

概要

令和元年度（第24回）
弘前大学医学部学術賞
特別賞受賞研究課題

Helicobacter pylori 感染症と胃がん撲滅へ向けての治療と予防に関する研究 (Treatment and prevention of gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection)

弘前大学大学院医学研究科 地域医療学講座
珍 田 大 輔

1. ESDとの出会いと研究のはじまり

内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection: ESD) は癌の一括切除をめざす内視鏡治療である。病変周囲をマーキングし、周囲粘膜を局注液で膨隆させ切開を行い、病変の粘膜下層を剥離し摘除する。私は2007年から3年間この ESD を青森市民病院で学ばせていただいた。早期胃癌の ESD の保険収載が2006年だったので、当時は ESD 手技の安全性と標準化が問われていた。

そこで早期胃癌の ESD の高齢者への安全性について、2004年4月～2009年3月の青森市民病院で施行した307例（75歳以上102例）の基礎疾患、治療成績、術中・術後管理を比較した¹⁾。

その結果、高齢者では高血圧症、虚血性心疾患、抗凝固剤の服用が有意に多く、治療成績では平均腫瘍径および切除標本径は有意に大きいが、施行時間や一括治療切除率に差はなかった。また、術中徐脈が有意に高率だったが、適切な管理により安全に ESD が行われ、術後合併症に差は認められなかった（表1）。以上より、高齢者に対する胃 ESD を安全に行うことは可能で、有用であることがあきらかとなった。

2. 内視鏡治療は身体的侵襲が少ないのか？

ESD の最大の利点は患者への侵襲が少ないこととされていたが、身体的侵襲に関する研究は未だなされていなかったため推定の域を出ず、その程度も不明だった。2012年より大学病院で勤務することとなったため、2つの方法で研究を行った。

①間接熱量計によるストレス係数²⁾

手術では侵襲により代謝が大きく変動し、ストレスの増加に伴い必要エネルギーも増加する。

そこで、ESD の侵襲度を評価するため、ESD 前後で間接熱量計により安静時消費カロリー (Resting Energy Expenditure: REE) と身長・体重から Harris-Benedict の式より基礎エネルギー消費量 (Basal Energy Expenditure: BEE) を測定した。REE = BEE × 活動係数 × ストレス係数の式を用いて、ESD 当日を1とした場合の翌日のストレス係数 = (翌日のREE/BEE) / (当日のREE/BEE) を算出した。

2013年7月～2014年5月に弘前大学医学部附属病院で ESD を施行された早期胃癌患者67例を対象に行った結果、ESD 翌日のストレス係数は1.08倍と有意に上昇した(図1)。胃癌の外科手術では手術翌日1.27倍へ上昇したとの既報があり、ESD では翌日のストレス係数は有意に上昇したが、程度は外科手術よりも小さかった。

②血清オプソニン化活性の変動³⁾

病原体や損傷組織などの異物は抗体や補体などによるオプソニン化を受け、効率よく好中球に貪食され、活性酸素種 (ROS) により処理される。この血清オプソニン化活性 (SOA) の上昇は好中球の ROS

表 1 早期胃癌に対する ESD の高齢者と非高齢者の比較

①基礎疾患				②治療成績			
	高齢者	非高齢者	有意差		高齢者	非高齢者	有意差
高血圧	65.7%	51.2%	p < 0.05	適応病変	49	102	
高脂血症	26.5%	20.5%	n.s.	適応拡大病変	51	84	n.s.
糖尿病	10.8%	20.5%	n.s.	適応外病変	9	23	
虚血性心疾患	21.6%	10.2%	p < 0.01	平均腫瘍径	23.5mm	20.1mm	p < 0.05
不整脈	8.8%	7.3%	n.s.	平均切除標本径	42.8 × 32.5mm	39.5 × 30.2mm	p < 0.05
脳梗塞	10.8%	7.3%	n.s.	平均施行時間	107分	109分	n.s.
肝硬変	0%	3.9%	n.s.	一括切除率	95.4%	96.2%	n.s.
慢性腎不全	0%	1.5%	n.s.	一括治癒切除率	87.2%	79.9%	n.s.
腹部手術歴	40.2%	32.7%	n.s.				
抗凝固剤の服用	30.4%	16.6%	p < 0.01				
③術中管理				④術後管理			
	高齢者	非高齢者	有意差		高齢者	非高齢者	有意差
血圧上昇	43.1%	47.8%	n.s.	酸素投与	30.4%	29.3%	n.s.
血圧低下	0%	0%	n.s.	発熱	2.0%	1.5%	n.s.
徐脈	15.7%	4.9%	p < 0.01	肺炎	0%	0.5%	n.s.
酸素投与	57.8%	57.6%	n.s.	深部静脈血栓症	0%	0%	n.s.
高度出血	0%	0.5%	n.s.	後出血	5.9%	4.9%	n.s.
穿孔	2.0%	2.9%	n.s.	内視鏡的止血処置 (予防的も含む)	16.7%	19.7%	n.s.
				遅発穿孔	0%	0.5%	n.s.

