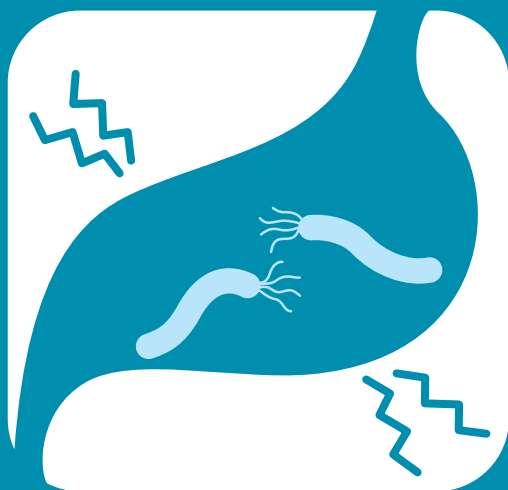


胃に棲む細菌 ピロリ菌



東北大学保健管理センター

平成 15 年

目 次

はじめに.....	1
ピロリ菌の発見.....	2
胃炎との関連を 証明するための人体実験.....	4
除菌療法による潰瘍再発抑制.....	5
ピロリ菌の特徴・謎.....	7
ピロリ菌と胃癌の関連.....	10
おわりに.....	11
参考文献.....	12

胃に棲む細菌ピロリ菌

東北大学保健管理センター

助教授 大原 秀一

はじめに

胃は摂取した食物中の栄養素が小腸で吸収しやすくするように、食べた食物を細かく分解し（消化作用）小腸に送り出す働きをしています。この胃の代表的な病気として胃潰瘍、胃炎があり、胃潰瘍は胃粘膜に欠損が生じる病気で、空腹時の腹痛が典型的な症状であり、時には出血し吐血や下血を来し、また胃壁に穴が開き（穿孔）急性腹膜炎などの重篤な状態となる場合もあります。潰瘍は胃のすぐ肛門側の十二指腸にも好発します。近年では潰瘍は胃酸を抑えるような薬剤により治癒させる事は比較的容易となってきましたが、一度治った潰瘍がその後も頻回に再発を繰り返す事が大きな問題でした。胃炎は文字通り胃粘膜に炎症が起きている状態ですが、それ自体は無症状の場合が多いのが一般的ですが、胃炎が長期持続すると、胃酸などを分泌する胃腺が消失してくる萎縮性胃炎の状態となり、この萎縮性胃炎が胃癌の発生に關与していると考えられています。胃潰瘍、萎縮性胃炎は世界的に見ても日本人に多い疾患ですが、その原因は明らかではなく、萎縮性胃炎は加齢現象の一つとも考えられてきました。

ピロリ菌の発見

胃では先に述べた食物の消化のために強い酸（胃酸）が分泌されており、この強い酸は殺菌効果もあるため、体外から病原性のある細菌が消化管内に浸入するのを防ぐ働きもあります。よって長い間、胃の中には細菌は存在しないとされてきました。一方、以前からヒト胃粘膜に細菌が存在する事を顕微鏡的に示す報告も見られていましたが、細菌の存在の証明に必要な体外における細菌の培養が成功した事実はなく、胃酸の殺菌作用と相まって、胃内は無菌と信じられ、胃内の細菌と報告された物は、ゴミか、たまたま口などから胃内に入り込んだ細菌を観察しているに過ぎないとの考えが通説とされてきました。

オーストラリアの細菌学者の Warren と当時医学生であった Marshall も胃内の細菌に興味をもって研究していました。彼らも胃炎患者から採取した胃粘膜組織に細菌が見られる事には気づいており、その細菌の培養を成功させようと日々努力していましたが、失敗の連続でした。ある時、彼らは患者から採取した胃粘膜組織をこれまでと同様に培養器の中に入れてそのまま、その存在を忘れ、イースターの休暇に入ってしまった。5日後休暇から戻った彼らは、培養器に放置したままの検体の事を思い出して取り出して見たところ、驚く事に目的としてきた細菌の培養に成功しており、これが世界で初めて胃内細菌の存在の証明となりました。結局、本細菌の培養には従来から知られていた一般の細菌の培養に必要な48時間の培養時間の2倍以上の培養時間が必要であり、休暇という偶然が生み出した発見ともい

えます。これが1982年のことでありました¹⁾。当初この細菌は *campylobacter pylori* と名づけられましたが、その後現在の *Helicobacter pylori* (以下ピロリ菌) と改名され、この発見を契機にピロリ菌に関する臨床的、基礎的な研究が多方面から行われるようになり、本細菌は慢性胃炎を有する患者や十二指腸潰瘍患者の胃粘膜に非常に高率に生息する事が明らかとなってきました(写真1)。

