

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2018年7月18放送

「*Helicobacter pylori* 感染と胃がん」

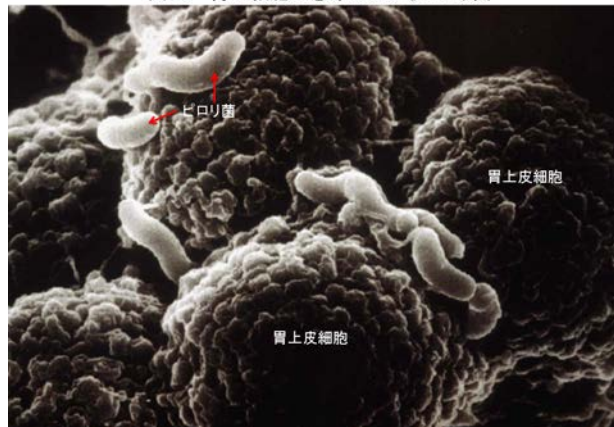
東京大学大学院 微生物学分野教授 畠山 昌則

ピロリ菌とは

ピロリ菌はヒトの胃粘膜に感染する細菌（バクテリア）で、胃十二指腸潰瘍や慢性胃炎の主要原因の一つと考えられています。ピロリ菌の正式な学名は「ヘリコバクター・ピロリ」です。

「ヘリコバクター」の「ヘリコ」は「らせん」を意味する「ヘリックス」から、また「バクター」は「細菌」を意味する「バクテリア」に由来します。「ピロリ」とは、胃の出口を意味する「幽門部」のラテン語ピロルスに由来し、この細菌が幽門部付近に多く見つかることからつけられたものです。微生物学的には、ピロリ菌は長さ約 $3.5\mu\text{m}$ 、直径約 $0.5\mu\text{m}$ と顕微鏡でやっと確認できる大きさであり、S字状に

図1. 胃の細胞に感染しているピロリ菌



曲がりくねったらせん形の細菌として観察されます(図1)。長軸の両端に2~6本の鞭毛を持ち、この鞭毛を回転させることで活発に動きまわります。また、ピロリ菌は微好気性という大気中の酸素濃度よりもかなり低い酸素濃度でしか生きられないという特徴を有します。

ピロリ菌の発見

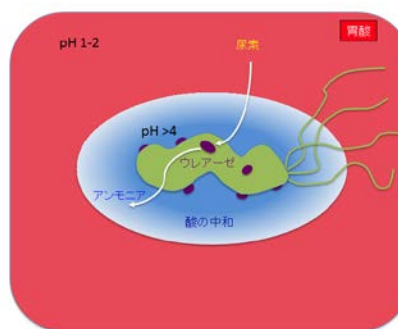
胃は、胃酸の存在により強い酸性環境下にあります。胃酸の本態は塩酸で、胃の壁細胞から分泌されます。空腹時の胃酸はpHが1から2という強い酸度を示し、胃の中を酸性に保つことで消化酵素の働きを助けるとともに、食べ物と一緒に体内に侵入してくる様々な微生物の殺菌を行います。医学界では100年以上前から、胃の中にらせん状の細菌がいるという報告がなされてきました。しかしながら、いずれの報告も「胃酸の中で細菌が生き続けられるはずが

ない」という医学的常識を打ち砕くには至りませんでした。

ピロリ菌は、1980年代初頭になって、オーストラリアの二人の医師、バリー・マーシャルとロビン・ウォーレンによって発見されました。消化管病理を専門とするウォーレン博士は、1979年、胃炎患者の胃粘膜にらせん形の細菌がいることを繰り返し観察していました。そこで、消化器内科の研修医であったマーシャル博士とともに、この細菌が胃粘膜に持続感染し胃炎を引き起こすという仮説を証明しようと研究を進めたのです。その結果、1982年にピロリ菌の純培養に成功し、さらに1984年、マーシャル博士は培養したピロリ菌を自ら摂取することで、この菌が胃炎を直接引き起こすことを証明しました。これら一連の功績により両博士は2005年度のノーベル医学・生理学賞を受賞しています。

