

学 位 論 文 要 旨

氏名 Muhammad Miftahussurur

論 文 題 目

Identification of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients in Surabaya, Indonesia, using five diagnostic tests.

要 旨

Background: The incidence of gastric cancer in Indonesia was reported to be relatively low among Asian countries. Although the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Indonesia has been investigated, it is controversial. In this study, we examined the prevalence of *H. pylori* infection in Indonesia using five different tests. Furthermore, we have first analyzed the virulence factors in Indonesian *H. pylori* strains.

Methods: We recruited a total of 78 patients (41 female and 37 male; mean age of 49.1± 12.4 years). The status of *H. pylori* infection was determined based on 5 different tests including culture, histology, immunohistochemistry, rapid urease test and urinary *H. pylori* antibody. Histological scores were evaluated according to the Update Sydney System and the Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) system. *H. pylori* virulence factors were examined by polymerase chain reaction and DNA sequencing.

Results: The prevalence of *H. pylori* infection in Indonesia was 11.5% (9/78). The OLGA system showed that 65.3% was Stages 0 and Stage I was found in 33.3% of the patients. Stage III and IV were not found. Activity and inflammation both in antrum and corpus were significantly higher in *H. pylori* positive patients than negative patients. There was no patient with intestinal metaplasia even in *H. pylori* positive patients. Among 5 isolated strains, *cagA* was found in 4 strains (3 East-Asian-type and 1 Western-type). All of *cagA*-positive strains showed *oipA* "on". The *vacA* analysis showed that 2 strains for s1m1, 2 strains for s1m2, and 1 strains for s1s2m2 genotypes. *iceA1* positive was found in 4 strains, and one showed double positive for *iceA1* and *iceA2*.




Conclusions: We confirmed both a low *H. pylori* infection rate and a low prevalence of precancerous lesions in Indonesian dyspeptic patients with dyspepsia in a Surabaya hospital, which may contribute to the low incidence of gastric cancer in Indonesia.

Discussion: The low *H. pylori* infection rate in Indonesia is a different trend compared to other developing countries. In general, environmental factors, such as poor living conditions, are associated with higher *H. pylori* infection rates. However, sanitary conditions including food hygiene and drinking water alone cannot explain the low *H. pylori* infection prevalence in Indonesia, because approximately 50% of the population in Indonesia still use basic environmental conditions for sanitation (UNICEF, <http://www.unicef.org/>). A low *H. pylori* infection rate was also reported in the neighbouring country of Malaysia. Similarly, the incidence of gastric cancer is also low in Malaysia. Host genetic factors might contribute to a reduced susceptibility to *H. pylori* infection, a possibility suggested in the ethnic Malaysian population. Other environmental factors such as the frequent use of 'budu' or local anchovy sauce, and 'pegaga' or *centenella asiatica* have also been reported to be associated with the low prevalence of *H. pylori* in Malaysia. Further studies of host and environmental factors in Indonesia are necessary to better elucidate reasons for the low *H. pylori* infection prevalence in Indonesia.

