

博士論文

内視鏡的胃炎および組織学的胃炎による胃癌リスク分類

七條 智聖

目次

| | |
|-------------|----|
| 要旨 | 3 |
| 序文 | 4 |
| 目的 | 9 |
| 対象と方法 | 10 |
| 結果 | 19 |
| 考察 | 37 |
| 結論 | 40 |
| 謝辞 | 41 |
| 引用文献 | 42 |

要旨

依然として胃癌死は多いが、早期発見できれば治癒できる。胃癌リスクの層別化を目的として、内視鏡的胃炎および組織学的胃炎と胃癌に関する横断的検討を行った。

内視鏡所見に関しては、近年提唱された京都分類で取り上げられた胃癌リスクとなる各所見（萎縮、腸上皮化生、皺壁腫大・蛇行、鳥肌、びまん性発赤）を検討し、特に萎縮の胃癌リスク分類における有用性が示された。

組織学的胃炎に関してはこれまでアジアではほとんど行われていない OLGA 分類および OLGIM 分類の胃癌リスク分類に対する有用性についての検討を行い、両分類とも胃癌リスクを反映することが示された。

結論：内視鏡的萎縮、OLGA 分類、OLGIM 分類は胃癌リスク分類に有用であった。

序文

胃癌は世界的に見ると年に 100 万例が新たに診断される 5 番目に多い癌であり、男女ともに癌死因の第 3 位を占める[1]。ヨーロッパやアメリカ合衆国など西洋諸国での胃癌の 5 年生存率は 25% 以下であるが[2]、本邦の 5 年生存率は 6 割を超え、中でも Stage I の症例の 5 年生存率は 9 割を超え[3]、早期発見が重要となる。

ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) は 1983 年に Warren と Marshall によって発見されたグラム陰性桿菌であり[4]、1994 年に Internal Agency for Research on Cancer (IARC)によって definite carcinogen に分類された[5]。*H. pylori* 感染は萎縮性胃炎、そして腸上皮化生を経て胃癌の発生へとつながることが提唱されており[6,7]、このカスケードを裏付ける疫学研究として、萎縮や腸上皮化生と *H. pylori* の相関を示す横断研究[8]、萎縮が胃癌発生リスクであることを示すコホート研究[9]、*H. pylori* 感染が萎縮や腸上皮化生の発生のリスクであることを示すコホート研究[10]などが報告されていたが、*H. pylori* 感染が胃癌発生のリスクであることを示すコホート研究も報告されている[11,12]。腸上皮化生粘膜には遺伝子不安定性、テロメラーゼ活性の上昇や Cdx の発現が認められる[13-15]。なかでも Cdx2 トランスジェニックマウスによって腸上皮化生から胃癌が発生することが示されている[16]。腸上皮化生は主に吸収細胞と杯細胞からなり、腺管腺

底部の Paneth 細胞の有無によって完全型と不完全型に分類される。免疫染色では完全型の腸上皮化生では胃型ムチン（MUC5AC, MUC6）の発現が低下し、腸型ムチン（MUC2）の発現が認められる一方、不完全型では両者が発現する[17-21]。不完全型の腸上皮化生が胃癌発生の高リスク群だという欧米の報告がある一方で、癌周囲に不完全型腸上皮化生が必ずしも多くないという報告もあり[22]、腸上皮化生の亜型の意義については臨床的に十分に確立されていない。

多くの疫学研究によって組織学的な萎縮や腸上皮化生は、胃癌のリスクとして知られており[9,11,12,23-33]、ヨーロッパのガイドラインでは高度の萎縮や腸上皮化生を認める例では3年ごとの内視鏡検査を推奨している[34]。組織学的な萎縮や腸上皮化生の評価の指標としては Updated Sydney System[35]が広く用いられているが、近年、萎縮の分布と程度を段階的に分類する OLGA 分類

（Operative Link on Gastritis Assessment）が[36]、つづいて腸上皮化生の分布と程度を同様に分類する OLGIM 分類（Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia）が提唱された[37]。それらの胃癌リスク分類に対する有用性が報告されているが[38-45]、ほとんどは欧米の研究でありアジアからの報告は少なく[45]、胃癌大国の本邦からの報告は私が検索する限り、除菌後胃癌の特徴について解析したものに限られている[46]。

H. pylori 除菌療法の胃癌発生への影響に関しては多くの報告がある。初発癌に

対する除菌療法のランダム化比較試験 6 本のメタ解析では除菌療法を施行した群は対照群に比して胃癌発生の相対危険度が 0.66 (95%信頼区間 0.46-0.95) と有意に少なかった[47]。また、胃腫瘍内視鏡治療後の早期胃癌の発生率に関する 13 本の報告のメタ解析では、除菌群の対照群に対する相対危険度は 0.39 (95%信頼区間 0.20-0.75) であった[48]。このような背景をもとに、本邦における *H. pylori* 除菌療法は 2000 年に消化性潰瘍が保険適応となり、その後、適応疾患が追加されていたが、2013 年 2 月に *H. pylori* 感染胃炎すべてについて適応となった。*H. pylori* 感染胃炎に対して除菌療法を行う際には、内視鏡にて胃癌など悪性疾患を除外し、*H. pylori* 感染胃炎の診断をすることが必須となっている。また、先に述べた組織学的胃炎の評価は生検を必要とするため侵襲を伴い、近年の抗血栓薬内服者の増加[49]や高齢化に伴い生検を躊躇するケースもあり、内視鏡所見による胃癌リスク分類が望まれる。

胃炎の内視鏡診断については 1922 年にすでに Shindler により始められていた。*H. pylori* の発見以降、*H. pylori* 感染が胃炎の原因となることが明らかとなり、胃炎の分類として Sydney system[50]や Updated Sydney system[35]が用いられてきたが、必ずしも胃癌のリスクを層別化する目的で作成されたものではなかった。本邦では萎縮性胃炎の分類が木村・竹本により提唱され[51]、*H. pylori* との関連[8]、および胃癌発生のリスク分類に有用であることが報告されている[11,52,53]。

組織学的腸上皮化生が内視鏡により診断可能であるとの報告もあるが[54]、内視鏡所見の感度は低いとの報告もある[55]。その他にも種々の内視鏡所見が日常臨床で用いられているが、その定義や有用性については意見が分かれるところであり、近年、その標準化を目的として胃炎の京都分類が提唱された[56]。京都分類は 2013 年 5 月に京都で開催された第 85 回日本消化器内視鏡学会で取り上げられた、胃炎の内視鏡診断とその意義に関する二つの主題演題をベースとして、以降、学会などで議論されて完成したものである[56]。京都分類で定義された内視鏡所見としては萎縮、びまん性発赤、腺窩上皮過形成性ポリープ、地図状発赤、黄色腫、ヘマチン、稜線状発赤、腸上皮化生、粘膜腫脹、斑状発赤、陥凹型びらん、皺壁腫大・蛇行、白濁粘液、胃底腺ポリープ、点状発赤、多発性白色扁平隆起、RAC (regular arrangement of collecting venules)、鳥肌、隆起型びらんがある。これらの中で、萎縮、腸上皮化生、皺壁腫大・蛇行、鳥肌、びまん性発赤の 5 項目が胃癌リスクを考慮する内視鏡所見として取り上げられた。内視鏡所見の萎縮や腸上皮化生については先に述べたような報告がある。皺壁腫大については、*H. pylori* 感染に起因して胃体部のひだが著明に肥厚することがあることが知られており、胃癌、特に未分化型胃癌との関連が報告されている[57,58]。鳥肌もやはり未分化型癌との関連が報告されている[59,60]。びまん性発赤は *H. pylori* 現感染と相関することが知られている一方で[61,62]、これまで胃

癌との関連は報告されていない。このように、5 項目の内視鏡所見については十分な臨床データがあるとは言えず、胃癌リスクを考慮する所見として仮説が提唱されたに過ぎない段階である。

