

最新

*H. pylori*陰性 胃がん・胃炎の 内視鏡診断ガイド

編著

河合 隆 東京医科大学消化器内視鏡学 主任教授



日本医事新報社

2 *H. pylori* 除菌後胃がん

はじめに

わが国は韓国や中国と並んで世界有数の胃がん罹患率が高い地域であり、胃がん撲滅のためには積極的な対策が必要となる。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染者に対する除菌治療により、胃がんの発症リスクが40~60%ほど軽減することが知られており、胃がん予防のために*H. pylori* 除菌治療が盛んに行われている。胃がんは、生活環境因子、*H. pylori* の菌側の因子、患者個々の遺伝学的な因子など多くの要因が関与して発症することが知られている。効率的な胃がん予防のためには、除菌治療に加えて、胃がん発症に関わる多くの要因に対して適切な対策をとることが必要となる。臨床の現場では、除菌治療の普及により胃がんの死亡者数は減少の一途をたどっているものの、除菌治療のみでは100%の予防は期待できないため、除菌後のサーベイランスを含めた対策も重要となる。現在、わが国で発見される胃がんの特徴として、現感染胃がんの割合が減少傾向を示し、除菌後胃がんが大半を占めるようになっている。本項では、特に除菌後胃がんの内視鏡的な特徴や診療の現場で重要となるポイントについて概説する。

H. pylori 除菌治療後の胃内環境と胃がん発症リスクの変化

わが国で行われた除菌後最長21.4年(平均7.4年)の長期経過の評価では、除菌後胃がんの発症率は年率0.35%であった(軽度萎縮0.15%、中等度萎縮0.29%、高度萎縮0.67%)¹⁾。胃がん発症のリスクが高い内視鏡治療後の症例を対象とした前向き多施設ランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)では、3年間の除菌治療後の経過観察で除菌治療により異時性胃がん発症のハザード比が0.339(95% CI 0.157-0.729)に抑制されることが示された²⁾。また、韓国で行われたRCTでも、5.9年間の観察期間で異時性胃がんの発症率は除菌群で7.2%、プラセボ群で13.4%であり、ハザード比が0.50(95% CI 0.26-0.94)と、わが国以外の検討でも同様の結果が証明された³⁾。さらに、メタアナリシスでは、胃がん発症のハザード比は胃がんの既往歴のない萎縮性胃炎の症例で0.67(95% CI 0.47-0.96)、胃がんの治療歴のある異時性胃がんの症例で0.51(95% CI 0.36-0.73)と、除菌治療により40~60%の胃がん予防効果を認めた⁴⁾。以前は、胃がんの既往歴の有無で抑制効果が異なる可能性が示されたが、初発がんでも異時性がんでも抑制効果は同等と考えられる⁴⁾。

