

## 胃がん・大腸がんの早期診断と治療

～今、診療現場から伝えたいこと～

おおもと病院 磯崎博司

2014 年度WHOの報告では、日本の平均寿命は 84 歳であり、前年につづき首位を維持している。一方、日本でがんにかかった人は 80 万人を超え、35 年前の約 4 倍となっており、男性は胃がん、大腸がん、肺がんの順に、女性では乳がん、大腸がん、胃がんの順に多い。このように罹患率の高い胃がんと大腸がんの早期発見と治療について、診療現場から皆様に伝えたいことについて解説した。ここに講演内容の要旨を報告する。(伝えたい内容が多すぎて、胃がんに大半の時間を費やし、大腸がんに対する内容が少なくなったことを陳謝いたします。)

### 胃がんについて伝えたいこと：

要旨：昨年、胃癌の予防のため、ピロリ感染性慢性胃炎にピロリ除菌の保険適応がなされたのは画期的であった。これにより、診療現場は急速に変化している。まず、検診を受けてほしい。そして、胃炎があるようであれば、胃内視鏡を受け、胃癌がないことを確認し、ピロリ菌がいれば除菌してほしい。そうすれば早期で胃癌を発見できる率が高くなる。早期胃癌の一部は内視鏡で切除できる。しかし、リンパ節転移の危険があり、手術が必要とされる場合も多い。この場合、当院では、約 10cm の小手術創にて開腹、手術中、経口内視鏡を用い、腫瘍の周囲に色素を注入し、リンパ流とセンチネルリンパ節を検索、効率よくリンパ節郭清を行い、胃切除範囲を極力少なくし、術後のQOL（生活の質）の良い手術を行っている。

**胃の解剖：**胃の解剖と機能について概説した。

**ピロリ菌と胃がんについて：**胃に存在するヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）は 1983 年、オーストラリアのウォレンとマーシャルにより分離され、胃の大半の病気（急性胃炎、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃リンパ腫：MALT、胃癌）や特発性血小板減少性紫斑病などとの関連が明らかとなり、2005 年、彼らにノ

ーベル生理学・医学賞が授与された。このうち胃がんとピロリ菌についての画期的臨床的研究は日本でなされた。

ピロリ菌は 1994 年、I R A C により確定的な胃癌発生因子と認定されたが、臨床的には疑問視する向きもあった。上村直美ら（呉共済病院）は 1526 人を平均 7.8 年間前向きに観察に観察し、ピロリ感染者 1246 人中 36 人（2.9%）に胃がんが発生し、非感染 280 人には胃がん発生がなかったと報告し、世界に衝撃を与えた(The New England Journal of Medicine. 2001)。また、上村らを含む The Japan Gast Study Group は 544 例の早期胃癌の内視鏡切除例を、治療後ピロリ菌除菌療法を行った群と行わなかった群に分け、ランダム化比較試験を行った。3 年の経過観察にて、残った胃に癌が異時性に発生したもの割合をみると、ピロリ除菌を行わなかった群では 9.6% であるのに対し、除菌群では 3.6% であり、有意に 1/3 に減少していた。このように臨床的にもピロリ菌が胃癌の原因であること、除菌により胃癌の発生が抑制されることが証明された(The Lancet 2008)。

ピロリ菌の感染者は、現在日本では 3500~6000 万人とされている。感染経路としては、昭和 25 年頃より以前に生まれた人では井戸水感染が多く、感染率は約 80% と高く、2 歳までの感染が主たる原因とされている。しかし、最近の児童の感染率は約 5% と低く、家族内感染が主要原因を考えられている。

一方、目を世界に転じてみると、全世界の人口の約 50% がピロリ保菌者とされている。インドやアフリカでは保菌率は高いが胃癌の発生は少ない。これに対し東アジア（中国、韓国、日本など）では胃癌の発生が多い。歴史的にみると、人類は 10 万~5 万年前にアフリカで誕生し、この時ピロリ菌は人間に棲みついていて、そして、人類の移動とともにピロリ菌も変異したとされている。ピロリ菌は CagA 蛋白をもつ場合に、病原性が強くなる。CagA 蛋白は東アジア型と欧州型に分けられ、東アジア型場合特に病原性が強く、胃癌の発生と深く関与している。一方、十二指腸潰瘍患者はピロリ感染者でも胃癌が少ないとされており、この場合欧州型が多いとされる。

