



図1 ピロリ菌未感染胃癌の定義

病因からみた胃癌の分類とピロリ菌感染状態からみた分類は一致しないことがわかる。その他には胃底腺型腺癌、腺窩上皮型腺癌が含まれる。

IGC : intestinal type gastric cancer, DGC : diffuse type gastric cancer

胃粘膜にも発生しうる胃癌として、*CDHI* 遺伝子変異、*APC* 遺伝子変異、ミスマッチ修復遺伝子変異などの germ line 変異を背景とする家族性胃癌が報告されてきた。一方で近年、純粋印環細胞癌、胃底腺型腺癌（胃底腺粘膜型腺癌を含む）、腺窩上皮型腺癌（ラズベリー様腫瘍を含む）など、遺伝的背景のない孤発例としてのピロリ菌未感染胃癌の報告が相次ぎ、関連学会を中心に疾患概念の形成が急がれている。

ピロリ菌未感染胃癌という概念はピロリ菌感染状態からみた分類に基づいており、胃癌の病理組織型とは完全には一致しない。筆者らの関連施設において、2016年4月から2022年3月までに対策型および任意型検診で実施した137,182件の上部消化管内視鏡検査で発見された胃癌の発見数（発見率）を図1に示す。血清抗*H. pylori*-IgG抗体陰性、尿素呼吸試験陰性、便中*H. pylori*抗原陰性、病理組織学的にピロリ菌陰性のいずれかのうち最低2項目を満たし、内視鏡所見上粘膜萎縮がなく、かつピロリ菌除菌歴がない胃癌症例をピロリ菌未感染胃癌と定義した。ピロリ菌未感染胃癌の頻度はピロリ菌未感染症例108,120例のうちわずか27例（0.025%）であった。一方で、除菌後胃癌の発見数は25,410例中66例（0.26%）と、未感染胃癌の10倍以上の発見率であった。図1に示すとおり、ピロリ菌現感染胃癌、除菌後胃癌、未感染胃癌それぞれを病理組織型で分類すると、除菌後胃癌の中にもその他に分類される胃底腺型腺癌や腺窩上皮型腺癌が含まれることがわかる。また一概にピロリ菌未感染胃癌といっても、そこに含まれる癌は実に多彩で、病理組織型ごとの

内視鏡所見上の特徴を理解することが重要である。

2011年のMatsuoらの報告によると、3,161例の胃癌症例の検討で、ピロリ菌未感染と確定できた症例はわずか21例であり、未感染胃癌の胃癌全体に占める割合は0.66%（95%CI : 0.41-1.01）であった³⁾。我々の施設における検討では、発見された胃癌症例全体に占めるピロリ菌未感染胃癌の割合は、139例中27例（13.9%）であり、大きな乖離がある（図1）。この理由は、後述するように胃底腺型腺癌やラズベリー様腫瘍など新たに提唱された概念を含むかどうかが大きく影響しているものと考えられる。加えて、ピロリ菌未感染胃癌という概念を正確に理解できているかどうか、発見数に大きく関わっていることが推測される。

ピロリ菌未感染胃粘膜における胃癌発生リスクの層別化

ピロリ菌未感染症例すべてが同一の胃癌発生リスクを有するわけではない。前述したように、特定の遺伝子の germ line 変異を有する家系においては、ピロリ菌感染とは関係なく家族性胃癌のリスクが高いことが報告されている。

CDHI は細胞間接着因子である E-cadherin タンパクをコードする遺伝子で、germ line に *CDHI* 変異を有する家系は胃癌と乳癌のリスクが高く、80歳までに70%が胃癌を経験するとされる⁴⁾。*CDHI* 変異に伴い発生する胃癌は、Lauren 分類におけるびまん型胃癌（diffuse type

