

総	説
---	---

胃 癌 の 現 況

Gastric Cancer, up-to-date

秋 山 修 宏

Nobuhiro AKIYAMA

要 旨

胃癌は2000年まで日本人の悪性新生物の死亡原因の第一位であった疾患であり、年齢調整死亡率は減少傾向にあるが、粗死亡率は決して減少していない。高塩分食、喫煙、ヘリコバクター・ピロリ感染などが胃癌発生のリスクを高めると考えられ日本人に多い疾患である。年齢が高齢になるにつれ罹患率が上昇する高齢者に多い疾患であり、今後高齢者が増加するにつれ罹患数は増加するものと予想される。治療法としては手術療法が第一選択となっており、一定の条件を満たす早期胃癌は内視鏡的切除により根治可能である。しかし、進行胃癌の予後は必ずしも良好とはいえず、切除不能進行胃癌や再発胃癌の予後は不良である。胃癌に対する化学療法は新規抗癌剤の開発により従来の治療法より生存期間の改善が期待できるが完治は期待できず、現時点では早期発見が重要と考えられる。内視鏡による検診は胃癌発見率も高く、早期癌が多く発見できることから推奨される検診方法と思われるが、種々の問題点があり普及しておらず今後の課題である。

胃癌の疫学

胃癌は2000年に肺癌にその座を譲るまで、日本人の悪性新生物の臓器別死亡原因の第一位であった疾患である。日本人にとって胃癌が最も恐れられていた疾患であった事は図1に示す悪性新生物臓器別年齢調整別死亡率の年次別推移を見れば納得できる。しかし、1965年をピークに急激に死亡率が減少し2000年に肺癌に第一位の座を譲っている。この事は胃癌検診が普及し早期のうちに胃癌が発見されるようになった為であろうか。そこで図2に年齢調整別罹患率と年齢調整別死亡率の年次別推移を示して見た。胃癌の死亡率も減っているが、罹患率も減少している事がわかると思う。罹患率の減少の程度に比べ死亡率の減少が急である事から検査、治療法の改善により胃癌に罹っても死ななくなっている事が推測される。

それでも「なんだ胃癌は減って来ているのか」と思ってしまう。そこで図3に日本全国と新潟県の胃癌による粗死亡率の年次別推移を示す。これを見ると胃癌の粗死亡率は横ばい状態であり人口10万人対40程度の死亡率である。「待てよ確か胃癌の死亡率は急激に減ってきており1985年は人口10万対40であったものが1998年は人口10万対27.3まで減少していたではなかったか。図2と図3は違っているぞ。ど

ちらかが間違っているのではないか。」

実は、この矛盾は統計学上の処理に起因するものである。図3は単純に年次別の死亡率を比較した粗死亡率であるが、図2は年齢構成の異なる集団を比較する場合に必要な統計処理を加えた年齢調整死亡率であり1985年と1998年では母集団の年齢構成が違うために生じた変化である。

図4に2001年の年齢別胃癌罹患率を示すが、胃癌は高齢者ほど罹患率が高くまた男性に多い疾患である。粗死亡率がほぼ同じでも母集団に高齢者が多い1998年の年齢調整された死亡率が1985年に比べ下がってしまった事はまさにこの為であった。

胃癌の粗死亡率は決して減少しておらず高齢者社会になるにつれて、ここしばらくは胃癌の罹患率は増加するものと推測される。

図5に悪性新生物死亡率の国際比較を示す。欧米では男性では肺癌ついで結腸直腸癌の死亡率が高く、女性では肺癌、乳癌の死亡率が高いが、欧米では胃癌の死亡率は極めて低い。一方、我が国や韓国では胃癌、肝癌の死亡率が高く、この事は胃癌の発生には人種、食事習慣、後述するヘリコバクター・ピロリ感染などが複雑に関与しているためと考えられている。日本の都道府県別の胃癌死亡率を比較すると秋田県が人口10万対63.2で最も多く、ついで山形県、島根県が続き、新潟県は52.7で第5位であ

