

Helicobacter pylori 感染・治療・予防に関する検討

藤村 茂

Helicobacter pylori infection-study of transmission route, eradication therapy and probiotics

Shigeru FUJIMURA

(Received November 20, 2012)

はじめに

1983年にB. MarshallとJR. Warrenにより*Helicobacter pylori*が胃内環境の定着菌として発見および分離培養された。¹⁾その後、本菌は胃・十二指腸潰瘍の原因菌であることが報告された。²⁾それまで胃内環境において細菌は定着できないと考えられていたため、同環境から本菌の分離・発見は、これまでの胃・十二指腸の治療を一変させた。

これまで胃・十二指腸は、非ステロイド性消炎鎮痛剤の過剰投与による薬剤性潰瘍³⁾のほか、心因性ストレスやアルコールの過剰摂取による胃酸の過剰分泌が主な原因とされ、その治療は1980年ごろまで潰瘍部の外科的切除が主であり、その後、H2受容体拮抗薬やプロトンポンプインヒビター(PPI)など胃酸分泌抑制剤による服薬治療へシフトしていった。しかしながら*H. pylori*が胃・十二指腸の原因菌として認知されるようになってから、その治療は抗菌化学療法に変化していった。最近の研究では、*H. pylori*が産生する*cagA*遺伝子を含むpathogenicity island (*cagPAI*)や空胞形成毒素(vacuolating toxin: VacA)などの毒素⁴⁾により、胃・十二指腸のみならず胃癌の発症への関与も指摘されるようになった。⁵⁻⁷⁾HCVやパピローマウイルスなど、各種ウイルスが肝癌や子宮頸癌の原因になることは知られているが、細菌感染が癌の発症に関与する例はほとんどなく、この点が評価され、発見者の前述2名に2005年にノーベル生理学・医学賞が授与されている。

本菌が発見されて以来、世界中で数多くの*H. pylori*に関する研究がなされてきたが、その感染経路は未解明な部分が多い。また除菌療法に関しては、欧米や我が国のgold standardとしてPPIとペニシリン系のアモキシシリン、マクロライド系のクラリスロマイシンの3剤併用療法が実施されて

いるが、近年クラリスロマイシン耐性株の出現により、2次および3次除菌の検討がなされている。また、その感染予防に関する検討は極めて少ない。本稿では、この点を踏まえ、著者らの知見を加え*H. pylori*の感染と除菌治療、予防について概説する。

I. *H. pylori* 感染の疫学

1992年の我が国における年代別*H. pylori*感染率の調査成績⁸⁾によれば40歳以上から急激に上昇し、その感染率は70%以上を示していた。一方40歳未満では、10~20%を推移している。こうした傾向は、先進国の中で日本だけが極めて高く、英国では各年代共に15%前後の感染率である。⁹⁾

我が国の40歳以上の中・高齢者だけが低い感染率を示す理由として、幼少期を戦前・戦後の極めて衛生状態が悪い時期に過ごしていることが指摘されている。これについて詳細を以下に述べる。

I-1. 感染経路

近年、*H. pylori*の感染経路として家族内感染¹⁰⁾や施設内感染¹¹⁾などが報告されており、口-口および便-口による経口経路を介した感染が示唆されている。しかしながら、感染源の特定など明らかになっていない。これまで感染源として、羊乳や牛乳から*H. pylori*を検出したとする報告^{12,13)}や河川水や井戸水など自然環境水中から*H. pylori*の特異的なDNA断片の検出報告¹⁴⁻¹⁶⁾も散見されており、飲料水、特に井戸水を介した感染の可能性が有力であると指摘されている。¹⁷⁾一般に、衛生環境が悪ければ*H. pylori*感染のリスクが高くなると考えられているが、環境におけるリスクファクターはよく分かっておらず、今後の検討が待たれる。

I-1-a. 環境水

著者らは、環境因子として河川水に着目し、東

北地方における4河川を対象に、河川上流、中間、下流の3点より採水し、*H. pylori*の検出状況を調査した (Fig. 1).¹⁸⁾ さらに、このうち1河川流域の3町村 (Group I-III) の乳幼児施設7施設の児童224人を対象に *H. pylori* 感染率を調査した。¹⁹⁾

環境水中の *H. pylori* は、一般に viable but non-

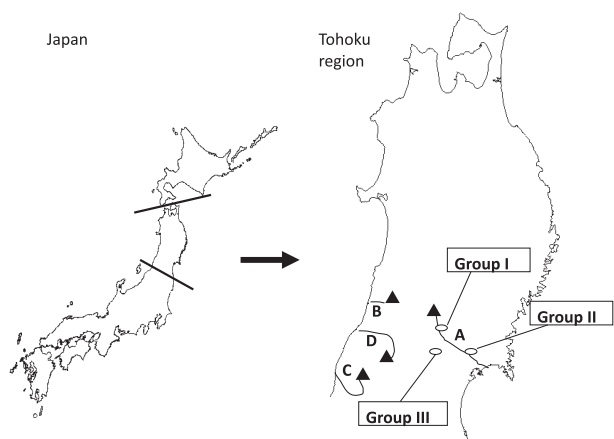


Fig. 1. Map showing the areas in the Tohoku region of Japan in which the study was conducted. A, B, C, and D are rivers.

