

表4 年代ごとの除菌の効果と費用の比較

除菌年齢	Hp陽性率	推定胃がん罹患	予防率1*	予防率2	期待効果1	期待効果2	検査対象	除菌対象	費用
15-19歳	8.3%	2078	75%	95%	¥2,182,342,831	¥2,764,300,919	12126×100	100125	¥2,614,347,284
20-24歳	10.6%	2817	75%	91%	¥3,011,792,733	¥3,650,657,858	12852×100	135892	¥3,187,682,030
25-29歳	14.0%	4230	75%	87%	¥4,441,217,542	¥5,141,045,761	14588×100	204337	¥4,319,521,741
30-34歳	18.6%	6384	75%	83%	¥6,703,407,944	¥7,394,062,096	16682×100	309584	¥6,002,374,651
35-39歳	22.9%	9177	75%	79%	¥9,635,463,350	¥10,102,637,331	19572×100	448507	¥8,236,296,739
40-44歳	27.1%	9529	67%	75%	¥8,937,738,676	¥9,944,295,406	17482×100	473422	¥8,376,113,018
45-49歳	32.7%	10296	67%	70%	¥9,657,335,165	¥10,155,271,035	16066×100	525716	¥8,966,630,355
50-54歳	39.8%	11422	67%	66%	¥10,713,948,739	¥10,612,188,032	15290×100	609168	¥10,057,355,382
55-59歳	44.0%	13376	67%	62%	¥12,547,098,332	¥11,661,821,381	17326×100	762369	¥12,405,762,888
60-64歳	45.2%	14165	50%	58%	¥9,915,711,165	¥11,538,282,083	20074×100	907419	¥14,711,271,637
65-69歳	45.9%	9743	50%	54%	¥6,820,120,924	¥7,378,130,817	16420×100	753953	¥12,197,345,023
70-74歳	46.1%	6063	50%	50%	¥4,244,175,187	¥4,244,175,187	13928×100	642646	¥10,389,840,854

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神谷茂	ヘリコバクター・ピロリ感染症.	分子予防環境医学研究会編	分子予防環境医学	本の泉社	東京	2010	263-271
神谷茂	腸管感染症. 消化器疾患	菅野健太郎, 上西紀夫 井廻道夫編	最新の治療	南江堂	東京	2011	2011-2012
神谷茂	カンピロバクター感染症	木村哲, 喜田宏編	人獣共通感染症 改訂版	医薬ジャーナル社	東京	2011	275-281

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
菊地正悟	第一章概論・疫学	浅香正博	新しい診断と治療のABC [6]消化性潰瘍 消化器1	最新医学社	東京	2012	26-31.
神谷茂	151章 <i>Helicobacter pylori</i> 感染症	日本語版監修、 福井次矢、 黒川 清	ハリソン内科学 第4版、Vol. 1	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2013	1097-1101
奥田真珠美	ヘリコバクター・ピロリ	日本小児感染症学会 (編)	小児感染症マニュアル	東京医学社	東京	2012	180-188
Enomoto S, Watanabe M, Mukoubayashi C, Ohata H, Magari H, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Kato J, Okamoto M, Ichinose M	Gastric Cancer Risk Diagnosis and Prevention in Subjects with <i>Helicobacter pylori</i> -related Chronic Gastritis.	P.Tonio, ed.	Gastritis and Gastric Cancer	Intech Open Access Publisher	NY	2012	179-196

