

総 説

Helicobacter pylori 感染と胃がん*Helicobacter pylori* infection and Gastric Cancer

加藤 俊幸 秋山 修宏 本山 展隆 船越 和博
佐々木 俊哉 伊藤 裕美

Toshiyuki KATO, Nobuhiro AKIYAMA, Hirotaka MOTOYAMA,
Kazuhiro FUNAKOSHI, Shunya SASAKI and Hiromi ITO

はじめに

Robin Warren (1937-) と Barry Marshall (1951-) による「*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の発見と胃炎や胃潰瘍における役割の解明」が評価され、2005年のノーベル医学生理学賞を受賞した。2003年にも候補に上がったが、今回は胃癌予防の可能性も評価されての受賞に*H. pylori*の研究に携わってきたひとりとして喜んでいる。

1983年に発見された*H. pylori*は、上部消化管疾患の病態生理に対する概念を根底から変えたのみでなく、実際の診療にも劇的な変革をもたらした。消化性潰瘍に対する除菌療法は再発の不安から出血や穿孔による多くの死亡まで人類を救っただけでなく、さらに組織学的胃炎の改善から過形成性ポリープや胃MALTリンパ腫が消失することまで確かとなった。1990年代になると胃癌の発生にも深く関与していることが明らかとなってきた。最近では除菌治療によって胃癌の予防が可能か検討され、少なくとも発癌の抑制が期待されている。

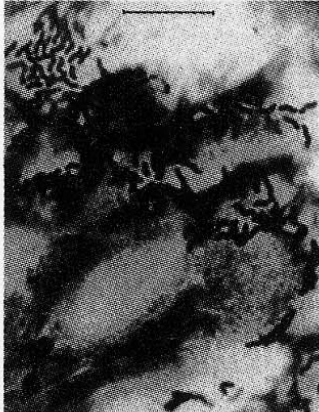
菌の発見と培養

1892年にBizzozero (イタリア解剖学者) はイヌ胃粘膜に耐酸性のラセン菌を検出し100年以上前からヒトの胃に細菌が存在することが論ぜられてきたが、胃内環境は細菌の生息に適さないと無視されていた。オーストラリアのWarren (王立パース病院病理学) は1979年6月に胃粘膜標本より*Campylobacter*に類似したラセン状の細菌を鍍銀染色で証明し、電子顕微鏡の撮影にも成功した。本菌は強いウレアーゼ活性で尿素を分解してアンモニアをつくり胃酸を中和することにより胃粘膜に定着していたが、pH 4以下では発育しない微好気性菌であったため培養できなかった。そこへ1981年7月に消化器病の研修を開始したMarshallが培養の協力を申し出た。彼も失敗を

繰り返したが、1982年4月の復活祭休暇に培地を捨てずにいたことが成功に結びつき、初めて胃粘膜より分離培養された。彼らは師弟の関係にあり、Warrenは自分の目で見たと信じる寡黙な病理学者、Marshallは30歳の研修医であった。2人で分担した論文はすぐには採用されなかったが、1983年のLancetに掲載された(図1)¹⁾。この1983年が*H. pylori*の発見された年となり、この最初の論文が受賞の対象となる。1984年には胃十二指腸潰瘍との関わりについて報告した²⁾が、ある細菌が特定の病気に関与していることを証明するにはコッホの4原則を満足させる必要があった。4原則とは、1) その菌が病変の中に常に存在すること、2) その菌を分離培養できること、3) 動物に接種して疾患が発現すること、4) 同じ菌がその動物の病変から分離できることである。3) と 4) を証明するためのブタへの感染に失敗し市中病院に就職していたMarshallは1984年自ら菌を飲むことを決意した。その結果、一過性の急性胃炎AGMLをおこし胃生検で感染を証明した^{3,4)}。その後の研究は世界に広がったが、すべては1981年に砂漠で感染率の低かったパースの市中病院でWarrenとMarshallという非凡な師弟コンビが出会ったことが今日の発展へ結びついている。

*H. pylori*が発見された当時、わが国ではH2ブロッカーが登場し消化性潰瘍の治癒率が飛躍的に向上して潰瘍の課題は解決された感さえあった。そして消化器医は内視鏡で何でも見えると思いついていた。半信半疑のなか、1988年から世界に先駆けて東京でInternational Symposium on *Helicobacter pylori* and its diseaseが毎年開催され、海外講師から学びながら英語での発表討論がすすめられた。1995年には日本ヘリコバクター学会へと発展し、ガイドラインが作成されるなどわが国における研究が進んできた(表1)。

1273



Curved bacilli on gastric epithelium.

Section is cut at acute angle to show bacteria on surface, forming network between epithelial cells. (Warren-Dixey silver stain, bar = 10 μm.)

Descriptive Bacteriology. The stomach must not be viewed as a sterile organ with no permanent flora. Bacteria in numbers sufficient to see by light microscopy are closely associated with an active form of gastritis, a cause of considerable morbidity (dyspeptic disease). These organisms should be recognized and their significance investigated.

Department of Pathology,
Royal Perth Hospital,
Perth, Western Australia 6001

J. ROBIN WARREN

SR.—The above description of S-shaped spiral bacteria in the gastric antrum, by my colleague Dr J. K. Warren, raises the following questions: why have they not been seen before; are they pathogens or merely commensals in a damaged mucosa; and are they campylobacters?

