

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Koinuma N</u>	Proposal for the breakdown of increased cancer health care cost and its improvement	Jpn J Clin Oncol	43	351-356	2013
Tamakoshi A, Ozasa K, Fujino Y, Suzuki K, Sakata K, Mori M, <u>Kikuchi S</u> , Iso H.	Cohort Profile of the Japan Collaborative Cohort Study at Final Follow-up.	J Epidemiol.			2013 (in press)
Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Wakai K, Fujino Y, Lin Y, <u>Kikuchi S</u> , Tamakoshi K, Tamakoshi A.	Obesity/weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk.	J Epidemiol.	23	139-45	2013
Osaki T, <u>Okuda M</u> , Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Yagyu K, Lin Y, Fukuda Y, <u>Kikuchi S</u> , <u>Kamiya S</u> .	Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of <i>Helicobacter pylori</i> .	J Med Microbiol.	62	761-5	2013
Lin Y, Ueda J, Yagyu K, Kurosawa M, Tamakoshi A, <u>Kikuchi S</u> .	A prospective cohort study of shift work and the risk of death from pancreatic cancer in Japanese men.	Cancer Caus Contr.			2013 (in press)
<u>菊地正悟</u>	胃がんリスク評価—ABC 分類の問題点と対策.	日本ヘリコバクター学会誌	14	53-7	2012
<u>菊地正悟</u>	特集: 胃癌の予防と治療 I. 総論 疫学の視点から実施すべき2つの胃癌予防.	日本臨床	70	1673-8	2012
<u>菊地正悟</u>	若年者除菌による胃癌予防の試み (a) 小児の <i>Helicobacter pylori</i> 感染の現状と対策.	THE GI FOREFRONT	8	22-4	2012
<u>菊地正悟</u>	H.pylori 除菌による胃癌発生予防(1) H.pylori 除菌による胃がん予防のこれまでと我が国の今後の胃がん対策.	臨床消化器内科	27	269-75.	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
菊地正悟	日本における <i>Helicobacter pylori</i> の疫学.	Helicobacter Research	16	375-7	2012
Asaka M..	A new approachi for elimination of gastric cancer deaths in Japan.	International J of Cancer	152	1272-1276	2012
Okuda M, Kamiya S, Booka M, Kikuchi S, Osaki T, Hiwatani T, Maekawa K, Fukuda Y	Diagnostic accuracy of urine-based kits for detection of <i>Helicobacter pylori</i> antibody in children.	Pediatrics Internal			2013 (in press)
Osaki T, Matsuki T, Asahara T, Zaman C, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Woo T D.H, Nomoto K, Kamiya S.	Comparative analysis of gastric bacterial microbiota in Mongolian gerbils after long-term infection with <i>Helicobacter pylori</i> .	Microbial Pathogenesis	53	12-18	2012
Yonezawa H, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Zaman C, Woo TD, Takahashi M, Matsubara S, Kawakami H, Ochiai K, Kamiya S.	Destructive effects of butyrate on the cell envelope of <i>Helicobacter pylori</i> .	J Med Microbiol.	61	582-589	2012
大崎敬子、米澤英雄、花輪智子、蔵田 訓、ザマンシンシア、神谷 茂	<i>Helicobacter pylori</i> の環境中での生存条件についての検討	無菌生物	42(2)	66-68	2012
Zaman Cynthia, 神谷 茂	スナネズミ胃内細菌とヘリコバクター・ピロリとの微生物生態学に関する研究	日本臨床微生物学雑誌	14(1)	69-70	2012
Yamada K, Sugiyama T, Mihara H, Kajiura S, Saito S, Itaya Y, Yamawaki H, Ando T, Kudo T, Hosokawa A, Okuda M, Fukunaga K, Akada JK, Nakazawa T.	Fragmented CagA Protein is Highly Immunoreactive in Japanese Patients.	Helicobacter.	17	187-92	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okuda M, Yamamoto N, Fukuda N, Maekawa K, Kusaka T, Hashimoto M, Kotake J, Koizuka H, Fukuda Y.	Effect of ecabet sodium treatment on urea breath test and stool antigen tests in volunteers with <i>Helicobacter pylori</i> infection.	J Gastroenterol Hepatol.	Suppl 3	100-2	2012
奥田真珠美, 坊岡美奈, 辻知見, 檜皮谷朋子, 前川講平, 菊地正悟, 福田能啓.	小児・若年者の <i>Helicobacter pylori</i> 感染率と感染経路: 胃癌予防のために小児科医がすべきこと	Helicobacter Research	16	288-293	2012
奥田真珠美, 坊岡美奈, 辻知見, 西岡隆文, 前川講平, 高木信明, 福田能啓.	<i>Helicobacter pylori</i> 感染症の診断と治療.	小児内科	44	881-885	2012
Muraki Y, Enomoto S, Iguchi M, Fujishiro M, Yahagi N, <u>Ichinose M</u>	Management of bleeding and artificial gastric ulcers associated with endoscopic submucosal dissection.	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy	4	1-8	2012
Moribata K, Kato J and <u>Ichinose M</u>	Microcoil slipping out of the gastric varices.	Clin Gastroenterol Hepatol	10	e53	2012
Fukatsu K, Ueda K, Maeda H, Yamashita Y, Itonaga M, Mori Y, Moribata K, Shingaki N, Deguchi H, Enomoto S, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Kato J, <u>Ichinose M</u>	A case of chronic pancreatitis in which endoscopic ultrasonography was effective in the diagnosis of a pseudoaneurysm.	Ichinose M. World J Gastrointest Endosc	4	335-338	2012
Shigematsu Y, Niwa T, Yamashita S, Taniguchi H, Kushima R, Katai H, Ito S, Tsukamoto T, <u>Ichinose M</u> , Ushijima T	Identification of a DNA methylation marker that detects the presence of lymph node metastases of gastric cancers.	Oncol Lett	40	268-274	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Niimi K, Fujishiro M, Goto O, Kodashima S, Minatsuki C, Hirayama I, Mochizuki S, Ono S, Yamamichi N, Kakushima N, <u>Ichinose M</u> , Koike K	Prospective single-arm trial of two-week rabeprazole treatment for ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection.	Dig Endosc	24	110-116	2012
Yamamichi N, Oka M, Inada K, Konno-Shimizu M, Kageyama-Yahara N, Tamai H, Kato J, Fujishiro M, Kodashima S, Niimi K, Ono S, Tsutsumi Y, <u>Ichinose M</u> , Koike K	Rebamipide induces dendritic cell recruitment to N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)-exposed rat gastric mucosa based on IL-1 β upregulation.	Biochem Biophys Res Commun	424	124-129	2012
Enomoto S, Watanabe M, Yoshida T, Mukoubayashi C, Moribata K, Muraki Y, Shingaki N, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Kato J, Fujishiro M, Oka M, Mohara O, <u>Ichinose M</u>	Relationship between vomiting reflex during esophagogastroduodenoscopy and dyspepsia symptoms.	Dig Endosc	24	325-330	2012
Itonaga M, Ueda K, <u>Ichinose M</u>	Phlegmonous gastritis caused by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA).	Dig Endosc	24	488	2012
Muraki Y, Enomoto S, Iguchi M, Niwa T, Maekita T, Yoshida T, Moribata K, Shingaki N, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Tamai H, Kato J, Fujishiro M, <u>Ichinose M</u>	Diazepam during endoscopic Submucosal dissection of gastric epithelial neoplasias.	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy	4	80-86	2012
Nanjo S, Asada K, Yamashita S, Nakajima T, Nakazawa K, Maekita T, <u>Ichinose M</u> , Sugiyama T, Ushijima T	Identification of gastric cancer risk markers informative among individuals with past H. pylori infection.	Gastric Cancer	15	382-388	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kim JG, Takeshima H, Niwa T, Rehnberg E, Shigematsu Y, Yoda Y, Yamashita S, Kushima R, Maekita T, <u>Ichinose M</u> , Katai H, Park WS, Hong YS, Park CH, Ushijima T	Comprehensive DNA methylation and extensive mutation analyses reveal an association between the CpG island methylator phenotype and oncogenic mutations in gastric cancers.	Cancer Lett	330	33-40	2012
Tamai H, Moribata K, Mori Y, Shingaki N, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Kato J, <u>Ichinose M</u>	Low-dose pegylated interferon-alpha-2a monotherapy in elderly and/or cirrhotic patients infected with hepatitis C virus genotype-2 or genotype-1 low level infection.	Hepatol Res		1-7	2012
Maekita T, Kato J, Nakatani Y, Enomoto S, Kayama T, Tsuji M, Nakaya T, Muraki Y, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Iguchi M, Tamai H, <u>Ichinose M</u>	Usefulness of a continuous suction mouthpiece during percutaneous endoscopic gastrostomy: A single-center, prospective, randomized study.	Dig Endosc		1-6	2012
Moribata K, Tamai H, Shingaki N, Mori Y, Shiraki T, Enomoto S, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, <u>Ichinose M</u> .	Ultrasonogram of hepatocellular carcinoma is associated with outcome after radiofrequency ablation.	World J Hepatol	4(12)	374-381	2012

