

令和 6 年度 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）
分担研究報告書

ヘリコバクター属菌の薬剤感受性情報の解析と薬剤感受性試験法の標準化

研究分担者 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、厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) データベースから集計したピロリ菌の薬剤感受性試験結果データを検証し、集計に際して必要になる追加データや層別化の方法、課題を整理した。層別化には患者の除菌治療歴情報が重要な情報であり、現状の JANIS では医療機関の検査室がその情報を追加するのはシステム仕様上困難であること、また医療機関が培養と薬剤感受性試験を衛生検査所（検査会社）に委託している場合でも、衛生検査所側でのシステム改修が必要になるなど、技術的課題があることが明らかになった。JANIS システムをベースにして、別途に薬剤感受性試験結果ならびに患者の除菌治療歴情報の収集システムを構築する必要があると考えられた。臨床微生物学会の協力を得て実施したアンケート調査で、いくつかの医療機関に個別にシステム構築とデータ送信に関する試行について協力を依頼した。NHPH については、ヘリコバクター・スuisの薬剤感受性試験法の標準化にむけて培養条件の違いによる薬剤感受性試験の結果の差を評価した。同じ菌株を用いた培養で同じ菌濃度の培養液であっても、その時によって菌の形態、運動性に大きな違いがあり、薬剤感受性試験の種培養に用いる場合は同じ菌濃度であっても菌の状態によって発育は大きく影響を受けることが明らかになった。薬剤感受性試験を安定して実施するには、菌液の状態を観察し、形態と運動性を確認することが重要であることが明らかになった。薬剤感受性試験に適した菌液を安定して培養できる方法について現在検討中である。また、培地としては菌の状態が良好であれば薬剤感受性試験で一般的に用いられる Mueller Hinton 培地でも生育可能であることがわかった。

A. 研究目的

この研究班は、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。また、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、薬剤感受性試験が安定して実施できることを目指して試験法の標準化を目的とした。R5 年度までに、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た。ここで、一般に培養と薬剤感受性試験が実施されるのは一次除菌治療に失敗した例が多いと予想される。JANIS データには患者の除菌治療歴の情報が含まれておらず、JANIS の集計データにはバイアスがある可能性があると考えられた。しかしながら、クラリスロマイシン耐性に関しては JANIS の集計では耐性率が 35%程度で、日

本ヘリコバクター学会が過去に実施した除菌歴なしの患者に限定した集計値とほぼ同じであることがわかった。JANIS データベースに登録されているデータのバイアスについてさらに詳細に解明することとした。そのため、まず患者の除菌治療歴の情報を JANIS に追加する手法を検討することとした。また、その JANIS によるデータ収集の試行に協力してもらう医療機関を確保することとした。NHPH の薬剤感受性試験の精度管理については、ヘリコバクター・スuisについて安定した培養ができる条件を見出し、試験法の標準化ならびに簡便化を目指すこととした。

B. 研究方法

JANIS で患者の除菌治療歴の情報を追加するための技術的な課題を明らかにするため、ヘリコバクター・ピロリの培養と薬剤感受性試験をよく

実施している衛生検査所（検査会社）に聞き取りを行った。また、他の分担者が臨床微生物学会の協力を得て実施したアンケートで、JANIS を用いたヘリコバクター・ピロリの薬剤感受性試験データの収集について協力してもらえる医療機関を確保することとした。ヘリコバクター・スイスについては、培養に用いる培地、薬剤感受性試験に用いる種培養の菌液について形態や運動性などの条件、培地条件について検討した。

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他分担者が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。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受け、研究計画の承認を受けた（承認番号 23002）。

C. 研究結果

JANIS データには患者の除菌治療歴の情報がふくまれておらず、現行のデータフォーマットに入力項目もないことがわかった。JANIS 側ではデータフォーマットに除菌治療歴の項目を追加することは可能であることが分かった。しかし、ヘリコバクター・ピロリの培養と薬剤感受性試験をよく実施している衛生検査所（検査会社）に聞き取りを行ったところ、衛生検査所側のデータ管理システムに大幅な改修が必要となり、また医師が培養検査を依頼する際のオーダーシートにも除菌治療歴に関する項目を追加する必要があるため、コストと時間がかかることが分かった。医療機関が自施設の検査室で培養と薬剤感受性試験を行なっている場合でも、JANIS へ登録するデータは自動検査機器などから出力されるデータを転送する仕様となっており、ヘリコバクター・ピロリの検査結果を追加で入力するのは現在のシステムの仕様上では困難であることが分かった。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もできない。そのため、JANIS システムをベースにして、別途に薬剤感受性試験結果ならびに患者の除菌治療歴情報の収集システムを構築する必要があると考えられた。別の分担者が臨床微生物学会の協力を得て実施したアンケートで、いくつかの医療機関に個別にシステム構築とデータ送信に関する協力を依頼した。

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、ヘリコバクター・スイスの薬剤感受性試験法の標準化を検討した。この菌種は人工培養で発育が不安定であり、同じ菌株で同じ培地を用いて、同じ菌濃度に増殖したタイミングであっても、時によって菌の形態や運動性がことなることがあり、それらの培養菌液を種菌として植え継ぎした時に菌の発育が大きく異なることがあった。別の研究班の別紙 4

