#### 慶應義塾大学学術情報リポジトリ

Keio Associated Repository of Academic resouces

· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
Title	Helicobacter pylori感染症と慶應医学
Sub Title	
Author	鈴木, 秀和(Suzuki, Hidekazu)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2008
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.1 (2008. 4) ,p.13- 23
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	受賞記念講座(北島賞)
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20080400-0013

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# 受賞記念講座 (北島賞)

# Helicobacter pylori 感染症と慶應医学

慶應義塾大学医学部内科学 (消化器)

が 木秀和

Helicobacter pylori(通称ピロリ菌)は、グラム陰性らせん状桿菌で、菌体の両端に有鞘鞭毛をもつ、胃粘膜に特異的に生息する細菌である(図1)。1982年に、オーストラリアの西の端にある王立パース病院の病理医のRobin J. Warren と内科医のBarry J. Marshall が、世界で初めて本菌の分離培養に成功して以来、消化性潰瘍や胃炎、さらには胃がんや胃 MALT リンパ腫の病態との密接な関連が報告され、上部消化管領域の疾患概念と治療法の大幅なパラダイムシフトをもたらした。そして2005年12月に、Warren と Marshall は、H. pyloriの世界初の分離培養成功と胃・十二指腸潰瘍の病態解明の功績を称えられ、ノーベル医学生理学賞を授与された<sup>1)</sup>。

## H. pylori 発見秘話

1980年代初頭,胃内細菌の研究していた Warren は, これらの細菌が何らかの形で胃病変と関連があると考え ていた. しかし、当時、胃病変は、主に胃酸で起こると の認識であった他の消化器病学者からは全く信用されな かった、1982年、若きフェローであった Marshall が 論文のテーマを探していた時,彼は Warren の研究を 知り, 胃に螺旋状細菌が多数みられる患者の検討をはじ めた. その頃, 偶然に一人の患者がテトラサイクリンに よる治療を受けた際, 胃炎症状が消失し, 前庭部胃炎が 消失したことがわかった. その後, Marshall は Goodwin らと、100人の患者から生検標本を採取し、培養 とグラム染色を施行した。この仕事は1982年3月から 開始されたが、最初の38例はそのうちの6例に螺旋菌 が認められたものの、細菌の培養自体は成功していなかっ た. このときは、通常の一般細菌培養同様に約48時間 で行われていたが、たまたま、オーストラリアでは5日 間続くイースター祭の期間中に放置され、イースター祭 の終わった 1982 年 4 月 14 日, 直径約 1 mm の透明な

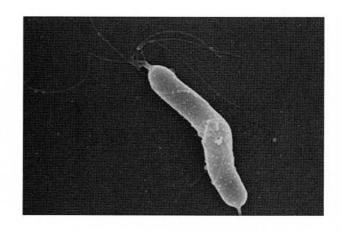


図1 H. pylori の走査型電子顕微鏡写真

コロニーが観察され、彼らは、胃内に生息するらせん菌 の分離培養に初めて成功したのである2.3). 発見当時, この新しい細菌は、Campylobacter pyloridis と命名さ れたが、後に Goodwin らにより Helicobacter pylori: H. pylori と改名された<sup>4)</sup>. これにより, H. pylori は, Koch の第2原則、すなわち、「病原菌は患者から得ら れ,体外で育たねばならない」という原則を満たした. その後, 電顕的観察から, 本菌が螺旋状で, 鞭毛鞘を有 する5本の鞭毛をもつことが証明されている5.次いで、 H. pylori の培養株の凍結保存も成功し、最初の2つが、 現在世界中で広く利用されている有名な NCTC11637, NCTC11638 である. Marshall は, H. pylori が胃炎や 消化性潰瘍と密接に関連すると考え、臨床データをまと めると、十二指腸患者の 100%、胃潰瘍患者の 80%が 感染していることがわかった. この結果を, 豪州消化器 病学会に抄録を提出したが、簡単に reject され、その 後, Campylobacter 国際会議に提出し受理され発表され たものの、参加者の反応は懐疑的なものであったとのこ とである. (この時の抄録への reject のレター, つまり, "I regret to inform you ……." なるものは、Marshall 博士の講演にはよく登場する思い出のレターとなっている.)

しかし、この時点では、Koch の第3、第4原則、す なわち,「その細菌は正常の組織に感染し、病状を現わ さなければならない」という原則は満たされていなかっ た、そこで、Marshall は、自分自身が実験台になる決 心をしたのである.彼は、自分の家族には秘密で、66 歳の胃炎患者から内視鏡生検にて分離された H. pylori の菌液を飲み、数日で口臭、嘔気が起こり、14日目か ら悪心・嘔吐,腹部不快感などの症状を呈した.菌接種 後10日目の内視鏡検査時の生検では、H. pylori の存在 が認められ、漸く、Kochの第3、第4原則が満たされ た<sup>6</sup>. この時の内視鏡は病理医の Warren が生まれて初 めて施行した一生に一度の病理医による内視鏡検査であっ たとのことである. その後, 同じフェローであった Morris も H. pylori を飲んだが、こちらは H. pylori 感 染状態が持続し慢性活動性胃炎状態となり、除菌に難渋 したようである".

