

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もどのように管理し、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 次除菌薬であるメトロニダゾールは 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して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、漏れの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