

厚生労働省研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

胃がん撲滅と次世代への感染予防を目指した中学生、高校生に対する *Helicobacter pylori*
感染率調査と除菌治療の検討

研究分担者 間部克裕
国立病院機構函館病院 消化器科部長

研究要旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児期に感染し一生持続感染する。若年者胃癌を含む確実な胃癌予防と次世代への感染予防を目的とした、中高生に対する *H. pylori* 検査と陽性者に対する除菌事業が重要である。稚内市、美幌町でのモデル事業、研究事業を行い、この年代における検査方法とその精度、除菌治療レジメンの方法を明らかにした。一次検査は学校検診で行う尿検査で行う。感度、特異度、PPV、NPV が 85.4%、96.2%、61.2%、99%であった ELISA 法を用い、二次検査として尿素呼気試験を行う。除菌は成人の一次除菌レジメンの除菌率は 60%と低率であるため除菌率がほぼ 100%二次除菌レジメンで行う。これらの結果から市町村における本事業の手順書及び説明同意書等について北海道保健福祉部健康安全局と作成し、2015 年 10 月に道内全自治体、保健所に送付した。その結果、2016 年度には網走市、岩見沢市、帯広市、苫小牧市、室蘭市、登別市、函館市ほか、道内約 30 の市町村で中高生対策が行われることになった。

A. 研究目的

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児期に感染し、除菌治療を行わない場合、一生持続感染し、慢性胃炎、消化性潰瘍、胃がんなど様々な胃疾患の原因となる。本邦における胃がんの 99%が *H. pylori* 感染であり、除菌治療による胃がん予防効果は動物実験、ランダム化試験で明らかにされた。*H. pylori* による胃がん発生の予防には感染早期の小児～若年層に対する介入が最も有効と考えられる。また、衛生環境が整備された本邦では 40 歳代以降の *H. pylori* 感染率が 10・20%以下と低下している。現在の主な感染経路は家

族内感染、母子感染であることから、子供を産む前の世代に除菌介入することにより次世代への感染を予防する効果が期待される。

H. pylori 感染早期で成人とほぼ同等の体格となる中学生、高校生に対する test&treat (検査と治療)を行うため、モデル地区において導入方法、感染検査精度、除菌レジメンについて検討し、検査受診率、感染率、陽性者における除菌治療の成績を明らかにし、この年代に対する test&treat の具体的方法をまとめることを目的とした。

B. 研究方法

北海道内のモデル地区で以下の検討を行い、手順書等を作成した。

- 1) 1次スクリーニング検査の精度検定
- 2) 除菌レジメンについての検討：JGSG試験として全国RCTで施行
- 3) 受診率、感染率、除菌治療実施率、除菌成功率の検討
- 4) 自治体で導入するための手順書、説明同意書の作成
- 5) 手順書配布後の検討

C. 研究結果

1) 1次スクリーニング検査の精度検定
①稚内市の高校生、美幌町の中学生を対象に同意した生徒に対して尿中抗体検査と尿素呼気試験（UBT）を同時に測定した。745例が参加し、UBTが測定出来なかった4例を除いた741例で検討し、陽性者と両試験の結果が乖離した生徒には便中抗原、血清抗体、血清ペプシノーゲン検査を可能な限り行った。

ELISA法による尿中抗体検査のUBTをゴールドスタンダードとした精度検定の結果、感度85.4% (41/48)、特異度96.2% (667/693)であり、陽性反応適中度61.2%(41/67)、陰性反応適中度99%(667/674)であった。また、尿中抗体検査の結果が一致していた症例の尿蛋白陽性者は10%(45/449)、一致しなかった症例の陽性率は46.2%(6/13)で有意に不一致例に尿蛋白陽性者が多く、偽陽性の原因の一つとして尿蛋白陽性があることが確認された。陰性反応適中度が99%であり、抗体陰性、UBT陽性の7例中5例は便中抗原、血清抗体で陰性であり、UBTの値も2.5-5.8%でありUBT偽陽性と

考えられた。この結果からは陰性反応適中度99.7%であった。尿中抗体検査は1次スクリーニング検査として適切であり、陰性者はほぼピロリ陰性と考えられる。一方、陽性者のうち38%が偽陽性であることから尿中抗体陽性のみで除菌治療を行うことは不可能であり、必ず医療機関での精密検査後に行う必要があることが明らかになった。便中抗原検査はこの年代では受容性が低いこと、データが不足していることから二次検査はUBTとした。

また、尿中抗体陽性、UBT陰性で尿中抗体の偽陽性と判断した5例のうち3名に1年後の検査を行い、2名は尿中抗体、UBT共に陰性、1例は尿中抗体が陽性でUBTが陰性と、陽性化した症例は認めなかった。

2) 除菌レジメンの検討

上述の一次スクリーニング検査の検討において、陽性者の除菌治療はJGSG試験：40歳未満の若年H. pylori感染者を対象とした除菌療法の検討（000006949）として行った。13-19歳、20-39歳のそれぞれランダム化して試験を行ったため、前者の結果を示す。なお両群共に下痢予防のため酪酸菌製剤を使用した。101例が参加し、PPI+AMPC+CAM(PAC)とPPI+AMPC+MNZ(PAM)療法で、副作用はそれぞれ18.6%(8/43)、13.8%(8/58), p=0.587と有意差なく、いずれにも重篤な副作用は認めなかった。除菌率は、60.5%(26/43)、98.3%(57/58), p<0.001とPAMが有意に高い結果であった。この結果から、中

高生に対する除菌治療は感受性試験を行わない場合にはPAMによる治療が望ましいことが明らかになった。

また、除菌成功後の再感染の有無を確認するため美幌町において除菌治療を行った症例について1年後の感染検査を行った。除菌治療を行った23例のうち、9例に1年後の感染検査が可能であった。9例中3例で尿中抗体が陰性化しており、UBTは9例全例が陰性で再陽性化や再感染を疑う症例は認めなかった。症例数は少ないが、少なくとも成人の再感染率、0.02%/年を大幅に上回るものでは無かった。

3) 道内自治体における受診率、感染率、除菌治療実施率、除菌成功率の検討

受診率は高校では受診率が低く48.7%であり、これは以前に行った検討と同程度であった。中学生においては51.4%から100%までで自治体により大きな差があった。中学生においては導入当初の自治体は50-80%で2年目以降の自治体は85-100%以上と受診率が上がっており周知されることで高い受診率が期待できることが示唆された。尿中抗体による一次検査0-14.9%であったが、二次検査後の最終的な感染率は、4.6%(53/1146)とこれまでの報告と同様であった。陽性者のうち90%以上が除菌治療を希望した。PAC、PAMのランダム化試験を行った2つの自治体ではPACが42-50%、PAMは100%の除菌率で、PAMに決定後は100%の除菌率であった。全例にペニシリンを含め薬剤アレルギー

