第７０回道南医学会大会特別報告

函館市の中学生におけるピロリ検診の実情と今後のあり方

国立病院機構函館病院　院長　○加　藤　元　嗣

【要旨】

函館市では保険福祉行政事業として、中学生のピロリ菌検査が 2016 年度から開始された。函館市内の中学 2 年生に対して、一次検査として尿中 *H. pylori* 抗体検査、二次検査として尿素呼気試験を行った。感染者は任意に協力医療機関で除菌治療を受ける。協力施設に対して中学生ピロリ検診についてアンケート調査を行った。アンケート調査は 72 施設から回答が得られ、回収率は 91.1%であった。対象者 6,312 名のうち一次検査受検数は 3,201 名で受検率は 50.7%であった。そのうち 6.7%が抗体陽性で二次検査受診率は 62.8%で、二次検査陽性者は 56.3%で函館市の中学生の感染率は 3.8%と推測された。除菌治療を受けたのは 25 名の 32.9%に留まった。25 名のうち 22 名は除菌に成功して 3 名は二次除菌の判定待ちである。副作用はペニシリンアレルギーの皮膚掻痒感と軟便の 2 例のみであった。メトロニダゾールを用いたレジメでは除菌率は 95%(19/20)であった。今後は受検率の向上と二次検査陽性者の除菌治療への誘導を考える必要がある。

【キーワード】: *H. pylori* 除菌、*H. pylori* 感染率、胃癌予防、若年者

【はじめに】

H. pylori 感染が胃癌の主な原因であり、*H. pylori* 除菌により胃癌の発症を抑制することが明らかにされた。2013 年の *H. pylori* 感染胃炎に対する除菌療法の保険適用拡大により、*H. pylori* 感染者全員が除菌できる時代となった。*H. pylori* 感染は幼少時に起こり、除菌治療を行わない限り胃粘膜の炎症が進行し、胃癌を含む *H. pylori* 関連疾患発症のリスクが高まる。わが国の *H. pylori* 罹患率は毎年減少し続けており、特に若年者の罹患率は数%～10%代と低い。胃癌予防や次世代への感染予防を目的とした若年者に対する *H. pylori* 感染検査と陽性者に対する除菌療法は低予算で可能であり公費で実施する自治体が増加している。函館市では保険福祉行政事業として、若い世代（中学生）のピロリ菌検査が 2016 年度から開始された。函館市内の中学 2 年生（初年度は 2 年生と 3 年生）に対して、一次検査として尿中 *H. pylori* 抗体検査を行う。尿中抗体検査では偽陽性が比較的多いため、抗体陽性者に対しては協力医療機関で、二次検査として尿素呼気試験(UBT)を行う。UBT が陽性である真の感染者は、本人および家族の同意を得て、協力医療機関で *H. pylori* の除菌治療を施行する。一次と二次検査については函館市が全額負担するが、除菌治療費については保険診療または自費診療での対応となっている。今回、函館市の中学生ピロリ検査が 2 年目に入り、中学生の受検および除菌治療の動向を調査すると供に、*H. pylori* 感染率、除菌成功率や除菌の副作用を明らかにする目的でアンケート調査を行った。

【対象と方法】

函館消化器病懇談会として、函館市中学生ピロリ検査事業の二次検査および除菌治療実施医療機関 79 施設に対して、平成 29 年 8 月に実施結果についての記入式アンケート調査を施行した。主な調査項目は、二次検査実施数とその結果、除菌治療数と除菌の成否および副作用についてである。この研究は北海道医師会地域保健等に関する調査研究助成で行った。

本研究は国立病院機構函館病院倫理委員会（承認番号 H29-1101001）の承認を得ている。

【結果】

28 年度の一次検査実施状況であるが、初年度では中学 2 年生と 3 年生の 2 学年を対象としたため、対象者数は 4,213 名となり、そのうち受検者数は 1,794 名で受検率は 42.6%に留まった。受検者中の陽性者数は 143 名で陽性率は 8.0%であった。29 年度の一次検査実施状況では、対象者数が 2,099 名で受検者数は 1,407 名、受検率は 67.0%に前年度と比べ上昇した。そのうち陽性者数は 72 名で受検者全体での陽性率は 5.1%であった。2 年間の総受検者数は 3,201 名で受検率は 50.7%、陽性者数は 215 名で陽性率は 6.7%であった（表１）。

