



Title	ピロリ菌
Author(s)	岩永, 剛
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 8-18
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18493
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

ピロリ菌

岩 永 剛*

I. はじめに

最近、ピロリ菌が胃内に感染していると胃がんが発生しやすいので、これを除菌しないといけないと言われています。今回は、そのピロリ菌について述べてみたいと思います。ただ、これに関する説明・解説文は、インターネットのホームページや書籍として多数呈示・発刊されています。とくに、Wikipediaの「ヘリコバクター・ピロリ⁽¹⁾」に詳細な解説が掲載されていますので、参考にしてください。

ここでは、この本文中の用語や文章に【注】という記号を付けて、それに関する解説や筆者の感想・思い出を、いわゆるツイッター(Twitter；つぶやき；さえずり)形式で各項文末の黒線枠内に記述しました。さらに、記載した研究・説明が発表されている原著を参考文献【注1】として本文中に⁽¹⁾の番号を付け、これらをまとめてX. 参考文献に掲載しました。

【注1】参考文献：「参考文献は原著を読まないといけない。文献の孫引きは駄目だ。」と、若い頃に先輩から教えられました。他人の論説を読んでいる際、文中に索引されている原著を読み直してみると、内容が異なっていたり、記載されている参考文献名の文字や数字が間違っていることを時々経験します。これらは、他人の書いた文章や論文名を単に転写している間に、段々と誤記が重なっていくためと思われます。そのようなこともあって、参考文献の付いていない解説文や、誤記されている論文は、その内容も信用し難いように考えてしまいます。この本文で索引した論文は、筆者が必ず原著を調べ直して記述してみました。

II. ピロリ菌とは？

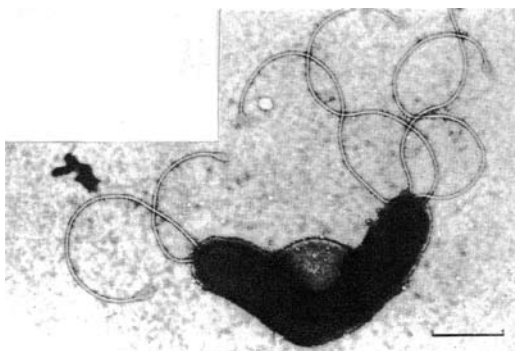
ピロリ菌の正式の名称は、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)と称され、[図1](#)、[図2](#)に示すように、らせん状または波型の長さ

*大阪成人病予防協会理事

[図1](#) グイヨン培養から分離した細菌の陰性染色の顕微鏡写真

多極鞭毛は末端に bulb を持つ。

Bar は1 μm 。(Marshall⁽³⁾による)



[図2](#) ヘリコバクター・ピロリ菌

約10,000 倍の模写。

(オリンパス⁽²⁶⁾による)



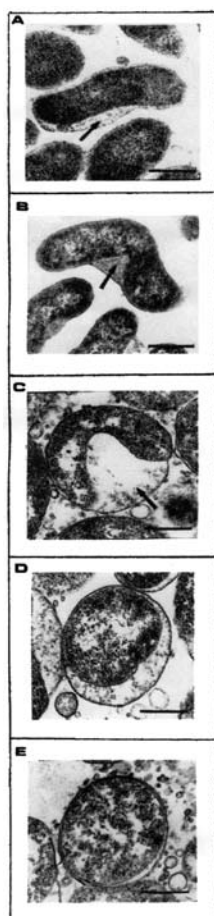
が2~5 μm (マイクロメートル:1/1000 ミリメートル)の細菌で、両端に存在する数本の鞭毛を動かして活発に動き廻ることができます。銀染色で染まり、慢性胃炎がある胃の出口近くの幽門部に存在することが、1983年に初めてオー

ストラリアのウォレン (Warren) ⁽²⁾ とマーシャル (Marshall) ⁽³⁾ によって報告されました【注2】。この菌は、ウレアーゼ酵素を産生して胃粘液中の尿素をアンモニアと二酸化炭素（炭酸ガス）に分解し、強酸性の胃酸をこのアンモニアで中和して菌周囲の環境を生息・活動できるように変化させていると言われていました【注3】。但し、糞便中や水中など生息し難い環境下では図3に示すように球菌様形状(Coccoid form) ⁽⁴⁾ に変化し生き延びることができるようです。

1893年にイタリアのBizzozzero ⁽⁵⁾ は犬の胃粘膜にスピロヘータが存在することを報告し、

図3 ピロリ菌の桿菌から球菌様形状への変換の電顕像

(Benaïssa ⁽²⁷⁾ による)



A：2日間培養の桿状のピロリ菌。

B：3日間培養で矢印部にスペースができる。

C：4日間培養で曲がったU字型になる。

D：5日間培養でprotoplasmic cylinderが増強される。

E：7日間培養で球菌様形状になる。

(写真内のBarは400 nm)

