

表② マイコプラズマ陽性胃炎症例

症例 番号	マイコプラズマ種	炎症 (0~3)	好中球浸潤 (0~3)	萎縮 (0~3)	化生 (0~3)	<i>H. pylori</i> (0~3)
CG 5	<i>M. faucium</i>	3	1	0	0	1
CG 13	<i>M. faucium</i>	2	1	0	0	2
CG 14	NS*	1	0	1	0	1
CG 16	<i>M. faucium</i>	2	2	0	0	2
CG 17	<i>M. faucium</i>	1	1	0	0	2
CG 20	<i>M. faucium</i>	2	1	0	0	1
CG 28	<i>M. salivarium</i>	1	0	1	0	2
CG 30	<i>M. faucium</i>	1	1	3	2	2
CG 31	<i>M. spermatophilum/M. salivarium</i>	1	1	3	0	1
CG 34	<i>M. orale</i>	1	0	1	0	1
CG 36	<i>M. faucium</i>	3	3	0	0	1
CG 37	NS	2	1	2	0	3
CG 41	<i>M. faucium</i>	1	2	0	0	1
CG 43	<i>M. faucium</i>	2	3	0	0	1
CG 47	NS	1	1	0	0	0
CG 53	NS	1	0	1	2	1
CG 97	<i>M. faucium</i>	3	1	2	0	2
CG 104	<i>M. fermentans/M. faucium</i>	2	2	3	0	0
CG 105	<i>M. faucium</i>	2	1	0	0	1
CG 106	<i>M. fermentans</i>	3	3	0	1	2
CG 108	NS	2	1	0	0	1
CG 111	<i>M. faucium</i>	3	3	0	0	2
CG 113	<i>M. fermentans</i>	3	3	0	0	2

* : Not sequenced

(Kwon H-J et al, 2004²⁾より改変引用)

表③ マイコプラズマ陽性および陰性症例間における炎症、好中球浸潤、萎縮、化生および *H. pylori* 菌量の比較

	probability	有意差
炎症	0.2245 ($p > 0.05$)	なし
好中球浸潤	0.0135 ($p < 0.05$)	あり
萎縮	0.4142 ($p > 0.05$)	なし
化生	0.7425 ($p > 0.05$)	なし
<i>H. pylori</i> 菌量	0.6089 ($p > 0.05$)	なし

(Kwon H-J et al, 2004²⁾より改変引用)

(組織染色陽性のこと)を調べた(表③)。PD4抗体染色陽性例は50例であり、陽性率は56%を示した。組織学的な胃癌分化度とマイコプラズマ染色性とを比較した結果、分化度I-II群、II-III群およびIII群でのマイコプラズマ陽性率はそれぞれ87%、61%および39%であり、高分化度を示す胃癌組織においてマイコプラズマ染色性が高いことが明らかにされた。加えて、慢性表層性胃炎(n=49)、胃潰瘍(n=46)および腸上皮化生(n=49)

表④ 胃癌分化度とマイコプラズマ感染との関連

分化度	総症例数	マイコプラズマ陽性症例		合計(%)
		(+)	(++)	
I-II	23	12	8	20 (87)
II-III	18	9	2	11 (61)
III	49	14	5	19 (39)
計	90	35	14	50 (56)

(Huang S et al, 2001³⁾より改変引用)

を有する患者胃粘膜におけるマイコプラズマ感染率(組織染色陽性率)が調べられた(表④)。上記疾患患者の胃粘膜における *M. hyorhinis* の陽性率は28%、37%および30%であり、胃癌患者での陽性率にくらべ低値であった。Huangら³⁾はさらに他の腫瘍性病変における同マイコプラズマの感染率についても組織染色法により評価した。大腸癌(n=58)、腺腫ポリープ(n=49)、食道癌(n=53)、肺癌(n=59)、乳癌(n=63)およびグリオー

表⑥ 胃癌患者および多種肉疾患患者におけるマイコプラズマ感染

マイコプラズマ感染				
	陰性例	陽性例	総症例数	陽性率 (%)
慢性び慢性胃炎	34	13	47	28
腸上皮化生	31	18	49	37
胃癌	32	14	46	30
胃癌	40	50	90	56
総症例数	137	95	232	41

