

臨床医のために

***H. pylori* 感染胃・十二指腸潰瘍粘膜における
組織学的変化とその除菌後におよぼす影響**

坂本 長逸

日本医科大学内科学第3教室

***Helicobacter Pylori* Gastritis with Reference to Its Diagnosis,
Eradication and Post-eradication Outcome**

Choitsu Sakamoto

Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) がほとんど唯一慢性胃炎の原因菌であり、慢性胃炎を背景に大部分の胃・十二指腸潰瘍が発症することが示唆されている。それどころか、今日ではほとんど全ての胃病変が *H. pylori* 慢性胃炎を背景に発症しうる可能性すら指摘されている。したがって臨床医としては慢性胃炎の病態生理学をよく理解して、胃病変の予防や治療にあたる必要があるものと思われる。しかし、慢性胃炎そのものに対する原因療法、つまり *H. pylori* 除菌療法を行うことについては、まだ学会レベルでもコンセンサスが得られていない。また、保険診療のレベルでも胃炎に対する除菌療法は認められていない。保険診療では昨年11月にはじめて *H. pylori* 感染に由来する胃・十二指腸潰瘍に対して除菌療法が認められたばかりである。本稿では、*H. pylori* 胃炎の胃の病態生理学、およびどのように診断するのかについて触れ、最後に除菌療法認可後の除菌患者のいくつかの問題点について紹介したい。

1. *H. pylori* 胃炎の診断

H. pylori はウレアーゼで尿素を分解しアンモニアを産生することによって酸を中和し、自身の生息環境をつくりだす。*H. pylori* の診断は *H. pylori* の特徴で

あるウレアーゼ活性を利用したものが多い。内視鏡的に採取した生検組織を用いて行う検査に迅速ウレアーゼ試験がある。種々の試薬があり内視鏡室で簡便に診断が可能である。組織を利用するものとして他に培養法、組織検鏡法がある。組織検鏡法は後述する胃炎のシドニーシステムによる評価を行うことも可能であり、極めて情報に富む検査といえる。内視鏡を行わなくても血中、尿中の *H. pylori* に対する IgG 抗体を測定することにより感染診断は可能である。またウレアーゼ活性を利用する検査で、非内視鏡的に行う検査に尿素呼気テストがある。検査薬として¹³C-ウレアを服用していただき、分解されて呼気中に出る¹³CO₂を測定することにより *H. pylori* の存在を診断する。組織片を用いる培養、検鏡、迅速ウレアーゼ試験に対して、面診断法とも言われる。私達第3内科では胃・十二指腸潰瘍患者の除菌治療を目的とした存在診断は内視鏡的に幽門前庭部大弯、胃体中部大弯、胃体中部小弯の3カ所からの生検組織（いわゆる3点生検）を用いた検鏡法と、血中 *H. pylori* IgG 測定のいずれか陽性をもって陽性と診断している。一方、除菌判定においては血中 IgG 抗体は消失に時間を要することや、組織を用いる点診断では限界があるため、いわゆる3点生検法と尿素呼気テストを併用し、いずれも陰性をもって除菌成功と診断する（図1）。治療はクラリスロマイシン 400 mg/2×もしくは800 mg/2×とアモキシシリン 1500 mg/2×、ランソプラゾール60 mg/2×を用いるが、抗生物質投与に伴う副作用に充分注意を促し、かつ *H. pylori* について理解が得られた患者に対して除菌療法することを基本としている。最近では抗生物質投与に伴う下痢に対して乳酸菌製剤を同時に投与する除菌方法も報告されている。

Correspondence to Choitsu Sakamoto, MD, Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: choitsu@nms.ac.jp

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

2. *H. pylori* 胃炎の病態生理学

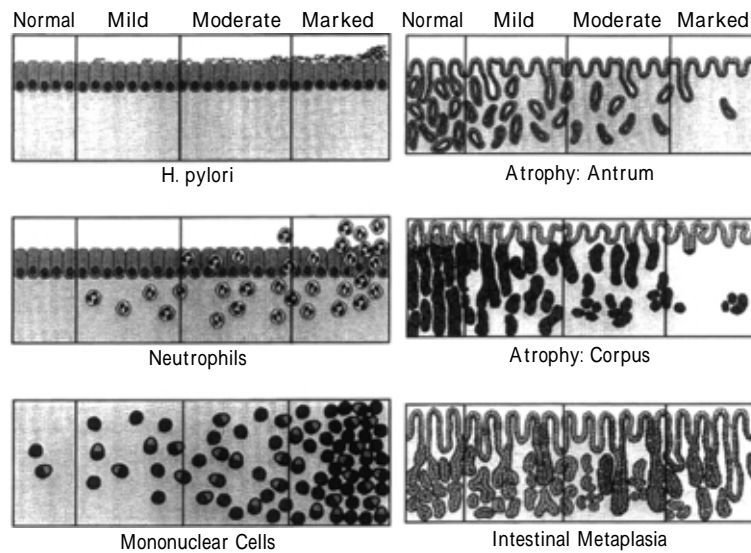
H. pylori がどのように潰瘍発症に関わるかについては明瞭な答えはない。しかし、様々なトキシンが直接粘膜傷害を誘発する可能性が示唆されている。十二