「研究成果の刊行に関する別刷り」

最新医学 別冊

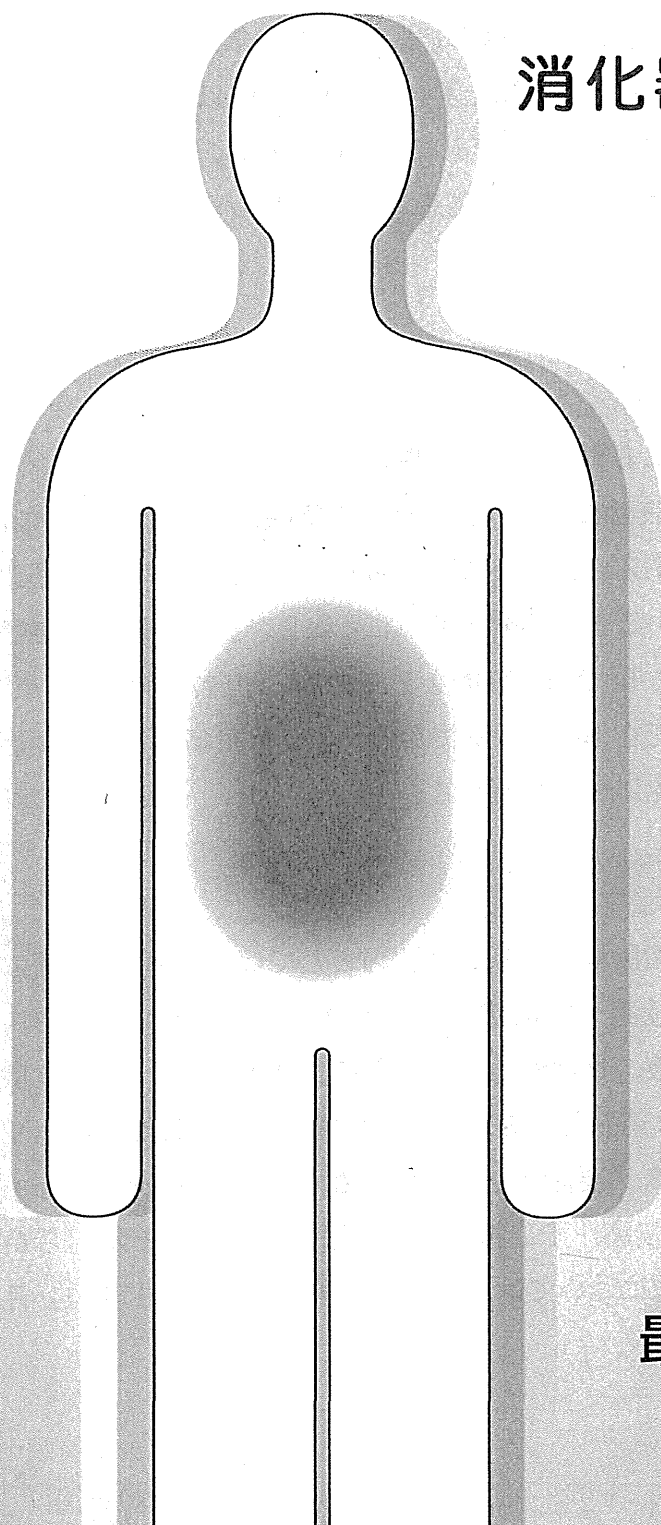
新しい診断と治療のABC 6

消化性潰瘍

改訂第2版

消化器 1

編集 浅香 正博



最新医学社

第1章

概論・疫学

疫学

要旨

我が国の患者数は、胃潰瘍では年齢とともに増加し、十二指腸潰瘍では40歳まで漸増、それ以上で横ばいで、全体に胃潰瘍>十二指腸潰瘍である。1996年以降は両疾患とも減少している。死亡率は、両疾患とも年齢とともに上昇する。1969年以降は、胃潰瘍では1989年から1999年にかけての微上昇を除いて低下しているのに対し、十二指腸潰瘍では低下/横ばい、微上昇、横ばいとなっている。胃潰瘍患者では胃がんリスクが高い。

はじめに

消化性潰瘍である胃潰瘍と十二指腸潰瘍は、胃酸やペプシンなどの作用で、粘膜の表面に傷がつき、粘膜下組織が露出する疾患である。両者は共通点もあるが、異なる面もある。消化性潰瘍には、罹患を把握する制度がないこと、再発が多いことから、正確な罹患率の把握は困難である。我が国で利用可能なデータは、患者調査による患者数、人口動態による死亡率のデータである。消化性潰瘍のリスク要因、頻度とその年次変化について述べる。

リスク要因

胃潰瘍と十二指腸潰瘍のリスク要因としては、喫煙¹⁾、飲酒、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、ステロイド系薬剤、精神的ストレス、長時間の空腹、などがある。ほかに、高塩食品²⁾、熱い食事や強い香辛料などによる胃粘膜の傷害や、胃酸の分泌を促進するホルモンの過剰などもリスク要因となる。胃に生息する *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が胃潰瘍・十二指腸潰瘍の原因であることが明らかとなり、これらの疾患については、*H. pylori* の除菌が2000年11月から保険適用となった。

● キーワード

有病率

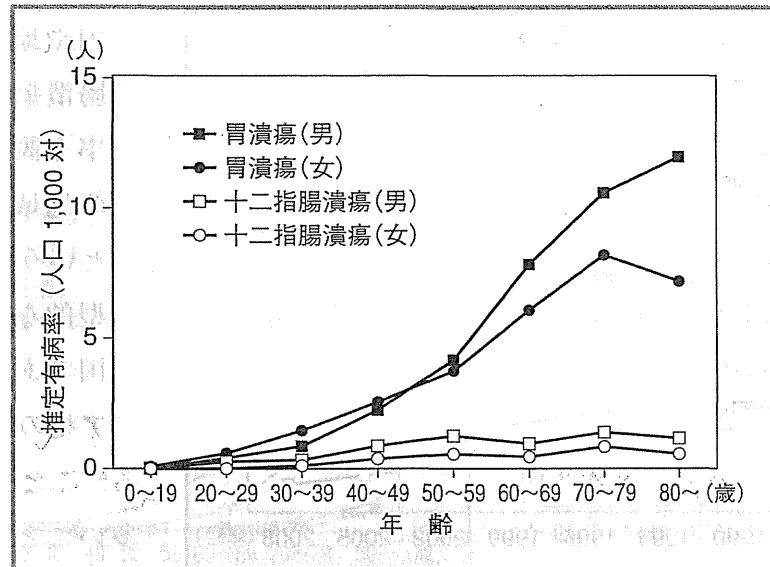
死亡率

胃がん

膵がん

Helicobacter pylori

図1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の性年齢階級別推定有病率 (2008年)

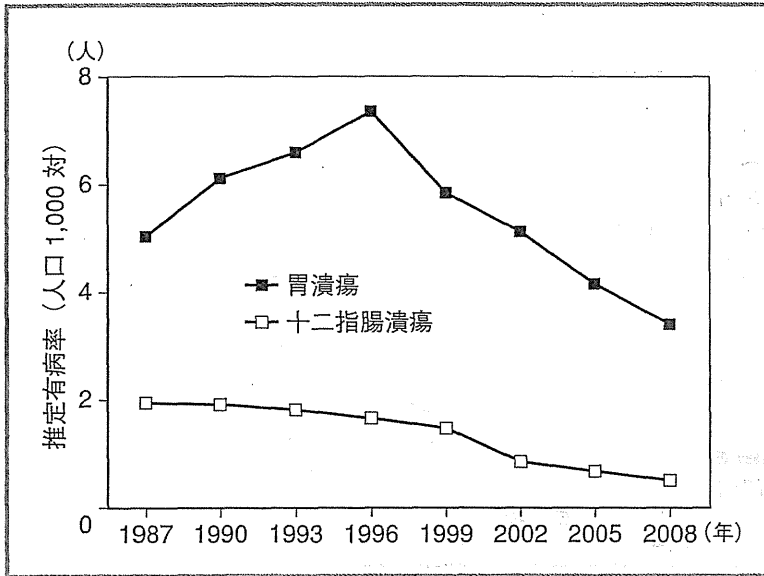


有病率

患者調査²⁾は、詳細な調査を3年ごとに厚生労働省が医療機関を対象に実施するものである。医療機関の診断であるので、病名は比較的信頼性が高いとされている。患者調査から推定した胃潰瘍と十二指腸潰瘍の患者総数を人口で割った有病率 (prevalence) の性年齢分布を図1に、年次変化を図2に示す。患者総数は、胃潰瘍と十二指腸潰瘍の病名で、調査時点で医療機関を受診している患者の総数を推定したものである。病気であっても入院もしくは通院中でない場合にはカウントされないため、患者数÷人口は有病率 (病気を罹っている人の数÷人口) とは厳密には多少異なるが、ここでは患者数÷人口を有病率とする。我が国では人口に大きな変化がないので、図2の年次変化は患者数の変化と並行していると考えてよい。なお、年齢調整を行っていないため、高齢化する人口構成の影響は除かれていない。

