

## 胃疾患とヘリコバクターピロリ感染症

鈴木 雅之<sup>1)</sup>

1) 国立東京第二病院消化器科

## Helicobacter pylori - infection and its disease

Masayuki Suzuki<sup>1)</sup>

1) The Second Tokyo National Hospital, Division of Gastroenterology

### 要約

ヘリコバクターピロリは19世紀より哺乳動物の胃内に生息する微生物として報告されて来た。その後、長らく忘れ去られていたが、1983年Marshallらにより培養同定がなされ、さまざまな胃疾患との関連が明らかになっている。欧米では胃十二指腸潰瘍の治療法の一つとしてヘリコバクターピロリの除菌治療が一般的に行われている。さらには、胃癌との因果関係も疫学的に示唆されている。しかしながら粘膜病変形成機序については不明な点が多く、各分野からの研究が盛んに行われている。特に菌体由来の障害因子、炎症に伴う因子などが注目されているが最終的な病原因子は決定されていない。近い将来、粘膜障害機序が明らかとなり病態に即した治療法が求められるであろう。

### Abstract

The unknown bacteria was detected in the stomach of mammals in 19th century. Nevertheless, this discovery was denied by the development of endoscopic instrument because no microorganisms was found in the biopsied tissue. In 1983, Marshall and his colleagues initially succeeded the bacteria culture of *Helicobacter pylori*. Thereafter, the pathogenic role of *H. pylori* in the various gastric disorders was reported and generally accepted. Eradication therapy is now widely performed for *H. pylori* associated disease. The mechanism by which *H. pylori* produces gastric mucosal injury has been obscure. The toxic factors which are originated from the bacteria or the inflammatory cells are now focused and many reports were published. In near future, a new therapeutic strategy will be discussed.

---

《Key words》 *Helicobacter pylori*, gastritis, peptic ulcer, gastric cancer, lymphoma

---

別刷請求宛先：鈴木 雅之

〒152 目黒区東が丘2-5-1 国立東京第二病院消化器科

Reprint Requests to Masayuki Suzuki, The Second Tokyo National Hospital, Division of Gastroenterology, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152 Japan

## I. はじめに

ヘリコバクターピロリとはヒトの胃内に生息しているグラム陰性のらせん状桿菌であり、さまざまな胃病変の発生に関与している。哺乳動物の腸内には多くの細菌が存在し常在菌として多彩な生理的役割をになっている。しかし、胃内腔は胃酸

