

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業（がん政策研究事業）

胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および
中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成

平成26年度 **総括・分担研究報告書**

研究代表者 加藤 元嗣

平成27（2015）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

- 胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および
中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成 ----- 1
加藤元嗣

II. 分担研究報告

1. 小児への感染防止の実施に向けた具体案作成に関する研究 ----- 9
菊地正悟
2. 家族由来*Helicobacter pylori*菌株の遺伝子型別とスナネズミ
感染症の比較 ----- 14
神谷 茂
3. 小児・青年（18歳以下）におけるピロリ菌除菌治療の副作用に
関する調査 ----- 20
奥田真珠美
4. 胃がんリスク分類の基準値の検討と評価に関する研究 ----- 24
伊藤秀美・菊池正悟
5. 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 ----- 28
藤森研司
6. 血清学的胃がんリスク分類の精度向上に関する検討 ----- 34
吉原正治
7. 中学生における *Helicobacter pylori* 感染検査と除菌治療に関する
研究 ----- 40
井上和彦
8. 胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および
中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成に関する
研究（胃X線検診に関する領域） ----- 45
中島滋美
9. 胃がん撲滅と次世代への感染予防を目指した中学生、高校生 --- 61
に対する*Helicobacter pylori*感染率調査と除菌治療の検討
間部克裕

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	66
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	69

厚生労働省研究費補助金（がん政策研究事業）

総括研究報告書

胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および
中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成

研究代表者 加藤 元嗣 北海道大学病院光学医療診療部 准教授

研究要旨

Hp 除菌による胃がん予防対策のシステム構築を行い、胃がん撲滅の実現化を推進する。胃がんリスク分類の基準値検討のため、検診と地域がん登録胃がん罹患データのレコード・リンケージを行う手続を進めた。X線造影画像による背景粘膜リスク評価の自動判定装置を開発して、検診者を対象に前向き検討を行った。中高生に対する test & treat の指針作成のため、複数の自治体で試験がされた。次世代への感染予防対策として、出産前の世帯全員への除菌治療の試策が行われた。電子レセプトデータ(NDB)の利用で、除菌治療と胃がんの実態の解明が開始された。

研究分担者

菊地 正悟（愛知医科大学・教授）
神谷 茂（杏林大学・教授）
奥田真珠美（兵庫医科大学・准教授）
伊藤 秀美（愛知がんセンター・室長）
藤森 研司（東北大学・教授）
吉原 正治（広島大学・教授）
井上 和彦（川崎医科大学・准教授）
中島 滋美（滋賀医科大学・非常勤講師）
間部 克裕（北海道大学・特任講師）

菌治療による胃がん予防対策のシステム構築を行い、我が国からの胃がん撲滅の実現化を推進することにある。Hp除菌が胃がん発生を抑制するが、除菌では完全に胃がんを予防することはできず、除菌後も胃がんリスクが持続する。そのため胃がん予防には、成人には一次予防のHp除菌治療と二次予防の胃がんスクリーニング検査を組みあわせることが重要である。未成年者対策では、中高生に対する test & treat と次世代への感染予防が重要である。2013年、Hp感染胃炎に除菌治療の保険適用拡大がなされ、医療機関での通常の診療の一環として、除菌治療を施行することが可能となった。

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

成人ではピロリ菌 (Hp) 抗体と pepsinogen (PG) 値による胃がんリスク分類を入口とした、除菌と定期検査を組み

A. 研究目的

がん臨床研究事業「胃がん予防のためのピロリ菌既感染者対策と感染防止に関する研究」(H25-がん臨床-一般-005)で、成人および中高生に対するピロリ菌(Hp)感染検査と除菌治療を組み込んだ胃がん予防対策の足がかりを作った。これらの成果を踏まえて、今回の目的はHp感染と除

合わせた胃がん予防システムの構築が必要である。各検診機関の Hp 抗体、PG 値のデータと地域がん登録データをレコードリンケージさせて、検査後 5 年間の胃がん罹患とのデータセットを作成し、最適カットオフ値の検討と精度評価を行う。**X 線像を用いた胃がんリスク分類の検討**

現行の胃 X 線検診に胃がん診断だけではなく、胃がんリスク評価の役割を加える。胃 X 線造影で Hp 感染は可能で、その普及には客観的な診断基準と自動診断法の開発が必須である。統計学的機械学習法を用いた自動診断ソフトは北大情報科学研究科で開発された。

中高生を対象とした感染検査と除菌治療

既感染小児対策として中高生に学校検尿に準じた形で Hp 検査を行うことが試験的に実施されている。学校保健安全法施行規則掲載の検査に準じた形で導入するために、尿検査の精度の確認と小児除菌のレジメその安全性についてデータ収集を行う。

Hp 感染成人の除菌による小児への感染防止

40 歳未満もしくは出産が予想される世帯の Hp 未検査の成人住民に、尿検査と陽性者の除菌を試験的に実施する。効果は除菌実施世帯出生児の 1 歳時便中抗原検査で確認する。

胃がん予防効果の評価

厚生労働省の匿名化電子レセプトを収集した National Database(NDB)を用いて、菌除菌治療、胃がんに対する医療行為を抽出して、全国の除菌数、医療行為別胃がん患者数を年次ごと明らかにする。

この成績を基に、除菌による胃がん抑制効果を評価する。

B. 研究方法

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

血清 Hp 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たデータセットを作成する。データセットの形式は、血清 Hp 抗体と PG 値の検査結果と検査後 5 年間の胃がん罹患の有無である。検診の個人データに新たな番号をふり、A) 記号番号、氏名、住所、性、生年月日、検査日、B) 記号番号、血清 Hp 抗体価、PG 値と 2 種類のデータとする。A) データを地域がん登録とリンケージして、これと B) を照合してデータセットを作成する。データセットを用いて、胃がんリスク分類の最適な基準値と、胃がん罹患予測精度を計算する。

画像を用いた胃がんリスク分類の検討

血清 Hp 抗体、PG 値を測定と X 線造影検査を行った症例のデータを収集し、X 線造影の背景粘膜リスク評価に有用な客観的項目を明らかにする。血液検査によるリスク評価と除菌歴などの臨床情報と比較して、X 線造影検査のリスク分類の精度を求める。画像検査のリスク分類を自動判定可能な装置を開発して、実際の検診受診者の X 線造影フィルムを解析する。血液検査によるリスク評価と比較して、開発した装置の分類能を評価する。この成績を踏まえて、企業とタイアップして検診現場に導入する

