

(厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費) 補助金研究報告書

(令和)2 年 5 月 28 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

(研究代表者)

研究者の住所	〒063-0812 札幌市西区琴似二条 6 丁目	
所属機関名	国立大学法人北海道大学	
部署・職名	北海道大学病院・特任教授	
氏名	杉山 敏郎	印

交付決定日及び文書番号：令和 2 年 3 月 18 日 厚生労働省発健 0318 第 2 号

補助事業名 : 令和 元年度 (厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費) 補助金 (新興・再興感染症
及び予防接種政策推進研究事業)

研究課題名 (課題番号) : ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性モニタリングと除菌戦略の立案
(19HA1007)

研究実施期間 : 令和 2 年 1 月 10 日から令和 2 年 3 月 31 日まで
(2) 年計画の (1) 年目

国庫補助金精算所要額 : 金 4,950,000 円也 (当該研究課題に係る総額を記載すること)
(うち間接経費 900,000 円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程 (平成 10 年 4 月 9 日厚生省告示第 130 号) 第 16 条第 2 項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

所属機関・部局・職名	氏名	分担した研究項目及び研究成果の概要	研究実施期間	配分を受けた研究費	間接経費
北海道大学・北海道大学病院・特任教授	杉山 敏郎	研究の総括： 班会議、企業説明会を主催し、研究を総括している。この間、菌株の収集の促進、標準耐性菌株全遺伝子解析も実施した。	令和 2 年 1 月 10 日 - 令和 2 年 3 月 31 日	3,000,000	900,000
国立感染症研究所・細菌第二部・部長	柴山 恵吾	薬剤耐性と疫学解析： 院内感染サーベイランス (JANIS) に準じた耐性菌サーベイランスシステムの構築に向け企業説明会を実施した。	令和 2 年 1 月 10 日 - 令和 2 年 3 月 31 日	1,050,000	0
杏林大学医学部・教授	大崎 敬子	薬剤耐性の評価： 標準耐性菌株の遺伝子解析を実施した。	令和 2 年 1 月 10 日 - 令和 2 年 3 月 31 日	研究代表者に一括	

岡山大学大学院保健学研究科・教授	横田 憲治	薬剤耐性の評価： 標準耐性菌株の遺伝子解析を実施した。	令和2年 1月10日 -令和2年 3月31日	研究代表者に 一括	
東邦大学看護学科・教授	小林 寅喆	薬剤耐性の評価： 薬剤感受性試験を実施した。	令和2年 1月10日 -令和2年 3月31日	研究代表者に 一括	
東海大学医学部・教授	鈴木 秀和	菌株の収集： 菌株収集の促進に務めた。	令和2年 1月10日 -令和2年 3月31日	研究代表者に 一括	
大分大学医学部・教授	村上 和成	菌株の収集： 菌株収集の促進に務めた。	令和2年 1月10日 -令和2年 3月31日	研究代表者に 一括	
国立病院機構 函館病院・病 院長	加藤 元嗣	菌株の収集： 菌株収集の促進に務めた。	令和2年 1月10日 -令和2年 3月31日	研究代表者に 一括	

(2) 研究実施日程

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
杉山 敏郎 班会議（東京開催） 企業説明会（東京開催） 菌株感受性試験と耐性 遺伝子解析の総括											15日	18日
柴山 恵吾 班会議（東京開催） 企業説明会（東京開催） 耐性管理システム構築											15日	18日
大崎 敬子 班会議（東京開催） 企業説明会（東京開催） 耐性遺伝子解析											15日	18日
横田 憲治 班会議（東京開催） 耐性遺伝子解析											15日	
小林 寅喆 菌株感受性試験												

鈴木 秀和 班会議（東京開催） 菌株収集											15日	
村上 和成 班会議（東京開催） 菌株収集											15日	
加藤 元嗣 班会議（東京開催） 菌株収集											15日	

（注）研究代表者、研究分担者別に作成すること

（3）. 研究成果の説明

研究の目的：

ヘリコバクター・ピロリは胃がん、胃マルトリンパ腫、胃・十二指腸潰瘍等の多くの上部消化器疾患の原因菌であり、ヘリコバクター・ピロリ除菌はこれらの疾患の予防に画期的な効果を示すことが大規模研究から明らかにされてきた。わが国においては平成 25 年から、これら疾患の根幹をなすヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する除菌治療が世界で唯一、保険診療下で実施可能となっており、既に胃・十二指腸潰瘍患者は最大患者数（1996 年）の 4 分の 1 まで減少し、また、永年にわたり変動がなかった年間 5 万人の胃がん死亡数も徐々に低下し、疾患原因菌の除去が、がん死亡数低減にまで効果を示しうる、世界に発信できるわが国からの顕著な例である。