### H. pylori 研究の潮流

その後、さまざまな実験動物を用いた H. pylori 感染 実験で胃粘膜に急性胃粘膜病変や慢性胃炎が惹起される ことが確認されたが、腸上皮化生や胃潰瘍、あるいは胃 がんの惹起は動物では困難であった. そこに大きな変革 をもたらしたのが、当時、吉富研究所の研究員であった Hirayama らによるスナネズミの感染モデルの確立であ る8. 脳虚血の実験モデルとして古くから用いられてき たスナネズミは、もとは、モンゴルのアムール川流域に 生息していた野生動物を実験動物中央研究所(野村達次 所長)が実験動物化に成功したものである. このスナネ ズミモデルでは、1998年に武田薬品研究所の Watanabe ら<sup>9)</sup>が、そして、大分医大の Honda ら<sup>10)</sup>が H. pylori 感染単独で胃がんが発生することを報告して いる. しかし、H. pylori 単独での胃がん発生実験は長 期の観察が必要で、さらに発生率は高くなかった。その 後、ニトロソ化合物を前投与あるいは後投与することで、 H. pylori の胃がんのプロモーター活性あるいはイニシ エーター活性をみようとするモデルが、愛知県立がんセ ンター研究所の Tatematsu らのグループにより確立さ れた11.12). 一方, 我々は, 平山博士から直接に技術移植 を受け確立したスナネズミの感染モデルを用い, 1996 年より H. pylori 感染胃粘膜における微小循環障害<sup>13, 14)</sup>, 酸化ストレス14-16), エタノール障害17-19), グレリン動 態<sup>20-29)</sup>, sonic hedgehog 発現<sup>30)</sup>について検討してきた. 慶大消化器内科では、従来、故・土屋雅春名誉教授の下、 生体反応の一部分症として, 胃粘膜における病態発現を, 宿主である胃粘膜の防御機構、特に、微小循環や自律神 経調節の面から検討してきた13,31-36). この点で、新規に 認識された、H. pylori という抗原の登場は、宿主とし ての胃粘膜との相互反応による病態論を進展させる大き な契機となった。1991年にルイジアナ州立大学でのフ リーラジカルの研究後に帰国した鈴木雅之(現・鈴木内 科医院院長、塾医学部客員講師)を中心に、胃粘膜に浸 潤した白血球からのオキシダントと H. pylori のウレアー ゼ由来の NH<sub>3</sub> との反応で生じる NH<sub>2</sub>Cl(モノクロラミ ン)が、胃粘膜上皮細胞障害に重要であることを報告 (モノクロラミン仮説) し37), その後, 1995年にカリフォ ルニア大学サンディエゴ校で微小循環学の基礎研究38-49) 後に帰国した著者も、H. pylori 感染症の病態生理の研 究に本格的に着手し16.50-58), DNA 障害やアポトーシス の系においてモノクロラミン仮説を証明した59-63).

## 19 世紀から 20 世紀の胃内細菌の研究から小林 六造博士の実験

しかしながら,長い歴史を振り返ってみると,1950年以前にも,胃内生息細菌の報告はある.イタリアのBizzozero は,すでに 1893年に胃内の螺旋菌の存在を報告している $^{64}$ ).1919年には,北里柴三郎の弟子で,北里研究所の小林六造と葛西勝弥が,小動物の胃から,Helicobacter 属と思われるスピロヘータ様細菌を発見し,それを感染させると出血性の胃粘膜病変を惹起したとの報告がある $^{1.65}$ ).この研究で,彼らは,arsaminol(サルバルサン)にて,胃内螺旋菌(Helicobacter felisと考えられる)の除菌を行っている.この研究は,「世界初のヘリコバクター属の除菌」として注目されており,現在では,世界中で標準治療となった H. pylori 除菌療法の先駆けとなるものである $^{65}$ ).

この業績の発掘には逸話があり、故・斎藤和久名誉教授(塾医学部微生物学・免疫学)が日本細菌学雑誌に詳しく書かれている(日本細菌学雑誌 50(4):1121-1123、1995)<sup>66)</sup>(図2). これによれば、1994年11月27日に、大阪で開催されたヘリコバクターに関する学術集会 "Helicobacter pylori - A Revolution in Understanding" で英国の Anthony Axon(The General Infirmary at Leeds, University of Leeds)が、「ヘリコバクター・ピロリの除菌」と題した講演の中で「ヘリコバクター・ピロリの除菌」と題した講演の中で「ヘリコバクターと胃炎の関係を世界で最初に報告したのは日本の Dr. Kobayashi である」と述べたのである<sup>67)</sup>. この



図2 第10回日本ヘリコバクター学会(2004年7月 北島政樹会長)にて講演される故・斎藤和久名誉教授

講演後、当時の自治医科大学消化器内科の木村健教授よ り, 故・土屋雅春名誉教授(塾医学部内科学)の許に, 「英国の研究者達が、ヘリコバクターと胃炎の関係を世 界で初めて報告したのは日本の小林という学者であると いっている。その小林の写真がほしいといってきている| との書簡が届いた. 木村教授からの 1994 年 11 月 30 日付の書簡の中には、Axon 博士からの FAX の写しが あり、"The photo is needed for a historical review about the recognition and treatment of Helicobacter pylori infection. The work we want to refer to is done by Kasai and Kobayashi in the Kitasato Institute for Infectious Diseases, Tokyo. Helicobacter felis was transmitted to rabbits and hemorrhagic gastritis was induced and the H. pylori infection then cured with salvarsan. The work was published 1919."65) & いうわけである<sup>68)</sup>.

まさに、小林が、北里に従って伝染病研究所を辞し(1914)、新たに設立した北里研究所(北研)に移り、 葛西と一緒に行った研究の成果である。この時代の周辺 の経緯については、故・土屋雅春著「医者のみた福澤諭 吉(中公新書)」に詳しい。"1914年(大正3年)10月 14日、大隈重信内閣が、伝染病研究所(伝研)所長の 北里に何の相談もなく、突然、国立伝染病研究所(伝研) の所管を内務省から文部省へ移管し、東京帝国大学の付 属機関となることが発表された。10月20日、北里は 断固反対し、伝研所長を辞するが、北里に続き、伝研の 全職員も退職し、11月5日には、北里を所長とする



図 3 Rokuzo Kobayashi Memorial Symposium on *Helico-bacter pylori* の抄録集の表紙. 旧北里研究所の写真が掲載されている

「北里研究所」が設立された. 翌 1915 年 (大正 4 年) 12 月 11 日, 芝白金三光町に北里研究所が新築された (図 3)".

伝研は、1892年に北里がドイツのローベルト・コッホのもとより帰国した折に、慶應義塾の塾祖、福澤の個人的な支援にて日本初の「私立」の伝染病研究所として発足したが、6年後に内務省所管の「国立」伝染病研究所となった。本経緯に際し福澤に多大なる恩を感じた北里は、1917年(大正6年)4月、慶應義塾大学医学部予科(1920年より医学部となる)が創設された折に、初代医学部長に就任する。その後、小林も慶大医学部細菌学教授に着任する(図4)。

小林自身の「自伝」のなかの北研時代の回想部分には、「大正6年(1917年)ごろ、葛西君が現れた。葛西は、北海道帝国大学の獣医科の助教授をしていて、外国留学の命を受けたが、まずは北里研究所において、2ヵ年あまり、自分と一緒に研究した。」(「小林六造」150頁、1972年、非売品;小林六造先生記念会;文章一部改変)



図 4 故・小林六造名誉教授(現在化学 4(433):22-28, 2007 の 写真 1 a を許可を得て転載)

とある.

