

図2 除菌後胃癌の発見時期

でも、従来の背景疾患がもつ胃癌リスクと同様で、背景疾患が胃癌や胃腺腫の場合が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いる。すなわち、除菌後であっても背景疾患を考慮した胃癌スクリーニングが重要となる。

#### 4. 除菌後胃癌の形態学的特徴

当科における除菌後胃癌と対照群である *H. pylori* 感染胃癌との臨床的所見を比較した(表2)<sup>8)</sup>。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。除菌群は対照群に比べて、肉眼形態では陥凹型もしくは表面陥凹型が有意に多く、腫瘍径では平均9.5±5.4mm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、Ki67 index score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Ki67 index scoreが小さかった。これまでのほかの報告でも、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、除菌胃癌ではKi67 index, Wnt5a発現が有意に低値であることが報告された<sup>12)</sup>。

先に述べたように、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く、*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。多くの胃癌は胃型の粘液形質を保持して発生するとされ、*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なり、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する<sup>13)</sup>。*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。除菌後の胃酸分泌能回復が陥凹型優位の形態変化を引き起こしている可能性がある(図3)。

表 2 除菌後胃癌の臨床病理所見

	除菌群	感染群	p
	17 症例 18 病変	36 症例 36 病変	
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
脈管侵襲[+/-]	3/15	1/35	ns
Ki67 index	52.5±25.1	77.9±18.9	<0.01
p53 overexpression[+/-]	4/14	13/23	ns

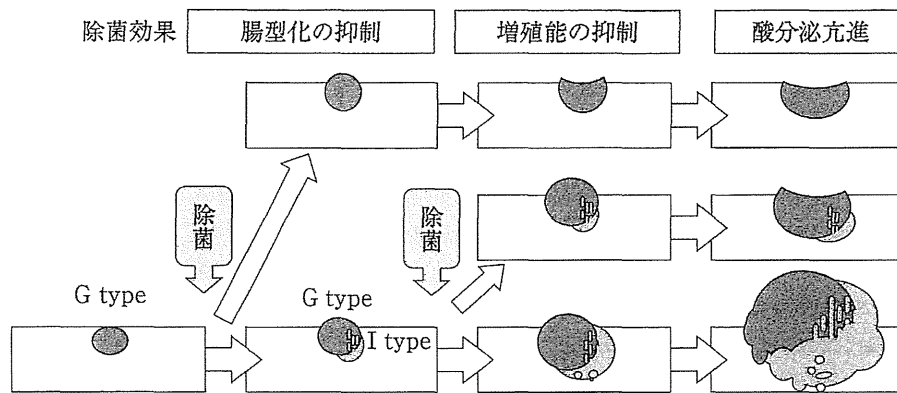


図 3 除菌が胃癌の発育進展に与える影響

### 5. 除菌に伴う胃癌の形態変化

我々が除菌前後で形態を比較した胃腺腫と胃癌の 20 症例 21 病変の検討では、胃腺腫の 80%、胃癌の 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。その機序として、除菌による炎症の消失と酸分泌能の回復が関与していると考えていた。Ito らは胃癌症例に対して *H. pylori* 除菌治療を行うと、一部の症例で境界が不明瞭化すると報告している<sup>14)</sup>。Kobayashi らはこれらの病変では 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 white zone を認めることから範囲診断が困難であると述べている<sup>15)</sup>。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おける異型性の乏しい円柱上皮の出現の可能性が指摘されている。

八木らは総説の中で、癌の表層粘膜は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<sup>16)</sup>。すなわち、領域性を示すという癌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、癌領域では軽微ながらも形状不均一や方向性不同を示す white zone が観察できるとしている。除菌後の胃癌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る。

### おわりに

*H. pylori* 未感染胃癌の頻度から考えても、年間の胃癌発生数が約 13-15 万例とすると、*H. pylori* 未感染胃癌は約 1,000 例以上はあるはずで、決してまれというわけではない。これまで、

*H. pylori* 陰性ということに注意が向けられていなかっただけで, *H. pylori* 未感染胃癌は探し出せば増えてくると思われる. *H. pylori* 感染胃炎への除菌治療が保険適用になったが, 除菌成功後も長期にわたり胃癌リスクは継続するので,

今後は益々除菌後胃癌が増加すると思われる. 我々は *H. pylori* 未感染胃癌, *H. pylori* 除菌後胃癌の特徴を理解して, 今後も胃癌スクリーニングを続けていく必要がある.

## ■ 文 献

- 1) 加藤元嗣ほか: *H. pylori* 陰性胃癌. *Helicobacter Research* **16**(6): 528-532, 2012.
- 2) Matsuo T, et al: Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* **16**(6): 415-419, 2011.
- 3) Ono S, et al: Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. *Digestion* **86**(1): 59-65, 2012.
- 4) 小野尚子ほか: *Helicobacter pylori* 陰性胃癌の臨床病理学. *消化器内科* **54**(3): 329-332, 2012.
- 5) 藤崎順子ほか: *Helicobacter pylori* 陰性未分化型早期胃癌の特徴. *胃と腸* **49**: 858-861, 2014.
- 6) 八尾隆史ほか: 新しいタイプの胃癌—胃底腺型胃癌. *胃と腸* **45**(7): 1192-1202, 2010.
- 7) 九嶋亮治ほか: *Helicobacter pylori* 陽性胃癌と陰性胃癌の比較 病理の立場から. *胃と腸* **42**(6): 967-980, 2007.
- 8) Yamamoto K, et al: Clinicopathological analysis of early-stage gastric cancers detected after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* **16**(3): 210-216, 2011.
- 9) Shiotani A, et al: *Helicobacter pylori* eradication prevents extension of intestinalization even in the high-risk group for gastric cancer. *Digestion* **81**(4): 223-230, 2010.
- 10) 関根茂樹: *Helicobacter pylori* 未感染胃癌の遺伝子異常. *Helicobacter Research* **19**: 21-27, 2015.
- 11) 加藤元嗣ほか: *H. pylori* 除菌後胃癌の特徴. *日本臨牀* **70**: 1795-1801, 2012.
- 12) Ito M, 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) Mizoshita T, 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.
- 14) Ito M, 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.
- 15) Kobayashi M, et al: Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* **48**(12): 1332-1342, 2013.
- 16) 八木一芳ほか: 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—. *Dig Endosc*, 2015. [in press]

# 2 *H. pylori*除菌がGERD発症にどのように影響するのか

加藤元嗣 (診療教授) \* 小野尚子 (助教) \* 中川 学 (客員臨床准教授) \* 中川宗一 (客員臨床教授) \*  
安孫子怜史 \*\* 宮本秀一 \*\* 水島 健 \*\* 津田桃子 \*\* 大野正芳 \*\*  
大西俊介 (講師) \*\* 清水勇一 (准教授) \*\* 坂本直哉 (教授) \*\* 間部克裕 (特任講師) \*\*\*

北海道大学病院光学医療診療部\*  
同 大学院医学研究科消化器内科学\*\*  
同 がん予防内科学\*\*\*

*H. pylori*感染は胃酸分泌との関わりからGERDの影響因子である。実際、*H. pylori*感染率とGERD有病率については相反する関係にあり、*H. pylori*感染がGERD発症に防衛的に作用している可能性がある。一方、*H. pylori*除菌がGERDの発症を増加させるかについては、いくつかのメタ解析の結果から否定的である。むしろ、GERD症状は*H. pylori*除菌によって軽減する傾向がある。したがって、GERDの存在が*H. pylori*除菌の妨げとはならない。

## はじめに

胃内容物の逆流によって不快な症状あるいは合併症を起こした状態を胃食道逆流症 (Gastroesophageal Reflux Disease: GERD) と称し、内視鏡所見を認める逆流性食道炎と内視鏡所見を認めない非びらん性逆流症 (non-erosive reflux disease: NERD) に分けられる<sup>1)</sup>。GERDの発症には胃酸分泌、食道下部括約筋 (lower esophageal sphincter: LES) 圧の低下、食道内の酸クリアランスの低下が関与する。発症因子として一過性LES弛緩が重要であり、食道裂孔ヘルニアは増悪因子の1つである。*H. pylori*感染は胃酸分泌能を変化させ、前庭部優位胃炎では酸分泌亢進、体部優位胃炎では酸分泌低下するので、GERDの影響因子となる。NERDは若年者、女性、痩せている人に多く、食道裂孔ヘルニアが少ない、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の効果が劣るなど、逆流性食道炎とは異なる特徴を有する。したがって、NERDは逆流性食道炎の

初期像に限らず、知覚過敏、食道収縮異常、心理的要因などの関与が考えられている<sup>2)</sup>。

## わが国のGERD

1

1980年代はGERDの概念が確立する前で、内視鏡的に診断できたのは逆流性食道炎であった。しかし、逆流性食道炎は欧米に多い疾患で、かつ良性疾患であることから、わが国ではあまり重要視されてこなかったが、最近では機能性ディスペプシア (FD) を含め機能性消化管障害への関心が高まっている。近年、日本人の*H. pylori*罹患率の低下によって、胃粘膜萎縮の頻度が低下し、超高齢社会を迎えて食道裂孔ヘルニアが増加していて、GERDはわが国においても重要な疾患となっている。

逆流性食道炎は内視鏡的には正常の周囲粘膜と区別される白苔ないしは発赤を有する領域すなわちmucosal breakにて診断される。わが国では境界が不明瞭な発赤や血管透見が不良な白色混濁などをminimal changeとしてロサンゼルス改変分類でのグレードMに分類するのが一般的である<sup>3)</sup>。このグレードMの取り扱いの違いによって、わが国の逆流性食道炎の頻度は1.4%から52.1%と幅がある。外来患者を対象とした調査での平均は10.6%、検診受診者を対象とした調査での平均は7.6%である<sup>4)</sup>。3,608例を対象とした大規模多施設調査では、ロサンゼルス改変分類でのグレードOが66.8%、グレードM

