



シリーズ 腸内細菌叢 14

ヘリコバクター・ピロリ感染による 腸内細菌叢への影響

Influence of *Helicobacter pylori* Infection on the Gut Microbiota

ちん だ だい すけ しも やま ただし いい の ちから ふく だ しん さく
 珍 田 大 輔* : 下 山 克 : 飯 野 勢 : 福 田 眞 作
 Daisuke CHINDA Tadashi SHIMOYAMA Chikara IINO Shinsaku FUKUDA

はじめに

消化管の微生物群は生活習慣病の発症や抑制に大きく関連し、細菌叢の恒常性を保つことが全身の健康に重要である。

腸内細菌叢の構成異常すなわちディスバイオーシス (dysbiosis) は、大腸癌¹⁾ や炎症性腸疾患^{2,3)} などの腸管疾患だけではなく、肥満⁴⁾、糖尿病⁵⁾、動脈硬化症⁶⁾、非アルコール性脂肪肝⁷⁾ など生活習慣病との関連が指摘されている。

一方、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*: 以下 *H. pylori*) は胃粘膜に感染し、慢性活動性胃炎を惹起する。*H. pylori* 感染は胃癌の危険因子として確立されているが^{8,9)}、腸内細菌叢への影響についても注目されている。

日本では2013年2月から「*H. pylori* 感染胃炎」に対する除菌療法が保険適用の追加となり、すべての *H. pylori* 感染者で除菌療法が可能となった。日本ヘリコバクター学会により示された「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版」¹⁰⁾ によれば、*H. pylori* 感染は上部消化管疾患以外の全身性疾患との関連も示され、除菌が強く勧められる疾患として「鉄欠乏性貧血」や「免疫性 (特発性) 血小板減少性紫斑病」が、*H. pylori* 感染との関連が推測される疾患として「糖尿病」「パーキンソン病」「アルツハイマー病」「慢性蕁麻疹」などが挙げられている。しかしながら、*H. pylori* 感染と生活習慣病の関連についての機序は不明な点も多い。

腸内細菌叢のディスバイオーシスについてはさまざまな疾患と関連しているため、*H. pylori* 感染による全身性疾患や生活習慣病も腸内細菌叢への影響

を介して関与している可能性も否定できない。そこで現在散見されている *H. pylori* 感染による腸内細菌叢のディスバイオーシスについての論文報告を踏まえ、その関連性について述べる。

I. *H. pylori* 感染が腸内細菌叢のディスバイオーシスを引き起こす機序 (図1)

以前は唾液中の多くの口腔細菌は胃を通過するときに胃酸によって殺菌されるので、基本的には腸内に定着しないと考えられていた。

しかし近年、プロトンポンプ阻害薬 (Proton Pump Inhibitor: 以下 PPI) の内服が胃酸分泌を抑制することによって腸内細菌叢を変化させることが報告された^{11,12)}。この結果は、胃酸分泌抑制により殺菌されない口腔内細菌による腸内細菌叢への影響の可能性を示唆している。

胃酸分泌については、日本人における *H. pylori* 感染について大部分は *cagA* 遺伝子をもっている東アジア型であり、欧米型と違い、はじめは幽門部から胃体部に及び、その後長期の広範な活動性胃炎により胃粘膜が萎縮し、胃底腺領域に存在する壁細胞が減少することで胃酸分泌が低下することが考えられている。さらに胃酸分泌の低下はこの壁細胞の減少だけではなく、*H. pylori* の *cag PAI* によるプロトンポンプ発現抑制も関与することが知られている¹³⁾。

以上より、*H. pylori* が感染している中高年者では、胃粘膜萎縮が高度になると胃酸分泌能が低下し、PPI 内服時と同様に腸内細菌叢の変化をもたらす可能性が考えられる。

