

生涯教育 シリーズ XVII

5. Helicobacter pylori 感染症

感染症—今、何が問題となっているのか？

北海道大学大学院医学研究科消化器内科 浅香 正博

1. 疾患概念

胃内には0.1規定の塩酸が存在するため、細菌の生育には適さない環境が作りあげられており、細菌は生息できないと考えられてきた。このような概念を根本からくつがえしたのは、オーストラリアのWarrenとMarshallであった。1983年、彼らによってはじめてヒトの胃粘膜よりらせん状桿菌が分離培養され<sup>1)</sup>、当初 Campylobacter pyloridis とよばれていたが、その後、Helicobacter pylori (H. pylori) という名称に変更された。本菌と胃粘膜病変とのかわりが次第に明らかになっていくにつれ、胃炎の原因の多くに本菌が関わっていることが示唆されるようになってきた。

2. 疫学

H. pylori の正確な感染経路については未だ不明である。しかし、H. pylori の経口摂取により胃炎が生じることは明らかになってきており、H. pylori が生育できるのは胃粘膜組織のみであることを考えると、経口感染が大半を占めているものと考えられる。H. pylori の罹患率は、衛生環境、特に上下水道の普及度に影響されていることより、水を介した経口感染が考えられている

無症候者における H. pylori の陽性率は、年代を経るごとに上昇していくことが明らかになってきているが、これは国や地域で大きく異なっている。すなわち、欧米諸国のような先進国では、若年者の H. pylori 感染率は低く、年代が増すごとに1年に約1%の割合で感染率は増加していく。これに対して、アジア、アフリカ諸国のような開発途上国では、若年者の H. pylori 感染率が高く、10~20歳位でピークに達する傾向を有する。この差は、これら諸国の衛生環境の差に基づいている

ことが指摘されている。同じ国であっても地域や民族による感染率の差も認められている。

わが国では、欧米と開発途上国の中間のパターンを示しており、どの地域でも同様なパターンを示していることより、わが国においては貧富の差が少ないことを間接的に証明する結果となっている(図1)<sup>2)</sup>。

3. 病態生理

H. pylori は長さ2.5~3.5μm、幅0.5~1.0μmのらせん状に湾曲したグラム陰性桿菌であり、有鞭毛を数本有している。H. pylori の生育条件は厳しく、培養には酸素5%、二酸化炭素15%、窒素80%の微好気条件のもとで37℃で3~7日を必要とする。H. pylori の生化学的な特徴として、プロテウス菌の約20~70倍の強いウレアーゼ活性

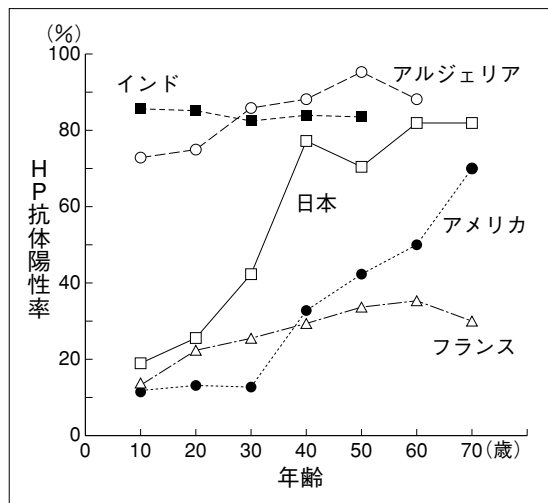


図1 無症候者における H. pylori 抗体陽性の年代別推移(国別) 開発途上国では若年者からの H. pylori (HP) の感染率が高く、年代変化は著明でない。先進国では若年者の感染率はきわめて低く、以後年に1%前後感染率が上昇していく。わが国はちょうどその中間パターンを示している。

を有していることがあげられる。

*H. pylori*の感染が起きると、組織学的には多核白血球、リンパ球や形質細胞の浸潤を伴う慢性活動性胃炎の像が認められるようになる。また、これらの炎症性細胞浸潤像は*H. pylori*の除菌が成功すると著明に改善することも判明している。

