

図1 生検組織学的にみたピロリ胃炎

になります。日本人成人の多くはこの状態になっています。

ピロリ胃炎の診断

- ▶ ピロリ胃炎は、本来は病理組織学的診断名ですが、内視鏡で胃粘膜の色調や性状を観察することで容易に診断できます。
- ▶ 図2はピロリ胃炎の内視鏡診断のためのフローチャートです。
- ▶ 胃粘膜の萎縮性変化があるとピロリ菌が感染した胃であると推定されます。
- ▶ 次に発赤や粘膜腫脹といった炎症性変化の有無をみることで、ピロリ現感染（活動性胃炎）か、除菌後の既感染（非活動性胃炎）か鑑別できます。
- ▶ 図3は、図1で示したピロリ胃炎症例の内視鏡画像ですが、図3Aで小彎側粘膜に萎縮性変化を認め、図3Bで大彎側粘膜に炎症性変化を認めることから、ピロリ現感染状態の高度萎縮活動性胃炎粘膜であると診断できます。

ピロリ胃炎とピロリ感染症

- ▶ 表1は、上部消化管に局在性病変を認めない人を対象に、ピロリ感染と胃炎の関係のみたもので、ピロリ抗体陽性者の90%以上に組織学的な胃炎所見を認めました²⁾。
- ▶ 臨床的には、「ピロリ感染患者＝ピロリ胃炎患者」と考えても間違いありません。
- ▶ 内視鏡検査による胃炎の診断を事前に行うことが条件になりますが、すべてのピロリ感染患者は保険診療による除菌治療の対象となります。

