

研究課題：胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ

成人および中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成

課題番号：H26-がん政策—一般—019

研究代表者：北海道大学病院 准教授 加藤 元嗣

1. 本年度の研究成果

成人および中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成が目的であり、そのためのパイロット試験の実施、アンケート調査などからエビデンスの構築が行われた。

1) 胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

成人の胃がん予防には、除菌治療と画像検査による胃がんスクリーニングが重要である。血清H. pylori(Hp)抗体とpepsinogen(PG)値による胃がんリスク分類を入口として、除菌治療と定期的な胃がんスクリーニングを組み合わせた胃がん予防システムの構築が必要である。

胃がんリスク分類A群中のHp感染・既感染群(偽A群)が問題となっており、内視鏡検査所見から基準値を検討した。内視鏡所見を至適基準として、偽A群を減らすため、Hp抗体価、PG値で調整した。A群のうち、Hp未感染は170例(55.6%)で、136例(44.4%)は偽A群であった。Hp抗体価3~9.9をHp感染・既感染と判定することで、偽A群割合を8%に減らせた。

地域がん登録とのデータリンケージによるABC分類の精度評価については、高崎市、徳島県総合健診センター、広島大学、社会保険滋賀病院の検診部門で、2005年以降にHp抗体検査とPG検査を受けた人と地域がん登録データとの照合により、胃がん発生の把握を予定している。群馬、徳島、広島ではデータ管理元にデータ利用許可を申請中である。群馬では許可の目処が立っているが、他では様々な理由で許可が下りていないが、2016年1月の「がん登録等の推進に関する法律」施行後は期待できる。一方、データ提供の際の対象者同意の問題があり、同意代替措置に罹る指針の検討から研究デザインの微調整が必要となる。

2) 画像を用いた胃がんリスク分類の検討

胃 X 線検査で胃がんリスク評価は可能であり、その普及には客観的な診断基準と自動診断法(CAD)の開発が必須である。新たなエビデンスをもとに胃 X 線検診に背景胃粘膜診断を組み込む胃がん予防アルゴリズムを見直した。胃 X 線検診で胃粘膜萎縮やひだ腫大を認めた人は30.1%と19.5%で、3年後に有意に胃がん発生率が高かった。胃 X 線検査での慢性胃炎の有所見者を内視鏡検査に誘導するアルゴリズムでは、要精査と同等に医療に誘導するか翌年の内視鏡検診対象者にする。胃がんリスク検診のアルゴリズムでは、抗体価3.0U/mL未満のA1群と3.0-9.9U/mLのA2群にはX線的に慢性胃炎所見のある偽A群が5.3%と69.2%含まれた。A群の人には一度は画像検査が必要である。一方、自動診断法(CAD)の臨床応用が進んでいる。

3) Hp感染小児の除菌時期の検討

既感染小児対策として中高生に学校検尿に準じてHp検査と除菌を行う施策を推進する。

中学・高校生へのピロリ菌検査と除菌治療の取り組みについて、全国の自治体1,912にアンケート調査を行った。962件(50.3%)の返信による中間解析では、施行が13件(1.4%)、予定が10件(1.0%)であった。実施対象者は中学2年生が最多で、高校生の対象はなかった。

スクリーニング検査の精度および適切な除菌レジメンの検討を行った。一次検査は侵襲性が低い尿検査を用いる。中高生745例に尿中抗体検査と尿素呼気試験を同時測定した。感度100%(44/44)、特異度96.6%(677/701)、陽性反応適中度64.7%(44/68)、陰性反応適中度100%(677/677)であった。未成年者に対する除菌治療のRCTを行い、1次除菌レジメと2次除菌レジメ

の除菌率は 60.5%(26/43)、98.3%(57/58)と有意に後者が高く副作用は両者で差が無かった。

中高生での耐性菌率が除菌に影響するので、糞便 DNA を材料として検討した。糞便 DNA を用いた CAM 耐性関連遺伝子変異の検出は、菌株 DNA を使った検出と比べて一致率は多少低い、薬剤感受性試験と 75%の一致率を示した。分離菌株 51 株中 CAM 耐性菌は 16 株(31.4%)の保有率で、除菌の成否に大きく影響した。