*H. pylori*の培養上清中に、培養細胞の空胞化を起こす毒素が含まれていることが判明し注目されるようになった。この空胞化トキシンは分子量87kDの蛋白でvacuolating toxinと名付けられ、この毒素の産生株が潰瘍患者由来の株に多いことから、潰瘍発生との関わりについて注目されている。空胞化トキシンを有する菌の感染者に128kD蛋白の発現が見出され、空胞化トキシンとの関連性が指摘されるようになり、この蛋白をコードする遺伝子を*cagA*とよんだ。その後*cagA*はクローニングされ遺伝子レベルでの検討が進められてきており、*cagA*遺伝子を胃粘膜上に異所性に発現させると、胃粘膜細胞の形態を変化させることが明らかになり、胃癌発生との関わりについて注目を浴びている<sup>3)</sup>。

## 4. 診断

*H. pylori*感染を診断するための診断法には、内視鏡検査を必要とするものとししないものに大別される。

### 1) 内視鏡検査を必要とする診断法

内視鏡下に胃粘膜を観察しながら、生検鉗子を用いて組織を得る方法である。高齢者の胃粘膜には、腸上皮化生が高い頻度で認められ、一方、*H. pylori*の胃内分布には不均一性がみられるので、組織は前庭部のみならず、胃体上部大弯側からも採取する必要がある。

#### a) 培養法

培養法は感染症の診断にとって最も基本となる診断法であり、*H. pylori*感染の診断にとってもその重要性は変わらない。ただ、本菌は、微好気性の条件下で生息しているため、培養は決して容易ではない。培養法での*H. pylori*の証明は菌そのものの証明であるため、他の検査法で陰性と判定されても、感染は存在していることになる。したがって、培養法は、*H. pylori*感染の存在診断

にとって、gold standardとして評価されている。しかし、感度については十分ではなく、培養法陰性は、必ずしも*H. pylori*感染陰性ではないことに注意する必要がある。

#### b) 鏡検法

生検で得られた胃粘膜組織を染色して、顕微鏡下に*H. pylori*を証明する診断法である。通常のH.E染色では、診断しにくいケースがしばしば生じるので、鍍銀染色、Giemsa染色、アクリジンオレンジ法等の本菌を染めやすい染色法が併用されている。本診断法は、病理医の熟達度によって陽性率が異なることに注意が必要である。最近では、*H. pylori*に対するモノクローナルまたはポリクローナル抗体を用いた免疫染色法が行われてきており、診断特異性における改善傾向がみられている。

#### c) 迅速ウレアーゼ試験

*H. pylori*は、強力なウレアーゼ活性を有しており、尿素を分解してアンモニアと二酸化炭素を生じる。この際、生じてくるアンモニアを検出する方法が迅速ウレアーゼ試験である。最も早く市販されたCLO testの試薬（寒天）には、フェノールレッドと尿素が含有されており、生検組織を直接寒天に乗せて、指示薬（フェノールレッド；赤色）が変化するか否かを肉眼的に観察することによって*H. pylori*の有無を判定する。*H. pylori*が存在すれば、尿素が分解されてアンモニアが発生し、試薬はアルカリに傾くため、赤色に変色する。比較的、短時間で判定でき、国際的にも評価されている診断法であるため、広く臨床の場で使用されているが、感度は他の検査法に比して低いため、*H. pylori*除菌の判定には、単独では使用しない方が無難である。

### 2) 内視鏡検査を必要としない診断法

#### a) 血清*H. pylori*抗体測定

*H. pylori*の感染により、血清の抗体が上昇するが、IgM抗体の上昇はきわめて一過性のため、通常はIgG抗体の測定が行われている。ヒトにおける感染実験で*H. pylori*に対するIgG抗体価は、感染後2カ月くらいから上昇を認め、1年後にピークに達することが明らかになった。一方、除菌完全成功例でも、1カ月以上は抗体価の変化は認

