

総合研究報告書表紙レイアウト（参考）

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
ヘリコバクター属菌の薬剤耐性の対策に資する研究

（令和）3年度～5年度 総合研究報告書

研究代表者 柴山 恵吾

（令和）6（2024）年 5月

総合研究報告書目次レイアウト（参考）

目 次	
I. 総合研究報告	
ヘリコバクター属菌の薬剤耐性の対策に資する研究 -----	1
柴山恵吾	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	7

ヘリコバクター属菌の薬剤耐性の対策に資する研究

研究代表者 柴山 恵吾 （名古屋大学大学院・医学系研究科・教授）

ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性について、継続的に状況を把握するための手法として厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) に着目し、JANIS データベースから 2012 年から 2021 年までのヘリコバクター・ピロリの細菌検査データを抽出して、薬剤耐性率を集計した。JANIS に参加している 3,207 病院 (2024 年 1 月) の中でヘリコバクター・ピロリの細菌検査データを登録しているのは、最も多い年で 142 病院、少ない年で 73 病院とごく一部だったが、菌株数としては最も少ない年でおおよそ 4,000 株、多い年で 14,000 株以上が登録されていた。うち、薬剤感受性試験が実施されていた菌株はクラリスロマイシン、アモキシシリンではおよそ 2 割から 4 割、メトロニダゾールではおよそ 1 割から 2 割だった。薬剤感受性データの集計に必要な数の菌株のデータは得られることがわかった。参加病院で採用されている試験法は、いずれの薬剤でも微量液体希釈法が最も多く、次いで Etest だった。クラリスロマイシンの耐性率は 35% から 40%、アモキシシリンの非感受率は 5% から 9% でほぼ横ばいだった。メトロニダゾールの耐性率はばらつきが大きく、10% から 39% だった。これまでに日本ヘリコバクター学会が実施したサーベイランスの結果と比較すると、クラリスロマイシンの耐性率はほぼ同等であり、アモキシシリンとメトロニダゾールの耐性率は年により乖離があった。薬剤耐性率の結果を日本ヘリコバクター学会が実施したサーベイランスの結果と比較したところ、クラリスロマイシンの耐性率はほぼ同等であり、アモキシシリンとメトロニダゾールの耐性率は年により乖離があった。乖離の原因としては試験法の違いや精度管理などが考えられた。特にメトロニダゾールについては微量液体希釈法と Etest で結果が大きく乖離していた。乖離の原因としては試験法の違いや精度管理などが考えられた。特にメトロニダゾールについては微量液体希釈法と Etest で結果が大きく乖離することがわかった。ヘリコバクター・ピロリの培養と薬剤感受性試験は一般的に 1 次除菌の際には実施することは少なく、1 次除菌に失敗した際に実施されることが多いと考えられる。そのため、JANIS に登録されているデータは 1 次除菌失敗例が多い可能性がある。そのため、結果の解釈にはそれらのバイアスも考慮する必要がある。なお、JANIS には除菌治療歴のデータが含まれておらず、また制度上の制約で JANIS の参加病院に個別に追加情報を求めることができない。この課題の解決のため病院にアンケートを実施し、まず除菌治療と薬剤感受性試験の実態を把握することとした。282 名の回答が得られ、薬剤感受性試験の実施率が低いこと、感受性試験の実施法は寒天平板希釈法と微量液体希釈法に分かれることなどの問題点が示された。今後も薬剤感受性試験の普及とともに、耐性菌パネル菌株の利用を含めた標準化を推進させる必要性が示唆された。いずれにしても、薬剤感受性試験には標準株を用いた精度管理が重要であり、また試験法も統一することが望ましいと考えられる。この研究班では薬剤感受性試験の精度管理のための標準パネル菌株 JSHR6、JSHR3、JSHR31 を作成した。これらの株の全ゲノムも決定し、薬剤耐性に関わる遺伝子変異も明らかにした。これらの標準パネル菌株は日本ヘリコバクター学会のホームページに掲載し、分与を開始した。これまでのところ長期保存に伴ってこれらの菌株の MIC は作成当初と変化がなく、安定して保存されている。日本ヘリコバクター学会が実施した 2018 年-2020 年のサーベイランスの結果については標準とした患者や試験法などデータの特性を整理し課題をまとめて論文に発表した。そしてこれらの結果を踏まえ厚生労働省にピロリ菌感染を感染症法の 5 類に指定する要望を提出した。その他検査法については、QProbe 法によるクラリスロマイシン耐性株の検出法やパイロシーケンス法でクラリスロマイシンに感受性株と耐性株に同時に感染している患者の胃液を用いて両方の株を検出する手法を開発した。さらに胃内液および糞便検体を用いてヘリコバクター・ピロリの遺伝子およびクラリスロマイシン耐性遺伝子変異を自動 PCR 判定器 (スマートジーン) で測定する手法を考案し、感染診断と適正な治療薬の選択に有用であることを示した。ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌については、分担者が代表を務める研究班 (AMED 林原班) で実施されている多施設疫学調査で 2023 年 7 月までに 30 株を分離した。そのうち、28 株は豚や猿を自然宿主とするヘリコバクター・スイス、2 株はスイス以外のヘリコバクター属菌 (NHPH) だった。ヒト由来 NHPH 30 株について、薬剤感受性試験を行った結果、MIC₉₀ はアモキシシリンが 2 μ g/ml、クラリスロマイシンが 0.5 μ g/ml、メトロニダゾールが 32 μ g/ml、ミノサイクリンが 4 μ g/ml、レボフロキサシンが 16 μ g/ml であった。耐性株については、変異を同定した。薬剤感受性試験法については、原法を簡便化して汎用の培地、試薬を用いた微量液体希釈法の試験プロトコルを考案し、臨床分離株で評価を行った。臨床分離株の中には簡便法で培養できないものがあることがわかった。病原

性に関する研究では、この菌は胃上皮細胞の TLR4 を介してタイプ 1-IFN を産生、B リンパ球を活性化し、さらに IFN- γ 産生を誘導し、著明な胃粘膜リンパ濾胞を形成させる機序を明らかにした。除菌治療については、ヘリコバクター・ピロリのレジメンで成功しているが、耐性菌の判定のためのブレイクポイントを今後検討していく必要がある。

研究分担者

大崎敬子・杏林大学・教授
加藤元嗣・国立病院機構函館病院・名誉院長
杉山敏郎・北海道医療大学先端研究センター・客員教授
村上和成・大分大学医学部・教授
林原絵美子・国立感染症研究所細菌第二部・室長
徳永健吾・杏林大学医学部・准教授

A. 研究目的

日本では平成 25 年にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する除菌治療が世界に先駆けて保険適応とされた。除菌治療が普及したことに伴い、胃・十二指腸潰瘍患者は最大患者数(1996 年)の約 4 分の 1 まで減少し、また、長年にわたり年間約 5 万人で推移してきた胃がん死亡数も徐々に低下しつつある。他方、近年治療に用いられる抗菌薬に耐性を示す菌が増加していることが明らかとなってきた。除菌の不成功例が増加すれば将来の胃がん発生数にも影響するため、薬剤耐性の動向は継続的に監視することが重要である。

この研究班では、ヘリコバクター・ピロリについては薬剤耐性の継続的なモニタリングの方法を提言することを目的とした。これまでに日本ヘリコバクター学会が実施してきたサーベイランスを検証し課題を整理するとともに、厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)のデータベースからヘリコバクター・ピロリの薬剤感受性試験の結果データを抽出し、集計してサーベイランスデータとして有用であるか検証することとした。また、近年ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌についても胃の様々な疾患の発症に関連することが明らかになっているが、その薬剤耐性の実態は不明である。ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌については、AMED 林原班で実施されているヘリコバクター・スイスの多施設疫学調査の収集菌株を用いて薬剤感受性試験を行い実態をあきらかにすることとした。それとともに、全ゲノム解析を行って耐性に関わる遺伝子変異を明らかにすることとした。

B. 研究方法

JANIS データの利用に当たっては、厚生労働省に統計法の利用申請を行い、2012 年から 2021 年までのデータベースからヘリコバクター・ピロリの細菌検査のデータを集計した。ヘリコバクター・ピロリのデータを抽出して、医療機関数、培養菌株数、薬剤感受性試験実施数、薬剤感受性試験方法内訳、薬

剤耐性率を集計した。薬剤感受性試験の課題の整理のため、病院にアンケートをとることとした。薬剤感受性試験の精度管理については標準株を 3 株選出し、薬剤感受性試験を実施して凍結保存した。ヘリコバクター・スイスについては、AMED 林原班と連携し、菌株収集を進め薬剤感受性試験を実施し、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また、ドラフトゲノムを得て菌種の同定や薬剤耐性メカニズムの解析等を行った。また薬剤感受性試験を簡便化し汎用性が高い手法の開発も進めた。

倫理面への配慮

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療に関するアンケート調査については日本ヘリコバクター学会倫理委員会に対して研究計画申請をした。審査委員会より、本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究ではない研究に分類されるとの評価をうけ、研究計画の承認をうけた(承認番号 23002)。胃液と糞便からのヘリコバクター・ピロリの検出については、国立病院機構函館病院、聖マリアンナ医科大学の倫理委員会による承認を受け、すべての患者からインフォームドコンセントを得て実施した。ヘリコバクター・スイス菌株の収集にあたっては人を対象とする生命科学・医学系研究として、杏林大学医学部、日本ヘリコバクター学会、各参加施設の倫理委員会に申請し承認を受けた。内視鏡下生検法を行うため、被験者には十分な説明を行い、研究への参加について書面による同意を得た。

C. 研究結果

JANIS に参加している 3,207 病院(2024 年 1 月)の中でヘリコバクター・ピロリの細菌検査データを登録しているのは、最も多い年で 142 病院、少ない年で 73 病院とごく一部だったが、菌株数としては年間 4 千件以上のデータが得られることがわかった。アンチバイオグラムを日本ヘリコバクター学会が実施したサーベイランスと比較したところ、クラリスロマイシンの耐性率はほぼ同等であり、アモキシシリ

ンは JANIS の方が耐性率が高い傾向にあり、メトロニダゾールの耐性率は年により大きく変動していて乖離もあった。なお、メトロニダゾールについては JANIS の集計結果で微量液体希釈法と Etest で結果が大きく乖離していることがわかった。実際、メトロニダゾールについては我々が作成した標準株でも試験法によるブレが見られ、寒天平板希釈法で MIC が $4 \mu\text{g/ml}$ の株が E-test では $0.023 \mu\text{g/ml}$ だった。このように集計の際には試験法による違いを考慮する必要があることがわかった。また、ヘリコバクター・ピロリの培養と薬剤感受性試験は一般的に一次除菌の際には実施することは少なく、一次除菌に失敗した際に実施されることが多い。そのため、JANIS に登録されているデータは一次除菌失敗例が多い可能性がある。ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性の集計を JANIS で行う場合、このバイアスが最も大きな課題と考えられる。ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性の集計には除菌治療歴の有無によるデータの層別化が必須であるが、JANIS データベースにはもともと除菌治療歴のデータは含まれていない。JANIS は統計法に基づく調査であるため、参加病院は匿名化されている。そのため JANIS の参加病院に個別に追加情報を求めることができない。この問題の解決のため、病院にアンケートをとって JANIS によるサーベイランスに協力を求めることとした。282 名の回答が得られ、薬剤感受性試験の実施率が低いこと、感受性試験の実施法は寒天平板希釈法と微量液体希釈法に分かれることなどの問題点が示された。薬剤感受性試験は全体の 19% が実施しており、試験対象抗菌薬は CAM96%、AMPC 86%、MNZ 78%、STFX 45% だった。

JANIS 検査部門に参加しているとの回答は 18%、参加していない、60%、不明、22% であった。精度管理用の基準パネル菌株の MIC は、今年度も作成当初と変化がなく、安定して保存されていることを確認した。

