

血清 *Helicobacter pylori* 抗体価による 中学2年生の検診システムの6年間の結果

小野内科胃腸科クリニック 小野和彦
半田クリニック 半田和広

要旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は世界癌研究機構により発癌物質と認定された唯一の細菌であり、持続感染は胃癌の原因となる。*H. pylori*感染早期での除菌は胃癌発生の抑制効果が高いと報告されており、若年者での除菌が検討されてきた。我々は胃癌発生の抑制を目指して血清 *H. pylori*抗体価を利用した中学2年生を対象とした若年者除菌のシステムを構築し、平成27年度から継続してきた。6年間の除菌成功率は98%と高率であり、副反応も軽度の薬疹が1例みられたのみで重篤な副反応は出ていない。

Key words

*Helicobacter pylori*感染 若年者除菌
胃癌の一次予防

はじめに

癌の原因になる要素には感染症のほか、喫煙や生活習慣、遺伝などがあり、日本人の場合は感染症による癌が25%程度で米国の10%、欧州の6%より高い。感染症による癌はヒトパピローマウイルス (HPV) による子宮頸癌が2-3%、肝炎ウイルスによる肝臓癌が10%、*H. pylori*による胃癌が15%である。

*H. pylori*はグラム陰性桿菌で、5歳頃までに胃粘膜に感染する。1983年に Barry Marshall & Robin Warren によって分離培養が成功した。*H. pylori*感染と発癌の関係が研究され¹⁻⁴⁾、1994年に世界保健機構 (WHO) の関連組織の世界癌研究機構が発癌物質と認定した。世界の胃癌の8割が *H. pylori*感染によるものと報告されている。日本における *H. pylori*陰性胃癌の割合は2011年に広島大の松尾らが0.66%⁵⁾、2012年の北大の小野らが0.42%⁶⁾と報告しており、日本の胃癌の99%は *H. pylori*感染によることが判明した。日本の *H. pylori*は発癌性の高い東アジア型 Cag A陽性株が95%以上と多いためと考えられている。

*H. pylori*感染率と胃癌発生数は正の相関にあるため、胃癌発生の抑制を目的として感染者の除菌が推奨されるようになった⁷⁾。*H. pylori*感染早期

での除菌は胃癌発生の抑制効果が高いと報告されており、若年者における除菌が検討されるようになった⁸⁾。我々は以前から山形県村山市 (以下当市) で行われている中学2年生時の貧血検査を利用し、血清 *H. pylori*抗体価の検査を追加する事で受診者及び関係者の負担をあまり増やすことなく感染者を拾い上げ、除菌を勧めるシステムを構築した。我が国での胃癌検診は二次予防であり、このシステムは一次予防を目的としている。

ヘリコバクター・ピロリ検査法

	内視鏡検査	存在証明になる検査法
血清抗体 尿中抗体	不要	
便中抗原	不要	○
尿素呼気試験	不要	○
迅速ウレアーゼ試験	必要	○
鏡検法	必要	○
培養法	必要	○

表1 検査法による上部消化管内視鏡検査の必要の有無と陽性時の存在証明

方法

対象は当市の中学2年生で、初年度は検査の実施にあたり説明書を保護者に配布し、消化器病専門医の除菌担当医2人が学校での保護者会において説明し、保護者からの疑問、意見等は文書で受け付け、それに対する回答を文書にして配布し、同意を得られた希望者の血清 *H. pylori*抗体価を測定した。抗体価が3.0未満は陰性、10.0以上は陽性、3.0~10.0未満は陽性の可能性があるため判定保留として尿素呼気試験を実施し、陽性の場合には感染者として除菌治療を勧めた。尿素呼気試験の錠剤が服用できない生徒には便中抗原の検査を実施した。確実な除菌判定のために除菌薬服用終了後2ヶ月を経過してから尿素呼気試験を実施した。なお、いじめにつながらないように検査結果の通知の方法等に配慮して実施した。

除菌薬は1次除菌がP-CAB(ボノプラザン)40mg、CAM(クラリスロマイシン)400mg、ABPC(アンピシリン)1500mg、2次除菌はP-CAB40mg、MNZ(メトリニダゾール)500mg、

