

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月11日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590613

研究課題名（和文）わが国のヘリコバクター・ピロリの感染源の特定

研究課題名（英文）Determination of *Helicobacter pylori* infection origin in Japan

研究代表者

菊地 正悟（KIKUCHI SHOGO）

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：40224901

研究成果の概要（和文）：

小学生、幼稚園、保育園児を対象に便中抗原検査を行い、*Helicobacter pylori* の陽性率を測定した。陽性は平成22年の0歳～小学校3年生で688人中13人（陽性率1.9%）、平成23年の0歳～小学校6年生で835人中15人（陽性率1.8%）で、成人より低かった。陽性児の家族の陽性率は、陰性児の家族の比が高く、この違いは父母で特に明瞭だった。1年間隔で2回検査を受けた439人（うち8人が陽性）では感染状況の変化はなかった。尿もしくは血清で測定した中学生の抗体陽性は337人14人（陽性率4.2%）で、小学生以下より高かった。血清抗体陽性の中学生12人のうち pepsinogen 値による萎縮の基準を満たす割合は2人（16.7%）で、成人より少なく、この時期の除菌は胃がん予防からは望ましいが、安全面の検討も必要である。

研究成果の概要（英文）：

Helicobacter pylori antigen was detected in stool samples from children of nursery schools, kindergartens, and primary schools. In 2010, 13 of 688 children was antigen positive (prevalence was 1.9%) and in 2011 15 of 835 was positive (1.8%), which was lower compared with prevalence in adults. *H. pylori* prevalence was higher in family members of *H. pylori* positive children than in those of negative ones. The difference was especially clear among mothers and fathers. Four-hundred-thirty-nine children (8 of them were positive) who gave samples twice with one-year interval showed no change in *H. pylori* infection status. Fourteen of 377 (prevalence was 4.2%) junior high school children were *H. pylori* antibody positive in urine or serum, which was higher compared with the younger children. Two of twelve *H. pylori* antigen positive junior high school children showed atrophic change defined by serum pepsinogen values. The proportion was smaller than that in adults, which indicates that eradication at these ages is more effective on gastric cancer prevention than at older ages, although safety of eradication at the young ages should be considered.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

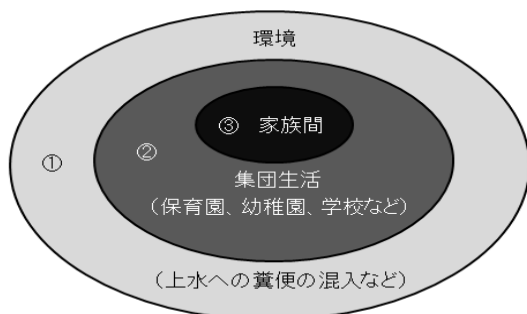
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：ヘリコバクター・ピロリ、小児、感染防止、家族内感染、便中抗原、血清ペプシノゲン、尿中抗体

1. 研究開始当初の背景

申請者らはこれまでの研究で *H. pylori* について、主な感染時期は小児期で 5 歳以下に多くの感染がおこっていること、胃がんの主な原因なので感染防止によって胃がんが減少すること、感染者を除菌することで胃がんが減少することを明らかにしてきた。これまでの研究で確立された感染源は *H. pylori* に感染している人の胃だけである。*H. pylori* 感染者を除菌すれば、その人は、感染源ではなくなる。主な感染時期である小児期の感染源のうち、同居家族と集団生活が占める割合がほぼ 100% である（それ以外の感染がない）ことが明らかになれば、小児と接触する機会のある人を除菌することで、除菌された本人の胃がんリスクの低下に加えて、感染者の減少による胃がん罹患率の低下が期待できる。



2. 研究の目的

地域の小児の *H. pylori* 感染について、年齢ごとの有病率、1 年間で感染状況の変化、家族内の感染状況を明らかにする。

また、小児の感染者の除菌時期は、体力の安定などから中学生以降が望ましいとされているが、血清 pepsinogen 値を測定することで、中学生の感染者の胃粘膜の状況が成人とどのように異なるか明らかにする。

3. 研究の方法

小学生以下を対象とした便中抗原検査

平成 22 年と 23 年 11 月に、兵庫県 S 市の小学校、幼稚園、保育園に、市役所を通じて児童、園児の便中抗原検査を依頼し、協力の得られた 16 施設（小学校 7、幼稚園 6、保育園・こども園 3）の平成 22 年は小学校 3 年生以下の 1299 人の、23 年は小学校 6 年生以下

