

臨床医のために

Helicobacter pylori と疾患との関わり：知っておくべき心得

松倉 則夫

日本医科大学外科学第1教室

Relation Between *Helicobacter Pylori* and Diseases: Knowledge for Clinician

Norio Matsukura

First Department of Surgery, Nippon Medical School

はじめに

この項は平成13年度日本医師会生涯教育講座として「*Helicobacter pylori* 関連疾患の臨床」と題しての公開講座の前半をまとめたものです。従って、後半の坂本長逸教授の話をまとめた「臨床医のために：*H. pylori* 感染胃・十二指腸粘膜における組織学的変化とその除菌後に及ぼす影響」を併せてお読み頂くと話が完結します。*H. pylori* 除菌治療が昨年11月に保険診療が認可されたこともあり、*H. pylori* の話は消化器系の学会では必ずテーマに選ばれており、また多くの聴衆の参加が見込めるテーマとなっています。逆に言えば、情報過多になっている部分もあり、ここではあえて「知っておくべき心得」と題して内科の先生に限らず外科の先生にも興味をもってもらえる話題を提供できればと思います。ところで「心得」とは辞書によれば①何かをする前（際）に知っておくべきこと、②ともかく習ったといえる程度の技芸をみにつけていること、とあります。①として、*H. pylori* と消化管以外の疾患、*H. pylori* と胃・十二指腸潰瘍、*H. pylori* と胃癌、*H. pylori* と残胃炎の話題を紹介します。②として *H. pylori* の診断法、残胃における *H. pylori* の診断法と再除菌法の話をしてしたいと思います。

H. pylori と消化管以外の疾患

H. pylori は gastric *Helicobacter* と呼ばれているように、胃の内に存在するグラム陰性桿菌ですので胃・十二指腸疾患と関連するのは当然ですが、虚血性心疾患、慢性蕁麻疹やアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患、鉄欠乏性貧血などとの関連も、どの程度の重要性

があるかは別として、報告されています¹。肝硬変での血中アンモニアの上昇が *H. pylori* 感染患者では促進されることが知られていますが、このことは動物実験でも確認されています²。とくに注目されるのが、自己免疫性疾患との関連です。特発性血小板減少性紫斑病（ITP）で胃内の *H. pylori* が陽性の患者を除菌すると、約30%で除菌数カ月後に血小板数の著明な増加が認められたとの報告があります³。

Helicobacter 属には、とくにイヌ、ネコ、齧歯類に多いのですが *enterohepatic Helicobacter* と言われる、肝胆道系と腸管に生息する *Helicobacter* 属が存在します。その一つである *H. bilis* は胆汁中に存在し、マウスでは慢性活動性肝炎と炎症性腸疾患を起こすことが知られています。*H. bilis* はヒトではまだ培養に成功していないのですが、PCRで同定できます。最近我々も日本人、タイ人の胆汁中に *H. bilis* をPCRで同定しました⁴。興味あることに胆石症、胆道系悪性腫瘍と関係が深く、日本人で胆道系に疾患のないヒトを1としたオッズ比（OR）は胆石症で2.5（95% CI 0.5～11.4）、胆道系悪性腫瘍で16.3（2.5～107.2）となり、この数字は *H. bilis* がいると胆道癌、胆嚢癌に約16倍なりやすいとも解釈できます。

H. pylori と胃・十二指腸潰瘍

今回 *H. pylori* の除菌治療に関する保険が認可されたのも、胃潰瘍、十二指腸潰瘍のみですし、日本ヘリコバクター学会ガイドライン2000で（A）*H. pylori* 除菌治療が勧められる疾患とされたのも胃潰瘍、十二指腸潰瘍だけです⁵（表1）。もともと消化性潰瘍は再発するのがその特徴ともいえます。だからこそ潰瘍症ともいわれていますが、*H. pylori* 除菌治療後の再発は十二指腸潰瘍で5%程度、胃潰瘍で10%程度であるとのコンセンサスが得られていますので、潰瘍症から離脱できると言っても過言ではないと思います。

