

話題の感染症

Helicobacter pylori と胃がん — 胃がん撲滅に向けて —

Helicobacter pylori and gastric cancer — for eliminating of gastric cancer —

いの うえ かず ひこ
井 上 和 彦
Kazuhiko INOUE

はじめに

Helicobacter pylori (*H.pylori*) は、1983 年にオーストラリアで Warren と Marshall¹⁾ により発見されたグラム陰性桿菌であり、細菌学的にはウレアーゼ活性が非常に強いという特徴を有している。そして、強い酸性状態である胃の中において、尿素を分解することによりアンモニアを産生し中和しながら棲息している。検査においてもこの強いウレアーゼ活性を利用した方法が広く行われるようになってきている。また、2013 年 2 月には *H.pylori* 診療の保険適用が拡大され、上部消化管内視鏡検査(内視鏡)を行えば、国民全員が除菌可能な時代となった。本稿では、*H.pylori* と胃がんとの関連、胃がんリスク診断法、保険適用拡大された *H.pylori* 除菌治療、ならびに、胃がん撲滅に向けた対策について、注意点も含め概説する。

I. *H.pylori* 感染と胃粘膜状態 (図 1)^{2,3)}

H.pylori の発見により、上部消化管疾患の考え方が一変した。*H.pylori* の慢性感染の成立は幼小児期(4-5 歳)であり、成人での新たな慢性感染は稀である。*H.pylori* 感染により、胃粘膜には好中球浸潤を中心とする組織学的胃炎が生じる。そして、やがて胃粘膜萎縮が出現し進展する。萎縮の進展には個人差があるが、性別では一般的に男性の方が早い。萎縮の進展は胃底腺領域の縮小でもあり、酸分泌は低下する。*H.pylori* 感染による胃粘膜炎症を基盤として胃潰瘍や十二指腸潰瘍、胃がん(特に未分化型胃がん)、胃 MALT (Mucosa-associated lymphoid

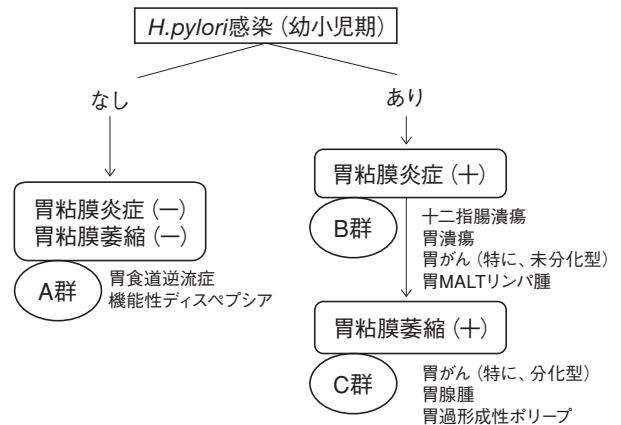


図 1 *H.pylori* 感染、胃粘膜状態、代表的疾患と ABC 分類(文献 2,3 より改変)

tissue) リンパ腫が発生する。また、進展した胃粘膜萎縮は胃がん(特に分化型胃がん)、胃腺腫、胃過形成性ポリープの発生母地となる。一方、*H.pylori* 未感染の胃粘膜に炎症や萎縮が生じることは稀であり、胃がんや胃潰瘍・十二指腸潰瘍が発生することも稀である。しかしながら、酸分泌が保たれており、胃食道逆流症に注意を要する。

II. *H.pylori* 感染と胃がん

1991 年に *H.pylori* と胃がん発生に関する疫学的研究結果^{4~6)} がいくつか報告され、1994 年には WHO の下部機関である IARC は「*H.pylori* は胃がんの definite carcinogen」とコメントした⁷⁾。肺がんに対する喫煙と同等レベルの扱いである。その後、Uemura ら⁸⁾ は病院受診患者を対象としたコホート研究を行い、*H.pylori* 未感染者からの胃がん発生はなく、*H.pylori* 感染者からは 0.4%/年の頻度で胃がんが発生したこと、*H.pylori* 感染は分化型胃がんの