小児の感染防止策の実施に向けた具体案作成

自治体（兵庫県篠山市と北海道福島町）と協力して 20-39 歳の成人もしくは、出産見込み世帯の成人に Hp 検査（尿中抗体）と陽性者の除菌を勧奨する。その後の出生児の 1 歳時に便中抗原検査を行って感染状況を把握し、他の地域や除菌しなかった世帯と比較する。この過程で、対象者の把握と具体的な勧奨方法に関する課題を抽出して検討・解決する。Hp 感染成人の除菌による小児への感染防止のガイドラインを完成させる。

未成年者への除菌治療の具体策作成

協力の得られる医療機関等で、中学生を対象に尿素呼気試験、尿中抗体、便中抗原検査を行い、尿素呼気試験を基準とした尿および便検査の診断精度を評価して、適切な方法を検討する。小児除菌例のデータの分析、学会と共同して未成年者除菌の登録制度を作成して、中高生に適した除菌レジメとその安全性を検討する。自治体から保護者、本人への説明、容器の配布・回収、陽性者の医療機関への相談状況などの実際面の情報を入手し、中高生対策のマニュアルを作成する。企業とタイアップして除菌薬の未成年者の適用拡大を申請する。

胃癌予防効果の評価

厚労省の NDB(認可済)を用いて、診療報酬請求情報の除菌治療、胃がんに対する内視鏡的治療、外科切除、化学療法の医療行為を指標として、それぞれの実数を H21 年から単年ごとに集計する。除菌の適応拡大前後の Hp 診療の実態を解明する。胃がん数の推移から除菌の胃がん予防効果を評価する。

(倫理面への配慮)

研究の遂行上個人データを使用する場

合、連結可能匿名化した後の記号番号だけがついたデータを研究に使用して個人が特定できる医療情報の流出を防ぐ。また、ホームページへの研究実施、その方法と拒否の機会を明記し、内容によっては書面による本人（未成年では保護者）の同意を得た上で、倫理委員会の承認を得て研究を進める。NDB はすでに匿名化されているが、さらに医療機関番号、保険者番号、個人識別用ハッシュ値、NDB 管理用通番の匿名化などで個人情報の保護に努める。

C. 研究結果

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

高崎市、徳島県、広島大学の関連で実施された検診と地域がん登録胃がん罹患データのレコード・リンケージを行うため、がん登録データ使用の手続を進めた。リスク分類の A 群に含まれる偽 A 群(Hp 感染群)を判別するため、PG 値を測定した病院受診者(1649 例)を対象に、判別関数で真 A 群と偽 A 群に分類して胃粘膜萎縮評価を行った。判別関数で真 A 群 78.9%，偽 A 群 89.2%が正しく判別された。

画像を用いた胃がんリスク分類の検討

X 線造影の背景粘膜リスク評価に有用な客観的項目を明らかにするため、リスク分類を自動判定可能な装置を用いて検診者を対象に前向き検討を行った。事前の予測精度に届かなかったので、新たな施設でさらなる情報を収集する。

未成年者への除菌治療の具体策作成

10 箇所自治体(北海道、岩手県、兵庫県、広島県)で、医療従事者、住民、行政を対

象の説明会后に本事業を実施した。中高生の感染率は4.3-11.9%であった。尿素呼吸試験を対照として中学生、高校生における尿中抗体検査の精度を検討した。741例の検討で偽陰性はなく、偽陽性は37%に認めた。中学生、高校生に対する除菌治療の成績、副作用などについて日本ヘリコバクター学会が速やかに把握し対応出来るレジストリーシステムを開発した。小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成

篠山市、北海道福島町で行政や医師会の協力で本事業を実施した。この実績を基に実施方針や予算の計上を行い、参加の自治体を募る。北海道福島町では、20-39歳の636人を対象とすると150万円、篠山市では5年計画でこの年代と同居家族を除菌するとして初年度500万円が必要となる。

胃癌予防効果の評価

厚労省のNDB(認可済)を用いて、除菌治療、胃がんに対する内視鏡的治療、外科切除、化学療法の医療行為の実数集計のために、漏れが少なく臨床実態に最も近い適切な抽出の方法を検討している。

D. 考察

2013年2月からはHp感染胃炎に対して除菌治療の適用拡大がなされた。わが国における胃がん予防対策が大きな転換期を迎えることになった。すなわち、これまでわが国の胃癌予防策の中心であった二次予防(早期発見・早期治療)から、一次予防(Hp除菌)に大きく舵が切ることになった。また、長らく二次予防策として行われたX線検診では胃癌死亡数の減少効果を示すことができず、その役割

転換を考える時期にきている。これからのわが国における胃癌撲滅は、Hp除菌による一次予防と画像スクリーニングによる二次予防を組み合わせた方法であるTest, Treat, and Screeningが基本となる。2014年にWHOの下部機関であるIARCがHp除菌による胃癌予防策を推奨した。Hpが胃癌の確かな発癌因子であるとしたIARCレポートからちょうど20年目にあたる。胃癌の大部分がHpの慢性感染が原因であり、除菌治療で胃癌発症を3~4割減らせるとした。患者数、Hp検査・除菌の費用、医療対策の優先度など国内の事情に応じて、除菌による胃がん予防対策を検討するよう各国に求めた。そのような状況の下、胃癌大国であるわが国はIARCの勧告を受け、早急にHp除菌による一次予防を組み込んだ胃癌予防策を世界に先駆けて構築する必要がある。わが国では、若年者と高齢者を分けて対策をとることが重要である。また、Hp感染の伝播は、現在では家族内感染が主である。従って、次世代への感染予防も非常に重要な対策である。今回の研究は胃がん撲滅に向けた現実的な政策を立てるために必要な研究である。

我が国の胃がん検診の対象者には、胃がん高リスク者と低リスク者が混在する。対策として、血清Hp抗体とPG値による胃がんリスク分類が一部で行われている。しかし、十分な標本数による分類の精度評価はされていない。地域がん登録データの活用ですで、実現可能な最大のデータセットを作成して、このリスク分類を評価することで、今後の胃がん対策の方向性を示すことができる。X線造影による胃がんリスク分類は、血清検査の弱点を補う方法で、精度と実用