さて、小林の業績をはじめ 20 世紀初頭には、胃内細菌の精力的な研究があったにもかかわらず、1950 年代の Palmer の報告<sup>69)</sup>で胃内細菌の存在は完全に否定され、その後、約 30 年間、胃内の細菌について論じられることはなく、いわば、胃は無菌時代となったわけである。そのドグマに大きな風穴を開けたのが、前述のノーベル賞学者の二人である。

2002年5月11日に、慶大三田北館にて小林らの業績を検証するために、Rokuzo Kobayashi Memorial Symposium on Helicobacter pylori が開催されたでの(図3). その後、このシンポジウムの基金で日本へリコバクター学会に、小林六造博士のヘリコバクターに関する業績を記念し、特に基礎医学・臨床医学の融合型研究に対して授与される学会賞として、「小林六造記念へリコバクター賞」が新設された。Marshall 教授は、このシンポジウムのときに初めて、慶應義塾を訪問され、「Kobayashi and other Helicobacter pioneers」と題する講演をされが、その後、同年11月28日に、第7回の慶應医学賞(The Keio Medical Science Prize)の受賞のために再度、来られた。その3年後、2005年12月に博士はノーベル賞を受賞し、2006年3月にノーベル賞受賞後、初めての公式訪問国として日本に来られ



図5 ノーベル賞受賞記念の慶應医学会例会(北里講堂)で講演される Marshall 博士

来日初日(3月13日)に慶大医学部を訪問され、記念講演をされた(図5). 翌14日、オーストラリア大使公邸において駐日オーストラリア大使主催の歓迎レセプションがあり、Marshall 教授は、この日、慶應義塾のネクタイで列席され、駐日オーストラリア大使は挨拶で「Marshall 博士が対日関係を重視していることは、本日、彼が慶應義塾のペンマークのネクタイをしてきたことでも明白である.」と述べられたときには、小林六造博士から続く何ともいえない因縁を感じた. 現在まで慶應医学賞を受賞した後に、ノーベル賞を受賞した学者は、クールー病やクロイツフェルト・ヤコブ病、ウシの狂牛病の病原体であるプリオンの発見とその命名、それに引き続くプリオン病の遺伝的・生理的基盤を解明したスタンリー・B・プルジナー博士に次いで、2人目である.

## H. pylori 除菌療法

H. pylori の発見以来,胃・十二指腸疾患をめぐる病

態生理学は、実に躍動的な概念の変遷を迫られ、消化器病の診療は、本菌の除菌療法という新たな治療手段を得た、つまり、本菌の除菌療法は、世界中でのコンセンサスの進展とともに、その適応が拡大されてきたが、わが国は、世界的な潮流の中では、先進国中で一番遅れをとったことになる。現在のわが国のコンセンサスは、日本へリコバクター学会が2003年2月に改定した「Helicobacter pylori(H. pylori)感染の診断と治療のガイドライン」が基盤になっている。

実際に、H. pylori の除菌が、現在、わが国で健康保険の適用となっている疾患は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍のみである。胃・十二指腸潰瘍は、欧州のコンセンサスレポートでも胃・十二指腸潰瘍のみエビデンスレベル1、つまり、十分に練られた適切なコントロール試験に基づくものに入っており、胃 MALT リンパ腫を含むほかの適応疾患はすべて、エビデンスレベル2以下の扱いとなっている72.73)。また、胃・十二指腸潰瘍における再発予防効果はメタ解析において十分に証明がなされており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍における除菌後の再発は無治療に比べてそれぞれ71%、80%も減少する.

さて、「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン」によれば、まずは、出血の有無を判断し、出血のある場合は内視鏡的止血治療が最優先される。次に、非ステロイド系抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drug:NSAID)が使用されている場合は、NSAIDs の投薬中止が優先される。そして、NSAIDs 使用がなく H. pylori が陽性ならば、除菌治療が、酸分泌抑制薬などの治療よりも優先される。2007年に改定されたガイドラインでも、ほぼその流れは踏襲されているが、二次除菌が入れられたことは大きい変化であろう。

一方,低悪性度胃 MALT リンパ腫も除菌治療が第一選択となるが,有効率は 2/3 程度で,特に API2-MALTI キメラ遺伝子が陰性の場合に治療効果が高い $^{74}$ . 一方,H. pylori 陰性例でも,API2-MALTI キメラ遺伝子が陽性の場合には,比較的予後はよいといわれている $^{74}$ . 著者らは,API2-MALTI 転座陽性の H. pylori 除菌抵抗性胃 MALT リンパ腫では,最近,癌遺伝子の発現を調節することが知られてきたマイクロ RNA のうち,microRNA-142,microRNA-155 が高発現することを発見し $^{75}$ ,診断或いは予後予測因子としての開発を目指している.

さて、胃癌予防に対する除菌の適応については™、欧州のコンセンサスでは、エビデンス・レベルは低いものの一親等の親族に胃癌患者がいる場合も除菌適応としている。2006年の欧州のマーストリヒト3コンセンサス

会議でも、胃癌予防について独立したワークショップが 開かれ、胃癌予防をめざした除菌適応が注目された™. Uemura らは, H. pylori 感染者と非感染者を平均8年 間, 内視鏡的に経過観察した結果, 感染者 1246 例中 36 例(2.9%) に胃癌が発生したのに対し、非感染者 280 例には胃癌発生を認めなかった78). しかし、中国で の H. pylori 感染者を対象とした、除菌治療による胃癌 発生抑制効果を調べた無作為化比較試験では、H. pylori 除菌による胃癌発生抑制効果は認めなかった.しかし, 胃粘膜萎縮や腸上皮化生、異形成のない症例に絞ったサ ブ解析では、胃癌発生は有意に抑制された79. つまり、 H. pylori 感染者に胃がんが発生しやすいことは明らか であるが、除菌しても、前がん病変が進展している場合 はリスクを解除できないことも確かである. そのため, 感染期間の短いうちに, つまり若年で除菌することが, 胃がん予防の点からは有効であるといえる. スナネズミ の発癌モデルでも早期の除菌により、胃がん発生抑制率 が高まることも示されている800. 著者らも胃底腺の morphogen である sonic hedgehog (Shh) の発現が, H. pylori 感染で低下すること<sup>30)</sup>、マウスの壁細胞上の H₂ 受容体欠損でも同様の病態が発現すること<sup>81)</sup>を動物 実験で証明し、ヒト胃粘膜では除菌後には Shh 発現が 改善すること82)を報告しているが、長期感染では、その 回復率は低下することも捉えている.