## PROFILE (筆頭著者)



### Mototsugu Kato

かとう・もとつぐ ● 1982年北海道大学医学部卒業、同附属病院第3内科研修医。同11月市立稚内病院内科。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3内科医員。1995年北海道大学医学部附属病院第3内科助手。1998年米国ベイラー医科大学にPostdoctoral Fellowで留学。1999年北海道大学病院光学医療診療部助教授。2007年同准教授・光学医療診療部部长。2010年同診療教授。  
【専門領域】 消化器内視鏡、*H. pylori*感染の病態、NSAIDsの消化管病変

が16.5%，グレードAが10.6%，グレードBが4.4%，グレードCが1.3%，グレードDが0.4%で，グレードA以上が16.7%であった<sup>9)</sup>。一方，わが国で週2回以上の胸やけ症状を有してGERDと診断される患者の割合は，6.6%～37.6%の幅で平均は11.5%と報告されている<sup>9)</sup>。また，わが国のBarrett上皮およびBarrett食道の頻度は，それぞれ5.8%～32.9%，0.3%～1.5%である。欧米と比べてわが国でのGERDの特徴はminimal changeを含めるとGERDの頻度は高いが，グレードC以上の重症型の割合が少ない。食道胃接合部の内視鏡診断が統一されていないために，わが国ではShort segmentのBarrett上皮 (SSBE) の頻度が高いが，Barrett腺癌の発症は低値である。

### 関連因子としての H. pylori 感染

2

H. pylori 感染率とGERD有病率は相反する関係にあり，H. pylori 感染がGERD発症に防御的に作用している可能性がある。両者の関係には地域差の存在が指摘され，欧州からの報告ではH. pylori 感染率の差を認めないものが多いが，東アジアからの報告ではGERD症でのH. pylori 感染率が低いとの結果である<sup>9)</sup>。東アジア地域は，健康人におけるH. pylori 感染率が高く，H. pylori 感染者の80%は体部優位胃炎が占める。体部優位胃炎では酸分泌が低下して，萎縮，腸上皮化生を伴い分化型胃癌のリスクが高い一方，GERDの発症は抑制される傾向がある。わが国では若年者と高齢者のH. pylori 感染率に大きな差がある<sup>7)</sup>。食道腺癌の発生母地はGERDに引き続いて発症したBarrett上皮とされ，食道腺癌の増加はH. pylori 感染率の低下と関連しているとされる。

### H. pylori 除菌後の GERD 発症

3

1997年のLabenzらがH. pylori 除菌によって逆流性食道炎が増加するとの報告から，H. pylori 除菌とGERDの関連性が注目された<sup>8)</sup>。H. pylori 除菌後のGERD発症については，これまで4つのメタ解析が報告されている<sup>9)~12)</sup> (表1)。RCTのみを対象としたメタ解析では，内視鏡的なGERDおよび

表1 ● GERD発症に与える H. pylori 除菌の影響 (メタ解析)

Author	published	Outcome	Articles	Odds rate	95%CI	
YaghoobiM. et al.	2009	Erosive GERD	RCT	HP eradicated vs persistent HP	1.11	0.81~1.53
		Symptom	RCT	HP eradicated vs persistent HP	1.22	0.89~1.69
Qian B, et al.	2011	Erosive GERD	RCT	HP eradicated vs persistent HP	0.97	0.67~1.40
		Symptom	RCT	HP eradicated vs persistent HP	0.88	0.63~1.23
Saad AM, et al.	2012	Erosive GERD	RCT	HP eradicated vs persistent HP	1.13	0.72~1.78
		Symptom	RCT	HP eradicated vs persistent HP	0.81	0.56~1.71
Xie T, et al.	2013	Erosive GERD	Cohort	HP eradicated vs persistent HP	1.70	1.30~2.23

GERD症状の発症をアウトカムにした場合，いずれにおいてもH. pylori 除菌による影響は認められなかった。コホート研究を対象としたXieらの報告ではオッズ比1.70 (1.30~2.23)と除菌群での内視鏡的GERDの発症が高いとの成績であり，アジア地域においてその傾向が強いと分析された<sup>12)</sup>。欧米ではH. pylori 胃炎は前庭部優位胃炎が中心で酸分泌は亢進状態にあり，除菌成功後には亢進した酸分泌は正常化する。一方，東アジアでは体部優位胃炎の割合が多く，除菌によって低酸状態から酸分泌能が回復するためと考えられる。

わが国では欧米に比べ，除菌後に逆流性食道炎の発症は起こりやすい可能性がある。実際，Hamadaらの報告では，除菌群での逆流性食道炎の発生は13%で，対照の非除菌群では0.3%であった<sup>13)</sup>。Koikeらは除菌後酸分泌の増加が，一過性に逆流性食道炎の出現や悪化がみられると報告している<sup>14)</sup>。しかし，わが国の多施設検討では，消化性潰瘍に対するH. pylori 除菌治療後の1年間の経過で，除菌成功群で8% (26/328)，除菌失敗群で4% (5/136)と有意差を認めなかった<sup>15)</sup>。わが国においては，除菌成功後の逆流性食道炎の頻度は除菌前よりもある程度高くなるものの，H. pylori 未感染者での有病率に近くなるだけであり<sup>16)</sup>，除菌後の長期経過でも，重症化することはほとんどなかった<sup>17)</sup>。ただ，裂孔ヘルニアの存在が除菌後の逆流性食道炎の発症リスクであった<sup>18)</sup>。

### GERD に対する H. pylori 除菌の影響

4

逆流性食道炎のPPI 8週の治癒率に関して，XueらはH. pylori 陽性者に対して無作為に除菌群と非除菌群に振り分け，H. pylori 除菌群，非除菌群，H. pylori 陰性群で比較した<sup>19)</sup>。8週治癒率や症状スコアには3群で差を認めなかった (表2)。GERDに対するPPI 8週治療後の症状再発率に関して，SchwizerらはH. pylori 陽性者に対して無作為に除菌群と非除

表2 ●逆流性食道炎治療率に与える H. pylori 除菌の影響

H. pylori 状態	除菌状況	8週治療率	症状スコア
H. pylori 陽性	除菌群	80.4%	0.22
H. pylori 陽性	非除菌群	79.8%	0.14
H. pylori 陰性		82.2%	0.21

表3 ●H. pylori 除菌試験における GERD 発症 (メタ解析)

GERD 発症	オッズ比	95%CI	p
GERD 症状	0.55	0.35~0.87	0.01
逆流性食道炎	1.11	0.63~1.96	0.76

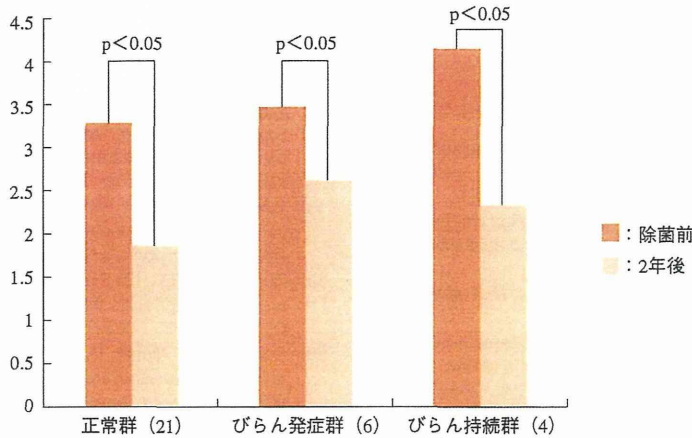


図1 ●除菌前後における逆流症状の推移

菌群に振り分け, H. pylori 除菌群, 非除菌群, H. pylori 陰性群で32週の経過観察を行った<sup>20)</sup>。症状再発率には H. pylori 除菌の影響を認めなかったが, H. pylori 陽性者の方が H. pylori 陰性者より再発率は低いとの成績であった。

H. pylori 除菌には胸やけ症状を含めたディスペプシア症状を全般的に改善させる作用が認められる<sup>21)</sup>。Laineらは除菌前から胸やけ症状がある症例で, 除菌成功後に症状の悪化は7.4%で, 除菌失敗例での症状悪化は14.6%とオッズ比0.47 (95%CI: 0.18~0.91) と除菌成功例での症状悪化は少なかった<sup>22)</sup>。SaadらはGERD治療がない除菌治療だけのメタ解析で, 除菌を受けた群とプラセボ群では逆流性食道炎の発症には差を認めないが, GERD症状については有意に除菌群で少ないと (オッズ比0.55: 95%CI 0.35~0.87) 報告している<sup>11)</sup> (表3)。我々の検討でも, 除菌前後のGERD症状を比較すると, 逆流性食道炎を認めない正常群, 除菌後に逆流性食道炎を発症したびらん発症群, 除菌前から逆流性食道炎を認めたびらん持続群のいずれにおいても除菌後には有意にGERD症状が改善していた (図1)。

## H. pylori 除菌と食道機能

5

pHモニタリングを用いた食道内pHのH. pylori 除菌前後での比較試験が報告されているが, 食道内pH4以下の全体時間は除菌前後で変わらないとの成績で一致している。しかし, 詳細な検討でTeferaらは除菌後で臥位におけるpH4以下の時間短縮を<sup>23)</sup>, Wuらは除菌後のpH3および4以下の時間延長を報告している<sup>24)</sup>。GERDの治療の主体はPPIである。PPIによる酸分泌抑制効果は, H. pylori 感染の有無によって差があり, H. pylori 陽性者の方がPPIによる酸分泌抑制作用は強く発揮される。また, H. pylori 除菌後にはPPIの酸分泌抑制作用が除菌前に比べ減弱することも知られている。

