



2013年4月17日放送

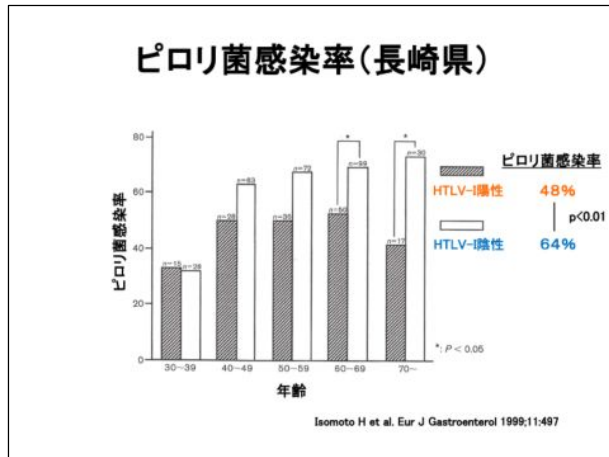
## 「ヘリコバクター・ピロリ感染症」

長崎大学病院 光学医療診療部准教授  
磯本 一

### はじめに

ヘリコバクター・ピロリは1983年、ウォレンとマーシャルにより発見されました。ヘリコバクター・ピロリはヒトの胃に生息するらせん型のグラム陰性の桿菌です。本菌の起源は5万年以上も前に、東アフリカから世界各地に広がったものとされています。日本では、マスコミを中心に単にピロリ菌と呼ばれることも多いようです。

胃の内部は胃酸によって強度の酸性状態であるために、従来は細菌が生息できないと考えられていました。しかし、ピロリ菌はウレアーゼと呼ばれる酵素を産生しており、この酵素で胃粘液中の尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解して生じたアルカリ性のアンモニアが、局所的に胃酸を中和することによって胃に棲息できるようになります。ピロリ菌の感染は慢性胃炎、胃潰瘍や十二指腸潰瘍だけでなく、胃がんや悪性リンパ腫などの発生に繋がることが報告されています。人口の約半数に感染しており、我が国でも約6000万人がピロリ菌保菌者と推察されています。



さて、本日の話題の中心であるピロリ菌と胃がんとの関連について大規模な疫学調査が行われ、胃がんはピロリ菌感染を基盤に発症してくることが明らかになってきました。そして1994年には国際がん研究機関が、胃の発がん物質はピロリ菌であると認定しました。平山らはピロリ菌がスナネズミの胃に感染し、ヒトと同様の慢性胃炎、消化性潰瘍を形成することを発見しました。さらに、渡辺らが長期間飼育したピロリ菌感染スナ

ネズミに胃がんが発生したことを報告しました。コッホの原則に基づくピロリ菌と胃がんの関連性が証明されたこととなります。

胃がんは現在、世界中で最も多く発症するがんの1つです。中でも日本人は胃がんの発症率・死亡率がきわめて高く、年間約10万人が新たに胃がんと診断されています。世界的に見ても、日本を含む東アジアは胃がん多発地帯となっており、日本人は男女ともに韓国に次いで世界第2位の胃がん罹患率という惨状であり、「胃がん王国」という不名誉な記録が続いています。したがって胃がんは日本人にとって身近で深刻ながんであると言えるでしょう。

