

[総 説]

ヒトに感染する *Helicobacter* 属菌について

林原絵美子

国立感染症研究所細菌第二部

(令和4年8月17日受付)

Helicobacter 属菌はヒト、犬、猫、豚、げっ歯類などの様々な動物や鳥類の消化管や肝臓などに感染するグラム陰性のらせん状桿菌である。感染する部位により大きく胃在位 *Helicobacter* 属菌種と腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種に分類される。ヒト胃に感染する主要な *Helicobacter* 属菌は *Helicobacter pylori* であり、胃がんや消化性潰瘍の原因菌として広く知られている。また、豚や猿の胃に感染する *Helicobacter suis* や犬猫の胃に感染する *Helicobacter heilmannii* もときにヒト胃に感染し、*H. pylori* と同様な胃疾患の原因となることが知られている。一方、腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種のうちヒトから分離されることが最も多いのは *Helicobacter cinaedi* であり、主に免疫不全患者の菌血症や蜂窩織炎などの原因菌として分離される。菌血症の原因菌としては他に、*Helicobacter fennelliae*, *Helicobacter canis*, *Helicobacter troglodytes* などの腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種が分離される。本稿では、特にヒトに感染する *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌種を中心に、自然宿主、培養法、感染病態、感染診断法、薬剤感受性、病原因子等について概説する。

Key words: *Helicobacter* 属菌, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter cinaedi*, *Helicobacter suis*, *Helicobacter heilmannii*, ハイルマニイ菌

はじめに

Helicobacter 属菌は2022年7月1日現在、49菌種存在しそのうち、16菌種は胃に感染する胃在位 *Helicobacter* 属菌種 (gastric *Helicobacter* species), 残りの33菌種は腸管や肝臓に感染する腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種 (enterohepatic *Helicobacter* species) である (図1)。代表的な *Helicobacter* 属菌種である *Helicobacter pylori* は、ヒト胃に感染し胃がんをはじめとする胃関連疾患の原因となる病原細菌である。Dr. Robin Warren と Dr. Barry Marshall により1982年に *H. pylori* の培養が成功しその存在や病原性が明らかにされたのち、多くの基礎及び臨床研究により感染分子機構に関わる重要な病原因子や関連する疾患が解明されてきた。一方、*H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属もヒトに感染し様々な病原性を示す。本稿では、胃在位 *Helicobacter* 属菌種と腸肝在位 *Helicobacter* 菌種に分けて、特にヒトに感染する菌種に着目して概説する。

1. 胃に感染する *Helicobacter* 属菌

1.1 ヒト胃に感染する *Helicobacter* 属菌の自然宿主、感染時期、感染率について

胃に感染する *Helicobacter* 属菌種は16菌種が含まれる。表1にはそれらの菌種の一覧と主な感染宿主、ヒト胃への感染の報告の有無を示した。*H. pylori* はヒト胃に感染する主要な *Helicobacter* 属菌であり、幼児期に感染し、積極的な

除菌治療を行わない限り、ヒト胃に感染し続ける。感染しても無症状であることが多いが、組織学的には胃炎を起こしており、長期間の慢性感染の結果、胃がん、胃 MALT リンパ腫、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などを引き起こす。*H. pylori* の感染率はアフリカ、南アメリカ大陸、西アジアで高く、オセアニア地域、西ヨーロッパ、北アメリカでは低い¹⁾。日本の *H. pylori* 感染率は年代で大きく異なり、1940年代以前に出生した年代では70%以上であるが、1950年代に出生した年代では約40%、20代以下では10%以下である²⁾。一方、*H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌もヒト胃に感染することが知られている。ヒト胃に感染する *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌種 (Non-*H. pylori Helicobacter* species : NHPH) には *H. suis*, *H. heilmannii*, *H. ailurogastricus*, *H. felis*, *H. bizzozeronii*, *H. salomonis* などの *Helicobacter* 属菌種が含まれる^{3,4)}。これらの NHPH のうち、*H. suis* は豚や猿の胃に感染する *Helicobacter* 属菌種であり、他の *H. heilmannii* などの NHPH は全て犬や猫の胃に感染する *Helicobacter* 属菌種である。日本ではヒト胃に感染する NHPH として *H. suis* が検出される場合が多く、次いで *H. heilmannii* やその類縁菌が検出される⁴⁾。NHPH 感染率は報告される地域により様々であるが、数%とする報告が多い³⁾。*H. pylori* 除菌後患者における NHPH 感染も報告されており⁵⁾、NHPH は *H. pylori* とは異なり成人でも感染する可能性が考えられている。

1.2 ヒト胃に感染する *Helicobacter* 属菌の感染診断法について

H. pylori の感染診断法は内視鏡検査を必要とする方法と内視鏡検査を必要としない方法に大別される。内視鏡検査を必要とする方法としては、胃生検組織から *H. pylori* を培養する方法や *H. pylori* の持つ強力なウレアーゼ活性を利用し

著者連絡先：〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1
国立感染症研究所細菌第二部
林原絵美子
E-mail: rimbara@niid.go.jp

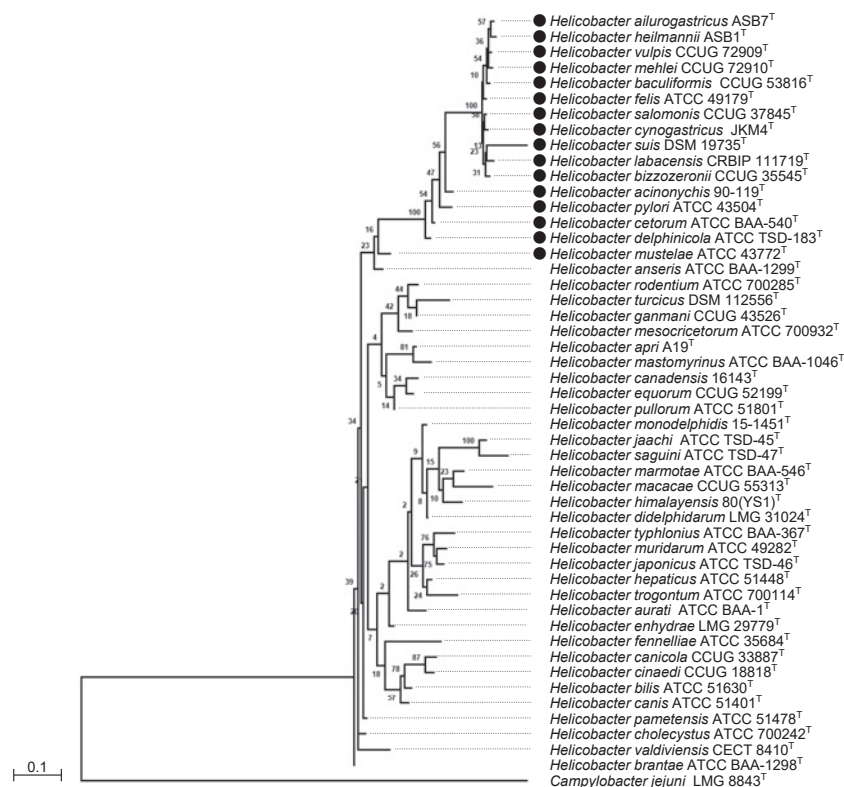


図1. *Helicobacter* 属菌種の16S rRNA 遺伝子配列に基づく系統樹

MAFFT 法⁴³⁾によりアライメント後、RAxML-NG⁴⁴⁾を用いて最尤法により系統樹を作成した。*Campylobacter jejuni*をOutgroupとして含む。数字はブートストラップ確率。スケールは部位ごとの塩基置換数を示す。●は胃に感染する*Helicobacter*属菌。