H. pylori 除菌前後での食道内圧測定検査の成績を比較した報告では, LES圧, 蠕動運動機能, 一過性LES弛緩, 胃排出などが検討され, 除菌によって変化する食道運動機能は認められていない<sup>25)</sup>。H. pylori 除菌によるGERD症状の低下作用については明らかにされていないが, 食道粘膜の知覚感受性低下が関与している可能性がある。

## おわりに

日本ヘリコバクター学会のH. pylori感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版では、H. pylori除菌の適応をH. pylori感染症として推奨した<sup>26)</sup>。H. pylori陽性の逆流性食道炎も除菌適応となる。それに関しては、「H. pylori除菌後に逆流性食道炎の発症増加や症状増悪をほとんど認めないので、逆流性食道炎の存在がH. pylori除菌の妨げとはならない」として

## REFERENCES

- 1) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al : The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* **101** : 1900-1920, 2006
- 2) Orlando RC: The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: the relationship between epithelial defense, dysmotility, and acid exposure. *Am J Gastroenterol* **92** : S3-5, 1997
- 3) 星原芳雄: 逆流性食道炎の診断. 逆流性食道炎—新しい視点. 消化器セミナー72. ヘルス出版, 東京83-94, 1998
- 4) Fujiwara Y, Arakawa T : Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* **44** : 518-534, 2009
- 5) 大原秀一, 神津照雄, 河野辰幸, 他 : 全国調査による日本人の胸やけ・逆流性食道炎に関する疫学的検討. *日本消化器病学会誌* **102** : 1010-1024, 2005
- 6) Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, et al : Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* **326** : 737-744, 2003
- 7) Haruma K, Hamada H, Mihara M : Negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in older patients: case-control study in Japan. *Helicobacter* **5** : 24-29, 2000
- 8) Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, et al : Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* **99** : 1652-1656, 2004
- 9) Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al : Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **105** : 1007-1013, 2010
- 10) Qian B, Ma S, Shang L, et al : Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* **16** : 255-265, 2011
- 11) Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML : Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* **47** : 129-135, 2012
- 12) Xie T, Cui X, Zheng H, et al : Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **25** : 1195-205, 2013
- 13) Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al : High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* **14** : 729-735, 2000
- 14) Koike T, Ohara S, Sekine H, et al : Increased gastric acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* **15** : 813-820, 2001
- 15) Asaka M, Kato M, Sugiyama T, et al : Follow-up Survey of a Large-scale Multicenter, Double-Blind Study of Triple Therapy with Lansoprazole, Amoxicillin and Clarithromycin for Eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese Peptic Ulcer Patients. *J Gastroenterol* **38** : 339-347, 2003
- 16) Kawanishi M : Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* **40** : 1024-1028, 2005
- 17) Sasaki A, Haruma K, Manabe N, et al : Long-term observation of reflux oesophagitis developing after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* **17** : 1529-1534, 2003
- 18) Takeuchi R, Kato K, Mizuno S, et al : Abnormal gastroesophageal flap valve is highly associated with endoscopic reflux esophagitis after *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* **9** : 1-8, 2004
- 19) Xue Y, Zhou LY, Lin SR, et al : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on reflux esophagitis therapy: a multi-center randomized control study. *Chin Med J* **128** : 995-999, 2015
- 20) Schwizer W, Menne D, Schütze K, et al : The effect of *Helicobacter pylori* infection and eradication in patients with gastro-oesophageal reflux disease: A parallel-group, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *United European Gastroenterol J* **1** : 226-235, 2013
- 21) Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, et al : Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* **20** : 1652-1660, 2005
- 22) Laine L, Sugg J : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms; a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* **97** : 2992-2997, 2002
- 23) Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad AE, et al : Eradication of *Helicobacter pylori* does not increase acid reflux in patients with mild to moderate reflux oesophagitis. *Scand J gastroenterol* **37** : 877-883, 2002
- 24) Wu JC, Chan FK, Wong SK, et al : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on oesophageal acid exposure in patients with reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* **16** : 545-552, 2002
- 25) 加藤元嗣: 逆流性食道炎/Barrett食道. *日本臨床* **67** : 2357-2365, 2009
- 26) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン委員会 : H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版. *ヘリコバクター学会誌* **10** Suppl

# 胃炎の内視鏡診断

## 通常光観察

加藤 元嗣<sup>1)</sup>  
 小野 尚子  
 中川 学  
 中川 宗一  
 安孫子 怜史<sup>2)</sup>  
 宮本 秀一  
 水島 健  
 津田 桃子  
 大野 正芳  
 大西 俊介  
 清水 勇一  
 坂本 直哉  
 間部 克裕<sup>3)</sup>

**要旨** ●組織学的所見と内視鏡所見が一致しないために、慢性胃炎はこれまで組織学的に診断されてきた。しかし、最近の内視鏡機器の進歩により、組織学的胃炎と一致する内視鏡所見が次第に明らかになった。胃粘膜における *H. pylori* 感染状態は、*H. pylori* 未感染、*H. pylori* 感染、*H. pylori* 既感染・除菌後に分けることができる。新たな内視鏡による胃炎分類である京都分類では、19の胃炎所見を定義して、*H. pylori* 感染状態との関連性を整理した。RAC、びまん性発赤、地図状発赤は、それぞれ *H. pylori* 未感染、*H. pylori* 感染、*H. pylori* 除菌後の特徴的な所見である。*H. pylori* 感染状態によって、発生胃癌のリスクや特徴は異なるため、胃炎の診断は胃癌スクリーニングにおいても重要である。

**Key Words** *H. pylori* 慢性胃炎 京都分類 胃癌リスク

- 1) 北海道大学病院光学医療診療部 〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目  
 E-mail: m-kato@med.hokudai.ac.jp  
 2) 北海道大学消化器内科  
 3) 同 がん予防内科

## 胃炎の内視鏡診断の流れ

胃炎の内視鏡診断は1922年にSchindlerが胃鏡を用いて内視鏡的胃炎の存在を指摘したことから始まる。わが国では、Schindlerの胃炎分類をもとに、田坂、崎田、山形らの胃炎分類が作成され、萎縮の範囲診断については木村・竹本分類が用いられてきた。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染が胃炎の原因になることが判明した後の1990年に、成因、組織学所見、内視鏡学所見を体系化したSydney systemが発表された<sup>1)</sup>。組織学的分類はその後updated Sydney systemに改変され、国際的分類としての地位を確立した。当時は組織学的胃炎を内視鏡検査で診断ができなかったため、組織学的部門と内視鏡部門は分けられていた<sup>2)3)</sup>。Sydney system内視鏡分類にはいくつかの

問題点があり<sup>4)</sup>、本邦では一般臨床で広く普及することとはなかったが、国際的な共通言語として用いられてきた。

2013年の*H. pylori*感染胃炎に対する除菌治療の保険適用拡大によって、本邦では*H. pylori*除菌時代を迎えた。また、内視鏡機器の発展に伴ってSydney system作成時とは異なり、組織学的胃炎を内視鏡検査で診断できるようになった。そこで、*H. pylori*感染胃炎を中心に据え、*H. pylori*除菌にも対応でき、世界に通用する新たな胃炎分類の作成が必要となった。第85回日本消化器内視鏡学会総会(春間賢会長)において新たな胃炎分類についての主題が持たれたが、学会終了後も継続審議されて「胃炎の京都分類」<sup>5)</sup>が作成された。胃炎の京都分類では、胃粘膜の状態を*H. pylori*未感染粘膜と、*H. pylori*感染粘膜、*H. py-*



Table 1 胃炎の京都分類

局在	内視鏡所見名	英語表記	感染	未感染	除菌後
胃粘膜全体	萎縮	atrophy	○	×	○～×
	びまん性発赤	diffuse redness	○	×	×
	腺窩上皮過形成性ポリープ	foveolar-hyperplastic polyp	○	×	○～×
	地図状発赤	map-like redness	×	×	○
	黄色腫	xanthoma	○	×	○
	ヘマチン	hematin	△	○	○
	稜線状発赤	red streak	△	○	○
	腸上皮化生	intestinal metaplasia	○	×	○～△
	粘膜腫脹	mucosal swelling	○	×	×
	斑状発赤	patchy redness	○	○	○
陥凹型びらん	depressive erosion	○	○	○	
胃体部	皺襞腫大, 蛇行	enlarged fold, tortuous fold	○	×	×
	白濁粘液	sticky mucus	○	×	×
胃体部～穹窿部	胃底腺ポリープ	fundic gland polyp	×	○	○
	点状発赤	spotty redness	○	×	△～×
	多発性白色扁平隆起	multiple white and flat elevated lesions	△	○	○
胃体下部小彎～胃角小彎	RAC	regular arrangement of collecting venules	×	○	×～△
胃前庭部	鳥肌	nodularity	○	×	△～×
	隆起型びらん	raised erosion	△	○	○

○: 観察されることが多い, ×: 観察されない, △: 観察されることがある.

*lori* 既感染・除菌後粘膜に分けて診断するために、内視鏡検査で認められる19の胃炎所見を定義して、それぞれがどのような *H. pylori* 感染状態で認められる所見なのかを整理している (Table 1). Sydney system で用いられている内視鏡所見と対比すると、びまん性発赤、地図状発赤、腸上皮化生、白濁粘液、多発性白色扁平隆起、RAC (regular arrangement of collecting venules) が新たな所見として京都分類に加わり、一方、exudate と friability は京都分類から除かれた (Table 2).