められず、陰性化するのに約2年要することも明らかになっている。したがって、抗体測定を除菌の判定に使用する場合は、数カ月から1年くらいの間隔が必要である。

#### b) 尿素呼気試験

<sup>13</sup>C-尿素呼気試験は、*H. pylori*の有する高いウレアーゼ活性に着目して開発された診断法であり、非侵襲的に繰り返して行うことが可能であること、安全性が高く乳幼児や妊婦にも行い得る等の特徴がある。経口的に投与された尿素は、胃内で*H. pylori*の有するウレアーゼによってアンモニアと二酸化炭素に分解され、血中に入った二酸化炭素は肺から呼気中に放出される。したがって、尿素中の炭素をアイソトープで標識し、呼気中の二酸化炭素をアイソトープ分析することにより、この反応が胃内で生じたことの有無すなわち*H. pylori*の存在を判定することができる。本検査法は、容易に行え、患者の苦痛がなく、胃を面でとらえるため、感度、特異性がきわめて高い検査法である。

#### c) 便中*H. pylori*抗原測定

糞便中の*H. pylori*抗原をELISAにて測定する方法で、昨年わが国でも保険適用になった。非侵襲的、簡便で、小児の検査も可能である。除菌前の感染診断においては感度、特異度ともに高いとされているが、除菌判定に使用する際には、偽陰性例がおこりうるので注意が必要である。

### 5. 治療

*H. pylori*を除菌するのに単独で有効な薬剤は存在しない。*in vitro*では有効な薬剤も胃酸で失活してしまう可能性があるため、酸分泌抑制作用の強力なプロトンポンプ阻害薬(PPI)が併用されている。現在、*H. pylori*除菌に有効とされている治療法はPPIに2種類の抗菌薬を併用する方法である。わが国では、2000年11月に*H. pylori*除菌療法が医療保険の適用を許され、PPI(ランソプラゾール1日60mg)、アモキシシリン(1日1,500mg)、クラリスロマイシン(1日400mgまたは800mg)の3剤併用療法(投与期間は1週間)が除菌治療薬として胃・十二指腸潰瘍の治療に正式に認可された。わが国で行われた大規模臨

床試験の除菌率は約90%であり、主たる副作用は軟便と下痢であった。現在の大きな問題点は、クラリスロマイシンに対する耐性菌の頻度が年々上昇していることである。近年、オメプラゾール(1日40mg)もPPIとして除菌治療に使用可能となった。その際のクラリスロマイシンの1日投与量は800mgのみであることに留意する。

### 6. *H. pylori*と胃疾患との関わり

#### 1) *H. pylori*と胃炎

*H. pylori*感染がヒトに胃炎をひき起こすことについては、MarshallやMorrisらが*H. pylori*を自ら経口摂取した人体実験で明らかにされた。*H. pylori*の感染モデルを作製することは、ヒト以外では困難であったが、近年、サルやミニブタ、マウス、スナネズミ等で成功し、ヒトの場合と同様に*H. pylori*の感染が胃粘膜病変の発生と密接な関わりがあるという結果が得られてきている。ニホンザルに*H. pylori*を感染させたところ、初期には好中球を中心とした炎症細胞浸潤が出現し、長期にわたって経過を観察したところ胃粘膜萎縮が発生した。

これまでの内外の報告をまとめると、*H. pylori*感染は、わが国においては慢性胃炎の成因のほとんどを占めていると考えられる<sup>4)</sup>。したがって、*H. pylori*の感染がなければ、日本人に特有といわれた高度の萎縮性胃炎の発生はみられないことが明らかになってきた。