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 559 号	氏名	Muhammad Miftahussurur
審査委員会委員	主査氏名	小林 隆志	
	副査氏名	松浦 恵子	
	副査氏名	平松 和史	
論文題目 Identification of <i>Helicobacter pylori</i> infection in symptomatic patients in Surabaya, Indonesia, using five diagnostic tests. (インドネシアのスラバヤにおける患者に対する 5 つの診断試験を用いたヘリコバクター・ピロリ感染の同定)			
論文掲載雑誌名 Epidemiology and Infection			
論文要旨 インドネシアは、アジアの中で比較的胃癌の発症率が低いと報告されている。インドネシアにおけるヘリコバクター・ピロリ (<i>H. pylori</i>) 感染の調査研究は実施されているが、その結果については、意見が分かれている。本研究では、5 つの診断方法を用いて、インドネシアにおける <i>H. pylori</i> 感染の流行を調査した。さらに、インドネシアにおいて初めて <i>H. pylori</i> の病原性因子についても解析した。78 名の胃腸障害の患者 (男性: 37 名、女性: 41 名、平均年齢 49 ± 12.4 歳) について調査した。感染は培養法、組織鏡検法、免疫組織学的解析、迅速ウレアーゼ試験、尿中抗 <i>H. pylori</i> IgG 抗体検査の 5 つの方法で診断した。胃炎の病理診断は、シドニー分類と OLGA ステージングシステムを用いた。 <i>H. pylori</i> の病原性因子は PCR 法と DNA 配列によって判定した。スラバヤにおける <i>H. pylori</i> の感染率は、11.5% (78 例中 9 例) であった。OLGA ステージングシステムによる判定では、ステージ 0 が 65.3%、ステージ I が 33.3% であり、ステージ III およびステージ IV は認められなかった。 <i>H. pylori</i> 感染者は、非感染者に比べ、幽門洞や胃体部における炎症が活動性であり顕著に亢進していた。しかし、 <i>H. pylori</i> 感染者であっても腸上皮化生は認められなかった。分離された 5 つの <i>H. pylori</i> 菌の系統は、4 系統が <i>cagA</i> 陽性 (3 系統が東アジア型、1 系統が西欧型、全て <i>oipA</i> “on”) であった。 <i>vacA</i> は、2 系統が <i>s1m1</i> 型、2 系統が <i>s1m2</i> 型、1 系統が <i>s1s2m2</i> 型であった。4 系統が <i>iceA1</i> 陽性、1 系統が <i>iceA1</i> , <i>iceA2</i> 両陽性であった。今回の調査で、インドネシア・スラバヤの病院の胃腸障害患者は、 <i>H. pylori</i> 感染率および胃前癌状態の割合が低いことが明らかとなり、このことがインドネシアにおける胃癌発症率の低さにつながることを示唆された。インドネシアにおける <i>H. pylori</i> 感染率の低さは、他の開発途上国とは明らかに異なる傾向である。一般的に、環境要因として貧困層の多い環境では <i>H. pylori</i> 感染率が高くなる。マレーシアでもインドネシアと同様の低い感染率と胃癌発症率が報告されている。宿主の遺伝的要因が <i>H. pylori</i> 感染の感受性に影響している可能性が示唆される。また、マレーシアの固有の食分化が環境要因としても考えられる。今後のさらなる宿主要因と環境要因に関する研究が必要である。本研究において、開発途上国であるインドネシアで <i>H. pylori</i> 感染率が低いことが明らかになった点は、公衆衛生学的な観点だけでなく医科学全般に大変興味深く高く評価される。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判断した。			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 ①・論	第 559 号	氏名	Muhammad Miftahussurur
審査委員会委員	主査氏名	小林 隆志 	
	副査氏名	松浦 恵子 	
	副査氏名	平松 和史 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ インドネシア人は他の癌（胃癌以外の癌）にかかりにくいというデータはあるか。 ・ インドネシア国内での胃癌発症率に地域差はないのか。 ・ インドネシアでは普段どういうものを食べるのか。塩辛いものを食べるのか。また、budu や pegaga などのエスニック料理が <i>H. pylori</i> 感染に影響するのか。 ・ 炎症の病理像について詳細を説明しなさい。 ・ OipA の病原性の分子機構を説明しなさい。 ・ host 側の遺伝的要因は何だと考えるか。 ・ インドネシアでは <i>H. pylori</i> 感染の除菌をどのように行うのか。 ・ 今回の調査研究でスラブヤを選んだのはなぜか。 ・ <i>H. pylori</i> 培養検査を行うまでに -80℃ で生検材料を保存している。こうした方法だと解凍する際に菌が破壊され、検出感度が低下するのではないのか。 ・ 論文中の study population において、胃切除された 6 例が除外されている。この 6 例の胃切除の原因は何であるのか。胃癌ではないのか。 ・ Table 1 <i>H. pylori</i> の感染率は、年齢の上昇と共に通常は上昇するのではないのか。本論文中のデータでは年齢と感染率に相関はみられていない。この原因についてどのように考えているのか。 ・ Table 1 で 29 歳以下のグループの <i>H. pylori</i> 感染率がどの診断方法でも 0% だったのは、単に例数が少なかったためなのか、それとも何か別の原因が考えられるのか？ ・ Table 2 において、<i>H. pylori</i> 陰性患者でもある程度は炎症と萎縮が見られている。また OLIGO score は、<i>H. pylori</i> 陰性と陽性とで差がない。これはなぜか。 ・ 炎症 (OLIGO score) と virulent factor に相関は認められたか。 ・ これからどのようにこの所見を生かしていきたいか ・ 今後、どのように研究を展開する予定か。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は 2 本線で抹消すること。