

消化管

1. Introduction

2. 食道

食道炎-Barret 食道
静脈瘤（門脈圧亢進症）
食道がん

3. 胃

胃炎
胃潰瘍 Helicobacter pylori
胃がん

4. 大腸

発育、先天異常
メッケル憩室
血管病変
虚血性腸疾患、痔核
下痢性疾患
感染性腸炎
特発性炎症性腸疾患
潰瘍性大腸炎
クローン病
腫瘍
家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis;FAP)
大腸癌

1. Introduction

上皮組織

→生体の外表面（内腔面）を覆い、生体と外界との境界をなす細胞群

食道 — 重層扁平上皮

胃 — 円柱上皮

腸粘膜 — 円柱上皮 杯細胞(Goblet cell)

腫瘍の肉眼的形態

ポリープ・・・粘膜や皮膚の表面に形成された限局性の隆起性病変の総称。

良性、悪性を問わない。

有茎性

無茎性

亜有茎性

広基性

山田分類（胃ポリープに適用） I, II, III, IV 型

早期胃癌の分類 I, II (IIa, IIb, IIc), III

Borrmann I（隆起型）, II（限局潰瘍型）, III（潰瘍浸潤型）, IV（び漫浸潤型）

腫瘍の組織型

腫瘍の由来組織、あるいは正常組織との類似性によって組織学的な形態像で分類される。

1) 扁平上皮癌 角化 癌真珠・

・・・腫瘍細胞が中心に向かって同心円上に角化した構造物

例) 食道癌、肛門癌、皮膚癌、肺癌、子宮頸癌

2) 腺癌

腺腔を形成

2. 食道

食道炎-Barret 食道

静脈瘤（門脈圧亢進症）

食道がん

食道炎

食道壁の傷害と炎症

胃内容の逆流によるものがほとんど

ヘルニアが代表的：食道裂孔ヘルニア（ロビンス図 15-6）

逆流性食道炎の続発症

出血

狭窄

Barrett 食道

正常の重層扁平上皮粘膜が、杯細胞を含む化生性円柱上皮に置換される
30-40 倍の腺癌リスク

食道静脈瘤

食道下部の粘膜組織に見られる拡張、屈曲した静脈のこと。

門脈圧亢進症に合併

肝前性-肝外門脈の閉塞症、狭窄-先天性、門脈血栓
脾腫

肝内性-肝硬変

肝後性-右心不全、肝静脈の閉塞

肝細胞が壊死するが血管は壊されない—門脈から中心静脈の血流増大続いて
間質は大型化した結節と結節の間に圧迫内されて薄くなり、同時に間質内に走っていた門脈や肝静脈の枝も押しつぶされていく。このことによって、門脈から肝静脈にかけての循環の抵抗が上がり、血液は肝臓内を通過しにくくなっている。このようにして、門脈圧亢進症が発生します。

その側副血行路として食道静脈瘤、直腸静脈、臍傍静脈がある。

症状

ほとんどの場合、特徴的な症状なし

突然の吐血 食物の通過障害 食道の狭窄感出現

静脈の拡張-不規則な壁の肥厚-不規則な静脈瘤形成-上層粘膜の挙上-粘膜の壊死-破綻

3. 胃

胃炎

胃潰瘍

胃癌

胃炎- 胃粘膜の炎症

-- 急性胃炎

びらん-表層粘膜の脱落

慢性胃炎

粘膜の萎縮と上皮の化生をもたらす。粘膜の慢性炎症性変化
胃潰瘍— 消化管粘膜の欠損が粘膜下筋板を越えて粘膜下組織、それより深く及
ん
だもの

急性胃炎の原因

抗炎症剤 飲酒、喫煙 化学療法剤 尿毒症 全身性感染
ストレス（外傷、火傷、外科手術） 酸、アルカリ 機械的外傷

ロビンズ 15-13：消化性潰瘍形成の増悪因子と防御機構

ロビンズ 15-11：慢性胃炎、消化性潰瘍に HP は関与する

Helicobacter pylori

[helico-]：ギリシャ語の [heliko-]、「らせん」「旋回」を意味する [bacter]：
バクテリア [pylori]：胃の幽門)「pylorus」から、この菌が胃の幽門部から多く
見つかることに由来する。

