

小児の家庭内 *Helicobacter pylori* 感染と分子疫学解析

新潟大学医学部細菌学教室

山 本 達 男

Molecular Epidemiology of Intrafamilial *Helicobacter pylori*
Infections in Childhood in Japan

Tatsuo YAMAMOTO

Department of Bacteriology,
Niigata University School of Medicine

Helicobacter pylori is an emerging gastric pathogen that intimately colonizes the gastric mucosa of both adults and children. Ribotyping analysis of three *H. pylori*-infected families revealed that intrafamilial infections occur among children and their parents in Japan. In one family, a boy and his parents were infected with a same *H. pylori* strain. In one other family, a boy and his father were infected with a same *H. pylori* strain, while the mother was infected with a distinct *H. pylori* strain. In the remaining family, a boy and his father, and his brother and his mother were respectively infected with two distinctly-different *H. pylori* strains. In addition, after eradication therapy, the boy was reinfected with the mother's (or brother's) strain. In those three infected families, all the parents (100%) and 50% of the children were infected with *H. pylori*.

Key words: *Helicobacter pylori*, intrafamilial infections, molecular epidemiology, ribotyping

ヘリコバクター・ピロリ, 家族内感染, 分子疫学, リボタイピング

は じ め に

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)¹⁾ は, 長さ 2.5~5.0 μm のグラム陰性のらせん菌で, 菌端に 4~6 本の鞭毛をもっていて (図 1), 40 $\mu\text{m/s}$ 以上のスピードで胃の粘液層の中や粘膜上皮の上を走り

回っている。ゲノム²⁾³⁾ のサイズは小さく, 1.6 メガ塩基対で大腸菌の 29~36% しかない。推定遺伝子数は約 1,500 個。微好気性細菌で, 空気中では生存できず, 低い酸素分圧 (10%) 下で増殖する。胃酸を中和する強いウレアーゼ活性をもつ。形態は不安定で, 変化しやすい。"Slipped-strand mispairing within repeats" 機

Reprint requests to: Tatsuo Yamamoto,
Department of Bacteriology, Niigata
University School of Medicine,
757 Ichibanchou, Asahimachidori, Niigata,
951-8510, Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通 1 番町 757
新潟大学医学部細菌学教室 山本達男

能をもち、蛋白のアミノ酸配列を容易に変化させて、多様な抗原性を現す²⁾。

ヘリコバクター・ピロリは1982年に分離培養され、1983年に報告された新興病原菌である(図2)。ヒトへの感染は深刻で、熱帯・亜熱帯の開発途上国では乳幼児期に大部分が感染してしまう。感染はその後数十年に亘って持続すると考えられている。先進国の場合には小児の感染は少なく、加齢とともに感染率が上昇する。世界の人口でいうと、感染率は約50%にも及ぶ⁴⁾。

家族が感染拡大で大きなコアーになってきたと考えられていて⁴⁾⁵⁾、先進国での高齢者の高い感染率は“birth cohort effect”であるらしい⁶⁾。

小児胃粘膜への感染

小腸から結腸の粘膜に感染する腸管病原性大腸菌(enteropathogenic *Escherichia coli*; EPEC)や腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic *E. coli*; EHEC または STEC) の場合には、注射器に似たタイプⅢ分泌機構をもっていて、自身の作った分泌蛋白を上皮細胞内

に注入してシグナルを発信し、細胞のシグナル伝達系と細胞骨格系を変化させ、特有の感染構造を形成していく⁷⁾。ヘリコバクター・ピロリの場合にもこのような感染機構が存在すると考えられている⁴⁾。小児の胃粘膜への感染でも intimate adherence と呼ばれる同様の感染構造(細菌と細胞膜との強固な結合)が観察された(図3)。

家族内感染

英国で家族内感染の分子疫学調査がなされている⁵⁾。本研究では我が国の3感染家族(図4)についてリボタイピング法⁸⁾による分子疫学解析を行った。

家族1の場合、患者は5歳男児で、診断は汎慢性萎縮性胃炎、蛋白漏出性胃症、ヘリコバクター・ピロリ感染者であった。この男児の家族を調べた結果、両親ともヘリコバクター・ピロリ感染者であった。胃粘膜からヘリコバクター・ピロリを分離し、染色体DNAを得た後、*Hind*Ⅲで切断してリボタイピング解析を行った。この結果3菌株で同一の解析パターンが得られ(図5)、3人が同じ菌株の感染をうけていたことが分かった。