検討で、この菌は培地中の特定のアミノ酸や低分子代謝産物を大量に消費していることが分かったので、これらの物質を培地に添加して菌を培養したが、菌の発育に変化はなかった。一方、菌の状態が良好であれば培地としては薬剤感受性試験で一般的に用いられる Mueller Hinton 培地でも良好な生育が得られることがわかった。桿状で運動性がよい菌体が多い菌液が種培養として適していたが、そのような安定して良い状態の菌液が得られる条件についてさらに検討が必要である。

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は可能であるものの、除菌治療歴の情報を得ることは困難であるため、別途に JANIS を元にした別のシステムを作成して個別に医療機関に協力を得て集計を行う必要があることが分かった。ヘリコバクター・スイスについては、同一菌株で同一の条件で培養を行なっても発育状況に大きな違いがあった。植え継ぎした際に全く発育しない場合もあった。薬剤感受性試験を安定して行うために、まずは試験に適した種培養を安定して得る条件を見出す必要がある。

E. 結論

JANIS システムを基して、除菌治療歴を入力できる別途のシステムを作成し、協力病院からデータを収集し集計すれば、ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性サーベイランス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 5 類感染症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。ヘリコバクター・スイスの薬剤感受性試験については、引き続き安定した培養が得られる培養条件の検討が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 柴山恵吾 JANIS データからみた *Helicobacter pylori* 薬剤耐性 *Helicobacter Research* 28 巻 1 号 Page84-87(2024. 07)

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

ヘリコバクター・ピロリの薬剤感受性試験の精度管理

研究分担者 大崎 敬子 （杏林大学・医学部・教授）

ピロリ菌の薬剤耐性サーベイランス体制を構築するために、国内の薬剤感受性試験およびデータ収集時の課題解決に向けた対策が必要である。また、国内の薬剤感受性試験試験法（AST）はいまだ統一されていないため、各検査機関のAST実施状況を把握し、問題点を抽出し、標準化に向けての課題を整理する必要がある。

大手臨床検査会社との面談および日本ヘリコバクター学会、日本臨床微生物学会会員に対してアンケートを実施した。さらに、大手臨床検査会社と面談を行った。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）を利用したサーベイランス体制の構築には、除菌歴の収集と検査機関により薬剤感受性試験法が異なることが課題であることが判ったため、大手臨床検査会社とは面談を通じて情報の収集と解決策を話し問題点を整理した。今後は、ピロリ菌の薬剤感受性試験法の精度管理のために、試験法の標準化に向けて標準パネル菌株の普及などに重点を置く必要性が示された。

A. 研究目的

ピロリ菌感染者に対して抗菌薬を使用した標準除菌治療法が推奨されている。今後も抗菌薬による除菌治療の成功率を維持していくためには、薬剤耐性菌を監視するサーベイランス体制の構築が欠かせない。

本研究では、結果を収集する体制として厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）の利用について問題点の把握と、課題解決の方法を検討することを目的とした。また、集められた検査結果の精度を上げるために国内の薬剤感受性試験の標準化も求められており、今年度は国内で行われている薬剤感受性試験の実態把握を目的とした。

B. 研究方法

アンケートの実施：

日本ヘリコバクター学会の薬剤耐性サーベイランス委員会および薬剤感受性試験国内標準化部会と協力してアンケートフォームを作成し、同会員に対してオンラインアンケートを実施した。

日本臨床微生物学会と日本ヘリコバクター学会薬剤感受性試験国内標準化部会との合同アンケートを企画し、オンラインアンケートを実施した。

大手臨床検査会社との面談の実施：

JANISを利用したピロリ菌薬剤耐性菌サーベイランス体制の構築には、これまで行われた解析の結果、除菌治療歴が個別のデータにないため、一次除菌前の耐性菌の発生状況が不明であるという問題点があった。大手検査会社の2社との面談で、

解決に対する問題点について情報を収集した。さらに、薬剤感受性試験の方法についても具体的な聞き取りを行った。

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。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）。

C. 研究結果

日本ヘリコバクター学会会員向けアンケート

284名の会員からの回答を得た。回答者の所属は大学病院が17.3%、クリニックが36.3%、個人病院24.3%、公的病院が27.2%であった。菌株を分離培養し薬剤感受性試験を実施しているとの回答は18%であったが、そのうちの62.7%が検査センターへの委託を行って実施しており、残りは、院内及び関連施設への委託で行っていた。薬剤感受性試験の方法に関する質問では、寒天平板希釈法が最も多く（39.2%）、ついで微量液体希釈法（7.8%）、E-test（5.9%）、不明（47.1%）であった。また、核酸増幅法を用いて薬剤耐性関連遺伝子変異の検出を行っているとの回答は、11.6%であった。施設のJANISへの参加状況に対する質問では、参加18.3%、不参加59.2%であったのに対し、不明との回答も22.5%あった。

