

研究課題名：ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済評価に関する研究

課題番号：H22-がん臨床-一般-010

研究代表者：北海道大学病院光学医療診療部診療教授 加藤 元嗣

1. 本年度の研究成果

経済評価の基となるデータ集積が順調に進み、現在のわが国での小児・成人の性・年齢別ピロリ菌(Hp)感染率、胃粘膜萎縮分布、除菌後胃癌発生率などが明らかとなり、これらの成績を用いて小児・成人における Hp 除菌による胃癌予防の経済評価を実施した。

(1) 小児期における感染防止策の経済評価

兵庫県篠山市の 0-12 歳小児を対象とした便中抗原による研究から、世帯の第 1 子出生前に、家族の Hp 陽性率が 0 になっていれば、子への感染はほとんどなくなり、小児同士での感染が稀であるので、中学生や高校生になるまで待っても感染が広がる可能性がきわめて低いと結論できた。これに基づいて、全国レベルで第 1 子出生前に、その世帯の Hp 陽性者すべてを除菌する施策を考え、除菌に要する費用と、除菌によって減少する胃癌罹患によって支出せずに済む胃癌治療費の比較による経済評価を行った。

・分析で用いた前提

1)H22 年の第 1 子出産時の女性の年齢分布で女性が第 1 子を出産するとした。2)女性の世帯構成は、H22 年国勢調査における夫のいる世帯構成に①の年齢分布を当てはめて推定した。3)対策なしの場合と対策を実施した場合に、小児期に持続感染を獲得してしまう頻度の差を 3%、5%、8%の 3 つの場合とし、5 歳以後の感染はないものとした。4)加藤班で実施した最新の Hp 陽性率調査の結果を、75 歳未満の陽性率とした。5)H22 年(2010 年)の国勢調査の結果、2011 年の人口動態のデータ、1975 年(Hp 感染が飽和状態であったと考えられる時代)の胃癌罹患率のデータを使用した。6)生命曲線を 5 歳階級のデータに基づいて描いて、各年代の推計人口とした。7)Hp 感染検査を管理費を含めて 1000 円/人、2 次除菌も考えて除菌費用を 14000 円/人とした。8)世帯員の胃癌予防効果は、15-39 歳で除菌の場合に胃癌リスクが 4 分の 1 に、40-59 歳で除菌の場合 3 分の 1 に、60-74 歳で除菌の場合 2 分の 1 になるものとした (Fukase K et al. Lancet 2008 より効果をやや低めに仮定)。以上のデータ、仮定に基づき、全国の出産前世帯の Hp 陽性率を 0 とする、世帯員を対象とした test and treat を行ったとして、世帯員の胃癌罹患減少効果、出生児の胃癌罹患減少効果を、人数で算出し、対策に要する費用と、胃癌罹患減少数を算出した。そして 1 人あたりの胃癌治療費がいくら以下であれば、cost-effective であるかを検討した。

・分析結果

全国レベルに必要な費用は¥3,762,192,459 (1,071,128 人の検査、192,219 人の除菌)であった。胃癌減少効果は、この施策を実施しなかった場合の小児の 5 歳頃の陽性率が 3%、5%、8%の時に (施策時には陽性率を 0%にできるので、対策なしの陽性率にほぼ等しい)、小児と世帯の成人(未成年の父母などを含む)の胃癌予防効果は 6,079 人、8,169 人、11,260 人であった。この結果、1 人の胃癌を予防するのに必要な費用は、¥618,883、¥460,545、¥334,1201であり、浅香の推定 (日消誌 2010;107:359-364) をもとに、平均罹病期間 2 年とした 1 人あたり平均の¥1,425,532(下表)よりかなり低くなるので、費用に見合った十分な効果があると結論できる。なお、今回は中学生時の除菌の評価は行っていない。中学生時の除菌での胃癌発生抑制効果のデータがないためである。現在、長野県、兵庫県、北海道で中学生の Hp 陽性率と血清 pepsinogen 法による萎縮程度の調査を実施中である。

