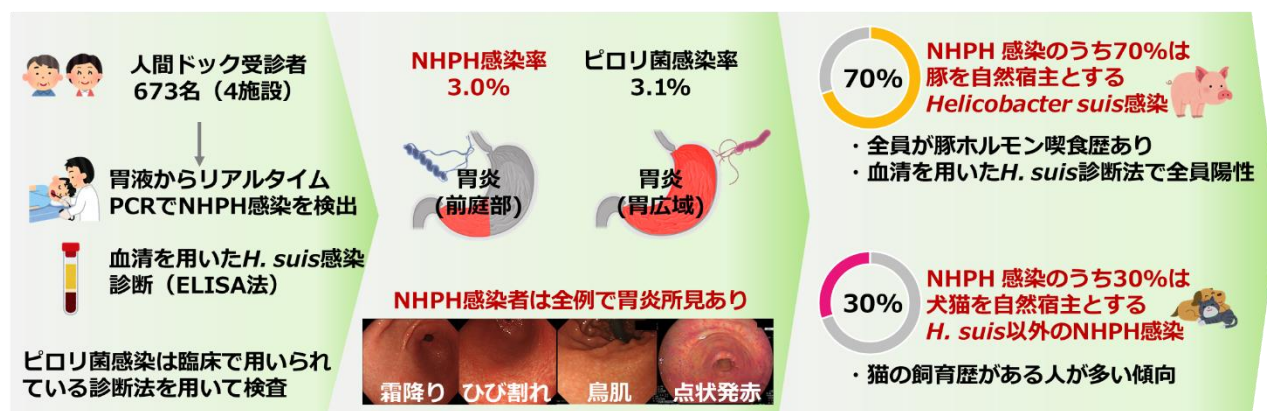


胃の病原菌であるピロリ菌以外のヘリコバクター属菌（NHPH）の感染率などの実態を解明

【発表のポイント】

- 胃液を用いた PCR による調査でわが国のピロリ菌以外のヘリコバクター属菌（Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species: NHPH）感染率は 3.0%であり、うち 70%が *H. suis* 感染、残り 30%が *H. suis* 以外の NHPH 感染であることを明らかにしました。
- NHPH 感染はピロリ感染と同様に全例で胃炎を起こし、ピロリ感染より胃炎の範囲は狭い、という特徴をもつことを明らかにしました。
- 血清学的診断法(ELISA)が *H. suis* 感染診断法として臨床的に有用であることを示しました。



【概要】

近年 *H. suis* などのピロリ菌以外のヘリコバクター属菌（Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species: NHPH）は、ピロリ菌（※1）と同様にヒトの胃に感染し、胃マルトリリンパ腫（※2）や消化性潰瘍の原因となることが分かってきました。我々はヒト胃生検組織からの *Helicobacter suis* (*H. suis*)分離培養に世界で初めて成功し、コッホの原則により *H. suis* 感染がヒトの胃疾患を引き起こす病原細菌であることを証明しました(Rimbara E et al., PNAS 2021)。また血清を用いた *H. suis* 感染の診断法（ELISA）を開発し (Matsui H et al., iScience, 2023)、本感染症はようやく臨床研究が実施できる段階となりました。そこで本研究では日本ヘリコバクター学会 NHPH 研究推進部会(部会長:杏林大学医学部予防医学教室 徳永 健吾 教授)および AMED 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（代表:国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 細菌第二部 第二室 林原 絵美子 室長）と連携し、NHPH 感染の実態調査を行いました。調査対象は人間ドック受診者 673 名とし、胃液から抽出した DNA を用いたリアルタイム PCR 法により NHPH を検出した結果、NHPH 感染率は 3.0%（うち 70%が *H. suis* 感染）であることが分かり、NHPH 感染が稀ではないことを証明しました。また NHPH 感染者の内視鏡的胃炎の特徴を明らかにし、血清を用いた ELISA 法が臨床的に有用であることを示しました。NHPH 感染はわが国で稀ではないこ

とが証明されたことから、今後は NHPH の関連疾患が明らかとなり、治療法の開発が期待されます。

【発表内容】

ヒトの胃の主要な病原細菌であるピロリ菌の感染率は日本では低下していますが、近年 *H. suis* などのピロリ菌以外のヘリコバクター属菌（Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species: NHPH）もヒト胃に感染し、胃マルトリンパ腫や消化性潰瘍の原因となることが分かってきました。しかし診断法が開発されていないことから、NHPH の感染率、感染経路、患者背景、病態、内視鏡像など基本となる情報がほとんどありません。そこで本研究グループは、我々が開発した胃液を用いた PCR を用いて NHPH の実態調査を行いました。

本研究は各施設の倫理委員会承認を受け、2022 年 4 月から 2023 年 2 月までに日本の 4 施設で人間ドックを受診し上部内視鏡検査を受けた 673 例を対象として前向きに調査を行いました。臨床情報として性別、年齢、ピロリ菌感染歴との関連、内視鏡所見、豚ホルモン喫食歴、ペットとして犬、猫の保有歴などを収集しました。NHPH 感染診断は内視鏡下吸引胃液から抽出した DNA を用い、NHPH 特異的な 16S rRNA を標的としたリアルタイム PCR で陽性の場合を NHPH 陽性、*H. suis* 特異的な *hsvA* 遺伝子を標的としたリアルタイム PCR により陽性の場合を *H. suis* 陽性としました。また、検診の残余血清を用いて血清学的診断法（既報）により *H. suis* 感染を評価しました。