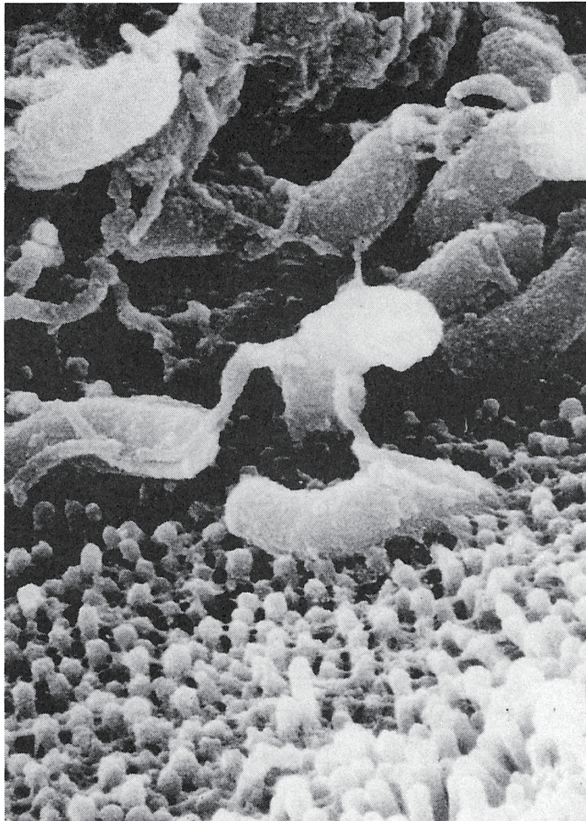


図1 走査電子顕微鏡観察による胃粘膜上皮に接着したヘリコバクターピロリ

静岡赤十字病院 寺田総一郎先生提供

により強い酸性条件 (pH1前後) にある。この厳しい環境では細菌の繁殖は一般的に困難であると長らく信じられて来た。ところが1983年オーストラリアRoyal Perth Hospitalの研修医B.J.Marshallは偶然、胃生陰組織の細菌培養検査にて未知の細菌がコロニーを形成していることを発見した。さらに詳細に調べた結果グラム陰性のらせん菌であることを突き止めた。しかも、この細菌は単なる胃内の常在菌ではなく胃炎、消化性潰瘍と密接に関わる病原菌であるとの立場で論文を発表した。以来、各国にて追試がなされ最終的に米国NIHによ

る消化性潰瘍に対する除菌療法の認知、WHOからの胃癌の原因であるとする声明が出されるに至った。しかし、歴史を紐解いて見るとすでに19世紀の文献に哺乳動物の胃内における微生物の記載が見られ、胃炎、潰瘍との因果関係にも言及しているものもある。どのようないきさつでこうした研究が約30年間も無視されてきたのかは非常に興味のあるところであり本稿でも述べてみたい。

## 表1 ヘリコバクターピロリ菌の発見

1892年 Bizzozero	イヌの胃内にスピロヘータ様微生物を発見
1906年 Krienitz	ヒトの胃内に同様の微生物を発見
1919年 Kobayashi	哺乳動物の胃内における微生物を詳細に研究
1938年 Doenges	ヒト切除胃に微生物を確認
1940年 Freedberg & Barron	ヒト切除胃に微生物を確認
1954年 Palmer	内視鏡的生検材料を検討し微生物の存在を否定
1983年 Warren Marshall	キャンピロバクター様細菌をWarthin Starry染色により確認 Campylobacter-like organism (CLO)の培養同定に成功
1989年 Goodwin	Helicobacter pyloriと正式に命名
1994年 米国NIH	H.pylori感染に対する治療を勧告
1994年 WHO	胃癌の一つの原因としてH.pylori感染を認定

## II. ヘリコバクターピロリ菌の発見

文献的に胃粘膜における微生物の存在を最初に報告したのはイタリアのBizzozero(1893)とされ、イヌの胃内にスピロヘータ様のらせん菌を見出した<sup>1)</sup>。1896年ドイツのSalomonらはイヌのほかにもネコ、ラットの胃にも同様の微生物が存在していることを報告し、マウスの胃内へ経口的に感染しようと述べている<sup>2)</sup>。1906年、ドイツのKrienitzはヒトの胃癌症例の切除胃より同様の形体をした微生物を確認している<sup>3)</sup>。1910年、Lucetは出血性胃腸炎のイヌから2種類のらせん菌を確認した<sup>4)</sup>。翌年、BallとRoquetらはこの微生物をSpirochaeta regaudiと命名したが、正常の胃粘膜にも存在することから出血性胃腸炎との因果関係は否定した<sup>5)</sup>。1919年、北里柴三郎博士の弟子で当時、北里研究所に在籍していたR.Kobayashi(小林六造)とK.Kasai(葛西勝弥)は哺乳動物の胃内のらせん菌について詳細な検討を行っている<sup>6)</sup>。彼らは49匹のイヌのうち43匹にこの微生物を認め、陰性の6例のうち5例までが同じ母親より生まれた2-3週の若いイヌであったとしている。ネコでは8/13が陽性であり、陰性例は同様に若いネコであった。野生のラットでは1/38の