**ピロリ菌と胃内視鏡所見：**ピロリ菌感染のない胃では R A C (regular arrangement of collecting venules、集合細静脈) と呼ばれる胃体部のブツブツ所見がみられ、胃底腺ポリープなどもよくみられる所見である。これに対してピロリ菌感染胃では、胃潰瘍、十二指腸潰瘍がみられるほかに、幽門部の鳥肌胃炎、慢性胃炎による胃ひだの肥厚や粘膜の萎縮、腸上皮化生、過形成性ポリープ、胃癌の発生などがみられる。これらの内視鏡像を供覧した。通常、よく胃を観察すると、ピロリ感染のない胃、ピロリ感染胃、ピロリ除菌後胃などを肉眼的所見により区別することが可能である。

**ピロリ菌の検査法：**内視鏡を使う検査法と内視鏡以外の検査法がある。

**内視鏡生検検査法**：一般に感度がやや低い、すなわち偽陰性が多い（\*偽陰性：実際はピロリ菌がいるのににかかわらず、いないと判定すること）

#### **迅速ウレアーゼ試験 (rapid urease test, RUT)**

頻繁に使用される方法である。尿素と **pH** 指示薬が混入された検査試薬内に、胃生検組織を入れる。胃生検組織中にピロリ菌が存在する場合には、本菌が有するウレアーゼにより尿素が分解されてアンモニアが生じる。これに伴う検査薬の **pH** の上昇の有無を、**pH** 指示薬の色調変化で確認する。この検査によって本菌の存在が間接的に診断できる。欠点としては生検組織を採る部位により偽陰性となることがある。また、ピロリ菌量が少ない場合にも偽陰性となる。

**組織鏡検法**：生検組織内のピロリ菌を顕微鏡で観察する（ヒメネス染色）。ピロリ菌がいれば確実だが、偽陰性も多い

**組織培養法**：手間がかかり、感度が低いことから、特殊な場合（ピロリ菌の抗生物質に対する感受性をみる場合など）以外使われることはない。

**内視鏡以外の方法**：感度が高い

#### **尿素呼気テスト (urea breath test, UBT)**

<sup>13</sup>C-尿素を含んだ検査薬を内服し、服用前後で呼気に含まれる <sup>13</sup>C-二酸化炭素の量を比較する。本菌に感染していると、そのウレアーゼによって胃内で尿素がアンモニアと二酸化炭素に分解されて、呼気中の二酸化炭素における <sup>13</sup>C の含有量が非感染時より大きく増加するため、間接的な診断ができる。胃全体のウレアーゼをみるために感度が高い。また、除菌治療の効果判定の目的にも使用される。

#### **便中 H. pylori 抗原検査**

診断や研究用途に作られたピロリ菌に対する抗体を用いた抗原抗体反応による検査。この抗体が、生きた菌だけでなく死菌なども抗原（H. pylori 抗原）として認識し、特異的に反応することを利用し、糞便中 H. pylori 抗原の有無を判定する。非侵襲的に本菌の存在を判定できるという長所があり、感度も高く、除菌判定にもよく用いられる。

#### **血中・尿中抗 H. pylori IgG 抗体検査**

ピロリ菌が感染すると、本菌に対する抗体が患者の血液中に産生される。血液や尿を用いてこの抗体の量を測定し、ヘリコバクター・ピロリ抗体が高値であれば本菌に感染していることが認められ、ピロリ菌感染の有無を検索するスクリーニング検査として現在最も一般的な方法。しかし、除菌後の抗体価低下には時間がかかるため、除菌判定には適していない。

**ピロリ菌の除菌療法と保険適応について：**

## ヘリコバクター・ピロリの除菌療法の保険適用は

2000年11月： 胃潰瘍と十二指腸潰瘍

2010年6月： 胃 MALT リンパ腫、

特発性血小板減少性紫斑病

早期胃癌 E S D（内視鏡的粘膜下層剥離術）後

2013年2月： 慢性胃炎

となり、前述のように、胃癌予防のため保険適応が慢性胃炎にまで拡大された。

なお、ピロリ除菌により胃癌発生が抑制可能な割合の推定値は、男女とも30台前に除菌を行うとほぼ100%予防可能であり、男性は、40台で93%、50台76%、60台50%、70台以上45%であった。また、女性は男性より明らかに高く、40台98%、50台92%、60台84%、70台以上でも73%予防可能であるとされている。

