

## 除菌後胃癌の特徴と診断のポイント

新潟県立がんセンター新潟病院 内科

小林正明

### 《要点》

- 除菌治療前の内視鏡検査で気付かなかった病変は、除菌後に形態変化（平坦、陥凹化）して、さらに発見しづらくなる場合があるため、治療前の検査は慎重に行う必要があります。
- 除菌後に発見される病変には、従来の胃癌に比べて「癌としての存在感」に乏しく、内視鏡的に「おとなしい」病変が存在します。
- 除菌後胃癌には、表層部に病理組織学的変化（表層非腫瘍性上皮の被覆混在、あるいは分化型癌の表層細胞分化）を伴い、内視鏡的に質的診断や境界診断の難しい病変が約40%程度みられます。
- 除菌後に発見される胃癌の中には、発見が遅れても成長が緩徐で粘膜内に留まっている病変もあります。しかし、比較的急速に浸潤し、内視鏡的に治療困難な段階で発見される場合もあるため、定期的な内視鏡検査が欠かせません。

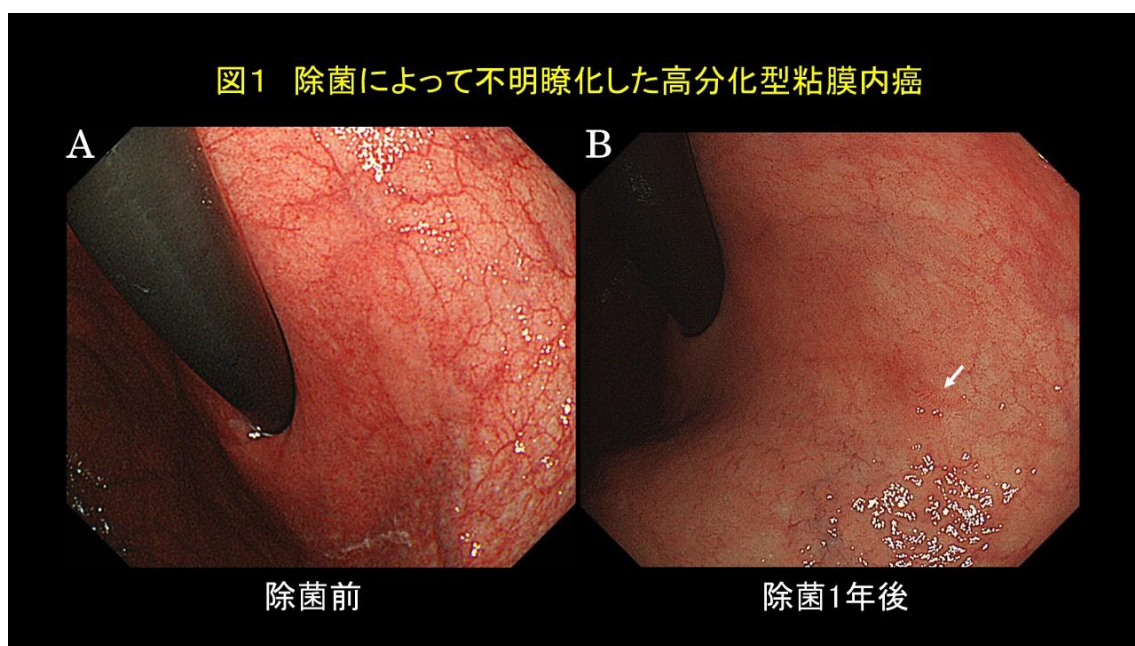
### 1. 除菌後胃癌の問題点

我が国の胃癌罹患率はまだ高く、ピロリ菌除菌治療による胃癌の予防効果が期待されています。しかし、除菌治療例の増加に伴い、その後の経過観察中に発見される胃癌は、むしろ増加傾向にあると考えられています。早期胃癌に対する従来の内視鏡診断学は、先人達がピロリ菌感染胃粘膜から発生した病変を対象にして構築したものであり、除菌後胃癌に対しても応用可能か否かについては十分に検討されていません。これまで除菌成功後は背景粘膜の炎症が消褪するため、早期胃癌の診断は容易になると考えられていました。しかし、除菌によって胃癌自身も組織学的な影響を受けて、かえって診断が難しくなる場合もあることが、筆者も含めいくつかの施設から報告されています。

