

令和 2 年 5 月 6 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09153

研究課題名(和文) 若年者における出生年別のピロリ感染率、胃がん高リスク者割合及び感染様式の解明

研究課題名(英文) The prevalence of Helicobacter pylori infection by birth-year and transmission route in Japanese born from 1936 to 2003

研究代表者

渡邊 美貴 (Watanabe, Miki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：60773695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：出生年1936-2003年の603人を対象に出生年別ピロリ菌感染率、親子の感染、子供の感染要因について検討した。出生年別感染率では、出生年が若いほど感染率は低かった。子供と参加した母親・父親と子供の感染では、感染ありの母親44人のうち子供に感染ありの母親は13人(29.5%)だが、感染ありの父親9人の子供に感染はなかったことから、家族内では、父親よりも母親からの感染が疑われた。感染要因については、今まで感染要因とされていた幼少期の井戸水の飲用や汲取り式便所の使用が大きく減少しており、今後は感染要因とはならないこと、若い世代の母親とその子供の感染率が低下したことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピロリ菌の主な感染要因は、幼少期の井戸水の飲用、汲取り式便所の使用と家族内感染とされてきた。本研究により、幼少期の井戸水の飲用と汲取り式便所の使用の低下から今後は感染要因とならないこと、出生年が若くなるほど感染率が低下すること、若い世代の母親と子供の感染率の低下を示した。この結果から、今後もピロリ菌感染率の低下は続くと考えられる。ピロリ菌の感染率の低下は、胃がん罹患率の低下につながり、今後の対策型胃がん検診のあり方を検討する際の重要な知見となる。

研究成果の概要(英文)：We carried out a cross-sectional study in 603 subjects who were born from 1936 to 2003. Among those born between 1950 and 2003, the prevalence of Helicobacter pylori (H. pylori) infection by birth-year was the highest in the 1950-1959 birth (44.1%) and then decreased in the ensuing birth-year. Of the 603 subjects, 126 subjects (94 mothers, 32 fathers) participated in this study with at least one of their children. There are 44 infected mothers and 9 infected fathers, among them, 13(29.5%) infected mothers had infected child(ren) and no infected fathers had infected child(ren). In household, H. pylori may be transmitted mainly from mothers than from fathers. The use of well water and the pumping toilets, which were probably increased H. pylori infection, may not cause the infection in the future as the uses are greatly decreasing. In Japan, the prevalence of H. pylori infection will greatly decrease with decline of the infection in young mothers and children.

研究分野：がん疫学

キーワード：ピロリ菌感染率 若年者 感染要因

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本は世界的に見て、胃がんの罹患率、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)感染率が高いことが知られている。しかし、近年、胃がんの年齢調整罹患率は大きく減少しており、地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(人口10万人対)では、1975年60.8、1985年56.5、1995年44.5、2012年36.3と報告されている。この減少は、*H. pylori*の人口寄与危険割合の高さ(Sasazuki S et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006)から考えて、*H. pylori*感染率の低下によるものと考えられる。

*H. pylori*感染率については、1990年の調査で40歳以上の感染率は70-80%(Asaka M et al., Gastroenterology 1992)その後、2002-2006年と2007-2011年の調査で、50歳以上の感染率がそれぞれ60-70%(Shiota S et al., Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2010)、40-60%(Shiota S et al., Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2013)と報告された。これらの報告によって、調査年が最近になるにしたがって、*H. pylori*感染率が低下していることが示された。

*H. pylori*感染には、上下水道の整備などインフラ整備の普及が関連しており、特に幼児期の衛生状態が大きく影響すると言われている。このことから、*H. pylori*感染率は、その集団の出生年が大きく影響し、さらには胃がんの罹患率にも大きく反映すると考えられる。このことは10年毎の出生年別の*H. pylori*感染率について、出生年が1940年以降の者で*H. pylori*感染率が徐々に低下しているとの報告(Ueda J et al., Helicobacter, 2014)からも示されている。