また、一方では、胃粘膜萎縮に伴う高ガストリン血症や *H. pylori* 感染の存在自体による慢性的な炎

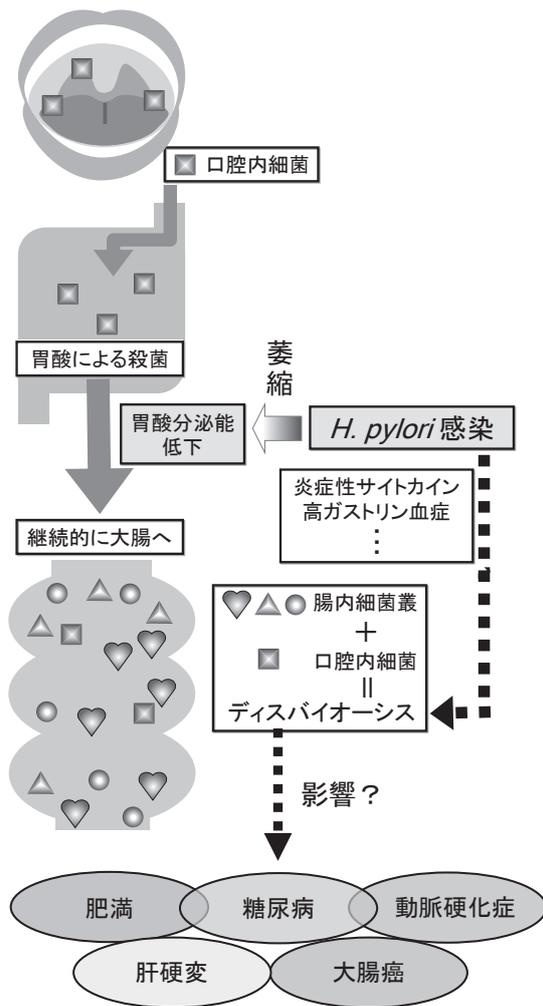


図1 *H. pylori* 感染が腸内細菌叢のディスバイオーシスを引き起こす機序

症反応による炎症性サイトカインの上昇が腸内細菌叢に影響を与えているという可能性も考えられている。*H. pylori* 除菌後の腸内細菌叢の変化についての報告もあり¹⁴⁾、原因として除菌療法に用いる抗生剤での腸内細菌叢の破壊やPPIの内服だけでなく、*H. pylori* 自体が除菌されることでも腸内細菌叢の変化に影響を与えている可能性も否定できず、今後正確な根本的なメカニズムをさらに解明していく必要がある。

II. 動物モデルでの *H. pylori* 感染による腸内細菌叢の変化

Heimesaatらは、スナネズミを用いて、① *H. pylori* 野生株および② *cagY* 遺伝子変異によりIV型分

泌機構をもたない *H. pylori* を各々14か月感染させた後、腸内細菌叢に違いがあるかどうか検討している¹⁵⁾。2つの *H. pylori* 感染の違いについては、①を感染させた場合は通常通り胃内で重度の炎症が起こることで胃酸分泌が抑制され、胃内はpH4程度の弱酸性および血漿ガストリン濃度に有意に上昇（高ガストリン血症）するのに対し、②を感染させた場合は炎症が軽度で胃酸分泌能は保たれ、胃内はpH1-2程度の強酸性となる点である。

非感染のスナネズミも加えて細菌叢を比較したところ、胃内の細菌叢では *Lactobacillus* 属が①野生株で非感染群より有意に上昇した。一方炎症の起こしていない回腸の細菌叢では *Lactobacillus* 属は①野生株で他の2群より低下していた。さらに下部結腸や糞便においては①野生株で *E. coli* および *Enterococcus* 属が非感染群より有意に増加し、*Bacteroides/Prevotella* の比率が上昇していた。また、粘液分解に関与する培養不可能な種である *Akkermansia* が、①野生株の大腸にのみ豊富に存在していた。