た迅速ウレアーゼ試験がある。また胃生検組織や胃液からPCR法により *H. pylori* を検出することもできる。一方、内視鏡検査を必要としない方法としては、呼気を用いて安定同位体で標識された尿素が *H. pylori* のウレアーゼ活性で分解されるのを呼気を用いて検出する尿素呼気試験や、血清や尿中の抗 *H. pylori* 抗体を検出する方法、あるいは、便中に排出された *H. pylori* 抗原をイムノクロマト法などにより検出する方法などが用いられる。これらの *H. pylori* 感染診断法のうち、血清中 *H. pylori* 抗体測定法、便中 *H. pylori* 抗原測定法では NHPH を検出することができない(表2)。*H. pylori* と NHPH は同属菌種ではあるが、抗原性が異なるためだと考えられる。また、尿素呼気試験や、迅速ウレアーゼ試験でも NHPH を検出することができない。ヒト胃に感染する NHPH は *H. pylori* と比べて感染菌数が少なく、*H. pylori* よりもウレアーゼ活性が弱いことにより、ウレアーゼ活性が検出限界以下となるためと考えられる。従って多くの NHPH 感染は積極的に感染を疑わない限り見逃されている可能性がある。NHPH の検出は現状は胃生検組織のギムザ染色あるいは胃生検組織から抽出したDNAを用いたPCR、あるいは培養法により検出できる。NHPH は *H. pylori* より少し大型でコルク抜き様の強いらせん構造をもつことから、胃生検組織のギムザ染色により *H. pylori* と区別することができる(図2)。PCRでは16S rRNAのNHPHと *H. pylori* を区別できる領域に設定したプライマーを用い、NHPHを検出

し、陽性だった場合には、*ureA* (ウレアーゼの構造遺伝子)あるいは *hsvA* (*H. suis* VacA-like autotransporter protein A: *H. suis* の保有する外膜タンパク質)の *H. suis* 特異的な領域を用いたPCRやPCR産物のDNAシーケンスにより菌種を予測する方法が用いられている⁴⁶⁾。*Helicobacter* 属菌は遺伝的多様性が高く、またNHPHには既知の菌種以外の菌種も存在している可能性があり、PCRによる菌種の正確な同定は困難である。NHPHは難培養菌であり、ヒト胃からのNHPHの培養はできなかったが、近年我々はNHPHを培養する系を確立し、培養した菌から菌種を正しく同定できるようになった⁶⁾。NHPH菌株を用いた薬剤感受性試験も行えるようになったことから、NHPHの除菌治療を考える際の有用な情報が得られる。一方内視鏡検査は侵襲性が高いことから、今後は内視鏡検査を必要とせずにNHPHの感染診断ができる方法の開発が進むことが期待される。

1.3 ヒト胃に感染する *Helicobacter* 属菌の培養法について

H. pylori は5%程度の馬脱繊維血あるいは羊脱繊維血を加えた寒天培地(Brucella agar, Muller Hintonなど)で増殖する。血液の代わりに10%程度の牛胎児血清(Fetal bovine serum; FBS)を加えて培養することもでき、液体培地で培養する場合にはFBSを用いる。培養は微好気条件(酸素5%程度、炭酸ガス10%程度)、37度、高湿度環境で行い、市販の微好気ガスパックを用いることもできる。胃生検組織か

表 1. 胃に感染する *Helicobacter* 属菌種

菌種名	主な感染宿主	ヒト胃への感染と病原性の証明
<i>Helicobacter acinonychis</i>	チーター, ライオン	
<i>Helicobacter ailurogastricus</i>	猫	○
<i>Helicobacter baculiformis</i>	猫	
<i>Helicobacter bizzozeronii</i>	犬, 猫	△
<i>Helicobacter cetorum</i>	イルカ, クジラ	?
<i>Helicobacter cynogastricus</i>	犬	
<i>Helicobacter delphinicola</i>	イルカ	
<i>Helicobacter felis</i>	猫, 犬	△
<i>Helicobacter heilmannii</i>	猫, 犬	○
<i>Helicobacter labacensis</i>	キツネ	
<i>Helicobacter mehlei</i>	キツネ	
<i>Helicobacter mustelae</i>	フェレット	
<i>Helicobacter pylori</i>	ヒト	●
<i>Helicobacter salomonis</i>	猫, 犬	?
<i>Helicobacter suis</i>	豚, 猿	◎
<i>Helicobacter vulpis</i>	キツネ	

●：胃がんなど様々な胃疾患の原因となる主要な *Helicobacter* 属菌種

◎：近年、コッホの原則に沿い、ヒト胃疾患の原因となることが証明された。日本では *H. pylori* の次にヒト胃から多く検出される。

○：コッホの原則に沿った証明はまだであるが、日本では *H. suis* の次に多くヒト胃から検出される。

△：培養でヒト胃から検出された報告はあるが、症例数は少ない。

？：PCR で検出されたとする報告がある。

表 2. *H. pylori* と NHPH の感染診断法

<i>H. pylori</i> の感染診断法	NHPH の検出
内視鏡検査を必要とする方法	
培養法	△
迅速ウレアーゼ試験	×
鏡検法	○
PCR 法	○
内視鏡検査を必要としない方法	
尿素呼吸試験	×
血清中抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定法	×
尿中抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定法	?
便中 <i>H. pylori</i> 抗原測定法	×

NHPH：Non-*H. pylori* *Helicobacter*。ピロリ菌以外の *Helicobacter* 属菌

○：検出できる

△：検出できるが感度が悪く時間がかかる。

×：陰性であることが多く検出できない。

？：不明。

らの *H. pylori* の培養には上記の血液寒天培地に *H. pylori* 以外の菌の発育を抑える選択剤（バンコマイシン、トリメトプリム、ポリミキシン B、アムホテリシン B などの抗菌薬の組み合わせ）を加えた培地を用いる。さらに発色剤を加えた *H. pylori* 選択分離培地も販売されている。胃生検組織からの *H. pylori* の培養は通常 3-5 日程度でコロニーが形成されるが、7-10 日程度かかる場合もある。*H. pylori* は寒天培地の方が液体培地より増殖が良いため、得られたコロニーは血液寒天培地に継代することにより増菌するのが望ましい。*H. pylori* の保存は 20% 程度のグリセロールを含むブルセラ培地に懸濁し、-80 度で保存する。

一方 NHPH のうち、*H. bizzozeronii* や *H. felis* などの NHPH は上記の *H. pylori* と同じような条件で培養することができる。しかし、*H. suis* や *H. heilmannii* などのヒト胃に感染する主要な NHPH は *H. pylori* と同じ条件では培養できない。NHPH は FBS 20%、Vitox（様々な発育補助因子を含む。Oxoid 社製）、HCl 0.05% を添加した Brucella agar に選択剤を加えた培地を用いることにより培養できる⁶⁾。*H. pylori* とは異なり、*H. suis* や *H. heilmannii* などの NHPH は馬脱繊維血液などの血液を加えた培地ではほとんど増殖せず、20% 程度の血清を加えた培地でよく増殖する。また培地を濃塩酸で pH5 程度に調整する必要があり、中性の培地では *H. suis* や *H. heilmannii* などの NHPH は増殖しない。培養は *H. pylori* と同様な微好気条件で 37 度で高湿度条件で行う。市販のガスパックを用いた微好気環境では *H. pylori* とは異なり培養が難しい。本培養法を用いると、10 日から 14 日で *H. suis* や *H. heilmannii* のコロニーを観察できる。ただし、コロニーは *H. pylori* と比べて非常に小さい（図 3）。*H. pylori* とは異なり、*H. suis* や *H. heilmannii* などの NHPH は寒天培地より液体培地の方が増殖が良いため、増菌は液体培地により行う。液体培地での培養は二層培地で行う方が増殖が良いとされており、筆者もフラスコに培地を入れた二層培地を作成し、50 rpm 程度で振とう培養することにより増菌をしている。本稿で紹介した培養法でも分離がうまくいかない場合もあり、培地や培養条件に改良が必要であると考えられる。

