

## 研究

親子間よりみた *Helicobacter pylori* 感染状況について

深 田 高 一

## 〔論文要旨〕

2~4歳の小児とその両親3組揃っている139家族で非侵襲的検査法イムノクロマト法による尿中抗 *Helicobacter pylori* 抗体キット(ラピランH.ピロリ抗体)を用いて尿中抗 *H. pylori* 抗体の有無を測定した。子・両親とも測定した139組の家族においては、子の尿中抗 *H. pylori* 抗体陽性率(7.9%)は、両親とも陽性(陽性率31.3%)のほうが両親とも陰性(陽性率3.2%)より高く、親から子への親子感染が認められた。父母別では、父親のみ陽性(陽性率5.0%)と母親のみ陽性(陽性率10.0%)を比較すると、母親からの感染率が高く、乳幼児期には父親より母親との接触が密であると考えられる。しかし、両親、祖父母、同胞とも陰性であるのに抗体陽性小児の存在(18.2%)から同居以外からの感染経路も示唆され、その検討には家族環境や生活歴などの詳細な調査が必要と考えられる。

**Key words :** *Helicobacter pylori*, 親子間感染状況, 尿中抗HP抗体(ラピランH. ピロリ抗体)

## I. はじめに

日本人の胃は *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 菌が40歳以上の人で70~80%, 小児でも10%程度が感染している。そして、日本人は欧米人に比べ胃炎、消化性潰瘍や胃癌が多く、国民病ともいわれている。その主たる原因が胃粘膜に付着する *H. pylori* 菌であることが最近の研究の結果、明らかになってきた。*H. pylori* 感染は小児期に始まるとされ、その後、年齢とともに増加傾向を示し、慢性的に成人まで持続するといわれている<sup>1)</sup>。そして、胃粘膜に *H. pylori* 菌の長期感染が萎縮性胃炎や腸上皮化生まで進展し、胃癌になるリスクが高い<sup>2)~6)</sup>。したがって、このような問題を解決するために小児期における初期感染時期、感染状況や感染経路を把握することは極めて重要であり、さらに小児に対しての診断法も早く解決する必要がある。

本研究は検体採取が容易で検査も簡単で対象

者に何の負担もかけず、集団的診断も可能な非侵襲的検査法イムノクロマト法による尿中抗 *H. pylori* 抗体キット(ラピランH.ピロリ抗体:大塚製薬)を用いて、小児を対象に尿中抗 *H. pylori* 抗体の有無と感染率を調べ、同時に両親から小児への家族内感染経路の調査のため、両親の尿中抗 *H. pylori* 抗体と同居の祖父母・同胞もあわせて検討した。

## II. 対象と方法

文章にて① *H. pylori* 菌が胃粘膜に感染し、胃炎や胃・十二指腸潰瘍をはじめ胃癌などの多くの疾患に深く関与している病原微生物であること。②本研究は小児期の尿中抗 *H. pylori* 抗体の有無と両親から子どもへの家族内感染経路の主旨を保護者に説明し、承諾を得た上で、2~4歳の健常小児256名と可能なかぎりの両親298名(父親:141名, 母親:157名)とその同居人, 祖父母39名(祖父:20名, 祖母:19名), 同胞59

*Helicobacter pylori* Infection among Children and Their Parents

[1536]

Koichi FUKATA

受付 03. 6. 21

元 産業医科大学産業保健学部第1生体情報学(教育職)

採用 04.10. 4

別刷請求先: 深田高一 〒811-4234 福岡県遠賀郡岡垣町高倉1073番地

Tel: 093-282-0268 Fax: 093-282-0268

名(兄:23名,姉:19名,弟:8名,妹:9名)の尿を採取した。採取法は特別な条件はないが、早朝尿を約10ml採取し、速やかに検査を行ったが、やむをえず保存の必要な場合は2~8℃で冷蔵保存した。

検査は上記のキットの判定に影響を及ぼす高蛋白、血尿などの妨害物質のチェックを行った後に、添付書に従って操作を行い、小児および両親の尿中抗 *H. pylori* 抗体の有無を検査し、検体の陽性または陰性を判定した。今回は両親および小児の検体が3組揃っている139家族(組)とその同居人についても検討を行った。

### Ⅲ. 結 果

#### 1) 親, 祖父母, 同胞の *H. pylori* 抗体陽性率

両親全体(平均年齢36.6歳)で139組中76組(陽性率54.7%)に両親あるいはいずれかの親に陽性者を認めた。その内訳は両親とも陽性を認めたのは139組中16組(11.5%)で、父親のみ陽性を認めたのは139組中40組(28.8%), 母親のみ陽性を認めたのは139組中20組(14.4%)であった。しかし、139組中63組(45.3%)で両親とも陰性者であった。祖父母全体では39名中30名(陽性率70.8%)に祖父母あるいはいずれかの祖父母に、また同胞全体では59名中3名(陽性率5.1%)に陽性を認めた。