### *H. pylori* 未感染の内視鏡所見

*H. pylori* 未感染の胃底腺粘膜には規則的に配列した微細な発赤点が観察できる。この所見はRACと呼ばれ、正常の胃粘膜像を示唆する所見である (Fig. 1a～c)。炎症のない胃底腺粘膜では、表面粘膜に円形の腺管構造が配列し、腺管周囲を取り囲む真

性毛細血管が蜂の巣状のネットワークを形成する。この微細血管が融合を繰り返して集合細静脈となり、粘膜下層の静脈につながる。集合細静脈は350μm (10～12腺管) ごとに点在しており、この集合細静脈が胃粘膜表面から内視鏡を通して透見される像がRACである。

RACが前庭部口側から胃体部に観察される場合には、*H. pylori* 未感染粘膜として、感度と特異性に優れた所見である<sup>6)</sup>。RACは遠景では小発赤点として認識されるが、近接観察によってヒトデ状形態から血管と確認できる<sup>7)</sup>。*H. pylori* 感染粘膜で時々みられる点状発赤は、近接観察ではドット状なのでRACとの鑑別はそれほど困難ではない。基本的に胃粘膜に炎症があると、表面の微細血管のうっ血、炎症細胞浸潤、粘液の変性などによって、RACは透見できなくなり、RAC所見は消失する。前庭部優位胃炎では体部粘膜にRACが観察されることがあるので、*H. pylori*

Table 2 京都分類と Sydney system での胃炎所見

京都胃炎分類での所見	Sydney system での所見
萎縮	atrophy visibility of the vascular pattern & rugal atrophy
びまん性発赤	—
腺窩上皮過形成性ポリープ (foveolar-hyperplastic polyp)	—
地図状発赤	—
黄色腫	(xanthoma)
ヘマチン	intramural bleeding spot
稜線状発赤	erythema
腸上皮化生	—
粘膜腫脹	edema
斑状発赤	erythema
陥凹型びらん	flat erosion
皺襞腫大, 蛇行	rugal hyperplasia
白濁粘液	—
胃底腺ポリープ	(fundic gland polyp)
点状発赤	erythema
多発性白色扁平隆起	—
RAC	—
鳥肌	nodularity
隆起型びらん	raised erosion
—	exudate
—	friability

RAC: regular arrangement of collecting venules.

( )は Sydney system では記載がないが、一般的に認識されている所見。

未感染か現感染かの鑑別においては、RACの判定は胃角部小彎で行うのがよい。ただし、幽門腺粘膜では腺管の構造形態が違うため、*H. pylori*未感染でもRACはみられない。

胃底腺ポリープは通常、*H. pylori*未感染あるいは*H. pylori*除菌後の胃に認められ、胃底腺ポリープの存在は*H. pylori*陰性を示唆する<sup>8)</sup> (Fig. 1d)。プロトンポンプ阻害薬の長期内服によって、胃底腺ポリープ (Fig. 1d) の出現や増大を来すことがある<sup>9)</sup>。ヘマチン (Fig. 1e)、稜線状発赤 (Fig. 1f)、隆起性びらん (Fig. 1g) は未感染者で優位にみられるが、*H. pylori*感染者でもみられることがあるので、これらの所見だけで*H. pylori*未感染とは断定できない。

## *H. pylori*感染の内視鏡所見

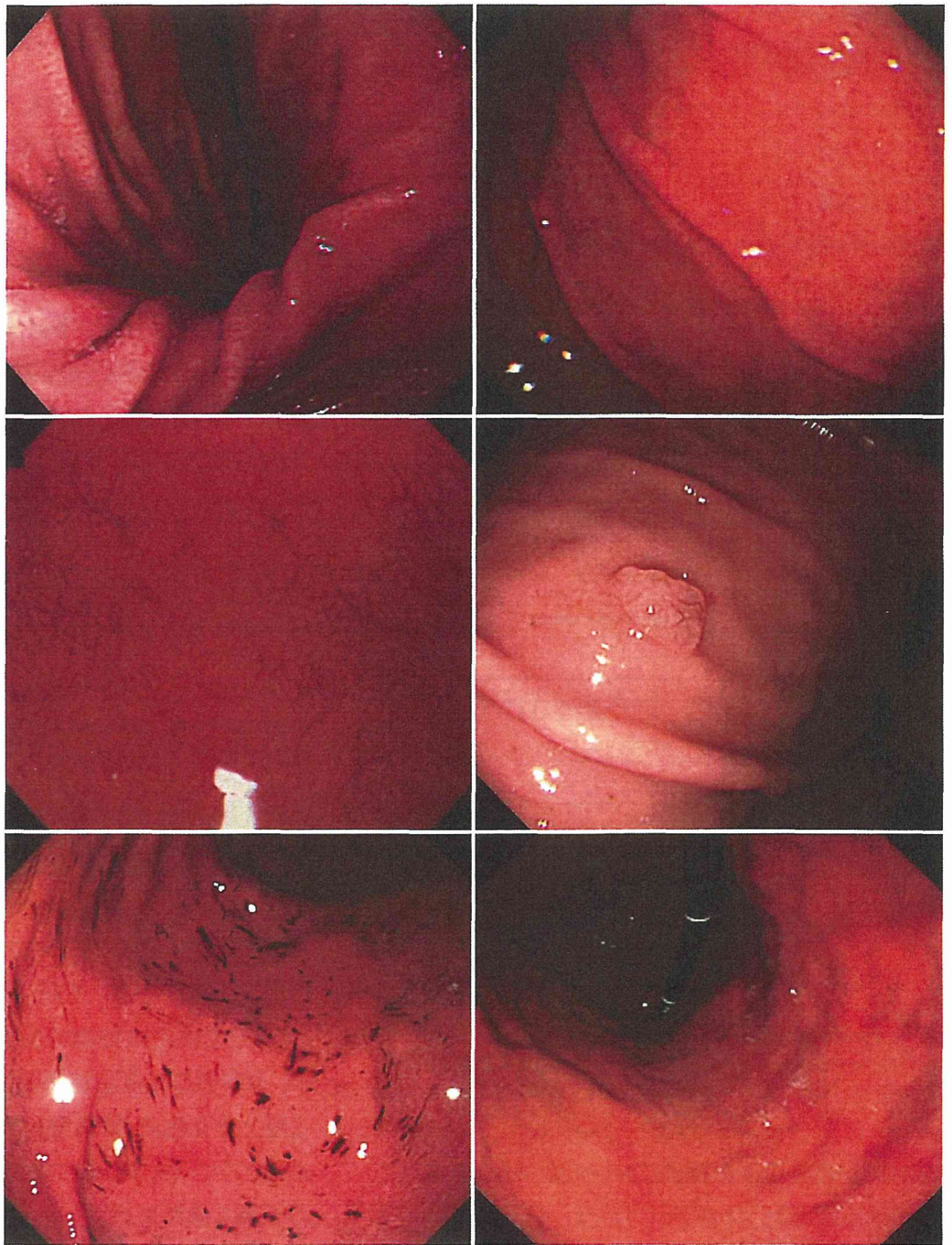
内視鏡機器の進歩により、胃炎の内視鏡像の詳細な観察が可能となり、胃粘膜炎症に伴う内視鏡所見が明らかとなった。また、画像強調内視鏡 (image enhanced endoscopy; IEE) 観察を用いることで、腸上皮化生の診断も容易となった。炎症を伴った胃粘膜では、粘膜表層に存在する真性毛細血管のうっ血・拡張により粘膜全体が発赤調を呈するが、この所見をびまん性発赤と称する (Fig. 2a,b)。この粘膜の色調変化はヘモグロビンインデックス (hemoglobin index; IHb) が *H. pylori*感染胃炎で上昇することから裏付けられる<sup>10)</sup>。びまん性発赤のため、粘膜表層よりやや深部にある集合細静脈が粘膜表面から透見できなくなる。この所見がRAC消失である。

*H. pylori*の長期感染によって、固有胃腺の減少である萎縮性変化が出現すると、さまざまな程度の粘膜ひだの萎縮、血管透見などの内視鏡的な萎縮像が現われる (Fig. 2c)。木村・竹本分類による高度の内視鏡的萎縮像は組織学的なOLGA (operative link for gastritis assessment) 分類における高度萎縮と相関する<sup>11)</sup>。10年間の前向きの内視鏡検査では、*H. pylori*陽性者の半数で萎縮範囲の進展が認められた<sup>12)</sup>。

腸上皮化生は萎縮の進行に伴って出現してくるが、通常観察で灰白色調の扁平隆起として観察される腸上皮化生は、特異型と言われ腸上皮化生の一部に過ぎない (Fig. 2d, 木村・竹本分類C-1)。腸上皮化生の正確な診断にはメチレンブルー染色が用いられてきた (Fig. 2e, 木村・竹本分類C-2)。しかし、NBI (narrow band imaging)・LCI (linked color imaging) といったIEEを用いることで、非特異型の腸上皮化生はLBC (light blue crest, Fig. 2f, 木村・竹本分類C-3)として、特異型の腸上皮化生はWOS (white opaque substance, Fig. 2g, 木村・竹本分類C-4)として観察される<sup>13)14)</sup>。