日本臨床微生物学会会員向けアンケート

全国 77 施設（公的病院 23、大学病院 13、私立病院 16、企業 9、その他 4）から回答を得た。直近 1 年間で実施したピロリ菌薬剤感受性試験の検体（菌株）数は、10 株未満（83%）が圧倒的に多く、10-100 株未満（10%）、100-500 株未満（5%）、500-1000 株未満（2%）であった。薬剤感受性試験実施状況は、日常検査で実施（23%）、依頼時のみ実施（13%）、検査センターに委託（31%）、その他（32%）であった。薬剤感受性試験法（重複回答）は寒天平板希釈法 7 件、E-test 16 件、E-test 以外のディスク拡散法 8 件、栄研ドライプレート法 8 件、ドライプレート法以外の微量検体希釈法 1 件、核酸増幅法 4 件、その他 42 件の回答があった。

大手臨床検査会社との面談

大手臨床検査会社 2 社（A 社と B 社）と面談を実施した。主な議題は薬剤感受性試験法（AST 法）の実態把握と JANIS を利用した耐性菌サーベイランス体制の構築に対する問題点の整理とした。

A 社は直近 1 年間に 500 例から 1000 例程度の検体を取り扱って寒天平板希釈法による AST を行っており、専用インキュベーターを設置して微好気環境下（10%CO₂、5%O₂ ガス）で培養を行っていた。基準株として NCTC11637（ATCC43504）株を使用し、アモキシシリンの基準値は日本化学療法学会の基準、クラリスロマイシンの基準値は CLSI の基準を用いて、MIC 値とともに、感受性、耐性の判定結果についても報告していた。

B 社は直近 1 年間に、500 例未満程度の検体数で、AST を行っており、専用インキュベーター（10%CO₂、5%O₂ ガス）を用いて、判定基準株に ATCC43504 株を使用し、EUCAST 並びに CLSI の基準値を使ったとの回答であった。

2 社ともに検査の結果は、依頼のあった施設にのみ報告し、各機関から JANIS に報告しているかどうかは不明であった。検査結果をそのまま JANIS に報告できるような汎用性の高いシステムの改修には、高額な追加費用が発生することが課題であると判った。

D. 考察

薬剤耐性ピロリ菌のサーベイランス体制として JANIS を利用するためには、臨床情報の追加や、現状では特別検査として行われて JANIS に結果が届いていない検査結果をどう登録するかといったいくつかの課題が整理された。

一方、ピロリ菌の AST にはいくつかの種類が存在しており、アンケートの結果からも日本ヘリコバクター学会の会員が把握しているのは寒天平板希釈法であったが、日本臨床微生物学会会員の多くが行っている AST の方法は E-test であり、異なる結果が示された。この結果の差は、日本ヘリコバクター

学会の会員は大手臨床検査会社に委託するとの回答が多く、臨床微生物学会の会員は院内で行われている方法を回答したためと考えられた。また、これまでの本研究班の報告から、JANIS に登録されている AST の検査結果に使用されたのは、微量液体希釈法が最も多かったことが明らかにされている。これらの結果から、国内の検査機関による AST の方法の違いは、集計対象の違いにおいても偏りを生じさせる可能性があり、耐性菌の発生状況を正しく把握する困難さを示していた。今後は、異なる検査法で得られた結果をどの様に集計し、状況を判断すべきか検討する必要があると示された。さらに、日本ヘリコバクター学会と本研究班のメンバーが加わってこれまでに作成した薬剤感受性試験標準株（JSHR 菌株）については、利用実績が少ないことが本アンケートの結果からも明らかとなり、今後普及させていく必要性が示された。

今回聞き取りを行った大手臨床検査会社においては日本ヘリコバクター学会等から標準法として推奨されている寒天平板希釈法が用いられていた。しかし、これらの結果は JANIS には登録されていない可能性が示唆された。

E. 結論

JANIS を利用した耐性菌サーベイランス体制の構築に対する問題点が整理された。ピロリ菌の薬剤感受性試験法の精度管理のために、試験法の標準化にさらに重点を置く必要性が示されており、標準パネル菌株の普及を促進すべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Vale FF, Roberts RJ, HpGP Research Network (including Osaki T), Kobayashi I, Camargo MC, Rabkin CS: Gene content, phage cycle regulation model and prophage inactivation disclosed by prophage genomics in the *Helicobacter pylori* Genome Project. Gut Microbes. 16(1). 2024. DOI: 10.1080/19490976.2024.2379440

2. 学会発表

- 1) 徳永健吾、沖本忠義、柴山恵吾、安藤貴志、小野尚子、佐々木誠人、珍田大輔、磯本一、浅岡大輔、岩本淳一、中島滋美、小林寅吉、竹内啓晃、林俊治、横田憲治、横田伸一、林原絵美子、村上和成、大崎敬子、わが国における Web アンケートフォームを用いた「*H. pylori* 診断と治療」の実態調査、第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会. 2024 年 6 月、岡山。
- 2) 豊島 治、松崎潤太郎、太田浩良、大崎敬子、下