#### 2) 2~4歳までの年齢層別の *H. pylori* 抗体陽性率

小児の陽性者は全体139名中11名(陽性率7.9%)であった。その内訳は2歳児で11名中1名(9.1%), 3歳児で48名中2名(4.2%), 4歳児で80名中8名(10.0%)陽性であった。

#### 3) 親の *H. pylori* 抗体と小児の尿中抗体の関係

表1に親および子の尿中抗 *H. pylori* 抗体陽性率を示した。父母別に検討すると対象者139名のうち、父親が陽性の子56名では7名が陽性(陽性率12.5%), 一方、父親が陰性の子83名では4名が陽性(陽性率4.8%)であった。同様に母親が陽性の子36名では7名が陽性(陽性率19.4%), 母親が陰性の子103名では4名が陽性(陽性率3.9%)であった。このうち両親とも測定した139組で検討すると、両親が陽性であれば、子16名中5名(31.3%), 父親のみ陽性で

表1 親の *H. pylori* 抗体と小児の尿中抗原の関係(2~4歳)

|     | 親の抗体(数)   | 子の陽性数 | 陽性率(%) |     |
|-----|-----------|-------|--------|-----|
| 父親  | 陽性 56     | 7     | 12.5   | *]  |
|     | 陰性 83     | 4     | 4.8    |     |
| 母親  | 陽性 36     | 7     | 19.4   | **] |
|     | 陰性 103    | 4     | 3.9    |     |
| 家族数 | 親の抗体(組)   | 子の陽性数 | 陽性率(%) |     |
| 139 | 両親とも陽性 16 | 5     | 31.3   | **] |
|     | 両親とも陰性 63 | 2     | 3.2    |     |
|     | 父親のみ陽性 40 | 2     | 5.0    |     |
|     | 母親のみ陽性 20 | 2     | 10.0   |     |

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.001$   $\chi^2$ 検定

あれば子40名中2名(5.0%), 母親のみ陽性であれば20名中2名(10.0%), 両親とも陰性であれば子63名中2名(3.2%)が陽性であった。この結果から、いずれの組み合わせにおいても、親が陽性であれば子の陽性率は有意に高くなっており、感染経路は親子関係にあると考えられる。また、父親より母親のみ陽性の子の方が抗体陽性率が高いことがわかった。

#### 4) 同居・同居以外の感染経路

小児の陽性者は全体で139名中11名(陽性率7.9%)であったので同居者の追跡調査を行った結果、主に①祖父母、両親が陰性の場合、2人を除く以外の子および同胞は陰性であった。②祖父母あるいはいずれかの祖父母が陽性で、両親が陰性の場合には2人の子を除く他の子は陰性であった。③祖父母が陰性で、両親あるいはいずれかの親が陽性の場合には子に陽性を認めた。④同胞が陽性の場合、対象者に対して影響は認められなかった。以上の結果より祖父母、同胞の陽性者から対象者へ直接の影響がないと考え、表2に家族内外の陽性率を同居、同居以外としてまとめた。両親あるいはいずれかの親が陽性者であれば、その11名中9名が陽性(陽性率81.8%)であり、これは同居(親子関係)と考えられる。しかし、両親、祖父母、同胞ともに陰性であるのに対象者のみが陽性であった11名中2名(18.2%)の小児は同居以外からの

表2 家族内外の陽性率

| 子の総数 | 陽性人数 | %   | 家族   | 陽性数 | 陽性率 (%) |
|------|------|-----|------|-----|---------|
| 139  | 11   | 7.9 | 同居   | 9   | 81.8    |
|      |      |     | 同居以外 | 2   | 18.2    |

\* :  $p < 0.05$   $\chi^2$ 検定

感染と思われる。

#### IV. 考 察

最近, 小児に対して *H. pylori* に関して疫学的に多くの研究報告がみられるようになったが<sup>7)-9)</sup>, 感染状況, 感染経路, 時期, 検査方法はまだ解決されていない部分が多い。

*H. pylori* の初感染時期は生後6か月に始まり<sup>10)</sup>, 治療しないかぎり慢性的に成人まで持続するといわれ, 大部分の持続感染者に好中球浸潤を伴う組織学的胃炎を引き起こしている。そして, 萎縮性胃炎や腸上皮化生などの粘膜病変が胃癌の原因ともいわれている。胃癌は *H. pylori* 陽性者に発生し, 陰性者の胃癌発生リスクは極めて低いことが判明されている<sup>6)</sup>。

わが国の *H. pylori* 感染者は6000万人といわれ, その中から30万人 (0.5%) の胃癌患者が発生しているといわれている。しかし, その感染経路はまだはっきりしていないが, 汚染された食物や水などによって経口感染するとみられている<sup>11)12)</sup>。