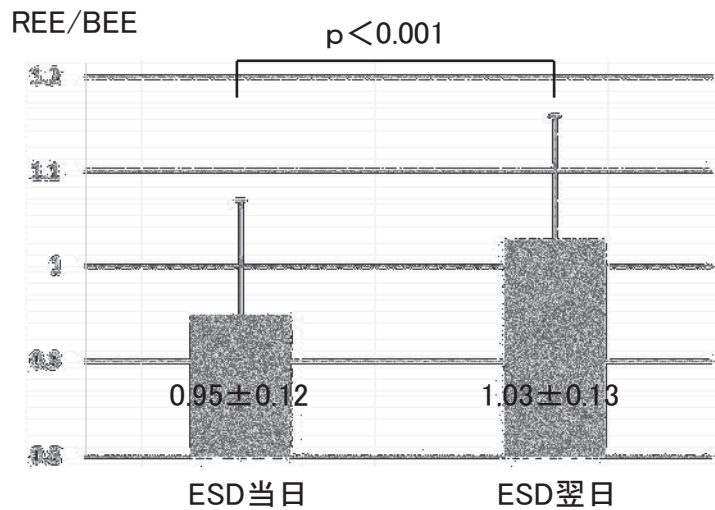


図 1 早期胃癌に対する ESD 周術期の REE/BEE

産生能の亢進と連動しており、酸化ストレスを生じやすい状態である。ケミルミネッセンス法により SOA は 2 種の発光増感剤 (Lucigenin: Lg, Luminol: Lm) で ROS を測定し、Lg による発光が強い場合好中球が産生する ROS の毒性が低いと推測され、Lm による発光が強い場合 ROS の毒性が高いと推測される。