- 山 克、*Helicobacter pylori* 感染の診断と治療のガイドライン改訂版：診断、第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会。2024 年 6 月，岡山。
- 3) 北条 史、大崎敬子、PMA-PCR によるピロリ菌 VBNC の評価、第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会。2024 年 6 月，岡山。
 - 4) 大崎敬子、北条 史、岡 健太郎、蔵田 訓、高橋 志達、三戸部 治郎、神谷 茂、*Helicobacter pylori* 母子感染モデルの水平感染効率の検討。第 97 回日本細菌学会総会。2024 年 8 月，札幌。
 - 5) Osaki T, Yokota K, Hayashi S, Yokota S, Takeuchi H, Rimbara E, Ojima H, Sato T, Yonezawa H, Shibayama K, Tokunaga T, Kamiya S, Murakami K, Kato M and Sugiyama T. Establishment of a reference panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility testing. The 22nd International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* & Related Organisms. 2024 年 10 月，Perth,
 - 6) Tokunaga K, Okimoto T, Ando T, Sasaki M, Ono S, Kobayashi I, Shibayama K, Chinda D, Nakajima S, Osaki T, Rimbara E, Sugiyama T, Kato M, Murakami K. Antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018-2020. The 22nd International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* & Related Organisms. 2024 年 10 月，Perth, Australia.
 - 7) Osaki T, Hojo F, Tokunaga K. Role of anti-*Helicobacter pylori* antibodies and gastric microbiota in mother-to-child transmission of *H. pylori*. The 22nd International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* & Related Organisms. 2024 年 10 月，Perth, Australia.
 - 8) 徳永健吾、三好佐和子、井田陽介、林原絵美子、大崎敬子、神保陽子、大野亜希子、久松理一：昔「鳥肌」、今「鳥肌」。新たな（に）胃病変を考える会（ミニレクチャー）。2024 年 10 月，神戸。
 - 9) 徳永健吾、石井さなえ、今井 龍一、三好佐和子、大崎敬子：*Helicobacter suis* 感染症の新規疾患発現に関する研究～パーキンソン病の病態に及ぼす影響～中間報告。第 53 回杏林医学会総会。2024 年 11 月，三鷹市。
 - 10) 北条 史，大崎敬子。無菌マウス体内における *Helicobacter pylori* の生態と形態について、第 58 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会。2025 年 1 月，藤沢市。
 - 11) 大崎敬子：*Helicobacter pylori* と Gut microbiota 基本と最近の話題、日本ヘリコバクター学会 第 9 回教育講演会。2025 年 3 月，オンデマンド開催。

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

- 1) 大崎敬子（分担執筆）：*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2024 改訂版

令和 6 年度 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）
分担研究報告書

ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性サーベイランス体制の評価

研究分担者 村上 和成 （大分大学・医学部・特別教授）

ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌不成功の主な原因となる薬剤耐性ピロリ菌について、本研究では全国的な薬剤耐性サーベイランス体制の構築と精度管理の実施率向上を目的とする。日本ヘリコバクター学会が実施してきた薬剤耐性サーベイランスにて集積されたデータより問題点を整理し全国規模体制に向けての課題を示した。また薬剤感受性試験の必要性を強く推奨する「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2024 改訂版」が日本ヘリコバクター学会より発行された。

A. 研究目的

ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌治療に使用される抗菌薬に対するピロリ菌の耐性率は上昇傾向であり、特にクラリスロマイシン（CAM）耐性は除菌不成功の主要因となっている。そこで本研究では、全国規模におけるヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性サーベイランス体制の検討を行う。

B. 研究方法

日本ヘリコバクター学会が2002年より独自に取り組んできたヘリコバクター・ピロリ菌の薬剤耐性サーベイランスの手法やデータを開示し問題点を整理する。

倫理面への配慮

学会主導で実施したサーベイランスを国の事業にどのように組み込むかを検討する研究であり、指針適用外に該当する。また、本研究に関連して開示すべき利益相反関係等はない。

C. 研究結果

日本ヘリコバクター学会が 2002 年より 5 期に渡って実施してきた耐性菌サーベイランスの結果よりクラリスロマイシンの耐性が高止まりしていることを改めて示した上で、この耐性にはピロリ菌の除菌歴が有意差をもって関係することを明らかにした。また、集積データに性差はないものの年代や地域性に偏りがあることを示した。また、薬剤感受性を調べる手法はいくつかあるがそれにより有意な差はないものの結果が微妙に異なってくることを明らかにした。これらを踏まえ、全国的なサーベイランスを構築するためには除菌歴の有無を正確に把握すること、薬剤感受性試験の手法を統一することが重要な課題になる

ことを明らかにした。

除菌治療開始前の薬剤感受性検査の必要性を強く推奨する「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2024 改訂版」が日本ヘリコバクター学会より発行された。

また、国として薬剤耐性ピロリ菌サーベイランスを実施する体制が議論された 2024 年 10 月の AMR 小委員会の資料作成に参加した。

D. 考察

全国規模な JANIS によるサーベイランス体制を活用するにあたり、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もとに課題を整理し検討をすすめることが出来たと考える。

E. 結論

サーベイランス体制の整備についてはまだまだ対策を検討する必要があると考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Matsushashi 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.