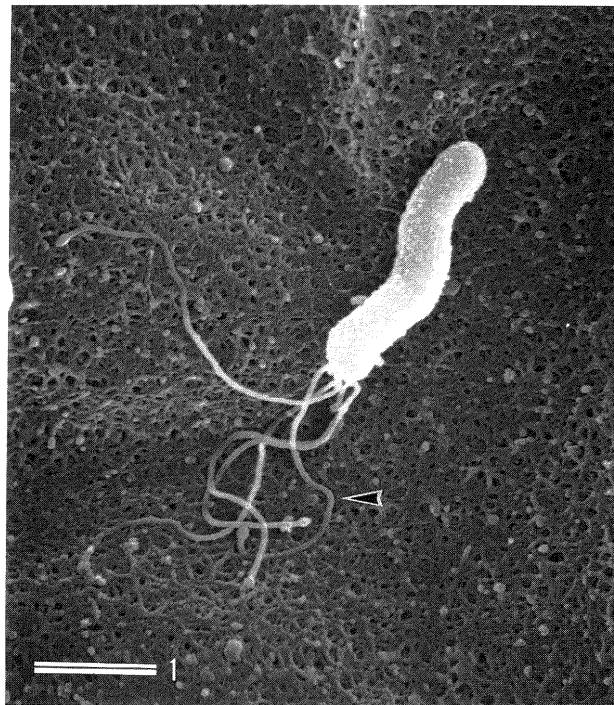


図1 寒天平板上で培養したヘリコバクター・ピロリの走査型電子顕微鏡像
矢印は鞭毛を示す。数字、μm。

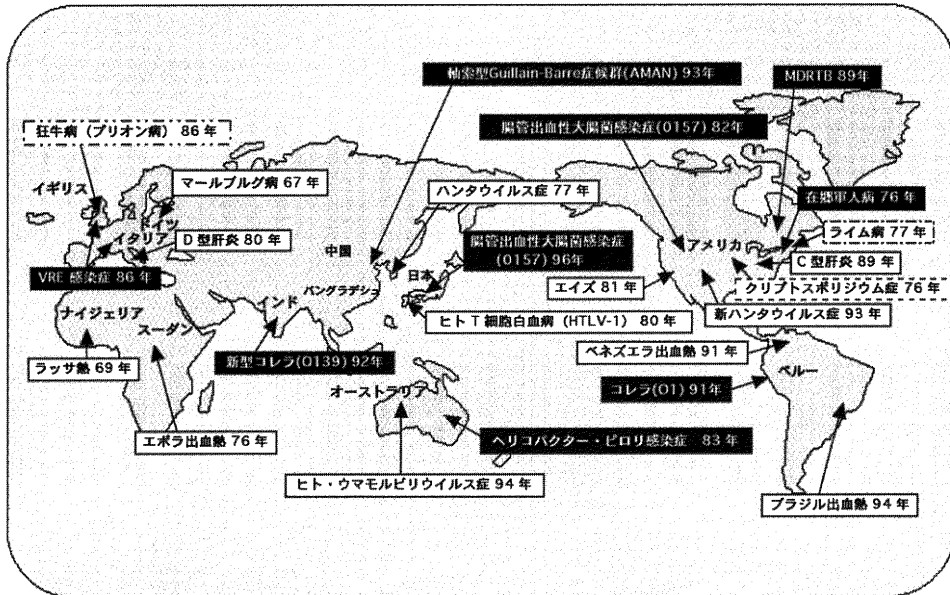


図2 新興・再興感染症 (いくつかの代表例)

黒地枠中の白抜き文字は細菌性感染症を、実線で囲んだものはウイルス感染症を、点線で囲んだものは原虫感染症を、1点鎖線で囲んだものはボレリア感染症を、そして2点鎖線で囲んだものは感染性蛋白による疾患を示す。数字は発見された年を示す。