指腸潰瘍の他、様々な胃病変で見出される *H. pylori* は CagA 陽性株が陰性株よりも多いと示唆されているが、本邦では残念ながらほとんどの *H. pylori* が CagA 陽性である。最近では CagA 蛋白がヒト胃上皮細胞内に注入され、上皮細胞内の信号伝達系の中でリン酸化されると報告されている¹。このことが上皮細胞にどのような変化を誘導するかは今後の課題と言えよう。とにかく、トキシンは上皮細胞に様々な影響を与えることが予想される。これらの刺激により胃上皮細胞から IL-8 をはじめ種々のサイトカインが分泌され、好中球やその他の炎症細胞が粘膜固有層に遊走する。このようにして上皮細胞が障害を受け、炎症細胞が遊走し、免疫反応が賦活化される。

H. pylori 胃炎の粘膜固有層に遊走した単球様細胞

-
- 1) 除菌前の *H. pylori* 存在診断
胃粘膜組織 3 点生検と鏡検による *H. pylori* コロニー形成の up-dated Sydney system による評価
H. pylori IgG 測定
- 2) 除菌後の *H. pylori* 存在診断
胃粘膜組織 3 点生検
尿素呼吸テスト
-

図 1 日本医科大学附属病院第 3 内科における *H. pylori* 存在診断法



文献5) より引用

図 2 Up-dated Sydney システムの胃組織所見

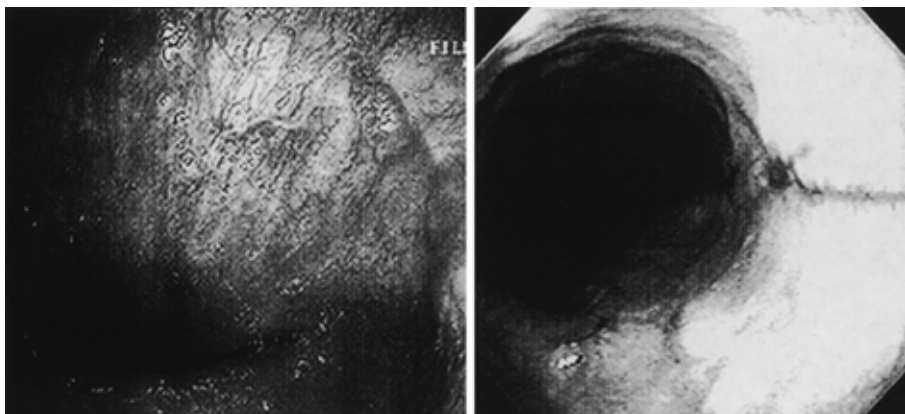


図 3 除菌前後の食道粘膜の変化

Risk factors	Odds ratio(95% CI)	p Value
Age(50 <)	6.1(1.23 30.73)	0.027
Corpus gastritis	9.1(1.89 43.81)	0.006
Corpus atrophy	0.1(0.03 0.61)	0.009

図4 除菌後胃びらん発症のリスク要因

には強い cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現が観察される²。最近の私達や他のグループの観察により、COX-2 は prostaglandin (PG) の産生を通じて、胃粘膜の修復に極めて重要な役割を有することが示された。まず、COX-2 を抑制すると胃炎や潰瘍の修復が遅延する³。COX-2 由来の PG が同じ間葉系細胞に作用し、HGF や VEGF などの増殖因子を分泌刺激する⁴。このようにして COX-2 は上皮細胞の修復反応や血管新生に関与し、修復を促進するものと理解される。組織内の好中球、単球浸潤の程度や *H. pylori* の密度、およびどの程度に上皮の萎縮が進展したかなどは、胃炎の活動度、慢性炎症の程度と患者の慢性胃炎の性質を知るうえで極めて重要であり、この評価方法をシドニーシステムという⁵ (図2)。胃炎が前庭部を中心に存在する場合、十二指腸潰瘍が多く、体部胃炎は萎縮が進展し、胃潰瘍が多いとされている。腸上皮化生の出現は一般的には前癌状態とも理解される。このような病理学的な情報と除菌後の変化が密接に関係することも最近の私達の調査で明らかになりつつある。

3. 除菌後の変化

除菌後に胸焼け症状を訴える症例が一定頻度存在する。Labenz ら⁶ は十二指腸潰瘍患者の除菌症例で 10~15% の逆流性食道炎の発症を報告している。本邦でもいくつか報告が認められるが、除菌失敗例を対照として食道炎発症率を検討したものは少ない。前述の Labenz らは除菌失敗例の食道炎の累積発症率が 1 年目で 5~7% に対して、成功例では 10~15% としており、これからは必ずしも除菌成功例での頻度が 15% に達するという事はなさそうである。

