

Helicobacter pylori 感染と胃癌の発生

鎌田 智有, 楠 裕明, 杉生 訓昭, 田中 亜紀, 垂水 研一,
古賀 秀樹, 武田 昌治, 本多 啓介, 畠 二郎*, 春間 賢

H. pylori 感染と胃癌との関連性については疫学研究, スナネズミを用いた発癌モデル実験および除菌介入試験などの多くの研究により現在その進展がみられている。*H. pylori* 菌の慢性持続感染により胃粘膜は表層性胃炎から長期の経過をたどり萎縮性胃炎, さらに萎縮粘膜の一部に環境因子や宿主の遺伝的要因などが加わり腸上皮化生粘膜へと導かれ, これを背景に胃癌が発生する。このような *H. pylori* 感染による形態学的変化とともに機能面での胃酸分泌の低下が好発癌状態と考えられている。

Helicobacter pylori Infection and Development of Gastric Cancer

Tomoari KAMADA, Hiroaki KUSUNOKI, Kuniaki SUGIU, Aki TANAKA,
Kenichi TARUMI, Hideki KOGA, Masaharu TAKEDA, Keisuke HONDA,
Jiro HATA*, Ken HARUMA

The association between *H. pylori* infection and development of gastric cancer is well established, based on epidemiologic study, experimental carcinogenesis in Mongolian gerbils, and prevention of gastric cancer by eradication therapy in patients shown to have early gastric cancer after endoscopic resection. It is well known that *H. pylori* infection causes histologic gastritis with persistent infection, which leads to atrophic gastritis and intestinal metaplasia. Chronic inflammation with *H. pylori* infection is thought to lead to progressive mucosal corporal atrophy with low acidity, which is a known risk factor for gastric cancer. Thus, *H. pylori* infection plays an important role in the pathogenesis of gastric cancer.

Key Words ① *H. pylori* infection ② Gastric cancer ③ Eradication
④ Mongolian gerbil ⑤ Atrophic gastritis

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染と胃癌との関連性については疫学的研究から始まり, ス

ナネズミなどを用いた実験動物における胃癌の発生, ヒトにおける *H. pylori* 感染群からの胃癌発生の前向き研究および除菌介入試験による胃癌発生の予防の可能性などの多くの研究結果が報告されている。本邦では約6000万人が¹ *H.*

川崎医科大学 内科学 (食道・胃腸)

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Kawasaki Medical School : 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama,
701-0192 Japan
Department of Clinical Pathology and Laboratory Medicine

* 同 検査診断学

〒701-0192 倉敷市松島577

e-mail address : tkamada@med.kawasaki-m.ac.jp

H. pylori 菌に感染していると推定されているが、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃癌などの局在性病変を発症する感染者はそのごく一部であり、すべての *H. pylori* 感染者 = 病変の発症とならないのも事実である。このような *H. pylori* 感染による多様な病態には *H. pylori* 菌株の差異、感染宿主の反応性の多様性、感染年齢による病態の差異および環境因子との相互作用などが考えられている。

本稿では、これまでに明らかとなった *H. pylori* 感染と胃癌発生についての疫学的関連、スナネズミによる発癌実験、菌株の多様性、背景胃粘膜からみた胃癌のリスクおよび除菌介入試験の成績を中心に概説する。

疫学的関連性について

1991年に Forman ら¹⁾、Parsonnet ら²⁾ および Nomura ら³⁾ による疫学研究にて *H. pylori* 感染が胃癌発生の重要なリスクであることが明らかにされ、1994年に WHO/IARC は *H. pylori* を胃癌発生に強く関連する definite carcinogen (group 1) と定義した。本邦においても *H. pylori* 感染が胃癌発生に深く関わっていることが報告され^{4)~7)}、欧米のメタ解析も同様の関連性が報告されている^{8),9)}。近年、本邦から *H. pylori* 感染と胃癌発生について二つの大規模な前向き試験が報告された。Uemura ら¹⁰⁾ は 1,246 例の *H. pylori* 感染者と 280 例の *H. pylori*

非感染者を前向きに 7.8 年間追跡している。その結果、*H. pylori* 感染者から 36 例 (2.9%) の胃癌の発生を認め、一方で非感染者からの胃癌発生は 1 例も認めなかったと報告した (Fig. 1)。Yamagata ら¹¹⁾ は福岡県久山町地区の 40 歳以上の 2,602 例を 9 年間追跡調査し、*H. pylori* 感染からみた胃癌のリスクを男女別に検討している。その結果、男性では 765 例の *H. pylori* 感染者から 40 例、247 例の非感染者から 5 例の胃癌が発生、女性では 956 例の感染者から 11 例、484 例の非感染者から 6 例の胃癌が発生し、男性における胃癌発生の相対危険度は 2.59 (95% CI : 1.03 - 6.5) および女性は 0.99 (95% CI : 0.36 - 2.68) となり、男性にのみ有意な関連性があると報告した。

