

# *Helicobacter pylori* とは？

## ～関連疾患と除菌療法～

*H.pylori* の過去、現在と未来

玉野市民病院 内科 重戸伸幸

はじめに

*H. pylori* は、新生児には存在しません！



では、いつ頃感染し、その犯人は誰でしょうか？

0～5 歳位までに、新生児の母親か祖母(父親・祖父)からの経口感染が主な原因と  
思われます。稀に衛生状態の不良な国では地下水を非加熱で摂取すると感染すると  
も言われています

昔は上部消化管内視鏡検査(胃カメラ)後の感染例も・・・



したがって育児環境(離乳食など)が整い、上水道などの環境整備された日本(先  
進国)では感染率が減少中です

内視鏡も自動洗浄機が普及し検査後感染はなくなりました。

では、皆さんの *H. pylori* 感染率は？

簡易的には、年齢にそのまま%をつけて下さい

30 歳→30%、40 歳→40%、50 歳→50%です

新生児(胃癌 0%)には存在しない菌ですから、大人もいない方が良いに決まっ  
ています。

誰もが *H. pylori* の感染の有無を調べ、陽性者はできるだけ早く除菌した方がよい

① *H. pylori* はいつ発見されたのでしょうか？

1984年 オーストラリアの病理医 Warren と内科医 Marshall が発見

*Lancet* 誌に掲載:2005年 ノーベル賞受賞



なぜ日本人は発見できなかったのでしょうか・・・

② *H. pylori* の名前の由来について

当初 Warren と Marshall は Unidentified curved bacilli と表現していましたが、そ  
の後様々な呼び方をされ、1989 年 Goodwin らが *Helicobacter* 属を新しく作って、

*International Journal of Systematic Bacteriology* に論文を発表してから、現在の *Helicobacter pylori* という名前が正式名称になりました



胃幽門部 (pylorus) に存在する螺旋型 (Helico) の菌 (bacteria)

### ③ *H. pylori* が関係する病気は？

消化器疾患: 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・萎縮性胃炎・胃癌・胃過形成性ポリープ・機能性ディスペプシア

消化器外疾患: 特発性血小板減少性紫斑病・鉄欠乏性貧血 (小児)・慢性蕁麻疹

他に (研究中): 動脈硬化症・虚血性心疾患・パーキンソン病・キラハンバレー症候群・片頭痛・シェーグレン症候群・胆石症など

## I. 慢性胃炎について

慢性胃炎は、萎縮性胃炎と機能性ディスペプシアの異なる2つの疾患と考えられている

① *H. pylori* 感染は萎縮性胃炎と密接に関係

② 機能性ディスペプシアと *H. pylori* 感染・萎縮性胃炎との間に関連性はない

→しかし、*H. pylori* 陽性の場合には除菌が推奨されている

(おまけ)

機能性ディスペプシアは心窩部痛、心窩部灼熱感、もたれ感、早期膨満感が慢性的に出現し、その原因となる器質的あるいは生化学的病態が確認できないものと定義される (Roma III)

### I-1. 萎縮性胃炎について①

萎縮性胃炎とは、*H. pylori* 感染で発生した組織学的胃炎のこと

①世界的な胃炎評価方法 (シドニー方式) では、炎症 (リンパ球・形質細胞浸潤)、活動性 (好中球浸潤)、萎縮、腸上皮化生で評価

②好中球主体の浸潤は急性胃炎

③リンパ球・形質細胞の増加した状態が慢性胃炎

④慢性炎症に好中球浸潤が併存した状態が *H. pylori* 胃炎の特徴

⑤萎縮性胃炎は胃固有腺萎縮と腸上皮化生の存在で診断される

⑥ *H. pylori* 感染状態が持続すると急性胃炎から数週間で慢性 (活動性) 胃炎に移行し、長期間の感染持続で萎縮性胃炎になる

## II. 胃潰瘍について

*H. pylori* 感染胃粘膜では多数の炎症性細胞(好中球・リンパ球・形質細胞・マクロファージなど)浸潤が認められる。特に好中球から組織障害に働く活性酸素、また *H. pylori* から産生されるウレアゼによって発生するアンモニアと活性酸素が反応して生じるモノクロアミンなどが胃上皮細胞を障害する。

また、*H. pylori* のその他の病原因子によって感染胃粘膜上皮は「傷」のついた状態にあり、さらに胃酸から胃粘膜を防御しているシステムも破綻しており、胃酸が作用することで胃潰瘍が生じると推定されている。

## III. 十二指腸潰瘍について

十二指腸潰瘍を起こしている患者の胃粘膜では、*H. pylori* 感染は胃前庭部に局限しているため、酸分泌を担う壁細胞機能は保たれており、胃酸分泌が維持されている。

