

得られたものである。この基準が外来受診者の *H. pylori* 感染胃炎患者についても満足できる感度が得られることが示された。

PG I は、胃底腺の主細胞や副細胞より分泌されることから、分泌細胞は胃の口側に分布する¹⁾。一方、PG II は胃底腺以外に噴門腺、幽門腺、十二指腸 Brunner 腺から分泌されることから、分泌細胞は胃全体に分布する¹⁾。*H. pylori* が惹起する胃粘膜の炎症により PGI、PGII とともに上昇するが PGII の増加割合が多いために PGI/II 比が低下する¹⁾。*H. pylori* の感染が継続して胃粘膜萎縮が進行すると胃底腺領域が縮小し、PG I は徐々に低下するが、PG II の変化が少ないために PG I/II 比は段階的に低下していく¹⁾。このような、*H. pylori* 感染の影響による PG 値の変化のメカニズムとも、今回用いた基準は合致するものである。

E. 結論

PG 値は、*H. pylori* 抗体価と組み合わせ、胃がんリスク分類に使用されているが、今回得られた結果は、PG 値単独で *H. pylori* 感染胃炎の診断マーカーとしても用いることが可能であることを支持するものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Morita R, Hirohashi Y, Suzuki H, Takahashi A, Tamura Y, Kanaseki T, Asanuma H, Inoda S, Kondo T, Hashino S, Hasegawa T, Tokino T, Toyota M, Asaka M, Torigoe T, Sato N. DNA methyltransferase 1 is essential for initiation of the colon cancers. *Exp Mol Pathol.*;94:322-9, 2013
2. Eto K, Kawakami H, Kuwatani M, Kudo T, Abe Y, Kawahata S, Takasawa A, Fukuoka M, Matsuno Y, Asaka M, Sakamoto N. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and Notch3 can predict gemcitabine effects in patients with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013
3. Nakatsumi H, Komatsu Y, Yuki S, Sogabe S, Tateyama M, Muto S, Kudo M, Kato K, Miyagishima T, Uebayashi M, Meguro T, Oba K, Asaka M. Optimal Dose Period for Indisetreton Tablets for Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting with Modified FOLFOX6: A Randomized Pilot Study. *Chemotherapy.* 29;58:439-444, 2013
4. Murakami K, Furuta T, Ando T, Nakajima T, Inui Y, Oshima T, Tomita T, Mabe K, Sasaki M, Suganuma T, Nomura H, Satoh K, Hori S, Inoue S, Tomokane T, Kudo M, Inaba T, Take S, Ohkusa T, Yamamoto S, Mizuno S, Kamoshida T, Amagai K, Iwamoto J, Miwa J, Kodama M, Okimoto T, Kato M, Asaka M; For the Japan GAST Study Group.. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for Helicobacter pylori eradication in Japan. *J Gastroenterol.* 48:1128-1135, 2013.
5. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer.* 132:1272-6, 2013
6. Nahata M, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Iizuka S, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Serotonin 2C receptor antagonism ameliorates novelty-induced hypophagia in aged mice. *Psychoneuroendocrinology.* 38:2051-64,2013
7. Hashino S, Takahashi S, Morita R, Kanamori H, Onozawa M, Kawamura T,

- Kahata K, Kondo T, Tokimatsu I, Sugita T, Akizawa K, Asaka M. Fungemia due to *Trichosporon dermatis* in a patient with refractory Burkitt's leukemia. *Blood Res.* 48:154-6,2013
8. Ohnishi S, Maehara O, Nakagawa K, Kameya A, Otaki K, Fujita H, Higashi R, Takagi K, Asaka M, Sakamoto N, Kobayashi M, Takeda H. hypoxia-inducible factors activate CD133 promoter through ETS family transcription factors. *PLoS One.* 20;8: e66255, 2013
 9. Takeda H, Nakagawa K, Okubo N, Nishimura M, Muto S, Ohnishi S, Sakamoto N, Hosono H, Asaka M. Pathophysiologic basis of anorexia: focus on the interaction between ghrelin dynamics and the serotonergic system. *Biol Pharm Bull.* 36:1401-5, 2013
 10. Kobayashi T, Ozasa M, Miyashita K, Saga A, Miwa K, Saito M, Morioka M, Takeuchi M, Takenouchi N, Yabiku T, Kanno H, Yuzawa S, Tanino M, Tanaka S, Kawakami H, Asaka M, Sakamoto N. Large solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas with aberrant protein expression and mutation of β -catenin: a case report and literature review of the distribution of β -catenin mutation. *Intern Med.* 52:2051-6,2013
 11. Chuma M, Sakamoto N, Nakai A, Hige S, Nakanishi M, Natsuzaka M, Suda G, Sho T, Hatanaka K, Matsuno Y, Yokoo H, Kamiyama T, Taketomi A, Fujii G, Tashiro K, Hikiba Y, Fujimoto M, Asaka M, Maeda S. Heat shock factor 1 accelerates hepatocellular carcinoma development by activating nuclear factor- κ B/ mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis.* 2013 Nov 25.
 12. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol.* 249:1-8,2014
 13. Haneda M, Kato M, Ishigaki S, Suzuki M, Takahashi M, Nakagawa M, Ono S, Mori Y, Mabe K, Nakagawa S, Kudo T, Shimizu Y, Asaka M. Identification of a high risk gastric cancer group using serum pepsinogen after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol.* 28:78-83, 2013
 14. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, Asaka M, Sakamoto N. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for superficial esophageal squamous cell carcinoma: Current status of various techniques. *Dig Endosc.*;25 Suppl 1:13-9,2013
 15. Hata T, Kato M, Kudo T, Nishida M, Nishida U, Imai A, Yoshida T, Hirota J, Kamada G, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Takeda H, Asaka M. Comparison of gastric relaxation and sensory functions between functional dyspepsia and healthy subjects using novel drinking-ultrasonography test. *Digestion.* 87:34-39, 2013
 16. 浅香正博. わが国から胃癌を撲滅するために何をなすべきか、名古屋内科医会会誌 141:16-27,2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Helicobacter pylori のバイオフィルム形成

研究分担者 神谷 茂 杏林大学医学部感染症学教室 教授

研究要旨

Helicobacter pylori はヒトの胃に感染し、粘膜表層にバイオフィルムを形成し存在している。*H. pylori* の *in vitro* におけるバイオフィルム形成能の比較、バイオフィルム形成に関与する因子の探索、本菌バイオフィルムが示すクラリスロマイシン (CAM) 抵抗性に対する影響について検討を行った。日本人胃・十二指腸潰瘍患者由来の *H. pylori* TK1402 株は *in vitro* において非常に強いバイオフィルム形成能を有し、Outer membrane vesicle が細胞外マトリックスとして形成に作用していることが明らかとなった。さらに本株のバイオフィルム形成は、CAM に対する抵抗性を亢進させ、耐性菌出現頻度も上昇させた。以上の結果から、本菌が形成するバイオフィルムは、浮遊状細菌とは異なる phenotype を示し、抗菌薬への抵抗性を賦与する役割を担っていることが明らかとなった。

