

- 2011.
11. Yonezawa H, Osaki T, Kurata S, Zaman C, Hanawa T, Kamiya S. :Oral bacteria affects the virulence of *Helicobacter pylori*: International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, September 6-16, 2011.
 12. Kikuchi S, Okuda M, Ueda J, K, Lin Y, Maekawa K, Yonezawa H, Kamiya S.:Fukuda Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in a rural area of Japan, the XXIVth International Workshop of the Helicobacter Study Group, Dublin, Ireland, September 11-13, 2011
 13. Okuda M, Kikuchi S, Ueda J, Osaki T, Yagyū K, Lin Y., Maekawa K, Yonezawa H, Kamiya S and Fukuda Y. :Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of Japan, the XXIVth International Workshop of the Helicobacter Study Group, Dublin, Ireland, September 11-13, 2011
 14. 神谷 茂 : ヘリコバクター・ピロリの病原性-クオラム・センシングとバイオフィルム形成、第4回山梨生活習慣病研究会特別講演、平成23年9月10日、甲府
 15. Osaki T, Kato S, Yonezawa H, Kurata S, Zaman C, Hanawa T, Kamiya S. :Analysis of iron transport and storage gene in *Helicobacter pylori* isolated from iron deficiency anemia patients. The 16th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter, and Related Organisms, Vancouver, August 28 - September 1, 2011
 16. Kamiya S, Zaman C, Yonezawa H, Hojo F, Osaki T.:Analysis for microbial ecology between *Helicobacter pylori* and gastric microbiota in Mongolian gerbil. The 16th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter, and Related Organisms, Vancouver, August 28 - September 1, 2011.
 17. 神谷 茂 : 食中毒菌とピロリ菌-病原菌の性状と感染予防-、篠山市ピロリ菌検診研究中間報告会、篠山市丹南健康福祉センター、平成23年7月25日、篠山
 18. 北条 史、大崎敬子、花輪智子、神谷 茂 : *in vivo* における Phx-3 の抗 *Helicobacter pylori* 活性について: 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会、平成23年6月24日-25日、富山
 19. 大崎敬子、加藤晴一、米澤英雄、Zaman Cynthia, 北条史, 花輪智子、神谷 茂 : *Helicobacter pylori* と Caco-2 細胞の混合培養時の相互作用について: 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会、富山、平成23年6月24日-25日。
 20. 米澤英雄、大崎敬子、花輪智子、Zaman Cynthia , 神谷 茂 : *Helicobacter pylori* のバイオフィルム形成とクラリスロマイシン耐性: 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会、富山、平成23年6月24日-25日。
 21. 菊地正悟、上田純子、柳生聖子、林櫻松、奥田真珠美、福田能啓、大崎敬子、神谷 茂 : 小児の *Helicobacter pylori* 陽性率、がん予防大会2011、京都、平成23

年 6 月 20 日-21 日.

22. Okuda M, Kikuchi S, Osaki T, Ueda J, Maekawa K, Yagyu K, Lin Y, Kamiya S, Fukuda Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children and their Family -sasayama study-. The 8 th Japan-Korea Joint Symposium on *Helicobacter* infection. May 28, 2011. Seoul.

23. 大崎敬子, 岡田忠司, 李城杓, 神谷茂 :月見草エキスおよびフコイダン複合物の抗 *Helicobacter pylori* 作用, 第 84 回日本感染症学会総会、東京、平成 23 年 4 月 21-22 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

表 1. 本実験に用いたプライマー

Target gene	st	1 -PCR Primers	nd	2 -PCR Primers	Product size
<i>efp</i>	efp-for1	GGCAATTTGGATGAGC GAGCTC	efp-for2	GGGCTTGAAAATT GAATTGGGCGG	500
	efp-rev1	CTTCACCTTTTCAAGAT ACTC	efp-rev2	GTATTGACTTTAAT GATCTCACCC	
<i>mutY</i>	mutY-for4	TTATGAAGTCTCTATAT CAGCGAAGT	mutY-for5	ATATCAGCGAAGT GATGAGC	516
	mutY-rev4	TACCTAAACAATAAGG ATTGAAAGG	mutY-rev5	CCCAAACAATAAGG ATTGGAA	
<i>ppa</i>	ppa-for5	GGAGATTGCAATGAAT TTAGA	ppa-for1-2	GAAGTGAGCCATG ACGCTGA	449
	ppa-rev5	GTGGGGTTAARATCGT TAAATTG	ppa-rev1-2	CTCTTTGTTTTCAA ACCCCTTG	
<i>trpC</i>	trpC-for6	TAGAATGCAAAAAAGC ATCGCCCTC	trpC-for9	TCGCCCTCCAAAG GTTTGAT	564
	trpC-rev6	AAGGCCCGCACACTTT ATTTTC	trpC-rev9	TCAAATCCTTTTCTT TCATTA	