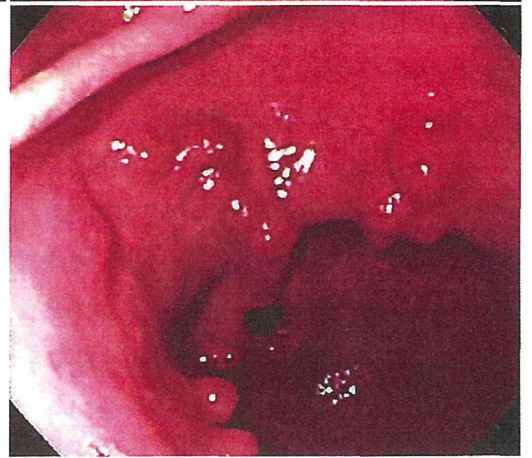
他に*H. pylori*感染と関連する内視鏡所見として、粘膜腫脹 (Fig. 2h)、皺襞腫大・蛇行 (Fig. 2i)、胃底腺領域の点状発赤 (Fig. 2j)、白濁粘液 (Fig. 2k)、黄色腫 (Fig. 2l)、鳥肌 (Fig. 2m) がある<sup>15)</sup>。

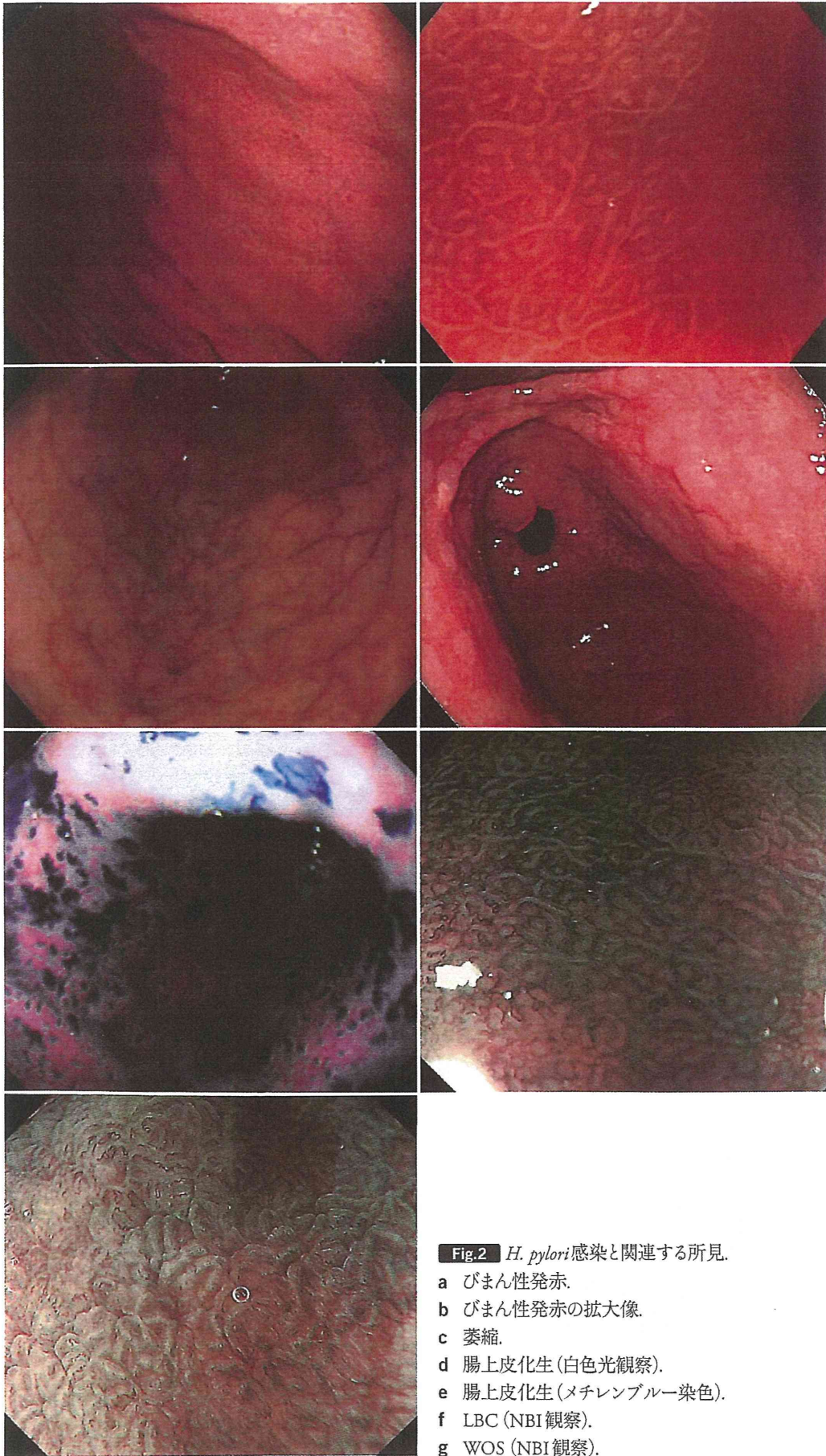
斑状発赤 (Fig. 3a) と平坦びらん (Fig. 3b) は *H. pylo-*



a	b
c	d
e	f
	g

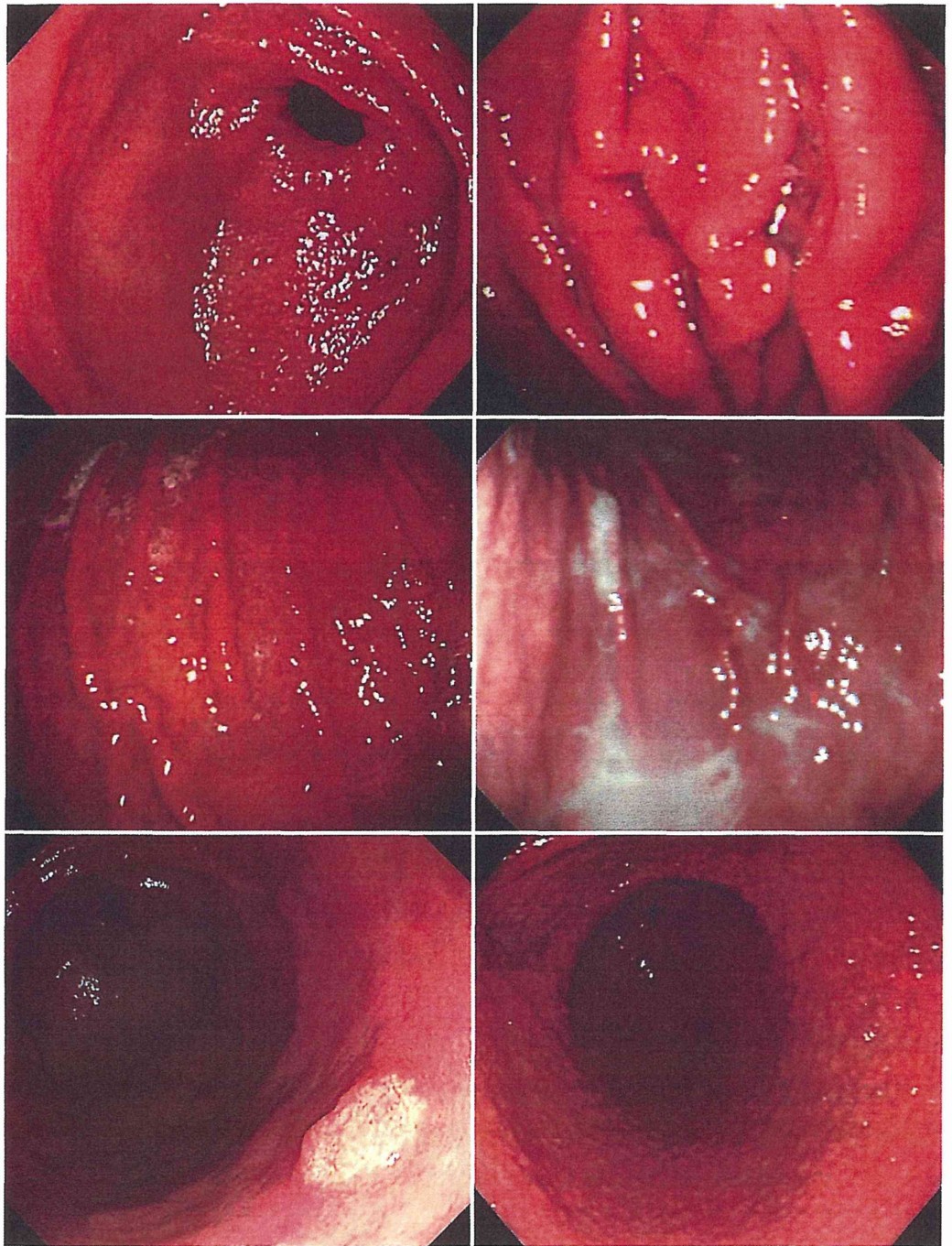
**Fig.1** *H. pylori*未感染と関連する所見.  
a,b RAC.  
c RACの拡大像.  
d 胃底腺ポリープ.  
e ヘマチン.  
f 稜線状発赤.  
g 隆起性びらん.





a	b
c	d
e	f
g	

**Fig.2** *H. pylori*感染と関連する所見.  
 a びまん性発赤.  
 b びまん性発赤の拡大像.  
 c 萎縮.  
 d 腸上皮化生(白色光観察).  
 e 腸上皮化生(メチレンブルー染色).  
 f LBC (NBI観察).  
 g WOS (NBI観察).



**Fig.2**

h	i	h 粘膜腫脹.
j	k	i 皺襞腫大・蛇行.
l	m	j 点状発赤.
		k 白濁粘液.
		l 黄色腫.
		m 鳥肌.