よって、組織学的胃炎および各内視鏡所見と担癌状態についての横断的検討を行うことの新規性、およびその価値は十分あるものと考ええる。

目的

医療経済的な観点、マンパワーの観点から見た場合、個々人を層別化し、個々人に最適なスクリーニング法を構築し、胃癌を早期に発見し早期に治療することで、胃癌死を低減するというストラテジーが最適であることは論を待たない。そのため、初回の内視鏡検査時に胃癌リスクを層別化し、その後のスクリーニング法の計画を立てることは理にかなっている。その基礎的検討として、今回の研究では、

1. 欧米で提唱された、胃癌リスクを層別化するための組織学的分類（OLGA 分類、OLGIM 分類）の本邦での有用性の検証
2. 面としての診断が可能で組織生検という侵襲的処置が不要であり、新たに提唱された内視鏡的胃炎（京都分類）で胃癌リスクを考慮する所見として取り上げられた 5 項目（萎縮、腸上皮化生、皺壁腫大・蛇行、鳥肌、びまん性発赤）の有用性の評価

を行うことを目的とした。

対象と方法

1) 対象症例

2013年8月から2014年9月までに当院で上部消化管内視鏡検査を施行した症例のうち、内視鏡検査施行医が内視鏡検査施行時に内視鏡的胃炎（京都分類）の評価を行った症例を対象とした。すべての内視鏡検査は日本消化器内視鏡学会専門医が行うか、専門医の指導の下に行った。複数回の検査歴のある症例は最終検査のみを解析対象とし、胃癌の内視鏡治療歴のある症例は多発胃癌リスクが極めて高いことが知られており、また胃術後の症例は胃切除が行われ、胃内の環境が異なるため、検討から除外した。そのうち一部の症例では組織学的胃炎の評価も行った。

2) 内視鏡所見の評価

2) - 1 内視鏡的胃炎の評価

内視鏡所見を京都分類で取り上げられた胃癌リスクを考慮する各所見にて評価した（図1）。所見の評価は内視鏡検査施行医（計16名）が、内視鏡検査施行時にそれぞれ独立して行った。萎縮、腸上皮化生、皺壁腫大・蛇行、鳥肌、びまん性発赤の5項目について以下のように評価した。

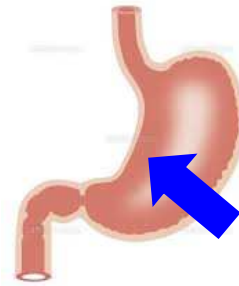
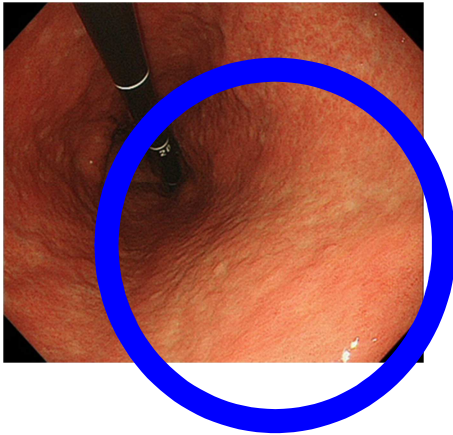
内視鏡的萎縮は血管透見像で判定を行い、萎縮の無いものを C-0 とし、萎縮のあるものを木村・竹本分類に従って判定した[51]。腸上皮化生は灰白色扁平隆

起の有無にて判定した。体部大彎のひだが太くて蛇行が目立ち、送気によって消失しないものを皺壁腫大ありとした。前庭部から胃角部に認められる、均一な小顆粒状隆起を認めるものを鳥肌とした。体部に連続して広がる均等な発赤調粘膜を認めるものをびまん性発赤とした。萎縮はその程度によって分類し、萎縮なし(C0)、軽度の萎縮 (CⅠ, CⅡ)、中等度の萎縮 (C-Ⅲ, O-Ⅰ)、高度の萎縮 (O-Ⅱ, O-Ⅲ) と分類した[11,41]。その他の4項目の所見(腸上皮化生、皺壁腫大、鳥肌、びまん性発赤)については、有無を評価した。

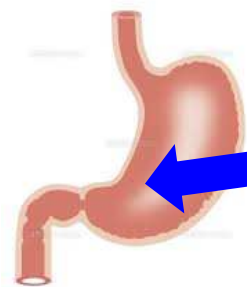
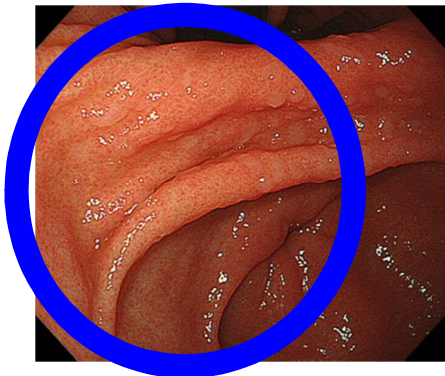
各所見の取り方については、本研究開始前に、事前のカンファランスで検討し、目合わせをしたのちに、各内視鏡医がそれぞれ、内視鏡検査施行時に、各内視鏡所見を評価した。