アンケート調査は 72 施設から回答が得られ、二次検査を実施する 55 医療機関中 52 施設から回答が得られ回収率は 94.5%、除菌治療のみ実施する 24 医療機関中 20 施設から回答が得られ回収率は 83.3%、全体の

回収率は91.1%であった。

回答のあった二次検査の受検者数は135名で、初年度対象者が108名、2年度対象者が27名であった。初年度に一次陽性者 143 名のうち二次検査受検率は75.5%であった。2年度はH30年3月まで函館市が負担することになっているため、事業途中であるが 37.5%であった。二次検査のUBTによって真の陽性者と診断された者は、初年度と2年度を合わせて76名であり、二次検査による陽性率は 56.3%であった。すなわち尿中抗体測定では 43.7%の偽陽性が存在することになる(表2)。これらの結果からこの年代における*H. pylori*感染率を推測すると3.8%となる。二次検査のUBTでのΔ値を見ると、陰性者の最大値は1.7‰で、陽性者の最低値は4.5‰であり、2.5‰のカットオフ値に近い値はなく、明確に陰性者と陽性者は区別可能であった(図1)。

*H. pylori*感染者のうち25名が医療機関を受診して除菌治療を自費診療または保険診療で受けており、除菌治療の受診率は32.9%に留まっている。25名のうち現在までに除菌判定が終了した 22 名が除菌に成功しており、残りの3名は二次除菌の判定待ちである。除菌治療は25例に対して29回施行され、3例は一次除菌に失敗し、1 例はペニシリンアレルギーのため投与１日で中止して、4例に二次除菌が施行された(図2)。一次除菌のレジメは6例は成人と同様にアモキシシリン(AMPC)＋クラリスロマイシン(CAM)の三剤療法での除菌成功率は66.7%(4/6)であった。一方、一次除菌と二次除菌をAMPC+メトロニダゾール(MNZ)の三剤療法で施行した20症例では19例が除菌成功であり、除菌成功率は95.0%であった(図3)。副作用はペニシリンアレルギーでの皮膚掻痒感１例と軟便１例のみであった。ほとんどの症例でパック製剤が使用されており、除菌判定はほとんどが2-3か月にUBTで施行されていた。除菌治療に併用される酸分泌抑制薬は、PPI がほとんどで、ボノプラザンは4例に使用されていた。

【考察】

日本ヘリコバクター学会の 2016 年ガイドライン改訂には提言として胃癌予防の項目が追加された[1]。2014年にWHOの国際がん研究機関(IARC)が、胃癌予防として*H. pylori*除菌による対策を推奨した[2]。わが国も国家レベルで本格的に胃癌予防に取り組む必要がある。提言では、未成年者から胃癌の発症リスクが高まる世代まで世代別に胃癌予防対策を分けて、*H. pylori* 除菌を中心とした胃癌予防策を提示している。中高齢者では*H. pylori*除菌と除菌後の胃癌サーベイランスが胃癌死を減少させるが、*H. pylori* 感染の根絶には、中高生を含めた若年者への*H. pylori*診断と治療が重要である。若年者に対して*H. pylori*感染検査と陽性者に対する除菌療法を行う test & treat は胃癌予防や感染予防に大きな役割を果たす。

中学生の*H. pylori*感染率は低く、また胃癌発症はほとんどいないので、内視鏡検査を用いる侵襲的検査は適さない。学校検診に含まれる尿検査で測定可能な、“尿中抗体検査”が1次スクリーニング検査として最適である。現在日本ではイムノクロマト法（ラピラン®：大塚製薬）とELISA法（ウリネリザ®：大塚製薬）の2 つの尿中抗体検査が可能であるが、大量検体の処理が可能で定量性のある後者が1次スクリーニング検査として用いられることが多い。高い受診率をめざすには希望者の尿検体を学校で一括して集めることが重要であり、そのためには学校の協力が不可欠である。