みならず、未分化型胃癌発生にも関与していること、腸上皮化生や体部優勢胃炎は *H.pylori* 感染者の中でも胃癌リスクが高いことを示した。また、Matsuo ら⁹⁾ は胃癌 3161 例について厳密に *H.pylori* 感染診断を行った結果、*H.pylori* 未感染胃癌は 21 例 (0.66% (95% 信頼区間: 0.41-1.01%)) のみであったと報告した。これらより、わが国における胃癌発生において、噴門がんを除けば *H.pylori* 感染は必要条件と位置付けることに異論はないであろう。

H.pylori 感染者の中での胃癌リスクについては、前述の Uemura らの報告⁸⁾、また、著者らの人間ドック内視鏡スクリーニング発見胃癌 182 例の背景胃粘膜の検討¹⁰⁾ や人間ドック内視鏡経過観察発見胃癌頻度の検討などから、進展した胃粘膜萎縮は高危険群と考えられる。胃粘膜萎縮以外では、鳥肌胃炎¹¹⁾ や皺襞腫大型胃炎¹²⁾ の胃癌リスクが高いことが指摘されており、胃粘膜炎症にも注目すべきと思われる。

Ⅲ. 胃癌リスク検査法

1. *H.pylori* 検査法

微生物を検出する方法として一般的に用いられる鏡検法、培養法、抗原検査(糞便)、抗体検査(血液と尿)のほかに、*H.pylori* の最大の細菌学的特徴である強いウレアーゼ活性を評価する迅速ウレアーゼ試験(RUT)と尿素呼吸気試験(¹³C-UBT)がある。RUTは、尿素→アンモニア+二酸化炭素の反応において、産生されたアンモニアをフェノールフタレインの呈色反応で検出するものであり、¹³C-UBTでは¹³C(安定同位元素)で標識された尿素を内服し、前後で呼気中の¹³Cで標識された二酸化炭素が増加するかどうかをみる。*H.pylori* 検査を内視鏡検査・生検の必要性の有無で分類したものを表1に示す。

内視鏡検査を行った場合、その場でRUTを行えば短時間で結果が判明し、速やかに患者に説明し、除菌治療に結びつけることも可能であろう。また、組織生検を同時に行っておけば、鏡検法で*H.pylori* 感染診断ができるとともに組織学的胃炎の程度の評価もできる。培養法は薬剤感受性の判定という大きな利点があるが、一次除菌、二次除菌ともに使用する抗菌薬が指定されているわが国の保険診療現場で

表1 *H.pylori* 検査法

1. 内視鏡検査・生検が必要な検査
1) 鏡検法(組織学的胃炎の程度についても判定可能)
2) 培養法(薬剤感受性検査が可能)
3) 迅速ウレアーゼ試験(迅速診断が可能)
2. 内視鏡を必要としない検査
4) 尿中抗体(非侵襲的で迅速診断可能)
5) 血清抗体(ペプシノゲン法と併用:ABC分類)
6) 便中抗原(精度が高い)
7) 尿素呼吸気試験(精度が高い)

はその有用性は限定的である。これらの内視鏡生検材料を用いた方法は感染診断には非常に有用であるが、除菌判定においては限界がある。すなわち、100個生検したとしても点の集まりであることに変わりなく、面診断には至らない。除菌判定など*H.pylori* 陰性を証明するためには面診断である¹³C-UBTや便中抗原が望ましい。