性が確認できれば直ちに実地応用できる。
また、自動解析の開発は、読影者不足の対策となる。我が国の Hp 株は病原性が強いこともあり、無症候性 Hp 感染者でも除菌が重要である。胃癌をはじめとした Hp 関連疾患の予防の上で、中高生への除菌治療は対策上きわめて重要である。小児への感染防止は、Hp 感染を防止される小児だけでなく、除菌を受けた成人の将来の胃がんリスクを軽減するもので、経済性は確認されている。実施に向けた具体的な方法を詰めていく。これまで、胃がん患者数や胃がんに対する治療別数は不明であったが、保険局の世界に類をみない緻密な情報源である NDB を用いて、Hp 診療の実態が明らかとなり、年次推移の検討から胃がん予防の評価が初めて可能となる。

以上の成果を基に、日本ヘリコバクター学会の新規ガイドラインおよび日本消化器病学会 H. pylori 診断治療委員会の報告が作成される。

E. 結論

わが国の胃癌死亡者を激減させるためには、IARC の勧告を受けて、早急に H. pylori 除菌による一次予防、胃癌サーベイランスによる二次予防を組み合わせた胃癌予防策を軌道に乗せることが重要である。そのための胃がん予防対策のシステム作りは必須となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kato M. Tips on BLI observation. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas P104-109, 2014, Nippon Medical Center, Tokyo, Japan
2. Asaka M, Kato M., Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):1-8.
3. Mabe K, Yao K, Nojima M, Tanuma T, Kato M. An educational intervention to improve the endoscopist's ability to correctly diagnose small gastric lesions using magnifying endoscopy with narrow-band imaging Annals of Gastroenterology. 2014;27(2):149-155.
4. Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M., Higuchi K, Iwakiri R, Sakamoto C, Uchiyama S, Kashiwagi A, Ogawa H, Murakami K, Mine T, Yoshino J, Kinoshita Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment Dig Endosc. 2014 Jan;26(1):1-14.
5. Yoshida N, Hisabe T, Inada Y, Kugai M, Yagi N, Hirai F, Yao K, Matsui T, Iwashita A, Kato M., Yanagisawa A, Naito Y. The ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of invasion depth of colorectal neoplasms J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):73-80.
6. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M., Asaka M, Sakamoto N A "resect and watch" strategy with endoscopic resection for pharyngeal cancer with massive subepithelial invasion would not be rational. Gastrointest Endosc 2014 Jan;79(1):178-9.
7. Ueda J, Goshō M, Inui Y, Matsuda T, Sakakibara M, Mabe K, Nakajima S, Shimoyama T, Yasuda M, Kawai T, Murakami K, Kamada T, Mizuno M, Kikuchi S, Lin Y, Kato M. Prevalence of Helicobacter pylori Infection by Birth Year and Geographic Area in Japan Helicobacter. 2014 19(2):105-10.
8. Tominaga K, Kato M., Takeda H, Shimoyama Y, Umegaki E, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Kusano M, Fujimoto K,

- Arakawa T; G-PRIDE Study Group. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study. *J Gastroenterol*. 2014 49(10):1392-405.
9. Takahashi M, Shimizu Y, Ono M, Suzuki M, Omori S, Yoshida T, Mori Y, Nakagawa M, Ono S, Nakagawa S, Mabe K, Kato M, Hatanaka K, Asaka M, Sakamoto N. Endoscopic diagnosis of early neoplasia of the esophagus with narrow band imaging: Correlations among background coloration and iodine staining findings. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 29(4):762-8.
 10. Omori S, Mabe K, Hatanaka K, Ono M, Matsumoto M, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Shimizu Y, Sugai N, Suzuki A, Katsuki S, Fujii T, Kato M, Asaka M, Sakamoto N. Human intestinal spirochetosis is significantly associated with sessile serrated adenomas/polyps. *Pathol Res Pract*. 2014 pii: S0344-0338(14)00094-6.
 11. Mizushima T, Kato M, Iwanaga I, Sato F, Kubo K, Ehira N, Uebayashi M, Ono S, Nakagawa M, Mabe K, Shimizu Y, Sakamoto N. Technical difficulty according to location, and risk factors for perforation, in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors. *Surg Endosc*. 2015 29(1):133-9.
 12. Sakata Y, Tominaga K, Kato M, Takeda H, Shimoyama Y, Takeuchi T, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Fujimoto K, Kusano M, Arakawa T; G-PRIDE study group. Clinical characteristics of elderly patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease from the G-PRIDE study who responded to rikkunshito. *BMC Gastroenterol*. 2014 Jul 2;14(1):116.
 13. Furuta K, Kohata Y, Fujiwara Y, Sugimoto M, Uotani T, Yamade M, Sahara S, Ichikawa H, Furuta T, Nio K, Iwakiri R, Inamori M, Kawamura O, Kusano M, Kato M, Kawami N, Iwakiri K, Takeuchi T, Higuchi K, Aimi M, Naora K, Fujimoto K, Arakawa T, Kinoshita Y. Intra-gastric pH following single oral administrations of rabeprazole and esomeprazole: double-blind cross-over comparison. *J Clin Biochem Nutr*. 2014 55(3):178-183.
 14. Iwakiri R, Higuchi K, Kato M, Fujishiro M, Kinoshita Y, Watanabe T, Takeuchi T, Yamauchi M, Sanomura M, Nakagawa H, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K. Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 40(7):780-95.
 15. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2015 Feb;50(2):125-39.
 16. Shimizu Y, Takahashi M, Mizushima T, Ono S, Mabe K, Ohnishi S, Kato M, Asaka M, Sakamoto N. Chromoendoscopy with iodine staining, as well as narrow-band imaging, is still useful and reliable for screening of early esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jan;110(1):193-4.
 17. 加藤元嗣. 内視鏡時の抗血栓療法. *Heart View* 18(2):158-62,2014
 18. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、清水勇一、坂本直哉. 胃癌予防. *日本臨床* 72(Suppl 1):673-80,2014
 19. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、清水勇一、坂本直哉. 保険適用拡大されたピロリ菌感染胃炎診断の実際. *医学のあゆみ* 248(4):249-54,2014
 20. 加藤元嗣. その他のJGSGプロジェクト進行状況報告. *THE GI FOREFONT* 6(2):136-40,2014
 21. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、吉田武史、清水勇一、坂本直哉、中川 学、中川宗一. 除菌による内視鏡所見の変化 *H. pylori* 胃炎除菌による胃内環境への影響. *臨床消化器内科* 29(3):329-36,2014
 22. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡ガイドラインと今後の展開. *消化管の臨床* 20:3-8,2014