図1 各所見の内視鏡画像

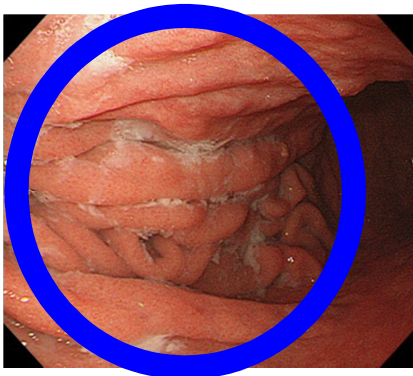
A 萎縮



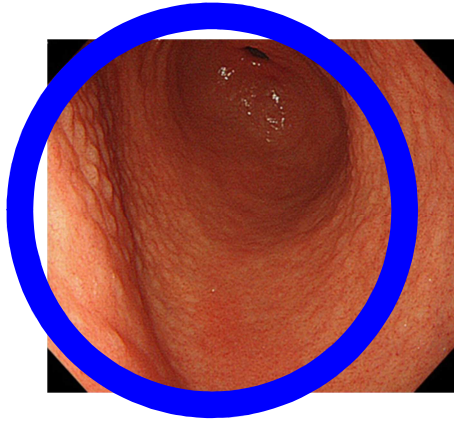
B 腸上皮化生



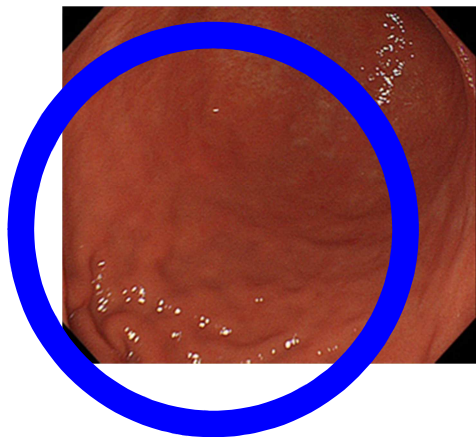
C 皺壁腫大



D 鳥肌



E びまん性発赤



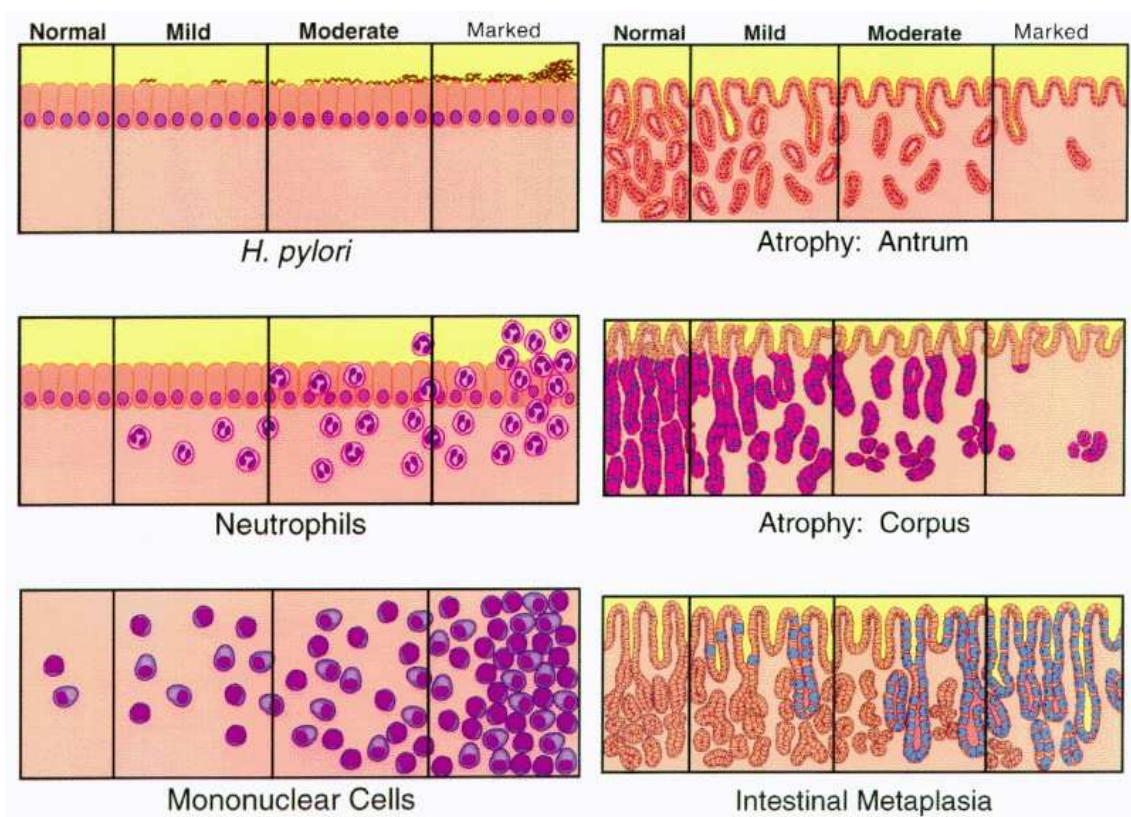
2) - 2 胃癌の診断

胃癌の診断は内視鏡によって行い、組織生検を行うことで病理学的に確認した。

3) 組織学的胃炎の評価

内視鏡検査施行時に前庭部大彎および体部大彎より 1 か所ずつ生検を施行し、20% のホルマリンに固定した。病理部で薄切をしたのち、hematoxylin-eosin (HE) 染色を行った。組織学的評価は東京大学医学部附属病院の経験のある各病理担当医 1 名が Updated Sydney System[35]に基づいて評価した。すなわち、各生検検体を HE 染色にて、*H. pylori*、好中球浸潤、単核球浸潤、萎縮および腸上皮化生の 5 項目について、それぞれを、なし(normal)、軽度 (mild)、中等度 (moderate)、高度 (severe) と段階的に診断した (図 2)。近年、Updated Sydney System にて評価した、前庭部および体部の萎縮および腸上皮化生の程度をあわせて判断する OLGA 分類および OLGIM 分類 (表 1) が胃癌のリスク分類に有用であることが報告されており [36,37]、両分類について解析した。

図 2 Updated Sydney System[35]に基づく組織学的胃炎の評価



Am J Surg Pathol;20:1161-1181, 1996[35]より引用

表 1－1 OLGA 分類[36]

| 萎縮 | | 体部 | | | |
|-----|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | なし | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | | normal | mild | moderate | severe |
| 前庭部 | なし normal | Stage 0 | Stage I | Stage II | Stage III |
| | 軽度 mild | Stage I | Stage I | Stage II | Stage III |
| | 中等度 moderate | Stage II | Stage II | Stage III | Stage IV |
| | 高度 severe | Stage III | Stage III | Stage IV | Stage IV |

表 1－2 OLGIM 分類[37]

| 腸上皮化生 | | 体部 | | | |
|-------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | なし | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | | normal | mild | moderate | severe |
| 前庭部 | なし normal | Stage 0 | Stage I | Stage II | Stage III |
| | 軽度 mild | Stage I | Stage I | Stage II | Stage III |
| | 中等度 moderate | Stage II | Stage II | Stage III | Stage IV |
| | 高度 severe | Stage III | Stage III | Stage IV | Stage IV |

4) *H. pylori* 除菌療法の判定

当院での *H. pylori* の感染診断は迅速ウレアーゼテスト (Helicocheck, Otsuka Pharmaceuticals, Tokyo, Japan)、HE 染色、および血清 *H. pylori* IgG 抗体にて行った。迅速ウレアーゼテストは前庭部大彎からの生検検体を基質試薬 1ml 中に入れ、*H. pylori* 由来のウレアーゼにより基質試薬中の pH 指示薬であるフェノールレッドの色調が黄色から赤色に変化するかを 30 分後に目視で判定した。HE 染色は前庭部大彎および体部大彎の生検検体を当院の病理医が HE 染色にて Updated Sydney System[35]に基づいて評価し、*H. pylori* なし (normal) を陰性、*H. pylori* 軽度 (mild)、中等度 (moderate)、高度 (severe) を陽性とした。血清 *H. pylori* IgG 抗体は抗体価 10U/mL 以上を陽性とした。

上記 3 つの診断法のうち、1 つでも陽性のものを *H. pylori* 陽性とした。*H. pylori* 陽性と診断された患者のうち、希望者には除菌療法を施行した。除菌判定は除菌療法終了後 2 ヶ月以上経過してから尿素呼気試験 (^{13}C -UBT) にて行った。尿素呼気試験は前日の 21 時以降は絶食とし、呼気を採取したのち、100mg の ^{13}C -尿素を 100ml の水に溶かして内服し、座位にて 20 分後に再度呼気を採取した。前後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比の変化量を測定し、2.5‰未満を除菌成功とした。

他院で施行した *H. pylori* 除菌療法の判定については問診にて行い、内視鏡所見から、他院での判定結果が疑われる場合は、上記の各検査を適宜行い確認し

た。

内視鏡検査施行時に、すでに除菌療法に成功しているものを「除菌成功後」とした。

5) 検討項目

各内視鏡所見および組織学的所見と胃癌の有無や組織型との関係について検討した。

6) 統計学的手法

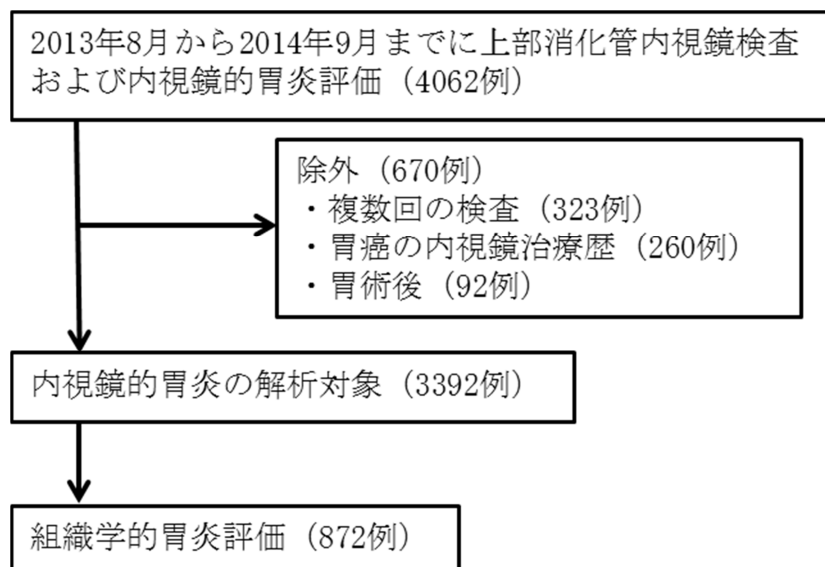
性別、腸上皮化生といった二群に分けられる因子と胃癌との相関をカイ二乗検定にて、4つのカテゴリーに分けられる萎縮を Pearson 検定にて評価した。オッズ比は名義ロジスティックモデルにて算出した。P 値<0.05 を統計学的に有意とした。すべての解析は JMP software (version 11; SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。