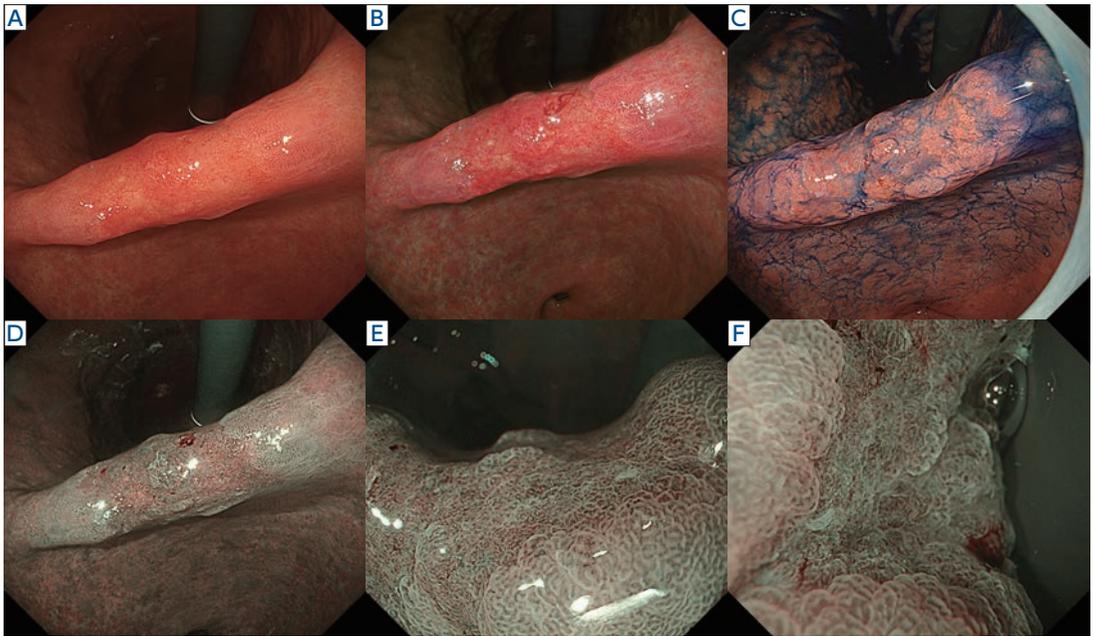


図3 除菌後胃がん (症例1:70歳代, 男性)

胃角部小彎, 25mm大, 0-II a + II c型の高分化型腺がん

A: WLI像, B: TXI像 (mode 1), C: インジゴカルミン散布像, D: NBI像, E・F: NBI拡大像



図4 除菌後胃がん (症例2:70歳代, 男性)

胃前庭部大彎後壁側, 15mm大, 0-II a + II c型の高分化型腺がん

周囲に腸上皮化生が目立つ

A: WLI像, B: TXI像 (mode 1), C: インジゴカルミン散布像, D: NBI像, E・F: NBI拡大像

3 *H. pylori*未感染胃がん

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は、今や胃がんの主要な原因として広く知られるようになった。かつては*H. pylori*感染率が高く、除菌が普及していなかったため、*H. pylori*現感染胃がんが主流だった。しかし、2013年にわが国で*H. pylori*除菌治療が保険適用となり、除菌治療が広く普及するとともに、近年、*H. pylori*感染率は著しく低下し、*H. pylori*に一度も感染したことがない人口が増加している。これに伴い、*H. pylori*未感染の胃から発生する*H. pylori*未感染胃がんの割合が相対的に上昇しており、数々の報告が散見されるようになった。わが国での報告では、*H. pylori*未感染胃がんの頻度は胃がん全体の1%未満¹⁾と非常に稀な疾患であるが、*H. pylori*感染率は今後も低下していくことが推測され、*H. pylori*未感染胃がんの頻度も上昇していくことが予想される。そのため、検診を含む日々の内視鏡診療において*H. pylori*未感染胃がんを見逃さないために、*H. pylori*未感染胃がんの内視鏡所見やリスク所見を意識した診療が必要である。本項では、*H. pylori*未感染胃がんの種類・特徴と、その内視鏡的リスク所見に関して概説する。

*H. pylori*未感染胃がんとは

*H. pylori*未感染胃がんの明確な定義は、現在のところ定まっていない。上村らは、*H. pylori*感染判定法で陰性かつ組織学的胃炎、萎縮性胃炎を認めないものを*H. pylori*未感染と定義し、そこから発生する胃がんを*H. pylori*未感染胃がんと定義した²⁾。その後の既報の判定基準からは、以下のものを*H. pylori*未感染と定義し、そのような背景胃粘膜から発生する胃がんを*H. pylori*未感染胃がんと定義している。

「*H. pylori*未感染」の定義

- ① 2種類以上の*H. pylori*感染判定法で陰性
- ② 内視鏡観察で胃粘膜萎縮を認めない
- ③ 組織学的に活動性胃炎、萎縮、腸上皮化生、リンパ濾胞を認めない
- ④ 除菌の既往がない