みが陽性であった。サルでは13例全例陽性であった。しかし、ウサギ、モルモット、白ラット、マウス、野生のはたねずみでは全例で陰性であったと述べている。これらの実験動物の感染に関するデータはヒトにおけるH.pylori感染の疫学的事実と全く一致しており、ヒトにおける感染ルートを探る上で重要な論文であると思われる。さらに、彼らは感染実験も行っている。イヌかららせん菌を含んだ胃粘液を集め未感染のいくつかの動物に投与した結果、マウス、白ラットでは容易に感染が成立したがモルモットへの感染は極めて困難であったと述べている。注目すべきはウサギへの感染実験である。正常のウサギでは感染はおこりにくい、狂犬病固定毒 (virus fixe) を感染後投与すると著しいらせん菌の増殖と胃粘膜の出血性びらんが生じることを見いだしている。そのメカニズムは不明であるとしているが、H.pyloriの病原性における菌側の因子 (strain diversity) と宿主側の因子を議論する上で重要な示唆を与える事実と考えられる。その後1938年、米国ワシントン大学のDoengresはヒト剖検より得られた242の胃材料をHE染色にて詳細に検討した結果、103例 (43%) にSpirochaetesが確認されたと発表した。また、この微生物はサルの胃内に生息するものと比較して短いとその特徴を述べている<sup>7)</sup>。1940年、FreedbergとBarronは胃潰瘍、胃癌症例から切除された胃標本35検体をHE染色と銀染色を行いスピロヘータの存在を検討した。それによると、潰瘍を有しない症例では陽性率14.2%であるのに対して、潰瘍病変のある標本からは52.3%と高率に感染が確認されたとしている<sup>8)</sup>。こうした過去の報告はヒトの組織材料として剖検あるいは外科的に摘出した胃を用いていたため、標本作製中の汚染であるとの考え方もあり結論には至らなかった。そうした中1954年、アメリカのPalmerらは症状を有した1000例の成人患者から延べ1180の胃生検標本を経内視鏡的に採取し、HE染色により詳細に胃内の細菌について検討した。その結果、感染例は一例も認められなかったと報告した<sup>9)</sup>。恐らく当時開発されたばかりの吸引式の生検法を用いたためにこうした誤りを招いたと思われる

が、残念ながらそれ以降、胃内は無菌的に維持されていると考えられるようになってしまった。1976年、Lieberらは胃粘膜に高濃度のアンモニアが存在し、Ampicillinの投与により減少することを見出しているが、残念ながら細菌由来であると気がつくまでは至らなかった<sup>10)</sup>。1982年、オーストラリアのRoyal Perth Hospitalの病理学者J.R.Warrenと内科の研修医であったB.J.Marshallは内視鏡的に得られた標本からWarthin Starry銀染色法にて螺旋状の短桿菌を見だし、さらにその培養に初めて成功した。この仕事はLancet誌に掲載され世界的に注目されることとなった<sup>11)</sup>。その後、各施設でこの成績が追試され、胃内は無菌的であるとの従来の常識はここで覆された。当初はキャンピロバクターに類似することからCampylobacter like organism (CLO) あるいはCampylobacter pyloriと称されていたが、1989年、Goodwinらの研究によってこの細菌はその脂肪酸組成、細菌の形態的特徴よりCampylobacter属に含むのは妥当ではないことから新たにHelicobacter pyloriと改名された<sup>12)</sup>。

### III. ヘリコバクターピロリと胃病変

1984年、MarshallとWarrenはH.pylori感染が胃炎、胃十二指腸患者の胃粘膜より高率に同定されることから、こうした疾患の原因菌であるとした<sup>13)</sup>。また、Marshallは自らH.pyloriを摂取し、急性胃炎、慢性胃炎が正常のヒト胃粘膜にひき起こされることを実証している<sup>14)</sup>。胃十二指腸潰瘍に関してはH.pyloriを抗生物質によって除菌することによってその再発が劇的に抑制されることが明らかにされ、潰瘍発生の因果関係が間接的に証明されている。しかし、病原菌と患者との因果関係を述べるとの条件であるKochの3原則を満たしたとの報告は未だなされておらず、H.pylori単独で消化性潰瘍が生じるとの考え方には抵抗が多い。1993年2月米国NIHは有識者を集めてH.pylori感染症に対する治療に関するConsensus development conferenceを開き、米国での治療指針なるものを発表した<sup>15)</sup>。それによるとH.pylori陽性胃十二指腸潰瘍症例は初発再発に関係なく抗生物質による