日本ヘリコバクター学会が実施した 2018 年-2020 年のサーベイランスの結果については標本とした患者や試験法などデータの特性を整理し課題をまとめて論文に発表した。そしてこれらの結果を踏まえ厚生労働省にピロリ菌感染を感染症法の 5 類に指定する要望を提出した。

検査法については、パイロシーケンス法でクラリスロマイシンに感性株と耐性株に同時に感染している患者の胃液を用いて両方の株を検出する手法を開発した。さらに胃内液および糞便検体を用いてヘリコバクター・ピロリの遺伝子およびクラリスロマイシン耐性遺伝子変異を自動 PCR 判定器(スマートジーン)で測定する手法を考案し、感染診断と適正な治療薬の選択に有用であることを示した。

ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌については、分担者林原が代表を務める AMED 研究班で 2023 年 7 月までに 30 株を分離した。そのうち、

28 株は豚や猿を自然宿主とする *Helicobacter suis*、2 株は *H. suis* 以外の NHPH 株だった。ヒト由来 NHPH 30 株について、薬剤感受性試験を行った結果、MIC₉₀ はアモキシシリンが $2 \mu\text{g/ml}$ 、クラリスロマイシンが $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、メトロニダゾールが $32 \mu\text{g/ml}$ 、ミノサイクリンが $4 \mu\text{g/ml}$ 、レボフロキサシンが $16 \mu\text{g/ml}$ であった。耐性株については耐性に関わる遺伝子変異を同定した。薬剤感受性試験法については、原法を簡便化して汎用の培地、試薬を用いた微量液体希釈法の試験プロトコルを考案し、臨床分離株で評価を行った。臨床分離株の中には簡便法で培養できないものがあることがわかった。病原性に関する研究では、この菌は TLR4 を介して胃上皮細胞からタイプ 1-IFN を産生、B リンパ球を活性化、さらに IFN- γ 産生を誘導し、著明な胃粘膜リンパ濾胞を形成させる機序を明らかにした。除菌治療法については、ヘリコバクター・ピロリと同じレジメンのボノプラザン 40 mg+アモキシシリン 1500 mg+クラリスロマイシン 400 mg、7 日間で多くの症例で除菌が成功していることがわかった。

D. 考察

JANIS を利用してヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性の集計が可能であることがわかった。しかし、試験法により薬剤感受性試験結果が乖離すること、また JANIS に提出されているデータは一次除菌失敗例が多いというバイアスがあること、JANIS データには除菌治療歴の情報がなく、データを提出した病院に個別に問い合わせることも統計法の制約から出来ないという課題が明らかになった。これらを克服するため、今後 JANIS による集計の際に除菌歴の情報の提供について病院に協力を求める予定である。ヘリコバクター・スイスについては薬剤耐性株がある程度存在することが明らかになった。なお、ヘリコバクター・スイスは人工培養は可能であるものの、同一の条件でも菌株により発育しにくい場合がある。薬剤感受性試験に用いる培地についても、簡便な組成のものだと発育が得られない株があった。このような株については分担者林原らが報告した MTT 試薬を用いる原法を用いる必要がある。除菌治療法については、ヘリコバクター・ピロリのレジメンで成功しているが、耐性菌の判定のためのブレイクポイントを今後検討していく必要がある。

E. 結論

JANIS データベースからヘリコバクター・ピロリの薬剤感受性データが集計できることがわかったが、除菌治療歴の有無や試験法などバイアスがあることがわかった。これらの課題を解決できれば、JANIS は少なくともヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性サーベイランスの surrogate として利用できる可能性が高いと考えられる。同時に、ヘリコバクター・ピロ

リ感染症を感染症法の第5類の対象疾患に含めることも引き続き検討していく必要がある。いずれにしても胃がんの予防について国民への啓発がより深くなされるためにも、感染の状況や感染予防の方策が国によって把握、実施されることが大切である。ピロリ菌以外のヘリコバクター属菌については、最適な除菌治療法を提言するために今後も薬剤感受性情報および薬剤耐性に関する遺伝子変異の有無に関する情報を蓄積していく必要がある。

F. 健康危険情報

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療については、近年ポノプラザンの導入によりクラリスロマイシン耐性株であっても除菌に成功する例が多いことがわかって来た。この状況を踏まえ、今後除菌治療に用いる抗菌薬を再考するとともに、薬剤耐性サーベイランスで監視対象とする抗菌薬も検討していく必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okimoto T, Osaki T, Sugiyama T, et al. Antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018-2020, *Helicobacter* 2023, DOI: 10.1111/hel.13028
- 2) Sugiyama T, Nanjyo S, et al. *Helicobacter pylori* re-infection diagnosed by endoscopic and histologic recurrence in a patient with gastric MALT lymphoma, *Case Rep Gastroenterol*. 17:47-54, 2023
- 3) Matsui H, Suzuki M, Aoki S, Shibayama K, Tokunaga K, Suzuki H, Mabe K, Kenri T, Rimbara E. Protocol for detecting *Helicobacter suis* infection in gastric biopsies and serum by PCR and ELISA. *STAR Protoc*. 2023 Dec 15;4(4):102556.
- 4) Yamaguchi H, Okubo T, Nozaki E, Osaki T. Differential impact of environmental factors on airborne live bacteria and inorganic particles in an underground walkway. *PLoS One*. 2024;19(3):e0300920. Published 2024 Mar 21. doi:10.1371/journal.pone.0300920
- 5) Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* and *H. pylori* infections. *iScience*. 2023 Mar 29;26(4):106522.
- 6) Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, Watanabe R, Higashino M, Kubo K, Yamamoto H, Itoh F, Kato M. Impact of mixed-infection rate of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains on the success rate of clarithromycin-based eradication treatment. *Helicobacter*. 2024 Mar-Apr;29(2):e13062.
- 7) Kobayashi M, Fujisaki J, Namikawa K, Hoteya S, Sasaki A, Shibagaki K, Yao K, Abe S, Oda I, Ueyama H, Isomoto H, Ito M, Sugimoto M, Kawai T, Kodama M, Murakami K, Adachi K, Matsuhashi N, Ohata K, Ushijima T, Kato M, Miyamoto S, Yoshimura D, Yao T, Yagi K, Iwaizumi M, Uemura N. Multicenter study of invasive gastric cancer detected after 10 years of *Helicobacter pylori* eradication in Japan: Clinical, endoscopic, and histopathologic characteristics. *DEN Open*. 2024 Mar 2;4(1):e345.
- 8) Kubo M, Ono S, Dohi O, Fukui H, Hikichi T, Kato T, Tsuda M, Matsumoto M, Kato S, Mukai R, Yagi N, Takagi R, Sakamoto N, Kato M; LAN Trial Group. Surveillance esophagogastroduodenoscopy using linked color imaging and narrow-band imaging: A multicenter randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Feb 25.
- 9) Kubo K, Mabe K, Kikuchi S, Kato M. Diagnostic Accuracy of a Novel Stool Antigen Test for *Helicobacter pylori* Infection in a Medical Checkup Setting: A Prospective Cohort Study. *Intern Med*. 2023 Nov 6.
- 10) Kodama M, Mizukami K, Hirashita Y, Okimoto T, Wada Y, Fukuda M, Ozaka S, Kudo Y, Ito K, Ogawa R, Okamoto K, Fukuda K, Murakami K. Differences in clinical features and morphology between differentiated and undifferentiated gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One*. 2023 Mar 31;18(3)
- 11) Mizukami K, Kodama M, Fukuda M, Hirashita Y, Tsutsumi K, Fukuda K, Ogawa R, Okamoto K, Okimoto T, Murakami K. Comparison of the improvement in gastric mucosal tissue after *Helicobacter pylori* eradication between young and elderly people. *Arab J Gastroenterol*. 2023 May;24(2):98-103.
- 12) 柴山 恵吾. JANIS データからみた *Helicobacter pylori* 薬剤耐性. *Helicobacter Research*, 2024 in press.
- 13) Masaya Sano, Emiko Rimbara, Masato Suzuki, Hidenori Matsui, Miwa Hirai, Sae Aoki, Tsuyoshi Kenri, Keigo Shibayama, Hidekazu Suzuki *Helicobacter ailurogastricus* in Patient with Multiple Refractory Gastric Ulcers, *Japan Emerging Infectious Diseases* 29(4) 833-835 2023 年 4 月

- 14) Masato Suzuki, Yusuke Hashimoto, Aki Hirabayashi, Koji Yahara, Mitsunori Yoshida, Hanako Fukano, Yoshihiko Hoshino, Keigo Shibayama, Haruyoshi Tomita Genomic Epidemiological Analysis of Antimicrobial-Resistant Bacteria with Nanopore Sequencing. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) 2632 227–246 2023 年
- 15) Hidenori Matsui, Emiko Rimbara, Masato Suzuki, Kengo Tokunaga, Hidekazu Suzuki, Masaya Sano, Takashi Ueda, Hitoshi Tsugawa, Sohachi Nanjo, Akira Takeda, Makoto Sasaki, Shuichi Terao, Tsuyoshi Suda, Sae Aoki, Keigo Shibayama, Hiroyoshi Ota, Katsuhiko Mabe Development of a serological assay to simultaneously identify *Helicobacter suis* and *Helicobacter pylori* infections, iScience, 26(4) 2023
- 16) Yokota K, Osaki T, Hayashi S, Yokota SI, Takeuchi H, Rimbara E, Ojima H, Sato T, Yonezawa H, Shibayama K, Tokunaga K, Kamiya S, Murakami K, Kato M, Sugiyama T. Establishment of a reference panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility testing. Helicobacter. 2022 Mar 7:e12874.
- 17) Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, Watanabe R, Higashino M, Kubo K, Yamamoto H, Itoh F, Kato M. Clinical evaluation of a novel molecular diagnosis kit for detecting *Helicobacter pylori* and clarithromycin-resistant using intragastric fluid. Helicobacter. 2022 Oct 20:e12933.
- 18) Suzuki R, Saitou N, Matsui O, Shiota S, Matsumoto T, Akada J, Kinjo N, Kinjo F, Teruya K, Shimoji M, Shiroma A, Kato M, Satou K, Hirano T, Asaka M, Kryukov K, Moodley Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* genomes reveal Paleolithic human migration to the east end of Asia. iScience. 2022 May 30;25(7):104477.
- 19) Yamamoto K, Sugiyama T et al. The TLR4-TRIF-type 1 IFN-IFN- γ pathway is crucial for gastric MALT lymphoma formation after *Helicobacter suis* infection. iScience 24, 103064 : doi:https://doi.org/10.1016/j.isci.2022
- 20) Yamamoto K, Sugiyama T, et al. Protocol for generating a mouse model of gastric MALT lymphoma and the identification of MALT lymphoma cell populations by immunostaining. STAR Protoc. 2022 Feb 3;3(1):101155. doi:10.1016/j.xpro.2022.101155
- 21) Fukuda K, Kodama M, Mizukami K, Okamoto K, Ryo Ogawa, Hirashita Y, Fukuda M, Togo K, Matsunari O, Okimoto T, Murakami K. Analysis of long-term serological and histological changes after eradication of *Helicobacter pylori* J.Clin.Biochem.Nutr. 2022 Sep;71(2):151–157
- 22) Sugano K, Stuart J Spechler, Emad M El-Omar, Kenneth E L McColl, Takubo K, Gotoda T, Fujishiro M, Iijima K, Inoue H, Kawai T, Kinoshita Y, Miwa H, Mukaisho K, Murakami K, Seto Y, Tajiri H, Bhatia S, Myung-Gyu Choi, Rebecca C Fitzgerald, Kwong Ming Fock, Khean-Lee Goh, Peter Malfertheiner etc. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. Gut. 2022 Aug;71(8):1488–1514
- 23) Osaki, T., Lin, Y., Sasahira, N., Ueno, M., Yonezawa, H., Hojo, F., Okuda, M., Matsuyama, M., Sasaki, T., Kobayashi, S., Tezuka, S., Tanaka, K., Dan, N., Kuruma, S., Egawa, N., Kamiya, S., & Kikuchi, S. (2022). Prevalence estimates of *Helicobacter* species infection in pancreatic and biliary tract cancers. Helicobacter, 27(1), e12866. doi.org/10.1111/hel.12866
- 24) Tuan VP, Yahara K, Dung HDQ, Binh TT, Huu Tung P, Tri TD, Thuan NPM, Khien VV, Trang TTH, Phuc BH, Tshibangu-Kabamba E, Matsumoto T, Akada J, Suzuki R, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Yano H, Fukuyo M, Takahashi N, Kato M, Nishiumi S, Azuma T, Ogura Y, Hayashi T, Toyoda A, Kobayashi I, Yamaoka Y. Genome-wide association study of gastric cancer- and duodenal ulcer-derived *Helicobacter pylori* strains reveals discriminatory genetic variations and novel oncoprotein candidates. Microb Genom. 2021 Nov;7(11).
- 25) Tanaka I, Ono S, Shimoda Y, Inoue M, Kinowaki S, Tsuda M, Ono M, Yamamoto K, Shimizu Y, Kato M, Sakamoto N. Eradication of *Helicobacter pylori* may improve dyspepsia in the elderly for the long term. BMC Gastroenterol. 2021 Nov 25;21(1):445.
- 26) Sugiyama T, Shiotani A, The Cutting Edge Research of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan: Review on JGA Core Symposium 2018-2020, Digestion 102: 6–11, 2021