H. pylori の細菌学的特徴 らせん状のグラム陰性桿菌

- ・ 大きさ；約 $3\mu\text{m} \times 0.5\mu\text{m}$
- ・ 片側の極に 4~7 本の有鞘極鞭毛を有する。鞭毛の回転運動によって溶液内や粘液中を遊泳して移動する。
- ・ 微好気下で、7%馬・羊新鮮血添加培地で発育する。
- ・ 培養の至適 pH は 6~7
- ・ 発育速度は遅く、4~7 日の培養を要する。
- ・ 強力なウレアーゼ活性を有する。

細菌の中でヒト悪性腫瘍の原因となることが明らかになっている唯一の病原体
1994 年 WHO/IARC は Hp を胃癌の確実な発癌因子 “definite carcinogen” と認定

慢性胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃癌、MALT リンパ腫

IARC：International Agency for Research on Cancer

国際がん研究機関；世界保健機関 (WHO) の外部組織。

発がんメカニズムの解明や原因の特定による発がん頻度の抑制、という目的を果
たすべく、化学物質、放射線やウイルスなどの発がんリスクを評価、公表

IARC による人に対する発ガンリスクの分類

- グループ 1：発がん性がある グループ 2A：おそらく発がん性がある
 グループ 2B：発がん性があるかもしれない グループ 3：発がん性を分類できない
 グループ 4：おそらく発がん性はない

IARC 発癌性リスク評価：Group 1（発癌性がある）

- ・ Helicobacter pylori
- ・ Epstein-Barr virus- バーキットリンパ腫
- ・ Hepatitis B virus; HBV- 肝がん
- ・ Hepatitis C virus; HCV - 肝がん
- ・ Human papillomavirus type 16; HPV-16 - 子宮頸がん
- ・ Human papillomavirus type 18; HPV-18 - 子宮頸がん
- ・ HTLV-1 - 成人 T 細胞性白血病

IARC 発癌性リスク評価：Group 2A（おそらく発癌性がある）

- ・ Human papillomavirus type 31
- ・ Human papillomavirus type 33
- ・ Kaposi's sarcoma herpesvirus; KSHV / human herpesvirus 8)- カポジ肉腫

IARC 発癌性リスク評価：Group 2B（発がん性が疑われる）

- ・ Human immunodeficiency virus type 2; HIV-2)
- ・ ヒトパピローマウイルス（16, 18, 31, 33 型以外）

IARC 発癌性リスク評価：Group 3（発癌性は不明 - 現在検証中）

- ・ D 型肝炎ウイルス (Hepatitis D virus)
- ・ Human T-cell lymphotropic virus type II)

HP の歴史

- ・ 1875 年、ドイツの研究者が胃内らせん菌を発見
- ・ 1892 年、Giulio Bizzozero (伊) がイヌの胃内のらせん菌を発見
- ・ 1899 年、Walery Jaworski が (ポ) ヒトの胃からグラム陰性桿菌とともにらせん菌を見だし、*Vibrio rugula* と命名
- ・ 1906 年、Krienitz らが胃癌患者の胃粘膜にらせん菌がいる
- ・ 1920 年代 Luck ら、胃粘膜にウレアーゼの酵素活性がある
- ・ 1940 年、Freedberg と Barron が胃の切除標本の約 3 分の 1 にらせん菌が存在することを、報告、
 「胃の中の細菌」の存在と胃疾患との関連に対する関心が高まる。

- ・ 1954年、Eddy D Palmer (米) が胃内らせん菌の存在を否定
- ・ 1983年、ロビン・ウォレンとバリー・マーシャルによる再発見と培養法の確立
- ・ 1994年、国際がん研究機関(IARC)が胃がんの病原体であることを発表
- ・ 2005年、ウォレンとマーシャルがノーベル生理学・医学賞を受賞