歴を確認してから実施しているが、現在までに15%前後の下痢、軟便、嘔気など軽度の副作用を認めたのみで治療を中止するような重篤な副作用は認めなかった。

4) 自治体で導入するための手順書、説明同意書の作成

1)、2)の検討の結果、及び道内各地の自治体、医師会との検討結果より、中高生における手順書を作成し、説明同意書や結果報告書のひな形も作成した(添付資料)。北海道庁で文書の確認、修正を受けたのち、2015年10月に道庁より道内の全ての市町村、保健所に通達頂いた。

5) 手順書配布後の検討

手順書の配布や各地での講演会の実施、北海道医師会から各郡市医師会への呼びかけの結果、2016年度から中高生のピロリ菌対策を実施する自治体が急増した。特に、これまでの町村に加え、網走市、岩見沢市、苫小牧市、室蘭市、登別市、帯広市、函館市など中核都市が実施を決め、道南地区ではほぼ全ての自治体、日高地区でもほぼ全ての自治体を実施または実施を決定した。最大都市の札幌市ではがん対策部会にて検討項目にあがっている。この様に、道内では、標準的な手順書が出来たこと、がん対策と共に貴重な若年者に対する対策であることの理解が広がり、中高生の*H. pylori*対策が浸透してきた。今後も、正しい理解の上で実施されるよう引き続きサポートすると共に、定期的に検証作業を行って行く必要がある。2016年2月には、道内で対策を実施する自治体に具体的

な実施内容についてアンケートを行っている。

D. 考察

中学生、高校生における *H. pylori* 感染検査は学校検診で行われ、侵襲性のない尿中抗体検査で行い、偽陽性が比較的多いことから陽性者に対して UBT を行う 2 段階の検査方法を採用した。感染率は既報通りの 5% 以下であった。除菌レジメンはこの年代における CAM 耐性菌の増加により、PAC ではなく PAM にて行うことになり、道内での現在までの除菌率は 100% で大きな副作用は認めなかった。しかし、検査方法、除菌レジメン、除菌率や副作用については更に多くの症例で検討する必要がある。道内で実施する自治体には日本ヘリコバクター学会のレジストリーに登録することを依頼し、登録が開始された。今後、対策実施の自治体が増える中で、正しい知識、方法の普及を図っていく必要がある。

E. 結論

中学生、高校生における *H. pylori* 検査、除菌治療による対策について検討した。感染率は 5% 以下と低く、行政、学校と医療機関、医師会が協力することにより、高い受診率で実施可能であった。この結果を、日本ヘリコバクター学会のガイドラインに反映させることで更なる普及をはかりたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 生涯教育シリーズ 消化器疾患診療の最前線 ヘリコバクターピロリ菌の検査、治療のポイント
間部 克裕, 北海道医報 (0913-0217) 1163 号 p18-21(2015.08)
2. *Helicobacter pylori* 除菌診療クエスチョン&アドバイス 専門医に聞く
H. pylori 除菌診療のポイント 除菌治療シリーズ
Helicobacter pylori の除菌をしないと胃がんになりますか?(Q&A)
間部 克裕, *Helicobacter Research* (1342-4319) 19 巻 3 号 p303-304(2015.06)
3. *Helicobacter* 研究の最新レビュー
Helicobacter pylori 除菌による胃がんの抑制(総説/特集)
間部 克裕, 小野 尚子, 加藤 元嗣
Helicobacter Research (1342-4319) 19 巻 2 号, p149-154(2015.04)
4. *H. pylori* 感染症の診断(解説/特集)
間部 克裕, 小野 尚子, 清水 勇一, 加藤 元嗣, 浅香 正博
臨床と微生物 (0910-7029) 42 巻 2 号 p131-136(2015.03)
5. 除菌後"胃癌死"を撲滅するための戦略(解説/特集)
間部 克裕, 小野 尚子, 加藤 元嗣, 浅香 正博, *G.I. Research* (0918-9408) 22 巻 6 号, p534-540(2014.12)

英文

1. *Helicobacter pylori* Eradication to Eliminate Gastric Cancer: The Japanese Strategy.

Asaka M, Mabe K, Matsushima R,
Tsuda M.
Gastroenterol Clin North Am. 2015
Sep;44(3):639-48.
doi: 10.1016/j.gtc.2015.05.010. Epub
2015 Jul 15. Review. PMID: 26314673

2. Strategies for eliminating death from
gastric cancer in Japan.

Asaka M, Mabe K.
Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.
2014;90(7):251-8. Review.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神谷 茂	はじめに、腸内フローラと難 yamai 病・自己免疫疾患	神谷 茂編	腸内フローラと難病・自己免疫疾患	医薬出版 (総 93 頁)	東京	2015	1-8
吉原正治, 伊藤公訓, 保田智之	偽 A 群問題について-A 群の中の Hp 感染群の問題	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	9-14
伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治	Hp 未感染胃がん	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	27-30
伊藤公訓, 吉原正治	血清 PG 値を用いた Hp 感染胃炎の 診断	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	31-34
中島滋美, 伊藤高広	X 線検査による 胃炎・Hp 感染診断	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	95-105
伊藤高広, 吉川公彦, 中島滋美	Hp 除菌後の X 線 像の変化について	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	119 -123
中島滋美	治療前に患者さんに説明すべき こと	榎 信廣編	ピロリ菌除菌 パーフェクト ガイド	日本医事 新報社	東京	2015	29-33