In 1918 Doenges¹ found "spirochaetes" in 43% of 242 stomachs at necropsy but drew no conclusions because autolysis had rendered most of the specimens unsuitable for pathological diagnosis. Freedburg and Barston² studied 35 partial gastrectomy specimens and found "spirochaetes" in 37%, after a long search. They concluded that the bacteria colonized the tissue near benign or malignant ulcers as non-pathogenic opportunists. When Palmer³ examined 1140 gastric suction biopsy specimens he did not use silver stains, so, not surprisingly, he found "no structure which could reasonably be considered to be of a spirochaetal nature". He concluded that the gastric "spirochaetes" were oval commensals which multiplied only in post mortem specimens or close to ulcers. Since that time, the spiral bacteria have rarely been mentioned, except as curiosities,⁴ and the subject was not reopened with the

1. Doenges D. Spirochaetes in the gastric glands of Manasse shrews and humans without definite history of ulcers disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1918; 26: 174-76.
2. Freedburg AA, Barston LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1968; 33: 441-45.
3. Palmer SD. Investigation of the gastric spirochaetes of the human. *Gastroenterology* 1974; 67: 218-22.
4. For S. Anatomical structure of the gastric mucosa. In: Hoidal US, Cole CF, eds. *Handbook of physiology, section 5: Digestive system*, vol II. Bethesda, Washington, DC: American Physiological Society, 1967: 599-61.

1274 THE LANCET, JUNE 4, 1983

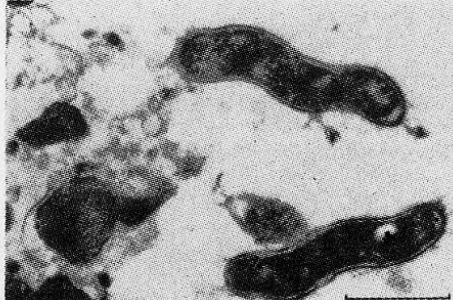


Fig 1—Thin-section micrograph showing spiral bacteria on surface of a mucous cell in gastric biopsy specimen. (bar = 1 μm.)

acid-secreting cells.

We have cultured the bacteria from antral biopsy specimens, using *Campylobacter* isolation techniques. They are microaerophilic and grow on moist chocolate agar at 37°C, showing up in 3-4 days as a faint transparent layer. They are about 0.5 μm in diameter and 2-3 μm in length, appearing as short spirals with one or two wavelike flagella (fig 1). The bacteria have smooth coats with up to five sheathed flagella arising from one end (fig 2). In some cells, including dividing forms, flagella may be seen at both ends in negative stain preparations they have bulbous tips, presumably as sterlets.

These bacteria do not fit any known species either morphologically or biochemically. Similar sheathed flagella have been described in vitro⁵ but micro-aerophilic vibrios have now

investigation of gastric bacteria in man has been hampered by the false assumption that the bacteria were the same as those in animals and would therefore be acid-tolerant inhabitants of the fundus. Warren's bacteria are, however, shorter, with only one or two spirals and resemble campylobacters rather than spirochaetes. They live beneath the mucus of the gastric antrum well away from the

1. Lockard VL, Boser RR. Ultrastructure of a spirochet microorganism in the gastric mucosa of dogs. *Am J Dig Dis* 1970; 35: 1073-82.
2. Vial JJ, Orrego H. Electron microscopic observations on the fine structure of parrot cells. *J Biophys Biochem Opt* 1966; 5: 267-72.

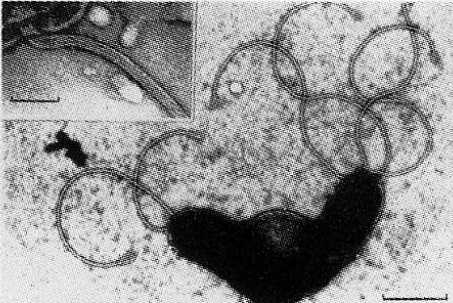


Fig 2—Negative stain micrograph of dividing bacterium from broth culture.

Multiple polar flagella have terminal bulbs, (2% phosphotungstate, pH 6-8; bar = 1 μm.) Inset: Detail showing sheathed flagellum and basal disc associated with plasma membrane. (7% potassium molybdate, pH 6-8; bar = 100 nm.)

図1 Warren JR とMarshall BJ が最初に報告した論文 (Lancet,1983)