素濃度 5%、二酸化炭素濃度 5-10%の条件、Blood agar で 3 日間培養

コッホの原則とは

ドイツの細菌学者ロベルト・コッホがまとめた、感染症の病原体を特定する際の指針のひとつ。

- 1 ある一定の病気には一定の微生物が見出されること
- 2 その微生物を分離できること
- 3 分離した微生物を感受性のある動物に感染させて同じ病気を起こせること
- 4 そしてその病巣部から同じ微生物が分離されること

マーシャルは培養したヘリコバクター・ピロリを自ら飲むという、自飲実験を行い、その結果、マーシャルは急性胃炎を発症し、コッホの原則の一つを満たすことが証明された。

HP 感染者の分布、疫学

感染経路

感染するのは小児期

幼児期に汚染された水、食べ物、唾液から感染すると予想される。

大人になってからの感染は一時的な症状は出ますが自然治癒

(免疫による排除) することが多い。

(1) 糞口感染・・・感染者便中にはピロリ菌が検出される。

水洗トイレの普及していない開発途上国の主ルート

井戸水を介した感染か「ハエ」「ゴキブリ」などが媒介になっている

感染との説もある。

(2) 家族内感染 (口-口感染)・・・「母親から子への感染」

「父親から子への感染」「兄弟同士の感染」など全て確認されている。

(菌の遺伝子タイプを調べることで証明)。

口腔内(唾液) からピロリ菌が検出される。

これに対し「夫婦間の感染」は稀とされる。

(3) 施設内感染・・・保育所・幼稚園での小児の集団生活が感染源という説もある。

(4) 医療感染・・・消毒の不十分な医療行為（胃カメラ、歯科治療など）

患者の糞便中から coccoid form と呼ばれる球菌様の形態に変化したものが分離されることがある。これも本菌の感染に関与している説も提唱されている。

HP の特徴

ウレアーゼ：本菌の胃内定着に必須、走化性, 粘膜傷害にも関与

vacA、分泌酵素群: 粘膜および胃上皮細胞の傷害に直接関与

リポ多糖：好中球などの遊走による炎症惹起

cagA: 宿主細胞の IL-8 産生を誘導して炎症反応を惹起アクチン再構築や細胞増殖の亢進、アポトーシスの阻害など多様な反応を引き起こす

ウレアーゼ

HP はウレアーゼを産生し、胃粘液中の尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解する。このとき生じたアンモニアで、局所的に胃酸を中和することによって胃へ定着(感染)している。

胃内視鏡所見

胃粘膜は凹凸がなく滑らかで、光沢のある淡紅色をしている。みずみずしい印象
胃体部大彎のヒダは腫大がなく滑らかで直線的に走行する。粘液の付着なし。

胃体部に広範囲に見られる、規則的に配列した微細発赤点を” Regular Arrangement of Collecting Venules (RAC) ” と言う。

HP (+)に見られる所見

粘膜萎縮（胃体部での褪色した粗い粘膜や血管の透見があるかどうか）

前庭部の胃粘膜が鳥肌様でざらざらしている。褪色して光沢がなく、網目状の血管が透けて見える。矢印が萎縮境界

胃炎（炎症による浮腫や発赤があるかどうか）

胃酸の分泌能（胃酸によるびらんや発赤があるかどうか）

ヒダが腫脹、蛇行し、表面には粘液が付着-は胃酸分泌の低下に伴う変化

RAC とは異なる斑状の発赤が見られる配列が不規則で大きさも不揃い

幽門部にたこいぼ状に隆起したびらんが見られる。 ” たこいぼ胃炎 ”

組織像

胃粘膜表層の粘液層内腺窩上皮表面、腺窩上皮細胞間に観察される。

・感染部位には多核白血球を伴う高度の炎症細胞浸潤

胃固有腺の萎縮が認められる。

内視鏡による生検組織を必要とする検査

迅速ウレアーゼ試験 (rapid urease test, RUT)

尿素と pH 指示薬が混入された検査試薬内に、胃生検組織を入れる。HP が存在する場合には、ウレアーゼにより尿素が分解されてアンモニアが生じる。これに伴う検査薬の pH の上昇を、pH 指示薬の色調変化で確認する。菌の存在の間接的に診断できる。