前述のように、現在の*H. pylori*未感染胃癌の頻度は、胃癌全体のおよそ1%未満程度とされている¹⁾が、*H. pylori*感染の有無を調べる精度により異なる。数々の報告からは、複数の感染診断と、組織学的・内視鏡的萎縮の判定項目を入れることが必要であると言える。

*H. pylori*未感染胃癌の背景胃粘膜

*H. pylori*感染状態によって、発生する可能性のある胃癌やそのリスクも変化する。よって、日常の内視鏡診療において患者の*H. pylori*感染状態を正確に評価し、発生する胃癌やそのリスクを考慮しながら内視鏡観察を行うことが、重要所見を見逃さないために大切である。

*H. pylori*未感染胃粘膜の内視鏡所見としては、胃内に残存する胃液は透明、漿液性で、胃体部大彎の粘膜襞は4mm前後で胃角部に向かって縦走しており、前庭部や幽門部では光沢のある均一な粘膜を認める。また、前述のように*H. pylori*感染診断を行うには、内視鏡的な萎縮の有無の判定が必要である。胃粘膜萎縮の内視鏡所見は粘膜の白色調・褪色調変化、血管透見像であるが、*H. pylori*除菌後の粘膜では時として萎縮境界がモザイク状で不明瞭な場合がある。このような場合には、narrow band imaging (NBI)などの画像強調内視鏡 (image enhanced endoscopy; IEE) を併用することで萎縮の有無・局在診断の助けになることがある(図1)。IEEは、胃粘膜萎縮だけではなく、腸上皮化生や地図状発赤の検出にも有用であり、内視鏡による*H. pylori*感染診断に役立つ(1章4「IEEによる胃癌診断」参照)。

Yagiらは胃底腺領域にみられるヒトデ型の規則的な集合細静脈をregular arrangement of collecting venules (RAC) (図2)と名づけ、*H. pylori*未感染胃粘膜の特徴として挙げている³⁾。RACが体下部小彎に確認できれば、95%以上の確率で*H. pylori*未感染胃

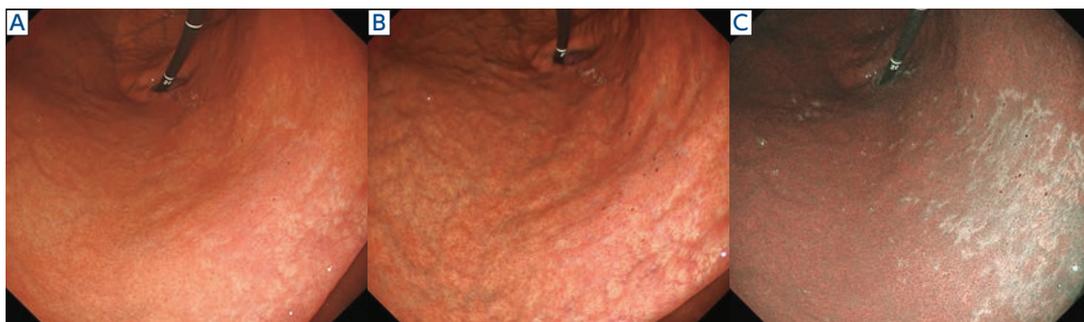


図1 胃粘膜萎縮の有無の判定

- A: WLI像。胃体中部小彎まで胃粘膜萎縮を認めるが、境界は不明瞭である
B: TXI像(mode 2)。色調の差が強調され、萎縮境界がややわかりやすくなっている
C: NBI像。萎縮粘膜が白色調となり、さらに萎縮境界が鮮明になっている