*H. pylori* 菌の有無については, 侵襲的検出法 (内視鏡検査, 培養法, ウレアーゼ活性, 組織診断法など) と非侵襲的検出法 (血清抗体法, <sup>13</sup>C-尿素呼吸試験など) などが用いられている。いずれも有用な検査法として評価されているが, 手技, 検査機器費用や被験者への身体的負担, 判定時間などの点から, それぞれの方法に問題が存在するのも事実である。そして, 小児に対しての検査法もまだ確立されていない。

一方, 本研究で使用した非侵襲的なイムノクロマト法による尿中抗 *H. pylori* 抗体測定キット (ラピラン) は特殊な検査機器や検査技術を必要とせず, また, 被験者に身体的な負担もかけず, 尿採取も簡単である。そして, ラピランは簡単な操作法であるため, 尿検査と同様 *H.*

*pylori* 感染の判定がその場でできる (約20分)。さらに, ラピランの優れた性能 (感度: 96.8%, 特異性: 91.4%, 一致率: 95.8%) が示され<sup>13)</sup>, これらの成績は市販の血清ELISAキットに比して同等以上 (成人の場合) である。ラピランは胃粘膜全体の *H. pylori* 感染診断が可能で精度が高いことにより, 子どもの診断法として利用できると思われるし, 一般の初診者に対してのスクリーニング検査として有用と考えられる。

*H. pylori* 感染経路の一つとして, 糞-口感染や口-口感染, 媒介感染, 医原性感染が想定されているが, 現在十分に解明されていない<sup>14)</sup>。中国で行われた疫学的調査では *H. pylori* 感染は出生から5歳までの生活環境が重要であると示唆されているが<sup>15)</sup>, 年齢層別感染, 感染経路について詳細に報告されていない。

今回は2~4歳までの年齢層別感染率と親子関係の感染状況について検討した。2~4歳までの子どもの尿中抗 *H. pylori* 抗体陽性率は平均7.9%であり, 年齢層別では浅香ら<sup>16)</sup>の研究では0~19歳までは年齢とともに増加傾向を示し<sup>18)</sup>, また豊田<sup>17)</sup>は年に1%の増加率で年齢依存性に示すという。しかし, 例数は少ないが本研究では年齢とともに増加傾向を示さなかったが, 山下, 奥田らの結果より少し高い値を示し, この結果は従来日本人は *H. pylori* 感染においては開発途上国並であるといわれてきたが, 小児では先進国レベルに達しつつあることを示す成績であった。

さらに, 子どもの感染経路を解明することは今後の予防対策上重要である。今回はまず家族内, 特に親子関係について検討した。139家族の両親の *H. pylori* 抗体陽性率は54.7% (平均年齢36.6歳) であり浅香らと一致した<sup>16)</sup>。

2~5歳までの小児での尿中抗 *H. pylori* 抗体陽性率は男女差はなかったが<sup>19)</sup>, 139家族では父親と母親との間での陽性率は母親より父親の方が約2倍高かった。しかし, 家族内感染経路を親子で検討すると, 両親が抗体陽性であれば陰性の両親よりも約10倍, 子どもに対して陽性率が高く, 親子の因果関係が感染の重要因子であると推測された。また, 家庭内では父親より母親の方が陽性率は低いが, 子どもに対しての陽性率は母親からの影響が高い。つまり, 幼児

期は父親よりも母親との接触が密であると考えられ、感染経路も父親よりも母親からの影響を多く受けたことにより、今村, Rothenbacherらと一致した<sup>20)21)</sup>。

さらに、結果(表2)に示したように小児の抗体陽性者は両親あるいはいずれかの親が陽性者(81.8%)であれば、両親とも陰性である家族(18.2%)よりも高いことがわかり、さらに追跡調査により祖父母、同胞からの影響が少ないことから、同居内では小児に対する感染経路も親子関係と考えた。しかし、同居の両親、祖父母、同胞とも抗体陰性であるのに18.2%の抗体陽性対象者の存在から同居以外からの感染経路も示唆された。今後、それらの検討には生活環境や生活歴に対して詳細な調査が必要である。さらに、親子間の感染経路を解明するためにはパルスフィールド法の遺伝子解析<sup>22)</sup>を行い、同一菌であることを証明すれば感染源を特定でき、感染経路を消滅することが可能であろう。また、同居内での感染源は親と考えられるので、早くスクリーニング検査を行い、陽性者は早く医師に相談することにより感染経路を断ち切ることができると思われる。