ここで、注意してほしいのは、胃内視鏡検査を受け、ピロリ感染性慢性胃炎と診断された人が保険適応となることである。保険を使ってピロリ菌の検査のみはできない。これはその時点で胃癌の存在を否定しておくことがより大切だからである。

## ピロリ菌の除菌療法

1次除菌としてプロトンポンプ阻害薬と2種類の抗生物質（アモキシシリン、クラリスロマイシン）を1週間投薬する。これで除菌が成功する率は70-80%程度である。除菌は不成功の場合には、2次除菌として、クラリスロマイシンの代わりにメトロニダゾール（抗トリコモナス薬）を用いて、さらに1週間行う（この間飲酒を避ける）。2次除菌では1次除菌が失敗した人の80-90%の人に除菌を行うことができるので、全体としては除菌を試みた人の95%以上に除菌することができる。除菌薬服薬中は軟便、味覚異常などの副作用が見られる場合軽い場合は続ける、忘れずに服薬することが大切である。アレルギー症状がみられる場合は中止する。3次除菌は現在検討中であり、保険適応とはなっていない。抗生物質はニューキノロン系が注目されている。

一旦除菌が成功した場合の再感染は1%以内とされている。

## 胃がんの検診

残念ながら胃がん検診受診率は20%程度である。

胃がん検診のガイドラインでは、胃 X 線検査が対策型検診及び任意型の検診として胃 X 線検査を推奨されている（推奨グレードB）。まず、検診、胃 X 線検査を受けることが大切である。最近では、慢性胃炎などの所見を積極的に診断するようになっている。

一方、胃内視鏡検査、ペプシノーゲン法、ヘリコバクターピロリ抗体法は証拠不十分として対策型検診としては推奨されてはいない。対策型検診では、不利益がないことが最優先されるからである。

しかし、現在、任意型の検診としてペプシノーゲン法、ヘリコバクターピロリ抗体法は胃内視鏡検査と組み合わせて急速に普及しつつある。

### ペプシノーゲン法

ペプシノーゲンとは胃液中に分泌される蛋白分解酵素ペプシンの前駆体であり、ペプシノーゲンⅠ（PGⅠ）とペプシノーゲンⅡ（PGⅡ）に大別される。PGⅠは主として胃底腺の主細胞より分泌され、PGⅡは胃底腺の他に噴門腺、幽門腺、十二指腸腺に存在し、両者とも血中に存在している。胃粘膜の萎縮が進むにつれ、胃底腺領域が縮小していくためPGⅠの量やPGⅠとPGⅡの比率が減少する（ペプシノーゲン陽性）。血清にてこの度合を測定し、胃全体の萎縮の進行度より、胃癌の高危険群をスクリーニングする方法である。

### ABC検診

最近、注目を集めている方法である。血清を用いペプシノーゲンとピロリ菌抗体検査を行い、以下の4群に分ける。

**A群：**ピロリ陰性、ペプシノーゲン陰性

粘膜の萎縮はなく、胃癌はほとんど発生しない。

**B群：**ピロリ陽性、ペプシノーゲン陰性

粘膜の萎縮変化は弱く、胃癌の発生は少ない。除菌によりA群に近い状態となる。

**C群：**ピロリ陽性、ペプシノーゲン陽性

胃粘膜の萎縮は明瞭であり、胃癌は発生の危険性は高い。

**D群：**ピロリ陰性、ペプシノーゲン陽性

ピロリ感染が長時間続き、腸上皮化生が進み、ピロリ菌が住めなくなった状態であり、胃癌発生の危険はもっとも高い。ピロリ菌がいないと誤って安心する場合があります。注意を要する。

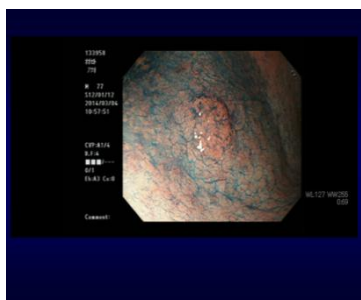
**B，C，D群はすべて除菌を行う。重要な点はピロリ菌を除菌しても、頻度が低くなるものの胃癌発生の危険があり、定期的な内視鏡によるフォローアップを行うことである。**