除菌によって胃癌の発見が遅れては本末転倒であり、除菌後の定期検査では、除菌後胃癌の特徴を理解し、発見や診断が難しい病変があること念頭に置いて検査に臨む必要があります。除菌治療後にどのような経過観察を推奨するかは、今後の重要な課題です。除菌対象となった原疾患や、除菌前後の背景胃炎粘膜の状態、あるいは除菌時の年齢などに応じて、検査間隔を延長することができれば、検査を受ける側も検査を行う側も負担が軽くなります。しかし、除菌治療介入に伴って、一定の割合で病変を見逃す可能性を考慮すると、安易に検査間隔を延長することは時期早々と考えています。

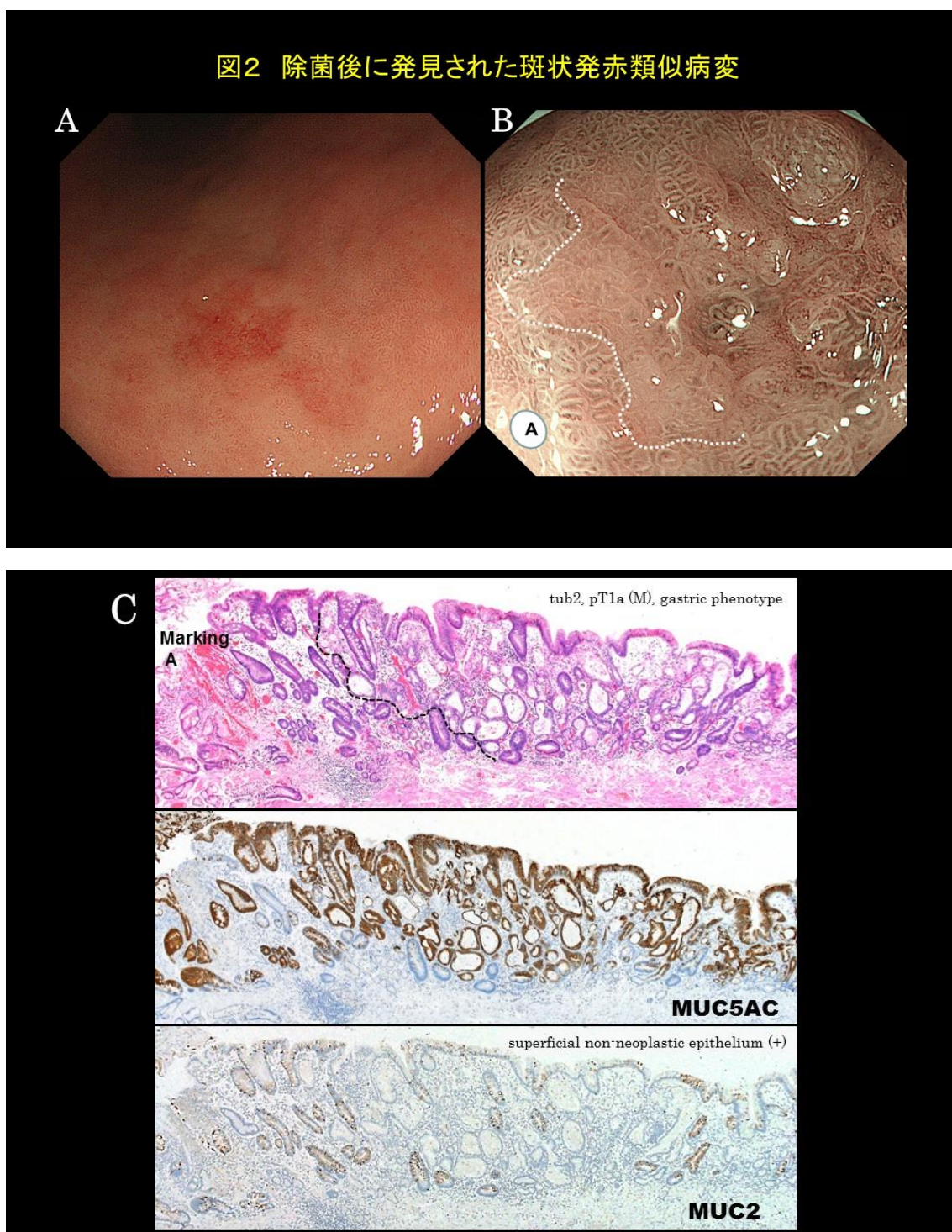
### 2. 除菌後胃癌の内視鏡的特徴

除菌治療を行うと、既存の胃癌や胃腺腫は色調や形態が変化し、内視鏡的に不明瞭となることを時に経験します。図1は、胃体上部小弯に認めた白色調の0-IIa型病変です。周囲は高度萎縮粘膜で血管網が明瞭でした。除菌治療1年後、病変は平坦化し、周囲との色調差が乏しく不明瞭となりました。生検痕（矢印）によって、病変の存在をかろうじて指摘できます。一方、周囲粘膜には光沢感が出現し、血管網は目立たなくなっています。このように、除菌前後の内視鏡画像を並べて比較すると、どちらが発見しやすいかは一目瞭然です。除菌治療例に対する内視鏡検査では、図1Bの病変を前情報なしで発見しなければならないことを認識して下さい。また、通常内視鏡検査では、病変と周囲粘膜との間に高低差や色調差がないと、病変を発見することが非常に困難であるがよく分かります。



除菌後胃癌の特徴として、発赤調、平坦陥凹型で10mm前後の小さいものが多いとされています。これらは除菌後に認めやすい斑状発赤との鑑別が必要です。通常内視鏡検査では、発赤調の病変の存在に気づいても、癌と疑わずに見過ごしてしまうことがあります。図2は、除菌1年後、胃体中部小弯に発見された軽度発赤した陥凹型病変です。その肛門側にも近接して陥凹があります。周囲は正色調で光沢のある粘膜が広がり、病変は斑状発赤に類似して見えますが、発赤にややムラがあることから、癌を疑って、詳しく観察する必要があります。NBI (narrow band imaging) で拡大観察すると、陥凹中央には不整な微小血管像と表面微細構造を認め、癌の診断は容易です。しかし、前壁側の境界はやや不明瞭で、微細構造の違いで境界線（破線）を同定しました。通常観察でみられた発赤調の陥凹部分より広く癌の進展があることに注意してください。組織は、マーキングA近傍までtub2を認めます。MUC5ACは、癌腺管も非癌腺管も陽性で鑑別できませんが、MUC2では非癌腺管のみが陽性を示し、表層部を被覆していることが分かります。このため、NBI拡大観察でも境界が不明瞭であったと考えられました。

