

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。

分担研究報告書

中学生における *Helicobacter pylori* 感染検査と除菌治療に関する研究

研究分担者 井上和彦 川崎医科大学総合臨床医学 准教授

研究要旨

2013年度から岡山県真庭市では、行政と医師会、川崎医科大学が協力して、中学生における *Helicobacter pylori* (Hp) 感染診断（一次検査：尿中 Hp 抗体、二次検査；尿素呼気試験）、および、Hp 感染者のうち希望者に対するプロトンポンプ阻害薬とアモキシシリン、メトロニダゾールを用いた除菌治療を開始した。対象 1651 名のうち 37.5%が受診し、Hp 感染率は 5.2% (32/618) であった。除菌治療を行った 30 名のうち 29 名 (96.7%) は除菌に成功し、重篤な有害事象はなかった。ただし、受診率の低さと尿中 Hp 抗体の偽陽性率の高さが課題と考えられた。検証を重ねつつ、若年者における Hp 感染対策が普及することが期待される。

A. 研究目的

わが国における胃癌の大部分は *Helicobacter pylori* (Hp) 感染持続者あるいは感染既往者から発生しており、未感染者からの発生は1-2%以内と考えられている。また、Hp除菌治療による胃癌発生予防も期待され、その効果は感染早期の方が高いと推測される。また、Hpの慢性感染の成立は幼小児期であり、中学生の頃にHp感染の有無をチェックし、除菌治療を行うことは重視されるようになると考えられる。

岡山県真庭市では行政と医師会が一体となり、胃癌検診部会の事業として、中学生における尿中Hp抗体を一次検査、尿素呼気試験 (UBT) を二次検査としたHpスクリーニングを開始した。また、二次検査も含め感染者と判定した中学生のう

ち希望者には除菌治療を行っている。本報告ではそのスクリーニングシステムの妥当性、除菌治療の有効性と安全性、有害事象について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

岡山県真庭市の中学校に在籍する中学2年生と3年生を対象とした。2013年度は904名（男子452名、女子452名）であった。2014年度は2013年での2年生時に検査を受けた生徒を除き、747名（男子360名、女子387名）であった。

2. 方法

事前に保護者宛に中学生の Hp 検査に関する事業についての主旨説明の文書などを行政より郵送した。そして、希望者は郵送された「検診申込書」に必要事項

を記入のうえ、医療機関を保護者同伴で受診してもらった。なお、受診期間は2013年度は7-8月、2014年度は7-9月とした。

各医療機関では、一次検査として尿中Hp抗体（ラピラン®）を行い、陽性者に対しては、二次検査（確定検査）としてUBTを行った。そして、両検査ともに陽性の場合、Hp感染者と診断した。

Hp感染者のうち除菌希望者に対しては、あらかじめ医師会で作成したチェックリストを用いて除菌適応について担当医が最終確認をした。また、除菌治療に対する質問についてはあらかじめ作成したQ&A集を活用した。除菌のメリット・デメリットおよび有害事象などについて十分な説明を行い、本人および保護者の文書での同意を得たうえで、除菌薬を処方した。除菌治療薬としては、ランピオンパック<sup>®</sup>を使用した。すなわち、ランソプラゾール 30 mg, アモキシシリン (AMPC) 750 mg, メトロニダゾール (MNZ) 250 mg を1日2回朝夕食後に7日間投与した。また、副作用対策として乳酸菌製剤（ビオフェルミン®）を併用した。

除菌判定は内服終了6~8週後にUBTで行った。

尿中Hp抗体陽性者のうち、同意の得られた生徒については採血を行い、血清Hp抗体価、血清ペプシノゲン (PG)、血清ガストリンを測定した。また、除菌判定時にも同意を得られた生徒については採血を行い、上記血清マーカーを測定し、除菌前後での変化を検討した。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関する倫理指針に沿って行い、また、岡山県近藤病院倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1. 受診率

2013年度は対象904名のうち317名（35.1%）、2014年度は対象747名のうち302名（40.4%）が受診し、2年間の受診率は37.5%であった。

### 2. Hp感染率

2013年度は尿中抗体陽性者は19名（6.0%）であり、そのうちUBT陽性者は14名であり、Hp感染率は4.4%（14/317）であった。2014年度は尿中抗体陽性者は41名（13.6%）であった。そのうち、他の疾患で通院中の1名を除き40名についてはUBTを実施し、陽性者は18名であり、Hp感染率は6.0%（18/301）であった。2年間のHp感染率は5.2%（32/618）であった。

### 3. Hp除菌治療成績

2013年度は感染者14名すべてに対して除菌治療を行い、全例除菌に成功した。2014年度は感染者18名全員が除菌治療を希望したが、2名が体重35kg未満のため除菌治療を見合わせ、16名に除菌治療を行った。そのうち15名は成功し、1名のみ不成功であった。2年間の除菌成功率は96.7%（29/30）であった。