治療方法	年間対象者数	医療費 1 人	医療費計	1 人あたり
ESD	22,766	¥180,000	¥4,097,872,340	
外科手術	52,362	¥1,520,000	¥79,589,787,234	
外科手術+化学療法	15,936	¥2,920,000	¥46,533,617,021	
化学療法	15,936	¥1,400,000	¥22,310,638,298	
計	107,000		¥152,531,914,894	¥1,425,532

(2) 成人におけるピロリ菌除菌の胃癌予防の経済評価

15-74 歳の 5 歳階級ごとに以下の前提により、2010 年人口の 20%を対象に除菌を行った場合の費用と期待医療費削減効果を計算した。

・分析で用いた前提

1-4)は(1)の 4-7)と同じ 5)1 人あたり胃癌治療費を¥1,425,532 とした (小児と計算同じ)。6)胃癌予防効果は、予防率 1(期待効果 1) : 胃癌発生 15-39 歳除菌で 4 分の 1、40-59 歳で 3 分の 1、60-74 歳で 2 分の 1、予防率 2(期待効果 2):15-19 歳で 20 分の 1、70-74 歳で 2 分の 1 として、その間を 1 次式で年齢とともに効果が下がるようにした。Fukase K et al. Lancet 2008 より効果をやや低めに仮定している。以上のデータを用い、除菌年齢後 90 歳までの累積胃癌罹患数を 1975 年の胃がん罹患率に基づいて計算し、予防率とのかけ算で、期待胃癌減少数を計算、1 人あたり治療費をかけて、期待医療費減少効果とした。

・分析結果

結果は下記の表に示した。Hp 陽性率の低い 20 歳未満で、予防率を 4 分の 1 としたところと、高齢側で費用が効果を上回った。救命による経済損失回避は計算に入れていない。このため、実際の経済効果はこの表より大きくなると考えられる。だが、若年者の方で除菌効果が大きいことは明らかである。

表 年代ごとの除菌の効果と費用の比較

除菌年齢	Hp 陽性率	推定胃がん罹患	予防率 1*	予防率 2	期待効果 1	期待効果 2	検査対象	除菌対象	費用
15-19 歳	8.3%	2078	75%	95%	¥2,182,342,831	¥2,764,300,919	12126 ×100	10012 5	¥2,614,347,284
20-24 歳	10.6%	2817	75%	91%	¥3,011,792,733	¥3,650,657,858	12852 ×100	13589 2	¥3,187,682,030
25-29 歳	14.0%	4230	75%	87%	¥4,441,217,542	¥5,141,045,761	14588 ×100	20433 7	¥4,319,521,741
30-34 歳	18.6%	6384	75%	83%	¥6,703,407,944	¥7,394,062,096	16682 ×100	30958 4	¥6,002,374,651
35-39 歳	22.9%	9177	75%	79%	¥9,635,463,350	¥10,102,637,331	19572 ×100	44850 7	¥8,236,296,739
40-44 歳	27.1%	9529	67%	75%	¥8,937,738,676	¥9,944,295,406	17482 ×100	47342 2	¥8,376,113,018
45-49 歳	32.7%	10296	67%	70%	¥9,657,335,165	¥10,155,271,035	16066 ×100	52571 6	¥8,966,630,355
50-54 歳	39.8%	11422	67%	66%	¥10,713,948,739	¥10,612,188,032	15290 ×100	60916 8	¥10,057,355,382

55-59 歳	44.0%	13376	67%	62%	¥12,547,0 98,332	¥11,661,82 1,381	17326 ×100	76236 9	¥12,405,7 62,888
60-64 歳	45.2%	14165	50%	58%	¥9,915,71 1,165	¥11,538,28 2,083	20074 ×100	90741 9	¥14,711,2 71,637
65-69 歳	45.9%	9743	50%	54%	¥6,820,12 0,924	¥7,378,130 ,817	16420 ×100	75395 3	¥12,197,3 45,023
70-74 歳	46.1%	6063	50%	50%	¥4,244,17 5,187	¥4,244,175 ,187	13928 ×100	64264 6	¥10,389,8 40,854

2. 前年度までの研究成果

(1) 倫理委員会の承認を取得後、全国の14施設から、一般健診や胃検診者21,688名のデータ提供がされた。成人での出生年代別Hp感染率とpepsinogen法陽性率は、1930年代で46.3%、35.9%、1940年代で45.8%30.2%、1950年代で43.4%、23.1%、1960年代で29.2%、11.7%、1970年代で20.8%、8.4%、1980年代で11.7%、4.4%であった。

