一 綜 説 一

胃潰瘍と胃癌

松倉 則夫¹⁾ 恩田 昌彦¹⁾ 加藤 俊二¹⁾
徳永 昭¹⁾ 山下 精彦²⁾ 内藤 善哉³⁾

¹⁾日本医科大学外科学第1教室

²⁾日本医科大学北総病院外科

³⁾日本医科大学病理学第2教室

Gastric ulcer and cancer

Norio Matsukura¹⁾, Masahiko Onda¹⁾, Syunji Kato¹⁾,
Akira Tokunaga¹⁾, Kiyohiko Yamashita²⁾ and Zenya Naito³⁾

¹⁾First Department of Surgery, Nippon Medical School

²⁾Department of Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

³⁾Second Department of Pathology, Nippon Medical School

はじめに

胃潰瘍と胃癌との関係は、時代により密接な関係が強調された時期と、関係がないことが強調された時期が変遷してきている。かつては胃潰瘍は胃癌になりやすいと考えられていたものが、胃癌に認められる潰瘍は癌が潰瘍化したもので胃潰瘍と胃癌とは関係がないと認識されるようになった(表1)¹⁾。この胃潰瘍癌(Ulcuskarzinom)論争は、(1)組織学的に潰瘍癌と判定することは極めて困難であること、(2)胃潰瘍癌が存在しても、その頻度は極めて低く、慢性潰瘍あるいは潰瘍瘢痕の前癌性の意味は極めて小さいということで決着した¹⁾。しかし、実地臨床上是胃潰瘍と胃癌とはまず除外診断が求められる関係にある。元来、日本人には胃潰瘍も胃癌も多く、その理由として食生活、とくに食塩の過剰摂取が指摘されてきた²⁾。近年の胃内 *Helicobacter pylori* (ヘリコバクター・ピロリ) の発見とその研究の進展から、この菌が胃潰瘍と胃癌の両方に関与することを明らかとなり、またこの両疾患の緊

密な関係が注目されている^{3,4)}。また、酸分泌抑制剤は世界で最も使用されている薬剤であり、胃癌は日本での癌死亡原因の第1位であることが示すように、両疾患とも日常診療で対象となることが多い疾患でもある。

胃潰瘍と胃癌の環境因子と宿主因子

胃潰瘍から胃癌となるという仮説は否定されているが、胃潰瘍、胃癌とも環境因子と宿主因子が絡まった多因子性遺伝疾患としてとらえることができる。胃癌の発生は正常胃粘膜から胃癌に至るまでに多段階の粘膜変化を伴う(表2)⁵⁾。この多段階胃粘膜変化は長期間に緩やかに進行する。Correa ら⁶⁾はコロンビアの胃癌多発地域での研究で、正常胃粘膜あるいは表層性胃炎から慢性萎縮性胃炎へは年率1.7%、腸上皮化生へは0.9%、dysplasia へは0.7%進行すると報告している。これらの胃粘膜の変化のなかで、萎縮が最も重要であり、腸上皮化生は前癌性変化と考えられている^{7,8)}。

表1 潰瘍癌の研究史(文献¹⁾を改変)

発表年	発表者	発表内容
1883	Hauser	Ulcuskarzinom の1例
1910	Hauser	潰瘍癌の組織基準
1905	山極	胃癌発生論で潰瘍癌の頻度は41.9%
1961	大田	組織判定基準を発表。頻度は59.5%
1966	村上	良性、悪性サイクルを発表
1971	中村	微小癌を研究。胃癌に見られる潰瘍病変の大部分は二次的変化
1976	大原	潰瘍癌の頻度は全早期癌の2.0%

表2 胃癌の多段階発癌過程(文献⁵⁾を改変)

我々が、性と年齢を合わせた case-control study で検索した胃粘膜萎縮の相対危険度 (odds 比) は、表層性胃炎を 1 とすると、慢性萎縮性胃炎では 7.35、胃癌では 15.1 と有意に高く、胃潰瘍では 1.00 と変わらず、十二指腸潰瘍では 0.60 と低下した。環境因子としては *H. pylori* の胃内持続感染が最も重要である。*H. pylori* が慢性胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃リンパ腫、そして胃癌まで種々の疾患と何故関連するのかは未だ不明であるが、*H. pylori* の菌種の差から説明することは難しい⁹。Blaser ら¹⁰は *H. pylori* に感染した年齢が疾患を決定する。すなわち、若年時に *H. pylori* に感染すると胃癌あるいは胃潰瘍になり易いという仮説を出している。