- 27) Wada Y, Kodama M, Mizukami K, Okimoto T, Fuchino T, Tsutsumi K, Fukuda M, Hirashita Y, Fukuda K, Okamoto K, Ogawa R, kushima R and Murakami K.
Differences in Regression Patterns of Complete and Incomplete Intestinal Metaplasia at Ten Years after *Helicobacter pylori* Eradication
Acta Histochem. Cytochem. 54 (6): 2021
 - 28) Kodama M, Okimoto T, Mizukami K, Hirashita Y, Wada Y, Fukuda M, Matsunari O, Okamoto K, Ogawa R, Fukuda K, Kudo Y, Kawahara Y, Murakami K.
Gastric mucosal changes, and sex differences therein, after *Helicobacter pylori* eradication: A long-term prospective follow-up study J Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;36(8):2210-2216.
 - 29) Yasuda T, Lee HS, Nam SY, Katoh H, Ishibashi Y, Yamagata Murayama S, Matsui H, Masuda H, Rimbara E, Sakurazawa N, Suzuki H, Yoshida H, Seto Y, Ishikawa S, Jeon SW, Nakamura M, Nomura S. Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* (NHPH) positive gastric cancer. Sci Rep. 2022 Mar 21;12(1):4811.
 - 30) Tokunaga K, Suzuki C, Hasegawa M, Fujimori I. Cost analysis in *Helicobacter pylori* eradication therapy based on a database of health insurance claims in Japan. Clinicoecon Outcomes Res 13, 241-250. 2021.
2. 学会発表
- 1) The 19th Korea-Japan Joint Symposium 1. Medical Concerns and Strategies in the Era of Active Eradication for *H. pylori* Infection, The 31st Annual Meeting of the Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research & International Symposium on Helicobacter and Upper Gastrointestinal Diseases & The 19th Korea-Japan Joint Symposium
 - 2) A Novel Diagnostic Method for *Helicobacter pylori*: Clinical evaluation of a novel molecular diagnosis kit for detecting *H. pylori* using intragastric fluid or stool. The 32th Annual Meeting of the Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research Mar 14, 2024. Seoul, Korea
 - 3) The impact of co-infectious rate of clarithromycin-susceptible and resistant *H. pylori* strains for the efficacy eradication treatment including clarithromycin. XXXVIth Workshop of the European Helicobacter and Microbiota Study G
 - 4) Rimbara E, Matsui H, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* infections and whole genome-based phylogeny of *H. suis* isolates. ASM Microbe, 2023年6月, Houston, TX.
 - 5) A reference Panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility test. Shunji Hayashi, Kenji Yokota, Takako Osaki, Shin-ichi Yokota, Hiroaki Takeuchi, Emiko Rimbara, Keigo Shibayama, Kazunari Murakami, Mototsugu Kato, Toshio Sugiyama. The 18th Japan-Korea *H. pylori* Joint Symposium, 2022年6月25日
 - 6) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Aoki S, Tokunaga K, Suzuki H, Shibayama K, Kenri T. Genomic and virulence characteristics of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* infecting the human stomach. The 18th Japan-Korea *H. pylori* Joint Symposium, 2022年6月
 - 7) Rimbara E. Isolation and characterization of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species infecting human stomach. The 21st International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms. 2022年10月.
 - 8) Mototsugu KATO. Elimination of CC related deaths in Japan. EHMSG 2021. Sep 18, 2021. WEB
 - 9) E. Rimbara, M. Suzuki, H. Matsui, M. Nakamura, M. Morimoto, C. Sasakawa, H. Masuda, S. Nomura, T. Osaki, N. Nagata, K. Shibayama, K. Tokuna. Characterization Of *Helicobacter suis* Isolated From Human Stomach, Web 開催, World Microbe Forum 2021年6月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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
加藤元嗣	ヘリコバクター・ピロリ関連疾患～ピロリ除菌にはどのような効果があるのか	やっちゃんえ！ Genespelis	シリーズGノート 逃げない内科診療「専門外なので」から「全	羊土社	東京	2021	P74-77
加藤元嗣	ヘリコバクター・ピロリ感染症関連検査	矢 富 裕、岡田 浩 一、黒川峰夫	臨床検査を使いこなす 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ'100	日本医師会	東京	2021	S273-6
加藤元嗣	除菌による早期胃癌の内視鏡治療後の二次がん発生低下	春 間 賢 監修、井 上 和彦編集	H. pylori 感染者の胃内視鏡診断アトラス	金芳堂	東京	2021	p113-120
加藤元嗣	胃癌検診のガイドライン	中島 淳編集	最新ガイドラインに基づく消化器疾患診療指針2021-23	総合医学社	東京	2021	p165-168
加藤元嗣	慢性胃炎	山 本 博 徳、瀬 戸 泰 之、吉 治 仁 志	消化器疾患 最新の治療2023-2024	南江堂	東京	2022	109-112
徳永健吾	H. pylori 関連以外の胃炎の所見 MALT リンパ腫	春間 賢	胃炎の京都分類	日本メディカルセンター	東京	2023	p. 130-131

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
Okimoto T, Osaki T, Sugiyama T, et al.	Antimicrobial-resistant <i>Helicobacter pylori</i> in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018-2020,	<i>Helicobacter</i> 2023,			
Sugiyama T, Nanjo S, et al.	<i>Helicobacter pylori</i> reinfection diagnosed by endoscopic and histologic recurrence in a patient with gastric MALT lymphoma,	Case Rep Gastroenterol.			2023

総合研究報告書目次レイアウト（参考）

目 次	
I. 総合研究報告	
ヘリコバクター属菌の薬剤耐性の対策に資する研究 -----	1
柴山恵吾	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	7

ヘリコバクター属菌の薬剤耐性の対策に資する研究

研究代表者 柴山 恵吾 （名古屋大学大学院・医学系研究科・教授）

ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性について、継続的に状況を把握するための手法として厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) に着目し、JANIS データベースから 2012 年から 2021 年までのヘリコバクター・ピロリの細菌検査データを抽出して、薬剤耐性率を集計した。JANIS に参加している 3,207 病院 (2024 年 1 月) の中でヘリコバクター・ピロリの細菌検査データを登録しているのは、最も多い年で 142 病院、少ない年で 73 病院とごく一部だったが、菌株数としては最も少ない年でおおよそ 4,000 株、多い年で 14,000 株以上が登録されていた。うち、薬剤感受性試験が実施されていた菌株はクラリスロマイシン、アモキシシリンではおよそ 2 割から 4 割、メトロニダゾールではおよそ 1 割から 2 割だった。薬剤感受性データの集計に必要な数の菌株のデータは得られることがわかった。参加病院で採用されている試験法は、いずれの薬剤でも微量液体希釈法が最も多く、次いで Etest だった。クラリスロマイシンの耐性率は 35% から 40%、アモキシシリンの非感受率は 5% から 9% でほぼ横ばいだった。メトロニダゾールの耐性率はばらつきが大きく、10% から 39% だった。これまでに日本ヘリコバクター学会が実施したサーベイランスの結果と比較すると、クラリスロマイシンの耐性率はほぼ同等であり、アモキシシリンとメトロニダゾールの耐性率は年により乖離があった。薬剤耐性率の結果を日本ヘリコバクター学会が実施したサーベイランスの結果と比較したところ、クラリスロマイシンの耐性率はほぼ同等であり、アモキシシリンとメトロニダゾールの耐性率は年により乖離があった。乖離の原因としては試験法の違いや精度管理などが考えられた。特にメトロニダゾールについては微量液体希釈法と Etest で結果が大きく乖離していた。乖離の原因としては試験法の違いや精度管理などが考えられた。特にメトロニダゾールについては微量液体希釈法と Etest で結果が大きく乖離することがわかった。ヘリコバクター・ピロリの培養と薬剤感受性試験は一般的に 1 次除菌の際には実施することは少なく、1 次除菌に失敗した際に実施されることが多いと考えられる。そのため、JANIS に登録されているデータは 1 次除菌失敗例が多い可能性がある。そのため、結果の解釈にはそれらのバイアスも考慮する必要がある。なお、JANIS には除菌治療歴のデータが含まれておらず、また制度上の制約で JANIS の参加病院に個別に追加情報を求めることができない。この課題の解決のため病院にアンケートを実施し、まず除菌治療と薬剤感受性試験の実態を把握することとした。282 名の回答が得られ、薬剤感受性試験の実施率が低いこと、感受性試験の実施法は寒天平板希釈法と微量液体希釈法に分かれることなどの問題点が示された。今後も薬剤感受性試験の普及とともに、耐性菌パネル菌株の利用を含めた標準化を推進させる必要性が示唆された。いずれにしても、薬剤感受性試験には標準株を用いた精度管理が重要であり、また試験法も統一することが望ましいと考えられる。この研究班では薬剤感受性試験の精度管理のための標準パネル菌株 JSHR6、JSHR3、JSHR31 を作成した。これらの株の全ゲノムも決定し、薬剤耐性に関わる遺伝子変異も明らかにした。これらの標準パネル菌株は日本ヘリコバクター学会のホームページに掲載し、分与を開始した。これまでのところ長期保存に伴ってこれらの菌株の MIC は作成当初と変化がなく、安定して保存されている。日本ヘリコバクター学会が実施した 2018 年-2020 年のサーベイランスの結果については標準とした患者や試験法などデータの特性を整理し課題をまとめて論文に発表した。そしてこれらの結果を踏まえ厚生労働省にピロリ菌感染を感染症法の 5 類に指定する要望を提出した。その他検査法については、QProbe 法によるクラリスロマイシン耐性株の検出法やパイロシーケンス法でクラリスロマイシンに感受性株と耐性株に同時に感染している患者の胃液を用いて両方の株を検出する手法を開発した。さらに胃内液および糞便検体を用いてヘリコバクター・ピロリの遺伝子およびクラリスロマイシン耐性遺伝子変異を自動 PCR 判定器 (スマートジーン) で測定する手法を考案し、感染診断と適正な治療薬の選択に有用であることを示した。ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌については、分担者が代表を務める研究班 (AMED 林原班) で実施されている多施設疫学調査で 2023 年 7 月までに 30 株を分離した。そのうち、28 株は豚や猿を自然宿主とするヘリコバクター・スイス、2 株はスイス以外のヘリコバクター属菌 (NHPH) だった。ヒト由来 NHPH 30 株について、薬剤感受性試験を行った結果、MIC₉₀ はアモキシシリンが 2 $\mu\text{g/ml}$ 、クラリスロマイシンが 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、メトロニダゾールが 32 $\mu\text{g/ml}$ 、ミノサイクリンが 4 $\mu\text{g/ml}$ 、レボフロキサシンが 16 $\mu\text{g/ml}$ であった。耐性株については、変異を同定した。薬剤感受性試験法については、原法を簡便化して汎用の培地、試薬を用いた微量液体希釈法の試験プロトコルを考案し、臨床分離株で評価を行った。臨床分離株の中には簡便法で培養できないものがあることがわかった。病原