我が国では、有病率は胃潰瘍>十二指腸潰瘍である。胃がんは、十二指腸潰瘍患者では少なく、胃潰瘍患者に比較的多いことが報告されている³⁻⁵⁾。これは、十二指腸潰瘍は胃がんのリスクとならない前庭部胃炎を伴うことが多いのに対し、胃潰瘍は胃全体が炎症を起す汎胃炎や体部胃炎という、胃がんの発生のリスクが高い病変を伴うことが多いことによると考えられている⁴⁾。なお、十二指腸潰瘍を引き起す *H. pylori* 感染が膵がん発生のリスクを高めることが、米国での研

図2 胃潰瘍、十二指腸潰瘍推定有病率の年次変化



2008年の年齢別の分析では、胃潰瘍が男女共、女性の80歳以上を除いて年齢とともに上昇しているのに対し、十二指腸潰瘍では40歳以上ではほぼ横ばいである。胃潰瘍は胃粘膜の防御因子の弱体化によって発生するとされているので、長期間の *H. pylori* による炎症や加齢による影響が大きいために年齢が影響すると考えられる。一方、十二指腸潰瘍は攻撃因子であるペプシンや酸分泌の過剰が原因とされているので、年齢との関連が比較的弱いと考えられる。1990年頃には、40歳以上では胃潰瘍が、40歳未満では十二指腸潰瘍が高いという報告⁹⁾があるが、2008年では全体に胃潰瘍のほうが高い。

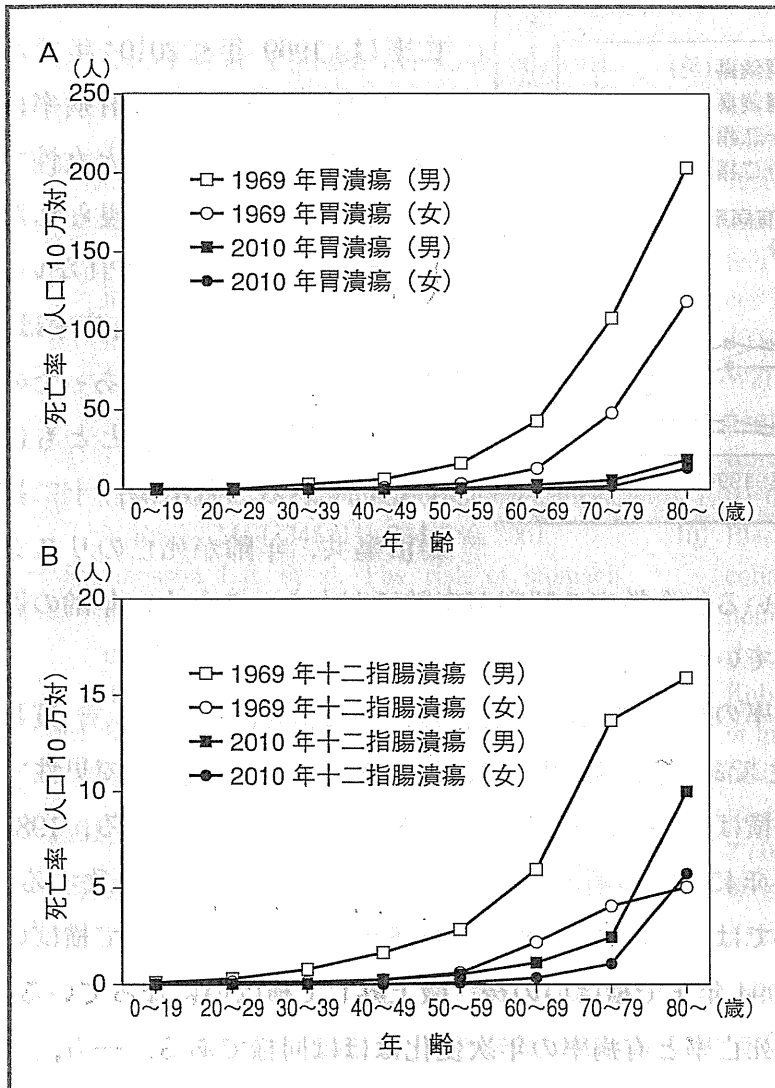
男女を比較すると、胃潰瘍では50歳未満では男性<女性で、50歳以上では男性>女性である。十二指腸潰瘍では一貫して男性>女性となっている。両疾患とも50歳以上で男性に多いことは、喫煙などの生活習慣の影響が考えられる。胃潰瘍が50歳未満で女性に多いことは、可能性としてホルモン環境の違いが考えられる。

年次推移を見ると、十二指腸潰瘍は1987年以降の観察期間中一貫して漸減しているのに対し、胃潰瘍は1996年まで上昇した後に低下している。有病率は、罹患率(新規発生率)と平均罹病期間(初めて病気に罹ってから完治するもしくは死亡するまでの平均期間)にそれぞれ比例する。H₂ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬は、消化性潰瘍に有効な薬剤ではあるが、治療休止後の再発を抑制する作用は弱いので、有病率にほとんど影響しない。一方、*H. pylori* の除菌は再発

究で報告されている⁶⁾。

国や地域別に、胃潰瘍と十二指腸潰瘍の頻度の比と胃がん死亡率を調べた研究で、胃潰瘍優位の地域では胃がん死亡率が高いという報告がある⁷⁾。我が国は、典型的な胃潰瘍優位の胃がん多発国である。病原性が強い東アジア型の *H. pylori* が大部分である⁸⁾ことや、高塩食品の摂取が多いことなどが影響していると考えられる。

図3 胃潰瘍(A)、十二指腸潰瘍(B)の性年齢階級別死亡率
(1969年と2010年)



を抑制するので、除菌治療を受ける症例が多くなると消化性潰瘍の有病率は低下する。2002年に十二指腸潰瘍の有病率の低下が大きいのは、除菌の保険適用の影響が考えられる。

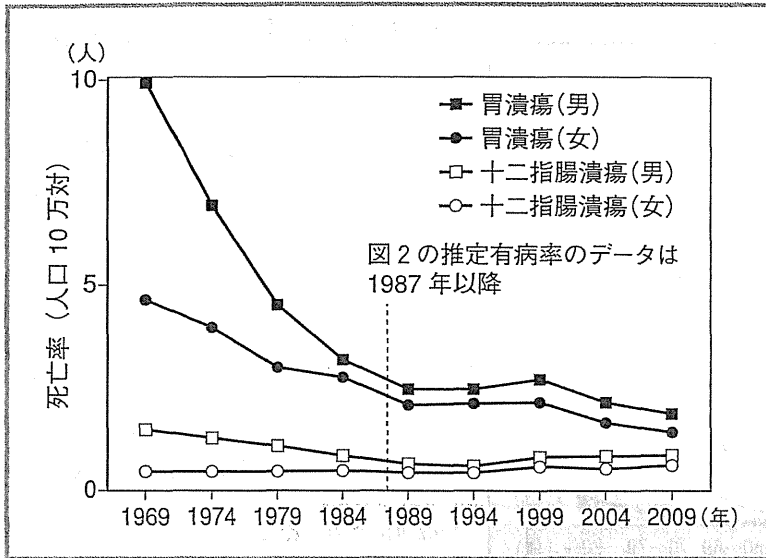
前述したように、胃潰瘍は高齢に多いことから、高齢人口の増加が1996年までの増加の一因と考えられる。1999年で大きな低下が見られる。胃潰瘍と胃癌は感染年齢が低いとリスクが高いが、十二指腸潰瘍のリスクは感染年齢と無関係という報告¹⁰⁾がある。小児期の衛生環境の改善により、感染者の感染年齢が高くなったことで1999年から胃潰瘍の有病数が低下した可能性がある。胃癌については *H. pylori* 感染の低下によると考えられる罹患率低下が、1980年代の後半から観察されている¹¹⁾。