表 *H.pylori* の研究と当院からの発表

年度	<i>H.pylori</i> の研究	主な論文と発表	雑誌名および学会
1893	Bizzozzerol. イス胃粘膜に耐酸性のラセン菌を検出		
1906	Krienitz. 胃癌患者胃粘膜にラセン菌を検出		
1919	Kasai and Kobayashi サル、イス、ネコ等よりラセン菌を検出		
1954	Palmer. 1140 胃生検材料よりラセン菌(-)		
1967	Ito. ヒトの胃のらせん菌の電子顕微鏡撮影		
1979	Warren 胃粘膜にラセン菌発見		
1982	Warren, Marshall 胃粘膜ラセン菌の分離培養に成功		第16回消化器内視鏡学会甲信越地方会
1983	Warren, Marshall 慢性活動性胃炎との関わりを報告 Isaacson, MALTの概念を提唱	項田: 化学療法が著効した胃悪性リンパ腫	第72回日本内科学会甲信越地方会
1984	Marshall 自ら菌を飲んで感染性胃炎を証明	須田: 化学療法後に胃全摘術した進行悪性リンパ腫	臨床血液 25巻
	Warren, Marshall 胃十二指腸潰瘍との関わりを報告		
1986		斉藤: 消化性潰瘍の治癒と再発	第72回消化器病学会総会ハル
1987	Marshall and Goodwin <i>Campylobacter pylori</i> の命名 CLOtest市販	小越: 難治性胃潰瘍 加藤: H2RA抵抗性胃十二指腸潰瘍	Progress In Medicine, Vol. 7 第33回消化器内視鏡学会総会リーフ
1988	除菌が十二指腸潰瘍の再発を予防することを証明 わが国で第1回Campylobacter Symposium開催	小越: 消化性潰瘍の治療をめぐって 斉藤: 胃潰瘍再発と臨床病理的検討 Kato: Cimetidine effect on intractable gastric ulcer 加藤: 胃リンパ腫術前化学療法の有用性 加藤: H2RA抵抗性十二指腸潰瘍における難治製薬因子	第74回消化器病学会総会ハル 日本臨床46巻 8th APCG 第52回胃癌研究会 Ther. Res. Vol. 11
1989	Goodwin. <i>Helicobacter pylori</i> の命名	小越: 難治性潰瘍と再発性潰瘍の病態と治療	第6回消化器病学会甲信越地方会
1990	シドニー分類で胃炎の原因と認められる	加藤: H2RA抵抗性潰瘍における実態と対策 加藤: QOUHの評価をめぐって 加藤: 胃潰瘍・胃癌における血清PGI-IIの検討	第32回消化器内視鏡学会総会シホ 第43回内視鏡学会総会 第11回消化器病学会甲信越地方会セミナー
1991			
1992	除菌が十二指腸潰瘍の再発を抑制することを証明	加藤: 病巣が脱落消失した胃悪性リンパ腫 加藤: 悪性リンパ腫化学療法法の有用性	ENDOSCOPIC FORUM Vol. 8 第34回日本消化器病学会 Pro. Med. 13
1993	Wotherspoon, MALTリンパ腫が除菌で消滅83%	加藤: 胃癌における血清PG値 Kato: Hp in gastric cancer 加藤: 胃癌のHpの血清学的内視鏡的検討 加藤: Hp胃内分布とフェノールレッド色素内視鏡	6th ISHp 第35回日本消化器病学会大会 第35回消化器内視鏡学会甲信越地方会
1994	NIHが胃十二指腸潰瘍の治療として除菌を勧告 WHOが明らかな発癌物質と認定	小越: 再発しやすい潰瘍と難治性潰瘍 Kato: Hp in gastric cancer Kato: Hp and early gastric cancer Kato: Hp and gastric cancer	臨床消化器内科 9巻 EJGH Vol. 6 7th WGPPh 10th WCG
	フェノールレッド色素法が開発	加藤: Hp血清学的検討と色素内視鏡から見た胃内分布 加藤: Hp感染と胃癌	第19回日本内科学会講演会 第3回Hp診断法研究会
1995	第1回日本ヘリコバクター学会開催	Ogoshi: Peptic ulcer therapy and Hp infection 小越: LPZの内視鏡的改善度とHp Kato: Hp in early gastric cancer Kato: Hp and gastric NHL 加藤: Hpと早期胃癌 加藤: PGIによる胃癌高危険群とHp 加藤: Hpの胃内分布と胃酸pH	JCG Vol. 20 Clin. The. Vol. 17 1st IGCC 1st IGCC
1996	REAL分類 国際学会で潰瘍にHp除菌を勧告	Kato: H. pylori infection and Non-Hodgkin's lymphoma 加藤: Hp感染と胃炎・胃がん Kato: Family gastric cancer history and Hp 加藤: リンパ腫化学療法による腫瘍消失とHp 加藤: Hp疫学 発癌 加藤: アモキシシリン	1st JRSHP 治療 70巻 10th APCGE 7th APCDE
1997	German study. 除菌のMALT寛解率 70-80%	Ogoshi: Hp infection after Endoscopy 加藤: IgG subclass antibody in gastric cancer 加藤: 特異的IgG subclassによるHp感染症 山下: Hp除菌による胃悪性リンパ腫の組織像の変化 梨本: 胃悪性リンパ腫に対する治療方針と手術手技 加藤: Hp感染者のIgG subclass 塩路: Hp除菌による胃MALT lymphomaの治療 加藤: Hp感染萎縮性胃炎からみた胃癌 山下: 胃リンパ腫Hp除菌による組織像変化 加藤: MALToma-自然経過と除菌後の経過 加藤: MALT完全寛解中に発生した早期胃癌 加藤: 胃MALTリンパ腫に対する化学療法 加藤: Hp感染者における免疫グロブリン	第3回日本ヘリコバクター学会(JRSHP) 第4回新潟消化器連伝子・免疫研究会 胃と腸 33巻 手術 52巻 第84回消化器病学会総会 第38回新潟消化器腫瘍研究会 第70回日本胃癌学会総会 第70回日本胃癌学会総会 第24回新潟消化管潰瘍治療研究会 第45回内視鏡学会甲信越地方会 第4回日本ヘリコバクター学会 DDW-Japan 1998 胃と腸 34巻 Hpと胃粘膜病変<最新の研究成果> 第41回日本消化器病学会WS 第96回日本内科学会 第5回日本ヘリコバクター学会 第47回内視鏡学会甲信越地方会 消化器科 30巻 CURRENT THERAPY Vol. 18 第72回胃癌学会 総会PD 第6回日本ヘリコバクター学会 第86回消化器病学会総会 第59回消化器内視鏡学会総会 日本臨床 59巻 4th IGGA 第7回日本ヘリコバクター学会 第62回消化器内視鏡学会総会 第73回胃癌学会総会 第87回消化器病学会総会 今日の消化器疾患治療指針 ENDOSCOPIC FORUM Vol. 18 第8回日本ヘリコバクター学会シホ 第28回新潟消化管潰瘍治療研究会 第110回日本内科学会甲信越地方会 第31回消化器病学会甲信越支部例会 第75回日本胃癌学会 第89回日本消化器病学会 第89回日本消化器病学会 第9回日本ヘリコバクター学会 消化器科 38巻 Helicobacter Research 8 第46回日本消化器病学会総会 消化管疾患治療のエビデンス
1998	新潟MALT lymphoma研究会発足		
1999	MALT多施設研究開始	加藤: MALTの除菌治療後の効果とその後の経過 加藤: Hp感染は急性胃粘膜病変の原因か 加藤: Hp除菌後の化学療法と放射線療法 加藤: 非観血療法の有用性とHp感染 加藤: MALT除菌後に重複する胃癌 小塚: 十二指腸MALTリンパ腫と放射線療法 加藤: MALT除菌後の化学療法と放射線療法 加藤: H. pyloriと胃粘膜病変-胃MALTリンパ腫 加藤: 胃悪性リンパ腫: 胃切除は必要か? 加藤: 除菌失敗例の4週投与による再除菌 加藤: Hp陽性胃癌における胃内環境と免疫応答 加藤: Hp感染と胃酸pHと胃内環境 加藤: 胃癌の診断と進歩-胃MALTリンパ腫 Kato: Eradication for gastric MALT lymphoma 加藤: 除菌後に寛解した胃高悪性度リンパ腫 加藤: 胃高悪性度MALTリンパ腫除菌療法 加藤: 残胃癌におけるヘリコバクター感染の関与 加藤: 胃癌患者における胃液ascorbic acid 加藤: 胃のリンパ腫, MALToma, RLH 加藤: 除菌で消滅する内視鏡像から遺伝子解析 加藤: 胃癌予防における胃液Vitamin C 加藤: Hpと胃癌- MALTomaについて 加藤: 除菌時代における胃がん診療 佐藤: 除菌奏効した隆起型MALT lymphoma 加藤: MALT除菌後の長期経過 加藤: NHL長期予後からみた非手術的治療 佐藤: 十二指腸MALT lymphoma 加藤: 胃癌血清p53抗体とHp感染 加藤: NHL非手術的治療の選択と経過観察 加藤: 胃MALTリンパ腫除菌治療と保険診療 加藤: 残胃癌とHp 加藤: 胃悪性リンパ腫-外科的手術、放射線、化学療法	
2000	日本で学会が治療ガイドラインを作成 日本で除菌が胃十二指腸潰瘍に保険適用		
2001	新WHO分類 MZBL MALT type		
2002	Hp学会改訂ガイドラインでMALTもAランク 胃十二指腸潰瘍に除菌が保険適用		
2003			
2004			
2005	Take 除菌による胃癌減少効果を報告 Warren, Marshall ノーベル生理医学賞を受賞	秋山: 胃癌の現状 加藤: 胃悪性リンパ腫非手術的治療と新しい展開 加藤: 胃癌の胃酸pH, Na, Cl, ascorbic acid濃度 加藤: 胃MALTリンパ腫除菌治療の実態と保険診療 加藤: 生活習慣と消化器疾患: 生活習慣と胃癌	がん新病誌44巻 第77回日本胃癌学会総会WS 第69回日本消化器内視鏡学会総会 H.pylori診断・治療の保険診療 第32回新潟消化器疾患フォーラム
2006			