ポーランドのJaworski ⁽⁶⁾ は100年以上前にヒトの胃内にらせん型の微生物が存在することを報告しました。その後も、通常胃や胃・十二指腸潰瘍の胃内に微生物が存在することが報告されてきました ^(7,8)。しかし、これらを否定する報告 ⁽⁹⁾ もあり、強酸性の消化液が分泌される胃内で微生物は生息できる筈がなく、これらの微生物は標本作製時に混入したものであろうと無視されてきました。このような時にマーシャルら ⁽³⁾ は胃炎や潰瘍患者の胃内にらせん状菌（カンピロバクター；*Campylobacter*）が存在することを発見し、続いてこれが病原性を有することを証明するためにこの菌を自ら飲んで【注4】、その後毎日克明に症状を記し、何回も内視鏡で胃内を観察してもらい、生検を採取して胃粘膜の組織学的変化の検索と菌培養を行ない、ピロリ菌が感染すると胃炎・潰瘍が生ずることを報告 ^(10,11) しました。

その後、この菌はカンピロバクターと性質が少し異なることより、ヘリコバクター属のヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) 【注5】と命名されました ⁽¹²⁾。

【注2】 最初の報告：ウォレンとマーシャルは、この研究発表で2005年にノーベル賞 ⁽¹³⁾ が授与されました。このような名誉ある賞が授与された研究論文なので、さぞ立派なものと思っていましたが、この最初の1983年の論文 ^(2,3) は、雑誌社の編集者へそれぞれが送った手紙文 (Letter to the Editor) であったのにはびっくりしました。この手紙文には写真や参考文献は付いていますが、とても原著論文と言えるものではありません。ただ、その翌年からマーシャルは、この菌に関する多数の論文・論説を約5年間に30編 ^(10,14~20)、その後も多くの論文 ^(11,21~23) を発表し続けました。

筆者が若い頃に教えられたことの一つに、「研究が認められるためには、①まず研究を始めること、②始めた研究を根気よく続けること、③その研究内容を英語論文で発表すること。」ということでした。このご両人は、まさにこの教訓の通りでした。

【注3】 環境を変化させる：筆者は若い頃何時も切除胃がん標本を顕微鏡で観察していました。胃粘膜内には、多数の小円形細胞（リンパ球やプラズマ細胞）が浸潤しているのを認めていましたが、これは経口的に胃内に入って来た種々の物質や細菌に対する反応で、これら外

来菌は高酸性の胃内ではとても生息できない⁽⁹⁾ と思い、銀染色のような特殊な染色を施すこともありませんでした。また、マーシャルらは、それまでどうしても培養できなかった増殖のおそいこの菌を、復活祭のために通常の期間以上に細菌培養をしてしまったお蔭でコロニーが出現したという偶然性もあって培養に成功する⁽²⁴⁾ など、学問では常識を破る発想で研究をしないといけないことを教えられました。

【注 4】菌を自ら飲んだ：微生物が特定の感染症の病原体として認定されるためには、コッホ (Koch) の 4 条件⁽²⁵⁾ に則っていなければなりません。その条件の一つに「その微生物を継代培養し、感受性のある動物に接種したとき、もともと同じ疾患が再現されること。」というのがあります。これを証明するためにマーシャルは自らこの菌のコロニーを飲み、胃炎が発生する実験を行いました。

筆者は少年時代に、「ジェンナー (Jenner) は息子に牛痘種痘を接種して天然痘予防の実験を行なった (この男児は息子でなかったということが最近分りましたが)。医学者はこれぐらいの熱意で診療・研究しないといけない。」という教訓を教えられました。マーシャルの信念と意志には頭が下がります。

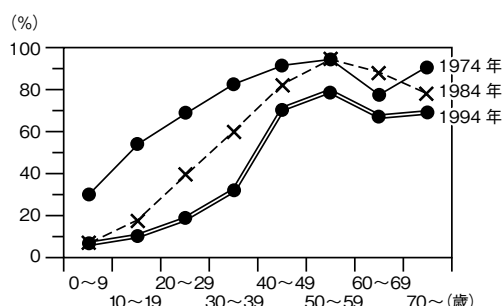
【注 5】*Helicobacter pylori* : 「Helico」とはギリシア語の「heliko; らせん」、英語の「helical; らせん状」で、「bacter」は英語の「bacteria; 細菌」, 「pylori」は英語の「pylorus; 幽門」に由来しています。因みに「スピロヘータ; *Spirochaeta*; らせん状のグラム陰性菌」はラテン語の「spiro; 渦巻き」、英語の「spiral; らせん状」に由来し、「カンピロバクター; *Campylobacter*; らせん状菌」はギリシア語の「kampeyo; 曲がった」から名付けられた学名です。