表1 ピロリ菌感染状態別の胃癌症例背景の比較

	ピロリ菌現感染 (2,756 例)	ピロリ菌除菌後 (17,568 例)	ピロリ菌未感染 (65,790 例)	p 値
癌症例数	35 例 (1.26%)	45 例 (0.26%)	21 例 (0.032%)	
年齢	63.1 ± 2.0	63.4 ± 1.3	55.5 ± 1.6	p< 0.05
性別 (男 : 女)	23 : 12	35 : 10	11 : 10	n.s.
IC 数 (割合)	8 例 (22.9%)	32 例 (71.1%)	15 例 (71.4%)	p< 0.05
病理型				p< 0.05
分化型	27 例	38 例	6 例	
未分化型	8 例	6 例	5 例	
その他*	0 例	1 例	10 例	

IC : interval cancer, NS : not significant

年齢は平均±標準誤差で表記した。

*その他には胃底線型胃癌、ラズベリー型胃癌が含まれる。

gastric cancer : DGC) (病理組織所見は未分化型胃癌) を呈することが特徴である。このため、*CDHI* 変異を有する胃癌症例を遺伝性びまん型胃癌 (hereditary diffuse type gastric cancer : HDGC) と呼称する。胃癌症例が DGC を呈し、かつ濃厚な家族歴がある場合は *CDHI* 遺伝子検査を考慮する。また、家族歴のみからでも HDGC を疑う場合には、年齢に関係なく胃内視鏡検査を受けるべきである。*CDHI* に近い機能を持つ遺伝子 (*CTNNA1* など) に germ line 変異を有するまれな家系でも胃癌リスクが高いことが示されている。

家族性大腸腺腫症 (FAP) は *APC* 遺伝子の germ line 変異を介して多発性大腸腺腫および高い大腸癌リスクを持つことで特徴づけられる疾患であるが、胃底線ポリープの癌化リスクが高いことも示されている。Bianchi らは、75症例の FAP 患者の解析で全症例の88%が胃底線ポリープを有し、41%が異型を有したと報告した⁵⁾。大腸癌研究会発行の『遺伝性大腸癌診療ガイドライン』内では、FAP の診断時点で、胃底腺ポリープの癌化リスクの観点から1年ごとの胃内視鏡検査によるスクリーニングが望ましいとされる⁶⁾。

リンチ症候群 (Lynch 症候群) は、消化管癌にかぎらず子宮・卵巣・尿路系癌が発生しうる遺伝性腫瘍症候群である。リンチ症候群の原因遺伝子は、germ line 上のミスマッチ修復に関わる遺伝子群 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*) である。Kim らは、約4,000症例のリンチ症候群の解析で、胃癌発生リスクとして、男性、高齢、*MLH1* あるいは *MSH2* 変異、1親等以内の胃癌家族歴であることを明らかにした⁷⁾。リンチ症候群

の診断は遺伝子検査が必須であるが、大腸癌罹患時の年齢や家族歴などの項目から遺伝子検査 (MSI 検査) を行う基準が作成されている (改訂ベセスダ基準)。若年発症の大腸癌で改訂ベセスダ基準を満たす場合には、遺伝子検査のうえでリンチ症候群の可能性が検討されるべきである。遺伝性大腸癌診療ガイドライン内では、リンチ症候群と診断がついた症例の場合、30歳ごろから1～2年ごとにスクリーニングの胃内視鏡検査を受けることが推奨されている⁸⁾。

このように、特定の遺伝子の germ line 変異を有する場合は、その責任遺伝子によって胃癌の発生リスクが変化しうる。ピロリ菌未感染症例であっても第一親等以内の胃癌家族歴他、家族性胃癌を濃厚に疑う場合には、定期的なスクリーニングが推奨される。

検診（健診）コホートにおけるピロリ菌未感染胃癌の発見率と内視鏡検査間隔

遺伝的背景を持たない純粋印環細胞癌や胃底線型腺癌などのピロリ菌未感染胃癌は、実際にはどのように発見されているのだろうか。筆者らの関連施設で2016年1月から2020年3月までに行われた上部消化管内視鏡検査86,114件のうち、発見されたピロリ菌現感染胃癌35例、除菌後胃癌45例、未感染胃癌21例の症例背景を解析した (表1)。

ピロリ菌未感染胃癌は現感染胃癌、除菌後胃癌よりも若年者で多く発見され、性差は認めなかった。癌症例のうち、5年以内に内視鏡経験のある症例を interval