結果

1) 対象症例

2013年8月から2014年9月までに当院で上部消化管内視鏡検査を施行した症例のうち、内視鏡的胃炎評価を行った述べ4062例のうち重複する323例、胃癌の内視鏡治療歴のある260例、および胃術後の92例を除外し、3392例について内視鏡的胃炎と胃癌の関係について解析した。そのうち組織学的胃炎評価を行った872例で組織学的胃炎と胃癌の関係について解析した(図3)。

図3 対象症例



2) 内視鏡的胃炎と胃癌に関する検討

2) - 1 患者背景および胃癌症例の背景

3392 例の患者背景および胃癌症例 107 例の背景を表 2 に示す。患者全体の年齢の平均値は 67.0 歳、男女比は 1 : 1 であった。614 例 18% は以前に除菌療法に成功した患者であった。

3392 例中 107 例(3.2%)に胃癌を認め、9 例 8.4% は除菌成功後に指摘された胃癌であった。胃癌を組織型別に見ると、分化型胃癌は平均年齢 72.4 歳と高い傾向を認め($p=0.14$)、73 例 86% が男性と有意に男性に多かった($p<0.01$)。一方、未分化型胃癌は平均年齢 59.8 歳と比較的若年者に多く ($p=0.01$)、10 例 45% が女性であった。

表 2 患者背景および胃癌症例の背景

| | 全体 (n=3392) | 胃癌全体 (n=107) | 分化型胃癌 (n=85) | 未分化型胃癌 (n=22) |
|-------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 年齢 (歳) | 67.0±13.7 | 69.8±13.8 | 72.4±12.8 | 59.8±13.3 |
| 性別(%) 男性 | 1746 (51) | 85 (79) | 73 (86) | 12 (55) |
| 女性 | 1646 (49) | 22 (21) | 12 (14) | 10 (45) |
| 除菌成功後(%) | 614 (18) | 9 (8.4) | 8 (9.4) | 1 (4.6) |
| 胃癌の U | | 17 (16) | 14 (17) | 3 (14) |
| 部位(%) M | | 50 (47) | 37 (44) | 13 (60) |
| L | | 37 (35) | 31 (37) | 6 (28) |
| U, M [※] | | 2 (1.9) | 2 (2.4) | 0 |
| M, L [※] | | 1 (0.9) | 1 (1.2) | 0 |

※胃癌を 2 病変認める症例

2) - 2 内視鏡所見と胃癌に関する検討

胃癌群と胃癌を認めない群について内視鏡所見を比較した（表 3）。単変量解析では萎縮は胃癌と相関した（胃癌群では C-0 は 2 例 1.9%のみで、60 例 58%が O-II, O-III であったのに対して、胃癌を認めない群は 761 例 24%が C-0 であり、O-II, O-III は 866 例 27%であった）。腸上皮化生（オッズ比 1.6（95%信頼区間：1.03-2.7））およびびまん性発赤（オッズ比 1.8（95%信頼区間：1.2-2.7））は胃癌のリスクであった。多変量解析では性別（男性）および萎縮が胃癌のリスクであった。

胃癌を組織型別に分けて内視鏡的胃炎との相関を解析すると、分化型癌も未分化型癌も萎縮が胃癌のリスクであり、未分化型癌と皺壁腫大は相関する傾向にあった（ $p=0.07$ ）（表 4）。

H. pylori 除菌療法により内視鏡所見が変化した可能性を考慮し、除菌成功後の症例を除いて検討したが、除く前と同様の結果が得られた（表 5）。

表 3 内視鏡所見と胃癌

| | 胃癌あり/なし (n = 107/3285) | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|-------------|---------------------------|----------------|-------|---------------|-------|
| | | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| 萎縮 | | | | | |
| C-0 | 2 / 761 | 1 | | 1 | |
| C-I, C-II | 10 / 611 | 6.2 (1.6-41) | <0.01 | 5.3 (1.4-35) | 0.02 |
| C-III, O-I | 32 / 1006 | 12 (3.7-75) | <0.01 | 12 (3.5-75) | <0.01 |
| O-II, O-III | 60 / 866 | 26 (8.2-161) | <0.01 | 23 (6.6-144) | <0.01 |
| 腸上皮化生 | 46 / 878 | 1.6 (1.03-2.7) | 0.03 | 0.8 (0.5-1.2) | 0.27 |
| 皺壁腫大 | 11 / 186 | 1.5 (0.7-2.7) | 0.27 | 0.8 (0.4-1.6) | 0.49 |
| 鳥肌 | 2 / 21 | 2.2 (0.4-7.8) | 0.33 | 2.7 (0.4-10) | 0.25 |
| びまん性発赤 | 34 / 539 | 1.8 (1.2-2.7) | 0.01 | 1.2 (0.7-1.9) | 0.51 |

※ () 内は 95%信頼区間、多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析

表 4－1 内視鏡所見と分化型癌

| | 分化型胃癌あり/なし (n = 85/3307) | 単変量解析 | |
|-------------|-----------------------------|----------------|-------|
| | | オッズ比※ | P 値 |
| 萎縮 | | | <0.01 |
| C-0 | 0 / 763 | — | |
| C-I, C-II | 9 / 612 | — | |
| C-III, O-I | 26 / 1012 | — | |
| O-II, O-III | 49 / 877 | — | |
| 腸上皮化生 | 41 / 883 | 2.0 (1.2-3.1) | <0.01 |
| 皺壁腫大 | 7 / 190 | 1.1 (0.5-2.3) | 0.10 |
| 鳥肌 | 2 / 21 | 2.9 (0.5-10) | 0.22 |
| びまん性発赤 | 28 / 545 | 1.9 (1.2 -3.0) | <0.01 |

※ () 内は 95%信頼区間

表 4－2 内視鏡所見と未分化型癌

| | 未分化型胃癌 あり/なし (n = 22/3370) | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|-------------|----------------------------------|----------------------------|-------|------------------------------|-------|
| | | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| 萎縮 | | | | | |
| C-0 | 2 / 761 | 1 | | 1 | |
| C-I, C-II | 1 / 620 | 0.6 (0.03-6) | 0.68 | 1.0 (0.04-10) | 0.97 |
| C-III, O-I | 6 / 1032 | 2.2 (0.5-15) | 0.30 | 6.0 (1.2-45) | 0.03 |
| O-II, O-III | 11 / 915 | 4.6 (1.2-30) | <0.01 | 17 (3-140) | <0.01 |
| 腸上皮化生 | 5 / 919 | 0.6 (0.2-1.5) | 0.26 | 0.3 (0.1-0.8) | 0.01 |
| 皺壁腫大 | 4 / 193 | 2.8 (0.8-8) | 0.10 | 3.8 (0.9-14) | 0.07 |
| 鳥肌 | 0 / 23 | 1.0×10^{-5} (-10) | 0.52 | 7.9×10^{-7} (0-5.8) | 0.36 |
| びまん性発赤 | 6 / 567 | 1.3 (0.5-3.3) | 0.56 | 0.7 (-2.3) | 0.58 |

※ () 内は 95%信頼区間、多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析

表 5 内視鏡所見と胃癌 除菌成功後の症例を除外

| | 胃癌あり/なし (n = 98/2680) | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|-------------|--------------------------|----------------|-------|---------------|-------|
| | | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| 萎縮 | | | | | |
| C-0 | 1 / 748 | 1 | | 1 | |
| C-I, C-II | 10 / 473 | 16 (3-290) | <0.01 | 14 (2.5-250) | <0.01 |
| C-III, O-I | 32 / 736 | 33 (7-580) | <0.01 | 33 (6.8-596) | <0.01 |
| O-II, O-III | 53 / 683 | 58 (13-1027) | <0.01 | 47 (9.6-858) | <0.01 |
| 腸上皮化生 | 43 / 610 | 2.0 (1.3-3.0) | <0.01 | 1.0 (0.6-1.6) | 0.98 |
| 皺壁腫大 | 11 / 164 | 1.5 (0.7-2.7) | 0.27 | 0.8 (0.3-1.5) | 0.46 |
| 鳥肌 | 2 / 21 | 2.0 (0.3-6.9) | 0.40 | 2.1 (0.3-7.9) | 0.37 |
| びまん性発赤 | 32 / 485 | 1.6 (1.03-2.5) | 0.04 | 1.0 (0.6-1.6) | 0.89 |