表 2. 子供
ト値別にみ
pylori

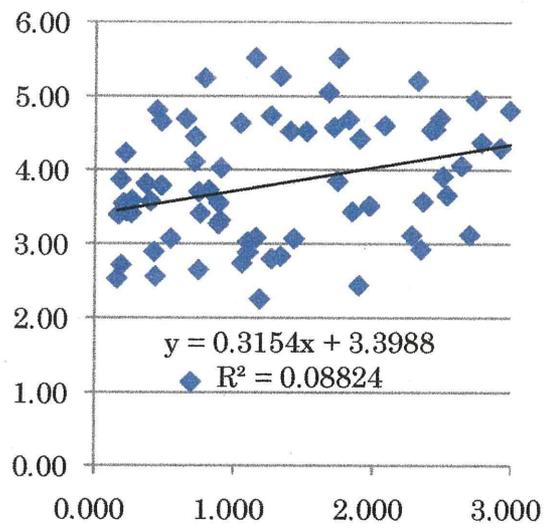
EIA 値	菌数/糞便 1g (Log)
0.1 から 1 未満	3.75
1 から 2 未満	4.31
2 以上	3.92
平均	4.10

の糞便抗原テス
た糞便内 *H.*
DNA 数

表 3. MLST 法による遺伝子タイプの結果

	efp	mutY	ppa	trpC	
発端者 A	1908	708	950	458	817/1324/1324/1441/1468/2265
A-父	1908	703	1822	1239	960/1809/2101/ 2265
A-母	1908	3	1865	1447	3/997/2161/ 2265
A-同胞	<i>H. pylori</i> 陰性				
発端者 B	1908	703	1934	454	960/1660/2250/2265
発端者 B	181	703	838	181	181
B-父	1908	703	1934	454	960/1660/2250/2265
B-母	181	703	945	ND	181/664/960/975/978/1143 /1145/1262/1264/1403
B-同胞	<i>H. pylori</i> 陰性				
発端者 C	1908	2019	938	457	669/870/1290/2250/2265
発端者 C	1908	703	1934	457	669/1290/2207/2265
C-母	1908	703	1934	1239	960/1809/2250/2265
C-祖父	1913	11	1125	1060	402/2269
C-父	<i>H. pylori</i> 陰性				
C-同胞	<i>H. pylori</i> 陰性				
発端者 D	1807	1540	502	1468	489/1108/1346/1466/1565/1929/2145
発端者 D	1807	1540	502	457	489/669/1108/1290/1466/1929/2145
D-母	1908	1540	502	1468	489/1108/1346/1466/1565/ 1929/2265
D-祖父	1908	703	945	181	181/960/1228/2265
D-祖母	<i>H. pylori</i> 陰性				
D-同胞	<i>H. pylori</i> 陰性				

図 1. 糞便 *H. pylori* 抗原テストとリアルタイム PCR による糞便内菌数の相関(子供と家族含む)



厚生労働省研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児を中心とした *Helicobacter pylori* 感染率に関する研究

研究分担者 奥田真珠美 兵庫医科大学篠山医療センター小児科
兵庫医科大学地域総合医療学 准教授

研究要旨

平成23年11月に0歳～小学校6年生の835人から便の提供を受け、*Helicobacter pylori* 感染検査を便中抗原法で行った。感染有病（陽性）率は平成22年とほぼ同じであった。小児への感染がなお起こっていることを示す結果が得られた。1年間隔で2回検査を受けた439人では感染状況の変化はなかった。発端者が陽性の13家族52人、陰性の22家族68人からも便の提供を受け、同じ検査を行った。発端者陽性家族の陽性率が陰性家族に比べ高かった。同胞間感染が否定できない結果が得られた。

A. 研究目的

胃癌の強力な発生促進要因である *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)、主な感染時期である小児期の年齢別の感染有病率（陽性率）、1年間での感染の変化を求める。また、陽性小児と陰性小児の家族の感染状況を明らかにする。

B. 研究方法

平成23年11月に、兵庫県某市の小学校、幼稚園、保育園に、市役所を通じて児童、園児の便中抗原検査を依頼し、協力の得られた16施設（小学校7、幼稚園6、保育園・こども園3）の小学校6年生以下の全児童・園児に学校、園を通じて便の採取を依頼した。便は-80℃で凍結保存後に融解し、テストメイトピロリ抗原EIA（わかもと製薬、東京）を用いて測定した。能書記載の0.10以上の結果を示した例を陽性として、年齢（学年）ごとの陽性率を計算

した。また、平成22年11月にも便を提供した小児については、1年間隔での感染状況の変化をみた。

検査で陽性の小児と陰性の小児の家族の一部にも便の提供を依頼した。発端小児陽性の15家族、陰性の45家族に依頼をした。

（倫理面への配慮）

本研究は、兵庫医科大学、愛知医科大学、杏林大学医学部の共同研究として実施しているため、各施設の倫理委員会の承認を得るとともに、市役所とも相談しながら研究を実施している。

C. 研究結果

対象1909人のうち835人（44%）が便を提出し（協力が得られた）。そのうち、439人は平成22年11月にも便を提供していた。年齢別の陽性数/検体提出数（陽性率%）は、乳児0/6（0.0%）、1歳0/26（0.0%）、