The solid triangles represent the river sources in the mountains. Groups I, II, and III show the locations of schools where feces samples were obtained.

culturable (VNC) の状態であることが知られていることから、抗 *H. pylori* 抗体磁気ビーズを用いた nested-PCR 法にて *H. pylori* 特異的 DNA の検出により確認した。^{20,21)} PCR に用いた *H. pylori* 特異的 primer は、*ureA* および *cagA* gene の一部を増幅するものを使用した (Table 1).^{15,22)}

PCR 法により *ureA* gene 陽性が確認された検体は、A, B, C, D の4河川とも共通しての中間部と下流および下流周辺土壌であった (Table 2). *cagA* gene は、C河川中間で検出されなかったが、他は *ureA* gene の成績と同様の成績であった。河川中間の土壌および山頂付近である河川上流とその土壌からは全く *H. pylori* の遺伝子は検出されなかった。これら4河川は中・下流域が人の生活圏であり、上流域周囲には人家や田畑が存在していなかった。すなわち河川水中における *H. pylori* の存在には、人の生活が関連していることが示唆された。河川中流以下の河川水で *H. pylori* が検出された理由は、我が国の農村地区の下水道整備と農業事情に関連している。調査された河川周囲の集落における下水道普及率は7-9%であり、ほとんどが簡易水洗方式、いわゆる汲み取り式により、

Table 1. Primers used for nested PCR and semi-nested PCR

Primer*	Sequence	Product
2F2	15'-ATATTATGGAAGAAGCGAGAGC-3'	
2R	5'-ATGGAAGTGTGAGCCGATTTG-3'	293 bp
2F3 (IF)	5'-CATGAAGTGGGTATTGAAGC-3'	
2R3 (IR)	5'-AAGTGTGAGCCGATTTGAACCG-3'	200 bp
<i>cagA</i> -F	5'-AGACAACCTTGAGCGAGAAAG-3'	
<i>cagA</i> -R	5'-TATTGGGATTCTTGGAGGCG-3'	320 bp
<i>cagA</i> -IR	5'-GGAGCGTTGGTGTATTGA-3'	307 bp

* I, inner; F, forward; R, reverse

Table 2. Results of PCR for *ureA* and *cagA* gene

Sample	<i>ureA</i> gene			<i>cagA</i> gene		
	upper	middle	downstream	upper	middle	downstream
River A	-	+	+	-	+	+
B	-	+	+	-	+	+
C	-	+	+	-	-	+
D	-	+	+	-	+	+
Soil around of river	A	-	+	-	-	+
	B	-	-	+	-	+
	C	-	-	+	-	+
	D	-	-	+	-	+

-: denotes negative, +: denotes positive results

し尿を回収し、下流地区に存在する処理センターでし尿処理されていた。ここで処理された水は、近隣河川へ排水され、処理後の汚泥は河川周辺の広範囲な田畑に、農業用肥料として使用されていた。我が国における、し尿処理方法は、一般に塩素かオゾンによる消毒法が用いられており、処理後の排水基準が1 mLあたり大腸菌3000個以下とされている。言い換えればし尿処理後の水は無菌状態で排水される訳ではなく、排水中には大腸菌以外にもヒト糞便中に排出される *H. pylori* 等の生菌が存在する可能性がある。こうしてヒト糞便由来の堆肥が広範囲の田畑に使用され、水田などを介して農業用水が河川に流れ込んでいたため、河川水から *H. pylori* のDNAが検出されたものと考えられた。

我が国の水道水は、井戸水等の地下水を除いて、河川水を沈殿ろ過や塩素処理することにより生成されることが多い。水道水の細菌学的検査は、大腸菌群の培養検査のみであり、*H. pylori* などVNCなどは考慮されていない。Horiuchiらは、東京の6カ所の井戸水水源を調査し、2カ所より *H. pylori* のDNAが検出されたと報告している。¹⁶⁾

現在の日本で、河川水を直接飲むことは考えられないが、河川水由来の水道水や井戸水を幼少期から飲み続けていることから、この暴露による感染の可能性は否定できない。

著者らが報告した *H. pylori* のDNAが検出された宮城県内の河川A流域に生活している1-5歳までの乳幼児の *H. pylori* 感染率を示す。対象は、河川周辺の2町村 (Group I, II) と河川から10 km以上離れた町 (Group III) の3地域にある全ての幼稚園および保育園の園児7施設224名である (Fig.

1)。乳幼児の *H. pylori* 感染は、便中の *H. pylori* 抗原の有無を *H. pylori* stool antigen assay (HpSA; TFB, 東京) により確認した。²³⁾ 河川流域のGroup I, IIにおける感染率は、各々9.8%, 23.8%を示した。一方、Group IIIの乳幼児の感染率は0%であった (Table 3)。

Group IIIのように小児の感染率が0%を示す地域はこれまで我が国で報告がない。この地域のトイレの下水道は未整備であり水洗化されていなかったが、これはGroup I, IIも同様であった。上水道に関しては、調査の10年ほど前に水道水の水源が、Group IIIのみ河川から奥羽山系の山水由来の地下深層水に変更されていた。著者らは、この地下深層水サンプルから *H. pylori* のDNAが検出されなかったことを確認している。すなわちGroup IIIの町に住んでいる対象小児は、*H. pylori* が検出されない水道水源に変更された後に出生している。この両親の感染率が、他の2地域と同等であったことから、この水道水の水源の違いが、対象小児の感染率0%を示した要因なのかもしれない。

河川水サンプルなど環境因子から *H. pylori* の生菌が培養されれば、感染源の解明につながると期待されているが、環境中の *H. pylori* の培養は極めて困難であり、生菌の有無を培養法で決定することはできないといわれている。²⁴⁾ この点が感染経路を解明できない原因の一つである。

I-1-b. 家族内感染

2008年にKonnoらは、我が国で *H. pylori* 感染が確認された小児42人とその家族66人を対象に、胃体部および胃前庭部から得られた biopsy もしくは胃酸検体より臨床分離された *H. pylori* の遺伝子型を検討した。PCR-RFLP解析により、小児42人

Table 3. Subject data and *H. pylori* prevalence of infants in nursery schools and kindergartens