1 胃炎の京都分類を用いた 非*H. pylori*感染症の内視鏡診断

胃炎の京都分類

慢性胃炎とは、本来、組織学的に胃粘膜への慢性的な炎症性細胞浸潤と固有胃腺の萎縮をきたすものである。しかしながら、2000年代前半まで、慢性胃炎は便利な疾患名として使われていた。すなわち、炎症細胞浸潤を伴う *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染胃炎である組織学的胃炎、胃X線検査や内視鏡検査で何らかの所見が認められる形態学的胃炎、胃もたれが1カ月以上続く症候性胃炎のいずれも慢性胃炎と呼ばれていた(図1)。図2に示す2つの内視鏡画像は、いずれも慢性胃炎のひとつである表層性胃炎と診断されていた。図2Aは内視鏡的にびまん性発赤および点状発赤を呈しており、病理組織では慢性的な炎症性細胞浸潤と固有胃腺の萎縮があり、慢性胃炎と診断できる。一方、図2Bは稜線状発赤であり、病理組織では慢性的な炎症性細胞浸潤と固有胃腺の萎縮を認めず、慢性胃炎と診断できない。

このような問題から、日本消化器内視鏡学会において、組織学的胃炎と内視鏡所見を一致させることを目的として、慢性胃炎の内視鏡診断確立のための附置研究会が2007年に発足した。内視鏡所見による *H. pylori* 感染胃粘膜診断、次に胃粘膜の活動・炎症度の内視鏡診断、続いて胃粘膜萎縮の内視鏡診断、さらに腸上皮化生の内視鏡診断、最後に除菌後胃炎の内視鏡所見の変化、と5つの論文¹⁻⁵⁾が *Digestive Endoscopy* 誌に掲載され、*H. pylori* 感染胃炎の内視鏡診断が確立された。2013年の京都での第85回日本消化器内