スナネズミを用いた胃癌発癌実験

1991年 Yokota ら¹²⁾ によりスナネズミの *H. pylori* 感染実験モデルが初めて報告され、1996年 Hirayama ら¹³⁾ はスナネズミの *H. pylori* 長期持続感染によって慢性胃炎、胃潰瘍および腸上皮化生が経時的に発生することを初めて報告した。

スナネズミへの発癌実験に関しては Tate-matsu ら¹⁴⁾ は化学発癌物質である *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) や *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) を経口投与することにより高分化型腺癌以外にも低分化型や印環細胞癌が発生したことを報告した。

Sugiyama ら¹⁵⁾ はスナネズミに *H. pylori* 菌 (ATCC43504 株) を感染させると同時に MNU を投与する群および MNU 投与終了後に *H. pylori* を感染させる群において実験開始から 40 週後の胃癌発生を検討している。その結果、*H. pylori* に MNU を併用することによりそれぞれの非感染群よりも有意な胃癌発生を認めたと報告し、前者は *H. pylori* の胃発癌に対する co-initiator としての作用、後者は明らか

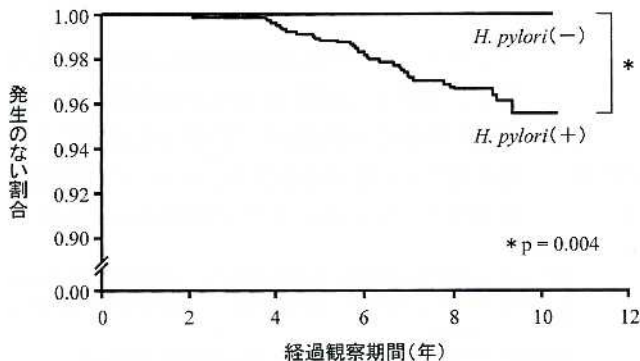


Fig. 1. *H. pylori* 感染の有無からみた胃癌の発生 (文献10より引用・一部改変)

な promotor 作用を示唆している。Watanabe ら¹⁶⁾ (TN2GF4株) や Honda ら¹⁷⁾ (ATCC43504株) はそれぞれ異なった菌株による *H. pylori* 単独感染にて胃癌が発生したことを報告した。

H. pylori 除菌による胃発癌予防効果について Shimizu ら¹⁸⁾ は MNU 投与後 *H. pylori* を感染させた群では62.5%に胃癌が発生したのに対して、除菌にて発癌率が20.0%と有意に低下したと報告し、除菌が胃癌発生を有意に抑制したことを明らかとした。Nozaki ら¹⁹⁾ は除菌時期の胃発癌に及ぼす影響について検討している。MNU 投与後 *H. pylori* を感染させた群において早期、中期、後期除菌群を設定した結果、各群の発癌率は非除菌群56.3%に対して6.7%、27.3%、38.2%であり、早期の除菌が発癌リスクの軽減に有効であることを示した。

胃癌発生における Cag A 蛋白の役割

胃癌と関連する *H. pylori* 病原因子として古くからサイトトキシン関連遺伝子 (cag A 遺伝子) が研究されてきた。近年、Cag A 蛋白は細菌-宿主相互作用の重要な鍵となる蛋白であることが明らかである。*H. pylori* が胃粘膜上皮細胞に接着するとIV型分泌機構により *H. pylori* の細胞膜から上皮細胞膜へ針をさすように突き刺さり、その内腔を通じて Cag A 蛋白が *H. pylori* から胃粘膜上皮細胞内へと注入されることが明らかとなった^{20,21)}。Higashi らは細胞内へ入った Cag A 蛋白が上皮内でチロシンリン酸化され、細胞の増殖や分化に重要な役割を担う脱リン酸化酵素 Src homology2-containing protein tyrosine phosphatase (SHP-2) と結合・複合体を形成し、SHP-2のホスファターゼ活性を亢進させることを報告した²²⁾。これにより、胃粘膜上皮細胞内に注入された Cag A 蛋白はシグナル伝達分子 SHP-2とチロシンリン酸化依存的に結合し、上皮細胞内のシグナル伝達系を攪乱させ、胃発癌に関与することが示唆されている (Fig. 2)。