消化性潰瘍と除菌

胃潰瘍や十二指腸潰瘍が発症再発する原因の一つに *H. pylori* 感染が関連することが先ず明らかになった。潰瘍患者では高い感染率を認め、感染が胃酸分泌に影響を与え胃粘膜上皮にアポトーシスが誘導されていた。さらに1992年、胃酸抑制薬と tetracycline などの抗菌剤により細菌を取り除くことができ、維持療法なしに潰瘍の再発が抑制されることが認められ⁵⁾、1995年にはNIHによって初発再発を問わず先ず除菌を行うことが勧告された。抗菌剤の組み合わせが検討された結果、プロトンポンプ阻害薬と2種類の抗菌剤を服用する除菌率が高く、わが国でも除菌した潰瘍の再発率がきわめて低かった(図2)⁶⁾ことから2000年11月ようやく *H. pylori* の診断と治療が胃十二指腸潰瘍に適用され、難治性再発性潰瘍の根治療法となっている。長年胃酸分泌の研究が続けられてきたが、消化性潰瘍を感染症ととらえ潰瘍治療に抗菌剤を内服する驚くべき時代となっている(図3)。潰瘍患者の生活の質QOLの向上と医療費の削減効果だけでなく、感染率が低下していくと胃十二指腸潰瘍の発生自体が著明に減少することが将来予想されている。