(Huang S et al, 2001³⁾より改変引用)

マ (n=91) でのマイコプラズマ陽性率は 55%, 20%, 51%, 40% および 41% であり, 胃癌のみならず多くの腫瘍病変において *M. hyorhinis* の感染が認められた。上記の染色陽性および陰性症例, 各 3 例を選んでマイコプラズマ 16SrDNA プライマーを用いた PCR 法により, その特異性を調べた結果, PD4 染色陽性例のみが増幅バンドを複製することが確認された。本研究では *H. pylori* の感染については検討されていないため, マイコプラズマと *H. pylori* との重複感染の有無については明らかでない。

本論文では抗 *M. hyorhinis* 抗体としてモノクローナル抗体 PD4 が使用されているが, 本抗体の作製は抗原としてヒト胃癌樹立細胞株 MGC803 が用いられた⁴⁾。PD4 抗体が認識する 40 kDa 蛋白 (P40) の N 端の 16 種のアミノ酸配列は *M. hyorhinis* 由来の蛋白 P37 の N 端と同一であったことより, PD4 抗体は胃癌細胞に対する抗体ではなく, *M. hyorhinis* に対する抗体であると Huang ら³⁾ は強調する。加えて, 本抗体 PD4 はマイコプラズマ汚染胃癌 MGC803 細胞の増殖を抑制するが, マイコプラズマ非汚染同細胞の増殖を抑制しないことが記載されている³⁾。しかしながら, これらの所見は論文発表されておらず, 本研究に使用された PD4 モノクローナル抗体が *M. hyorhinis* 特異的であることは示されていない。ちなみにマイコプラズマの培養細胞へのトランスフォーム能については多くの報告があり^{5)~7)}, 胃癌とマイコプラズマ感染との関連性を評価した Huang ら³⁾⁴⁾ や Kwon らの研究²⁾ の拠り所になっている。

4. 日本人胃癌患者からのマイコプラズマ検出の試み

M. hyorhinis はブタの鼻腔や上気道など常在する細菌

である。これまでにヒトから本菌が分離されたとの報告はない。Huang ら³⁾ の胃癌組織からの *M. hyorhinis* 検出の報告は多方面より注目された。われわれは, 胃癌患者胃組織よりの *M. hyorhinis* 検出を試みた。

腫瘍性病変 (胃癌) を有する患者ならびに対照群としての非腫瘍性疾患患者由来の検体からマイコプラズマの分離および検出をおこなった。胃癌患者組織 10 検体を PPLO 液体培地で 4 週間培養し, PPLO 平板培地に滴下, さらに培養を 2 週間つづけたが, マイコプラズマ特有の目玉焼き状, 桑実状のコロニーを顕微鏡下で観察することはできなかった。また, 患者検体および, 検体を 4 週間培養した後の液体培地沈渣から DNA を抽出し, 11 菌種のマイコプラズマ属および 1 菌種のウレアプラズマ属細菌の特異的な DNA 配列を, 16S リボソーム, 23S リボソームおよびそのスペーサー領域をターゲットとした 2 段階の nested PCR 法により増幅を試みた。その結果, 2 名の患者検体からマイコプラズマ属細菌の DNA 増幅が確認されたが, 2nd PCR 法により増幅された DNA サイズの検討により, 口腔内常在菌叢の構成菌種である *M. salivarium* の可能性が考えられた。今回の胃癌患者 10 検体からは, *M. hyorhinis*, *M. fermentans*, *M. faucium* などのマイコプラズマ属細菌の検出を確認することはできなかった。

5. その他の報告 (*M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *H. pylori*)

Annagur ら⁸⁾ は 79 名の喘息患児 (男児 46 名, 女児 33 名, 年齢 5~15 歳) を対象として喘息発作と 3 種の細菌感染症 (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. pylori*) との関連性について検討を加えた (表⑥)。対象患児は喘息発

表⑥ 喘息患者における *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* および *H. pylori* 感染