調査の結果、ヘリコバクター属菌感染なしが 56.2%、除菌後が 37.7%、ピロリ菌感染率は 3.1%、NHPH 感染率は 3.0%（そのうち 70%が *H. suis*、残り 30%が *H. suis* 以外のヘリコバクター属菌）であり、ピロリ菌感染率と NHPH 感染率は同程度でした。*H. suis* 感染者は全員男性であり、全員に豚ホルモンの喫食歴があること、*H. suis* 感染以外の NHPH 感染者は猫の飼育歴を持つ割合が高いことが明らかになりました。NHPH 感染胃炎の内視鏡の所見としては、霜降り状所見、ひび割れ状粘膜、鳥肌様胃炎を前庭部から胃角に認めることが明らかとなり、特に *H. suis* 感染では霜降り状所見、ひび割れ状粘膜を 93%の受診者で認めていました。ピロリ菌感染では胃体部を含む胃の広い範囲に炎症を認め集合細静脈(RAC)という胃粘膜の血管が観察出来なくなりますが、NHPH では RAC が観察でき胃炎も前庭部から胃角の範囲に局限しており、ピロリ菌感染よりも胃炎の範囲は狭いことが分かりました。さらに PCR 法で *H. suis* 陽性者は全例で血清学的診断法でも *H. suis* 陽性であり、本診断法の臨床的な有用性が示されました。

以上の結果から、NHPH 感染はわが国で稀ではないことが示されました。ピロリ菌の感染者が減少している日本では、胃十二指腸関連疾患において NHPH は重要な病原体となることが予想されます。これまで NHPH の診断法は内視鏡下で生検（組織検査）が必要である鏡検法のみでしたが、胃液を用いた PCR 法や血清 ELISA 法が今後実用化されることが期待されます。

NHPH の感染経路は明らかではありませんが、*H. suis* の自然宿主は豚とサル、また *H. suis* 以外の NHPH の自然宿主は猫や犬などと報告されています。本研究では感染源を調査する目的で、豚ホルモンの喫食歴、および犬、猫のペット飼育歴を聴取しましたが、直接感染経路を証明したものではありません。今後詳細な検討が必要ですが、豚ホルモンはよく加熱をすること、そしてペットを触った後には手洗いなどを十分に行

うなどの感染症の基本である予防が重要であると言えます。本研究は日本で先行しており、今後は NHPH 感染症の関連疾患、病原性、治療法の開発に結び付くことが期待されます。

【用語解説】

※ 1 ピロリ菌

ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）はヒトの胃に感染し、胃がんや消化性潰瘍の原因となる病原細菌です。1983 年にオーストラリアのロビン・ウォレンとバリー・マーシャルにより培養が成功したことにより（2005 年のノーベル医学生理学賞を受賞）、病原性解析、診断法の開発、治療法の確立がされてきました。30 年前の日本ではピロリ菌感染者は人口の約半数でしたが、環境衛生が整い除菌治療が行われるようになり近年は感染率が低下し、胃がんによる死亡者数も直近 10 年で約 2 割減少しました。

※ 2 胃マルトリンパ腫

胃の慢性炎症で形成される粘膜関連リンパ組織（mucosa-associated lymphoid tissue : MALT）の B 細胞由来の低悪性度のリンパ腫です。ピロリ菌感染が認められる場合は、除菌治療が有用です。NHPH 感染が認められる場合にも、除菌治療することで病変が寛解（改善）することも報告されており、NHPH が病態に関与している可能性があります。

【発表者・研究者等情報】

杏林大学医学部予防医学教室 教授

杏林大学医学部附属病院 予防医学センター長

徳永 健吾

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所 細菌第二部 第二室 室長

林原 絵美子

【論文情報】

雑誌名 : Emerging Infectious Diseases (米 CDC が発行するジャーナル)

題 名 : Prospective Multicenter Surveillance of Non-*H. pylori* *Helicobacter* Infections during Medical Checkups, Japan

著者名 : Kengo Tokunaga#, Emiko Rimbara#, Toshihisa Tsukadaira, Katsuhiro Mabe, Koji Yahara, Hidekazu Suzuki, Tadashi Shimoyama, Mitsushige Sugimoto, Tadayoshi Okimoto, Hidenori Matsui, Masato Suzuki, Keigo Shibayama, Hiroyoshi Ota, Kazunari Murakami, Mototsugu Kato (#Contributed equally)

DOI : 10.3201/eid3106.241315

URL: <https://doi.org/10.3201/eid3106.241315>

【研究助成】

本研究は、一般社団法人日本ヘリコバクター学会 NHPH 研究推進部会、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「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）、「橋渡し研究プログラム」（課題名：胃の疾患の原因となるヘリコバクター・スライス感染の血清診断製品の開発）、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」（課題番号：21HA1005、24HA1002）、科学研費助成事業 基盤研究（C）（課題番号：20K08365、24K11176）基盤研究（B）（課題番号：23H02636）の支援を受けて実施されました。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

杏林大学医学部予防医学教室 教授

徳永 健吾（とくなが けんご）

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所 細菌第二部 第二室 室長

林原 絵美子（りんばら えみこ）

<取材に関すること>

杏林大学 広報室

電話：0422-44-0611（広報室直通）

E-mail: koho@ks.kyorin-u.ac.jp

国立健康危機管理研究機構 危機管理・運営局 広報管理部

電話：03-3202-7181

E-mail: press@jihs.go.jp