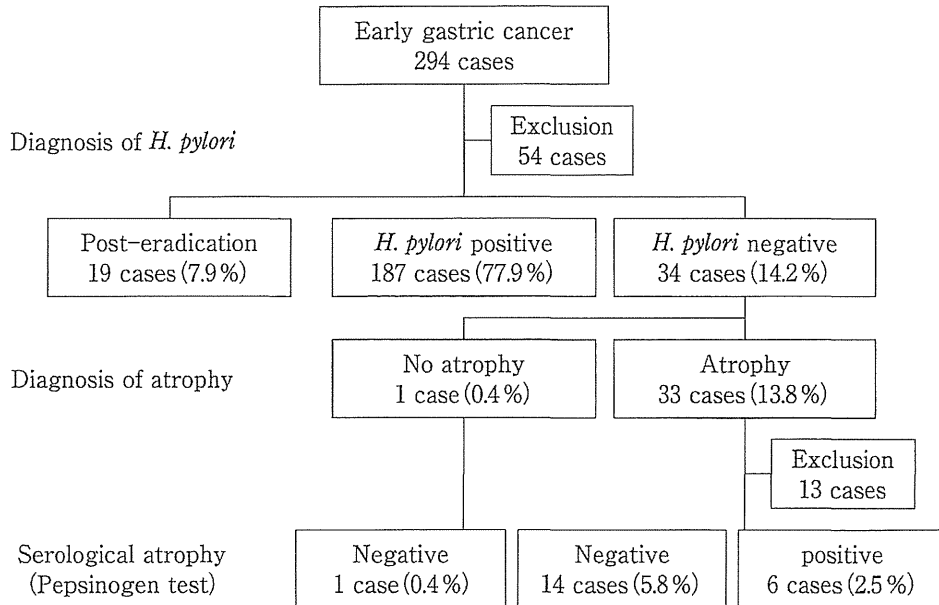


図1 *H. pylori* 陰性胃癌の頻度(文献³⁾より引用)

するが、突然の除菌治療による胃内環境の劇的な変化と、長期間にわたって徐々に *H. pylori* 感染の影響が消失していく緩徐な変化とは異なる発育進展をもたらすと考えられる。

1. *H. pylori* 未感染胃癌の頻度

H. pylori 感染と胃発癌の関与についてのエビデンスが示されてきたのは、この十数年ほどの間であり、*H. pylori* 未感染胃癌の頻度に関する報告は少ない。*H. pylori* 未感染胃癌とは、過去から現在までにおいて *H. pylori* 感染を認めない胃癌である。複数の *H. pylori* 感染診断を用いても、早期胃癌の 10-30% は *H. pylori* 陰性で、進行胃癌においては *H. pylori* 陰性を示す割合がさらに高くなる。これらの多くは *H. pylori* の既感染で、高度萎縮や腸上皮化生の存在によって *H. pylori* が自然消失したものである。したがって、厳密な感染診断が前提のうえで、自然消失例を含めた過去の *H. pylori* 感染を拾い上げるためには、背景粘膜の組織学的萎縮や炎症の有無、血清学的萎縮の有無などの評価が必要である。

H. pylori 陰性胃癌の頻度について、Matsuo らは 3,161 例の早期癌と進行癌に対して、血清抗体を含めた複数の *H. pylori* 診断法に加えて、内視鏡による萎縮所見および病理組織による胃

炎の存在を基に、*H. pylori* 未感染胃癌の頻度を 0.66% と報告した²⁾。Ono らは早期胃癌 240 例を *H. pylori* 除菌既往歴と 4 つの *H. pylori* 感染診断によって、*H. pylori* 陽性が 77.9%、*H. pylori* 除菌後が 7.9%、*H. pylori* 陰性が 14.2% と診断した。さらに内視鏡的萎縮、組織学的萎縮、ペプシノゲン法陽性によって *H. pylori* 既感染を除外すると、*H. pylori* 陰性胃癌は 1 例 (0.4%) となった³⁾(図 1)。*H. pylori* 既感染の診断を徹底した場合には、*H. pylori* 未感染胃癌の頻度は 1% 以下と考えてよいと思われる。

2. *H. pylori* 未感染胃癌の特徴

H. pylori 陰性胃癌の臨床病理学的特徴として、進行癌も含んだうえの検討であるが、年齢が若く、胃上部に多く、未分化型、特に印環細胞癌の割合が相対的に高く、胃型の粘液形質をもつことが多いとされる(表 1)⁴⁾。藤崎らによる *H. pylori* 未感染の印環細胞癌の 45 症例の検討では、ほとんどが退色調の陥凹型を呈しており、regular arrangement of collecting venules (RAC) を認める未感染粘膜の観察に際して注意する所見であった⁵⁾。しかし、これらのうち SM 癌 1 例、MP 癌は 1 例であり、すべてが進行癌まで進展するのか今後の検討が待たれる。