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S & Kamiya S	Mutual Correlation between Gastric Flora and <i>Helicobacter pylori</i> in Gastric Mucosa of Mongolian Gerbil.	無菌生物	40	74-76	2010.
奥田真珠美, 福田修久, 栄谷直美, 山田英智, 小野淳一郎, 山本憲康, 福田能啓	<i>Helicobacter</i> 研究の年間レビュー 感染ルートはどこまで明らかになったか	Helicobacter Research	14	151-8	2010
奥田真珠美, 山本憲康, 福田修久, 小竹淳一郎, 林慶紀, 福田能啓	近畿地区における <i>H.pylori</i> 感染症診療の現状をみる — 消化器医を中心としたアンケート調査より—	Helicobacter Research	14	385-9	2010
奥田真珠美, 山本憲康, 福田能啓	<i>H.pylori</i> の感染経路	medicina	47	1717-20	2010
奥田真珠美, 福田能啓	胃炎, <i>H. pylori</i> 感染症. 小児の薬の使い方	小児内科増刊号	42	467-470	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
間部克裕, 石垣沙織, 鈴木美櫻, 高橋正和, 羽田政平, 清水勇一, 森 康明, 中川 学, 中川宗一, 工藤俊彦, 小野尚子, 加藤元嗣, 浅香正博	早期胃癌に対する EMR/ESD 後胃の診療はどう変わったか?	Helicobacter Research	15	528-532	2011.
菊地正悟	消化器癌の予防とサーベイランス理論	G.I.Research	19(4)	302-306	2011
菊地正悟	<i>H.pylori</i> 除菌による胃癌発生予防 (1) <i>H.pylori</i> 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(3)	269-275	2012
Lin Y, Ueda J, Kikuchi S, Totsuka Y, Wei WQ, Qiao YL, Inoue M.	Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China.	World J Gastroenterology	17(39)	4421-4428	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大崎敬子, 神谷 茂	感染ルートはここま で解明された	Helicobacter Research	15(4)	308-312	2011
Suzuki M, Kiga K, Kersulyte D, Cok J, C.Hooper C, Mimuro H, Sanada T, Suzuki S, Oyama M, Kozuka-Hata H, Kamiya S, Zou Q-M, H.Gilman R, E.Berg D, Sasakawa C.	Attenuated CagA Oncoprotein in <i>Helicobacter pylori</i> from Amerindians in Peruvian Amazon.	J. Biological Chemistry	286 (34)	29964- 29972	2011
Yonezawa H, Osaki T, Woo T, Kurata S, Zaman C, Hojo F, Hanawa T, Kato S, Kamiya S.	Analysis of outer membrane vecicle protein involved in biofilm formation of <i>Helicobacter pylori</i> .	Anaerobe	17	386-390	2011
Osaki T, Matsuki T, Asahara T, Zaman C, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Derg-hoong Woo T, Nomoto K, Kamiya S.	Comparative analysis of gastric bacterial micorobiota in Monogolian 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, Derk Hoong Woo T, Takahashi M, Matsubara S, Kawakami H, Ochiai K, Kamiya S.	Destructive effects of butyrate on the cell envelope of <i>Helicobacter pylori</i> .	J. Medical Microbiology	61	582-589	2012
奥田真珠美, 前川講平, 大崎慶子, 福田能啓	小児領域の新知見を みる	Helicobacter Research	15(4)	352-356	2011
Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Fukuda Y, Shimoyama T, Okuda M, Kato C, Kobayashi I, Fujioka T.	Influence of proton pump inhibitor treatment on <i>Helicobacter pylori</i> stool antigen test.	World J Gastro- enterology	18(1)	44-48	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
Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Niwa T, Deguchi H, Watanabe M, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Arii K, Oka M, Fujishiro M, Takeshita T, Iwane M, Mohara O and <u>Ichinose M</u>	Elevated risk of colorectal adenoma with <i>Helicobacter pylori</i> -related chronic gastritis: a population-based case-control study.	Int J Cancer	129	2704-2711	2011
Yoshida T, Yamashita S, Takamura-Enya T, Niwa T, Ando T, Enomoto S, Maekita T, Nakazawa K, Tatematsu M, <u>Ichinose M</u> , Ushijima T	Alu and Satalpha hypomethylation in <i>Helicobacter pylori</i> -infected gastric mucosae.	Int J Cancer	128	33-39	2011
Enomoto S, Oka M, Mukoubayashi C, Watanabe M, Moribata K, Muraki Y, Shingaki N, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, <u>Ichinose M</u>	Assessment of gastroesophageal reflux disease by serodiagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> -related chronic gastritis stage.	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy	3(4)	71-77	2011
Nakata H, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Deguchi H, Shingaki N, Moribata K, Maeda Y, Mori Y, Iguchi M, Tamai H, Yamamichi N, Fujishiro M, Kato J and <u>Ichinose M</u>	Transnasal and standard endoscopies in the screening of neoplasias derived from <i>Helicobacter pylori</i> -related chronic gastritis.	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy	3(8)	162-170	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamichi N, Shimamoto T, Minatsuki C, Yoshida Y, Fujishiro M, Kodashima S, Kato J, Goto O, Ono S, Niimi K, Takahashi Y, Konno-Shimizu M, <u>Ichinose M</u> , and Koike K	Postprandial fullness correlates with rapid inflow of gastric content into duodenum but not with chronic gastritis.	BMC Gastro- enterology	11(1)	140-145	2011

