

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<sup>®</sup>)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30mg、アモキシシリン(AMPC)750mg、メトロニダゾール(MNZ)250mg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(ピオフィェルミン<sup>®</sup>)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は $61.4 \pm 20.6$ ng/mlから $40.2 \pm 11.2$ ng/ml、

PG は  $22.6 \pm 9.9$  ng/ml から  $8.1 \pm 2.3$  ng/ml と有意に低下し、PG / 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  $173.1 \pm 109.3$  pg/ml から  $49.4 \pm 16.8$  pg/ml と有意に低下した。

UBT 陰性者 3 名の PG はすべて 10.0 ng/ml 未満、PG / 比は 4.5 以上、血清 Hp 抗体価は 3.0 U/ml 未満、血清ガストリンは 60 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る。

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<sup>®</sup> 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 を用いて測定し、10U/ml をカットオフ値とした。UBT はコービット錠 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、L Z テスト '栄研'<sup>®</sup> ペプシノゲン 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 は 10ng/ml 未満、PG / 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 は 10ng/ml 未満、PG / 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 は 15U/ml 以上、PG / 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る。

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、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、対象例数が少ないこと、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。