我々はこれまでに、1927~1988年生まれの約4,300人について、出生年別の*H. pylori*感染率について、血清*H. pylori*抗体価、血清ペプシノゲン値を用いて検討してきた。その結果、出生年が最近になるにしたがって、特徴的な減少傾向を示すことを報告した。(Watanabe et al., Cance Sci, 2015)。その特徴は、血清*H. pylori*抗体陽性率で、1949-1961年生まれで急激な減少傾向を示したことである。また、血清*H. pylori*抗体は、慢性萎縮性胃炎が進行すると陰性化することが知られており、*H. pylori*抗体陰性かつ血清ペプシノゲンテスト陽性者が、最も胃がん発症リスクが高いとされている(Yoshida T et al., Int J Cancer, 2014)ことから、この胃がん高リスク者の割合についても検討したが、同様の結果を認めた。

この急激な減少傾向を示し始めたのは、出生年が終戦期前後であることから、インフラの整備が急激に進み衛生状態が改善したことによるものと考えた。実際、上水道の普及率は1950年の26%から1970年には80%を超える普及率となり(厚生労働省健康局水道課, URL: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou/10900000-Kenkoukyoku/0000122560.pdf>)、感染率が急激に減少傾向を示した時期と一致する。しかし、1970年生まれ以降の対象者数は少なかったこともあり、十分に検討されたとは言い難い。また、感染率が低いと考えられる1970年代以降生まれの者の*H. pylori*の国内での感染様式の解明は、十分になされていない。

2. 研究の目的

今まで報告が少ない出生年1970年以降の若年者を含む1950~2000年代生まれの者を対象に出生年別*H. pylori*感染者の割合について検討し、若年者の*H. pylori*感染率の傾向を明らかにする。さらに、感染様式について、親の*H. pylori*感染や幼児期の飲料水などの生活習慣などとの関連について検討する。

3. 研究の方法

<対象者>

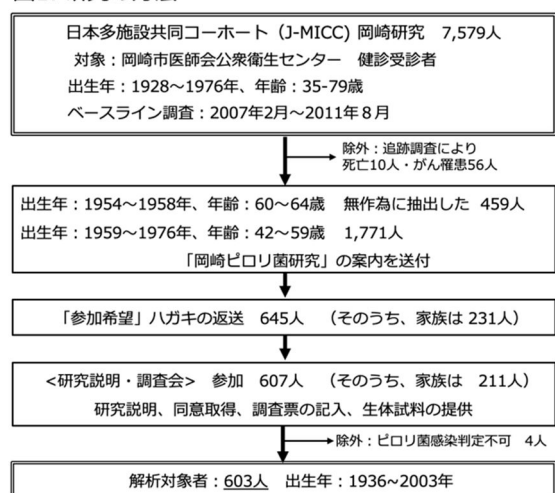
愛知県岡崎市在住の健診受診者を対象とした日本多施設共同コーホート研究(J-MICC)岡崎研究参加者とその家族とする。ただし、J-MICC岡崎研究の追跡調査で死亡またはがん罹患が判明した参加者は対象から除外した。

方法

J-MICC岡崎研究参加者のうち、出生年1954~1958年459人と1959~1976年1,771人との合計2,230人に本研究(岡崎ピロリ菌研究)へ、家族での参加を依頼した。

家族211人を含む607人が研究参加に同意した。そのうち、*H. pylori*感染の有無を判定できなかった4人を除く603人を解析対象とした。

図1. 研究の方法



研究説明・調査は、2018年11月~2019年3月に岡崎市医師会はるさき健診センター(愛知県岡崎市)で実施した。研究参加の同意を得た後、採血により生体試料の採取し、除菌の有無、幼少期の飲料水などの生活習慣については自記式調査票を用いて収集した。