胃酸が十二指腸球部に流れると酸に対する防御機構として胃上皮化生が生じると推定されている。胃上皮化生は組織学的には胃上皮細胞なので、ここに *H. pylori* が接着するための構造(受容体)が存在し、感染が成立。胃と同様に十二指腸炎が生じ、以下は胃潰瘍と同じ機序で十二指腸潰瘍が発生すると考えられている。

## IV. 胃 MALT リンパ腫について

*H. pylori* 感染胃粘膜では多数の炎症性細胞(好中球・リンパ球・形質細胞・マクロファージなど)浸潤が認められる。

浸潤しているリンパ球・マクロファージなどから多量の炎症性サイトカイン、リンパ球の増殖・分化に関与するサイトカインの産生が起こる。同時に免疫反応も生じ、感染胃粘膜には本来存在しないリンパ濾胞が形成される。

リンパ濾胞は主に抗原(*H. pylori* の抗原)に感作された B 細胞と、その分化を調節する T 細胞から構成され、*H. pylori* 感作 B 細胞の辺縁層(マージナル層)から発生した B 細胞性リンパ腫が胃 MALT リンパ腫である。

## V. 胃癌について

- ① *H.pylori* に感染している人は未感染(一度も感染したことがない)の人に比べて、胃癌になるリスク(罹患率=発生率)が 20 倍以上高くなる。  
(Ekstrom AM, et al : Gastroenterology 121:784-791, 2001.)
- ② 早期胃癌内視鏡的切除後に*H.pylori* 除菌を行うと、有意に二次発癌(内視鏡的切除した胃癌とは離れた胃粘膜に二次胃癌が発生すること)の発生抑制(3 分の 1 程度になる)が確認された。(1000 人・年当たり、除菌群 14.1、非除菌群 40.5)  
(Fukase K, et al : Lancet 372 :392-397, 2008.)
- ③ *H.pylori* のゲノムには、本来*H.pylori* のものではない外来性の遺伝子群があると考えられている。(病原性大腸菌など多くのグラム陰性菌に共通した現象) これら細菌では、この外来性遺伝子群を持つことで病原性を発揮することが認められており、この遺伝子群を pathogenicity island (PAI)と呼んでいる。
- ④ *H.pylori* では、病原遺伝子の一つである細胞空胞化毒素関連蛋白(CagA)の遺伝子 *cagA* がこの PAI 内に位置しており *cagPAI* と呼ばれ、欧米では 60%、本邦ではほとんどが *cagPAI* をもち、病原性が強いと考えられている。
- ⑤ さらに欧米型と東アジア型の CagA があり東アジア型では胃粘膜萎縮が高度で胃癌発生に強く関係する。

## VI. 胃過形成性ホリーフについて

- ① *H.pylori* 感染率は 76~100%と高い。
- ② *H.pylori* 除菌効果は菅野・大草らをはじめ全国的に症例集積が行われており、いずれも約 70%程度でホリーフの縮小・消失効果があり、除菌症例の 80%が治療後平均 7.1 ヶ月でホリーフが消失。
- ③ 抗凝固剤併用(予定)患者で*H.pylori* 陽性胃過形成性ホリーフを認めた場合は年齢にかかわらず、できるだけ早期に*H.pylori* 除菌をすることが望ましい。