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
Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, <u>Kato M</u> , 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.	50 (2)	125-139	2015
Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Azuma T, Bazzoli F, Chan FK, Chen M, Chiba N, Chiba T, Vas Coelho LG, Di Mario F, Fock KM, Fukuda Y, Furuta T, Genta RM, Goh KL, Ito M, Katelaris PH, <u>Kato M</u> , Kawai T, Kim N, Kushima R, Mahachai V, Matsuhisa T, Mégraud F, Miwa H, Murakami K, O'Morain CA, Rugge M, Sato K, Shimoyama T, Shiotani A, Sugiyama T, Yagi K, Wu MS	Kyoto global consensus report on <i>Helicobacter pylori</i> gastritis.	Gut	64(9)	1353-1367	2015
Miyamoto S, Watanabe Y, Oikawa R, Ono S, <u>Mabe K</u> , Kudo T, Yamamoto H, Itoh F, <u>Kato M</u> , Sakamoto N	Analysis of <i>Helicobacter pylori</i> genotypes in clinical gastric wash samples.	Tumour Biol.	29		2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <i>Helicobacter pylori</i> 除菌 療法.	診断と治療	103(2)	199--202	2015
加藤元嗣, 小野尚子, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕	<i>Helicobacter pylori</i> 除菌 後胃がんの特徴とフォ ローアップのポイン ト.	Helicobacter Res.	19(2)	116--122	2015
加藤元嗣, 小野尚子, 森 康明, 中川 学, 中川宗一, 宮本秀一, 大野正芳, 大森沙織, 津田桃子, 水島 健, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕	検診および <i>H. pylori</i> 除 菌治療で胃癌を撲滅す ることは可能か?	消化器の臨床	18(2)	137--143	2015
加藤元嗣, 小野尚子, 清水勇一, 間部克裕, 坂本直哉	<i>H. pylori</i> 陰性胃癌.	日本臨床	73(7)	1215--1220	2015
加藤元嗣, 小野尚子, 中川 学, 中川宗一, 安孫子怜史, 宮本秀一, 水島 健, 津田桃子, 大野正芳, 大西俊介, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕	<i>H. pylori</i> 除菌が GERD 発症にどのように影響 するのか	GI Forefront	11(2)	106--109	2015
加藤元嗣, 小野尚子, 中川 学, 中川宗一, 安孫子怜史, 宮本秀一, 水島 健, 津田桃子, 大野正芳, 大西俊介, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕	胃炎の内視鏡診断— 通常光観察.	胃と腸	5(1)	42--51	2016
Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.	<i>Helicobacter Pylori</i> Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study with in the JACC Study.	J Atheroscler Thromb.	22(11)	1207-13	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Umesawa M, Iso H, Fujino Y, <u>Kikuchi S</u> , Tamakoshi A	Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study.	J Epidemiol.	26(2)	92-7	2016
菊地正悟	「血清抗 <i>H. pylori</i> IgG抗体検査」の陽性・陰性判定に関する日本ヘリコバクター学会からの注意喚起学会からの注意喚起（平成26年12月25日）に至った背景と経過.	日本ヘリコバクター学会誌.	17(1)	21-4	2015
菊地正悟	わが国の <i>Helicobacter pylori</i> 感染率の推移とその影響.	Helicobacter Res.	19(10)	439-44	2015
Furuta Y, Konno M, Osaki T, Yonezawa H, Ishige T, Imai M, Shiwa Y, Shibata-Hatta M, Kanasaki Y, Yoshikawa H, <u>Kamiya S</u> , Kobayashi I	Microevolution of Virulence-Related Genes in <i>Helicobacter pylori</i> Familial Infection.	PLoS ONE	10(5)	e0127197	2015
Isa K, Oka K, Beauchamp N, Sato M, Wada K, Ohtani K, Nakanishi S, McCartney E, Tanaka M, Shimizu T, <u>Kamiya S</u> , Kruger C, Takahashi M	Safety assessment of the <i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588® probiotic strain including evaluation of antimicrobial sensitivity and presence of <i>Clostridium</i> toxin genes in vitro and teratogenicity in vivo.	Hum Exp Toxicol.	pii: 0960327115607372	1-15	2015
Okuda M, Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, <u>Kamiya S</u> , Fukuda Y, Kikuchi S	Low prevalence and incidence of <i>Helicobacter pylori</i> infection in children: a population-based study in Japan.	Helicobacter	20(2)	133-138	2015
Yonezawa H, Osaki T, <u>Kamiya S</u>	Biofilm formation by <i>Helicobacter pylori</i> and its involvement for antibiotic resistance.	Biomed Res Int.	2015;2015:914791	1-9	2015
Tomoda A, <u>Kamiya S</u> , Suzuki H	Editorial, <i>Helicobacter pylori</i> and Pathogenesis.	BioMed Res Internatl	doi: 10.1155/2015/304768.	304768	2015

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, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Zaman C, Takahashi M, Fujiwara S, <u>Kamiya S</u>	Analysis of intra-familial transmission of <i>Helicobacter pylori</i> in Japanese families.	J Med Microbiol	64	67-73	2015
Kurata S, Nakashima T, Osaki T, Uematsu N, Shibamori M, Sakurai K, <u>Kamiya S</u>	Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a model.	J Clin Biochem Nutr	56(1)	20-27	2015
Watanabe M, <u>Ito H</u> , Hosono S, Oze I, Ashida C, Tajima K, Katoh H, Matsuo K, Tanaka H.	Declining trends in prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection by birth-year in a Japanese population.	Cancer Science	106(12)	1738-43	2015
<u>藤森研司</u>	医療情報を活用した地域医療連携システム構築の現状と課題	公衆衛生	79(9)	582-586	2015
<u>藤森研司</u>	電子レセプト分析による <i>H. pylori</i> 除菌の状況	THE GI FOREFRONT	11(2)	54-56	2015
<u>藤森研司</u>	DPCデータを活用した病院マネジメント	病院	75(2)	109-113	2016
Kitamura Y, <u>Yoshihara M</u> , Ito M, Boda T, Matsuo T, Kotachi T, Tanaka S, Chayama K	Diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastritis by serum pepsinogen levels	J Gastroenterol Hepatol: doi:10.1111/jgh.12987	30(10)	1473-7	2015
Hiyama T, Quach DT, Le QD, Ho LX, Vu NH, Shimamoto F, Ito M, Tanaka S, <u>Yoshihara M</u> , Uemura N, Chayama K	Rate of unintended <i>Helicobacter pylori</i> eradication in the Vietnamese.	Helicobacter. doi: 10.1111/hel.12210. Epub 2015 Feb 8.	20(2)	156-7	2015
鎌田智有, 春間 賢, 井上和彦, 伊藤公訓, 吉原正治, 塩谷昭子	本邦における40年間の <i>Hpylori</i> 感染率および組織学的胃炎の推移	日本ヘリコバクター学会誌	17(2)	6-9	2016
Kanazawa M, <u>Nakajima S</u> , Oshima T, Whitehead WE, Sperber AD, Palsson OS, Drossman DA, Miwa H, Fukudo S	Validity and Reliability of the Japanese Version of the Rome III Diagnostic Questionnaire for Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia.	J Neuro-gastroenterol Motil	21(4)	537-544	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中島滋美	胃X線・内視鏡検査で <i>H.pylori</i> 感染の診断はど こまでできるか？	消化器の臨床	18(2)	154-161	2015
中島滋美, 伊藤高広	X線検査によるヘリコ バクター・ピロリ感染胃 炎の診断	日本ヘリコバ クター学会誌	17(1)	10-18	2015
中島滋美, 榊 信廣, 春間 賢	内視鏡的胃粘膜萎縮	G.I.Research	23(1)	77-79	2015
間部克裕, 吉井新二, 小野尚子, 加藤元嗣	内視鏡検査における <i>Helicobacter pylori</i> 感染 診断法	Helicobacter Research	19(6)	560-564	2015
間部克裕, 奥田真珠美, 菊地正悟, 加藤元嗣	若年者に対する <i>Helicobacter pylori</i> 除菌 療法と保険適用	Helicobacter Research	20(1)	39-43	2016