## V. ま と め

- 1) 非侵襲的な検査であるイムノクロマト法による尿中抗 *H. pylori* 抗体測定キット(ラピランH.ピロリ抗体)を用いて、父・母・子の3組揃った139家族(組)の尿中抗 *H. pylori* 抗体の有無を検討した。
- 2) 2~4歳までの小児全体139名中11名(7.9%)の陽性者を認め、例数が少ないが加齢とともに増加傾向はみられなかった。両親全体(平均年齢36.6歳)で139組中76組(54.7%)に両親あるいはいずれかの親に陽性を認めた。その内訳は父親のみ陽性を認めたのは139組中40組(28.8%)、母親のみ陽性を認めたのは139組中20組(14.4%)であった。しかし、139組中63組(45.3%)で両親とも陰性であった。
- 3) 同居内感染を親子で検討すると、両親が抗体陽性であれば、抗体陰性の両親よりも約10倍、子どもに対して陽性率が高く、親子間の感染が重要と考えられた。さらに、母親より

父親の方が陽性率が高いが、子どもに対しての陽性率は母親からの影響が高い。

- 4) 同居の両親、祖父母、同胞とも抗体陰性であるのに18.2%の抗体陽性対象者の存在から同居以外の感染経路も示唆され、その検討には生活環境や生活歴の詳細な調査が必要であると考えられた。

本研究は第49回日本小児保健学会(神戸)において発表した。

## 引用文献

- 1) 原澤 茂, 高橋信一編. ヘリコバクター・ピロリ—最新知見からの報告—. 医学ジャーナル 1996.
- 2) Dunn EB, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin. Microbiol Rev. 1997; 10: 720-741.
- 3) Nomura A, Stemmerman GN. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N.Engl.J.Med. 1991; 17: 1170-1171.
- 4) Loffeld RJLF, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Histopathology 1990; 17: 537-541.
- 5) Sipponen P, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. J.Clin. pathol. 1992; 45: 319-323.
- 6) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. The new England Journal of Medicine 2001; 345(11): 784-831.
- 7) Okuda M, Tanaka T, Nakamoto H, et al. *Helicobacter pylori* infection in childhood: *H.pylori* isolation rate in gastric juice in relation to positive serum antibody rates. J.Gastroenterol 1996; 31[suppl IX]: 6-8.
- 8) 奥田真珠美, 田中智之, 小池通夫, 他. 小児の *Helicobacter pylori* 抗体保有状況からみた初感染時期の検討, 小児感染免疫 1996; 8: 235-238.
- 9) 川上小夜子, 大胡恵美, 中里 豊, 他. 小児における *Helicobacter pylori* の血中抗体保有率と抗体価. 感染症学雑誌 1996; 70: 1193-1194.
- 10) 山下 孝. *Helicobacter pylori* 感染の基礎と臨床. [第3章感染経路と感染様式] 日本メディカルセ

ンター 1999 ; 97-103.

- 11) Klein PD, Grahan DY, Gaillour A, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991 ; 337 : 1503-1506.
- 12) Zhou ZF, Zhang YS, and Wang YM. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among Yi and Hannationalities in Yunxian County, Yunnan Province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1997 ; 18 : 18-21.
- 13) 播 賢吾, 赤松 優, 織田哲也, 他. 尿中抗 *H. pylori* 抗体検出キットの性能比較—生検組織診断を基準にして—, *医学と薬学* 2000 ; 43 (3) : 565-571.
- 14) 佐藤 公, 細田健司, 北原史明, 他. *H. pylori* の感染経路—とくに経内視鏡感染とその予防—, *消化器内視鏡* 1998 ; 10(8) : 949-956.
- 15) Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: indentification of early childhood as the critical period for acquisisiton. *J.Infect.Dis.* 1992 ; 166 : 149-153.
- 16) Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter Pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 760-766.
- 17) 豊田 茂. ヘリコバクター・ピロリ感染症. *小児科診療* 2001 ; 64(7) : 1045-1049.
- 18) 緒方卓郎. ヘリコバクター・ピロリ菌. *ブルーバックスB-1182*. 東京 : 講談社, 1997 : 1-175.
- 19) 深田高一. 小児の抗 *Helicobacter Pylori* 抗体保有率および家族内感染状況について. *小児保健研究* 2003 ; 62(2) : 227-231.
- 20) 今村重義, 光藤章二, 大野智之. 尿中 *Helicobacter Pylori* 抗体検出キットを用いた小児の抗 *Helicobacter pylori* 抗体保有率および家族内感染についての検討. *日本消化器学会雑誌* 2000 ; 97 (臨時増刊号) : 576.
- 21) Rothenbacher D., et al. *Helicobacter pylori* among preschool children and their parents : Evidence of parent-child transmission. *J.Infect.Dis.* 1999 ; 179 : 398-402.
- 22) Shimizu T, Oguchi S, Yamashiro Y, et al. *Helicobacter pylori* transmission between a boy with duodenal ulcer and father. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 1999 ; 18 : 655-656.