実は、ピロリ菌と言えども、pHが1から2といった強酸に直接さらされると死滅してしまいます。では、なぜこの菌は強い酸の存在下で生きていけるのでしょうか？ その秘密はピロリ菌が保有する「ウレアーゼ」という酵素にあります。ウレアーゼは、胃粘液中に存在するタンパク質の代謝産物である尿素を分解してアンモニアを作りだします。このアンモニアによりピロリ菌の周囲の胃酸が中和され、菌の生存が可能になるのです(図2)。このような能力を有する細菌は今の所ピロリ菌以外に知られていません。

図2. ピロリ菌は胃酸を中和することで胃の中で生き続けられる



ピロリ菌の感染経路

ピロリ菌感染の多くは5歳以下の幼小児期に成立すると考えられています。感染経路はまだ完全には解明されていませんが、現在の日本では菌を保有する近親者からの食べ物の口移しなどによるロー口感染が主たる経路であろうと考えられています(図3)。例えば、両親と子供の3人家族が全員ピロリ菌に感染している場合、父親と母親のピロリ菌はその型が異なることが多いのに対し、母親と子供の間では8割から9割のケースで同じ型のピロリ菌が検出されます。この事実は、母親と幼児間の濃厚接触により感染が成立しているケースが多いことを示しています。

図3. ピロリ菌は幼小児期における近親者からのロー口感染で伝播する



5歳以下の幼小児では消化管免疫が十分に発達しておらず、この時期に侵入したピロリ菌は、強い免疫学的抵抗を受けることなく胃粘膜への定着が容易に成立します。また、子どもは胃酸の酸度や分泌量が総じて低いいため、ピロリ菌が胃内で生き続ける環境が整っているともいえます。幼小児期に感染が一度成立すると、抗生剤による除菌治療を行わない限り、ピロリ菌の感染は一生持続します。一方、大人になってから初めてピロリ菌感染を受けた場合あるいは

ピロリ菌除菌後に再度の感染を受けた場合、多くは一過性で終わり慢性化することはほとんどないと考えられています。これは、成人の胃酸分泌力がピロリ菌の酸抵抗力を凌駕しうることや大人の消化管免疫がピロリ菌を効果的に排除できるためと考えられます。

ピロリ菌は大腸菌のように全ての人間が保有している常在細菌ではありません。しかしながら、現在、全世界人口の2人に一人がピロリ菌感染者と推定され、人類最大の細菌感染症とすることができます。日本人の場合、5000万人前後がピロリ菌感染を受けていると考えられます。ピロリ菌がこれほどまで人類に広がった理由として、近親者からの口-口感染に加え、水を介した感染経路の存在も想定されています。発展途上国など上下水道が十分整備されていない地域では、ピロリ菌感染者の糞便等が井戸水などの飲み水を汚染し、感染を広げていると考えられます。事実、日本では、ピロリ菌保菌者は年齢が高いほど多く、60代以上であれば60%の人がピロリ菌に感染しているといわれています。一方、1964年の東京オリンピックを契機に、上下水道等の社会的インフラ整備が急速に進んだ世代以降では、ピロリ菌感染者は急速に減少しています。東京郊外の間ドック受診者の最新の調査では、40代の感染率は20%台、20代だと10%、10代だと2%程度となっています。

ピロリ菌は胃がんの主因

さて、胃がんは部位別がん死亡の世界第3位を占め、毎年約70万人の命が胃がんで奪われています。最近の研究から、ピロリ菌は消化性潰瘍や胃炎ばかりでなく、胃がんの主たる原因であることが明らかになってきました。世界保健機関(WHO)の下部組織である国際がん研究機関(IARC)は2014年、ヒト胃がんの80%はピロリ菌が原因であると発表しました。日本人の場合、胃がんの99%がピロリ菌感染を背景に発症するという報告も出されています。ウイルスがヒトのがんを引き起こすことは既に知られていましたが、ピロリ菌はヒトのがんに直接関係することが明らかにされた初の細菌なのです。胃がんはこれまで長いあいだ遺伝や食生活などが複合的に関わり発病すると考えられてきました。胃がんが細菌感染がんであるという事実は、21世紀の医学における大きなパラダイムシフトと言えます。最近の分子生物学的研究から、胃がんの発症にはピロリ菌が産生するCagAというタンパク質が深く関与することがわかってきました。CagAは、菌が保有するミクロの注射針により胃の細胞の中に直接注入されます。細胞内に侵入したCagAはSHP2という酵素に結合しその働きを異常に活性化することで胃がんの発症をうながします。