#### 2) *H. pylori*と消化性潰瘍

*H. pylori*と消化性潰瘍との関わりは、実験モデルができないことから、胃炎ほど明らかになってはいなかった。しかし、*H. pylori*を除菌すると維持療法を行わなくても、消化性潰瘍の再発が抑制されることが明らかとなり、消化性潰瘍再発に関わる多数の因子のうち、酸と並んで*H. pylori*が最も重要な因子であることを疑うものはいなくなった。1994年、アメリカの国立衛生研究所(NIH)が、*H. pylori*陽性の消化性潰瘍の治療には初発、再発を問わず、酸分泌抑制薬に加え、抗菌薬の併用を行うべきであるという勧告を発表して以来、*H. pylori*除菌療法は広く世界的に行われる治療法となってきている。*H. pylori*の除

菌療法は胃・十二指腸潰瘍の原因療法であるため、潰瘍が治った後、維持療法を必要としない。そのため、薬剤の費用を大幅に節約することが可能になった。したがって、欧米諸国をはじめとする世界各国では*H. pylori*の除菌療法が胃・十二指腸潰瘍治療の第1選択薬となっている。わが国でも、2000年11月に*H. pylori*除菌療法が医療保険の適用を許され、胃・十二指腸潰瘍の治療に正式に認可された。

### 3) *H. pylori*と悪性腫瘍

1994年、世界保健機関(WHO)の下部組織である国際癌研究機関(IARC)が、*H. pylori*を明らかに発癌と関わりのあるdefinite carcinogenに指定した。WHOの発癌物質の分類は、ほとんど関係の明らかなGroup 1 (definite) から、全く関わりのないGroup 4 (not a carcinogen) までに分かれているが、*H. pylori*はタバコやB型肝炎ウイルスのような明らかに発癌と関わりのあるGroup 1に分類されたわけである。これらは、すべて前向きおよび後ろ向きの疫学研究の結果を踏まえて結論づけられたものであった。

*H. pylori*と胃癌の関わりについては、2つの方向から考えられている。一つは*H. pylori*そのものに発癌促進作用があるという考え方である。東らは、リン酸化されたCagA蛋白が胃粘膜細胞の情報伝達系に影響を与えることを証明した<sup>3)</sup>。もう一つは*H. pylori*には発癌を促進する作用はないが、*H. pylori*の感染により胃の粘膜に炎症が引き起こされ、それが長期間持続することによって胃粘膜の萎縮を生じ、最終的に腸上皮化生に至って胃癌を発生しやすい母地が形成されるという考え方である。上村らは、1,526例の胃疾患患者を約8年間経過観察したところ、*H. pylori*陽性者から、2.9%の胃癌患者が発見されたのに対し、*H. pylori*陰性者からは1例の胃癌の発症もなかったと報告した<sup>5)</sup>。このように*H. pylori*と胃癌の関わりは十分な証拠を持って確認されており、欧米のガイドラインでは除菌の対象となっている。したがって、今、最も大きな問題は、どの時期に除菌を行うと胃癌の予防に貢献することができるかということに変わってきている。現在、いくつかの介入試験が検討されており、近い

将来この問題にも結論が出ると思われる。

*H. pylori*感染と胃悪性リンパ腫、殊にMALT (mucosa-associated lymphatic tissue) リンパ腫との関わりが急速に明らかになってきた。胃癌同様疫学的研究が中心であるが、*H. pylori*除菌によりリンパ腫が消失した例が、内外より多数報告されている。したがって、日本ヘリコバクター学会のガイドラインでも除菌の適応疾患に指摘されている<sup>6)</sup>。

### 参考文献

- 1) Warren JR, Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* i: 1273-1275, 1983.
- 2) 浅香正博 他: ヘリコバクター・ピロリと胃悪性腫瘍. *日本内科学会雑誌* 85: 767-771, 1996.
- 3) Higashi H et al: SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 295: 683-686, 2002.
- 4) Asaka M et al: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia are strongly related to *Helicobacter pylori* infection and not to aging in Japan: results of a large multi-center study. *Helicobacter* 6: 294-299, 2001.
- 5) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345: 784-789, 2001.
- 6) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会, *H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン-2003年改訂版, *日本ヘリコバクター学会誌* 4 (suppl) 2-17, 2003.