School	No. of infants	Mean of Age (yr, range)	<i>H. pylori</i> prevalence (%)	P value*
Group I-1	26	2.3 (0-5)	11.5	
I-2	35	5.0 (4-6)	8.6	
Total	61	4.8 (0-6)	9.8	<0.01
Group II-1	21	4.1 (0-5)	19	
Group II-2	26	3.4 (1-6)	26.9	
Group II-3	54	5.0 (5)	24.1	
Total	101	4.2 (0-6)	23.8	<0.01
Group III-1	22	1.6 (0-3)	0	
Group III-2	40	4.5 (4-5)	0	
Total	62	3.1 (0-5)	0	-

*compared with the Group III. p=0.094 for Group I vs II

のうち 32 名 (76%) の *H. pylori* の遺伝子型が、家族の一人と一致したと報告している。²⁵⁾ 海外では、同じ幼稚園に通う兄弟間で同じ菌株による感染が報告された。¹¹⁾ この他にも家族内で同一の遺伝子型を示す *H. pylori* が分離された報告もある。²⁶⁾ しかしながら、こうした報告には、必ずしも遺伝子型が一致していない家族や同居の家族が全員非感染の場合もあるので、家族内伝播で全てを説明できるわけではない。*H. pylori* は胃・十二指腸に定着するため、糞便の他に吐瀉物や菌垢からも検出されることがある。²⁷⁾ しかしながら、先進諸国では、これらを直接口にするとは考えられず、何か別の因子を介して親子もしくは同胞間で感染するとの見方もある。今後の更なる検討が待たれる。

I-1-c. 飲食物

一般に細菌性食中毒など消化器感染症の場合、生菌に汚染された飲食物を介して感染することが多い。これまで *H. pylori* に汚染された食物として、殺菌前の生乳 (牛乳)、ヤギ乳などが遺伝子レベルで検出された報告^{12,13)} がある程度で、いずれも生菌の分離には成功しておらず、感染源の特定に至っていない。牛乳中に *H. pylori* の生菌を混入した *in vitro* の検討において、4℃1 週間保存後に、この牛乳より生菌が分離され、再培養が可能であったと報告された。²⁸⁾ しかしながら、この牛乳を用いた *in vivo* で感染成立を示す報告がないことから、現時点で牛乳を感染源として考えるのは難しいだろう。

食中毒の原因菌の中には、非加熱の鶏肉で分離されやすいサルモネラ属やカンピロバクター属のように、原因となる食材がある程度特定されるものと、*Escherichia coli* や *Staphylococcus aureus* などのように、不特定の食品を一過性に汚染するも

のに大別される。*H. pylori* が、食べ物を介して感染するのか、もしそうなら、牛乳が汚染されやすい食べ物なのか、もしくは一過性の汚染によるものなのか、現時点では、分離培養ができないために確定できない。

I-2. 感染時期

H. pylori の感染時期は、主に 2 歳前に成立すると考えられている。²⁹⁾ I-1 で述べたように、*H. pylori* の感染源がいくつか考えられているものの、何かを介した経口ルートにより胃内に侵入することは共通した認識である。これまで大人になってから新たに感染したという報告がないことから、胃酸が *H. pylori* の感染防御の役割を担っていると考えられている。すなわち消化管の発達および胃酸分泌が安定する前の乳児期に経口的に *H. pylori* に暴露され、胃粘液層に定着した後に持続感染するとみられている。

著者らは、その暴露時期の特定を目的に、出産直後の母子の *H. pylori* 感染について検討した。³⁰⁾ ヒトにおける一般細菌叢の形成は産後より直ちに始まるが、母体中の胎児は無菌状態にある。したがって、生後 3 日の新生児 50 名を対象に便中の *H. pylori* 抗原および抗体磁気ビーズを用いた semi-nested PCR 法にて測定した。^{20,21,31,32)} 併せて母親の感染の有無も、ELISA 法により尿中抗体を測定し確認した。³³⁾ 新生児 50 名のうち、便サンプルの PCR 陽性者数は 15 名おり、このうち便中抗原陽性により、感染の可能性がより高い新生児は 1 名だった (Table 4)。尿中抗体法により *H. pylori* 感染が確認された母親は 15 名であったが、PCR 陽性の新生児の母親は 9 名であり、母子の感染は完全に一致していなかった。便中抗原陽性の新生児に

Table 4. *H. pylori* status and method of feeding in newborn infants

	PCR			Stool antigen test		
	+	-	p value	+	-	p value
Urine-based ELISA (mother)						
+	9	6	< 0.01	1*	14	0.30
-	6	29		0	35	
Feeding						
Breast	7	13	0.24	1*	19	0.46
Mixed	6	21		0	3	
Artificial	2	1		0	27	
Total	15	35		1*	49	

*The case was also positive for the PCR method.

関して、その母親も *H. pylori* に感染しており、その新生児は母乳を経口摂取していた。この時期の新生児は、保育器にて管理されており、出生後に口にしていないものは母乳と一部シロップ剤のみであることから、両親や同胞による口-口経路による感染は考えにくい。さらに、この母乳から *H. pylori* の DNA は検出されなかったことから、自然分娩による便-口経路による可能性が考えられた。3年後の follow-up study により、この新生児の *H. pylori* の持続感染を調査したが、便中抗原および PCR ともに陰性であり、本ケースにおいて出産直後の感染は一過性で、*H. pylori* が胃に定着できなかったものと考えられた。しかしながら、本検討は、少なくとも生後3日の新生児の体内に *H. pylori* が侵入することが確認され、感染可能な時期の特定と同時に、自然分娩における垂直感染の可能性も示唆した成績である。したがって、*H. pylori* の感染時期は、出産直後から2歳ごろまでであると考えられる。

II. 除菌療法

2009年に日本ヘリコバクター学会より、*H. pylori* 感染者に除菌療法を強く勧める方針のガイドラインが公表された。³⁴⁾ この目的は、本邦における本菌による胃・十二指腸潰瘍のみならず、胃癌患者を減少させることである。しかし、我が国の健康保険制度では、予防投薬として *H. pylori* 除菌療法は保険適用にならない。すなわち、除菌療法は、胃潰瘍などの治療を目的とした保険適応によるものか、自由診療などによる患者もしくは医療機関の全額自己負担のいずれかの方法で実施することになる。