E-mail: matsun@nms.ac.jp

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

残りは NSAIDs と呼ばれる非ステロイド消炎酵素剤の服用によるものが大部分です。

ところで、外科手術となる胃・十二指腸潰瘍はほとんど穿孔性潰瘍となっています。それだけ消化性潰瘍の薬物療法、内視鏡的止血法などが進歩したことの反映ですが、潰瘍穿孔と *H. pylori* は関係がないのです⁶。いいかえれば、*H. pylori* は潰瘍再発要因ではありますが、潰瘍穿孔要因ではないということです。十二指腸潰瘍の穿孔は大網充填術という方法で手術されます⁷。これは単に十二指腸球部に開いた穴を大網でふさぐだけですので、胃・十二指腸は完全に元のままです。術後 *H. pylori* を調べますと約 80% の患者で陽性です。陽性の患者を除菌治療して約 5 年間経過観察したところ、再発は 1/3 (3%) でした。一度穿孔した患者が再度穿孔することはほとんどないのですが、一例だけ経験しました。若い男性で、初回穿孔のあと除菌治療をして、*H. pylori* は陰性になったにもかかわらず再穿孔しました⁶。

H. pylori と胃癌

日本人では胃癌は主要な疾患ですので、*H. pylori* と胃癌との関係はどんな人でも関心のあるテーマです。ヒトでは疫学以外のエビデンスは非常に少ないのですが、The New England Journal of Medicine の 2001 年 9 月号に掲載された上村先生の論文が注目されます⁸。1,527 人の患者を平均 7.8 年内視鏡で観察した結果、*H. pylori* 陽性の患者からは 36/1,246 (2.9%) 人の胃癌患者が発生し、*H. pylori* 陰性からは胃癌の発生をみなかった (0/280) という報告です。胃癌になりやすい因子として高度の胃粘膜萎縮と腸上皮化生それに胃体部胃炎を上げています。最初に *H. pylori* は幽門部 (pylorus) に生息します。十二指腸潰瘍の患者はずっと幽門部だけに *H. pylori* が生息しています。ところが、日本人の多くが年を経るに従い、*H. pylori* が胃体部に上がってきます。その結果幽門部より胃体部に強い胃炎を起こすようになります。これが胃体部胃炎です。更に年月を経ますと、胃粘膜萎縮から胃粘膜が腸に似てくる腸上皮化生という粘膜になります。この腸上皮化生の発生する胃粘膜は以前から胃癌が発生しやすいことが知られています^{9,10}。

ヒトの話を裏付けるスナネズミの実験があります。ヒトの *H. pylori* 菌は動物ではサル以外は生着しにくいのですが、スナネズミの胃にだけは容易に生着します。数年前、スナネズミに *H. pylori* を感染させて約 1 年半観察すると 40% 弱に胃癌が発生したと報告され、またその過程において激しい胃炎、それに腸上皮

化生も多く観察されました¹¹。この結果により *H. pylori* の胃癌発癌性が証明されたと考えたのですが、問題はその大部分が分化型腺癌であったことです。最近になり、立松先生たちの詳細な観察によると分化型腺癌と診断された胃癌の多くはその後消失するとの報告がなされ、ヒトと異なり動物での胃癌診断の難しさが浮き彫りになりました。しかしながら、2% 程度には低分化型腺癌も確認されていますので、*H. pylori* が胃癌の危険因子である事実は動かないと思います¹²。

ところで、いままで述べたのは *H. pylori* が生息した場合の話でした。積極的に *H. pylori* を除菌治療したら胃癌は減少するのでしょうか。この問いに答えをだすべく企画されたのが、国立がんセンターを中心に他施設共同研究として始まった「*Helicobacter pylori* 感染の早期発見とその除菌による胃癌の予防に関する研究」です。我々もこの研究に参加していますが、randomized controlled trials という手法の困難さのために、初期の 3,500 人を登録し 2010 年まで観察して *H. pylori* 除菌による胃癌の予防効果をみるという壮大な計画から、現在 751 例の登録者を 2004 年まで観察し、萎縮性胃炎の進展抑制効果をみると変更になって継続されています。萎縮性胃炎は胃癌の前駆病変ですので、*H. pylori* の除菌により進展が抑制あるいは可逆的に改善されるか、特に日本人には重要なエビデンスとなると思います。