- 加藤元嗣, 小野尚子, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕. *Helicobacter pylori* 除菌後胃がんの特徴とフォローアップのポイント. *Helicobacter Research* 23. 19(2):118-22,2015
24. 加藤元嗣. 低用量アスピリンによる胃粘膜傷害発生のメカニズム. *Helicobacter Research* 62(3):295-300,2015
25. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 宮本秀一, 水島 健, 津田桃子, 大野正芳, 大森沙織, 高橋正和, 清水勇一, 坂本直哉, 中川 学, 中川宗一. どこまで行う *Helicobacter pylori* 除菌療法. *診断と治療* 103(2):199-202, 2015
26. 加藤元嗣. 機能性ディスペプシアの治療. *医学のあゆみ* 252(6):739-44,2015
27. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 宮本秀一, 水島 健, 大野正芳, 大森沙織, 津田桃子, 高橋正和, 清水勇一, 坂本直哉. 機能性ディスペプシアの薬物治療－酸分泌抑制薬と運動改善薬の効果. *臨床消化器内科* 30(2):228-34,2015
28. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕. 残胃の癌は減らせるのか－除菌について. *臨床外科* 63(13):1488-92, 2014
29. 加藤元嗣, 小野尚子, 中川 学, 中川宗一, 間部克裕, 宮本秀一, 水島 健, 大野正芳, 大森沙織, 津田桃子, 清水勇一, 坂本直哉. *Helicobacter pylori* 感染と治療 Q&A 作成の経緯と目的. *Helicobacter Research* 18(6):503-9,2014
30. 加藤元嗣. *H. pylori* 感染症の保険適用と専門学会の役割－保険適用のいきさつから公知申請まで－. *安定同位体と生体ガス* 16:4-9, 2014
31. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕. ヘリコバクター・ピロリ感染症とは. *化学療法の領域* 30(10):1871-6,2014
32. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 大野正芳, 松本美櫻, 大森沙織, 高橋正和, 吉田武史, 清水勇一, 坂本直哉, 中川 学, 中川宗一. 臨床から見た疫学 GI Forfront 10(1):12-15,2014
33. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 大野正芳, 松本美櫻, 大森沙織, 高橋正和, 吉田武史, 清水勇一, 坂本直哉, 中川 学, 中川宗一. 抗血小板薬服薬時の内視鏡検査/生検とガイドライン－現状と課題. *Modern Physian* 34(5):610-4,2014
34. 加藤元嗣. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の除菌適応拡大. *日本臨床* 72(5):967-76,2014
- 学会発表
1. Kato M. Endoscopic Diagnosis Using Blue Laser Imaging (BLI) and Color Enhancement in Upper GI. APDW2014, Aug 11, 2014, Bali, Indonesia
 2. Kato M, Ono S, Mabe K, Sakamoto N, Asaka M. Endoscopic diagnosis of *H. pylori* infection using LASEREO with a novel image enhancement
 3. . EUGW2013 Berlin Oct 14-15, Berlin, German
 4. Kato M, Mabe K, Ohno M, Ohmori S, Suzuki M, Takahashi M, Ono S, Shimizu Y, Sakamoto N, Asaka M. National survey about the incidence of gastric cancer after successful eradication of *H. pylori*. IGCC2013, June 20, 2013, Verona, Italy
 5. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 中川宗一, 西川恵子, 吉田武史, 坂本直哉, 浅香正博. ペニシリンアレルギーに対する *H. pylori* 除菌治療. 第20回日本ヘリコバクター学会学術集会. シンポジウム 東京 2014.6
 6. 加藤元嗣, 樋口和秀, 藤本一眞. 低用量アスピリンによる胃・十二指腸潰瘍再発に対するラベプラゾールの予防効果(第2報)－多施設共同. JDDW2014 パネル神戸 2014.10
 7. 加藤元嗣, 菊地正悟, 浅香正博. *H. pylori* の除菌時期による異時癌抑制効果の違いとJGSG試験の長期経過について JDDW2014 統合 神戸 2014.10
 8. 加藤元嗣. *H. pylori* 除菌前後の内視鏡像 第37回日本消化器内視鏡学会重点卒後教育セミナー 東京 2015.2
 9. 加藤元嗣. Kyoto Global Consensus Meeting on *H. pylori* Infection. 第10回日本消化管学会総会学術集会 東京 2015.2

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん政策研究事業）
分担研究報告書

小児への感染防止の実施に向けた具体案作成に関する研究
菊地正悟 愛知医科大学・医学部・教授

研究要旨 小児への *Helicobacter pylori* の感染防止に有用な、世帯の第 1 子出生前の世帯全員の感染検査と陽性者の除菌（対策 1）と中学生の感染検査と陽性者の除菌（対策 2）について更に検討を加えた。対策 1 では、引き続き対象者への周知や受診勧奨について検討し、本人だけでなく、次世代へのメリットが大きいことを周知することが重要であることが確認された。対策 2 では、使用薬剤のうち小児での安全性が確立されていないプロトン・ポンプ阻害薬などについては公知申請の必要性が確認された。両対策とも、早急にマニュアルを作成し、安全性、有効性が保たれる形での実施がなされるようにすることが重要である。また、対策 2 については学校健診に準じる形での実施が望ましい。対策 1 についても全国での実施が望ましい。このため、関係諸機関への働きかけを行うことや、対象者、その保護者への周知も重要である。

A. 研究目的

これまでの知見に基づき、以下の 2 つの施策（strategy）が小児への *Helicobacter pylori* の感染防止に有用であることを明らかにした。いずれの策についても費用対効果の面で効果を胃がんの医療費削減に限ったとしても費用に比べて効果が大きいことも明らかにした。