有害事象は軽微な下痢が2名にみられたのみであった。

### 3. 血清マーカー

2013年度尿中抗体陽性者のうち14名（UBT陽性者11名、UBT陰性者3名）について検討し、UBT陽性者については除菌前後の比較も行った。

UBT陽性者のABC分類はC群4名、B群7名（B-2群：2名、B-1群：1名）であった。そして、除菌治療により、PG Iは $61.4 \pm 20.6 \text{ ng/ml}$ から $40.2 \pm 11.2 \text{ ng/ml}$ 、

PG IIは  $22.6 \pm 9.9 \text{ ng/ml}$  から  $8.1 \pm 2.3 \text{ ng/ml}$  と有意に低下し、PG I / II比は  $2.9 \pm 0.6$  から  $5.1 \pm 1.0$  と有意に上昇した。血清ガストリンは  $173.1 \pm 109.3 \text{ pg/ml}$  から  $49.4 \pm 16.8 \text{ pg/ml}$  と有意に低下した。

UBT 陰性者 3 名の PG II はすべて  $10.0 \text{ ng/ml}$  未満、PG I / II 比は 4.5 以上、血清 Hp 抗体価は  $3.0 \text{ U/ml}$  未満、血清ガストリンは  $60 \text{ pg/ml}$  未満であり、Hp 未感染を示唆する結果であった。

#### D. 考察

胃癌撲滅をめざすためには、その必要条件とも位置づけられる Hp 感染対策は重要である。また、Hp 除菌による胃癌発生抑制効果は約 1/2 と考えられているが、Hp 感染期間が短ければ短いほどその効果は大きいと考えられおり、若年者における対策は有効となろう。

Hp 感染診断施行時期について、当初成人式を迎える 20 歳を想定していたが、20 歳での受診率は低いと思われる。Hp の慢性感染の成立は 4-5 歳までの幼小児期であり、小学校高学年では感染者か未感染者か判断でき、義務教育期間に行うことが受診率を高くする方策の一つであろう。そして、陽性者に対する除菌治療も考慮し、成人と同量の薬剤投与が可能な 15 歳（中学 3 年生）におけるスクリーニングを設定した。

真庭市では ABC 分類を基盤とした胃癌検診システムを導入しており、その啓発活動として市民公開講座も行っている。その時に若年者における Hp スクリーニングの構想を紹介したところ、住民から実施希望の発言があり、行政と医師会、大学が協議を重ね、実施することができ

た。住民の声が大きなきっかけとなったことを強調したい。

わが国における Hp 感染率は急速なスピードで低下しているが、本研究から現在の 10 歳代の感染率は約 5% まで低下していることが推測できる。この世代が癌好発年齢となる 40-50 年後には胃癌は稀な疾患となり、胃癌検診も自然消滅するであろう。

しかし、現在でもまだ若年者の中にも Hp 感染者を認め、その対応は大切である。今回、32 名の Hp 感染者全員が除菌治療を希望した。2 名は体重不足で除菌治療を見合わせたが、30 名について除菌治療を行った。CAM 耐性菌の増加により一次除菌成功率低下が問題となっており、若年者では CAM 耐性率がより高いため、MNZ を用いた除菌治療を採用した。その結果、96.7% と非常に高い除菌成功率であった。血清 PG 値やガストリン値の推移も除菌成功を反映していた。また、有害事象は 2 名で軽微な下痢がみられたのみで、重篤な副作用はなく、安全に実施できた。

以上から、今後の更なる検証は必要であるが、中学生を対象とした尿中抗体を一次検査、UBT を二次検査とする Hp スクリーニング、および、感染者に対する MNZ を用いた除菌治療は広く実施可能と考えられる。

しかしながら、課題も明らかになった。まず、高い受診率をめざし義務教育である中学生を対象としたが、医療機関を受診する必要があったため受診率は 37.5% にとどまった。教育委員会や学校現場の更なる協力を得て、健診で行う検尿を利用することができるようにしたいと思っている。

また、尿中抗体偽陽性が多く、その精

度について再確認も必要と考えられた。UBT で確認検査を行っているので偽陽性は大きな問題とはならないが、偽陰性も懸念される。若年者における尿中抗体の精度に関する検討を既に開始しており、改めて報告する。さらに、Hp 感染者で血液検査を行った 11 名のうち、ABC 分類でハイリスク群である C 群が 4 名、B-2 群が 2 名あり、これらに対する上部消化管内視鏡検査実施についても議論が必要であろう。

#### E. 結論

中学生を対象とした尿中抗体を一次検査、UBT を二次検査とした Hp スクリーニング、および、感染者に対する除菌治療は、安全で広く実施可能であろう。今後、検証を積み重ねつつ、全国規模で実施されることを期待している。