性に関する研究では、この菌は胃上皮細胞の TLR4 を介してタイプ 1-IFN を産生、B リンパ球を活性化し、さらに IFN- γ 産生を誘導し、著明な胃粘膜リンパ濾胞を形成させる機序を明らかにした。除菌治療については、ヘリコバクター・ピロリのレジメンで成功しているが、耐性菌の判定のためのブレイクポイントを今後検討していく必要がある。

研究分担者

大崎敬子・杏林大学・教授
加藤元嗣・国立病院機構函館病院・名誉院長
杉山敏郎・北海道医療大学先端研究センター・客員教授
村上和成・大分大学医学部・教授
林原絵美子・国立感染症研究所細菌第二部・室長
徳永健吾・杏林大学医学部・准教授

A. 研究目的

日本では平成 25 年にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する除菌治療が世界に先駆けて保険適応とされた。除菌治療が普及したことに伴い、胃・十二指腸潰瘍患者は最大患者数(1996 年)の約 4 分の 1 まで減少し、また、長年にわたり年間約 5 万人で推移してきた胃がん死亡数も徐々に低下しつつある。他方、近年治療に用いられる抗菌薬に耐性を示す菌が増加していることが明らかとなってきた。除菌の不成功例が増加すれば将来の胃がん発生数にも影響するため、薬剤耐性の動向は継続的に監視することが重要である。

この研究班では、ヘリコバクター・ピロリについては薬剤耐性の継続的なモニタリングの方法を提言することを目的とした。これまでに日本ヘリコバクター学会が実施してきたサーベイランスを検証し課題を整理するとともに、厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)のデータベースからヘリコバクター・ピロリの薬剤感受性試験の結果データを抽出し、集計してサーベイランスデータとして有用であるか検証することとした。また、近年ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌についても胃の様々な疾患の発症に関連することが明らかになっているが、その薬剤耐性の実態は不明である。ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌については、AMED 林原班で実施されているヘリコバクター・スイスの多施設疫学調査の収集菌株を用いて薬剤感受性試験を行い実態をあきらかにすることとした。それとともに、全ゲノム解析を行って耐性に関わる遺伝子変異を明らかにすることとした。

B. 研究方法

JANIS データの利用に当たっては、厚生労働省に統計法の利用申請を行い、2012 年から 2021 年までのデータベースからヘリコバクター・ピロリの細菌検査のデータを集計した。ヘリコバクター・ピロリのデータを抽出して、医療機関数、培養菌株数、薬剤感受性試験実施数、薬剤感受性試験方法内訳、薬

剤耐性率を集計した。薬剤感受性試験の課題の整理のため、病院にアンケートをとることとした。薬剤感受性試験の精度管理については標準株を 3 株選出し、薬剤感受性試験を実施して凍結保存した。ヘリコバクター・スイスについては、AMED 林原班と連携し、菌株収集を進め薬剤感受性試験を実施し、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また、ドラフトゲノムを得て菌種の同定や薬剤耐性メカニズムの解析等を行った。また薬剤感受性試験を簡便化し汎用性が高い手法の開発も進めた。

倫理面への配慮

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療に関するアンケート調査については日本ヘリコバクター学会倫理委員会に対して研究計画申請をした。審査委員会より、本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究ではない研究に分類されるとの評価をうけ、研究計画の承認をうけた(承認番号 23002)。胃液と糞便からのヘリコバクター・ピロリの検出については、国立病院機構函館病院、聖マリアンナ医科大学の倫理委員会による承認を受け、すべての患者からインフォームドコンセントを得て実施した。ヘリコバクター・スイス菌株の収集にあたっては人を対象とする生命科学・医学系研究として、杏林大学医学部、日本ヘリコバクター学会、各参加施設の倫理委員会に申請し承認を受けた。内視鏡下生検法を行うため、被験者には十分な説明を行い、研究への参加について書面による同意を得た。

C. 研究結果

JANIS に参加している 3,207 病院(2024 年 1 月)の中でヘリコバクター・ピロリの細菌検査データを登録しているのは、最も多い年で 142 病院、少ない年で 73 病院とごく一部だったが、菌株数としては年間 4 千件以上のデータが得られることがわかった。アンチバイオグラムを日本ヘリコバクター学会が実施したサーベイランスと比較したところ、クラリスロマイシンの耐性率はほぼ同等であり、アモキシシリ

ンは JANIS の方が耐性率が高い傾向にあり、メトロニダゾールの耐性率は年により大きく変動していて乖離もあった。なお、メトロニダゾールについては JANIS の集計結果で微量液体希釈法と Etest で結果が大きく乖離していることがわかった。実際、メトロニダゾールについては我々が作成した標準株でも試験法によるブレが見られ、寒天平板希釈法で MIC が $4 \mu\text{g/ml}$ の株が E-test では $0.023 \mu\text{g/ml}$ だった。このように集計の際には試験法による違いを考慮する必要があることがわかった。また、ヘリコバクター・ピロリの培養と薬剤感受性試験は一般的に一次除菌の際には実施することは少なく、一次除菌に失敗した際に実施されることが多い。そのため、JANIS に登録されているデータは一次除菌失敗例が多い可能性がある。ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性の集計を JANIS で行う場合、このバイアスが最も大きな課題と考えられる。ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性の集計には除菌治療歴の有無によるデータの層別化が必須であるが、JANIS データベースにはもともと除菌治療歴のデータは含まれていない。JANIS は統計法に基づく調査であるため、参加病院は匿名化されている。そのため JANIS の参加病院に個別に追加情報を求めることができない。この問題の解決のため、病院にアンケートをとって JANIS によるサーベイランスに協力を求めることとした。282 名の回答が得られ、薬剤感受性試験の実施率が低いこと、感受性試験の実施法は寒天平板希釈法と微量液体希釈法に分かれることなどの問題点が示された。薬剤感受性試験は全体の 19% が実施しており、試験対象抗菌薬は CAM96%、AMPC 86%、MNZ 78%、STFX 45% だった。

JANIS 検査部門に参加しているとの回答は 18%、参加していない、60%、不明、22% であった。精度管理用の基準パネル菌株の MIC は、今年度も作成当初と変化がなく、安定して保存されていることを確認した。

日本ヘリコバクター学会が実施した 2018 年-2020 年のサーベイランスの結果については標本とした患者や試験法などデータの特性を整理し課題をまとめて論文に発表した。そしてこれらの結果を踏まえ厚生労働省にピロリ菌感染を感染症法の 5 類に指定する要望を提出した。

検査法については、パイロシーケンス法でクラリスロマイシンに感性株と耐性株に同時に感染している患者の胃液を用いて両方の株を検出する手法を開発した。さらに胃内液および糞便検体を用いてヘリコバクター・ピロリの遺伝子およびクラリスロマイシン耐性遺伝子変異を自動 PCR 判定器(スマートジーン)で測定する手法を考案し、感染診断と適正な治療薬の選択に有用であることを示した。

ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌については、分担者林原が代表を務める AMED 研究班で 2023 年 7 月までに 30 株を分離した。そのうち、

28 株は豚や猿を自然宿主とする *Helicobacter suis*、2 株は *H. suis* 以外の NHPH 株だった。ヒト由来 NHPH 30 株について、薬剤感受性試験を行った結果、MIC₉₀ はアモキシシリンが $2 \mu\text{g/ml}$ 、クラリスロマイシンが $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、メトロニダゾールが $32 \mu\text{g/ml}$ 、ミノサイクリンが $4 \mu\text{g/ml}$ 、レボフロキサシンが $16 \mu\text{g/ml}$ であった。耐性株については耐性に関わる遺伝子変異を同定した。薬剤感受性試験法については、原法を簡便化して汎用の培地、試薬を用いた微量液体希釈法の試験プロトコルを考案し、臨床分離株で評価を行った。臨床分離株の中には簡便法で培養できないものがあることがわかった。病原性に関する研究では、この菌は TLR4 を介して胃上皮細胞からタイプ 1-IFN を産生、B リンパ球を活性化、さらに IFN- γ 産生を誘導し、著明な胃粘膜リンパ濾胞を形成させる機序を明らかにした。除菌治療法については、ヘリコバクター・ピロリと同じレジメンのボノプラザン 40 mg+アモキシシリン 1500 mg+クラリスロマイシン 400 mg、7 日間で多くの症例で除菌が成功していることがわかった。

D. 考察

JANIS を利用してヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性の集計が可能であることがわかった。しかし、試験法により薬剤感受性試験結果が乖離すること、また JANIS に提出されているデータは一次除菌失敗例が多いというバイアスがあること、JANIS データには除菌治療歴の情報がなく、データを提出した病院に個別に問い合わせることも統計法の制約から出来ないという課題が明らかになった。これらを克服するため、今後 JANIS による集計の際に除菌歴の情報の提供について病院に協力を求める予定である。ヘリコバクター・スイスについては薬剤耐性株がある程度存在することが明らかになった。なお、ヘリコバクター・スイスは人工培養は可能であるものの、同一の条件でも菌株により発育しにくい場合がある。薬剤感受性試験に用いる培地についても、簡便な組成のものだと発育が得られない株があった。このような株については分担者林原らが報告した MTT 試薬を用いる原法を用いる必要がある。除菌治療法については、ヘリコバクター・ピロリのレジメンで成功しているが、耐性菌の判定のためのブレイクポイントを今後検討していく必要がある。

E. 結論

JANIS データベースからヘリコバクター・ピロリの薬剤感受性データが集計できることがわかったが、除菌治療歴の有無や試験法などバイアスがあることがわかった。これらの課題を解決できれば、JANIS は少なくともヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性サーベイランスの surrogate として利用できる可能性が高いと考えられる。同時に、ヘリコバクター・ピロ

リ感染症を感染症法の第5類の対象疾患に含めることも引き続き検討していく必要がある。いずれにしても胃がんの予防について国民への啓発がより深くなされるためにも、感染の状況や感染予防の方策が国によって把握、実施されることが大切である。ピロリ菌以外のヘリコバクター属菌については、最適な除菌治療法を提言するために今後も薬剤感受性情報および薬剤耐性に関する遺伝子変異の有無に関する情報を蓄積していく必要がある。