2. 胃粘膜萎縮を把握する検査法

胃粘膜萎縮を判定する方法には、組織学的検査や内視鏡診断(木村・竹本分類¹³⁾)の形態学的検査法がある。また、胃液検査や24時間pHモニタリングの機能検査でも把握できるが、いずれも侵襲的な検査である。Mikiら^{14,15)}により提唱された血清ペプシノゲン(PG)法は簡便な血液検査で胃粘膜萎縮を判定でき、スクリーニングとして適している。PGはタンパク分解酵素ペプシンの前駆体であり、その99%は胃内に分泌されるが、約1%は血中に流出する。免疫学的にはPG IとPG IIの二つに分けられ、前者は胃底腺からのみ、後者は胃底腺のみならず幽門腺や噴門腺、ブルネル腺からも分泌される。*H.pylori* 感染のない胃粘膜のPG Iは40~50ng/mL、PG IIは8~10ng/mL程度、PG I/II比は5.0以上を呈する。*H.pylori* 感染に伴う炎症によりPG I、PG IIとも上昇し、PG I/II比はやや低下する。そして、萎縮の出現・進展とともに、まずPG Iが低下し、I/II比も低下する(図2)¹⁶⁾。PG値は炎症と萎縮を反映するが、そのうち萎縮を反映することを利用したのがPG法であり、一般的にはPG I ≤ 70ng/mLかつPG I/II比 ≤ 3.0を陽性とする^{14,15)}。さらに、PG法陽性の中で、PG I ≤ 50ng/mLかつPG I/II比 ≤ 3.0を中等度陽性、PG I ≤ 30ng/mLかつPG I/II比 ≤ 2.0を強陽性と亜分類する(図3)。

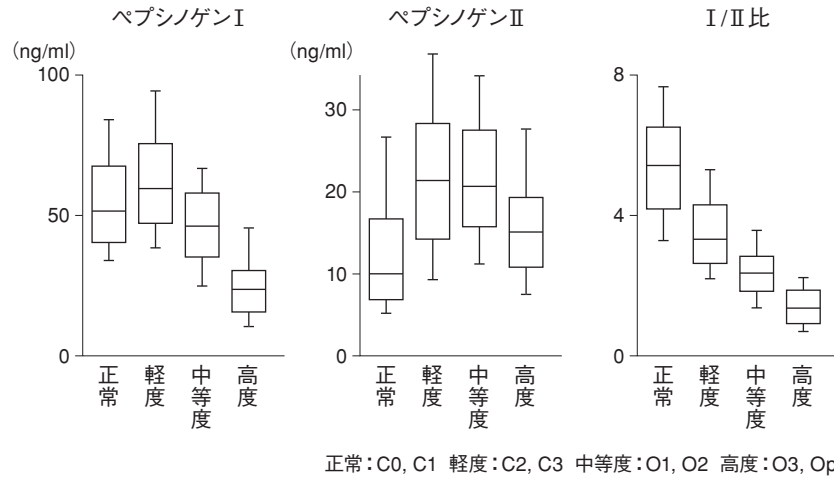


図2 内視鏡的胃粘膜萎縮とペプシノゲン値
—人間ドック受診者における検討— (文献16より改変)

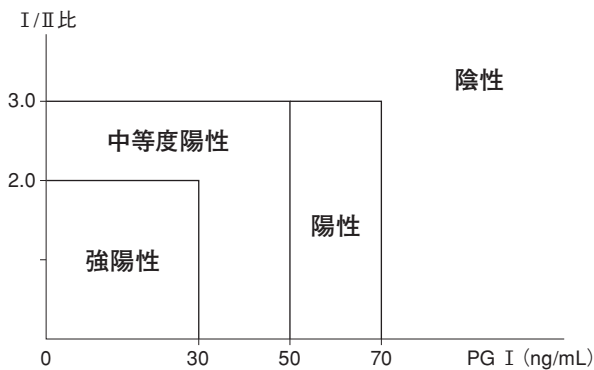


図3 ペプシノゲン法の判定(亜分類を含む)