対策 1 世帯の第 1 子出生前の世帯全員の感染検査と陽性者の除菌

対策 2 中学生の感染検査と陽性者の除菌

これらの施策について、長所短所の検討に加え、全国規模での実施に向けて、何をしていかなければならないかについても検討した。

なお、2 つの施策の根拠やメリット、デメリット等については、平成 25-26 年度の国立がん研究センター研究開発費（平成 25-26 年度）「わが国において優先すべき予防介入試験のあり方やその実現に必要な体

制整備に関する研究」（代表井上真奈美）（25-A-15）でも検討し、提言書としてまとめられている。本研究では、更に議論を深めた内容を報告する。

B. 研究方法

班会議や講座内での研究者同士の議論、実施主体となる地方自治体の担当者との議論、地元医師会のメンバーと議論によって課題の抽出と解決策を検討した。また、自治体の事業として実施に加わり、自治体内部での議論からも課題や参考となる解決策を収集した。更に、学会、研究でも議論を深めた。

（倫理面への配慮）

本研究では個人データを用いることはなかったが、実際に中学生での感染検査を実施した自治体では、対象生徒の個人情報をどのように管理し、またどのように生かす

かについての議論が行われたが、その中では倫理面に配慮する形で議論に加わった。

C. 研究結果

施策の利益として以下の項目が挙げられた。

M1 本人の将来の *H. pylori* 菌関連疾患（胃がん、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、マルトリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、鉄欠乏性貧血など）リスクの低下（対策 1,2 共通）

M2 次世代の *H. pylori* 感染リスクの低下（対策 1,2 共通）

M3 外来受診時に検査や治療、診断に大きな参考となる（感染の有無を知っていることで腹痛や貧血で受診する場合に診断や治療法選択の大きな参考となる他、除菌治療を受けない場合は将来の胃がんリスクが推定できる）。（対策 2）

不利益としては、以下の項目がある。

D1 感染検査の偽陰性と偽陽性（対策 1,2 共通）

D2 本人および次世代の *H. pylori* 感染が発生を抑制する疾患（逆流性食道炎、バレット食道、食道下部腺がん、胃噴門部がんなど）の増加（対策 1,2 共通）

D3 除菌の副作用がある。制度的には、中学生では除菌に用いられるプロトン・ポンプ阻害剤（PPI）について、小児での使用が認められていない。また、成人での 2 次除菌薬であるメロニダゾールは IARC（国際がん研究機関）が 2B と認定している（発がん性がある可能性がある）こと、3 次除菌薬として期待されているシタフロキサシンに成長阻害作用があることなどの問題が

ある。（対策 1,2 共通）

課題としては、以下の項目がある。

P1 胃がん予防効果観察できるまで数十年の時間がかかる（対策 1,2 共通）

P2 婚姻形態の多様化で悉皆的な対象者の把握が難しい（対策 1）

P3 がん年齢でない成人が対象で、がんへの関心は高くない（対策 1）

P4 対象者への連絡・検体の収集など実施方法が複雑で手間がかかる（対策 1）ことなどが挙げられる。

2 つの対策を並行して実施すべきである理由としては、対策 2 が悉皆性が高いのに対して、開始時に高校生～若年成人である年代が対象とならないことである。対策 1 は、この対象をカバーすることになる。

D. 考察

対策 1 の課題のうち P2 と P4 については実施主体となる地方自治体と十分すり合わせて行うことで、解決することになる。自治体の規模や事務処理の方法によって共通点もあるので、全国で実施する場合には、自治体同士の情報の流れをよくすることで対応できると考えられる。P2 については、ピロリ菌の検査未受診の保護者に対してアンケート調査で、「ピロリ菌は成人の家族から 5 歳以下の児への感染が主です。児に感染させないために検査を勧められたらどうしますか」という質問に対して、「検査を受ける」という回答が、母 1,134 人中 90.6%、父 134 人中 88.1% から得られ、特に若い年代の反応がよかったことは、昨年度報告したとおりである。児への感染防止のためのピロリ菌陽性家族の除菌は、受診しやすい

方法で実施すれば、高い受診率が期待できると考えられる。本人の胃がんリスクの低下だけでなく、次世代への感染防止にもなることを周知することが重要である。

対策 1 の不利益 D1 については、成人が対象なので、成人に適切な検査を選定する必要がある。便中抗原や尿中抗体は侵襲がなく収集も比較的容易であるが、自治体によっては採血で胃がんのリスク検診（血清 *H. pylori* 抗体と pepsinogen 値を測定）を実施しているところもあり、自治体の事情に即した検査法を選ぶ必要がある。各検査法の精度に関しては既存のデータが使用できる。D2 については、成人が対象なので、除菌に関する既存の副作用データがそのまま使用可能である。

対策 2 の課題として、中学生を対象としたのは、高校生は自治体の外へ通学することも多く、実務上悉皆性を確保することが難しいためである。この年齢では D1 の検査の精度に関する問題がある。現在中学校では尿検査が学校健診として行われているので、ピロリ菌の尿中抗体検査を行う場合には、収集の面で問題はない。しかし、この検査は抗体検査であるため、成長期では成人と診断精度が異なる可能性がある。この点に関しては、尿素呼気試験を基準として尿中抗体検査の精度を明らかにするためのデータの収集を平成 26 年度に行い、感度は問題ないが特異度がやや低い（偽陰性＝見逃しは少ないが、偽陽性が多い）という結果を得ている（別に報告）。見逃しが少ないという結果であるので、精密検査に回る対象が多少増えても大きな不利益にはならないと考えられる。しかしながら、増加し

つつある将来の大腸がん検診を考慮すると、この時期に便の採取を経験させた方が政策としてはよい可能性が残る。

D2 の除菌の副作用については、これまで約 500 例の小児の除菌例のデータを収集したが重篤な副作用は報告されていない（別に報告）。麻疹の予防接種が一時推奨されない時期があったことなど、わが国では副作用に関して非常に敏感な向きが多い。1 人死亡者が出ることで、実施しようとしている施策が中止に追い込まれてしまう可能性も否定できない。ペニシリンアレルギーがある場合に、強いアレルギー反応を起こすことは成人、小児とも同様である。ペニシリンアレルギーには問診などで細心の注意を払って除菌を行う必要がある。他の薬剤についても、薬剤アレルギーに注意が必要である。プロトン・ポンプ阻害薬 PPI はわが国では小児への投与の安全性は未確認であるが、海外のデータで、小児でも安全性に問題がないということが示されつつあることなどから、PPI の使用についてはあまり問題がない。海外のデータなども参考に公知申請を早急に行うべきである。