さて、H. pylori 除菌治療におけるレジメンの基本的な考え方は、酸分泌抑制薬に加え抗菌薬を投与するという PPI-based triple therapy である<sup>83</sup>. 酸分泌抑制薬が必要な理由は、抗菌薬が酸により抗菌活性を失うことを防ぐためで、わが国で保険適用となっているレジメンは、プロトンポンプ阻害薬とアモキシシリン(amoxicillin:AMPC)とクラリスロマイシン(clarithromycin:CAM)の3剤を一週間投与する方法である。この PPI-based triple therapy は2剤併用療法などのほかの除菌治療よりも高除菌率を示す。

PPI+AMOX+CAM の三剤除菌療法による除菌成功率は約75-90%であるが、最近ではCAM に対する耐性菌が増加している<sup>84)</sup>. 日本ヘリコバクター学会耐性菌サーベイランス委員会の報告でも、2002年度で18.9%、2003年度で21.2%、2004年度で27.7%、2005年度で29%と経年的な耐性率の上昇が認められる.

さて、この一次除菌のプロトコールで、除菌不成功の場合には、2007年8月より、PPI+AMOX+MET(メトロニダゾール)の三剤による二次除菌のプロトコール85)が保険適用となった。METは、従来、赤痢アメーバやトリコモナス原虫などの寄生虫の駆除に使用されて

きた薬剤である。副作用としては、頭痛、めまい、さら にはアンタビュース作用がある. また、催奇形性がある ため、妊婦には禁忌である、メトロニダゾールはプロド ラッグで、メトロニダゾール自体には抗菌活性はないが, 拡散によって膜を通過し、菌体内に取り込まれ、菌体内 で還元されて初めて活性型になる86,87)。また、ワーファ リン内服患者に対し、メトロニダゾールを処方する際は 注意が必要で、併用する場合はプロトロンビン時間のモ ニタリングが必要である. さらに、メトロニダゾールは 嫌酒薬であるジスルフィラム同様、アルデヒド脱水素酵 素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させるジ スルフィラム様作用を持つ、その症状は腹部の疝痛、嘔 吐, 顔面紅潮等である. このため, メトロニダゾールの 投与期間中は飲酒を絶対に避けなければならない. 最近, 著者らはメトロニダゾールを含むレジメンによる二次除 菌前の尿素呼気試験の値(pretreatment UBT 値)880 と, アモキシシリン及びメトロニダゾールの MIC 値の積か ら, eradication resistance index (ERI) を求め、カッ トオフ値を3に設定することで、感度81.8%、特異度 93.8%で、ERI が二次除菌の成功率を予測することが可 能であることを報告した89).

## 三次・四次除菌療法(日本列島完全除菌をめざ して)

最近、レボフロキサシンやガチフロキサシンなどのニュー キノロンを除菌に応用する試みがある. ニューキノロン は、細菌の DNA gyrase 阻害作用により、DNA 複製障 害を来すため、殺菌的に作用する. この場合、テオフィ リンとの併用でテオフィリン血中濃度が上昇し重篤な不 整脈を来す可能性や NSAIDs との併用で、痙攣発作を 来す可能性があるため、これらの薬剤との併用は控える べきである. また、副作用として皮疹、特に光線過敏症 やめまいが起こることもあり, 妊婦への投与は, 催奇形 性や関節形成障害などの可能性もあり禁忌である. 著者 らは、一次あるいは二次除菌に不成功であった患者から の分離菌で、ニューキノロン(フルオロキノロン系)の 一つであるガチフロキサシンに対する薬剤感受性検査を 施行し、43.6%がすでにガチフロキサシン耐性となって いることを報告している90). これは、本邦でのフルオロ キノロン系抗生物質の広範な使用によるところが大きい と考えられる.一次耐性をみた Miyachi らのデータ91) でも、フルオロキノロン系抗生物質に対する一次耐性は 15.0%と, すでに高い. そこで, H. pylori 除菌にフル オロキノロン系抗生物質を使用する場合には、薬剤感受 性試験にて耐性を検討すべきであると思われるが、薬剤感受性試験は煩雑な検査であり、何日もかかり、全ての施設でできるわけではない。最近、著者らは、H. pyloriの DNA gyrase をコードする遺伝子 gyr A の変異が薬剤感受性試験で検討したフルオロキノロン耐性の結果と有意に相関することを示し $^{90}$ 、さらに、著者らは、細菌培養を要する薬剤感受性試験では全部で数週間かかっていたところを、gyr A の遺伝子変異を指標に約 4 時間でフルオロキノロン耐性を検出しうる方法を考案した $^{92}$ 、フルオロキノロンを含む三次除菌療法の前には、可能な限り gyr A の遺伝子変異を検討するべきであると考えられる.

一方、上記のような、我が国における比較的高いフル オロキノロン耐性を考えた時、次の候補としての四次除 菌レジメンの検討も必要であろう. 最近, 抗結核薬のリ ファンピシンと同じリファマイシンSの誘導体である リファブチンを含むレジメンが有効な除菌率を示すとい う報告がある<sup>93)</sup>. リファブチンの標的分子は, rpoB 遺 伝子にコードされる DNA-指向性 RNA ポリメラーゼの βサブユニットであると報告されている<sup>94)</sup>. 残念ながら, 現在、我が国ではリファブチンの使用は認可されていな い. 著者らは, in vitro で日本人から分離した H. pylori 株のリファブチンに対する MIC を検討した. その結果, 慶應義塾大学病院での分離株(一次あるいは二次除菌不 成功株) 48 株は全て低 MIC 値を示したのに対し、肺結 核症を含む慢性呼吸器感染症の多い、国立療養所南横浜 病院からの分離株 (除菌歴なし) 46 株中7株に有意に 高 MIC 値と rpoB 遺伝子の変異を認めた<sup>95)</sup>. とくに, こ の高 MIC 値とリファンピシンの服用歴に有意な相関を 認め、肺結核症を含む慢性呼吸器感染症患者では、リファ ンピシンとの交差耐性の問題に留意すべきと考えられた.