神谷 茂
杏林大学医学部感染症学教室 教授
研究協力者
大崎敬子
杏林大学医学部感染症学教室 准教授
米澤英雄
杏林大学医学部感染症学教室 助教
今野武津子

A. 研究目的

Helicobacter pylori はヒトの胃に長期間感染し、慢性胃炎を惹起するとともに、胃十二指腸潰瘍の再発因子および胃癌のリスクファクターとなることが知られている。*H. pylori* は鞭毛、ウレアーゼ、空胞化毒素 (VacA)、CagA および *cagA* pathogenicity island などさまざまな病原因子を所

有している。近年 *H. pylori* はヒト胃粘膜表層にバイオフィルムを形成して存在していることが報告されている。また *in vitro* におけるバイオフィルム形成方法も確立され、ムチンや血清成分が本菌のバイオフィルム形成に関与していることが報告されている。細菌のバイオフィルムとは液体－固体などの界面や、液体底面に形成するフィルム状構造体であり、バイオフィルム形成菌体と細菌が産生する菌体外多糖、莢膜多糖、リポ多糖といった多糖体、菌体表層タンパクや菌体外 DNA などといった菌体外マトリックスで構成される。バイオフィルムは宿主防御機構からの回避や抗菌物質

に対する抵抗性を上昇させ、またクオラムセンシングや環境応答メカニズムを利用して遺伝子発現を調整することがこれまでのバイオフィルム形成細菌の研究により明らかとなっている。*Escherichia coli* のバイオフィルム細菌の遺伝子発現プロファイルは、38%もの遺伝子が浮遊状態の細菌とは異なる発現を示すことが報告されている。その中には病原因子をコードする遺伝子も数多く含まれている。従ってバイオフィルムを形成は、細菌の環境中への適応のみならず、感染宿主への影響にも関与している。さらにバイオフィルム状細菌はその構造的特徴から、洗浄などに対して強い抵抗性を示し、その除去・抑制が困難となることで、バイオフィルム形成を通じて持続感染病巣となり感染症を引き起こすことが報告されている。一方で *H. pylori* のバイオフィルム形成に関する研究はまだ充分なものではない。そこで、本菌の *in vitro* におけるバイオフィルム形成能の比較検討、そして抗菌薬であるクラリスロマイシン (CAM) への抵抗性の影響について検討を行った。

B. 研究方法

使用菌株として *H. pylori* 高バイオフィルム形成株である TK1402 を供試した。TK1402 株は日本人胃十二指腸潰瘍患者由来の臨床分離株である。*H. pylori* TK1402 株バイオフィルム形成能の評価は、12 穴プレート中にカバーグラスを立て掛け、そこに 7% fetal calf serum 含有 Brucella 培地を

加えて、微好気、振盪下、37℃にて 72 時間培養し、カバーグラス表層にバイオフィルムを形成させた。形成したバイオフィルムは共焦点レーザー顕微鏡、走査型電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡にて評価した。

バイオフィルム形成がおよぼす CAM 抵抗性への影響は、形成されたバイオフィルムを CAM 含有の培地に移し、さらに 24 時間追加培養することで評価した。

バイオフィルム形成が及ぼす CAM 耐性化への影響の検討は、CAM 処理後のバイオフィルム細菌の CAM 耐性化の有無で評価した。CAM 耐性化していないものに関しては、5 回まで CAM による処理を行い、その都度耐性化の有無を確認した。

B. 研究結果

日本人胃・十二指腸潰瘍患者由来の TK1402 株が非常に強いバイオフィルム形成能を所有することが明らかとなった。TK1402 株が形成したバイオフィルムは、他の株と比較して有意に厚みのあるバイオフィルムを形成していた。また TK1402 株のバイオフィルム中には非常に多くの Outer membrane vesicles (OMV) が存在し、菌体外マトリックスとして役割していた。OMV 中のバイオフィルム形成に関わる因子の解析を行ったところ、約 56kDa および 22kDa のタンパクがバイオフィルム形成に強く関与していることが明らかとなった。

H. pylori TK1402 株のバイオフィルムを用いて、CAM 抵抗性への影響に

ついて検討を行った。TK1402 株の浮遊状態における CAM の最小発育阻止濃度(MIC)は 0.02 μ g/ml であった。2 日および 3 日培養により形成されたバイオフィルムを 0.5 μ g/ml、0.25 μ g/ml、0.125 μ g/ml、0.063 μ g/ml、0.031 μ g/ml および 0 μ g/ml の CAM 含有培地に移し 24 時間追加培養した後のバイオフィルムの状態を、バイオフィルム試験にて確認した。バイオフィルム形成過程である 2 日バイオフィルムでは 0.063 μ g/ml、成熟したバイオフィルムである 3 日バイオフィルムでは 0.25 μ g/ml の CAM 含有培地でそれぞれバイオフィルムの増加が認められた。以上の結果から本菌が形成するバイオフィルムは、CAM 抵抗性を著しく上昇させていることが明らかとなった。

次にバイオフィルム形成が、CAM 耐性菌出現にどのような影響を与えるかについて検討を行った。バイオフィルム状細菌を 1/4 MBC 濃度 (0.25 μ g/ml) の CAM で 5 回まで処理すると、約 80% のバイオフィルムにおいて CAM 耐性菌が出現した。浮遊上細菌を用いて同様の実験を行ったところ、耐性菌の出現は 30% 未満であった。一方、バイオフィルムを 1/2 MBC (0.5 μ g/ml) や 1/8 MBC (0.125 μ g/ml) 濃度の CAM で処理した際には、耐性菌出現度は減少し、浮遊上細菌を 1/2 MBC (0.125 μ g/ml) や 1/8 MBC (0.063 μ g/ml) 濃度の CAM で処理した際の耐性菌出現率とほぼ同等かやや高いという結果であった。

D. 考察

これまで *H. pylori* の抗菌薬耐性機序は明らかとなってきたものの、抗菌薬耐性を獲得する際の、環境因子や菌体側の因子の検討はされていない。本研究において、*H. pylori* はバイオフィルムを形成することで、抗菌薬への抵抗性を亢進し、耐性菌出現頻度を上昇させることが明らかとなった。