F. 健康危険情報

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療については、近年ポノプラザンの導入によりクラリスロマイシン耐性株であっても除菌に成功する例が多いことがわかって来た。この状況を踏まえ、今後除菌治療に用いる抗菌薬を再考するとともに、薬剤耐性サーベイランスで監視対象とする抗菌薬も検討していく必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okimoto T, Osaki T, Sugiyama T, et al. Antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018-2020, *Helicobacter* 2023, DOI: 10.1111/hel.13028
- 2) Sugiyama T, Nanjyo S, et al. *Helicobacter pylori* re-infection diagnosed by endoscopic and histologic recurrence in a patient with gastric MALT lymphoma, *Case Rep Gastroenterol*. 17:47-54, 2023
- 3) Matsui H, Suzuki M, Aoki S, Shibayama K, Tokunaga K, Suzuki H, Mabe K, Kenri T, Rimbara E. Protocol for detecting *Helicobacter suis* infection in gastric biopsies and serum by PCR and ELISA. *STAR Protoc*. 2023 Dec 15;4(4):102556.
- 4) Yamaguchi H, Okubo T, Nozaki E, Osaki T. Differential impact of environmental factors on airborne live bacteria and inorganic particles in an underground walkway. *PLoS One*. 2024;19(3):e0300920. Published 2024 Mar 21. doi:10.1371/journal.pone.0300920
- 5) Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* and *H. pylori* infections. *iScience*. 2023 Mar 29;26(4):106522.
- 6) Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, Watanabe R, Higashino M, Kubo K, Yamamoto H, Itoh F, Kato M. Impact of mixed-infection rate of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains on the success rate of clarithromycin-based eradication treatment. *Helicobacter*. 2024 Mar-Apr;29(2):e13062.
- 7) Kobayashi M, Fujisaki J, Namikawa K, Hoteya S, Sasaki A, Shibagaki K, Yao K, Abe S, Oda I, Ueyama H, Isomoto H, Ito M, Sugimoto M, Kawai T, Kodama M, Murakami K, Adachi K, Matsuhashi N, Ohata K, Ushijima T, Kato M, Miyamoto S, Yoshimura D, Yao T, Yagi K, Iwaizumi M, Uemura N. Multicenter study of invasive gastric cancer detected after 10 years of *Helicobacter pylori* eradication in Japan: Clinical, endoscopic, and histopathologic characteristics. *DEN Open*. 2024 Mar 2;4(1):e345.
- 8) Kubo M, Ono S, Dohi O, Fukui H, Hikichi T, Kato T, Tsuda M, Matsumoto M, Kato S, Mukai R, Yagi N, Takagi R, Sakamoto N, Kato M; LAN Trial Group. Surveillance esophagogastroduodenoscopy using linked color imaging and narrow-band imaging: A multicenter randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Feb 25.
- 9) Kubo K, Mabe K, Kikuchi S, Kato M. Diagnostic Accuracy of a Novel Stool Antigen Test for *Helicobacter pylori* Infection in a Medical Checkup Setting: A Prospective Cohort Study. *Intern Med*. 2023 Nov 6.
- 10) Kodama M, Mizukami K, Hirashita Y, Okimoto T, Wada Y, Fukuda M, Ozaka S, Kudo Y, Ito K, Ogawa R, Okamoto K, Fukuda K, Murakami K. Differences in clinical features and morphology between differentiated and undifferentiated gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One*. 2023 Mar 31;18(3)
- 11) Mizukami K, Kodama M, Fukuda M, Hirashita Y, Tsutsumi K, Fukuda K, Ogawa R, Okamoto K, Okimoto T, Murakami K. Comparison of the improvement in gastric mucosal tissue after *Helicobacter pylori* eradication between young and elderly people. *Arab J Gastroenterol*. 2023 May;24(2):98-103.
- 12) 柴山 恵吾. JANIS データからみた *Helicobacter pylori* 薬剤耐性. *Helicobacter Research*, 2024 in press.
- 13) Masaya Sano, Emiko Rimbara, Masato Suzuki, Hidenori Matsui, Miwa Hirai, Sae Aoki, Tsuyoshi Kenri, Keigo Shibayama, Hidekazu Suzuki *Helicobacter ailurogastricus* in Patient with Multiple Refractory Gastric Ulcers, *Japan Emerging Infectious Diseases* 29(4) 833-835 2023 年 4 月

- 14) Masato Suzuki, Yusuke Hashimoto, Aki Hirabayashi, Koji Yahara, Mitsunori Yoshida, Hanako Fukano, Yoshihiko Hoshino, Keigo Shibayama, Haruyoshi Tomita Genomic Epidemiological Analysis of Antimicrobial-Resistant Bacteria with Nanopore Sequencing. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) 2632 227–246 2023 年
- 15) Hidenori Matsui, Emiko Rimbara, Masato Suzuki, Kengo Tokunaga, Hidekazu Suzuki, Masaya Sano, Takashi Ueda, Hitoshi Tsugawa, Sohachi Nanjo, Akira Takeda, Makoto Sasaki, Shuichi Terao, Tsuyoshi Suda, Sae Aoki, Keigo Shibayama, Hiroyoshi Ota, Katsuhiro Mabe Development of a serological assay to simultaneously identify *Helicobacter suis* and *Helicobacter pylori* infections, iScience, 26(4) 2023
- 16) Yokota K, Osaki T, Hayashi S, Yokota SI, Takeuchi H, Rimbara E, Ojima H, Sato T, Yonezawa H, Shibayama K, Tokunaga K, Kamiya S, Murakami K, Kato M, Sugiyama T. Establishment of a reference panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility testing. Helicobacter. 2022 Mar 7:e12874.
- 17) Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, Watanabe R, Higashino M, Kubo K, Yamamoto H, Itoh F, Kato M. Clinical evaluation of a novel molecular diagnosis kit for detecting *Helicobacter pylori* and clarithromycin-resistant using intragastric fluid. Helicobacter. 2022 Oct 20:e12933.
- 18) Suzuki R, Saitou N, Matsuari O, Shiota S, Matsumoto T, Akada J, Kinjo N, Kinjo F, Teruya K, Shimoji M, Shiroma A, Kato M, Satou K, Hirano T, Asaka M, Kryukov K, Moodley Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* genomes reveal Paleolithic human migration to the east end of Asia. iScience. 2022 May 30;25(7):104477.
- 19) Yamamoto K, Sugiyama T et al. The TLR4-TRIF-type 1 IFN-IFN- γ pathway is crucial for gastric MALT lymphoma formation after *Helicobacter suis* infection. iScience 24, 103064 : doi:<https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103064>
- 20) Yamamoto K, Sugiyama T, et al. Protocol for generating a mouse model of gastric MALT lymphoma and the identification of MALT lymphoma cell populations by immunostaining. STAR Protoc. 2022 Feb 3;3(1):101155. doi:10.1016/j.xpro.2022.101155
- 21) Fukuda K, Kodama M, Mizukami K, Okamoto K, Ryo Ogawa, Hirashita Y, Fukuda M, Togo K, Matsunari O, Okimoto T, Murakami K. Analysis of long-term serological and histological changes after eradication of *Helicobacter pylori* J.Clin.Biochem.Nutr. 2022 Sep;71(2):151–157
- 22) Sugano K, Stuart J Spechler, Emad M El-Omar, Kenneth E L McColl, Takubo K, Gotoda T, Fujishiro M, Iijima K, Inoue H, Kawai T, Kinoshita Y, Miwa H, Mukaisho K, Murakami K, Seto Y, Tajiri H, Bhatia S, Myung-Gyu Choi, Rebecca C Fitzgerald, Kwong Ming Fock, Khean-Lee Goh, Peter Malfertheiner etc. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. Gut. 2022 Aug;71(8):1488–1514
- 23) Osaki, T., Lin, Y., Sasahira, N., Ueno, M., Yonezawa, H., Hojo, F., Okuda, M., Matsuyama, M., Sasaki, T., Kobayashi, S., Tezuka, S., Tanaka, K., Dan, N., Kuruma, S., Egawa, N., Kamiya, S., & Kikuchi, S. (2022). Prevalence estimates of *Helicobacter* species infection in pancreatic and biliary tract cancers. Helicobacter, 27(1), e12866. doi.org/10.1111/hel.12866
- 24) Tuan VP, Yahara K, Dung HDQ, Binh TT, Huu Tung P, Tri TD, Thuan NPM, Khien VV, Trang TTH, Phuc BH, Tshibangu-Kabamba E, Matsumoto T, Akada J, Suzuki R, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Yano H, Fukuyo M, Takahashi N, Kato M, Nishiumi S, Azuma T, Ogura Y, Hayashi T, Toyoda A, Kobayashi I, Yamaoka Y. Genome-wide association study of gastric cancer- and duodenal ulcer-derived *Helicobacter pylori* strains reveals discriminatory genetic variations and novel oncoprotein candidates. Microb Genom. 2021 Nov;7(11).
- 25) Tanaka I, Ono S, Shimoda Y, Inoue M, Kinowaki S, Tsuda M, Ono M, Yamamoto K, Shimizu Y, Kato M, Sakamoto N. Eradication of *Helicobacter pylori* may improve dyspepsia in the elderly for the long term. BMC Gastroenterol. 2021 Nov 25;21(1):445.
- 26) Sugiyama T, Shiotani A, The Cutting Edge Research of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan: Review on JGA Core Symposium 2018-2020, Digestion 102: 6–11, 2021

- 27) Wada Y, Kodama M, Mizukami K, Okimoto T, Fuchino T, Tsutsumi K, Fukuda M, Hirashita Y, Fukuda K, Okamoto K, Ogawa R, kushima R and Murakami K.
Differences in Regression Patterns of Complete and Incomplete Intestinal Metaplasia at Ten Years after *Helicobacter pylori* Eradication
Acta Histochem. Cytochem. 54 (6): 2021
 - 28) Kodama M, Okimoto T, Mizukami K, Hirashita Y, Wada Y, Fukuda M, Matsunari O, Okamoto K, Ogawa R, Fukuda K, Kudo Y, Kawahara Y, Murakami K.
Gastric mucosal changes, and sex differences therein, after *Helicobacter pylori* eradication: A long-term prospective follow-up study J Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;36(8):2210-2216.
 - 29) Yasuda T, Lee HS, Nam SY, Katoh H, Ishibashi Y, Yamagata Murayama S, Matsui H, Masuda H, Rimbara E, Sakurazawa N, Suzuki H, Yoshida H, Seto Y, Ishikawa S, Jeon SW, Nakamura M, Nomura S. Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* (NHPH) positive gastric cancer. Sci Rep. 2022 Mar 21;12(1):4811.
 - 30) Tokunaga K, Suzuki C, Hasegawa M, Fujimori I. Cost analysis in *Helicobacter pylori* eradication therapy based on a database of health insurance claims in Japan. Clinicoecon Outcomes Res 13, 241-250. 2021.
2. 学会発表
- 1) The 19th Korea-Japan Joint Symposium 1. Medical Concerns and Strategies in the Era of Active Eradication for *H. pylori* Infection, The 31st Annual Meeting of the Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research & International Symposium on Helicobacter and Upper Gastrointestinal Diseases & The 19th Korea-Japan Joint Symposium
 - 2) A Novel Diagnostic Method for *Helicobacter pylori*: Clinical evaluation of a novel molecular diagnosis kit for detecting *H. pylori* using intragastric fluid or stool. The 32th Annual Meeting of the Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research Mar 14, 2024. Seoul, Korea
 - 3) The impact of co-infectious rate of clarithromycin-susceptible and resistant *H. pylori* strains for the efficacy eradication treatment including clarithromycin. XXXVIth Workshop of the European Helicobacter and Microbiota Study G
 - 4) Rimbara E, Matsui H, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* infections and whole genome-based phylogeny of *H. suis* isolates. ASM Microbe, 2023年6月, Houston, TX.
 - 5) A reference Panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility test. Shunji Hayashi, Kenji Yokota, Takako Osaki, Shin-ichi Yokota, Hiroaki Takeuchi, Emiko Rimbara, Keigo Shibayama, Kazunari Murakami, Mototsugu Kato, Toshio Sugiyama. The 18th Japan-Korea *H. pylori* Joint Symposium, 2022年6月25日
 - 6) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Aoki S, Tokunaga K, Suzuki H, Shibayama K, Kenri T. Genomic and virulence characteristics of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* infecting the human stomach. The 18th Japan-Korea *H. pylori* Joint Symposium, 2022年6月
 - 7) Rimbara E. Isolation and characterization of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species infecting human stomach. The 21st International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms. 2022年10月.
 - 8) Mototsugu KATO. Elimination of CC related deaths in Japan. EHMSG 2021. Sep 18, 2021. WEB
 - 9) E. Rimbara, M. Suzuki, H. Matsui, M. Nakamura, M. Morimoto, C. Sasakawa, H. Masuda, S. Nomura, T. Osaki, N. Nagata, K. Shibayama, K. Tokuna. Characterization Of *Helicobacter suis* Isolated From Human Stomach, Web 開催, World Microbe Forum 2021年6月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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
加藤元嗣	ヘリコバクター・ピロリ関連疾患～ピロリ除菌にはどのような効果があるのか	やっちゃんえ！ Genespelis	シリーズGノート 逃げない内科診療「専門外なので」から「全	羊土社	東京	2021	P74-77
加藤元嗣	ヘリコバクター・ピロリ感染症関連検査	矢 富 裕、岡田 浩 一、黒川峰夫	臨床検査を使いこなす 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ'100	日本医師会	東京	2021	S273-6
加藤元嗣	除菌による早期胃癌の内視鏡治療後の二次がん発生低下	春 間 賢 監修、井 上 和彦編集	H. pylori 感染者の胃内視鏡診断アトラス	金芳堂	東京	2021	p113-120
加藤元嗣	胃癌検診のガイドライン	中島 淳編集	最新ガイドラインに基づく消化器疾患診療指針2021-23	総合医学社	東京	2021	p165-168
加藤元嗣	慢性胃炎	山 本 博 徳、瀬 戸 泰 之、吉 治 仁 志	消化器疾患 最新の治療2023-2024	南江堂	東京	2022	109-112
徳永健吾	H. pylori 関連以外の胃炎の所見 MALT リンパ腫	春間 賢	胃炎の京都分類	日本メディカルセンター	東京	2023	p. 130-131