2歳 1/34 (2.9%)、3歳 1/44 (2.3%)、4歳 0/104 (0.0%)、5歳 1/115 (0.9%)、小学校1年生 4/120 (3.3%)、2年生 1/71 (1.4%)、3年生 1/100 (1.0%)、4年生 1/69 (1.5%)、5年生 4/82 (4.9%)、6年生 1/64 (1.6%)であった。また、全体の陽性率は 15/835 (1.8%)であった。

1年間での観察状況の変化については(年齢は平成22年4月2日時)、平成22年の陽性者8人(5歳4人、4歳、1年生、2年生、3年生各1人)、2010年の陰性者431人(0歳9人、1歳18人、2歳21人、3歳37人、4歳85人、5歳88人、1年生56人、2年生70人、3年生47人)は、全員平成23年に、平成22年と同じ結果であった。

発端小児陽性の15家族、陰性の45家族に便提供を依頼したところ、陽性13家族40人、陰性23家族54人の協力が得られた。発端者が陽性の家族の陽性率は35.0%(14/40)であった一方、発端者が陰性の家族の陽性率は7.4%(4/54)であった。この陽性率の違いは $p=0.001$ で統計学的に有意であった。

平成23年に両親ともに検査協力が得られたのは陽性の家族11家族、陰性の家族16家族であった。発端者が陽性の親は父のみ陽性が3家族、母のみ陽性1家族、両親とも陽性が3家族、両親とも陰性は4家族であった。一方、陰性の発端者の両親は父のみ陽性1家族、両親とも陽性1家族、両親とも陰性14家族であった。平成23年に同胞の検査協力が得られたのは、発端者が陽性の同胞12家族16名(1家族2人が4家族、1家族1人が8家族)、陰性の同胞18家族27名(1家族3人が2家族、1家族2人が5家族、1家族1人が11家族)であった。

発端者が陽性の家族では、2人陽性/2人が1家族で、他はすべて陰性であった(2人陽性/16人、陽性率12.5%)。発端者が陰性の家族では、1人陽性/1人が1家族で、他はすべて陰性(1人陽性/27人、陽性率3.7%)で、複数の同胞が陽性の家族はなかった。

D. 考察

陽性率に関しては、平成23年度も、平成22年度と同様の結果が得られた。2歳児でも陽性者があったことから、例数は少ないが小児への感染はなお起こっていることが明らかとなった。1年間隔で2回結果の得られた小児に関しては、感染状況の変化は観察されなかった。

家族の結果では、平成22年同様に発端者が陽性の家族の陽性率が、陰性の家族の陽性率に比べて有意に高かった。両親の結果は、父親が陽性であった家族が発端者陽性、陰性とも若干多かったが、少数例の結果であり、意義付けはできない。同胞は、平成22年の結果と異なり、発端者が陽性の1家族で2人の同胞が陽性であり、同胞間感染を否定できない結果であった。今後、便中の *H. pylori* 由来DNAを増幅して、相同性を確認する予定である。

E. 結論

平成22年の結果と同様の陽性率が平成23年も得られた。例数は少ないが小児への感染はなお起こっている。1年間隔で2回結果の得られた小児に関しては、感染状況の変化は観察されなかった。家族の結果では、平成22年の結果と同様に発端者が陽性の家族の陽性率が、陰性の家族の陽性率に比べて有意に高かった。平成

22年と異なり、同胞間感染を否定できない結果が観察された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Fukuda Y, Shimoyama T, Okuda M, Kato C, Kobayashi I, Fujioka T. Influence of proton pump inhibitor treatment on Helicobacter pylori stool antigen test. World J Gastroenterol. 2012 Jan;18 :44-48.
- 2) 奥田真珠美, 前川耕平, 大崎慶子, 福田能啓. Helicobacter研究の年間レビュー 小児領域の新知見をみる. Helicobacter Research 2011 ; 15 : 352-356.

2. 学会発表

- 1) Akada J, Okuda M, Noritsune K, Fukuda Y, Sugiyama T, Nakazawa T, Nakamura K. Analysis of H. pylori antigens for antibodies in sera of H. pylori-positive children. The 8th Japan-Korea Joint Symposium on Helicobacter Infection. May 28, 2011, Seoul
- 2) Okuda M, Kikuchi S, Osaki T, Ueda J, Maekawa K, Yagyu K, Lin Y, Kamiya S, Fukuda S. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Japanese children and their family-Sasayama study-. The 8th Japan-Korea Joint Symposium on