#### 除菌後の問題点

現在までに、頻繁に議論されてきた問題であるが、H. pylori 除菌療法後に逆流性食道炎の発症についてはどう考えるべきか. また、H. pylori 感染を伴う逆流性食道炎は除菌療法により増悪するのだろうか. 現時点の見解では、除菌療法と逆流性食道炎の関係については、症状増悪、不変、改善それぞれ異なる報告がある. つまり、多くの報告も含めて結果は一定ではなく、さらなる検討が必要であるが、従来から酸分泌に抑制的に働くと考えられていた H. pylori の除菌療法により逆流性食道炎が一様に増悪するとはいえない. 最近、改訂された「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン第2版」(胃潰瘍ガイ

ドラインの適用と評価に関する研究班 編,じほう社)においても,「胃潰瘍除菌治療後に逆流性食道炎またはGERD(胃食道逆流症)症状が現れるか,また増悪するかどうかは明らかでないので,除菌治療を妨げない」という見解となっている.このステートメントには,エビデンスはなく,グレードはCI,つまり,十分な科学的根拠がないが,行うことを考慮してもよいというものである.除菌後の酸分泌回復は,胃底腺の再生,特に壁細胞の再分化とも考えられ,生体にとっては好ましいイベントであるものの,酸分泌に対する防御機転が破綻した慢性萎縮性胃炎では,突然の酸分泌復活は,一時的には過剰であり,攻撃因子として作用する可能性もあろうと思われる.

#### おわりに

さて、胃・十二指腸潰瘍以外の疾患における H. pyloriとの関連性や除菌効果を示した数多くの報告もあ り%, %7), 除菌治療の適応拡大についても積極的に議論す べき段階にきている. ところで、H. pylori 感染に関連 する疾患を,「感染症」という面から考えると, それぞ れの表現型としての疾患は、菌種及び宿主のバリエーショ ンによることは当然である. この点から, 本菌関連疾患 を大きく「H. pylori 感染症」と扱うことも可能であろ う. 一方で、我が国は「胃がん大国」であり、毎年約5 万人が胃がんで死亡し、10万人以上が胃がんに罹患し 治療されている現実がある<sup>76)</sup>. Marshall 博士(西オー ストラリア大学微生物学教授,2007年より慶應義塾大 学医学部客員教授) は、H. pylori の診断と治療に関す る日本のコンセンサス会議で「Will Japan become the first H. pylori free country?」という講演をされたが, 世界の本領域の診療を先導すべく、大胆な挑戦も必要と 考えている. Marshall 博士は, 2007 年 7 月の第 13 回 国際粘膜免疫学会(ICMI;日比紀文会長)での特別講 演の際に、再度、慶應義塾大学医学部を訪問され(図6)、 塾医学部学生からのインタビュー (慶應医学部新聞)で, 医科学におけるフロンティア精神の重要性を強調された ことは記憶に新しい.

### 謝辞

本稿は、「北島賞」受賞に際し慶應医学会より推薦を受け、執筆させていただいたものです。この度、三四会より伝統ある「北島賞」を賜り、ご推薦いただきました日比紀文教授をはじめ、ご指導を賜った多くの諸先輩方



図 6 2007 年 7 月に、Marshall 教授が 4 度目の訪問された慶應 義塾大学医学部総合医科学研究センターリサーチパーク Type J 上部消化管疾患研究室(4N9)にてグループメンバー(後列 左から:大野、斎藤、津川、中川、菅井、高橋、鈴木;前列左 から:筆者、Dr. Marshall)と

とこれまでの研究にご協力いただいた諸兄に深謝申し上 げます.

#### 文 南

- Suzuki H, Hibi T, and Marshall BJ. Helicobacter pylori: present status and future prospects in Japan. J Gastroenterol, 42: 1-15, 2007.
- Warren JR and Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, i: 1273-1275, 1983.
- 3) Terano A. [History of peptic ulcer research]. Nippon Rinsho, 60 Suppl 2: 5-12, 2002.
- 4) Goodwin CS and Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (Campylobacter pylori). Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 9:1-13, 1990.
- 5) Goodwin CS, McCulloch RK, Armstrong JA, and Wee SH. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (Campylobacter pyloridis) from the human gastric mucosa. J Med Microbiol, 19: 257–267, 1985.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, and Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. Med J Aust, 142: 436-439, 1985.
- 7) Morris A and Nicholson G. Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol, 82:192-199, 1987.
- Hirayama F, Takagi S, Kusuhara H, Iwao E, Yokoyama Y, and Ikeda Y. Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol, 31: 755-757, 1996.
- 9) Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, and Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer

- in Mongolian gerbils. Gastroenterology, 115: 642-648, 1998.
- 10) Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, and Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. Cancer Res, 58: 4255-4259, 1998.
- 11) Tatematsu M, Yamamoto M, Shimizu N, Yoshikawa A, Fukami H, Kaminishi M, Oohara T, Sugiyama A, and Ikeno T. Induction of glandular stomach cancers in *Helicobacter pylori*-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in drinking water. Jpn J Cancer Res, 89: 97-104, 1998.
- 12) Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, Ishida K, Kawasaki S, Katsuyama T, Shimizu N, and Tatematsu M. Helicobacter pylori infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. Cancer Res, 58: 2067–2069, 1998.
- 13) Suzuki H, Miura S, Suzuki M, Terada S, Nakamura M, and Tsuchiya M. Gastric mucosal injury: microcirculation and *Helicobacter pylori*. Keio J Med, 43: 1-8, 1994.
- 14) Suzuki H, Mori M, Seto K, Miyazawa M, Kai A, Suematsu M, Yoneta T, Miura S, and Ishii H. Polaprezinc attenuates the *H. pylori*-induced gastric mucosal leukocyte activation in Mongolian gerbils. a study using intravital videomicroscopy-. Aliment Pharmacol Ther, 15: 715-725, 2001.
- 15) Suzuki H, Miura S, Imaeda H, Suzuki M, Han J-Y, Mori M, Fukumura D, Tsuchiya M, and Ishii H. Enhanced levels of chemiluminescence and platelet activating factor in urease positive gastric ulcers. Free Rad Biol Med, 20: 449-454, 1996.
- 16) Suzuki H, Mori M, Seto K, Kai A, Kawaguchi C, Suzuki M, Suematsu M, Yoneta T, Miura S, and Ishii H. H. pylori-associated gastric pro- and anti-oxidant formation in Mongolian gerbils. Free Radic Biol Med, 26: 679-684, 1999.
- 17) Suzuki H, Mori M, Seto K, Nagahashi S, Kawaguchi C, Kai A, Akiba Y, Suzuki M, Suematsu M, Miura S, and Ishii H. Ethanol intake preceding Helicobacter pylori inoculation promotes gastric mucosal inflammation in Mongolian gerbils. J Gastroenterol Hepatol, 14: 1062-1069, 1999.
- 18) Matsumoto M, Yokoyama H, Shiraishi H, Suzuki H, Kato S, Miura S, and Ishii H. Alcohol dehydrogenase activities in the human gastric mucosa: effects of Helicobacter pylori infection, sex, age, and the part of the stomach. Alcohol Clin Exp Res, 25: 29S-34S, 2001.
- 19) Matsumoto M, Yokoyama H, Suzuki H, Shiraishi-Yokoyama H, and Hibi T. Retinoic acid formation from retinol in the human gastric mucosa: role of class IV alcohol dehydrogenase and its relevance to morphological changes. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 289: G429-433, 2005.

