ヘリコバクター
ピロリ菌に
関する最新の知見

2021年3月2日

中村暢和

本体の長さは4ミクロン（4/1000㎜）。一方の端には「鞭毛」と呼ばれる細長い「しっぽ」が4～６本ついていて、くるくる回しながら活発に動きまわることが可能となっている。

ピロリ菌とは何か？

ピロリ菌は、胃の粘膜に生息しているらせん形をしたグラム陰性桿菌という細菌である。胃には強い酸（胃酸）があるため、昔から細菌はいないと考えられていたが、胃の中には、食べ物の消化を助け、食べ物の腐敗を防ぐために、胃液が分泌されている。胃液には、金属でも溶かしてしまう強い酸（塩酸）が含まれているため、胃の中は強い酸性（pH1～2）で、通常の菌は生息できない。
ピロリ菌が活動するのに最適なpHは6～7で、4以下では、ピロリ菌は生きられない。それなのに、なぜピロリ菌は胃の中で生きていけるのか？
秘密はピロリ菌がだしている「ウレアーゼ」という酵素のおかげである。この酵素は胃の中の尿素を分解してアンモニアが生成される。アンモニアはアルカリ性なので、ピロリ菌のまわりの胃酸が中和され、生息できるのである。

ピロリ菌は細菌の中で最も強いウレアーゼを産生し、ウレアーゼで胃の中の尿素（NH_2CONH_2）を分解してアンモニア（NH3　アルカリ性）を作り、アンモニアのバリアをによって、胃酸（H^+）を中和して、胃の中で生息することができ、胃の表面まで移動することができる。

化学式

$NH_2CONH_2 + H_2O + 2H^+ \Rightarrow 2NH_4^+ + CO_2$

- ピロリ菌の発見以来、さまざまな研究から、ピロリ菌が胃炎や胃潰瘍　胃癌などの胃の病気に深く関わっていることが明らかにされてきた。幼少期に感染し、一度感染すると多くの場合、除菌しない限り胃の中に生息し続ける。ピロリ菌に感染すると、炎症が続くこととなるが、この時点では症状は大半の場合はない。
- ピロリ菌が胃の粘膜に感染すると炎症が起こる。感染が長く続くと、胃粘膜の感染部位は広がっていき、最終的には胃粘膜全体に広がり慢性胃炎となる。この慢性胃炎をヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎という。ヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎が胃潰瘍・十二指腸潰瘍・萎縮性胃炎を引き起こし、その一部が胃癌に進展していくこととなる。

「慢性胃炎」が長期間続くと、胃の粘膜の胃液や胃酸などを分泌する組織が減少し、胃の粘膜が薄く痩せてしまう「萎縮」が進み「萎縮性胃炎（いしゅくせいいえん）」という状態になる。「萎縮性胃炎」になると、胃液が十分に分泌されないため、食べ物が消化されにくく、食欲不振や、胃もたれの症状が現れることがある。萎縮がさらに進むと胃の粘膜は腸の粘膜のようになる「腸上皮化生」（ちょうじょうひかせい）という現象が起こることがある。その仕組みは未だ明らかにされていないが、腸上皮化生を起こした症例には、胃癌になる人が多いことが報告されている。

H. ピロリ菌感染の無い、萎縮の無い胃粘膜

H. ピロリ感染で、粘膜萎縮と活動性胃炎のある胃粘膜

腸上皮化生の顕著な胃粘膜

ピロリ菌が居ない胃の写真

濱本英剛　早期胃癌の存在診断のための準備と心構え. 消化器内視鏡 2014;26:1111-20.

ピロリ菌が居そうな胃の写真

濱本英剛　早期胃癌の存在診断のための準備と心構え. 消化器内視鏡 2014;26:1111-20.

ピロリ菌の診断の為の検査方法

- 内視鏡による生検組織が必要な検査
- ❶迅速ウレアーゼ
- ❷組織鏡検法
- ❸培養法

- 内視鏡による生検組織が必要としない検査
- ❹UBT（尿素呼気試験）
- ❺血清抗ピロリ抗体測定
- ❻便中ピロリ抗原測定

本邦のピロリ菌診療の保険適応に関して

保険診療における検査法。

①2000年10月31日内視鏡検査もしくはMDLで胃潰瘍または十二指腸潰瘍の確定診断がなされた場合

②2010年6月18日に胃MALTリンパ腫　特発性血小板減少性紫斑病

早期胃癌に対する内視鏡治療後胃の場合

③2013年2月21日に内視鏡検査において胃炎の確定診断がなされた場合において感染診断を行うことが保険で認められ、その適応も拡大されていった。

感染診断には、前記の❶~❻のうち1項目のみ行い、偽陰性が疑われるときにその他の1項目を追加する方法。もしくは❶＋❷、❹＋❺、❹＋❻、❺＋❻のいずれかを組み合わせる方法がある。