H. pylori 除菌薬は、プロトンポンプ阻害剤 (PPI: ランソプラゾール, オメプラゾールなど) とペニシリン系抗菌薬のアモキシシリン (AMPC) 1500 mg/日, マクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシン 400 mg/日の3剤を併用する方法が1次除菌として実施されている。

1次除菌により80%程度の高い除菌率を示すものの、1次除菌に失敗する原因として、クラリスロマイシン耐性株の関与が指摘されている。³⁵⁾ 2000年の日本化学療法学会の全国集計では、臨床分離された *H. pylori* 株におけるクラリスロマイシン耐性率が7.0%³⁶⁾であったが、2006年の日本ヘリコバクター学会の報告では27.2%まで増加していた。³⁷⁾

著者らは、*in vitro* の検討で、クラリスロマイシンを含んだマクロライド系薬の暴露によりクラリスロマイシンの耐性株が選択されにくいと報告した。³⁸⁾ しかしながら、近年クラリスロマイシンやアジスロマイシンなどのマクロライド系薬は、呼吸器感染症などで成人、小児ともに汎用されていることから、*in vivo* で相当量のマクロライド系薬の暴露により耐性菌選択に影響を与えているのかもしれない。

ガイドラインによると除菌失敗例に対し、クラリスロマイシンに代わりメトロニダゾール 500 mg/日を用いた3剤併用もしくは、クラリスロマイシンを 800 mg/日に増量した2次除菌療法が行われている。主な2次除菌療法はメトロニダゾールを用いた前者の方法であるが、その除菌率は81~96%と高い。³⁹⁾ メトロニダゾールの耐性機序は *rdxA* 遺伝子の欠損が報告^{40,41)} されており、著者らは、2002年に日本の小児より臨床分離された48株を用いてメトロニダゾール耐性率を調査したが、同欠損株が分離されなかった。⁴²⁾ すなわち、この時点でメトロニダゾール耐性 *H. pylori* は、小児に広がっていないことを示す。しかしながら、メトロニダゾールは *in vitro* で 1/2MIC による9回の継代培養にて4MICに上昇し耐性株が選択される (Fig. 2) こと⁴³⁾ から、1週間を超える投与を避けた適正使用が求められる。

現在、我が国では3次除菌薬の検討がなされているが、フルオロキノロン系薬のレボフロキサシン^{44,45)} やシタフロキサシン、⁴⁶⁾ 抗結核薬のリファ

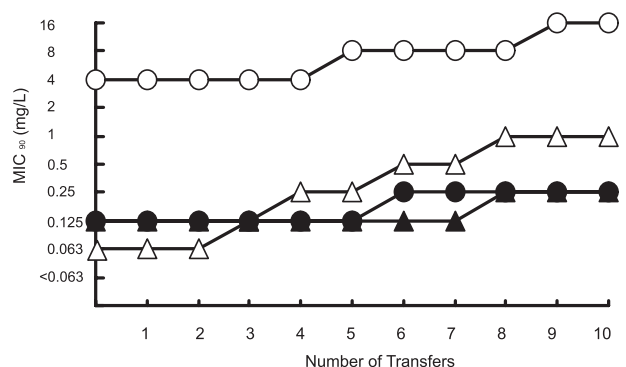


Fig. 2. Comparison of *in vitro* induction of amoxicillin-, clarithromycin-, metronidazole-, and rifampicin resistance.

Symbols denote amoxicillin (open triangles), clarithromycin (filled triangles), metronidazole (open circles) and rifampicin (filled circles). These susceptible strains did not acquire resistance to rifampicin, clarithromycin or amoxicillin after 10 transfers and being exposed to one-half each MIC of the antibiotics.

Table 5. Mutations of *gyrA* gene from fluoroquinolones resistant *H. pylori* isolated from biopsy samples

Strain	MIC (mg/L)	Nucleotide mutation relative to published <i>gyrA</i> sequence*				
		C261A	C263T	G271A	G271T	A272G
TH 1	1.5			×		
TH 2	>32				×	
TH 3	>32					×
UC 742	4		×			
UC 079	8			×		
UC 151	8				×	
UC 561	8		×	×		
UC 859	8				×	
UC 970	8	×				

TH 1, 2, and 3 were isolated from children in this study, and referred strains UC were from adults

*Genbank accession no. L29481

Table 6-a. The non-*Helicobacter* bacterial flora in the gastric mucosa of adults*