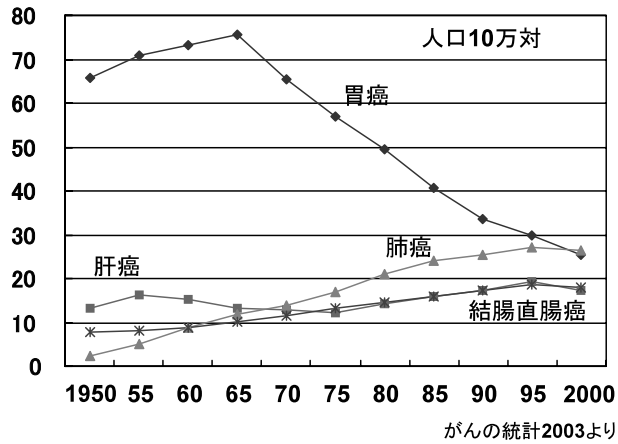


図1 悪性新生物臓器別年齢調整死亡率の推移

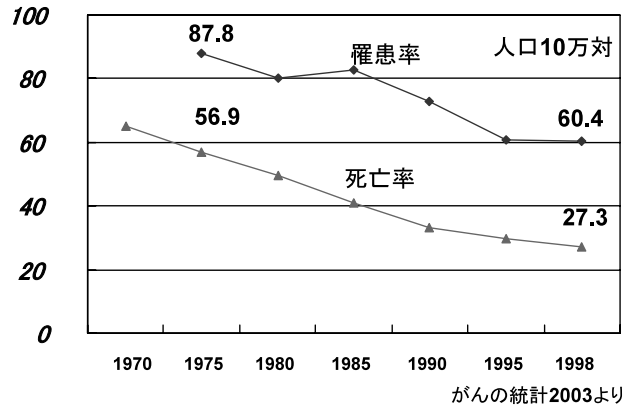


図2 日本胃癌年齢調整別罹患率と死亡率の推移

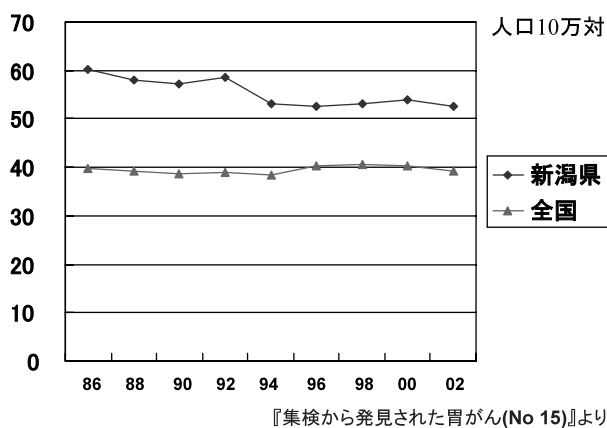


図3 胃癌粗死亡率

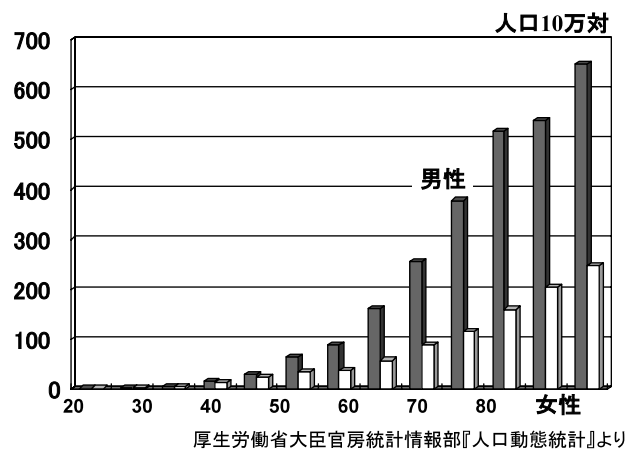
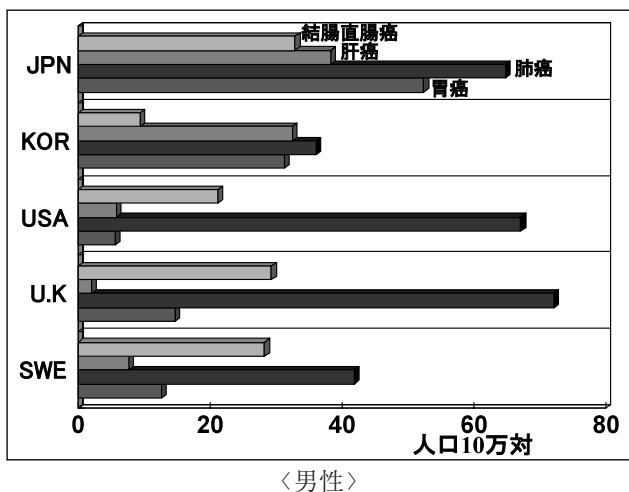
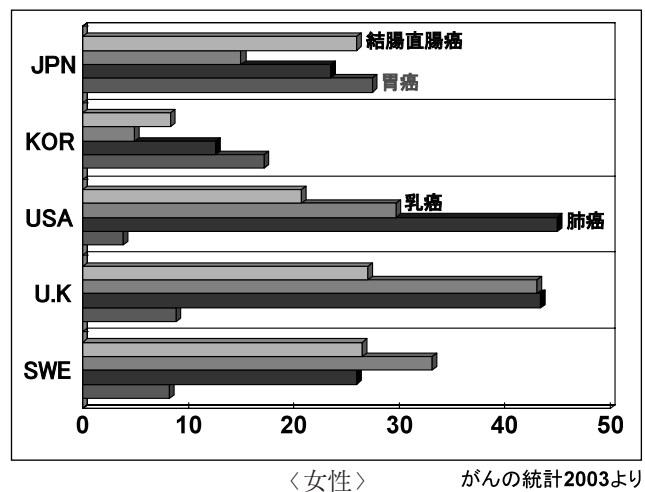