Lactobacillus についてはヒトでの当科の研究結果について後述する。

Prevotella は非西洋国の糖類と繊維が豊富な植物ベースの食事と関連し、*Bacteroides* についてはタンパク質と脂肪が豊富な西洋型食生活と関連があるため、食事と生活習慣のバイオマーカーとなり得るとする報告¹⁶⁾や、*Prevotella* が優位な腸内細菌叢のパターンでは *Bacteroides* が優位な腸内細菌叢のパターンに比較して血中LDLコレステロールが低く、心血管代謝リスク因子との負の相関もあるため、心血管疾患や代謝疾患の制御に有利であるという知見が得られている¹⁷⁾。

Akkermansia はマウスを用いた研究ではストレス早期に増加していたという報告がある¹⁸⁾。ヒトの腸内においては存在するムチン分解菌であるが、ムチンを産生させる役目もあり、抗炎症作用や、抗肥満、血糖降下作用をもつ善玉菌としても注目されている。

以上より、あくまで動物モデルではあるが、*H. pylori* 感染が腸内細菌叢のディスバイオーシスと関連しており、さらに感染による炎症部位だけではなく、炎症を起こしていない細菌叢の変化を引き起こした可能性があることは興味深い。この論文の結果だけからは因果関係までは解明できないが、*H. pylori* 感染がもたらす腸内細菌叢のディスバイオーシ

スは全身性の疾患にどの程度関連しているのかについて、今後、明らかにしていくべき課題である。

Ⅲ. *H. pylori* 感染によるヒト腸内細菌叢への影響

そこで、*H. pylori* 感染が腸内細菌叢に与える影響を解明するために、我々が行った研究について紹介する^{19, 20)}。

弘前大学大学院医学研究科では、全国的に短命県として知られる青森県の中でも最も平均寿命が短かった旧岩木町（現・弘前市岩木地区）の一般住民健診に参加し、生活習慣病による死亡を減少させることを目的とした岩木健康増進プロジェクト調査（以下、岩木プロジェクト）を毎年行っている。このプロジェクトは年間の健診者数約 1,000 名、健康情報 800 項目という大規模なコホート研究で、多くの診療科が参加しており、より包括的な考察も可能となっている。

我々が行った研究¹⁹⁾は平成 29 年の岩木プロジェクトの参加者の 1123 例を対象としたものである。健診当日に個別に面談を行い、胃手術歴のある者、PPI やカリウム競合型アシッドブロッカー（Potassium-Competitive Acid Blocker: 以下 P-CAB）内服者、*H. pylori* 除菌歴のある者は除外し、884 例について解析した。

H. pylori 感染については健診者の血清および便サンプルから血清抗 *H. pylori* IgG 抗体（E-plate）と便中抗原法（テストメイトピロリ抗原 EIA）による感染診断を行い、血清抗体価 ≥ 10 U/mL かつ便中抗原陽性を *H. pylori* 感染者とし、血清抗体価 < 3 U/mL かつ便中抗原陰性を *H. pylori* 非感染者と定義した。

胃粘膜萎縮については、胃酸分泌レベルと血清ペプシノーゲン濃度の間に相関関係があることが知られている²¹⁾。そこでラテックス法により血清ペプシノーゲン（Pepsinogen: 以下 PG）I および II 濃度を測定し、ペプシノーゲン法^{22, 23)}を用いて血清 PG I 濃度と I/II 比により胃粘膜萎縮の程度を評価した。その結果を元に、PG I $< 70 \mu\text{g/L}$ かつ PG I/II 比 < 3.0 を胃粘膜萎縮ありと定め、その中でも PG $< 30 \mu\text{g/L}$ かつ PG I/II 比 < 2.0 を高度胃粘膜萎縮とした。

腸内細菌叢の分析方法は次世代シーケンサー Illu-

mina MiSeq system を使用し、16S rRNA の V3-V4 領域のシーケンシングを行い、腸内細菌の分類、同定を行った。さらに腸内細菌は年齢、性別、肥満の影響を受けるため、個々の全菌量に対するそれぞれの菌の割合を年齢、性別、BMI で傾向スコアマッチングを行い、各群を比較し相対的存在量の有意差を算出した。さらに False Discovery Rate（以下 FDR）による多重検定を行い、 $q < 0.05$ を有意とした。