E. 結論

H. pylori が形成するバイオフィルムは、浮遊状細菌とは異なる phenotype を示し、抗菌薬への抵抗性を賦与する役割を担っていることが明らかとなった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Aiso T, Kamiya S, Yonezawa H, Gamou S: Overexpression of an antisense RNA, ArrS, increases the acid resistance of *Escherichia coli*. Microbiology 160(5):954-961, 2014
2. Matsui H, Takahashi T, Yamagata-Murayama S, Uchiyama I, Yamaguchi K, Shigenobu S, Matsumoto T, Kawakubo M, Ota H, Osaki T, Kamiya S, Takahashi S, Nakamura S, Nakamura M: Development of a PCR method for the detection of *Helicobacter suis* in gastric biopsy specimens. Helicobacter 2014 (in press)
3. Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Kamiya S: Analysis for microbial ecology between *Helicobacter pylori* and gastric microbiota of Mongolian gerbil. J Med Microbiol 63(1):129-137, 2014
4. Flahou B, Haesebrouck F, Smet A, Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S:

- Gastric and enterohepatic non-*H. pylori* helicobacters. *Helicobacter* 18(Suppl 1):66-72, 2013
5. Yonezawa H, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Ochiai K, Kamiya S: Impact of *Helicobacter pylori* biofilm formation on clarithromycin susceptibility and generation of resistance mutations. *PLoS One*. 2013 Sep 6;8(9):e73301. doi: 10.1371
 6. Hanawa T, Yonezawa H, Kawakami H, Kamiya S, Armstrong SK: Role of *Bordetella pertussis* RseA in the cell envelope stress response and adenylate cyclase toxin release. *Pathog Dis* 69(1):7-20, 2013
 7. Sugisaki K, Hanawa T, Yonezawa H, Osaki T, Fukutomi T, Kawakami H, Yamamoto T and Kamiya S: Role of (p)ppGpp in biofilm formation and expression of filamentous structures in *Bordetella pertussis*. *Microbiology* 159(7):1379-1389, 2013
 8. Kurai D, Nakagaki K, Wada H, Saraya T, Kamiya S, Fujioka Y, Nakata K, Takizawa H, Goto H. *Mycoplasma pneumoniae* extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: Implication for mycoplasmal pneumonia. *Inflammation* 36(2):285-293, 2013
 9. Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Yagyu K, Lin Y, Fukuda Y, Kikuchi S and Kamiya S: Multi locus sequence typing for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* by using fecal specimens. *J Med Microbiol* 62(5):761-765, 2013
 10. Okuda M, Kamiya S, Booka M, Kikuchi S, Osaki T, Hiwatani T, Maekawa K, Fukuda Y: Diagnostic accuracy of urine-based kits for detection of *Helicobacter pylori* antibody in children. *Pediatrics Internal* 55(3):337-341, 2013
 11. Yasutake T, Wada H, Higaki M, Nakamura M, Honda K, Watanabe M, Ishii H, Kamiya S, Takizawa H, Goto H: Anacardic acid, a histone acetyltransferase inhibitor, modulates LPS-induced IL-8 expression in a human alveolar epithelial cell line A549. *F1000Res* 2 :78, 2013
 12. 米澤英雄, 大崎敬子, 花輪智子, 蔵田訓, 神谷茂: *Helicobacter pylori* バイオフィームにおける Efflux pump 遺伝子の発現亢進とクラリスロマイシン抵抗性の誘導. *Bacterial Adherence & Biofilm* 26:73-77, 2012.
 13. 大崎敬子, 奥田真珠美, 菊地正悟, 今野武津子, 神谷茂: *Helicobacter pylori* の家族内感染に関する multi locus sequence typing (MLST) 解析. *Helicobacter Research* 17(5):388-393, 2013.
 14. 神谷茂, 大崎敬子: 図説; *Helicobacter pylori* の病原因子. *小児科臨床* 71(8):1318-1324, 2013.
 15. 神谷茂: *Clostridium difficile* 感染症の疫学、外科学感染症学雑誌、10(6):743-749, 2013
 16. 神谷茂: マイコプラズマの微生物学的特徴 - 肺炎マイコプラズマを中心に -、臨床とウイルス、41(5):259-265, 2013
 17. 神谷茂: *Clostridium difficile* の検査と診断、日本医事新報、質疑応答、微生物学、*Clostridium difficile* の検査と診断、No.4652, 68-69, 2013
 18. 神谷茂: *Clostridium difficile* 関連下痢症の現状と対策、成人病と生活習慣病、43(3):377-381, 2013
 19. 神谷茂、蔵田訓、北条史、Zaman Cynthia、大崎敬子: *Clostridium difficile* 感染症の疫学と病原性、臨床腸内微生物学雑誌:15(1):39-43, 2013
 20. 大崎敬子: *Helicobacter pylori* 除菌診療クエスチョン&アドバイス. *Helicobacter Research* 18(1):82-85, 2014.
 21. 今野武津子、横田伸一、高橋美智子、藤原伸一、大崎敬子、神谷茂: 日本人小児の最近のピロリ菌感染率と感染経路について、ヘリコバクター学会誌、15(2):68-74, 2014
 22. 岡健太郎、神谷茂: 腸内フローラと健康・疾病とのかかわり、腸管感染症、臨床と微生物 41(2):137-141, 2014