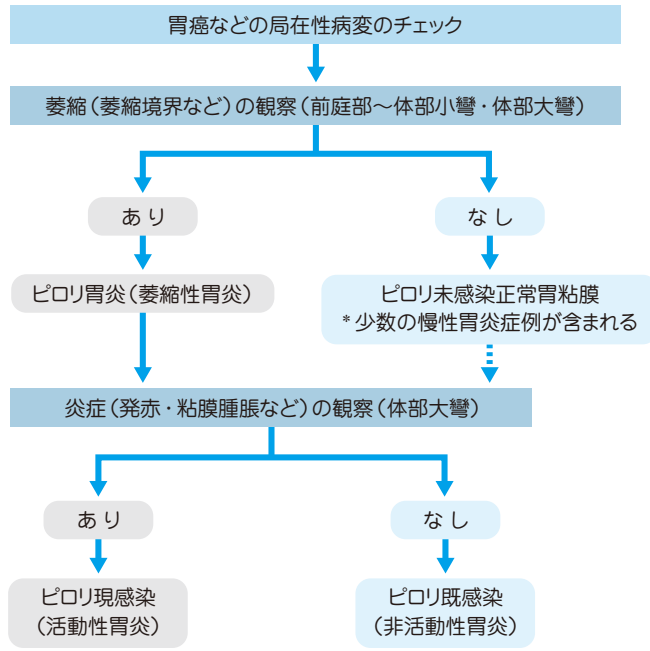


図2 ピロリ胃炎の内視鏡診断のフローチャート

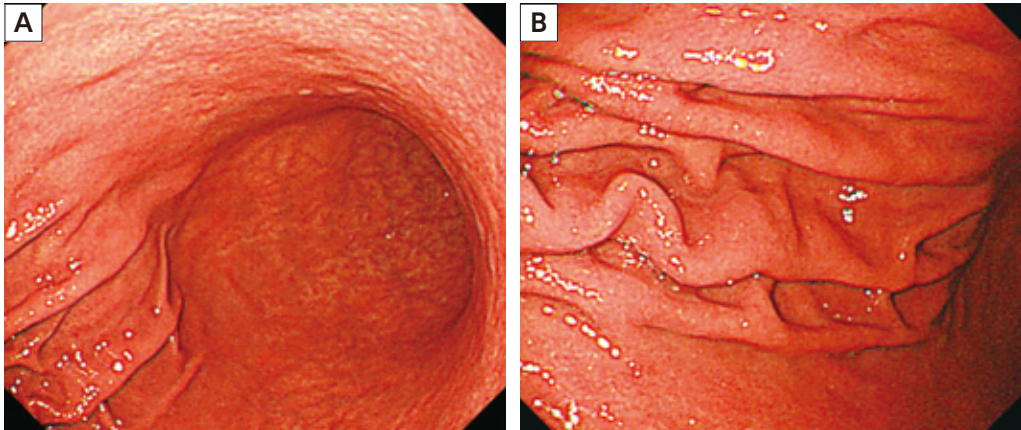


図3 ピロリ胃炎の内視鏡画像

Aは萎縮性変化, Bは炎症性変化。

表1 ピロリ感染とシドニー方式でみた組織学的胃炎の関係

ピロリ血清抗体 (GAP-IgG)	組織学的胃炎所見*			
	炎症	活動性	萎縮	腸上皮化生
陽性 (N = 68)	91%	60%	93%	68%
陰性 (N = 34)	12%	6%	12%	6%

* : 胃体下部小彎からの生検標本

(文献2より作成)

8

除菌治療で治る胃ポリープ

除菌治療で治るのは胃過形成性ポリープ

結論 から 先に

- 胃ポリープは、赤い胃過形成性ポリープと白い胃底腺ポリープに大別される。
- 胃過形成性ポリープはほとんどがピロリ感染陽性だが、胃底腺ポリープはそのほとんどがピロリ感染陰性である。
- したがって、除菌治療で治るのは胃過形成性ポリープである。
- 筆者らの研究(ランダム化比較試験)では、除菌成功例中80%で除菌成功3～15カ月(平均7.1カ月)後に過形成性ポリープが消失したという結果であった。

ピロリ除菌治療の対象は胃過形成性ポリープ、胃底腺ポリープは対象外

- ▶胃ポリープは胃腺腫を除けば、胃過形成性ポリープと胃底腺ポリープに大別されます。胃過形成性ポリープの罹患頻度は2%程度と稀ではありますが、日常診療では少なからず遭遇する疾患です。
- ▶胃ポリープの有病率に関する最近10年間の中国の調査では、ピロリ菌感染率の漸減と胃ポリープの微増、逆流性食道炎の急増が報告されています(図1)¹⁾。胃ポリープの内訳を見ると、胃過形成性ポリープは減少傾向ですが、胃底腺ポリープは増加傾向にあります(図2)¹⁾。
- ▶胃過形成性ポリープの内視鏡所見としては「腐れ苺」様と称されるように、発赤調の限局性隆起病変で、表面にはびらんや白苔を伴うこともあります(図3)。背景粘膜には通常強い萎縮がみられます。病理学的所見としては胃腺窩上皮の過形成と粘膜固有層の強い炎症と浮腫が特徴とされ、炎症性ポリープの所見を呈しています。また、自然退縮や消失はせず、がん化の頻度は1.5～3%と報告されています^{2, 3)}。さらに、ピロリ感染は76～100%と高率であり^{4, 5)}、除菌治療の適応となります。
- ▶これに対し、胃底腺ポリープは正色調(白色)であり、病理学的所見では胃底腺の過形成を示しており、炎症所見は乏しいのです(図4)。また、がん化もみられず、ピロリ感染は低率であるとされています。したがって、胃底腺ポリープとピロリ感染との関係は否定的であり、除菌療法の対象とはされていません。

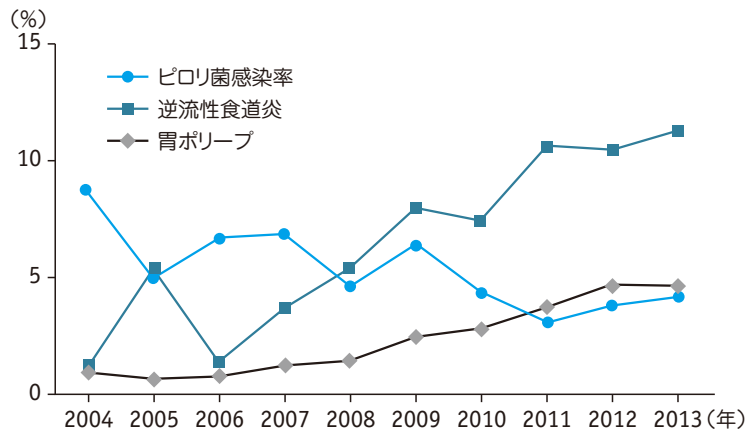


図1 ピロリ菌感染率，胃ポリープ・逆流性食道炎の年次推移
(文献1より引用)