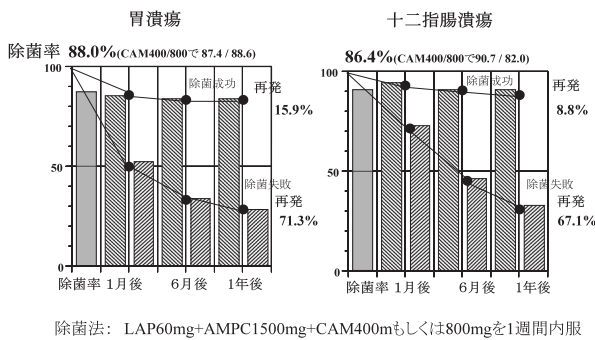


図2 わが国多施設における消化性潰瘍に対する除菌治療と無再発率

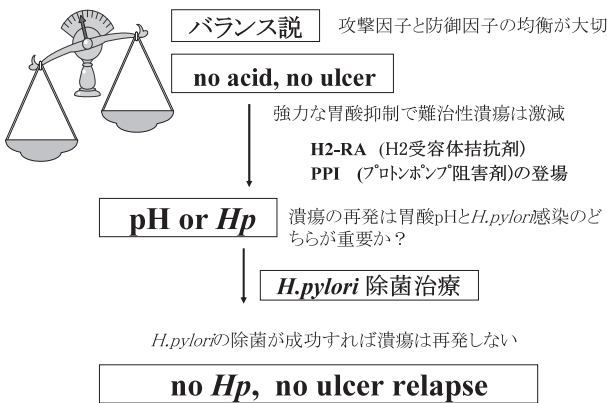


図3 消化性潰瘍治療の考え方の変遷

胃MALTリンパ腫が消失する

培養の成功が報告された同じ1983年にIsaacson⁷⁾はB細胞性リンパ腫のうち低悪性度のmucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫の病態を提唱し、1993年にはWotherspoon⁸⁾が胃MALTリンパ腫における高い *H. pylori* 感染率と除菌治療により83% (5/6) が消失したと報告した。胃MALTリンパ腫では *H. pylori* 感染による慢性炎症が背景として重要であり、除菌により腫瘍が消失した結果は衝撃的であった。世界的にも60~80%の高い完全寛解率が証明され、当院でも86.6%と高い。現在は胃切除術をせずに除菌を行うことが第1選択となっている。除菌療法のよい適応は *H. pylori* 陽性でAPI2-MALT1キメラ遺伝子が陰性、臨床病期が低い、深達度が粘膜下層までの症例であることが明らかとなり、その反応性と遺伝子解析からA群(除菌有効)、B群(除菌抵抗、キメラ遺伝子陰性)、C群(除菌抵抗、キメラ遺伝子陽性)、D群(Hp非感染)に大別されつつある(図4)⁹⁾。

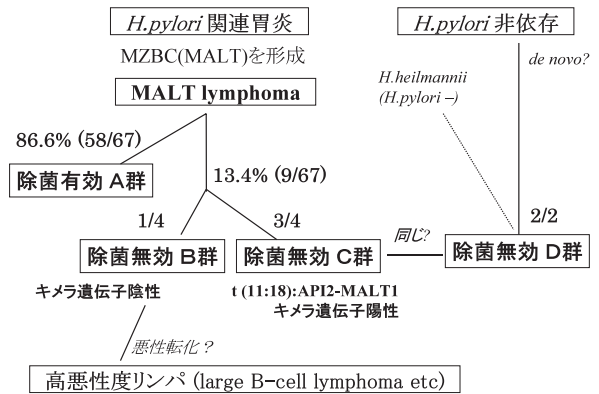


図4 胃MALTリンパ腫における除菌効果とキメラ遺伝子

慢性胃炎は加齢現象ではなかった

H. pylori は500万年前からヒトと共存し、全人類の約半数が感染し、わが国でも50%以上、高齢者では80%が感染している。5,000万人以上の感染者すべてに炎症細胞浸潤を伴う組織学的胃炎を生じていることが明らかとなった。その結果、慢性胃炎は単なる加齢現象ではなく、*H. pylori* による慢性の組織学的胃炎が主であることがわかった。わが国では80%以上が萎縮性胃炎に移行し、胃癌の発生しやすい母地である腸上皮化生ができてくる。一方、内視鏡分類よりも萎縮性粘膜の客観的指標としては血清ペプシノゲン(Pepsinogen: PG) I, IIの測定が有効であり、PG I / II比からみた胃癌高危険群の割合も40歳からの感染率上昇とともに増加していた(図5)¹⁰⁾。

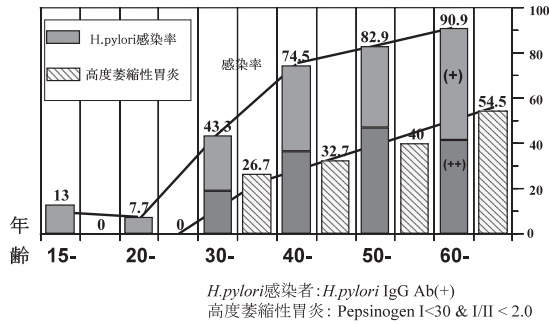


図5 健常者における年齢別H.pylori 感染者と萎縮性胃炎の合併率

胃癌との関連

1990年代になってから胃MALTリンパ腫とも異なる胃癌の発生に深く関与していることが明らかになった。1991年のParsonnet¹¹⁾, Nomura¹²⁾らの疫学的研究から感染者では胃癌発生率が2.8-6.0倍高く、世界からの16の集計から4.1倍、国内4施設の集計では4.9倍とされた(図6)^{13,14)}。1994年に世界保健機構(WHO)は「H.pyloriは胃癌発症のdefinite carcinogen (group1)である」とし、C型肝炎ウイルスと同じく確実な発癌因子と認定した。なお血清IgG抗体による感染の判定では発癌のオッズ比は施設間差が大きかったが、非癌患者でも感染率の高かった本院などでは高抗体価やCagA(毒素関連抗原蛋白)抗体を用いるとオッズ比は2.4から21.0へ上昇した。本院と胃癌の少ない沖縄における健常者の比較検討では、感染率は50%, 42%と差がないが、CagA抗体陽性率は41%, 26%と有意差を認め、感染者のCagA陽性率は82%, 61%であった¹⁵⁾。菌自体がCagAを産生していると毒性が強く発癌のリスクが高くなると考えられている。