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>Kato M</u> , Asaka M	Recent Development o f Gastric Cancer Prevention	Jpn J Clin Oncol	42	987-94	2012
<u>Kato M</u> , Terao S, Ada chi K, Nakajima S, Ando T, Yoshida N, Uedo N, Murakami K, Ohara S, Ito M, Uemura N, Shimbo T, Watanabe H, Kato T, Ida K.	Changes in Endoscopic Finding s of Gastritis after Cure of <i>H. pylori</i> Infection: Multicent erProspective Trial.	Dig Endos c:	25	264-273	2013
Saito N, Ooi HK, Konishi K, Shoji E, <u>Kato M</u> , Asaka M	Cocoid <i>Helicobacter</i> <i>pylori</i> Can Directly Adhere and Invade in Agminated Formation to Human Gastric Epith elial Cells.	Advances in Microbiology	2	112-116	2012
Ono S, <u>Kato M</u> , Suz uki M, Ishigaki S, T akahashi M, Haneda M, Mabe K, Shimiz u Y.	Frequency of <i>Helicobacter pylori</i> - Negative Gastric Cancer and Gastric M ucosal Atrophy in a Ja panese Endoscopic Su bmucosal Dissection Series ncluding Histological, Endoscopic and Serological Atrophy.	Digestion.	86	59-65.	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
Haneda M, <u>Kato M</u> , Ishigaki S, Suzuki M, Takahashi M, Nakagawa M, Ono S, Mori Y, Mabe K, Kudo T, Nakagawa S, Shimizu Y, Asaka M.	Identification of a high risk gastric ancer group using serum pepsinogen after successful eradication of <i>Helicobacter pylori</i> .	J Gastroenter ol Hepatol.	28	78-83	2013
Murakami K, Furuta T, Ando T, Nakajima T, Inui Y, Oshima T, Tomita T, Mabe K, Sasaki M, Suganuma T, Nomura H, Satoh K, Hori S, Inoue S, Tomokane T, Kudo M, Inaba T, Take S, Ohkusa T, Yamamoto S, Mizuno S, Kamoshida T, Amagai K, Iwamoto J, Miwa J, Kodama M, Okimoto T, <u>Kato M</u> , Asaka M	Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for <i>Helicobacter pylori</i> eradication in Japan.	J Gastroenterol.	Epub ahead of print		2013
<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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Yagyu K, Lin Y, Fukuda Y, <u>Kikuchi S</u> , Kamiya S.	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	臨床消化器内科	27	269-75.	2012
<u>菊地正悟</u>	日本における <i>Helicobacter pylori</i> の疫学.	Helicobacter Research	16	375-7	2012
<u>Asaka M.</u>	A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan.	International J of Cancer	152	1272-1276	2012
<u>Okuda M</u> , Kamiya S, <u>Booka M</u> , <u>Kikuchi S</u> , 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)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Osaki T, Matsuki T, Asahara T, Zaman C, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Woo T D.H, Nomoto K, <u>Kamiya S.</u>	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, <u>Kamiya S.</u>	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、 <u>神谷 茂</u>	<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, <u>神谷 茂</u>	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, <u>Okuda M</u> , Fukunaga K, Akada JK, Nakazawa T.	Fragmented CagA Protein is Highly Immunoreactive in Japanese Patients.	Helicobacter.	17	187-92	2012
<u>Okuda M</u> , 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, Ichinose M	Management of bleeding and artificial gastric ulcers associated with endoscopic submucosal	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy	4	1-8	2012
Moribata K, Kato J and Ichinose M	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, Ichinose M	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, Ichinose M, 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
Niimi K, Fujishiro M, Goto O, Kodashima S, Minatsuki C, Hirayama I, Mochizuki S, Ono S, Yamamichi N, Kakushima N, Ichinose M, 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, Ichinose M, 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <i>H. pylori</i> infection.	Gastric Cancer	15	382-388	2012
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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」

I-12 ヘリコバクター・ピロリ感染症

杏林大学医学部感染症学
神谷 茂

各論 I

Helicobacter pylori は1982年オーストラリアの Warren & Marshallにより慢性胃炎患者の胃粘膜より分離されたヘリコバクター属細菌である¹⁾。*H. pylori* は急性および慢性胃炎を引き起こすとともに、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)投与とは関係しない殆どの胃十二指腸潰瘍の原因となる。また、本菌感染と胃癌や原発性胃 MALT リンパ腫の発症との関連性も報告されている。ヘリコバクター属細菌として現在までに20種を超える *Helicobacter species* (種) が分類されている(表1)。*H. pylori*, *H. mustelae*, *H. nemestrinae*, *H. felis*などはウレアーゼ活性をもち、それぞれヒト、フェレット、アカゲザル、ネコなどの胃に棲息し、胃炎等を引き起こすため胃ヘリコバクター gastric helicobacter と呼ばれている。ヒト胃より検出されるヘリコバクターとして *H. pylori* の他に *H. heilmannii*, *H. felis* が知られている。一方、*H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. pullorum*などは腸管より、*H. bilis*, *H. hepaticus*は肝、胆道系から検出されるため腸肝ヘリコバクター enterohepatic helicobacter と呼ばれている。下痢症、炎症性腸疾患、肝炎、肝癌、慢性胆嚢炎、原発性硬化性胆道炎との関連性が推定されている²⁾。

1. 疫学

1. 感染経路

ヒトが *H. pylori* の唯一かつ重要な保菌動物である。本菌の感染は特に保育園や幼稚園で共通にみられるものである。これらの所見は *H. pylori*

のヒトからヒトへの直接伝播を示唆している。本菌のヒトへの主たる感染経路として口-口感染(oral-oral transmission)と糞-口感染(fecal-oral transmission)が考えられているが、どちらがヒトへの感染に深く関与しているかについては不明である。

a) 口-口感染

同一食品を複数の人が同一の食器を使用して摂食する場合、食品中に汚染した菌および感染者の唾液中の菌が未感染者に経口的に感染する。*H. pylori*感染者の胃液は食道へ逆流するため、感染者の唾液からは本菌が検出される。一般に菌垢および唾液からの *H. pylori* の分離培養は極めて困難であるが、PCR法により本菌を検出可能である(報告者により異なるが、検出率は20~70%程度)。また、*H. pylori*感染者の嘔吐物より培養法およびPCR法により本菌が検出されている³⁾。

b) 糞-口感染

本菌感染者の糞便中に存在する *H. pylori* が水や食品に汚染し、これらを摂食することによりヒトへ感染する。*H. pylori*は胃内に定着するが多くの菌は下部腸管に運ばれる。本菌は嫌気的狀態の大腸の中ではその形態をらせん状菌(helical form)から球状菌(coccoid form)へと変化させる。coccoid formは“生きてはいるが、培養できない菌”(viable but non-culturable microorganism)であり、VNC菌と呼ばれる。Coccoid formの生物学的は不明であるが、環境中での生残型(survival form)であるという仮説がある。

