

Helicobacter pylori 感染症の診断と疫学的研究

日本歯科大学新潟歯学部内科学教室

柴崎 浩一・相川 啓子・豊島 宗厚・曾我 憲二

同 中央検査科

菅原 芳秋・中栄 正隆

新潟大学医学部第三内科学教室

望月 剛・朝倉 均

同 衛生学教室

山本 正治

Clinical Diagnosis and Epidemiological Study
of *Helicobacter pylori* Infection

Koichi SHIBASAKI, Keiko AIKAWA, Muneatsu TOSHIMA and Kenji SOGA

*Department of Internal Medicine, School of Dentistry at Niigata,
The Nippon Dental University*

Yoshiaki SUGAHARA and Masataka NAKAE

*Department of Clinical Laboratory, School of Dentistry at Niigata,
The Nippon Dental University*

Takeshi MOCHIZUKI and Hitoshi ASAKURA

*Third Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine*

Masaharu YAMAMOTO

*Department of Hygiene,
Niigata University School of Medicine*

It has been recognized that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) correlates well with chronic gastritis, peptic ulcer disease, and gastric cancer.

Reprint requests to: Koichi SHIBASAKI,
Department of Internal Medicine,
School of Dentistry at Niigata,
The Nippon Dental University,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市浜浦町1-8
日本歯科大学新潟歯学部内科学教室
柴崎 浩一

Although the mode of transmission is still not clearly understood, current evidence supports fecal-oral and oral-oral transmission.

Several methods were developed for diagnosis of *H. pylori* infection. Among 39 biopsy samples, 35 (90%) were positive by PCR, and 73%, 71%, 69% were also positive by culture, CLO-test, ^{13}C -UBT, respectively. The concordance rate (diagnostic accuracy) between culture and PCR, CLO-test, ^{13}C -UBT, serum anti *H. pylori* IgG antibody were 82%, 85%, 89%, 90%, respectively. *H. pylori* could not isolated from dental plaque, but 9 of 28 patients (32%) were positive by PCR. The prevalence of *H. pylori* infection in Niigata was investigated by serum anti *H. pylori* IgG antibody. Seven percent of children under 10 years old was infected, and, after age 10, the prevalence increased with age (30% in 10~19, 39% in 20~29, 67% in 30~39, 78% in 40~49, 77% in 50~59, 79% in 60~69, 87% in after age 70). The prevalence in dentists was high in 20's male, and 30's female. The successful eradication of *H. pylori* greatly reduces the incidence of ulcer recurrence. We have used dual (PPI+AMPC) and triple (PPI+AMPC+MNZ) therapy, and eradication rates ranged from 97~100%. In 78 strains, resistance to metronidazole was detected in 11 strains (14%), while four stains were resistant to clarithromycin and none to amoxicillin.

Key words: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ^{13}C -UBT, dental plaque, anti *H. pylori* IgG antibody, eradication

ヘリコバクター・ピロリ, ^{13}C -尿素呼気試験, 歯垢, 抗 *H. pylori* IgG 抗体, 除菌

緒 言

長い間、『胃の中に常在菌は存在しない』と信じられてきたが、19世紀後半頃からラセン菌が存在するとの報告が散見されるようになってきた。しかし、胃内は強い酸性を示すことから単なる通過菌かスピロヘータなどの細菌であろうと考えられ、常在菌としては全く問題視されなかった。とくに、1954年アメリカの高名な病理学者 Palmer¹⁾ が1,000個を超す胃生検材料を検索し、ラセン菌を全く証明出来なかったと報告したことから『胃内に細菌は存在しない』との考え方が定着していた。

Helicobacter pylori (以下、*H. pylori* と略す) は1983年、Warren と Marshall²⁾ により胃炎患者の胃生検材料から分離・培養された、グラム陰性のラセン型短桿菌である。本菌は長さ3~5 μm 、幅0.5 μm で、先端に球状の“bulb”を有する数本の有鞭毛を持ち、胃前庭部から胃体部の大弯側にかけての粘液層に生息する。その特徴は、強いウレアーゼ活性を有することであり、尿素を分解してアンモニアを産生し、胃粘膜傷害を引き起こすとともに、胃液を中和することによって胃粘膜内に生息が可能である。