分担研究報告書

若年者における尿中 *H.pylori* 抗体の精度に関する検討

研究分担者 井上和彦 川崎医科大学総合臨床医学 准教授

研究要旨

専門学校生 77 名（男性 51 名、女性 26 名、18～36 歳、中央年齢 19 歳）を対象として、酵素免疫測定法、イムノクロマト法の二つの方法で尿中 *H.pylori* 抗体をチェックし、同日に行った尿素呼気試験（UBT）、血清 *H.pylori* 抗体と比較検討した。なお、この集団の UBT 陽性率は 13.0%であった。酵素免疫測定法の UBT に対する感度は 100%、特異度は 92.5%、血清抗体に対する感度は 100%、特異度は 95.5%であった。一方、イムノクロマト法の UBT に対する感度は 80.0%、特異度は 94.0%、血清抗体に対する感度は 81.8%、特異度は 95.5%であった。酵素免疫測定法とイムノクロマト法の一致率は 88.3%であり、また、両法ともに偽陽性率は 30%前後と比較的高かった。一方、偽陰性については酵素免疫測定法では 0 例、イムノクロマト法では 2 例あった。以上より、尿中 *H.pylori* 抗体は偽陽性が高いことを理解して使用すべきであり、イムノクロマト法においては偽陰性にも注意が必要と考えられた。

A. 研究目的

わが国における胃癌の大部分は *Helicobacter pylori* (Hp) 感染持続者あるいは感染既往者から発生しており、また、Hp除菌治療による胃癌発生予防も期待され、その効果は感染早期の方が高いと推測されている。

岡山県真庭市では2013年度から行政と医師会が一体となり、胃癌検診部会の事業として、中学生における尿中Hp抗体を一次検査、尿素呼気試験（UBT）を二次検査としたHpスクリーニングを開始している。各医療機関で実施するため、一次検査としてイムノクロマト法（ラピラン® H.ピロリ抗体）を採用している。

若年者におけるHpスクリーニングとし

て侵襲性の点からは尿中Hp抗体が最も良いと考えられるが、偽陽性率は比較的高いと言われている。スクリーニングに用いる場合、感度が高いこと、すなわち、偽陰性率が低いことが必要である。

若年者における尿中Hp抗体の精度を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

医療系専門学校生 77 名を対象とした。男性 51 名、女性 26 名、年齢は 18 歳から 36 歳まで、平均 20.8 歳、中央値 19 歳であった。なお、対象の中で Hp 除菌治療既往者はいなかった。

2. 方法

前向き研究として、全例に尿中 Hp 抗体、血清 Hp 抗体、尿素呼気試験 (UBT)、血清ペプシノゲン (PG) 測定を行った。

尿中 Hp 抗体は、イムノクロマト法 (ラピラン<sup>®</sup>H.ピロリ抗体) と酵素免疫測定法 (ウリネリザ<sup>®</sup>H.ピロリ抗体) の二つの方法で行い、酵素免疫測定法は吸光度 1.0 をカットオフ値とした。血清 Hp 抗体は E-プレート '栄研' <sup>®</sup>H.ピロリ II を用いて測定し、10U/ml をカットオフ値とした。UBT はユービット錠 100mg<sup>®</sup>を用い、呼気中 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> は赤外分光分析装置 POCone<sup>®</sup> で測定し、カットオフ値は 2.5‰とした。血清 PG は L Z テスト '栄研' <sup>®</sup>ペプシノゲン I、L Z テスト '栄研' <sup>®</sup>ペプシノゲン II で測定した。

二つの尿中 Hp 抗体について、UBT、および、血清 Hp 抗体を基準として感度、特異度を検討した。また、Hp 検査結果の異なる例について比較検討した。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針に沿って行い、また、川崎医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1. UBT を基準とした尿中 Hp 抗体の精度

UBT 陽性者は 10 名 (13.0%)、陰性者は 67 名であった。イムノクロマト法では、UBT 陽性者 10 名のうち 8 名が陽性、UBT 陰性 67 名のうち 63 名が陰性であり、感度 80.0%、特異度 94.0%、一致率 92.3% であった。一方、酵素免疫測定法では、UBT 陽性者 10 名のうち 10 名が陽性、UBT 陰性 67 名のうち 62 名が陰性であり、感度 100%、特異度 92.5%、一致率 93.5% で

あった。

### 2. 血清 Hp 抗体を基準とした尿中 Hp 抗体の精度

血清 Hp 抗体陽性者は 11 名、陰性者は 66 名であった。イムノクロマト法では、血清 Hp 抗体陽性者 11 名のうち 9 名が陽性、血清 Hp 抗体陰性 66 名のうち 63 名が陰性であり、感度 81.8%、特異度 95.5%、一致率 93.5% であった。一方、酵素免疫測定法では、血清 Hp 抗体陽性者 11 名のうち 11 名が陽性、血清 Hp 抗体陰性 66 名のうち 62 名が陰性であり、感度 100%、特異度 95.5%、一致率 94.8% であった。