2016年1月～2017年2月に弘前大学医学部附属病院で ESD を施行された早期胃癌患者87例の ESD 当

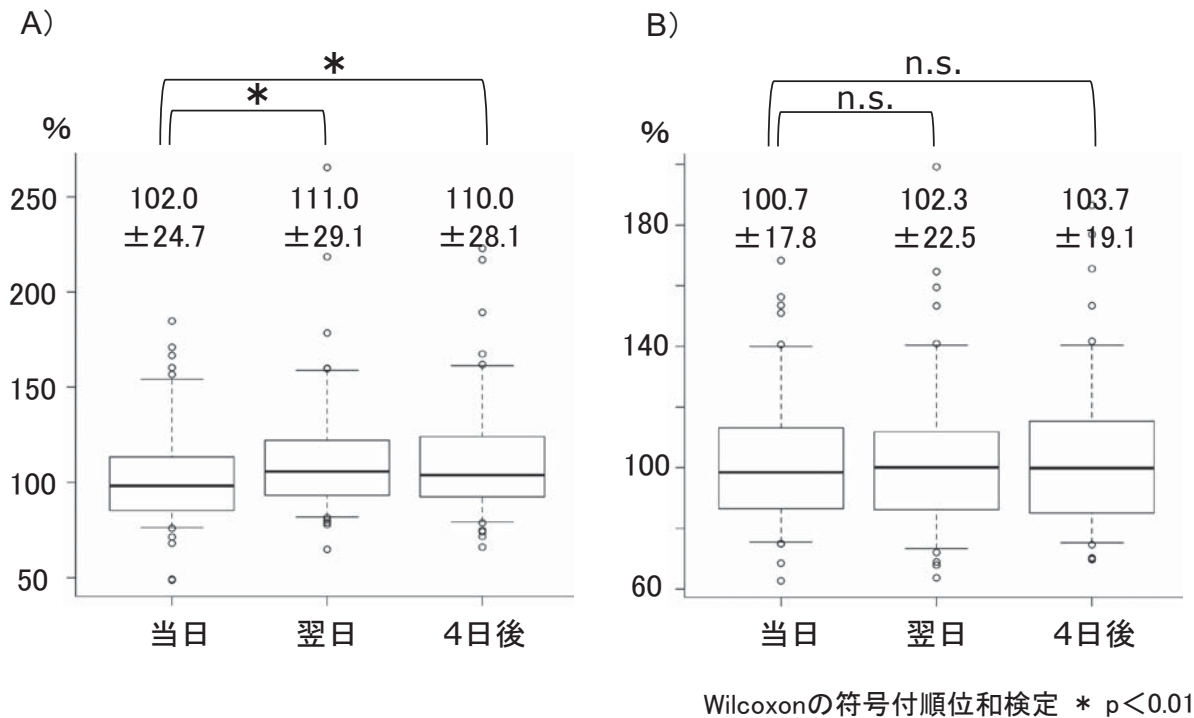


図2 ケミルミネッセンス法による血清オプソニン化活性の曲線下面積
(A: Lucigenin, B: Luminol)

日、翌日、4日後のSOAを測定した結果、Lgによる発光曲線下面積はESD翌日に有意に上昇し、4日後は翌日に比べ減少したが、当日に比べ有意な上昇が遷延していた。一方、Lmでは有意差がみられず、ESDでは身体的ストレスが認められるが軽度であることがあきらかとなった(図2)。

3. 青森県多施設共同研究“RINGO study”

しかしながら、胃癌の死亡者数を減らすには早期発見・治療(二次予防)だけでは限界があり、原因の排除(一次予防)が重要である。また、日本人の胃癌の大部分は*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)感染が原因であるため、*H. pylori*感染者を正しく診断し、早期に除菌を行うことこそが胃癌の撲滅に向けた最も有効な手段である。

青森県は全国的にも*H. pylori*感染率が高く、胃癌死亡率が高い。そのため、適切な除菌治療の普及および胃がんリスク検診を推進することにより、青森県の胃癌死亡を激減させる目的で多施設共同研究「ヘリコバクター・ピロリ除菌の普及と胃がんリスク別検診の推進」(Risk Investigation of Gastric cancer and Observation after eradication Study: RINGO Study)が2013年7月から始まり、1年間で約1200例登録された。胃がんリスク検診とは通称「ABC分類」と呼ばれ、血清抗*H. pylori* IgG抗体による感染診断とペプシノーゲン(PG)値による胃粘膜萎縮の有無を組み合わせ、胃癌の低リスク群であるA群から高リスク群であるD群まで4群に分類する方法であり、採血のみで簡単に施行できる。登録施設を受診した患者は胃がんリスク検診の他に、上部消化管内視鏡検査と症状の有無をみる改訂Fスケールを行い、*H. pylori*感染者は除菌した上で、5年間胃癌リスク別に経過観察するというもので、私が本研究の事務局を担当させていただいた。