H. pylori は慢性胃炎、消化性潰瘍、胃の MALT

リンパ腫などと密接な関連を有することが明らかになり、最近では胃癌との関連でも注目されている³⁾⁻⁶⁾。さらに、その後の研究では好中球浸潤を特徴とする活動性胃炎や十二指腸潰瘍患者の除菌例では、炎症の軽減や潰瘍再発率の劇的な低下がみられることから、感染症の立場からも除菌療法が大きくクローズアップされている⁷⁾⁸⁾。

本稿では、*H. pylori* 感染の診断、とくに細菌培養法、 ^{13}C -呼気テスト (^{13}C -UBT)、PCR 法による遺伝子診断などを含めた各種診断法の比較検討を行うとともに、血中抗 *H. pylori* IgG 抗体の陽性率からみた新潟県における感染の実態について報告する。さらに、PCR 法による歯垢中の *H. pylori* の検出結果、ならびに除菌後の潰瘍の再発率についても言及したい。

1. *H. pylori* の感染経路

H. pylori の正確な感染経路については未だ十分に解明されていないが、経口摂取により胃炎が生じることが明らかであり、*H. pylori* が生息できるのは胃粘膜だけであることから経口感染が最も重要な感染経路であることに異論はない。事実、上・下水道の普及状況と *H. pylori* 感染率との間に相関があることも疫学的に明らかにされており、一時は内視鏡検査を介した感染も

社会的問題になった。また、著者ら⁹⁾は上部消化器症状を呈する28例の歯垢について PCR 法で9例(32%)に H. pylori を検出したことから歯垢を介した感染の可能性を提唱している。

さらに、人から人への感染について、Suzuki ら¹⁰⁾は、結婚後30年以上を経過した43組の夫婦を調査した結果、夫婦ともに H. pylori が陰性であった例は10組、片方が陽性であったものは20組、夫婦ともに陽性であったものは13組で、そのうち1組だけが同じ strain の H. pylori であったことから、夫婦間などの成人では人から人への感染は極めて少ないと報告している。

2. H. pylori 感染の診断

H. pylori 感染の診断法には、① 胃内視鏡検査を用いる方法として細菌培養法、病理組織学的診断法、迅速ウレアーゼ試験 (CLO テスト)、PCR 法による遺伝子診断法、フェノールレッド色素内視鏡法などがあり、② 胃内視鏡検査を用いない方法には血清学的診断法として血中抗 H. pylori IgG 抗体を測定する方法と ¹³C-尿素呼吸試験がある。以下に代表的な検査法について述べる。

1) 胃内視鏡検査を用いる方法

① 細菌培養法

H. pylori の培養は採取した生検材料を特殊培地に塗抹し、37℃、微好気条件 (5%O₂, 10%CO₂, 85%N₂) で5日間培養を行う。培地上に形成されたコロニーを採取し、顕微鏡下に形態を観察するとともに、Christensen 尿素培地を用いて同定し、各種染色を行う。

② 病理組織学的診断法

Hematoxyline-Eosin 染色法、Warthin Starry の鍍銀染色法、Giemsa 染色法、太田固定法、免疫組織化学法などがあるが、慣れてくると Hematoxyline-Eosin 染色でも十分観察が可能である。

③ 迅速ウレアーゼ試験 (CLOテスト)

寒天ゲル内に採取した胃生検材料を入れ、37℃でインキュベートすると、H. pylori が存在する場合には20分程度で寒天の色調が赤変する。極めて迅速かつ簡便に H. pylori の存在が確認できるため、日常検査として有用である。現在ではさらに感度・特異度の高い検査法が導入されている。正式には2時間後または24時間後に寒天の色調が赤変した場合を陽性と判定する。

④ PCR 法を用いた遺伝子診断法

生検材料を RNase, Protein K を含む緩衝液中で incubate し、フェノール・クロロホルム抽出を行い、エタノール沈澱法で DNA を抽出した後、H. pylori

の遺伝子から決定したプライマーを用いて PCR 法を行う。高感度で死菌または H. pylori の遺伝子 DNA の断片だけでも検出可能である。プライマーは H. pylori の Urease A, B, C 遺伝子の一部から作製したものが用いられる。