便中抗原とUBTをゴールドスタンダードとして2歳から15歳の101例を検討した本邦の報告によると、感度、特異度はそれぞれ、ラピラン®、ウリネリザ®で78.4%、100%、ウリネリザ®は91.9%、96.9%であり、1次スクリーニング検査としては感度が高いウリネリザが適しているという結果であった[3]。一方、欧州で行われた小児、若年者に対する非侵襲的検査の検討では、2-5歳48例、6-11歳150例、12-17歳118例を検討した結果では、ウリネリザ®の感度、特異度、陽性反応適中度(PPV)、陰性反応適中度(NPV)はそれぞれ、63.2%、97.3%、90.8%、91.9%と感度が低い結果であった[4]。そのため、この本邦の中高生における尿中抗体検査（ウリネリザ®）の精度を見るため、北海道稚内市の高校生、美幌町の中学生で検討を行った。741例（12-18歳、平均14.5歳、男性：女性＝46.6:52.8）の検討でウリネリザ®のUBTをゴールドスタンダードにした感度、特異度、PPV、NPVは、85.4%、96.2%、61.2%、99%であった[5]。感度が90%を下回ったが、尿中抗体陰性、UBT陽性の7例のうち5例では血清抗体、便中抗原を追加し検討し、陰性であった。すなわち、尿中抗体の偽陰性と考えられた14.6%のうち、多くはUBTの偽陽性であった。逆に尿中抗体の偽陽性と考えられた尿中抗体陽性、UBT陰性の26例のうち11例では便中抗原、血清抗体も検討しており、2例のみがUBT偽陰性と考えられた。また、偽陽性の症例では尿蛋白陽性者が有意に多く、偽陽性の原因の一つとして蛋白尿が考えられた。ウリネリザ®で陽性の場合は偽陽性が40%前後あるため、他の検査で感染確認をする必要があり、陰性の場合はほぼ感染はないと考えられる。

ウリネリザ®による1次スクリーニング検査で陽性の場合、若年者では蛋白尿などの影響により偽陽性を認める。そのため、尿中抗体陽性のみで除菌治療は行えず、感染確認のための二次検査が必要となる。二次検査としてはUBTと便中抗原検査が可能である。便中抗

原検査は精度が高いが、中高生など若年者では便検体を扱うことを嫌がる傾向があること、UBT は測定機器があれば迅速に結果が得られることから中高生では通院回数を減らすことが出来る。そのため北海道の中高生に対するピロリ菌検査､除菌治療の手引き書ではUBTを行うことにしている。UBT は小児においても十分に精度が高いことが報告されている。中高生以降では体重等も成人とほぼ同等であり、成人と同様に精度高く実施することが可能である。15 歳以上の年代においては陽性者に出来るだけ内視鏡検査を行っている地域もある。この年代に対する内視鏡検査は受診者、医療者共にハードルが高く、受診率は50%程度と低いとされているが、内視鏡を行う場合には、迅速ウレアーゼ試験や直接証明し感受性を測定できる培養を行うことも可能である。

2013 年より開始した北海道での中高生に対する *H. pylori* 感染検査と除菌治療は、稚内市、美幌町から始まり 2015 年には 17 の自治体で実施され、2016 年には室蘭市、登別市、苫小牧市、岩見沢市、網走市、帯広市、函館市などの都市部でも開始され、その他新ひだか町、新冠町、浦河町、厚沢部町、上ノ国町などにも広がりを見せている。自治体により方法は異なるが、標準的には尿中抗体検査（ウリネリザ®）を行い、陽性者のうち同意者にUBT を行う。2015 年の美幌町、稚内市、由仁町、栗山町、豊浦町、せたな町では 1747 例の対象者のうち、1148 例、65.8%が一次検査を受診（高校生は 48.7%、中学生 81.4%）し、尿中抗体検査の陽性率は 9.0%、二次検査後の最終的な陽性率は 4.6%であった。