### 3. 二つの尿中 Hp 抗体の比較

イムノクロマト法、酵素免疫測定法両方とも陽性が 9 名、両方とも陰性が 59 名、イムノクロマト法 (+) 酵素免疫測定法 (-) が 3 名、イムノクロマト法 (-) 酵素免疫測定法 (+) が 6 名であり、一致率は 88.3% であった。

イムノクロマト法 (+) 酵素免疫測定法 (-) の 3 名については、すべて UBT は陰性、血清 Hp 抗体価は 3U/ml の測定限界未満、血清 PG II は 10ng/ml 未満、PG I / II 比は 4.5 以上であり、Hp 未感染例と考えられた。

一方、イムノクロマト法 (-) 酵素免疫測定法 (+) の 6 名のうち 4 名は、UBT は陰性、血清 Hp 抗体も陰性、血清 PG II は 10ng/ml 未満、PG I / II 比は 4.5 以上であり、Hp 未感染例と考えられた。2 名については、UBT、血清 Hp 抗体ともに陽性、血清 PG II は 15U/ml 以上、PG I / II 比は 4.0 未満であり、Hp 感染例と考えられた。

## D. 考察

胃癌撲滅をめざすためには、その必要条件とも位置づけられる Hp 感染対策は

重要である。また、Hp 除菌による胃癌発生リスク低下効果は約 1/3 と考えられているが、Hp 感染期間が短いほどその効果は大きいと考えられおり、若年者における対策は有効となろう。

真庭市ではABC分類を基盤とした胃癌検診システムを導入しており、その啓発活動として市民公開講座も行っている。その時に若年者における Hp スクリーニングの構想を紹介したところ、住民から実施希望の発言があり、行政と医師会、大学が協議を重ね、実施にこぎつけることができた。ただし、学校現場での検体回収ができず、一次検査の尿中 Hp 抗体検査を各医療機関で行うこととなった。そして、尿中 Hp 抗体にはイムノクロマト法と酵素免疫測定法があるが、どの医療機関でも実施可能で迅速性のあるイムノクロマト法を選択した。同法で陽性となった場合には UBT で確認検査（二次検査）を行うことにしているが、尿中抗体偽陽性が 20%以上存在した。UBT による二次検査を行うため、尿中抗体偽陽性は致命的なデメリットではないと思われるが、偽陰性について十分注意しなければならない。

今回、2つの尿中抗体検査について、UBT および血清 Hp 抗体を基準とした精度を前向きに検討した。その結果、尿中抗体偽陽性の割合はイムノクロマト法と酵素免疫測定法で大きな相違はなく 30%前後であった。一方、偽陰性は酵素免疫測定法では 1 名もなかったが、イムノクロマト法では 2 名あった。その原因としては検査法そのものの感度の問題も考えられるが、目視による定性判定の影響も考えられる。すなわち、ラインが薄く不

明瞭な場合には‘陰性’と判断してしまうことがあるかもしれない。

迅速性については酵素免疫測定法よりイムノクロマト法の方が優れているが、一度に多数の検査を行う場合には酵素免疫測定法が優れており、学校などでまとめて検体収集を行う場合には適している。さらに、今回、少数例での検討であるが、酵素免疫抗体法は感度 100%で偽陰性を認めておらず、感度が高いことが要求される一次検査法としては優れていると考えられる。

真庭市における中学生の Hp スクリーニングは 3 年間の実績が認められ、2016 年度から中学校の全面的協力が得られることとなった。学校での検体回収が可能となり、検査センターでの酵素免疫測定法による一次検査に変更する予定としている。

この検討の limitaton としては、①比較的若年者を対象としたが、尿中 Hp 抗体によるスクリーニングを想定している中高生よりは年齢が高いこと、②対象例数が少ないこと、③上部消化管内視鏡検査など画像検査を行っていないことがあげられる。

## E. 結論

偽陽性率はイムノクロマト法、酵素免疫測定法ともに高かったが、感度は酵素免疫測定法で 100%、イムノクロマト法で 80%であり、スクリーニング法としては酵素免疫測定法が優れていると考えられた。

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

若年者除菌治療のための糞便 DNA を用いた *Helicobacter pylori* クラリスロマイシン  
耐性関連遺伝子変異の検出と分離菌株の薬剤耐性

研究分担者 神谷 茂 杏林大学医学部感染症学 教授

研究要旨

若年者における *Helicobacter pylori* 感染の状況ならびに薬剤耐性菌保有状況を調べることは今後の感染症対策に重要である。本研究では、除菌治療薬のうちクラリスロマイシンに対する薬剤耐性関連遺伝子変異の保有状況を調べた。若年感染者では内視鏡検査を実施せずに耐性菌保有を明らかにする方法が必要であることから、糞便 DNA を材料とする遺伝子検査方法と分離菌株を用いた遺伝子検査法および薬剤感受性試験法を比較した。さらに患者の除菌治療結果と、耐性関連遺伝子変異の保有状況について比較した。