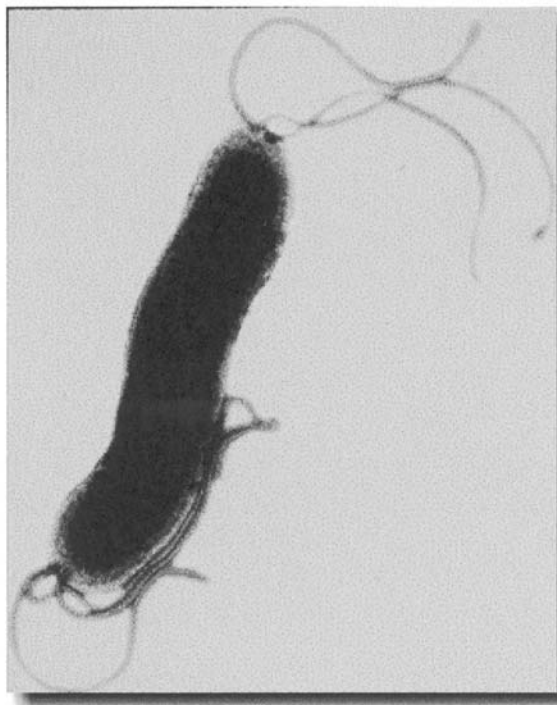


写真1. ピロリ菌 数本の鞭毛を有する螺旋状桿菌

従来原因が特定されていなかった胃炎の原因がピロリ菌という細菌による感染症の一つであるらしいという話題は一部の研究者の間では注目されましたが、当初はその関連を疑問視傾向にありました。それは、ある病気が特定の細菌による感染症である事を確実に証明するためには、その細菌が感染する事により間違いなくその病気が発症し、さらにその細菌を取り除く事でその病気が治癒する事を証明する必要がありました。そこで、ほぼ時を同じくして、Morris という研究者とピロリ菌発見者の一人である Marshall 自身が、自らピロリ菌を経口的に摂取する事で真に胃炎が発症するかという人体実験の手法を実行しました。何回かの試みの後、結果的に2人ともピロリ菌摂取数日後に腹痛と嘔気などの症状がみられ、内視鏡検査により菌摂取前にはみられなかったピロリ菌の胃粘膜への生着と急性胃炎発症が確認されました²⁾。その後2人とも経過観察により、自覚症状は初期のみで消失したものの、内視鏡検査と胃粘膜の組織検査により慢性胃炎の状態が長期に渡り持続する事も確認されました。その後両者ともこの菌を除去する(除菌)ために種々の抗生物質を中心とした治療を試みましたが、当然当時はまだこの細菌の除菌治療法も確立されておらず、最終的に除菌に成功するにはかなりの日時を費やしたとされています。この人体実験により、ピロリ菌と胃炎との関連がほぼ間違いの無い事実として広く認められるようになってきました。

除菌療法による潰瘍再発抑制

慢性胃炎とともにピロリ菌感染率が高い事が明らかとされた十二指腸潰瘍に関しても衝撃的な事実が発表されました。先にも述べたように、胃潰瘍や十二指腸潰瘍は、薬物療法の進歩により潰瘍自体を治癒させる事は比較的容易になってきていました。しかし、一旦直った後治療を中止すると、多くの場合また潰瘍の再発が起こってしまう事が最大の問題であり、このため潰瘍の再発を防止するために治癒後も薬物療法を長期に継続する維持療法を続ける必要がありました。これに対し、1987年にピロリ菌陽性の十二指腸潰瘍で抗生物質などの組合せによる除菌療法を行ったところ、維持療法を行わず全ての治療を中止しても潰瘍の再発が著明に抑制される事が報告されました。胃潰瘍や十二指腸潰瘍という病気は、紀元前からその発生が記載されている非常に古くから知られている病気であり、胃酸がその重要な原因と考えられ、それまでも多くの研究者が胃酸と潰瘍に関する研究を行ってきていました。その潰瘍がピロリ菌という細菌を取り除く事でほぼ完全に治すことができるという報告に対し、多くの研究者は疑いの思いを持ち、半信半疑でこの報告の追試が行われました。その結果多くの研究が潰瘍の再発防止にピロリ菌の除菌療法が有効であるとの結論となり、欧米においては1990年台にピロリ菌陽性の消化性潰瘍は除菌療法を行うべきであるとの勧告が出され、消化性潰瘍の治療としてのピロリ菌除菌療法は世界的に普及し始めました³⁾。日本においても、欧米に若干の遅れはあったものの、消化器を専門としている研究者の