前述の上村は、今後、主流となりうる胃癌リスク検診としては、30歳未満にはピロリ抗体検査、30歳以上には胃の健康度（ABC）検診を行い、異常者には内視鏡を行い、ピロリ除菌を行うべきとしている。

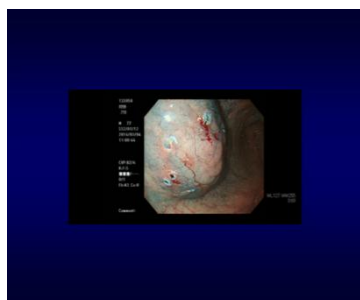
## 早期胃癌の治療

### 内視鏡的切除

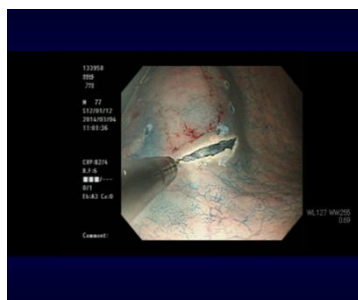
早期胃癌のうち、リンパ節転移がほとんどないと診断される場合には内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）を行い、粘膜癌を一括切除する（図1abcd）。病理学的な検索の結果、リンパ節転移の可能性があり手術が必要となる場合もある。



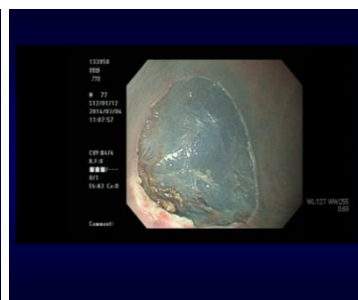
〈 図1 a 〉



〈 図1 b 〉



〈 図1 c 〉



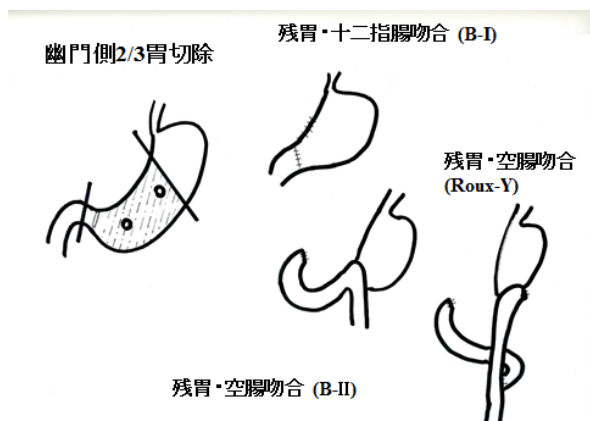
〈 図1 d 〉

### 手術

リンパ節転移の可能性のある早期胃癌が対象となる

#### 通常手術

開腹手術でも、腹腔鏡下手術でも、リンパ節郭清を伴った幽門側 2/3 胃切除や胃全摘（病変が胃上部の場合）が行われる。幽門側 2/3 胃切除とその再建法を図2に示す。