3. ABC分類

血清 *H.pylori* 抗体と PG 法の組み合わせたものが ABC 分類¹⁷⁻²³⁾である(表2)。1995年松江赤十字病院人間ドックで実践を開始した時には、*H.pylori* 抗体(-) PG法(-)をA群、*H.pylori* 抗体(+) PG法(-)をB群、*H.pylori* 抗体(+) PG法(+)をC群、*H.pylori* 抗体(-) PG法(+)をD群としていたが、感度の良い抗体を用いるとD群は非常に少数となり、受検者へのわかりやすい説明も考慮し、PG法(+)を一括してC群としている。理論的には、A群は *H.pylori* 未感染者、B群は *H.pylori* 感染に伴う炎症はあるが萎縮は軽度の人、C群は *H.pylori* 感染に伴う萎縮の強い人とおおむね判断できる。*H.pylori* 慢性感染の成立は幼小児期であるから、成人で行う検診や健診でA群と判定された人は、理論的にはその後もずっとA群のままであり、B群やC群に移行することは稀と考えられる。もちろん、B群の

表2 ABC分類：血液検査による胃の‘健康度’
評価、胃がんリスク診断

		<i>H.pylori</i> 抗体	
		(-)	(+)
PG法	(-)	A群	B群
	(+)	C群 (D群) (C群)	

表3 ABC分類各群において同じ日の内視鏡検査で
発見した胃がんの割合(文献23を引用)

		<i>H.pylori</i> 抗体	
		(-)	(+)
PG法	(-)	0% (0/2802)	0.21%* (7/3395)
	(+)	1.87%** (39/2089)	

** : $p < 0.01$ (v.s. group A, group B), * : $p < 0.05$ (v.s. group A)

人が数年後にC群に移行することはあろう。A群とB、C群は別ルートであることを強調したい(図1)。

ABC分類と内視鏡を同じ日に行った人間ドック受診者8286名を対象として各群における胃がん発見頻度を検討すると、C群で1.87%(39/2089)、B群で0.21%(7/3395)、A群で0%(0/2802)であり、各群間に有意差を認めた。(表3)²³⁾。さらに、ABC分類施行後、翌年度以降11年間における胃がん発見頻度の検討でもC群>B群>A群の発見率であり、A群では1例もなかった。以上より、C群(ABCD分類の場合はD群も含む)は胃がん高危険群であり、一方、A群は胃がん超低危険群と考えられる。

しかしながら、すべての検査と同様、ABC分類

も完璧ではなく、注意しなければならないことがいくつかある。その中でA群への *H.pylori* 感染持続者や感染既往者の混入が最大の問題である。その要因としては、*H.pylori* 除菌後例や偶然除菌例、胃粘膜萎縮の高度進展に伴う自然消退例、*H.pylori* 抗体偽陰性などが考えられるが、最大要因は *H.pylori* 除菌後例であり、保険適用が拡大された今後においては、適切に対応しなければ大きな問題となることが危惧される。*H.pylori* 未感染者と除菌後例の胃がんリスクは異なり、別扱いする必要がある、著者ら²⁴⁾は除菌後例についてはABC分類を行わず、E群(eradication群)として定期的画像検査を勧奨するように主張している。また、A群へ *H.pylori* 感染持続者や感染既往者の混入を避けるため、A群でも全例に対して一度は内視鏡などの画像検査で確認することが理想であるが、検査の処理能力などの問題で現実的には難しい。PG I値・PG II値やPG I/II比、あるいは、*H.pylori* 抗体価から感染持続者などを推測する方法も導入すべきと考えている。すなわち、PG II > 15ng/ml や PG I/II 比 < 4.0 では *H.pylori* 感染に伴う炎症、PG I < 30ng/ml では *H.pylori* 感染に伴う高度萎縮を危惧し、A群であっても内視鏡による確認が望まれる。また、わが国で最も多く使用されているE-プレート‘栄研’(10U/ml以上が陽性)で *H.pylori* 抗体価を測定した場合、その抗体価が4U/ml以上10U/ml未満の場合はできれば一度内視鏡で確認しておいた方が良いであろう。