死亡率

消化性潰瘍による死亡の多くは、出血や穿孔による。このため、消化性潰瘍に何らかの要因が加わらないと死亡に至らない。合併症、症状が弱いことなどによる受診の遅れ、診断の遅れなどの医学的な要因に加え、社会的な要因として、医療機関へのアクセスなどが影響する。このため、死亡率は消化性潰瘍全体の状況を必ずしも反映しないが、指標としての信頼性は比較的高い。

図3に1969年と2010年の年齢別死亡率¹²⁾を示す。胃潰瘍では、男性>女性で、男女共、年齢とともに上昇し、各年齢で1969年>2010年である。十二指腸潰瘍では、全体の死亡率が低いことを除け

図4 胃潰瘍、十二指腸潰瘍死亡率の年次変化



ば 80 歳未満では胃潰瘍と同様である。女性の 80 歳以上の死亡率は 1969 年<2010 年である。胃潰瘍について、有病率は 50 歳未満で男性<女性と女性で 80 歳以上での低下が観られたが、死亡率では観察されない。また、十二指腸潰瘍の有病率は、40 歳以上では横ばいであったのに対し、死亡率は年齢とともに上昇している。胃潰瘍、十二指腸潰瘍共、年齢が死亡のリスク

要因となっている。合併症の頻度が高齢ほど大きいことも、年齢の影響を大きくしていると考えられる。

図4に死亡率の年次変化を示す。胃潰瘍、十二指腸潰瘍共、一貫して男性>女性である。胃潰瘍では、1989年から1999年まで男性で漸増、女性で横ばいとなっている以外は一貫して低下している。1989年から1999年にかけての漸増は有病率の上昇と時期が一致する。十二指腸潰瘍では、男性は1994年まで低下の後、微上昇して横ばいに、女性は1994年まで横ばいの後、微上昇して横ばいになっている。胃潰瘍では、死亡率と有病率の年次変化はほぼ同様である。一方、十二指腸潰瘍では、有病率は1999年以降で漸減、死亡率は1994年に比べて微上昇後横ばいと、有病率と死亡率の変化に乖離がある。十二指腸潰瘍も死亡率は高齢ほど高いので、人口の高齢化が影響している可能性が考えられる。

文献

- 1) Kato I, et al: A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol, and diet. *Am J Epidemiol* 135 (5): 521-530, 1992.
- 2) 厚生労働省患者調査, 2008.
- 3) Take S, et al: The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 100 (5): 1037-1042, 2005.
- 4) Uemura N, et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345 (11): 784-789, 2001.
- 5) Hansson LE, et al: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 335 (4): 242-249, 1996.
- 6) Risch HA, et al: ABO blood group, *Helicobacter pylori* seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Nat Cancer Inst* 102 (7): 502-505, 2010.
- 7) Correa P, et al: The relationship between gastric cancer frequency and the ratio of gastric to duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 9 (Suppl 2): 13-19, 1995.
- 8) Azuma T: *Helicobacter pylori* CagA protein variation associated with gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol* 39 (2): 97-103, 2004.
- 9) Watanabe Y, et al: Epidemiological study of peptic ulcer disease among Japanese and Koreans in Japan. *J Clin Gastroenterol* 15 (1): 68-74, 1992.
- 10) Blaser MJ: Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 55 (3): 562-565, 1995.
- 11) Kobayashi T, et al: Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. *Gastric Cancer* 7 (4): 233-239, 2004.
- 12) 厚生労働省人口動態統計, 2011.

in patients from a major military treatment facility. Am J Infect Control 38:63, 2010

Rodriguez-Bano J et al: Long-term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive "bundle" approach. Am J Infect Control 37:715, 2009

Smith MG et al: New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. Genes Dev 21:601, 2007

151

John C. Atherton, Martin J. Blaser

Helicobacter pylori 感染症

定義

Helicobacter pylori は世界の約 50% の人々の胃に生涯にわたり持続感染する。本菌の持続感染は胃腺癌、胃粘膜関連リンパ腫組織リンパ腫 gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (胃 MALT リンパ腫, 第 91 章), 消化性潰瘍 (第 293 章) の主要な危険因子となる。*H. pylori* の除菌は消化性潰瘍の管理に革命的变化をもたらした。ほとんどの症例で永続的な完治が得られるようになった。この除菌療法はまた低分化型胃 MALT リンパ腫の一次療法でもある。*H. pylori* の除菌は胃腺癌の治療には有効ではないが、*H. pylori* の持続感染をなくすことは胃悪性腫瘍や消化性潰瘍を潜在的に予防する。一方、*H. pylori* の持続感染は食道腺癌を含む胃食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease (GERD) の合併症にある程度の効果をもたらすかもしれない。近年の研究は、*H. pylori* の持続感染がいくつかの胃外疾患の危険因子となりうるのか、気管支喘息や肥満などの近年起こってきた医学的問題に対する予防効果があるのかどうかに焦点が当てられている。

病原体

H. pylori は Gram 陰性桿菌 [訳注: らせん状形態を示すため「らせん」菌ともいわれる] であり、ヒトに少なくとも 5 万年の間、しかしおそらくは人類の全進化期間を通じて、自然のうちに持続感染してきた。本菌は胃粘液中に生息し、少数の菌は胃粘膜に付着し、おそらくごく少数の菌が粘膜をつき抜けて上皮細胞に侵入する。しかしその伝播は決して全身性のものではない。らせん状の形態と鞭毛により粘液環境下で運動性を示し、また、本菌はいくつかの耐酸機構をそなえている。最も知られたものは尿素の加水分解を触媒してアンモニアを産生することで胃酸を緩衝するウレアーゼであり、本菌での高度な発現がみられる。本菌は微好気性 (低レベルの酸素を増殖に要求する) の遅増殖性細菌であり、*in vitro* での増殖に複合増殖培地を要求する。1997 年、本菌の全ゲノム配列が報告され、この情報により本菌の生物学に関する理解は飛躍的に深まった。

胃での *Helicobacter* 感染のうち、きわめて少数の事例では *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌により、おそらく人獣共通感染症として感染が起こる。これら *H. pylori* 以外の菌種が疾患を引き起こすかどうかについては論争が続いている。免疫不全宿主において胃以外の臓器に感染するいくつかの (腸管性) *Helicobacter* 属菌は、*Campylobacter* 感染症と類似の臨床所見を伴う疾患を引き起こす。これらの菌種については第 155 章で述べられている。

疫学

H. pylori の感染率は米国やその他の先進国では成人において約 30% であるが、これに対してほとんどの途上国では 80% 以上である。米国では本菌の感染率は年齢層により異

なり、60 歳の約 50%、30 歳の約 20%、小児の 10% 未満に本菌の持続感染が認められる。本菌は通常小児期に感染がみられる。本菌の感染と年齢との関連は、現在 60 歳の人々が子どもだった頃に現在の子よりも本菌の感染率が高かったことによる誕生・コホート効果にもとづいている。成人における自然感染や自然消滅 (除菌) はまれである。本菌の持続感染の危険因子として強く疑われているのは、密集した住環境と母親を介した感染である。現時点において先進国の小児で本菌の感染率が低い理由の少なくとも一部は、母親の感染率が低いことと抗菌薬の使用頻度が高いことである。

ヒトが *H. pylori* の唯一かつ重要な保有宿主である。小児は両親 (母親が多い) もしくは他の小児から本菌に感染することがある。本菌の伝播が糞-口または口-口経路によって高頻度で起こるか否かについては解明されていない。しかし、*H. pylori* は嘔吐物や胃食道逆流液から容易に分離培養されるが、糞便からは容易に分離培養されない。

病理と病原機序

H. pylori の持続感染は胃の組織応答を介して単核球および多形核白血球の粘膜内浸潤を伴う慢性表在性胃炎を誘導する。この「胃炎」という名称は、組織学的所見を記載する際に限って使うようにしなければならない。内視鏡的所見や臨床症状を記載する際にも使われてきたが、それらは組織学的所見や *H. pylori* の存在とは関連性がない。*H. pylori* は宿主の免疫系に過剰な刺激を与えないようさまざまな適応を行うことができるが、それでも本菌の感染はかなり持続的な免疫応答 (局所性および全身性の抗体の産生、細胞性免疫応答) を伴う。しかし、これらの免疫応答は本菌を除菌するためには十分でない。除菌が行われない理由の 1 つとして、*H. pylori* による宿主免疫系のダウンレギュレーションが考えられ、その結果、持続感染が促進される。