除菌判定では❶~❻のうち1項目のみを行い、偽陰性が疑われれば、もう1項目追加する方法。もしくは、❹＋❺、❹＋❻、❺＋❻のいずれかを行う方法がある。

診断するにあたって

除菌治療前および除菌治療後のHピロリ感染の診断にあたっては前記の検査方法を用いて行う。単独でのgolden standardとなる検査方法がないので、複数の診断方法を組み合わせることで診断精度は向上する。検査方法にはそれぞれ長所・短所があるので、その特徴を理解したうえで選択して行う。

検査を行う上で、抗菌薬　PPI　PCABや一部の防御因子増強薬やHピロリに対する静菌的な作用を有する薬物などが投与されている場合は、除菌前後の感染診断の実施に当たっては休薬して少なくとも2週間以上、開けることが好ましいと考えられる（例外的に、Hピロリ抗体測定法はPPIの影響を受けない　便中抗原測定法はPPIの影響が少ない）。

表1　胃炎の京都分類

局在	内視鏡所見名	英語表記	*H. pylori* 感染	*H. pylori* 未感染	*H. pylori* 除菌後
胃粘膜全体	萎縮	atrophy	○	×	○～×
	びまん性発赤	diffuse redness	○	×	×
	腺窩上皮過形成性ポリープ	foveolar-hyperplastic polyp	○	×	○～×
	地図状発赤	map-like redness	×	×	○
	黄色腫	xanthoma	○	×	○
	ヘマチン	hematin	△	○	○
	稜線状発赤	red streak	△	○	○
	腸上皮化生	intestinal metaplasia	○	×	○～△
	粘膜腫脹	mucosal swelling	○	×	×
	斑状発赤	patchy redness	○	○	○
	陥凹性びらん	depressive erosion	○	○	○
胃体部	皺襞腫大・蛇行	enlarged fold, tortuous fold	○	×	×
	白濁粘液	sticky mucus	○	×	×
胃体部～穹窿部	胃底腺ポリープ	fundic gland polyp	×	○	○
	点状発赤	spotty redness	○	×	△～×
	多発性白色扁平隆起	multiple white and flat elevated lesions	△	○	○
胃体下部小弯～胃角小弯	RAC	regular arrangement of collecting venules	×	○	×～△
胃前庭部	鳥肌	nodularity	○	×	△～×
	隆起型びらん	raised erosion	△	○	○

○：観察されることが多い，×：観察されない，△：観察されることがある　（文献2をもとに著者が作成）

ピロリ菌が陽性の場合に胃に認められる特徴的な所見

ピロリ菌感染を認める際に、上記の如く、多種多様な所見をみとめるが、ピロリ菌の存在診断・感染状況・粘膜の状況を理解する際やピロリ菌の感染状態を鑑別する際に、

❶びまん性発赤

❷地図上発赤

❸粘膜腫脹

❹白濁粘液

❺RAC

が特に重要な因子であると考えられる。

ピロリ菌陽性者に認められる胃癌以外の諸疾患（除菌を行うことで改善が見込まれる疾患）

❶胃MALTリンパ腫・・・胃のMALT（粘膜関連リンパ組織）を発生母地とする、低悪性度の悪性リンパ腫

❷特発性血小板減少性紫斑病・・・血小板減少をきたす後天性の血液疾患

❸鉄欠乏性貧血

❹パーキンソン症候群

❺慢性蕁麻疹

❻アルツハイマー病

現在の除菌治療における状況

本邦では前述した如く、ヘリコバクターピロリ菌感染症に対して幅広く保険診療で治療が可能なシステムが構築されている。

一次除菌はVPZ 20mg bid＋CAM 200/400mg bid＋AMPC 750mg bid

7日間で92.6%であったのに対して、以前の LPZ 30mg bid＋CAM 200/400mg bid+AMPC750mg bid　7日間では75.9%であったため、現在除菌の中心はLPZ（タケプロン®）からVPZ（タケキャブ®）へと変遷を遂げた。二次除菌の成功率も、 VPZ 20mg bid＋MNZ 250mg bid＋AMPC 750mg bid　7日間での成績は98.0%と高い水準を示している。

➡一次除菌　二次除菌の二段構えの除菌療法で殆どの症例で除菌が成功するようになった。

ヘリコバクターピロリ菌感染性胃炎からの発癌❶自然史

本邦は、世界的に見て胃癌ハイリスク地域である。年間の胃癌による死亡者は約45,000人　罹患者は130,000人である（因みにSARS－CoV－2によるCOVID19関連の昨年1年間の死者は約3000人であり、胃癌によるそれの約6%である）。今日までのHP感染者を対象とした長期観察研究の結果、HP感染こそが胃癌の発生を惹起する慢性胃炎の主たる要因であることは理解されている。すなわち、