※ () 内は 95%信頼区間、 多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析

3) 組織学的胃炎と胃癌に関する検討

3) - 1 患者背景および胃癌症例の背景

組織学的胃炎評価を行った 872 例の患者背景および胃癌症例 68 例の背景を表 6 に示す。患者全体の年齢の平均値は 67.0 歳、男女比は 1 : 1 であった。247 例 28% は以前に除菌療法に成功した患者であった。

872 例中 68 例(7.8%)に胃癌を認め、5 例 7.4% は除菌成功後に指摘された胃癌であった。53 例 78% が男性と有意に男性に多かった($p<0.01$)。胃癌を組織型別に見ると、分化型胃癌は平均年齢 72.0 歳と高く($p=0.03$)、49 例 84% が男性と有意に男性に多かった($p<0.01$)。一方、未分化型胃癌は平均年齢 59.8 歳と比較的若年者に多く($p=0.01$)、6 例 60% が女性であった。

表 6 組織学的胃炎評価を行った患者背景と胃癌の背景

| | | 全体 (n=872) | 胃癌全体 (n=68) | 分化型胃癌 (n=58) | 未分化型胃癌 (n=10) |
|----------|-------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------|
| 年齢 (歳) | | 67.0±13.7 | 69.8±13.8 | 72.0±13.5 | 59.8±12.7 |
| 性別(%) | 男性 | 440 (50) | 53 (78) | 49 (84) | 4 (40) |
| | 女性 | 432 (50) | 15 (22) | 9 (16) | 6 (60) |
| 除菌成功後(%) | | 247 (28) | 5 (7.4) | 4 (6.9) | 1 (10) |
| 胃癌の | U | | 10 (15) | 10 (17) | 0 |
| 部位(%) | M | | 33 (49) | 24 (42) | 9 (90) |
| | L | | 23 (34) | 22 (38) | 1 (10) |
| | U, M [*] | | 1 (1.5) | 1 (1.7) | 0 |
| | M, L [*] | | 1 (1.5) | 1 (1.2) | 0 |

3) - 2 組織学的胃炎と胃癌に関する検討

組織学的胃炎の評価を行った 872 例を対象に OLGA 分類および OLGIM 分類と胃癌の相関について検討した (表 7)。組織学的な萎縮はしばしば生検検体では評価困難なことがある (粘膜筋板まで含まれるような十分な検体量がないと評価不能となる)、萎縮を評価できなかった 137 例は OLGA 分類での検討には含めていない。

OLGA 分類、OLGIM 分類とも stage が上がるにつれて胃癌を多く認める傾向にあった。高リスクとされる stage III, IV [36-39] の stage 0-II に対するオッズ比は OLGA 分類で 3.5 (95%信頼区間 : 1.8-6.6)、OLGIM 分類で 9.2 (4.4-19) であった。

胃癌を組織型別に検討すると分化型癌では OLGA 分類、OLGIM 分類とも stage が上がるにつれて胃癌を多く認める傾向にあり、胃癌全体と同様の結果であった。一方、未分化型癌 10 例のうち stage III, IV に分類されるのは OLGA 分類、OLGIM 分類とも 1 例だけであり、いずれの分類も未分化型癌のリスク評価には有用とは言えなかった (表 8、9)。

除菌後症例 247 例を除外した 625 例で検討すると (表 10)、stage III, IV の stage 0-II に対するオッズ比は OLGA 分類で 2.5 (95%信頼区間 : 1.2-4.8)、OLGIM 分類で 5.8 (2.6-12) であった。

表 7 - 1 組織学的胃炎と胃癌—OLGA 分類—

| | | 胃癌あり/なし | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|------|-----------|--------------|---------------|-------|---------------|-------|
| | | (n = 60/675) | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| OLGA | Stage 0 | 5 / 148 | 1 | | 1 | |
| | Stage I | 22 / 302 | 2.2 (0.9-6.5) | 0.10 | 2.0 (0.8-6.2) | 0.13 |
| | Stage II | 18 / 167 | 3.2 (1.2-9.8) | 0.02 | 2.9 (1.1-9) | 0.03 |
| | Stage III | 12 / 50 | 7.1 (2.5-23) | <0.01 | 6.4 (2-21) | <0.01 |
| | Stage IV | 3 / 8 | 11.1 (2.0-54) | <0.01 | 8.6 (1.5-45) | 0.02 |

※ () 内は 95%信頼区間、多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析
 Stage III, IV の 0-II に対するオッズ比※は単変量解析で 3.5 (1.8-6.6)(p<0.01)、多変量解析で 3.3 (1.6-6.3)(p<0.01)であった。

表 7 - 2 組織学的胃炎と胃癌—OLGIM 分類—

| | | 胃癌あり/なし | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|-------|-----------|--------------|---------------|-------|---------------|-------|
| | | (n = 68/804) | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| OLGIM | Stage 0 | 25 / 526 | 1 | | 1 | |
| | Stage I | 13 / 178 | 1.5 (0.7-3.0) | 0.23 | 1.4 (0.7-2.8) | 0.3 |
| | Stage II | 16 / 78 | 4.3 (2.2-8.4) | <0.01 | 3.6 (1.8-7.2) | <0.01 |
| | Stage III | 12 / 17 | 15 (6-34) | <0.01 | 11 (4.5-26) | <0.01 |
| | Stage IV | 2 / 5 | 8.4 (1.2-41) | 0.04 | 6.4 (0.9-33) | 0.07 |

※ () 内は 95%信頼区間、多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析
 Stage III, IV の 0-II に対するオッズ比※は単変量解析で 9.2 (4.4-19)(p<0.01)、多変量解析で 6.8 (3.1-14)(p<0.01)であった。

表 8 - 1 組織学的胃炎と分化型胃癌の組織型—OLGA 分類—

| 分化型胃癌あり/なし | | | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|--------------|-----------|----------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| (n = 53/682) | | | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| OLGA | Stage 0 | 4 / 149 | 1 | | 1 | |
| | Stage I | 18 /306 | 2.2 (0.8-7.7) | 0.13 | 2.0 (0.7-7.1) | 0.19 |
| | Stage II | 17 / 168 | 3.8 (1.4-13) | <0.01 | 3.3 (1.2-12) | 0.02 |
| | Stage III | 11 / 51 | 8.0 (2.6-30) | <0.01 | 7.0 (2.2-27) | <0.01 |
| | Stage IV | 3 / 8 | 14 (2.4-75) | <0.01 | 10 (1.6-58) | 0.02 |

※ () 内は 95%信頼区間、多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析

Stage III, IV の 0-II に対するオッズ比※は単変量解析で 3.8 (1.9-7.2)(p<0.01)、多変量解析で 3.5 (1.7-6.8)(p<0.01)であった。

表 8 - 2 組織学的胃炎と分化型胃癌の組織型—OLGIM 分類—

| | | 分化型胃癌 | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|-------|-----------|--------------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| | | あり/なし | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| | | (n = 58/814) | | | | |
| OLGIM | Stage 0 | 21 / 530 | 1 | | 1 | |
| | Stage I | 9 / 182 | 1.2 (0.5-2.7) | 0.59 | 1.1 (0.4-2.3) | 0.9 |
| | Stage II | 15 / 79 | 4.8 (2.3-10) | <0.01 | 3.6 (1.7-8) | <0.01 |
| | Stage III | 11 / 18 | 15 (6.4-37) | <0.01 | 9.7 (3.8-24) | <0.01 |
| | Stage IV | 2 / 5 | 10 (1.4-50) | 0.03 | 6.8 (0.9-36) | 0.06 |

※ () 内は 95%信頼区間、多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析

Stage III, IV の 0-II に対するオッズ比※は単変量解析で 9.9 (4.6-21)(p<0.01)、多変量解析で 6.6 (3.0-14)(p<0.01)であった。