生体試料(血清)を用いて、血清*H. pylori*抗体価と血清ペプシノゲンI、IIを測定した。

以下に示す[*H. pylori*感染の定義]を用いて、「*H. pylori*感染あり」を判定し、出生年別の割

合と 95%信頼区間を求めた。また、子供と一緒に参加した母親、父親を対象に、親の感染の有無とその子供の感染の有無について検討した。さらに、母親と一緒に参加した子供の感染の有無について、母親の出生年により 1936～1963 年と 1964～1973 年に分けて、それぞれ母親の感染、幼少期の飲料水、汲取り式便所の使用などの感染要因との関連について検討した。親と子供の感染、子供の感染と感染要因との関連については、Fisher の exact 検定を用いて検討した。

[*H. pylori* 感染の定義]

下記のいずれかに該当する者を「*H. pylori* 感染あり」と定義する。

- ・血清 *H. pylori* 抗体価陽性 (抗体価 3 U/mL)
- ・血清ペプシノゲン(PG)陽性 (PGI 70 ng/mL かつ PGI / PGII 比 3.0)
- ・除菌あり
- ・胃がんの既往歴あり

4. 研究成果

(1) 研究参加者の特性

研究参加に同意したのは、J-MICC 岡崎研究参加者 396 人、その配偶者 69 人、子供 121 人、その他 21 人の合計 607 人であった。*H. pylori* 感染の有無の判定ができなかった 4 名を除外した 603 人を解析対象とし、その特性を表 1、表 2 に示す。

表1. 参加者の特性

		男性	女性
		235人	368人
年齢 (歳)	中央値	53	52
出生年 (年)	中央値	1965	1966

表2. 参加者の特性

		男性		女性	
		235人		368人	
BMI	<25	157	66.8%	297	80.7%
	25	78	33.2%	71	19.3%
飲酒	飲む	149	63.4%	143	38.9%
	やめた	11	4.7%	9	2.5%
	飲まない (未成年含む)	75	31.9%	216	58.7%
喫煙	吸う	46	19.6%	10	2.7%
	やめた	84	35.7%	38	10.3%
	吸わない (未成年含む)	105	44.7%	320	87.0%

(2) 出生年別の *H. pylori* 感染率

出生年が 1950～2003 年 594 人を対象に出生年 10 年ごとの感染率を表 3 に示す。

H. pylori 感染率は、出生年代ごとに 1950 年代 44.1%、1960 年代 33.1%、1970 年代 28.0%、1980 年代 13.5%、1990 年代 15.5%、2000 年以降 0.0%と、出生年が若いほど感染率は低かった。

表3. 出生年別の *H. pylori* 感染率

出生年(年)	研究参加 人数(人)	<i>H. pylori</i> 感染あり	
		人数(人)	割合(%) 95%信頼区間
1950-1959	136	60	44.1% 35.8 - 52.5
1960-1969	254	84	33.1% 27.3 - 38.9
1970-1979	82	23	28.0% 18.3 - 37.8
1980-1989	52	7	13.5% 4.2 - 22.7
1990-1999	58	9	15.5% 6.2 - 24.8
2000-2003	12	0	0.0% 0.0
合計	594	183	30.8% 27.3 - 34.7

(3) 母親・父親と子供の感染

子供 1 人以上と参加したのは、母親 94 人、父親 32 人であった。親の感染と子供の感染を表 4 に示す。

子供と参加した母親の感染ありは 44 人 (46.8%)、父親の感染ありは 9 人 (28.1%) であった。そのうち、子供が感染ありの母親は 13 人 (29.5%)、子供が感染ありの父親は 0 人であった。

表4_a. 母親の感染と子供の感染

		子供		fisher p-value
		感染あり(人)	感染なし(人)	
母親	感染あり(人)	13	29.5%	0.001
	感染なし(人)	2	4.0%	
		31	70.5%	
		48	96.0%	