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
Okimoto T, Osaki T, Sugiyama T, et al.	Antimicrobial-resistant <i>Helicobacter pylori</i> in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018-2020,	<i>Helicobacter</i> 2023,			
Sugiyama T, Nanjo S, et al.	<i>Helicobacter pylori</i> reinfection diagnosed by endoscopic and histologic recurrence in a patient with gastric MALT lymphoma,	Case Rep Gastroenterol.			2023

Matsui H, Suzuki M, Aoki S, Shibayama K, Tokunaga K, Suzuki H, Mabe K, Kenri T, Rimbara E.	Protocol for detecting <i>Helicobacter suis</i> infection in gastric biopsies and serum by PCR and ELISA.	STAR Protocol.	4(4)	102556	2023 Dec 15
Yamaguchi H, Okubo T, Nozaki E, Osaki T.	Differential impact of environmental factors on airborne live bacteria and inorganic particles in an underground walkway.	PLoS One.	19(3)	e0300920	2024 Mar 21
Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K.	Development of serological assays to identify <i>Helicobacter suis</i> and <i>H. pylori</i> infection.	iScience.	26(4)	106522.	2023 Mar 29
Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, Watanabe R, Higashino M, Kikubo K, Yamamoto H, Itoh F, Kato M.	Impact of mixed-infection rate of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant <i>Helicobacter pylori</i> strains on the success rate of clarithromycin-based eradication treatment.	Helicobacter.	29(2)	e13062	2024 Mar-Apr
Kobayashi M, Fujisaki J, Namikawa K, Hoteya S, Sasaki A, Shibasaki K, Yao K, Abe S, Oda I, Ueyama H, Isomoto H, Ito M, Sugimoto M, Kawai T, Kodama M, Murakami K, Adachi K, Matsuhashi N, Ohata K, Ushijima T, Kato M, Miyamoto S, Yoshimura D, Yao T, Yagi K, Iwaizumi M, Uemura N.	Multicenter study of invasive gastric cancer detected after 10 years of <i>Helicobacter pylori</i> eradication in Japan: Clinical, endoscopic, and histopathologic characteristics.	IDEN Open.	4(1)	e345.	2024 Mar 2

ヘリコバクター属菌の薬剤耐性の対策に資する研究

研究代表者 柴山 恵吾 （名古屋大学大学院・医学系研究科・教授）

ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性について、継続的に状況を把握するための手法として厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) に着目し、JANIS データベースから 2012 年から 2021 年までのヘリコバクター・ピロリの細菌検査データを抽出して、薬剤耐性率を集計した。JANIS に参加している 3,207 病院 (2024 年 1 月) の中でヘリコバクター・ピロリの細菌検査データを登録しているのは、最も多い年で 142 病院、少ない年で 73 病院とごく一部だったが、菌株数としては最も少ない年でおおよそ 4,000 株、多い年で 14,000 株以上が登録されていた。うち、薬剤感受性試験が実施されていた菌株はクラリスロマイシン、アモキシシリンではおよそ 2 割から 4 割、メトロニダゾールではおよそ 1 割から 2 割だった。薬剤感受性データの集計に必要な数の菌株のデータは得られることがわかった。参加病院で採用されている試験法は、いずれの薬剤でも微量液体希釈法が最も多く、次いで Etest だった。クラリスロマイシンの耐性率は 35% から 40%、アモキシシリンの非感性率は 5% から 9% でほぼ横ばいだった。メトロニダゾールの耐性率はばらつきが大きく、10% から 39% だった。これまでに日本ヘリコバクター学会が実施したサーベイランスの結果と比較すると、クラリスロマイシンの耐性率はほぼ同等であり、アモキシシリンとメトロニダゾールの耐性率は年により乖離があった。薬剤耐性率の結果を日本ヘリコバクター学会が実施したサーベイランスの結果と比較したところ、クラリスロマイシンの耐性率はほぼ同等であり、アモキシシリンとメトロニダゾールの耐性率は年により乖離があった。乖離の原因としては試験法の違いや精度管理などが考えられた。特にメトロニダゾールについては微量液体希釈法と Etest で結果が大きく乖離していた。乖離の原因としては試験法の違いや精度管理などが考えられた。特にメトロニダゾールについては微量液体希釈法と Etest で結果が大きく乖離することがわかった。ヘリコバクター・ピロリの培養と薬剤感受性試験は一般的に 1 次除菌の際には実施することは少なく、1 次除菌に失敗した際に実施されることが多いと考えられる。そのため、JANIS に登録されているデータは 1 次除菌失敗例が多い可能性がある。そのため、結果の解釈にはそれらのバイアスも考慮する必要がある。なお、JANIS には除菌治療歴のデータが含まれておらず、また制度上の制約で JANIS の参加病院に個別に追加情報を求めることができない。この課題の解決のため病院にアンケートを実施し、まず除菌治療と薬剤感受性試験の実態を把握することとした。282 名の回答が得られ、薬剤感受性試験の実施率が低いこと、感受性試験の実施法は寒天平板希釈法と微量液体希釈法に分かれることなどの問題点が示された。今後も薬剤感受性試験の普及とともに、耐性菌パネル菌株の利用を含めた標準化を推進させる必要性が示唆された。いずれにしても、薬剤感受性試験には標準株を用いた精度管理が重要であり、また試験法も統一することが望ましいと考えられる。この研究班では薬剤感受性試験の精度管理のための標準パネル菌株 JSHR6、JSHR3、JSHR31 を作成した。これらの株の全ゲノムも決定し、薬剤耐性に関わる遺伝子変異も明らかにした。これらの標準パネル菌株は日本ヘリコバクター学会のホームページに掲載し、分与を開始した。これまでのところ長期保存に伴ってこれらの菌株の MIC は作成当初と変化がなく、安定して保存されている。日本ヘリコバクター学会が実施した 2018 年-2020 年のサーベイランスの結果については標準とした患者や試験法などデータの特性を整理し課題をまとめて論文に発表した。そしてこれらの結果を踏まえ厚生労働省にピロリ菌感染を感染症法の 5 類に指定する要望を提出した。その他検査法については、QProbe 法によるクラリスロマイシン耐性株の検出法やパイロシーケンス法でクラリスロマイシンに感性株と耐性株に同時に感染している患者の胃液を用いて両方の株を検出する手法を開発した。さらに胃内液および糞便検体を用いてヘリコバクター・ピロリの遺伝子およびクラリスロマイシン耐性遺伝子変異を自動 PCR 判定器 (スマートジーン) で測定する手法を考案し、感染診断と適正な治療薬の選択に有用であることを示した。ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌については、分担者が代表を務める研究班 (AMED 林原班) で実施されている多施設疫学調査で 2023 年 7 月までに 30 株を分離した。そのうち、28 株は豚や猿を自然宿主とするヘリコバクター・スイス、2 株はスイス以外のヘリコバクター属菌 (NHPH) だった。ヒト由来 NHPH 30 株について、薬剤感受性試験を行った結果、MIC₉₀ はアモキシシリンが 2 μ g/ml、クラリスロマイシンが 0.5 μ g/ml、メトロニダゾールが 32 μ g/ml、ミノサイクリンが 4 μ g/ml、レボフロキサシンが 16 μ g/ml であった。耐性株については、変異を同定した。薬剤感受性試験法については、原法を簡便化して汎用の培地、試薬を用いた微量液体希釈法の試験プロトコルを考案し、臨床分離株で評価を行った。臨床分離株の中には簡便法で培養できないものがあることがわかった。病原

性に関する研究では、この菌は胃上皮細胞の TLR4 を介してタイプ 1-IFN を産生、B リンパ球を活性化し、さらに IFN- γ 産生を誘導し、著明な胃粘膜リンパ濾胞を形成させる機序を明らかにした。除菌治療については、ヘリコバクター・ピロリのレジメンで成功しているが、耐性菌の判定のためのブレイクポイントを今後検討していく必要がある。

研究分担者

大崎敬子・杏林大学・教授
加藤元嗣・国立病院機構函館病院・名誉院長
杉山敏郎・北海道医療大学先端研究センター・客員教授
村上和成・大分大学医学部・教授
林原絵美子・国立感染症研究所細菌第二部・室長
徳永健吾・杏林大学医学部・准教授

A. 研究目的

日本では平成 25 年にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する除菌治療が世界に先駆けて保険適応とされた。除菌治療が普及したことに伴い、胃・十二指腸潰瘍患者は最大患者数(1996 年)の約 4 分の 1 まで減少し、また、長年にわたり年間約 5 万人で推移してきた胃がん死亡数も徐々に低下しつつある。他方、近年治療に用いられる抗菌薬に耐性を示す菌が増加していることが明らかとなってきた。除菌の不成功例が増加すれば将来の胃がん発生数にも影響するため、薬剤耐性の動向は継続的に監視することが重要である。

この研究班では、ヘリコバクター・ピロリについては薬剤耐性の継続的なモニタリングの方法を提言することを目的とした。これまでに日本ヘリコバクター学会が実施してきたサーベイランスを検証し課題を整理するとともに、厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)のデータベースからヘリコバクター・ピロリの薬剤感受性試験の結果データを抽出し、集計してサーベイランスデータとして有用であるか検証することとした。また、近年ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌についても胃の様々な疾患の発症に関連することが明らかになっているが、その薬剤耐性の実態は不明である。ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌については、AMED 林原班で実施されているヘリコバクター・スイスの多施設疫学調査の収集菌株を用いて薬剤感受性試験を行い実態をあきらかにすることとした。それとともに、全ゲノム解析を行って耐性に関わる遺伝子変異を明らかにすることとした。

B. 研究方法

JANIS データの利用に当たっては、厚生労働省に統計法の利用申請を行い、2012 年から 2021 年までのデータベースからヘリコバクター・ピロリの細菌検査のデータを集計した。ヘリコバクター・ピロリのデータを抽出して、医療機関数、培養菌株数、薬剤感受性試験実施数、薬剤感受性試験方法内訳、薬

剤耐性率を集計した。薬剤感受性試験の課題の整理のため、病院にアンケートをとることとした。薬剤感受性試験の精度管理については標準株を 3 株選出し、薬剤感受性試験を実施して凍結保存した。ヘリコバクター・スイスについては、AMED 林原班と連携し、菌株収集を進め薬剤感受性試験を実施し、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また、ドラフトゲノムを得て菌種の同定や薬剤耐性メカニズムの解析等を行った。また薬剤感受性試験を簡便化し汎用性が高い手法の開発も進めた。

倫理面への配慮

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療に関するアンケート調査については日本ヘリコバクター学会倫理委員会に対して研究計画申請をした。審査委員会より、本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究ではない研究に分類されるとの評価をうけ、研究計画の承認をうけた(承認番号 23002)。胃液と糞便からのヘリコバクター・ピロリの検出については、国立病院機構函館病院、聖マリアンナ医科大学の倫理委員会による承認を受け、すべての患者からインフォームドコンセントを得て実施した。ヘリコバクター・スイス菌株の収集にあたっては人を対象とする生命科学・医学系研究として、杏林大学医学部、日本ヘリコバクター学会、各参加施設の倫理委員会に申請し承認を受けた。内視鏡下生検法を行うため、被験者には十分な説明を行い、研究への参加について書面による同意を得た。