Helicobacter Infection. May 28, 2011, Seoul

- 3) Okuda M, Kikuchi S, Osaki T, Ueda J, Maekawa K, Yagyu K, Lin Y, Yonezawa H, Kamiya S, Fukuda Y. Intrafamilial transmission of Helicobacter pylori infection in a rural area of Japan. European Helicobacter Study Group XXIVth International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. September 11-13, 2011, Dublin.
- 4) 奥田真珠美, 後藤直美, 肥塚浩昌, 山本憲康, 福田能啓. 近畿地区におけるH. pylori感染診断と治療-消化器医を中心としたアンケート調査. 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会 2011. 6月 富山市.
- 5) 奥田真珠美, 菊地正悟, 大崎敬子, 上田純子, 神谷茂, 米澤英雄, 林櫻松, 福田能啓. 小児のH. pylori感染率-篠山スタディ. 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会 2011. 6月 富山市.
- 6) 赤田純子, 奥田真珠美, 平本成実, 則常浩太, 張秀蓮, 福田能啓, 杉山敏郎, 中澤晶子, 中村和行. 小児血清中に存在する抗ピロリ菌抗体に特異的な抗原蛋白質の解析. 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会 2011. 6月 富山市.
- 7) 奥田真珠美, 福田能啓, 山本憲康 機能性胃腸障害に対するH. pylori除菌効果. 第97回日本消化器病学会総会 2011. 5月 東京.
- 8) 西井 真, 奥田真珠美, 福田修久,

小竹淳一郎，山本憲康，福田能啓．

*Helicobacter pylori*感染状況の検討．

第2回日本プライマリケア連合学会学

術大会 2011. 7月 札幌市．

- 9) 奥田真珠美、赤田純子、福田能啓．小児の血清中に存在する *Helicobacter* 児の血清中に存在する *Helicobacter pylori*抗体に特異的な抗原蛋白の解析．第38回日本小児栄養消化器肝臓学会 2011.10月 盛岡市
- 10) 奥田真珠美，福田能啓．小児の *H. pylori*感染率と感染経路の検討一篠山スタディ．第43回日本小児感染症学会総会・学術集会 2011.10月 岡山市．

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

血清マーカーによる胃癌発生リスクの検討

研究分担者 一瀬 雅夫 和歌山県立以下大学第2内科 教授

研究要旨

胃癌ハイリスクの同定は胃癌に対する一次および二次予防予防戦略立案の上で重要な情報を提供する。本分担研究者らは血清ペプシノゲン(PG)および *H. pylori* (HP) に対する血清抗体価を組み合わせる事により個人の胃癌発生リスク評価が可能となる事を長期観察研究の結果、報告した。本研究年度においては地域胃がん検診コホートを対象に本胃癌リスク評価法の運用法、評価法するための長期観察研究を基にスタートさせた。地域胃がん検診対象者 1491 名を対象に検討を行った。HP 感染率は 53.9%であり、萎縮性胃炎の合併率は 30.8%。そして、HP 関連胃炎の各ステージの占める割合は、A群 46.1%、B群 23.1%、C群 27.5%、D群 3.3%であった。今後、この集団を追跡することで、これまで確立してきた胃癌発生リスク評価法の運用上の問題点などについて検討する予定である。また、外来コホート 3324 名を用いて、様々な胃癌リスクの集団に対する経口および経鼻内視鏡のスクリーニング精度を検討した。経口内視鏡の胃腫瘍発見率は 1.65%、経鼻内視鏡が 1.66%で有意差は認められなかったが、萎縮性胃炎の合併のない対象での未分化癌をはじめとする胃腫瘍発見率は有意に経口内視鏡で高く、特に前述の B 群では経口内視鏡の優位が際立つ結果となった。

A. 研究目的

本分担研究者らは長期観察研究の結果を基に、個人の胃癌発生リスク評価が萎縮性胃炎のマーカーである血清ペプシノゲン(PG)および胃癌の主要な発生要因である *H. pylori* (HP) に対する血清抗体価を組み合わせる事により可能となることを報告した (*Int J Cancer* 109:138-143, 2004 & 123: 917-926, 2008)。この事実は、胃癌の一次および二次予防予防戦略立案の上で重要な情報を提供する。この知見に基づいて、本分担研究者らは、上記の血液検査を用いた胃がん検診対象集約が可能であ

る事に加えて、HP除菌による胃癌発生抑制効果の期待できる対象の選定が可能である事、除菌により救済の望めない病期に達した化生性胃炎症例の同定とその後の化学予防の可能性などについて報告した (*Int J Cancer* 125; 2697-2703, 2009 & 126; 1467-1473, 2010)。本研究年度においては、これまでの研究で得た知見を地域検診の場に応用する際に克服すべき問題点を検討するために、和歌山県内M町の協力を得て、地域胃がん検診コホートを対象に血清PGおよびHP 抗体価を測定した上で、胃癌発生について長期観察研究をスタート

させた。また、ハイリスク群同定後、どのような方式で検査を行うかについて意見が分かれる所である。この点について検討するために、外来コホートをを用いて経口および経鼻内視鏡の胃がんスクリーニングの精度について検討を行った。