本邦の保険診療では一次除菌は酸分泌抑制薬+AMPC＋CAM を用い、除菌失敗した際の二次除菌に酸分泌抑制薬+AMPC+MNZ を用いることになっている。しかし、近年は CAM 耐性菌が増加し、一次除菌レジメンの除菌率は 70-80%と低下してきていることが報告されている。若年者では小児科において CAM を使用することが多く、CAM の耐性菌の割合が高いと言われている。今野らの報告では 2005 年以降の CAM 耐性菌は 33-60%と高率であり、成人以上に一次除菌率が低いことが懸念される[6]。

Japan Gast Study Group の全国多施設研究として 13-19 歳と 20-39 歳で PPI+AMPC+CAM(PAC) と PPI+AMPC+MNZ(PAM)のランダム化試験を行った。13-19 歳の、PAC、PAM の除菌率はそれぞれ 60.5%、98.3%であり、副作用は両群で差が無かった。除菌率は有意に二次除菌レジメンで高く、この年代に対する一次除菌レジメンは有効ではないことが判明した[7]。一方、成人では新規の酸分泌抑制薬であるボノプラザンを PPI の代わりに用いることにより一次除菌レジメンの除菌率が 90%前後になることが治験やその後の臨床データで報告されている[8]。治験データでは PAC では CAM 耐性症例の除菌率が 40%であるのに対し、Pcab+AC では 80%が成功しており、ボノプラザンによる確実な胃酸分泌抑制により *H. pylori* の増殖力が高まることや抗菌剤の効果が高まることで CAM 耐性菌においても高い除菌率が得られると考えられている。このため、秋田県などではボノプラザン＋AMPC+CAM を一次除菌に用いている[9]。ボノプラザンは本邦で開発された新規薬剤で欧米や本邦の小児、若年者に対する安全性のデータがないのに対し、PAM はいずれの薬剤も欧米で小児に承認されていること､除菌率はほぼ100%であることから、北海道における手順書では、一次除菌レジメンは PAM を用いることにした。更に、若年者における除菌治療では副作用を防ぐことは重要であり、抗生剤投与による下痢症の発症に整腸剤が有効であるとの報告から、抗生剤耐性の整腸剤(ミヤBM)を併用することにした。以後の自治体では PAM(ラベファイン®)とミヤ BM にて除菌を行い、ほぼ 100%に近い除菌率である[10]。

今回の函館市の成績もほぼこれまでの報告とほぼ同様であった。

【結語】

函館市での中学生の *H. pylori* 感染率は約 4%であった。今後は受検率の向上と二次検査陽性者の除菌治療への誘導を考える必要がある。

文献

1) H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会.先端医学社
2) International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (2014) Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Working Group Reports. 8, 1-181.
3) Okuda M, Kamiya S, Booka M et al：Diagnostic accuracy of urine－based kits for detection of Helicobacter pylori antibody in children. Pediatr Int 55：337－341, 2013
4) Megraud F. European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori：Comparison of non－invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in children and adolescents:results of a multicenter European study. J Pediatr 146：198－203, 2005
5) Mabe K, Kikuchi S, Okuda M, et al. Diagnostic accuracy of urine Helicobacter pylori antibody test in junior and senior high school students in Japan. Helicobacter. 2016 Jul 11.

6) 今野武津子　小児のH. pylori 除菌治療成績―クラリスロマイシン耐性をいかに克服するか―　日本ヘリコバクター学会雑誌.12(2), 2011
7) Okuda M, Kikuchi S, Mabe K, et al. Nation-wide survey of Helicobacter pylori treatment for children and adolescents in Japan. Pediatr Int. 017 Jan;59(1):57-61.
8) Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut. 2016 Sep;65(9):1439-46.
9) Kusano C, Gotoda T, Ishikawa H, et al. The administrative project of Helicobacter pylori infection screening among junior high school students in an area of Japan with a high incidence of gastric cancer. Gastric Cancer. 2017 Mar;20(Suppl 1):16-19.
10) Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea, A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA;307:1959-1969,2012