表4_b. 父親の感染と子供の感染

		子供		fisher p-value
		感染あり(人)	感染なし(人)	
父親	感染あり(人)	0	0.0%	1.000
	感染なし(人)	1	4.3%	
		9	100.0%	
		22	95.7%	

(4) 子供の感染要因

母親と一緒に参加した子供は 120 人であった。母親の出生年を 1936～1963 年、1964～1973 年に分け、子供の感染と感染要因との関連を表 5 に示す。母親の出生年が 1936～1963 年の子供 64 人のうち感染ありは 15 人 (23.4%)、1964～1973 年の子供 56 人のうち感染ありは 6 人

(10.2%)であった。また、出生年 1936～1963 年の母親の感染率は 56.0%、1964～1973 年の母親の感染率は 36.4%であった。

母親の出生年 1936～1963 年の子供 64 人における、母親の感染との関連では、感染なし 49 人のうち母親感染なし 24 人(49.0%)、母親感染あり 25 人(51.0%)で、感染あり 15 人の母親は全て感染ありで、有意な関連を認めた($p < 0.001$)。10 歳までの井戸水・沢水の飲用では、感染なし 49 人のうち飲用なし 40 人(81.6%)、飲用あり 9 人(18.4%)で、感染あり 15 人のうち飲用なし 14 人(93.3%)、飲用あり 1 人(6.7%)で関連はなく($p = 0.429$)、10 歳までの汲取り式便所の使用では、感染なし 49 人のうち使用なし 43 人(87.8%)、使用あり 6 人(12.2%)で、感染あり 15 人のうち使用なし 8 人(53.3%)、使用あり 6 人(40.0%)と有意な関連を認めた($p = 0.018$)。

母親の出生年 1964～1973 年の子供 56 人における、母親の感染との関連では、感染なし 50 人のうち母親感染なし 34 人(68.0%)、母親感染あり 16 人(32.0%)で、感染あり 6 人のうち母親感染なし 2 人(33.3%)、母親感染あり 4 人(66.7%)で、関連は認めなかった($p = 0.172$)。10 歳までの井戸水・沢水の飲用では、子供 56 人全て井戸水・沢水の飲用はなかった。10 歳までの汲取り式便所の使用では、感染なし 50 人のうち使用なし 47 人(94.0%)、使用あり 3 人(6.0%)で、感染あり 6 人すべて使用していなかった。

子供の頃の虫歯、母親が自分の口で食事を柔らかくして与えること、母親が自分の箸を使って食事を与えることについては、子供の感染と関連はなかった。

表5. 母親の出生年別の子供の感染と感染要因

	母親出生年 1936～1963年					母親出生年 1964～1973年				
	子供 (n=64人)				fisher p-value	子供 (n=56人)				fisher p-value
	感染なし	感染あり	人数	割合		感染なし	感染あり	人数	割合	
母親の感染	49	76.6%	15	23.4%		50	89.3%	6	10.2%	
なし	24	49.0%	0	0.0%		34	68.0%	2	33.3%	
あり	25	51.0%	15	100.0%	<0.001	16	32.0%	4	66.7%	0.172
10歳までの井戸水・沢水の飲用										
なし	40	81.6%	14	93.3%		50	100.0%	6	100.0%	
あり	9	18.4%	1	6.7%	0.429	0	0.0%	0	0.0%	
10歳までの汲取り式便所の使用(家にあり)										
なし	43	87.8%	8	53.3%		47	94.0%	6	100.0%	
あり	6	12.2%	6	40.0%	0.018	3	6.0%	0	0.0%	1.000
不明	0	0.0%	1	6.7%		0	0.0%	0	0.0%	
子どもの頃の虫歯										
なし	3	6.1%	3	20.0%		14	28.0%	2	33.3%	
あり	46	93.9%	12	80.0%	0.135	35	70.0%	4	66.7%	1.000
不明	0	0.0%	0	0.0%		1	2.0%	0	0.0%	
母親が自分の口で食事を柔らかくして与えた										
なし	17	34.7%	3	20.0%		28	56.0%	3	50.0%	
あり	26	53.1%	11	73.3%	0.336	21	42.0%	3	50.0%	1.000
不明	6	12.2%	1	6.7%		1	2.0%	0	0.0%	
母親が自分の箸を使って食事を与えた										
なし	7	14.3%	0	0.0%		8	16.0%	1	16.7%	
あり	41	83.7%	14	93.3%	0.334	42	84.0%	5	83.3%	1.000
不明	1	2.0%	1	6.7%		0	0.0%	0	0.0%	