*H. pylori*の糞便からの培養は通常困難である

表1 ヘリコバクター属構成菌種

菌種	宿主	主な存在部位	ウレアーゼ
<i>H. acinonyx</i>	チータ	胃	+
<i>H. bilis</i>	マウス, イヌ	腸管	+
<i>H. bizzozeronii</i>	ヒト, イヌ	胃	+
<i>H. canadiensis</i>	ヒト	腸管	-
<i>H. canis</i>	ヒト, イヌ	腸管	-
<i>H. cholecystus</i>	ハムスター	肝臓	-
<i>H. cinaedi</i>	ヒト, ハムスター	腸管	-
<i>H. felis</i>	ネコ, イヌ	胃	+
<i>H. fennelliae</i>	ヒト	腸管	-
<i>H. heilmannii</i>	ヒト	胃	+
<i>H. hepaticus</i>	マウス	腸管	+
<i>H. muridarum</i>	マウス, ラット	腸管	+
<i>H. mustelae</i>	フェレット, ミンク	胃	+
<i>H. nemestrinae</i>	アカゲサル	胃	+
<i>H. pametensis</i>	トリ, ブタ	腸管	-
<i>H. pullorum</i>	ヒト, ニワトリ	腸管	-
<i>H. pylori</i>	ヒト, アカゲサル, ネコ	胃	+
<i>H. rappini</i>	ヒト, イヌ, ヒツジ, マウス	腸管	+
<i>H. rodentium</i>	マウス	腸管	-
<i>H. salomonis</i>	イヌ	胃	+
<i>H. trogontum</i>	ラット	腸管	+
<i>H. westmeadii</i>	ヒト	不明	-

日本人の *H. pylori* 感染率。文献7の論文(Asaka et al.,1992)より引用。

が, *H. pylori* 感染者の下痢便より培養およびPCR法によりそれぞれ50%および69%の割合で本菌が検出されたとの報告もある³⁾。下痢の際には *H. pylori* の腸管内停滞時間が短いために, 本菌の糞便からの分離培養が可能となったものと考えられている。 *H. pylori* DNA がPCR法により各種水源(河川水および上水道)より検出される。これらの結果は本菌に汚染した水がヒトへの感染を誘導する可能性を示している。特に衛生環境の劣悪な開発途上国では水を介した感染が重要であると考えられている。

c) その他

家畜, 飼いネコ, 家蝇が *H. pylori* の媒介体となり, これらの糞が水や食品に汚染してヒトへ伝播する可能性がある。飼いネコの胃内から *H. pylori* が組織学的検査および培養検査により高率に検出されたという報告があるが⁴⁾, 検出細菌が *H. pylori* ではなく類似の *H. heilmannii* であると指摘する研究者もいる。家蝇により *H. pylori* が伝播される可能性が示されたが, *H. pylori* 陽性糞

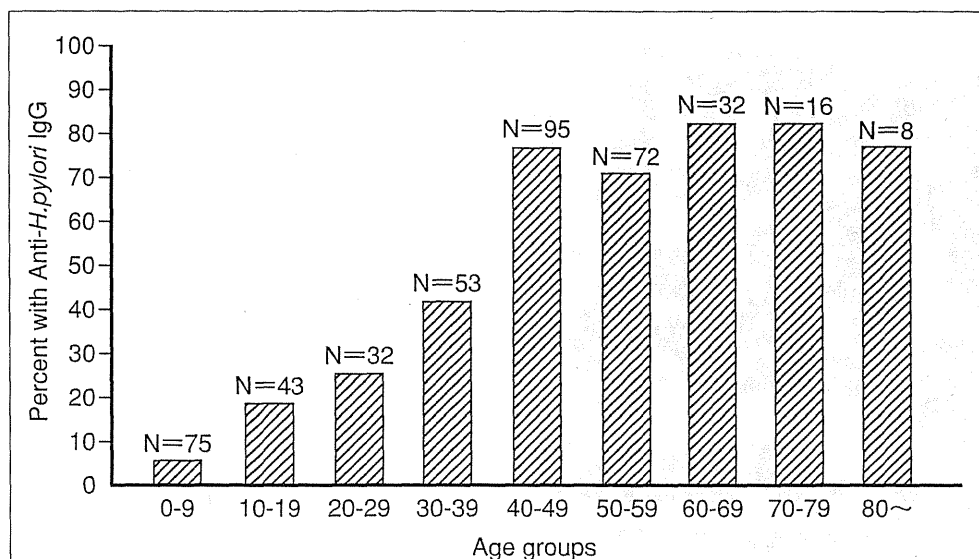
便に家蝇を24時間接触させても, 家蝇から本菌が全く検出されなかったとの報告もある⁵⁾。

