

発癌高危険群の設定と効率的なヘリコバクター除菌による胃癌予防

東京大学医学部附属病院

特任講師 平田 喜裕

(共同研究者)

東京大学医学部附属病院 特任臨床医 七條 智聖

はじめに

本邦からの臨床研究によりヘリコバクターピロリ感染が胃癌の原因であることが明らかになり、除菌治療に対する期待が高まっている。ヘリコバクター感染による慢性胃炎は萎縮、腸上皮化生などの粘膜変化を経て胃癌の発生母地となると考えられており、除菌治療によって上記粘膜変化が抑制されることによって胃癌が減少すると考えられている。現在は胃癌の検診としてX線、ペプシノーゲンなどの血清を用いたスクリーニングが行われているが、早期癌の発見のためには胃癌の高危険群を設定し囲い込みによる内視鏡経過観察が推奨される。

本研究課題では臨床情報と内視鏡所見から胃発癌の高危険群を設定し、除菌治療の効果を検討した。

結 果

平成10年6月より平成12年12月までに上部内視鏡をうけた患者のうち、前庭部大彎および体中部大彎より組織学的な検討を受けた約1,400名の患者を対象とした。組織学的な胃炎は腸上皮化生と好中球浸潤の有無により分類した。この患者群のリクルート時の内視鏡所見、また経過観察時の内視鏡所見による胃癌の診断について解析を行った。

1,400名の患者を腸上皮化生の分布で分類した。前庭部、体部ともに腸上皮化生を認めないA群(約1,000名)、前庭部のみに腸上皮化生を認めるB群(約250名)、胃体部に腸上皮化生を認めるC群に分類した(約150名)。それぞれの群の平均年齢は54歳、62歳、65歳で男性の割合は50%、54%、76%であり、C群では有意に高齢で男性が多かった。対象者のリクルート時の内視鏡診断により胃癌はA群では1.8%、B群では5.4%、C群では15%に認められC群では有意に胃癌の合併率が高いことが明らかになった。オッズ比で検討するとB群はA群の2.3倍、C群はA群の5.8倍胃癌のリスクが高いことが明らかになった。

次に対象者のうちリクルート時に胃癌を認めなかった症例について、経過観察中の発癌について検討した。リクルート時までに除菌治療を受けていたものは除外した。対象のうち2013年12月までに経過観察の内視鏡をうけた症例は730名であった。

経過観察された患者背景は、平均年齢60歳、男女比は1:1、組織学的所見としては、腸上皮化生を認めないA群が68% (500名)、前庭部のみに腸上皮化生を認めるB群は20% (150名)、胃体部に腸上皮化生を認めるC群は12% (80名)であった。60%以上の症例でヘリコバクターピロリ感染を認め、経過中に除菌を行ったものが260名、除菌を受けなかったもの、成功しなかったものが約200名であった。経過観察期間中、内視鏡検査は総計3,100回施行され、730名の平均観察期間は6.4年であった。

胃癌は経過観察期間内に22例発生した。本研究コホートの累積発癌率は1年0.7%、5年1.5%、10年3.2%であった。16例は男性で6例が女性の発癌であった。診断された胃癌のうち16例が早期胃癌で6例が進行癌であった。また胃癌の組織診断では低分化、未分化などのびまん型胃癌は4例で高分化、中分化型の腸型胃癌は18例であった。非常に興味深いことに4例のびまん型胃癌はすべてA群(組織学的に腸上皮化生を認めない)からの発生であった。

Kaplan-Meier法でリクルート時の組織学的腸上皮化生の分布ごとの発癌を検討した(図1)。腸上皮化生を伴っていたB群およびC群は腸上皮化生を認めないA群より有意に発癌率が高かった。体部にまで腸上皮化生を認めるC群は前庭部のみのB群より発癌率が高かったが、統計学的な有意差は認めなかった。性差による発癌率を検討したところ、男性のほうが有意に発癌率が高いこともわかった(図2)。