ヒトの話を先取りするスナネズミの実験があります。胃癌発癌物質をスナネズミに少し胃癌ができる程度に与えます。その後に *H. pylori* を感染させますと、約 1 年半後の実験終了時に 65% のネズミに癌ができました。できた癌の半分は低分化型腺癌でした。一方、*H. pylori* 感染させた後しばらくして除菌治療をしますと、胃癌の発生は 20% に減少し、その全てが分化型腺癌でした。逆に先に *H. pylori* を感染させてから同量の発癌物質を与えた場合の胃癌発生は 35% で、除菌すると発生率は 9% に下がりました¹³。この実験から 2 つのことが言えます。*H. pylori* は胃癌発生の過程でプロモーター（遺伝子変異がおきた細胞を増殖させる働き）として働くということと、*H. pylori* の除菌治療は胃癌の発生を抑えるということです。また、早い時期の *H. pylori* の除菌治療が遅い時期の除菌治療より効果的に胃癌の発生を抑えるとの報告もされています。

このように *H. pylori* はヒトの胃癌発生に重要な役割（噴門部癌は別ですが¹⁴）を演じていることは間違いないところですが、しかしながら、*H. pylori* に感染したヒトの 1% 以下しか胃癌にならないこと、African

enigma¹⁵あるいはAsian paradox¹⁶とよばれるように、アフリカや東南アジアの一部では *H. pylori* 感染が高率であるにもかかわらず、胃癌の頻度が極端に少ない地域があるのも事実です。*H. pylori* 感染に加えて、これまで指摘されてきたように食塩の過剰摂取、緑黄色野菜、果物の摂取が少ないこと、さらには萎縮を来しやすい宿主因子¹⁷などの関与が想定されています。

H. pylori と残胃炎、残胃の癌

少し前までは、胃・十二指腸潰瘍で胃切除をされた患者が多くおりました。そのヒトたちの残胃に癌ができることがあり、その原因についての多くの研究がなされ、残胃に癌ができにくくする手術法も工夫されてきました。しかし現在では、消化性潰瘍のあとの残胃をみる機会は少なくなり、胃癌のために幽門側胃切除術をされた後の残胃が、内視鏡で観察される残胃の大部分を占めるようになっていきます。残胃には胆汁逆流がよく見られ、発赤、浮腫などの内視鏡的な残胃炎の原因となります。*H. pylori* も胃癌手術後の残胃には60～70%の頻度で認められます。これは組織学的な炎症の原因となっており、慢性活動性胃炎と判定されます¹⁸。除菌治療をするとこの炎症は大部分取れますので、残胃の除菌治療をすべきか否か、今後の検討課題です。もともと胃癌のあったヒトでするので胃全体が高危険粘膜になっていますので、残胃にも癌ができやすい素地があると考えられます。日本ヘリコバクター学会ガイドライン2000では胃癌にたいする内視鏡的粘膜切除(EMR)後胃および胃癌術後残胃は、(C) *H. pylori* 除菌治療の意義が検討中の疾患に分類されておりますが⁵(表1)、ヨーロッパでのThe Maastricht Consensus Report 1997では早期胃癌術後の残胃の除菌は「強く推奨する」とされております¹⁹(表2)。

H. pylori の診断法

H. pylori の診断法には種々の方法がありますが、基本的に内視鏡を使う検査と使わない検査に分けられます。ガイドライン2000に詳しく記載されていますが⁵、それぞれの診断法には長所、短所があります。ガイドラインでは、除菌前の *H. pylori* 感染診断と除菌判定ともに、内視鏡による生検組織を必要とする検査法として①迅速ウレアーゼ試験、②鏡検法、③培養法が、生検組織を必要としない検査法として、④尿素呼気試験と⑤抗体測定が上げられています。實際上 *H. pylori* の感染診断では、①から⑤のどの方法でも陽性であれば、*H. pylori* はまず存在すると考えてよいと思いますが、2つ違った方法で同じ結果であれば