学会発表

1. 大崎敬子、今野武津子、奥田真珠美、蔵田 訓、神谷 茂、家族由来サンプル中の *Helicobacter pylori* 遺伝子の Multi Locus Sequence Typing 法による解析、第 87 回日本感染症学会学術講演会、平成 25 年 6 月 5 日、6 日、横浜
2. Kamiya S, Yonezawa H, Osaki T, Sugisaki K, Hanawa T: Biofilm formation and bacterial pathogenesis in *Helicobacter pylori* and *Bordetella pertussis*. The 28th International Congress of Chemotherapy and Infection, 5-8th June, 2013, Yokohama, Japan (Symposium)
3. 北条 史、大崎敬子、米澤英雄、花輪智子、蔵田訓、山口博之、神谷 茂 (共培養系における原生動物と *Helicobacter pylori* の関係について、第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会、平成 25 年 6 月 28、29 日、長崎
4. 大崎敬子、奥田真珠美、上田純子、米澤英雄、北条史、柳生聖子、林櫻松、福田能啓、菊地正悟、神谷 茂 MLST による *Helicobacter pylori* の家族内感染の状況解析 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会、平成 25 年 6 月 28、29 日、長崎
5. *Helicobacter pylori* 持続感染を調節する胃内細菌叢の解析 米澤英雄、Cynthia Zaman, 大崎敬子、神谷 茂. 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会、平成 25 年 6 月 28、29 日 長崎
6. 神谷 茂：プロバイオティクスの生体への作用と医学への応用、第 12 回東海感染対策セミナー、特別講演、平成 25 年 9 月 4 日、東京
7. 神谷 茂：ナノテクノロジーと感染対策～感染症から身を守るために～ Hospex Japan 2013、講演会、平 25 年 10 月 25 日、東京ビックサイト
8. Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Impact of biofilm formation by *Helicobacter pylori* on antibiotics susceptibility, *Campylobacter*, *Helicobacter* and related organisms (CHRO) 2013, September, 15-19, 2013, Aberdeen, Scotland
9. Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Ueda J, Okuda M, Fukuda Y, Kikuchi S, Kamiya S. The analysis of intra-familial transmission using multilocus sequence typing of *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Helicobacter* and related organisms (CHRO) 2013, 15-19, September, 2013, Aberdeen, Scotland
10. 米澤英雄、大崎敬子、神谷 茂、*Helicobacter pylori* のバイオフィルム形成、第 47 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会、2014 年 1 月 31 日 2 月 1 日、東京
11. 北条史、大崎敬子、米澤英雄、花輪智子、蔵田 訓、山口博之、神谷 茂、*Helicobacter pylori* の自由生活性アメーバ共培養系における生存性の向上について、第 47 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会、シンポジウム 2014 年 1 月 31 日 2 月 1 日、東京
12. 神谷 茂：腸内細菌叢（フローラ）と免疫、第 29 回日本環境感染学会総会・学術集会、教育講演、平成 26 年 2 月 15 日、東京
13. Hojo F, Osaki T, Yonezawa H, Hanawa T, Kurata S, Yamaguchi H, Kamiya S. Effect of *Acanthamoeba castellanii* on Survival of *Helicobacter pylori*, 第 12 回日韓国際微生物学シンポジウム、平成 26 年 3 月 25 日、東京
14. Cynthia Zaman, 大崎敬子、花輪智子、蔵田訓、米澤英雄、北条 史、神谷 茂、家族由来ヘリコバクター・ピロリ下院株の動物感染性の比較、第 87 回日本細菌学会総会、2014 年 3 月 26-28 日、東京
15. 大崎敬子、北条史、Cynthia Zaman, 米澤英雄、蔵田 訓、花輪智子、神谷 茂、鉄制限スナネズミにおけるヘリコバクター・ピロリ感染、第 87

回日本細菌学会総会、2014 年 3 月 26
－28 日、東京

16. 北条 史、大崎敬子、米澤英雄、花
輪智子、蔵田 訓、山口博之、
Helicobacter pylori の自由生活性ア
メーバ共培養系における生存性の向
上について、第 87 回日本細菌学会総
会、2014 年 3 月 26－28 日、東京
17. 米澤英雄、大崎敬子、花輪智子、蔵
田 訓、神谷 茂、CsrA could play a
central role for the regulation of
gene expression in *Helicobacter*
pylori biofilm. 第 87 回日本細菌学会
総会、2014 年 3 月 26－28 日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

中学生における *Helicobacter pylori* 抗体保有率と尿中 *Helicobacter pylori*
抗体測定法の精度に関する研究

研究分担者 奥田真珠美 兵庫医科大学ささやま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 25 年 11 月に篠山市の中学 1～3 年生の 1,157 名に対して尿を用いたピロリ菌検診への参加を募った。220 名(19%)の同意を得て尿中抗 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 抗体の測定を行った。220 名中抗体陽性は 8 名（陽性率 3.6%）であった。平成 24 年 11 月に行った篠山市の中学 1～3 年生の尿中抗体陽性は 318 名中 10 名（陽性率 3.1%）でありほぼ同等であった。平成 24 年に参加した 318 名中 10 名、平成 25 年に参加した 220 名中 15 名で尿素呼気試験を行った。尿素呼気試験をスタンダードとすると尿中抗体測定法は感度 100%、特異度 83.3%であった。尿中抗体測定法は中学生の *H. pylori* 感染診断として感度は良く、スクリーニング検査として適切であると考えられた。

A. 研究目的

疫学研究、スナネズミを用いた胃がんモデル、除菌介入による胃がん発生の抑制効果などから *H. pylori* 感染は胃がんの原因となる事が証明されており、本邦における胃がんの 99%以上が *H. pylori* 感染によるものであることが報告されている。除菌後の胃がん発生の疫学研究では *H. pylori* 感染に伴う胃粘膜の炎症の重症度と胃がん発生に関連があること、スナネズミを用いた動物実験では感染早期の若年で除菌を行うと、ほぼ確実な胃がん予防効果が得られることも示されている。これらのことからわが国の胃がん撲滅対策として若年者に対する *H. pylori* 感染診断と除菌治療の検討がされている。特に、中学生、高校生を対象と

した感染診断と除菌治療がパイロットスタディとして開始されている。中学生、高校生を対象とした場合、学校検診の尿検体を用いて1次スクリーニングを行い、陽性者に対して尿素呼気試験（UBT）や便中 *H. pylori* 抗原で陽性を確認してから除菌治療を行うことが検討されている。1次スクリーニング検査で偽陰性が多い場合には本来は *H. pylori* 感染に対して除菌治療を行うことが望ましい対象者を見逃してしまう。しかし、未成年者に対する尿中抗体検査の精度検討の十分なデータは存在しない。

本研究では中学生における尿中 *H. pylori* 抗体陽性率と感染検査としての尿中抗体検査の精度を非侵襲的 *H. pylori* 感染診断のゴールドスタンダードである尿素呼気試験を検討する事である。

B. 研究方法

平成 25 年 11 月に兵庫県篠山市の中学生を対象にピロリ菌検診を行なった。対象は篠山市内の中学生 1,157 名でピロリ菌検診に関して本人と保護者の同意が得られた中学生である。同意者のみ学校検尿の残り尿中抗体（ウリネリザ H. ピロリ抗体 ELISA 法、大塚製薬）を測定した。尿中抗体は添付文書に従って抗体価 CI 値を算出した。添付文書に従って、CI 値が 1.0 以上を陽性、1.0 未満を陰性と判定した。希望者には精密検査として UBT を施行した。

平成 24 年に同地域で行なった中学生ピロリ菌検診に参加し、尿中抗体を測定した 318 名中検査を希望した 10 名でも UBT を行なった。

（倫理面への配慮）

兵庫医科大学倫理委員会の承認を得た。また篠山市役所、篠山市教育委員会とも相談し、中学校養護教員とながら研究を実施した。

C. 研究結果

対象 1,157 名のうち 220 名（19% 男子 118 名）が研究に参加した。陽性率は全体で 3.6%、男子 2.5%、女子 4.9%であった。

精密検査としての尿素呼気試験は平成 24 年に参加した 318 名中 10 名、平成 25 年に参加した 220 名中 15 名で行った。UBT をスタンダードとすると尿中抗体測定法は感度 100%、特異度 83.3%であった。