## VII. 特発性血小板減少性紫斑病について

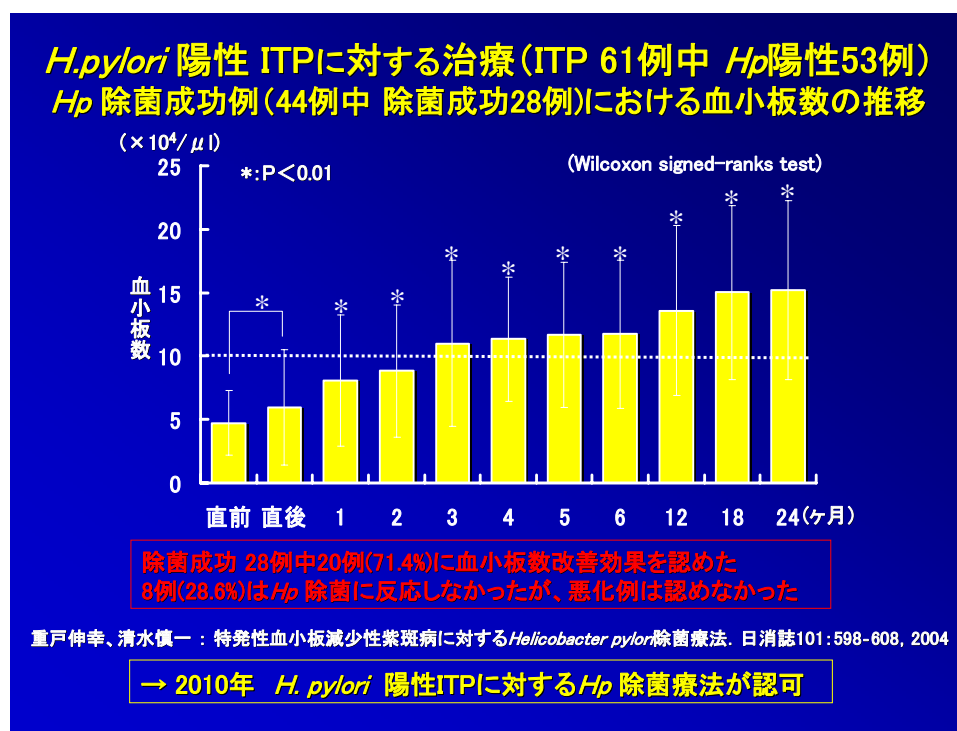
特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP) は血小板膜蛋白に対する自己抗体の発現により、主に脾臓における血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫性疾患。種々の出血症状を呈し、通常、赤血球、白血球系に異常を認めず、骨髄での巨核球産生の低下も見られない。

① 急性型:小児に多く、ウイルス感染が多くの場合先行し、急激に発症し数週から数ヶ月の経過をたどる。

② 慢性型:成人に多く、徐々に発症し、推定発病から6ヶ月以上にわたって経過。

従来の治療は副腎皮質ステロイド(1mg/kg で開始)、アザチオプリンなどの免疫抑制剤、あるいは摘脾術が行われてきた

→1998年 イタリアの Gasbarrini らが ITP に対する *H.pylori* 除菌の有用性を報告



④ *H. pylori* 感染診断法は？

内視鏡を用いるもの

(1) 迅速ウレアーゼ試験 (rapid urease test : RUT)

(2) 組織鏡検法

(3) 培養法

内視鏡を用いないもの

(4) 血清・尿中抗*H. pylori* 抗体

(5) 尿素呼気試験 (urea breath test : UBT)