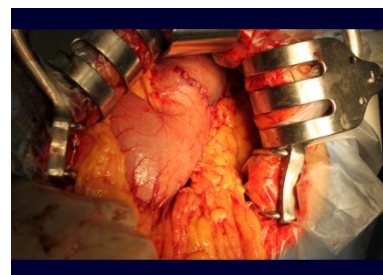
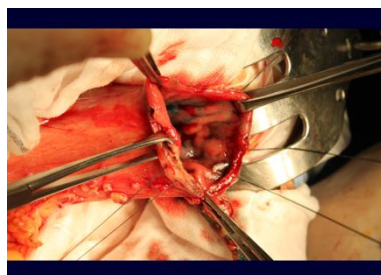
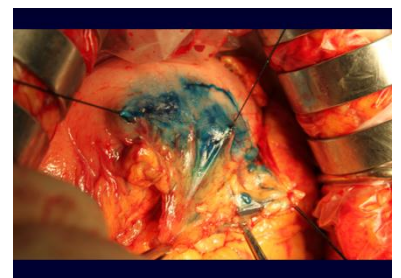
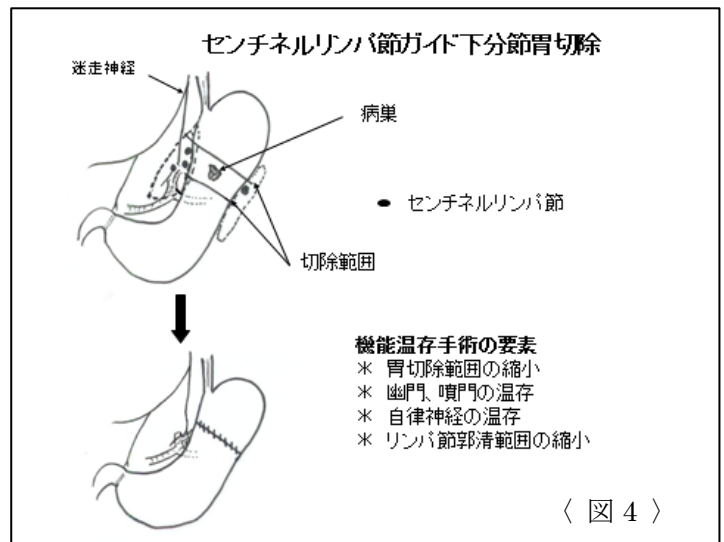
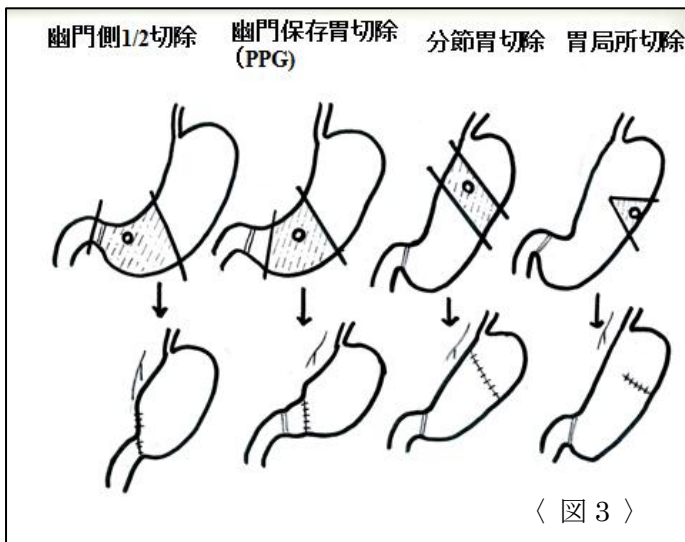
〈 図2 〉

#### 当院の機能温存胃切除術（センチネルリンパ節利用）

当院では術後のQOL（生活の質）向上のため、約10cmの小切開で行う機能温存胃切除を行っている。これは、手術中に経口内視鏡を用いて、病変部周囲の粘膜下に色素を注入、染色されるリンパ節（センチネルリンパ節）とリンパ流を詳細に観察し、リンパ節を術中迅速病理診断に提出しつつ、リンパ転移の可能のあるリンパ領域を選択的に郭清するという方法と胃周囲の自律神経を温存し、機能保持を計る方法を組み合わせたものである。その術式を図3、4に

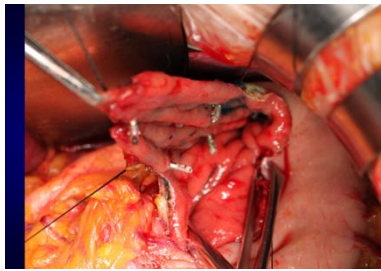
示す。実際の胃上部癌の局所切除を胃大彎側の場合（図 5 abcde）と小彎側の場合（図 6 abcd）を示す。【\*胃癌におけるセンチネルリンパ節の有用性については、磯崎（発表者）らの岡山大学第一外科での多施設共同研究(Gastric Cancer 2004)、慶応大学 北川らの多施設共同研究(Journal of Clinical Oncology 2013)により証明されており、今後も発展が期待できる】

図 7 は術式別に術前の体重を 1 とした場合の体重比を示したものであるが、機能温存手術では、胃全摘や 2/3 胃切除に対して、有意差をもって元の体重近くを維持している。また、術前と比較した食事摂取量も多い（図 8）。また通常胃切除後では、急速に食物が腸に落下することにより起こりやすい動悸や眩暈などのダンピング症状も少ない（図 9）。