尿中抗体

		陽性	陰性	合計
UBT	陽性	7	0	7
	陰性	3	15	18
	合計	10	15	25

D. 考察

我々は平成 22 年から篠山市に在住する小児の *H. pylori* 感染に関する疫学研究を行ってきた。平成 22 年は 0 歳から小学 3 年生までの便中抗原陽性率を検討し、陽性率は 1.9%、平成 23 年は 0 歳から小学 6 年生までを検討し、1.8%であった。平成 24 年には中学生の尿中抗体陽性率を調査したところ陽性率は 3.1%であった。平成 25 年も同様に中学生の尿中抗体測定を行なったが 3.6%とほぼ同等であった。

H. pylori 感染は胃がんの最大の原因になることが明らかとなり、胃がん予防のための若年者除菌の試みがなされている。多数に効率よくスクリーニングを行なう事が出来るのは学校であり、特に日本では学校保健法に基づき、年に 1 回以上の検尿が行なわれている。従って尿検体で *H. pylori* 感染診断のスクリーニング検査が出来る事は最も効率が良いものである。我々は中学生に対して検査法を用いて検討を行なった。しかし、中学生において尿中抗体測定法の有用性を検討した報告は少なく、今後の課題である。我々は Preliminary ではあるが、UBT を基準として尿中抗体の精度を検討し、良好な感度を示唆する結果を得た。

E. 結論

中学 1 ～ 3 年生 220 名における尿中抗 *H. pylori* 抗体陽性率は 3.6%であった。

尿素呼気試験をスタンダードとすると尿中抗体測定法は感度 100%、特異度 83.3%であった。尿中抗体測定法は中学生の *H. pylori* 感染診断として感度は良く、スクリーニング検査として適切であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Osaki T., Okuda M., Ueda J., Konno M., Yonezawa H., Hojo F., Yagyu K., Lin Y., Fukuda Y., Kikuchi S., Kamiya S. Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori*. J Med Microbiol. 62, 761-765, 2013
2. Okuda M., Kamiya S., Booka M., Kikuchi S., Osaki T., Hiwatani T., Maekawa K., Fukuda Y. Diagnostic accuracy of urine-based kits for detection of *Helicobacter pylori* antibody in children. Pediatr Int. 55, 337-341, 2013
3. Kunitomo K., Kimura A., Ueda K., Okuda M., Aoyagi N., Furukawa F., Kanazawa N. A New Infant Case of Nakajo-Nishimura Syndrome with a Genetic Mutation in the Immunoproteasome Subunit: An Overlapping Entity with JMP and CANDLE Syndrome Related to PSMB8 Mutations. Dermatology. 227: 26-30, 2013
4. Ueda J., Okuda M., Fukuda Y., Oomatsu Y., Miyashiro E., Nishiyama T., Lin Y., Kikuchi S. Diagnostic accuracy of serum antibody kit (E-plate) in the detection of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children. J Epidemiol. 24: 47-51, 2013
5. 大崎敬子, 奥田真珠美, 菊地正悟, 今野武津子, 神谷茂. *Helicobacter pylori* の家族内感染に関する multi locus sequence typing(MLST)解析. Helicobacter Research 17、388-392、2013
6. 奥田真珠美. ヘリコバクター・ピロリ感染経路の最前線. クリニシアン 60、693-698、2013
7. 奥田真珠美, 立川 友博, 前川 講平, 福田 能啓. *Helicobacter pylori* update-的確なHp除菌治療を目指して- *H. pylori*感染経路. 日本臨床 71、1339-1345、2013
8. 奥田真珠美, 立川友博, 大崎慶子, 前川講平, 福田能啓. *Helicobacter pylori*感染症の間違った診断と治療をもう一度学ぶ. 小児の診断と治療. Helicobacter Research 17、570-574、2013
9. 奥田真珠美, 立川友博, 大崎慶子, 前川講平, 福田能啓. 消化管感染症-最新の話題. *Helicobacter pylori*感染症. 小児内科 46、102-106、2014
10. 奥田真珠美, 立川友博, 大崎慶子, 前川講平, 福田能啓. *H. pylori*胃炎診療の実際-エキスパートからのアドバイス. 小児に対する*H. pylori*感染診

断と除菌治療. 臨牀消化器内科 29、
305-310、2014

11. 奥田真珠美, 福田能啓. ピロリ菌の
感染経路はどこまでわかっている
の? 消化器内視鏡 25、2024-2025、
2013

学会発表

1. Okuda M, Kikuchi S, Osaki T, Ueda J,
Maekawa K, Lin Y, Kamiya S, Fukuda
Y. Prevalence and incidence of
Helicobacter pylori infection in
Japanese children. 10th Japan-Korea
Joint Symposium on Helicobacter
Infection. Seoul, May, 2013
2. Okuda M, Kikuchi S, Osaki T, Ueda J,
Maekawa K, Yingsong Lin, Lin Y,
Kamiya S, Fukuda Y. Prevalence of
Helicobacter pylori infection in
Japanese children. European
Helicobacter Study Group XXVIth
International Workshop on Helicobacter
and related bacteria in chronic digestive
inflammation and gastric cancer.
Workshop. Madrid, September, 2013
3. Okuda M, Maekawa K, Fukuda F.
Prevalence of *Helicobacter pylori*
infection in children living in a rural
area of Japan. 2013 Joint Meeting of
13th APPSPGHAN and 40th
JSPGHAN. Tokyo, October, 2013
4. 奥田真珠美, 福田能啓. 篠山市にお
ける中学生ピロリ菌検診 : 胃癌予
防に向けた試み. 第 45 回日本小児感
染症学会学術集会. 2013.10 月 26-27
日, 札幌
5. 奥田真珠美, 一瀬雅夫, 菊地正悟,

佐竹 真, 福田能啓. 小児・青年期
における *H. pylori* 感染と血清ペプシ
ノゲン値—除菌治療時期の特定に向
けて. 第 99 回日本消化器病学会学術
集会. 2013.3 月 21-23, 鹿児島

6. 奥田真珠美, 十河 剛, 前川講平,
大塚宣一, 西本裕紀子, 友政 剛,
位田忍. 幼児・学童における便秘の
罹患率と生活習慣—篠山市における
アンケート調査. 第 116 回日本小児
科学会学術集会. 2013.4 月 19-21,
広島

