

[別紙1]

論文の内容の要旨

論文題目 ヘリコバクター・ピロリ感染と、胃癌および逆流性食道炎に関する  
検討

指導教官 小俣政男 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成7年4月入学

平成11年3月単位修得済退学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 山地 裕

[検討1]

[研究の背景および目的]

ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) と胃癌との関連は、多くの疫学的研究により明らかにされ、IARCにおいてGroup 1のcarcinogenと認定されている。しかし過去の研究の結果は必ずしも一定でなく、関連が証明されない例から、関連の指標としてのオッズ比が10を越えるものまで様々である。特に*H. pylori*感染、胃癌とも頻度の高い東洋において関連がみられないとする報告が目立つ傾向がある。

*H. pylori*感染の指標としては抗*H. pylori* IgG抗体 (*H. pylori*抗体)が多く使用されている。問題点として、*H. pylori*は慢性胃炎を惹起し、胃粘膜萎縮、腸上皮化生を経て、胃癌を発症すると想定されているが、一方胃粘膜萎縮の進行とともに菌量は減少するため、胃癌を発症するような進行した萎縮性胃炎において、抗体価の低下を来す可能性があり、関連の過少評価につながると思われる。また、胃癌の頻度、*H. pylori*抗体の陽性率ともに、高齢者ほど高く、年齢との関係に留意する必要がある。

そこで、多数の一般成人が対象である人間ドックの、上部消化管内視鏡受診者において、血中*H. pylori*抗体を測定し、特に*H. pylori*抗体の抗体価を3段階に分類し、また対象の年齢に注目して、胃癌との関連を検討した。

[方法]

亀田総合病院または同附属幕張クリニックにおいて人間ドックの上部内視鏡検査を受診した、総計10,234名(男7,021名、女3,213名、平均年齢49.1才)について検討した。

全例上部内視鏡検査により胃癌の診断を行い、血中*H. pylori*抗体の測定を施行した。

*H. pylori*抗体はELISAキットである富士レビオ社ピリカプレートGヘリコバクターを用いて、添付文書に従い(+), (±), (-)の3段階で評価した。

## [結果]

10,234名中37例(0.36%)の胃癌が発見された。

*H. pylori*抗体価は、(+)の者が4,909名(48.0%)、(±)1,750名(17.1%)、(-)3,575名(34.9%)であった。

*H. pylori*抗体価(+), (±), (-)の各群における胃癌の有病率は、(+群)が0.47% (23/4,909), (±)群0.51% (9/1,750), (-)群0.14% (5/3,575)であり、非噴門部癌に限ると、*H. pylori*抗体価(-)の群に対する性・年齢を補正したオッズ比は、(+群)4.3 (95% CI=1.3-14; p=0.02), (±)群4.3 (95% CI=1.1-16; p=0.03)となり、(+及び(±)の両群ともに(-)群よりも有意に胃癌の危険度が高かった。

また年齢別の検討では、各群とも加齢により胃癌の有病率が上昇する傾向を示したが、その傾向は特に(±)の群において顕著であった。

## [考察]

本研究は多数の人間ドックにおける上部内視鏡受診者を対象とし、対象の特徴として、病院受診群に比して疾患に伴うバイアスが少なく、より一般人口に近い構成をもつと考えられること、全例内視鏡により信頼性の高い診断を得ていること、年齢別の有病率を求めるのに十分な母数であることなどがあげられる。*H. pylori*は多くの上部消化管疾患と関連があり、また年齢との関連も強く、対象の設定により結果に大きな違いが生じる可能性があるので注意を要すると考えられる。

*H. pylori*抗体は(+), (±), (-)の三段階に分けて検討した。胃癌例では、高度の萎縮性胃炎のため菌量が減少し、抗体価も減少する可能性が考えられる。この現象が、過去の疫学研究の結果に大きな影響を与えていた可能性があり、抗体価別の解析が有意義であると考えた。

結果は、やはり抗体(+群)においてはいずれの年代においても、(-)群より非噴門部の胃癌の危険度が有意に高かった。しかし抗体(±)群もほぼ同様の危険度を示しており、さらに注目すべき点として、高齢になるに従い(±)群の危険度が顕著に上昇する傾向が認められた。

萎縮性胃炎を有する者で抗体価(±)の者は、胃液を用いたPCR法など感度の高い方法で検討すると陽性であることが多く、高度な胃粘膜萎縮にもとづく抗体価の低下である可能性が示唆される。

## [検討2]

### [研究の背景および目的]

[検討1]の結果、*H. pylori*抗体の低値の者が、特に高齢者において、胃癌の危険度が高いという傾向がみられたが、その機序として、胃粘膜萎縮の進行とそのことによる*H. pylori*抗体価の低下が関与している可能性が考えられた。そこで、胃粘膜萎縮の指標として、血中ペプシノゲン値を測定し、*H. pylori*抗体価とペプシノゲン値との組み合わせによる検討を行った。