1.4 ヒト胃に感染する *Helicobacter* 属菌の薬剤感受性と除菌治療について

日本では *H. pylori* の除菌はアモキシシリンとクラリスロマイシンに胃酸分泌抑制剤（カリウムイオン競合型アシッド

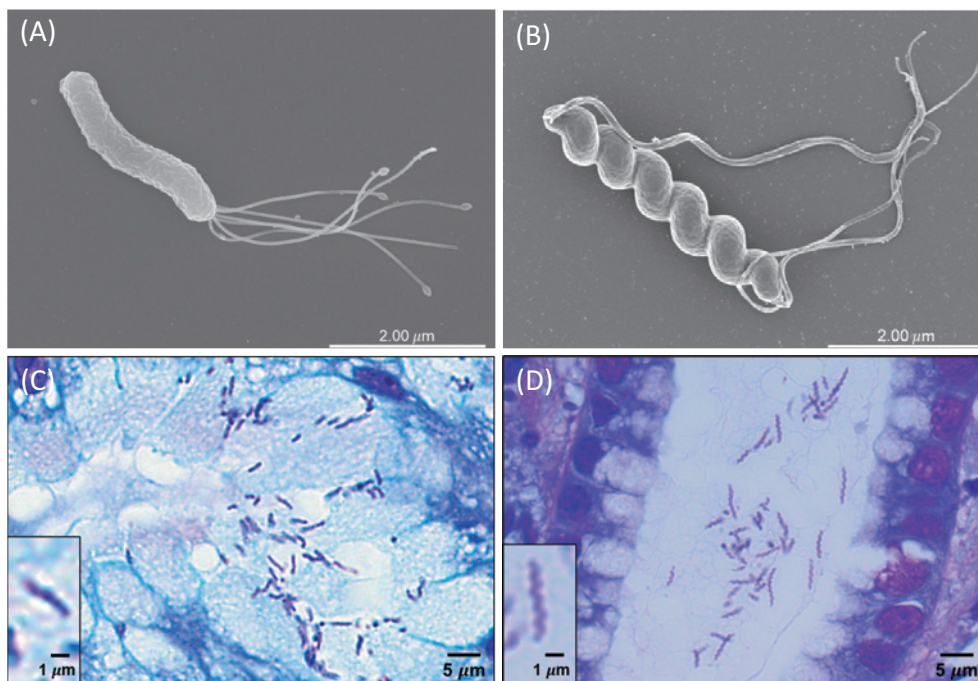


図2. *Helicobacter pylori* と *Helicobacter suis* の形態の比較

(A) *H. pylori* TS1903 株の電子顕微鏡像, (B) *H. suis* NHP19-4004 株の電子顕微鏡像, (C) *H. pylori* 感染胃粘膜のギムザ染色像 (信州大学・太田浩良教授より提供), (D) *H. suis* 感染胃粘膜のギムザ染色像 (Rimbara E et al. PNAS 2021 Fig. 2 より転載)

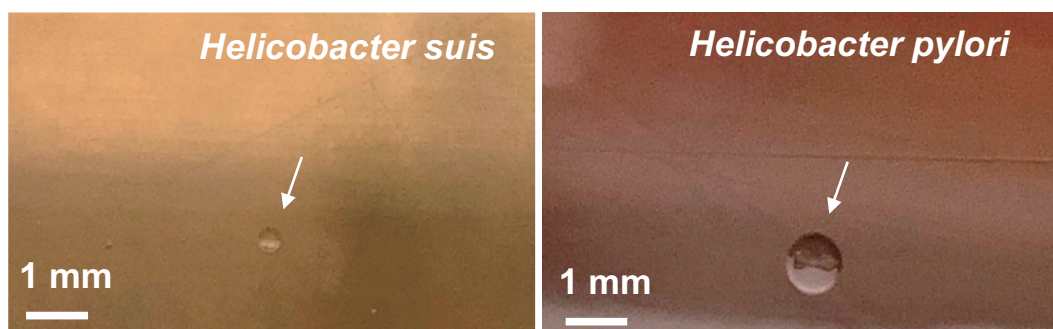


図3. 寒天培地上の *Helicobacter suis* と *Helicobacter pylori* のコロニー
Rimbara E et al. PNAS 2021 FigS1 より転載

ブロッカーであるボノブラザンあるいはプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールなど)を加えた3剤を1週間服用する3剤除菌治療が1次除菌治療法として保険適応となっている。1次除菌治療法により除菌ができなかった場合、あるいはクラリスロマイシン耐性 *H. pylori* である場合はクラリスロマイシンの代わりにメトロニダゾールを用いた除菌治療を行うことができる。日本ではクラリスロマイシンに耐性を示す *H. pylori* が30-40%であり、クラリスロマイシン耐性かどうかを事前に調べてから、除菌治療を行うことが望ましい⁷⁾。*H. pylori* はクラリスロマイシンなどのマクロライド系抗菌薬の標的部位である23S rRNAの点変異により薬剤耐性化する⁸⁾ことから、この点変異の有無を調べるだけで、薬剤感受性を測定しなくてもクラリスロマイシン耐性を予測することができる。プロトンポンプ阻害剤を用いる3剤除菌治療の

除菌成功率は、日本ではクラリスロマイシン耐性 *H. pylori* の存在のために7割程度であったが、胃酸分泌抑制剤のボノブラザンを除菌治療に用いることにより、除菌成功率が9割程度に高くなったことが多く報告されている⁹⁾。ボノブラザンは強力な胃酸分泌抑制作用をもち、速やかに胃内pHが上がりアモキシシリンなどの抗菌薬の有効性を高められるからと考えられる。興味深いことに、クラリスロマイシン耐性 *H. pylori* の場合は、アモキシシリンとクラリスロマイシンとボノブラザンの3剤を用いた場合の除菌成功率が76.2%であるのに対し、アモキシシリンとボノブラザンの2剤を用いた場合は92.3%と、クラリスロマイシンを使用することによりむしろ除菌成功率が有意に低くなることを報告している¹⁰⁾。そもそもクラリスロマイシン耐性 *H. pylori* であるのにクラリスロマイシンを使用する必要はないのであるが、抗菌薬使