- 20) Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nomura S, Kangawa K, and Ishii H. Helicobacter pylori infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. Gut, 53: 187-194, 2004.
- 21) Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Nomura S, Ohara T, Kangawa K, Ishii H, and Hibi T. Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio-a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. Hepatogastroenterology, 51: 1249-1254, 2004.
- 22) Masaoka T, Suzuki H, Imaeda H, Hosoda H, Ohara T, Morishita T, Ishii H, Kangawa K, and Hibi T. Longterm strict monitoring of plasma ghrelin and other serological markers of gastric diseases after *Helico*bacter pylori eradication. Hepatogastroenterology, 52: 1-4, 2005.
- 23) Fukuhara S, Suzuki H, Masaoka T, Arakawa M, Hosoda H, Minegishi Y, Kangawa K, Ishii H, Kitajima M, and Hibi T. Enhanced Ghrelin Secretion in Rats with Cysteamine-induced Duodenal Ulcers. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 289(1): G138-G145, 2005.
- 24) Abiko Y, Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Kurabayashi K, Hosoda H, Kangawa K, and Hibi T. Enhanced plasma ghrelin levels in *Helicobacter pylori*colonized, interleukin-1-receptor type 1-homozygous knockout (IL-1R1-/-) mice. World J Gastroenterol, 11:4148-4153, 2005.
- 25) Suzuki H, Masaoka T, Nomoto Y, Hosoda H, Mori M, Nishizawa T, Minegishi Y, Kangawa K, and Hibi T. Increased levels of plasma ghrelin in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther Symp Ser, 2: 120-126, 2006.
- 26) Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T, Nomoto Y, Minegishi Y, Hosoda H, Mori M, Ohara T, Morishita T, Kangawa K, and Hibi T. Emotional stress enhanced ghrelin secretion from the stomach. J Clin Biochem Nutr, 38: 33-37, 2006.
- 27) Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, Masaoka T, Hosoda H, Mori M, Ohara T, Morishita T, Kangawa K, and Hibi T. Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther symp ser, 1, 2006.
- 28) Mori M, Suzuki H, Masaoka T, Imaeda H, Nomoto Y, Hosoda H, Nishizawa T, Kangawa K, and Hibi T. Intravenous ghrelin administration enhances gastric acid secretion evaluation using wireless pH capsule. Aliment Pharmacol Ther Symp Ser, 2:96-103, 2006.
- 29) Arakawa M, Suzuki H, Minegishi Y, Fukushima Y, Masaoka T, Ishikawa T, Hosoda H, Kangawa K, and Hibi T. Enhanced ghrelin expression and subsequent acid secretion in mice with genetic H2-receptor knockout. J Gastroenterol, 42: 711-718, 2007.
- 30) Suzuki H, Minegishi Y, Nomoto Y, Ota T, Masaoka T,

- van den Brink GR, and Hibi T. Down-regulation of a morphogen (sonic hedgehog) gradient in the gastric epithelium of *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. J Pathol, 206: 186–197, 2005.
- 31) Suematsu M, Suzuki H, Ishii H, Kato S, Hamamatsu H, Miura S, and Tsuchiya M. Topographic dissociation between mitochondrial dysfunction and cell death during low-flow hypoxia in perfused rat liver visualized by dual-color digital microfluorography. Lab Invest, 67: 434–442, 1992.
- 32) Suematsu M, Suzuki H, Ishii H, Kato S, Yanagisawa T, Asako H, Suzuki M, and Tsuchiya M. Early midzonal oxidative stress preceding cell death in hypoperfused rat liver. Gastroenterology, 103:994–1001, 1992.
- 33) Suzuki H, Suematsu M, Ishii H, Kato S, Miki H, Mori M, Ishimura Y, Nishino T, and Tsuchiya M. Prostaglandin E1 abrogates early reductive stress and zone-specific paradoxical oxidative injury in hypoperfused rat liver. J Clin Invest, 93: 155-164, 1994.
- 34) Suzuki H, Suematsu M, Miura S, Asako H, Kurose I, Ishii H, Houzawa S, and Tsuchiya M. Xanthine oxidase-mediated intracellular oxidative stress in response to cerulein in rat pancreatic acinar cells. Pancreas, 8: 465-470, 1993.
- 35) Suzuki H, Suematsu M, Miura S, Liu YY, Watanabe K, Tsurufuji S, Miyasaka M, and Tsuchiya M. Rat CINC/gro: a novel mediator for locomotive and secretagogue activation of neutrophils in vivo. J Leukoc Biol, 55: 652-657, 1994.
- 36) Suzuki H, Hibi T, Oda M, Hosoda Y, Mori M, Miura S, Tanaka S, Watanabe M, and Tsuchiya M. Sulfhydryl blocker-induced colitis in the rat: immunological changes in thymus gland and colonic mucosa. J Gastroenterol Hepatol, 9: 544–550, 1994.
- 37) Suzuki M, Miura S, Suematsu M, Fukumura D, Kurose I, Suzuki H, Kai A, Kudoh Y, and Tsuchiya M. *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. Am J Physiol, 263: G719–G725, 1992.
- 38) Suzuki H, Schmid-Schoenbein GW, Suematsu M, DeLano FA, Forrest MJ, Miyasaka M, and Zweifach BW. Impaired leukocyte-endothelial cell interaction in spontaneously hypertensive rats. Hypertension, 24:719-727, 1994.
- 39) Suzuki H, DeLano FA, Parks DA, Jamshidi N, Granger DN, Ishii H, Suematsu M, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Xanthine oxidase activity associated with arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. Proc Natl Acad Sci USA, 95: 4754-4759, 1998.
- 40) Suzuki H, Swei A, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats Hydroethidine microfluorography –. Hypertension, 25: 1083–1089, 1995.