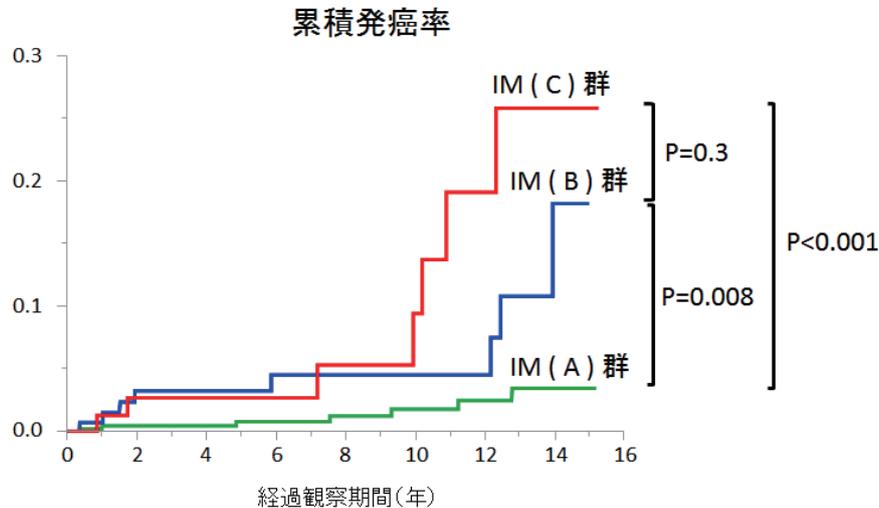


図1

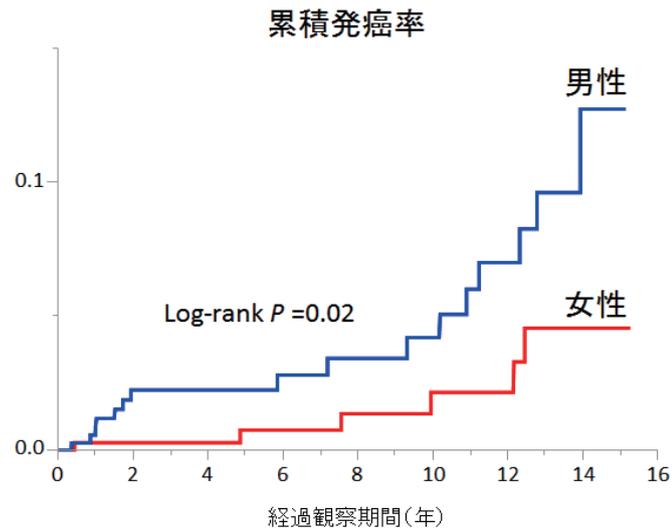


図2

続いてヘリコバクター感染と発癌について解析した。図3に示すように感染持続群からは、除菌成功群および非感染群より有意に発癌例が見られた。本検討では除菌成功群と非感染群の間には発癌率に有意差を認めなかった。

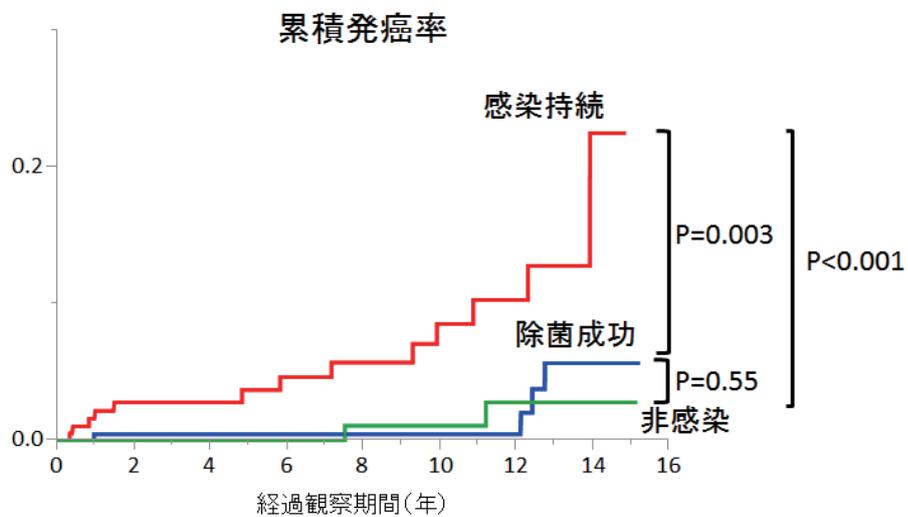


図3

考 察

胃癌のリスクファクターに関しては、様々な報告がある。内視鏡における萎縮性胃炎の存在、ヘリコバクター感染、喫煙、食事などが胃癌の発生を促進すると報告されている。我々は胃炎の診断に用いられるUpdated Sydney Systemに従い、組織所見による発癌リスクを解析した。

まずコホートとして設定した1,400名の集団の横断的検討によって腸上皮化生の分布と胃癌の関係を調べた。一般にヘリコバクター感染によって発症する腸上皮化生は、胃炎の進行とともに前庭部から体部へと進展すると考えられている。我々の検討でも前庭部のみに腸上皮化生を認めるB群の平均年齢は62歳で、体部に腸上皮化生を認めるC群では65歳であったため、年齢とともに腸上皮化生がB群からC群へと進展する可能性が考えられた。また今回の報告では詳細は割愛したが、Updated Sydney Systemで診断する好中球浸潤の分布によって発癌を解析すると体部の好中球浸潤がびまん型胃癌のリスクとなっていることがわかった。これらの研究結果より組織学的胃炎が癌のリスク判定に有用となる可能性が考えられ、検討2としてこのコホートの累積発癌について経過観察を行った。