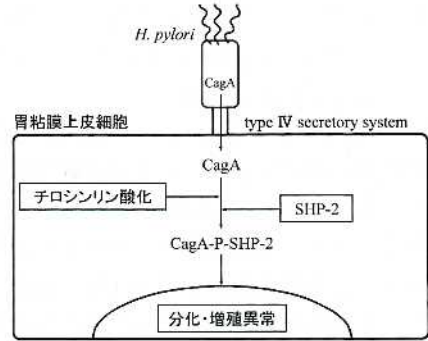


Fig. 2. IV型分泌機構による Cag A 蛋白の注入

Azuma ら²³⁾ は Cag A 蛋白には分子多型が存在し、東アジア型 Cag A を有する *H. pylori* 感染は SHP-2 との強い結合を示し、欧米型 Cag A よりも胃粘膜萎縮および胃発癌に関与することを報告している。すなわち彼らは胃癌発症率の異なる福井県 (慢性胃炎36株、胃癌29株) と沖縄県 (慢性胃炎42株、胃癌14株) との菌株の比較検討を行い、胃癌株はすべて東アジア型の Cag A であることを示し、福井株はすべて東アジア型 Cag A、沖縄の胃炎株のうち6株は Cag A 陰性、8株が欧米型、28株が東アジア型であり、胃炎株では東アジア型 Cag A を有する *H. pylori* 感染は Cag A 陰性および欧米型の Cag A 蛋白を有する感染例より胃粘膜萎縮が有意に強いことを報告している。このような近年の分子生物学的な解析により、*H. pylori* 感染における胃粘膜上皮細胞内のシグナル伝達系の変化が解明されつつある。

胃癌のリスクとしての胃炎像とは

1. 胃粘膜萎縮・腸上皮化生

H. pylori の発見以前から、胃癌とくに分化型胃癌の発生には胃粘膜萎縮や胃酸分泌の低下が関与していることが指摘されてきた^{24,25)}。Correa²⁶⁾ は胃癌発生の仮説として、正常粘膜→表層性胃炎→萎縮性胃炎→腸上皮化生→dysplasia→胃癌という一連の流れを提唱している。すなわち萎縮性胃炎では胃内が低～無酸状態となり、増殖した細菌が発癌物質であるニトロソ

化合物質を産生し、これが腸上皮化生粘膜に作用することにより dysplasia を経過して胃癌の発生に至るとの仮説である。

現在、*H. pylori* の発見により *H. pylori* が正常の胃粘膜に感染することにより表層性胃炎を惹起し、表層性胃炎から長期の経過をたどり萎縮性胃炎、さらに萎縮粘膜の一部に環境因子や宿主の遺伝的要因が加わり腸上皮化生粘膜へと導かれ、これを母地に胃癌が発生すると考えられている。Uemura ら¹⁰⁾ は 1,246 例の *H. pylori* 感染者を前向きに 7.8 年間追跡した先の研究結果から、軽度萎縮例に比して中等度および高度萎縮例における胃癌発生の相対危険度はそれぞれ 2.5 倍、6.4 倍であったと報告し、さらに腸上皮化生を認めるものは認めないものに比してその危険度は 6.4 倍であったとし、腸上皮化生を伴う高度な萎縮性胃炎が分化型胃癌のハイリスクであることを示した。

2. 皺襞肥大型胃炎

胃の皺襞肥大を来たす疾患には胃癌や悪性リンパ腫などの腫瘍性病変と胃上皮細胞の過形成性などによる非腫瘍性のものがある。その中でも非腫瘍性に胃の皺襞が肥大するもの多くは *H. pylori* 感染に起因する皺襞肥大型胃炎 (enlarged fold gastritis) と呼称され、この胃炎は胃体部に炎症細胞浸潤とともに上皮細胞の増殖亢進や腺窩上皮の過形成性が認められ、除菌治療によりその病態が著明に改善することが報告されている²⁷⁾。Nishibayashi ら²⁸⁾ は皺襞肥大型胃炎と胃癌との関連性について、胃体部大彎の皺襞幅が 7 mm 以上の太いものは 4 mm 以下と比較し、胃癌のリスクが 35.5 倍高まると報告し、特に胃体部のびまん型胃癌のハイリスクであることを強調している。皺襞肥大型胃炎における発癌機序については明らかではないが、*H. pylori* 感染に起因する炎症性サイトカイン (IL-1 β など) の産生亢進やこれによる胃酸分泌の抑制、増殖因子の産生亢進、高ガストリン血症などが胃癌発生に関与するものと考えられている。