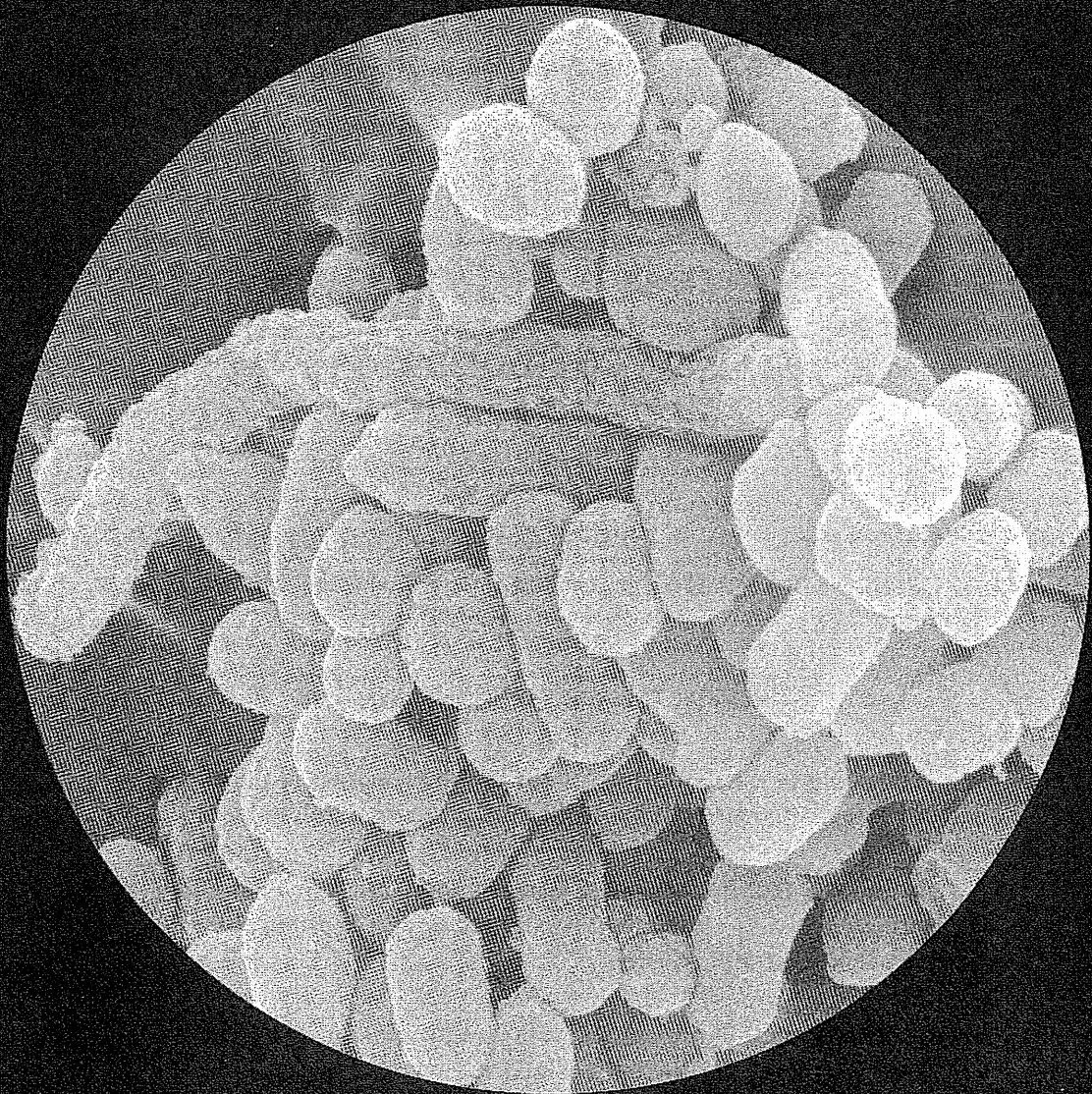
「研究成果の刊行に関する別刷り」

腸内フローラシンポジウム 23

腸内フローラと難病・自己免疫疾患

Intestinal Microbiota,
Intractable disease and Autoimmunity

神谷 茂 編
Edited by S. KAMIYA



ヤクルト・バイオサイエンス研究財団

医薬出版

はじめに

神谷 茂

杏林大学医学部感染症学教室 教授

本日のテーマは、「腸内フローラと難病・自己免疫疾患」です。Intractable diseaseを日本語で難病と呼び、1972年に定義されました。難病とは、同定できない原因で起こり、かつ明らかな治療法がない病気と定義されます。また予後が悪く、身体障害になるリスクが非常に高い病気で、なおかつ患者さんのケアについて多大な労力が必要で、患者さん自身若しくは家族に、財政的、精神的にも重荷になるような病気です。(Table. 1)

難病のうち、特に重篤度が高い病気 (Specified Rare and Intractable disease) を、特定疾患と呼びます。この特定疾患は極めて重度かつ稀な病気です。特定疾患は、非常に深刻な続発症という結果をもたらすということで、学校や職場への復帰が極めて困難になりかねない病気です。現時点で特定疾患は130疾患あります。そのうち56疾患が公費によってその治療費を賄っています。(Table. 2)

平成24年度のデータでは、この56疾患に関しての登録患者数は81万人です。そのうち最も多い疾患が潰瘍性大腸炎で14万人、次がパーキンソン病で12万人、3番目が全身性エリテマトーデス (SLE) で6万人となっております。

この表は、56の特定疾患を示しています。ベーチェット病、多発性硬化症 (Multiple sclerosis)、筋無力症、SLE、あと本日話題になる潰瘍性大腸炎、クローン病といった様々な病気が含まれています。(Table. 3, Table. 4)

Table. 1 “Nanbyo” (Intractable diseases)

According to the definition set out in the Principles of policy for intractable diseases published in 1972, “nanbyo” refers to:

- (1) diseases that have resulted from an unidentifiable cause and, without a clearly established treatment, have a considerably high risk of disability, and
- (2) diseases that chronically develop and require a significant amount of labor for the patient's care, causing a heavy burden on other family members of the patient, both financially and mentally.