⑤ フェノールレッド色素内視鏡法

胃内視鏡観察時に尿素を混じたフェノールレッド色素を胃粘膜に散布すると、H. pylori が存在する場合にはウレアーゼにより尿素が分解されてアンモニアとなり、局所の胃内 pH がアルカリ性となるため胃粘膜が赤く染色される。赤変した所から生検を行い、培養、CLOtest、PCR 法などを行う。

2) 胃内視鏡検査を用いない方法

① 血中抗 H. pylori IgG 抗体の測定

血中抗 H. pylori IgG 抗体の測定キットは数種類市販されているが、著者らは H. pylori 抗原が固相化された EIA キットである Helico-G「コクサイ」を使用している。操作手順は血清を201倍稀釈した後、抗原固相化プレートに分注し、酵素標識抗体を反応させた後、405 nm で吸光度を測定し、比色定量を行う。

② ¹³C-尿素呼吸試験 (¹³C-UBT)

¹³C を標識した尿素を経口投与すると、胃内の H. pylori が持つウレアーゼによって、尿素がアンモニアと ¹³CO₂ に分解される。¹³CO₂ は呼吸されて呼気中に排泄されるため、呼気を集めて ¹³CO₂ を質量分析計で測定する。具体的には4時間以上絶食させた後、¹³C-尿素 100 mg を 50 ml の滅菌水で溶解して投与する。著者らの成績では H. pylori 陽性群で、尿素服用10分後に 49.8±37.0 プロミリと最高値を示し、40分後まで徐々に低下するが陰性群ではいずれの時間においても低値を示すことから、20分後における Δ¹³C が6プロミリ以上を陽性と判定している (図1)。

3. 各種検査法別にみた H. pylori の検出率 (図2)

上部消化器症状を有する39名の患者の胃粘膜生検材料を用いて、各種検査法別に H. pylori の検出率をみると、PCR 法が90%と最も高い検出率を示し、次いで、培養法73%、CLO テスト71%、¹³C-UBT 69%の順であった。

次に、胃粘膜培養法を golden standard とした時の各種検査法の感度・特異度・正診率をみると、感度は PCR 法と血清 IgG 抗体が100%、特異度は CLO テスト 100%、¹³C-UBT 92%、正診率は血清 IgG 抗体 90%、