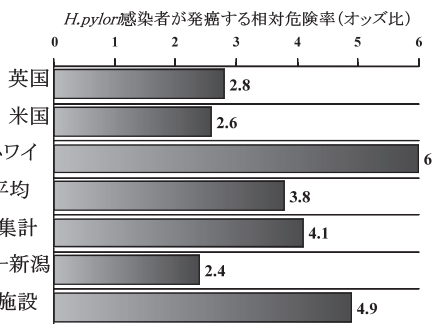


図6 H.pylori 陽性者が胃癌を発生する危険比

H.pylori 感染の診断では偽陰性に注意することが肝要であるため本院では尿素を含むフェノールレッド染色の撒布による胃内分布の検討を開始した。また培養が院内で可能になるまでは胃癌をはじめ各種患者におけるH.pylori IgG抗体の有無とPGによる血

清学的胃粘膜萎縮度との関連も検討した¹³⁾。早期胃癌では若年者ほど感染と密接に関連し萎縮性変化がない未分化癌が発生している。年齢とともに萎縮性胃炎を伴う分化型胃癌の割合が増えるとともに相対的危険率が低くなっていた(図7)。そして培養や鏡検と血清抗体法により厳密に感染を判定すると胃癌患者の非感染例は1.2%にすぎなかった。1993年Sipponen¹⁶⁾が慢性胃炎が進み萎縮が高度なほど発癌の危険率が高くなると報告し、2000年Yamagata¹⁷⁾は平山町研究から感染者は陰性者の3倍発癌していたと報告した。2001年にはUemura¹⁸⁾が8年間にH.pylori 感染者の2.9%, 毎年0.4%に胃癌が発生しているのに対し、非感染者では胃癌の発生を認めず、とくに慢性胃炎患者で高率である一方、十二指腸潰瘍患者からの発癌はなかったと報告した(図8)。多くの臨床病理学的検討から大部分の胃癌はH.pyloriの持続感染による慢性組織学的胃炎を基盤として宿主の因子や塩分の過剰摂取などの環境要因が加わることにより胃癌が発生することが確実視されている(図9)。

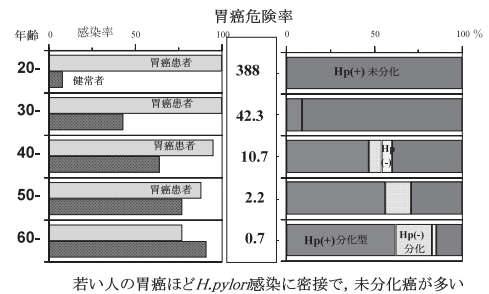
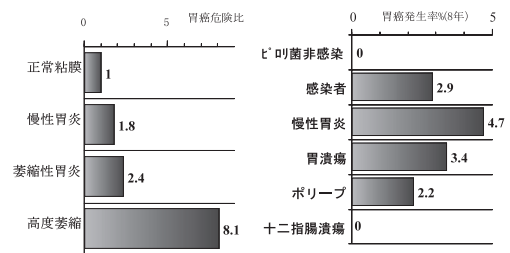


図7 胃癌患者と健常者の年齢別H.pylori 感染率と胃癌危険率



慢性胃炎の進行とともに発癌の危険が増加
 図8 慢性胃炎など胃疾患患者からの胃癌発生(文献16,18からの筆者改変)

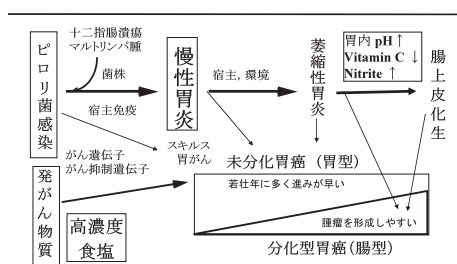


図9 H.pylori 感染による慢性胃炎から胃癌へ

発癌実験

今回の受賞の大きな後押しとなったのは、*H.pylori* 感染が胃癌の原因になる可能性がわかったからといわれる。その点、動物実験などわが国の研究者が果たした役割は非常に大きい。1993年大分でニホンザルへの持続感染に成功していたが、1994年にWHOが group 1 の確実な発癌因子と世界的に認定した時点でも実験的裏付けはなかった。しかし、1996年に Hirayama¹⁹⁾によってスナネズミの*H.pylori*感染モデルが確立され、発生する胃炎と胃癌組織像がヒトに類似していることから実験が急速に進んだ。1998年にはWatanabe²⁰⁾のスナネズミの感染実験において62週で37%に高分化型胃癌の発生を報告し、1998年 Tatematsu²¹⁾は感染が発癌を促進させることを報告した。疫学的研究のみからでは*H.pylori*が発癌initiatorであるのかpromoterであるのか明らかではなかったが、実験から菌自体には発癌性はなく、それにより引き起こされた炎症が発癌過程を促進すると考えられている。さらに2000年Simizu²²⁾、2002年Nozaki²³⁾がスナネズミに化学発癌物質であるMNU (N-methyl-N-nitrosourea) を少量投与した結果、*H.pylori*感染群では65%、37%に胃癌の発生がみられたが、その後除菌すると発癌率が21%、9%に抑制されたと報告した。感染が発癌促進の重要な因子で、さらに高濃度食塩食が加わると発癌率は高くなり、実験的には除菌は胃癌抑制にきわめて効果的な結果である(図10)。臨床的には胃癌あるいは胃MALTリンパ腫を発症する感染者はその一部で感染=発症とはならない。菌株, 病原因子の多様性, 感染宿主の反応性の多様性などさらなる検討が必要である。