Table. 2 Tokutei Shikkan (Specified Rare and Intractable Diseases)

- Tokutei Shikkan refers to the type of rare, intractable disease that has resulted from an unidentifiable cause and is very difficult to treat without an established treatment procedure.
- This type of intractable disease develops chronically and may have serious consequences that make it very difficult or even impossible for patients to return to school or work.
- Currently, tokutei shikkan is classified into 130 different designated diseases. The treatment of 56 of these diseases is subsidized from public expense.

Table. 3 Tokutei Shikkan (Specified Rare and Intractable Diseases)-
56 Tokutei Shikkan

-Behcet disease, multiple sclerosis, myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus (SLE), subacute myelo-optico-neuropathy (SMON), aplastic anemia, sarcoidosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), scleroderma, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), polyarteritis nodosa/microscopic polyangiitis, ulcerative colitis, Takayasu arteritis, Buerger disease, pemphigus, spinocerebellar degeneration, Crohn disease, fulminant hepatitis, malignant rheumatoid arthritis, Parkinson disease, amyloidosis, ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL), Huntington disease, moyamoya disease, Wegener granulomatosis, dilated/congestive cardiomyopathy, multiple system atrophy, epidermolysis bullosa, pustular psoriasis, disseminated spinal canal stenosis, primary biliary cirrhosis, severe acute pancreatitis, idiopathic necrosis of the femoral head, mixed connective-tissue disease, primary immunodeficiency syndrome, idiopathic interstitial pneumonia, retinitis pigmentosa, prion diseases, primary pulmonary hypertension, neurofibromatosis type 1/2. (continued)

Table. 4 Tokutei Shikkan (Specified Rare and Intractable Diseases)-
56 Tokutei Shikkan (continued)

subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), Budd-Chiari syndrome, idiopathic chronic pulmonary thromboembolism with pulmonary hypertension, lysosomal storage diseases, adrenoleukodystrophy (ALD), familial hypercholesterolemia, spinal muscular atrophy (SMA), spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, mitochondrial disease, lymphangiomyomatosis, severe erythema multiforme(Acute phase), ossification of the ligamentum flavum, diencephalo-hypophysial dysfunction (syndrome of abnormal secretion of prolactin, syndrome of abnormal secretion of gonadotropin, syndrome of abnormal secretion of antidiuretic hormone, syndrome of abnormal secretion of thyroid stimulating hormone, Cushing disease, acromegaly, hypopituitarism)

Table. 5 What are autoimmune diseases?

A flaw can make the body unable to tell the difference between self and non-self. When this happens, the body makes autoantibodies that attack normal cells by mistake.

At the same time special cells called regulatory T cells fail to do their job of keeping the immune system in line.

The result is a misguided attack on your own body. This causes the damage we know as autoimmune disease.

The body parts that are affected depend on the type of autoimmune disease. There are more than 80 known types.

Body Parts That Can Be Affected by Autoimmune Diseases

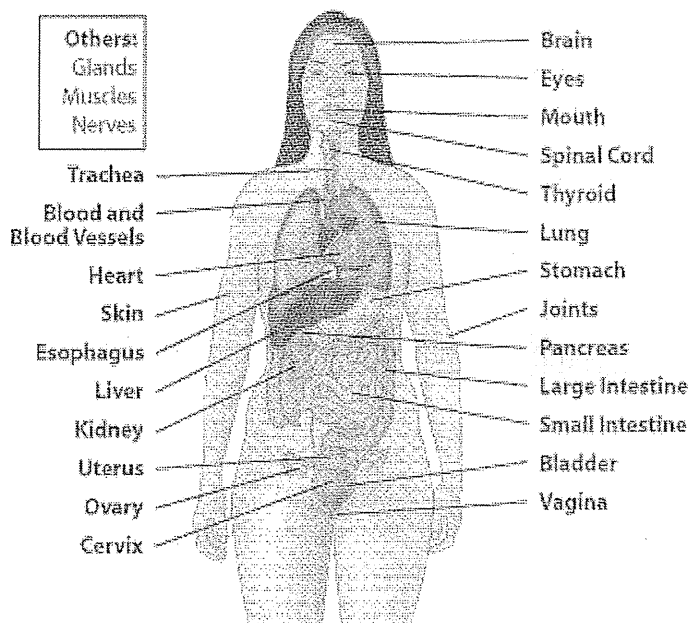


Fig. 1

(<http://www.womenshealth.gov/publications/our-publications/fact-sheet/autoimmune-diseases.html#a>)

自己免疫疾患は、身体の免疫系の障害を来して、自己と非自己を認識することができなくなる病気です。自分の細胞を攻撃する自己抗体（autoantibody）が産生されます。すなわち、自己抗体の産生は免疫系の抑制、制御をする役割のレギュラトリート細胞の障害に基づくということが考えられています。現在まで80種類の自己免疫疾患が認定されています。（Table. 5）

我が国では、70万人が2010年に自己免疫疾患として診断されています。本年は100万人に達するという予測もあり、極めて多い病気です。Fig. 1が示すように全身の臓器が自己免疫疾患の対象臓器になります。

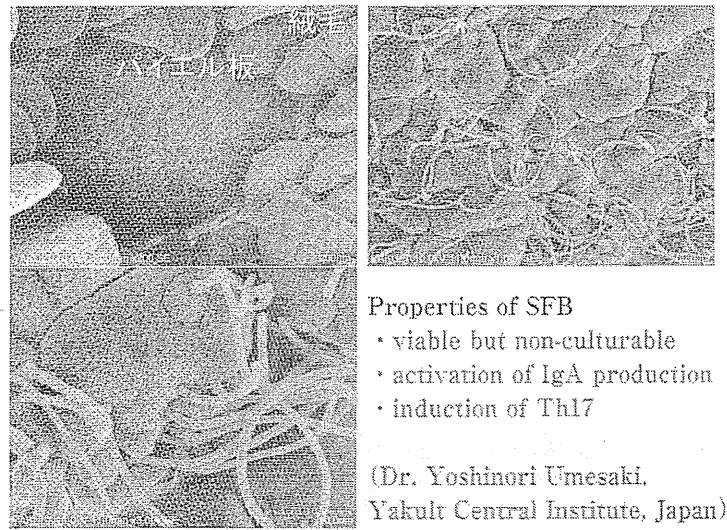


Fig. 2 SFB : segmented filamentous bacteria

Fig. 2は、ヤクルト中央研究所の梅崎良則博士から分与された、セグメント細菌 (SFB) の電顕写真です。このSFBが、Th17細胞を誘導することが明らかにされました。

Fig. 3は、Ivanov博士の論文から引用しました。SFBを無菌マウスに投与すると、Th17細胞が誘導されました。Th17細胞が多量に誘導されると、IL-17やIL-22などのサイトカインが過剰に産生され、自己免疫的