- 41) Suzuki H, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Dependance of elevated mesenteric arteriolar tone on glucocorticoids in spontaneously hypertensive rats. Int J Microcirc, 15: 309-315, 1995.
- 42) Suzuki H, Zweifach BW, Forrest MJ, and Schmid-Schoenbein GW. Modification of leukocyte adhesion in spontaneously hypertensive rats by adrenal corticosteroids. J Leukoc Biol, 57: 20–26, 1995.
- 43) Suzuki H, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Vasodilator response of mesenteric arterioles to histamine in spontaneously hypertensive rats. Hypertension, 26: 397-400, 1995.
- 44) Suzuki H, Poole DC, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Temporal correlation between maximum tetanic force and cell death in postischemic rat skeletal muscle. J Clin Invest, 96: 2892–2897, 1995.
- 45) Suzuki H, Zweifach BW, and Schmid-Schoenbein GW. Glucocorticoid modulates vasodilator response of mesenteric arterioles in spontaneously hypertensive rats. Hypertension, 27: 114-118, 1996.
- 46) Suematsu M, Suzuki H, Tamatani T, Iigou Y, DeLano FA, Miyasaka M, Forrest MJ, Kannagi R, Zweifach BW, Ishimura Y, and Schmid-Schoenbein GW. Impairment of selectin-mediated leukocyte adhesion to venular endothelium in spontaneously hypertensive rats. J Clin Invest, 96: 2009–2016, 1995.
- 47) Kosaki K, Suzuki H, Schmid-Schonbein GW, Nelson TR, and Jones KL. Parametric imaging of the chick embryonic cardiovascular system: a novel functional measure. Pediatr Res, 41: 451-456, 1997.
- 48) Suzuki H, Miyazawa M, Nagahashi S, Sato M, Bessho M, Nagata H, Miura S, and Ishii H. Rabeprazole treatment attenuated *Helicobacter pylori*-associated gastric mucosal lesion formation in Mongolian gerbils. J Gastroenterol Hepatol, 18: 787–795, 2003.
- 49) Suzuki M, Suzuki H, Masaoka T, Tanaka S, Suzuki K, and Ishii H. Helicobacter pylori eradication treatment modulates epithelial cell proliferation and tissue content of hepatocyte growth factor in the gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther, 20 Suppl 1: 158–164, 2004.
- 50) Mori M, Suzuki H, Suzuki M, Kai A, Miura S, and Ishii H. Catalase and superoxide dismutase secreted from *Helicobacter pylori*. Helicobacter, 2:100-105, 1997.
- 51) Suzuki M, Mori M, Miyayama A, Iwai N, Tsunematsu N, Oonuki M, Suzuki H, Hibi T, and Ishii H. Enhancement of neutrophil infiltration in the corpus after failure of *Helicobacter pylori* eradication. J Clin Gastroenterol, 25 Suppl 1: S222-228, 1997.
- 52) Suzuki H, Suzuki M, Mori M, Kitahora T, Yokoyama H, Miura S, Hibi T, and Ishii H. Augmented levels of gastric mucosal leukocyte activation by infection with cagA gene positive-*Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol, 13: 294–300, 1998.
- 53) Suzuki H, Mori M, Sakaguchi AA, Suzuki M, Miura S,

- and Ishii H. Enhanced levels of C-X-C chemokine, human GRO $\alpha$ , in *H. pylori*-associated gastric disease. J Gastroenterol Hepatol, 13: 516–520, 1998.
- 54) Suzuki H, Mori M, Kai A, Suzuki M, Suematsu M, Miura S, and Ishii H. Effect of rebamipide on *H. pylori*-associated gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. Dig Dis Sci, 43: 181S-187S, 1998.
- 55) Suzuki M, Mori M, Fukumura D, Suzuki H, Miura S, and Ishii H. Omeprazole attenuates neutrophilendothelial cell adhesive interaction induced by extracts of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol, 14:27-31, 1999.
- 56) Sakaguchi AA, Miura S, Takeuchi T, Hokari R, Mizumori M, Yoshida H, Higuchi H, Mori M, Kimura H, Suzuki H, and Ishii H. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and peroxynitrite in *Helicobacter pylori* gastric ulcer. Free Radic Biol Med, 27: 781-789, 1999.
- 57) Suzuki H, Nomura S, Masaoka T, Goshima H, Kamata N, Kodama Y, Ishii H, Kitajima M, Nomoto K, and Hibi T. Effect of dietary anti-Helicobacter pylori-urease immunoglobulin Y on Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther, 20 Suppl 1: 185–192, 2004.
- 58) Nomura S, Suzuki H, Masaoka T, Kurabayashi K, Ishii H, Kitajima M, Nomoto K, and Hibi T. Effect of dietary anti-urease immunoglobulin Y on *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. Helicobacter, 10: 43–52, 2005.
- 59) Suzuki H, Mori M, Suzuki M, Sakurai K, Miura S, and Ishii H. Extensive DNA damage induced by monochloramine in gastric cells. Cancer Lett, 115: 243-248, 1997.
- 60) Suzuki H, Seto K, Mori M, Suzuki M, Miura S, and Ishii H. Monochloramine induced DNA fragmentation in gastric cell line MKN45. Am J Physiol, 275: G712-716, 1998.
- 61) Suzuki H, Mori M, Seto K, Nagahashi S, Kawaguchi C, Morita H, Suzuki M, Miura S, Yoneta T, and Ishii H. Polaprezinc, a gastroprotective agent: attenuation of monochloramine-evoked gastric DNA fragmentation. J Gastroenterol, 34 Suppl. 11: 43-46, 1999.
- 62) Suzuki H and Ishii H. Role of apoptosis in *Helicobacter pylori*-associated gastricmucosal injury. J Gastroenterol Hepatol, 15 Suppl: D46-54, 2000.
- 63) Suzuki H, Mori M, Seto K, Shibata F, Nagahashi S, Kawaguchi C, Suzuki M, Matsui H, Watanabe K, Miura S, and Ishii H. Rat CXC chemokine (GRO/CINC-1) paradoxically stimulates the growth of rat gastric epithelial cells. Aliment Pharmacol Ther, 14 (Suppl. 1): 94-100, 2000.
- 64) Bizzozero G. Ueber die schlauchformigen dursen des magen-darmkanals und die beziehungen ihres epithels zu dem obertflachenepithel der schleimhaut. Arch fur Mikr Anat, 42: 82-152, 1893.