一方宿主因子として萎縮粘膜を有する胃内で合成され、胃発癌との関係が以前より指摘されているニトロソ化合物⁵の代謝活性化に個人差があることから、代謝活性化に関与する遺伝子 CYP1A1 (cytochrome p450 1A1)、同不活化因子 GSTM1 (glutathion-S-transferase M1)¹¹の遺伝子多型を胃潰瘍と胃癌症例で検討した。結果は両群間で有意差を認めなかった。癌遺伝子の一つである L-myc、癌抑制遺伝子の一つである p53 の遺伝子多型についても検討したが、両群間に有意差を認めず逆に両疾患の宿主因子が共通している可能性が示唆された。

十二指腸潰瘍と異なり、胃潰瘍は胃癌と共通の因子により惹起されている可能性が高く¹²、それぞれの因子により十二指腸潰瘍は non-atrophic diffuse antral gastritis (非萎縮性汎幽門部胃炎) を背景粘膜に、胃潰瘍は multifocal atrophic gastritis (多中心性萎縮性胃炎) を背景粘膜に発生すると報告されている (図 1)¹³。この multifocal atrophic gastritis は胃癌になりやすい胃粘膜でもある。

non-atrophic diffuse antral gastritis
(非萎縮性汎幽門部胃炎)

multifocal atrophic gastritis
(多中心性萎縮性胃炎)

図 1 胃潰瘍と十二指腸潰瘍の背景胃粘膜の相違 (文献¹³を改変)。十二指腸潰瘍は non-atrophic diffuse antral gastritis を胃潰瘍および胃癌は multifocal atrophic gastritis を背景粘膜に有することが多い。

切除胃における胃潰瘍と胃癌

一つの胃に胃潰瘍と胃癌が併存することは珍しくない。我々の検索では早期癌の 5.6% に認めた。臨床的には、胃潰瘍の良悪性の鑑別とともに、胃潰瘍を切除胃に含めるのが問題となる。切除胃における両者の存在部位には興味深い関係があり、胃潰瘍が口側、胃癌が肛門側に位置することが多い。背景粘膜は広汎な腸上皮化生を有する萎縮胃粘膜で、肛門側より進展する萎縮のフロントに潰瘍を認め、萎縮胃粘膜に囲まれて胃癌が存在するという組織像が典型的である。同一胃での癌と潰瘍病変における癌および増殖関連遺伝子の発現を組織化学的に検索すると、癌抑制遺伝子 p53 蛋白は癌巣部にのみ、ストレス蛋白である Hsp 60, Hsp 70, Hsp 90 の発現は癌巣部と潰瘍部の両者に認め、trefoil ペプチドの一つであり、組織修復と細胞増殖に関与する pS 2^{14,15}は潰瘍の再生上皮に強く発現した。

胃潰瘍治療と胃癌発生

これまで述べてきたように、胃粘膜萎縮は胃癌発生の最大の危険因子であるが、*H. pylori* の発見以来胃粘膜萎縮が再び注目されている。その理由は *H. pylori* 感染が表層性胃炎から萎縮性胃炎まで進行させるという、実験的¹⁶および臨床的なデータが蓄積されたからである。ところで、胃潰瘍の治療には H₂-受容体拮抗剤やプロトンポンプインヒビター (PPI) で治療し、その後長期間 H₂-受容体拮抗剤で維持療法を行うというのが現在日本で行われている標準的治療法である。最近、この酸分泌抑制剤で長期間維持療法をする、あるいは迷走神経切離術後に胃粘膜萎縮が進行するといういくつかの報告が出され注目されている¹⁷ (図 2)。Kuipers ら¹⁸は逆流性食道炎の患者を手術的に治療 (Fundoplication) し、減酸処置を行わなかった群と、PPI (Omeprazole) で平均 5 年間治療した群とを比較した。観察開始時は両群とも全く胃粘膜萎縮を認めなかったが、5 年後には手術群では 1 例も萎縮を認めなかったのに対し、PPI 投与群では *H. pylori* 感染がない場合は 2/46 (4.3%)、*H. pylori* 感染を認める場合は 18/56 (32%) の患者で萎縮を認めたと報告している。この様に胃酸分泌の持続的抑制は胃粘膜萎縮を進行させ、*H. pylori* が存在する場合はさらに萎縮が進行する。現在 *H. pylori* 治療が保険適応されておらず、胃潰瘍患者の約 80% が *H. pylori* に感染している現状では、長期間の酸分泌抑制剤の使用は胃粘膜萎縮を進行させ、胃癌の発生頻度を高めている可能性がある。事実日本でも H₂-受容体拮抗剤を長期投与された難治性