胃内視鏡を介して *H. pylori* が医原的に感染することがあり得る。検出された *H. pylori* のDNA制限酵素切断パターンにより, 連続的な内視鏡検査により感染者から未感染者へ本菌が伝播することが明らかにされた。胃内視鏡の使用後には2~3%グルタルアルデヒドを用いた自動洗浄による消毒が望ましい。

2. 感染率

a) 世界における *H. pylori* 感染率

H. pylori 感染率は一般に開発途上国で高く, 先進国で低い⁶⁾。アルジェリア, 象牙海岸, パルー, パプアニューギニアなどの感染率は10歳までに50~70%を示し, 成人で80%以上の高値を示す。一方, アメリカ, フランス, オーストラリアなどの先進国では10歳での本菌感染率は10~20%と低く, 40歳でも30~40%程度である。これらの結果は *H. pylori* 感染が衛生環境の悪い国々で高

図1 日本人の *H. pylori* 感染率.

頻度で起こっていることを示している。

b) 日本における *H. pylori* 感染率

わが国の *H. pylori* 感染率は若年者では10～40%程度と低率であるが、50才以上の成人では開発途上国型で高い感染率(80%以上)を示す⁹⁾(図1)。これは昭和30年までの良好でない衛生状態の中で生まれ育った世代では *H. pylori* の感染が容易に起こったためであると推測される。

c) 民族・経済状態と *H. pylori* 感染率

黒人、ヒスパニックの感染率は白人のそれに比べ全年齢を通じ有意に高い。また本菌感染率は米国内白人の場合、高所得者層で低く、低所得者層で高かったが黒人の場合はこのような差は認められなかった⁹⁾。

d) 年齢と *H. pylori* 感染率

H. pylori 感染率は年齢とともに上昇する。本菌は5～10歳までの小児期に感染し、胃内に定着・持続感染する。保育園や幼稚園での集団生活が長いと本菌感染率が高くなることが報告されている⁹⁾。10歳以後も *H. pylori* 感染はおこるがその頻度は低い。基本的に小児期での感染が全人口の *H. pylori* 感染率を規定しているものと考えられる。

e) 性差と *H. pylori* 感染率

H. pylori 感染率は男女間で差はほとんど認められない。性別よりも民族や生活環境の相違が本菌感染率の大きく影響する。

f) 家族間の感染

両親が *H. pylori* 陽性の場合の子供の本菌感染

率は40%であり、両親が本菌陰性の場合、子供の感染率は3%にすぎなかったとの報告がある⁹⁾。その他の報告でも本菌の、親(とくに母親)から子への本菌の伝播が明らかにされている。

2. 細菌学的性状

1. 形態

H. pylori は $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m} \times 3 \sim 5 \mu\text{m}$ 大のグラム陰性らせん状細菌である(図2)。弯曲の周期は約 $2.6 \mu\text{m}$ 前後であり、一端に5～7本の鞭毛をもつ。この鞭毛は幅約30nmで、幅12nmの内部フィラメントとまわりは菌体外膜から伸びる鞘状の膜に覆われている(有鞘性鞭毛)。鞭毛の断端は球状に膨らみ terminal bulb とよばれている。らせん状の菌体と複数の鞭毛により *H. pylori* は胃粘液層を活発に運動することが可能である。嫌気状態、栄養枯渇、抗菌薬処理などにより、らせん状菌は球状菌(cocoid form)へ形態変化する。

2. 遺伝子構造

H. pylori の遺伝子構造の全貌は既に26695株(英国の胃炎患者由来株)およびJ99株(米国の十二指腸潰瘍患者由来株)の2菌株において明らかにされている¹⁰⁾。ゲノムマップを図3に示す。ゲノムサイズは160万塩基程度であり、1500前後の open reading frame(ORF)が存在する。全ORFの約40%についてはその機能が推定されてい

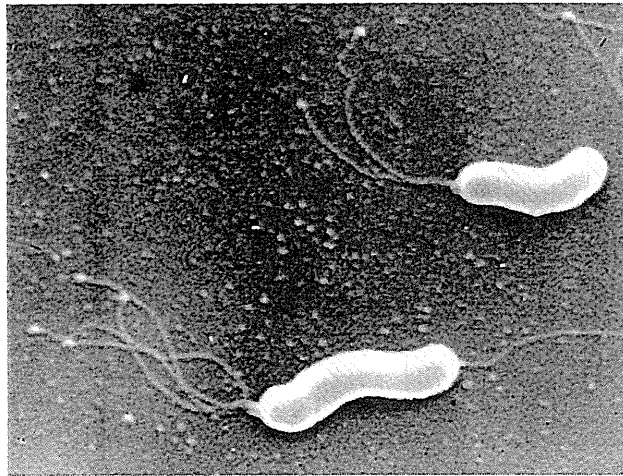


図2 *H. pylori*の走査型電子顕微鏡像

い. 両菌株ともに2コピーの16S rRNA, 23S-5S rRNAをもつが, 他菌種に比べそのコピー数が少ないことが本菌の遅発育性に関連しているものと考えられている. これに比べ, 菌体表層構造に関与する遺伝子数は多く, *H. pylori*の胃内定着に際しての宿主との応答の多様性の背景となるものと考えられている. 平均G+C含量は39%であるが, 両菌株で8~9箇所これとは著しく異なるG+C含量を示す遺伝子領域が見つかり(後述のcagPAIも本領域に存在する), 外来性に導入された遺伝子であると想定されている.