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

小児・青年（18歳以下）におけるピロリ菌除菌治療の安全性と
有効性に関する症例調査

研究分担者 奥田真珠美 兵庫医科大学ささやま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

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児において胃・十二指腸潰瘍、鉄欠乏性貧血などの原因となり、除菌治療が行なわれているが本邦では小児に対する治療はオフラベルである。小児・青年におけるピロリ菌除菌治療の安全性と有効性に関する症例調査を全国の小児科専門医研修施設の小児科、小児栄養消化器肝臓学会学会員の合計 1,097 件に対して行なった。100 施設から得た 260 症例の検討を行なった。年齢は 1～18 歳（平均 10.7 歳）、除菌を行なった原疾患（複数回答）はヘリコバクター・ピロリ胃炎が最多で 43.5%、ついで鉄欠乏性貧血 36.5%であった。一次除菌の成功率は 72%、副作用は 13.8%に認めたが重篤なものはなかった。

A. 研究目的

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児において慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、鉄欠乏性貧血などの原因となる。除菌治療に関連する薬剤の添付文書では、成人の用法・用量が明記されているが、「小児等への投与：小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）」と記載され、オフラベルであるが、“小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針”（日本小児科学会雑誌 109:1297-1300,2005)に基づいて除菌治療が行なわれている。日本において小児における安全性と有効性を大規模で調査した報告はない。本研究では我々は全国の小児科専門医研修施設の小児科、小

児栄養消化器肝臓学会学会員に対してアンケートによる後ろ向き症例調査を行なった。

B. 研究方法

対象は全国の小児科専門医研修施設の小児科、小児栄養消化器肝臓学会学会員の合計 1,097 件である。アンケートによる後ろ向き症例調査を行なった。

アンケート内容は以下である。

- 1) 症例の年齢、性別
- 2) 除菌治療を行なうに至った疾患名
- 3) 一次除菌治療法と成否
- 4) 一次除菌治療が失敗した場合の二次除菌治療法と成否
- 5) 除菌前の抗菌薬感受性試験の有無と結果
- 6) 除菌治療による副作用の有無と有の

場合副作用

(倫理面への配慮)

兵庫医科大学倫理委員会の承認を得た。
“疫学研究に関する倫理指針”に基づき、本調査の内容と実施について、兵庫医科大学ささやま医療センターのホームページで公開を行なった

C. 研究結果

402 施設から回答を得た。症例なしは 304 施設、症例ありは 100 施設で 273 症例の情報を得た。このうち解析可能な 260 症例を検討した。

1) 対象の年齢は 1～18 歳 (平均 11.5 ± 3.4 歳)、男子 155 例、女子 105 例であった。

2) 治療を行なうに至った疾患名

260 名について治療を行うに至った疾患名を検討した。最も多かったのはヘリコバクター・ピロリ胃炎 43.5%、次いで鉄欠乏性貧血 36.5%であった。

疾患名 (複数回答)	回答数	%/260
ヘリコバクターピロリ感染胃炎	113	43.5
胃潰瘍	25	9.6
十二指腸潰瘍	68	26.2
鉄欠乏性貧血	95	36.5
血小板減少性紫斑病	29	11.1
MALT リンパ腫	1	0.4
その他	24	9.2
計	355	

3) 一次除菌治療法と成否

一次除菌治療は 260 名中 183 名で成功 (72.0%)、71 名が不成功、6 名が成否不明であった。

薬剤はプロトンポンプ阻害薬 (PPI)、アモ

キシシリン (AMPC)、クラリスロマイシン (CAM) の 3 剤併用療法 (PAC 療法) が 250 名、PPI、AMPC、メトロニダゾール (MNZ) の 3 剤併用療法 (PAM 療法) が 10 名であった。

4) 二次除菌治療法と成否

一次除菌が不成功であった 71 名中 53 名に二次除菌療法が施行された。39 名が成功 (73.6%)、不成功 14 名、判定不能 2 名であった。治療法は PAC 療法 6 名、PAM 療法 47 名であった。PAC 療法を行なった 3 名が不成功であった。

5) 抗菌薬感受性試験の有無と結果

除菌治療前に薬剤感受性試験を行なったのは 260 名中 60 名であった。

	対象数	耐性	耐性率%
AMPC (R: $0.06 \leq \text{MIC}$)	60	4	6.7
CAM (R: $1 \leq \text{MIC}$)	60	27	45
MNZ (R: $16 \leq \text{MIC}$)	54	14	25.9

6) 除菌治療による副作用

副作用は有 36 名、なし 224 名 (副作用率 13.8%) であった。複数回答であるが、最も多かったのは軟便や軽度下痢で、合わせて 8.8% であった。発疹は 5 名 1.9% で認めた。重篤な副作用は今回の調査では認めなかった。

副作用	例数	%
軟便	10	3.8
軽度下痢	13	5
嘔気	4	1.5
全身倦怠感	1	0.4
投与中の発疹	5	1.9
掻痒感	1	0.4
その他	7	2.7
計	41	

D. 考察

H. pylori 感染は小児においても胃潰瘍・十二指腸潰瘍や鉄欠乏性貧血などの原因となる。除菌治療はオフラベルであるが、実際には小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針”に基づいて除菌治療が行なわれており、我々は安全性と有効性の調査を行なった。除菌治療を行なうに至った原疾患としてヘリコバクター・ピロリ胃炎が最多であったが、検診で見つかった *H. pylori* 感染者が含まれるものと推察する。ヘリコバクター・ピロリ胃炎を除くと最も多かったのは鉄欠乏性貧血であり、胃潰瘍・十二指腸潰瘍を合わせたものより多かった。鉄欠乏性貧血は成人でも保険適用ではないが、小児では除菌治療の必要性が高い事が示唆された。一次除菌率は72%と成人での報告より低く、二次除菌率も73.6%と低い結果であった。適切な二次除菌治療がされていない症例もあり、さらなる解析が必要である。

薬剤耐性については CAM 耐性率が45%と高い結果であり、日本の小児でこれまで報告されているのと同様であった。

副作用は13.8%に認めたが、軟便や下痢

が多かった。投与中の発疹は1.9%に認めた。重篤な副作用は今回の調査ではなかったが、アナフィラキシーや偽膜性腸炎など成人で報告されている重篤な副作用が発生する可能性はあり、今後さらに詳細な検討が必要であると考ええる。