除菌治療の時期は、胃がん予防の観点からは早期が望ましい。安全面からは、成長が一段落して体力が安定してからが望ましい。次世代への感染防止という観点からは、女性では自身が、男性ではパートナーが妊娠する前までに除菌治療が終了していることが望ましい。診断後直ちというような期限を設けずに、これらの事情やどのような治療であるのかを副作用の可能性を含めて勘案して、本人、保護者、主治医の 3 者が十分相談した上で実施する必要がある。

実際、これまでに研究で実施した検査では結果を保護者に通知しているが、感染陽性だった小児では、比較的早い時期に除菌治療を受ける例と、しばらく待ってからという例とがあった。なお、除菌治療までを個人負担なし（研究費もしくは公費からの支出）で受けられるようにすることが望ましいが、この場合は個人負担なしの期間を診断確定時から次世代への感染防止となる時期までとして、子への感染防止のインセンティブとする必要がある。

最終的には、対策 2 を学校健診に準じた形で 20-30 年間実施する必要がある。対策 1 は、対策 2 の対象外である若年成人を対象とするので徐々に対象者は減少することになる。対策 2 については、既に全国でいくつかの自治体が行政の事業として開始をしている。実施のためのマニュアルを作成することは、この施策の信頼性、安全性のレベルを保つ上で焦眉の急となっている。特に、根拠となる知見、学校を通じての連絡・検体収集の留意点、検査方法の精度管理、情報の管理、通知の方法、陽性者・要精検者への対処の手順、追跡方法など、漏れない形でのマニュアルが必要である。

対策 1 については、自治体の規模で方法に相違があることなど個別の対応が重要になるが、共通点を網羅したマニュアルの作成が急がれる、

今後の方向性として、マニュアルがまとまった時点で、関係諸機関に働きかけを行うことや、ある程度方向性が決まった時点で意義などについて住民、特に対象者やその保護者に周知を図ることも重要である。

E. 結論

次世代への *H. pylori* 感染防止と、除菌を受ける本人の胃がんリスク軽減のために、世帯の第 1 子出生前の世帯全員の感染検査と陽性者の除菌と、中学生の感染検査と陽性者の除菌を並行して実施する必要がある。いずれも全国での実施が必要で、後者は学校健診に準じた形で、前者は自治体の実情に沿った形での実施が望ましい。マニュアルの整備と、関係諸機関への働きかけ、住民への周知を行っていく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okuda M, Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Kamiya S, Fukuda Y, **Kikuchi S**. Low prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in children: a population-based study in Japan. *Helicobacter*. 2015 Apr; 20(2): 133-8.

2) Okuda M, Osaki T, **Kikuchi S**, Ueda J, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Hojo F, Kamiya S, Fukuda Y. Evaluation of a stool antigen test using a mAb for native catalase for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children and adults. *J Med Microbiol*. 2014 Dec; 63: 1621-5.

3) Kuruma S, Egawa N, Kurata M, Honda G, Kamisawa T, Ueda J, Ishii H, Ueno M, Nakao H, Mori M, Matsuo K, Hosono S, Ohkawa S, Wakai K, Nakamura K, Tamakoshi A, Nojima M, Takahashi M, Shimada K, Nishiyama T, **Kikuchi S**, Lin Y. Case-control study of

diabetes-related genetic variants and pancreatic cancer risk in Japan. World J Gastroenterol. 2014 Dec 14; 20(46): 17456-62

4) 菊地正悟. *Helicobacter pylori* が胃がんの原因であることを踏まえて実施すべき胃がん予防の介入試験. わが国において優先すべき予防介入試験のあり方やその実現に必要な体制整備に関する提言 (国立がん研究センター研究開発費平成 25・26 年度) 2015;pp25-31.

5) 菊地正悟. 今後増加が予想される食道下部腺がん、胃噴門部がん. わが国において優先すべき予防介入試験のあり方やその実現に必要な体制整備に関する提言 (国立がん研究センター研究開発費平成 25・26 年度) 2015;pp51-53.

6) 菊地正悟. 食道胃接合部癌の疫学—世界と日本. 外科 2015; 77(4): 373-6.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 菊地正悟、奥田真珠美. 中高生を対象とした *H. pylori* 感染検査と除菌のメリット、デメリット (ワークショップ 1 未成年における *H. pylori* 検診の現状と将来). 2014 年 6 月. 第 20 回日本ヘリコバクター学会学術総会 プログラム・抄録集 p105

2) 菊地正悟. ヘリコバクター・ピロリ感染対策による胃がん予防介入試験 (シンポジウム 3 わが国において優先すべき予防介入試験). 2014 年 6 月. がん予防学術大会 2014 東京 プログラム・抄録集 p34.

3) 菊地正悟、小笠原実、奥田真珠美. 児への感染防止のための家族除菌—具体的な方策と住民の意識. 2014 年 10 月. 第 56 回日本

消化器病学会大会 (JDDW2014) 抄録集, A720.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

家族由来 *Helicobacter pylori* 菌株の遺伝子型別とスナネズミ感染性の比較

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

*H. pylori*の感染ルートの一つに家族の保有する菌株が感染源となる小児期の家族内感染がある。家族内の感染状況を明らかにするため、複数の家族員が *H. pylori* に感染している家族において菌株を分離し遺伝子型を比較した。母子感染を主とする親から子への感染が認められたが、両親の保有する2菌株と子供の保有する菌株の遺伝子タイプが異なり、同胞間感染が明らかな1例を検出した。同一家族から分離された遺伝子型の異なる3菌株を用いて、菌株ごとの感染性の差の有無について明らかにするため、動物実験を実施した。子供由来 *H. pylori* K25株(3人の同胞が同一の遺伝子型)は父親由来(K21株)、母親由来(K22株)の *H. pylori*と比較して、スナネズミに高い感染性を示した。胃上皮細胞への付着性が高く、増殖能は中等度であった。子供由来株の動物への感染性が高いことが示唆され、親子感染と比べて同胞間感染が優位であった要因のひとつと考えられた。