表 9 - 1 組織学的胃炎と未分化型胃癌の組織型—OLGA 分類—

| | | 分化型胃癌 | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|------|-----------|-------------|-----------------------------|------|------------------------------|-----|
| | | あり/なし | オッズ比* | P 値 | オッズ比* | P 値 |
| | | (n = 7/728) | | | | |
| OLGA | Stage 0 | 1 / 152 | 1 | | 1 | |
| | Stage I | 4 / 320 | 1.9 | 0.54 | 2.2 | 0.5 |
| | | | (0.3-37) | | (0.3-43) | |
| | Stage II | 1 / 184 | 0.8 (0.03-21) | 0.89 | 0.96 (0.04-25) | 1.0 |
| | Stage III | 1 / 61 | 2.5 | 0.53 | 3.5 | 0.4 |
| | | | (0.1-64) | | (0.1-93) | |
| | Stage IV | 0 / 11 | 1.3×10^{-5} (0-84) | 0.8 | 3.3×10^{-6} (0-159) | 0.8 |

※ () 内は 95%信頼区間、 多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析

Stage III, IV の 0-II に対するオッズ比*は単変量解析で 1.5 (0.08-9.1)(p=0.71)、多変量解析で 1.9 (0.1-12)(p=0.60)であった。

表 9 - 2 組織学的胃炎と未分化型胃癌の組織型—OLGIM 分類—

| | | 未分化型胃癌 | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|-------|-----------|--------------|-----------------------------|------|------------------------------|------|
| | | あり/なし | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| | | (n = 10/862) | | | | |
| OLGIM | Stage 0 | 4 / 547 | 1 | | 1 | |
| | Stage I | 4 / 187 | 2.9 | 0.14 | 5.4 | 0.04 |
| | | | (0.7-12) | | (1.1-28) | |
| | Stage II | 1 / 93 | 1.5 (0.07-10) | 0.74 | 2.9 | 0.4 |
| | | | | | (0.1-24) | |
| | Stage III | 1 / 28 | 4.8 | 0.23 | 11 | 0.10 |
| | | | (0.2-34) | | (0.5-95) | |
| | Stage IV | 0 / 7 | 1.2×10^{-5} (0-54) | 0.8 | 1.2×10^{-5} (0-170) | 0.8 |

※ () 内は 95%信頼区間、多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析

Stage III, IV の 0-II に対するオッズ比※は単変量解析で 2.6 (0.1-15)(p=0.42)、多変量解析で 4.1 (0.2-26)(p=0.27)であった。

表 10-1 組織学的胃炎と胃癌—OLGA 分類— 除菌成功後の症例を除外

| | | 胃癌あり/なし | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|------|-----------|--------------|---------------|-------|---------------|------|
| | | (n = 55/474) | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| OLGA | Stage 0 | 4 / 86 | 1 | | 1 | |
| | Stage I | 21 / 198 | 2.3 (0.8-8) | 0.11 | 1.9 (0.7-6.7) | 0.23 |
| | Stage II | 17 / 137 | 2.7 (0.9-9.5) | 0.06 | 2.1 (0.5-2.2) | 0.18 |
| | Stage III | 11 / 46 | 5.1 (1.7-19) | <0.01 | 4.0 (1.2-15) | 0.02 |
| | Stage IV | 2 / 7 | 6.1 (0.8-38) | 0.08 | 3.9 (0.5-26) | 0.19 |

※ () 内は 95%信頼区間、多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析
 Stage III, IV の 0-II に対するオッズ比※は単変量解析で 2.5 (1.2-4.8)(p=0.02)、多変量解析で 2.2 (1.05-4.3)(p=0.04)であった。

表 10-2 組織学的胃炎と胃癌—OLGIM 分類— 除菌成功後の症例を除外

| | | 胃癌あり/なし | 単変量解析 | | 多変量解析 | |
|-------|-----------|--------------|---------------|-------|---------------|-------|
| | | (n = 63/562) | オッズ比※ | P 値 | オッズ比※ | P 値 |
| OLGIM | Stage 0 | 23 / 372 | 1 | | 1 | |
| | Stage I | 13 / 110 | 1.9 (0.9-3.8) | 0.08 | 1.7 (0.8-3.5) | 0.18 |
| | Stage II | 15 / 58 | 4.2 (2.0-8.4) | <0.01 | 3.3 (1.5-6.7) | <0.01 |
| | Stage III | 10 / 17 | 9.5 (3.8-23) | <0.01 | 6.7 (2.6-17) | <0.01 |
| | Stage IV | 2 / 5 | 6.5 (0.9-32) | 0.06 | 4.6 (0.6-24) | 0.12 |

※ () 内は 95%信頼区間、多変量解析は年齢/10、性別を含めて解析
 Stage III, IV の 0-II に対するオッズ比※は単変量解析で 5.8 (2.6-12)(p<0.01)、多変量解析で 4.2 (1.8-9.1)(p<0.01)であった。

考察

内視鏡所見および組織学的胃炎と胃癌に関する横断的検討を行った。内視鏡所見については提唱されて間もない京都分類で胃癌リスクを考慮する内視鏡所見として取り上げられた5項目（萎縮、腸上皮化生、皺壁腫大・蛇行、鳥肌、びまん性発赤）について検討した。組織学的胃炎に関してはこれまでアジアではほとんど行われてこなかったOLGA分類およびOLGIM分類の胃癌リスク分類に対する本邦における有用性について検討した。

内視鏡所見と胃癌に関する横断的研究では、これまでの報告[11]と同様、萎縮と胃癌の相関が確認された。すなわち、萎縮が進行するにつれて胃癌リスクが上昇した(C0に対するオッズ比は軽度の萎縮(C-I, C-II)で6.2(95%信頼区間:1.6-41)、中等度の萎縮(C-III, O-I)で12(3.7-75)、高度の萎縮(O-II, O-III)で26(8.2-161)であった)。一方、腸上皮化生のオッズ比は1.6(1.03-2.7)と、有意に胃癌に多く認めたが、多変量解析では独立したリスク因子としては残らず、またOLGIM分類では高リスクとされるStage III, IV[37,39]のstage 0-IIに対するオッズ比は9.2(4.4-19)であり、内視鏡的腸上皮化生による胃癌リスク分類は組織学的腸上皮化生に及ばないと考えられる。皺壁腫大は未分化型胃癌で多い傾向にあり($p=0.07$)、既存の報告と矛盾しない[57,58]。一方で、やはり未分化型癌との関連が報告されている[59,60]鳥肌は全3392例中23例(0.7%)にしか認めず、その有用性についてははっきりしなかった。びまん性発赤は*H. pylori* 現感染と相関することが知られている一方で[61,62]、これまで胃癌との関連は報告されていなかったが、今回の検討で、単変量解析では胃癌との相関を示した。しかしながら多変量解析では胃癌との相関は認められなかった。これは、*H. pylori* の長期的な感染に伴う萎縮とびまん性発赤が相関したためと考えられる。

組織学的胃炎に関しては、高リスクとされる Stage III, IV [36-39]の stage 0-II に対するオッズ比は OLGA 分類で 3.5 (95%信頼区間：1.8-6.6)、OLGIM 分類で 9.2 (4.4-19) であり、いずれの分類も Stage が上がるにつれてリスクが上昇する傾向を認めた。どちらの分類が胃癌リスク分類として優れているかは議論の余地があるが、組織学的腸上皮化生は同様に前癌病変として知られている組織学的な萎縮や異形成よりも観察者間一致率に優れている[37,63]。一方、腸上皮化生は、萎縮が進んでから見られることが多く、既報と同様、OLGIM 分類は高リスク群の拾い上げには OLGA 分類より感度が低かった[38]。胃癌を組織型別に検討すると未分化型癌 10 例のうち stage III, IV に分類されるのは OLGA 分類、OLGIM 分類とも 1 例だけであり、いずれの分類も未分化型癌のリスク評価には有用とは言えなかった。