	<i>H. pylori</i> positive			<i>H. pylori</i> negative				
	n	Antrum	Corpus	n	Antrum	Corpus	Overall ¶	
<i>Streptococcus</i> spp.	4	4.9(3.7-6.5)	5 6.6(3.0-7.4)	5	6.6(3.7-7.4)	4 4.5(3.0-4.8)	3 4.4(4.2-4.8)	4 4.6(3.0-4.8)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	4.0	0 -	1	4.0	0 -	2 4.2(4.1-4.4)	2 4.2(4.1-4.4)
<i>Neisseria</i> spp.	2	4.5(3.0-4.8)	3 6.2(4.2-6.5)	4	5.0(3.9-6.5)	0 -	2 3.8(3.8-3.9)	2 3.8(3.8-3.9)
<i>Bacillus</i> spp.	4	5.1(3.0-5.3)	3 5.7(5.0-6.7)	5	5.3(3.0-6.7)	5 3.3(3.0-4.6)	2 4.3(3.9-4.5)	5 4.1(3.0-4.6)
<i>Lactobacillus</i> spp.	3	4.0(3.0-6.8)	2 7.1(4.5-7.4)	3	4.5(3.0-7.4)	0 -	0 -	0 -
<i>L. plantarum</i>	1	6.8	1 7.4	1	7.2(6.8-7.4)	0 -	0 -	0 -
<i>L. salivarius</i>	2	3.8(3.4-4.0)	2 4.2(3.0-4.5)	2	4.0(3.4-4.5)	0 -	0 -	0 -
<i>L. fermentum</i>	2	3.9(3.7-4.0)	1 4.0	2	4.0(3.7-4.0)	0 -	0 -	0 -
<i>L. gasseri</i>	1	3.1	0 -	1	3.1	0 -	0 -	0 -
<i>L. casei</i>	1	3.0	0 -	1	3.0	0 -	0 -	0 -
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	4.6	1 5.3	2	5.1(4.6-5.3)	0 -	0 -	0 -
<i>Veillonella</i> spp.	4	5.3(3.0-7.1)	3 5.6(5.6-6.0)	5	5.6(3.0-7.1)	1 4.4	1 3.6	2 4.2(3.6-4.4)
<i>Bacteroides flagilis</i> group	3	5.3(3.5-5.3)	1 5.3	3	5.3(3.5-5.3)	1 3.8	1 3.7	2 3.8(3.7-3.8)
<i>Fusobacterium</i> spp.	0	-	0 -	0	-	0 -	1 3.0	1 3.0
Total bacterial count	5	6.0(4.0-7.3)	56.7(3.6-7.8)	5	6.7(4.0-7.8)†	5 4.7(3.0-4.8)	4 4.9(3.6-4.9)	5 4.9(3.3-4.9)†

*Data for each organism are expressed as log₁₀ values of CFU / g and represented as median (range);

n, number of patients with colonies of organisms.

¶ Mean bacterial count in the gastric antrum and corpus.

† $p=0.056$ for *H. pylori*-positive versus *H. pylori*-negative subjects.

Table 6-b. Non-*Helicobacter* gastric flora in children*

	n	<i>H. pylori</i> positive	n	<i>H. pylori</i> negative
<i>Lactobacillus</i>				
<i>L. plantarum</i>	2	4.8 ^a , 4.6 ^b	0	-
<i>L. gasseri</i>	1	2.8 ^c	1	4.0 ^c
<i>Bifidobacterium</i> group	1	1.0 ^c	0	-
<i>Eubacterium bifforme</i>	1	2.0 ^a	0	-
<i>Bacteroides flagilis</i> group	1	1.3 ^c	0	-
<i>Fusobacterium praunitzii</i>	1	2.0 ^b	0	-

*Data of each organism are log₁₀ values of CFU / g or CFU / ml;

n, number of patients with colonies of organisms.

^a Gastric antrum; ^b corpus; ^c gastric juice.

ンピシン^{43,47,48)} およびテトラサイクリン系のミノサイクリン⁴⁹⁾などが検討されている。これら3系統の中では、欧米ではリファンピシンやキノロン系薬が支持されており、我が国ではキノロン系薬が最も汎用性が高い。ただし、キノロン系が使用されない本邦の小児からキノロン高度耐性 *H. pylori* 株 (MIC: >32 µg/mL) が分離され、その耐性機序が既知の *gyrA* 遺伝子の G271T 以外に A272G 変異であることを著者らは報告した (Table 5)。⁵⁰⁾ これらの耐性株がキノロン系薬服用歴のある成人から伝播したものか、自然耐性株か否か確認できなかったが、キノロン耐性株は既に一定の割合で存在していることは間違いない。

3次除菌に選択される抗菌薬については、PPI+AMPC+レボフロキサシンの併用療法があげられるが、その他のキノロン系薬を含めコンセンサスが得られておらず、今後の検討課題となっている。

Ⅲ. Probiotics と感染予防

これまで述べたように、日本を含めた先進諸国における *H. pylori* の感染時期が乳幼児期であるとコンセンサスが得られているため、この時期に経口ルートで侵入してくる *H. pylori* の胃内への定着を阻止することが最大の感染予防になる。古賀らは、乳酸菌が *H. pylori* の発育を抑制⁵¹⁾ し、このうち *Lactobacillus gasseri* が最もその効果が強いことを報告した。⁵²⁾ 著者らは、日本人の成人と小児の

gastric flora 解析を行い、*H. pylori* 感染の有無により gastric flora に相違があることを示した (Table 6)。⁵³⁾ *H. pylori* に感染していない場合、成人・小児ともに *H. pylori* 以外の bacterial flora は菌量および菌種が少ない傾向にあった。すなわち、*H. pylori* 非感染者は、胃内における雑菌の定着が抑制されており、経口的に侵入してくる各種細菌の定着 (感染) 抑制機構が成立しているものと考えられた。

Lactobacillus 属は、腸内細菌であり酸に対して抵抗性を示さない。したがってヨーグルト等の乳酸菌製剤を経口的に摂取した場合、乳酸菌の多くは胃酸で死滅してしまい、胃粘液層に定着する *H. pylori* に作用させることは容易ではない。木村は、各種 *Lactobacillus* 属の耐酸性を検討し *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) 株が優れた耐酸性力を示すことを報告した。⁵⁴⁾ 著者らは、経口ヨーグルトの服用により胃内に摂取された LG21 株が *H. pylori* の存在する胃前庭部および胃体部の胃粘液層に侵入することをレーザーカタパルト法により単離した胃粘液層の切片 (Fig. 3) から semi-nested PCR 法により証明した (Fig. 4)。⁵⁵⁾ 現時点では、LG21 株含有のヨーグルト製剤を1回の服用により LG21 株が、胃壁および胃粘液層に定着するか否か、明らかにされておらず今後の検討課題である。乳酸菌は、鞭毛がなく運動性のない細菌であることから胃粘液層の深部まで移動することは考えにくいので、*H. pylori* に対する probiotics 効果は、LG21 株含