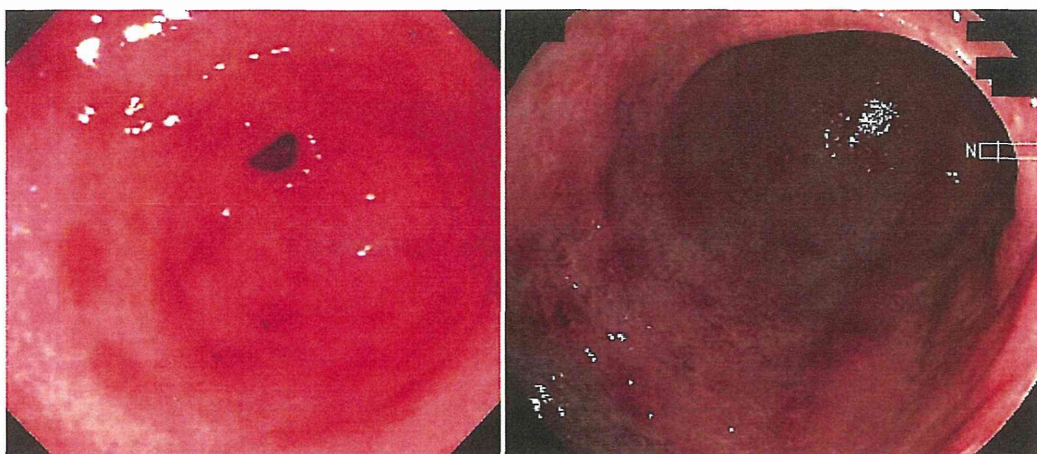


Fig.3 *H. pylori*感染と関連のない所見.

- a 斑状発赤.
- b 平坦びらん.

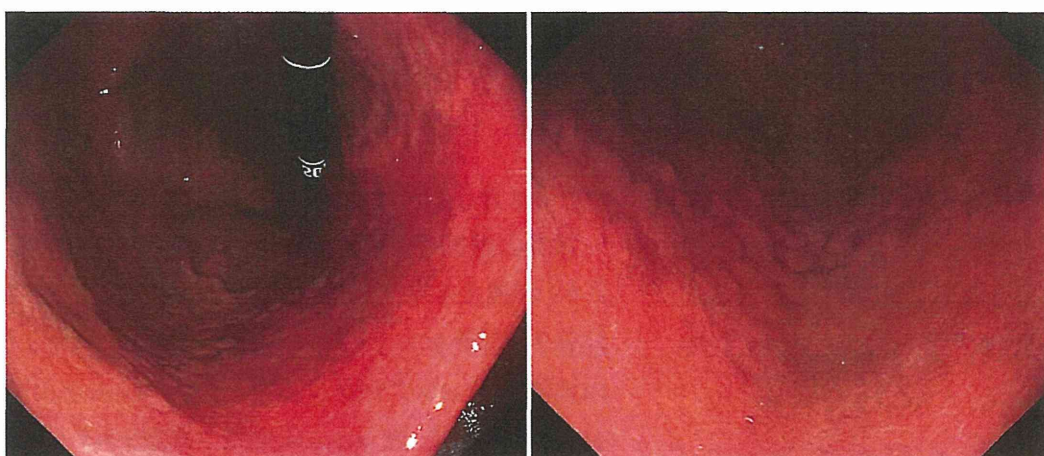


Fig.4 *H. pylori*除菌後と関連する所見.

- a 地図状発赤.

*ri*感染状態と関連なく出現する所見で, NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) など *H. pylori* 以外の粘膜傷害因子との関連が強い所見である.

### *H. pylori* 既感染 (除菌後) の内視鏡所見

*H. pylori* の除菌成功によって胃粘膜の炎症が改善する. 組織学的には除菌成功直後に多核球浸潤は著明に改善してほぼ消失する. 単核球浸潤も除菌直後に大きく減少するが, 残存した単核球浸潤は除菌後4~5年にわたって徐々に改善してくる. 除菌後の長期観察では萎縮や腸上皮化生の改善も認められる<sup>16)</sup>. 除菌後の内視鏡所見の変化は, 除菌時の胃炎状態と観察期間によって左右される. そのため, 除菌

後では *H. pylori* 感染の内視鏡所見と *H. pylori* 未感染の内視鏡所見が併存していることが多い. 除菌成功後の短期間のうちに点状発赤, びまん性発赤, 粘膜腫脹, 皺襞の腫大や蛇行, 白濁粘液は改善することが多い<sup>17)18)</sup>.

一方, 除菌後の長期経過では RAC が回復したり, 萎縮, 腸上皮化生も改善したりするが, 改善の速度や程度には個人差がある. 除菌後の特徴的な内視鏡所見として, 地図状発赤 (Fig.4) がある<sup>19)</sup>. 除菌成功によってびまん性発赤が消失するため, 萎縮のない胃底腺粘膜は白色調を呈し, 萎縮や腸上皮化生を有する粘膜では発赤が残るために, 除菌前に比べてコントラストがついてみえる. 除菌後の粘膜と診断することは, 地図状発赤の存在が確認された場合や萎縮粘膜と

**Table 3** 胃癌リスクスコア

萎縮 (A)	白色光と IEE 観察は区別しない A→0(無:C-0~C-1), 1(軽度C-2~C-3), 2(高度O-1~O-P)
腸上皮化生 (IM)	白色光と IEE 観察を区別する IEE 観察は括弧内で表記する. 例: IM <sub>1(2)}</sub> IEE (NBI, BLI) では LBC, WOS の程度と範囲を評価する IM→0(なし), 1(前庭部), 2(前庭部・体部)
皺襞腫大 (H)	H→0(なし), 1(あり)
鳥肌 (N)	N→0(なし), 1(あり)
びまん性発赤 (DR)	(体部腺領域の集合細静脈の透見性) DR→0(なし), 1(軽度:一部にRAC+), 2(高度) 除菌後の変化も考慮する

全因子を表示, 合計スコアを( )内に示す 最少0~最大8.

IEE: image enhancement endoscopy, LBC: light blue crest, NBI: narrow band imaging, BLI: blue laser imaging, WOS: white opaque substance, RAC: regular arrangement of collecting venules.

同時に未感染所見であるRACや胃底腺ポリープが観察される場合にはそれほど困難ではない。ただし、萎縮粘膜では不整な集合細静脈が観察できるので、除菌後のRAC回復を評価する際には注意が必要である<sup>20)</sup>。

## 胃癌リスクに関連する胃炎所見

本邦で胃癌リスクに関連する胃炎の内視鏡所見についての報告がされている。萎縮性胃炎での胃癌リスクは5.13(2.79~9.42)で、萎縮が高度になると分化型癌のリスクは24.71(3.46~176.68)に跳ね上がり、未分化型癌では3.49(1.77~6.89)であった。発赤や顆粒状変化の内視鏡所見は胃癌リスクを上昇させなかった<sup>21)</sup>。人間ドックにおける発見胃癌の検討では、内視鏡的萎縮範囲がC-0・C-1で胃癌頻度は0%, C-2・C-3で2.2%, O-1・O-2で4.4%, O-3・O-Pで10.3%であり、胃粘膜萎縮の進展に伴い胃癌リスクが高かった<sup>22)</sup>。白色頂部の多発小隆起が幽門前庭部を中心に認める鳥肌状胃炎は、リンパ濾胞形成が顕著な特殊型胃炎で、若い女性においてオッズ比64.2と未分化型癌が優位な胃癌リスクを有する<sup>23)</sup>。また、胃X線造影検査の検討から、ひだの幅が4mm以下を1とした場合、5mmでは3.1, 6mmでは8.6, 7mmでは

35.5と未分化型胃癌リスクは増加した<sup>24)</sup>。

胃炎の京都分類では前述の点を踏まえて、胃癌リスクと関連する胃炎所見として萎縮、腸上皮化生、皺襞腫大、鳥肌をスコア化して、胃癌リスクを考慮した内視鏡所見スコアを提案している。H. pylori感染時、H. pylori除菌後、H. pylori未感染で胃癌リスクが異なることから、びまん性発赤もスコアに加えた。除菌によって炎症細胞浸潤が消退して、胃粘膜が未感染粘膜に近いところまで回復してくれば胃癌リスクが軽減することになる(Table 3)。全因子の合計スコアは最少0~最大8となる。

このスコアは十分な裏付けがあって作成されたものではないため、検証が必要である。胃癌患者90例と、年齢、性別、H. pylori感染をマッチングした非胃癌180例を対象にケースコントロール研究を行った。萎縮、腸上皮化生、皺襞腫大、びまん性発赤では胃癌群で有意に高スコアの割合が高く、合計点においても胃癌群でスコア3点以上の割合が有意に多かった(Fig.5)。今後、多少の修正が必要であるが、胃癌のリスク評価はこのスコアを用いることで可能になると考えられた。

