



シリーズ 腸内細菌叢 15

# *Helicobacter pylori*と腸内細菌叢の関連

Relationship between *Helicobacter pylori* and gut microbiome

ふる ね さとし ほん だ たかし  
古 根 聡：本 多 隆  
Satoshi FURUNE Takashi HONDA

## はじめに

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の感染は胃酸分泌が未発達な小児期までに生じることがほとんどで青年期以降の感染はまれとされる。日本においては *H. pylori* は衛生状況の改善とともにその感染率の低下が続き、若年になるほど低くなっている。しかし、親から子へ家族内感染を起こすことも知られており、また、世界的にはまだまだ感染者も極めて多く、過去の疾患となることは当分ない。近年、次世代シーケンサーの登場により、*H. pylori* とその他の細菌、また、多様な疾患との関連が明らかとなってきた。

## I. *Helicobacter pylori* 感染と全身疾患

*Helicobacter pylori* は1983年ウォーレンとマーシャルにより報告され<sup>1)</sup>、そして胃炎・胃潰瘍の起炎菌であることが証明された。マーシャル自身が *H. pylori* を摂取しそれを実証したのは有名なエピソードである。彼らはこの業績により2005年にノーベル医学生理学賞を受賞している。

その後の研究で、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、更には胃癌といった上部消化管疾患のみならず、脂質異常症や糖尿病等多数の疾患が *H. pylori* 感染と関連することが広く知られてきている(図)<sup>2)</sup>。*Helicobacter pylori* によって生じる微小炎症や *H. pylori* 感染による腸内細菌叢の変化がこれら多種多様な病態を引き起こす原因であるともいわれているが、詳細なメカニズムに関してはいまだ不明な点が多い。

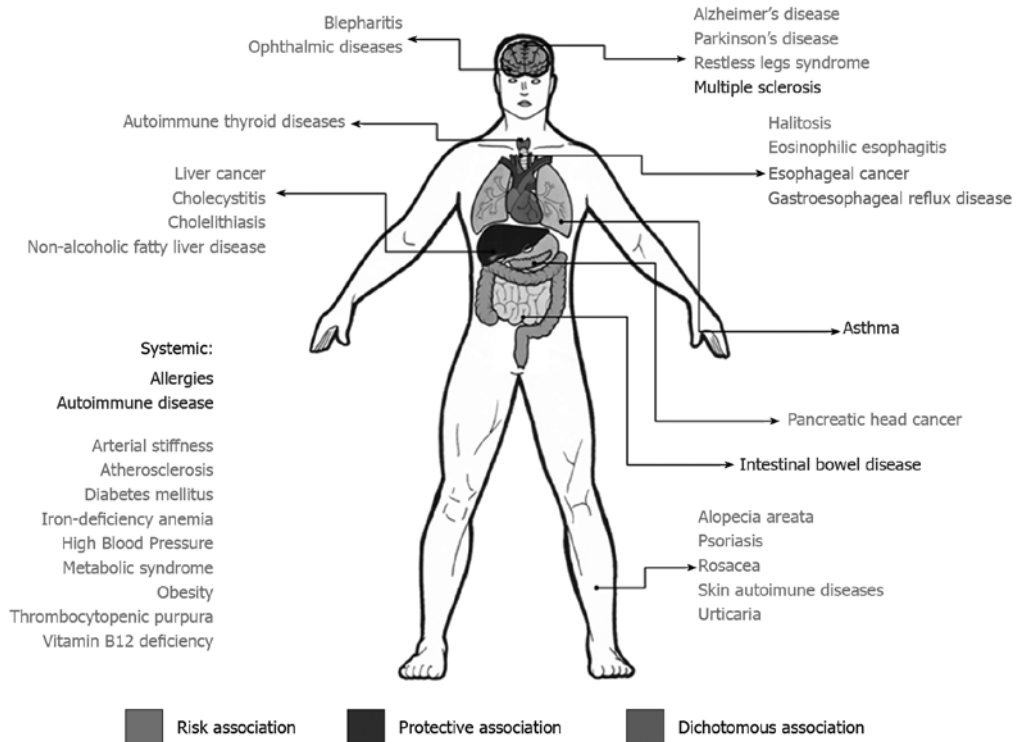
## II. *Helicobacter pylori* と消化管内細菌叢との関連

