

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 七條智聖

胃癌は世界的には年に 100 万例が新たに診断され、男女とも癌死因の第 3 位を占める。西洋諸国での胃癌の 5 年生存率は 25% 以下であるが、本邦の 5 年生存率は 6 割を超え、中でも Stage I では 5 年生存率は 9 割を超え、早期発見が重要となる。

ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) は 1983 年に発見され、1994 年に Internal Agency for Research on Cancer によって definite carcinogen に分類された。*H. pylori* 感染は萎縮性胃炎、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、これを裏付ける疫学研究が多数報告されている。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 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、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。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、ほとんどは欧米の研究で、胃癌大国の本邦からの報告は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。

H. pylori 除菌療法が胃癌発生を抑える方向に働くことを認める意見が優勢であり、本邦では *H. pylori* 除菌療法が 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、内視鏡で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、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や高齢化に伴い、内視鏡所見による胃癌リスク分類が望まれる。

胃炎の分類としては Updated Sydney system など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ていない。本邦では萎縮性胃炎の分類が木村・竹本により提唱され、*H. pylori* との関連、および胃癌発生のリスク分類への有用性が報告されている。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、標準化を目的として胃炎の京都分類が提唱された。京都分類で定義された 19 項目の内視鏡所見の中で、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が、十分な臨床データがあるとは言えず、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。

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検査施行時に内視鏡的胃炎の評価を行った症例を対象とした。そのうち一部の症例では組織学的胃炎の評価も行った。

内視鏡所見の評価は内視鏡検査施行医（計16名）が、検査時にそれぞれ独立して行った。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、萎縮のあるものを木村・竹本分類に従って判定した。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、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。その他の4項目の所見については、有無を評価した。

組織学的胃炎の評価については、前庭部および体部大彎より1か所ずつ生検を施行し、当院の経験のある各病理担当医1名がUpdated Sydney Systemに基づいて評価し、OLGA分類およびOLGIM分類について解析した。

当院での*H. pylori*の感染診断は迅速ウレアーゼテスト、HE染色、および血清*H. pylori* IgG抗体にて行い、1つでも陽性のものを*H. pylori*陽性とした。希望者には除菌療法を施行し、除菌判定は除菌療法終了後2ヵ月以上経過してから尿素呼吸試験にて行った。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、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。

2013年8月から2014年9月に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、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。

内視鏡的胃炎評価を行った3392例の年齢の平均値は67.0歳、男女比は1:1で、614例18%は以前に除菌療法に成功していた。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。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($p=0.14$)、男性が73例86%と有意に多かった($p<0.01$)。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。

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ところ、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:1.03-2.3))およびびまん性発赤(オッズ比1.8(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

組織型別に分けると、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 ($p=0.07$)。 *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、同様の結果が得られた。

組織学的胃炎評価は 872 例で行い、年齢の平均値は 67.0 歳、男女比は 1 : 1 で、247 例 28% は以前に除菌療法に成功していた。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。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、高リスクとされる stage III, IV 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。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。

内視鏡所見と胃癌に関する横断的研究では、萎縮が進行するにつれて胃癌リスクが上昇した。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 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 ($p = 0.07$)、既報と矛盾しない。一方で、やはり未分化型癌との関連が報告されている鳥肌は全 3392 例中 23 例 (0.7%) にしか認めず、その有用性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が、単変量解析で胃癌との相関を示した。しかし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 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 とともにリスクが上昇する傾向を認めた。どちらが胃癌リスク分類に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。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。

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 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。あるいは欧米に比べ本邦では、萎縮や腸上皮化生の進展課程のより早期から胃癌が発生、また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。

本邦で 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* 除菌後の症例は増加しているが、本研究でも除菌成功後にも胃癌を認め、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、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。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。すなわち、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、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、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。