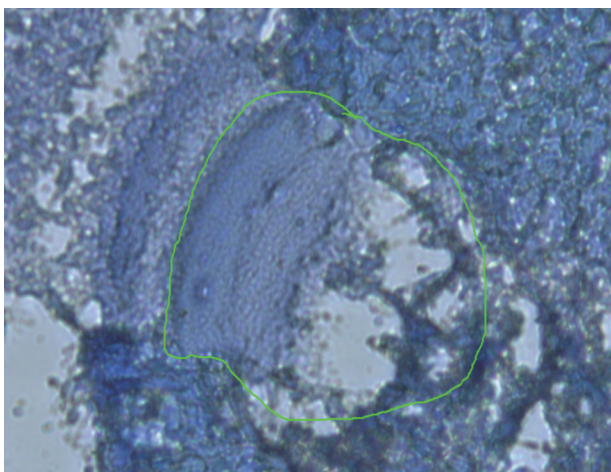


Fig. 3. Laser microdissection of the mucus layer of gastric antrum in volunteer with *H. pylori* infection (toluidin-blue staining). Selected area (green circle) was microdissected from of the specimen.

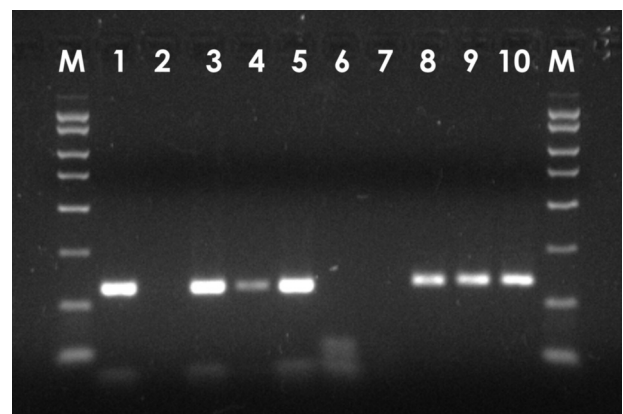


Fig. 4. Semi-nested PCR analysis of LG21-specific gene and *ureA* gene in catapulted tissue samples. Lanes 1 through 5 and 6 through 10 indicate results of PCR for LG21 and *H. pylori* strains, respectively; lanes 2 and 6, the corpus of volunteer A without *H. pylori* infection, and lanes 3 and 7, his antrum; lanes 4 and 8, the corpus of *H. pylori*-infected volunteer B and lanes 5 and 9, his antrum; lanes 1 (193 bp) and 10 (204 bp) are LG21 and *H. pylori*-positive controls, respectively; M, molecular size marker.

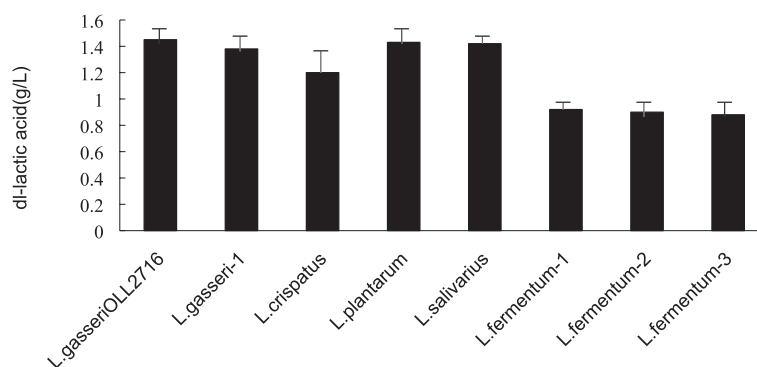


Fig. 5. Quantities of dl-lactic acid produced by *Lactobacillus gasseri* OLL2716 and other *Lactobacillus* species.

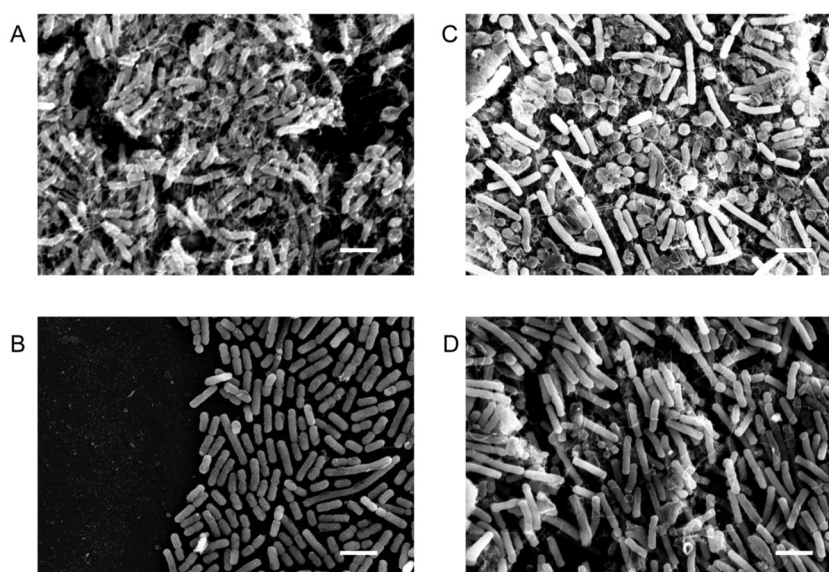


Fig. 6. Coccoid conversion of *H. pylori* strains caused by *L. gasseri* OLL2716 or dl-lactic acid. (A) *H. pylori* ATCC 43504. (B) *L. gasseri* OLL2716. *L. gasseri* OLL2716 was added to *H. pylori* on agar plates and cocultured for 24 h (C) and 48 h (D). Coccoid conversion of *H. pylori* was observed after coculture for 24 h (C), and after 48 h, the number of cocci decreased (D).

Magnification, $\times 5,000$. Bar, $2\ \mu\text{m}$.