間では除菌療法の有効性が広く認められるようになってきました。しかし、ご存知のように日本の医療は保険診療という制度の上に成り立っており、除菌療法を一般の患者さんに広く行っていくためには除菌療法が保険診療として認められる必要がありました。よって消化器の学会などを中心に、国に対して消化性潰瘍に対する除菌療法をできるだけ早期に保険診療として認可するよう働きかけていましたが、安全性の問題などを国内で新たに臨床試験という形で確認する必要などのために早急な認可は不可能でした。よってこの間は、どうしても除菌療法が必要な患者さんに対しては、大学病院などの研究施設の研究費や患者さんの自己負担により除菌療法を行うという事が数年間の間行われていました。そしてやっと2000年12月に日本でも消化性潰瘍に対する除菌療法が保険認可され、それまで消化性潰瘍に悩まされていた患者さんに対し広くこの治療法を行う事ができるようになりました。除菌に用いられる薬剤に関しては、これまでいろいろな薬剤が試されてきましたが、現在では胃酸分泌を抑えるプロトンポンプ阻害剤という薬剤にアモキシシリンとクラリスロマイシンという2種類の抗生物質を加えた3種類の薬剤を7日間服用する方法が標準的な治療法として用いられています。

これまでピロリ菌の発見から現在の治療の状況までの概要を説明してきましたが、この間この細菌には多くの特徴や謎があることが明らかとされてきました。まずこの菌は自然界ではヒトの胃の粘膜にしか生息していない菌という特徴があります。ですからこの菌はヒトからヒトへ感染して行くものと考えられていますが、どのようにしてヒトからヒトへ感染するかはいまだ明らかではありません。この菌がヒトに感染するのは小児期が中心で、成人になってから新たに感染する事は非常に少ないと考えられています。現在世界の人口の約60%がピロリ菌に感染していると考えられています。しかし、その殆どの人が無症状の胃炎を有するのみであり、ごく一部の人のみが十二指腸潰瘍などを発症するわけですが、なぜ固体によりこのような差異が見られるかも明らかではありません。この菌の感染率に地域差が大きい事も特徴とされています。どの地域でも加齢とともに感染率が高くなる傾向にありますが、欧米などの先進国では高齢層でも比較的感染率が低いのに対し、アフリカや東南アジアなどの発展途上国では若年層から既に高い感染率であることが明らかとなっています⁴⁾(図1)。日本においては、若い世代においては欧米の先進国並みに低い感染率(20%前後)ですが、中高年層以上は発展途上国と同様に70~80%の高い感染率という特徴があります⁵⁾(図2)。これは、ピロリ菌の感染は衛生環境が大きく関与すると考えられており、現在の中高年層は、戦後の社会状況、衛生環境が不良な時期にピロリ菌が感染しやすい小児期を過ごしたた

めに全体に高い感染率であるのに対し、その後の国内の社会状況の急速な発展により、現在の若年層は小児期にも良好な社会状況下での生活を送ったために感染率が低下してきたと想像されています。

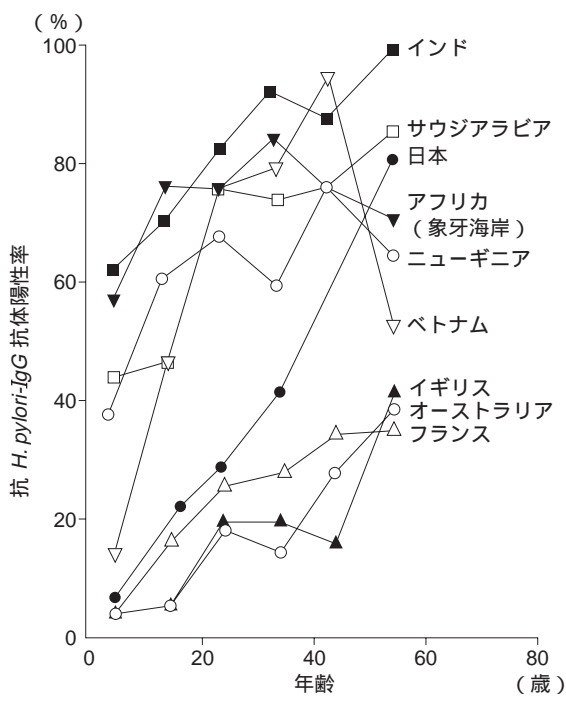


図 1 . 各国の年齢別ピロリ菌感染率(文献 4 より改変引用)