除菌療法を行うよう述べている。この声明はまだ *H.pylori* の病原性についてコンセンサスの得られていなかった本邦に対しても多大な影響を与え、除菌療法の必要性を認識する機会となった。1993年12月世界保健機構 (WHO) の下部組織である国際癌研究機関 (IARC) は *H.pylori* 感染は発癌のリスクに対する因子として認定した<sup>16)</sup>。通常の発癌物質の認定には動物実験を中心とした基礎的データが必要とされてきたが、*H.pylori* に関しては疫学による資料のみを参考として結論を下す異例のものであった。その後、*H.pylori* 関連疾患として、胃 MALT リンパ腫<sup>17)</sup>、虚血性心疾患<sup>18)</sup>、肝性脳症<sup>19)</sup> などが報告され、胃疾患以外にも注目されている。

#### IV. 胃粘膜障害機序

除菌療法を行うことにより病原菌そのものを排除しても各種の胃粘膜病変が根絶出来ないことは最近の研究により明らかにされている。*H.pylori* の病原因子の中で最初から注目されたものは菌体由来ウレアーゼ活性である。この酵素は尿素を分

解し、アンモニアを生成する。このアルカリは胃酸を中和し細菌の繁殖を手助けすることが証明されている<sup>20)</sup>。*H.pylori* 感染胃粘膜は強い炎症性細胞浸潤が観察されるが、その引金として菌体より放出される抗原性蛋白、好中球活性化因子などが報告されている。また、直接の障害因子としてはアンモニア存在下で活性化好中球より生じるモノクロアミンの重要性が認められた<sup>21)</sup>。現在では胃粘膜上皮細胞より走化性サイトカイン (IL-8) を産生させるサイトトキシンの研究が势力的に進められているが、この因子をコードする遺伝子 *vacA* およびその分泌に関係する蛋白の遺伝子 *cagA* を有する菌株に感染している個体は消化性潰瘍を引き起こし易いことが判明している<sup>22)</sup>。

#### V. おわりに

近代的な *H.pylori* 研究はその発見から12年を経過したが、*H.pylori* 感染が消化性潰瘍の直接の原因であるとする説に対して幾つかの疑問点が残る。その第1は潰瘍を有さない無症候性感染者があまりにも多いこと。第2として潰瘍の発症部