他方、ヘリコバクター・ピロリ除菌対象者拡大に伴い、保険診療下で実施可能な除菌治療薬剤耐性菌の増加も明らかとなりつつある。1 次除菌治療の中心であるクラリスロマイシン耐性ヘリコバクター・ピロリ菌は日本ヘリコバクター学会の耐性菌サーベイランス成績では、2002 年の 19% から 2014 年では 39% と倍増している。2 次除菌治療のメトロニダゾール耐性ヘリコバクター・ピロリ菌も微増傾向にある。この傾向は、現除菌法では上記疾患の将来にわたる予防効果減弱に、早晚、連動する。本研究では日本ヘリコバクター学会主導研究で既に確立してある、1) 薬剤耐性に資する耐性評価のための標準ヘリコバクター・ピロリ菌株の各臨床検査会社への提供、2) 日本ヘリコバクター学会および関連学会と協力して、全国規模の医療施設、臨床検査会社における耐性菌サーベイランスの実施とシステム確立、さらに、3) これら実態調査に基づき、全国を網羅した継続的な薬剤耐性モニタリングシステムの確立、将来にわたるヘリコバクター・ピロリ除菌治療効果の持続に貢献できる全国規模の情報を提供でき、新たなヘリコバクター・ピロリ除菌治療戦略の立案に重要な基本情報を提供できる。

研究結果の概要：

1) 既に開始されていた日本ヘリコバクター学会主導耐性菌サーベイランス事業では既に 285 菌株の収集が終了し、CLSI 標準法に準じた寒天平板希釈法による MIC（最小発育阻止濃度）を測定中にある。MIC 測定薬剤は、クラリスロマイシン（CAM）、メトロニダゾール（MNZ）、アモキシシリン（AMPC）、シタフロキサシン（STFX）の 4 剤の予定である。本補助研究事業期間に実施され、結果の得られた 16 菌株の検討では CAM 耐性菌は 31.2%、MNZ 耐性菌は 0%、AMPC 耐性菌は 0%、STFX 耐性菌は 12.5% であり、一昨年までに報告されていた日本ヘリコバクター学会耐性菌サーベイランス成績と、ほぼ類似した成績である。目標菌株数の 1000 菌株の収集に至っていないので、菌株収集期間を令和 2 年 12 月まで延長することも日本ヘリコバクター学会持ち回りメール理事会で決定されており、次年度中に目標菌株の収集をめざし、感受性試験および解析をする予定である。

2) 日本ヘリコバクター学会主導研究で進められていた感受性試験に資する標準菌株を 6 菌株、

選定しており、感受性試験標準化システム構築に協力する企業（4社）を対象とした企業説明会を実施し、全社から了解が得られており、次年度には提供標準菌株に基づいた感受性試験成績も得られる予定である。並行して、企業提供の予定である4菌株（CAM高度耐性菌、MNZ高度耐性菌、AMP C耐性菌および3薬剤耐性菌）は全ゲノム解析が終了し、その結果を解析中である。

3) 厚生労働省主導で実施されている院内感染サーベイランス(JANIS)に準じた耐性菌サーベイランスシステムの構築が適していると判断されるので、協力企業と共に、そのシステム構築を目指している。

研究の実施経過：

1) 承認された令和元年1月10日以降、CLSI標準法に準じた寒天平板希釈法によるMIC（最小発育阻止濃度）を測定した。MIC測定薬剤は、クラリスロマイシン（CAM）、メトロニダゾール（MNZ）、アモキシシリン（AMPC）、シタフロキサシン（STFX）の4剤を対象とした。

2) 研究班班会議（東京開催）および企業説明会（東京開催）を実施した。研究班班会議では、本補助研究事業の研究方針の確認と方向性が決められた。企業説明会では本補助研究事業の重要性の共有、感受性試験標準化システムに必須の標準耐性菌の概要、JANISに準じたシステム構築の問題点等について議論され、4臨床検査会社から協力が得られている。現在、標準耐性菌株は杏林大学内に保管されており、全会社の全国を網羅する中心検査センターも東京都内にあるが、COVID-19の影響もあって提供が遅れており、近々、各臨床検査会社に提供される。他方、前述のように、提供予定の標準耐性菌株の全ゲノム解析も終了済みであり、現在、詳細を解析中にある。

研究成果の刊行に関する一覧表：

1) Kato M, Sugiyama T et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2016 Revised Edition, Helicobacter 24(1):e12597, DOI: 10.1111/hel.12597,2019

研究成果による知的財産権の出願・取得状況： 該当なし

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

1) 次年度の解析終了時に、現行の保険診療下で承認されている除菌治療薬剤の耐性菌頻度を報告し、新たな効果的除菌治療構築に向けた提言を作成する。

2) 全ゲノム解析が終了した耐性菌評価に資する標準菌株を協力企業に提供し、各臨床検査会社における感受性試験の標準化を目指す。加えて、JANISに準じた全国を網羅した薬剤耐性菌評価システム構築の確立を目指す。

2．厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

3．厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

7．研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況

該当なし

8．健康危険情報

該当なし

9．厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告

添付