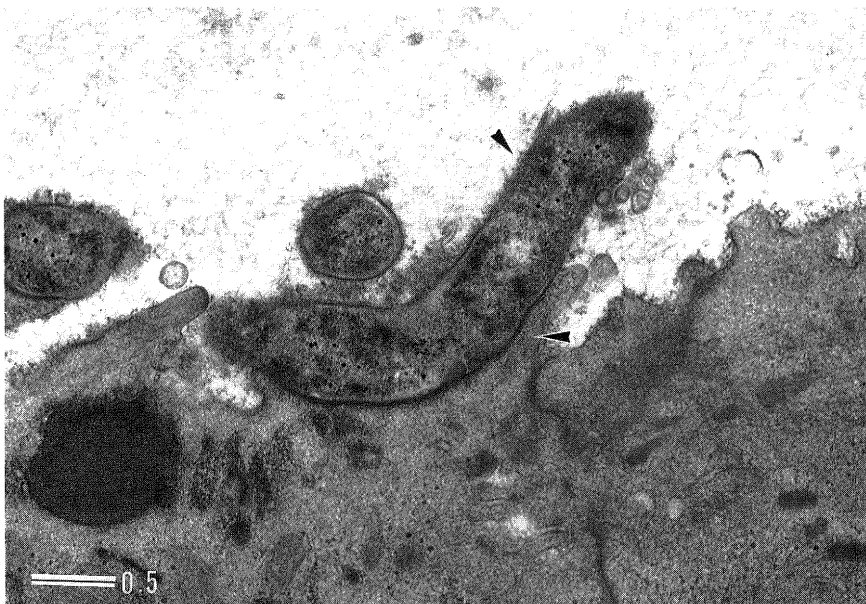


図3 小児から得た感染胃粘膜の透過型電子顕微鏡像

矢印は上皮細胞に粘着したヘリコバクター・ピロリと粘着によって出現した異常な膜構造 (感染構造) を示す。数字, μm.

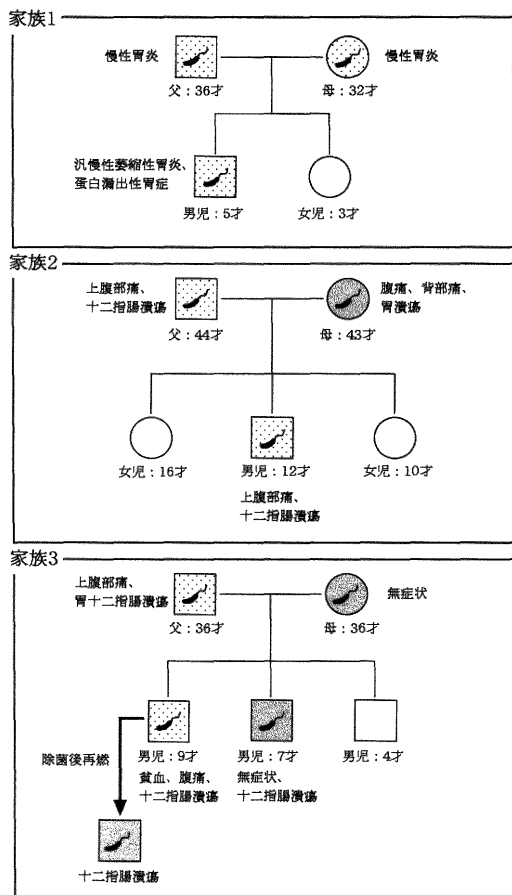


図4 ヘリコバクター・ピロリの家族内感染
四角は男性の胃を、丸は女性の胃を示す。中の小さな図はヘリコバクター・ピロリの感染があることを示す。それぞれの家族で、同じ図柄は同一菌株による感染を、異なった図柄は異なった菌株による感染を示す。

が同一汚染源から感染したか、もしくは両親の一方が感染した後に男児を含む残りの2人にうつした可能性が考えられた。

家族2では、患者は上腹部痛で発症した12歳男児で、診断は十二指腸潰瘍、ヘリコバクター・ピロリ感染者であった。この男児の家族を調べた結果、父親は十二指腸潰瘍、母親は胃潰瘍があり、ともにヘリコバクター・ピロリ感染者であった。この3人の菌株のDNA解析を行った結果、男児株と父親株が同じ解析パターンを示し、母親株は全く異なったパターンを示した。男児と父親は同一

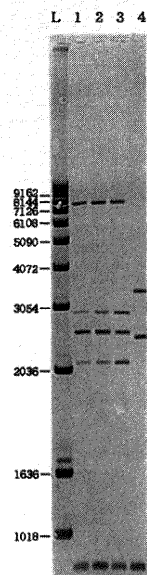


図5 家族1(図4)で得られたヘリコバクター・ピロリのリボタイピング解析

使用したDNA：lane L, 分子サイズマーカー(1 kb DNA ladder)；lane 1, 男児株；lane 2, 父親株；lane 3, 母親株；lane 4, 家族と関係のない菌株(対照)。

の汚染源から感染したか、もしくは父親が感染した後に男児にうつした可能性が考えられた。また母親は全く異なった汚染源から感染した可能性が考えられた。

家族3ではさらに重要な成績が得られた。患者は腹痛、貧血で発症した9歳男児で、診断は十二指腸潰瘍、ヘリコバクター・ピロリ感染者であった。この男児の家族を調べた結果、両親と弟1人がヘリコバクター・ピロリ感染者であった。4人の菌株のDNA解析を行った結果、男児と父親の菌株が同一株で、母親と弟の菌株が別の同一株であることが分かった。父親と9歳の男児は同一の汚染源から感染したか、もしくは父親が感染した後に9歳の男児にうつした可能性がある。同様に、母親と弟の場合にも、同一の汚染源から感染したか、もしくは母親が感染した後に弟にうつした可能性が考えられる。なお、9歳の男児に除菌治療を施行した結果、7週後の検査でヘリコバクター・ピロリ陰性になったが、36週後に再びヘリコバクター・ピロリ感染が認められた。DNA解析の結果、再燃した菌株は以前のものと異なっており、母親(と弟)の菌株と同一であることが分かった。この成績