B. 研究方法

M市の地域胃がん検診受診者（年齢40歳以上）1902名（男性854名：女性829名）を対象に背景となる生活習慣などのアンケート調査を行うと共に、通常の健診項目に加えてPG値、抗HP抗体価を測定した。胃レントゲン検査有所見者に対して上部内視鏡検査を行い、胃癌発生について検討した。血清PG、HP抗体価の結果に基づいて、受診者を以下の4群に分類した。すなわち、A（HP -・PG -）、B（HP +・PG -）、C（HP +・PG +）、D（HP -・PG +）の4群である。A群は健常群、B群はHP感染成立群、C群は萎縮性胃炎群、D群は化生性胃炎群である。さらに、3324名（男性1442名：女性1882名）からなる外来コホートを対象に、経口内視鏡（1942名）および経鼻内視鏡（1382名）による胃がんスクリーニングを施行して、種々の胃癌発生リスクを有する集団に対する胃癌発見精度に関する検討を行った。

（倫理面への配慮）

血清などの検体を、本研究のため収集、分析する場合には、本人もしくは代諾者の承諾を得た上でを行っている。既存の健診データなどを用いる場合には、連結可能匿名化を行った上で管理し、データを使用している。本研究の実施に当たっては和歌山県立医科大学の倫理委員会で承認を得た上でを行っている。

C. 研究結果

地域胃がん検診対象者1902名中、アンケート用紙の記入に不備の認められた者92名、HP除菌歴のある160名、HP除菌歴不明3名、胃腸薬内服歴あり152名、同内服歴不明4名を除いた1491名（男性662名、女性829名）平均年齢57.8歳を対象に検討を行った。本コホートにおけるHP感染率は53.9%であり、萎縮性胃炎の合併率は30.8%。そして、HP関連胃炎の各ステージの占める割合は以下の通りであった。A群46.1%、B群23.1%、C群27.5%、D群3.3%。本集団から初年度は2名の胃癌の発生を認めた。共に早期癌症例であり、A群、B群がそれぞれ1例であった。A群は72歳男性の症例であり、PGI；52.4、PGI/II；6であり、除菌歴を認めなかった。今後、この集団を追跡することで、これまで確立してきた胃癌発生リスク評価法の運用上の問題点などについて検討する予定である。

外来コホート3324名を用いて、胃癌リスクが様々な集団を対象とした経口および経鼻内視鏡のスクリーニング精度を検討した。2006年から2010年の期間に同コホートで55例の胃腫瘍発症が認められた。経口内視鏡の胃腫瘍発見率は1.65%、経鼻内視鏡が1.66%で有意差は認められなかったが、萎縮性胃炎の合併のない対象での胃腫瘍発見率は経口および経鼻内視鏡でそれぞれ0.7%、0.12%であり、有意に経口内視鏡で高かった。特に前述のB群での発見率はそれぞれ3.1%、0.53%と経口内視鏡の優位が際立つ結果となった。

D. 考察

本分担研究者らは血清PGおよびHP抗

体価の二つの検査により得られる情報から、各個人の胃癌発生リスクを想定することが可能であることを一連の研究によって報告してきたが、今回は、この胃癌発生リスク評価法の運用、問題点の検討を地域健診コホートをを用いてスタートさせた。対象の平均年齢が 57.8 歳と言う事で HP の感染率も 50%を超える全体として胃癌ハイリスクと考えられる集団であり、約 30%が高度萎縮を合併していた。初年度 2 例の胃癌発生を認めており、胃癌発見率が 0.13%で学会全国集計による胃 X 線検査の胃癌発見率が 0.138%と報告されていることから、標準的な発見率と考えられる。初年度 2 例の早期胃癌が発見されており、1 例は低リスク群と考えられる A 群からの発生であり、本症例は萎縮、除菌歴が確認されない。このようなケースに対する対応が血液検査を指標にした胃癌リスク健診の課題であり、慎重な検討を進めてゆきたい。

本リスク健診の問題点の一つは同定したハイリスクをどの様な方式で検査するかと言う問題である。特に被験者に負担の軽い細径内視鏡を用いた経鼻検査が内視鏡の普及を一層加速する兆しを見せているが、従来の経口内視鏡に比べ、視野の広さ、明るさ、解像度、操作性に課題を残している状況にある。今後機器の改良が進み、このような問題点は解決されて行くものと考えられるが、現時点では萎縮性胃炎の軽度な胃に発生するがん、特に未分化癌の拾い上げが悪い可能性が示された。悪性度の高いがんであるため、この点に充分留意した慎重な運用が求められる所である。

E. 結論

血清 PG および HP 抗体価を用いた胃癌

ハイリスク群評価法の検討を地域胃癌健診コホートでスタートさせた。ローリスクと考えられている集団である HP 非感染群への説明、軽度萎縮性胃炎群に関する検査法、特に細径内視鏡の選択には慎重さが求められる所である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshida T, Yamashita S, Takamura-Enya T, Niwa T, Ando T, Enomoto S, Maekita T, Nakazawa K, Tatematsu M, Ichinose M, Ushijima T; Alu and Satalpha hypomethylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae. *Int J Cancer* 128; 33 – 39, 2011.
2. Enomoto S, Oka M, Mukoubayashi C, Watanabe M, Moribata K, Muraki Y, Shingaki N, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Ichinose M; Assessment of gastroesophageal reflux disease by serodiagnosis of *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis stage. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 3; 71-77, 2011.
3. Nakata H, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Deguchi H, Shingaki N, Moribata K, Maeda Y, Mori Y, Iguchi M, Tamai H, Yamamichi N, Fujishiro M, Kato J and Ichinose M; Transnasal and standard endoscopies in the screening of neoplasias derived from *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 3; 162-170, 2011.
4. Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Niwa T, Deguchi H, Watanabe M, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Arii K, Oka M, Fujishiro M, Takeshita T, Iwane M, Mohara O and Ichinose M; Elevated risk of colorectal adenoma with *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 129; 2704-2711, 2011.