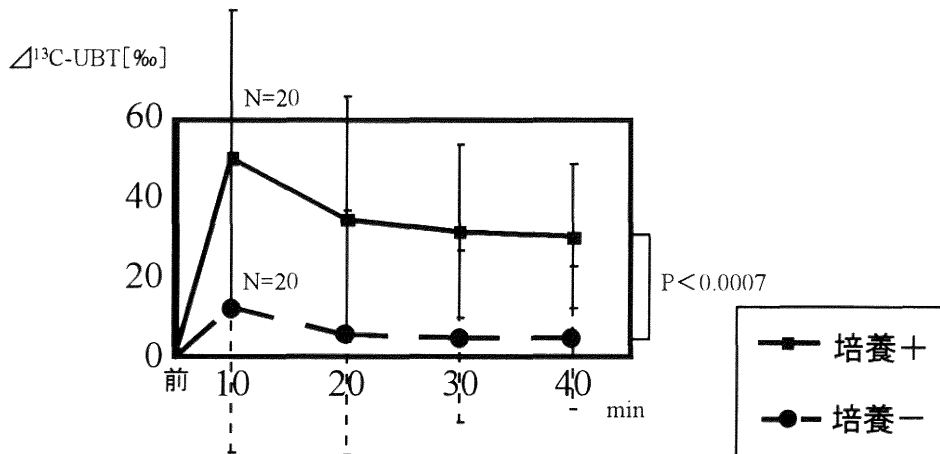


図1 胃粘膜培養法による H.P. の有無と $^{13}\text{C-UBT}$ の関係

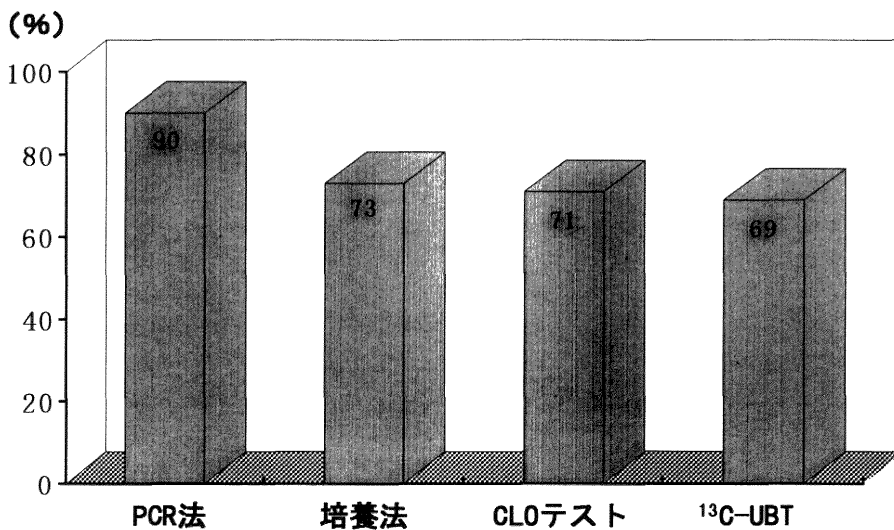


図2 各種検査法別にみた H. pylori の検出率 (胃粘膜生検材料)

$^{13}\text{C-UBT}$ 89%, CLO テスト 85%, PCR 法 82%の順であった。

4. H. pylori の疫学的研究

1) 新潟県における H. pylori 感染の実態 (図3)

新潟県某町の住民1,059人(男443人,女616人)について血中の抗 H. pylori IgG 抗体を測定し,年代別の抗体保有状況を調査した。その結果,10歳未満で7%,

10歳代で30%, 20歳代で39%, 30歳代で67%, 40歳代で78%, 50歳代で77%, 60歳代で79%, 70歳以降では87%が陽性を示した。とくに,30歳代からの感染率の急上昇は諸家の報告と一致する成績であった¹¹⁾。また,年齢別にみた男女別の陽性率では10歳未満で男児11%,女児0%,30歳代で男82%,女50%といずれも男性で高率であった。しかし,全体では男性・女性ともに73%で性差はみられなかった。