東アジアは胃がんの多発地域

ところで、日本・中国・韓国などを含む東アジアは世界的に胃がんが最も多

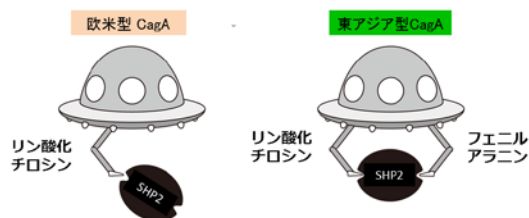
図4. 胃がん発症が示す地理的バリエーション



人口10万人あたりの胃がん死亡者数

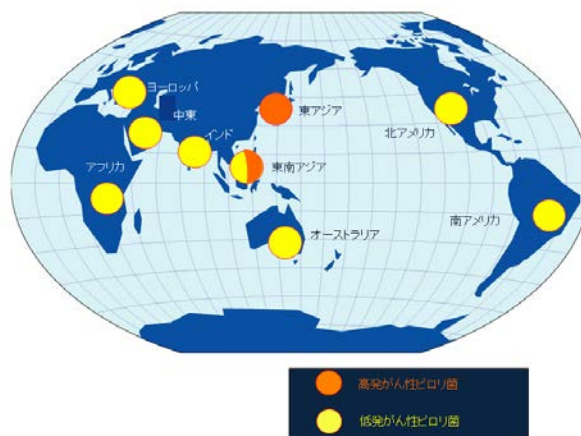
発する地域として知られ、全胃癌患者の60%がこれら東アジア諸国に由来します(図4)。日本における胃癌死亡者数は年間5万人に上ります。ごく最近の研究成果から、東アジアに胃癌が多いのは、東アジアとそれ以外の地域のピロリ菌がつくる CagA タンパク質のたった一つのアミノ酸の違いによる可能性が指摘されています。この1アミノ酸の違いにより、東アジアのピロリ菌がつくる CagA は東アジア以外地域のピロリ菌がつくる CagA に比べ、100倍以上も強く SHP2 と結びつき、その酵素活性を強力に刺激

図5. 東アジア型CagAは欧米型CagAよりも強力にSHP2を刺激する



することで細胞のがん化を著しく促進すると考えられます(図5)。ナノスケールの世界でのピロリ菌タンパク質のわずかな構造の違いが、地球規模における胃癌発症頻度の濃淡に反映されるというのは驚くべき話です(図6)。

図6. 高発がん性ピロリ菌と低発がん性ピロリ菌の世界的分布



ピロリ菌の検査と除菌

ピロリ菌感染の有無を知るには、血液や尿中の抗体を調べる検査、検査薬を服用した後に呼気を調べる検査、便中の抗原を調べる検査、内視鏡で直接胃の粘膜を採取して調べる検査、などがあります。ピロリ菌を除菌するためには、アモキシシリン、クラリスロマイシンという2種類の抗菌薬と胃酸分泌を抑えるプロトンポンプ阻害薬を1週間飲み続けます。この一次除菌が不成功の場合、抗菌薬の組み合わせを変えた二次除菌を行います。一次除菌、二次除菌によるピロリ菌除菌の成功率は90%程度です。

胃癌の前癌病変である萎縮性胃炎が進んでしまっている症例でも、ピロリ菌除菌により胃癌発症リスクが3分の1程度にまで低下します。また30歳未満の若い世代ではピロリ菌除菌により胃癌リスクが限りなくゼロに近づくことが期待できます。若年層を中心としたピロリ菌除菌を積極的に進めることにより、そう遠くない将来、日本人胃癌患者の大幅な減少も現実のものになりそうです。