5. Yamamichi N, Shimamoto T, Minatsuki C, Yoshida Y, Fujishiro M, Kodashima S, Kato J, Goto O, Ono S, Niimi K, Takahashi Y, Konno-Shimizu M, Ichinose M, and Koike K; Postprandial fullness correlates with rapid inflow of gastric content into duodenum but not with chronic gastritis. BMC Gastroenterology 2011 Dec 21;11(1):140 [Epub ahead of print]
6. Enomoto S, Watanabe M, Mukoubayashi C, Ohata H, Magari H, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Kato J, Oka M, Ichinose M; Gastric Cancer Risk Diagnosis and Prevention in Subjects with *Helicobacter pylori*-related Chronic Gastritis. In " Gastritis and Gastric Cancer" (P. Tonio, ed.), p.179-196, Intech Open Access Publisher. (2011)
5. Inoue I, Kato J, Yoshida T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Ichinose M: Elevated risk of colorectal precancerous lesion, adenoma with *Helicobacter pylori* (H.pylori) related chronic gastritis: a population-based case-control study 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2011.10.4 Nagoya
6. Yoshida T, Yamashita S, Maekita T, Enomoto S, Deguchi H, Inoue I, Iguchi M, Tamai H, Kato J, Ushijima T, Ichinose M: DNA methylation in gastric mucosae at risk for diffuse-type cancer. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2011.2011. 10. 4 Nagoya

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2. 学会発表

1. Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Niwa T, Deguchi H, Watanabe M, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Arii K, Oka M, Fujishiro M, Takeshita T, Ichinose M : Elevated risk of colorectal adenoma with *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: a population-based case-control study. AGA 2011.5 Chicago, U.S.A.
2. Ichinose M : Gastric cancer screening based on the risk of each subjects; serum markers flag up the cancer risk. Special Lecture 2 in the 4th International Gastrointestinal Consensus Symposium (IGICS). JGA Keynote Program 2011.2.19 Kyoto
3. Ichinose M, Maekita T, Inoue I, Deguchi H, Iguchi M, Mukoubayashi C, Enomoto S, Ueda K, Tamai H, Tsukamoto T, Utsunomiya H, Inada K, Kato J : Preventive of etodolac, a selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, on gastric cancer prospective study. International symposium. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2011.10.4 Nagoya1.
4. Shigematsu Y, Niwa T, Taniguchi H, Kushima R, Katai H, Ichinose M, Ushijima T: Isolation of candidate DNA methylation of gastric cancers. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2011.10.4 Nagoya