薬剤感受性試験法による耐性菌検査の結果と比較して、糞便 DNA の遺伝子変異検出の感度は 80%、特異度 84.8%であり、菌株 DNA を用いた検査では感度 80%、特異度 100%であった。クラリスロマイシンを含めた 3 剤による除菌治療が不成功となった 7 例のうち、糞便と菌株両方の検査で耐性菌と判定されたのは 3 例、2 例は菌株のみ耐性、1 例は糞便のみ耐性遺伝子変異が検出された。

糞便 DNA を使った耐性菌の検出方法は患者の耐性菌の保有を明らかにするために有用で、除菌治療の結果予測にも役立つ方法であることが示唆された。

共同研究者

大崎敬子、ザマンシンシア、米澤英雄  
杏林大学医学部感染症学教室  
間部克裕、加藤元嗣  
北海道大学光学医療診療部

Introduction

*H. pylori* は主として 5 歳以下の小児期に感染し、長期間持続感染すると考えられている。*H. pylori* の感染ルートについては国内では環境由来感染や集団からの感染が減少し、家族内感染が優勢で、中でも母子感染が高頻度に認められる。従って、次の世代への感染を防ぐためには、出産や育児にかかる年齢以前の感染者を減らすことが重要な課題のひとつとされ、若年者層の除菌治療の必要性が指摘されている。

本邦ではこれまで、若年感染者に対す

る対策は行われてこなかった。さらに、若年感染者に対して内視鏡検査の施行が困難であることから、分離菌株を使って行われる薬剤感受性検査のデータが少なく、若年者の薬剤耐性菌の保有状況については明らかにされていない。今後の若年者に対する除菌療法拡大には耐性菌出現状況の把握が必要とされる。

本研究では若年者の除菌治療効果判定のために、糞便 DNA、分離菌株およびその菌株 DNA を用いてクラリスロマイシン (CAM) 耐性菌の検出結果について比較検討し報告する。加えて、患者の CAM 耐性菌保有状況が抗菌薬治療成績に及ぼす影響について知見を得るために、薬剤感受性試験からみた各除菌治療群の CAM 耐性菌出現状況と治療結果について比較検討した。

## A. 研究方法

【菌株の分離】本研究は北海道大学および各生検組織採取施設の倫理委員会の承認を受けて実施された。

胃生検組織は採取後速やかに輸送培地（ヘリコポーター、日研生物）に入れて菌株分離施設へ輸送された。輸送された組織は到着後すぐに、*H. pylori* 選択培地（日水製薬）に接種され、37°C、5-7日間、微好気環境下で培養した。発育したコロニーを2個別々に増菌培養した。継代培養した菌の一部はDNAの抽出に用いて、残りは-80°Cで保存した。

### 【糞便総DNAの抽出】

採取された糞便は速やかに-30°C以下で凍結保存された。糞便200mgを秤量し、QIAamp DNA Stool Mini Kit (Quiagen) を用いて総DNAを抽出した。

### 【分離菌株の薬剤感受性試験】

保存した分離菌株は7%馬血清添加 *Brucella* 培地 (BHS) 中で培養後、寒天平板希釈法による薬剤感受性試験を実施した。

### 【PCR反応】

糞便から抽出したDNAによるCAM耐性関連遺伝子の保有状況の検査は、Rimbaraらによって報告された方法に変更を加えて行った。分離菌は培養後、MagExtractor (Toyobo) を使ってDNAを抽出した。*H. pylori* 23SrRNA 特異的プライマーを用いて nested-PCR 増幅産物を得て、その産物をシーケンスし感受性株の配列と比較した。菌株から分離したDNAは *H. pylori* 23SrRNA 遺伝子特異的プライマー (H1 および H3) を用いて PCR 増幅しシーケンス解析した。

### 【除菌治療】

患者は無作為に抽出された方法で *H. pylori* の除菌治療を受けた。CAM、アモキシシリン (AMPC)、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) による治療群を A 群、メトロニダゾール (MNZ)、AMPC、PPI による治療群を B 群とした。

## B. 研究結果

糞便検体採取用の登録患者 100 名中、

糞便の提出のみられなかった症例、*H. pylori* が陰性と判定された症例を除き、*H. pylori* の分離菌株を得た 48 例を本研究の対象とした。検体の採取輸送条件の問題から *H. pylori* の培養ができずに、対象者の年齢は 18 歳から 39 歳であった。

分離菌株 48 株について培養法による薬剤感受性試験から CAM 耐性と判定された菌株は 15 例 (31.3%) であった。同じ菌株から分離した DNA について 23S rRNA の遺伝子配列の変異を認めたものは 12 例 (25%) となった。糞便 48 例から 23S rRNA の遺伝子変異が検出されたのは 17 例で 35.7% と最も高い検出感度となった。