かつては鏡検法や培養法でしか細菌の存在は証明できず、また、生体内の常在細菌の多くは培養困難であり、細菌叢の正確な同定は不可能であった。しかし、近年の次世代シーケンサーの発達により細菌の16SrRNAを対象としたゲノム解析が可能となり、*H. pylori* を含めた菌の存在の有無のみならず、それぞれの相対的な存在量を示すことが可能となった。本稿では近年報告された *H. pylori* と関連する細菌叢の話題について述べる。

## III. *Helicobacter pylori* 除菌前の胃内細菌叢

Rajilić-Stojanovićらが次世代シーケンサーによって解析された胃内細菌叢について Systematic Review を行っている<sup>3)</sup>。しかしここでは、これまで大規模な試験が行われていないことと研究間の患者背景に大きな差異があることにより胃内細菌叢と各種疾患・病態との関係についての統一された見解は示されていない。ただ、その中でも一定の普遍性があると思われるものをここに記載する。

*Helicobacter pylori* 除菌前の胃内細菌叢はそのほとんどが *H. pylori* で占められ、非感染状態と比較してその  $\alpha$  多様性は低下し、 $\beta$  多様性も異なる。胃内細菌叢に関しての報告は特に胃癌患者を対象としたものが多いが、多くの胃癌患者では胃炎患者と比較して *H. pylori* の Relative abundance は低いと報告されている。ただ、これは次世代シーケンサーに



World J Gastroenterol. 2020; 26(28): 4076-4093.より引用

図 *Helicobacter pylori* 感染と関連のある全身疾患<sup>2)</sup>

(図は巻末にカラーで掲載しています)

よる解析が行われる以前より知られていることであるが、腸上皮化が進むにつれ、胃内の *H. pylori* は減少、自然消退する。多くの分化型胃癌では発癌に至る過程で胃炎の進行と腸上皮化を伴うため、胃癌患者で *H. pylori* が少ないことは交絡の要素があると思われる。

また、*H. pylori* 陰性の健常人の胃内細菌叢についての報告は少ないが、その組成は口腔内細菌層とある程度近似する<sup>4)</sup>とするものもあるが、口腔内細菌叢とはまた異なるとの報告<sup>5)</sup>もある。ただ、どちらにせよ、かつて考えられた無菌状態ではなく、一定の常在細菌叢を形成していると考えられている。

#### IV. *Helicobacter pylori* 除菌前の腸内細菌叢

*Helicobacter pylori* は腸管内には生着していないが、その感染の有無によって、腸内細菌叢は変化する。

Iino ら<sup>6)</sup> は、健診を受けた 1,123 名の患者のうち *H. pylori* 感染陽性の患者 (214 名) と propensity-

score matching で患者の年齢、性別、BMI をそろえた対象群 (214 名) との腸内細菌叢の違いを報告している。ここでは、*H. pylori* 陽性患者において  $\alpha$  多様性 (Shannon index, Chao1 index) の上昇と  $\beta$  多様性 (Principal coordinate analysis) の違い、そして *Streptococcus* 属や *Haemophilus* 属といった口腔内常在菌としてよく知られる菌種が増加するとされている。これは、プロトンポンプ阻害薬 (Proton Pump Inhibitor: PPI) 使用者における腸内細菌叢の変化<sup>7)</sup> と類似している。さらには、*H. pylori* 陽性患者のうち胃粘膜萎縮が高度である患者においては、軽度の患者と比較して *Streptococcus* 属がより多くなるとも述べている。この変化には、萎縮の進行に伴う胃酸分泌の低下による胃での殺菌作用、すなわち“胃酸バリア機能”の低下が影響していると考えられる。少数例ではあるが、筆者らの施設で行った検討においても内視鏡的に診断された高度萎縮性胃炎例では腸内細菌叢に *Streptococcus* 属や *Haemophilus* 属がより多いという結果が得られた。