表1 *H. pylori* 除菌治療の適応疾患⁵⁾
(日本ヘリコバクター学会ガイドライン2000)

(A) <i>H. pylori</i> の除菌治療が勧められる疾患	
(B) 専門施設での <i>H. pylori</i> 除菌治療が勧められる疾患	
(C) <i>H. pylori</i> 除菌治療の意義が検討中の疾患	
1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	A
2) 低悪性度胃 MALT リンパ腫	B
3) 胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術後胃 および胃癌術後残胃	C
4) 過形成性ポリープ	C
5) 慢性萎縮性胃炎	C
6) non-ulcer dyspepsia(NUD)	C

表2 *H. pylori* 除菌治療の適応疾患と推奨の程度¹⁹⁾
(ヨーロッパでのコンセプト1997)
The Maastricht Consensus Report

Strongly recommended
消化性潰瘍(活動性であるなしに関わらず)
出血性消化性潰瘍
低悪性度胃 MALT リンパ腫
強い異型性を有する胃炎
早期胃癌術後残胃
Advisable
機能的 dyspepsia(よく検査後に)
胃癌の家族歴
逆流性食道炎に長期 proton pump inhibitor を使用
NSAID 治療中あるいは計画
消化性潰瘍術後残胃
患者の希望
Uncertain
Risk factor が無い場合の胃癌予防
無症状症例
消化管疾患以外

確実になります。保険診療では、胃・十二指腸潰瘍が除菌適応とされていますので、最初は内視鏡検査をして潰瘍があれば通常の生検をして、同時に②の鏡検法で²⁰ *H. pylori* も検査するのが実際的だと思います。

除菌判定には④の尿素呼気試験が感度、特異度共に優れていますし、内視鏡を再度する必要がないことも有利です(ガイドラインで推奨されています)。尿素呼気試験につかわれる尿素には¹³Cの同位元素がつかわれますが、これは非放射性ですので安全で、医薬品として認可されています。測定法は mass spectrophotometry がつかわれてきましたが、より簡便で安価な赤外分光法でも同様の結果が出ます。

内視鏡を使う検査では、鏡検法²⁰、培養法が勧められます。培養法は偽陰性が問題でしたが、最近の輸送

培地をつかう方法では解決されています。また培養法は除菌不成功の場合、耐性菌検査に用いることができる利点もあります。逆に①の迅速ウレアーゼ試験と⑤の抗体検査は除菌判定には不適格です。その理由は、①は基本的に *H. pylori* が尿素を分解して発生するアンモニアにより pH が上昇することを利用してしまので、*H. pylori* に特異的ではありません。また⑤の抗体検査は通常 *H. pylori* の血清抗体が用いられますが、抗体価が陰性化するのには半年から1年かかりますので、除菌判定時（治療終了後、通常4~6週）には除菌に成功していても陽性となります。

残胃における *H. pylori* の診断法

残胃での診断法も、これまで紹介した①~⑤が使われます。しかし、残胃の特殊性から多少の注意が必要です。④の尿素呼吸試験では尿素試験薬が腸に流れるのを防ぐために左側臥位にすることが絶対条件です。また残胃でよく観察される食物残渣は、判定誤差の原因となります。①~③の検査では生検部位をどこにするかが、問題となります。我々の検討では残胃の胃体上部大弯から生検すると残胃全体の *H. pylori* の状態を95%以上同定できることが分かりました。

H. pylori 再除菌法

少し再除菌法について触れておきたいと思います。健康保険でのPPI（ランソプラゾール60mg）と、アモキシシリン（1,500mg）とクラリスロマイシン（400mgまたは800mg）の2剤の抗生物質を1週間使ういわゆる triple therapy では約10%の除菌不成功例がでます。保険では、再除菌（2次除菌）は1次除菌と同様の方法で治療することが認められています。しかし、除菌不成功例の約50%でクラリスロマイシン耐性となっていますので、再除菌がまた不成功となる確率が高くなります。私は、以前より再除菌にPPI（60mg）+アモキシシリン（1,500mg）+メトロニダゾール（750mg）を2週間用い、90%以上の確率で再除菌に成功しています^{21,22}。メトロニダゾールは安価ですし、この再除菌法はガイドラインでも推奨されています⁵。