E. 結論

小児・青年（18歳以下）におけるピロリ菌除菌治療の安全性と有効性について後方視的に調査を行なった。除菌に至った原疾患として、ヘリコバクター・ピロリ胃炎、鉄欠乏性貧血、十二指腸潰瘍が多かった。一次除菌率は72%、二次除菌率は73.6%であった。副作用は13.8%に認め、下痢・軟便が最も多く、次いで投与中の発疹であった。今回の副作用では重篤な副作用はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

別添

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

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

研究分担者 伊藤 秀美 愛知県がんセンター研究所疫学予防部 室長

研究分担者 菊地 正悟 愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授

研究要旨

各検診機関が持っている血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージさせて、検査値とその後 3-7 年間の胃がん罹患の有無のデータセットを作成し、これを用いて最適の基準値を求め、分類の精度評価を行う。平成 26 年度から血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージ作業が開始でき、27 年度には一部の分析結果が得られる見込みである。

（胃がんリスク分類の基準値の検討と評価）

A. 研究目的

成人の胃がん予防には、除菌だけでなく画像検査による定期検査を行わないと胃がん死の予防効果が十分でないことが明らかとなっている。また、わが国では *Helicobacter pylori* 感染者の減少により、胃がんリスクの低い、施策としての胃がん検診が不要な対象が増加しつつある。このような状況のもとで、血清検査による *H. pylori* 抗体と pepsinogen (以下 PG) 値によって胃がんのリスクを分類し、リスクに応じて、除菌や定期検査を行う胃がん予防が提案されている。2つの検査で対象を3もしくは4つに分類する ABC 分類が提案されているが、基準値の再検討が必要であることが学会などで指摘され、分類の精度の評価もなされていない。

そこで、各検診機関が持っている血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータと地域がん

登録のデータをレコードリンケージさせて、検査値とその後 3-7 年間の胃がん罹患

の有無のデータセットを作成する。これは、既存データによって作成可能な最大のデータセットとなる。このデータセットを用いて最適の基準値を求め、分類の精度評価を行う。

B. 研究方法

協力の得られる検診機関で、2005 年以降に血清 *H. pylori* 抗体検査と pepsinogen 検査を受けた 20 歳以上の人を対象とする。倫理委員会の承認が得られた日から 2018 年 3 月 31 日までを研究機関とするが、必要に応じて順次延長する（倫理委員会の承認を得て延長）。

以下の手順でデータの収集を行う。

- 1) 各検診機関の個人データに新たな記号番号をふり、
 - A) 記号番号、氏名、性、生年月日、検査日、住所（番地を除く）

- B) 記号番号、血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値、除菌歴という 2 種類のデータを抽出する。この作業は、原則として各検診機関で行う。同一対象者が複数回受診している場合は、予め各検診機関で名寄せをし、同一の記号番号をふる。
- 2) A)のデータを地域がん登録とレコード・リンケージし、記号番号と検査日、胃がん罹患歴だけを残し、他のデータは消去する。ただし、A)のデータ)と記号番号の対応表は、各検診機関で保管する(後に新しい地域がん登録データとレコード・リンケージするため)。レコードリンケージの作業は、原則として各地域がん登録データ管理施設で行うが、事情によって、許可を得て各検診機関もしくは、愛知医科大学で行う。
 - 3) 4)で作成したデータと B)を結合する。この作業は、各検診機関もしくは、愛知医科大学で行う。
 - 4) この方法で、血清 *H. pylori* 抗体と PG 値の検査結果と地域がん登録データをレコードリンケージし、血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値、検査後 3-7 年間の胃がん罹患の有無、除菌歴からなるデータセットを作成する。
 - 5) 血清検査結果の提供は、地域がん登録のある地域の検診実施施設に依頼する。
 - 6) 各地域がん登録の形式に従ってデータの利用を申請する。
 - 7) 作成したデータセットを用いて、胃がんのリスク分類(a *H. pylori* 未感染の低リスク、b 現在感染者で、除菌の予防効果が大きい、c 現在感染者もしくは自然に除菌した者で、除菌の効果は小さく、X 線や内視鏡による定期検査が必要)のための最適の基準値と、そのときの胃がん罹患予測精度を計算する。
 - 8) 具体的には、基準値を動かして、a 分類は陰性、bc 分類は陽性、胃がん罹患例は疾患あり、非罹患例は疾患なしとした時の感度、特異度を計算する。
 - 9) このデータをもとに、実用性の面から最適の基準値を決める。
 - 10) 群馬県高崎市、滋賀県社会保険滋賀病院、山形県庄内保健所を対象とするが、「日本ヘリコバクター学会の胃癌リスク評価推進委員会」、「日本消化器がん検診学会・附置研究会・胃がんリスク評価に関する研究会」などとも連携して、対象者を順次増加させる。
- 倫理面
- ・過去のデータを検診の精度の向上や、分類能の評価にデータを使用するために、地域がん登録のデータとレコードリンケージする旨、拒否の機会の説明を含めて各検診機関のホームページに明記する。
 - ・A)と B)に分けてデータを扱うことで、検査結果が同時に漏洩する危険を避ける。
 - ・倫理委員会、地域がん登録データの利用許可を出す機関の承認を得た上で研究を遂行する。
- C. 研究結果
- 愛知医科大学医学部の倫理員会で 2013 年 9 月 11 日に研究計画が承認され、群馬県高崎市(2006 年度以降年間約 7000 件)、山形県鶴岡地区医師会(2009 年以降年間約 1700 件)、滋賀県社会保険滋賀病院(2008 年以降年間約 1000 件)、徳島県、

広島県で血液検査結果のデータを提供してもらう手続きを進めている。また、地域がん登録のネットワークからも、該当する県の地域がん登録データの使用の手続きを進めている。

これ以外の地区にも、愛知県の職域など、多数の血液検査データがあり、その地区の地域がん登録が利用可能な地区に依頼をしていく予定である。

D. 考察

血清 *H. pylori* 抗体と PG 値の結果からと、対象者の胃がん罹患の有無を組み合わせることが、この検査（リスク検診）の精度評価となる。検診を継続するためには精度評価が不可欠である。検査データと地域がん登録データとの照合に、個人情報の使用が不可欠であるが、管理している行政側の理解が必ずしも十分でないために情報の使用許可に時間が掛かっている。しかし、1 年程度の時間を掛けて説得したため、使用できる目処がたってきている。一方、地域がん登録データの使用に関しては、決められた手続きを踏めば許可が得られる目処はたっている。

このように、未だデータ収集の段階であり、具体的な成果は得られていない。しかし、血清 *H. pylori* 抗体と PG 値による胃がんリスク分類能の評価は、この方法以外にないので、できるだけ早期の分析を目指して努力している。

E. 結論

各検診機関が持っている血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージさせて、検査値とその後 3-7 年間の胃がん罹患の有無