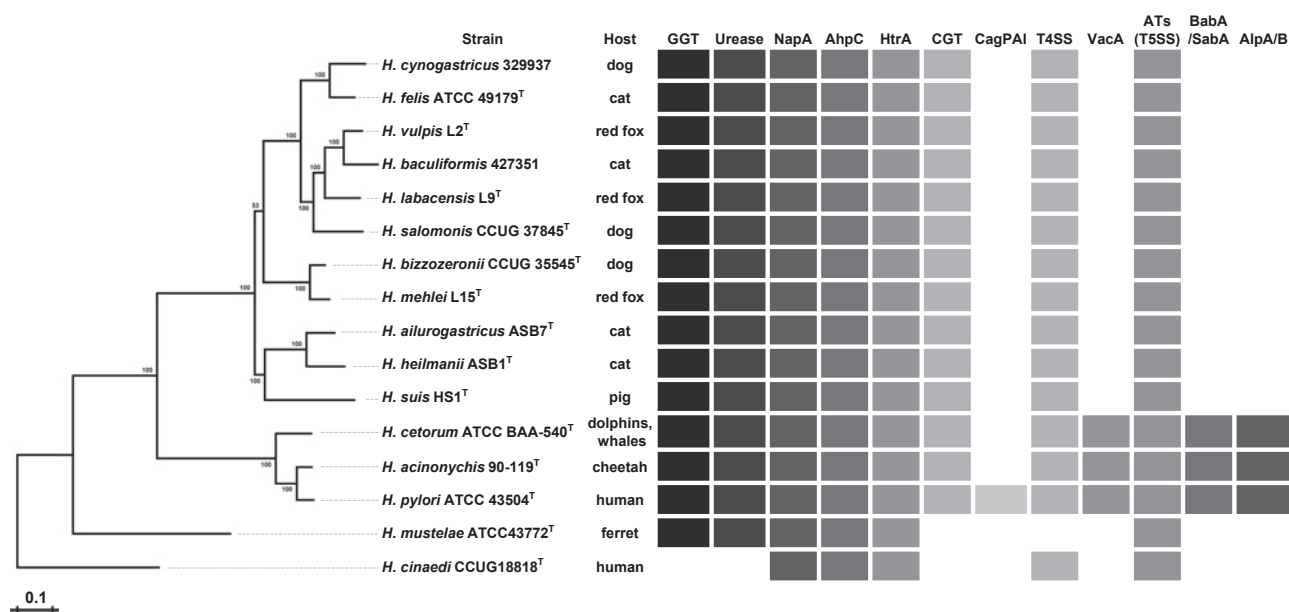


図4. 胃に感染する *Helicobacter* 属菌種の共通遺伝子を用いた系統樹と自然宿主、保有する主要な病原因子

roary⁴⁵⁾を用いて抽出した303個の共通遺伝子を元に、RAxML-NG⁴⁴⁾を用いて最尤法により系統樹を作成した。*H. cinaedi* CCUG18818株をOutgroupとして含む。数字はブートストラップ確率。スケールは部位ごとの塩基置換数を示す。

GGT: gamma-glutamyl transpeptidase, NapA: Neutrophil-activating protein, AhpC: alkyl hydroperoxide-reductase, HtrA: high temperature requirement A protease, CGT: cholesterol glycosyl-transferase, CagPAI: cytotoxin-associated gene pathogenicity island, T4SS: type IV secretion system, VacA: Vacuolating cytotoxin A, ATs: autotransporter proteins, T5SS: type V secretion system, BabA: Blood group antigen binding adhesin A, SabA: sialic acid binding adhesin, AlpA/B: adherence-associated lipoprotein A and B

用による薬剤耐性菌の出現や腸内細菌叢の乱れなどの影響を鑑みると、クラリスロマイシンに代わりメトロニダゾールを用いるという選択肢だけでなく、アモキシシリンのみを用いる方法も今後考慮されていく可能性がある。

一方NHPHの除菌治療は*H. pylori*と同様な3剤除菌治療により除菌できたとする報告が多い⁶⁾¹¹⁾。ヒト胃由来NHPHの薬剤感受性情報は培養ができなかったためこれまで不明であったが、近年、我々はドライプレートを用いたNHPHの薬剤感受性測定法を確立し、これまでに複数のヒト胃由来NHPH株の薬剤感受性を測定しているが、これまでにクラリスロマイシン耐性株は分離されていない(2022年7月現在。未発表データ)。ヒト胃由来NHPHは*in vitro*ではpH5程度の酸性条件でないと培養できず、また*H. pylori*と比べて増殖に時間がかかることから、薬剤感受性測定中に抗菌薬が分解されやすく、*H. pylori*と比べて薬剤感受性の指標である最小発育阻止濃度(MIC)が高くなる傾向がある。NHPHは除菌の必要性も含め今後議論されていくと考えられるが、MIC情報を元にブレイクポイントを設定する際には*in vitro*での*H. pylori*のMICとNHPHのMICが異なることを考慮する必要がある。

1.5 ヒト胃に感染する *Helicobacter* 属菌の病原因子について

*H. pylori*の病原因子は多くの研究がされており、病原因子としてCagPAI, VacA, GGT, NapA, HtrAなどが報告されている。図4には胃に感染する*Helicobacter*属菌の共通遺伝子を用いた系統樹と自然宿主、保有する主要な病原因子について示した。CagPAIはIV分泌装置をコードする遺

伝子群であり、エフェクター分子として宿主細胞内に注入されたCagAがチロシンリン酸化修飾を受けたのち、SHP-2との結合など様々な宿主細胞内分子との相互作用により、細胞障害を引き起こす病原因子であり、その作用は特に胃がん発症に寄与していることが示されている¹²⁾。また、VacAはV型分泌装置により分泌され、細胞に侵入したのち空胞化形成、ミトコンドリア障害を引き起こしアポトーシスを誘導する毒素である¹³⁾。GGT(γ-グルタミルトランスフェラーゼ)はグルタミンをグルタミン酸に変換する酵素であり、宿主細胞のグルタミンを枯渇させることによりアポトーシスを誘導する¹⁴⁾。NapAは感染部位に好中球やマクロファージを誘導する好中球活性化因子である¹⁵⁾。HtrAはセリンプロテアーゼであり、細胞間接着因子E-カドヘリンを切断する¹⁶⁾。さらに菌の接着に重要な因子(Adhesin)としてBabA, SabA, AlpA/Bなどが明らかになっている¹⁷⁾。また近年では、*H. pylori*が宿主のコレステロールを利用して産生するα-コレステリルグルコシド(α-cholesterylglucoside, αCAG)およびα-コレステリルホスファチジルグルコシド(α-cholesterylphosphatidylglucosides, αCPG)が宿主の自然免疫受容体MincleおよびDCARにそれぞれ認識され、T細胞を活性化し、胃炎を増強する作用があることが報告されている¹⁸⁾。*H. pylori*はこれらの病原因子により惹起される炎症性反応あるいは抗炎症性反応を調整することにより*H. pylori*の胃粘膜への定着と慢性感染が成立させ、幼児期から長期間、胃に感染し続けることにより様々な胃疾患の原因となる。