C. 研究結果

JANIS に参加している 3,207 病院(2024 年 1 月)の中でヘリコバクター・ピロリの細菌検査データを登録しているのは、最も多い年で 142 病院、少ない年で 73 病院とごく一部だったが、菌株数としては年間 4 千件以上のデータが得られることがわかった。アンチバイオグラムを日本ヘリコバクター学会が実施したサーベイランスと比較したところ、クラリスロマイシンの耐性率はほぼ同等であり、アモキシシリ

ンは JANIS の方が耐性率が高い傾向にあり、メトロニダゾールの耐性率は年により大きく変動していて乖離もあった。なお、メトロニダゾールについては JANIS の集計結果で微量液体希釈法と Etest で結果が大きく乖離していることがわかった。実際、メトロニダゾールについては我々が作成した標準株でも試験法によるブレが見られ、寒天平板希釈法で MIC が $4 \mu\text{g/ml}$ の株が E-test では $0.023 \mu\text{g/ml}$ だった。このように集計の際には試験法による違いを考慮する必要があることがわかった。また、ヘリコバクター・ピロリの培養と薬剤感受性試験は一般的に一次除菌の際には実施することは少なく、一次除菌に失敗した際に実施されることが多い。そのため、JANIS に登録されているデータは一次除菌失敗例が多い可能性がある。ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性の集計を JANIS で行う場合、このバイアスが最も大きな課題と考えられる。ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性の集計には除菌治療歴の有無によるデータの層別化が必須であるが、JANIS データベースにはもともと除菌治療歴のデータは含まれていない。JANIS は統計法に基づく調査であるため、参加病院は匿名化されている。そのため JANIS の参加病院に個別に追加情報を求めることができない。この問題の解決のため、病院にアンケートをとって JANIS によるサーベイランスに協力を求めることとした。282 名の回答が得られ、薬剤感受性試験の実施率が低いこと、感受性試験の実施法は寒天平板希釈法と微量液体希釈法に分かれることなどの問題点が示された。薬剤感受性試験は全体の 19% が実施しており、試験対象抗菌薬は CAM96%、AMPC 86%、MNZ 78%、STFX 45% だった。

JANIS 検査部門に参加しているとの回答は 18%、参加していない、60%、不明、22% であった。精度管理用の基準パネル菌株の MIC は、今年度も作成当初と変化がなく、安定して保存されていることを確認した。

日本ヘリコバクター学会が実施した 2018 年-2020 年のサーベイランスの結果については標本とした患者や試験法などデータの特性を整理し課題をまとめて論文に発表した。そしてこれらの結果を踏まえ厚生労働省にピロリ菌感染を感染症法の 5 類に指定する要望を提出した。

検査法については、パイロシーケンス法でクラリスロマイシンに感性株と耐性株に同時に感染している患者の胃液を用いて両方の株を検出する手法を開発した。さらに胃内液および糞便検体を用いてヘリコバクター・ピロリの遺伝子およびクラリスロマイシン耐性遺伝子変異を自動 PCR 判定器(スマートジーン)で測定する手法を考案し、感染診断と適正な治療薬の選択に有用であることを示した。

ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌については、分担者林原が代表を務める AMED 研究班で 2023 年 7 月までに 30 株を分離した。そのうち、

28 株は豚や猿を自然宿主とする *Helicobacter suis*、2 株は *H. suis* 以外の NHPH 株だった。ヒト由来 NHPH 30 株について、薬剤感受性試験を行った結果、MIC₉₀ はアモキシシリンが $2 \mu\text{g/ml}$ 、クラリスロマイシンが $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、メトロニダゾールが $32 \mu\text{g/ml}$ 、ミノサイクリンが $4 \mu\text{g/ml}$ 、レボフロキサシンが $16 \mu\text{g/ml}$ であった。耐性株については耐性に関わる遺伝子変異を同定した。薬剤感受性試験法については、原法を簡便化して汎用の培地、試薬を用いた微量液体希釈法の試験プロトコルを考案し、臨床分離株で評価を行った。臨床分離株の中には簡便法で培養できないものがあることがわかった。病原性に関する研究では、この菌は TLR4 を介して胃上皮細胞からタイプ 1-IFN を産生、B リンパ球を活性化、さらに IFN- γ 産生を誘導し、著明な胃粘膜リンパ濾胞を形成させる機序を明らかにした。除菌治療法については、ヘリコバクター・ピロリと同じレジメンのボノプラザン 40 mg+アモキシシリン 1500 mg+クラリスロマイシン 400 mg、7 日間で多くの症例で除菌が成功していることがわかった。

D. 考察

JANIS を利用してヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性の集計が可能であることがわかった。しかし、試験法により薬剤感受性試験結果が乖離すること、また JANIS に提出されているデータは一次除菌失敗例が多いというバイアスがあること、JANIS データには除菌治療歴の情報がなく、データを提出した病院に個別に問い合わせることも統計法の制約から出来ないという課題が明らかになった。これらを克服するため、今後 JANIS による集計の際に除菌歴の情報の提供について病院に協力を求める予定である。ヘリコバクター・スイスについては薬剤耐性株がある程度存在することが明らかになった。なお、ヘリコバクター・スイスは人工培養は可能であるものの、同一の条件でも菌株により発育しにくい場合がある。薬剤感受性試験に用いる培地についても、簡便な組成のものだと発育が得られない株があった。このような株については分担者林原らが報告した MTT 試薬を用いる原法を用いる必要がある。除菌治療法については、ヘリコバクター・ピロリのレジメンで成功しているが、耐性菌の判定のためのブレイクポイントを今後検討していく必要がある。

E. 結論

JANIS データベースからヘリコバクター・ピロリの薬剤感受性データが集計できることがわかったが、除菌治療歴の有無や試験法などバイアスがあることがわかった。これらの課題を解決できれば、JANIS は少なくともヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性サーベイランスの surrogate として利用できる可能性が高いと考えられる。同時に、ヘリコバクター・ピロ

リ感染症を感染症法の第5類の対象疾患に含めることも引き続き検討していく必要がある。いずれにしても胃がんの予防について国民への啓発がより深くなされるためにも、感染の状況や感染予防の方策が国によって把握、実施されることが大切である。ピロリ菌以外のヘリコバクター属菌については、最適な除菌治療法を提言するために今後も薬剤感受性情報および薬剤耐性に関する遺伝子変異の有無に関する情報を蓄積していく必要がある。

F. 健康危険情報

ヘリコバクター・ピロリの除菌治療については、近年ポノプラザンの導入によりクラリスロマイシン耐性株であっても除菌に成功する例が多いことがわかって来た。この状況を踏まえ、今後除菌治療に用いる抗菌薬を再考するとともに、薬剤耐性サーベイランスで監視対象とする抗菌薬も検討していく必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okimoto T, Osaki T, Sugiyama T, et al. Antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018-2020, *Helicobacter* 2023, DOI: 10.1111/hel.13028
- 2) Sugiyama T, Nanjyo S, et al. *Helicobacter pylori* re-infection diagnosed by endoscopic and histologic recurrence in a patient with gastric MALT lymphoma, *Case Rep Gastroenterol*. 17:47-54, 2023
- 3) Matsui H, Suzuki M, Aoki S, Shibayama K, Tokunaga K, Suzuki H, Mabe K, Kenri T, Rimbara E. Protocol for detecting *Helicobacter suis* infection in gastric biopsies and serum by PCR and ELISA. *STAR Protoc*. 2023 Dec 15;4(4):102556.
- 4) Yamaguchi H, Okubo T, Nozaki E, Osaki T. Differential impact of environmental factors on airborne live bacteria and inorganic particles in an underground walkway. *PLoS One*. 2024;19(3):e0300920. Published 2024 Mar 21. doi:10.1371/journal.pone.0300920
- 5) Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* and *H. pylori* infections. *iScience*. 2023 Mar 29;26(4):106522.
- 6) Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, Watanabe R, Higashino M, Kubo K, Yamamoto H, Itoh F, Kato M. Impact of mixed-infection rate of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains on the success rate of clarithromycin-based eradication treatment. *Helicobacter*. 2024 Mar-Apr;29(2):e13062.
- 7) Kobayashi M, Fujisaki J, Namikawa K, Hoteya S, Sasaki A, Shibagaki K, Yao K, Abe S, Oda I, Ueyama H, Isomoto H, Ito M, Sugimoto M, Kawai T, Kodama M, Murakami K, Adachi K, Matsuhashi N, Ohata K, Ushijima T, Kato M, Miyamoto S, Yoshimura D, Yao T, Yagi K, Iwaizumi M, Uemura N. Multicenter study of invasive gastric cancer detected after 10 years of *Helicobacter pylori* eradication in Japan: Clinical, endoscopic, and histopathologic characteristics. *DEN Open*. 2024 Mar 2;4(1):e345.
- 8) Kubo M, Ono S, Dohi O, Fukui H, Hikichi T, Kato T, Tsuda M, Matsumoto M, Kato S, Mukai R, Yagi N, Takagi R, Sakamoto N, Kato M; LAN Trial Group. Surveillance esophagogastroduodenoscopy using linked color imaging and narrow-band imaging: A multicenter randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Feb 25.
- 9) Kubo K, Mabe K, Kikuchi S, Kato M. Diagnostic Accuracy of a Novel Stool Antigen Test for *Helicobacter pylori* Infection in a Medical Checkup Setting: A Prospective Cohort Study. *Intern Med*. 2023 Nov 6.
- 10) Kodama M, Mizukami K, Hirashita Y, Okimoto T, Wada Y, Fukuda M, Ozaka S, Kudo Y, Ito K, Ogawa R, Okamoto K, Fukuda K, Murakami K. Differences in clinical features and morphology between differentiated and undifferentiated gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One*. 2023 Mar 31;18(3)
- 11) Mizukami K, Kodama M, Fukuda M, Hirashita Y, Tsutsumi K, Fukuda K, Ogawa R, Okamoto K, Okimoto T, Murakami K. Comparison of the improvement in gastric mucosal tissue after *Helicobacter pylori* eradication between young and elderly people. *Arab J Gastroenterol*. 2023 May;24(2):98-103.
- 12) 柴山 恵吾. JANIS データからみた *Helicobacter pylori* 薬剤耐性. *Helicobacter Research*, 2024 in press.
- 13) Masaya Sano, Emiko Rimbara, Masato Suzuki, Hidenori Matsui, Miwa Hirai, Sae Aoki, Tsuyoshi Kenri, Keigo Shibayama, Hidekazu Suzuki *Helicobacter ailurogastricus* in Patient with Multiple Refractory Gastric Ulcers, *Japan Emerging Infectious Diseases* 29(4) 833-835 2023 年 4 月

