

今月の視点

ヘリコバクター・ピロリに関連した上部消化管疾患 — 最近の動向について —

理事 藤原 崇

はじめに

消化管内視鏡分野は、近年機器や診断技術が大きく進歩し、専門的な知識のアップデートが必要となってきた。また、本邦ではヘリコバクター・ピロリ (*H.pylori*) の感染率が、以前と比較して大幅に低下してきているため、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の減少に加えて、萎縮性胃炎を背景とする分化型胃癌の減少など、上部消化管疾患の頻度に大きな影響を与え、疾病構造も変化してきている。

H.pylori に関連した最近の上部消化管疾患にまつわる動向について述べる。

1. *H.pylori* 感染率の低下

胃がんと *H.pylori* 感染には強い関連があることがわかっており、大部分の胃がんが *H.pylori* 感染胃炎から発症する。*H.pylori* がいつごろ初感染を起こすかという点、5歳以下の幼少期である。急性胃炎として発症し、慢性胃炎に移行して *H.pylori* 感染はほぼ生涯にわたって持続する。成人になってからの感染は少なく、感染が成立しても一過性の急性胃粘膜病変の病態となることが多いため、持続的な慢性活動性胃炎へ移行することは稀である。本邦では *H.pylori* の感染率は以前と比べて低下してきている。1992年のAsakaらの報告¹⁾によると、1950年以前に生まれた40歳以上の対象者はどの世代も70%を超える非常に高い感染率を示していた。しかし、近年では水質環境の整備、両親の感染率の低下などに伴って、小児の *H.pylori* 感染率は5%前後まで低下し

ている。また、2013年2月に *H.pylori* 感染胃炎が保険病名として認められ、除菌治療の保険診療が可能となったことで除菌治療件数が急増し、これまでもすでに1千万人以上の感染者が除菌されている。

ピロリ菌の感染状態は、現感染、未感染、既（過去）感染の3つに分かれるが、上述のとおり *H.pylori* 現感染症例は急激に減少しつつあり、逆に *H.pylori* 未感染と *H.pylori* 既感染（除菌後など）症例が増加しているのが現状である。

2. *H.pylori* 感染例（現感染、既感染）に発生する疾患

H.pylori 感染は、慢性胃炎を背景として萎縮性胃炎を起こし、胃がんを生ずるほか、胃・十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、胃過形成性ポリープなどのさまざまな上部消化管疾患を併発する。消化性潰瘍患者における *H.pylori* 感染率は約90%と高率で、再発予防を目的に積極的な除菌治療が行われている。*H.pylori* 以外の潰瘍発生の要因としては整形外科、循環器内科で処方される非ステロイド系抗炎症薬、低用量アスピリンなどが挙げられ、除菌後であっても内服例では消化性潰瘍の発生に注意する。また、*H.pylori* 除菌薬は薬物間相互作用が比較的多く、併存疾患のため複数の内服治療が行われている高齢者の除菌治療時には併用禁忌薬剤、併用注意薬剤の確認が必要である。除菌により胃がん発症の抑制効果が期待できるものの、除菌後も胃がんは一定の割合で発生する。特に、背景粘膜萎縮が進行した症例では、

除菌後10年を超えても年率0.3%の頻度で胃がんが発生し、そのサーベイランスは今後も重要な課題である。

3. *H.pylori* 除菌後胃と内視鏡観察について

H.pylori 現感染では、胃粘膜は慢性胃炎を背景とし、萎縮や腸上皮化生によって褪色、発赤などの色調変化や粘膜の微妙な凹凸を呈する。また、*H.pylori* の除菌治療により胃粘膜は慢性持続性炎症から逃れ、酸分泌の回復を来し、地図状発赤（背景粘膜に発赤陥凹が多発する）などを代表とする粘膜変化の修飾を受ける。除菌後胃がんは発赤した陥凹性病変を呈することが多く、腫瘍表層にELA (epithelium with low grade atypia) と呼ばれる一見周囲の非がん上皮との区別が困難な上皮ががんの表層を被覆することがあるため、早期胃がんにおいては通常観察（白色光）単独では質的診断が難しい場合があることが知られている。そのため、以下に述べるような画像強調観察や拡大内視鏡観察を可能な範囲で駆使することが、正診率を向上するうえで有用となり得る。

内視鏡観察法には、①通常観察（白色光）以外に、②画像強調観察 (image-enhanced endoscopy: IEE)、③拡大内視鏡観察 (magnified endoscopy)、④顕微内視鏡観察 (microscopic endoscopy)、⑤断層イメージング (tomographic endoscopy) などがある²⁾。

胃で用いられる画像強調観察には、主に従来からよく用いられているインジゴカルミンによる色素法（コントラスト法）の他、光デジタル法ではオリンパス社のNarrow Band Imaging (NBI)、富士フィルム社ではレーザー光を用いたBlue light imaging (BLI) が近年では頻用される。これらは狭帯域光観察法であり、浅層の血管が茶色に、深部の血管がシアン色に描出される。

NBI及びBLIは拡大観察を併用することで粘膜表層の微細な血管や構造が明瞭に描出できるようになるため、診断能の向上が期待できるが、拡大観察を行うためには、拡大機能を搭載した経口内視鏡を使用する必要がある。NBI併用拡大観察によるがん、非がんの診断は「拡大内視鏡による早期胃がん診断のアルゴリズム

△ (magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer: MESDA-G)」により行うことが一般的になってきている。