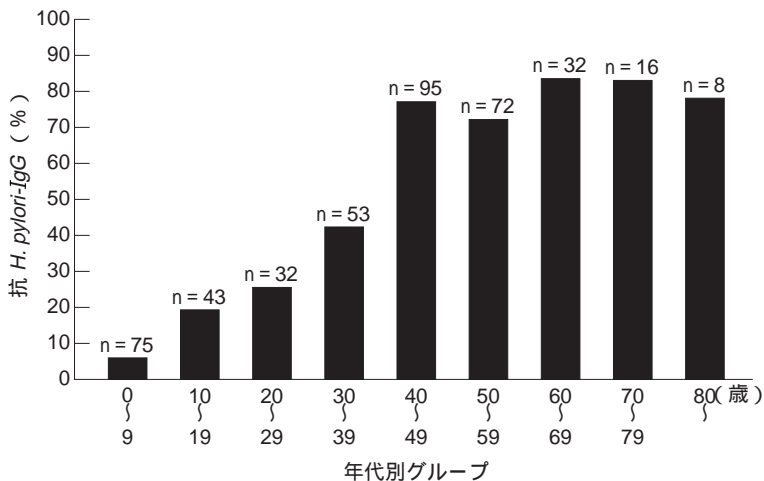


図 2 . 日本の無症候者の年代別ピロリ菌感染率

(文献 5 より改変引用)



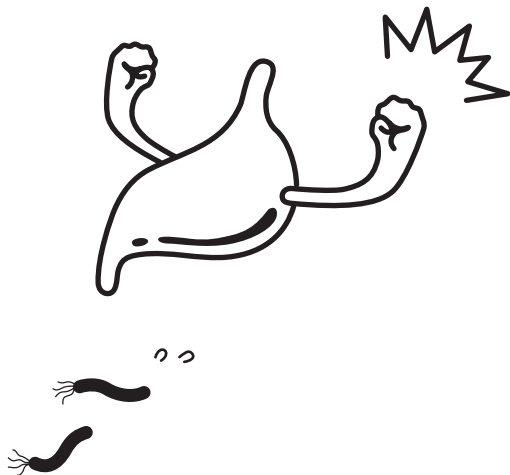
ピロリ菌と胃癌の関連

ピロリ菌で現在最も注目されているのが胃癌との関連で、世界的な胃癌多発国であるわが国では特に重要な問題です。確かに胃癌の人の9割以上がピロリ菌感染者である事、砂ネズミという動物を用いた発癌実験でピロリ菌感染が胃癌発生に関連する事などが報告されています⁶⁾。しかし、先の潰瘍と同様に多くのピロリ菌感染者のほんの一部の人にしか胃癌は発症せず、また発癌のメカニズムも全く不明です。もし、ピロリ菌と胃癌の関係が事実であれば、ピロリ菌除菌による胃癌の予防効果が期待され、現在でもわが国における死亡原因の上位にある胃癌を大幅に減らせる可能性があります。現在日本を含む世界中のいろいろな地域でピロリ菌除菌による胃癌予防に関する研究が進行中で、近い将来その結論が明らかとなる事が期待されています。



お わ り に

ピロリ菌の発見は消化器病の領域で極めて大きな発見であることは間違いありませんが、まだまだ不明な点が非常に多く残されている事も事実です。さらに近年では、血液疾患や神経系疾患などの消化器以外の疾患の中にもピロリ菌との関連が疑われる疾患も出てきており、今後の多方面での研究成果が待たれます。



参考文献

- 1) Marshal BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 16;1 (8390):1311-1315 1984
- 2) Morris A, Nicholson G. : Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 82:192-199 1987
- 3) NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. JAMA. 6;272:65-69 1994
- 4) Graham DY: Helicobacter pylori: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. J Gastroenterol Hepatol 6:105-113 1991
- 5) Asaka M, Kimura T, Kudo M et al : Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology 102:760-766 1992
- 6) Watanabe T, Tada M, Nagai H et al: Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 115:642-648 1998

平成 15 年 11 月

保健のしおり

胃に棲む細菌ピロリ菌

仙台市青葉区川内

東北大学保健管理センター

T E L 022 (217) 7 8 3 5