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
間部克裕, 石垣沙織, 鈴木美櫻, 高橋正和, 羽田政平, 清水勇一, 森 康明, 中川 学, 中川宗一, 工藤俊彦, 小野尚子, 加藤元嗣, 浅香正博	早期胃癌に対する EMR/ESD 後胃の診 療はどう変わった か?	Helicobacter Research	15	528-532	2011.
菊地正悟	消化器癌の予防とサ ーベイランス理論	G.I.Research	19(4)	302-306	2011
菊地正悟	<i>H.pylori</i> 除菌による 胃癌発生予防 (1) <i>H.pylori</i> 除菌に よる胃癌予防のこ れまでと我が国の今 後の胃癌対策	臨床消化器内 科	27(3)	269-275	2012
Lin Y, Ueda J, Kikuchi S, Totsuka Y, Wei WQ, Qiao YL, Inoue M.	Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China.	World J Gastro- enterology	17(39)	4421- 4428	2011
大崎敬子, 神谷 茂	感染ルートはここま で解明された	Helicobacter Research	15(4)	308-312	2011
Suzuki M, Kiga K, Kersulyte D, Cok J, C.Hooper C, Mimuro H, Sanada T, Suzuki S, Oyama M, Kozuka-Hata H, Kamiya S, Zou Q-M, H.Gilman R, E.Berg D, Sasakawa C.	Attenuated CagA Oncoprotein in <i>Helicobacter pylori</i> from Amerindians in Peruvian Amazon.	J. Biological Chemistry	286 (34)	29964- 29972	2011
Yonezawa H, Osaki T, Woo T, Kurata S, Zaman C, Hojo F, Hanawa T, Kato S, Kamiya S.	Analysis of outer membrane vecicle protein involved in biofilm formation of <i>Helicobacter pylori</i> .	Anaerobe	17	386-390	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Osaki T, Matsuki T, Asahara T, Zaman C, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Derg-hoong Woo T, Nomoto K, Kamiya S.	Comparative analysis of gastric bacterial micorobiota in Monogolian gerbils after long-term infection with <i>Helicobacter pylori</i> .	Microbial Pathogeneisis	53	12-18	2012
Yonezawa H, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Zaman C, Derk Hoong Woo T, Takahashi M, Matsubara S, Kawakami H, Ochiai K, <u>Kamiya S.</u>	Destructive effects of butyrate on the cell envelope of <i>Helicobacter pylori</i> .	J. Medical Microbiology	61	582-589	2012
奥田真珠美, 前川講平, 大崎慶子, 福田能啓	小児領域の新知見をみる	Helicobacter Research	15(4)	352-356	2011
Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Fukuda Y, Shimoyama T, <u>Okuda M</u> , Kato C, Kobayashi I, Fujioka T.	Influence of proton pump inhibitor treatment on <i>Helicobacter pylori</i> stool antigen test.	World J Gastro- enterology	18(1)	44-48	2012
Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Niwa T, Deguchi H, Watanabe M, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Arii K, Oka M, Fujishiro M, Takeshita T, Iwane M, Mohara O and <u>Ichinose M</u>	Elevated risk of colorectal adenoma with <i>Helicobacter pylori</i> -related chronic gastritis: a population-based case-control study.	Int J Cancer	129	2704-2711	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida T, Yamashita S, Takamura-Enya T, Niwa T, Ando T, Enomoto S, Maekita T, Nakazawa K, Tatematsu M, Ichinose M, Ushijima T	Alu and Satalpha hypomethylation in <i>Helicobacter</i> <i>pylori</i> -infected gastric mucosae.	Int J Cancer	128	33 - 39	2011
Enomoto S, Oka M, Mukoubayashi C, Watanabe M, Moribata K, Muraki Y, Shingaki N, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, <u>Ichinose M</u>	Assessment of gastroesophageal reflux disease by serodiagnosis of <i>Helicobacter</i> <i>pylori</i> -related chronic gastritis stage.	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy	3(4)	71 - 77	2011
Nakata H, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Deguchi H, Shingaki N, Moribata K, Maeda Y, Mori Y, Iguchi M, Tamai H, Yamamichi N, Fujishiro M, Kato J and <u>Ichinose M</u>	Transnasal and standard transoral endoscopies in the screening of neoplasias derived from <i>Helicobacter</i> <i>pylori</i> -related chronic gastritis.	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy	3(8)	162 - 170	2011
Yamamichi N, Shimamoto T, Minatsuki C, Yoshida Y, Fujishiro M, Kodashima S, Kato J, Goto O, Ono S, Niimi K, Takahashi Y, Konno-Shimizu M, <u>Ichinose M</u> , and Koike K	Postprandial fullness correlates with rapid inflow of gastric content into duodenum but not with chronic gastritis.	BMC Gastro- enterology	11(1)	140-145	2011

「研究成果の刊行に関する別刷り」

Helicobacter Research

別 刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 KDX浜町ビル

3 疾患保険適用後の *Helicobacter pylori* 感染症診療の変化

早期胃癌に対する EMR/ESD 後胃の 診療はどう変わったか？

間部克裕¹⁾ 石垣沙織¹⁾ 鈴木美櫻¹⁾ 高橋正和¹⁾ 羽田政平¹⁾
 小野尚子²⁾ 清水勇一¹⁾ 森 康明³⁾ 中川 学⁴⁾
 中川宗一⁴⁾ 工藤俊彦⁵⁾ 加藤元嗣²⁾ 浅香正博⁶⁾

早期胃癌の内視鏡的治療後に *Helicobacter pylori* 除菌治療をおこなうことで二次胃癌の発生が抑制されることが明らかになり、2010年6月、EMR/ESD 後胃に対する除菌療法が保険適用となった。保険適用から1年が経過し、実際の医療現場における実施状況についての全国アンケートをおこなった。EMR/ESD の対象者は高齢者や高度萎縮性胃炎が多いことなどから除菌実施率が50%を下回っていた。主治医の認識の違いにより除菌実施率に大きな違いがあり、より広く適切な情報を普及させることが標準療法となった。“EMR/ESD 後胃に対する除菌療法”の適切な実施に必要であることが明らかになった。

KEY WORDS

Helicobacter pylori (*H. pylori*), 早期胃癌, 内視鏡的治療, 除菌治療, 胃癌予防

はじめに

胃癌の原因が *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染であることが明らかになり、動物実験¹⁾, コホート試験^{2)~5)}, そしてわが国の Japan Gast Study Group (JGSG) による多施設無作為化比較試験 (RCT)⁶⁾ により *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防効果が示された。JGSG 試験は Uemura

ら⁷⁾が報告した単施設での観察研究の検証としておこなわれたが、重要なポイントは *H. pylori* 感染者のなかで格段に胃癌リスクが高い集団を対象としていること、萎縮性胃炎、腸上皮化生といった前癌病変がすでに進行している比較的高齢者が対象の試験という点である。すなわち、その発癌率の高さから比較的短期間、中規模の研究で有意な差を得られたこと、また、高度萎縮症例でも除