図2 meta-analysis による萎縮の進行度の模式図 (文献¹⁷⁾改変)。胃酸分泌抑制剤状態では萎縮が約60%速く進行する。

図3 胃潰瘍、十二指腸潰瘍および胃癌との関係の模式図。胃潰瘍と胃癌は胃粘膜萎縮という共通の背景粘膜を有して発生するが、十二指腸潰瘍は異なる。日本人では十二指腸潰瘍患者が加齢とともに胃粘膜萎縮を来して胃潰瘍を発生し、胃十二指腸潰瘍となることも少なくない。胃潰瘍からの癌化（潰瘍癌）の頻度は極めて低い。

胃潰瘍患者から発生した胃癌症例が報告されている¹⁹⁾。

おわりに

胃潰瘍と胃癌との関係は、胃潰瘍から胃癌になる precancerous な関係ではなく、胃潰瘍と胃癌が共通のルートを通過する paracancerous な関係にあると考えられる (図3)。その共通な危険因子として、*H. pylori* 感染により惹起される慢性活動性胃炎と、その結果としての胃粘膜萎縮が最も重要である。*H. pylori* が存在すると胃酸分泌抑制剤による胃潰瘍治療で萎縮が進行するという事実は、胃癌の発生頻度の高い日本では問題であり、胃潰瘍を感染症として治療することが胃癌発生の予防の意味からも重要であろう。

この研究の一部は文部省科学研究費補助金および厚生省がん研究助成金によった。

文 献

1. 柳澤昭夫, 加藤 洋: 潰瘍癌. “日本の胃癌” (胃癌研究会編). 1996; pp653—654, 金原出版, 東京.
2. Stemmermann G, Haenszel W, Locke F: Epidemiologic pathology of gastric ulcer and gastric carcinoma among Japanese in Hawaii. J Natl Cancer Inst 1977; 58: 13—20.
3. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Diseases. NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65—71.
4. International Agency for Research on Cancer: World Health Organization: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Human 1994; 61: 218—220.
5. Correa P: A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48: 3554—3560.
6. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, Tannenbaum S, Collazos T, Ruiz B: Gastric precancerous process in a high risk population: Cohort follow-up. Cancer Res 1990; 50: 4737—4740.
7. Matsukura N, Suzuki K, Kawachi T, Aoyagi M, Sugimura T, Kitaoka H, Numajiri H, Shirota A, Itabashi M, Hirota T: Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation of complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 1980; 65: 231—240.
8. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihmaki T, Siurala M: Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis; Statistical calculation of cross-sectional data. Int J Cancer 1985; 35: 173—177.
9. Blaser MJ, Parsonnet J: Parasitism by the *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. J Clin Invest 1994; 94: 4—8.
10. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A: Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. Cancer Res 1995; 55: 562—565.
11. Kato S, Onda M, Matsukura N, Tokunaga A, Matsuda N, Yamashita K, Shields PG: Genetic polymorphisms of the cancer related gene and *Helicobacter pylori* infection in Japanese gastric cancer patients: An age and gender matched case-control study. Cancer 1996; 77: 1654—1661.
12. Hansson L-E, Nyrén O, Hsing AW, Bergstrom R, Josefsson S, Chow W-H, Fraumeni JF, Adami H-O: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer diseases. N Engl J Med 1996; 335:

- 242—249
13. Correa P, Schmidt BA: The relationship between gastric cancer frequency and the ratio of gastric to duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2): 13—19.
  14. Plaut AG: Trefoil peptides in the defense of the gastrointestinal tract. *New Engl J Med* 1977; 33: 506—507.
  15. 小栗 剛, 恩田昌彦, 徳永 昭, 浅野伍朗: 胃癌における trefoil グループ細胞増殖因子 pS2発現の意義. *日消誌* 1996; 93: 707—716.
  16. Fujioka T, Kubota T, Shuto R, Kodama R, Murakami K, Perparim K, Nasu M: Establishment of an animal model for chronic gastritis with *Helicobacter pylori*: Potential model for long-term observations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6(Suppl 1): 73—78.
  17. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Hazenberg HJA, Bloemena E, Lindeman J, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM: Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: Implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1401—1406.
  18. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HPM, Liedman B, Lamers CBHW, Jansen JBMJ, Dalenbäck J, Snel P, Nelis F, Meuwissen SGM: Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or funduplications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018—1022.
  19. 青木照明, 秋元 博, 高山澄夫: プロトンポンプインヒビターによる消化性潰瘍治療の問題点: 維持療法長期継続の問題点. *日本臨床* 1992; 50: 181—187.

(受付: 1997年 3 月 6 日)

(受理: 1997年 3 月 17 日)