- 2) Sahara S, Sugimoto M, Murata M, Iwata E, Kawai T, Murakami K, Yamaoka Y, Shimoyama T. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Patients Receiving Hemodialysis: Review. Helicobacter. 2024 May-Jun; 29(3): e13106.
- 3) Sugimoto M, Murata M, Murakami K, Yamaoka Y, Kawai T. Characteristic endoscopic findings in *Helicobacter pylori* diagnosis in clinical practice. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2024 Aug; 18(8): 457-472.

2. 学会発表

- 1) Hirashita Y, Murakami K et al. Potential association of non-histone protein methylation in *Helicobacter pylori* eradicated gastric mucosa with the risk of gastric cancer. The International Symposium on *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Diseases. on The 21st

Korea-Japan Joint Symposium on *Helicobacter* Infection. 2025 年 3 月, Seoul, Korea.

- 2) Kodama M, Murakami K et al. Differences in clinical characteristics between differentiated and undifferentiated gastric cancer after *H. pylori* eradication. The 22nd International Workshop on Campylobacter, Helicobacter & Related Organisms. 2024 年 10 月, Perth, Australia.

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

令和 6 年度 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）
分担研究報告書

ヘリコバクター属菌の薬剤耐性サーベイランス情報の解析

研究分担者 徳永 健吾 （杏林大学・医学部・教授）

日本ヘリコバクター学会主導のピロリ菌以外のヘリコバクター属菌 (NHPH) の疫学調査にてわが国の NHPH 感染率は 3.0%であり、人においても稀な感染症ではないことが明らかとなった。内視鏡下吸引胃液 PCR で NHPH 陽性例は培養および薬剤感受性試験を施行後に除菌を行い、除菌判定まで行った症例は少数ではあるが、ピロリと同治療法が有用であった。なおクラリスロマイシン耐性菌はピロリ菌と異なり現状低率である。臨床研究は現在進行中であるが、評価に必要な症例収集中であり、次年度での報告とする。

A. 研究目的

NHPH (Non-*Helicobacter pylori Helicobacter*) はピロリ菌と同様に胃炎や胃 MALT リンパ腫が関連疾患であり、除菌することで病変が寛解することが明らかとなってきた。今後 NHPH の除菌治療が普及することが予測されるが、NHPH の疫学や薬剤耐性の実態および最適な除菌レジメンは明らかではない。そこで NHPH の疫学、薬剤感受性試験の結果と除菌率の関連の評価を行う。またピロリ菌に対する薬剤耐性菌の動向について調査を行う。

B. 研究方法

日本ヘリコバクター学会の NHPH 研究推進部会主導で内視鏡下吸引胃液 PCR 検査、血清 ELISA 検査による NHPH 感染診断を行い、疫学調査および NHPH 症例を収集する。PCR 陽性症例は培養を行い、得られた菌株に対する薬剤感受性試験 (AMPC, CAM, MNZ, LVFX 等)を行い、除菌結果を含めた評価を行う。

同学会の薬剤耐性菌サーベイランス委員会主導で、ピロリ菌株を収集し薬剤感受性試験を行い耐性率の検討を行う。

倫理面への配慮

杏林大学医学部倫理委員会、各施設の倫理委員会、および日本ヘリコバクター学会倫理委員会での倫理審査で承認を得ている。

C. 研究結果

検診連続症例を用いた NHPH 感染率の検討において 673 中 20 例 (3.0%) の NHPH 陽性率であった。

NHPH 菌株は全国の登録病院から収集中で少数例の解析であるが、ピロリ菌の除菌レジメンである Vonoprazon 40mg+AMPC1500mg+CAM400mg/7Td にて除菌治療が可能であった。なお CAM に対する耐性菌に対する除菌判定は今後予定している。

2020 年までのピロリの CAM に対する薬剤耐性率は日本では 35.5%と高く、2002 年の 22.7%と比べ増加していることを海外の学術集会で発表した。

D. 考察

NHPH 臨床研究で、除菌後の内視鏡までの間隔が 1 年である症例が多いことから、除菌判定が未施行である症例が多く、検討十分となる症例数を確保できていない。現在、順調に臨床研究は進行中であり、NHPH 感染実態調査で得られる臨床情報および薬剤耐性情報より NHPH の除菌治療法を検討し提言する。

ピロリ臨床研究は、今後のさらなる耐性菌の動向を観察するために 2024 年度の新たなピロリ菌株を回収開始予定であり、日本ヘリコバクター学会倫理委員会での倫理審査で審議中である。また JANIS を利用したサーベイランス体制の構築に必要な情報を日本ヘリコバクター学会・耐性菌サーベイランス委員会として各医療機関より収集し解析する。

E. 結論

わが国の NHPH 感染は稀ではない。また NHPH はピロリ菌と同治療薬で除菌が可能であることが示唆された。次年度に症例数を増やし薬剤耐性を含めた評価を進めていく。