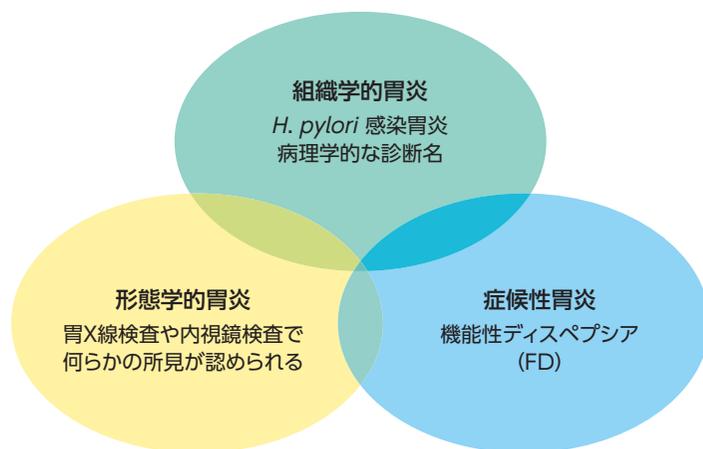


図1 2000年代前半までの「慢性胃炎」の概念

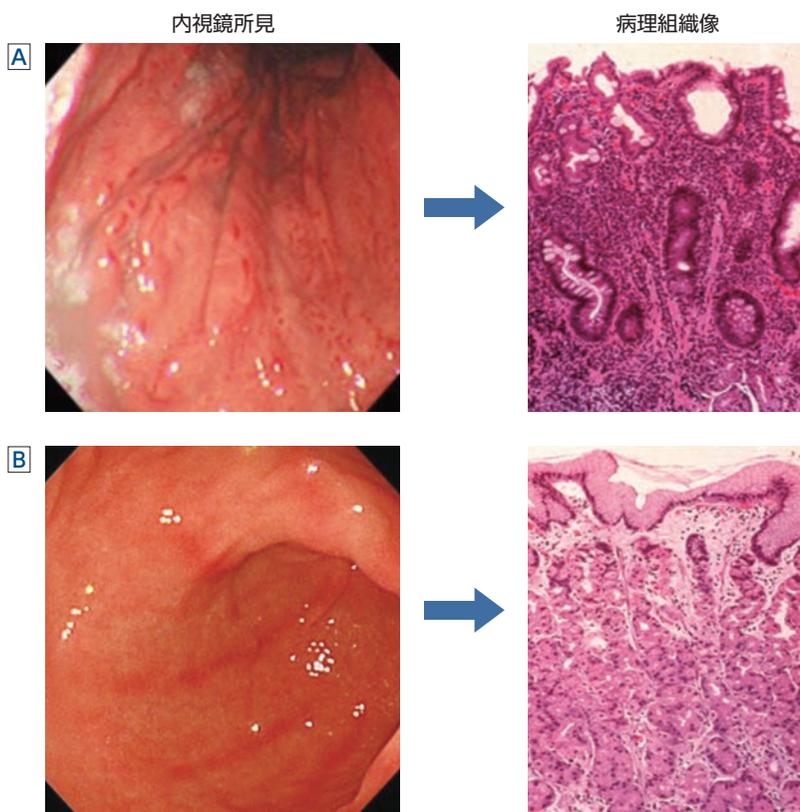


図2 内視鏡所見と組織学的慢性胃炎の関係

A: *H. pylori*感染陽性。好中球を含む高度な炎症性細胞浸潤と固有胃腺の萎縮が認められる
B: *H. pylori*未感染。炎症性細胞浸潤もなく、明らかな固有胃腺の萎縮は認めない

視鏡学会総会において「新たな内視鏡的胃炎，updated 京都分類を目指して」の主題が報告・討論され，総会終了後に「胃炎の京都分類」作成委員会が設立された。そして胃がん内視鏡検診を含めて，*H. pylori*感染胃炎の内視鏡診断を普及させるため，『胃炎の京都分類』が発刊された。その後，*H. pylori*感染以外の胃炎・胃粘膜変化を取り上げた『胃炎の京都分類 改訂第2版』が2018年に出版され，さらに，自己免疫性胃炎に関する内視鏡所見およびPPI関連内視鏡所見が追加され，2024年現在『胃炎の京都分類 改訂第3版』⁶⁾が発刊されている。

*H. pylori*感染と内視鏡所見

胃炎の京都分類では*H. pylori*感染を①未感染，②現感染，③除菌後を含む既感染，の大きく3つの感染状態に分類して「胃炎の内視鏡所見」を診断することが基本とされている⁶⁾。

1 PPI, PCAB の *H. pylori* 除菌後胃がんへの影響

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 除菌後胃がんは、除菌治療が普及し、*H. pylori* 現感染率が低下しているわが国において、重要な疾患となっている。異時性胃がんに占める除菌後に関連した胃がんの割合は40%近くにも及ぶことが報告されている¹⁾。累積除菌後胃がん発症率は、5年で0.37%、10年で0.5%、20年で0.65%であり、発がんリスクが長期にわたり減少しないことが報告されている²⁾。最も懸念されることは、除菌後胃がんのリスク因子が同定されていないことである。

最近の疫学研究において、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor ; PPI) と除菌後胃がんの発がんリスクの増加の関連が報告されており、トピックとなっている。PPIは胃潰瘍や*H. pylori*除菌治療だけでなく、多くの胃酸分泌疾患の治療で使用されている薬剤である。PPIの強力な胃酸分泌作用により、胃内細菌叢が大きく変化することが報告されており、この細菌叢の変化と除菌後胃がんの関連に大きな関心が集まっている。

本コラムでは、PPIをはじめ、*H. pylori*除菌後胃がんにおいて胃内細菌叢へ影響をもたらす薬剤である、抗菌薬、プロバイオティクスとの関連について述べる。これまでに報告されている最新の知見を解説していく。