### CagA 多型とピロリ菌病原性

ピロリ菌は細胞空胞化毒素関連蛋白 cagA という遺伝子を持っています。この cagA 遺伝子から作り出される CagA 蛋白はピロリ菌の表面に存在するミクロの注射針を通して、菌が接触した胃上皮細胞の中に直接注入されることがわかりました。CagA 蛋白は胃上皮細胞に注入された後、細胞内でリン酸化されて活性化し、細胞質内脱リン酸化酵素 SHP-2 と特異的に結合し、脱制御する作用を有しています。すなわち、CagA 蛋白は胃上皮細胞の増殖や細胞形態をコントロールしている細胞内シグナルネットワークを攪乱し、細胞の増殖や運動を活発化させるわけです。また、細胞内に注入された菌体成分のペプチドグリカン $\text{NF-}\kappa\text{B}$  という転写因子を活性化させて、炎症性サイトカインの胃粘膜内での産生を亢進させます。過剰に産生された炎症性サイトカインは胃の慢性炎症を引き起こして、胃上皮細胞傷害を助長します。このように、ピロリ菌が感染したヒトの胃の中では、CagA 蛋白を中心としたピロリ菌病原性因子が、数年から数十年という期間を通じて胃粘膜細胞を傷害して、遺伝子異常が次第に蓄積され、最終的に胃がんになるものと考えられます。

### ピロリ菌種と胃がん罹患率の相関

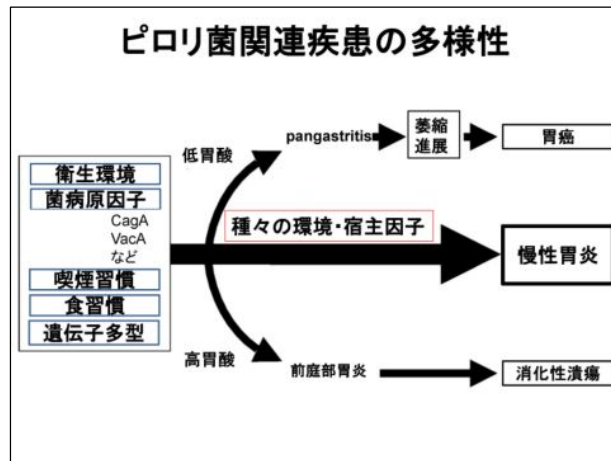
ところで、東アジアに居住する日本人や韓国人に胃がんが多いのは何故でしょうか。これには複数の環境因子や宿主側の要因が関与しているものと考えられます。まず、胃がんになりやすい人種的・民族的な遺伝的素因の存在が挙げられます。胃がんの前段階病変としての萎縮性胃炎の程度を決定する因子として、炎症性サイトカインの遺伝子多型が注目されています。一方、日本人の食生活も胃がんに関係しています。有名な福岡県久山町の疫学研究において、食

#### 胃癌の危険因子

危険因子	リスクレベル	相対危険度
萎縮性胃炎	あり	3.77
高食塩摂取	10g/日以上	2.50
ピロリ菌感染	あり	2.09
ヘモグロビンA1c	6.0%以上	1.89
喫煙習慣	あり	1.84
血清総コレステロール	1SD低下	1.23

塩の過剰摂取が胃がん発症のリスクとなることが証明されています。喫煙や高血糖もまた胃がん発症率を有意に増加させることが分かっています。ただし、スナネズミを用いた発がん剤による胃がんモデルの成果からは、高濃度食塩食の摂取だけでは胃がんは発生しませんでした。しかし、食塩にはピロリ菌の発がん促進作用を増強する補助的な作用が認められました。

最近の *cagA* 遺伝子の精力的な解析によって、日本人や韓国人に蔓延しているピロリ菌が保有する CagA 蛋白は、胃がんが少ない欧米型の CagA 蛋白に比べて、SHP-2 に対する結合力が強く、よって、胃の細胞内シグナルのネットワークをより一層激しく攪乱する能力を有しています。すなわち、日本人に蔓延するピロリ菌は萎縮性胃炎や胃がんを起しやすいう強毒性の、言わば悪玉ピロリ菌であり、これが我が国における胃がんの多発と密接に関連していると考えられます。日本・韓国・中国といった東アジア型のピロリ菌は胃がん原性が高いと言えるでしょう。