おわりに

現在臨床上話題となっていることを紹介しました。あえて口語調で書きましたので肩をはずずに読んで頂き、一つでもあすの診療で参考になることがあれば幸いです。

文 献

1. 藤岡利生: *H. pylori* と胃粘膜病変, 胃・十二指腸以外の疾患. Current Ther 2000; 18: 1647-1651.
2. Suto H, Azuma T, Ito S, Ohtani M, Dojo M, Ito Y, Kohli Y, Kuriyama M: *Helicobacter pylori* infection induces hyperammonaemia in Mongolian gerbils with liver cirrhosis. Gut 2001; 48: 605-608.
3. Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrare L, Amarri S, Cagossi K, Torelli G: *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001; 97: 812-814.
4. 松倉則夫, 恩田昌彦, 横室茂樹: *Helicobacter bilis* と胆道疾患・炎症性腸疾患. Helicobacter Res 2001; 5: 106-109.
5. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン 2000. Helicobacter Res 2000; 5: 398-454.
6. 松倉則夫, 恩田昌彦, 沖野哲也, 長谷川博一, 徳永昭: 穿孔性潰瘍. 消化器の臨床 2000; 3: 179-183.
7. 松倉則夫, 恩田昌彦, 徳永昭, 的場康徳, 森山雄吉: 大網被覆術と創傷治癒. 消化性潰瘍 基礎と臨床 2001; 19: 104-109.
8. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345: 784-789.
9. Matsukura N, Suzuki K, Kawachi T, Aoyagi M, Sugimura T, Kitaoka H, Numajiri H, Shiota A, Itabashi M, Hirota T: Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation to complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas. J Natl Cancer Inst 1980; 65: 231-240.
10. 加藤 洋, 宇都出公也: 胃炎 病理. 最新内科学体系 41; 1993; pp 215-242, 中山書店, 東京.
11. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M: *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. Gastroenterology 1998; 115: 642-648.
12. Hirayama F, Takagi S, Iwao E, Yokoyama Y, Haga K, Hanada S: Development of poorly differentiated adenocarcinoma and carcinoid due to long-term *Helicobacter pylori* colonization in Mongolian gerbils. J Gastroenterol 1999; 34: 450-454.
13. Shimizu N, Ikehara Y, Inada K, Nakanishi H, Tsukamoto T, Nozaki K, Kaminishi M, Kuramoto S, Sugiyama A, Katsuyama T, Tatematsu M: Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Res 2000; 60: 1512-1514.
14. 松倉則夫, 加藤俊二, 恩田昌彦, 齊藤大三: *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.
15. Kuipers EJ, Meijer GA: *Helicobacter pylori* gastritis in Africa. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 601-603.
16. 松久威史, 松倉則夫, 山田宣孝: タイ王国における *Helicobacter pylori* 感染と背景胃粘膜の観察 日本との比較. Prog Dig Endosc 2000; 56: 29-33.

- 17 . Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura N: Association of the interleukin-1 β genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. J Gastroenterol 2001; 36: 696-699.
- 18 . 松倉則夫, 恩田昌彦: 残胃の癌と *Helicobacter pylori* . 消化器外科 2000; 23: 1133-1138.
- 19 . Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997; 41: 8-13.
- 20 . 山田宣孝, 松倉則夫, 松久威史: 内視鏡下三定点生検法 . 日本臨床 2000; 59: 252-257.
- 21 . 松倉則夫, 恩田昌彦, 大川敬一, 白川 毅, 加藤俊二, 長谷川博一, 徳永 昭, 山下精彦, 山初順一, 本吉光隆: ヘリコバクター・ピロリの2段階除菌法 . 日消誌 1997; 94: 569.
- 22 . 松倉則夫: Q&A ; 初回 *Helicobacter pylori* 除菌に失敗した場合の2次, 3次除菌法について教えてください その1 . Helicobacter Res 2000; 4: 92-94.

(受付 : 2001 年 10 月 29 日)

(受理 : 2001 年 11 月 21 日)