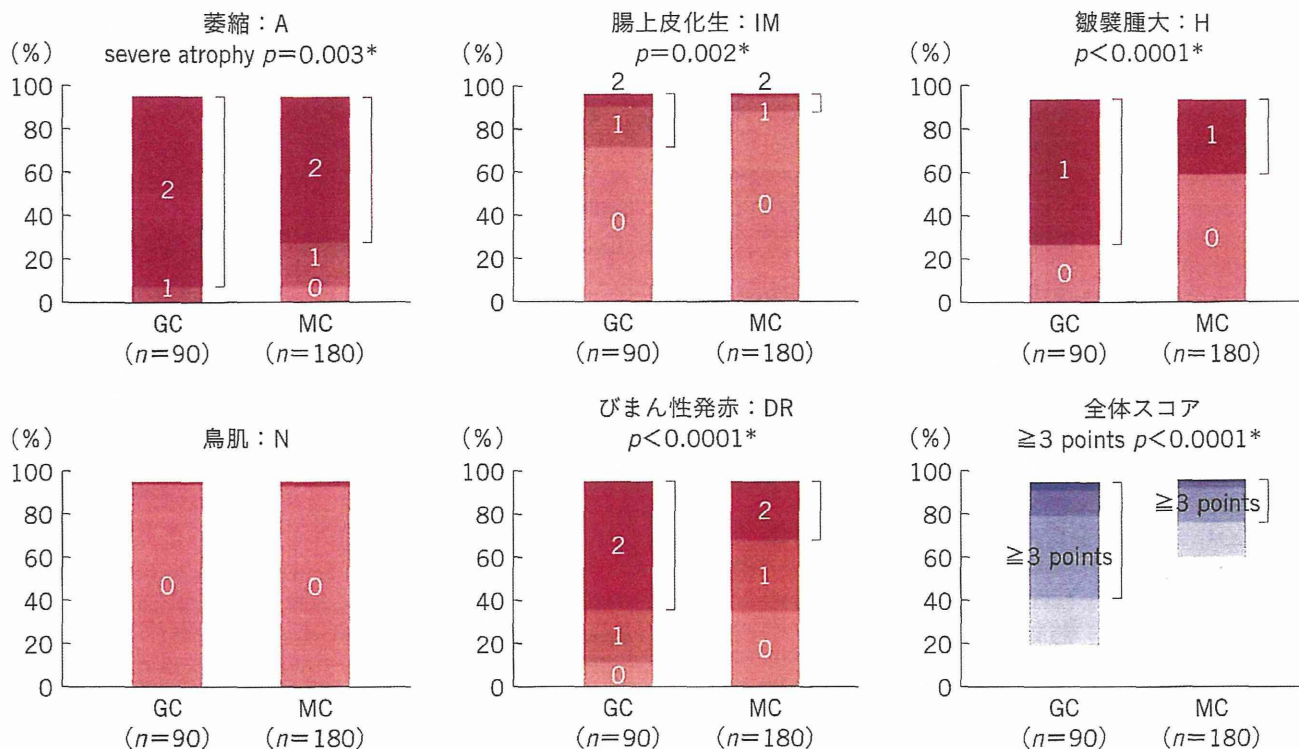


Fig.5 胃癌リスクスコアの検討

GC: gastric cancer, MC: matched control, \*:  $\chi^2$  test.

## 胃炎の京都分類の発展性

胃炎の京都分類が内視鏡的な胃炎所見を体系化したことで、*H. pylori*感染胃炎の診断が容易になったばかりではなく、胃癌スクリーニングにも有益な情報をもたらした。*H. pylori*感染状態によって、発生する胃癌の特徴は異なることが明らかになってきた。*H. pylori*感染者における胃癌の内視鏡診断学は既に確立されている。しかし、除菌後胃癌は除菌によってさまざまな組織学的変化を受けていることが明らかとなり、従来の診断学が適応できない症例も存在する。また、*H. pylori*未感染胃癌は頻度が低いものの、組織学的な特徴とその発生部位がリンクしていることもわかってきた。*H. pylori*感染状態と発生胃癌の特徴を理解することが、効率的な胃癌スクリーニングに結びつくと考えている。

### 文献

1) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. The participants in the international workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994: classification and grading of gastritis The Sydney System. *Am J Surg Pathol* 20:1161-1181, 1996

2) Price AB. The Sydney System: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 6:209-222, 1991

3) Tytgat GNJ. The Sydney System: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol* 6:223-234, 1991

4) Kato M, Asaka M, Kudo M, et al. Evaluation of endoscopic characteristics in new gastritis classification. *Dig Endosc* 7:363-371, 1995

5) 春間賢(監), 加藤元嗣, 井上和彦, 村上和成, 他(編). 胃炎の京都分類. 日本メディカルセンター, 2014

6) Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 17:39-45, 2002

7) Kato M, Shimizu Y, Nakagawa S, et al. Usefulness of magnifying endoscopy in upper gastrointestinal tract: History and recent studies. *Dig Endosc* 17(Suppl):S5-10, 2005

8) Sakai N, Tatsuta M, Hirasawa R, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with hamartomatous fundic polyps. *Dig Dis Sci* 43:766-772, 1998

9) El-Zimaity HM, Jackson FW, Graham DY. Fundic gland polyps developing during omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 92:1858-1860, 1997

10) Uchiyama K, Ida K, Okuda J, et al. Correlations of hemoglobin index (IHb) of gastric mucosa with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and inflammation of gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 39:1054-1060, 2004

11) Quach DT, Le HM, Hiyama T, et al. Relationship between endoscopic and histologic gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Helicobacter* 18:151-157, 2013

12) Sakaki N, Kozawa H, Egawa N, et al. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly as-



- essed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Ther* 16 (Suppl 2):198-203, 2002
- 13) Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 38:819-824, 2006
  - 14) Yao K, Iwashita A, Nambu M, et al. Nature of white opaque substance in gastric epithelial neoplasia as visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *Dig Endosc* 24: 419-425, 2012
  - 15) Kato T, Yagi N, Kamada T, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: a multicenter prospective study. *Dig Endosc* 25:508-518, 2013
  - 16) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 47:394-403, 2012 Apr
  - 17) Kato M, Terao S, Adachi K, et al. Changes in endoscopic findings of gastritis after cure of *H. pylori* infection: multicenter prospective trial. *Dig Endosc* 25:264-273, 2013
  - 18) Chen MJ, Shih SC, Wang TE, et al. Endoscopic patterns and histopathological features after eradication therapy in *Helicobacter pylori*-associated nodular gastritis. *Dig Dis Sci* 53: 1893-1897, 2008
  - 19) Oda Y, Miwa J, Kaise M, et al. Five-year follow-up study on histological and endoscopic alterations in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *Digest Endosc* 16:213-218, 2004
  - 20) Nakagawa S, Kato M, Shimizu Y, et al. Relationship between histopathologic gastritis and mucosal microvascularity: observations with magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 58: 71-75, 2003
  - 21) Kato I, Tominaga S, Ito T, et al. Atrophic gastritis and stomach cancer risk: cross-section analyses. *Jpn J Cancer Res* 83: 1041-1046, 1992
  - 22) 井上和彦, 藤澤智雄, 千貫大介, 他. 胃癌発生の背景粘膜—人間ドックにおける内視鏡検査からの検討. *胃と腸* 44: 1367-1373, 2009
  - 23) Kamada T, Tanaka A, Yamanaka Y, et al. Nodular gastritis with *Helicobacter pylori* infection is strongly associated with diffuse-type gastric cancer in young patients. *Dig Endosc* 19: 180-184, 2007
  - 24) 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 Gastroenterol Hepatol* 18:1384-1391, 2003

## Summary

### Endoscopic Diagnosis Using Normal White Light View

Mototsugu Kato<sup>1)</sup>, Shouko Ono, Manabu Nakagawa, Souichi Nakagawa, Satoshi Abiko<sup>2)</sup>, Shuichi Miyamoto, Takeshi Mizushima, Momoko Tsuda, Masayoshi Ono, Shunsuke Ohnishi, Yuichi Shimizu, Naoya Sakamoto, Katsuhiko Mabe<sup>3)</sup>

Chronic gastritis has usually been diagnosed by histological examinations because of discrepancy between histological and endoscopic findings. However, recent advances in endoscopy have gradually elucidated endoscopic findings that correspond with histological changes. Based on *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, the gastric mucosa is divided into the following three states: normal mucosa without a history of *H. pylori* infection (non-gastritis), currently active *H. pylori* infection (active gastritis), and past history of *H. pylori* infection (inactive gastritis). In the Kyoto classification of gastritis, a novel classification system, 19 endoscopic findings related to gastritis are characterized based on *H. pylori* infection. Regular arrangement of collecting venules, diffuse redness, and map-like redness are highly specific characteristic features of each of the aforementioned states. Since the risk and characteristics of gastric cancer differ among the three states, endoscopic evaluation of gastric mucosa is important for screening of gastric cancer.

- 1) Division of Endoscopy, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan
- 2) Department of Gastroenterology and Hepatology, Hokkaido University, Sapporo, Japan
- 3) Department of Cancer Prevention, Hokkaido University, Sapporo, Japan

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

# 早期胃癌アトラス

細井董三・馬場保昌・杉野吉則

●A4 頁480 2011年  
 定価: 本体20,000円+税  
 [ISBN978-4-260-00152-6]

世界に冠たる日本の早期胃癌診断学の記念碑ともいえるべきアトラスここに遂に完成。永年にわたって日本の早期胃癌診断学をリードしてきた著者らが、その経験と蓄積のすべてを注ぎ込んだ斯界待望のアトラス。厳選された100例の症例をもとに、粘膜ヒダの異常や褪色粘膜など、チェックすべきX線・内視鏡所見を詳細に解説して早期胃癌の全貌と診断学の精髓を余すところなく展開。胃癌の早期発見を使命とするすべての臨床家必携の書。

## Original Article

## ***Helicobacter Pylori* Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study within the JACC Study**

Yingsong Lin<sup>1</sup>, Yuki Obata<sup>2</sup>, Shogo Kikuchi<sup>1</sup>, Akiko Tamakoshi<sup>3</sup> and Hiroyuki Iso<sup>4</sup> for the JACC Study Group

<sup>1</sup>Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Aichi, Japan

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Kinjo Gakuin University, Nagoya, Japan

<sup>3</sup>Department of Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

<sup>4</sup>Department of Social and Environmental Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

**Aim:** An increasing number of studies have linked *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection to extra-gastric diseases; however, the role of *H. pylori* in the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD) remains controversial. We examined the association between *H. pylori* infection and risk of death from coronary heart disease (CHD) and stroke in a nested case-control study within a large prospective cohort study of Japanese subjects.