- 14) Masato Suzuki, Yusuke Hashimoto, Aki Hirabayashi, Koji Yahara, Mitsunori Yoshida, Hanako Fukano, Yoshihiko Hoshino, Keigo Shibayama, Haruyoshi Tomita Genomic Epidemiological Analysis of Antimicrobial-Resistant Bacteria with Nanopore Sequencing. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) 2632 227–246 2023 年
- 15) Hidenori Matsui, Emiko Rimbara, Masato Suzuki, Kengo Tokunaga, Hidekazu Suzuki, Masaya Sano, Takashi Ueda, Hitoshi Tsugawa, Sohachi Nanjo, Akira Takeda, Makoto Sasaki, Shuichi Terao, Tsuyoshi Suda, Sae Aoki, Keigo Shibayama, Hiroyoshi Ota, Katsuhiko Mabe Development of a serological assay to simultaneously identify *Helicobacter suis* and *Helicobacter pylori* infections, iScience, 26(4) 2023
- 16) Yokota K, Osaki T, Hayashi S, Yokota SI, Takeuchi H, Rimbara E, Ojima H, Sato T, Yonezawa H, Shibayama K, Tokunaga K, Kamiya S, Murakami K, Kato M, Sugiyama T. Establishment of a reference panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility testing. Helicobacter. 2022 Mar 7:e12874.
- 17) Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, Watanabe R, Higashino M, Kubo K, Yamamoto H, Itoh F, Kato M. Clinical evaluation of a novel molecular diagnosis kit for detecting *Helicobacter pylori* and clarithromycin-resistant using intragastric fluid. Helicobacter. 2022 Oct 20:e12933.
- 18) Suzuki R, Saitou N, Matsui O, Shiota S, Matsumoto T, Akada J, Kinjo N, Kinjo F, Teruya K, Shimoji M, Shiroma A, Kato M, Satou K, Hirano T, Asaka M, Kryukov K, Moodley Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* genomes reveal Paleolithic human migration to the east end of Asia. iScience. 2022 May 30;25(7):104477.
- 19) Yamamoto K, Sugiyama T et al. The TLR4-TRIF-type 1 IFN-IFN- γ pathway is crucial for gastric MALT lymphoma formation after *Helicobacter suis* infection. iScience 24, 103064 : doi:https://doi.org/10.1016/j.isci.2022
- 20) Yamamoto K, Sugiyama T, et al. Protocol for generating a mouse model of gastric MALT lymphoma and the identification of MALT lymphoma cell populations by immunostaining. STAR Protoc. 2022 Feb 3;3(1):101155. doi:10.1016/j.xpro.2022.101155
- 21) Fukuda K, Kodama M, Mizukami K, Okamoto K, Ryo Ogawa, Hirashita Y, Fukuda M, Togo K, Matsunari O, Okimoto T, Murakami K. Analysis of long-term serological and histological changes after eradication of *Helicobacter pylori* J.Clin.Biochem.Nutr. 2022 Sep;71(2):151–157
- 22) Sugano K, Stuart J Spechler, Emad M El-Omar, Kenneth E L McColl, Takubo K, Gotoda T, Fujishiro M, Iijima K, Inoue H, Kawai T, Kinoshita Y, Miwa H, Mukaisho K, Murakami K, Seto Y, Tajiri H, Bhatia S, Myung-Gyu Choi, Rebecca C Fitzgerald, Kwong Ming Fock, Khean-Lee Goh, Peter Malfertheiner etc. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. Gut. 2022 Aug;71(8):1488–1514
- 23) Osaki, T., Lin, Y., Sasahira, N., Ueno, M., Yonezawa, H., Hojo, F., Okuda, M., Matsuyama, M., Sasaki, T., Kobayashi, S., Tezuka, S., Tanaka, K., Dan, N., Kuruma, S., Egawa, N., Kamiya, S., & Kikuchi, S. (2022). Prevalence estimates of *Helicobacter* species infection in pancreatic and biliary tract cancers. Helicobacter, 27(1), e12866. doi.org/10.1111/hel.12866
- 24) Tuan VP, Yahara K, Dung HDQ, Binh TT, Huu Tung P, Tri TD, Thuan NPM, Khien VV, Trang TTH, Phuc BH, Tshibangu-Kabamba E, Matsumoto T, Akada J, Suzuki R, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Yano H, Fukuyo M, Takahashi N, Kato M, Nishiumi S, Azuma T, Ogura Y, Hayashi T, Toyoda A, Kobayashi I, Yamaoka Y. Genome-wide association study of gastric cancer- and duodenal ulcer-derived *Helicobacter pylori* strains reveals discriminatory genetic variations and novel oncoprotein candidates. Microb Genom. 2021 Nov;7(11).
- 25) Tanaka I, Ono S, Shimoda Y, Inoue M, Kinowaki S, Tsuda M, Ono M, Yamamoto K, Shimizu Y, Kato M, Sakamoto N. Eradication of *Helicobacter pylori* may improve dyspepsia in the elderly for the long term. BMC Gastroenterol. 2021 Nov 25;21(1):445.
- 26) Sugiyama T, Shiotani A, The Cutting Edge Research of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan: Review on JGA Core Symposium 2018-2020, Digestion 102: 6–11, 2021

- 27) Wada Y, Kodama M, Mizukami K, Okimoto T, Fuchino T, Tsutsumi K, Fukuda M, Hirashita Y, Fukuda K, Okamoto K, Ogawa R, kushima R and Murakami K.
Differences in Regression Patterns of Complete and Incomplete Intestinal Metaplasia at Ten Years after *Helicobacter pylori* Eradication
Acta Histochem. Cytochem. 54 (6): 2021
 - 28) Kodama M, Okimoto T, Mizukami K, Hirashita Y, Wada Y, Fukuda M, Matsunari O, Okamoto K, Ogawa R, Fukuda K, Kudo Y, Kawahara Y, Murakami K.
Gastric mucosal changes, and sex differences therein, after *Helicobacter pylori* eradication: A long-term prospective follow-up study J Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;36(8):2210-2216.
 - 29) Yasuda T, Lee HS, Nam SY, Katoh H, Ishibashi Y, Yamagata Murayama S, Matsui H, Masuda H, Rimbara E, Sakurazawa N, Suzuki H, Yoshida H, Seto Y, Ishikawa S, Jeon SW, Nakamura M, Nomura S. Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* (NHPH) positive gastric cancer. Sci Rep. 2022 Mar 21;12(1):4811.
 - 30) Tokunaga K, Suzuki C, Hasegawa M, Fujimori I. Cost analysis in *Helicobacter pylori* eradication therapy based on a database of health insurance claims in Japan. Clinicoecon Outcomes Res 13, 241-250. 2021.
- ## 2. 学会発表
- 1) The 19th Korea-Japan Joint Symposium 1. Medical Concerns and Strategies in the Era of Active Eradication for H. pylori Infection, The 31st Annual Meeting of the Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research & International Symposium on Helicobacter and Upper Gastrointestinal Diseases & The 19th Korea-Japan Joint Symposium
 - 2) A Novel Diagnostic Method for *Helicobacter pylori*: Clinical evaluation of a novel molecular diagnosis kit for detecting H. pylori using intragastric fluid or stool. The 32th Annual Meeting of the Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research Mar 14, 2024. Seoul, Korea
 - 3) The impact of co-infectious rate of clarithromycin-susceptible and resistant H. pylori strains for the efficacy eradication treatment including clarithromycin. XXXVIth Workshop of the European Helicobacter and Microbiota Study G
 - 4) Rimbara E, Matsui H, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* infections and whole genome-based phylogeny of *H. suis* isolates. ASM Microbe, 2023年6月, Houston, TX.
 - 5) A reference Panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility test. Shunji Hayashi, Kenji Yokota, Takako Osaki, Shin-ichi Yokota, Hiroaki Takeuchi, Emiko Rimbara, Keigo Shibayama, Kazunari Murakami, Mototsugu Kato, Toshio Sugiyama. The 18th Japan-Korea *H. pylori* Joint Symposium, 2022年6月25日
 - 6) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Aoki S, Tokunaga K, Suzuki H, Shibayama K, Kenri T. Genomic and virulence characteristics of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* infecting the human stomach. The 18th Japan-Korea *H. pylori* Joint Symposium, 2022年6月
 - 7) Rimbara E. Isolation and characterization of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species infecting human stomach. The 21st International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms. 2022年10月.
 - 8) Mototsugu KATO. Elimination of CC related deaths in Japan. EHMSG 2021. Sep 18, 2021. WEB
 - 9) E. Rimbara, M. Suzuki, H. Matsui, M. Nakamura, M. Morimoto, C. Sasakawa, H. Masuda, S. Nomura, T. Osaki, N. Nagata, K. Shibayama, K. Tokuna. Characterization Of *Helicobacter suis* Isolated From Human Stomach, Web 開催, World Microbe Forum 2021年6月
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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
徳永健吾	<i>H. pylori</i> 関連以外の胃炎の所見 MALTリンパ腫	春間 賢	胃炎の京都分類	日本メディカルセンター	東京	2023	p. 130-131

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
Okimoto T, Osaki T, Sugiyama T, et al.	Antimicrobial-resistant <i>Helicobacter pylori</i> in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018–2020,	<i>Helicobacter</i> 2023,			
Sugiyama T, Nanjo S, et al.	<i>Helicobacter pylori</i> re-infection diagnosed by endoscopic and histologic recurrence in a patient with gastric MALT lymphoma,	Case Rep Gastroenterol.	17	47–54	2023
Matsui H, Suzuki M, Aoki S, Shibayama K, Tokunaga K, Suzuki H, Mabe K, Kenri T, Rimbara E.	Protocol for detecting <i>Helicobacter suis</i> infection in gastric biopsies and serum by PCR and ELISA.	STAR Protoc.	Dec 15;4(4)	102556	2023
Yamaguchi H, Okubo T, Nozaki E, Osaki T.	Differential impact of environmental factors on airborne live bacteria and inorganic particles in an underground walkway.	PLoS One.	2024;19(3)	e0300920	2024 Mar 21
Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K.	Development of serological assays to identify <i>Helicobacter suis</i> and <i>H. pylori</i> infections.	iScience.	Mar 29;26(4)	106522	2023

Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, Watanabe R, Higashino M, Kubo K, Yamamoto H, Itoh F, <u>Kato M.</u>	Impact of mixed-infection on rate of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant <i>Helicobacter pylori</i> strains on the success rate of clarithromycin-based eradication treatment.	Helicobacter.	29(2)	e13062.	2024 Mar-Apr
Kobayashi M, Fujisaki J, Namikawa K, Hoteya S, Sasaki A, Shibagaki K, Yao K, Abe S, Oda I, Ueyama H, Isomoto H, Ito M, Sugimoto M, Kawai T, Kodama M, Murakami K, Adachi K, Matsuhashi N, Ohata K, Ushijima T, <u>Kato M.</u> Miyamoto S, Yoshimura D, Yao T, Yagi K, Iwaizumi M, Uemura N.	Multicenter study of invasive gastric cancer detected after 10 years of <i>Helicobacter pylori</i> eradication in Japan: Clinical, endoscopic, and histopathologic characteristics.	DEN Open.	4(1)	e345.	2024 Mar2
Kubo M, Ono S, Dohi O, Fukui H, Hikichi T, Kato T, Tsuda M, Matsumoto M, Kato S, Mukai R, Yagi N, Takagi R, Sakamoto N, <u>Kato M.</u>	LAN Trial Group. Surveillance esophagogastroduodenoscopy using linked color imaging and narrow-band imaging: A multicenter randomized controlled trial.	J Gastroenterol Hepatol.			2024 Feb 25.
Kubo K, Mabe K, Kikuchi S, <u>Kato M.</u>	Diagnostic Accuracy of a Novel Stool Antigen Test for <i>Helicobacter pylori</i> Infection in a Medical Checkup Setting: A Prospective Cohort Study.	Intern Med.			2023 Nov 6.
Kodama M, Mizukami K, Hirashita Y, Okimoto T, Wada Y, Fukuda M, Ozaka S, Kudo Y, Ito K, Ogawa R, Okamoto K, Fukuda K, <u>Murakami K.</u>	Differences in clinical features and morphology between differentiated and undifferentiated gastric cancer after <i>Helicobacter pylori</i> eradication.	PLoS One.	18(3)		2023 Mar 31

Mizukami K, Kodama M, Fukuda M, Hirashita Y, Tsutsumi K, Fukuda K, Ogawa R, Okamoto K, Okimoto T, <u>Murakami K.</u>	Comparison of the improvement in gastric mucosal tissue after <i>Helicobacter pylori</i> eradication between young and elderly people.	Arab J Gastroenterol.	24(2)	98-103.	2023 May
<u>柴山 恵吾</u>	JANISデータからみた <i>Helicobacter pylori</i> 薬剤耐性.	<i>Helicobacter</i> Research,			2024