

特集 (近年話題の細菌感染症 : その基礎と臨床)

ピロリ菌と胃病変 臨床サイドから

松倉 則夫

日本医科大学外科学第1教室

Helicobacter pylori and Stomach Diseases From Clinical Point of View

Norio Matsukura

First Department of Surgery, Nippon Medical School

ヘリコバクター・ピロリ(*H. pylori*)菌は胃内に棲むグラム陰性螺旋状桿菌で、1983年オーストラリアの病理医 Warren と内科医 Marshall が培養に成功した。それまでも胃内に細菌の存在は指摘されていたが、培養されなかった。今にして考えると他の細菌に比しこの細菌の成長が緩徐であることが原因であった。*H. pylori* が臨床家の注目を集めたのは、この菌に感染すると胃粘膜に好中球、リンパ球浸潤をきたし急性、慢性胃炎をおこすことが判明したからであった。さらに *H. pylori* を除菌治療すると消化性潰瘍(胃十二指腸潰瘍)の再発が劇的に減少することが明らかになり、消化性潰瘍の治療に抗生剤を使うという潰瘍治療の大変革をもたらした。

1. 消化性潰瘍

消化性潰瘍は、世界中でポピュラーな病気であり今世紀に入るとその原因の探求に多くの努力が払われた(図1)。no acid no ulcer から始まり、ストレス学説、バランス説から現在の no *Helicobacter* no ulcer まで何れも消化性潰瘍の特徴を端的に表現しているが、時代とともに重要視されるポイントが変遷している(図2)。一般のヒトの約50%はストレスが潰瘍の原因と考えているが、*H. pylori* を発見した Marshall は胃潰瘍の70%、十二指腸潰瘍の92%は *H. pylori* が原因と考えている(図3)。残りの大部分は NSAIDs と呼ばれる非ステロイド消炎鎮痛剤が原因で、ストレスが主原因として挙げられることが皆無であることに驚かされる。臨床的には胃がんとの鑑別が特に日本では必要であることは言うまでもない。厚生省が消化性潰瘍の除菌治療を認可する見込みであるが、特に胃潰瘍は除菌治療前に内視鏡検査と生検による胃がんの除外診断が

望まれる。

消化性潰瘍は再発を繰り返すのが特徴であるが、*H. pylori* の除菌治療後の再発率は十二指腸潰瘍で5%程度、胃潰瘍で10%程度というのがおおよそ諸家の結果である。*H. pylori* の除菌治療の普及により潰瘍再発が激減することは明白であり、その後は *H. pylori* 陰性の潰瘍が相対的に増えることになる。穿孔、出血、狭窄

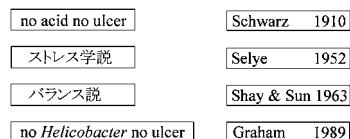


図1 消化性潰瘍の原因の変遷

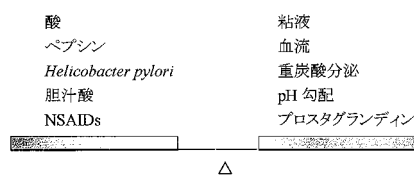


図2 胃粘膜における攻撃因子と防御因子のバランス

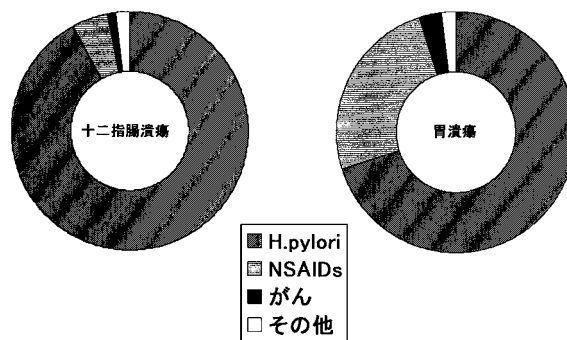


図3 消化性潰瘍の原因

e-mail matsun@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

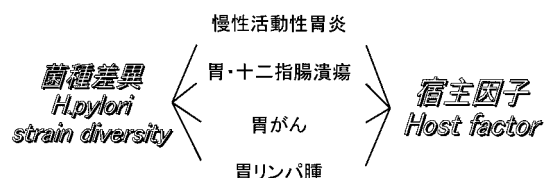


図4 *H. pylori* の各種胃疾患への関与

が消化性潰瘍の3大合併症で外科手術の適応となることも多いが、これらは *H. pylori* 感染との関係が少ない。我々は穿孔後除菌治療したにも関わらず、6年後に再穿孔をきたした症例を経験している²。したがって、*H. pylori* の除菌治療が普及しても十二指腸潰瘍穿孔症例は減少しないと予想される。