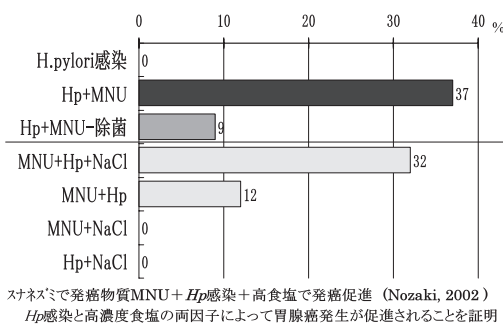


図10 食塩と*H.pylori*感染による胃発癌促進実験

除菌による発癌抑制

除菌により胃腺腫では隆起が平低化するものが多く、分化型腺癌では腫瘍の増大が抑制され、除菌は補助的治療として有用な可能性があるが、すでに存在する胃癌を縮小させようというエビデンスはない。最近では除菌治療による胃癌の予防が可能か問題となっ

ているが、少なくとも胃癌の減少が期待できる点ではコンセンサスが得られつつある。因果関係の証明には、若年時から除菌を行って長期経過を追跡する大規模かつ長期の介入試験が必要である。1994年にわが国でも「*H.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 (Japanese Intervention trial of *Helicobacter pylori*: JITHP)」がスタートし、粘膜萎縮と腸上皮化生の一部は除菌により改善することが証明されたが、発癌の直接的な抑制は証明できなかった²⁴⁾。Correa²⁵⁾は除菌で萎縮や腸上皮化生がともに15-30%改善したと報告し、Wong²⁶⁾は除菌群とプラセボ群では7.5年では発癌率に有意差はなかったが、萎縮や腸上皮化生がない群では発癌への抑制効果がみられたと報告した。Take²⁷⁾の追跡では除菌成功例で胃癌が0.9%、感染持続例で2.2%発生し、年間発癌率は0.2%と0.7%の差を認め、胃発癌は1/3に減少していた。近年、早期癌の内視鏡的切除 (EMR) が積極的に行われる一方、二次発癌が問題で当院でも9.6%の異時性多発を認めている。Uemura²⁸⁾はEMRにより切除された早期胃癌132症例のうち除菌治療例と無治療例を検討し、平均7年間で非除菌群67例中11例、除菌群65例中1例において他部位の癌が発見され、除菌群で異時性胃発癌率が有意に低率であったと報告した。加藤らによる二次胃癌の全国調査²⁹⁾でも非除菌群5.2%、除菌群2.2%の発癌率で除菌により1/3に抑制されている。また当院では胃内環境として胃液中の各種濃度の検討してきたが、胃癌患者ではエタノールアミンの増加や防御因子のVitamin C分泌減少と危険因子のNaCl濃度の上昇がみられていたが、除菌治療により改善している(図11)。EMR症例では高度の萎縮性胃炎を伴うものが多いが、除菌によって粘膜の形態的や機能面で変化をもたらすことから除菌による胃癌予防や発癌抑制の可能性を示唆している。現在は除菌後も発生した重複胃癌の検討が行われている。

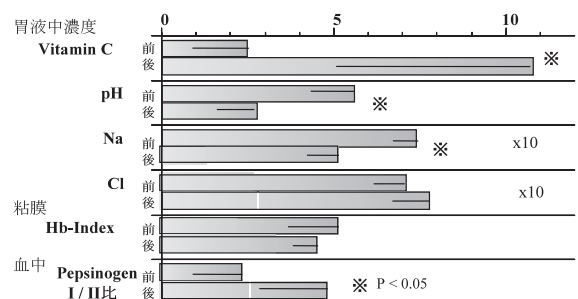


図11 早期胃癌粘膜切除例における除菌前後の胃内環境と胃粘膜の変化

以上のように*H.pylori*感染胃炎は胃癌の背景粘膜であり、除菌による胃癌の予防が現実味を帯びている。*H.pylori*感染胃炎と胃癌との関連はC型肝炎と肝癌

の関係と同様に、今後は胃癌の予防を目的とした除菌治療が肝癌の抑制に対するインターフェロン治療と同様の意義を有するものとして期待される。

胃外疾患への関与と今後の展望

1997年には*H.pylori*の全遺伝子構造が決定され、本菌は栄養を宿主に依存しながらゆっくり増殖を行い、Slow bacterial infectionという持続炎症を介して宿主との相互作用を密に行なう細菌であることが明らかとなっている。感染が引き起こす胃粘膜局所の免疫反応を誘因として消化管以外の疾患にも関与することが確実になってきた。その代表として特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) があげられる³⁰⁾。正確な病態は不明であるが、自己免疫性 (AITP) ともいわれ、38-63%が除菌中から血小板数が増加し、以後長期間の寛解状態を維持できる可能性が高いことからITPの治療指針が大きく変わってきた。そのほか鉄欠乏性貧血や慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、レイノー現象、虚血性心疾患、片頭痛などに対する除菌効果も報告されており、消化管以外の疾患でも*H.pylori*が病態に与えている機序を解明すると同時に、除菌治療の有効性を予測する因子の検索も必要である。