Ⅲ. ピロリ菌の感染経路と感染率

ピロリ菌は口から胃の中に入り、通常は胃内でのみ生息・増殖できると言われます。50 年前の日本【注 6】や発展途上国では下水道が完備されていないために、ピロリ菌を含む種々の感染源が混入した飲食を摂取していた^(28,29) と思われます。しかし、ピロリ菌は、糞便のみならず唾液⁽³⁰⁾ や歯石^(31,32) などの中にも発見されていますので、離乳食として親が噛み砕いた食品を乳幼児に食べさせたり、共通食器を使用したりすると感染することも考えられます。実際に、母親のピロリ菌と幼児のピロリ菌の DNA が一致しているという報告⁽³³⁾ もあります。

図 4 年齢別ピロリ菌感染率の年代別推移

(Fujisawa⁽³⁸⁾ より改変)



小児時代に感染したピロリ菌を治療しなければ、その感染は生涯に渡って持続すると言われます。嘗ての日本では、発展途上国と同様に約 80% の人の胃にピロリ菌が感染していました^(34,35)。その後、環境整備や衛生思想が進み、図 4 のように年月が経過するほど若年者の感染率の低下傾向が見られます。今後、治療法の一般化や衛生環境の進歩によりさらに感染者が少なくなることが期待されます。

【注 6】50 年前の日本の下水道環境：現代の若い方には信じられないかもしれませんが、昭和 30 年頃まで日本の住宅には水洗便所がほとんど無く⁽³⁶⁾、糞尿は便所の便槽に直接排出され、これを収集業の方が時々汲取りに来て田畑の横に設置された肥溜めに貯蔵・腐熟させた後に肥料として田畑に撒布していました。現在は、全て化学肥料に変わってしまいましたが、以前は、住宅の近くにも田畑が存在していたので、肥溜めも住宅の間近にありました。また、地方にこれら糞尿を運ぶための黄金列車⁽³⁷⁾ が走っていましたし、通常の列車の便所では糞便がそのまま線路上に撒布されていました (このために停車中には用便しないように注意されていました)。

このように糞尿を肥料として用いていたために、生野菜をそのまま食べることはありませんでした。それでもほとんどの日本人が回虫などの寄生虫病に罹患しており、小学校で毎年苦い駆虫剤を服用させられていたことを思い出します。上記のような生活でしたから、ほとんどの日本人がピロリ菌にも感染していたと思われます。図 4 はこのことが推定される所見で、1955 年以前に生まれた者の感染率が高くなっています。

Ⅳ. ピロリ菌感染の検査法

ピロリ菌感染の有無を診断するために次のような検査法があります。複数の検査法で (+) と出れば精度は高くなります (39)。

1. 一般検査

① **尿素呼気試験**：¹³C- 尿素含有の錠剤を内服し、呼気（吐く息）中に含まれる ¹³C- 二酸化炭素の量を測定し服用前後で比較します。ピロリ菌が感染していると、菌のウレアーゼにより胃内の尿素がアンモニアと二酸化炭素に分解されて呼気に排出されるので、感染者の呼気中の ¹³C 量が大きく増加します。この増加量により診断します。

② **抗 *H. pylori* 抗体測定検査**：ピロリ菌が感染するとこれに対する抗体が産生され、血清、全血、尿、唾液内のこの抗体値が高くなります。これを測定して診断します。

③ **便中の *H. pylori* 抗原測定検査**：胃内のピロリ菌は Coccoid form の形で、あるいは死菌となって糞便中に排出されます。これらの菌の抗原を測定する検査法で、非侵襲的、簡便であり、精度も高く良い検出法です。

2. 内視鏡による組織片採取による検査

① **迅速ウレアーゼ試験**：尿素と PH 指示薬を混入した検査試薬内に採取した組織片を入れると、ピロリ菌が存在すればウレアーゼによりアンモニアが発生し、そのために PH が上昇して PH 指示薬の色調が変化するのを見る検査法で、ピロリ菌の存在を間接的に診断できます。

② **鏡検法**：採取した組織片の組織学的検査でピロリ菌の存在だけでなく、胃粘膜の状態も顕微鏡的に確認できます。免疫染色を行えばピロリ菌の Coccoid form も診断できます。

③ **培養法**：採取した組織切片からピロリ菌を分離培養して菌の存在を直接的に証明する方法です。菌株の型や抗菌薬の感受

性試験も行なえますが、結果が出るのに 3 日～7 日要します。

Ⅴ. ピロリ菌の病原性（胃がん以外）

マーシャル (10) 以外にニュージーランドのモリス (40) もピロリ菌を自分で飲み、急性胃炎から慢性胃炎に移行することを確認しました。また、動物実験でもピロリ菌を飲用させると胃炎と潰瘍が発生することが認められました (41)。

その後、幾多の研究が行なわれ、ピロリ菌感染の長期間の持続により多くの疾患（胃がんについては次項の Ⅵ. で触れます）が発生します。ここではガイドライン (39) に記載されている病名のみを挙げ、詳細は省略します。