一方、*H. suis*や*H. heilmannii*などのヒト胃に感染するNHPHは*H. pylori*の持つ病原因子のうちCagPAIおよび

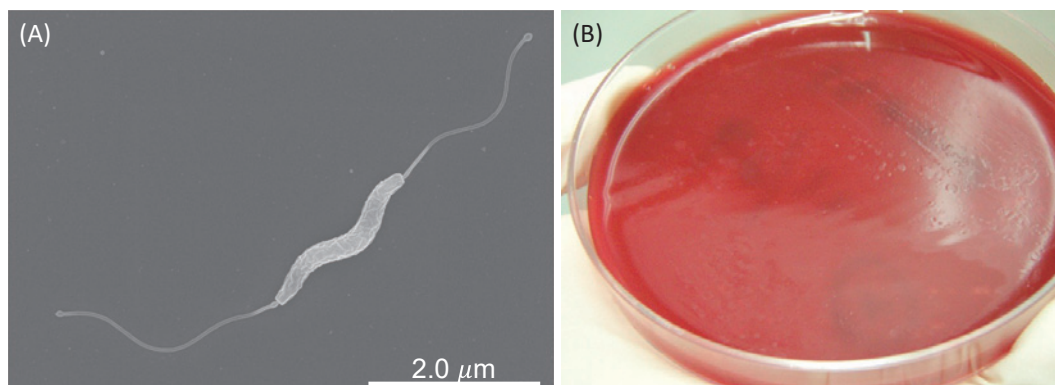


図5. *Helicobacter cinaedi* : 電子顕微鏡像 (A) と寒天培地上の集落 (B)
H. cinaedi は両極に1本ずつ鞭毛を保有するらせん状の桿菌。寒天培地上ではフィルム状に増殖する遊走性を示す。

VacA を保有しない(図4)。*H. pylori* の病原因子のうち、CagPAI と VacA は特に病態発症機構に主要な役割を果たす病原因子であるが、*H. pylori* 特有の病原因子であると考えられる。また、NHPH は BabA や SabA、AlpA/B などの接着因子も保有しない(図4)。一方、V型分泌装置は Autotransporter proteins (ATs) と呼ばれ、*H. pylori* は VacA 以外に3つの ATs を保有するが、*H. suis* はこれらの ATs と構造が類似する ATs を一つ保有する(図4)。*H. pylori* の VacA 以外の3つの ATs はそれぞれ感染成立や運動性に寄与していることが報告されており、*H. suis* の ATs についても感染成立への寄与が考えられることから、著者らのグループは *H. suis* vacA-like autotransporter protein (HsvA) と命名し、本たんぱく質の病態発症への寄与を解析中である。また、GGT、NapA、HtrA は NHPH も *H. pylori* と同様に保有する病原因子である(図4)。*H. pylori* の産生する胃炎誘導物質である α CAG や α CPG はコレステリルグルコシルトランスフェラーゼ (cholesterol- α -glucosyltransferase, CGT) により合成されるが、本酵素もすべてのヒト胃に感染する NHPH が保有する(図4)。

我々の分離したヒト由来 *H. suis* 株を用いたマウス感染実験では菌株によってリンパ球の集簇が認められる頻度に違いが認められる傾向があり、*H. suis* も *H. pylori* と同様、その遺伝的多様性による菌株間での病原性の違いがある可能性がある。*H. suis* には4つの可塑性領域 (Plasticity zone : PZ) PZ 領域が存在し、そのうち3つにIV形分泌装置をコードする遺伝子が存在する⁶⁾。*H. pylori* も CagPAI 以外に3つのIV型分泌装置を保有し、そのうち *tfs3* と *tfs4* 遺伝子群にコードされる2つのIV分泌装置は integrating conjugative elements (ICEs) 領域にコードされており、*H. pylori* の菌株間の病原性の違いに寄与していることが報告されている。*H. suis* には *tfs3* と構造が類似しているIV遺伝子群が存在することから、この遺伝子群は *H. pylori* と同様に *H. suis* の菌株間の病原性の違いに寄与しているかもしれない。

2. 腸管や肝臓に感染する *Helicobacter* 属菌

2.1 ヒトで検出される主な腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種と感染経路について

腸や肝臓に感染する腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種 (En-

terohepatic *Helicobacter* species) は33菌種を含む。ヒトから検出される最も多く検出される腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種は *Helicobacter cinaedi* である。*H. cinaedi* は両極に一本ずつ鞭毛をもつらせん状の桿菌(図5)で、1985年にヒトの腸管から初めて分離された菌種である¹⁹⁾。主に易感染患者の菌血症の患者の原因菌として血液や便から分離されるが、免疫が正常な者からの分離も報告されている²⁰⁾。また蜂窩織炎を併発するケースが多い。さらに *H. cinaedi* はマクロファージの泡沫化を介してアテローム性動脈硬化に寄与することが報告されている²¹⁾。実際、感染性腹部動脈瘤の原因菌として検出されることもあり²²⁾、血管病変の増悪に *H. cinaedi* が寄与している可能性が考えられる。*H. cinaedi* の他に *H. fennelliae*、*H. canis*、*H. troglodytis* などの腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種がヒトから侵襲性感染症(主に菌血症)の原因菌として分離されたことが報告されている^{23)~25)}。

腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種の感染経路については不明な点が多い。*H. cinaedi* は最初にヒトから分離された菌種として報告されたのち、サルや犬からの分離が報告されている²⁶⁾。一方、*H. cinaedi* や *H. fennelliae* はヒト-ヒト感染、院内感染の原因となる²³⁾。また、*H. cinaedi* による菌血症は腸管に生息する *H. cinaedi* の bacterial translocation によって引き起こされることが分かっている²⁷⁾。さらに近年、*H. cinaedi* およびその類縁菌種である犬由来の *Helicobacter canicola* のゲノム比較により、*H. cinaedi* は *H. canicola* とは異なり、ヒトに定着した菌種であることが報告された²⁸⁾。また *H. cinaedi* の市中感染事例の報告もあり、*H. cinaedi* の保菌者が一定数存在する可能性も考えられる²⁹⁾。腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種のうち、全ゲノム情報がある30菌種について、共通遺伝子242遺伝子をもとに作成すると、腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種は大きく7つのCladeに分類される(図6)。*H. cinaedi* と同じClade内には *H. canicola* のほかに、*Helicobacter hepaticus* などが存在する。

H. hepaticus はマウスの肝臓から1994年に分離された菌種であり³⁰⁾、マウスの胆汁や肝臓に感染している *Helicobacter* 属菌種として1997年に報告された *Helicobacter bilis*³¹⁾ とともに、マウスで肝臓や胆嚢疾患の原因となることが示されている。ヒトにおいても胆嚢がんや肝がん患者でこれらの *Helicobacter* 属菌がDNAレベルで検出されることが報告さ

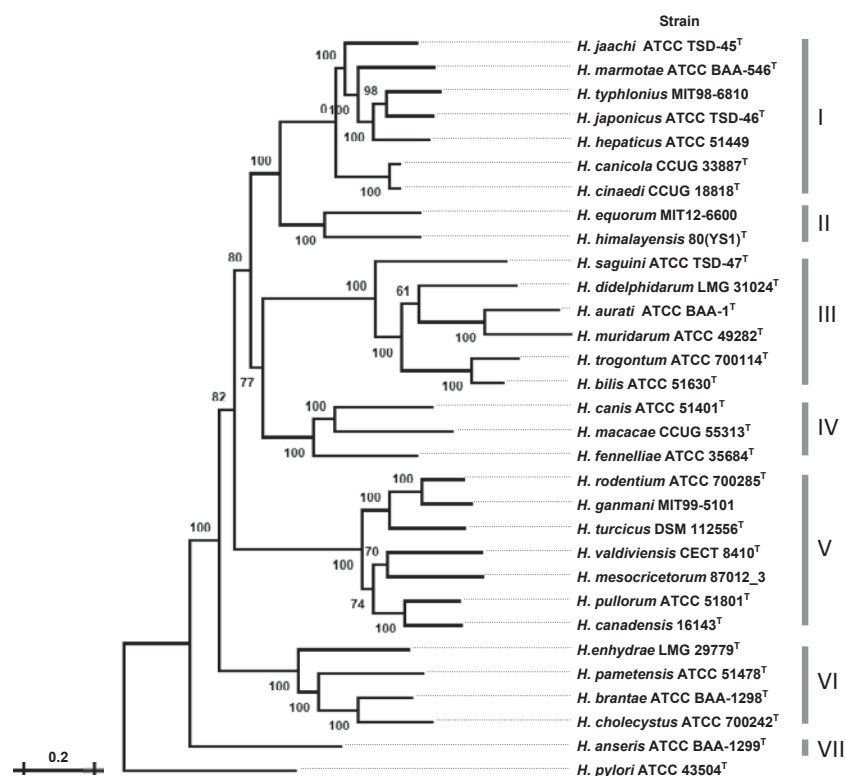


図6. 腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種の 242 個の共通遺伝子を用いて作成した系統樹