1) MABE Katsuhiko, ISHIGAKI Saori, SUZUKI Mio, TAKAHASHI Masakazu, HANEDA Masahira, SHIMIZU Yuichi/北海道大学大学院医学研究科消化器内科学
 2) ONO Shoko, KATO Mototsugu/北海道大学病院光学医療診療部
 3) MORI Yasuaki/森内科胃腸科医院
 4) NAKAGAWA Manabu, NAKAGAWA Soichi/中川胃腸科クリニック
 5) KUDO Takahiko/溪和会江別病院消化器内科
 6) ASAKA Masahiro/北海道大学大学院医学研究科がん予防内科学

表① アンケート対象施設数と回収率

	施設数 (%)	回収率 (%)
大学病院	61 (51.3)	75.4
がん専門病院	8 (6.7)	62.5
地域中核病院	50 (42)	66

菌により二次胃癌を予防できることを示したことが特徴である。JGSG 試験の結果を受け、日本ヘリコバクター学会は 2009 年にガイドラインを改訂し、胃癌予防を主たる目的として、すべての *H. pylori* 感染症を除菌治療の適用とした⁸⁾。しかし、*H. pylori* 感染検査および除菌治療が 2000 年に保険適用となったが対象は消化性潰瘍のみであり、2010 年 6 月に公知申請により胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP)、そして早期胃癌の内視鏡的治療後胃の 3 疾患が適用追加となった。2010 年 10 月には胃癌治療ガイドラインが改訂され、「第 III 章 治療」の C-5 内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection : EMR)/内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection : ESD) 後の治療方針に *H. pylori* 陽性者に対する除菌治療が記載され、わが国では保険適用およびガイドラインにより早期胃癌内視鏡的治療後胃に対する除菌治療が推奨されている。また、*H. pylori* 感染と胃癌については、胃癌検診にも変化をもたらしつつあり、胃バリウム検査による二次予防から、*H. pylori* 抗体と血清ペプシノゲン測定による胃癌リスク検診 (ABC 検診) の可能性が議論され⁹⁾、陽性者に対しては除菌治療を施行する胃癌撲滅プロジェクトが提唱されている¹⁰⁾。

このように、*H. pylori* 除菌治療による胃癌予防が現実的となったが、保険診療で胃癌予防目的に除菌可能なのは EMR/ESD 後胃のみである。しかし、保険適用後に実際の医療現場で EMR/ESD 症例に対して *H. pylori* 感染検査、除菌治療がどの程度おこなわれているか、おこなわれていない場合には課題は何かについて実態調査がなされていない。そこで、全国の多くの施設の協力を得て EMR/ESD 後除菌に対するアンケート調査をおこなった。本稿では、このアンケート調査を中心に実態と課題を明らかにし、今後の対策についてまとめた。

表② 保険適用前後での除菌治療対象の変化 (n=84)

	保険適用前 (%)	保険適用後 (%)
ほぼ全例に除菌	28 (33.3)	50 (59.5)
症例を選んで除菌	39 (46.4)	33 (39.3)
基本的に除菌しない	17 (20.2)	1 (1.2%)

1. 保険適用後の実態：全国アンケート調査

2011 年 7 月に EMR/ESD と *H. pylori* 除菌治療について全国の 119 施設を対象に調査期間アンケート調査をおこなった。全体の回収率は 70.6% (84 施設) だった (表①)。

2010 年 6 月に保険適用となった前後で EMR/ESD 後の除菌治療がどのように変化したか、

- ①ほぼ全例に除菌
- ②症例を選んで除菌
- ③基本的に除菌しない

の 3 段階で調査した。保険適用前は全例除菌が 33.3%、症例を選んで除菌は 46.4%、基本的に除菌しないが 20.2%であったが、保険適用後はそれぞれ 59.5%、39.3%、1.2%と除菌をおこなう施設が増加していた (表②)。また、除菌前に症例を選んで除菌していた施設の 43.6%がほぼ全例に除菌に変わり、基本的に除菌しない施設のうち 35.3%が全例除菌、58.8%が症例を選んで除菌に変わっており、保険適用後にはより積極的に除菌をおこなう施設が増加していた。

症例数の解答が可能であった 82 施設における全調査期間 (2009 年 7 月～2011 年 6 月の 2 年間) の早期胃癌に対する EMR/ESD の症例数は 14～800 (平均 201) 件で、100 件未満が 29.3%、100～300 件未満が 51.2%、300 件以上の施設が 19.5%であった。除菌施行割合は 0～100%で各施設の平均で 46.9%と半数以下であり、施設の ESD 症例数が少ない順に中央値が 48.4%、36.8%、22.0%と症例数が多くなると除菌治療の実施率が低下していた。

保険適用後に内視鏡的治療後胃に対する除菌治療の診療が変化したか、という意識調査では、

- ①変わらない、が 43%