図4 年齢別胃癌罹患率 (2001年)



〈男性〉



〈女性〉

がんの統計2003より

図5 悪性新生物死亡率の国際比較

る。この事より東北地方に胃癌が多いと言われ、塩分や漬物摂取が胃癌の発生に関係しているのではないかと考えられている。

食事生活習慣と胃癌

2003年にWHO, FAOが発表した食物関連要因と

癌関係をまとめたものを表1に示す。胃癌の発生のリスクを恐らく上げていると思われるものにハム、ソーセージなどの塩蔵品、食塩が挙げられており、関与が疑わしいものにニトロソ化合物が挙げられている。一方胃癌の発生のリスクを下げるものとして野菜果実などが挙げられている。図6に推測さ

れている胃癌発生機序を示すが胃内の強い酸性状態でアミンと亜硝酸塩が化合し発ガン性のあるニトロソアミンが生成され、癌発生に関与していると考えられている¹⁾。アミンは肉、ハム、ソーセージ、魚に多く含まれており、亜硝酸塩はレタス、白菜、大根、漬け物に多く含まれている。このニトロソアミンの生成を抑制する物質としてビタミンC、E、タンニンなどが挙げられている。

喫煙は男性において胃癌死亡率を1.45倍に女性では1.19倍に上昇させるが²⁾、アルコールは単独では胃癌の死亡率を上げないと言われている³⁾。

ヘリコバクター・ピロリー感染と胃癌

動物実験でスナネズミにヘリコバクター・ピロリー（以下*H. pylori*）を感染させ、そこに先に述べた発がん物質であるニトロソ化合物を加えることにより実験的に胃癌の発生リスクが高まる事が報告され⁴⁾、*H. pylori*は胃癌の発生に関与している事が明らかになった。*H. pylori*にニトロソ化合物を加えさらに高濃度の食塩を付加する事により胃癌の発生リスクはさらに高まる事も明らかになり⁵⁾、今まで疫学から推測されていた食物関連である食塩は胃癌の発生のリスクを高める事が証明された。また、臨床的には上村ら⁶⁾が*H. pylori*陽性者と陰性者を上部消化管内視鏡検査で経時的に経過観察したところ*H. pylori*陽性者1246例中36例（2.9%）に胃癌が発見されたが、陰性者280例からは胃癌が発見されなかった事より人においても*H. pylori*は胃癌の発生リスクを高めるという報告がなされた。しかし、この

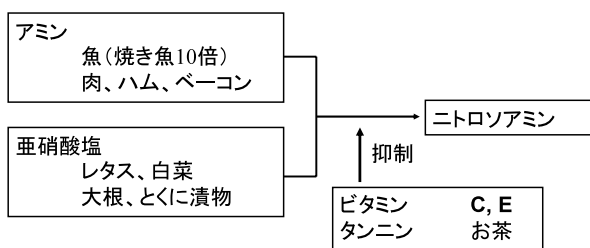


図 6 胃内の強い酸性状態でアミンと亜硝酸塩が反応しニトロソアミンが生成される。

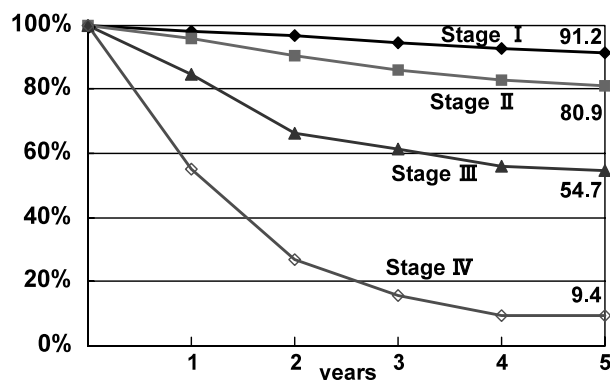


図 7 胃癌のStage別生存率(国立がんセンター90~94年)