## V. *Helicobacter pylori* 除菌後の腸内細菌叢の変化

除菌後の腸内細菌叢の変化に関しては除菌後早期の変化と、長期的な変化に分けて考える必要があり、临床上重要となるのは長期的な変化である。短期的（除菌直後）には、 $\alpha$ 多様性の低下や $\beta$ 多様性の変化が認められる。これは抗生剤の直接的な影響と考えられ、1-3か月後にはおおむね元通りに戻る。

これまで、除菌後の細菌叢の変化を最も大規模に検討したのはLiouらが行った1,620人の患者に対する除菌前後の腸内細菌叢の変化の検討である<sup>8)</sup>。本検討においては患者を3種類の除菌法:3剤療法（アモキシシリン 1g、クラリスロマイシン 500mg、ランソプラゾール 30mg を1日2回 14日間使用）、4剤療法（アモキシシリン 1g、クラリスロマイシン 500mg、メトロニダゾール 500mg、ランソプラゾール 30mg を1日2回 10日間使用）、ビスマス4剤療法（次硝酸ビスマス 500mg、テトラサイクリン 500mg を1日4回、メトロニダゾール 500mg を1日3回、ランソプラゾール 30mg を1日2回 10日間使用）に無作為に割り付け、グループ間での腸内細菌叢の変化の違いを見ている。まず、この3グループ間で除菌前、投薬開始後2週間、8週間、1年の時点での腸内細菌叢の多様性を比較すると、除菌前には3グループ間に差がなかったのが、投薬開始後2週間~1年間の3つのタイミングすべてで3剤療法群の $\alpha$ 多様性が高値で、かつ $\beta$ 多様性にも違いを認めた。また、各グループ内での経時的な多様性の変化については、3グループとも投薬開始後2週間での著明な $\alpha$

多様性の低下と $\beta$ 多様性の変化を認めた。そして、この変化は3剤併用療法が行われた場合のみ投薬開始後8週間以降は治療開始前と有意差のないレベルまで回復する。しかし、4剤療法では $\alpha$ 多様性が、ビスマス4剤療法では $\alpha$ 多様性と $\beta$ 多様性の両方が投薬後1年を経過しても治療前と異なったままである。なお、ビスマス4剤療法による除菌前後の腸内細菌叢の変化をGuoら<sup>9)</sup>も報告しており、そこでは治療後6か月時点での腸内細菌叢の $\alpha$ 多様性には有意な差を認めていないが、 $\beta$ 多様性は治療前と異なっていた。また、興味深いことにGuoらの報告では除菌が失敗した症例においても $\beta$ 多様性が治療前から有意に変化していた。

また、除菌による腸内細菌叢における耐性遺伝子の蔓延・耐性菌の発生の可能性も考えられる副作用であるが、こちらは除菌後数か月で治療前と同等のレベルに戻るとされている（表<sup>8)</sup>）。

本邦における治療は以前よりプロトンポンプ阻害薬（PPI）、アモキシシリン、クラリスロマイシンを使用してきたが、近年PPIの代わりにカリウムイオン競合型酸プロロッカー（PCAB）を使用することが増えてきている。PCABにはPPIと異なり*H. pylori*に対する静菌作用はないが、7日間の3剤併用療法であり、内容的にはLiouらの研究における3剤併用療法グループに近いものと考えられる。すなわち、投薬直後には大幅に細菌叢が乱れるものの、8週間程度で治療前と同様の多様性に戻るはずである。残念ながら本邦における大規模な試験は行われていないが、少数例の若年者に対して行われたPCABを用いた3剤併用療法による腸内細菌叢の変化をGotodaら<sup>10)</sup>、Kakiuchiら<sup>11)</sup>が報告している。そこ

表 14日間の3剤併用療法による腸内細菌叢の変化と代謝パラメータの変化<sup>8)</sup>

腸内細菌叢の変化	2週後	8週後	1年後
$\alpha$ 多様性	減少	回復	回復
$\beta$ 多様性	変化	回復	回復
門レベル組成	<i>Fusobacterium</i> ↓	回復	回復
変化した属の割合	47% (29/62)	29% (18/62)	29% (18/62)
大腸菌の獲得した薬剤耐性	AMP, SAM, TZP, CFZX, CMZ, CIP, LVFX, GEN, TMP/SMX	治療前と同等に戻る	治療前と同等に戻る
代謝パラメーターの変化		BMI ↓, 体重 ↓, インシュリン ↓, HOMA-IR ↓, HDL ↑, メタボリックシンドローム 変化なし	BMI ↓, 体重 ↓, インシュリン ↓, HOMA-IR ↓, HDL ↑, メタボリックシンドローム 変化なし