の 1909 人の全児童・園児に学校、園を通じて便の採取を依頼した。便は -80°C で凍結保存後に融解し、テストメイトピロリ抗原 EIA（わかもと製薬、東京）を用いて測定した。能書では 0.10 以上を陽性としているので、0.05 以上の結果を示した便については、QIA Amp Stool kit (QUIAGEN, 東京) で *H. pylori* DNA を抽出し、*H. pylori* の 16S リボゾーム RNA gene を標的として real-time PCR で増幅させた。便中抗原検査は 0.10 以上を陽性、0.10 未満を陰性とし、便中 DNA 検出を陽性として、不一致の場合には対象者に尿素呼気試験 (UBT) を実施した。便中抗原 0.078 で、PCR 陽性、UBT 未受診の 1 例は陰性として扱った。

この結果から、年齢（学年）ごとの陽性率を計算した。また、2 年連続して便を提出した小児については、1 年間隔での感染状況の変化をみた。

各園、校の教職員については、検査を希望する場合に小児と同様の方法で検査を行った。

検査で陽性の小児と陰性の小児の家族の一部にも便の提供を依頼した。発端小児陽性の 17 家族 58 人、陰性の 35 家族 103 人に依頼をした。

3 人の発端児について、*H. pylori* DNA の Multi locus sequence typing (MLST) を便中抗原陽性の家族に実施して、相同性を調べた。

中学生を対象とした、尿中抗体、血清検査

平成 24 年 11 月から平成 25 年 1 月に、兵庫県篠山市の中学生を対象にピロリ菌感染検査を行なった。対象は市役所を通じて市内の中学生 1225 名にピロリ菌検診への参加を予め依頼し、本人と保護者の同意が得られた中学生である。中学校を通じて保護者あてにアンケート用紙を配布し、“ピロリ菌検診”を希望するかどうか、希望する場合、(1)尿検査のみ (2)血液検査のみ (3)尿・血液両方のいずれかを選択する回答を得た。尿検体は学校検尿の残り、血液は各中学校の近くにある市民ホールなどを採血場所として利用し採取した。尿検体ではウリネリザ H. ピロリ抗体 (ELISA 法、大塚製薬) を用いて尿中抗体を測定した。血液検体では血清抗体 (ELISA 法、E プレート・栄研 H. ピロリ抗体 II (栄研)) と pepsinogen (CLEIA 法、ルミパルスプレスト ペプシノゲン I, II (富士レビオ)) を測定した。尿中抗体、血清抗体は添付文書に

従って陽性、陰性を判定した。

4. 研究成果

小学生以下を対象とした便中抗原検査

Table 1 に平成 22 年 11 月の小児の有病率の結果を、Table 2 に平成 23 年 11 月の有病率の結果を示す。

Table 1. *H. pylori* prevalence in 2010

Age (years)	Prevalence
0	0 / 19 0.0%
1	0 / 29 0.0%
2	0 / 36 0.0%
Subtotal	0 / 84 0.0% (0.0%, 4.4%)*
3	0 / 62 0.0%
4	1 / 120 0.8%
5	5 / 134 3.7%
Subtotal	6 / 316 1.9% (0.9%, 4.1%)
6	2 / 89 2.2%
7	2 / 109 [†] 1.8%
8	3 / 90 3.3%
Subtotal	7 / 288 2.4% (1.2%, 4.9%)
Total	13 / 688 [†] 1.9% (1.1%, 3.2%)

*Positive / Subjects Positive percent
(95 percent confidence interval)

[†]A subject with intermediate result was not included.

年長で有病率が高い傾向があったが、年齢(学年)によるばらつきも認められた。平成 22 年、23 年いずれも、全体で 2.0%に満たない陽性率であった。

教職員は、平成 22 年 11 月に 109 人が便を提出し、29 人(26.6%)が陽性、23 年 11 月には、21 人が提出し、3 人(14.3%)が陽性{合計 130 人中 32 人(24.6%)が陽性}であった。