組織鏡検法

組織切片を HE 染色、ギムザ染色により染色し、顕微鏡で観察する。直接観察することにより HP の存在を診断できる。また、培養不能でウレアーゼ活性ももたない coccoid form (球状菌) の状態でも診断できる

培養法

胃生検切片からの菌の分離培養 長所: 菌株を純培養し入手できる点, 薬剤感受性 (MIC) 測定や遺伝子診断など他の検査に利用することができる。

内視鏡による生検組織を必要としない検査

尿素呼気テスト (urea breath test, UBT)

¹³C-尿素を含んだ検査薬を内服し、服用前後で呼気に含まれる ¹³C-二酸化炭素の量を比較する。HP のウレアーゼによって胃内で尿素がアンモニアと二酸化炭素に分解されて、呼気中の二酸化炭素における ¹³C の含有量が、非感染時より大きく増加するため間接的な診断ができる。

血中・尿中抗 H. pylori IgG 抗体検査

便中 H. pylori 抗原検査

非侵襲的に HP の存在を判定できる。

除菌治療

抗生物質 2 剤と、一過性の胃酸過多による副作用を防止するためのプロトンポンプ阻害薬の併用が標準的

除菌治療の第一選択薬：

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) アモキシシリン (AMOX) クラリスロマイシン (CAM)

胃潰瘍・十二指腸潰瘍については、日本でも 2000 年 11 月より、ピロリ菌の除菌療法が保険で認められるようになりました。

ピロリ菌の除菌に成功すると、何度も再発を繰り返していた潰瘍の再発がおさえられる。維持療法 (潰瘍が治った後も、再発予防のために薬を飲み続けること) が必要なくなる

4. 大腸

発育、先天異常

血管病変：虚血性腸疾患、痔核

下痢性疾患

感染性腸炎

特発性炎症性腸疾患

潰瘍性大腸炎

クローン病

腫瘍

ポリポース

大腸癌

4-1 発育、先天異常

メッケル憩室

胎生期の中腸の遺残 回盲部から60-100cm 出血、穿孔、腸閉塞、憩室炎
異所性胃粘膜、臍組織、Vitamin B12 減少による悪性貧血

憩室：固有筋層の有無で真性と仮性に分けられる。

粘膜および粘膜下組織が腸管筋層を越えて脱出する後天性ヘルニア

食物繊維の不足が原因か？

4-2 血管病変：虚血性腸疾患、痔核

虚血性腸疾患

絞やく性イレウス：腹膜による癒着

腸重積：1-2歳の小児 成人には腸壁に病変

ソケイヘルニアかんとん

捻転：

上腸間膜閉塞症

全小腸壊死、結腸右半壊死、激痛、腹膜炎、死亡率6-9割

虚血性腸炎

脾湾曲部が後発、浅い潰瘍が結腸ひも上にできる。

痔核

直腸静脈、肛門周囲静脈叢を介した下大静脈への旁側循環が発達

4-3 下痢性疾患

下痢：便量の増加、排便回数の増加、便の流動性
 分泌性下痢 浸透圧性下痢 しん質性下痢 吸収不良 腸管運動異常

グラム陰性桿菌

・大腸菌

細胞壁のリポ多糖の抗原性で分類(O:K:H)

多くは非病原性 → 健常人の腸管内の常在細菌叢を形成
 菌株によって病原性を発揮

分類

- | | |
|------------|--|
| 1. 腸管病原性 | 下痢、食中毒 |
| 2. 腸管組織侵入性 | 赤痢型。粘血便 |
| 3. 腸管毒素原性 | コレラ型。水様性下痢 |
| 4. 腸管出血性 | 0157。ベロ毒素を産生。
出血性大腸炎、
溶血性尿毒症症候群(HUS) |
| 5. 腸管凝集接着性 | |

- | | |
|----------|--|
| ・赤痢菌 | 下痢。志賀毒素を産生。 |
| ・サルモネラ菌 | 下痢。食中毒。 |
| ・クレブシエラ菌 | 肺炎。日和見感染の原因菌。 |
| ・コレラ菌 | 水様性下痢。コレラ毒素を産生。 |
| ・腸炎ビブリオ菌 | 下痢。食中毒。魚介類に多い。 |
| ・緑膿菌 | 自然環境（水まわりなど）に多くいる
皮膚、腸管内にも常在
抗生物質に対する抵抗性が高い
→ 免疫抑制状態では抗生剤投与により
菌交代現象を起こしやすい
特に多剤耐性を示す緑膿菌(MDRP)が問題となっている |