F. 健康危険情報

本研究により健康被害は認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Vale FF, Roberts RJ, HpGP Research Network(Including Tokunaga K), Kobayashi I, Camargo MC, Rabkin CS: Gene content, phage cycle regulation model and prophage inactivation disclosed by prophage genomics in the *Helicobacter pylori* Genome Project. Gut Microbes. 16(1). 2024. DOI: 10.1080/19490976.2024.2379440
- 2) Iwata E, Sugimoto M, Asaoka D, Hojo M, Ito M, Kitazawa N, Kurihara N, Masaoka T, Mizuno S, Mori H, Nagahara A, Niikura R, Ohkusa T, Sano M, Shimada Y, Suzuki H, Takeuchi Y, Tanaka A, Tokunaga K, Ueda k, Sakaki N, Takahashi S, Kawai T: Characteristics of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Patients 80 Years or Older Living in a Metropolitan Area: A Multicenter Retrospective Study. Helicobacter. 29(4). 2024. DOI:10.1111/hel.13125.
- 3) 徳永健吾、三好佐和子、井田陽介、神保陽子、大野亜希子、久松理一: NHPH 感染と *H. pylori* 感染による鳥肌胃炎の違いは。臨床消化器内科: 39:1587-1592, 2024.
- 4) Tokunaga K, Rimbara E (equally contributed), Tsukadaira T, Mabe K, Yahara K, Suzuki H, Shimoyama T, Sugimoto M, Okimoto T, Matsui H, Suzuki M, Shibayama K, Ohta H, Murakami K, Kato M. Prospective Multicenter Surveillance of Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* Infections during Medical Checkups, Japan. 2022. Emerg Infect Dis. in press.

2. 学会発表

- 1) 徳永健吾、塚平俊久、間部克裕、鈴木秀和、下山 克、杉本光繁、沖本忠義、松井英則、柴山恵吾、太田浩良、村上和成、加藤元嗣、林原絵美子: 日本における Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* 属菌感染の実態調査～中間報告。第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会。2024 年 6 月、倉敷。
- 2) 鈴木仁人、青木沙恵、松井英則、徳永健吾、

塚平俊久、武田章、南條宗八、北沢尚子、珍田大輔、佐々木誠人、鈴木秀和、柴山恵吾、間部克裕、見理剛、林原絵美子: ヒト・動物の胃在位 NHPH とそのゲノム多様性。第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会。2024 年 6 月、倉敷。

- 3) 松井英則、鈴木仁人、青木沙恵、柴山恵吾、徳永健吾、鈴木秀和、間部克裕、見理剛、林原絵美子: NHPH 感染検査のプロトコル。第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会。2024 年 6 月、倉敷。
- 4) 徳永健吾、沖本忠義、柴山恵吾、安藤貴志、小野尚子、佐々木誠人、珍田大輔、磯本一、浅岡大介、岩本淳一、中島滋美、小林寅詔、竹内啓晃、林俊治、横田憲治、横田伸一、林原絵美子、村上和成、大崎敬子: わが国における Web アンケートフォームを用いた「*H. pylori* 診断と治療」の実態調査。第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会。2024 年 6 月、倉敷。
- 5) 岩田英里、杉本光繁、森英毅、正岡健洋、佐野正弥、浅岡大介、水野滋章、栗原直人、永原章仁、榊信廣、伊藤慎芳、嶋田裕慈、徳永健吾、鈴木秀和、河合隆、高橋信一: 東京都内多施設共同調査での高齢者における *Helicobacter pylori* 除菌率の変化の傾向。第 30 回日本ヘリコバクター学会学術集会。2024 年 6 月、倉敷。
- 6) Osaki T, Yokota K, Hayashi S, Yokota S, Takeuchi H, Rimbara E, Ojima H, Sato T, Yonezawa H, Shibayama K, Tokunaga T, Kamiya S, Murakami K, Kato M and Toshiro S: Establishment of a reference panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility testing. 22nd Campylobacter *Helicobacter* & Related Organisms (CHRO). Australia. October 7-9th. 2024.
- 7) Tokunaga K, Okimoto T, Ando T, Sasaki M, Ono S, Kobayashi I, Shibayama K, Chinda D, Nakajima S, Osaki T, Rimbara E, Sugiyama T, Kato M, Murakami K: Antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018-2020. 22nd Campylobacter *Helicobacter* & Related Organisms (CHRO). Australia. October 7-9th. 2024.
- 8) 徳永健吾、三好佐和子、井田陽介、林原絵美

子、大崎敬子、神保陽子、大野亜希子、久松理一：昔「鳥肌」、今「鳥肌」。新たな（に）胃病変を考える会（ミニレクチャー）。2024年10月，神戸。

- 9) 徳永健吾、石井さなえ、今井 龍一、三好佐和子、大崎敬子：*Helicobacter suis* 感染症の新規疾患発現に関する研究～パーキンソン病の病態に及ぼす影響～中間報告。第53回杏林医学会総会。2024年11月，三鷹市。

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

令和 6 年度 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）
分担研究報告書

JANIS を利用したヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性サーベイランス体制の検討

研究分担者 矢原 耕史 （国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター・室長）

厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)を利用した 薬剤耐性ヘリコバクター・ピロリのサーベイランス体制の構築の検討を行う。