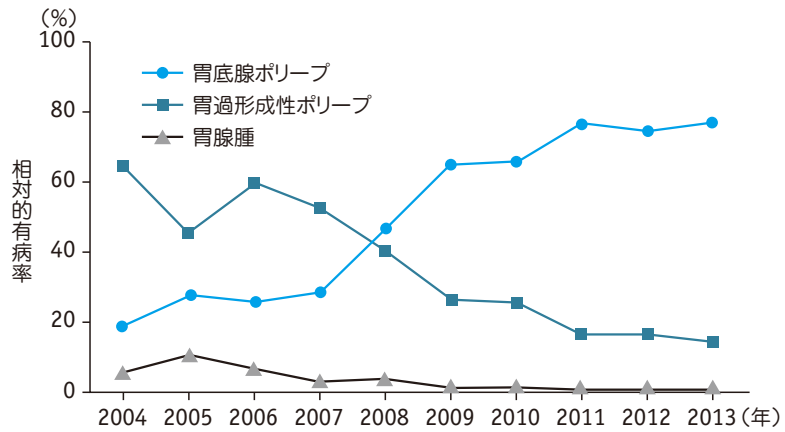


図2 胃ポリープ別の年次推移
(文献1より引用)

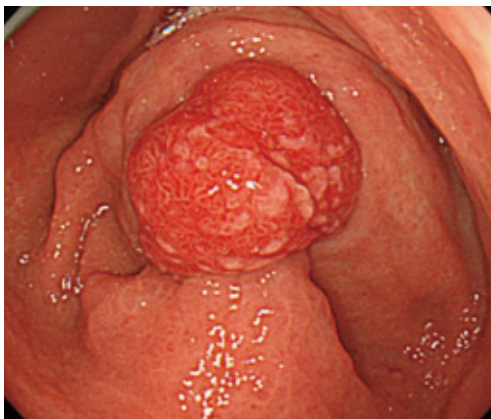


図3 胃過形成性ポリープ



図4 胃底腺ポリープ

4

一次・二次除菌治療に失敗したら、三次除菌

保険未認可の三次除菌療法の試み

結論から先に

- ピロリ三次除菌療法は保険適用外である。
- 三次除菌症例は、ピロリ除菌で用いるアモキシシリン (AMPC) とシタフロキサシン (STFX) 以外の薬剤で高率に耐性を獲得している。またプロトンポンプ阻害薬 (PPI) により十分な胃酸分泌抑制効果が得られない *CYP2C19* 遺伝子多型 (homo EM) の割合が多い。
- ボノプラザン (VPZ) を用いた三次除菌レジメンは学会発表レベルではあるが最も有力と考えられ、ボノプラザン + AMPC + STFX, もしくは VPZ + 高用量 AMPC 療法で、除菌率は 80% 以上である。
- 今後は、上記レジメンの薬剤用量、投与方法、投与日数が検討されていく。

保険診療・ガイドラインでの現状

- ▶三次除菌療法は保険適用外であり、確立したレジメンもありません。そのため自費もしくは研究費で行われているのが現状であり、専門病院へ紹介することが望ましいです。
- ▶日本ヘリコバクター学会の「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版」では、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) + アモキシシリン (AMPC) + シタフロキサシン (STFX), もしくは高用量 PPI + AMPC を挙げています。

三次除菌が必要となる症例はどのような特徴を持つか

- ▶一次・二次除菌療法が不成功となる症例は、除菌症例全体の 3% とわずかです。一次・二次除菌を VPZ で行った場合は 0.2% となり、三次除菌症例は稀になります。
- ▶三次除菌症例では、表 1 に示すようにピロリ除菌で用いる多くの薬剤で高率に耐性を獲得していますが、AMPC と STFX に対する耐性は低率です¹⁾。
- ▶除菌療法で抗菌薬の効果を十分に発揮するためには、十分な胃酸分泌抑制効果が必要です。PPI の効果は代謝酵素である *CYP2C19* 遺伝子多型が関与し