- 65) Kasai K. and Kobayashi R. The stomach spirochete occurring in mammals. J Parasitol, 6: 1-10, 1919.
- 66) Saito K. Introductory remark of Dr. Rokuzo Kobayashi's achievements. Keio J Med, 51: 2-3, 2002.
- 67) Axon ATR. Eradication of *Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol, 31: 47–53, 1996.
- 68) Kimura K. Special remark: a portrait of Dr. Rokuzo Kobayashi. Keio J Med, 51 Suppl 2: 4-5, 2002.
- Palmer ED. Investigation of the gastric mucosal spirochetes of the human. Gastroenterology, 27: 218-220, 1954.
- 70) Suzuki H, Masaoka T, Miyazawa M, Suzuki M, Miura S, and Ishii H. Gastric mucosal response to *Helicobacter pylori*. Keio J Med, 51: 40-44, 2002.
- 71) Marshall B. Gastric spirochaetes: 100 years of discovery before and after Kobayashi. Keio J Med, 51 Suppl 2: 33-37, 2002.
- 72) Suzuki H, Nishizawa T, and Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. J Gastroenterol, 41:513-523, 2006.
- 73) Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, Ishii H, and Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. J Gastroenterol Hepatol, 20: 1652–1660, 2005.
- 74) Nakamura T, Inagaki H, Seto M, and Nakamura S. Gastric low-grade B-cell MALT lymphoma: treatment, response, and genetic alteration. J Gastroenterol, 38: 921-929, 2003.
- 75) Suzuki H, Saito Y, Nishizawa T, Iwasaki E, Imaeda H, and Hibi T. Overexpression of microRNA-142 and -155 in API2-MALT1-positive gastric low-grade MALT lymphoma. Gastroenterology (abstract), 2008 (in press).
- 76) Suzuki H, Nishizawa T, Masaoka T, Mori M, Iwasaki E, Tsuchimoto K, and Hibi T. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. JMAJ, 48: 497–504, 2005.
- 77) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, and Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut, 56: 772-781, 2007.
- 78) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, and Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med, 345: 784-789, 2001.
- 79) Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, and Ching CK. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA, 291: 187-194, 2004.
- 80) Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, Inoue M, Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, Kumagai T, Kaminishi M, and

- Tatematsu M. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Sci, 94: 235–239, 2003.
- 81) Minegishi Y, Suzuki H, Arakawa M, Fukushima Y, Masaoka T, Ishikawa T, Wright NA, and Hibi T. Reduced Shh expression in TFF 2-overexpressing lesions of the gastric fundus under hypochlorhydric conditions. J Pathol, 213: 161–169, 2007.
- 82) Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T, Minegishi Y, Iwasahi E, and Hibi T. *Helicobacter pylori* eradication restored sonic hedgehog expression in the stomach. Hepatogastroenterology, 54:697-700, 2007.
- 83) Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Hoshino Y, Kurabayashi K, Minegishi Y, Suzuki M, and Ishii H. Current consensus on the diagnosis and treatment of *H. pylori*-associated gastroduodenal disease. Keio J Med, 52: 163–173, 2003.
- 84) Kaneko F, Suzuki H, Hasegawa N, Kurabayshi K, Saito H, Otani S, Nakamizo H, Kawata K, Miyairi M, Ishii K, and Ishii H. High prevalence rate of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin during long-term multiple antibiotic therapy for chronic respiratory disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Aliment Pharmacol Ther, 20 Suppl 1:62-67, 2004.
- 85) Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, Suzuki H, Ito M, Kawamura Y, Tokunaga K, Suzuki M, Mine T, Takahashi S, and Sakaki N. Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of *Helicobacter pylori* Infection in the Japanese population: a multicenter study in the Tokyo Metropolitan Area. Helicobacter, 11: 152-158, 2006.
- 86) Masaoka T, Suzuki H, Kurabayashi K, Kamiya AG, and Ishii H. Second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after dilution agar methods and PCR-RFLP analysis. Aliment Pharm Ther, 20: 68-73, 2004
- 87) Masaoka T, Suzuki H, Kurabayashi K, Nomoto Y, Nishizawa T, Mori M, and Hibi T. Could frameshift mutations in the frxA and rdxA genes of *Helicobacter pylori* be a marker for metronidazole resistance? Aliment Pharm Ther 24 Suppl 4:81-87, 2006.
- 88) Suzuki M, Kitahora T, Nagahashi S, Suzuki H, Mori M, Hibi T, and Ishii H. Gastric urease activity is inversely associated with the success of treatment for *Helicobacter pylori*: effect of sofalcone. J Clin

- Gastroenterol, 27 Suppl 1: S183-186, 1998.
- 89) Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T, Iwasaki E, and Hibi T. A new eradication resistance index as a predictor of metronidazole-containing second-line treatment of *H. pylori*. Digestion, 76: 215–220, 2007.
- 90) Nishizawa T, Suzuki H, Kurabayashi K, Masaoka T, Muraoka H, Mori M, Iwasaki E, Kobayashi I, and Hibi T. Gatifloxacin resistance and mutations in gyra after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication in Japan. Antimicrob Agents Chemother, 50: 1538-1540, 2006.
- 91) Miyachi H, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Matsumoto Y, Toyoda M, Mitani T, Morita Y, Tamura T, Kinoshita S, Okano Y, Kumagai S, and Kasuga M. Primary levofloxacin resistance and gyrA/B mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. Helicobacter, 11: 243–249, 2006.
- 92) Nishizawa T, Suzuki H, Umezawa A, Muraoka H, Iwasaki E, Masaoka T, Kobayashi I, and Hibi T. Rapid detection of point mutations conferring resistance to fluoroquinolone in gyrA of *Helicobacter pylori* by allele-specific PCR. J Clin Microbiol, 45: 303–305, 2007.
- 93) Bock H, Koop H, Lehn N, and Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. J Clin Gastroenterol, 31: 222-225, 2000.
- 94) Heep M, Beck D, Bayerdorffer E, and Lehn N. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother, 43:1497-1499, 1999.
- 95) Suzuki S, Suzuki H, Nishizawa T, Kaneko F, Saito Y, Ootani S, Muraoka H, Kobayashi I, Miyairi M, and Hibi T. Rifabutin resistance of *H. pylori* isolated from Japanese patients. Gastroenterology (abstract) 2008 (in press).
- 96) Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, and Ikeda Y. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica, 91: 1436–1437, 2006.
- 97) Suzuki H, Marshall BJ, and Hibi T. Overview: *Helicobacter pylori* and extragastric disease. Int J Hematol, 84: 291-300, 2006.