1. *H. pylori* 感染者と非感染者における腸内細菌叢の比較

H. pylori 感染者は 884 例中 226 例（25.6%）であり、腸内細菌に影響を与える可能性がある因子として年齢、性別、BMI において傾向スコアマッチングで調整を行った結果、*H. pylori* 感染者と非感染者 214 例ずつがマッチした。

H. pylori 感染者と非感染者の腸内細菌叢の多様性の比較については、shannon index と Chao1 index で評価した。その結果、*H. pylori* 感染者の腸内細菌叢の多様性は、shannon index および Chao1 index の値が非感染者の腸内細菌叢より有意に高値であったため、多様性が大きかった（図 2）。また、属レベルでは 24 種の存在量で *H. pylori* 感染者が非感染者の間で有意差が認められた（表 1）。その中でも FDR $q < 0.05$ に該当した属レベルは、*Actinomyces*、*Gemella*、*Streptococcus*、*Haemophilus* であり、これらの 4 種は *H. pylori* 感染者の腸内細菌叢で非感染者よりも細菌の存在比が有意に上昇していることが明らかとなった。

2. *H. pylori* 感染に伴う胃粘膜萎縮による胃酸分泌能の違いと腸内細菌叢の比較

次に、腸内細菌叢の変化に対して胃酸による影響を調べるために、胃粘膜萎縮の程度を考慮した評価を行った。

H. pylori 感染者 226 例の中で、萎縮がない者は 111 例、高度萎縮者は 34 例存在した。この 2 群に対して年齢、性別、BMI で調整を行い、29 例ずつがマッチした。

結果は、属レベルでは 21 種の存在量で、非萎縮者と高度萎縮者の間で有意差が認められた（表 2）。また、*Streptococcus* でのみで高度萎縮者で FDR $q < 0.05$ を満たし、有意な上昇を示した。

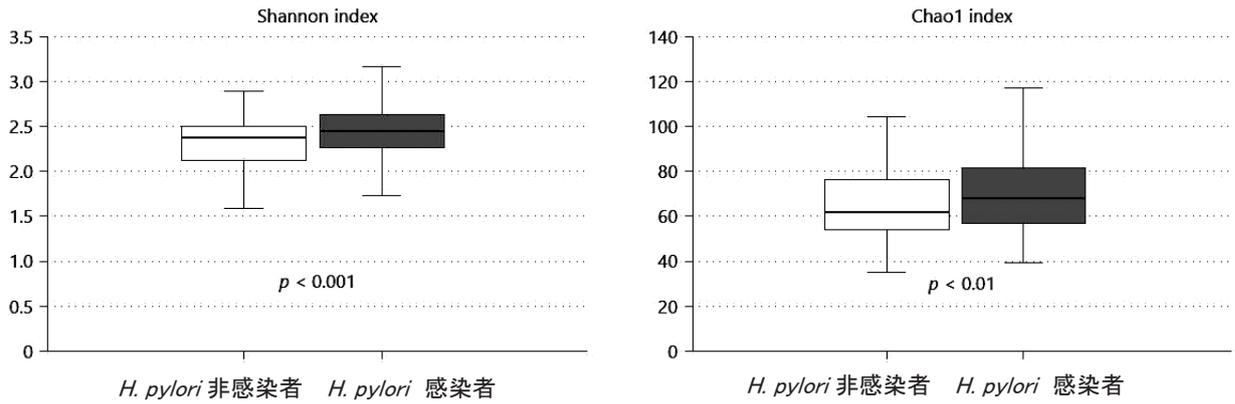


図2 *H. pylori* 感染者と非感染者の腸内細菌叢の多様性の比較

(論文19より改変)