また、近年*H. pylori*による慢性萎縮性胃炎との逆関連が示唆されている、逆流性食道炎との比較検討を行った。

### [方法]

亀田総合病院または同附属幕張クリニックにおいて人間ドックの上部内視鏡検査を受診した、総計5,732名(男3,732名、女2,000名、平均年齢48.1才)について検討した。

全例上部内視鏡検査により胃癌および逆流性食道炎の診断を行い、血中 *H. pylori* 抗体およびペプシノゲン値の測定を施行した。

*H. pylori* 抗体は ELISA キットである富士レビオ社ピリカプレート G へリコバクターを用いて、添付文書に従い (+), (±), (-) の 3 段階で評価した。血中ペプシノゲン値はダイナボット社 Pepsinogen I/II RIA BEAD Kit により血中ペプシノゲン I とペプシノゲン II の測定を行い、ペプシノゲン I  $\leq$  70ng/ml かつペプシノゲン I/II 比  $\leq$  3.0 の場合を陽性すなわち胃粘膜萎縮ありと判定した。

*H. pylori* 抗体価 (+), (±), (-) とペプシノゲン値の陽性・陰性との組み合わせにより六群に群分けを行った。

#### [結果]

対象 5,732 名中、胃癌が 26 例 (0.5%)、逆流性食道炎が 108 例 (1.85%) 認められた。

対象者中 *H. pylori* 抗体 (+) の者が 2,695 名 (47.0%)、(±) の者 919 名 (16.0%)、(-) の者 2,118 名 (37.0%) であった。また 1,218 名 (21.2%) がペプシノゲン値陽性すなわち慢性萎縮性胃炎ありと判定された。

*H. pylori* 抗体価 (HP) 及びペプシノゲン値 (PG) により、1 群: HP-かつ PG-, 2 群: HP±PG-, 3 群: HP+PG-, 4 群: HP+PG+, 5 群: HP±PG+, 6 群: HP-PG+ の六群に分類した。

各群における胃癌の有病率は、1 群 0.05% (1/1,992)、2 群 0.14% (1/711)、3 群 0.44% (8/1,811)、4 群 1.0% (9/884)、5 群 1.9% (4/208)、6 群 2.4% (3/126) となり、この順に有意な増加傾向を示した。群が 1 段階進むことについての、性・年齢を補正したオッズ比は 1.9 (95%CI: 1.4-2.5,  $p < 0.0001$ ) であった。

一方、逆流性食道炎においてはほぼ正反対であり、1 群から 6 群までの有病率はそれぞれ 2.4% (48/1,992)、2.7% (19/711)、1.7% (31/1,811)、1.1% (10/884)、0% (0/208)、0% (0/126) と有意な減少傾向を示し、群が 1 段階進むことについての補正オッズ比は 0.72 (95%CI: 0.61-0.86,  $p = 0.0001$ ) であった。

#### [考察]

胃粘膜萎縮の指標としてペプシノゲンを、*H. pylori* 抗体と同時に測定した。全受診者は、*H. pylori* 抗体価の (+), (±), (-) 及び血中ペプシノゲン値の陽性・陰性により六群に分類されたが、胃癌の危険度は、1 群 (HP-PG-), 2 群 (HP±PG-), 3 群 (HP+PG-), 4 群 (HP+PG+), 5 群 (HP±PG+), 6 群 (HP-PG+) の順に上昇した。すなわち、ペプシノゲン陰性群では *H. pylori* 抗体価が高くなるほど、ペプシノゲン陽性群では *H. pylori* 抗体価が低くなるほど胃癌の危険度が高くなるという結果であった。

これら六群は、感染も萎縮もない状態 (1 群) から、まず *H. pylori* の感染が生じて (2-3 群)、その後胃粘膜萎縮が進行し (4 群)、さらに胃粘膜萎縮が進行したため、*H. pylori* の菌量も減少し、*H. pylori* 抗体価が低下した (5-6 群) と考えると、*H. pylori* 感染による胃粘膜萎縮が高度になるほど、胃癌の危険度が上昇するという結果と解釈できた。

一方、*H. pylori* 感染と、逆流性食道炎をはじめとする GERD との関連については、確定的ではないが、近年 *H. pylori* 感染による抑制作用が指摘されるようになってきている。その機序の一つとして、胃粘膜萎縮にもとづく胃酸分泌低下が関係する可能性がある。

本研究の結果は、*H. pylori* 感染とペプシノゲン値にて判定した胃粘膜萎縮はともに逆流性食道炎に対して負の関連があり、かつその傾向は胃癌の場合と正反対であった。したがって、*H. pylori* は胃粘膜萎縮の進行という機序を介して、胃癌に対しては促進的に、逆流性食道炎に対しては抑制的に作用する可能性が示唆された。