	喘息患者群 (発作時) (n=37)	喘息患者群 (非発作時) (n=42)	健常者群 (n=36)	p
<i>M. pneumoniae</i>				
IgM	3 (8.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0.031
IgG	2 (5.4%)	2 (4.8%)	4 (11.1%)	0.517
<i>C. pneumoniae</i>				
IgM	5 (13.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.003
IgG	7 (18.9%)	17 (40.5%)	8 (22.2%)	0.071
<i>H. pylori</i>				
IgM	14 (37.8%)	11 (26.2%)	10 (27.8%)	0.494
IgG	12 (32.4%)	8 (19%)	6 (16.7%)	0.227

作のある患児群 (グループ 1; n=37) と喘息発作のない患児群 (グループ 2; n=42) とに分けて、それぞれの病原細菌に対する抗体陽性率を比較検討した。なお、健常児を対照群 (n=36) とした。喘息発作のあるグループ 1 の患児では抗 *M. pneumoniae* IgM 抗体および抗 *C. pneumoniae* IgM 抗体の陽性率 (8.1% および 13.5%) が喘息発作のないグループ 2 や対照群でのそれらにくらべ統計学的有意差をもって高値を示した。しかし、*H. pylori* の抗 IgM および抗 IgG 抗体陽性率について上記 3 群において有意な差は認められなかった。本研究は喘息と 3 種の病原細菌の感染との関連性を検討する目的で実施されたものであり、各患児における *H. pylori* と *M. pneumoniae* との感染状況に関するデータの提示はおこなわれていない。

H. pylori と呼吸器系疾患との関連性についての総説が報告されている⁹⁾。Rosenstock ら¹⁰⁾は 3,608 名のデンマーク成人を対象とした疫学検索の結果、慢性気管支炎が *H. pylori* 陽性女性で有意に高く発症していることを明らかにした (オッズ比 1.6; 95% 信頼区間 1.1~2.5)。Roussos ら¹¹⁾も 264 名のギリシャ人を対象として、慢性気管支炎患者 (n=144) での *H. pylori* 抗体陽性率 (83.3%) は健常人 (n=120) でのそれ (60%) にくらべ有意に高いことを報告した (p=0.007)。*H. pylori* 感染による炎症性メディエータの産生誘導が慢性気管支炎などの非特異的な炎症性病変の進展を誘導している可能性が考察された¹¹⁾。Mitchell ら¹²⁾は中国人を対象とした疫学検索の結果、結核の既往と *H. pylori* の感染率が正の相関を示すこ

とを報告した。Woeltje ら¹³⁾の 346 名の新規入院患者を対象としたコホート研究より、消化性潰瘍の既往がツベルクリンテスト陽性のリスク因子のひとつとなることが示された (オッズ比 4.53; p=0.017)。抗結核薬の投与の有無が *H. pylori* 陽性率に関与することが考えられる。Filippou ら¹⁴⁾は抗結核薬治療前の 80 名の結核患者、年齢、性、経済・社会状態をマッチさせた健常人 70 名を対象として *H. pylori* 感染と結核との関連を調べた。その結果、結核患者での *H. pylori* 陽性率は対照群での陽性率にくらべ有意に高率であった (87.5% vs 61.4%, p=0.02)。

Weiss ら¹⁵⁾は動脈硬化症患者における *H. pylori* と *M. pneumoniae* との関連についての研究結果を報告した。36 名の頸部大動脈狭窄症患者の動脈内膜切除標本を使用して、PCR 法により *H. pylori* および *M. pneumoniae* の検出をおこなった。動脈硬化性プラークにおける *M. pneumoniae* 特異的 DNA の検出率は 36.1% (13 例/36 例)、また伏在静脈および白血球での *M. pneumoniae* 特異的 DNA 検出率は 25% (9 例/36 例) および 75% (27 例/36 例) であった。一方、狭窄のない患者由来の白血球での *M. pneumoniae* 特異的 DNA の検出率は 48% (12 例/25 例) であった。それぞれの標本からの *M. pneumoniae* 特異的 DNA の検出と炎症性マーカー値 (CRP, E-selectin, ICAM-1 など) および抗 *M. pneumoniae* 抗体の検出とは相関しなかった。*H. pylori* 特異的 DNA は動脈硬化性プラーク、伏在静脈および白血球のすべてにおいて検出されなかった。これらの結果より、動脈硬化性病変の発