具体的な方法としては、通常観察（白色光）で早期胃がんが疑われる領域を認めた場合、その病変部にスコープを近接し、NBIにモードを変え、さらに拡大機能を用いてNBI併用拡大観察を行う。病変部において、がん粘膜と非がん粘膜の間に明瞭な境界線 demarcation line が同定できる場合、「微小血管構築像」と「表面微細構造」を観察し、一方もしくは両方に不整を認めればがんを診断する。demarcation line が同定できない場合や、「微小血管構築像」と「表面微細構造」のいずれも不整がない場合は非がんを診断する。

ただ、これらの画像強調観察は病変を詳細に観察する際に有用な方法であるが、決して万能ではない。

4. *H.pylori* 未感染胃の上皮性腫瘍

H.pylori 未感染胃に発生するがんは、現状では*H.pylori* 感染例（現感染、既感染）に発生するがんが圧倒的に多いため、割合にすれば胃がん症例の約1%程度と報告されている。しかし、*H.pylori* 感染例は、減り続けることが想定されるため、今後*H.pylori* 未感染胃がんがクローズアップされてくると考えられる。諸家の報告から、①噴門部ないし食道胃接合部腺がん、②胃底腺領域に発生する胃型形質を有する低異型度腺がん、③胃底腺と幽門腺の境界領域に好発する印環細胞がんないし低分化型腺がん、④幽門腺領域に好発する高分化型腺がんが知られている。②の胃型低異型度腺がんの代表格は、胃底腺型胃がんであり、主細胞や壁細胞に類似した形態の分化を示し、多くは白色～褪色調の粘膜下腫瘍様の形態を呈し、表層の拡張した樹枝状血管が診断に有用である。また、腺窩上皮型胃がんはラズベリー様の外観が特徴とされる。

これらの*H.pylori* 未感染胃がんはこれまで経験してきた*H.pylori* 関連腫瘍とは特徴が異なるため、その好発部位、形態的特徴を理解しておくことが重要である。

5. 早期胃癌症例に対する内視鏡治療後の対応

胃癌の治療方針は、基本的に胃癌治療ガイドラインに沿って選択される。現在は、早期胃癌に対する治療は内視鏡治療が全体の半数以上を占めている。内視鏡治療が選択された場合、治療後病理学的評価を行う。内視鏡治療根治度基準は、「胃癌治療ガイドライン第4版(2014)」から「胃癌治療ガイドライン第5版(2018)」への改訂によって呼称が変更され、「治癒切除」→「内視鏡的根治度A」、「適応拡大治癒切除」→「内視鏡的根治度B」、「非治癒切除」→「内視鏡的根治度C-1」「内視鏡的根治度C-2」となった。

内視鏡的根治度C-2であった場合(胃癌治療ガイドライン第4版のガイドラインで非治癒切除にあたる)、原則として追加外科手術が標準治療である。実際、内視鏡的根治度C-2後に無治療経過観察をして転移再発が発見された場合、ほぼ長期生存が困難である³⁾。しかし、内視鏡的根治度C-2症例の追加胃切除におけるリンパ節転移の頻度は5~10%にすぎないため、現実的には内視鏡的根治度C-2症例に一律に追加外科手術が選択されるわけではない。今後、超高齢社会となり、併存疾患や体力的な問題を考慮した個別化医療の確立が今後必要となってくるが、八田ら⁴⁾により内視鏡的根治度C-2症例に対して、リンパ節転移リスクに基づいたスコアリングシステムとしてeCura system(図)が提唱されており、それらを活用した情報提供も有用と考えられる。

また、早期胃癌の内視鏡切除後に*H.pylori*の除菌を行うことで異時性胃癌の発生がおよそ半数程度までは抑制されるが、除菌後も異時性胃癌の発生は少ない。特に、萎縮性胃炎の進行した症例では治療後も十分なサーベイランスが必要である。

おわりに

内視鏡医の経験による部分が大きかった内視鏡診断の世界もAI化が進んできている。深層学習

(Deep learning)の出現でAIの画像診断能力は飛躍的に進化し、大腸ポリープの内視鏡画像診断支援システムはすでに市販されている。胃癌鑑別AIも研究開発中で、臨床投入される日も遠くないであろう。*H.pylori*感染率の低下と除菌後胃癌の増加に伴い上部消化管診療は変化しているため、新たな診断学に対応して、時代に応じた内視鏡診療が行えるように心がける必要があると考える。

- 1)Asaka M, et al : Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology 102 : 760-766, 1992
- 2) 丹羽寛文, 他 . 内視鏡観察法に関する新たな分類の提唱 . 臨床消化器内科 2008 : 23 : 137-41
- 3)Takizawa, et al : Recurrence patterns and outcomes of salvage surgery in cases of non-curative endoscopic submucosal dissection without additional radical surgery for early gastric cancer. Digestion 99 : 52-58, 2019
- 4)Hatta W, et al : A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer : "eCura system". Am J Gastroenterol 112 : 874-881, 2017

リスクスコア		リスク分類			
合計*	リンパ節転移率	カテゴリー	リンパ節転移率	5年疾患特異的生存率†	5年転移再発率†
0	1.6%	低リスク	2.5%	99.6%	0.7%
1	2.6%				
2	4.9%				
3	7.4%	中リスク	6.7%	96.0%	5.7%
4	8.3%				
5	19.9%	高リスク	22.7%	90.1%	11.7%
6	27.3%				
7	26.7%				

*3点：リンパ管侵襲陽性, 1点：腫瘍径>30mm, 垂直断端陽性, SM2, 静脈侵襲陽性
†内視鏡的根治度C-2後無治療経過観察を選択時

図 eCura system (内視鏡治療根治度C-2患者に対して用いるリスクスコアリングシステム)

(八田和久, 他 . eCura system とその公開後のリアルワールドにおける早期胃癌内視鏡的根治度C-2患者のマネージメント . 消化器内視鏡 2020 ; 32 : 1330-1333 より転載)