Table 3 に、1 年間での変化を示す。平成 22 年陰性の 431 例全例が 23 年も陰性、平成 22 年陽性の 8 例は全例 23 年も陽性であった。

Table 2. *H. pylori* Prevalence in 2011

Age (years)	Prevalence in 2011
0	0 / 6 0.0%
1	0 / 26 0.0%
2	1 / 34 2.9%
Subtotal	1 / 66 1.5% (0.3%, 8.1%)*
3	1 / 44 2.3%
4	0 / 104 0.0%
5	1 / 115 0.9%
Subtotal	2 / 263 0.8% (0.2%, 2.7%)
6	4 / 120 3.3%
7	1 / 71 1.4%
8	1 / 100 1.0%
Subtotal	6 / 291 2.1% (0.9%, 4.4%)
9	1 / 69 1.5%
10	4 / 82 4.9%
11	1 / 64 1.6%
Subtotal	6 / 215 2.8% (1.3%, 6.0%)
Total	15 / 835 1.8% (1.1%, 2.9%)

*Positive / Subjects Positive percent
(95 % confidence interval)

Table 3. *H. pylori* infection status from 2010 to 2011

Age (years)	Negative to negative	Positive to positive
0	9	0
1	18	0
2	21	0
3	37	0
4	85	1
5	88	4
6	56	1
7	70*	1
8	47	1
Total	431	8

*Including a case of intermediate to negative

陽性発端児の家族 58 人と、陰性発端児の家族 103 人が便を提供した。その結果を Table 4 に示す。

Table 4. Association of *H. pylori* infection between index children and their family members

Family member	Index child	Positive / Tested (Percent)	Fisher's exact probability
Father	Negative	3 / 25 (12.0%)	0.012
	Positive	8 / 16 (50.0%)	
Mother	Negative	2 / 33 (6.1%)	0.041
	Positive	6 / 16 (37.5%)	
Sibling	Negative	1 / 43 (2.3%)	0.545
	Positive	2 / 20 (10.0%)	
Grandparent	Negative	1 / 2 (50.0%)	1.000
	Positive	3 / 6 (50.0%)	

父、母の陽性率は、発端児が陽性の場合に有意に高かった。同胞では陽性者が少なく、祖父母では対象者が少なかった。

MLSTを陽性発端児3人の家族に実施したところ、1家族で時期により父と母と一致、2家族で母と一致と考えられる結果であった。

表には示していないが、複数の同胞が検査を受けた32家族で、複数の同胞が陽性だった例はなかった。

中学生を対象とした、尿中抗体、血清検査

337名(27.5% 男児183名)が研究に参加し、尿検査のみ131名、血液検査のみ19名、両方187名であった。学年別では中学1年生109名、2年生126名、3年生102名であった。

尿中抗体陽性率：318名を対象とし、陽性は10名(陽性率3.1%)であった。血中清抗体陽性率：206名を対象とし、陽性は12名(陽性率5.8%)であった。

尿および血中清抗体の検討：両方の検査を受けた187名のうち、両者陽性8名、尿中抗体のみ陽性1名、血中清抗体のみ陽性3名、両者陰性175名で両者の一致率は97.9%であった。

抗体陽性率：尿中もしくは血中抗体のいずれかが陽性であるものを抗体陽性者として検討した。337名中抗体陽性は14名(陽性率4.2%)であった。学年別では中学1年生4.6%(5/109)、2年生4.8%(6/126)、3年生2.9%(3/102)であった。

血液検査を行った206名について、抗体の陽性、陰性、血清 pepsinogen (PG) 値による

萎縮の有無で対象を4群に分けた結果をTable 5に示す。PG値はPG I ≤ 70ng/mLかつPG IとPG IIの比 ≤ 3.0を陽性、それ以外を陰性とした。

血清抗体陽性(B群+C群)12人のうち、PG法陽性(C群)は2人であった。2人のうち1人に内視鏡を実施したが、軽度の萎縮を認めた。成人に比較してC群が少ないことから、胃癌予防の観点からはこの時期の除菌が望ましい。しかし、除菌時期については安全面も含めて、慎重に検討していく必要がある。

Table 5. 対象中学生のABCD分類

(PG, 抗体)	男子	女子	計	%
A(−, −)	97	82	179	86.9
B(−, +)	3	7	10	4.8
C(+, +)	1	1	2	1.0
D(+, −)	9	6	15	7.3
計	110	96	206	100

成人と異なるのは、PG法陽性、血清抗体陰性のD群が多いことであった。これまでの研究で、未感染の小児ではPG Iが低くPG IIは成人並みになることが明らかとなっている。この場合、PG IとPG IIの比が低くなる場合が少なくない。中学生においても、PG I産生能の成熟が遅い場合はPG法が陽性となってしまう可能性があり、結果の判定に注意が必要である。