2. 胃がん

胃がんと *H. pylori* との関係は保存血清 (*H. pylori* IgG 抗体価) を用いた欧米での疫学調査の結果から明らかにされた。すなわち、6~14年の経過後に *H. pylori* 陽性であったヒトは陰性のヒトに比し2.8~6.0倍胃がんになる確率が高かった。日本では健常者でも胃がんの好発年齢である50代以上では60~70%のヒトに *H. pylori* が陽性であり、胃がん患者と *H. pylori* 陽性率に差が出にくい³が、20~40代の比較的若い胃がん患者を対象にすると胃がん患者に有意に *H. pylori* 陽性が多い³。*H. pylori* がヒト胃がんの原因であるか否かを直接に証明するには除菌群と非除菌群を長期観察する介入試験が必要で、日本でも介入試験が数年前から開始されたが協力者が少なく難航している。もう一つは動物実験で証明する方法である。スナネズミというヒトの *H. pylori* の持続感染モデルが紹介され、1998年以降日本で発がん物質による胃発がんを *H. pylori* 感染が促進するといえる報告がなされ^{4,5}、*H. pylori* 感染のみでも胃発がんが認められたと報告された⁶。さらに最近 *H. pylori* 除菌治療で発がん物質による胃がんの発生が有意に減少することも報告された。1994年WHO/IARCが *H. pylori* をグループ1、確実な胃発がん因子とした際は疫学データのみでの結論であり、動物での発癌実験が不足していたが、現在 *H. pylori* 感染が胃がんの発生に関与するという多くの動物実験のエビデンスが蓄積されつつある。

しかし(1)なぜ *H. pylori* 感染が胃がんを生じさせるのか(2) *H. pylori* 感染者の1%以下のヒトしか胃がんにならないのはなぜか、という2つの大きな問題が未解決である。*H. pylori* 感染はMALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫にも関与し、除菌治療により完治することが知られているが、*H. pylori* が各種胃疾患に関与するメカニズムは未知な部分が多い。大きく菌種の違い、あるいは宿主反応(因子)の違いが想定されている(図4)。*H. pylori* 感染が胃がん

の発生に促進的に働く理由の一つとして胃粘膜萎縮・腸上皮化生を起こすことが重要視されている。タイ国は胃がんの頻度が低いことが知られている。我々の検索では、興味あることにタイ国では *H. pylori* 感染率は日本と同様に高いにも関わらず萎縮は軽度で腸上皮化生はほとんど認めない^{7,8}。このような民族差が、*H. pylori* の菌種を含めた環境因子によるものか、あるいは萎縮をきたしにくい宿主因子によるものか、今後の検討課題である。

除菌治療が保険適応になると、副作用にも注意が必要になる。副作用としては(1)薬剤耐性 *H. pylori* 菌の出現のほかに(2)胃十二指腸ピロリ(2~15%) (3)逆流性食道炎の悪化(4~13%)が報告されているが、噴門部がん(cardia cancer)が増加するのではないかと危惧もある⁹。噴門部がん症例では健常者より有意に *H. pylori* 感染が少ないことが指摘されており、日本で現在胃がんの約90%を占める中下部胃がんとは発がん因子が異なる。今後の注意深い観察が必要とされる。

文 献

1. Marshall BJ: *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: S 116 S 128.
2. 松倉則夫, 恩田昌彦, 沖野哲也, 長谷川博一, 徳永 昭: 21世紀の酸関連疾患: 穿孔性潰瘍. 消化器の臨床 2000; 3: 179 183.
3. Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Konishi T, Inaba Y: Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. Cancer 1995; 75: 2789 2793.
4. Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, Ishida K, Kawasaki S, Katsuyama T, Shimizu N, Tatematsu M: *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. Cancer Res 1998; 58: 2067 2069.
5. Tokieda M, Honda S, Fujioka T, Nasu M: Effect of *Helicobacter pylori* infection on the N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in mongolian gerbils. Carcinogenesis 1999; 20: 1261 1266.
6. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M: *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 1998; 115: 642 648.
7. 山田宣孝, 松倉則夫, 松久威史: 民族差による *H. pylori* 感染と胃粘膜萎縮, 腸上皮化生の関係の組織学的検討. 第5回日本ヘリコバクター学会抄録集 1999: A 43.
8. 松久威史, 松倉則夫, 山田宣孝: アジア人(中国, タイ, ベトナム人)と日本人における *Helicobacter pylori* 感染, 背景胃粘膜の観察. 第6回日本ヘリコバクター学会抄録集. 2000: A 93.
9. 松倉則夫, 加藤俊二, 恩田昌彦, 斎藤大三: *Helicobacter pylori* 除菌による高位胃癌発生リスク. 消化器内視鏡 2000; 12: 431 434.

(受付: 2000年6月23日)

(受理: 2000年8月7日)