

Review Articles

Helicobacter pyloriの研究

東京医科大学 第4内科 河合 隆



まず、このような執筆の機会をくださいました日本癌病態治療研究会事務局ならびに関連の方々に深く感謝いたします。

*

Helicobacter pylori (*H.pylori*) の研究を始めたのは、1994年に八王子医療センターに勤務してすぐの頃、当時の消化器内科部長の西里先生から、*H.pylori*の研究をやってみないかと持ちかけられたのがきっかけだった。東京医科大学は東京薬科大学と姉妹校であるため、*H.pylori*の研究は、私の勤めている東京医科大学八王子医療センター、東京薬科大学微生物学教室（現在の病原微生物学教室）、さらに八王子薬剤センターの三者の共同研究という形で始まった。この共同研究の臨床・基礎・調剤が一体化し、良い条件を与えていただき *H.pylori*の研究を進めていくことができた。研究テーマは、病原性をみるための *H.pylori* の Biotype の研究、除菌療法において最も注目されている抗菌剤の耐性の研究である。簡単に2つについて述べる。

1. Biotype (生物型)

細菌の分類法には、遺伝子型 (genotype)、血清型 (serotype)、生物型 (biotype) などがあり、欧米では CagA (サイトトキシン関連蛋白) が病原性に関連するとされて多くの研究者により検討が進められていた。われわれは、腸炎ビブリオなどにおいては細菌の病原性を血清型で検討してお

表1 Biotypeと消化器疾患

Biotype	GU	DU	GU+DU	Gastritis
I + I	4	3	0	0
II + II	20	20	8	5
III + III	51	42	9	17
II + III	9	11	4	5
I + II	1	1	0	0
I + N.D.	0	0	1	0

GU：胃潰瘍、DU：十二指腸潰瘍、GU+DU：胃・十二指腸潰瘍、Gastritis：慢性胃炎、N.D.：分類不能

表2 Biotypeと除菌率

同一型	I + I型	25.0% (1/4)
	II + II型	44.8% (13/29)
	III + III型	54.3% (19/35)
混合型	II + III型	84.6% (11/13)
全体除菌率		54.3% (44/81)

り、*H.pylori*の病原性を Biotype で検討し、疾患特異性および除菌率へ及ぼす影響を検討した。

まず *H.pylori* の Biotype は、API ZYM キットを用いて Kung の分類に従い、I、II、III型に分類した。*H.pylori* は前庭部と体部を別々に分離培養したところ、疾患と Biotype の関連は表1のように認められなかった。除菌療法との検討では、Lansoprazole 30mg + Amoxicillin (AMPC) 1500mg の2週間投与による除菌療法では、前庭部と体部で Biotype が異なる II + III型において高い除菌率が得られた (表2)。

2. 耐性菌

H.pylori は感染症であり、通常われわれは感染

症の治療を行う場合、その細菌に対する各種抗菌剤の薬剤感受性試験を行い、抗菌剤を選択し投与している。*H.pylori*の培養、薬剤感受性試験は煩雑であるため、一般に感受性試験は行われていないのが実情である。われわれは、患者から培養した菌株をできる限り、薬剤感受性試験を行った。薬剤感受性は、最小発育阻止濃度（MIC）を日本化学療法学会方に準じ寒天平板希釈法にて測定している。

初回（除菌前）の各種抗菌剤の耐性菌の比率（表3）は、AMPC（ $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ ）：0.3%（3/802）、Clarithromycin（CAM）（ $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ ）：6.3%（49/787）、Metronidazole（MNZ）（ $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ ）：3.7%（28/773）、Cefaclor（CCL）（ $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ ）：2.2%（17/773）、sparfloxacin（SPFX）（ $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ ）：8.8%（68/771）であり、欧米に比べるとMNZの耐性菌の比率が低く、CAM、SPFXの耐性菌の比率が高かった。これらは*H.pylori*以外の呼吸器疾患など感染症において、本邦ではマクロライド系、ニューキノロン系抗菌剤が多く使用されていることに起因する可能性が推測されている。