IV. *H.pylori* 除菌治療

1. *H.pylori* 除菌治療の健康保険適用

2000年に胃潰瘍・十二指腸潰瘍、2010年に早期胃がん内視鏡治療後胃、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病に対して *H.pylori* の診療(検査および治療)が保険適用された。さらに、2013年2月には *H.pylori* 感染胃炎が保険収載され、感染者全員に除菌治療が可能となった。ただし、内視鏡で確定診断された胃炎において *H.pylori* の診療が認められ、診療報酬明細書にその根拠となった内視鏡結果を記載するように求められていることに留意しなければならない。

保険適用されている一次除菌治療では、プロトン

ポンプ阻害薬(PPI)2倍量/日+アモキシシリン(AMPC)1500mg/日+クラリスロマイシン(CAM)400mg/日(あるいは800mg/日)を7日間で内服する。また、一次除菌に失敗した場合にはCAMをメトロニダゾール(MNZ)500mg/日に変えた二次除菌治療が保険適用されている。呼吸器科領域や耳鼻咽喉科領域、小児科でCAMが頻用され、その一次耐性菌の増加に伴い、一次除菌成功率が80%未満に低下していることが危惧されているが²⁵⁾、二次除菌の成功率は90%以上であり、現在でも二次除菌までで95%以上除菌可能であろう。二次除菌も不成功に終わった人に対しては、保険適用はないが、三次除菌としてニューキノロン系抗菌薬を含んだ治療などが試みられている。

2. *H.pylori* 除菌治療のメリット

H.pylori 除菌治療に成功すると、好中球浸潤や単核球浸潤が著明に低下するなど組織学的胃炎が改善する。また、年単位の経過で萎縮もある程度改善する。さらに、腸上皮化生が改善する症例もみられる。そして、これらの組織学的改善に伴い、開放型消化性潰瘍の治療は促進し、消化性潰瘍の再発率は著明に低下する。また、胃MALTリンパ腫は改善・消退し、胃過形成性ポリープも縮小・消失する。Uemuraら²⁶⁾は、早期胃がん内視鏡的胃粘膜切除術を行った患者を対象とした検討で、除菌により二次がん発生を抑制できる可能性を最初に示した。そして、その後Fukaseら²⁷⁾は、多施設共同のRandomized controlled trial(RCT)により、早期胃がん内視鏡治療後症例において、除菌治療は二次がん発生リスクをハザード比:0.339(95%信頼区間;0.157~0.729)($p=0.003$)に低下させることを示した。また、Takeら²⁸⁾は消化性潰瘍患者を対象とした検討で除菌治療成功により胃がん発生リスクが低下することを示し、除菌前の胃粘膜萎縮が軽いほど有効であったと報告した。さらに、スナネズミの動物実験においては、*H.pylori* 感染後早期の除菌が胃がん発生をより抑制させることが報告されている²⁹⁾。

上部消化管疾患以外では、特発性血小板減少性紫斑病が改善し、すでに保険適用されている。また、小児の鉄欠乏性貧血や慢性蕁麻疹の改善も期待されている。

3. *H. pylori* 除菌治療のデメリット・限界

H. pylori 除菌治療には多くのメリットがあるが、デメリットや限界があることも認識しなければならない。使用する薬剤の有害事象（副作用）の代表的なものは、薬剤アレルギー（皮疹など）、AMPCによる便秘異常（軟便・下痢）、CAMによる口腔内違和感（味覚異常・苦味感）、MNZによる肝障害である。除菌後に新たに発生する問題としては逆流性食道炎があり、食道裂孔ヘルニアを有する症例で発生頻度が高い。その多くは無症状であるが、一部症例では胸焼けや呑酸に対してPPI継続内服が必要となる。また、消化性潰瘍患者中心に除菌後体重増加をきたすこともある。除菌治療により消化性潰瘍の再発率は1/10以下に低下するが、非ステロイド性消炎鎮痛薬を内服する時などに再発することがある。さらに、除菌により胃癌発生リスクが1/2～1/3に低下すると期待されているが、未感染者と除菌後例では胃癌発生リスクが異なり、除菌後に発見される胃癌も稀ではない。