のデータセットを作成し、これを用いて最適の基準値を求め、分類の精度評価を行う。

先行するところでは、照合のための具体的な手続きに入った段階である。平成 26 年度から血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージ作業が開始でき、27 年度には分析結果が得られる見込みである。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

論文発表

1. Pelucchi C, Lunet N, Boccia S, Zhang ZF, Praud D, Boffetta P, Levi F, Matsuo K, Ito H, Hu J, Johnson KC, Ferraroni M, Yu GP, Peleteiro B, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Ye W, Zaridze D, Maximovitch D, Aragonés N, Martín V, Pakseresht M, Pourfarzi F, Bellavia A, Orsini N, Wolk A, Mu L, Arzani D, Kurtz RC, Lagiou P, Trichopoulos D, Muscat J, La Vecchia C, Negri E. The stomach cancer pooling (StoP) project: study design and presentation. *Eur J Cancer Prev.* 2014
2. The aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism interacts with alcohol drinking in the risk of stomach cancer. Matsuo K, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Ishioka K, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Niwa Y, Yamao K, Nakamura S, Tajima K, Tanaka H. *Carcinogenesis.* 2013 34(7):1510-5.

学会発表

1. 伊藤秀美ら。日本人における PSCA 遺伝子多型、ピロリ感染、喫煙状況別の累積胃がんリスク。第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3 日-5 日、横浜。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

電子レセプトデータ分析から見る除菌適応拡大前後の診療状況の変化

研究分担者 藤森研司 東北大学大学院医学系研究科 医療管理学分野教授

研究要旨

ピロリ菌除菌により胃癌の新規発生数の減少、総医療費の低減が期待されるが、その状況を事実データとして確認する方法として、電子レセプトの活用を検討している。本報告書ではその応用の一つとして、平成25年2月に除菌の保険適応拡大になったことを受けて、除菌に係る医療の変化を検討した。

尿素呼気試験は2.75倍、一次除菌は2.65倍の増加が見られる一方で、胃内視鏡検査数および胃内視鏡を行う医療機関数は1.00倍と著変が見られない。一方で、除菌の地域格差もあり、除菌の均霑化も課題であることが判明した。

A. 研究目的

ピロリ菌除菌の診療状況を、推計ではなく実数として把握する手段として、電子レセプトの活用を検討する。

保険適応拡大により、どの医療がどのように変化しているのか、あるいは地域差はどの程度あるのか、北海道の国保・後期の電子レセプトを用いて全国のモデルとして分析を行う。

B. 研究方法

北海道の国民健康保険（国保）・後期高齢者医療制度（後期）の匿名化後の電子レセプトデータを使用し、ピロリ菌除菌の保険適応拡大のあった平成25年2月を中心として除菌の診療状況の分析を行った。

使用したデータは北海道全市町村の国保・後期の電子レセプト（平成24年4

月診療分から平成25年11月診療分まで）である。

倫理面への配慮から、レセプトデータは厚生労働省の National Database と同等の匿名化が施されている。データベースは前任地の北海道大学病院内に設置され、本データベースは倫理委員会の審査を経ている。

電子レセプトは専用のプログラムにより正規化され、SQL 型データベースに格納した。データベースは SQL Server 2012 を使用した。

一次除菌の月次推移では、lansoprazole+amoxicillin+clarithromycin のパック製剤の処方と、amoxicillin と clarithromycin が同時に7日分処方され、その期間に lansoprazole が処方されている症例を一次除菌と見做して集計した。

尿素呼気試験はレセプト電算マスタの

160172850「尿素呼気試験」を、胃の内視鏡検査は、160093810の「E F－胃・十二指腸」の件数を集計した。傷病名は標準病名マスタの 8839972「ヘリコバクター・ピロリ感染症」と 8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」を集計した。

分析では除菌のための検査や治療の数のみならず、それを施行している医療機関数も集計した。

C. 研究結果

図 1 に適応拡大前の関連傷病名の変化を示す。H.pylori 感染胃炎には二種類の傷病名が標準病名マスタに存在し、8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」（右軸）は消化器病の傷病名である。一方、8839972「ヘリコバクター・ピロリ感染症」（左軸）は大カテゴリとして感染症に分類される。

使用状況としては 8839972「ヘリコバクター・ピロリ感染症」が多く、適応拡大前は 8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」の 30 倍程度使用されていた。適応拡大後はどちらの傷病名も増加の一途をたどり、特に 8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」の増加が著しい。観察された範囲では、適応拡大前の 10 倍以上となっている。標準病名マスタの 8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」は慢性という文言は含まれないが、今回の適応拡大の傷病名そのものと考えて良いだろう。ではなぜ、8839972「ヘリコバクター・ピロリ感染症」も増加しているのかは疑問であるが、適応症に関してレセプトにおける傷病名のつけ方が徹底されていない可能性がある。

図 2 は尿素呼気試験の変化である。検

査数（折れ線、左軸）と施行した医療機関数（棒、右軸）を集計した。検査数は拡大前の 2.7 倍程度に増加し、施行した医療機関数も 1.5 倍程度に増加した。検査件数のみならず、検査を手掛ける医療機関そのものの裾野が広がったと考えて良いだろう。このことは次の胃・十二指腸内視鏡検査数と対比すると興味深い。

図 3 は保険適応拡大前後の胃・十二指腸内視鏡検査数（折れ線、左軸）ならびに施行医療機関数（棒、右）を示したものである。保険適応拡大の前後で胃・十二指腸内視鏡検査数は変化なく、月間変動の方が目立つ。胃・十二指腸内視鏡検査を施行する医療機関数も著変なく、保険適応拡大後に、胃・十二指腸内視鏡検査を行う医療機関の拡大は見られない。

図 4 は一次除菌のうち LAC（lansoprazole+amoxicillin+clarithromycin）レジメによる除菌数の推移を示す。パック製剤であるランサップ®による除菌（実線）と、同等薬剤の個別処方による除菌（破線）、その合計（棒）を示す。合計では適応拡大前と比較して、観察期間の最終で 2.65 倍の増加が見られる。一次除菌におけるパック製剤処方と個別処方の割合は著変を認めなかった。

表 1、2 に LAC レジメによる一次除菌数、尿素呼気試験の件数と施行医療機関数、胃・十二指腸内視鏡検査の検査数と施行医療機関数について、適応拡大前の平成 24 年 4 月診療分から平成 25 年 1 月診療分までの月あたり平均値、適応拡大後の平成 25 年 4 月診療分から今回の分析範囲の最終月である平成 25 年 11 月診療分までの月あたり平均値、観察期間の最も直近である平成 25 年 9 月診療分から