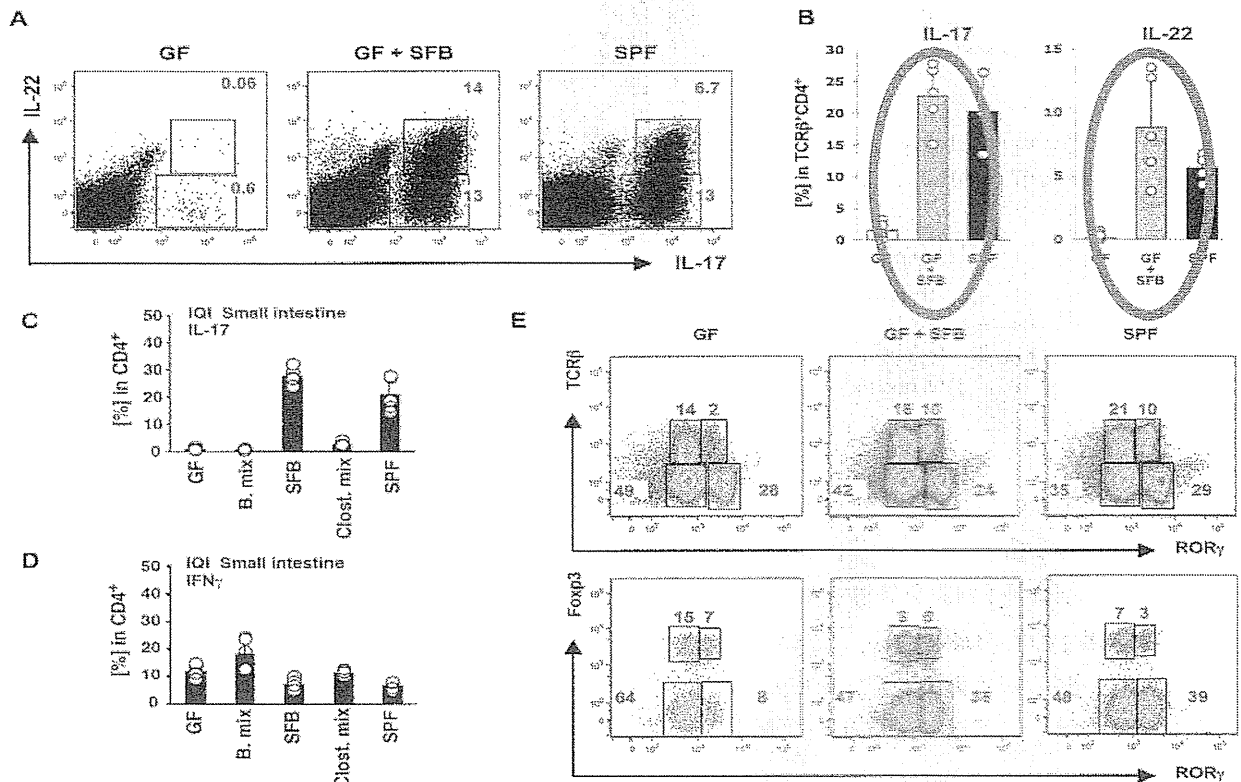


Fig. 3 Induction of Th17 by SFB (Ivanov II et al., Cell, 2009)

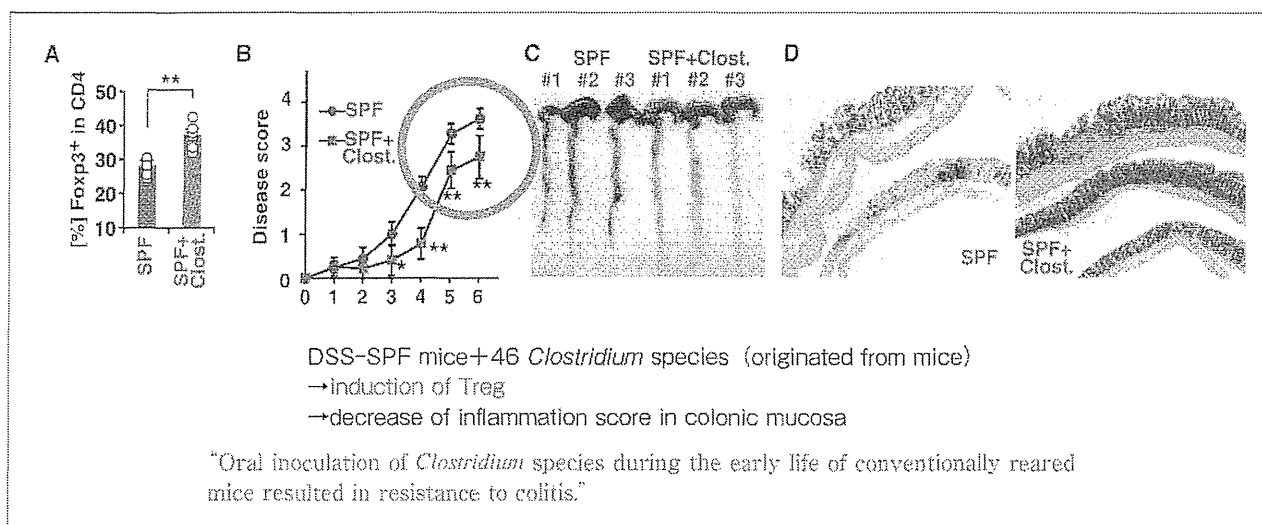


Fig. 4 Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. (Atarashi K et al., Science 2011)