PPIが胃がん発症に及ぼす影響

PPIと胃がん発症リスクの関連については、2006年から観察研究の報告が行われている。これらの観察研究をまとめたメタ解析研究から、PPI使用者は非使用者と比べて、胃がん発症リスクの増加と関連があることが報告されている³⁾。特筆すべきは、*H. pylori*除菌後の患者における胃がん発症リスクである。2016年に香港からナショナルデータベースを用いた研究が報告された。Cheungらは、*H. pylori*除菌後患者6万3,397人を調査し、PPIと除菌後胃がんの関連を検討した⁴⁾。3,271人のPPI使用者(週1回以上内服)は1万人年当たり8.1人の胃がん発症を認め、6万126人のPPI非使用者は1万人年当たり2.9人の胃がん発症を認めた(ハザード比 2.62, 95%CI 1.62-4.23)。また、PPI内服の頻度と期間が増えるにつれ、PPIと胃がん発症リスクの増加の関連も認められた(週1回以上内服ハザード比 2.43, 毎日内服ハザード比 4.55, 毎日1年以上内服ハザード比 5.04, 毎日2年以上内服ハザード比 6.65, 毎日3年以上内服ハザード比 8.34) (図1)⁴⁾。一方、胃がん発症部位別の解析において、非噴門部胃がんではPPIと発がんの関連を認めたが、噴門部胃がんにおいては、PPIと発がんの関連は認められなかった。

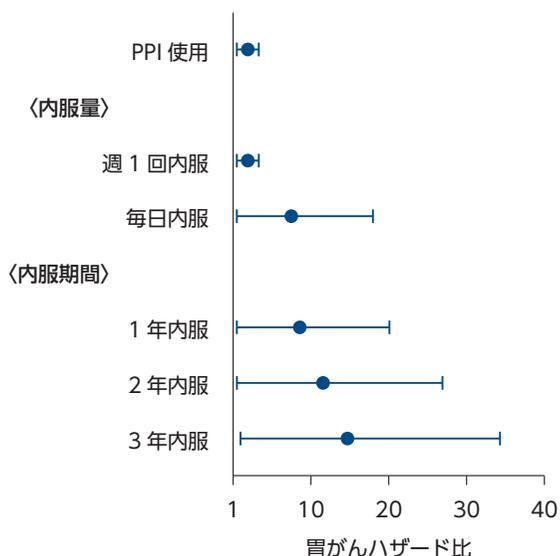


図1 PPI使用と胃癌発症リスクの関連
(文献4より改変引用)

筆者らは、わが国の *H. pylori* 除菌後患者 571 人に対して後ろ向きコホート調査を行い、平均観察期間 6.9 年間に於いて、PPI 使用者の累積胃癌発生率は 2 年で 4.4%、4 年で 7.2%、PPI 非使用者の累積胃癌発生率は 2 年で 0.9%、4 年で 1.3%、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (histamine H₂ receptor antagonist ; H₂RA) 使用者の累積胃癌発生率は、2 年で 2.9%、4 年で 2.9% であることを報告している⁵⁾。 *H. pylori* 除菌前胃粘膜の腸上皮化生の程度によるサブグループ解析において、腸上皮化生がない集団では PPI 使用者は胃癌発症リスクの増加を認めなかったが、腸上皮化生を認める集団においては PPI 使用者は非使用者と比べて胃癌発症リスクの増加を認めた (図 2)⁵⁾。

一方、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) から逆の結果も報告されている⁶⁾。Moayyedi らは直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants ; DOAC) であるリバーロキサバンまたはアスピリンを内服している欧米の患者において、PPI の安全性の検討を行った。PPI 投与群 8,791 人とプラセボ投与群 8,807 人にランダム割り付けを行い、主要評価項目を心臓・脳血管イベントの発生、副次評価項目を 3 年間の消化管がんの発生として比較を行った。その結果、消化管がんの発生は、PPI 投与群 86 人 (1.0%、0.33%/年)、プラセボ投与群 83 人 (0.9%、0.31%/年) で両群間の発生率に差を認めなかった。

CYP2C19 の影響

PPI は cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) の genotype により、薬剤の代謝が大きく異なる。筆者らの行った、CYP2C19 の代謝能別での胃癌発症リスクの検討を紹介する。患者 199 人の CYP2C19 の genotype を解析したところ (78.9% が 70 歳以上で、72.4%