次に、培養による薬剤感受性試験法を Gold standard として、各遺伝子検査法の一致率を検討した。菌株 DNA の遺伝子変異検出は陽性一致率 100%、陰性一致率 91.7% で、感度は 80%、特異度 100% であった (表 1)。このとき菌株 DNA の遺伝子変異検出が陰性と判定され、同じ菌株から培養法で行った薬剤感受性試験で CAM 耐性菌と判定された 3 例は、いずれも CAM 1  $\mu$ g/ml を含んだ培地に保存菌株を再接種すると *H. pylori* が発育した。さらに再分離した菌株から回収された DNA を使った PCR 増幅産物から、CAM 耐性関連遺伝子変異が検出された。この結果は、野生型 23SrRNA 遺伝子を保有する菌と変異型遺伝子保有菌が混在した例であると考えられた。

培養による薬剤感受性試験法を Gold standard として糞便 DNA の遺伝子変異検出と比較したところ、陽性一致率 70.6%、陰性一致率 90.3% で、感度は 80%、特異度 84.8% であった (表 2)。前述の、野生型変異型 23SrRNA 遺伝子の混在した菌株 3 例の患者由来の糞便は、糞便 DNA から CAM 耐性関連遺伝子変異が検出された 2 例と、検出されなかった 1 例に分かれていた。

除菌治療の各群の結果判定と CAM 耐性菌の出現数を比較した (表 3)。CAM、AMPC および PPI にて治療された A 群は除菌成功 15 例、失敗 6 例、投薬中止者 2 例が含まれた。除菌失敗例 7 例のうち 3

例は菌株、糞便ともに CAM 耐性関連遺伝子変異が検出され、2 例は分離菌株のみに遺伝子変異が、さらに 1 例は糞便のみに耐性遺伝子変異が検出された。従って、ほとんどの症例が CAM 耐性菌株を保有していたことが示された。

CAM を含まない、MNZ を使用した除菌治療群からも、CAM 耐性菌が検出された 9 例が含まれていた。さらに、MNZ 耐性菌が 3 例の患者から検出されたが、投薬中止 1 例を除く全例において除菌成功と判定された。

#### D. 考察

糞便から抽出した DNA による薬剤耐性関連遺伝子の保有状況の検査は、内視鏡検査施行の難しい若年者の場合に非侵襲的に行う検査として特に重要である。しかし、この方法について同一対象者から分離菌株を得て実施される薬剤感受性試験の結果と比較した報告はないことから、感度、特異度などが検討されてこなかった。本研究では 18 歳から 39 歳の対象者から分離菌株を得て薬剤感受性試験を実施した。さらに、同一患者の糞便を用いた CAM 耐性菌関連遺伝子変異の有無と、分離菌株から直接 CAM 耐性関連遺伝子変異の検出を実施した。その結果、糞便 DNA を用いた検出方法は、菌株 DNA を用いた CAM 耐性菌関連遺伝子変異の検出方法と比べて、同等の感度を示すものの、特異度の点で劣ること、さらに陰性一致率は同等であるが、陽性一致率が劣る結果となった。

また、除菌治療結果と CAM 耐性菌の保有状況の結果を比較した際に、除菌不成功例の中から、糞便 DNA を使って検出された CAM 耐性の結果が菌株 DNA を使った判定ならびに薬剤感受性試験の結果と不一致で、糞便の DNA からのみ耐性と判定された 1 例が見られた。この例は、感受性菌と耐性菌が混在していて、分離培養時に感受性コロニーを選択したことにより起因する可能性が示唆された。また、胃から CAM 耐性菌が検出されて糞便から耐性関連遺伝子が検出されない結果は、

検体採取部位による耐性菌と感受性菌の混在比率の差に起因する可能性が示された。

#### E. 結論

CAM 耐性に関わる 23SrRNA 遺伝子の変異を検出する方法として糞便 DNA を用いた方法と、菌株 DNA を用いた方法を、分離菌株の薬剤感受性試験と比較した。これらの方法の感度および陰性一致率は同等であったが、糞便 DNA では菌株 DNA と比べて、特異度が低く、陽性一致率が低かった。患者の CAM を含む 3 剤併用除菌治療の結果において、除菌不成功の症例では、両方の検査で CAM 耐性が検出された例、菌株 DNA のみ陽性の例、糞便 DNA のみ陽性例が認められ、これらの検査結果を知ることは除菌治療法を選択する際の有用な情報となることが示唆された。

表 1. 分離菌株の薬剤感受性試験結果からみた菌株 DNA 中のクラリスロマイシン耐性遺伝子変異の検出感度

菌株 DNA 中の 23SrRNA 遺伝子変異の検出 (A2142C および A2143C)	薬剤感受性試験			一致率(%)
	CAM 耐性菌 <sup>a</sup>	CAM 感受性菌	合計	
陽性	12	0	12	100
陰性	3 <sup>b</sup>	33	36	91.7
合計	15	33		
感度および特異度	80.0	100		