3. 鳥肌胃炎

鳥肌胃炎とは内視鏡検査であたかも皮膚にみられる鳥肌のように胃粘膜に均一な小顆粒状隆起が密集して認められるものを意味し、その所見は胃角部から前庭部に観察されることが多い。1962年に竹本ら²⁹⁾ は 20 歳女性の胃カメラ所見で初めて「とりはだ」なる用語を用いている。当初は若年女性に多い生理的変化であると考えられたが、*H. pylori* の発見以降、この胃炎と *H. pylori* 感染との関連性が注目されてきた。今野ら³⁰⁾ は小児の *H. pylori* 感染の内視鏡所見の特徴はリンパ濾胞の増生がその本体を示す結節性変化であり、除菌によりこの結節性変化は消失すると報告した。我々のこれまでの検討では 16 歳以上の成人 97262 例の上部消化管内視鏡検査中 187 例 (0.19%) に鳥肌胃炎を認め、年齢分布では 20 代・30 代に多く、男女比は 1:2.8 で女性に多く認められている³¹⁾。さらに鳥肌胃炎全例が *H. pylori* 感染陽性であり、組織学的にリンパ濾胞の増生を認め、このうち消化性潰瘍 22 例、胃癌 2 例、低悪性度胃 MALT リンパ腫 1 例の合併を認めている³¹⁾。

1999 年、我々は鳥肌胃炎に合併した 18 歳の進行胃癌症例を経験し³²⁾、その後相次いで胃癌を合併した鳥肌胃炎を 4 例経験した。この胃癌 5 症例を解析した結果、鳥肌胃炎が胃癌のリスク群であることを報告した³³⁾。さらに症例を集積した結果³⁴⁾、*H. pylori* 感染陽性の若年者女性に多く、いずれも胃体部の未分化型胃癌であることから、若年者胃癌における危険因子であることを報告した³⁵⁾。鳥肌胃炎に胃癌の合併が多い理由は明らかでないが、鳥肌胃炎を診断した際には胃体部に発生する未分化型胃癌のリスクとして理解する必要がある。今後早期に除菌すべき胃炎と考えられる。

除菌による介入試験

H. pylori 感染が胃癌の発生に重要な危険因子であることが明らかとなるにつれて、*H. pylori* の除菌による胃癌予防が現在注目されて

いる。Uemura ら³⁶⁾は早期胃癌の内視鏡的治療後に除菌治療を行った群（65例）では平均24カ月の観察で新たな胃癌の発生を認めなかったのに対して、非除菌群（67例）では6例に新たに異時性の早期胃癌が他部位に発生したとし、除菌による胃癌予防の可能性を示唆した。現在、H. pylori の除菌が胃癌の発生を予防するか否かについて大規模な prospective な介入試験が世界数カ国で行われている。

近年、中国より大規模な胃癌の介入試験の結果が報告された。Wong ら³⁷⁾は中国のなかでも胃癌死亡率が高い福建省において胃癌や胃潰瘍を認めない H. pylori 感染者1,630例を除菌群（817例）と非除菌群（813例）に無作為に分けて7.5年間追跡調査した。追跡期間中に除菌群から7例（0.86%）、プラセボ群から11例の胃癌（1.35%）の発生が認められ、両群に有意な差を認めなかったとしている。しかしながら、萎縮や腸上皮化生といった前癌病変を伴わない症例を対象としたサブ解析においては除菌によ

る予防効果が認められたとしている。本邦においても1994年「厚生科学研究補助金・がん克服新10カ年戦略研究事業」の一環として「H. pylori 除菌による胃粘膜萎縮の発生・進展の予防」をエンドポイントとする H. pylori 感染の早期発見とその除菌による胃癌予防に関する研究（Japanese Intervention trial of Helicobacter pylori ; JITHP）が行われており、近くその解析結果が報告される予定である。

おわりに

近年の研究から H. pylori 感染に基づく慢性活動性胃炎が胃癌の発生母地であり、胃癌のハイリスク像が明らかとなってきた。今後、H. pylori 菌株・病原因子の多様性や感染宿主の反応性および環境因子などがどのような相互作用を示すかを解明することにより、胃癌撲滅への道がさらに開けるものと期待する。