その成果の一つとして、胃がんリスク検診のA群の中での*H. pylori*感染者を抽出する基準について報告した⁴⁾。

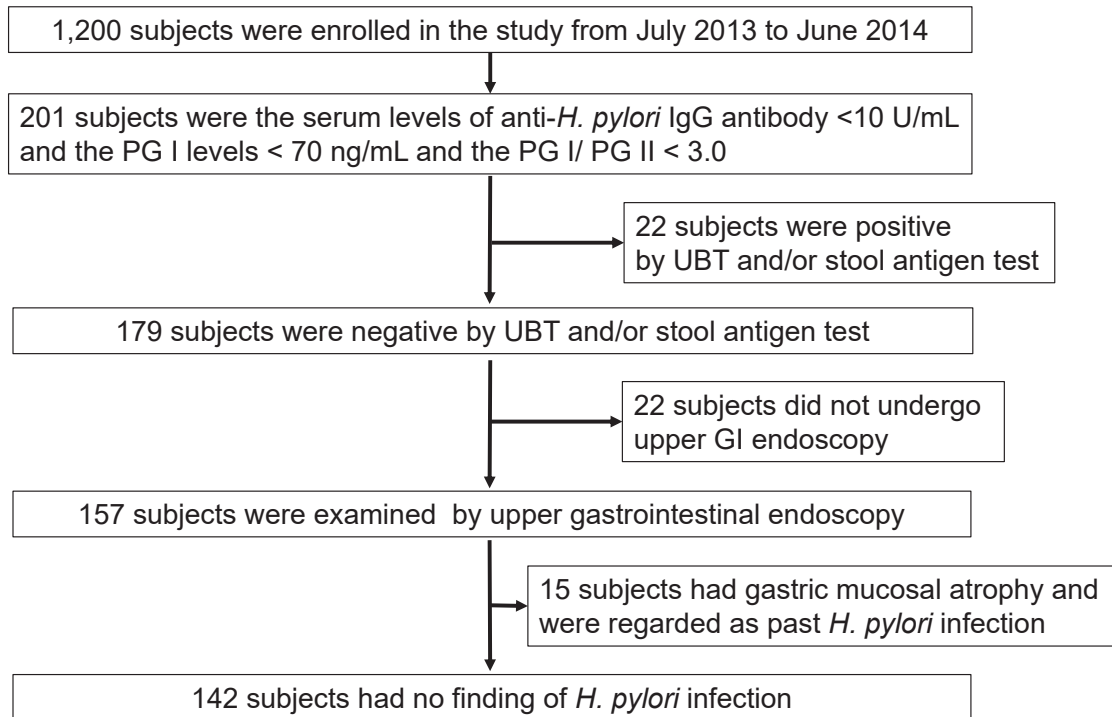


図 3 RINGO Study の A 群のフローチャート

A 群は、血清抗 *H. pylori* IgG 抗体陰性かつ PG 法で胃粘膜の萎縮なしの胃癌の低リスク群とされているが、課題の一つが「偽 A 群」と呼ばれる *H. pylori* 現感染者と既感染者が含まれることであり、未感染者（真の A 群）と比べ、胃癌リスクが高い。そこで「真の A 群」を正しく判定し、「偽 A 群」として内視鏡検査が必要な者を抽出する基準について検討した。対象は RINGO study で登録され、A 群に分類された 201 例とした（図 3）。なお、血清抗 *H. pylori* IgG 抗体（E-plate, 栄研化学）は 10 U/mL 未満を陰性とし、PG I < 70 ng/mL かつ PG I/II ratio < 3.0 を胃粘膜萎縮ありとした。

まず、A 群 201 例に尿素呼気試験または便中抗原検査による *H. pylori* 現感染の確認検査を施行した結果、陰性は 179 例だった。一方、22 例（10.9%）が陽性で、*H. pylori* 現感染者（偽 A 群）だった。

続いて確認検査で陰性だった 179 例のうち、上部消化管内視鏡検査を施行した 157 例の内視鏡所見から *H. pylori* 感染の有無を判定。その結果 142 例（90.4%）の内視鏡所見で *H. pylori* 感染所見がなく、未感染の「真の A 群」と考えられたが、15 例（9.6%）は *H. pylori* 感染所見を認め、既感染者と考えられた（偽 A 群）。

偽 A 群の特徴について検討すると、血清抗 *H. pylori* IgG 抗体（E-plate）のカットオフ値が 10 U/mL 未満を陰性としていたが、実際は 3 U/mL 未満が陰性で、3 U/mL 以上 10 U/mL 未満の「陰性高値」といわれる値の場合、過去や現在の *H. pylori* 感染例が多く含まれていた。また、真の A 群と既感染者の ROC 曲線より、*H. pylori* 感染を示す最適閾値を PG I 31.2 ng/mL 以下または PG I/II ratio 4.6 以下とした場合、感度 0.867、特異度 0.789 で良好だった（図 4）。