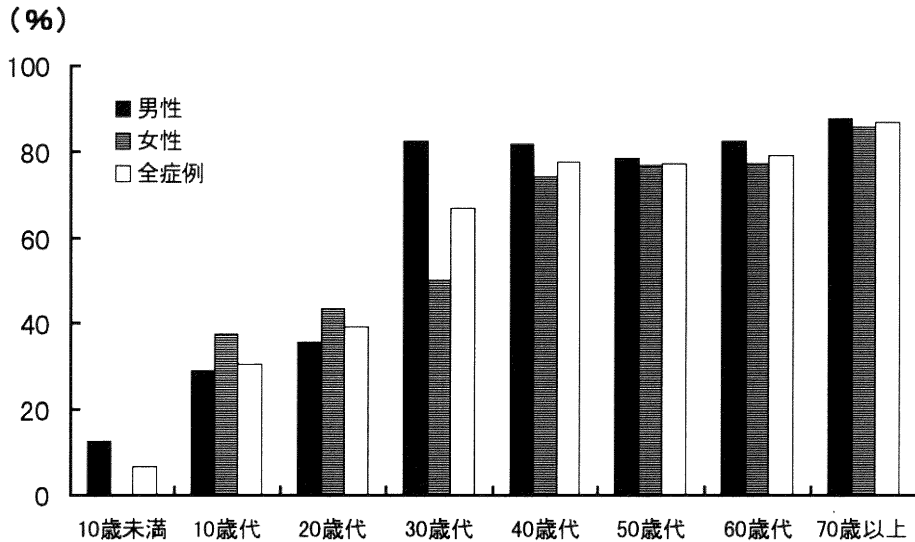


図3 年齢別 H. pylori IgG 抗体陽性率

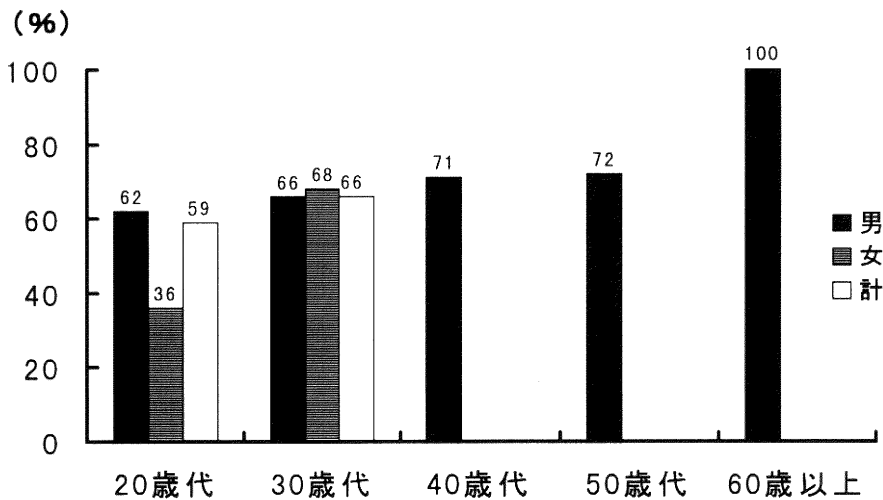


図4 歯科医師における抗 H. pylori IgG 抗体陽性率

2) 歯科医師における H. pylori 感染の実態

(図4)

本学に勤務する20歳代から60歳代までの男498人、女45人の計543人の歯科医師について抗 H. pylori IgG 抗体を測定した結果、男では20歳代62%、30歳代66%、40歳代71%、50歳代72%、60歳以上100%。女では20歳代36%、30歳代68%であった。

一方、勤続年数別に抗 H. pylori IgG 抗体の陽性率

をみると、1年から5年までは男63%、女42%、6～10年までは男61%、女57%、11～15年までは男59%、女90%であり、男女間に有意の差はみられなかった。また、勤続16年以降は男だけで、82%以上が抗体陽性であった。

5. 消化性潰瘍と H. pylori の除菌

H. pylori 陽性の消化性潰瘍患者では、除菌を行うと明らかに潰瘍の再発が少ないことが報告されており、

1994年2月, NIH から『消化性潰瘍は初発・再発を問わず, 胃酸分泌抑制剤と抗菌剤を併用して治療すべきである』との勧告¹²⁾が出されて以来, 世界中で除菌が行われるようになり, 我が国においても日本消化器病学会を中心に標準的な除菌法が検討されている. 現在まで単独の薬剤で十分な効果を認めるものはなく多剤併用が主流である. 欧米の成績では, プロトンポンプインヒビター, クラリスロマイシン, チニダゾールの3者併用(OCT)療法では1週間の投与で95%, プロトンポンプインヒビター, アモキシシリン, クラリスロマイシンの3者併用(OAC)療法でも1週間投与で84~96%と高い除菌効果が報告されている. 著者らも1995年1月から1996年2月まではオメプラゾール, アモキシシリン, メトロニダゾールのOAM療法を, 1996年2月からはランソプラゾールとアモキシシリンのOA療法を試みており, いずれも2週間投与で97%から100%と満足できる除菌効果を得ている(表1).

6. H. pylori 除菌後の潰瘍再発率

除菌成功例における著者らの胃潰瘍再発率を表2に示した. 除菌8週後に39例中2例(5%)が再発したが, 1年後では15例中1例のみが再発したに過ぎなかった. Sungら¹³⁾も1年間の経過観察中, 除菌成功例ではわずか4.5%が再発したに過ぎないのに対し, 除菌不成功例では52.2%と半数の症例で再発が起こったと報告している.

7. 抗生剤に対する耐性菌の問題

広く除菌が行われるにつれ, 種々の薬剤に対する耐性が大きな問題となっている. とくにメトロニダゾールやクラリスロマイシンに対する耐性株の出現は世界的な問題である. Megraudら¹⁴⁾はヨーロッパ6か国における耐性株の出現率(MACH study)について報告しているが, それによれば511例中メトロニダゾール耐性株は25%, クラリスロマイシン耐性株は3%であった. 著者らの78株についての検討でも, メトロニダゾール耐性株は14%, クラリスロマイシン耐性株は5%であった. しかし, アモキシシリン耐性株は現在までの所, 見つからない(表3). 一方, クラリスロマイシン耐性株は年々増加傾向にあり, 除菌に際してはこれらの耐性株の出現に留意する必要がある.