Lancet Infect Dis. 2019; 19(10): 1109-1120. より抜粋 改変

でも Liou らの研究と同様に、投薬開始後 8 週間の時点で  $\alpha$  多様性・ $\beta$  多様性ともに治療前と同様のレベルとなっている。そのため、現時点では本邦においては除菌後の腸内細菌に関してはその多様性を変えるほどの変動を与えるものではない、との見解が一般的である。ただ、Relative abundance、それも属レベルにおいては除菌時点での萎縮性胃炎の程度によっては有意な差が生じると筆者らは考えている。

なお除菌療法に関しては近年、クラリスロマイシンの耐性が問題視されており、欧州では特にクラリスロマイシン耐性菌の高検出地域 (> 15% で耐性が認められる地域) ではビスマス 4 剤療法や、メトロニダゾールを含む 4 剤療法の使用が推奨されている<sup>12)</sup>。本邦においてはクラリスロマイシン耐性が増加してきているにもかかわらず、PCAB の使用で高い除菌率が維持されているが、今後、海外同様に 4 剤療法が標準治療となる可能性もある。その際は、その成功・失敗にかかわらず腸内細菌叢に長期的な影響を与えようことを考慮しておく必要がある。

## VI. *Helicobacter pylori* 除菌後の胃内細菌叢の変化

胃内の microbiota に与える影響に関しては、Guo ら<sup>9)</sup> と He ら<sup>13)</sup>、Sung ら<sup>14)</sup> の報告が興味深い。

Guo らはビスマス 4 剤療法による除菌後 6 か月の時点で除菌前と比較して  $\alpha$  多様性 (Richness index, Shannon index) の上昇と、 $\beta$  多様性の変化が認められたと報告している。この変化は除菌が失敗した場合には認められなかった。また、除菌成功例での  $\alpha$  多様性は、陰性例と同等となったと述べている。しかし、 $\beta$  多様性に関しては、除菌成功例と陰性例では異なっただけであった。ただし、この報告では *H. pylori* 陰性例の約 4 割に萎縮性胃炎もしくは腸上皮化生が認められており *H. pylori* の自然消滅もしくは除菌後の可能性がある。そのため、厳密な *H. pylori* 未感染例とは異なる可能性もあり、注意が必要である。

He らは無症状の若年者を対象として Guo らと同様にビスマス 4 剤療法で除菌を行っており、結果も同様に  $\alpha$  多様性と  $\beta$  多様性の変化を認めたと報告している。また、除菌後は *Lactobacillus* 属や *Bifidobacterium* 属などといった、いわゆる有益な菌種が

胃内に増えるとも報告している。

Sung らの報告は本邦と同様の 3 剤併用療法を用いているが、そこでも  $\alpha$  多様性と  $\beta$  多様性に変化したという結果は同様である。胃内の口腔内常在菌の減少という有益な変化も認められるが、ここでは除菌後も慢性炎症を引き起こす菌が存在して、萎縮・腸上皮化生が維持・進行して除菌後胃癌へとつながりうる可能性が問題視されている。

除菌前は圧倒的多数を占める *H. pylori* が減少することにより  $\alpha$  多様性・ $\beta$  多様性に変化が生じるとは文献にあらずとも容易に予想がつくが、これら 3 編の報告はこれを確認する結果であり、また、有益といわれる菌種が増加するという報告がある点でも除菌は胃内細菌叢に有益な結果をもたらすと述べてよいものだと筆者らは考える。