また、さらに多剤耐性菌が1.4%（9/610）の人に認められた。3剤耐性が4例（CAM + CCL +

SPFX：2例、CAM + MNZ + SPFX：1例、AMPC + CAM + MNZ：1例）、2剤耐性が5例（CAM + SPFX：4例、CAM + CCL：1例）である。これら9人の患者に対する問診によると、以前より慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎にてこれまでに多種類・多数の抗菌剤を長期にわたり服用している患者が多かった。

除菌治療と薬剤耐性

前項にて各種薬剤に対する薬剤耐性の頻度を検討したが、本項では、薬剤耐性が除菌療法に及ぼす影響、さらに除菌療法が起こす薬剤耐性について述べる。

現在の除菌レジメは、proton pump inhibitor（PPI）+ AMPC + CAMの1週間投与による3剤療法が基本レジメであるが、この3剤療法にて除菌治療を行った257例において、除菌療法前のAMPC耐性は1株、CAM耐性は31株に認められた。薬剤耐性が除菌治療に及ぼす影響を検討する目的にて、除菌前にCAMが前庭部・体部ともに感受性であったCAM感受性症例と前庭部・体部いずれか、あるいは両者がCAM耐性であったCAM耐性症例に分けて、それぞれの除菌率を検討した。除菌前に前庭部・体部いずれも薬剤感受性を測定できたものが190例、うち感受性症例172

表3 各種抗菌剤に対するMIC値別の*H.pylori*菌株数

MIC	AMPC	CAM	MNZ	CCL	SPFX
0.0125	523 (65.2%)	139 (17.7%)	0 (0%)	202 (26.1%)	12 (1.6%)
0.025	126 (15.7%)	186 (23.6%)	0 (0%)	147 (19.0%)	20 (2.6%)
0.05	79 (9.9%)	287 (36.5%)	0 (0%)	126 (16.3%)	29 (3.8%)
0.1	46 (5.7%)	90 (11.4%)	4 (0.5%)	84 (10.9%)	183 (23.7%)
0.2	13 (1.6%)	25 (3.2%)	12 (1.6%)	79 (10.2%)	291 (37.7%)
0.39	7 (0.9%)	7 (0.9%)	12 (1.6%)	56 (7.2%)	116 (15.0%)
0.78	4 (0.5%)	3 (0.4%)	70 (9.1%)	32 (4.1%)	31 (4.0%)
1.56	1 (0.1%)	1 (0.1%)	249 (32.2%)	30 (3.9%)	21 (2.7%)
3.13	0 (0%)	5 (0.6%)	306 (39.6%)	6 (0.8%)	23 (3.0%)
6.25	1 (0.1%)	6 (0.8%)	92 (11.9%)	5 (0.6%)	31 (4.0%)
12.5	2 (0.2%)	4 (0.5%)	13 (1.7%)	4 (0.5%)	12 (1.6%)
25	0 (0%)	21 (2.7%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
50	0 (0%)	11 (1.4%)	6 (0.8%)	0 (0%)	1 (0.1%)
100	0 (0%)	2 (0.3%)	6 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)

AMPC:アモキシシリン、CAM:クラリスロマイシン、MNZ:メトロニダゾール、CCL:セファクロル、SPFX:スパラフロキサシン

表4 除菌前のCAM感受性別の3剤療法（PPI + AMPC + CAM）の除菌率の検討

除菌率	
CAM感受性菌のみの患者	90.1% (155/172)
CAM耐性菌を有する患者	11.1% (2/18)

CAM:クラリスロマイシン

表5 3剤療法除菌療法前後の*H.pylori*菌のCAM感受性の変化

	除菌前	除菌後
CAM感受性菌	93.2% (411/452)	33.8% (24/71)
CAM耐性菌	6.8% (31/452)	66.2% (47/71)