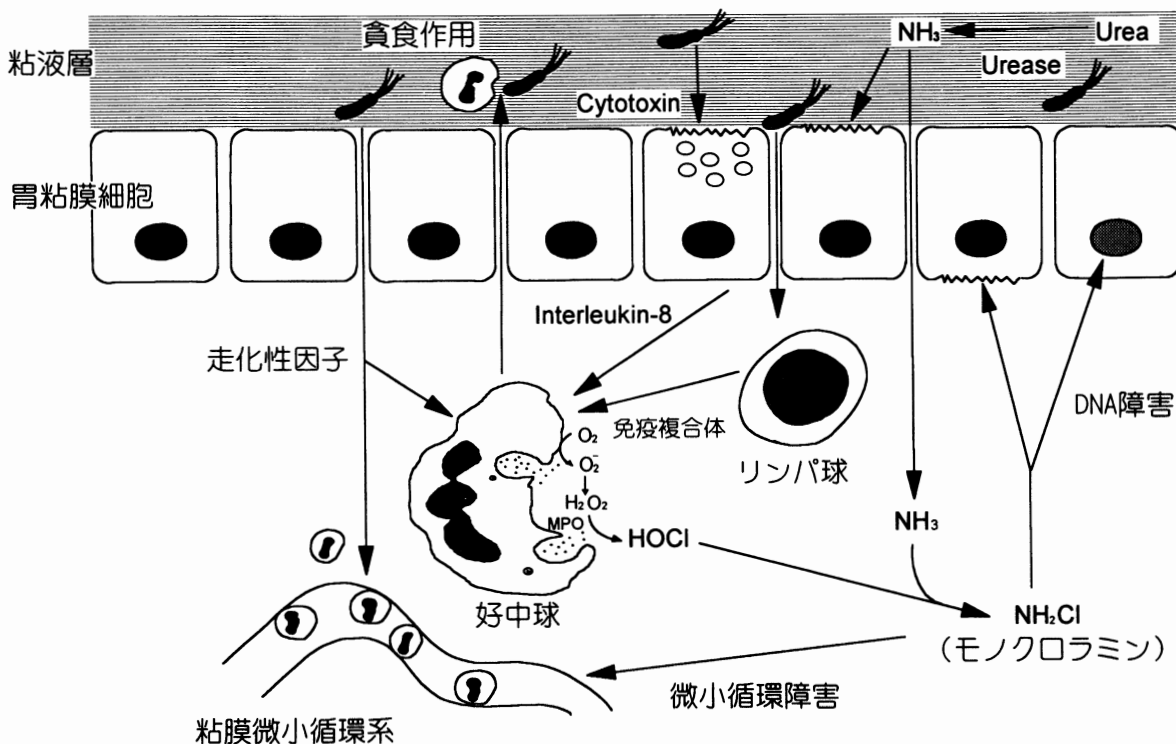


図2 ヘリコバクターピロリによる胃粘膜障害機序 (仮説)

位と感染部位が必ずしも一致していないことなどである。しかし、抗生物質による除菌療法により潰瘍の再発が激減する臨床的事実がある以上、潰瘍形成のメカニズムを究明することも重要であるがその除菌治療法を早急に確立しなくてはならないだろう。除菌が100%可能であり、除菌後に不利益をもたらす予期しない症状が出現しなければ除菌療法によりすべて解決されと考えられる。しかし、最近除菌後における幾つかの問題点も指摘されてきており、将来新しいコンセプトによる治療戦略も頭にいれておく必要があるだろう。

## 文献

- 1) Bizzozero G : Ueber die Schlauchformigen Drusen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch f Mikr Anat 42 : 82, 1893
- 2) Salomon H : Ueber das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. Centralbl f Bakt 19 : 433, 1896
- 3) Krienitz W : Ueber das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. Deutsche Med, Wchnsche 28 : 872, 1906
- 4) Lucet M : Sur la presence de spirochetes dans un cas de gastro-enterite hemorrhagique chez le chien. Compt recd Acad Sci 151 : 260-262, 1910
- 5) Ball V, Roquet M : Spirochetes et affections hemorrhagiques gastrointestinales du chien. Jour Med Vet et Zoot 14 : 257-260, 1911
- 6) Kasai K, Kobayashi R : Stomach Spirochetes occurring in mammals. J Parasitology 6 : 1, 1919
- 7) Doenges J L : Spirochetes in gastric glands of Macacus rhesus and Humans without definite history of related disease. Proc Soc Exper Biol and Med 38 : 536, 1938
- 8) Freedburg A S, Barron L E : The presence spirochaetes in human gastric mucosa. Am J Dig Dis 7 : 443-445, 1940
- 9) Palmer E D : Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. Gastroenterology 27 : 218-220, 1954
- 10) Meyers S, Lieder C S : Reduction of gastric ammonia by ampicillin in normal and azotemic subjects. Gastroenterology 70 : 244-247, 1976
- 11) Warren J R, Marshall B : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet I : 1273-1275, 1983
- 12) Goodwin C S, Armstrong J A, et al : Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae gen. nov., Respectively Int J Syst Bacteriol 39 : 397-405, 1989
- 13) Marshall B J, Warren J R : unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet I : 1311-1314, 1984
- 14) Marshall B J, et al : Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. Med J Austral 142 : 436-439, 1985
- 15) NIH Concensus conference : Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 272 : 65-69, 1994
- 16) WHO international Agency for Research on Cancer. Monograph 61 : 177-220, 1995
- 17) Parsonnet J, Hansen S, et al : Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330 : 1267-71, 1994
- 18) Marton-de-Arzi C, Boixeda D, et al : High seroprevalence of Helicobacter pylori infection in coronary heart disease. Lancet 346 : 310, 1995
- 19) Ito S, Miyaji H, et al : Hyperammonaemia and Helicobacter pylori. Lancet 346 : 124-125, 1995
- 20) Eaton K A, Brooks C L, et al : Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by helicobacter pylori in gnotobiotic piglets. Infect Immun 59 : 2470-2475, 1991
- 21) Suzuki M, Miura S, et al : Helicobacter pylori-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. Am J Physiol 263 : G719-G725, 1992
- 22) Ghira P, Marchetti M, et al : Role of the Helicobacter pylori virulence factors vacuolating cytotoxin, CagA, and urease in a mouse model of disease. Infect Immun 63 : 4154-4160, 1995