共通遺伝子は roary⁴⁵⁾ を用いて抽出し、系統樹は RAxML-NG⁴⁴⁾ を用いて最尤法により作成した結果、腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種は I から VII の 7 つのグループに大別された。*H. pylori* 26695 株を outgroup として含む。数字はブートストラップ確率。スケールは部位ごとの塩基置換数を示す。

れており³²⁾、これらの疾患の原因となる可能性が示されているが、感染と病態の関係を示すためのコホの原則を満たす証明はされていない。なお、*H. bilis* や *H. hepaticus* はマウスやラットで病原性を示すことから SPF の対象病原細菌となっており、市販の実験用 SPF マウスや SPF ラットからはこれらの *Helicobacter* 属菌種は検出されない。一方各研究機関の実験動物管理施設等で維持されているマウスや他のげっ歯類等からは多様な *Helicobacter* 属菌種が検出される³³⁾。

Helicobacter pullorum や *Helicobacter canadensis* はヒトの腸炎や菌血症の原因菌として分離される³⁴⁾。これらの菌種は主に鳥に感染している *Helicobacter* 属菌種であり、鶏などの家禽類を介した感染が疑われている。

2.2 ヒトで検出される主な腸肝在位 *Helicobacter* 属菌の培養方法について

腸肝在位 *Helicobacter* 属菌は *H. pylori* と同様に 5% 程度の馬脱繊維血あるいは羊脱繊維血を加えた寒天培地 (Brucella agar, Muller Hinton など) でよく増殖する。培養は微好気条件 (CO₂ 10-12%, O₂ 5% 程度) で行うが、*H. cinaedi* や *H. hepaticus* などの多くの腸肝在位 *Helicobacter* 属菌は水素を含む微好気条件でよく増殖する。水素を含む微好気条件は、ガス置換のできる嫌気ジャーを用いて嫌気ガス (H₂ 10%, CO₂ 10%, N₂ 80%) で一度だけ培養環境の空気を置換することで作ることができるが、水素発生剤 (スギヤマゲンで販売) を微好気ガスバックと一緒にいれて培養することで

簡便に同様な環境を作ることができる。臨床検体からの *H. cinaedi* など腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種の培養には特に水素を加えた条件で培養することが望ましい。*H. hepaticus*, *H. canis*, *H. bilis* などの *Helicobacter* 属菌種は微好気ガスバックのみでは増殖がよくない。通常、継代するための培養期間は 3-5 日程度であるが、臨床検体からの分離培養などでは 7-10 日程度かかることもある。*H. cinaedi* は血液寒天培地上でコロニーを形成せず、培地上で遊走しフィルム状に増殖する (図 5)。*H. cinaedi* の他に *H. bilis* や *H. canis* もフィルム状に増殖する。

2.3 ヒトで検出される主な腸肝在位 *Helicobacter* 属菌の薬剤感受性について

H. cinaedi などの腸肝在位 *Helicobacter* 属菌の薬剤感受性測定法やブレイクポイントは定められていないが、寒天平板希釈法や微量液体希釈法により測定した最小発育阻止濃度 (MIC) をもとに薬剤感受性を評価することはできる。*H. cinaedi* の標準株である CCUG18818 株は 1980 年代にアメリカで分離されたヒト由来株であるが、アモキシシリン、クラリスロマイシン、レボフロキサシン、ミノサイクリンに概ね良好な感受性を示す³⁵⁾。一方、日本では臨床で近年分離される *H. cinaedi* はクラリスロマイシンとレボフロキサシンに対する MIC₅₀ (50% の株の発育を阻止する濃度) がいずれも 64 ug/ml と耐性である²⁰⁾³⁵⁾。日本の臨床 *H. cinaedi* 株はいずれもクラリスロマイシン耐性に寄与する 23S rRNA 変異、レボフロキサシン耐性に寄与する DNA Gyrase 変異を保有し

表 3. 腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種の主要な病原因子—*H. pylori* との比較—

Strain	CDT	Urease	AhpC	CAIP	GGT	CGT	T5SS (ATs)	Hcp (T6SS)
<i>H. cinaedi</i> MRY08-1234	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>H. fennelliae</i> NCTC11613	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>H. canis</i> NCTC12410	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>H. trogontum</i> ATCC49310	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>H. hepaticus</i> ATCC51449	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>H. bilis</i> ATCC49314	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>H. canadensis</i> MIT98-5491	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>H. pullorum</i> MIT98-5489	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>H. pylori</i> 26695	■	■	■	■	■	■	■	■

■ : positive, □ : negative, CDT : cytolethal distending toxin, AhpC : alkyl hydroperoxide-reductase, CAIP : Clnae-di Atherosclerosis Inflammatory Protein, GGT : gamma-glutamyl transpeptidase, CGT : cholesterol glycosyl-transferase, ATs : autotransporter proteins, T5SS : type V secretion system, Hcp : haemolysin coregulated protein, T6SS : type VI secretion system

ており、これらの変異により薬剤耐性化していると考えられる。*H. fennelliae* も *H. cinaedi* と同様に臨床分離株の多くがクラリスロマイシンとレボフロキサシンに耐性を示す²³⁾。*H. cinaedi* や *H. fennelliae* の治療にはβ-ラクタム系やミノサイクリンが用いられる。再燃するケースが多いことから、長期間の抗菌薬治療が必要とされる。*Helicobacter* 属菌はβ-ラクタム系抗菌薬の標的部位であるペニシリン結合たんぱく質変異が積み重なることによりβ-ラクタム系抗菌薬に耐性化することが示されており、日本でもアモキシシリンやセフトリアキソンに耐性を示す *H. cinaedi* 株が分離されていることから注意が必要である³⁶⁾。なお、*H. cinaedi* のアモキシシリンの MIC₅₀ (50% の株の発育を阻止する濃度) は 4 mg/L 程度であり、*H. pylori* (MIC₅₀ は 0.008 mg/L 程度) と比べて 500 倍程度高く、*H. cinaedi* は *H. pylori* と比べて元来β-ラクタム系抗菌薬に対する感受性が低い。これは *H. cinaedi* が保有する薬剤排出ポンプが要因であり、CmeD-CmeA-CmeB で構成される RND 型の薬剤排出ポンプがβ-ラクタム系抗菌薬を排出することによりβ-ラクタム系抗菌薬に対する感受性が低くなる³⁶⁾。