表1 *H. pylori* 陰性胃癌の臨床病理学的特徴

	Kato	九嶋	伊藤
<i>H. pylori</i> 陰性胃癌	n=15(進行癌 10)	n=21(進行癌 9)	n=15(進行癌 2)
年齢	63.5歳(34-80)	64歳(41-82)	58.7歳(26-81)
男女比	男性>女性	男性<女性	男性<女性
組織型	分化<未分化	分化<未分化	分化≒未分化
部位	U>M>L	—	U>M>L
形態	—	—	IIc
形質	胃型, 胃腸型	胃型優位	—

H. pylori 未感染粘膜に発生する分化型胃癌について, *H. pylori* 感染胃癌とは大きな違いのない通常型分化型腺癌と特殊な分化型胃癌である胃底腺型胃癌の存在がある. 八尾らによれば胃底腺型胃癌の特徴は, 胃上部の正常胃底腺粘膜の深層部から発生して粘膜下腫瘍様の扁平隆起の形態をとり, 色調は退色調で表面に毛細血管の拡張を認める⁶⁾. 免疫染色ではペプシノゲン I, H⁺/K⁺ ATPase が陽性で胃底腺からの発生が示唆されている. 高率に粘膜下層へ浸潤するが, 予後は良好で悪性度は低いと考えられる.

九嶋らは粘液組織化学的染色にて胃癌の粘液形質を詳細に検討しているが, *H. pylori* 未感染胃癌は胃底腺粘膜に発生して胃型形質を発現するものが多いとの成績を示している⁷⁾. Yamamoto らは除菌後に発見された胃癌について臨床病理学的検討を行い, その粘液形質は胃型あるいは胃型優位癌が多く, 除菌により腸型化が抑制される可能性を示唆した⁸⁾. 一方, Shiotani らは胃癌の背景粘膜において, 除菌により胃粘膜の Cdx2 発現が低下することを示した⁹⁾. *H. pylori* 陰性胃癌の粘液形質は除菌後胃癌と類似しており, *H. pylori* の存在が腫瘍の腸型化に影響している可能性が考えられる. しかしながら, 九嶋らは *H. pylori* 陰性胃癌においても腸型化は認められており, 特に未分化型癌では癌の腸型化は癌の進展に伴う変化であるとしている.

H. pylori 未感染胃癌の遺伝子異常については, *CDH1* 変異がニュージーランドのマオイ族から発見された遺伝性びまん性胃癌の原因として知られているが, 未分化型胃癌の発生の早い段階

で重要な役割を果たしている可能性がある¹⁰⁾. 胃底腺型胃癌における *GNAS* 変異は共通したものではなく, *GNAS* 変異は *H. pylori* 感染で発生する幽門腺腺腫にも認められ, いずれも胃底腺領域からの発生に関与している可能性が示されている. 現在までの検討では, *H. pylori* 未感染胃癌は *H. pylori* 感染粘膜に発生する胃癌とは, 発生母地, 発生機序, 発育進展様式が異なるものが存在すると考えられる.

3. 除菌後胃癌の実態

厚生労働省科学研究(加藤元嗣代表)の全国調査では, 39 施設から 6,226 例の除菌成功後に定期的な内視鏡検査で経過観察がなされている症例が集められた¹¹⁾. そのうち除菌後胃癌は 186 例で初発癌が 85 例, 早期胃癌内視鏡治療後の異時癌が 101 例であった. 発見時期をみると, 除菌成功後 1-3 年目以内が比較的多いが, その後漸減していくも一定の割合で発見され, 初発癌も異時癌もともに 11 年目以降の長期経過において発見されている(図 2). 初発癌の対象者は 5,220 例で胃癌発生率は 1.6%, 年発生率は 0.4% であった. また, 異時癌の対象者は 1,006 例で胃癌発生率は 10.0%, 年発生率は 2.9% で, 異時癌の発生率が圧倒的に高い結果であった. 初発癌の背景疾患別の胃癌発生率をみると, 胃腺腫が最も高率で, 次に過形成ポリープ, MALT リンパ腫, 胃潰瘍となり, さらに慢性胃炎, 胃十二指腸潰瘍が続き, 最も頻度が少ないのが十二指腸潰瘍, 鳥肌胃炎であった. 胃癌リスクは背景の胃炎型や疾患によって左右されることが知られている. 除菌後に発見される胃癌におい