各種抗生剤に対するMIC₉₀とrangeをみた著者らの成績を表4に示した. アモキシシリンやイミペネムは低いMICを示しているが, エリスロマイシン, メト

表1 H. pylori の除菌法

a) OCT 療法		
プロトンポンプ インヒビター		20 mg (od)
クラリスロマイシン		250 mg (bid)
チニダゾール		500 mg (bid)
(1週間投与で除菌率は95%)		
b) OAC 療法		
プロトンポンプ インヒビター		20 mg (od)
アモキシシリン		1,000 mg (bid)
クラリスロマイシン		250~500 mg (bid)
(1週間投与で除菌率は84~96%)		
c) OMC 療法		
プロトンポンプ インヒビター		20 mg (od)
メトロニダゾール		400 mg (bid)
クラリスロマイシン		250~500 mg (bid)
(1週間投与で除菌率は90~95%)		
(Lind, et al: 1996を一部改変)		
d) 日本歯科大学内科		
(OAM)		
オメプラゾール		20 mg (od)
アモキシシリン		1,500 mg (bid)
メトロニダゾール		500 mg (bid)
(2週間投与で除菌率は97%)		
(OA)		
ランソプラゾール		60 mg (od)
アモキシシリン		1,500 mg (bid)
(2週間投与で除菌率は100%)		

表2 除菌成功例の胃潰瘍再発率

8週	6か月	1年	1年半	2年半
2/39 (5%)	0/18	1/15 (7%)	0/3	0/2
(日歯大内科, 1997)				
		BTM 投与群*	オメプラゾール投与群	
Sung(1995)* (1年後)	4.5%	52.2%	(p<0.001)	

* Bithmus+TC+MNZ, 除菌率91%, 胃酸分泌抑制剤なし

* Sung¹³⁾より改変

表 3 MNZ, CAM, AMPC の耐性株の出現率 (%) の比較

国名	MNZ	CAM	AMPC
フランス	14	2	0
ドイツ	17	1	0
ノルウェー	42	0	0
スウェーデン	24	2	0
英国および アイルランド	25	5	0
計 (511 例)	25	3	0

(Megraud¹⁴) : MACH 2 Study より改変)

中栄・柴崎 (78株)	14	5	0
-------------	----	---	---

(日歯大内科, 1997)

表 4 H. pylori に対する薬剤感受性 ($\mu\text{g/ml}$)

drug	MIC ₉₀	range
AMPC	0.05	$\leq 0.013-0.20$
CAM	3.13	$\leq 0.013->3.13$
EM	>200	$\leq 0.78->200$
MNZ	25	$\leq 0.05-25$
Lansoprazole	3.13	$\leq 0.1-6.25$
Omeprazole	25	$\leq 0.1-25$
Famotidine	>50	$1.56->50$
OFLX	6.25	$0.20->50$
CCL	0.78	$\leq 0.025->0.78$
MINO	0.39	$\leq 0.025->0.39$
IPM	0.006	$0.0015-0.013$

ロニダゾール, オフロキサシンなどは高い MIC を示し, 耐性株が多いことが窺える。一方, ランソプラゾールはオメプラゾールやファモチジンなどに比し, 高い感受性を示していることは, オメプラゾールからランソプラゾール 60 mg 投与に切替え, 良好な除菌効果をあげている著者らの成績を裏づけるものである。また, クラリスロマイシンに対する MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で良好な感受性を示していた。

9. 考 案

H. pylori 感染は確実に診断されるようになったが, 感染経路の詳細については不明点が多い。経口感染であることに異論はないが, それを確実に証明した報告はない。Thomas らは幼児の糞便から H. pylori の培養

に成功したと報告し, 糞便-経口感染の可能性を示唆した。また, PCR 法により歯垢からも H. pylori の DNA が検出されることから, 歯垢を介した感染の可能性も考えられるが, 歯垢から直接 H. pylori を分離・培養したとの確かな報告はない。口腔から検出された H. pylori は, 本来は口腔内には存在せず, 嘔吐などで胃から口腔内に逆流した結果とも考えられるが, その他, coccoid form の形態で潜伏している可能性も否定できない。H. pylori も培養条件や生活環境の変化に伴いラセン状から coccoid form に変化する。coccoid form は人工培地での培養が不可能であることから死滅した菌であると考えられていたが, 最近の研究によれば, 生命力は維持しており, 条件を整えば再び本来の形態に戻るとされている。著者らも種々検討しているが, 未だ培養には成功していない。