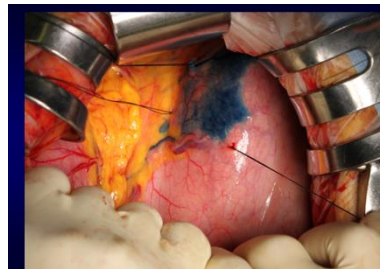




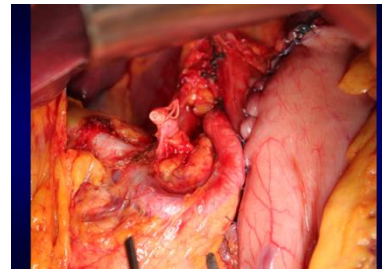
〈 図 6 a 〉



〈 図 6 b 〉



〈 図 6 c 〉



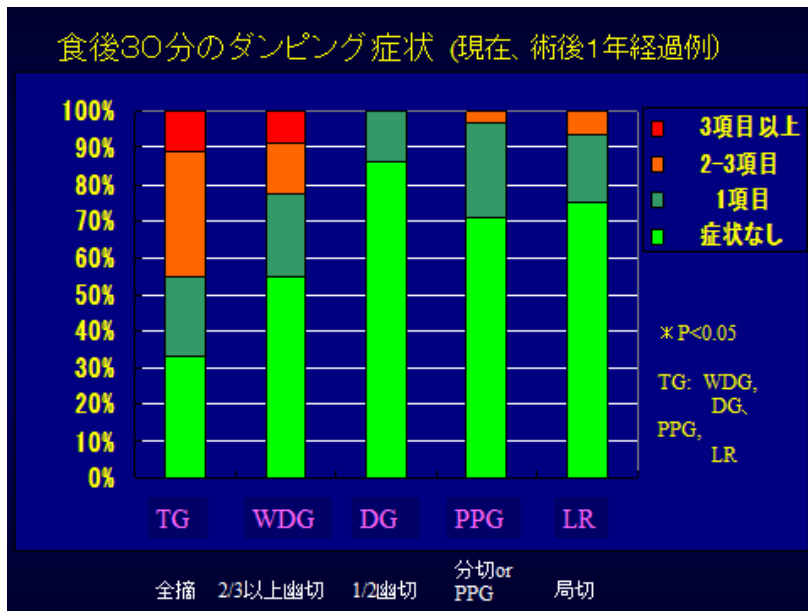
〈 図 6 d 〉



〈 図 7 〉



〈 図 8 〉

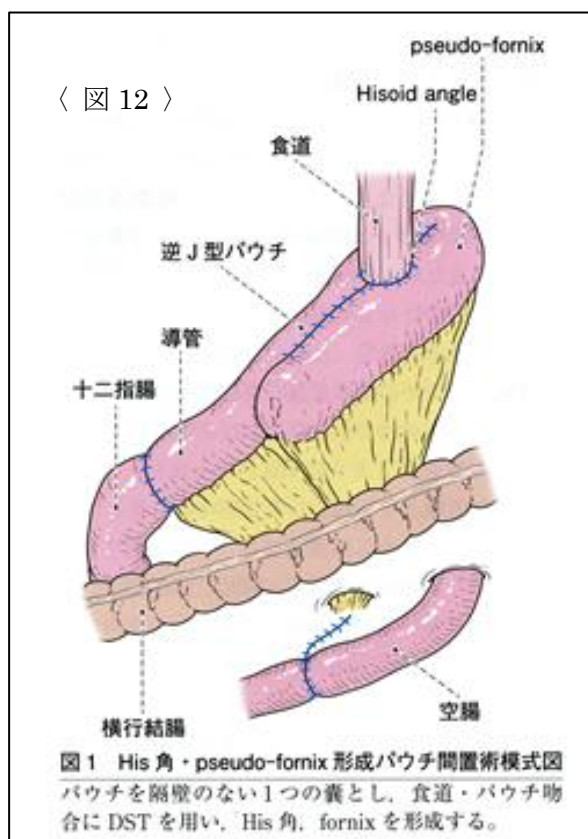
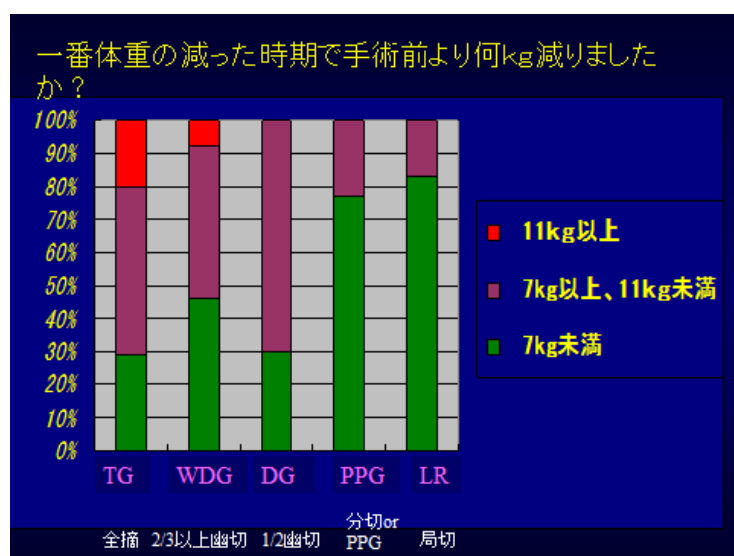
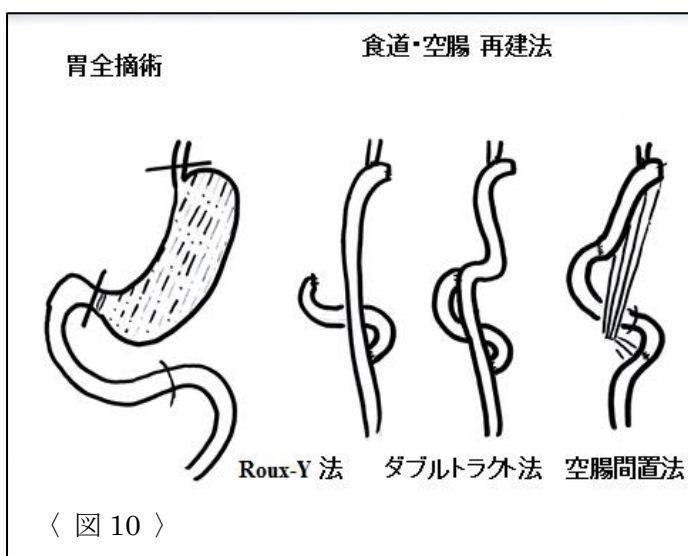


〈 図 9 〉



## 進行胃癌の治療

進行胃癌では、根治のためには胃全摘をしなければならない場合もしばしばある。胃全摘術後の再建方法には図 10 のような方法がある。Roux-Y 法が一般的であり、ほとんどの病院で行われている。当院では Roux-Y 法の他に、食物が十二指腸を通過するダブルトラクト法を積極的に採用してきた。胃全摘後の体重は平均して術前の 87% である。しかし、術後の最大の体重減少をみると、胃全摘のうち約 7 割が、術後 7 kg 以上の体重減少に悩んでいたことがわかった(図 11)。そこで、最近では空腸で胃袋を作る空腸パウチ間置法を採用して(図 12)、術後の QOL の向上を目指している。



## 大腸がん早期診断と治療

前述のように時間の関係で、検診の重要性と内視鏡的治療についてのみ言及した。

## 大腸癌について伝いたいこと

便潜血反応は、大規模な比較試験において有効性が証明されている大腸癌検診法である。ぜひ、検診を受けてほしい。また、便潜血反応陽性であれば、かならず大腸内視鏡検査をしてほしい。そうすれば内視鏡的切除術のみで根治できる可能性が高いし、手術が必要となっても治癒率が高い。

