

除菌後胃癌のリスク因子 —萎縮・腸上皮化生—

平田喜裕

東京大学医科学研究所 先端ゲノム医学分野 准教授

胃粘膜の萎縮は、内視鏡で胃粘膜の褪色调、白色調変化および血管透見としてみられる胃炎の所見であり、病理学的には胃粘膜固有腺の減少と対応している。腸上皮化生は胃の上皮細胞が腸の上皮細胞に変化した病理所見であり、古くから胃癌との関連が指摘されてきた。これらの所見はピロリ菌感染症例では胃癌のリスク因子として知られているが、除菌後症例については十分にわかっていない。除菌後症例のみを対象としたコホート研究として、除菌直前の内視鏡所見をもとにその後の胃癌の発生を検討したところ、組織学的腸上皮化生があった症例、内視鏡的高度萎縮がみられた症例は高率に胃癌を発生することが明らかになった。これらの所見は除菌後においても有用な胃癌リスク因子と考えられ、除菌後フォローアップに有用である。また腸上皮化生は除菌後も短期間では消失しないため、胃癌のリスク因子として長期にわたって有用である可能性もあり、今後の研究の展開が期待される。

はじめに

萎縮は、内視鏡による胃粘膜の観察が可能になり診断されるようになった胃炎の所見である。胃壁、とくに粘膜層の菲薄化により胃粘膜の色調が褪色调、白色調に変化し、さらに進むと粘膜下層の血管模様が透けてみえる所見としてみられる。病理学的には胃粘膜の固有腺が減少、消失した状態であり、しばしば炎症細胞浸潤を伴う。*Helicobacter pylori* (ピロリ菌) 感染の場合には萎縮は前庭部から体部へ、一方自己免疫性胃炎では体部、穹隆部から胃角、前庭部へと進行する。腸上皮化生は胃粘膜固有の上皮細胞が腸上皮の形質をもつ細胞に置換された病理学的な変化である。ピロリ菌発見以前より胃癌の周囲粘膜に高頻度に併存していることが注目され、前癌病変ではないかと考えられていた。その後ピロリ菌感染

が炎症細胞浸潤、固有腺の減少(萎縮)を経て腸上皮化生を発生させるという胃炎モデルが提唱、そして動物モデルで証明され、ピロリ菌感染と胃癌をつなぐ粘膜変化であることが明らかになった。現在においても、腸上皮化生が前癌病変であるか傍癌病変であるかは議論中であるが、腸上皮化生の発生メカニズムはとくに分化型胃癌の発癌プロセスの解明の端緒となる可能性があり、精力的に研究されている。ピロリ菌感染によって生じる粘膜変化のうち炎症細胞浸潤は除菌によって速やかに消失し、萎縮も固有腺の再生によって改善することが病理学的に証明された。一方で腸上皮化生については除菌後短期間での消失はみられず、長期的にも消失するかどうか十分にわかっていない。そのためピロリ菌感染の既往を長期間にわたって示す粘膜変化ともいえる。