有製剤を継続的に摂取することで得られるだろう。

Lactobacillus 属の抗 *H. pylori* 作用は、同菌が産生する乳酸 (Fig. 5) であり、これにより *H. pylori* の形態が spiral から coccoid に変化し、発育を抑制する (Fig. 6).⁵⁶⁾ Coccoid 化した菌体は、死菌ではなく休眠状態であり、環境中に存在する *H. pylori* 株と同様の形態である。したがって、培地上で人工的に発育させることは困難であるものの毒素産生など細菌の活動が抑制される。すなわち、LG21 の継続摂取により *H. pylori* を完全に除菌することはできないが、休眠状態に保つことで増殖や毒素産生を抑えることが期待される。

最近の probiotics に関する検討では、*Lactobacillus* 属を含むヨーグルト製剤の摂取により小児の *H.*

pylori 感染を抑制する効果⁵⁷⁾ や、LG21 がクラリスロマイシン耐性による 1 次除菌失敗例に対し、その除菌効果を改善させたとする報告⁵⁸⁾ などがある。今後、*H. pylori* の感染治療だけでなく、感染予防や発症抑制を目的とした probiotics に関する研究が発展すると思われる。

おわりに

H. pylori は、細菌感染症の中でも数少ない慢性感染症の起因菌であり、不顕性感染の経過をたどることも少なくない。日本人の感染率は先進国の中で最も高く、このことが日本人の胃癌発症率の高さを反映している。これを受け日本ヘリコバクター学会では、*H. pylori* 感染が明らかな場合、積

極的な除菌を推奨している。しかしながら感染の確定には、胃内視鏡検査など侵襲的検査が必要となるため、国民の多くに除菌を促進させることは困難であるといえる。その点、LG21 などを含むヨーグルトを用いた probiotics は非侵襲的であり、今後の更なる検討により *H. pylori* をコントロールして、胃・十二指腸潰瘍や胃癌の発症を抑制することが大いに期待される。

REFERENCES

- 1) Marshall B. J., Warren J. R., *Lancet*, **i**, 1311–1314 (1984).
- 2) Hellmig S., Ott S., Rosenstiel P., Robert Folsch U., Hampe J., Schreiber S., *Am. J. Gastroenterol.*, **101**, 29–35 (2006).
- 3) Marshall B. J., *Am. J. Gastroenterol.*, **89**, S116-S128 (1994).
- 4) Covacci A., Telford J. L., Del Giudice G., Parsonnet J., Rappuoli R., *Science*, **284**, 1328–1333 (1999).
- 5) Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., Taniyama K., Sasaki N., Schlemper R. J., *New Engl. J. Med.*, **345**, 784–789 (2001).
- 6) Matysiak-Budnik T., Megraud F., *Eur. J. Cancer*, **42**, 708–716 (2006).
- 7) Lehours P., Zheng Z., Skoglund A., Mégraud F., Engstrand L., *PLoS One*, **4**, e7297 (2009).
- 8) Asaka M., Kimura T., Kudo M., Takeda H., Minami S., Miyazaki T., Miki K., Graham D. Y., *Gastroenterology*, **102**, 760–766 (1992).
- 9) Stone M. A., Barnett D. B., Mayberry J. F., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **10**, 301–304 (1998).
- 10) Kivi M., Tindberg Y., *Scand. J. Infect. Dis.*, **38**, 407–417 (2006).
- 11) Rowland M., *Lancet*, **355**, 332–333 (2000).
- 12) Dore M. P., Sepulveda A. R., Osato M. S., Realdi G., Graham D. Y., *Lancet*, **354**, 132 (1999).
- 13) Fujimura S., Kawamura T., Kato S., Tateno H., Watanabe A., *Lett. Appl. Microbiol.*, **35**, 504–507 (2002).
- 14) Hultén K., Han S. K., Enroth H., Klein P. D., Opekun A. R., Gilman R. H., Evans D. G., Engstrand L., Graham D. Y., El-Zaatari F. A., *Gastroenterol.*, **110**, 1031–1035 (1996).
- 15) Sasaki K., Tajiri Y., Sata M., Fujii Y., Matsubara F., Zhao M., Shimizu S., Toyonaga A., Tanikawa K., *Scand. J. Infect. Dis.*, **31**, 275–279 (1999).
- 16) Horiuchi T., Ohkusa T., Watanabe M., Kobayashi D., Miwa H., Eishi Y., *Microbiol. Immunol.*, **45**, 515–519 (2001).
- 17) Bellack N. R., Koehoorn M. W., MacNab Y. C., Morshed M. G., *Epidemiol. Infect.*, **134**, 439–449 (2006).
- 18) Fujimura S., Kato S., Kawamura T., *Lett. Appl. Microbiol.*, **38**, 517–521 (2004).
- 19) Fujimura S., Kato S., Watanabe A., *J. Med. Microbiol.*, **57**, 909–910 (2008).
- 20) Enroth H., Engstrand L., *J. Clin. Microbiol.*, **33**, 2162–2165 (1995).
- 21) Kawamata O., Yoshida H., Hirota K., Yoshida A., Kawaguchi R., Shiratori Y., Omata M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **219**, 266–272 (1996).
- 22) Ito Y., Azuma T., Ito S., Miyaji H., Hirai H., Yamazaki Y., Sato F., Kato T., Kohli Y., Kuriyama M., *J. Clin. Microbiol.*, **35**, 1710–1714 (1997).
- 23) Kato S., Ozawa K., Konno M., Tajiri H., Yoshimura N., Shimizu T., Fujisawa T., Abukawa D., Minoura T., Iinuma K., *Am. J. Gastroenterol.*, **97**, 1668–1673 (2002).
- 24) Jiang X., Doyle MP., *J. Food. Protect.*, **65**, 1949–1954 (2002).
- 25) Konno M., Yokota S., Suga T., Takahashi M., Sato K., Fujii N., *Scand. J. Infect. Dis.*, **27**, 999–1003 (2008).
- 26) Roma-Giannikou E., Karameris A., Balatsos B., Panayiotou J., Manika Z., Van-Vliet C., Rokkas T., Skandalis N., Kattamis C., *Helicobacter*, **8**, 15–20 (2003).
- 27) Parsonnet J., Shmueli H., Haggerty T., *JAMA*, **282**, 2260–2262 (1999).
- 28) Poms R. E., Tatini S. R., *Int. J. Food. Microbiol.*, **63**, 281–286 (2001).
- 29) Weyermann, M., Rothenbacher D., Brenner H., *Am. J. Gastroenterol.*, **104**, 182–189 (2009).
- 30) Fujimura S., Kato S., Nagai K., Iinuma K., Kawamura T., *Ped. Infect. Dis. J.*, **23**, 1055–1056 (2004).
- 31) Azuma T., Kato S., Zhou W., Yamazaki S., Yamakawa A., Ohtani M., Fujimura S., Minoura T., Iinuma K., Kato T., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **20S**, 7–12 (2004).