A. 研究目的

厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)のデータベースをヘリコバクター・ピロリの薬剤感受性の経年的な動向調査にどのように活用できるのかを明らかにする。

B. 研究方法

JANISデータベースから2022年以降のヘリコバクター・ピロリのデータを所定のフォーマットで出力し、主要抗菌薬のMIC値の分布を描画する。また、当該フォーマットに基づいて除菌歴の情報まで含めてピロリの薬剤感受性データを収集する方法を検討する。

（倫理面への配慮）JANISデータを統計法の研究利用申請に基づいて利用している。

C. 研究結果

2022年について、入院371株、外来3688株のデータを出力し、その約4割の薬剤感受性測定データを集計することで、主要4薬剤のMIC値の分布を得た。その結果、1次除菌後のデータは僅少であることが示唆された。次に、除菌歴の情報を医療機関がプルダウンとして入力可能なExcelフォーマットの案を作成した。

D. 考察

主要薬剤のMIC値の分布については今後、中高生ま

でとその他に層別して再解析する予定である。

E. 結論

次のステップは、今回考案したExcelフォーマットについて研究班で議論し、医療機関でのデータ入力と蓄積を可能にするための道筋を整理することである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

令和 6 年度 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）
分担研究報告書

Non-Helicobacter pylori Helicobacter species の薬剤耐性の実態解明

研究分担者 林原 絵美子（国立感染症研究所・細菌第二部・室長）
研究協力者 青木 沙恵（国立感染症研究所・細菌第二部・研究員）

豚や犬猫に感染しているヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属菌はヒト胃にも感染し、胃マルトリリンパ腫などの胃疾患の原因になるが、薬剤耐性に関する情報がなく除菌治療法が確立されていない。本研究では AMED 林原班（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業、課題名：ヘリコバクター感染の診断法開発と感染実態、感染病態に寄与する因子の解明）と連携し、動物およびヒト由来株の薬剤耐性の実態把握と除菌治療法の提言を行う。これまでに動物およびヒト由来 NHPH 株計 61 株の薬剤感受性試験を実施し、動物由来株とヒト由来株でその薬剤感受性傾向は類似していることがわかった。また、クラリスロマイシンに耐性を示すヘリコバクター・スイス株がヒト由来株で分離されており、その動向を注視していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）以外のヘリコバクター属菌（*Non-Helicobacter pylori Helicobacter species*: NHPH）は豚や犬猫を自然宿主とするが、時にヒト胃にも感染し、胃マルトリリンパ腫などの胃疾患の原因となる。NHPH の薬剤耐性の実態は不明であることから、本研究では、動物およびヒト由来株の薬剤耐性の実態を把握し、除菌治療法の提言を行うことを目的とする。

B. 研究方法

豚からの NHPH 株の分離には芝浦臓器より購入した豚胃を用いた。犬猫からの NHPH 株分離には東京大学動物医療センターを受診した犬猫の胃生検を用いた。ヒトからの NHPH 株は AMED 林原班と連携して胃疾患患者の胃生検から分離した菌株を用いた。薬剤感受性試験はドライプレート（栄研化学）を用いて微量液体希釈法により行い、最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration: MIC）を測定した。また、Illumina 社のショートリードシーケンサーによりドラフトゲノムを、さらに一部の菌株については Oxford Nanopore Technologies 社のロングリードシーケンサーを用いて完全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。

倫理面への配慮

NHPH 菌株を分離培養するためのヒト胃生検組

織の採取および臨床情報の収集について、国立感染症研究所および各医療機関の倫理委員会で承認を得たのち進めている。被験者には十分な説明を行ったのち、研究への参加について文章で同意を得ている。

C. 研究結果

これまでに豚胃から分離した NHPH 株は 16 株であり全て *Helicobacter suis* であった。犬猫の胃から分離した NHPH 株は 9 株であり、そのうち、5 株は既知の菌種（*Helicobacter heilmannii* が 1 株、*Helicobacter ailurogastricus* が 2 株、*Helicobacter bizzozeronii* が 2 株）であった。残りの株はゲノム解析の結果、3 つの新種の *Helicobacter* 属菌種が含まれていると考えられた。そこでそれぞれ *Helicobacter gastrocanis* sp. nov.、*Helicobacter gastrofelis* sp. nov.、*Helicobacter felistomachi* sp. nov. と命名し報告した。ヒト由来 NHPH 株は 2023 年 12 月までに 36 株を分離し、そのうち 34 株は豚や猿を自然宿主とする *H. suis*、1 株は *H. ailurogastricus*、残りの 1 株は *H. felistomachi* であった。

動物およびヒト由来 NHPH 株の薬剤感受性を測定した結果、動物由来株とヒト由来株で薬剤感受性傾向は類似していた。ヒト由来株 1 株でクラリスロマイシンの MIC が 32 µg/mL である株が認められ、23S rRNA の 2058 位に A から G への変異を有していた。レボフロキサシンの MIC が 2 µg/mL