既報では、胃癌のほとんどが OLGA 分類、OLGIM 分類とも Stage III, IV に分類されたのに対して、本検討では Stage 0-II にも少なからず胃癌を認めた。これは本検討では生検を前庭部および体部から 1 点ずつ行い評価したことにもよると考えられる。すなわち、既報では Updated Sydney System を順守して前庭部から 2 点、体部から 2 点および胃角から 1 点の合計 5 点以上の生検を行い、前庭部、体部の萎縮および腸上皮化生の評価においてより進んだ方の診断を用いているため、同様の症例でもより高い Stage に分類されたと考えられる。ただし、胃角からの生検によって追加される情報はわずかであることが知られており[64]、また Updated Sydney System が 5 点以上の生検を推奨していることは、エビデンスがあるわけではなく、実臨床では守られていないことが多い[65]。欧米からの既報に比べ、本邦では、萎縮や腸上皮化生の進展課程においてより早期から胃癌が発生、あるいは胃癌を診断している可能性があることを示唆する結果とも考えられる。本邦での実臨床に即した分類が望まれる。

今回の組織学的胃炎および内視鏡的胃炎と胃癌に関する検討を踏まえると、萎縮の評価は内視鏡所見で十分リスク分類が可能である一方、腸上皮化生は組織学的評価が望ましい。

H. pylori 除菌療法により胃癌発生が抑制されることが示され[47,48]、本邦では2013年2月に *H. pylori* 感染胃炎すべてについて除菌療法が保険適応となるなど、*H. pylori* 除菌後の症例はますます増加しているが、本研究でも除菌成功後にも胃癌を認め、これまでの報告と同様に[66]、除菌後の経過観察が重要であることを裏付けた。

今後は、除菌後の胃癌リスク分類も重要となるが、*H. pylori* 除菌療法により組織学的な萎縮は改善するが、腸上皮化生はあまり変化しないことが知られており[67-69]、その有用性に関する検討が望まれる。

最後に今回の検討の問題点と今後の課題を述べる。第一に横断研究であるためにバイアスが存在する可能性があることである。すなわち、内視鏡所見については内視鏡検査施行医が、内視鏡検査施行時に評価したが、胃癌の存在が内視鏡所見の評価に影響を及ぼした可能性がある。また、今回の検討では各々の内視鏡医がそれぞれ独立して内視鏡所見を評価しており、観察者間一致率について検討していない。次に *H. pylori* の感染状況を必ずしもすべての症例において詳細に評価したわけではない。

今後は、今回検討した内視鏡所見や組織学的所見について縦断的研究を行い、胃癌のリスクをさらに検討し、証明していくことが望まれる。

結論

内視鏡所見に関しては、近年提唱された京都分類で取り上げられた胃癌リスクとなる各所見（萎縮、腸上皮化生、皺壁腫大・蛇行、鳥肌、びまん性発赤）について検討したが、特に萎縮が胃癌のリスク分類に有用であった。

組織学的胃炎に関しては、OLGA分類、OLGIM分類とも胃癌のリスクと関連した。既報では5点以上生検を行い、ほとんどの胃癌がStage III, IVに分類されたが、本邦において前庭部および体部から1点ずつ生検を行って評価した今回の検討ではStage 0-IIにも少なからず胃癌を認めた。

謝辞

今回の研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学消化器内科 小池和彦教授に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、内視鏡検査の施行、胃炎各所見の診断を行っていただいた消化器内科の内視鏡医、病理診断を行っていただいた病理部の方々、有意義な助言、ご指導を頂いた平田喜裕先生に深く感謝いたします。

引用文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C: Globocan 2012, version 1.0: Cancer incidence and mortality worldwide.
- 2 Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I, Group E-W: Recent cancer survival in europe: A 2000-02 period analysis of eurocare-4 data. *Lancet Oncol* ;8:784-796, 2007.
- 3 がんの統計 2013, 2013.
- 4 JR W: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis.; in BJ M (ed). *lancet*, 1, pp 1273-1275, 1983.
- 5 cancer Iafro: World health organization: Schistosomes, liver flukes and helicobacter pylori., IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum, 61, pp 177-241, 1994.
- 6 Correa P: Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*;19 Suppl 1:S37-43, 1995.
- 7 Correa P, Houghton J: Carcinogenesis of helicobacter pylori. *Gastroenterology* ;133:659-672, 2007.
- 8 Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in japan: Results of a large multicenter study. *Helicobacter*;6:294-299, 2001.
- 9 Inoue M, Tajima K, Kobayashi S, Suzuki T, Matsuura A, Nakamura T, Shirai M, Nakamura S, Inuzuka K, Tominaga S: Protective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer--data from a cohort study in japan. *Int J Cancer*;66:309-314, 1996.
- 10 Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, Festen HP, Meuwissen SG: Long-term sequelae of helicobacter pylori gastritis. *Lancet*;345:1525-1528, 1995.

- 11 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*;345:784-789, 2001.
- 12 Hsu PI, Lai KH, Hsu PN, Lo GH, Yu HC, Chen WC, Tsay FW, Lin HC, Tseng HH, Ger LP, Chen HC: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric malignancy. *Am J Gastroenterol*;102:725-730, 2007.
- 13 Hamamoto T, Yokozaki H, Semba S, Yasui W, Yunotani S, Miyazaki K, Tahara E: Altered microsatellites in incomplete-type intestinal metaplasia adjacent to primary gastric cancers. *J Clin Pathol*;50:841-846, 1997.
- 14 Kameshima H, Yagihashi A, Yajima T, Kobayashi D, Denno R, Hirata K, Watanabe N: *Helicobacter pylori* infection: Augmentation of telomerase activity in cancer and noncancerous tissues. *World J Surg*;24:1243-1249, 2000.
- 15 Liu Q, Teh M, Ito K, Shah N, Ito Y, Yeoh KG: Cdx2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer. *Mod Pathol*;20:1286-1297, 2007.
- 16 Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Tamada K, Kita H, Osawa H, Tomiyama T, Sato Y, Yamamoto H, Isoda N, Yoshida T, Ido K, Sugano K: Development of gastric carcinoma from intestinal metaplasia in cdx2-transgenic mice. *Cancer Res*;64:7740-7747, 2004.
- 17 Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, Dawson PA, Fabiani B, Chauveinc P, Fenzy A, Gazzard B, Goldfain D, Zeegen R: Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut*;26:1319-1326, 1985.
- 18 Filipe MI, Barbatis C, Sandey A, Ma J: Expression of intestinal mucin antigens in the gastric epithelium and its relationship with malignancy. *Hum Pathol*;19:19-26, 1988.
- 19 Silva S, Filipe MI, Pinho A: Variants of intestinal metaplasia in the evolution of

chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut*;31:1097-1104, 1990.

20 Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, de Bolós C, Garcia E, Mandel U, Clausen H, Sobrinho-Simões M: Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (muc1, muc2, muc5ac, and muc6) expression. *Cancer Res*;59:1003-1007, 1999.

21 Babu SD, Jayanthi V, Devaraj N, Reis CA, Devaraj H: Expression profile of mucins (muc2, muc5ac and muc6) in helicobacter pylori infected pre-neoplastic and neoplastic human gastric epithelium. *Mol Cancer*;5:10, 2006.

22 Sasaki I, Yao T, Nawata H, Tsuneyoshi M: Minute gastric carcinoma of differentiated type with special reference to the significance of intestinal metaplasia, proliferative zone, and p53 protein during tumor development. *Cancer*;85:1719-1729, 1999.

23 Shiotani A, Iishi H, Uedo N, Kumamoto M, Nakae Y, Ishiguro S, Tatsuta M, Graham DY: Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer. *Int J Cancer*;115:463-469, 2005.

24 de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ: Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: A nationwide cohort study in the netherlands. *Gastroenterology*;134:945-952, 2008.

25 Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM: Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*;95:1431-1438, 2000.

26 Sakitani K, Hirata Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Yamaji Y, Yoshida H, Maeda S, Omata M, Koike K: Gastric cancer risk according to the distribution of intestinal metaplasia and neutrophil infiltration. *J Gastroenterol Hepatol*;26:1570-1575, 2011.