図2 除菌後に発見された斑状発赤類似病変

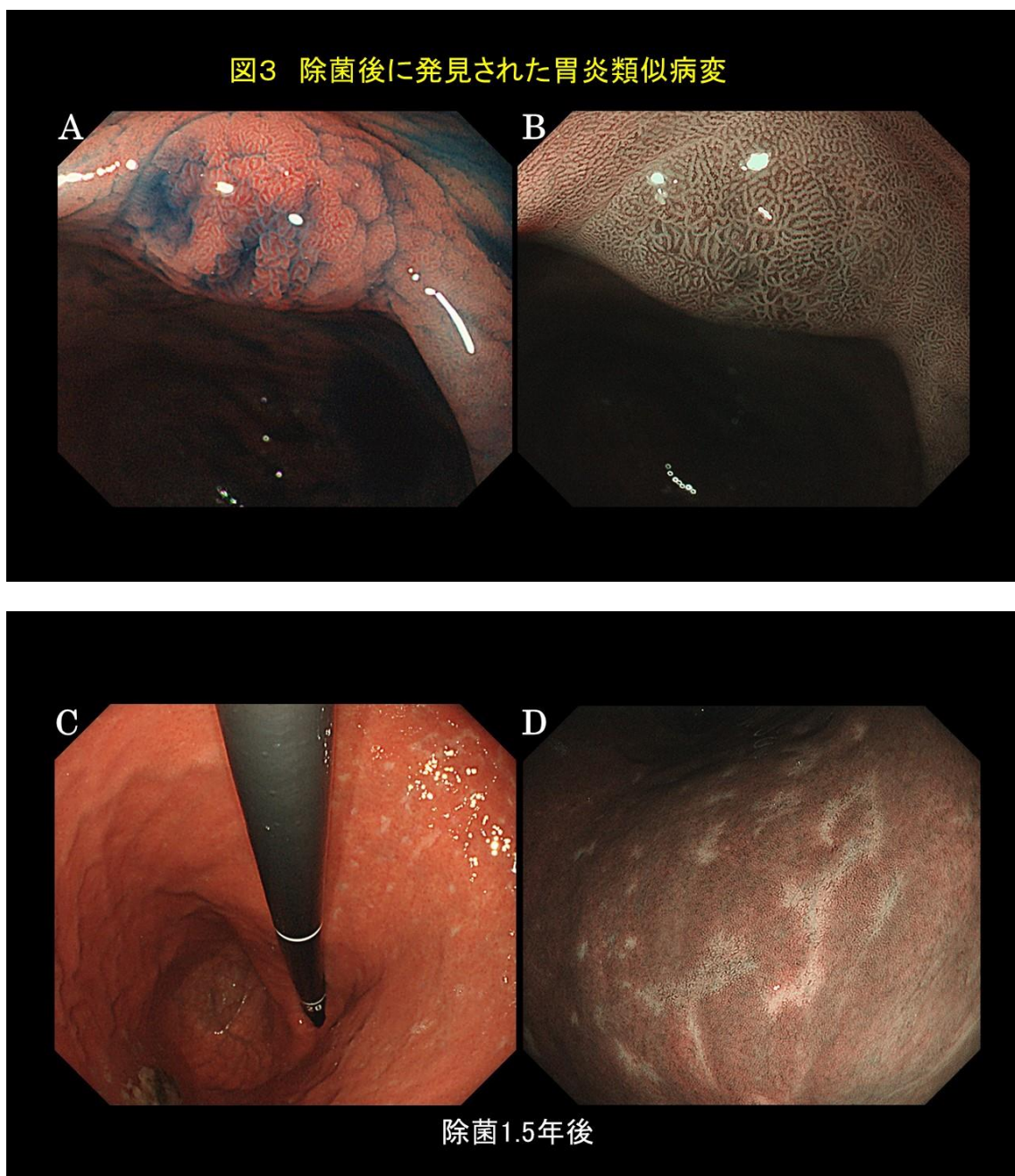


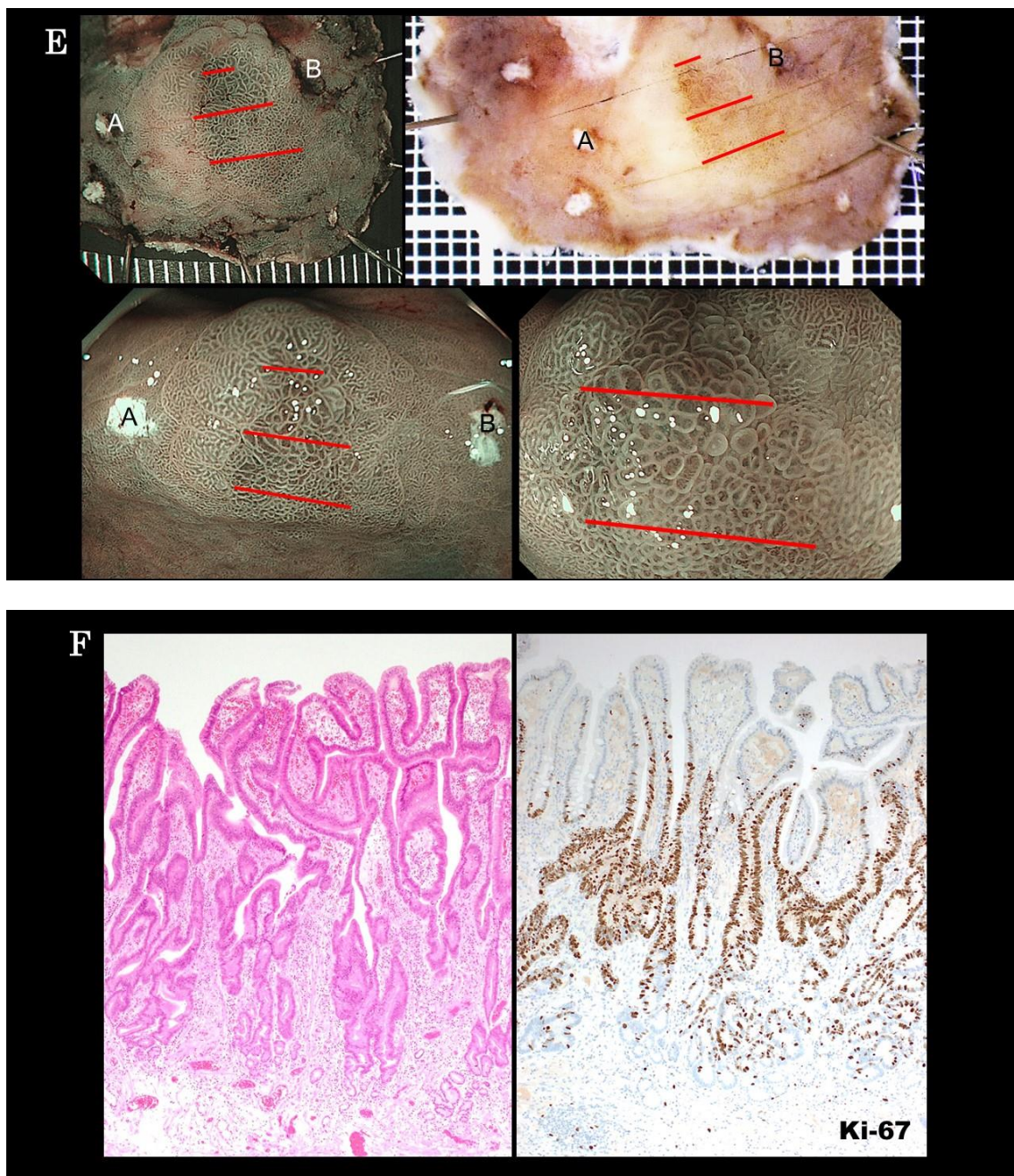
NBI 拡大観察を用いても、表面微細構造が胃炎粘膜に類似するため、診断が難しい病変もあります。図3は、除菌1.5年後に発見された胃炎類似病変です。背景粘膜の萎縮は除菌前から軽度でした。インジゴカルミン色素内視鏡検査で、胃角小弯に境界不明瞭な平坦隆起型病変を認めますが、頂部の顆粒構造はほぼ均一で癌の診断は困難でした。NBI 拡大観察でも同様で、乳頭・顆粒状構造に多様性はありますが、腺窩辺縁上皮 (white zone) は明