2.4 腸肝在位 *Helicobacter* 属菌による感染病態と病原因子について

腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種の主要な病原因子について、*H. pylori* の病原因子と比較した結果を表 3 に示した。腸肝在位 *Helicobacter* 属菌の主要な病原因子の一つとして、cytolethal distending toxin (CDT) が挙げられる。CDT は最初に大腸菌で 1987 年に発見された毒素で、*Campylobacter* 属菌、*Helicobacter* 属菌、*Escherichia* 属菌、*Shigella* 属菌などのグラム陰性菌が保有する³⁷⁾。*Helicobacter* 属菌では、*H. cinaedi*、*H. fennelliae*、*H. hepaticus*、*H. bilis*、*H. canis*、*H. pullorum* など 19 菌種ほどが保有する。CDT は CdtA、CdtB、CdtC で構成され、CdtA と CdtC は毒素の本体である CdtB が細胞内に侵入するのを助ける³⁸⁾。細胞内に侵入した CdtB は DNase 活性により DNA 障害を引き起こし、その結果、細胞周期の停止やアポトーシスの誘導を引き起こす。CDT は genotoxin の一つであり、*H. hepaticus* の産生する

CDT はマウスモデルで肝臓がんの促進に関連する可能性が報告されている³⁹⁾。また胃在位 *Helicobacter* 属菌種の病原因子である GGT は *H. bilis* や *H. canis* など一部の腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種も保有し、*H. bilis* では ROS 産生が誘導されることにより炎症性反応の増加に寄与していることが示されている⁴⁰⁾。また *H. pylori* の産生する胃炎誘導物質である αCAG や αCPG の産生を行う CGT も *H. bilis*、*H. canis*、*H. fennelliae*、*H. hepaticus* などの腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種が保有する。また、*H. cinaedi* の腸管定着に寄与する因子であることが報告されている alkyl hydroperoxide reductase C (AhpC) は過酸化物の分解を行う酵素であり、*Helicobacter* 属菌種が共通に保有する。*H. pylori* の NapA 類似のタンパク質 Clnae-di Atherosclerosis Inflammatory Protein (CAIP) はマクロファージの泡沫化に寄与することが報告されており⁴¹⁾、CAIP および NapA のホモログは *Helicobacter* 属菌種に共通に存在する。また我々は *H. cinaedi* の病原因子として *H. cinaedi* の Autotransporter protein (*H. cinaedi* autotransporter protein A と命名) に着目し、これまでに HcaA は宿主細胞への接着に寄与している可能性を明らかにしている。また、VI 型分泌装置はエフェクター分子を標的の細菌や宿主細胞に注入することにより病原性や感染定着に寄与する因子であり、VI 型分泌装置の注入装置及びエフェクター分子として作用する Haemolysin coregulated protein (Hcp) は *H. cinaedi*、*H. hepaticus*、*H. pullorum* などの腸肝在位 *Helicobacter* 属菌種が保有し、*H. hepaticus* ではマウスでの腸炎誘導に寄与する可能性が報告されている⁴²⁾。

おわりに

本総説では *Helicobacter* 属菌について、特に *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌種の感染病態、培養法、薬剤感受性、治療法、病原因子等について、これまでわかっている知見に加え、筆者の行った菌種間の病原因子比較の結果などについて解説した。*H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌種については、感染経路、感染率、病原因子、感染成立機構などについて不明な点が多く、今後基礎および臨床での研究で解明され

ることが期待される。最後に本総説の執筆の機会を与えて頂いた先生方に感謝申し上げます。

利益相反：なし

文 献

- Hooi, J.K.Y., W.Y. Lai, W.K. Ng, et al. 2017. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 153: 420-429.
- Asaka, M., T. Kimura, M. Kudo, et al. 1992. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 102: 760-766; Inoue, M. 2017. Changing epidemiology of *Helicobacter pylori* in Japan. *Gastric Cancer* 20: 3-7.
- Haesebrouck, F., F. Pasmans, B. Flahou, et al. 2009. Gastric helicobacters in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clinical microbiology reviews* 22: 202-223.
- Nakamura, M., A. Øverby, H. Michimae, et al. 2020. PCR analysis and specific immunohistochemistry revealing a high prevalence of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* in *Helicobacter pylori*-negative gastric disease patients in Japan: High susceptibility to an Hp eradication regimen. *Helicobacter* 25: e12700.
- Augustin, A.D., A. Savio, A. Nevel, et al. 2019. *Helicobacter suis* Is Associated With Mortality in Parkinson's Disease. *Frontiers in Medicine* 28: 188.
- Rimbara, E., M. Suzuki, H. Matsui, et al. 2021. Isolation and characterization of *Helicobacter suis* from human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 30: 118: e2026337118.
- Yamade, M., M. Sugimoto, T. Uotani, et al. 2011. Resistance of *Helicobacter pylori* to quinolones and clarithromycin assessed by genetic testing in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 26: 1457-1461.
- Versalovic, J., D. Shortridge, K. Kibler, et al. 1996. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 40: 477-480.
- Murakami, K., Y. Sakurai, M. Shiino, et al. 2016. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 65: 1439-1446.
- Suzuki, S., T. Gotoda, C. Kusano, et al. 2020. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut* 69: 1019-1026.
- Iwamuro, M., S.Y. Murayama, M. Nakamura, et al. 2022. *Helicobacter suis*-Associated Gastritis Mimicking Conventional *H. pylori*-Associated Atrophic Gastritis. *Case Rep Gastrointest Med* 2022: 4254605; Takigawa, H., S. Masaki, T. Naito, et al. 2019. *Helicobacter suis* infection is associated with nodular gastritis-like appearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Med* 8: 4370-4379.
- Hatakeyama, M. 2004. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nature Reviews Cancer* 4: 688-694.
- Cover, T.L., S.R. Blanke. 2005. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nature Reviews Microbiology* 3: 320-332.
- Shibayama, K., K. Kamachi, N. Nagata, et al. 2003. A novel apoptosis-inducing protein from *Helicobacter pylori*. *Molecular Microbiology* 47: 443-451.
- Wang, G., P. Alamuri, R.J. Maier. 2006. The diverse antioxidant systems of *Helicobacter pylori*. *Molecular Microbiology* 61: 847-860.
- Hoy, B., M. Löwer, C. Weydig, et al. 2010. *Helicobacter pylori* HtrA is a new secreted virulence factor that cleaves E-cadherin to disrupt intercellular adhesion. *EMBO reports* 11: 798-804.
- Aspholm-Hurtig, M., G. Dailide, M. Lahmann, et al. 2004. Functional adaptation of BabA, the *H. pylori* ABO blood group antigen binding adhesin. *Science* 305: 519-522; Mahdavi, J., B. Sonden, M. Hurtig, et al. 2002. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 297: 573-578; Odenbreit, S., M. Till, D. Hofreuter, et al. 1999. Genetic and functional characterization of the alpAB gene locus essential for the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric tissue. *Molecular Microbiology* 31: 1537-1548.
- Nagata, M., K. Toyonaga, E. Ishikawa, et al. 2021. *Helicobacter pylori* metabolites exacerbate gastritis through C-type lectin receptors. *Journal of Experimental Medicine* 4: 218: e20200815.
- Totten, P.A., C.L. Fennell, F.C. Tenover, et al. 1985. *Campylobacter cinaedi* (sp. nov.) and *Campylobacter fennelliae* (sp. nov.): two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. *J Infect Dis* 151: 131-139.
- Kawamura, Y., J. Tomida, Y. Morita, et al. 2014. Clinical and bacteriological characteristics of *Helicobacter cinaedi* infection. *Journal of Infection and Chemotherapy* 20: 517-526.
- Khan, S., H. Rahman, T. Okamoto, et al. 2014. Promotion of atherosclerosis by *Helicobacter cinaedi* infection that involves macrophage-driven proinflammatory responses. *Scientific reports* 4: 1-12.
- Kakuta, R., H. Yano, H. Kanamori, et al. 2014. *Helicobacter cinaedi* infection of abdominal aortic aneurysm, Japan. *Emerging Infectious Diseases* 20: 1942; Saito, J., E. Rimbara, S. Inaguma, et al. 2022. Determining Infected Aortic Aneurysm Treatment Using Focused Detection of *Helicobacter cinaedi*. *Emerging Infectious Diseases* 28: 1494.
- Rimbara, E., S. Mori, H. Kim, et al. 2013. *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* transmission in a hospital from 2008 to 2012. *Journal of clinical microbiology* 51: 2439-2442.
- Abidi, M.Z., M.P. Wilhelm, J.L. Neff, et al. 2013. *Helicobacter canis* bacteremia in a patient with fever of unknown origin. *Journal of clinical microbiology* 51: 1046-1048.