表1 *H. pylori* 感染者と非感染者の腸内細菌叢全菌量に対する各菌種の割合の比較

Genera	感染者	非感染者	p value	FDR
<i>Actinomyces</i>	0.036	0.028	<0.001	0.044
<i>Microbacterium</i>	0.001	<0.001	0.011	0.238
<i>Rothia</i>	0.015	0.011	0.002	0.074
<i>Eggerthella</i>	0.069	0.111	<0.001	0.07
<i>Bacteroides</i>	15.558	17.979	0.009	0.241
<i>Paraprevotella</i>	0.211	0.132	0.001	0.075
<i>Prevotella</i>	6.862	4.786	0.007	0.206
<i>Bacillus</i>	0.104	0.177	0.049	0.715
<i>Gemella</i>	0.012	0.006	<0.001	0.003
<i>Staphylococcus</i>	0.003	0.001	0.038	0.599
<i>Granulicatella</i>	0.009	0.007	0.010	0.238
<i>Lactobacillus</i>	0.713	0.496	0.013	0.247
<i>Streptococcus</i>	3.045	1.675	<0.001	0.005
<i>Anaerostipes</i>	1.380	1.740	0.004	0.144
<i>Blautia</i>	9.711	11.499	0.013	0.065
<i>Coprococcus</i>	1.063	0.870	0.023	0.378
<i>Dorea</i>	1.365	1.149	0.009	0.246
<i>Allisonella</i>	0.038	0.027	0.016	0.281
<i>Sutterella</i>	0.592	0.442	0.009	0.231
<i>Desulfovibrio</i>	0.024	0.009	0.011	0.233
<i>Enterobacter</i>	0.131	0.081	0.015	0.284
<i>Raoultella</i>	0.123	0.142	0.038	0.580
<i>Actinobacillus</i>	0.001	<0.001	0.004	0.160
<i>Haemophilus</i>	0.172	0.048	<0.001	<0.001

(論文19より改変)

表2 *H. pylori* 感染者での胃粘膜高度萎縮者と非萎縮者の腸内細菌叢全菌量に対する各菌種の割合の比較

Genera	<i>H. pylori</i> 感染者		p value	FDR
	高度萎縮者	非萎縮者		
<i>Actinomyces</i>	0.079	0.038	0.043	0.842
<i>Rothia</i>	0.032	0.017	0.031	0.893
<i>Atopobium</i>	0.006	0.001	0.042	0.868
<i>Eggerthella</i>	0.015	0.069	0.010	0.698
<i>Gordonibacter</i>	0.002	0.011	0.017	0.738
<i>Bacteroides</i>	8.718	15.124	0.033	0.896
<i>Prevotella</i>	11.509	5.331	0.033	0.832
<i>Gemella</i>	0.013	0.004	0.030	0.946
<i>Lactobacillus</i>	2.144	0.841	0.011	0.647
<i>Streptococcus</i>	8.452	2.235	<0.001	0.036
<i>Mitsuokella</i>	0.167	0.026	0.048	0.802
<i>Clostridium</i>	1.236	2.918	0.009	0.805
<i>Anaerostipes</i>	0.505	1.311	0.007	1.168
<i>Blautia</i>	7.032	8.799	0.043	0.798
<i>Peptostreptococcus</i>	0.002	0.001	0.034	0.800
<i>Pseudoflavonifractor</i>	0.003	0.016	0.025	0.974
<i>Catenibacterium</i>	0.188	0.066	0.046	0.801
<i>Turicibacter</i>	0.068	0.304	0.007	0.863
<i>Megasphaera</i>	0.527	0.094	0.028	0.994
<i>Veillonella</i>	0.495	0.354	0.035	0.768
<i>Akkermansia</i>	0.112	0.895	0.013	0.648

(論文19より改変)

出典 (図2、表1・2) :

Copyright © 2019 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

The article/book chapter printed herein has been translated into Japanese from the original by Eiken Chemical Co., Ltd.