表1 三次除菌症例におけるピロリ菌に対する薬剤耐性の頻度

	AMPC	CAM	MNZ	LVFX	STFX
JGSG ¹⁾	8.2%	86.4%	71.3%	57.0%	7.7%
当科	9.5%	92.8%	54.3%	71.2%	2.0%

AMPC: アモキシシリン, CAM: クラリスロマイシン, MNZ: メトロニダゾール, LVFX: レボフロキサシン, STFX: シタフロキサシン

表2 三次除菌症例におけるCYP2C19遺伝子多型

CYP2C19遺伝子多型	一次除菌症例 (N = 89)	三次除菌症例 (N = 105)
Homo EM (PPIの代謝が速く, PPIが効きにくい)	30.7%	50.5%* ↑
Hetero EM	46.6%	43.0%
PM (PPIの代謝が遅く, PPIが効きやすい)	22.7%	6.5%* ↓

* : $P < 0.05$ (当科データ)

EM: extensive metabolizer, PM: poor metabolizer

PPI: プロトンポンプ阻害薬

ています。

- ▶ 三次除菌症例のCYP2C19遺伝子多型は, PPIの代謝が速く胃酸分泌抑制効果が不十分であるhomo EM症例が多く存在します(表2)。

レボフロキサシンを用いた三次除菌療法

- ▶ レボフロキサシン(LVFX)は安全性が確立された薬剤ですが, ピロリ菌に対する耐性率は高率であり, JAPAN GAST Study Group (JGSG)では7日間で54.3%¹⁾, 東京HP研究会では14日間で77.8%と除菌率はあまり良くはなく, 三次除菌で用いるべきではありません。

シタフロキサシンを用いた三次除菌療法

- ▶ 2008年6月に発売されたSTFXはピロリ菌に対してAMPCと同等の強い抗菌活性を有し, 三次除菌症例での耐性菌も非常に低率です(表1)。
- ▶ PPI + AMPC + STFXは, 70%以上の高い除菌率と安全性が報告されており, 現在最も有力な三次除菌レジメンです^{1~5)}(表3)。また, さらにVPZを用いることにより除菌率が向上します。
- ▶ 上記3剤併用療法において, AMPCをメトロニダゾール(MNZ)に置き換えたレジメンでも同等の除菌率が得られます⁴⁾。
- ▶ 薬物動態(PK)/薬力学(PD)の理論より, キノロンは十分量を1回投与することにより効果を最大限に発現しますが, STFXでは安全性を優先した1日2回投与が行われています。