3. 生物学的性状

本菌は微好気性細菌であり, 5~10% O₂存在下の微好気状態で発育する. 多くの菌株は酸素耐性をもつため10% CO₂存在下でも発育する. 至適発育温度は37℃である. 本菌の培養には血液, ヘミン, 血清, でんぷん, チャコールなどの添加物を必要とする. 血液寒天培地上のコロニーには弱い溶血活性が認められる. 本菌は強力なウレアーゼ活性をもち, 尿素を分解し, アンモニアを産生する(表2). このアンモニアは胃酸を中和して, *H. pylori*の胃内定着を可能にする(*H. pylori*の至適pHは6~8である). アミノ酸またはTCA回路の中間代謝物を基本的なエネルギー源とし, 呼吸によりエネルギーを獲得する. グルコース分解酵素遺伝子をもつが通常糖分解試験では陰性となる. その他, ウレアーゼ陽性, オキシダーゼ陽性, ナリジクス酸(30μg)耐性, セファロチン(30μg)感受性などを同定の目安とする.

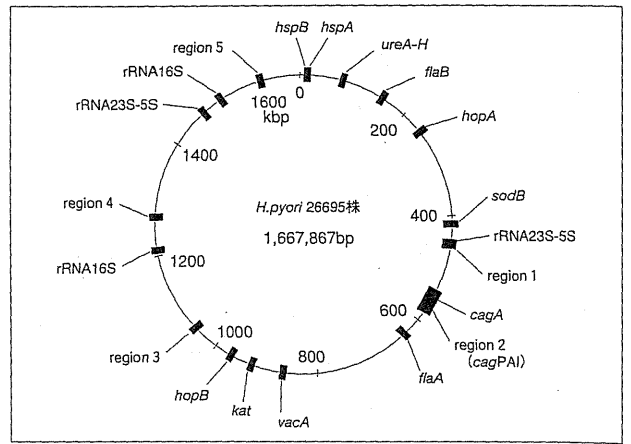


図3 *H. pylori*の遺伝子マップ

表2 *H. pylori*の生物学的性状

テスト	反応
ウレアーゼ	+
カタラーゼ	+
オキシダーゼ	+
アルカリフォスファターゼ	+
エステラーゼ	+
炭水化物からの酸産生	—**
硝酸塩還元	—
TSI培地での硫化水素産生	—
インドール	—
発育 25℃	—
37℃	+
0.5%グリシン	+
1.0%グリシン	—
1.5%NaCl	—
薬剤感受性 ナリジクス酸	R***
セファロチン	S

*+: 90%以上の菌株が陽性, -: 90%以上の菌株が陰性

** : グルコース分解酵素遺伝子をもつが, 通常糖分解試験は陰性となる.

***R : 抵抗性, S : 感受性

4. 病原因子

*H. pylori*感染に際しての病原因子は菌側因子と宿主側因子に分けられる(表3).

a) ウレアーゼ

ウレアーゼは *H. pylori*の胃内定着に重要な働きをする. ウレアーゼにより産生されるアンモニアは胃酸を中和し, 本菌の持続感染を可能とさせるとともに, VacAサイトトキシン活性(後述)を増強する. アンモニアと好中球ミエロパーオキシ

表3 *H. pylori*の病原因子

病原因子	作用
細菌側病原因子	
鞭毛	菌の運動性をつかさどる
ウレアーゼ	尿素を分解してアンモニアを産生し、胃酸を中和する
アドヘジン	胃上皮細胞への菌の付着に関する
カタラーゼ	抗貪食作用
superoxide dismutase(SOD)	抗貪食作用
VacA	胃上皮細胞の空胞化
cag pathogenicity island(PAI)	サイトカイン産生の誘導, Type IV分泌装置
CagA	チロシン残基のリン酸化が細胞骨格に変化を与える可能性が指摘されている
oipA	oipA"on"状態が胃粘膜障害と関係する可能性
LPS	胃上皮細胞との免疫交差反応を惹起する
熱ショック蛋白(HSP)	付着因子としての作用および免疫交差反応の惹起
NapA	白血球活性化因子
宿主側病原因子	
サイトカイン(IL-6, IL-8など)	炎症惹起
活性酸素	胃粘膜細胞の障害
一酸化窒素(NO)	O ₂ と反応しパーオキシナイトレート(DNA障害あり)が生成される

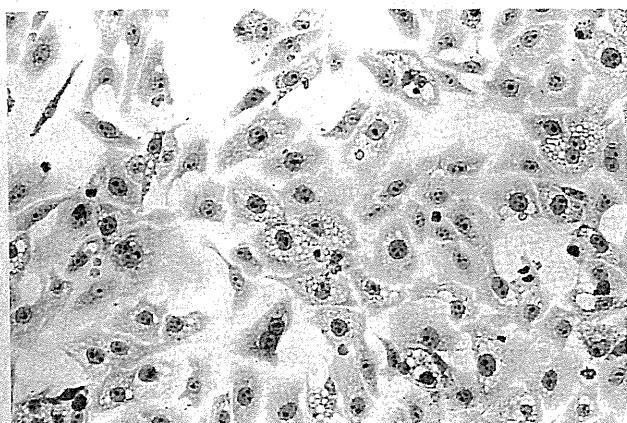
*H. pylori*の遺伝子マップ

図4 VacA サイトトキシンによる Vero(サル腎由来)細胞の空胞化(vacuolation)