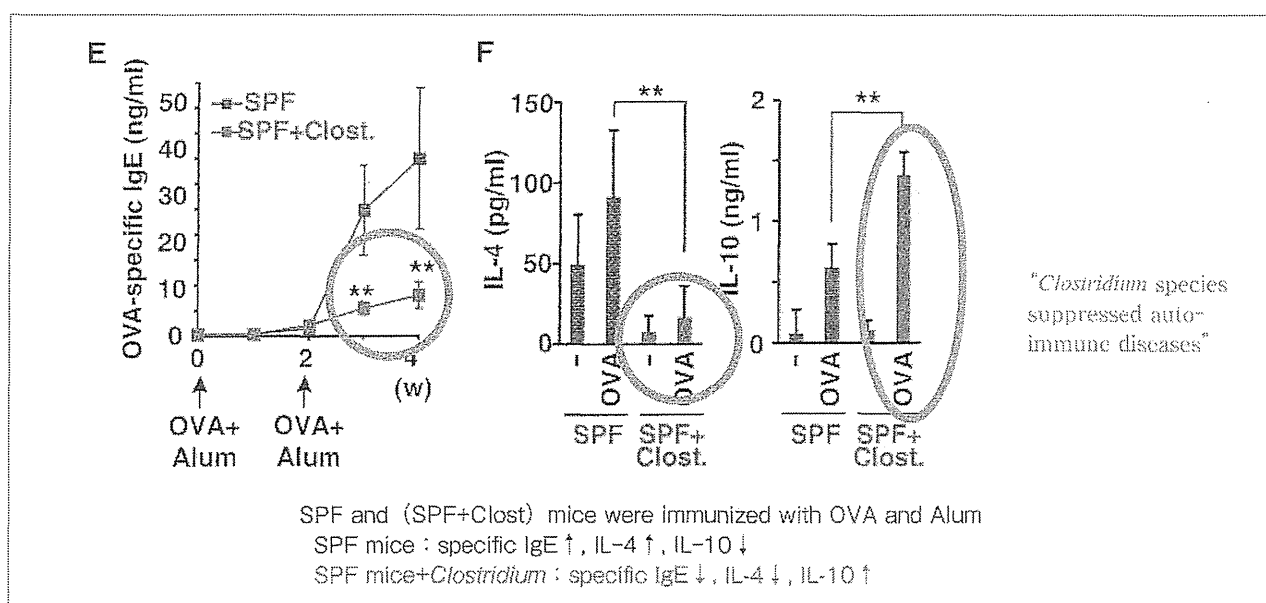


Fig. 5 Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. (Atarashi K et al., Science 2011)

な反応を増悪することも知られています。

別の観点からご紹介したいのは、新博士の論文です。本論文にて、*Clostridium*の投与が免疫応答を抑制する方向に働く制御性T細胞を誘導するという知見が報告されました。腸内フローラのうち、*Clostridium*属細菌が、制御性T細胞を誘導することが初めて明らかにされました。本論文では、*Clostridium* speciesが、autoimmune diseaseに抑制的に作用することが示されました。すなわち本菌の投与はIgEの濃度を下げるとともに、IL-4量を低下させ、炎症を抑制する作用を持つIL-10の産生を促すことが明らかにされました。(Fig. 4・Fig. 5)

同様に新博士の論文を紹介します。その後Treg誘導を示す*Clostridium*をヒトから分離することに成功しま

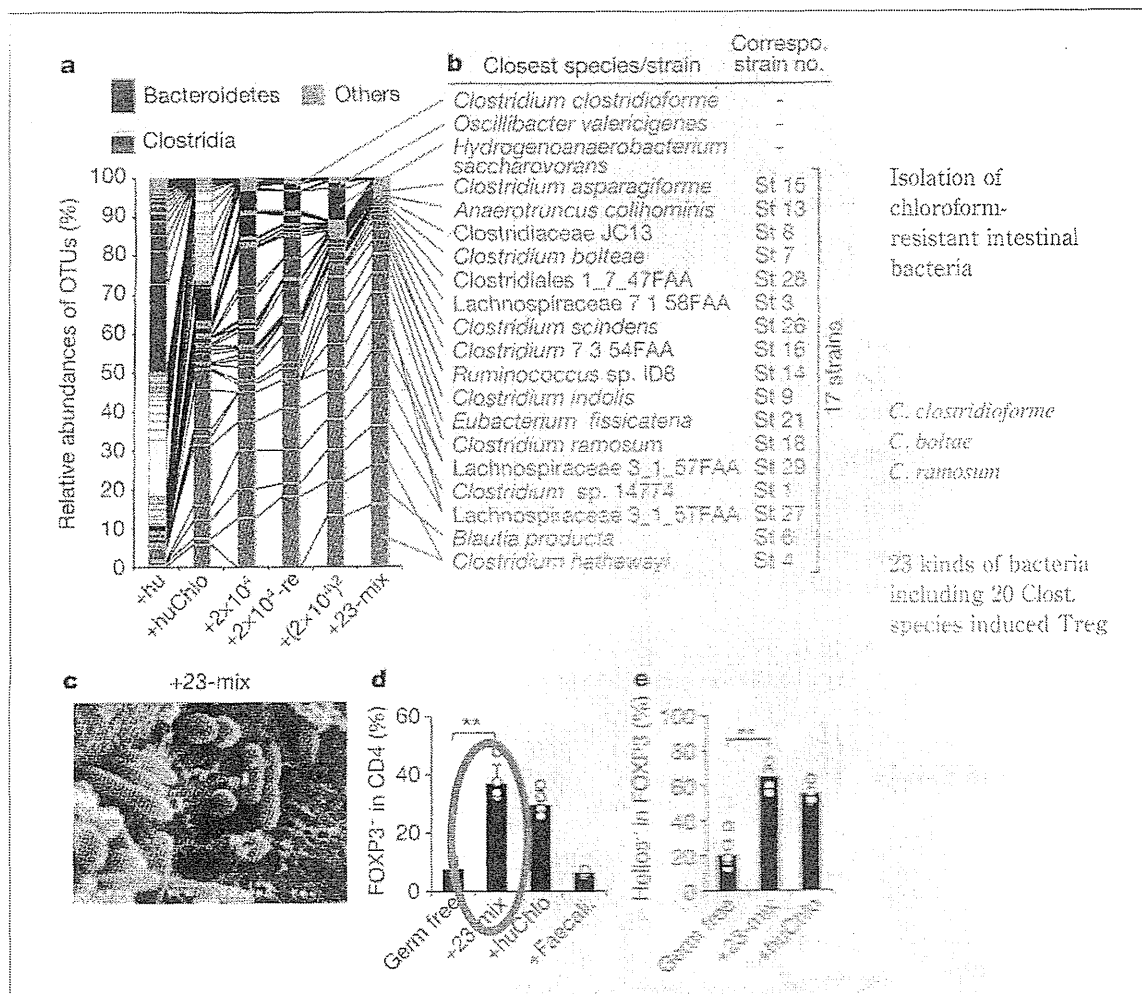


Fig. 6 Isolation of chloroform-resistant intestinal bacteria (Atarashi K et al., Nature 2013)