(6) 便中*H. pylori* 抗原

(1)～(6)のうち 1 項目のみ実施、もしくは(1)+(2)、(4)+(5)、(4)+(6)、(5)+(6)を同時に実施した場合算定可能

## *H. pylori* の感染診断 ①

### 1. 内視鏡検査を必要とするもの (侵襲的検査:点診断)

- ① 生検法 (鏡検法: HE, Giemsa)
- ② 迅速ウレアーゼ試験 (RUT)
- ③ 培養法

**長所** 消化管病変の評価可能

生検法: 結果保存可能

RUT : 2時間で判定可能

培養法: 菌の直接証明可能

**短所** 点診断のため偽陰性あり  
出血傾向例は施行困難

### 2. 内視鏡検査が不要なもの (非侵襲的検査:面診断)

- ① 尿素呼気試験 (UBT)
- ② 血清・尿中*H. pylori* 抗体
- ③ 便中*H. pylori* 抗原

**長所** 内視鏡検査不要

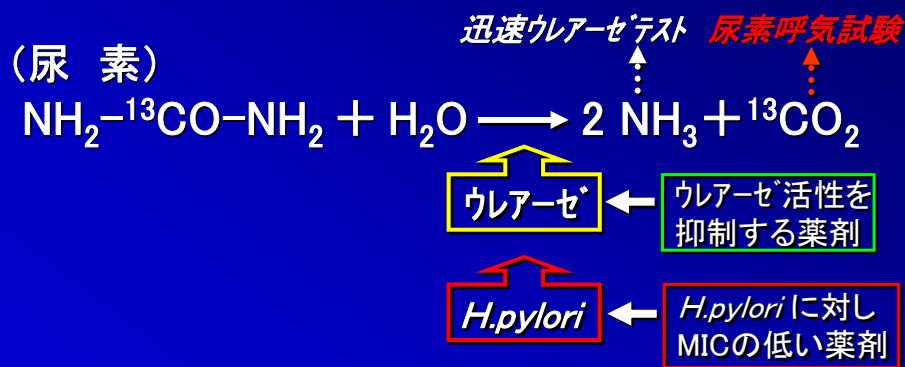
UBT: 苦痛なく施行しやすい

抗体: PPI使用中も施行可能

抗原: 小児にも施行しやすい

**短所** 消化管病変の評価不能

## 尿素呼気試験・迅速ウレアーゼ試験の原理 と各種薬剤の影響



## 検査に際しての注意点

検査に影響を及ぼすと考えられる薬剤: 4週間以上の休薬が必要

### ① PPI (抗菌活性: MIC (μg/mL))

オメプラゾール(オメプラール)	12.5
ランソプラゾール(タケプロン)	1.56
ラベプラゾール(パリエット)	1.56

### ② 粘膜防御剤

エカベトナトリウム(カストローム)	: 抗ウレアーゼ活性
ソファルコン(ソロン)	: MIC 50 (抗菌活性)、抗ウレアーゼ・リパーゼ活性
スクラルファート(アルサルミン)	: 抗ウレアーゼ・リパーゼ活性、抗菌薬の効果増強
プラウホール(ケルナック)	: MIC 6.25 (抗菌活性)、抗ウレアーゼ活性
ベネキサート(ウルグート)	: MIC 25 (抗菌活性)
ホラプレジンク(フロマック)	: 抗ウレアーゼ活性

レパミド(ムコスタ)、テブレソ(セルベックス)はほぼ検査に影響なし

⑤ 初回 *H. pylori* 除菌療法は？

初回除菌療法:PAC 療法

P:PPI(プロトンポンプ阻害剤):タケプロン・オメプラール・ハリエット

A:AMPC(アモキシシリン):サワシリン・パセトシン・アモリンなど

C:CAM(クラリスロマイシン):クラリシット・クラリスなど

PPI(倍量) + AMPC(1500mg) + CAM(400 or 800mg)/日、分2、7日間

除菌成功率:約75~80%

副作用:肝障害、腹痛・下痢、皮疹、味覚異常:約10%程度

⑥ 初回除菌失敗の原因は？

初回除菌治療失敗の原因として、

(1)薬剤耐性(特にCAM耐性が最大の原因)

(2)服薬コンプライアンスの低下

(3)薬物代謝酵素の遺伝子多型(CYP2C19など)

などが報告されています

⑦ *H. pylori* 再除菌療法は？

再除菌療法:PAM療法(禁酒が必要)

P:PPI(プロトンポンプ阻害剤):タケプロン・オメプラール・ハリエット

A:AMPC(アモキシシリン):サワシリン・パセトシン・アモリンなど

M:MNZ(メロニダゾール):フラジールなど

PPI(倍量) + AMPC(1500mg) + MNZ(500mg)/日、分2、7日間

除菌成功率:約80~85%

副作用:肝障害、ジスulfayラム-アルコール反応(嫌酒薬類似)、ワルファリン作用増強(易出血性)、腹痛・下痢、皮疹、味覚異常:約10%程度

⑧ *H. pylori* 初回除菌・再除菌と二度治療しても失敗する確率は？

平成22年11月現在、保険診療可能な除菌療法はPAC、PAM(PACで失敗時)のみ  
初回・再除菌療法を行い除菌失敗する確率は・・・

100人除菌するとして

1. 初回除菌成功率75%として:初回失敗→25人

2. 再除菌成功率80%として:再除菌失敗→5人

↓

すなわち保険診療内の *H. pylori* 除菌失敗率は5人/100人=5%

したがって、5%は各医師が判断し第3次除菌を実施



⑨ *H. pylori* 初回除菌・再除菌と失敗

→第3次除菌療法は？

今まで13年間の *H. pylori* 除菌治療経験と研究から・・・



第3次除菌療法として

1. PAM (MINO:ミノマイシン) 7日間
2. PAL (LVFX:クラビット) 7日間
3. PA 14日間

現時点では上記が有用

ただし、再除菌失敗症例では *H. pylori* 培養・薬剤感受性試験を実施し、感受性のあ  
る薬剤を組み合わせ治療することが望ましい

## まとめ

- ① *H.pylori* は幼児期に経口感染し、多くは無症状で徐々に進行し、  
鳥肌状(急性)胃炎→萎縮性胃炎→各種胃・十二指腸疾患  
(胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃過形成性ホリープ・胃癌・胃MALTリ  
ンパ腫)やITP(約半数)、慢性蕁麻疹(一部)、鉄欠乏性貧血  
(一部)を引き起こす
- ② 腸上皮化生が出現するまでに除菌できれば胃癌の抑制効果があ  
ると考えられている
- ③ 除菌療法は初回除菌(PAC):除菌成功率 75~80%、第二次  
除菌(PAM):同じく 80~85%が認可されている
- ④ 除菌困難例が5%程度に認められ、PPI+AMPC(倍量・2週間)や  
PPI+AMPC+MINOやLVFXなどが有用と考えられる
- ⑤ 除菌した場合も胃癌発生リスクは残存し、10年間は内視鏡検査に  
よる経過観察が必要