(2) 兵庫県篠山市の0-12歳の小児を対象とした便中抗原による研究(H22年689人、H23年835人)で、小児のHp感染陽性率は、高いところでも5%を越えなかった。同胞が検査を受けた46家族のうち、複数の同胞が陽性だったのは1家族だけで、同胞間感染は希であった。1年間隔で2回検査を受けた小児でH22年陰性の431人は全員H23年陰性で、1年間で新たな感染はなかった。陰性発端児の父か母の陽性率は7/105(6.7%)、陽性発端児では22/64(34.4%)と有意に陽性発端児の両親の陽性率が高かった。幼児期の感染ルート解明のために糞便材料からH. pylori遺伝子タイピングの方法を開発し、発端児と家族に陽性者がいる家族を調べ、母と父と同一株なことから、家族内感染が主であった。

(3)全国にアンケート調査を行い、除菌後6225症例(平均56.1才、観察期間3.9年)を解析して、初発癌と異時癌の除菌後の発生率は1.6%、10.1%で、初発胃癌発生率は胃潰瘍で最も高く2.4%であった。424例の除菌後胃癌の解析で、除菌成功後10年目以降も発見され、萎縮軽度例では胃角から前庭部の境界不明瞭な癌が多かった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

Hp除菌による胃癌予防についての信頼性の高い経済評価が得られ、(1)出産前世帯の感染率を0にする施策が十分な費用対効果をもつこと、(2)50歳以下にはtest and treatが適切で、高齢者では胃癌リスクに応じた除菌後のX線もしくは内視鏡による経過観察が必要であることが明らかとなった。(1)については、施策の実務的な検討を経て、全国レベルでの実施に結びつけるべきである。(2)については、除菌と経過観察を含めたシステムの胃がん死防止策の構築を図る必要がある。

4. 倫理面への配慮

便や血清検体の場合は、本人もしくは代諾者の書面による承認を得ている。既存データの場合は、個人が特定できる情報を外して分析し、データ提供施設で匿名化でのデータ使用を周知している。これらは、研究者が所属する機関の倫理委員会の承認を得ている。

5. 発表論文

1) Ono S, Kato M, Suzuki M, Ishigaki S, Takahashi M, Haneda M, Mabe K, Shimizu Y. 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. 86, 59-65, 2012

2) Kato M, Asaka M. Recent Development of Gastric Cancer Prevention. Jpn J ClinOncol. 42,987-94, 2012

3) Haneda M, Kato M, Ishigaki S, Suzuki M, Takahashi M, Nakagawa M, Ono S, Mori Y, Mabe K, Nakagawa S, Kudo T, Shimizu Y, Asaka M. The identification for high risk group of gastric cancer using serum pepsinogen after successful eradication of Helicobacter pylori. J GastroenterolHepatol., 2012. in press

4) Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Yagyu K, Lin Y, Fukuda Y, Kikuchi S, Kamiya S. Multi locus sequence typing for the analysis of intra-familial transmission of Helicobacter pylori by using fecal specimens. Journal Med Microbiol. Submitting

5) Kato M, Kikuchi S, Asaka M Long-term follow-up study about preventive effect of H. pylori eradication for the incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of primary early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. JAMA Submitting

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	④ 所属研究機関における職名
加藤元嗣	総括・検体収集	北海道大学・北海道大学病院 (光学医療診療部)	部長・准教授
濃沼信夫	集計解析 経済分析	東北大学・大学院医学系研究科 (医療管理学)	教授
菊地正悟	集計解析	愛知医科大学・医学部 (公衆衛生学講座)	教授
浅香正博	経済分析におけるデータ提供	北海道大学・大学院医学研究科 (がん予防内科学)	教授
神谷茂	検体測定 データ評価	杏林大学・医学部 (感染症学教室)	教授
奥田真珠美	検体収集	兵庫医科大学・医学部(地域医療学)	准教授
一瀬 雅夫	経済分析におけるデータ提供 検体収集	和歌山県立医科大学・医学部 (消化科)	教授