## VII. *Helicobacter pylori* 除菌による全身状態への影響

除菌が全身状態に及ぼす影響はどうであろうか。除菌後に体重 (BMI) が増加する事は *H. pylori* 除菌が保険収載された 2000 年代前半からすでに報告されている<sup>15)</sup>。腸内細菌叢と体重の関係としては、Firmicutes/Bacteroidetes 比 (F/B 比) の高値と BMI の高値に相関関係があることは有名ではあるが、除菌後の体重増加と腸内細菌叢との関係に関しては結論が出ていない。Yap ら<sup>16)</sup> は除菌後 6 か月での F/B 比の上昇を報告しており、一方で Yanagi ら<sup>17)</sup> は除菌後 3 か月での F/B 比の低下を報告している。ただし、どちらも体重の増減に関しては述べてはおらず、今後の報告が期待される。

各種代謝状態の変化に関しては、これも Liou ら<sup>8)</sup> が報告しているものを表に示す。HDL コレステロールの上昇や耐糖能の改善など、有益と考えられる変化が認められる。また、その他、パーキンソン病、脳血管障害の予防やある種の慢性皮膚炎などにも有効という報告がある<sup>18,19)</sup>。一方で、炎症性腸疾患は増えるとも言われており<sup>20)</sup>、必ずしも有益なだけではないのかもしれない。

## Ⅷ. 除菌時に Prebiotics や Probiotics を用いる意義

ある種の Probiotics が除菌成功率の上昇や除菌の有害事象軽減に有効という報告はあり、本邦におけるガイドラインでも除菌率の上乗せ効果と副作用の軽減効果が期待されると述べられている。ただ、除菌成功率の上昇は、すべての Probiotics で認められているわけではなく、メタアナリシスの結果、除菌成功率の上昇は一部の *Lactobacillus* 属や *Bifidobacterium* 属、そして *Saccharomyces boulardii* で報告されたのみである<sup>21)</sup>。*Saccharomyces boulardii* はライチやマンゴスチンといった熱帯性の果物から発見された酵母の一種であり、現在日本における薬品としての製品化はなされていない。有害事象の軽減も *Lactobacillus* 属で認められたとの報告が多いが、統一された見解はない。これに関しては、大規模なスタディがなく、報告により Probiotics の投与量・期間・菌種が様々であることが原因の一つである。ただ、Prebiotics や Probiotics は費用対効果としては有益である可能性が高く、統一されたプロトコルでの研究が行われることが期待される。

### おわりに

*Helicobacter pylori* 感染とその除菌に際しての消化管内細菌叢の変化に関して述べた。

本稿で述べた通り、*H. pylori* 除菌により胃内細菌叢は変化するが、腸内細菌叢の多様性には、少なくとも本邦での除菌方法では大きな影響は与えられない。ただ、腸内細菌叢は多くの菌種の相互作用によって成り立っており、そのちょっとした変化が健康な状態から多種多様な病態まで、人体に様々な状態を生じさせる。実際には胃癌における *H. pylori* や大腸癌における *Fusobacterium nucleatum*<sup>22)</sup> のように単独の菌種のみでも癌という重篤な疾患の発生と直接かかわる場合もある。*Helicobacter pylori* 除菌を行う事は推奨されるが、その結果として他の細菌に与える影響にはまだまだ不明な点も多く、今後のさらなる研究が待たれる。