ほとんどの *H. pylori* 感染者は臨床症状を呈さない。人により明らかな疾患を発症したり何の症状も示さなかったりするものは、感染している菌株の相違、疾患に対する宿主の感受性の相違、環境因子の組み合わせによる。

H. pylori の病原因子のいくつかは、疾患に関連する菌株によく検出され、疾患と関連しない菌株に検出されることは少ない。本菌の *cag* 病原性アイランドは、特異的な蛋白 CagA の上皮細胞内への移行に利用される細菌性分泌装置をコードする一連の遺伝子群である。本菌の CagA 蛋白は、細胞増殖、細胞骨格および炎症性反応における変化をもたらす細胞内シグナル伝達に影響を及ぼす。胃細胞に CagA 蛋白を発現する一部のトランスジェニックマウスには胃腺癌が発生する。本分泌装置は細胞壁ペプチドグリカンの可溶性成分も胃上皮細胞内へ移行させる。可溶性成分は細胞内 emergency bacterial receptor Nod1 により認識される。可溶性成分を認識した Nod1 は炎症性サイトカインの応答を刺激し、それにより胃の炎症性反応が促進される。消化性潰瘍や胃癌の患者は、そうでない患者よりも *cagA* 陽性株の持続感染率が高い。*H. pylori* から分泌された VacA 蛋白には、いくつかの分子形態が存在する。活性の高い VacA をもつ菌株は、消化性潰瘍や胃癌のない患者よりも、これらの疾患を有する患者から高率に分離される。疾患リスクを高めることに関連するその他の細菌性因子として、BabA や SabA などの付着因子や完全には性状がわかっていない *dupA* などの遺伝子があげられる。

最も解析が進んでいる疾患の宿主要因は、自然免疫の活性化亢進に導く宿主の遺伝的多型であり、サイトカイン遺伝子、もしくは TLR などの細菌性認識蛋白をコードする遺伝子の多型が含まれる。例えば *H. pylori* 感染に反応して大量のインターロイキン (IL) 1 の産生を引き起こすような本サイトカイン遺伝子の多型をもつ本菌感染患者は、胃腺癌のリスクが高い。環境因子も病原性には重要である。喫煙は *H. pylori* 陽性者における潰瘍と癌の発症リスクを高める。高塩食や保存食は発癌リスクを高めるが、抗酸化物質やビタミン C を高濃度に含

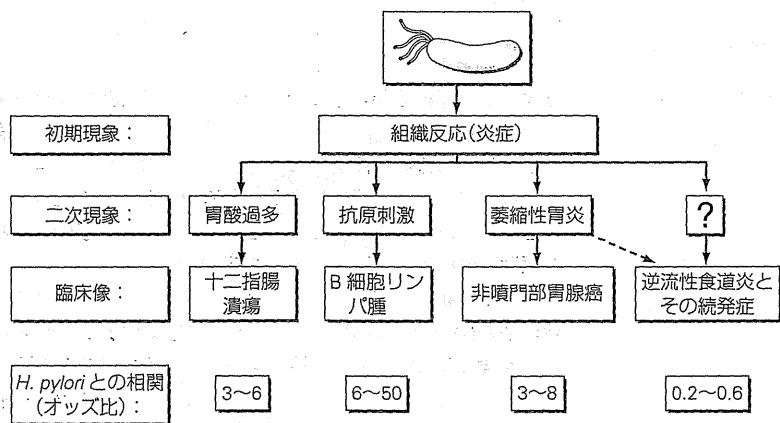


図 151-1 先進諸国のヒトにおける *Helicobacter pylori* の持続感染と上部消化管疾患との関連図。基本的に *H. pylori* 感染の成立した患者では、反応の結果、「慢性胃炎」と称される病態を呈する。宿主と特定の細菌との相互作用の性質が臨床像を決定する。*H. pylori* 感染は、消化性潰瘍、非噴門部胃癌、胃の非 Hodgkin B 細胞リンパ腫の生涯リスクを高める(いずれもオッズ比は3以上)。一方、*H. pylori* の持続感染(特に *cagA* 陽性株)が食道腺癌(ときに関連する胃噴門部癌)や Barrett 食道のような前癌病変の発症を防ぐという証拠が増加している(オッズ比は1以上)。先進国において、消化性潰瘍(非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を原因とするものを除く)および非噴門部胃癌の発生率は減少しているが、食道腺癌の発生率は急速に増加している。(MJ Blaser: Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. J Infect Dis 179:1523, 1999 より許可を得て引用)

有する食事は発癌に対して防御的に作用する。

胃の炎症パターンは疾患リスクと相関する。前庭部優位の胃炎は十二指腸潰瘍と密接に関連する。一方、汎胃炎は胃潰瘍および胃腺癌と関連する。おそらくこの差異が、なぜ十二指腸潰瘍患者では *H. pylori* に感染していても生涯胃腺癌を起こすリスクが低いのかの理由となっているのであろう。

いかに本菌の胃内持続感染が十二指腸潰瘍を引き起こすかについてはいまだ解明されていない。本菌が誘導する炎症性反応はソマトスタチン産生性 D 細胞数を減少させる。ソマトスタチンはガストリンの分泌を抑制するため、*H. pylori* 陽性者では陰性者に比べガストリンレベルは高値を示す。ガストリンの高値は食事によって刺激を受ける胃体部における胃酸分泌の亢進を引き起こし、前庭部優位の胃炎では軽い炎症を示すだけである。これがいかに十二指腸潰瘍のリスクを増加させるかについては論争中であるが、亢進した胃酸分泌は十二指腸潰瘍患者の十二指腸に検出される潜在的に胃癌に防御的に作用する胃上皮化生の形成に関連するかもしれない。十二指腸における胃上皮化生は *H. pylori* に持続感染し、その結果、炎症性反応ならびに潰瘍化が起こるかもしれない。

胃潰瘍および胃腺癌が汎胃炎や胃体部優勢型胃炎より発生するが、その病原機序については十分理解されていない。既述のホルモン変化が起こるが、胃体部における炎症は高ガストリン血症にもかかわらず胃酸分泌の低下(低酸症)を引き起こすことを意味する。通常、胃潰瘍は前庭部粘膜と胃体部粘膜の接合部に発症し、この領域において炎症は特に強い。胃癌はおそらく、DNA 損傷の蓄積と異常な上皮細胞クローンの生残に起因している。DNA 傷害は炎症細胞から派生し、たぶん低胃酸性の胃粘膜で生残する他の細菌と関連して生成される活性酸素や活性窒素などに主として起因するものと考えられる。同一患者から数年間隔で採取した胃生検材料の長期的解析により、一般的にみられる腸型 intestinal type の胃腺癌は、単純な胃炎から胃粘膜萎縮、小腸上皮化生、そして異形成という段階的な変化を経て発生することが示された。第2に、びまん性の胃腺癌は慢性胃炎だけから直接的に発症するかもしれない。

■ 臨床症状

基本的にすべての *H. pylori* 感染者に胃の組織反応が認められるが、

消化性潰瘍、胃腺癌、胃リンパ腫などの関連疾患を発症するのは *H. pylori* 感染者の 15% 未満である(図 151-1)。



世界的にみると、十二指腸潰瘍の 80% 以上と胃潰瘍の 60% 以上が *H. pylori* 感染と関連している(第 293 章)。

ただし、特に先進国においては、aspirin や非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)に起因する消化性潰瘍の割合が増加している。潰瘍形成における *H. pylori* の関与を裏づける主要なエビデンスとして、以下のものがあげられる。(1)本菌の存在は潰瘍形成の危険因子となる。(2)本菌の非存在下では非 NSAID 誘発性潰瘍はほとんど進展しない。(3)本菌の除菌は潰瘍再発率の劇的な低下をもたらす。(4)本菌をスナネズミに実験的に感染させると胃潰瘍を引き起こす。

前向き枝分かれ対照研究により、*H. pylori* 感染は遠位部(非噴門部)胃腺癌の危険因子であることが示された(第 91 章)。*H. pylori* をスナネズミに実験的に長期感染させると、胃腺癌を引き起こした。さらに頻度は高くはないが原発性胃リンパ腫は *H. pylori* 感染と強く関連する。多くの胃 B 細胞リンパ腫は *H. pylori* 抗原による刺激により順番に引き起こされる T 細胞の増殖により派生する。すなわち *H. pylori* 抗原誘導性腫瘍は本菌の除菌により完全にもしくは部分的に縮小するかもしれないが、注意深い長期のモニタリングが必要となる。