は家族内感染の可能性を強く示唆するものである。

今回解析した3つの感染家族をまとめると、両親はすべて感染者(6/6, 100%)で、小児では50%(4/8)が感染者であった。一般に家族感染を考える場合、母親から小児への感染を考える傾向にある⁹⁾。しかし、今回の解析では、小児と父親が同一株であった例が3例で、小児と母親が同一株であった例は1例であった。

お わ り に

感染症の脅威と戦う為の戦略として、①世界的な感染症情報システムの確立、②感染症の研究と研修、③市民の協力、そして④国際的な連携の4つの項目があげられている¹⁰⁾。さらに分子疫学研究を進め、成績を正確に市民に伝えて、ヘリコバクター・ピロリがどのような形で広まっているのかを理解してもらい、市民の協力によって小児のそして我が国のヘリコバクター・ピロリ感染の制御を目指すことも重要である。

ヘリコバクター・ピロリの分子疫学に関する研究成果は種池郁恵, Oralak Serichantalergs, 張慧敏, 小原竜軌, 豊田茂, 清水俊明, 山城雄一郎との共同研究である。

参 考 文 献

- 1) Dunn, B.E., Cohen, H., and Blaser, M.J.: *Helicobacter pylori*. Clin. Microbiol. Rev., 10: 720~741, 1997.
- 2) Tomb, J.-F., White, O., Kerlavage, A.R., Clayton, R.A., Sutton, G.G., Fleischmann, R.D., Ketchum, K.A., Klenk, H.P., Gill, S., Dougherty, B.A., Nelson, K., Quackenbush, J., Zhou, L., Kirkness, E.F., Peterson, S., Loftus, B., Richardson, D., Dodson, R., Khalak, H.G., Glodek, A., Mukenny, K., Fitzgerald, L.M., Lee, N., Adams, M.D., Hickey, E.K., Berg, D.E., Gocayne, J.D., Utterback, T.R., Peterson, J.D., Kelley, J.M., Cotton, M.D., Weidman, J.M., Fujii, C., Bowman, C., Watthey, L., Wallin, E., Hayes, W.S., Borodovsky, M., Karp, P.D., Smith, H.O., Fraser, C.M., and Venter, J.C.: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature, 388: 539~547, 1997.
- 3) Alm, R.A., Ling, L.-S.L., Moir, D.T., King, B.L., Brown, E.D., Doig, P.C., Smith, D.R., Noonan, B., Guild, B.C., Dejonge, B.L., Carmel, G., Tummino, P.J., Caruso, A., Nickelsen, M.U., Mills, D.M., Lves, C., Gibson, R., Merberg, D., Mills, S.D., Jiang, Q., Taylor, D.E., Vovis G.F., and Trust, T.J.: Genome-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature, 397: 176~180, 1999.
- 4) Covacci, A. Telford, J.L., Giudice, G.D. Parsonnet, J., and Rappuoli, R.: *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. Science, 284: 1328~1333, 1999.
- 5) Bamford, K.B., Bickley, J., Collins, J.S.A., Johnston, B.T., Potts, S., Boston, V., Owen, R.J., and Sloan, J.M.: *Helicobacter pylori*: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. Gut, 34: 1348~1350, 1993.
- 6) Smith, K., and Parsonnet, J.: *Helicobacter pylori*. In Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control, Evans, A.S. and Brachman, P.S. eds., pp. 337~353, Plenum, New York, 1998.
- 7) Finlay, B.B., and Cossart, P.: Exploitation of mammalian host cell functions by bacterial pathogens. Science, 276: 718~725, 1997.
- 8) Tee, W.: Ribosomal RNA gene restriction pattern analysis (ribotyping) of *H. pylori*. In Methods in Molecular Medicine-*Helicobacter pylori* Protocols, Clayton, C.L., and Mobley, H.L.T. eds., pp. 89~98, Humana Press, New Jersey, 1997.
- 9) Rothenbacher, D., Bode, G., Berg, G., Knayer, U., Gonser, T., Adler, G., and Brenner, H.: *Helicobacter pylori* among preschool children and their parents: evidence of parent-child transmission. J. Infect. Dis., 179: 398~402, 1999.
- 10) Gore, A.: Emerging infections threaten national and global security. ASM News, 62: 448~449, 1996.