## 文 献

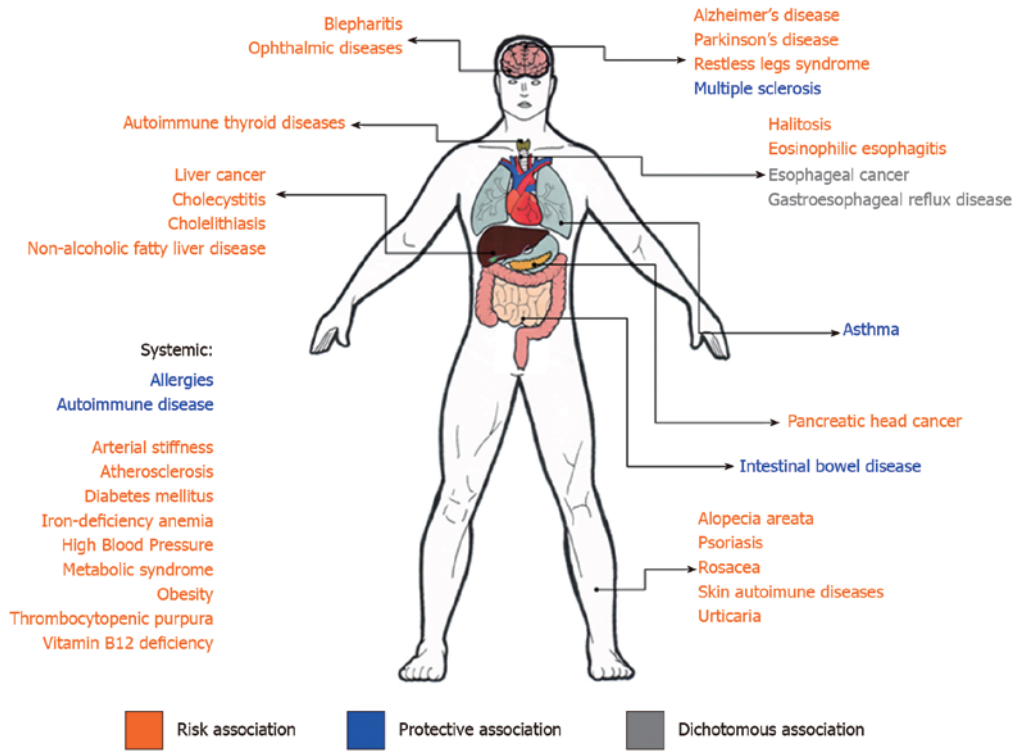
- 1) Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. In: *Lancet*. Vol 1. England 1983; 1273-1275.
- 2) Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(28): 4076-4093.
- 3) Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51(6): 582-602.
- 4) Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015; 6(2): e00037.
- 5) Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Sci Rep*. 2011; 1: 170.
- 6) Iino C, Shimoyama T, Chinda D, Sakuraba H, Fukuda S, Nakaji S. Influence of *Helicobacter pylori* Infection and Atrophic Gastritis on the Gut Microbiota in a Japanese Population. *Digestion*. 2020; 101(4): 422-432.
- 7) Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016; 65(5): 740-748.
- 8) Liou JM, Chen CC, Chang CM, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19(10): 1109-1120.
- 9) Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*. 2019.
- 10) Gotoda T, Takano C, Kusano C, et al. Gut microbiome can be restored without adverse events after *Helicobacter pylori* eradication therapy in teenagers. *Helicobacter*. 2018; 23(6): e12541.
- 11) Kakiuchi T, Mizoe A, Yamamoto K, et al. Effect of probiotics during vonoprazan-containing triple therapy on gut microbiota in *Helicobacter pylori* infection: A randomized controlled trial. *Helicobacter*. 2020; 25(3): e12690.
- 12) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1): 6-30.
- 13) He C, Peng C, Wang H, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults. *Helicobacter*. 2019; 24(4): e12590.
- 14) Sung JJY, Coker OO, Chu E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020; 69(9): 1572-1580.

- 15) Suto H, Ito Y, Yamazaki Y, Kato T, Azuma T. [An increase in body weight after eradication of *Helicobacter pylori*]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2007; **104**(3): 339-343.
- 16) 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.
- 17) Yanagi H, Tsuda A, Matsushima M, et al. Changes in the gut microbiota composition and the plasma ghrelin level in patients with *Helicobacter pylori*-infected patients with eradication therapy. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017; **4**(1): e000182.
- 18) Franceschi F, Covino M, Roubaud Baudron C. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2019; **24**: e12636.
- 19) de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter*. 2017; **22** Suppl 1.
- 20) Lin KD, Chiu GF, Waljee AK, et al. Effects of Anti-*Helicobacter pylori* Therapy on Incidence of Autoimmune Diseases, Including Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; **17**(10): 1991-1999.
- 21) Wang F, Feng J, Chen P, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017; **41**(4): 466-475.
- 22) Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012; **22**(2): 299-306.

シリーズ 腸内細菌叢15

「*Helicobacter pylori*と腸内細菌叢の関連」

古根 聡：本多 隆



World J Gastroenterol. 2020; 26(28): 4076-4093.より引用

図 *Helicobacter pylori* 感染と関連のある全身疾患<sup>2)</sup>