次に, 新潟県某町の住民および歯科医師における H. pylori 感染の実態を知るために, 血中抗 H. pylori IgG 抗体を測定した結果, 一般住民における H. pylori の感染率は諸家の報告に見られるように低年齢層では先進国並みの低率を, 40歳以降の中高齢層では発展途上国並の高い感染率を示し, 本邦特有のパターンを認めた。このことは世界大戦後まもなくの衛生環境の悪い時期に生まれた者と, それ以降の衛生環境が改善した後に生まれた者の間で感染率が明らかに異なることを示すものである。H. pylori の感染は先進国と発展途上国で明らかに差があり, 社会的・経済的な発展状況と相関し, その改善とともに減少するといわれている。また, 年齢別にみた男女別の陽性率では男性は女性に比し, より早い時期に H. pylori の感染を受けていることが証明された。また, 歯科医師における H. pylori の感染率を新潟県某町の結果と比較すると, 男では20歳代で歯科医師の感染率が有意に高く, 女では30歳代で高い傾向を認めた。勤続年数からみた感染の時期については, 男性では明らかな傾向はみられなかったが, 女性では勤続年数が長くなるほど感染率が高くなる傾向がみられた。

H. pylori の発見以来, 慢性胃炎や消化性潰瘍は感染症としての新しい局面を迎えている。事実, 除菌成功例では病理学的にも明らかな炎症の軽減を認め, 潰瘍再発率も著しく低下することが立証されており, NIH の勧告以来, 多くの施設で除菌が行われるようになった。今日, 除菌は臨床的に極めて重要な問題であるが, 慎重に行われるべきであり, 耐性菌の出現を考慮すれば, ただ徒に抗生剤の数や量を増やすことは厳に慎まなければならない。日本消化器病学会から示された H. pylori

の存在診断と除菌判定基準は、① 治療開始前は少なくとも2種類の検査法を用い、培養法を含む2種類の検査法が陽性であること、② 治療後の除菌判定は治療薬剤の中止後4週以降の時点で、培養法を含む少なくとも2種類の検査法を用い、すべての検査法が陰性であること、③ 治療中止後3～6か月以降の時点で¹³C-UBTを行うことが望ましい、④ 治療中止後6～12か月の時点で血清抗 *H. pylori* 抗体値の低下を証明することは除菌療法の成功を指示する可能性がある、であり、正確な存在診断と除菌判定を行い、より確実な方法により除菌を行うことが重要である。わが国の保険制度は、未だ *H. pylori* の除菌療法を認めていないが、難治性・再発性潰瘍など除菌が極めて有効な治療手段となる症例が存在することも事実である。一日も早く除菌療法が認可されることを切望する一方で、幾つかの大きな問題を危惧している。第1に、前述した耐性菌の問題である。日本消化器病学会が除菌に対して極めて慎重な態度を取っている最大の理由はここにあると思われる。とくに、使用頻度の高いクラリスロマイシンに対する耐性株の増加や、メトロニダゾールにおける難治性トリコモナス感染症の増加・肺癌の発生・耐性株の増加などは、今後の除菌療法に大きな影響を与えることが懸念される。除菌不成功例に対する薬剤の投与スケジュールの検討や、どのような患者が治療されるべきかなどについては、除菌適応者の慎重なスクリーニングが必要であり、除菌後6か月を過ぎる頃から出現する“胸やけ症状”を呈する逆流性食道炎¹⁵⁾の問題も大きな問題である。

おわりに

H. pylori が発見されて十数年、この間の研究の進歩は目覚ましく、病原性に関する研究や遺伝子の解析なども着実に成果をあげているが、いままでの細菌属に比べ類をみないほど多様に富んだ変異機序の解明は今後に残された大きな問題である。一方、胃癌との関連については極めて重要な研究課題であり、*H. pylori* 感染と胃炎、胃潰瘍そして胃癌との関連性などが解明されれば、除菌療法もこれまで以上に積極的に論議される必要がある。また、ワクチンの研究¹⁶⁾¹⁷⁾も進められており、組み換え型ウレアーゼBのサブユニットを抗原とした経口投与のワクチン開発も検討されており、今後の進展が期待される。