以上の結果から、わが国の小児では、*H. pylori*感染率が低いこと、新規感染がきわめて少ないこと、同胞間感染がきわめて少ないことが明らかとなった。これらの結果から、小児同士の感染がきわめて少ないと結論できる。小児への感染防止のためには、まず感染成人だけを除菌すればよく、感染小児については除菌が安全になる年齢まで待つことができることが明らかとなり、本研究の最大の成果である。

胃癌予防に有効な除菌時期として、中学生の時期は成人よりも有効である可能性が高い。しかし、感染小児の除菌時期については有害事象の発生を含め、安全性の面からさらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

1. Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Yagyu K, Lin Y, Fukuda Y, Kikuchi S, Kamiya S.

- Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori*. J Med Microbiol. 2013 May;62(Pt 5): 761-5. 査読有
2. Okuda M, Kamiya S, Booka M, Kikuchi S, Osaki T, Hiwatani T, Maekawa K, Fukuda Y. Diagnostic accuracy of urine-based kits for detection of *Helicobacter pylori* antibody in children. *Pediatr Int*. 2013 Jan 30. [Epub ahead of print] 査読有
 3. Lin Y, Ueda J, Kikuchi S, Totsuka Y, Wei WQ, Qiao YL, Inoue M. Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China. *World J Gastroenterol*. 2011 Oct 21;17(39): 4421-8. 査読有
 4. Kikuchi S, Obata Y, Yagyu K, Lin Y, Nakajima T, Kobayashi O, Kikuichi M, Ushijima R, Kurosawa M, Ueda J. Reduced serum vascular endothelial growth factor receptor-2 (sVEGFR-2) and sVEGFR-1 levels in gastric cancer patients. *Cancer Sci*. 2011 Apr; 102(4): 866-9. 査読有
 5. 菊地正悟. 胃がんリスク評価—ABC分類の問題点と対策, 日本ヘリコバクター学会誌 2013; 14(2):94-98.
 6. 菊地正悟. 日本における *Helicobacter pylori* の疫学-epidemiology of *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter Research* 2012; 16(5) :21(375)-23(377) . 査読有
 7. 菊地正悟. 特集: 胃癌の予防と治療 I. 総論 疫学の視点から実施すべき2つの胃癌予防, 日本臨床 2012; 70(10): 1673-78.
 8. 菊地正悟. 若年者除菌による胃癌予防の試み (a) 小児の *Helicobacter pylori* 感染の現状と対策, THE GI FOREFRONT 2012; 8(2):22-24.
 9. 菊地正悟. *H.pylori* 除菌による胃癌発生子予防(1) *H.pylori* 除菌による胃がん予防のこれまでと我が国の今後の胃がん対策, 臨床消化器内科 2012;27(3): 269-75.
 10. 菊地正悟. わが国の胃がん発生の変化とその対策(平成 23 年 10 月 29 日 (土) 山形県医師会消化器検診研修会 講演)山形県医師会学術雑誌 2011;43:19.
- [学会発表] (計 15 件)
1. Kikuchi S, Okuda M, Ueda J, Osaki T, Yagyu K, Lin Y, Kamiya S. Prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children. WCPGHAN 2012-4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. Nov14-18, 2012. (Nov17,oral) Taipei, 台湾
 2. Okuda M, Kikuchi S, Ueda J, Osaki T, Maekawa K, Kamiya S, Fukuda Y. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of Japan. WCPGHAN 2012-4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. Nov14-18,2012.(Nov14-15,poster) Taipei, 台湾
 3. Okuda M, Kikuchi S, Ueda J, Osaki T, Yagyu K, Lin Y, Maekawa K, Yonezawa H, Kamiya S, Fukuda Y. Incidence of *Helicobacter pylori* infection in children during a 1-year follow-up and the infection status in families in a rural area of Japan. European Helicobacter Study Group XXVth International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. Sep13-15,2012. Ljubljana, スロヴァニア
 4. Ueda J, Okuda M, Osaki T, Yagyu K, Lin Y, Maekawa K, Yonezawa H, Kamiya S, Fukuda Y, Kikuchi S. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in SASAYAMA-CITY. European Helicobacter Study Group XXVth International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. Sep13-15,2012. Ljubljana, スロヴァニア
 5. Kikuchi S, Okuda M, Ueda J, Osaki T, Yagyu K, Lin Y, Maekawa K, Yonezawa H, Kamiya S, Fukuda Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in a rural area of Japan. European Helicobacter Study Group XXVth International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer; Sep 11-13,2011; Dublin, アイルランド
 6. Okuda M, Kikuchi S, Osaki T, Ueda J, Maekawa K, Yagyu K, Lin Y, Yonezawa H, Kamiya S, Fukuda Y. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of Japan. European Helicobacter Study Group XXVth International Workshop on

- Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer; Sep11-13,2011; Dublin, アイルランド
7. 上田純子, 菊地正悟, 柳生聖子, 林 櫻松, 奥田真珠美, 前川講平, 福田能啓, 大崎敬子, 米沢英雄, 神谷 茂. わが国小児の *Helicobacter pylori* 感染源の検索. 第22回日本疫学会学術総会; 2012.1.26-28 (1.27) 東京
 8. 菊地正悟, 奥田真珠美, 上田純子, 大崎敬子, 柳生聖子, 林 櫻松, 神谷 茂, 福田能啓. 小児への *H.pylori* 感染防止による胃がん予防; 第18回日本ヘリコバクター学会学術集会; 2012.6.29-30 (シンポジウム,6.30) 岡山
 9. 大崎敬子, 奥田真珠美, 上田純子, 米沢英雄, 北条 史, 柳生聖子, 林 櫻松, 福田能啓, 菊地正悟, 神谷 茂. 糞便材料を用いた MLST 法による *Helicobacter pylori* 感染源の家族内検索; 第18回日本ヘリコバクター学会学術集会; 2012.6.29-30 (ポスター) 岡山
 10. 奥田真珠美, 菊地正悟, 大崎敬子, 上田純子, 米沢英雄, 林 櫻松, 柳生聖子, 北条 史, 神谷 茂, 福田能啓. 小児の *H.pylori* 感染状況と追跡調査—篠山スタディ第2報; 第18回日本ヘリコバクター学会学術集会; 2012.6.29-30 (ポスター) 岡山
 11. 菊地正悟, 上田純子, 柳生聖子, 林 櫻松. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children and gastric cancer incidence in future; わが国小児の *Helicobacter pylori* 感染有病率と将来の胃がん発生; 第71回日本癌学会学術総会; 2012.9.19-21 (9.21,ポスター) 札幌
 12. 上田純子, 奥田真珠美, 福田能啓, 菊地正悟. 血清 *Helicobacter pylori* 抗体の小児における診断能. 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会; 2011.6.24-25 富山
 13. 奥田真珠美, 菊地正悟, 大崎敬子, 上田純子, 神谷茂, 米沢英雄, 林 櫻松, 福田能啓. 小児の *H.pylori* 感染率-篠山スタディ. 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会; 2011.6.24-25 富山
 14. 菊地正悟, 上田純子, 柳生聖子, 林 櫻松, 奥田真珠美, 福田能啓, 大崎敬子, 神谷茂. 小児における *Helicobacter pylori* の陽性率. がん予防大会 2011 京都; 2011.6.20-21 京都
15. 林 櫻松, 菊地正悟, 上田純子, 戸塚ゆかり, 井上真奈美. 胃がんの疫学に関する日中比較. 第70回日本癌学会学術総会; 2011.10.3-5 名古屋
6. 研究組織
 - (1) 研究代表者

菊地 正悟 (KIKUCHI SHOGO)
愛知医科大学・医学部・教授
研究者番号: 40224901
 - (2) 研究分担者

奥田 真珠美 (OKUDA MASUMI)
兵庫医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 40531091
大崎 敬子 (OOSAKI TAKAKO)
杏林大学・医学部・講師
研究者番号: 90255406
福田 能啓 (FUKUDA YOSHIHIRO)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号: 60148640
(H24:連携研究者)
神谷 茂 (KAMIYA SHIGERU)
杏林大学・医学部・教授
研究者番号: 10177587
(H24:連携研究者)
 - (3) 連携研究者

林 櫻松 (YINGSONG LIN)
愛知医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 50340302

柳生 聖子 (YAGYU KIYOKO)
愛知医科大学・医学部・講師
研究者番号: 50268017

上田 純子 (UEDA JUNKO)
愛知医科大学・医学部・助教
研究者番号: 90454339