1. 萎縮性胃炎

2. 胃過形成性ポリープ

3. 機能性ディスペプシア（胃腸症；器質的障害が無い上腹部症状のみの疾患）

4. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍

5. 胃 MALT リンパ腫

6. 特発性血小板減少性紫斑病

7. 鉄欠乏性貧血

8. 慢性蕁麻疹

Ⅵ. ピロリ菌感染と胃がん発生

1990 年になると、ピロリ菌感染と胃がん発生の関連性が次々と報告され (42-45)、遂に 1994 年に IARC（国際がん研究機関）は、ピロリ菌感染が 5 段階ある発がん性リスク分類の最上級であるグループ 1（発がん性が認められる）に属すると発表しました (46,47)。

動物実験でピロリ菌を飲ませた後に胃がんが発生することを 1998 年に初めて報告したのは Watanabe ら (48) と Honda ら (49) で、それぞれスナネズミにピロリ菌を経口投与すると萎縮性胃炎、腸上皮化生性胃炎が生じ、その後、62 週および 18 カ月して胃がんが発生しました。

ヒトでは、ピロリ菌を自ら飲んで感染後に急性胃炎、続いて慢性胃炎が生じることは証明されました (10,40)。しかし、その後、これらの実

験台になった Dr. 達も内服治療薬で除菌し、持続的な感染実験は行われていません。当時は、ピロリ菌感染と胃癌発生に関連性が明確でない時代でしたので、Umemura ら⁽⁵⁰⁾は、「ピロリ菌感染が証明された 1246 人と感染のない 280 人を平均 7.8 年経過観察したところ、感染者のうち 36 人 (2.9%) に胃癌が発見されたのに、非感染者は 1 人もがんが発生しなかった (0%)。」と報告しました。その後も、ピロリ菌を除菌した人々には胃癌発生率が低いという発表が次々と報告されていましたが、遂に 2008 年に Fukase ら⁽⁵¹⁾により科学的批判に耐え得る共同研究結果が発表されました。それは、「早期胃癌病巣が内視鏡的に剔除されて胃の他部位には内視鏡的観察ではがんが認められず、しかもピロリ菌感染が確認された 544 人を無作為に 272 人ずつの 2 群に分け、1 群はピロリ菌の除菌治療を行ない、もう 1 群は無治療で 3 年間経過を観察した結果、残った胃に異時性のがんが発見されたのは、ピロリ菌除菌群では 9 人で、対照群の 24 人に比べて Odds 比が 0.353 (95% 信頼区間 0.161—0.775; $p = 0.009$) となり、ピロリ菌感染者の胃癌発生率が対照群に比べて有意に高い。」という結果でした。胃へのピロリ菌感染が萎縮性胃炎・腸上皮化生・異型上皮形成と進み⁽⁴²⁾【註 7】、胃がんが発生して来るものと思われます【註 8】。

ピロリ菌感染によるがん化の仕組みとしては、まずピロリ菌ウレアーゼにより発生したアンモニアが直接に胃粘膜に損傷を与え、さらにこの部位に集ってきた白血球によって胃粘膜細胞の DNA が傷害されます⁽⁵²⁾。一方、ピロリ菌は細胞空胞化毒素 (VacA; Vacuolating toxin A) や蛋白分解酵素を分泌して胃上皮細胞に傷害を与えます⁽⁵³⁾。また、ピロリ菌は IV 型分泌装置という注射針のようなものを持っており、これを通じてエフェクター分子である細胞毒素関連蛋白 (CagA; Cytotoxin-associated gene A) などを胃粘膜内に注入して⁽⁵⁴⁾炎症反応を惹起し、さらに宿主細胞の増殖亢進やアポトーシス (細胞死) 阻害などの反応を起こすことに

より、胃炎・胃腺の萎縮・胃がんが発生するのではないかと推定されています⁽⁵⁵⁾。

ここで問題になるのは、ピロリ菌感染があっても胃がんが発生しない人もあり、感染がなくても発がんする人があることです。ピロリ菌の中でも CagA 陽性のピロリ菌感染者が胃がんになりやすいと報告されており⁽⁵⁶⁾、ピロリ菌の種類によりがん化率が異なることが考えられます。また、がんが発生するにはピロリ菌感染だけでなく、高食塩摂取、喫煙、低コレステロール、高血糖などの要因も加わっている可能性があります⁽⁵⁷⁾。

【註 7】 萎縮性胃炎・腸上皮化生・異型上皮から胃がんへ：50 年前までは胃内視鏡検査というものが無く、手術前には胃がんの組織学的な確定診断が出来ず、胃 X 線検査によりがんと診断されていました。胃がん疑いの患者さんが入院して来られると胃液検査を行ない、萎縮性胃炎などにより胃酸分泌がほとんど無いことを確かめていました。当時は、入院患者さんの血液・尿・糞便の検査はもちろん、全ての検査を主治医が手作業で行なっていました。早朝より患者さんの口から細い管を胃内まで挿入し、管から排出される胃液を 2 時間にわたって 10 分毎に試験管内に分採し、各分泌量を測りながら、それぞれの酸度を水酸化ナトリウム溶液で点滴測定していました。患者さんは、2 時間以上も管を入れたまま安静にしていなければなりませんし、主治医は、朝から長時間かけて検査をしなければなりません。無酸で微出血が認められれば胃がんであるかもしれませんが、今から考えると、無駄な負担の多い検査をしていたものです。ただ、この検査で胃液分泌の生理的状態だけは学ぶことができました。