多くの患者は上部消化管症状を呈するが、胃内視鏡では正常所見を示すという、いわゆる機能性消化不良 functional dyspepsia もしくは非潰瘍性消化不良 nonulcer dyspepsia である(第 293 章)。*H. pylori* は高頻度に検出される細菌であるため、これらの患者の一部は *H. pylori* に感染している。本菌の除菌はプラセボ投与群よりもわずかに(7%)症状の軽快に導く。ただし、内視鏡検査時に寛解期の消化性潰瘍を有していたのか、それとも真の機能性消化不良である少数の患者が除菌に反応したのかは不明である。

GERD(第 292 章)、Barrett 食道(第 292 章)、食道腺癌および胃噴門部の腺癌(第 91 章)に対する *H. pylori* の防御的役割の可能性について多くの関心がよせられている。この役割に関するおもなエビデンスとして以下の2つがあげられる。(1) *H. pylori* の胃内持続感染の減少とこれらの疾患の増加とに時間的な関連がある。(2)多くの研究において *H. pylori* の感染率(特に炎症を引き起こす性状のある *cagA* 陽性株)は、これらの食道疾患患者で対照患者よりも低率である。*H. pylori* のこれらの疾患に対する防御効果を説明する機構として、*H. pylori* 誘導性の低胃酸状態があげられている。個人のレベルにおいて *H. pylori* の除菌後に GERD の症状は軽快したり、悪化したり、変わらないままであったりするため、*H. pylori* 除菌の適応がある場合に GERD を考慮して除菌の決定に影響をきたしてはならない。

その他の胃疾患の発症における *H. pylori* の役割も認識されつつある。*H. pylori* 感染は自己免疫性胃炎や悪性貧血の一次的原因かもしれないし、潜血による血液喪失および低酸状態と鉄分の吸収低下を介して患者を鉄欠乏状態にさせるのかもしれない。さらに、因果関係を示す証拠は確実なものではないが、消化管以外のいくつかの疾患も *H. pylori* 感染と関連づけられている。特発性血小板減少性紫斑病患者へ

表 151-1 *Helicobacter pylori* 検出によく使用される検査法

検査	利点	欠点
侵襲的検査(胃内視鏡生検材料を使用する)		
生検ウレアーゼ試験 組織学的検査 培養	迅速、簡便 付加的に組織学的情報が得られる 抗菌薬感受性の決定が可能	一部の市販キットでは判定に24時間を要する 感度は経験により左右され、特別な染色法を使用 感度は経験により左右される
非侵襲的検査		
血清検査	廉価で簡便であり、呼吸試験や糞便試験と同様に最近 使用した抗菌薬もしくはプロトンポンプ阻害薬の影 響を受けにくい。	除菌治療後早期の経過観察に使用することはできない。 ある種のキットは精度に劣る。すべてにおいて呼吸 試験よりも精度に劣る
¹³ C尿素呼吸試験	内視鏡的検査よりも廉価で簡便、除菌治療後の経過観 察に有用	空腹時に検査しなければならない。血液および糞便検 査ほど簡便ではない
糞便抗原検査	廉価、簡便、除菌治療後の経過観察に有用、小児にも 有用と思われる	ある種の文化・教養をもつ人からは好まれないかもし れない。特に除菌の成功を評価する際には尿素呼吸 試験よりも精度にわずかに劣る

の *H. pylori* 除菌治療に関するいくつかの小規模研究では、血小板数の改善(増加)または正常化を示したことが報告されている。潜在的に重要だが議論の余地のある問題として、*H. pylori* と虚血性心疾患ならびに脳血管疾患との関連があげられる。しかし、これら後者の関係について交絡要因が考慮に入れられた場合、その重要性は軽減する。そして多くの専門家はこの関連は原因にならないものとみなしている。最近の研究では *cagA* 陽性の *H. pylori* と小児時に発症した喘息、花粉症、アトピー性疾患との逆相関が示されている。*H. pylori* がこれらの疾患の単なるマーカーにすぎないのか、それとも同疾患の予防に必然的に随伴するのかについてはいまだ解明されていない。

圖 診 断

H. pylori の存在診断検査は以下の2種類の検査に分類できる。すなわち、上部胃腸内視鏡検査を必要とし、胃生検材料の解析にもとづく侵襲的検査法と非侵襲的検査法である(表 151-1)。胃内視鏡検査は、注意すべき症状のない消化不良の若年患者に施行されることはないが、高齢者には悪性腫瘍を除外するためによく施行される。胃内視鏡検査が行われた際、胃生検材料の最も簡便な検査は生検ウレアーゼ試験 biopsy urease test であり、大きなものなら1個、小さなものなら2個の前庭部生検材料を尿素と指示薬を含むゲルに入れることにより調べる。*H. pylori* のウレアーゼの存在は pH の変化を導き、その結果ゲルの色調変化がみられる。本変化はしばしば数分で起こるが、24時間まで反応の結果を待つことができる。胃生検中の *H. pylori* 組織学的検査もまた本菌の至適な可視化が可能な特別な染色法(Giemsa 染色変法もしくは銀染色)が使用されるならば、精度の高い検査法である。前庭部と胃体部からの生検材料が採取されれば、組織学的検査により、炎症、萎縮、上皮化生、異形成の程度とパターンを含む付加的な情報が得られる。微生物学的な培養検査はかなり特異性が高いが、*H. pylori* の分離が困難なため感度は低い。培養が成功すれば、*H. pylori* の同定は Gram 染色での典型的な形態の観察、およびオキシダーゼ、カタラーゼ、ウレアーゼ試験での陽性反応により確認できる。さらに本菌の抗菌薬感受性を決定することができ、この情報は除菌困難な症例について臨床的に有用である。ときに *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌を含む胃生検材料が採取されることがあるが、これは生検ウレアーゼ試験では弱陽性しか示さない。これらの細菌の同定には、組織標本で細長く密ならせん状をした特徴的な形態を観察する必要がある。

H. pylori の非侵襲的検査法は、内視鏡による胃癌の除外を必要としない場合には標準となっている。最も安定して信頼性の高い検査は尿素呼吸試験 urea breath test である。この簡単な検査法では、患者は非放射性同位元素 ¹³C で標識された尿素液を飲み、そのあと検査用チューブの中に息をはくだけである。*H. pylori* のウレアーゼが存在す

れば尿素は加水分解され、標識された二酸化炭素が呼気中に検出される。もう1つの試験法である糞便抗原検査 stool antigen test は、尿素呼吸試験より簡便かつ廉価な検査であるが、ある比較研究では精度の点でわずかに劣ることが報告されている。*H. pylori* 感染を確かめる最も簡便な検査は、固相酵素結合免疫測定法(ELISA)またはイムノブロット法を用いて血清中の特異 IgG 抗体レベルを測定する血清学的検査である。これらの検査法の最良のものは、他の診断法と同等の高い精度を有する。しかし、多くの市販されているキット、特に迅速簡易試験では満足できる結果が得られない。

尿素呼吸試験、糞便抗原検査、生検材料を用いた検査はすべて、除菌の成功を評価する目的で使用できる(図 151-2)。しかし、これらの検査は *H. pylori* の感染量に依存しているため、除菌治療後4週間以内に実施した場合、偽陰性が得られるかもしれない。さらにこれらの検査は、抗菌薬または bismuth 製剤による介入治療後4週間以内、もしくはプロトンポンプ阻害薬による治療の中止後2週間以内に実施した場合にも信頼性に劣る。除菌治療の経過を評価する際は、非侵襲的検査が通常選択される。しかし、胃潰瘍形成後は、潰瘍の治癒を確認したり胃癌の除外診断をするための組織診断が必要であるため、内視鏡検査が繰り返し行われる。

血清学的検査は *H. pylori* 特異的な抗体価の低下が実用に適さないほど緩徐であるため、*H. pylori* の除菌が成功したかどうかをモニターする目的には使用されない。

治療 除菌の適応疾患として最も明白なのは、*H. pylori* 陽性の胃十二指腸潰瘍と低悪性度胃 B 細胞リンパ腫である。潰瘍の存在が判明した患者では、潰瘍が現時点で活動性であるか否かを問わず、再発のリスクを減らすために *H. pylori* を除菌すべきである(図 151-2)。現在、多くのガイドラインは非侵襲的診断による十分検査されていない単純性消化不良症に対する *H. pylori* の除菌を推奨している。機能的消化不良に対する除菌治療を推奨しているガイドラインもあり、その場合、7%程度の患者が治療の恩恵を受けるとされ、これはプラセボ効果よりも高い割合である。胃癌の強い家族歴をもつ者に対して、発癌リスクを低下させることを期待して *H. pylori* の除菌治療が行われるべきである。現時点では、胃癌や消化性潰瘍の一次予防の目的で *H. pylori* の広範な住民スクリーニングや *H. pylori* の除菌は推奨されていない。これは主として *H. pylori* の除菌が胃癌のリスクを本菌に感染したことのない者における同リスクにまで低下させるかどうか明らかでないためである。現在までの大規模ランダム化比較試験(中国で実施された)の結果は7年間の追跡調査の間、本菌除菌が癌のリスクを低下させることはないことを示した。しかし、サブグ