ターゼによって生じるHOCl(次亜塩素酸)とが反応して産生されるモノクロラミン(NH₂Cl)はDNA障害性をもつ。

b) アドヘジン(付着因子)

Bab, ice, AlpA/B, HopZ, スルファチド結合アドヘジンなど多数のアドヘジンがこれまでに報告されている¹¹⁾。Bab(blood group antigen-binding adhesin)は血液型抗原の一種Lewis^bと結合するアドヘジンである。また本菌が胃上皮細胞に付着する際発現される遺伝子としてiceA1およびiceA2(induced by contact with epithelium)が検出された。胃生検材料中の*H. pylori*におけるiceA1のmRNA発現レベルと粘膜炎症スコアと

が関連することが考えられる。

c) VacA サイトトキシン

約半数(東アジア由来株では80~90%以上)の*H. pylori*は、上皮細胞に空胞化(vacuolation)(図4)を引き起こすVacAサイトトキシンを産生する。vacA遺伝子のリーダー部位(s1, s2)と中間部(m1, m2)のモザイク構造により毒素産生が規定される。s1/m1は強毒株, s1/m2は弱毒株, s2/m2は無毒株となり, s2/m1は存在しない。s1タイプは好中球浸潤, リンパ球浸潤と関連すると考えられている。VacAのレセプターがreceptor protein tyrosine phosphatase β (RPTP β)であることが明らかにされた¹²⁾。

d) CagA

約半数(東アジアでは80~90%以上)の菌株はcagA遺伝子をもつ。cagA遺伝子の3'端には繰返し配列が存在し、そのコピー数によりCagAの分子量は120~150kDaと菌株により異なる。CagA蛋白は*H. pylori*のIV型分泌装置により本菌に付着した上皮細胞内に移入される。細胞内に入ったCagAは、細胞内キナーゼにより、チロシン残基がリン酸化され、細胞骨格の変化を引き起こすシグナルとなるものと考えられる。チロシンリン酸化されたCagAが細胞内シグナル伝達分子であるSHP-2チロシンフォスファターゼと特異的に

結合することが報告された¹³⁾。SHP-2はSH2(Src homology 2:ラウス肉腫ウイルスのsrc遺伝子と相同性をもつ)ドメインをもつチロシンフォスファターゼであり、HGF(hepatocyte growth factor)依存的な細胞増殖、細胞形態変化、細胞運動亢進などに重要な役割を果たしているため、発癌との関連性が推測されている。

e) cagPAI (pathogenicity island)

cagA上流の遺伝子群(約40kbp)はcag遺伝子(A~T)のほかにvir, traなどのDNAトランスファー関連遺伝子やptl(百日咳毒素の輸送に参与する)遺伝子を含むため、特にcagPAIとよばれている。cagPAI中の多くの遺伝子は付着した胃上皮細胞のNF κ Bの活性化を引き起こし、好中球を主体とする炎症細胞の遊走・活性化に参与するIL-8の産生を誘導する。

*H. pylori*のcagPAIにIV型分泌装置機能遺伝子が存在する¹⁴⁾。これらの遺伝子にコードされた蛋白が本菌の内膜から外膜を貫くシリンジ状IV型分泌装置を形成する。IV型分泌装置を通してCagA蛋白が上皮細胞内に注入され、CagAチロシン残基のリン酸化がアクチン重合を伴う細胞骨格の再編成ならびに台座形成(菌との付着部位に変形・高まりを示す)を誘導する。

f) 熱ショック蛋白

熱ショック蛋白(heat shock protein: HSP)は細菌のみならず宿主細胞中にも存在するため、*H. pylori* HSPに対する抗体は胃上皮細胞HSPに対する自己抗体として作用する。また*H. pylori* HSP60(分子量6万)は胃上皮細胞へのアドヘジンとして作用することやIL-8産生誘導能をもつことが報告されている¹⁵⁾。

g) 宿主側病原因子

*H. pylori*の胃上皮細胞への付着や胃内定着は胃上皮細胞および免疫担当細胞よりTNF α , IL-6, IL-8などのサイトカイン分泌を誘導する。また本菌感染は活性酸素やiNOS(誘導性NO合成酵素)を介したNO産生を誘導する。活性酸素やNOにはDNA障害作用が認められ、胃粘膜障害の一因となる。

3. 病原性

1. 胃炎

慢性活動性胃炎患者から高率(60%以上)に本菌が分離される。本菌感染により急性胃炎ついで慢性胃炎が起こることが動物実験や研究者による飲用実験によって明らかにされた。*H. pylori*感染により誘導される胃炎は萎縮性病変や腸上皮化生(intestinal metaplasia)を伴うことが多い。