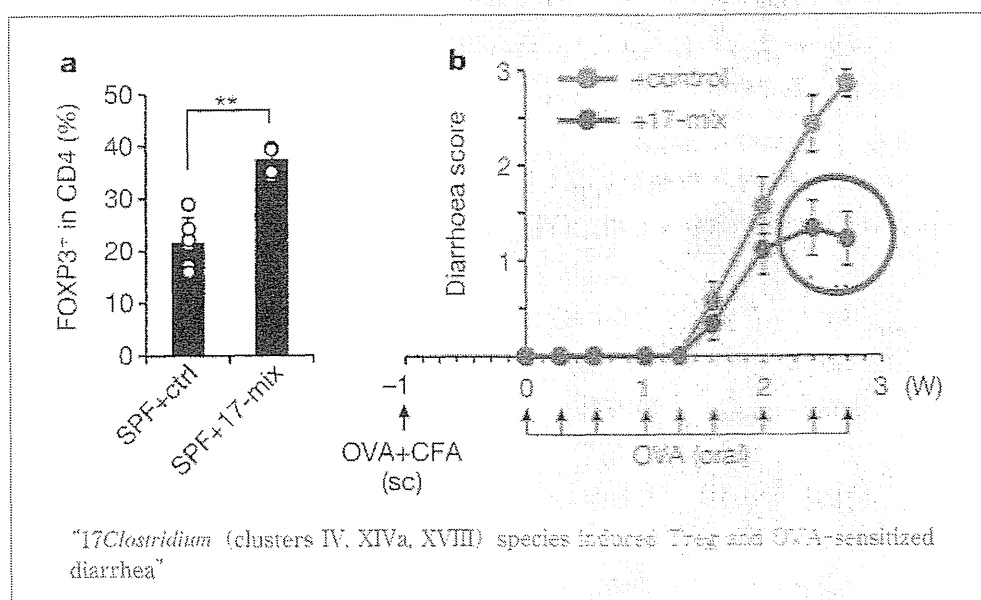


Fig. 7 Treg induction by a rationally selected mixture of clostridia strains from the human microbiota. (Atarashi K et al., Nature 2013)

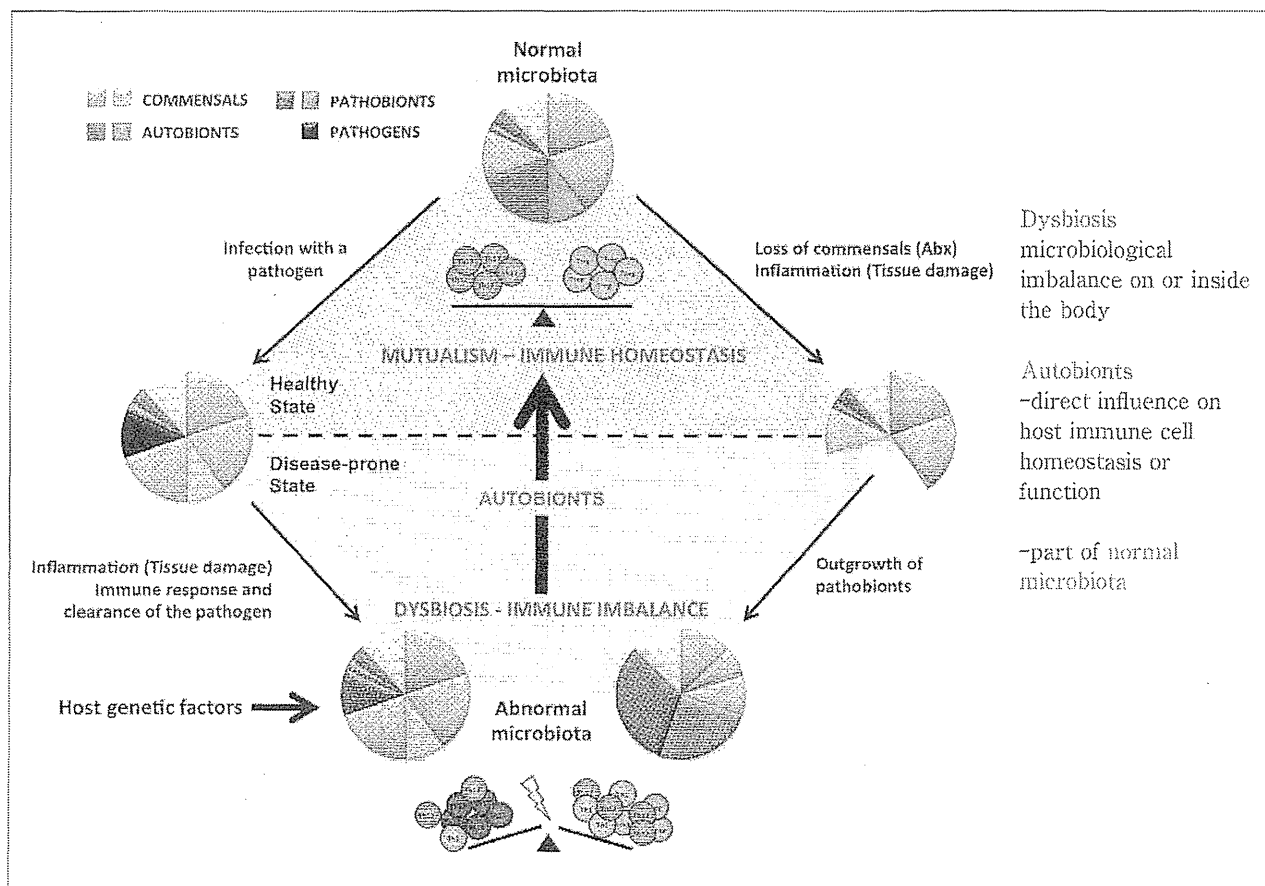


Fig. 8 Intestinal commensal microbes as immune modulators.
(Ivanov I & Honda K, Cell Host Microbe 2012)

した。合計20種類の*Clostridium*等の腸内菌が分離されて、主な菌として*Clostridium clostridioforme*、*Clostridium boltae*、*Clostridium ramosum*などが含まれます。*Clostridium boltae*は自閉症と腸内細菌との関連性を初めて提唱したボルテ氏の名前に基づく菌です。(Fig. 6)

さらに17種類の*Clostridium*は、Tregを誘導するとともに、オポアルブミンで感作した自己免疫的な下痢症状を抑制するという結果が示されました。(Fig. 7)

Fig. 8は、Ivanov博士と本田賢也博士の総説から引用しました。dysbiosisということが、最近非常に多く議論されています。様々な要因によって、腸内フローラが攪乱された状態のことをdysbiosisと呼んでいます。それに対して、autobiotsという腸内菌は、dysbiosisを正常の状態に、特に免疫系を調整して、元へ戻す役割をします。

autobiotsが具体的にどのような菌であるかというのは、興味のある点ですが、詳細は不明です。(Fig. 8)

本日のシンポジウムにおいて、このような難病および自己免疫疾患を制御するような、腸内細菌の概要が明らかになることを期待して、各講師に講演をお願いしたいと思います。

まず、青木重久先生（愛知医科大学名誉教授）から、「腸内細菌とリウマチ性疾患」について、Sidonia Fagarasan先生（理化学研究所統合生命医科学研究センター粘膜免疫研究チームリーダー）から、「粘膜バ