V. 胃癌撲滅に向けて

胃癌発生に*H. pylori*感染が必要条件と位置付けられ、その中で胃粘膜萎縮は高危険群であり、胃癌撲滅に向けた対策でも考慮すべきである。ABC分類は、簡便な血液検査で誰が判断しても同じ結果が得られるという特徴があり、前述した注意点はあがあるが、有効活用されることを切望している。また、内視鏡で確認した*H. pylori*感染胃炎が保険収載され、国民総除菌可能時代になったわが国において、予防と検診を総括した胃癌撲滅対策が期待される。

その私案を図4に示す。まず、若年者（10歳代）で尿中抗体を用いた*H. pylori*感染スクリーニングを行い、陽性者には¹³C-UBTで感染を確認し、除菌治療のメリット・デメリットについて十分インフォームドコンセントした上で除菌治療を行い、¹³C-UBTで除菌判定を行う。成人においては、40歳頃ABC分類を行い、*H. pylori*未感染と判断したA群についてはその後の胃癌検診の対象から除外する。B群とC群については、胃癌の有無をチェックするため内視鏡を行う。そして、胃癌が発生していないことと*H. pylori*感染胃炎の存在を確認し、十分な

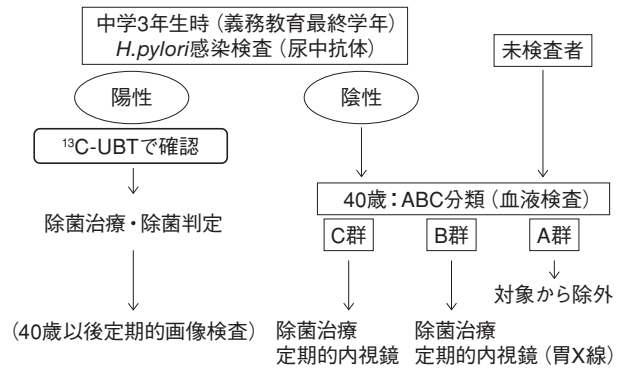


図4 胃癌撲滅に向けた予防と検診

インフォームドコンセントのうえで除菌治療を行う。除菌成功後の定期的画像検査については、医療による内視鏡が最適と考えるが、胃X線検査など胃癌検診も活用すべきであろう。

おわりに

*H. pylori*感染と胃癌発生の関連が明らかになり、胃癌について二次予防（胃癌検診）に加え、1.5次予防（*H. pylori*除菌）を広く行うことが可能となった。また、除菌治療は次の世代への一次予防にも繋がるであろう。ただし、*H. pylori*除菌の過信は禁物であり、科学的検証を積み重ねて更なる証拠を示さなければならず、一般市民が正しく理解するための啓発活動も重要である。

文献

- 1) Warren JR & Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* **321**: 1273-1275, 1983.
- 2) 井上和彦: 胃癌検診の過去・現在・未来. *人間ドック学会誌* **24**(Suppl.): 34-38, 2010.
- 3) 井上和彦: ABC分類(胃の'健康度'評価、胃癌リスク診断)の基本と問題点. *日本ヘリコバクター学会誌* **13**: 64-68, 2012.
- 4) Forman D, Newell DG, Fullerton F et al.: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer. *BMJ* **302**: 1302-1305, 1991.
- 5) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al.: *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric carcinoma. *N Eng J Med* **325**: 1127-1305, 1991.
- 6) Nomura A, Stemmerman GN, Chyou P, et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Eng J Med* **325**: 1132-1136, 1991.