本論文内容に関連する著者の利益相反
加藤元嗣（武田薬品工業，大塚製薬，第一三共，エーザイ，アストラゼネカ，アステラス製薬，アボットジャパン）

表１　中学生のピロリ菌一次検査

	対象者(人)	受検者(人)	受検率(%)	陽性者(人)	陽性率(%)
平成28年度	4,213	1,794	42.58	143	7.97
平成29年度	2,099	1,407	67.03	72	5.12
合計	6,312	3,201	50.71	215	6.72

函館市保健福祉部健康増進課

表２　中学生のピロリ菌二次検査

	対象者(人)	受検者(人)	受検率(%)	陽性者(人)	陽性率(%)
平成28年度	143	108	75.52	58	53.7
平成29年度	72	27	37.50	18	66.67
合計	215	135	62.79	76	56.3

＊平成29年度は事業途中　＊回収率94.5%での成績
函館市の集計では平成28年度123件と平成29年度31件　把握率87.7%

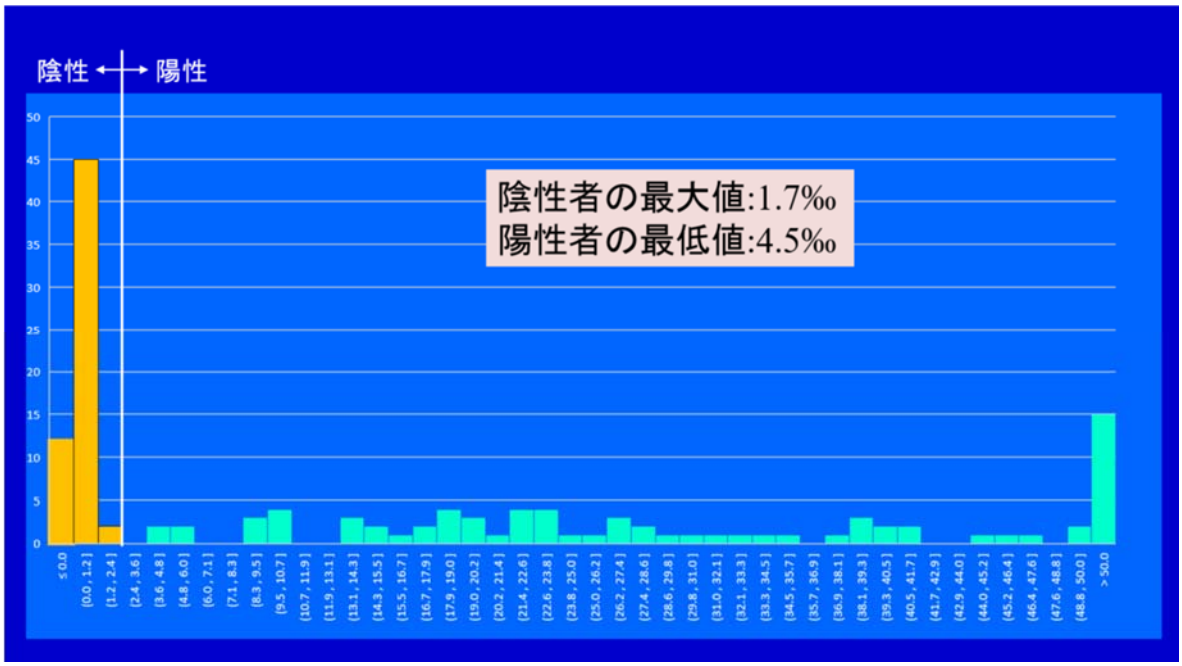

図１　二次検査の尿素呼気試験での Δ 値分布

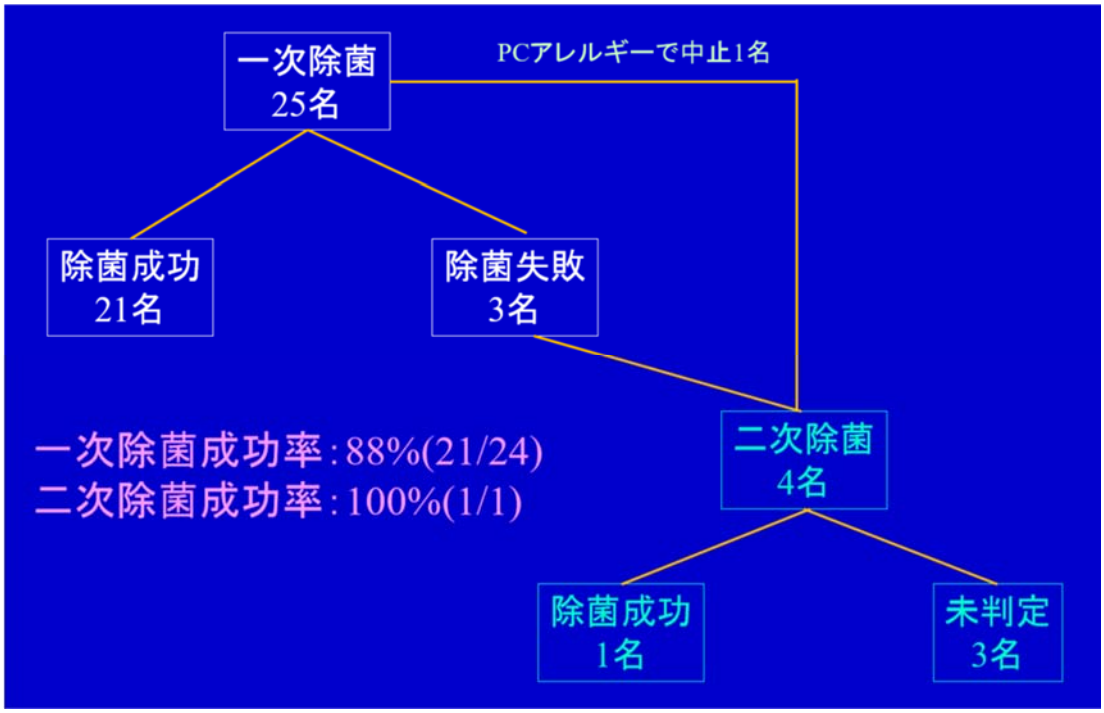

図２　中学生ピロリ除菌の経過

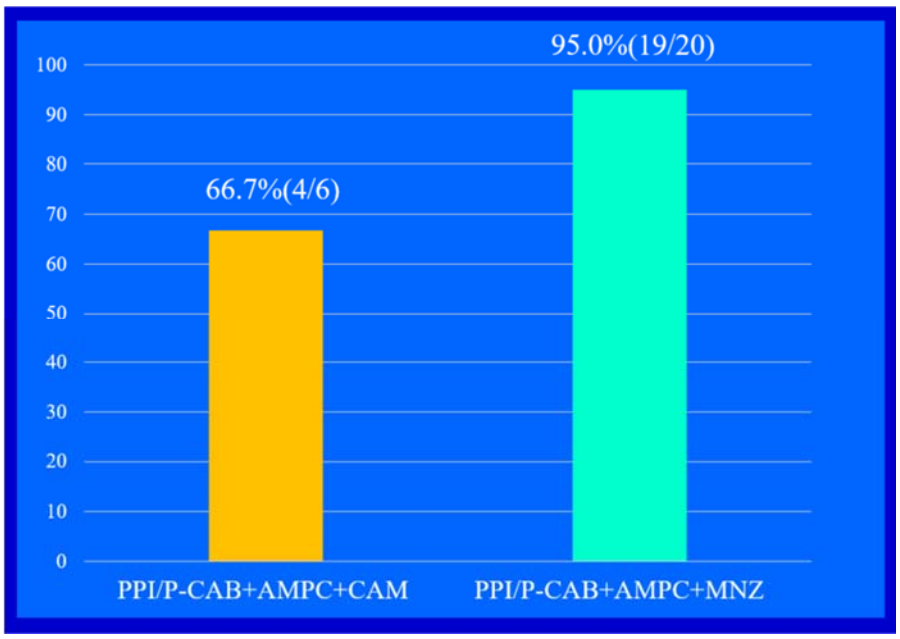

図3　一次除菌レジメと二次除菌レジメの除菌成功率