腸管出血性大腸菌 0157 感染症

- ・0157 とは、細菌壁のもつリポ多糖のO抗原の種類による分類名。

- ・1990年埼玉県の子稚園 井戸水を介した集団食中毒

→経口感染による

症状 1. 腹痛、下痢、血便（出血性大腸炎）

2. 溶血性尿毒症症候群（HUS）

・小児に好発・ベロ毒素が微小血管の内皮を傷害

ベロ毒素の作用機序

ベロ毒素はリボゾームを変化させ、細胞の蛋白合成を停止させる。

4-4. 特発性炎症性腸疾患

潰瘍性大腸炎

原因：遺伝、免疫異常、細菌（不明）

20代男女に多い。反復、持続性粘血便、腹痛、直腸から始まり全大腸-カイモウ部へ連続、粘膜を侵しびらんや潰瘍を形成、粘膜の炎症細胞浸潤と陰か膿瘍

偽ポリープ、壊死、杯細胞減少、

クローン病

腹痛、下痢、血便、肛門、胃腸管、回盲末端部、非連続、区域性、縦走潰瘍、敷石状概観、炎症性ポリポーシス、スキップ病変 全層性炎症（粘膜<下層）

敷石状外観、肉芽腫性炎症性疾患、粘膜からしょう膜まで及ぶ炎症

4-5 虫垂炎

開口部の閉塞により内圧が上昇し細菌が虫垂壁に進入するため

糞石が多いが半数は原因不明

上腹部の疝痛-悪心嘔吐-発熱

4-6 腫瘍

大腸ポリープ

1991年、Vogelsteinらが多段階発癌モデル

APC-K-ras-p53-DCC, NF2

Villous adenoma

早期癌

浸潤癌

大腸癌の遺伝的素因

約1%：家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis;FAP）

約5%が遺伝性非ポリポーシス大腸癌

hereditary non-polyposis colorectal cancer;HNPCC)

半数は疫学的になんらかの遺伝子的背景があると考えられている

家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis;FAP)

大腸に数百個に及ぶ腺腫性ポリープが発生し、非常に高い頻度で癌化する常染色体優性の遺伝性疾患である。

癌の合併頻度は密生型 82%、非密生型 45%である。

年齢を経るに従い大腸癌の合併頻度が高くなる。

20歳代で 20%、40歳以上で 80%。

70-80%に APC 遺伝子の変異が認められる。

デスモイド腫瘍といって体壁の筋膜や腹腔内に腫瘍が発生することもある。

遺伝子と癌

がんは通常一つの細胞からはじまり、良性の細胞から悪性細胞へ、さらには転移する細胞への変化は、遺伝子あるいは遺伝子群によってコントロールされている一連の段階を経て起こっている。

遺伝性腫瘍の保因者は生まれた時点ですでに最初の変異を持っている。

FAP:【遺伝子検査】

多くの FAP は大腸の検査結果から診断できる。

FAP と診断されている人が遺伝子検査で変異が発見されるのは約 8割。

APC 遺伝子は大きな遺伝子なので技術的に検出が難しい

他の遺伝子が関与している可能性もある。

家族性大腸腺腫症に対する主な予防的手術法

大腸全摘回腸瘻造設術 大腸全摘回腸囊肛門(管)吻合術

結腸全摘回腸直腸吻合術

Gardner 症候群: ポリポーシス、骨腫瘍、皮膚軟部腫瘍

大腸癌

直腸>S状結腸、2cmから進行癌の割合増加、上半分-消化不良、貧血、腫瘤蝕知
下半分-狭窄症状、腺腫-癌へと進展する。

多段階の遺伝子変異を経て癌化

過形成: APC, 腺腫化: K-ras, 癌化: p53, 進行: DCC

内視鏡手術の拡大