研究では*H. pylori*陽性者に男性、高齢者などともとも胃癌の発生リスクが高い症例が多く含まれていたため信頼性に欠けるという批判もある。実際のところ人での臨床的研究で*H. pylori*感染が単独でどの程度胃癌発生のリスクを高めているのかはっきりとした確証は得られていない。また一度胃癌を内視鏡的に切除した症例においては、*H. pylori*を除菌することにより異時性多発胃癌（2個目の胃癌）発生を有意に抑制できることから、胃癌のhigh risk groupにおいては*H. pylori*感染は胃癌の発生のリスクを高めていると考えられており、この事は異論の無いところと思われる。

胃癌の治療法

1) 手術療法

胃癌に対する放射線や抗癌剤の有効性は今一つといった感があり、放射線治療や抗癌剤治療単独で胃癌を完治させる事は困難である。図7にStage別の胃癌の生存率を示すが治癒切除可能であったStage I, IIの症例の予後は良好であり根治切除可能な胃癌に対する最も有効な治療は手術療法と考えられている。最近ではより侵襲の少ない手術という事から内視鏡的切除が行われるようになり、種々の検討から癌の組織型が分化型で病巣が粘膜内にとどまり、潰瘍および潰瘍瘢痕を伴わないといった一定の条件を満たせば内視鏡切除により根治可能と考えられ、内視鏡的切除が盛んに行われるようになった。1990年から2002年までに当院で行われた胃癌切除数を表2に示すが、1998年以降は年間70症例以上の胃癌を内視鏡的に切除し、これは全胃癌切除数の約25%にあたる数である。内視鏡切除は侵襲の少ない優れた

表 1 食物関連要因とがんとの関係

関連の強さ	リスクを下げるもの	リスクを上げるもの
確 実	身体活動（結腸）	過体重と肥満（食道、結腸、直腸、乳房、子宮、腎臓） 飲酒（口腔、咽頭、喉頭、食道、肝臓、乳房）
可能性大	野菜、果実（口腔、食道、胃、結腸、直腸） 身体活動（乳房）	貯蔵肉（結腸、直腸） 塩蔵品及び食塩（胃） 熱い飲食物（口腔、咽頭、食道）
可能性あり	食物繊維 大豆 n-3系脂肪酸 ビタミンB2, B6, B12, C, D, E カルシウム, 亜鉛, セレン	動物性脂肪 ヘテロサイクリックアミン 多環芳香族炭化水素 ニトロソ化合物

(WHO/FAO2003)

表2 新潟県立がんセンター新潟病院での胃癌切除数

	総数	外科手術数	内視鏡的切除数
1990	235	219	16 (6.8%)
1991	267	252	15 (5.6%)
1992	229	217	12 (5.2%)
1993	240	224	16 (6.7%)
1994	295	262	33 (11.2%)
1995	255	226	29 (11.4%)
1996	273	228	45 (16.5%)
1997	298	244	54 (13.6%)
1998	320	250	70 (21.9%)
1999	372	293	79 (21.2%)
2000	371	277	94 (25.3%)
2001	325	242	83 (25.5%)
2002	314	239	75 (23.9%)

治療であるものの、切除断端から病巣部まで十分な距離を残して切除できない場合があり、遺残再発を生じる症例が少なからず存在する事が問題であった。また、胃癌の発生リスクの高い胃をそっくり温存する事から異時性多発病変が発生する事も問題であり、当院でも内視鏡切除を行った早期胃癌465例中45例(9.6%)に異時性多発病変を認めている。内視鏡治療による遺残再発を少なくする工夫として病巣の周囲を全周性に切開した後、辺縁より病巣を剥離して一括で切除する切開剥離法が開発された。また、異時性多発病変の発生を少なくするために*H. pylori*除菌療法が行われ内視鏡治療をより確実にするようになって来ているが、内視鏡切除により根治できないもの、また内視鏡切除後の遺残再発例は従来どうり外科手術適応となる。