CAM:クラリスロマイシン

表6 3剤療法不成功後CAM耐性症例における除菌前後の*H.pylori*の感受性の変化

	除菌前	除菌後	
I	S-S	R-R	6症例
II	S-R	R-R	4症例
III	R-R	R-R	7症例

S：感受性菌、R：耐性菌

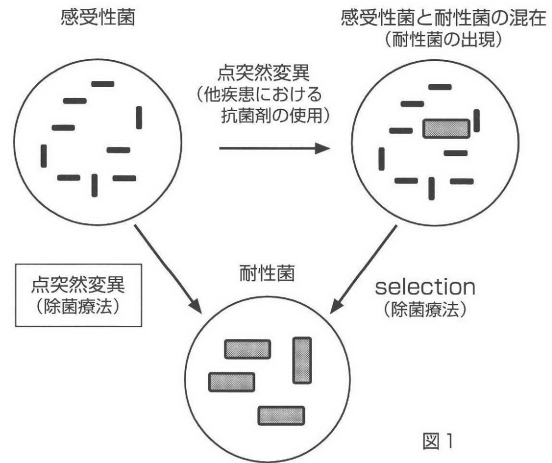


図1

例、耐性菌症例18例であった。それぞれの除菌率は感受性90.1% (155/172)、耐性11.1% (2/18)と両者の間に著明な差が見られた(表4)。

すなわち、除菌前にCAM耐性菌であると3剤療法ではわずか10人に1人しか除菌できないことになり、除菌療法前の薬剤感受性試験は重要であると思われた。AMPC耐性患者は1例のみであり、AMPCに対する感受性別の除菌率の検討は行わなかった。ただしAMPC耐性菌患者(CAMとMNZ耐性の多剤耐性患者であった)は、ちなみに除菌不成功であった。

次に、除菌療法が引き起こす薬剤耐性について同様に3剤療法を行った257例について、除菌療法前後におけるAMPCおよびCAMのMIC値の変化について検討した。AMPCでは、除菌前後とも耐性菌は1株のみで変化は認められなかった。

一方CAMでは、除菌前は感受性菌と耐性菌の比率は93.2%：6.8%であったが、除菌後は、その比率が33.8%：66.2%と逆転していた(表5)。つまり、除菌不成功後は2/3の菌株がCAM耐性菌となることがわかった。このCAM耐性機構に関しては、Debets-Ossenkoppらの報告により23SrRNAのpoint mutationが原因であることが報告されている。われわれも同様に23SrRNA領域の850bpのシーケンスにて、耐性菌では、2143あるいは2144番のA→Gへのpoint mutationを認め

ている。

さらに3剤療法(PAC)除菌不成功後CAM耐性であった症例で、前庭部、体部のMICが除菌前後においてすべて測定し得た17例において、除菌前後の薬剤感受性の変化を詳細に検討した。表6のように3つのパターンに分類できた。すなわちI型として除菌前は前庭部、体部ともに感受性菌(S-S)から除菌後両部位とも耐性菌(R-R)となるもの、II型として除菌前は前庭部、体部のいずれかが感受性菌で他方が耐性菌(S-R)であったものが除菌後両部位とも耐性菌(R-R)となるもの、III型として除菌前は前庭部、体部いずれも耐性菌(R-R)が除菌後もそのまま両部位とも耐性菌(R-R)として残存するものである。

以上より、図1に示す模式図のように除菌後の耐性菌増加の機構には、23SrRNAのpoint mutationとともに*H.pylori*の菌のselectionによるもの両者が起こっている可能性があると考えている。

*

最後に、この研究を通じて他の大学・研究機関の先生方と知り合いになりましたことが、本当に良かったと思っております。東京薬科大学の笹津教授をはじめとする共同研究者の方々にも深く感謝いたしております。

今後も地道な臨床研究を続けていきたいと考えております。