瞭でした。特に後壁側では、周囲の腸上皮化生粘膜に類似し、境界の同定が困難でしたが、赤線の範囲に癌を認めました。組織では、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、表層細胞分化の所見を示しました。除菌後胃癌の中で、このような診断困難性を認めるのは約 40%ですが、消化性潰瘍や胃炎などに除菌治療を行った症例や、除菌後の背景粘膜萎縮が軽度～中等度を示す症例に多い傾向があります。背景粘膜の回復が良好な症例には胃炎に類似した診断困難病変が多いため、より慎重な観察を心掛けて下さい。

図3 除菌後に発見された胃炎類似病変

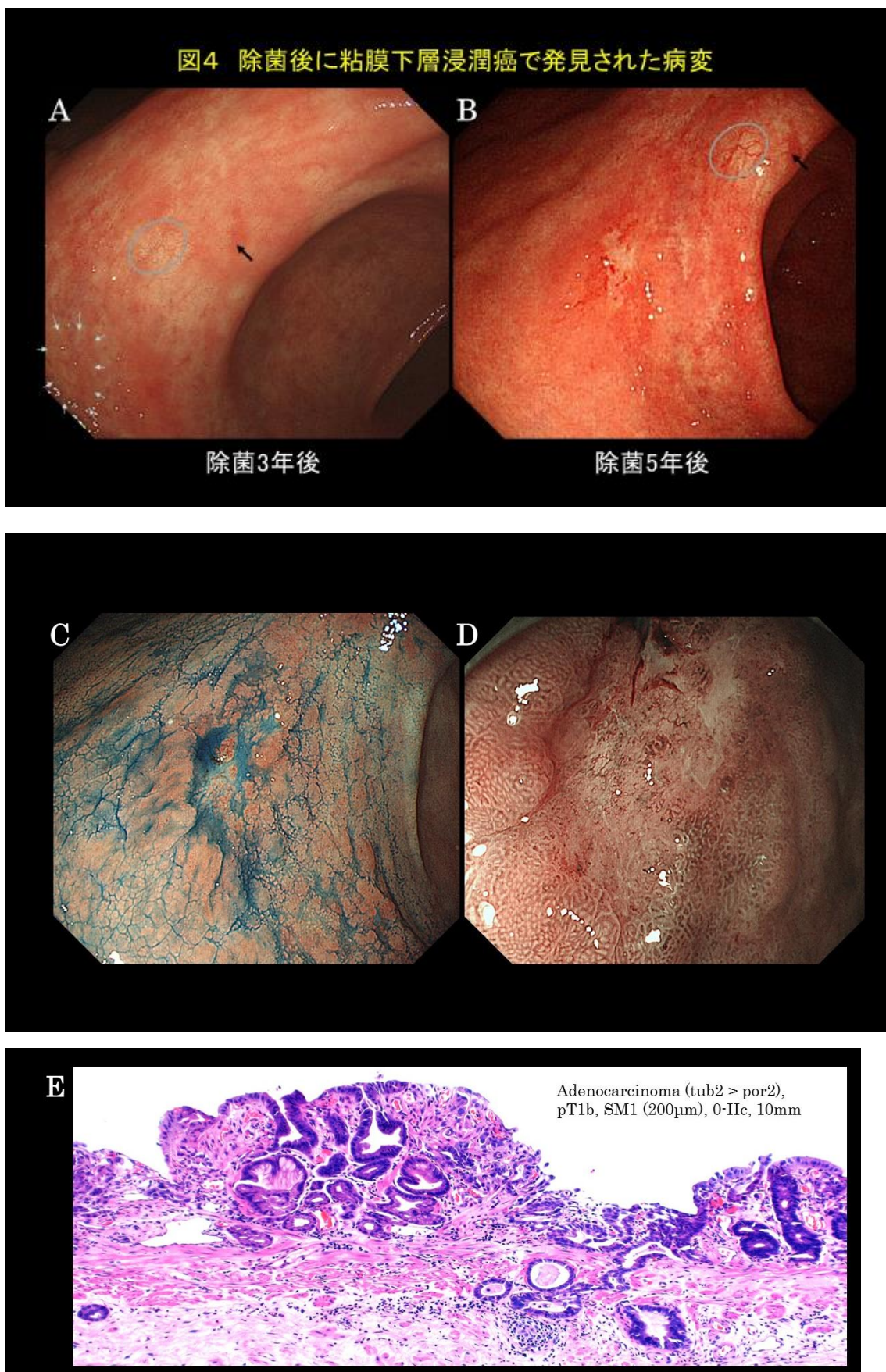




さらに、除菌後、定期的に内視鏡観察を行っていても浸潤癌で発見される病変の中には、胃型粘液形質を有する中～低分化癌が多く、急速に増大、浸潤することがあるため注意しなければなりません。図4は、除菌後に粘膜下層浸潤癌で発見された病変です。除菌3年後の観察では、胃角後壁（白矢印）に病変を指摘できませんでした（図4A）。しかし、除菌5年後には、明瞭な0-IIc型病変を認めESDを行いました。胃角の血管網（楕円）と発赤（黒矢印）は対応します（図4B, C, D）。組織は、SM1（200 $\mu$ m）の粘膜下層浸潤を有する tub2, por でした（図4E）。