KARGER PUBLISHERS CANNOT BE HELD RESPONSIBLE FOR ANY ERRORS OR INACCURACIES THAT MAY HAVE OCCURRED DURING TRANSLATION.

THIS ARTICLE/BOOK CHAPTER IS COPYRIGHT PROTECTED AND ANY FURTHER DISTRIBUTION REQUIRES A WRITTEN CONSENT FROM KARGER PUBLISHERS.

3. *H. pylori* 感染によるヒト腸内細菌叢の ディスバイオーシス

これらの結果から導かれる結論について考察したい。

一般的に腸内細菌叢の「多様性」が大きいほど「健康」で疾病に対して強く、偏った腸内細菌叢は健康に悪影響を及ぼすと考えられるが、本研究では

H. pylori 感染者の腸内細菌叢のほうが非感染者より多様性が大きかった。

H. pylori 感染者で多様性が大きい理由については、表1のように感染者と非感染者で有意差のある24種中18種で感染者のほうが有意に相対的存在量が上昇していたことによる。特に多重検定で有意差を認めた *Actinomyces*、*Gemella*、*Streptococcus*、*Haemophilus* については口腔内や上気道の常在菌で

あることから、胃粘膜萎縮による胃酸分泌能の低下したことにより、口腔内や上気道の細菌を筆頭としたさまざまな菌種が胃内を通過したり、通常は胃酸により増殖が抑制されている菌種が増殖したことで、大腸に存在していたためと推測された。そのため、*H. pylori* 感染者の腸内細菌のディスバイオーシスにより「多様性」が大きいイコール「健康」とは一概に言い切れない。

次に腸内細菌叢については、前述のように *H. pylori* 感染者と非感染者の腸内細菌叢の違いが明らかになったのに加え、*H. pylori* 感染者でも胃酸分泌能の違いにより、萎縮がない群と高度萎縮群の腸内細菌叢の違いが認められた。特に、高度萎縮群での *Streptococcus* の増加が顕著であった。PPI および P-CAB 内服時には胃酸分泌抑制により *Streptococcus* が腸内細菌叢で増加していたという報告もあり^{11, 12, 24)}、制酸剤による胃酸分泌低下と同様な結果が *H. pylori* 感染による胃粘膜の高度萎縮でも起こりうると考えられた。このように胃酸分泌能の違いにより *H. pylori* 感染者の間でも腸内細菌叢の違いが認められたことから、腸管のディスバイオーシスには胃酸が重要である可能性が高い。

続いて動物実験で *H. pylori* 感染により上昇していた *Lactobacillus* については、ヒトを対象とした本研究でも同様に *H. pylori* 非感染者よりも感染者、特に高度萎縮者において相対的存在量が上昇していた。多重検定では有意差が認められていなかったが、*Lactobacillus* にのみ注目し同じ対象者で我々が行った別の研究²⁰⁾ では、胃粘膜の高度萎縮を伴う *H. pylori* 感染者における *Lactobacillus* の相対的存在量が有意に多く、*H. pylori* 感染者でも萎縮が軽度または萎縮がない群、非感染者群と比較して有意に高かったことが判明した。さらに種を解析したところ *H. pylori* 感染者では *Lactobacillus salivarius* の相対的存在量が多く、非感染者では耐酸性の *Lactobacillus acidophilus* が多く、違いがあることが明らかとなった。

H. pylori 感染および胃酸の減少による腸内細菌叢での *Lactobacillus* の増加のメカニズムは明確に解明されていない。しかしながら PPI 使用時の胃酸分泌低下により腸内細菌叢における *Lactobacillus* の増加が引き起こされる報告もあり^{11, 12)}、本研究の結果も胃粘膜萎縮に伴う胃酸分泌能と関連する可能性