以上である株は11株認められ、Gyrase Aの78位のSerあるいは82位のGluに変異を有していた。菌種によるMICの違いを検討した結果、*H. heilmannii*や*H. ailurogastricus*などの犬猫由来NHPH菌種はホスホマイシンのMICが32 µg/mL以上であるのに対し、*H. suis*や*H. bizzozeronii*は4から16 µg/mLであり、ホスホマイシン感受性が菌種により異なることが明らかとなった。

D. 考察

NHPHはピロリ菌とは異なり、pH5程度の弱酸性条件で培養するため、ピロリ菌よりMICが高値になる。NHPHの薬剤耐性を判断するためのブレイクポイントはまだ定められていないが、クラリスロマイシンに高値を示す株がヒト由来株で分離されており、注視していく必要があると考えられた。また、ヒト由来NHPH株の菌種の情報は感染経路を推定するために有用であるが、ホスホマイシンのMICが菌種を予測するための一助になる可能性が示された。

E. 結論

薬剤感受性情報に基づいた最適なNHPHの除菌治療法を提言のため、今後もNHPHの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と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Rimbara E, Aoki S (equally contributed), Suzuki M, Kobayashi H, Nakagawa T, Goto-Koshino Y, Nomura S, Du WY, Matsui H, Mori S, Shibayama K, Kenri T, Ohno K. Characterization of three novel *Helicobacter* species infecting stomachs of dogs and cats: *Helicobacter gastrocanis* sp. nov., *Helicobacter gastrofelis* sp. nov., and *Helicobacter felistomachi* sp. nov. Front Microbiol. 2025 Jan 17;15:1459401.
- 2) Tokunaga K, Rimbara E (equally contributed), Tsukadaira T, Mabe K, Yahara K, Suzuki H, Shimoyama T, Sugimoto M, Okimoto T, Matsui H, Suzuki M, Shibayama K, Ohta H, Murakami K, Kato M. Prospective Multicenter Surveillance of Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter*

Infections during Medical Checkups, Japan. 2022. Emerg Infect Dis. in press.

2. 学会発表

- 1) 青木沙恵, 後藤裕子, 大野耕一, 杜婉瑩, 野村 幸世, 柴山恵吾, 鈴木仁人, 松井英則, 森茂太郎, 見理 剛, 林原絵美子. 本邦のイヌおよびネコから分離された新種 *Helicobacter* 属菌の特徴と病原性の評価、第30回日本ヘリコバクター学会学術集会、2024年6月、倉敷。
- 2) 松井英則、鈴木仁人、青木沙恵、柴山恵吾、徳永健吾、鈴木秀和、間部克裕、見理剛、林原絵美子. ヘリコバクター・ピロリ以外のヘリコバクター属細菌 (NHPH) 感染診断プロトコール。第30回日本ヘリコバクター学会学術集会、2024年6月、倉敷。
- 3) 林原絵美子. 胃に感染するピロリ菌以外のヘリコバクター属菌について～これまでに分かっていたこととこれからの課題～。第30回日本ヘリコバクター学会学術集会、アフタヌーンセミナー。2024年6月、倉敷。
- 4) 林原絵美子. NHPH 感染症研究の現状と課題、第30回日本ヘリコバクター学会学術集会、基調講演。2024年6月、倉敷。
- 5) 林原絵美子、鈴木仁人、青木沙恵、松井英則、柴山恵吾、見理剛. Genomic characteristics and drug susceptibility of *Helicobacter suis* from humans, monkeys, and pigs. 第97回日本細菌学会総会、2024年8月、札幌。
- 6) 青木沙恵、鈴木仁人、松井英則、森茂太郎、柴山恵吾、見理剛、林原絵美子. Pathogenicity of the novel *Helicobacter* spp. infecting the stomach of dogs and cats in Japan. 第97回日本細菌学会総会、2024年8月、札幌。
- 7) 松井英則、林原絵美子、青木沙恵、柴山恵吾、鈴木仁人. 胃悪性腫の潜在的一因としての *Helicobacter suis* 感染の診断。第97回日本細菌学会総会、2024年8月、札幌。
- 8) Rimbara E, Suzuki M, Sasaki M, Nanjo S, Mabe K, Kitazawa N, Tokunaga K, Takeda A, Tsukadaira T, Chinda D, Nakagawa T, Goto-Koshino Y, Ohno K, Aoki S, Matsui H, Shibayama K, Kenri T. Genomic variety and antimicrobial susceptibility of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species isolated from animals and patients with gastric diseases. The 22nd International Workshop on Campylobacter, *Helicobacter* & Related Organisms. 2024年10月、Perth,

Australia.

- 9) Aoki S, Goto-Koshino Y, Nakagawa T, Ohno K, Du WY, Nomura S, Kobayashi H, Shibayama K, Suzuki M, Matsui H, Mori S, Kenri T, Rimbara E. Characterization and Pathogenicity of Novel *Helicobacter* Species Infecting Dogs and Cats in Japan. The International Symposium on *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Diseases. on The 21st Korea-Japan Joint Symposium on *Helicobacter* Infection, 2025 年 3 月、Seoul, Korea. Young Investigator Award.

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