文 献

- 1) Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al : Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer : evidence from a prospective investigation. *BMJ* 302 : 1302-1305, 1991
- 2) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al : Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 325 : 1127-1131, 1991
- 3) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al : Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 325 : 1132-1136, 1991
- 4) Asaka M, Kimura T, Kato M, et al : Possible role of Helicobacter pylori infection in early gastric cancer development. *Cancer* 73 : 2691-2694, 1994
- 5) Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, et al : Serum anti-Helicobacter pylori antibody and gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. *Cancer* 75 : 2789-2793, 1995
- 6) Komoto K, Haruma K, Kamada T, et al : Helicobacter pylori infection and gastric neoplasia : correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol* 93 : 1271-1276, 1998
- 7) Haruma K, Komoto K, Kamada T, et al : Helicobacter pylori infection is a major risk factor for gastric carcinoma in young patients. *Scand J Gastroenterol* 35 : 255-259, 2000
- 8) Danesh J : Helicobacter pylori infection and gastric cancer : systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 13 : 851-856, 1999
- 9) Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, et al : Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 114 : 1169-1179, 1998

- 10) 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
- 11) Yamagata H, Kiyohara Y, Aoyagi K, et al : Impact of Helicobacter pylori infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population : the Hisayama study. *Arch Intern Med* 160 : 1962 - 1968, 2000
- 12) Yokota K, Kurebayashi Y, Takayama Y, et al : Colonization of Helicobacter pylori in the gastric mucosa of Mongolian gerbils. *Microbiol Immunol* 35 : 475 - 480, 1991
- 13) Hirayama F, Takagi S, Kusuhara H, et al : Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori. *J Gastroenterol* 31 : 755 - 757, 1996
- 14) Tatematsu M, Yamamoto M, Shimizu N, et al : Induction of glandular stomach cancers in Helicobacter pylori-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in drinking water. *Jpn J Cancer Res* 89 : 97 - 104, 1998
- 15) Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, et al : Helicobacter pylori infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. *Cancer Res* 58 : 2067 - 2069, 1998
- 16) Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al : Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 115 : 642 - 648, 1998
- 17) Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al : Development of Helicobacter pylori-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 58 : 4255 - 4259, 1998
- 18) Shimizu N, Ikehara Y, Inada K, et al. Eradication diminishes enhancing effects of Helicobacter pylori infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 60 : 1512 - 1514, 2000
- 19) Nozaki K, 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
- 20) Asahi M, Azuma T, Ito S, et al : Helicobacter pylori CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Med* 191 : 593 - 602, 2000
- 21) Stein M, Rappuoli R, Covacci A : Tyrosine phosphorylation of the Helicobacter pylori CagA antigen after cag-driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 : 1263 - 1268, 2000
- 22) Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, et al : SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori CagA protein. *Science* 295 : 683 - 686, 2002
- 23) Azuma T, Yamazaki S, Yamakawa A, et al : Association between diversity in the Src homology 2 domain--containing tyrosine phosphatase binding site of Helicobacter pylori CagA protein and gastric atrophy and cancer. *J Infect Dis* 189 : 820 - 827, 2004
- 24) Imai T, Kubo T, Watanabe H : Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 47 : 179 - 195, 1971
- 25) Correa P, Cuello C, Duque E : Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 44 : 297 - 306, 1970
- 26) Correa P : Human gastric carcinogenesis : a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 52 : 6735 - 6740, 1992
- 27) Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S, et al : Improved fold width and increased acid secretion after eradication of the organism in Helicobacter pylori associated enlarged fold gastritis. *Gut* 35 : 1571 - 1574, 1994
- 28) 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 Gastroenterol Hepatol* 18 : 1384 - 1391, 2003
- 29) 竹本忠良, 水野美淳 : 慢性胃炎の胃鏡診断と胃生検. *Gastroenterol Endosc* 4 : 310 - 320, 1962
- 30) 今野武津子, 村岡俊二 : 小児の Helicobacter pylori 胃炎の特徴と病理. *Helicobacter Research* 3 : 230 - 235, 1999
- 31) Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al : Nodular gastritis in adults is caused by Helicobacter pylori infection.

Dig Dis Sci 48 : 968 - 975, 2003

- 32) 江木康夫, 春間 賢, 山本剛荘, 他 : 鳥肌状胃炎を伴った若年者進行胃癌の1例. Helicobacter Research 3 : 538 - 541, 1999
- 33) Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al : Five cases of nodular gastritis and gastric cancer : a possible association between nodular gastritis and gastric cancer. Dig Liver Dis 34 : 819 - 820, 2003
- 34) Kamada T, Haruma K, Sugiu K, et al : Case of early gastric cancer with nodular gastritis. Dig Endosc 16 ; 39 - 43, 2004
- 35) Kamada T, Miyamoto M, Ito M, et al : Nodular gastritis is a risk factor for diffuse-type gastric carcinoma in Japanese young patients. Gastroenterology 126 : A-456, 2004
- 36) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al : Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6 : 639 - 642, 1997
- 37) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al : Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China : a randomized controlled trial. JAMA 291 : 187 - 194, 2004