## 大腸がん検診について

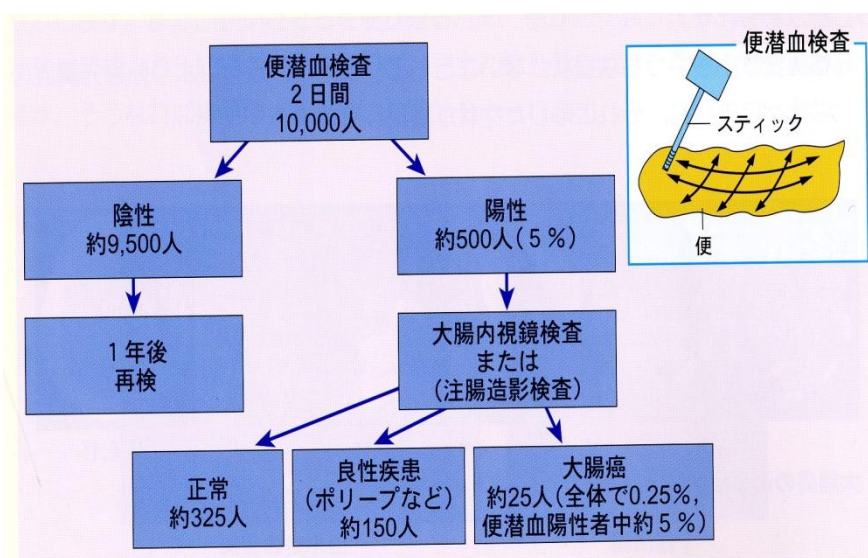
大腸がん検診ガイドラインでは

“便潜血検査（免疫法）は推奨グレードAであり、死亡率減少効果を示す十分な証拠があることから、対策型検診及び任意型検診における大腸がん検診として、便潜血検査（とりわけ免疫法）を強く推奨”と記してある。なお、便潜血反応とは、肉眼的には認識できない血液を検出する方法である。

この根拠となっている論文は1993年 *The New England Journal of Medicine* に Mandel らにより *The Minnesota Colon Cancer Control Study* として発表されたものである。この研究は1975年から1977年まで、50歳～80歳の米国、ミネソタ州の住民46551人が参加し、便潜血反応による検診を毎年行う群、隔年行う群、行わない群の3群に分け、ランダム化比較試験を行ったものであり、13年の観察を行ったものである。その結果、大腸癌による死亡率をみると、毎年便潜血反応を行った場合は、行わなかった群の大腸癌死亡を有意に33%減少させ、便潜血反応の有用性が証明された。さらに、彼らは、18年の観察結果を2000年、同 *Journal* に発表した。その結果では、大腸癌の発生率をみると、毎年群でも、隔年群でも、便潜血反応を行った群の大腸癌発生率は、行わなかった群の発生率より有意に減少していた。この結果の説明として、便潜血陽性者は大腸内視鏡検査を受けており、前癌病変と考えられるポリープ（線種）が内視鏡的に切除されたためであろうと推察している。これらの2論文により大腸癌に対する便潜血反応の有効性が証明されたことになる。

通常、日本での大腸がん検診に用いられている便潜血検査は、ヒトヘモグロビンに対する抗体を用いて便中の出血を検出する方法である（免疫法）。2日間

の便の検体を検査する2日法が行われる。40歳以上の無症状の10000人における結果では、約5%の500人ほどが陽性になると考えられ、これら500人が大腸内視鏡検査などの検査を行うとうち約5%（25人）に癌が認められ、そのうち50%以上が早期癌とされている（5%ルール？ 5のルール？）。なお、便潜血反応陽性のうち約65%（約325人）には異常がなく、約30%（約150人）には良性疾患（ポリープ、炎症性大腸疾患、痔核など）が認められるとされている（図13）。表1は便潜血反応陽性にて当院で大腸内視鏡を行った結果である。癌発見率は6.3%、癌の内視鏡切除率は44.4%であり、近似した結果となっている。



〈 図 13 〉

大腸がん検診としての便潜血検査（検診受診者 10,000 人に対する陽性率）

大腸がん精密検診（便潜血陽性）検査結果		おおもと病院		
	2010年	2011年	2012年	
精検受診患者数 ①	228	275	360	
ポリープ（内視鏡的切除）	44	59	88	
上記のうちポリープ癌 ②	7	10	7	
癌開腹手術 ③	14	8	8	
(②+③)/① (%)	9.21	6.55	4.17	

がん発見率 6.26 %      がん内視鏡切除率 44.4 %

〈 表 1 〉

## 大腸検査法

大腸内視鏡の手技、ポリープ切除について供覧した。

また、将来導入されるであろうCTを使った大腸検査法（CTC）についても触れた。

今回は大勢の皆様に参加していただき、誠にありがとうございました。すこし難しかったかもしれませんが、本講演がすこしでも皆様の健康を維持することに役立てれば幸いです。