<sup>a</sup>: MIC < 0.5µg/ml

<sup>b</sup>: 3 菌株に感受性菌と耐性菌の混在が認められた。

表 2. 分離菌株の薬剤感受性試験結果からみた糞便 DNA 中のクラリスロマイシン耐性遺伝子変異の検出感度

糞便 DNA 中の 23SrRNA 遺伝子変異の検出 (A2142C および A2143C)	薬剤感受性試験			一致率(%)
	CAM 耐性菌 <sup>a</sup>	CAM 感受性菌	合計	
陽性	12	5	17	70.6
陰性	3	28	31	90.3
合計	15	33		
感度および特異度	80.0	84.8		

<sup>a</sup>: MIC < 0.5µg/ml

表 3. 除菌治療の結果別にみた薬剤耐性関連遺伝子変異の検出状況

除菌治療群 <sup>a</sup>	除菌判定	症例数	23SrRNA 遺伝子変異の検出 (A2142C および A2143C)			
			菌株 DNA		糞便 DNA	
			陰性	陽性	陰性	陽性
A	成功	15	14	1	12	3
	不成功	7	2 <sup>b</sup>	5	3	4
B	成功	24 <sup>c</sup>	17	7	14	10
	不成功	0	0	0	0	0

<sup>a</sup> : A 群の患者は CAM、AMPC、PPI の 3 薬剤で除菌治療された。B 群の患者は MNZ、AMPC、PPI の 3 薬剤で除菌治療された。

<sup>b</sup> : 1 例の患者は糞便 DNA から A2143C 変異が検出された。

<sup>c</sup> : 3 例の患者は MNZ 耐性菌を保有していた。



平成26年度厚生労働省がん対策推進総合研究事業  
(がん政策研究事業)

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、2013年2月に除菌の保険適応拡大になったことを受けて、2012年4月～2014年10月診療分までのレセプトデータを使用して、除菌に係る医療の変化を検討した。

尿素呼気試験は2.89倍、一次除菌は2.66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著変が見られなかった。

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、匿名化後の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、今後はNational Database (以下、NDB) を活用して全国の状況を把握する予定があるが、北海道の国保・後期の電子レセプトを用いて全国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2013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(2012年4月診療分から平2014年10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NDBと同等の匿名化が施された上で収集されている。データベースは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、PPI+amoxicillin+clarithromycinのパック製剤

(ランサップ®、ラベキュア®)の処方と、amoxicillin と clarithromycin が同時に7日分処方され、その期間にPPI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「EF-胃・十二指腸」の件数を集計した。

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に尿素呼気試験の変化を示す。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2.8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1 尿素呼気試験数の変化



図2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2 胃・十二指腸内視鏡検査数の変化

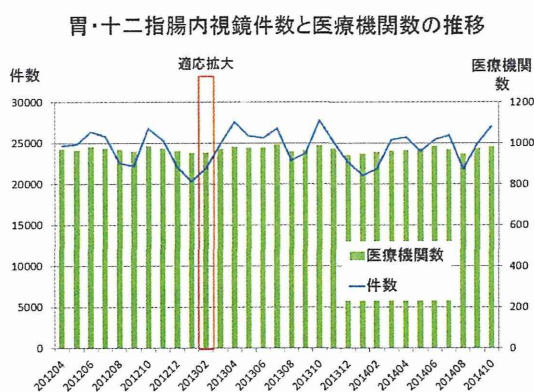
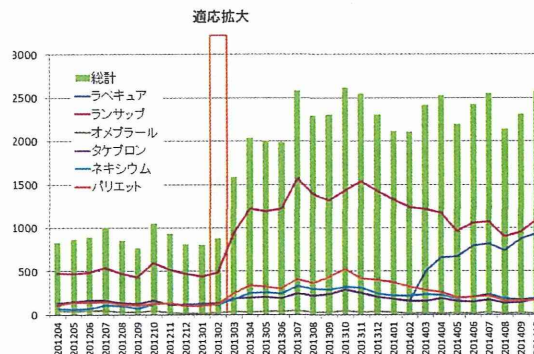


図3は一次除菌のうちLAC(PPI+amoxicillin+clarithromycin)レジメによる除菌数の推移を示す。パック製剤であるランサップ®、ラベキュア®による除菌と、同等薬剤の個別処方による除菌のPPI名称、その合計(棒)を示す。

図3 一次除菌数の変化

一次除菌数(パック製剤+三剤処方)の推移



合計では適応拡大前と比較して、観察期間の最終で 2.66 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。2014 年 2 月から新しいパック製剤であるラベキュア®が使用可能となり、徐々に増加しつつある一方で、先行薬のパック製剤であるランサップ®は漸減傾向ある。両者を足すとほぼ同程度のパック製剤の使用数であった。