**Methods:** The cases were 627 subjects who died from CHD and stroke during the follow-up period until December 31, 2003, and 627 control subjects were selected and matched to cases on sex, age, and area. Commercial immunoassay IgG enzyme-linked immunosorbent assay kits were used for the determination of the seropositivity for *H. pylori*. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated using a conditional logistic regression model.

**Results:** Overall, *H. pylori* infection was not associated with CVD (CHD and stroke) mortality risk. The multivariable OR was 0.96 (0.76–1.21) for the *H. pylori* positive subjects in comparison with *H. pylori* negative subjects. As for the subtype of CVD, *H. pylori* appears to be inversely associated with the risk of death from CHD, with an OR of 0.79 (0.50–1.25), but this was not statistically significant. No significant association was observed between *H. pylori* infection and stroke, with an OR of 1.02 (0.78–1.33).

**Conclusion:** The results of this nested case-control study suggest that there is no association between *H. pylori* infection and CHD and stroke mortality risk in otherwise healthy, elderly Japanese individuals.

*J Atheroscler Thromb*, 2015; 22: 1207-1213.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, Cardiovascular disease, Nested case-control study

### **Introduction**

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) colonizes the human stomach, often causing gastritis and peptic ulcers<sup>1</sup>. There is also convincing evidence that *H. pylori* infection is causally related to gastric cancer<sup>2</sup>. An increasing number of studies have linked *H. pylori* infection

to extragastric diseases, including iron deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, and cardiovascular disease (CVD)<sup>3</sup>. The positive association of *H. pylori* infection with CVD was first reported in a case-control study<sup>4</sup> in which individuals with *H. pylori* seropositivity had an increased risk, approximately two-fold, of developing CVD. However, not all subsequent studies have supported these results<sup>5-13</sup>. For example, a 1998 meta-analysis of 18 studies found no significant association between *H. pylori* and risk of coronary heart disease (CHD), a major component of CVD<sup>14</sup>. Furthermore, neither of the two recent cohort studies showed a significant, positive associa-

Address for correspondence: Shogo Kikuchi, Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, 1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 4980-1195, Japan

E-mail: kikuchis@aichi-med-u.ac.jp

Received: September 16, 2014

Accepted for publication: April 13, 2015

tion between these outcome measures<sup>12, 13</sup>). Although the role of *H. pylori* in the pathogenesis of CVD remains controversial, the proposed mechanism of action, i.e., the changes in inflammatory markers in *H. pylori* positive individuals may be associated with increased risk of CVD, persists<sup>15</sup>.

The prevalence of *H. pylori* infection is approximately 50% among Japanese adults aged over 50 years, though a decreasing trend has been observed in various age groups<sup>16</sup>. To our knowledge, only one prospective, nested case-control study has examined the relationship between *H. pylori* infection and risk of myocardial infarction and stroke in Japanese subjects<sup>17</sup>, which found no significant associations. Given that CVD is the second leading cause of death in Japan, it would be highly beneficial to identify any novel, significant risk factors whereby avoidance may help to reduce overall CVD risk. Thus, we have prospectively examined the association between *H. pylori* infection and risk of death from CVD in an attempt to identify such a risk factor.

## Methods

### Study Population

We conducted a nested case-control study within the Japanese Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study), a large, prospective study that investigated potential associations between various lifestyle factors and various outcome measures including cancer and CVD mortality<sup>18</sup>. From 1988 to 1990, we recruited 110,585 people aged 40–79 years from 45 locations throughout Japan. At baseline, participants completed a self-administered questionnaire covering demographic characteristics, medical history, and lifestyle factors, and approximately 35% of the participants provided a blood sample. Information on hypertension and diabetes was based on self-report. For alcohol drinking, the cohort participants were asked to describe the drinking status, frequency, and amount. No significant differences were noted in characteristics, such as age, body mass index (BMI), location, education level, and medical history, between those who donated the blood sample and those who did not. The sera were separated from these samples as quickly as possible after blood withdrawal and then stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis.

The causes of death were noted from the death certificates and classified according to the International Classification of Diseases, tenth revision (ICD-10). The codes were I20-I25 for CHD and I60-69 for stroke. Of the 27,410 deaths from all the causes documented during the follow-up period of the JACC

Study, 4287 men and 4043 women died from CVD (18). For our nested case-control study, the cases that were selected met the criteria of having provided a baseline blood sample and having died from CHD and stroke, as determined by the JACC Study, during the follow-up until December 31, 2003<sup>18</sup>. Those who were identified in the JACC Study as being disease-free at the time the study ended were then selected from the remaining participants as controls<sup>18</sup>. The controls were matched with the cases in terms of sex, age, and area at a ratio of 1:1. The cohort participants were excluded if they reported a history of stroke or myocardial infarction at baseline. As a result, 627 cases and 627 control subjects were included in the present study.

### Measurement of Metabolic Profiles

Blood pressure was measured using a mercury sphygmomanometer. Serum total and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol was measured using the enzymatic method with an automatic analyzer (Hitachi 7600-210, Hitachi Medical Corp., Tokyo, Japan). Two commercial immunoassay IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used for determining the seropositivity for *H. pylori*. J-HM-CAP (Kyowa Medex, Japan) was used for cases who died before 1998, as well as their matched controls, whereas for cases who died between 1998 and 2003, and their controls, E-Plate (Eiken Inc., Tokyo) was used because of the termination of J-HM-CAP production. Assays were performed according to the manufacturer's instructions and seropositivity was defined using recommended cutoff values. Both ELISA kits used antigens derived from Japanese *H. pylori* strains and have been shown to perform better than other commercial ELISA kits<sup>19, 20</sup>. All laboratory tests were conducted at the laboratory of the Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, with staff blinded to the case-control status.

### Statistical Analysis

The sample size was estimated based on the following assumptions: odds ratio=2, *H. pylori* seropositivity among control subjects=75%,  $\alpha=5\%$ , power=80%, and case/control ratio=1. Under the above assumptions, 212 cases and 212 controls are needed. Our study had a sufficient sample size to detect statistically significant associations. Characteristics between cases and controls were compared using the Mann-Whitney tests for continuous variables and chi-square tests for discrete variables. Conditional logistic regression models were used to estimate crude and multivariable-adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for CHD or stroke death in rela-

**Table 1.** Characteristics of cases and controls

Characteristics	Cases (n=627)	Controls (n=627)	p values
Sex			
Men	307	307	Matching factor
Women	320	320	
Age, y	66.5 ± 8.7	67.2 ± 9.4	Matching factor
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.8 ± 3.0	22.7 ± 3.2	0.72
History of hypertension, %	29.2	19.9	< 0.0001
History of diabetes, %	4.2	9.4	0.007
Smoking status, %			0.009
Non-smokers	24.6	31.6	
Ex-smokers	15.5	12.6	
Current smokers	53.1	46.9	
Drinking status, %			0.62
Non-drinkers	39.6	40.4	
Ex-drinkers	5.3	4.0	
Current drinkers	48.9	48.3	
Systolic blood pressure, mmHg	136.2 ± 17.9	142.2 ± 19.2	< 0.0001
Diastolic blood pressure, mgHg	78.3 ± 10.9	81.8 ± 11.5	< 0.0001
Total cholesterol, mg/dL	203.5 ± 40.2	199.0 ± 41.3	0.03
High density lipoprotein cholesterol, mg/dL	44.9 ± 15.2	43.7 ± 14.9	0.15
<i>Helicobacter pylori</i> seropositivity, %	75.9	76.4	0.84

Plus minus values are mean ± standard deviation

The percentages do not add up to 100% due to missing values.

tion to *H. pylori* seropositivity. The multivariate analyses were adjusted for BMI (continuous), cigarette smoking (never, ex, current), alcohol consumption (never, ex, current), and systolic blood pressure (SBP, continuous). The selection of covariates included in the model was based on the results from univariate analyses and testing of multicollinearity. A history of diabetes and serum total and HDL cholesterol were not included in the model because the risk estimates remained unchanged after additional adjustment for these two factors. All statistical tests were two-sided and a *P* value less than 0.05 was used to indicate statistical significance. All analyses were performed using SAS Release 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

## Results

**Table 1** outlines the characteristics of cases and controls. The cases were more likely to have a history of hypertension and to be a current smoker, in comparison with controls. The cases were less likely to have a history of diabetes when compared with controls. Mean SBP and DBP was lower in cases than that in controls, and the mean total cholesterol was higher in cases than that in controls. Importantly, the preva-

lence of *H. pylori* seropositivity was comparable between cases and controls, 75.9% and 76.4%, respectively.

**Table 2** summarizes the associations between *H. pylori* infection and risk of death from CHD and stroke. Overall, the multivariable OR was 0.96 (0.76–1.21) for *H. pylori*-positive subjects compared with *H. pylori*-negative subjects, after adjustment for potential confounding factors. *H. pylori* was inversely associated with the risk of death from CHD (OR, 0.79; 95% CI, 0.50–1.25). However, the association was not statistically significant. Similarly, no significant association was observed between *H. pylori* infection and stroke (OR, 1.02; 95% CI, 0.78–1.33).

## Discussion

To date, there is insufficient evidence on the association between *H. pylori* infection and CVD risk in Asian countries. Our results suggest that *H. pylori* is not significantly associated with the risk of death from CHD or stroke within a Japanese population group.

The majority of previous research on the above association was conducted in Western countries<sup>5-13</sup> and findings have been inconsistent and inconclusive. It is possible, however, that variations in the study