今回の縦断研究によって、腸上皮化生の有無によって発癌率が異なり、腸上皮化生を認める群（B群とC群）では有意にその後の発癌が多いことが明らかになった。また今回の経過観察においてはびまん型胃癌は全例腸上皮化生がないA群からの発癌であった。一方で腸型胃癌については腸上皮化生が強いリスクファクターとなることが改めて示された。すなわちCorreaによる胃癌発癌の仮説であるヘリコバクター感染、胃炎、萎縮、化生、癌という連続性の変化は腸型胃癌に当てはまるモデルであると考えられる。胃癌に関連する因子についてコックス比例ハザードモデルで検討したところ、腸上皮化生は有意な因子として抽出された。一方びまん型胃癌は腸上皮化生が少なく好中球浸潤が強い活動型の炎症があることがリスクになると考えられ、比較的若年で発症する臨床像とも合致する。

胃癌の発生におけるヘリコバクターの関与は明らかになって久しいが、除菌治療による予防効果については現在も明確になっていない。胃癌の内視鏡治療後の異時性再発については本邦の多施設前向き試験によりオッズ比が約1/3に減少することが報告されている。我々の研究は後ろ向き試験であり、また除菌についてランダム化もしていないためにバイアスがある可能性があるが、やはり除菌治療によって1/3 - 1/4に抑制されていた。また今回の観察期間（平均6.4年、最長15年）では除菌成功群は、非感染群と同程度の発癌しか認めなかった。この除菌の効果が長期持続するののかについては、さらに症例数を蓄積し観察期間を延長して検討する必要がある。

要 約

胃癌のリスク因子と予防法を検討するために、内視鏡と胃粘膜の組織診断によるコホート研究を行った。組織学的な腸上皮化生の存在は胃癌発生の有意なリスクとなることが明らかになった。また除菌成功群では発癌は抑制されていた。組織学的胃炎診断による胃癌リスクの層別化は胃癌スクリーニングの効率化に、またヘリコバクターピロリ菌の除菌治療は胃癌の抑制に有用となる可能性がある。

本研究結果の一部は Journal of Gastroenterology and Hepatology誌30巻に“The distribution of intestinal metaplasia as a predictor of gastric cancer development.”

として発表した。

文 献

1. Correa P, Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* **19** (Suppl. 1) : S37–43, 1995
2. Correa P, Houghton J, Carcinogenesis of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* **133** : 659–72, 2007
3. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S *et al.*、 Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* **345** : 784–9, 2001
4. Shiotani A, Iishi H, Uedo N *et al.*、 Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer. *Int. J. Cancer* **115** : 463–9, 2005
5. Hsu PI, Lai KH, Hsu PN *et al.*、 Helicobacter pylori infection and the risk of gastric malignancy. *Am. J. Gastroenterol.* **102** : 725–30, 2007
6. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW *et al.*、 Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* **134** : 945–52, 2008
7. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O *et al.*、 Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am. J. Gastroenterol.* **95** : 1431–8, 2000
8. Sakitani K, Hirata Y, Watabe H *et al.*、 Gastric cancer risk according to the distribution of intestinal metaplasia and neutrophil infiltration. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **26** : 1570–5, 2011
9. Ogura K, Hirata Y, Yanai A *et al.*、 The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J. Clin. Gastroenterol.* **42** : 279–83, 2008
10. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J *et al.*、 The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest. Endosc.* **71** : 1150–8, 2010
11. den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG *et al.*、 Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy* **45** : 249–56, 2013
12. Tava F, Luinetti O, Ghigna MR *et al.*、 Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical “indefinite-for-dysplasia” lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum. Pathol.* **37** : 1489–97, 2006
13. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA *et al.*、 The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointest. Endosc.* **70** : 18–25, 2009
14. Yanaoka K, Oka M, Ohata H *et al.*、 Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int. J. Cancer* **125** : 2697–703, 2009

15. 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** : 187–94, 2004
16. Wu CY, Kuo KN, Wu MS *et al.*, Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* **137** : 1641–8, 2009
17. 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** : 392–7, 2008
18. de Vries AC, Kuipers EJ, Rauws EA., Helicobacter pylori eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn? *Am. J. Gastroenterol.* **104** : 1342–5, 2009
19. 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* **134** : 1445–57, 2014
20. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O *et al.*, Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement. *Am. J. Surg. Pathol.* **20** (Suppl. 1) : S8–22, 1996
21. Shichijo S, Hirata Y, Sakitani K *et al.*, The distribution of intestinal metaplasia as a predictor of gastric cancer development. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **30** : 1260–4, 2015