2) 化学療法

発見時すでに進行し外科手術を行っても根治が期待できない場合や外科手術後の再発胃癌に対しては、化学療法が対症療法 (best supportive care) に比較し有意に生存率を延長する事^{7) 8)}より化学療法の適応となる。従来、胃癌に対し多くの施設で様々な多剤併用化学療法が試みられてきた。しかし、どの治療法も生存率においてほぼ同等の成績であり、明らかに生存率を延長する治療法が存在しなかったため、胃癌に対する標準的的化学療法は確立されていなかった。しかし、近年開発された新規抗癌剤であるTS-1は切除不能進行・再発胃癌に対し、単剤で生存期間中央値244日、1年生存率36.6%と従来の多剤併用療法に匹敵する治療効果が得られる事が報告された⁹⁾。また第I/II相試験として行われたTS-1+CPT-11併用療法で生存期間の中央値が423日、一年生存率62%¹⁰⁾、TS-1+CDDP併用療法で生存期間の中央値が383日、一年生存率52%、二年生存率20%とさらに良好な成績が報告されており

表3 胃癌検診と胃癌発見数

老検法によるX線胃癌検診の集計	1990	1994	1996	1998	2000
検診受診者数(万人)	404.8	429.7	424.4	418.6	420.7
要精密検査者(万人)	57.8	59.3	55.3	51.8	49.6
胃癌発見数	6016	6187	6043	5995	5993
胃癌発見率(%)	0.15	0.14	0.14	0.14	0.14
要精検胃癌発見率	1.0	1.0	1.1	1.2	1.2
新潟市胃癌内視鏡検診(2003)	受診者数6605名 胃癌発見数42 (0.64%)				
栗島検診検診(1994~2003年)	受診者数平均182名 胃癌発見数 10年間で9名 (0.49%)				

¹¹⁾、現在胃癌に対する標準的治療を確立させるためこのTS-1をkey drugとした第III相試験が進行中である。また、治癒切除が困難な症例に対しては、まず化学療法を行い腫瘍を縮小させた後に手術を行う集学的治療も行われるようになっており、胃癌に対し更なる予後向上が試みられている。

検 診

現時点では化学療法により胃癌は根治不可能である事より図7に示したように進行胃癌の予後は不良である。胃癌で死なないようにするためには早期発見が重要であり、早期発見を目的とした胃癌検診が行われてきた。従来行われてきたX線検査による胃癌検診の胃癌発見率を表3に示すが、X線による胃癌発見率は全検診受診者の0.14~0.15%であった。我々は以前より栗島の住民に内視鏡による胃癌検診を行ってきたが、1994年から2003年の10年間で9名の胃癌を発見した。これは受診者の0.49%にあたり、しかも9例中7例が早期胃癌であり6例は内視鏡治療により根治可能な症例であった。また、新潟市では2003年から内視鏡による胃癌検診をはじめたが、胃癌発見率は0.69%と高率であった。この様に内視鏡による胃癌検診はX線検査による検診に比べ胃癌発見率が向上し、早期発見が可能となり予後向上につながると思われる。しかし、内視鏡検査はX線検査に比べ受診者の苦痛やリスクが高いこと、施行者の技量により発見率にばらつきが生じるなど問題点も多く検診を行う上には、より苦痛を少なくするための内視鏡器具の開発や安全確実に検査が行える内視鏡医の育成が必要と思われる。

文 献

- 1) Sander J and Burkle G: Induction of malignant tumors in rats by simultaneous feeding of nitrite and secondary amines, *Z. Krebsforsch.* 73; 54-66 1969.
- 2) がんの統計 '03; p36. 財団法人がん研究振興財団, 2003.
- 3) 笹川 静, 津金昌一郎: 胃癌のリスクファクター. 生活習慣 (喫煙, アルコール). *臨床消化器内科*, 19 (3); 345-351, 2004.
- 4) Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, et al: Helicobacter pylori infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res.* 58; 2067-2069, 1998.
- 5) Nozaki K, Shimizu N, Inada K, et al: Synergistic promoting effects of Helicobacter pylori infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Jpn. J. Cancer Res.* 93; 374-381, 2002.
- 6) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med*, 345; 784-789, 2001.
- 7) Pylhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al: Randomized comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care alone in patient with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71; 587-591, 1995.
- 8) Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72; 37-41, 1993.
- 9) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al: Late Phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4M gimestat 1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34; 1715-1720, 1998.
- 10) 滝内比呂也, 榎原啓之, 辻仲利政, 他: CPT-11 + S-1 併用第 I / II 相多施設共同臨床試験. 日本癌治療学会 2002 (37) (Abstr SP 5-3)
- 11) W Koizumi, S Tanabe, K Saigenji, et al: Phase I / II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 89 (12); 2207-2212, 2003.