ABPC1500mgで行った。

副反応が起きた場合は通常の医療の対応とし、重篤な場合は個別に対応することにした。尚、当市では中学生までの子供の医療費の自己負担分を市が補助している。

初年度は血清抗体価の検査費用を北村山地区医師会村山市支部が負担し、呼気テスト及び除菌治療の費用は当市が負担した。2年目以降は検査および除菌費用の全額を当市の補助で実施できることとなった。

	H27年度	H28年度	H29年度	H30年度	R元年度	R2年度
対象者数 (人)	236	220	192	214	192	181
受検者数 (人)	233	213	185	209	183	175
受検率 (%)	98.7	96.8	96.4	97.6	93.8	96.7
抗体陽性者 (人)	13	5	8	9	8	6
判定保留者 (人)	4	39	33	33	21	19
判定保留の呼気試験受験者 (人)	4	33	28	30	17	18
判定保留からの陽性者 (人)	1	1	1	0	1	1
陽性者数 (人)	14	6	9	9	9	7
感染率 (%)	6.0	2.8	4.9	4.3	4.9	4.0
1次除菌成功率 (%)	85.7	83.3	66.7	100	100	71.4
2次除菌成功率 (%)	7.1	16.7	33.3			28.6
除菌成功率 (%)	92.9	100	100	100	100	100

表2 6年間の検診システムの結果

血清抗体価	尿素呼気試験	
	陰性	陽性
3.0～4.0未満	73	0
4.0～5.0未満	34	0
5.0～6.0未満	16	0
6.0～7.0未満	9	3
7.0～8.0未満	5	1
8.0～9.0未満	3	0
9.0～10.0未満	2	1

表3 判定保留者の尿素呼気試験6年間の結果

結果

6年間の検査参加者は1198名で受検率は97.0%、陽性率は4.5%、除菌成功率は98.1%であった。他病治療中の陽性者1名が主治医の同意を得られなかったため除菌治療を実施しなかった。除菌治療による副反応は薬疹が1名発生したが重篤な副反応はみられなかった。

血清 *H. pylori*抗体価が3.0～10未満の判定保留

中高生にピロリ菌検診を実施している自治体	
平成24年度	北海道・福島町
平成25年度	青森県・西目屋町 岡山県・真庭市
平成26年度	北海道・稚内市、松前町、知内町、美幌町 兵庫県・高槻市、篠山市
平成27年度	北海道・森町、せたな町、由仁町、栗山町、天塩町、豊浦町 秋田県・由利本荘市、にかほ市 山形県・村山市 岐阜県・岐南町 愛知県・知多市
平成28年度	北海道・函館市、帯広市、室蘭市、苫小牧市、網走市、美瑛市、登別市、木古内町、鹿部町、江差町、上ノ国町、厚沢部町、鷹栖町、占冠町、平取町、浦河町、糠似町、新ひだか町 徳島県・神山町 大分県・別府市 佐賀県
平成29年度	北海道・北斗市、八雲町 青森県・弘前市 茨城県・水戸市 大分県・臼杵市
平成30年度	山形県・天童市、鶴岡市
検査検体 太字 ・血液 斜字・尿と血液 下線・便 他は尿	
平成29年3月時点での調査	
平成30年は山形県のみ記載	

表4 若年者除菌を実施している自治体

考察

若年者の除菌は何歳であれば実施できるか、検査方法、治療の実施等を検討した場合に通常量の除菌薬を使用可能な40kg以上の体重に達し、体の具合が悪いときに具体的に自分で訴えられる年齢が中学2年生以上と考えた。中学3年は高校受験があり、高校生以降に自治体主体で検査と除菌を実施するのは非常に困難と考えられるため、中学2年での実施が望ましいと判断した。先行して実施している多くの自治体では尿中抗体で検査しているが、当市では中学2年生に貧血検査のために採血を実施している所以我々は血清 *H. pylori*抗体価のみを利用してスクリーニングを行う若年者の検診システムとしては開始時点で調査できた範囲では本邦第1例目となる。

若年者の除菌を実施している自治体は徐々に増加しており、県が実施主体となって実施している佐賀県は15歳以上を対象にしており、京都府、鹿児島県は高校生を対象に実施している⁹⁾。