本邦では、胃炎の大部分が体部胃炎を中心としたものであり、除菌によって体部胃炎が軽快すると酸分泌が回復するので、このことが食道炎を誘発する原因とも理解される。また、かつて食道炎があり現在は軽快して short segment barrett esophagus (SSBE) があるような患者では、もともと下部食道括約筋の一過性弛緩の頻度が多い可能性があり、除菌後の逆流により食道炎が発症する可能性がある。そのような除菌後食道炎の一例を図3に示した。

逆流性食道炎に加えて、胃・十二指腸びらんの発症も報告されている。私達はこれら除菌後の変化は酸分泌の回復と粘膜の脆弱性により決定されるものと予想し、胃粘膜の炎症の程度によってびらんの発症が予想しうるか否かの臨床的な検討を行った。除菌成功後の胃びらんの累積発症率は約 40% であった。この率は比較的高いが、自覚症状の有無に関わらず内視鏡的に最も軽症の点状出血びらんもびらんとして計測したためと思われる。予想される様々なリスク要因を多変量解析すると、胃体部胃炎スコアが高い、萎縮スコアが低い、50 歳以上であることが、それぞれ独立したリスク要因であった。つまり高齢で、萎縮が少なく、胃炎が体部で強い症例で、除菌後に胃びらんが発症する。萎縮が少なく胃炎が強い症例ほど酸分泌が回復しうる可能性があるものと思われる (図4)。

おわりに

H. pylori に対する除菌療法はまだスタートばかりである。しかも、胃・十二指腸潰瘍患者に限定された治療法である。しかし今日では、胃のほとんどの病気が *H. pylori* 胃炎を背景に発症しうることを示唆されている。では、*H. pylori* 胃炎患者全てを除菌対象とするのかということ必ずしもそうではないであろう。まったく自覚症状もなく、それ程進展しない慢性胃炎も存在しているのである。したがって、今最も重要なことは、どのような胃炎は除菌が好ましく、どのような胃炎は除菌の必要がないのかを科学的に判断することであろう。あるいは、除菌の必要のない症例であっても、胃炎の程度を軽減させ、萎縮性胃炎への進展を防ぎうる薬剤があれば抗胃炎薬として有効であろう。また進展した萎縮や腸上皮化生が除菌治療によって軽快するか否かも重要である。これらの点を含みまだまだ多くの問題が課題として残されている。

文 献

- Asahi M, Azuma T, Ito S, Ito Y, Suto H, Nagai Y, Tsubokawa M, Tohyama Y, Maeda S, Omata M, Suzuki T, Sasakawa C: Helicobacter pylori CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. J Exp Med 2000; 191(4) 593-602.
- Tatsuguchi A, Sakamoto C, Wada K, Akamatsu T, Tsukui T, Miyake K, Futagami S, Kishida T, Fukuda Y, Yamanaka N, Kobayashi M: Localisation of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in Helicobacter pylori related gastritis and gastric ulcer tissues in humans. Gut 2000; 46(6) 782-789.
- Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, Wada K, Uchida T, Noguchi H, Akamatsu T, Kasuga M: Induction of

- cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112(2): 387-397.
4. Takahashi M, Ota S, Hata Y, Mikami Y, Azuma N, Nakamura T, Terano A, Omata M: Hepatocyte growth factor as a key to modulate anti-ulcer action of prostaglandins in stomach. *J Clin Invest* 1996; 98(11): 2604-2611.
5. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P: Classification and grading of gastritis: The updated Sydney System. *International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol* 1996; 20(10): 1161-1181. Review.
6. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G: Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112(5): 1442-1447.

(受付: 2001年9月18日)

(受理: 2001年10月10日)

トピックス・用語解説

過分極賦活電流 (Ih) チャンネル (Hyperpolarization-activated current (Ih) channels)

Ih チャンネルは、心筋細胞膜で発見され、洞房結節のペースメーカー電位発生を担うリズム形成チャンネルとして知られてきた。その後、脳内の広い領域で、この Ih チャンネルが神経細胞膜にも存在することが明らかにされた。Ih チャンネルは、通常の膜電位依存性チャンネルとは逆に、膜が過分極（抑制）になると開口して陽イオンを通し、脱分極（興奮）を起こす。すなわち、Ih チャンネルは、細胞膜を抑制から興奮に逆転させる膜電位コンバータとして機能し、睡眠時の律動脳波発生など、脳内でもリズム形成チャンネルとして働いている。最近、てんかん脳においてこの Ih チャンネルの働きが長期にわたり増強されていることが報告された。てんかん脳では、通常、強い抑制が作動しているにもかかわらず、間歇的に過剰興奮（発作）が発生する。てんかん脳における Ih チャンネルの増強は、抑制から過剰興奮に転じるパラドックスを解く鍵を握るものと、大きな期待を集めている。

(生理学第2教室 丸 栄一)