神谷 茂
杏林大学医学部感染症学教室 教授
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 講師
今野武津子
札幌厚生病院 小児科

株と子供の保有する菌株の遺伝子タイプが異なり、同胞間感染が明らかな家族では、遺伝子型が異なる3菌株が分離された。本研究では、同一家族から分離された遺伝子の異なる3菌株を用いてスナネズミへの感染実験を実施し、各菌株の宿主感染性の差について明らかにし、感染に重要な菌側の要因を解析することとした。

B. 研究方法

【使用菌株】同一家族から分離された *H. pylori*、父親由来(K21、シークエンス型(ST):2760)、母親由来(K22株、ST:2761)の子供由来(K25株、ST:2762;同胞3名において同一型であった)の3株を用いた。

【動物実験】*H. pylori* K21株、K22株をそれぞれスナネズミに投与し10日後に子供由来K25株を投与した。別の実験として、子供由来 *H. pylori* K25株を先に投与して、K21それぞれの菌株の順番を入れ替えてスナネズミに投与した。いずれの

A. 研究目的

*H. pylori*は主として5歳以下の小児期に感染が成立すると考えられており、家族の保有する菌株が感染源となる家族内感染が本邦における重要な感染ルートと考えられている。家族内の感染状況を明らかにするため、複数の家族員が *H. pylori* に感染している家族から菌株を分離し遺伝子型を比較した。その結果、家族内感染が多く見られるのは母子感染であることを示し報告した。両親の保有する2菌

実験も2回目の感染から2週間後に、スナネズミの胃から粘膜を採取して、培養し、*H. pylori* 選択培地(日水製薬)に接種した。発育した紫色のコロニーを釣菌し、7%馬血清添加 *Brucella* 寒天培地で3-4日培養し、集菌した。集菌後 DNA 抽出までの間は-80°Cで保存した。

【遺伝子型の確認】

保存した菌の DNA は MagExtractor (東洋紡) を使って抽出した。*H. pylori* 16S r RNA 遺伝子特異的プライマーを用いて増幅の認められない菌株 DNA は、サンプル数から除外した。

ランダムプライマーを用いた PCR 増幅後に、電気泳動パターンの違いを確認した。

trpC 遺伝子をターゲットとするプライマー (rpC-for8、5'-GGCAATTTGGATGAGCGAGCTC-3'、*trpC*-rev6、5'-AAGGCCCGCACACTTTATTTTC-3') を用いて PCR 増幅後に、産物のダイレクトシーケンスを実施した。

【菌株の性状比較】

菌株の性状解析として、液体培地中での増殖を比較した。7%馬血清添加 *Brucella* 培地中での増殖は、継時的に OD 値の測定と、平板希釈培養法による生菌数算定を実施した。

胃上皮細胞への付着性状の比較は、AGS 細胞を用いて評価した。上皮細胞との共培養3時間後に、PBS で3回洗浄し、洗浄後、サポニンを含むハンクス緩衝液で細胞を破壊して、生菌数を算定した。

(倫理面への配慮)

本研究は既に報告した *H. pylori* 臨床分離菌株を用いて実施しているが、家族内の個人データと結びつくことの無いように管理された菌株を用いている。

動物実験は杏林大学動物実験委員会の承認を受けて実施した。

C. 研究結果

遺伝子型の異なる *H. pylori* の菌株を組み合わせ、K21 株または K22 株とあとから K25 株をスナネズミに感染させた。スナネズミから分離された *H. pylori* は1匹のスナネズミ (K22-3) を除いて、子供由来

K25 株が優勢であった(表1, 2)。前投与に使った K21 株または K22 株は検出されなかった。

さらにスナネズミへの投与の順番を入れ

表1. *H. pylori* K21 株投与後に K25 株を投与したスナネズミから分離されたコロニーの遺伝子型

動物番号	K25 株/コロニー数
K21-1	14/14
K21-2	2/2
K21-3	8/12

表2. *H. pylori* K22 株投与後に K25 株を投与したスナネズミから分離されたコロニーの遺伝子型

動物番号	K25 株の数/コロニー数
K22-1	14/14
K22-2	15/15
K22-3	0/2

替えて子供由来 *H. pylori* K25 株を先に投与し両親の菌株 (K21 株または K22 株) を投与した際にも、子供由来 K25 株が優勢で検出された(表3, 4)。K21 株または K22 株は検出されなかった。