平成27年度から実施とした理由は平成27年にボノプラゾンの発売が決まり、ボノプラゾンを使った除菌療法はこれまでの治療法より除菌成功率が

精神的負担を減らし、検診にかかる費用を減らすことができるが、感染者を100%拾い上げることが目標に現在のシステムで続けて検討する必要があると考える。

本邦では2013年2月に *H. pylori* 感染による慢性胃炎に除菌療法が保険適応となった。衛生環境の改善した現在では *H. pylori* の感染は家庭内感染が主体と考えられている。*H. pylori* 感染者の除菌により次世代への感染を防ぐとともに、保護者の関心を喚起する意味合いもある。生徒の感染判明により保護者が検査を受けて除菌に至った例が多数あり、地域住民の啓蒙にも役立っていると考ええる。このシステムは地域の *H. pylori* 感染者を減らして胃癌の発生を減らすことに貢献できると考えるが、若年者での除菌で胃癌の発生がどれだけ抑制されるかが判明するのは30年以上経過してからと言われており、現在の除菌担当者はおそらくリタイアしていると思われるため、データの管理は村山市に委託している。

村山市での若年者除菌のシステムへの参加率が非常に高い理由として除菌担当医が2つの中学の学校医であり受診しやすい環境にあったことも一因と考える。診断された陽性者を高率で除菌できていることも次学年の高い参加率につながっていると考ええる。

日本小児栄養消化器肝臓学会は「胃癌の予防のために無症状の小児にヘリコバクター・ピロリ感染検査を行い、陽性者に内視鏡検査を施行せずに除菌治療を行う、いわゆる test and treat を行わないことを推奨する」とステートメントで発表しているが、我々は日本ヘリコバクター学会のステートメントの立場で行動してきた。*H. pylori* 感染は感染症であり、持続感染は胃癌の原因になると既に判明している。少しでも早期に除菌することを目指すという方針で今後も若年者除菌を継続したい。

初年度から95%を超える対象生徒の参加が得られたのは当市の教育委員会、中学校の養護教諭部会の理解と協力があつたからであり、市から検査及び除菌費用の補助が実現したのも養護教諭部会が市に要望した結果である。この検診システムが成立したのは市の関係各位と学校側、そして当市の医師会の方々の理解と協力があつたからであり、改めて関係各位に感謝いたします。

ご助言いただいた前庄内保健所長の松田徹先生、検査の実施にご協力いただいた前寒河江西村山郡医師会長の和田潤一先生、日頃から有用なヘリコ

バクター・ピロリ関連の情報を提供してくださる大泉晴史先生、深瀬和利先生にお礼申し上げます。

- 1) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al : Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001 ; 345 : 784-789
- 2) Higashi H, Tsutsumi R, Muto S et al : SHP-2 Tyrosine Phosphatase as an intracellular Target of Helicobacter pylori CagA Protein : Science 2002 ; 295 : 683-686
- 3) Niwa T, Tsukamoto T, Toyoda T et al : Inflammatory Process Triggered by Helicobacter pylori infection Cause Aberrant DNA Methylation in Gastric Epithelial Cells : Cancer Research 2010 ; 70 : 1430-1440
- 4) Isabella M. Toller, Kai J. Neelsen, Martin Steger et al : Carcinogenic bacterial pathogen Helicobacter pylori triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cell : PNAS 2011 ; 108 : 14944-14949
- 5) Matuo T, Ito M, Takata S et al : Low Prevalence of Helicobacter pylori-negative Gastric Cancer among Japanese : Helicobacter 2011 ; 16 : 415-419
- 6) Ono S, Kato M, Suzuki M et al : Frequency of Helicobacter pylori-negative Gastric Cancer and Gastric Mucosal Atrophy in a Japanese Endoscopic Submucosal Dissection Series Including Histological, Endoscopic and Serological Atrophy : Digestion 2012 ; 86 : 59-65
- 7) Suzuki H, Mori H : World Trends for H. pylori Eradication Therapy and Gastric Cancer Prevention Strategy by H. pylori test-and-treat : J Gastroenterology 2018 ; 53 : 354-361
- 8) Take S, Mizuno M, Ishiki K et al : Baseline gastric mucosal atrophy in a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. J Gastroenterol 2007 ; 42 : 21-27
- 9) 垣内俊彦、中山愛子、奥田真珠美 : 国内で行われている中学生 test & treat の現状 . : Helicobacter Reseach 2019 ; 23 : 102-108