- 25) Dutasta, F., E. Samaha, N. Carayol, et al. 2016. Acute colitis caused by *Helicobacter troglodytes* in immunocompetent patient. *Emerging Infectious Diseases* 22: 335.
- 26) Fox, J., L. Handt, B. Sheppard, et al. 2001. Isolation of *Helicobacter cinaedi* from the colon, liver, and mesenteric lymph node of a rhesus monkey with chronic colitis and hepatitis. *Journal of clinical microbiology* 39: 1580-1585; Castiglioni, V., R.V. Facchini, S. Mattiello, et al. 2012. Enterohepatic *Helicobacter* spp. in colonic biopsies of dogs: molecular, histopathological and immunohistochemical investigations. *Veterinary microbiology* 159: 107-114.
- 27) Araoka, H., M. Baba, C. Okada, et al. 2018. First evidence of bacterial translocation from the intestinal tract as a route of *Helicobacter cinaedi* bacteremia. *Helicobacter* 23: e12458.
- 28) Gotoh, Y., Y. Atsuta, T. Taniguchi, et al. 2022. *Helicobacter cinaedi* is a human-adapted lineage in the *Helicobacter cinaedi*/*canicola*/*'magdeburgensis'* complex. *Microbial Genomics* 8: 000830.
- 29) Nukui, Y., T. Chino, C. Tani, et al. 2020. Molecular epidemiologic and clinical analysis of *Helicobacter cinaedi* bacteremia in Japan. *Helicobacter* 25: e12675.
- 30) Ward, J.M., J.G. Fox, M.R. Anver, et al. 1994. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter* species. *J Natl Cancer Inst* 86: 1222-1227.
- 31) Fox, J.G., L.L. Yan, F.E. Dewhirst, et al. 1995. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. *J Clin Microbiol* 33: 445-454.
- 32) Segura-López, F.K., A. Güitrón-Cantú, J. Torres. 2015. Association between *Helicobacter* spp. infections and hepatobiliary malignancies: a review. *World Journal of Gastroenterology*: WJG 21: 1414.
- 33) 山中仁木. 2019. 実験動物におけるピロリ菌以外のヘリコバクター属菌. *信州医学雑誌* 67: 81-89.
- 34) Ceelen, L., A. Decostere, G. Verschraegen, et al. 2005. Prevalence of *Helicobacter pullorum* among patients with gastrointestinal disease and clinically healthy persons. *Journal of clinical microbiology* 43: 2984-2986; Stanley, J., D. Linton, A.P. Burnens, et al. 1994. *Helicobacter pullorum* sp. nov.-genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiology* 140: 3441-3449; Tee, W., J. Montgomery, M. Dyall-Smith. 2001. Bacteremia caused by a *Helicobacter pullorum*-like organism. *Clinical infectious diseases* 33: 1789-1791.
- 35) Rimbara, E., S. Mori, M. Matsui, et al. 2012. Molecular epidemiologic analysis and antimicrobial resistance of *Helicobacter cinaedi* isolated from seven hospitals in Japan. *Journal of clinical microbiology* 50: 2553-2560.
- 36) Rimbara, E., S. Mori, H. Kim, et al. 2018. Mutations in genes encoding penicillin-binding proteins and efflux pumps play a role in β -lactam resistance in *Helicobacter cinaedi*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 62: e02036-02017.
- 37) Scuron, M.D., K. Boesze-Battaglia, M. Dlakić, et al. 2016. The cytolethal distending toxin contributes to microbial virulence and disease pathogenesis by acting as a tri-perditious toxin. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 6: 168.
- 38) Boesze-Battaglia, K., D. Alexander, M. Dlakić, et al. 2016. A Journey of Cytolethal Distending Toxins through Cell Membranes. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 10: 6: 81.
- 39) Ge, Z., A.B. Rogers, Y. Feng, et al. 2007. Bacterial cytolethal distending toxin promotes the development of dysplasia in a model of microbially induced hepatocarcinogenesis. *Cellular Microbiology* 9: 2070-2080.
- 40) Javed, S., R. Mejías-Luque, B. Kalali, et al. 2013. *Helicobacter bilis* gamma-glutamyltranspeptidase enhances inflammatory stress response via oxidative stress in colon epithelial cells. *PLoS One* 8: e73160.
- 41) D'Elia, M.M., F. Vallese, N. Capitani, et al. 2017. The *Helicobacter cinaedi* antigen CAIP participates in atherosclerotic inflammation by promoting the differentiation of macrophages in foam cells. *Scientific reports* 7: 1-14.
- 42) Bartonickova, L., T. Sterzenbach, S. Nell, et al. 2013. Hcp and VgrG1 are secreted components of the *Helicobacter hepaticus* type VI secretion system and VgrG1 increases the bacterial colitogenic potential. *Cell Microbiol* 15: 992-1011.
- 43) Katoh, K., K. Misawa, K. Kuma, et al. 2002. MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform. *Nucleic Acids Res* 30: 3059-3066.
- 44) Kozlov, A.M., D. Darriba, T. Flouri, et al. 2019. RAXML-NG: a fast, scalable and user-friendly tool for maximum likelihood phylogenetic inference. *Bioinformatics* 35: 4453-4455.
- 45) Page, A.J., C.A. Cummins, M. Hunt, et al. 2015. Roary: rapid large-scale prokaryote pan genome analysis. *Bioinformatics* 31: 3691-3693.

Helicobacter species infecting humans

Emiko Rimbara

Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases

Helicobacter species are gram-negative helical rods that infect the gastrointestinal tract and liver of humans, birds, and various animals, such as dogs, cats, pigs, and rodents. *Helicobacter* species are classified into gastric or enterohepatic species, depending on the site of infection. The main *Helicobacter* species that infect the human stomach is *Helicobacter pylori*, which is a widely known causative agent of gastric cancer and peptic ulcer. *Helicobacter suis*, which infects the stomachs of pigs and monkeys, and *Helicobacter heilmannii*, which infects the stomachs of dogs and cats, are also known to infect the human stomach and cause gastric diseases similar to those by *H. pylori*. *Helicobacter cinaedi* is the most frequent enterohepatic *Helicobacter* species isolated from humans that causes bacteremia and cellulitis in immunocompromised patients. Other enterohepatic species associated with bacteremia include *Helicobacter fennelliae*, *Helicobacter canis*, and *Helicobacter trogontum*. A review of the natural hosts, culture and diagnostic methods, pathogenesis, drug susceptibility, and virulence factors of *Helicobacter* species is presented with a focus on those species other than *H. pylori* that infect humans.