- 7) WHO. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenetic Risks to Humans, IARC Scientific Publ No.61 pp. 218-220. Lyon, France: IARC: 1994.
- 8) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al.: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med **345**: 784-789, 2001.
- 9) Matsuo T, Ito M, Takata S, et al.: Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. Helicobacter **16**: 415-419, 2011.
- 10) 井上和彦、藤澤智雄、千貫大介、串山義則: 胃癌発生の胃粘膜-人間ドックにおける内視鏡検査からの検討-。胃と腸 **44**: 1367-1373, 2009.
- 11) Kamada T, Hata J, Tanaka A, et al.: Nodular gastritis and gastric cancer. Dig Endosc **18**: 79-83, 2006.
- 12) Nishibayashi H, Kanayama S, Kiyohara T, et al.: *Helicobacter pylori*-induced enlarged-fold gastritis is associated with increased mutagenicity of gastric juice, increased oxidative DNA damage, and an increased risk of gastric carcinoma. J Gastroenterology and Hepatology **18**: 1384-1391, 2003.
- 13) Kimura K & Takemoto T: An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. Endoscopy **3**: 87-97, 1969.
- 14) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al.: Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. Gastroenterol Jpn **22**: 133-141, 1987.
- 15) Miki K, Ichinose M, Kawamura N, et al.: The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. Jpn J Cancer Res **80**: 111-114, 1989.
- 16) 井上和彦: 人間ドックにおけるペプシノゲン法-人間ドック内視鏡検査との同時検討から。ペプシノゲン法(三木一正編), p69-75, 医学書院, 1998.
- 17) 井上和彦: ペプシノゲン法の近年の研究動向・ヘリコバクターピロリ菌とペプシノゲン法-総合健診での検討-。ペプシノゲン法(三木一正編), p196-200, 医学書院, 1998.
- 18) 井上和彦、谷 充理、吉原正治: 血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の'健康度'評価-同日に行った内視鏡検査を基準として-。日本消化器集団検診学会雑誌 **43**: 332-339, 2005.
- 19) 井上和彦、谷 充理、吉原正治: 血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の'健康度'評価-翌年度以降に発見された胃癌および胃腺腫の検討から-。日本消化器集団検診学会雑誌 **43**: 442-448, 2005.
- 20) 井上和彦、吉原正治: 血清ペプシノゲンとヘリコバクター抗体を用いた胃癌危険度診断-胃癌検診の近未来像も含めて-。日本がん検診・診断学会誌 **15**: 148-152, 2008.
- 21) Inoue K, Fujisawa T, Haruma K: Assessment of degree of health of the stomach by concomitant measurement of serum pepsinogen and serum *Helicobacter pylori* antibodies. Int J Biol Markers **25**: 207-212, 2010.
- 22) 井上和彦、藤澤智雄: 血液検査による胃癌危険度評価を基盤とした検診システムの提案. 消化器科 **49**: 320-325, 2009.
- 23) 井上和彦、藤澤智雄、西 隆司、ほか: ABC分類の有用性と問題点-ペプシノゲンの正常値の検討も含めて-。Helicobacter Research **15**: 422-427, 2011.
- 24) 井上和彦、笹島雅彦、乾純和、ほか: 胃の'健康度'評価(ABC(D))分類における*Helicobacter pylori*除菌後例の表記に関する提案. 日本ヘリコバクター学会誌 **14**: 18-23, 2012.
- 25) Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K, et al.: Changes in 12-year first-line eradication rate of *Helicobacter pylori* based on triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. J. Clin. Biochem. Nutr. **47**: 53-58, 2010.
- 26) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al.: Effect of *Helicobacter pylori* infection on subsequent development of cancer after endoscopic resection of gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **6**: 639-642, 1997.
- 27) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al.: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early cancer: an open-label, randomized controlled trial. Lancet **372**: 392-397, 2008.
- 28) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al.: Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. J. Gastroenterol. **42**(Suppl. XVII): 21-27, 2007.
- 29) Nozaki, Shimizu N, Ikehara Y, et al.: Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Sci **94**: 235-239, 2003.