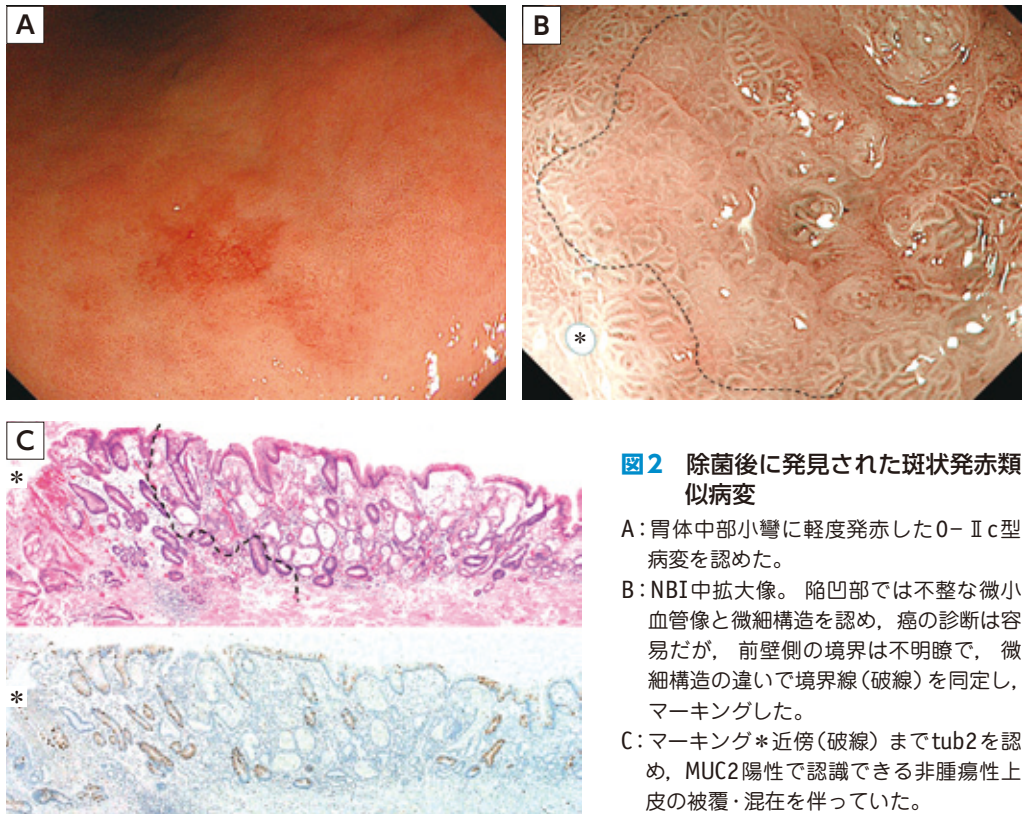


図2 除菌後に発見された斑状発赤類似病変

- A: 胃体中部小彎に軽度発赤した0-IIc型病変を認めた。
- B: NBI中拡大像。陥凹部では不整な微小血管像と微細構造を認め、癌の診断は容易だが、前壁側の境界は不明瞭で、微細構造の違いで境界線(破線)を同定し、マーキングした。
- C: マーキング*近傍(破線)までtub2を認め、MUC2陽性で認識できる非腫瘍性上皮の被覆・混在を伴っていた。

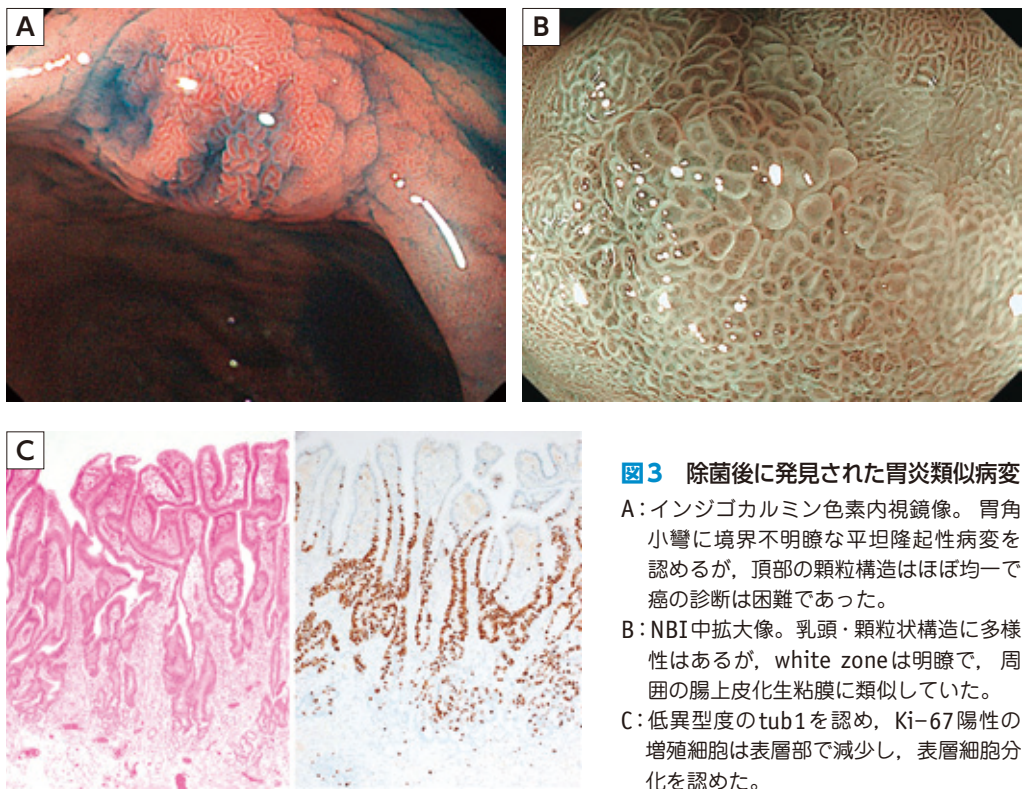


図3 除菌後に発見された胃炎類似病変

- A: インジゴカルミン色素内視鏡像。胃角小彎に境界不明瞭な平坦隆起性病変を認めるが、頂部の顆粒構造はほぼ均一で癌の診断は困難であった。
- B: NBI中拡大像。乳頭・顆粒状構造に多様性はあるが、white zoneは明瞭で、周囲の腸上皮化生粘膜に類似していた。
- C: 低異型度のtub1を認め、Ki-67陽性の増殖細胞は表層部で減少し、表層細胞分化を認めた。