以上より血清抗体と PG のカットオフ値の見直しで偽 A 群を抽出し、内視鏡検査を追加することで、将来的に胃がんを減少させようと考えられた。

本結果は弘前大学職員や弘前市の胃がんリスク検診にも用いられている。

4. おわりに

現在では多くの企業や自治体で胃がんリスク検診が行われるようになったが、今後も協力していただ

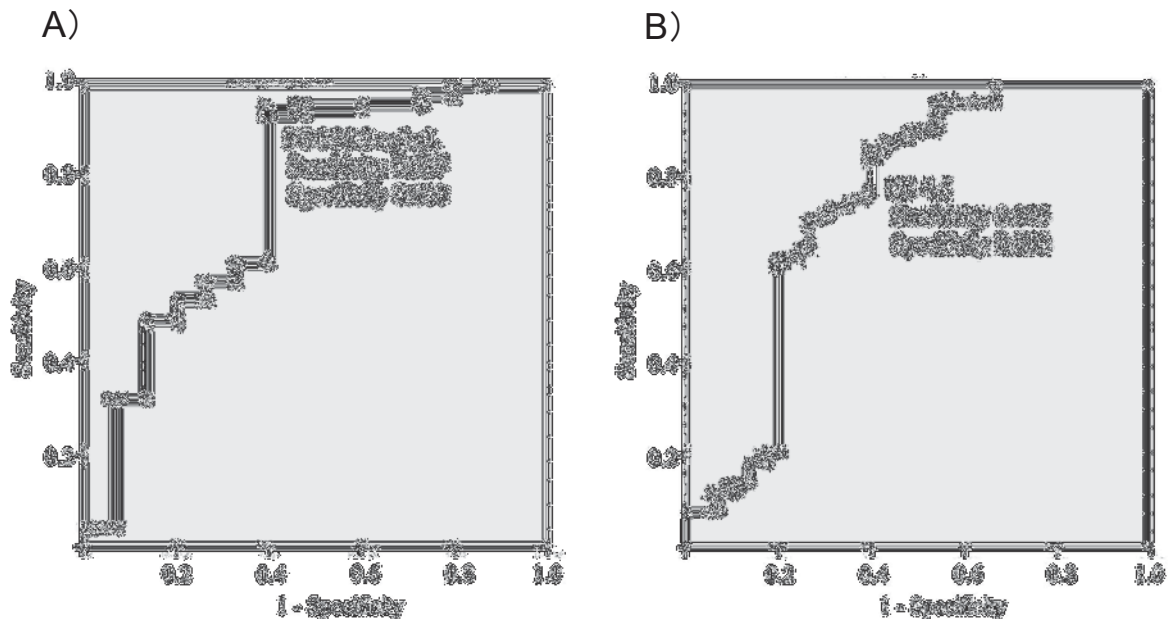


図4 真のA群と既感染者のROC曲線および最適閾値
(A: PG I, B: PG I/II ratio)

いた患者さんに成果を還元できる臨床研究を目標に、胃癌の内視鏡治療や予防に尽力していきたい。

文献

- 1) Chinda D, Sasaki Y, Tatsuta T, Tsushima K, Wada T, Shimoyama T, Fukuda S. Perioperative complications of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly Japanese patients 75 years of age or older. *Intern Med.* 2015;54:267-272.
- 2) Chinda D, Shimoyama T, Hayamizu S, Miyazawa K, Arai T, Yanagimachi M, Tsukamoto T, et al. Energy metabolism during the perioperative period of gastric endoscopic submucosal dissection. *J Clin Biochem Nutr.* 2017;61:153-157.
- 3) Arai T, Chinda D, Shimoyama T, Sawada K, Akitaya K, Miyazawa K, Akimoto N, et al. Influence of gastric endoscopic submucosal dissection on serum opsonic activity measured by chemiluminescence. *J Clin Biochem Nutr.* 2019;64:180-185.
- 4) Chinda D, Shimoyama T, Mikami T, Arai T, Chiba D, Sasaki Y, Komai K, et al. Serum pepsinogen levels indicate the requirement of upper gastrointestinal endoscopy among Group A subjects of ABC classification: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 2018;53:924-931.