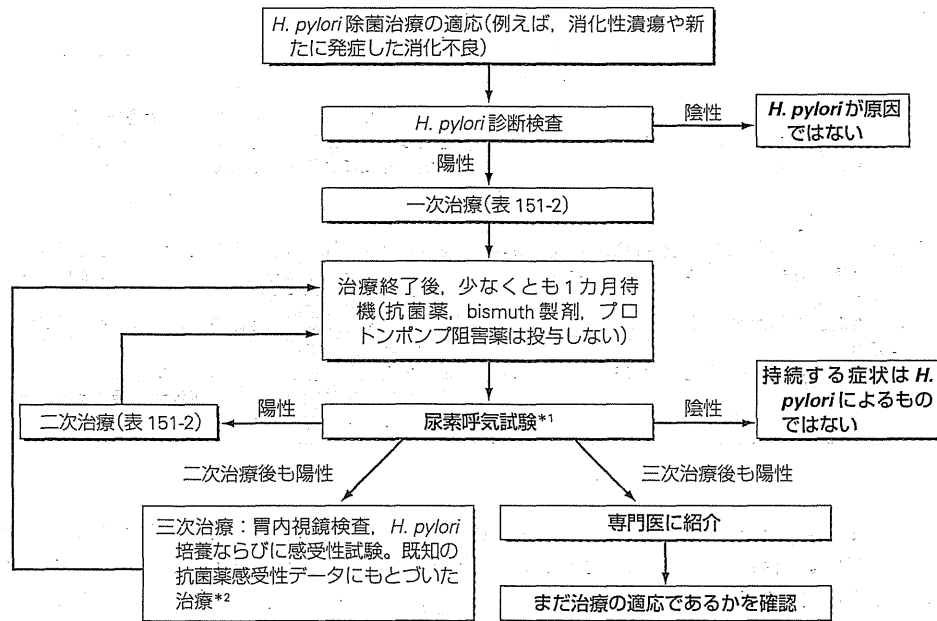


図 151-2 *Helicobacter pylori* 感染の治療のためのアルゴリズム。*1 除菌治療後の経過観察の際、尿素呼気試験の代わりに胃内視鏡検査と生検材料を用いた検査が行われることもある。これらの侵襲的検査法のおもな適応は胃潰瘍のある患者である。本疾患の場合、十二指腸潰瘍と異なり、潰瘍の治療をチェックするとともに潜在する胃癌の可能性を除外することが重要である。*2 経験的な三次除菌治療を行っている専門家もあり、そのいくつかは報告されている。

ループでの事後解析の結果、胃粘膜萎縮や腸上皮化生をもっていない参加者群での胃癌発生率の低下が示された。他の研究では本菌の除菌による胃癌リスクの低下を報告しているが、異なる患者群での本効果のサイズが不明である。さらなる大規模な前向き介入研究の結果が待たれるところである。現在、無症状の *H. pylori* 陽性者に除菌治療を行わない他の理由として以下があげられる。(1) 使用される複数の抗菌薬からなるレジメンによる副作用(高頻度にみられ、まれな症例では重症となることもある)、(2) *H. pylori* もしくは偶発的に他の共存細菌に誘導される抗菌薬耐性、(3) 健康的な人々にみられる除菌治療が

高める薬物の組み合わせの再適化に関する研究は続いており、治療対象が拡大するにつれ、また国家が地域的な抗菌薬耐性パターンや経済的なニーズに適応させた治療法を以前にも増して個別に取り扱うにつれ、ガイドラインは変化していくこととなろう。

H. pylori 除菌を成功させるための2つの重要な要因として、患者が忠実に服薬を厳守することと患者由来の *H. pylori* 菌株が耐性を獲得していない抗菌薬を使用することがあげられる。薬物の内服をときに忘れることによる除菌の失敗はよくあることで、これは metronidazole や clarithromycin への耐性獲得の原因ともなる。服薬遵守の重要

不成功に終わるのではないかと不安、(4) 平均的には *H. pylori* の除菌は GERD の症状や重症度には影響を与えないが、除菌治療後に GERD 症状を呈する人たちが明らかに一定数存在すること。

H. pylori は *in vitro* で広範囲の抗菌薬に感受性であるが、たぶん本菌の持続感染部位(ニッチ)への抗菌薬の不十分な伝達のため、単剤療法は通常成功しない。単剤療法の失敗により多剤レジメンの開発が促され、最も有効な治療法は3剤および4剤併用療法である。当初、これらのレジメンによる *H. pylori* 除菌率は90%以上を示すことが多くの研究で示された。しかし、近年重要な抗菌薬に対する耐性が以前に比べ高頻度となり、最も広く利用されているレジメンによる本菌除菌率はわずか75~80%となる傾向にある。現行の処方では、酸分泌抑制薬もしくは ranitidine bismuth citrate と2~3種類の抗菌薬の7~14日間の投与が行われている(表 151-2)。除菌率を

表 151-2 *Helicobacter pylori* の推奨除菌レジメン

レジメン(期間)	薬物 1	薬物 2	薬物 3	薬物 4
レジメン 1: OCM (7~14 日間) ^a	omeprazole ^b (20 mg, 1 日 2 回)	clarithromycin (500 mg, 1 日 2 回)	metronidazole (500 mg, 1 日 2 回)	—
レジメン 2: OCA (7~14 日間) ^a	omeprazole ^b (20 mg, 1 日 2 回)	clarithromycin (500 mg, 1 日 2 回)	amoxicillin (1 g, 1 日 2 回)	—
レジメン 3: OBTM (14 日間) ^c	omeprazole ^b (20 mg, 1 日 2 回)	bismuth subcitrate (2 錠, 1 日 4 回)	tetracycline HCl (500 mg, 1 日 4 回)	metronidazole (500 mg, 1 日 3 回)
レジメン 4 ^d : 逐次投与(5 日間 + 5 日間)	omeprazole ^b (20 mg, 1 日 2 回)	amoxicillin (1 g, 1 日 2 回)	tinidazole (500 mg, 1 日 2 回)	—
レジメン 5 ^e : OAL (10 日間)	omeprazole ^b (20 mg, 1 日 2 回)	amoxicillin (1 g, 1 日 2 回)	levofloxacin (500 mg, 1 日 4 回)	—

^a メタ分析によれば、14日間コースの除菌治療は7日間コースよりもわずかに優れている。しかし、7日間のコースがきわめて高い除菌率を有することが報告された患者群では、短期治療法が依然しばしば使用されている。

^b omeprazole は同量の他の胃酸分泌抑制薬もしくはレジメン 1 と 2 では ranitidine bismuth citrate (400 mg) で代用できる。

^c 本レジメンを支持するデータはおもに欧州より報告されており、bismuth subcitrate と metronidazole (400 mg, 1 日 3 回) を使用している。本レジメンは最も広く用いられる二次除菌レジメンである。

^d 本レジメンを支持するデータは欧州より報告されている。2種類の薬物による5日間コースが逐次的に実施されるが、最近の報告では本法には特段の利点はないことが示唆されている。4剤併用による10日間コースは成績の点で同等で、服薬遵守がより容易であろう。


^e 二次もしくは三次除菌レジメンを支持するデータは欧州より報告されている。本レジメンはキノロン系薬の使用頻度が高い場合、効果が低くなるかもしれない。理論的には、広域スペクトルの抗菌薬による治療後に *Clostridium difficile* 感染を起こしやすい患者では、本レジメンの使用を回避するのが賢明である。

[訳注: わが国では1次除菌レジメンとしてプロトンポンプ阻害薬(omeprazole 40 mg/日, 分2, または lansoprazole 60 mg/日, 分2, または rabeprazole 10 mg/日, 分2)と2種類の抗菌薬(amoxicillin 1.5 g/日, 分2, clarithromycin 400 mg/日または 800 mg/日, 分2)が使用される(保険適応あり)。また、1次除菌に失敗した患者に対する2次除菌レジメンとして、プロトンポンプ阻害薬(同上) + amoxicillin (同上) + metronidazole (0.5 g/日, 分2) が使用される(保険適応あり)。]