**SNP (一塩基多型) と萎縮性胃炎**

萎縮性胃炎に進展しやすい(しにくい)遺伝子多型が存在する

SNP	対象	オッズ比 (萎縮性胃炎%)
<b>IL-1B</b> C-31T	455 Japanese Brazilians	CC, CT:0.61, TT:0.58 CC(36%), CT(31%), TT(21%)
<b>IL-2</b> T-330G	244 Japanese	GG, TG:1.64, TT:2.78* GG(38%), TG(50%), TT(62%)
<b>IL-4</b> C-33T	249 Japanese	CC, CT:2.47, TT:1.80 CC(38%), CT(60%), TT(53%)
<b>IL-13</b> C-1111T	248 Japanese	CC, CT/TT:0.41* CC(59%), CT/TT(45%)
<b>PTPN11</b> G/A at intron 3	248 Japanese	GG, GA:0.70, AA:0.09* GG(59%), GA(49%), AA(11%)
<b>TNF-A</b> T-1031C	455 Japanese Brazilians	CC(29%), TC(33%), TT(34%)
C-857T	456 Japanese Brazilians	CC(32%), CT(36%), TT(39%)

\*: 有意差あり

### ピロリ菌感染と胃がん発症

上村らはピロリ菌感染者約 1200 名と非感染者 280 名を 8 年にも渡り内視鏡検査によって経過を追跡したところ、ピロリ菌感染者からは 2.9%にあたる 36 名の胃がんが発見されましたが、非感染者からは 1 名の胃がんの発生も確認できなかったと報告しました。New England Journal of Medicine に発表されたこの臨床研究は、胃がんの発症にはピロリ感染が強く関連していることを、胃がん多発国の我が国から発信した、重要な論文です。さらに、日本の多施設共同研究によりピロリ菌の除菌が早期胃がんに対する内視鏡治療後の異時性胃がんの発生を抑えることが判明しました。

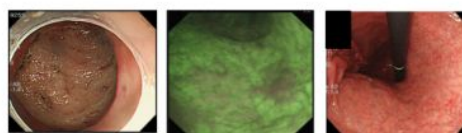
胃がん発症にピロリ菌感染が必要不可欠であるということは、逆にピロリ菌を除菌することにより胃がんを防げることを意味します。生活環境の改善により、日本人のピロリ菌感染率は減少していますが、今後しばらくはピロリ菌感染率の高い団塊世代における胃がんの増加が見込まれています。ただし、ピロリ菌は早期胃がんには強く関係しま

すが、進行がんへと悪化する過程に至ると、さほど関与しないことも分かっています。そこで、胃がんで死亡しないための具体策として、血液検査などでピロリ菌感染の有無と胃の粘膜の状況を調べるのが大切で、胃がんになりやすいとの結果が出た人には、ピロリ菌除菌やその後の定期的な検診を行うなどの早期の予防策を講じれば、我が国から胃がんを撲滅する日が来る可能性があります。

そして、2013年の今年2月にピロリ菌の除菌療法の適応症が拡大され、慢性胃炎に対しても除菌が適用されることになりました。具体的には、慢性胃炎の段階で「ピロリ感染胃炎」として内視鏡検査を含めた感染診断と除菌治療が保険診療で行えるようになったわけです。ピロリ菌の除菌は胃酸を抑える薬、プロトンポンプ阻害薬と抗生物質を組み合わせで実施します。抗生物質はアモキシシリンとクラリスロマイシンの2種類で、患者さんには1週間服用を続けてもらいます。もし除菌に失敗したら、別の抗菌薬の組み合わせを試すことができます。慢性胃炎の段階で除菌ができれば、胃がんの発症や死亡数の減少だけでなく、医療費削減への効果も期待されます。

### ピロリ菌除菌療法の追加適応承認 (2010年6月、2013年2月)

- ・胃MALTリンパ腫
- ・特発性血小板減少性紫斑病
- ・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃
- ・慢性胃炎



分化型早期胃癌に対する  
内視鏡的粘膜下層剥離術後

MALTリンパ腫

慢性胃炎