【註 8】 ピロリ菌感染後に胃がんが発生：マーシャルら^(2,3)は、初めはピロリ菌が単に胃炎や消化性潰瘍に関連しているかもしれないと考えて報告したと思われます。その後、世界中から膨大な数のピロリ菌に関する研究発表が続き、さらに、ピロリ菌が胃がんの原因になっていると共に、がん発生の根本的な仕組み解明という研究にまで発展してきました。このようなことでノーベル賞授与となったと思います。世の中の大きなうねりも、一滴の雫の落下から波紋が広がっていく様相を見ているような気がします。

Ⅶ. ピロリ菌感染症の治療法

1. 保険認可の抗生物質などによる除菌治療法

医療保険で認可されている治療法をガイドライン⁽³⁹⁾に則って記載します。副作用などの詳細な内容については主治医からお聞きください。

A. 一次除菌法

①ランソプラゾール 1錠(30mg)を1日2回、または

オメプラゾール 1錠(20mg)を1日2回、または

ラベプラゾール 1錠(10mg)を1日2回。

②アモキシシリン錠 (250mg) の3錠を1日2回。

③クラリスロマイシン錠 (200mg) の1~2錠を1日2回。

以上の①, ②, ③の3剤を併せて、朝食・夕食後に1週間服用する。

B. 二次除菌法

一次除菌法で不成功の場合には、③を次の抗生物質に変更し、①と②は同様に行なう。

③メトロニダゾール 1錠(250mg)を1日2回。

この①, ②と、新③の3剤を、朝・夕食後に1週間服用。

つい最近、欧州から上記の薬剤と一部異なる4剤10日間服用の除菌法の方が優れているという発表⁽⁵⁸⁾がありました。日本では保険で認められた上記の方法がしばらく続くものと思われます。

2. 抗生物質以外の治療・予防法

上記の治療法を行なうことが出来ない人や、無効であった人達のために、ピロリ菌に対して効果が認められたという学術発表のあった食品名を列挙してみます。ただ、これらの大多数は培養ピロリ菌の増殖抑制、あるいは動物実験でピロリ菌感染に有効であったという報告で、ヒト胃でのピロリ菌感染に対して対照と比較試験症例の有効報告は少数でした。プロバイオティ

クスについては、このような比較試験研究が幾つか発表されていますが、プロバイオティクスのみで除菌された報告は無く、抗生物質と併用したときに除菌率が高くなる、あるいは副作用の発生率が低くなるという結論でした^(59,60)。

①乳酸桿菌 (*Lactobacillus*)^(61,62,63), ヨーグルト⁽⁶⁴⁾, キムチ (*Lactobacillus plantarum* NO1)⁽⁶⁵⁾, 納豆菌 (*Bacillus subtilis* var.natto)⁽⁶⁶⁾。

②植物製品⁽⁶⁷⁾, ブロッコリー・スプラウト (新芽)⁽⁶⁸⁾, イチゴ・ブルーベリー など各種ベリーのエキス⁽⁶⁹⁾, クランベリー (cranberry; ツルコケモモ)⁽⁷⁰⁾, 梅⁽⁷¹⁾, 米汁 (rice-fluid)⁽⁷²⁾, 各種のぶどう抽出物⁽⁷³⁾, チリー赤ワイン⁽⁷⁴⁾, 朝鮮人参⁽⁷⁵⁾, ニンニク (garlic)^(76,77), カプサイシン (唐辛子の辛味成分)^(78,79), わさび⁽⁸⁰⁾, ウコン・クミン・しょうが など⁽⁸¹⁾, シナモン (桂皮; 生薬の一種)⁽⁸²⁾, フコイダ ン (昆布・わかめ・もずくなどに含まれる粘液物質)^(83,84), 緑茶^(85,86), コーヒー⁽⁸⁷⁾, ココア⁽⁸⁸⁾, 蜂蜜^(89,90)。

3. ワクチンによる予防法

ピロリ菌感染の予防・治療を安価で広く行える方法として、ヒトの免疫力を利用したワクチン療法が良いように思います。現在、これらについて鋭意研究されていますが、残念ながら未だ実用的なものはありません^(91,92)。

Ⅷ. おわりに

ピロリ菌について、学術発表を基にした分かりやすい解説文を記述しようと本文を書き始めました。しかし、ピロリ菌に関する論文は無数にあり【註9】、本文ではその中のほんの一部の内容しか紹介できませんでした。さらに、それらのうちの代表的なものだけを参考文献として付けさせていただきました。ご参考になれば幸いです。