LAC レジユ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 2012 年 4 月診療分から 2013 年 1 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 2014 年 8 月診療分から 2014 年 10 月診療分までの月あたり平均値を実数（表 1）と適応拡大前を基準とした相対比（表 2）を示す。

表 1 各項目の月平均数

実数	2012.4～ 2013.1	2014.8～ 2014.10
	(拡大前)	(直近3ヶ月)
一次除菌数	881	2,342
尿素呼気試験: 件数	1,365	3,928
尿素呼気試験: 医療機関数	394	606
胃・十二指腸内 視鏡:件数	26,525	24,571
胃・十二指腸内 視鏡:医療機関 数	970	969

これらは図 1～3 の各診療月別の変化を集約したものとも言えるが、尿素呼気試験の検査数、一次除菌件数の 3 倍弱の増加に比して、胃・十二指腸内視鏡検査数は著変ないことが読み取れる。また、尿素呼気試験を施行する医療機関数の増加も適応拡大後には 1.5 倍程度見られるが、胃・十二指腸内視鏡検査を施行する医療機関の増加は見られない。

表 2 各項目の相対比

実数	2012.4～ 2013.1	2014.8～ 2014.10
	(拡大前)	(直近3ヶ月)
一次除菌数	1.000	2.658
尿素呼気試験: 件数	1.000	2.878
尿素呼気試験: 医療機関数	1.000	1.538
胃・十二指腸内 視鏡:件数	1.000	0.926
胃・十二指腸内 視鏡:医療機関 数	1.000	0.999

#### D. 考察

ピロリ菌の除菌適応拡大を受けて、北海道の国保・後期の電子レセプトに限定した分析ではあるが、尿素呼気試験、除菌数の急速な拡大が観察され、その後も安定した件数を示す。これは全国的にも同様な傾向があると推測される。

電子レセプト分析は、診療報酬請求される項目のみという限定はあるが、日本国内で行われている医療行為や使用された薬剤を詳細に把握することができる。

本来は診療報酬請求のための仕組みではあるが、診療状況の把握にも優れていると言えるだろう。

電子レセプトの普及が進み、現時点では数量ベースで、病院・調剤薬局では99.9%、診療所でも96.9%のレセプトが電子化されており、医科合計（病院+診療所）としても97.7%が電子化されている。調剤レセプトも99.9%の電子化率である（2015年2月診療分において）。電子レセプトを使用して、ほぼ悉皆的に全国の診療状況を捉えることができるようになったと言ってよいだろう。

さらに、我が国には National Database (NDB) という、国内で発生したすべての電子レセプトを匿名化の上で厚生労働省に集積する仕組みがあり、日本全国の診療状況が網羅的に把握できる。このような仕組みは世界でも稀であり、人口規模では日本が世界のトップを走っている。

NDBによって、日本国内で行われている尿素呼気試験、胃・十二指腸内視鏡、ピロリ菌抗原・抗体検査は実数として把握できる。NDBには医療機関番号が匿名化されずに集積されているので、地域別の分析も可能であり、地域差の有無を確認することもできる。

除菌数については、パック製剤を使用した場合は明確に除菌として把握できるが、PPIと二種の抗菌剤を併用して除菌を行った場合は、それがピロリ菌除菌のために行われたのか、あるいは偶然の組み合わせなのか、厳密には判定することが難しい。さらに、LACやLAM以外のプロトコールで除菌が行われた場合、すべてのプロトコールを網羅的に把握することは定義さえできれば不可能ではないも

の、偶然の組み合わせによるノイズも増加するだろう。

傷病名を使用してピロリ菌除菌の意図を絞り込むことは可能であるが、レセプトの病名は必ずしも完全無欠なものではなく、いわゆる「保険病名」の問題もある。さらには、標準病名マスタのコードが使用されていればよいが、未コード化病名として「テキスト病名」が使用されると、これは現在のNDBでは収集時に削除されるため、判断材料になりえない。経験的には未コード化病名は8%程度存在する。

レセプト分析には大きく分けて二つの軸があり、本研究のように一つはクロスセクショナルに月別あるいは年別に診療行為数の増減をモニターする方法である。これは診療プロセス（エピソードの中の時間軸や医療行為の関連性）を勘案せず、それぞれの診療行為や使用薬剤数を単純集計するものである。この方法は保険適応拡大前後の診療ボリュームの変化や地域差を見る場合には適切である。

もう一つの分析軸は、患者単位の分析で、時間軸を考慮し、医療行為の前後関係を把握するものである。ピロリ菌除菌の前後にどのような検査がなされているか、一次除菌と二次除菌の間隔はどれほどか、ピロリ菌除菌の有無による胃癌発生率の差（手術の有無を検討する）、化学療法や複数回の入院等も加えて胃癌の生涯医療費を集計するなど、患者単位で把握することで初めて分析可能な要素がある。

ここで問題となるのは、患者連結がどの程度の精度でできるのかである。現行のレセプトには国民固有の番号ではなく、保険者番号・記号、被保険者番号、