2. 胃・十二指腸潰瘍

本菌は胃・十二指腸潰瘍より高率(80%以上)に分離される。また十二指腸潰瘍患者で本菌を除菌した群では、非除菌群に比べ再発率が激減することが明らかにされている。本菌感染は胃・十二指腸潰瘍の再発因子および治癒遷延因子として作用する。前庭部優位の胃炎は十二指腸潰瘍へ発展する可能性が大きい。

3. 胃癌およびMALTリンパ腫

胃癌患者では健常人に比べ有意に本菌抗体陽性率が高いことが報告されている^{16, 17)}。1994年、WHOは本菌を胃癌の確実発癌因子グループ1と認定した。スナネズミへの*H. pylori*感染が胃癌病変を誘導することも報告されている¹⁸⁾。臨床的には、胃癌への内視鏡的粘膜切除術が行われた患者において、*H. pylori*除菌群ではその後の胃癌発生率が有意に低下することも知られている¹⁹⁾。

*H. pylori*陽性の胃MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)リンパ腫患者に本菌の除菌を行うと、リンパ腫の縮小と組織学的悪性度の改善が認められるとの多くの報告がある²⁰⁾。

4. その他の疾患

*H. pylori*感染とアトピー性皮膚炎、偏頭痛、虚血性心疾患などとの関連性が想定されているが、詳細は不明である。近年、*H. pylori*陽性の特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者に本菌の除菌を行うと、約1/3の症例で血小板の増多が認められることが明らかにされている²¹⁾。

4. 診断

*H. pylori*の診断には胃内視鏡検査で採取した胃生検材料を用いる侵襲的検査法と胃生検材料を用いない非侵襲的検査法とがある²²⁾(表4)。

表4 *H. pylori*の存在診断法

1) 侵襲的診断法
a) 培養法
b) 鏡検法
c) 迅速ウレアーゼテスト
d) PCR法
2) 非侵襲的診断法
a) 抗体検査法(血清, 尿, 唾液)
b) 尿素呼気テスト
c) 便中抗原測定検査

VacAサイトトキシンによるVero(サル腎由来)細胞の空胞化(vacuolation)。

1) 侵襲的検査法

a) 分離培養法：胃生検材料よりの本菌の分離培養のために選択薬(バンコマイシン, ポリミキシンB, トリメトプリムなど)を含んだ検出用培地を使用する。37℃3～7日間の好気培養(O₂5%, CO₂10%, N₂85%)により, 1～2mm大の透明なコロニーが形成される。

b) 組織鏡検法：ヘマトキシリン・エオジン染色, アクリジンオレンジ染色, 鍍銀染色などを行い, らせん状の本菌の存在を確認する。本菌に対する抗体を用いた免疫染色は特異的な鏡検法となる。

c) 迅速ウレアーゼテスト：胃生検中の*H. pylori*のウレアーゼを検出する検査法である。尿素を含む培地に生検材料を添加し, 室温で1～2時間静置し, 培地の色調変化をみる。本菌のウレアーゼにより尿素がアンモニアに変化し, 培地を橙から赤へ変化させる(陽性)。

2. 非侵襲的検査法

a) *H. pylori*抗体検査：血清および尿中の*H. pylori*抗体を, ELISAで検出する方法である。胃生検材料を用いない非侵襲的検査法で, 疫学的調査等に有用である。

b) 尿素呼気テスト urea breath test：生体に無害な

¹³Cでラベルした尿素を被検者に飲ませる。胃粘膜中の*H. pylori*による尿素の分解後, ¹³CO₂は呼気に排出される。呼気中の放射活性を測定し, 本菌の存在を判定する。胃粘膜全体における*H. pylori*の存在を診断できる利点を有する。

c) 糞便中*H. pylori*抗原検出試験：糞便中の本菌(殆どがcoccoid form)の存在をELISAにて調べる検査法である。

5. 治療

*H. pylori*はアモキシシリン(AMPC), オーグメンチン, ペニシリン, クラリスロマイシン(CAM)などの多くの抗菌薬に対し感受性である。逆にスルホンアミド, バンコマイシン, ナリジクス酸には抵抗性である。世界的に本菌の除菌にAMPC, CAM, メトロニダゾール, テトラサイクリンなどが併用して使われる。また胃酸分泌阻害作用をもつプロトンインヒビター(オメプラゾール, ランソプラゾール, パントプラゾールなど)には*H. pylori*に対する直接的な抗菌作用の他に, 酸分泌を抑制し, 抗菌剤の作用を促進させる効果がある。わが国では平成12年11月より*H. pylori*陽性の胃十二指腸潰瘍患者に除菌のための三者併用療法(プロトンポンプインヒビター常用量, AMPC 1500mg/day, CAM 400または800mg/day)が保険適用されるに至った。除菌率は90%以上を示すが, 近年CAM耐性菌が増加しており(10～20%程度), 問題となっている²³⁾。

6. 予防

本菌の感染経路が完全に解明されていないため, 有効な予防法は確立されていない。口-口感染を防ぐため, 本菌陽性者と食器や洗面具を共用しない。また, 糞-口感染を防ぐため, 新鮮な食材を清潔な調理用品を使って調理することに努める。感染予防のためのワクチンは現在開発中である。

参考文献

- Warren JA, Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis. *Lancet* i:1272-1275, 1983.