27 Miehlke S, Hackelsberger A, Meining A, Hatz R, Lehn N, Malfertheiner P, Stolte M, Bayerdörffer E: Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with helicobacter pylori. *Br J Cancer*;78:263-266, 1998.

28 Meining A, Riedl B, Stolte M: Features of gastritis predisposing to gastric adenoma

and early gastric cancer. *J Clin Pathol*;55:770-773, 2002.

29 Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M: Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: Statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*;35:173-177, 1985.

30 Sipponen P, Riihelä M, Hyvärinen H, Seppälä K: Chronic nonatropic ('superficial') gastritis increases the risk of gastric carcinoma. A case-control study. *Scand J Gastroenterol*;29:336-340, 1994.

31 Sipponen P, Stolte M: Clinical impact of routine biopsies of the gastric antrum and body. *Endoscopy*;29:671-678, 1997.

32 Stolte M, Meining A: *Helicobacter pylori* gastritis of the gastric carcinoma phenotype: Is histology capable of identifying high-risk gastritis? *J Gastroenterol* ;35 Suppl 12:98-101, 2000.

33 Pizzi M, Saraggi D, Fassan M, Megraud F, Di Mario F, Rugge M: Secondary prevention of epidemic gastric cancer in the model of *helicobacter pylori*-associated gastritis. *Dig Dis*;32:265-274, 2014.

34 Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimäki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ, Participants M, Endoscopy ESoG, Group EHS, Pathology ESo, Digestiva SPdE: Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (maps): Guideline from the european society of gastrointestinal endoscopy (esge), european *helicobacter* study group (ehsg), european society of pathology (esp), and the sociedade portuguesa de endoscopia digestiva (sped). *Virchows Arch* ;460:19-46, 2012.

35 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P: Classification and grading of gastritis.

The updated sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, houston 1994. *Am J Surg Pathol* ;20:1161-1181, 1996.

36 Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciolli F, Giacomelli L, De Pretis G, Graham DY: Gastritis staging in clinical practice: The olga staging system. *Gut* ;56:631-636, 2007.

37 Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, van Dekken H, Meijer J, van Grieken NC, Kuipers EJ: The staging of gastritis with the olga system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* ;71:1150-1158, 2010.

38 Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Sturniolo GC, Plebani M, Graham DY: Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol* ;17:4596-4601, 2011.

39 Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, Basso D, Plebani M, Graham DY: Gastritis olga-staging and gastric cancer risk: A twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* ;31:1104-1111, 2010.

40 Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Putnins V, Funka K, Kikuste I, Vanags A, Tolmanis I, Leja M: Gastritis staging: Interobserver agreement by applying olga and olgim systems. *Virchows Arch* ;464:403-407, 2014.

41 Quach DT, Le HM, Hiyama T, Nguyen OT, Nguyen TS, Uemura N: Relationship between endoscopic and histologic gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Helicobacter* ;18:151-157, 2013.

42 Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, Machado JC, Ferreira RM, Reis CA, Ferreira J, Pedroto I, Areias J: First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced olga/olgim stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* ;35:1451-1459, 2012.

43 Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, Nam BH, Kim CG, Lee JY, Ryu KW, Kim YW: Staging

of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the olga and olgim staging systems.

Aliment Pharmacol Ther ;38:1292-1302, 2013.

44 Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Nitti D, Zagonel V, Genta RM, Rugge M: Lesions indefinite for intraepithelial neoplasia and olga staging for gastric atrophy. *Am J Clin Pathol* ;137:727-732, 2012.

45 Nam JH, Choi IJ, Kook MC, Lee JY, Cho SJ, Nam SY, Kim CG: Olga and olgim stage distribution according to age and helicobacter pylori status in the korean population. *Helicobacter* ;19:81-89, 2014.

46 Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Abe H, Sato R, Ogawa R, Mizukami K, Shiota S, Nakagawa Y, Soma W, Arita T, Fujioka T: Histological characteristics of gastric mucosa prior to helicobacter pylori eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* ;48:1249-1256, 2013.

47 Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P: 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.

48 Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG: Effect of helicobacter pylori eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: A meta-analysis. *Helicobacter* ;19:243-248, 2014.

49 Ono S, Fujishiro M, Hirano K, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Koike K: Retrospective analysis on the management of anticoagulants and antiplatelet agents for scheduled endoscopy. *J Gastroenterol* ;44:1185-1189, 2009.

50 Tytgat GN: The sydney system: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol* ;6:223-234, 1991.

51 Kimura K, Takemoto T: An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*, 3, pp 87-97, 1969.

- 52 Sakaki N, Momma K, Egawa N, Yamada Y, Kan T, Ishiwata J: The influence of helicobacter pylori infection on the progression of gastric mucosal atrophy and occurrence of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* ;7 Suppl 1:S59-62, 1995.
- 53 Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, Kameya A, Kano T: Atrophic gastritis and stomach cancer risk: Cross-sectional analyses. *Jpn J Cancer Res*;83:1041-1046, 1992.
- 54 Fukuta N, Ida K, Kato T, Uedo N, Ando T, Watanabe H, Shimbo T, Metaplasia SGfIEDoGI: Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: A prospective multicenter study. *Dig Endosc* ;25:526-534, 2013.
- 55 M K, H Y, S N: Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the reseach society for gastritis. *Dig Endosc*, 14, pp 138-151, 2002.
- 56 春間 賢, 加藤 元嗣, 井上 和彦, 村上 和成, 鎌田 智有: 胃炎の京都分類, 2014.
- 57 Nishibayashi H, Kanayama S, Kiyohara T, Yamamoto K, Miyazaki Y, Yasunaga Y, Shinomura Y, Takeshita T, Takeuchi T, Morimoto K, Matsuzawa Y: 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.
- 58 Watanabe M, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Yoshida T, Mukoubayashi C, Deguchi H, Enomoto S, Ueda K, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Tekeshita T, Mohara O, Ushijima T, Ichinose M: 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* ;131:2632-2642, 2012.
- 59 Kamada T, Shiotani A, Haruma K: [nodular gastritis and gastric cancer in young

adult]. *Nihon Rinsho* ;70:1807-1811, 2012.

60 Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, Sumioka M, Nishisaka T, Tanaka S, Inoue K, Chayama K: Five cases of nodular gastritis and gastric cancer: A possible association between nodular gastritis and gastric cancer. *Dig Liver Dis* ;34:819-820, 2002.

61 Kato T, Yagi N, Kamada T, Shimbo T, Watanabe H, Ida K, Gastritis SGfEEDoC: Diagnosis of helicobacter pylori infection in gastric mucosa by endoscopic features: A multicenter prospective study. *Dig Endosc* ;25:508-518, 2013.

62 Nomura S, Ida K, Terao S, Adachi K, Kato T, Watanabe H, Shimbo T, Gastritis RGfEoEDoC: Endoscopic diagnosis of gastric mucosal atrophy: Multicenter prospective study. *Dig Endosc* 2014.

63 den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, de Vries AC, den Hartog B, Ter Borg F, Biermann K, Kuipers EJ: Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy* ;45:249-256, 2013.

64 Eriksson NK, Färkkilä MA, Voutilainen ME, Arkkila PE: The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy* ;37:532-536, 2005.

65 Lash JG, Genta RM: Adherence to the sydney system guidelines increases the detection of helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* ;38:424-431, 2013.

66 de Vries AC, Kuipers EJ, Rauws EA: Helicobacter pylori eradication and gastric cancer: When is the horse out of the barn? *Am J Gastroenterol* ;104:1342-1345, 2009.

67 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G: The long-term impact of helicobacter pylori eradication on gastric histology: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* ;12 Suppl 2:32-38, 2007.

68 Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, Zhang G: Gastric atrophy and

intestinal metaplasia before and after helicobacter pylori eradication: A meta-analysis.

Digestion ;83:253-260, 2011.

69 Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Sato R, Uchida M, Abe T, Shiota S, Nakagawa Y, Mizukami K, Fujioka T: 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.