- 32) Kato S., Ozawa K., Okuda M., Fujisawa T., Kagimoto S., Konno M., Maisawa S., Iinuma K., *Am. J. Gastroenterol.*, **98**, 296–300 (2003).
- 33) Miwa H., Hirose M., Kikuchi S., Terai T., Iwazaki R., Kobayashi O., Takei Y., Ogihara T., Sato N., *Am. J. Gastroenterol.*, **94**, 3460–3463 (1999).
- 34) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会., *日本ヘリコバクター学会誌.*, **10S**, 1–25 (2009).
- 35) Kato M., Yamaoka Y., Kim J. J., Reddy R., Asaka M., Kashima K., Osato M. S., El-Zaatari F. A., Graham D. Y., Kwon D. H., *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **44**, 2214–2216 (2000).
- 36) 日本化学療法学会 抗菌薬感受性測定委員会：ヘリコバクターピロリ委員会., *日本化学療法学会誌.*, **48**, 561–567 (2000).
- 37) 小林寅詰, 那須 勝, 第14回日本ヘリコバクター学会抄録集, p115 (2008).
- 38) Fujimura S., Kato S., Iinuma K., Watanabe A., *J. Infect. Chemother.*, **10**, 128–130 (2004).
- 39) Murakami R., Sato R., Okimoto T., Nasu M., Fujioka T., Kodama M., Kagawa J., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **17**, 119–123 (2003).
- 40) Kwon D. H., Pena J. A., Osato M. S., Fox J. G., Graham D. Y., Versalovic J., *J. Antimicrob. Chemother.*, **46**, 793–796 (2000).
- 41) Goodwin A., Kersulyte D., Sisson G., Veldhuyzen van Zanten S. J. O., Berg D. E., Hoffman P. S., *Mol. Microbiol.*, **28**, 383–393 (1998).
- 42) Kato S., Fujimura S., Udagawa H., Shimizu T., Maisawa S., Ozawa K., Iinuma K., *J. Clin. Microbiol.*, **40**, 649–653 (2002).
- 43) Fujimura S., Kato S., Kawamura T., Watanabe A., *J. Antimicrob. Chemother.*, **49**, 541–543 (2002).
- 44) Goh K. L., Manikam J., Qua C. S., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Epub ahead of print. (2012).
- 45) Basu P. P., Rayapudi K., Pacana T., Shah N. J., Krishnaswamy N., Flynn M., *Am. J. Gastroenterol.*, **106**, 1970–1975 (2011).
- 46) Matsuzaki J., Suzuki H., Nishizawa T., Hirata K., Tsugawa H., Saito Y., Okada S., Fukuhara S., Hibi T., *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **56**, 1643–1645 (2012).
- 47) Fujimura S., Kato S., Kawamura T., Ozawa K., Abe T., Watanabe A., *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **14**, 1161–1162 (2002).
- 48) Pilotto A., Franceschi M., Rassa M., Furlan F., Scagnelli M., *Am. J. Gastroenterol.*, **95**, 833–834 (2000).
- 49) Fujimura S., Kato S., Watanabe A., *Ped. Infect. Dis. J.*, **24**, 660 (2005).
- 50) Fujimura S., Kato S., Iinuma K., Watanabe A., *J. Med. Microbiol.*, **53**, 1019–1022 (2004).
- 51) Aiba Y., Suzuki N., Kabir A. M., Takagi A., Koga Y., *Am. J. Gastroenterol.*, **93**, 2097–2101 (1998).
- 52) Sakamoto I., Igarashi M., Kimura K., Takagi A., Miwa T., Koga Y., *J. Antimicrob. Chemother.*, **47**, 709–710 (2001).
- 53) Kato S., Fujimura S., Oda M., Kimura K., Hamada M., *Dig. Dis. Sci.*, **51**, 641–646 (2006).
- 54) Kimura K., *Food. Sci. Technol. Res.*, **10**, 1–5 (2004).
- 55) Fujimura S., Kato S., Oda M., Miyahara M., Ito Y., Kimura K., Kawamura T., Ohnuma M., Tateno H., Watanabe A., *Lett. Appl. Microbiol.*, **43**, 578–581 (2006).
- 56) Fujimura S., Watanabe A., Kimura K., Kaji M., *J. Clin. Microbiol.*, **50**, 1134–1136 (2012).
- 57) Yang Y. J., Sheu B. S., *Helicobacter*, **17**, 297–304 (2012).
- 58) Deguchi R., Nakaminami H., Rimbara E., Noguchi N., Sasatsu M., Suzuki T., Matsushima M., Koike J., Igarashi M., Ozawa H., Fukuda R., Takagi A., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **27**, 888–892 (2012).