が考えられる。一方、ドイツの *H. pylori* 感染者の腸内細菌叢の研究では²⁵⁾、本研究と同様に *H. pylori* 感染者では非感染者に比べて *Lactobacillus* の相対的存在量が多いのが特徴的だったが、種でみると *Lactobacillus acidophilus* の存在量が多い点で異なっていた。原因としては *H. pylori* の遺伝子型の違いが考えられる。日本での東アジア型とは違い、ドイツでの欧米型の *H. pylori* は幽門部のみに感染し、感染によって胃酸が増加する。したがって、耐酸性の *Lactobacillus acidophilus* の相対的存在量がドイツと日本での違うことは、両国の元々の人種による腸内細菌叢の組成の違いによるものだけではなく、感染した *H. pylori* の遺伝子型の違いが胃酸分泌に与える影響も考えられ、胃酸と腸内細菌叢の *Lactobacillus* との関連性を裏付ける事実かもしれない。

IV. 口腔内細菌叢と腸内細菌叢の関連

以上より *H. pylori* 感染による腸内細菌叢のディスバイオーシスには口腔内細菌が関与する可能性が高いと推測される。

口腔内には大腸に次ぐ密度の細菌叢が存在する。これまで、口腔内細菌の腸管内への移入・定着が腸疾患に関連することが複数報告されている。

口腔内から移入する歯周病の原因菌である *Fusobacterium nucleatum* が大腸癌の病態に関与している可能性が示されている²⁶⁾ ほか、同じく口腔内細菌である *Klebsiella pneumoniae* が腸管内に定着することで、Th1 細胞が過剰に活性化され、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の発症に関与する可能性も示唆されている²⁷⁾。肝硬変患者の腸内細菌叢に口腔由来の細菌が高頻度に検出され、その比率と疾患の重症度が相関することも報告されている²⁸⁾。

また口腔内細菌叢は腸内細菌叢同様に、病原菌の定着を防御し、恒常性を維持しているが、口腔内細菌叢がディスバイオーシスをきたすと、う蝕や歯周病などの疾患だけではなく、全身性の疾患を引き起こすとされ、糖尿病²⁹⁾ や動脈硬化性疾患³⁰⁾ などのリスクを高めることが明らかになった。

口腔内細菌の腸内細菌叢への影響を介した全身の健康への関わりを明らかにすることは重要であるが、口腔内細菌が腸内細菌叢へ実際どのように定着するかについては明らかにされていない。今後は

H. pylori 感染との関連を含めて胃酸分泌能に注目し、胃内環境が腸内細菌叢の恒常性に果たす新たな役割を解明することが期待される。

おわりに

動物およびヒトの腸内細菌叢について *H. pylori* 感染によりディスバイオーシスが起ることが明らかになっている。特に、*H. pylori* 感染者および感染に伴う胃粘膜萎縮患者で相対的に存在比が上昇していた *Streptococcus* は代表的な口腔内細菌であり、口腔内細菌は胃酸で殺菌されるが、*H. pylori* 感染に伴う胃粘膜萎縮による胃酸分泌低下により、口腔内細菌が殺菌されずに腸管内に移入しディスバイオーシスを引き起こす可能性がある。今後はさまざまな母集団の腸内細菌叢に対する *H. pylori* 感染の影響を調べ、さらにデータを蓄積し解析することで、そのメカニズムを探る必要がある。

将来的には *H. pylori* 除菌療法は、胃癌予防だけでなく、胃酸分泌能の回復により口腔内細菌の腸管内への移入を防ぎ、腸内細菌叢を正常化することで、最終的には腸内細菌叢のディスバイオーシスが原因で起る全身性疾患の予防につながるという観点からも推奨される可能性がある。特に日本人では、*H. pylori* 感染がもたらす腸内細菌叢のディスバイオーシスの予防という点からも、胃粘膜萎縮が進行し胃酸分泌能が低下してしまう前に早期に除菌することが重要となりうるものと考えられる。

