

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  
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 段階構え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り、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。