性を強調した指示書を患者に渡さなければならない。そして治療に伴う軽い副作用についても説明しなければならない。clarithromycin 耐性ならびに同程度ではないにせよ metronidazole 耐性は高い関心を集めている。clarithromycin 耐性は高頻度にみられることはないが、耐性の場合、除菌治療は通常不成功に終わる。metronidazole に明らかに耐性である *H. pylori* 菌株はよくみられるものの、metronidazole 含有レジメンによる除菌が依然可能であり、その除菌率はわずかに低値を示すのみである。治療前に薬物感受性を評価することが最善である。しかし、内視鏡検査と粘膜生検材料の採取が *H. pylori* の培養に必要であることや、多くの臨床微生物検査室では *H. pylori* 培養の経験がないことなどの理由より、薬物感受性試験は通常行われていない。*H. pylori* の薬物感受性に関する情報がない場合には、該当患者について他の疾患に対しての抗菌薬投与使用歴(以前にさかのぼって)が明らかにされるべきである。可能ならば特に clarithromycin の場合(例えば上気道感染症への前回の投与)、本薬の使用は避けるべきである。*H. pylori* の一次除菌療法が失敗した場合、2つの選択肢が考えられる(図 151-2)。より一般的なアプローチは他の薬物レジメンによる経験的な再除菌治療である(表 151-2)。第2のアプローチでは内視鏡検査を行い、生検材料を採取し、*H. pylori* を培養する。分離された *H. pylori* の抗菌薬感受性試験の結果にもとづいた除菌治療を行う。再除菌治療も不成功に終わった場合、経験的な三次除菌療法がしばしば行われるが、理想的には感受性試験が実施されるべきである。

bismuth 化合物単剤もしくは3剤療法により、*H. pylori* 以外の胃の *Helicobacter* が除菌されることが報告されている。しかし、試験研究は行われていないため、それが除菌療法の成功によるものか、自然除菌によるものかは不明である。

■ 予 防

 *H. pylori* 感染が消化性潰瘍や胃癌と関連する先進国、ならびに胃癌が人生後半の癌死の主因になるかもしれない途上国において、本菌の感染は公衆衛生学上の大きな意義をもつ。大集団での予防を考えた場合、ワクチンの利用が好ましく、動物を用いた試験的な予防接種では有望な結果が得られている。しかし、*H. pylori* は何千年以上にもわたり宿主であるヒトとともに進化してきたため、本菌の定着を予防もしくは除菌することによる不利益があるかもしれない。例えば、生涯にわたり *H. pylori* 陰性であることは、食道腺癌を含む GERD 合併症の危険因子となる。*H. pylori* の消失が気管支喘息、肥満、そしておそらく2型糖尿病など、現行の西洋式の生活様式を反映した他の新たな疾患のリスクを高めるかもしれないことが推測されている。

(神谷 茂)

参考文献

- Atherton JC, Blaser MJ: Co-adaptation of *Helicobacter pylori* and humans: Ancient history and modern implications. *J Clin Invest* 119:2475, 2009
- Backert S, Selbach M: The role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 10:1573, 2008
- Chey WD et al: American College of Gastroenterology guidelines on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 102:1808, 2007
- El-Omar EM et al: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404:398, 2000
- Linz B et al: An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 445:915, 2007
- Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1:1311, 1984
- Ohnishi N et al: Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:1003, 2008
- Polk DB, Peek RM Jr: *Helicobacter pylori*: Gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 10:403, 2010
- Wong BC et al: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. *JAMA* 291:187, 2004

Wu C-Y et al: Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 137:1641, 2009

152

Reuben Ramphal

Pseudomonas および類縁菌種による感染症

Pseudomonas 類は、ラクトース非分解性という共通点を有するが、異質な菌が集まった Gram 陰性菌のグループである。以前、*Pseudomonas* 属に分類されていた菌は、現在では *Pseudomonas* 属、*Burkholderia* 属、*Stenotrophomonas* 属の3つの属に分類されるようになってきた。これら3つの属の菌は生物学的に類似した点もあれば、明らかに異なる点もあり、遺伝学的に異なる多くの領域を有している。これらの菌の大半は病原性が弱く、例外としては類鼻疽菌(*B. pseudomallei*)や鼻疽菌(*B. mallei*)があり、健康人にも感染を起こす。

緑膿菌(*P. aeruginosa*)はこの群の代表的な菌であり、入院患者や嚢胞性線維症(第259章)の患者における感染症の重要な原因菌となっている。癌化学療法、人工呼吸管理、広域抗菌薬の投与が緑膿菌の定着や感染症の誘因となりうる。このように医療の進歩によって易感染性の患者が増加し、広域抗菌薬の投与が行われることで、緑膿菌感染のリスクが高まる。*Pseudomonas* 属の他の菌として、*P. putida*、*P. fluorescens*、*P. stutzeri* がまれにヒトに感染を起こす。

Burkholderia 属には40種以上の細菌が属し、その中で *B. cepacia* が西欧諸国で最もしばしば遭遇する菌である。緑膿菌と同様に *B. cepacia* も日和見病原体として嚢胞性線維症患者に感染症を起こす。その他に重要な菌として類鼻疽菌と鼻疽菌があり、前述したようにそれぞれ類鼻疽と鼻疽を起こす。

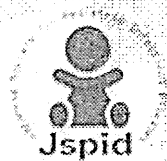
Stenotrophomonas 属の医学上重要な菌として *S. maltophilia* がある(かつては *Pseudomonas* 属および *Xanthomonas* 属に分類されていた)。日和見感染性しか起こさない菌であり、強力な広域抗菌薬が使用されると本菌が過剰な増殖を引き起こす。

緑膿菌

■ 疫 学

緑膿菌は多くの湿潤環境で検出される。土壌や植物、野菜、水道水、流し台はいずれも緑膿菌の生息場所となりうるが、それは本菌が必要とする栄養が単純なためである。緑膿菌はあらゆるところに存在しているので、単に接触しただけで定着や感染が起こると思われにくい。臨床的ならびに実験的な観察から、緑膿菌の感染は、宿主の防御能の障害、粘膜の損傷、生理的異常、抗菌薬による正常細菌叢の抑制に付随して起こることが多いということが示唆されている。このような感染の要因の多くを ICU が抱えていることを考慮すると、緑膿菌感染症の多くが ICU でみられることは驚くべきことではない。緑膿菌は基本的に環境から感染すると考えられているが、医療施設や家族内ではヒトとヒトとの間の伝播も起こる。

熱傷患者は、かつて緑膿菌に非常に感受性が高いと考えられていた。例えば米軍機関が行った外科領域の調査では、1959年から1963年にかけて、熱傷患者の緑膿菌敗血症が死亡した熱傷患者の60%を占めていた。しかし理由は明らかではないが、1950年代や1960年代の頃とは違い、緑膿菌はもはや熱傷患者の主要な病原体ではなくなってきた。



日本小児感染症学会 編

日常診療に役立つ

小児感染症 マニュアル

2012

第3版

東京医学社

23. ヘリコバクター・ピロリ

Helicobacter pylori

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*: *H. pylori*) は1982年にオーストラリアのMarshallとWarrenによって初めてヒトの胃粘膜から分離培養されたグラム陰性のらせん状桿菌である。胃内に細菌が認められることは19世紀末から観察されていたがその後否定的な報告が多く、一過性の細菌を除き胃内は無菌の環境であると考えられてきた。この菌の発見後胃に棲息する細菌の存在が世に認められるようになり、現在では慢性胃炎、消化性潰瘍、胃癌の原因となること、さらには血小板減少性紫斑病や鉄欠乏性貧血の原因の一つとなっていることまで明らかとなってきた。

■ 細菌の生物学的特徴

H. pylori はグラム陰性のらせん菌で複数の鞭毛をもつ微好気性菌である。胃内の強力な酸から逃れるためによく発達した鞭毛を回転させ、酸度が中性になっている胃粘膜の下層に侵入し、胃粘膜上皮細胞や細胞間隙あるいは粘液内に生息する。強いウレアーゼ活性を有し、尿素を二酸化炭素とアンモニアに分解する。このアンモニアが酸を中和し周囲のpHを上昇させて生息する環境を作っている。

■ 疫学・感染状況、感染経路

日本人の感染率は二相性で、60歳代以降は60%以上と非常に高率であるが60歳未満では30~40%と低い感染率である。感染の多くは小児期に成立し、高い感染率は第二次世界大戦による衛生環境が悪かった時代に成立したものと推測されている。現在の小児の感染率は低下しており5~10%程度である。

幼児期は感染のリスクが最も高い時期と考えられている。急性感染の経過をとることは極めてまれで無症状のうちに感染が成立する。日本で便中*H. pylori* 抗原を用いて前方視的に感染時期を検討した報告が2編ある^{1,2)}が、計11名の小児の感染時期(便中抗原陽転年齢)を同定し、0歳3名、1歳5名、2歳、4歳、6歳が各1名であり、2歳未満が全体の73%を占めていた。