(5) 考察

出生年 1936～2003 年の 603 人を対象に出生年別 *H. pylori* 感染率、親子の感染、子供の感染要因について検討した。

出生年 1970 年以降の若年者を含む出生年 1950～2003 年までの出生年別の *H. pylori* 感染率では、出生年が 1979 年までの感染率は約 30～50%であったが、1980 年以降は 16%未満と出生年が若くなるほど感染率は低かった。このことから、今後もさらに感染率は低くなることが予想される。ただし、1980 年以降の若い世代の本研究への参加理由の多くが「親が感染しているから」であり、多くの親が、自分が感染しているために子供を参加させたことから、若い世代の感染率は一般よりも高いことが考えられる。このことから、結果よりもさらに若い世代の感染率は低い可能性があると考えられる。

母親・父親と子供の感染では、感染ありの母親 44 人のうち子供が感染していた母親は 13 人(29.5%)に対して、感染ありの父親 9 人のうち子供が感染していた父親は 0 人であったことから、家族内の感染では父親よりも母親からの感染が疑われる結果となった。

母親と一緒に参加した子供の感染要因について、母親の出生年より 1936～1963 年、1964～

1973年に分けて検討した結果、母親の出生年1936～1963年の子供64人の感染率は23.4%であり、子供の感染は、母親の感染、10歳までの汲取り式便所の使用が有意に関連していた。母親の出生年1964～1973年の子供56人の感染率は10.2%であり、子供の感染に有意に関連した要因はなかった。

H. pylori 感染には、幼少期の井戸水の飲用、汲取り式便所の使用が関連すると報告されているが、10歳までの井戸水・沢水の飲用は、母親の出生年1936～1963年の子供で15.6%、母親の出生年1964～1973年の子供では0%、10歳までの汲取り式便所の使用は、母親の出生年1935～1963年の子供で18.8%、母親の出生年1964～1973年の子供では5.4%と非常に低かったため、子供の感染要因とならなかったと考えられる。現在の水道や水洗便所の普及から、幼少期の井戸水・沢水の飲用や汲取り式便所の使用は、今後の*H. pylori* 感染の要因とはならないと考える。残る感染要因は家族内感染であるが、一般住民の感染率の減少、特に若い世代の母親と子供の感染率の減少がこのまま進めば、日本人におけるピロリ菌の感染率は、今後も減少し続けると考える。

本研究では、出生年が1980年以降の参加者が少ないこと、母親・父親と子供の参加が少なかったことから、今後、さらに多くの若い世代の親子での検討が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡邊 美貴
2. 発表標題 出生年別Helicobacter pylori (ピロリ菌) 感染率の特徴 J-MICC岡崎Study
3. 学会等名 第76回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 美貴
2. 発表標題 Helicobacter pylori 感染者における萎縮性胃炎と生活習慣、DHEA-Sとの関連 J-MICC岡崎Study
3. 学会等名 第28回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川弘子、渡邊美貴
2. 発表標題 ヘリコバクターピロリ感染と血清ヘモグロビン濃度及び貧血との関連
3. 学会等名 第24回日本ヘリコバクター学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川弘子、渡邊美貴
2. 発表標題 ヘリコバクター・ピロリ感染と貧血関連バイオマーカーとの関連
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊美貴
2. 発表標題 若年者におけるピロリ菌感染率と親子の感染状況
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----