治療としては抗菌薬を用いない除菌も期待され、安全に使えるワクチンの開発が待たれている。また遺伝子を組み込んだ*H.pylori*は胃の中に止まり胃から免疫系を刺激し続けることが可能となり、免疫応答を変化させて難病に対する治療法となる可能性も考えられている。なお、ヘリコバクター属の細菌は*H.pylori*の他にも種々あり、肝胆道系など様々な疾患を起こしているの、まだ解明すべき点は多い。

おわりに

1926年に胃癌の原因発見者としてJAG Fibigerがノーベル賞を受賞している。ネズミの胃癌に線虫を発見し、ほかに寄生させて発癌したのであるが、これは限られた系統のネズミのみにみられることが後から判明し、科学部門の最大の汚点となっている。今回の*H.pylori*の受賞理由に胃癌が加えられていない理由のひとつかもしれないが、胃癌の原因を探求し予防することができればノーベル賞に値する研究であることを教えている。

文 献

- 1) Werren JR, Marshall BJ : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* i : 1273-1275, 1983
- 2) Marshall BJ, Warren JR : Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* i : 1311-1315, 1984
- 3) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al : Attempt to fulfill Koch's postulates for *pyloric Campylobacter*.

- 4) 加藤俊幸 : *Helicobacter pylori* 感染は急性胃粘膜病変の主要な原因か? 浅香正博編 *Helicobacter pylori* と胃粘膜病変 (最新の研究成果) 第2版, p308-312, 先端医学社, 東京, 1999
- 5) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al : Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* i : 1437-1442, 1988
- 6) Asaka M, Kato M, Sugiyama T, et al : Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *J Gastroenterol* 38 : 339-347, 2003
- 7) Isaacson P, Wright DH : Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 52 : 1410-1416, 1983
- 8) Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al : Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342 : 575-577, 1993
- 9) 加藤俊幸 : 胃MALTリンパ腫に対する *Helicobacter pylori* 除菌治療の実際と保険診療. *Helicobacter pylori* 診断・治療の保険診療, 高橋信一・浅香正博編, pp54-63, 先端医学社, 東京, 2006
- 10) 加藤俊幸, 斎藤征史, 丹羽正之, ほか : 胃疾患における血清ペプシノゲン値の臨床的検討. *Progress Med* 13 : 2022-2025, 1993
- 11) Parsonnet J, Freidmann GN, Vandersteen DP, et al : *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric carcinoma. *N Eng J Med* 325 : 1127-1131, 1991
- 12) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al : *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese American in Hawaii. *N Eng J Med* 325 : 1132-1136, 1991
- 13) Kato T, Saito Y, Niwa M, et al : *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinoma. *European J Gastroenterol & Hepatology* 6 : S93-96, 1994
- 14) Asaka M, Kimura T, Kato M, et al : Possible role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer development. *Cancer* 72 : 2691-2694, 1994
- 15) Nobuta A, Asaka M, Sugiyama T, et al : *Helicobacter pylori* infection in two areas in Japan with different risks for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 20 Suppl 1 : 1-6, 2004.
- 16) Sipponen P, Hyvarinen H : Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 196 : 3-6, 1993
- 17) Ymagata H, Kiyohara Y, Aoyagi K, et al : Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Arch Intern Med.* 160 : 1962-1968, 2000
- 18) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al : *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 13 : 345(11) : 784-789, 2001.
- 19) Hirayama F, Takagi S, Yokoyama Y, et al : Establishment of gastric *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol* 31 Suppl 9 : 24-28, 1996
- 20) Watanabe T, Tomita S, Kudo M, et al : Detection of *Helicobacter pylori* gene by means of immunomagnetic separation-based polymerase chain reaction in feces.

- Scand J Gastroenterol. 33(11) : 1140-1143,1998
- 21) Tatematsu M, Yamamoto M, Shuimizu N, et al: Induction of glandular stomach cancers in *Helicobacter pylori*-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in drinking water. Jpn J Cancer Res. 89(2) : 97-104,1998
 - 22) Shimizu N, Ikehara Y, Inada K, et al: Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Res. 15 ; 60(6) : 1512-1514,2000
 - 23) Nozaki K, Shimizu N, Inada K, et al: Synergistic promoting effects of *Helicobacter pylori* infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Jpn J Cancer Res. 93(10) : 1083-1089,2002
 - 24) 齊藤大三 : 慢性胃炎に対する *Helicobacter pylori* 除菌治療. Helicobacter Research 9 : 401-405,2005
 - 25) Correa P, Fontham ET, Bravo LE, et al: Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. J Natl Cancer Inst. 92(23) : 1881-1888,2000
 - 26) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA. 14 ; 291(2) : 187-194,2004
 - 27) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al: The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 100 : 1037-1042,2005
 - 28) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6 : 639-642,1997
 - 29) 加藤元嗣, 杉山敏郎, 浅香正博 : *H. pylori* 除菌による胃癌予防. 消化器科 33 : 514-518,2001
 - 30) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 352 : 878,1998