文 献

- Ishikawa H, Akedo I, Otani T, et al. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer*. 2005; **116**(5): 762-767.
- Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018; **11**(1): 1-10.
- Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2019; **4**(2): 293-305.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; **444**(7122): 1022-1023.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; **490**(7418): 55-60.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; **472**(7341): 57-63.
- Iino C, Endo T, Mikami K, et al. Significant decrease in *Faecalibacterium* among gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease: a large BMI- and sex-matched population study. *Hepato Int*. 2019; **13**(6): 748-756.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001; **345**(11): 784-789.
- Chinda D, Shimoyama T, Mikami T, et al. Serum pepsinogen levels indicate the requirement of upper gastrointestinal endoscopy among Group A subjects of ABC classification: a multicenter study. *J Gastroenterol*. 2018; **53**(8): 924-931.
- 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016改訂版. 東京: 先端医学社; 2016.
- Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016; **65**(5): 740-748.
- Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016; **65**(5): 749-756.
- Hammond CE, Beeson C, Suarez G, et al. *Helicobacter pylori* virulence factors affecting gastric proton pump expression and acid secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; **309**(3): G193-G201.
- Yap TW, Gan HM, Lee YP, et al. *Helicobacter pylori* Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One*. 2016; **11**(3): e0151893.
- Heimesaat MM, Fischer A, Plickert R, et al. *Helicobacter pylori* Induced Gastric Immunopathology Is Associated with Distinct Microbiota Changes in the Large Intestines of Long-Term Infected Mongolian Gerbils. *PLoS One*. 2014; **9**(6): e100362.
- Gorvitovskaia A, Holmes SP, Huse SM. Interpreting *Prevotella* and *Bacteroides* as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome*. 2016; **4**: 15.
- de Moraes AC, Fernandes GR, da Silva IT, et al. Enterotype May Drive the Dietary-Associated Cardiometabolic Risk Factors. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; **7**: 47.
- Murakami T, Kamada K, Mizushima K, et al. Changes in Intestinal Motility and Gut Microbiota Composition in a Rat Stress Model. *Digestion*. 2017; **95**(1): 55-60.
- Iino C, Shimoyama T, Chinda D, et al. Influence of *Helicobacter pylori* Infection and Atrophic Gastritis on the Gut Microbiota in a Japanese Population. *Digestion*. 2020; **101**(4): 422-432.
- Iino C, Shimoyama T, Chinda D, et al. Infection of *Helicobacter pylori* and Atrophic Gastritis Influence *Lactobacillus* in Gut Microbiota in a Japanese Population. *Front Immunol*. 2018; **9**: 712.
- Iijima K, Koike T, Abe Y, et al. Cutoff serum pepsinogen

- values for predicting gastric acid secretion status. *Tohoku J Exp Med.* 2014; **232**(4): 293-300.
- 22) Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer.* 2006; **9**(4): 245-253.
- 23) Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc.* 2009; **21**(2): 78-81.
- 24) Otsuka T, Sugimoto M, Inoue R, et al. Influence of potassium-competitive acid blocker on the gut microbiome of *Helicobacter pylori*-negative healthy individuals. *Gut.* 2017; **66**(9): 1723-1725.
- 25) Böhling A, Radun D, Müller WA, et al. Influence of anti-*Helicobacter* triple-therapy with metronidazole, omeprazole and clarithromycin on intestinal microflora. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; **15**(9): 1445-1452.
- 26) Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut.* 2019; **68**(7): 1335-1337.
- 27) Atarashi K, Suda W, Luo C, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives T_H1 cell induction and inflammation. *Science.* 2017; **358**(6361): 359-365.
- 28) Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature.* 2014; **513**(7516): 59-64.
- 29) Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010; **33**(2): 421-427.
- 30) Hanaoka Y, Soejima H, Yasuda O, et al. Level of serum antibody against a periodontal pathogen is associated with atherosclerosis and hypertension. *Hypertens Res.* 2013; **36**(9): 829-833.