本書別項で説明されているように、胃癌のリスク因子

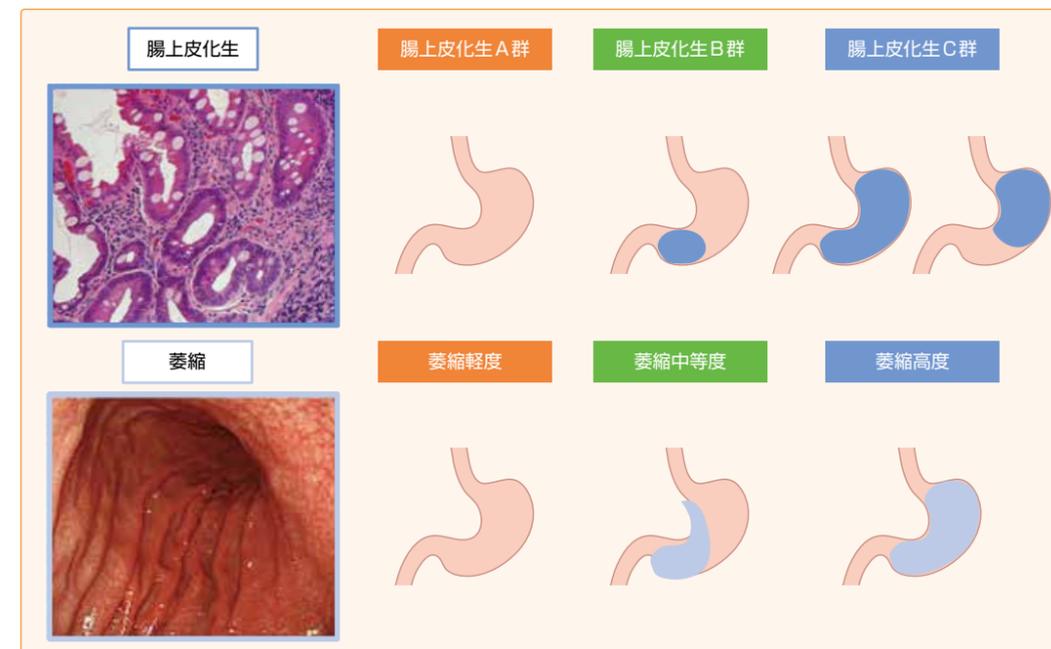


図1 腸上皮化生の分布、萎縮の広がりによる胃粘膜の分類

前庭部大彎および体中部大彎の生検の病理所見によって図のように分類した。腸上皮化生A群は前庭部体部ともに腸上皮化生を認めない、腸上皮化生B群は前庭部のみ腸上皮化生を認める、腸上皮化生C群は体部に腸上皮化生を認める群とした。

萎縮は内視鏡的に判定し、木村竹本分類でC0～C2を萎縮軽度群、C3～O1を萎縮中等度群、O2～O3を萎縮高度群とした。

は先行研究により明らかになってきた。ピロリ菌感染、男性、病理学的な腸上皮化生、内視鏡的な萎縮境界の進展、ペプシノーゲン (PG) 1/2比の低下などが胃癌リスク因子とされている^{1,2)}。われわれもピロリ菌感染胃粘膜の組織所見を検討して、既報と同様に好中球浸潤や腸上皮化生が胃癌リスクとなっていることを確認した³⁾。これら胃癌リスク因子研究の大部分はピロリ菌未除菌例を対象としており、前述のピロリ菌感染胃粘膜の変化を考えてもそれぞれ交絡しうる因子といえる。一方で、これらのリスク因子が除菌後も適用可能であるかは十分に検討されていない。保険診療として2000年に認可された除菌治療による胃癌抑制効果は、ようやく報告、認知されつつあるところである^{4,5)}。そしてこれらの研究によって除菌後胃癌症例が蓄積され、除菌後胃癌のリスク因子の解析が可能となってきた。

本稿では、われわれが除菌後症例のリスク因子について検討した研究などを紹介して、萎縮・腸上皮化生の意義について考えてみたい^{6,7)}。

除菌後症例の検討

われわれは、ピロリ菌除菌後における胃癌リスク因子を同定するためにコホート研究を行った(検討1)。対象

としたのは1998～2012年の間に内視鏡で慢性胃炎と診断され、組織学的に胃粘膜評価を受け、その後ピロリ菌の除菌に成功した患者573名である。患者は経年的に内視鏡でフォローされ、胃癌の診断をイベント発生、最終内視鏡試行日を打ち切りとした。初回の内視鏡試行時の年齢、性別、内視鏡診断、病理学的腸上皮化生分布、内視鏡的萎縮度とその後の胃癌発生との関連について Kaplan-Meier 法、ログランク検定による単変量解析、コックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析で検討した。初回内視鏡時に前庭部大彎および体中部大彎から生検を行い、腸上皮化生の有無について病理診断を行った。既報に従い、対象を腸上皮化生の分布によって

図1のように分類した。腸上皮化生A群は前庭部体部ともに腸上皮化生を認めない集団、腸上皮化生B群は前庭部のみ腸上皮化生がみられた集団、腸上皮化生C群は体部で腸上皮化生が認められた集団である³⁾。また内視鏡的な萎縮についても木村・竹本分類に従って診断し、C0, C1, C2を萎縮軽度群、C3, O1を萎縮中等度群、O2, O3を萎縮高度群とした(図1)。

初回内視鏡時の患者背景は、平均年齢58歳、男性56%、内視鏡診断は胃十二指腸潰瘍が284例(49%)、慢性胃炎が288例(50%)、その他1例であった。病理診断において(組織学的)腸上皮化生A群は399例(70%)、腸