現在、感染したピロリ菌に対する除菌法は保険で認可された方法がありますが、昔は不明で

あった【註10】予防法に意を払って嫌な病気に罹らないようにしていきましょう。

【註9】ピロリ菌に関する論文は無数にあり：満天の星のように数え切れないほど多くの（最近の夜空は、星をほとんど見ることが出来なくなりましたが、）世界中の学者がピロリ菌に関する多岐にわたる素晴らしい研究を行っているのにびっくりしました。このようなことで世の中が進んで行くことを実感しました。

【註10】昔は不明であった：科学が進歩して何事も便利になり、人があまり身体を使わなくても生きて行けるようになったのはありがたいと感謝しますが、一方では自然が消え、人の心から他人のことを思いやる気持ちが減ってきたことを憂います。共存共栄で仲良くしていたものが居なくなれば、どうなっていくのか？

この欄は、筆者の感想や思い出を記述する「つぶやき」欄のつもりで書き始めましたが、「ぼやき」欄に変わってきましたので、そろそろお開きにしたいと思います。

Ⅸ. 参考文献

- (1) ウイキペディア (Wikipedia) : ヘリコバクター・ピロリ. <http://ja.wikipedia.org/wiki/ヘリコバクター・ピロリ>.
- (2) Warren JR : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Letter to the Editor. *Lancet*, 1 (8336) :1273, 1983.
- (3) Marshall B : Letter to the Editor. *Lancet*, 1 (8336) :1273 - 1275, 1983.
- (4) Chen T : Is the coccoid form of *Helicobacter pylori* viable and transmissible? *J Chin Med Assoc*, 67:547—548, 2004.
- (5) Bizzozero G : Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Arch für mikroskopische Anatomie*, 42:82 - 152, 1893.
- (6) Konturek JW : Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol*, 54 Suppl 3:23 - 41, 2003.
- (7) Doenges JL : Spirochetes in gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Biol Med*, 38:536—538, 1938.
- (8) Freedberg AS, et al : The presence of spirochetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis*, 7:443—445, 1940.
- (9) Palmer ED : Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. *Gastroenterol*, 27 218—220, 1954.
- (10) Marshall BJ, et al : Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust*, 142:436 - 439, 1985.
- (11) Marshall BJ : *Helicobacter pylori* in peptic ulcer: have Koch's postulates been fulfilled? *Ann Med*, 27:565 - 568, 1995.
- (12) *Lancet*, 2 (8670) :1019—1020, 1989.
- (13) The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/illpres/
- (14) HistCite—BJ Marshall publications. List of All Records. Collection span : 1954 - 2009. http://garfield.library.upenn.edu/histcomp/marshall-bj_auth/index-tl.html
- (15) Marshall BJ and Warren JR : Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1 (8390) :1311 - 1315, 1984.
- (16) Marshall BJ, et al : Pyloric campylobacter serology. Letter to the Editor. *Lancet*, 2 (8397) :281, 1984.
- (17) Marshall BJ, et al : Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust*, 142:439 - 444, 1985.
- (18) Marshall BJ, et al : Urea hydrolysis in patients with Campylobacter pyloridis infection. Letter to the Editor. *Lancet*, 1 (8487) :965 - 966, 1986.
- (19) Marshall BJ, et al : Antibacterial action of

- bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis.
Digestion,37,suppl 2:16 – 30,1987.
- (20) Marshall BJ, et al : Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pylori* associated gastritis.
J Nucl Med,29:11 – 16,1988.
- (21) Marshall BJ, et al : Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*.
Lancet,2 (8627) :1437 – 1442,1988.
- (22) Marshall BJ, et al : Urea protect *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid.
Gastroenterol,99:697 – 702,1990.
- (23) Marshall BJ : *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*,89 (8) Suppl:S116 – S128,1994.
- (24) Hwa-ping F : Gut-wrenching bugs.
Nat Struct Biol,8 (6) :487,2001.
- (25) 三輪谷俊夫: コッホの条件. 最新医学大事典, 医歯薬出版 (東京)、2001 年 10 月, 第 2 版第 7 刷発行 ,p589.
- (26) オリンパス : おなかの健康ドットコム : 胃ヘリコバクター・ピロリ菌. http://www.onaka-kenko.com/various-illnesses/stomach/stomach_06.html
- (27) Benaïssa M, et al : Changes in *Helicobacter pylori* ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. *Infect Immun*,64:2331 – 2335,1996.
- (28) Kumagai T, et al : Acquisition versus loss of *Helicobacter pylori* infection in Japan: results from an 8-year birth cohort study.
J Infect Dis,178:717—721,1998.
- (29) Brown LM : *Helicobacter pylori* : epidemiology and routes of transmission.
Epidemiol Rev,22:283—297,2000.
- (30) Ferguson DA, et al : Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva.
J Clin Microbiol,31:2802 – 2804,1993.
- (31) Desai HG : Dental plaque: a permanent reservoir of *Helicobacter pylori*?
Scand J Gastroenterol,26:1205—1208,1991.
- (32) Nguyen AM, et al : Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction.
J Clin Microbiol,31:783 – 787,1993.
- (33) Konno M,et al : Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. *J Clin Microbiol*,43:2246 – 2250,2005.
- (34) Torres J, et al : A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children.
Arch Med Res,31:431—469,2000.
- (35) Asaka M, et al : Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population.
Gastroenterol,102:760—766,1992.
- (36) 名古屋市上下水道局 : 水のライブラリー・水のアラカルト・トイレの話.
<http://www.water.city.nagoya.jp/intro/library/alacarte/content4.html>
- (37) Suzuki Y : 民鉄の黄金列車 (糞尿の鉄道輸送).
<http://homepage1.nifty.com/yswww/etc/GoldenTrain.html>
- (38) Fujisawa T, et al : Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and Hepatitis A virus over the last 20 years in Japan.
Am J Gastroenterol,94:2094 – 2099,1999.
- (39) 日本ヘリコバクター学会 : *H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌 ,Vol.10 Supplement,2009.
- (40) Morris A, et al : Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting

- gastric PH.
Am J Gastroenterol,82:192—199,1987.
- (41) Hirayama F, et al : Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*.
J Gastroenterol,31:755—757,1996.
- (42) Correa P, et al : Gastric precancerous process in a high risk population:cross-sectional studies.
Cancer Res,50:4731—4736,1990.
- (43) Forman D, et al : Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation.*BMJ*,302 (6788) :1302-1305,1991.
- (44) Talley NJ, et al : Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection.
J Natl Cancer Inst,83:1734—1739,1991.
- (45) Parsonnet J, et al : *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma.
N Engl J Med,325:1127 – 1131, 1991.
- (46) International Agency for Research on Cancer : Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter Pylori*— Infection with *Helicobacter Pylori*. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 61:177 – 240, 1994.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol61/index.php>
- (47) IARC : List of Classifications—Agents classified by the *IARC Monographs*.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- (48) Watanabe T, et al : *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterol*,115:642—648,1998.
- (49) Honda S, et al : Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils.
Cancer Res,58:4255 – 4259,1998.
- (50) Uemura N, et al : *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*,345:784 – 789,2001.
- (51) Fukase K, et al : Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial.
Lancet,372 (9636) :392 – 397,2008.
- (52) Suzuki H, et al : Extensive DNA damage induced by monochloramine in gastric cells.
Cancer Lett,115:243 – 248,1997.
- (53) Cover TL, et al : Induction of gastric epithelial cell apoptosis by *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin. *Cancer Res*,63: 951—957,2003.
- (54) Hatakeyama M : Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein.
Nat Rev Cancer,4:688—694,2004.
- (55) González CA, et al : *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Am J Gastroenterol*,2011 Feb 1.[Epub ahead of print] doi:10.1038/ajg.2011.1.
- (56) Blaser MJ, et al : Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach.
Cancer Res,55:2111-2115,1995.
- (57)池田文恵:胃癌。週刊医学界新聞, 医学書院, 第2910号,2011年1月3日号 :p11.
- (58) Malfertheiner P, et al : *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium,metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, Early Online Publication,22 February 2011.
Doi:10.1016/S0140-6736 (11) 60020-2
- (59) Gotteland M, et al : Systematic review:

- are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther*,23:1077—1086,2006.
- (60) Lesbros-Pantoflickova D, et al : *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr*,137:812S – 818S,2007.
- (61) Aiba Y, et al : Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol*,93:2097 – 2101,1998.
- (62) Michetti P, et al : Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus (johnsonii)* Lal on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion*,60: 203—209,1999.
- (63) Sakamoto I, et al : Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother*,47:709 – 710,2001.
- (64) Adolfsson O, et al : Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr*,80:245—256,2004.
- (65) Lee Y, et al : Isolation and characterization of kimuchi lactic acid bacteria showing anti-*Helicobacter pylori* activity. *Korean J Microbiol Biotechnol*,36 (2) :106 – 114,2008.
- (66) 須見洋行, 他 : 納豆菌体のジピコリン酸含量, および強力な抗ピロリ菌活性. *薬理と臨床*,16: 261—266,2006.
- (67) Lee SY, et al : Phytochemicals: mighty but ignored weapons against *Helicobacter pylori* infection. *J Did Dis*,9:129 – 139,2008.
- (68) Yanaka A, et al : Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in *Helicobacter pylori*-infected mice and humans. *Cancer Prev Res*,2:353—360,2009.
- (69) Chatterjee A, et al : Inhibition of *Helicobacter pylori* in vitro by various berry extracts, with enhanced susceptibility to clarithromycin. *Mol Cell Biochem*,265:19 – 26,2004.
- (70) Zhang L, et al : Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter*,10:139—145,2005.
- (71) Otsuka T, et al : Suppressive effects of fruit-juice concentrate of *Prunus Mume* Sieb.et Zucc. (Japanese apricot, Ume) on *Helicobacter pylori*-induced glandular stomach lesions in Mongolian gerbils. *Asian Pacific J Cancer Prev*,6:337 – 341,2005.
- (72) Ishizone S, et al : In vivo bactericidal activities of Japanese rice-fluid against *H.pylori* in a Mongolian gerbil model. *Int J Med Sci*,4:203-208,2007.
- (73) Brown JC, et al : Antibacterial effects of grape extracts on *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol*,75:848—852,2009.
- (74) Daroch F, et al : In vitro antibacterial activity of Chilean red wines against *Helicobacter pylori*. *Microbios*,104:79—85, 2001.
- (75) Lee SJ, et al : Efficacy of Korean red ginseng supplementation on eradication rate and gastric volatile sulfur compound levels after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Ginseng Res*,34:122—131,2010.
- (76) Cellini L, et al : Inhibition of *Helicobacter pylori* by garlic extract (*Allium sativum*). *FEMS Immunol Med Microbiol*,13:273—277, 1996.
- (77) Iimuro M, et al : Suppressive effects of garlic extract on *Helicobacter pylori* induced gastritis in Mongolian gerbils. *Cancer Lett*, 187:61 – 68,2002.
- (78) Jones NL, et al : Capsaicin as an inhibitor of the growth of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*.

- FEMS Microbiol Lett*,146:223—227,1997.
- (79) Zeyrek FY, et al : In vitro activity of capsaicin against *Helicobacter pylori*. *Ann Microbiol*,55:125—127,2005.
- (80) 木苗直秀, 他 : わさび抽出物の *Helicobacter pylori* 感染スナネズミに対する胃粘膜障害予防効果とストレス負荷が及ぼす影響. www.ric-shizuoka.or.jp/area/result/17/4-10.pdf
- (81) O'Mahony R, et al : Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*,11:7499 – 7507,2005.
- (82) Nir Y, et al : Controlled trial of the effect of cinnamon extract on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*,5:94—97,2000.
- (83) Shibata H, et al : Preventive effects of Cladosiphon fucoidan against *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter*,8:59 – 65,2003.
- (84) 長岡正人, 他 : オキナワモズク由来 fucoidan による *H.pylori* 低減効果について. *細胞* ,37 (10) :30 – 33,2005.
- (85) Takabayashi F, et al : Inhibitory effect of green tea catechins in combination with sucralfate on *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol*,39:61—63,2004.
- (86) Stoicov C, et al : Green tea inhibits *Helicobacter* growth in vivo and in vitro. *Int J Antimicrob Agents*,33:473—478,2009.
- (87) Okabe Y, et al : The antibacterial effects of coffee on *Escherichia coli* and *Helicobacter pylori*. *J Clin Biochem Nutr*,34:85 – 87,2003.
- (88) 神谷茂, 他 : ココアの *Helicobacter pylori* に及ぼす効果. *Helicobacter Res*,6:112 – 115, 2002.
- (89) McGovern DPB, et al : Manuka honey against *Helicobacter pylori*. *J Roy Soc Med*,92:439,1999.
- (90) Osato MS, et al : Osmotic effect of honey on growth and viability of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*,44:462 – 464,1999.
- (91) Kabir S : The current status of *Helicobacter pylori* vaccines: a review. *Helicobacter*,12:89—102,2007.
- (92) Malfertheiner P, et al : Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterol*,135:787 – 795,2008.

■喫煙率と肺ガン

肺ガンは、いま、わが国でたいへんな勢いで増えつづけています。これは戦後の喫煙の主流行（一九六〇年代の成人男子の喫煙者率は八〇％）の結果の表われともいえます。

最近、ようやくわが国でも、高齢者を中心にたばこ離れが始まっているものの、成人男子の喫煙者率は一九九一年で六〇％と、先進国なかで飛び抜けた高さです。ちなみに、米国の成人男性の喫煙者率はすでに三〇％を割っています。また、わが国の喫煙開始の低年齢化と、若い女性での喫煙者率の増加も、懸念されるところです。

このような状況にあるため、わが国の肺ガン死亡は当分は年々増えつづけ、近年では胃ガンを追い越して、ガン死亡の第一位を占めるようになっていきます。一方、米英、北欧諸国などでは、一九六〇年代後半から国をあげて禁煙対策にとり組み、国民のたばこ離れをすすめました。その成果は最近の肺ガン死亡率の減少となって表われています。

このことから、肺ガン予防のためには、禁煙者本人の自覚と並んで国レベルでのたばこ離れを支援する環境づくり対策（たとえば、たばこの広告の禁止、たばこ税の値上げ、公共の場所や交通機関での喫煙規制など）が何よりも重要であることをここで強調しておきます。