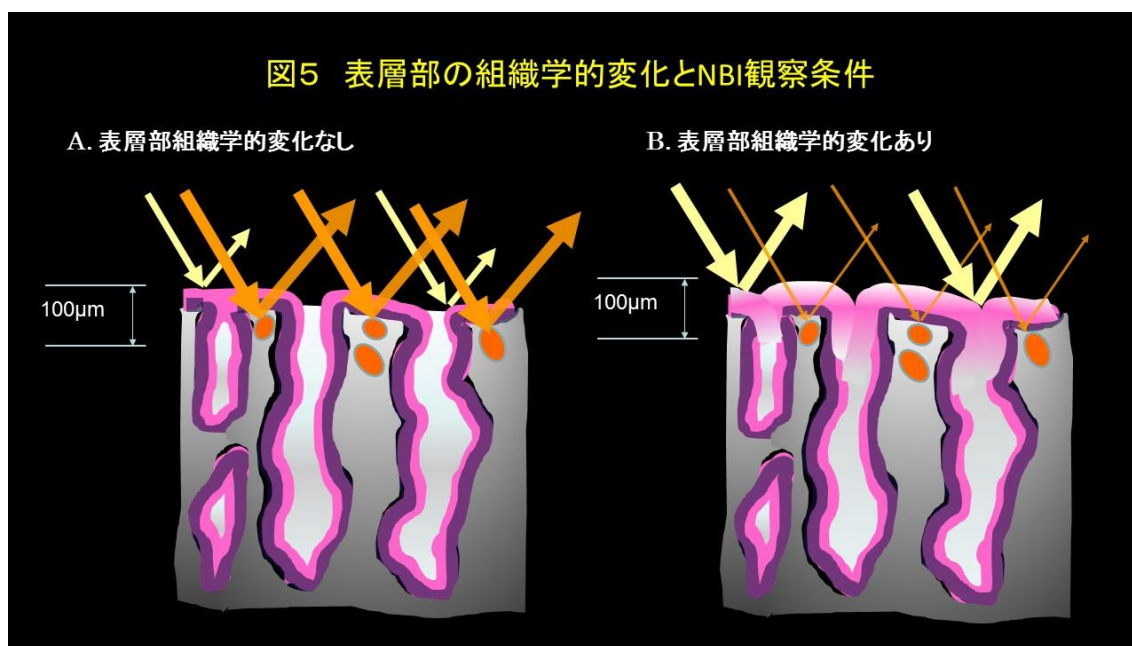


図4 除菌後に粘膜下層浸潤癌で発見された病変



### 3. 除菌後胃癌が診断困難となる理由

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 2 C)、あるいは、②分化型癌の表層細胞分化 (図 3 F) が想定されています。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捉えられる 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。NBI 観察下では、表層部 (100  $\mu\text{m}$  程度) の組織学的変化がない場合、光は表層近くの微小血管に届きやすく、詳細に観察できます (図 5 A)。しかし、表層部に組織学的変化を伴った場合は、表層での光の散乱が増加するため、明瞭な white zone を有する微細構造がよく視認されます。表層部の粘膜構造は、周囲の非腫瘍上皮に類似しているため、微細構造の不整に基づいて診断することは、当然、難しくなります。さらに、その深部に存在する血管には光が届きづらくなるため、微小血管像による評価も困難となります (図 5 B)。



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、形態だけでなく機能的にも、発生母地である胃炎粘膜に類似するため、除菌治療により、腺頸部に増殖帯を形成し、表層へ向かって腺窩上皮様に細胞分化すると推測しています (図 3 F)。除菌後の萎縮の回復が良好であるか、元々の萎縮が軽度であった粘膜を背景に発生した低異型度癌は、除菌による可逆性 (先祖返り) をより呈しやすいと考えます。なお、機能分化を保ちながら癌化するこのような現象は、ピロリ未感染状態で発生した低異型度癌にも認められ、大変興味深いと思っています。

#### 4. 除菌後胃癌の診断のポイント

除菌後発見胃癌には、除菌後に発生した新規病変よりも、除菌前後から既に存在していた病変が遅れて発見されたものが少なくありません。元々指摘困難であった病変が、除菌によってさらに修飾を受け、診断が難しくなった可能性があります。内視鏡検査前には除菌歴の有無を事前に確認して下さい。除菌後症例に対しては、胃癌を疑う閾値をやや下げ、発赤調の平坦・陥凹性変化を安易にびらんや斑状発赤と判断せず、丁寧に観察する必要があります。多発病変にも注意し、胃内全体を隈なく観察してください。

NBI 拡大観察では、病変中央部で不整な微小血管像や表面微細構造を認めても、境界が不明瞭な病変（図2）や、病変範囲は認識できても、微細構造や微小血管の所見が非常に乏しい病変（図3）があることを認識して下さい。強拡大観察だけでなく、色調変化にも注目し、弱～中拡大での観察も交えながら、観察する必要があります。病変を探す前に背景粘膜を観察することも重要です。萎縮・化生が高度の場合は、発癌のハイリスクと考えられていますが、発見される病変に胃炎類似所見は少ないので、通常通りの観察で構いません。一方、萎縮が軽度～中等度の場合、発見される癌は少ないと思われませんが、胃炎類似病変が多いためより慎重な観察を心掛けて下さい。

#### 文献

1. Ito M, et al: Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:559–66.
2. Kobayashi M, et al: J Gastroenterol 2013; 48:1332–42.
3. Saka A, et al: Gastric Cancer 2016; 19:524–30.
4. 山口和久, 他: 日本ヘリコバクター学会誌 2017; 18:72–9.
5. Kamada T, et al: Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:1121–6.
6. Yamamoto K, et al: Helicobacter 2011; 16:210–6.
7. 小林正明, 他: 胃と腸 2015; 50:289–99.
8. 小林正明, 他: 日消誌 2016; 113:235–44.
9. Kobayashi M, et al: Endosc Int Open 2016; 4:E665–72.
10. 小林正明: ピロリ除菌治療パーフェクトガイド第2版, 榊信廣編, 日本医事新報社 2017 (in press)