HP感染➡慢性胃炎➡萎縮性胃炎➡腸上皮化生

の進行に伴い、胃癌リスクが段階的に上昇することが明らかとされており、本邦をはじめとする胃癌ハイリスク地域で観察される分化型胃癌発生を中心とした発癌仮説を支持する知見である。

ヘリコバクターピロリ菌感染性胃炎
❷発癌機序

HP感染による慢性炎症が継続する結果、AID（activation-induced-deaminase）の発現、ROS(reactive oxygen species)の産生　DNMT1(deoxyribonucleicacid methyltransferrases)の活性化を介して、

癌遺伝子の活性化　癌抑制遺伝子の不活性化、DNA修復機能障害　染色体不安定性が惹起されてジェネテックとエピジェネテック両機構の変質が関与する【慢性炎症による発癌】の典型例としての理解が進んでいる。

ヘリコバクターピロリ菌感染性胃炎
❸除菌を行うことによる胃癌発生抑制の実態

胃癌がHP感染症を主要な原因として発生することが明らかとなったことで、当然の帰結として、胃癌予防効果として除菌治療が大いに期待を集めた。しかしながら実臨床の現場では、除菌後胃癌に無視できないほどの頻度で遭遇することがあり、除菌効果がそれほど明確ではないことが実感されている。何故か？慢性胃炎が生じて萎縮性胃炎　腸上皮化生が生じてそれが進展してしまうとＨＰの存在とは無関係に胃癌が高率に発生する状態に至るからである。要するにＨＰ感染は胃癌発生の必要条件ではあるが十分条件ではない。ＨＰの存在自体ではなく持続感染の結果生じる不可逆的な萎縮や腸上皮化生の存在が、胃癌発生にとって重要であることが強く示唆される。長期間感染が持続して、高度な萎縮を伴う中年以上の年代では、除菌による胃癌抑制効果は劇的なものであるとは言い難く、除菌後も胃癌ハイリスク群に留まるため、検診の定期的な受診やフォローアップが必要であることを念頭に置く必要がある。受診者に対してもこの点に関する啓蒙が不可欠である。

ヘリコバクターピロリ菌と今後の胃癌検診の在り方

がん検診は『対策型がん検診』と『任意型検診』に大別できる。

①対策型検診の目的は、地域住民や職域等を対象として、その集団における【対象がんの死亡率の減少】である。

②任意型検診の目的は、【個人のがん死亡率を低下させること】であり、受診者個人が費用を負担して、医療機関・検診機関が任意に提供するがん検診を受ける形となる

本邦の内視鏡検診は、現在では任意型の比率が高いが、MDLと比較して侵襲性　コスト的な不利益が含まれるが、胃癌発見率においてMDLのそれを大きく凌駕しており、最終的な死亡率減少効果や早期癌の発見率増加による治療成績の向上につながると考えられ、対策型としても徐々に普及が進むことと予想されている。

直近10年の大きな特徴として、ヘリコバクターピロリ菌の感染状態に基づいて『リスク層別化』の概念が進んだことが挙げられる。すなわち、胃がん検診の対象を、ヘリコバクターピロリ菌の❶現感染❷既感染❸未感染に分別して捉える考え方が広く受け入れられることになった。その観点から、2014年に『胃炎の京都分類』が発表されるに至り現在進行形で進められているが種々のコンセンサスが不十分であり、未だ内視鏡検診への応用には課題が山積しているのが現状といえる。

現在、エビデンスの充足していない『リスク層別化に基づく最適な胃がん検診』の構築を目指しての動きが活発であり、その結実が待たれるところである。将来的には、胃がん検診の適切な受診間隔やヘリコバクターピロリ菌感染状態によるリスク層別化のエビデンスが報告されて、背景胃粘膜診断の胃がん検診への応用に関する指針が出されることが期待されている。

結語

❶ヘリコバクターピロリ菌は胃癌を含む多くの疾患の原因となる細菌であり、現状では感染者は必ず除菌するべきと考えられている。

❷本邦の保険診療で認可されている、一次除菌と二次除菌において、ほぼ確実に除菌ができるようになっているため、被験者には正しい理解と、服薬内容の遵守を徹底することを促す必要がある。

❸昨今、注目されている、『ピロリ菌除菌後胃癌』　『非ピロリ菌感染性胃癌』の存在を正しく理解し、その知見を日常診療に生かすことが求められている。

❹近い将来にピロリ菌感染状況による背景胃粘膜の状況から、より合理的な胃がん検診へと変遷することとなる可能性が高い。