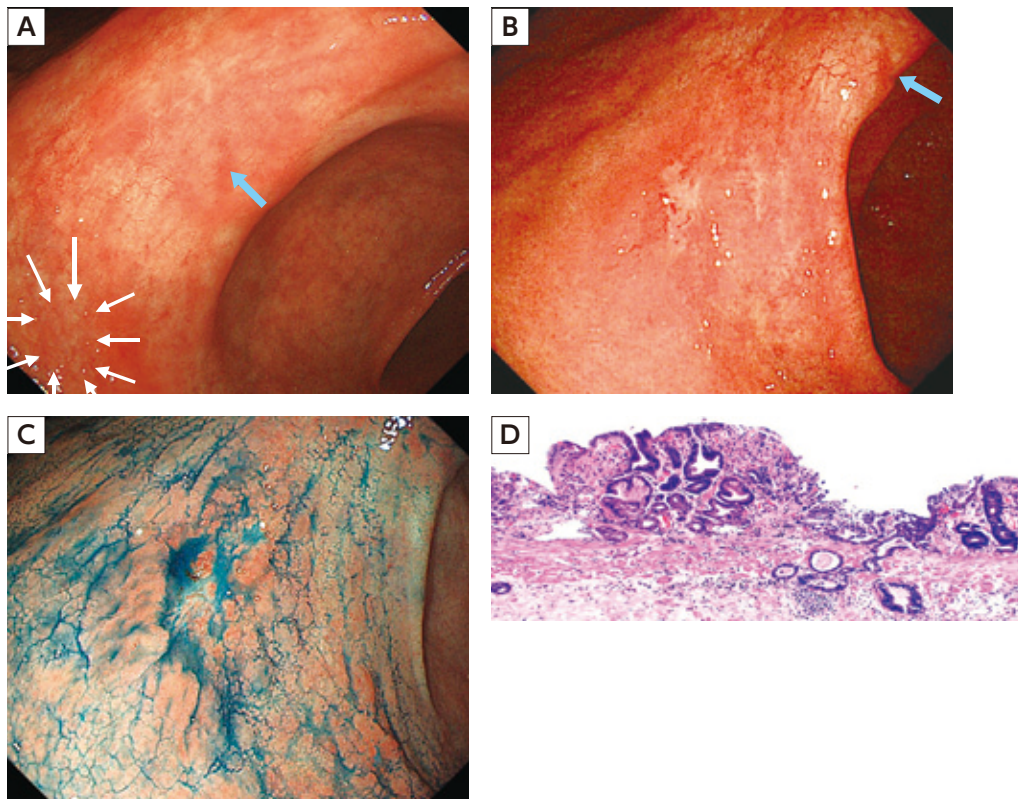


図4 除菌後に粘膜下層浸潤癌で発見された病変

- A: 除菌3年後の観察では、胃角後壁(白矢印)に病変を指摘できなかった。
 B: 除菌5年後、明瞭な陥凹性病変を認めた。胃角の癆赤はメルクマール(青矢印)。
 C: インジゴカルミン色素内視鏡像。0-IIc型病変で、内視鏡治療を行った。
 D: SM1(200µm)の粘膜下層浸潤を認める tub2 (> por)であった。

除菌後胃癌の診断が困難となる理由

- ▶ 除菌後胃癌が胃炎に類似する病理組織学的な原因としては、①表層部における非腫瘍性上皮の被覆・混在(図2C)、あるいは、②分化型癌の表層細胞分化(図3C)が想定されています^{2, 8)}。
- ▶ 一般に、通常観察で診断困難な病変に対してNBI拡大観察は非常に有用ですが、表層部に組織学的変化を伴った除菌後胃癌では、表面の微細構造を詳細にとらえられるNBI拡大内視鏡の特長が、逆に弱点となって、かえって診断困難に陥る場合があります。また、表層部での光の散乱が増加するため、white zoneが明瞭となり、微小血管像が視認しづらくなることも関連しています(図3B)⁹⁾。
- ▶ 除菌治療は胃内環境を大きく変化させ、背景胃炎粘膜では炎症細胞浸潤の消失とともに、増殖細胞の減少や、増殖帯の狭小化、さらには腸上皮化生の消失や胃底腺の再生などが認められます。低異型度の分化型癌は、形態だけで