現には *H. pylori* よりも *M. pneumoniae* が関与することが示唆された。

おわりに

ヒトにおける *H. pylori* とマイコプラズマとの重複感染に関するいくつかの報告を紹介した。胃癌組織より高率にマイコプラズマが検出されたという Huang ら³⁾の報告は使用モノクローナル抗体の特異性が問題であると考えられる。加えて検出された *M. hyorhinis* がブタ由来のマイコプラズマであり、自験例での陰性結果とを合わせて、彼らの研究結果の再現性は低いものと想定される。ヒト慢性胃炎組織より高率 (41.1%) に各種のマイコプラズマが検出されたことは興味深い。検出されたマイコプラズマの多くは口腔由来のものであり、これらのマイコプラズマが胃内に持続感染しているという確認が必要となろう。マイコプラズマと *H. pylori* の重複感染が胃粘膜における炎症反応を促進させる可能性については今後の検討が期待される。マイコプラズマ感染と喘息発作や動脈硬化症などとの関連性が報告されているが、*H. pylori* の重複感染が病態にどんな影響を与えるかについては不明である。しかし、*H. pylori* もマイコプラズマもヒトに慢性持続感染を引き起こす病原細菌であるため、両菌の重複感染が生体に及ぼす効果については今後更なる検討が期待される。



文献

- 1) 田口晴彦, 神谷茂: マイコプラズマ肺炎の発症メカニズム. 臨床画像 23 : 642-646, 2007
- 2) Kwon H-J, Kang J-O, Cho S-H *et al* : Presence of human mycoplasma DNA in gastric tissue samples from Korean chronic gastritis patients. *Cancer Sci* 95 : 311-315, 2004
- 3) Huang S, Li JY, Wu J *et al* : Mycoplasma infections and different human carcinomas. *World J Gastroenterol* 7 : 266-269, 2001
- 4) Dong ZW, Wei SM, Mu ZY : Monoclonal antibodies against human gastric cancer. *Zhonghua Zhongliu Yanjiu* 1 : 1-6,

1989

- 5) Tsai S, Wear DJ, Shir JW *et al* : Mycoplasmas and oncogenesis : persistent infection and multistage malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 10197-10201, 1995
- 6) Zhang B, Shih JW, Wear DJ *et al* : High-level expression of *H-ras* and *c-myc* oncogenes in mycoplasma-mediated malignant cell transformation. *Proc Soc Exp Biol Med* 214 : 359-366, 1997
- 7) Feng SH, Tsai S, Rodriguez J *et al* : Mycoplasma infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells. *Mol Cell Biol* 19 : 7995-8002, 1999
- 8) Annagur A, Kendirli SG, Yilmaz M *et al* : Is there any relationship between asthma and asthma attack in children and atypical bacterial infections : *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Helicobacter pylori*. *J Trop Pediatr* 53 : 313-318, 2007
- 9) Roussos A, Philippou N, Gourgoulanis KI : *Helicobacter pylori* and respiratory disease : a review. *World J Gastroenterol* 9 : 5-8, 2003
- 10) Rosenstock SJ, Jørgensen T, Andersen LP *et al* : Association of *Helicobacter pylori* infection with lifestyle, chronic disease, body indices and age at menarche in Danish adults. *Scand J Public Health* 28 : 32-40, 2000
- 11) Roussos A, Tsimopoulos F, Anastasakou E *et al* : *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *J Gastroenterol* 37 : 332-335, 2002
- 12) Mitchell HM, Li YY, Hu PJ *et al* : Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China : identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 166 : 149-153, 1992
- 13) Woeltje KF, Kilo CM, Johnson K *et al* : Tuberculin skin test of hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18 : 561-565, 1997
- 14) Filippou N, Roussos A, Tsimopoulos F *et al* : *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Gastroenterol* 34 : 189-190, 2002
- 15) Weiss TW, Kvakan H, Kaun C *et al* : No evidence for a direct role of *Helicobacter pylori* and *Mycoplasma pneumoniae* in carotid artery atherosclerosis. *J Clin Pathol* 59 : 1186-1190, 2005