表3. *H. pylori* K25 株投与後に K21 株を投与したスナネズミから分離されたコロニーの遺伝子型

動物番号	K25 株の数/コロニー数
K25-1	8/11
K25-2	10/14
K25-3	8/14

表4. *H. pylori* K25 株投与後に K22 株を投与したスナネズミから分離されたコロニーの遺伝子型

動物番号	K25 株の数/コロニー数
K25-4	2/5
K25-5	1/3

これらの結果から、子供由来菌株は両親由来株と比べてスナネズミへの感染性が高いことが示唆された。

H. pylori 菌株の増殖性を比較した。子供由来 K25 株は K21 株、K22 株と比べて、増殖性においては中程度であった(図1)。

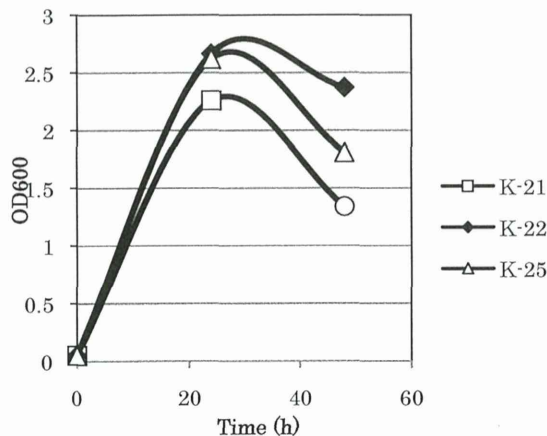


図1. *H. pylori* 各菌株の液体培養中での増殖の比較 (OD値)。

さらに、*H. pylori* 菌株の AGS 細胞への付着性を比較した。用いた菌株のうち最も高い付着性を示したのは K25 株であった(図2)。

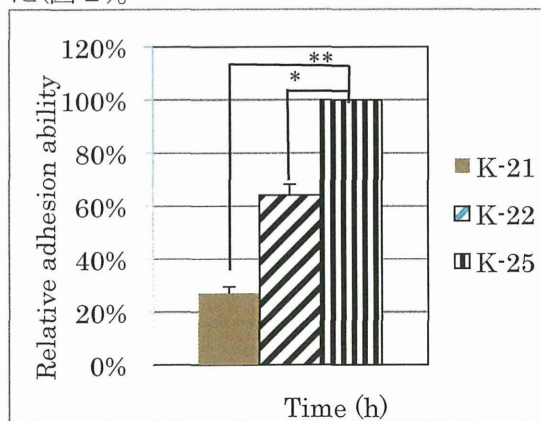


図2. 遺伝子タイプの異なる *H. pylori* 菌株の AGS 細胞への付着性 (K25 の付着数を 100% とし て相対値で示した。)

D. 考察

H. pylori の小児への感染源となる菌株は、多くの場合母親や父親由来と考えられているが、家族外の由来である場合、その原因として、家族内に存在していた菌株と比較して、感染性がより高くなっているのではないかという推察が成り立つ。

本研究に用いた菌株は両親がそれぞれ違う遺伝子タイプの菌株を持ち、子供3名が一つの遺伝子タイプの菌株を持った例で、外から持ち込まれた菌株が、同胞

への感染源となっていることも示されている²⁾。

子供由来菌株は両親由来株と比べてスナネズミへの感染性が高いことが示唆された。さらに、スナネズミ感染性の高い要因を明らかにするため、増殖性を比較したところ、子供由来の菌株は両親由来株と比べて増殖性においては中程度であったが、胃上皮細胞への付着を比較したところ、子供由来 K25 株が3株の中で最も高い菌数で付着していた。上皮細胞への付着力の高さが感染性の強さの一要因となっていたことが示された。

今後は、付着や定着に重要な働きをするとされるバイオフィルム産生能の比較や、外膜蛋白質の比較を実施して、感染性の強さを明らかにする必要性が示唆された。

E. 結論

家族から分離された遺伝子タイプの異なる *H. pylori* 3 株のうち、子供由来の菌株が、スナネズミへの感染性を有しており、上皮細胞への高い付着性を示した。これらの結果は、親子感染と比べて同胞間感染が優位であった要因のひとつと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Takahashi M, Fujiwara S, Zaman C, Kamiya S. Analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families. *J Med Microbiol.* 64:67-73, 2015
- Kurata S, Nakashima T, Osaki T, Uematsu N, Shibamori M, Sakurai K, Kamiya S. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr.* 56(1), 20-27, 2015
- Okuda M, Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Kamiya

- S, Fukuda Y, Kikuchi S. Low prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in children: a population-based study in Japan. *Helicobacter*. doi: 10.1111/hel.12184, 2015
4. Okuda M, Osaki T, Kikuchi S, Ueda J, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Hojo F, Yagyu K, Kamiya S, Fukuda Y. Evaluation of a stool antigen test using a monoclonal antibody for native catalase for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children and adults. *J Med Microbiol*. 63: 1621-1625, 2014
 5. Usui M, Nanbu Y, Oka K, Takahashi M, Inamatsu T, Asai T, Kamiya S, Tamura Y. Genetic relatedness between Japanese and European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk associated with human health. *Front Microbiol*. Doi:10.3389/fmicb.2014.00513. eCollection PMID:25339943, 2014
 6. Inoue SI, Niikura M, Inoue M, Mineo S, Kawakami Y, Uchida A, Ohnishi H, Kamiya S, Watanabe T, Kobayashi F. The protective effect of CD40 ligand-CD40 signaling is limited during the early phase of *Plasmodium* infection. *FEBS Lett*, 588(13), 2147-2153, 2014
 7. 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
 8. Zaman C, Osaki T, Yonezawa H, Hanawa T, Kurata S, Kamiya S. Analysis for microbial ecology between *Helicobacter pylori* and gastric microbiota of Mongolian gerbil. *J Med Microbiol*. 63: 129-137, 2014
 9. Kurata S, Osaki T, Yonezawa H, Arae K, Taguchi H & Kamiya S. Role of IL-17A and IL-10 in the antigen induced inflammation model by *Mycoplasma pneumoniae*. *BMS Microbiol*. 14, 156, 2014
 10. Matsui H, Takahashi T, Murayama SY, Uchiyama I, Yamaguchi K, Shigenobu S, Matsumoto T, Kawakubo M, Horiuchi K, Ota H, Osaki T, Kamiya S, Smet A, Flahou B, Ducatelle R, Haesebrouck F, Takahashi S, Nakamura S, Nakamura M. Development of new PCR primers by comparative genomics for the detection of *Helicobacter suis* in gastric biopsy specimens. *Helicobacter*.;19(4):260-71, 2014
 11. 大崎敬子、神谷 茂 *H. pylori*感染症の疫学、感染経路、臨床と微生物, 42(2), 17-22, 2015.
 12. 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
 13. 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
 14. 神谷 茂、*Clostridium difficile*:病原性と疫学、感染症内科、2(4) 、410-417、2014
 15. 神谷 茂、腸内細菌叢（フローラ）研究の進歩と臨床への応用、診断と治療、102(7) 、1069-1074、2014
 16. 神谷 茂、蔵田 訓、田口晴彦、医学領域における肺炎マイコプラズマ感染症の基礎と臨床、家畜診療、61(6) 、331-338、2014
 17. 神谷 茂、大崎敬子、腸内細菌研究の基礎分野における近年の進歩 - 腸内細菌の解析方法、代謝 - 医学のあゆみ、251(1) 、5-11、2014
 18. 神谷 茂、嫌気性菌 破傷風菌、微生物検査イエローページ、臨床検査、58(11) 、1394-1396、2014
 19. 神谷 茂、嫌気性菌 バクテロイデス、微生物検査イエローページ、臨床検査、58(11) 、1397-1400、2014