(本研究の一部は平成7年度新潟大学医学部研究助成金、ならびに平成7・8年度厚生科学研究費の援助を受けた。)

参考文献

- 1) Palmer, E.D.: Investigation of the gastric spirochaetes of the human. *Gastroenterology*, **27**: 218~220, 1954.
- 2) Warren, J.R. and Marshall, B.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, **1**: 1273~1275, 1983.
- 3) Kuipers, E.J., Uytterlinde, A.M. and Pena, A.S.: Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet*, **345**: 1525~1528, 1995.
- 4) 榊 信廣: *Helicobacter pylori* と消化器疾患; *Helicobacter pylori* 感染と消化性潰瘍の関連性に関する内視鏡的検討. *最新医学*, **50**: 1029~1035, 1995.
- 5) 工藤峰生, 片桐雅樹, 加藤元嗣, 武田宏司, 浅香正博: *Helicobacter pylori* をめぐって—消化性潰瘍. *Current therapy*, **14**: 1719~1723, 1996.
- 6) Henschel, E., Brandstaetter, G., Dragosics, B., Hirschl, A.M., Nemeč, H., Schuetze, K., Tauffer, M. and Wurzer, H.: Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.*, **328**: 308~312, 1993.
- 7) Kokkola, A., Valle, J., Haapiainen, R., Sipponen, P. and Kivilaakso, E.: *Helicobacter pylori* infection in young patients with gastric carcinoma. *Scand. J. Gastroenterol.*, **31**: 643~647, 1996.
- 8) Ciociola, A.A., Webb, D.D. and Turner, K.: Dual and triple therapy regimens of antisecretory agents and antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*: An overview. *Scand. J. Gastroenterol.*, **31**: 643~647, 1996.
- 9) 小野 徹, 柴崎浩一: *Helicobacter pylori* 感染症に関する臨床的研究—歯科的観点からの検討—. *日本口腔科学会雑誌*, **46**: 256~269, 1997.
- 10) Suzuki, J., Kataoka, A., Tsuchida, T., Takeda, M., Ueda, N., Kanamaru, C., Kobayashi, I., Mine, T. and Fujita, T.: RFLP analysis of transmission of *Helicobacter pylori* in spouses. *Gastroenterology*, **112**: A302, 1997.

- 11) **Asaka, M., Kimura, T., Kudo, M., Takeda, H., Mitani, S., Miyazaki, T., Miki, M. and Graham, D.**: Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology*, **102**: 760~766, 1992.
 - 12) **NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease.**: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *J.A.M.A.*, **272**: 65~69, 1994.
 - 13) **Sung, J.J.Y., Chung, S.C.S., Ling, T.K.W., Yung, M.Y., Leung, V.K.S., Ng, E.K.W., Li, M.K.K., Cheng, A.F.B. and Li, A.K.C.**: Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N. Engl. J. Med.*, **332**: 139~142, 1995.
 - 14) **Megraud, F., Lehn, N., Lind, T., Bayerdoerffer, E., O'Morain, C., Spillr, R.C., Unge, P., Veldhuyzenvan Zanten, S., Wrangstadh, M. and Bruman, C-F.**: The MACH 2 study. *Helicobacter pylori* resistance to antimicrobial agents and its influence on clinical outcome. *Gastroenterology*, **112**: A216, 1997.
 - 15) **Labenz, J., Blum, A.L. Bayerdoerffer, E., Meining, A., Stolte, M. and Boersch, G.**: Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*, **112**: 1442~1447, 1997.
 - 16) **Michetti, P., Cortesy-Theulaz, I., Davin, C., Haas, R., Vaney, A-C., Heitz, M., Bille, J., Krahenbuhl, J-P., Saraga, E. and Blum, A.L.**: Immunization of BALB/c mice against *Helicobacter felis* infection with *Helicobacter pylori* urease. *Gastroenterology*, **107**: 1002~1011, 1994.
 - 17) **Cuenca, R., Blanchard, T.G., Czinn, S.J., Nedrud, J.G., Monath, T.P., Lee, C.K. and Redline, R.W.**: Therapeutic Immunization Against *Helicobacter mustelae* in Naturally Infected Ferrets. *Gastroenterology*, **110**: 1770~1775, 1996.
-