北海道の 18 市町などの実績を踏まえ、中学生のピロリ菌検査の実施手順や留意点をまとめた。
①関係機関を含めた実施体勢の整備：関係部署、医師会への説明と役割分担、予算化の目処②実施への詰め：保護者・住民への周知、検査機関の選定、問い合わせ対応体制の整備、③④⑤の実施方法の決定③ 1 次検査：保護者への通知と容器の配布・収集④通知：検査結果の判定・通知⑤2 次検査以後：2 次検査の検査法と実施場所、陽性者の除菌と経過観察、副作用への対処(医療費・保険加入を含む)という手順となる。拒否の機会を与える必要がある(保護者への文書)。1 次は尿中抗体検査、2 次は便中抗原検査か尿素呼気試験で問題はない。検査の偽陰性対策として、有症状者には消化器科受診を説明する。陽性者は除菌後もリストを作成して 40 歳前後で内視鏡を受ける必要がある。学会での討論で、経過観察に問題が多いことが浮き彫りになった。

4) 小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成

現在のわが国での Hp 感染はほとんどが家族内感染であり、次世代への完全防止は家族内対策が重要である。世帯の第一子出産前に、世帯全員のピロリ菌を除菌することが基本である。北海道福島町、兵庫県篠山市でのパイロット試験の結果を踏まえて、自治体レベルでの対応策をまとめた。対象：これから出産が予定される高校生以上 40 歳未満の男女(検査済みの人は除く)、手順：1)対象者に本事業でピロリ菌の検査と除菌を行っている情報を流し検査を勧める。(自治体広報紙、自治体ホームページ、婚姻届時のチラシ、成人式案内でのチラシ、母子手帳交付時での案内など)。2)検査容器などは保健センターで説明の上、対象人数分を渡す。(尿検査容器、結果通知票、尿の採取・提出方法) 3)検体回収は月 1-2 回、保健センターか自治体の出先で行う。4)結果は、除菌治療についての案内を含めて個人宛に郵送で通知する。

5) 胃癌予防効果の評価

厚労省の匿名化電子レセプトを収集した National Database(NDB)を用いて、ピロリ菌除菌、胃がんに対する治療行為を抽出して、これまで分からなかった全国の実数に近い除菌治療数、胃がん患者数、治療行為別患者数を明らかにして、Hp 除菌による胃がん予防効果や胃がんに係る総医療費の低下を評価する道筋をつける。2013年10月のレセプト情報等の提供に関する申出書(申出者：加藤元嗣)の承認済みで、短期的にはHp感染胃炎への保険適用拡大による除菌治療数の変化、除菌前に義務化された内視鏡検査による胃がん発見数の変化を評価する。

北海道の国民健康保険並びに後期高齢者医療制度の電子レセプトを平成 21 年度診療分から集積しているデータベースを活用して、北海道におけるピロリ菌除菌の状況をモニタリングした。平成 25 年 2 月の保険適応拡大を受け、尿素呼気試験の検査数並びに Hp 除菌数は 3 倍程度の伸びを示している。またそれを手掛ける医療機関数も 1.6 倍になっている。一方で、胃・十二指腸内視鏡検査の総数は著しい変化はない。一次除菌のレジメは、保険適応拡大前後はパックス製剤の使用が主流であったが、平成 27 年 2 月以降、新薬であるボノプラザンを使用するものに急速に移行していることが明らかとなった。

2. 前年度までの研究成果

1) 胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

上記の協力機関で実施された検診と地域がん登録胃がん罹患データのレコードリンケージを行うため、がん登録データ使用の手続を進めた。リスク分類の A 群に含まれる偽 A 群(Hp 感染群)を判別するため、PG 値を測定した病院受診者(1649 例)を対象に、判別関数で真 A 群と偽 A 群に分類して胃粘膜萎縮評価を行った。判別関数で真 A 群 78.9%, 偽 A 群 89.2%が正しく判別された。

2) 画像を用いた胃がんリスク分類の検討

X 線造影の背景粘膜リスク評価に有用な客観的項目を明らかにするため、リスク分類を自動判定可能な装置を用いて検診者を対象に前向き検討を行った。

3) Hp 感染小児の除菌時期の検討

10 箇所自治体で、医療従事者、住民、行政を対象の説明会後に本事業を実施した。中高生の感染率は 4.3-11.9%であった。尿素呼気試験を対照として中学生、高校生における尿中抗体検査の精度を検討した。741 例の検討で偽陰性はなく、偽陽性は 37%に認めた。中学生、高校生に対する除菌治療の成績、副作用などについて日本ヘリコバクター学会でのレジストリーシステムを開発した。

4) 小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成

篠山市、北海道福島町で行政や医師会の協力で本事業を実施した。この実績を基に実施方針や予算の計上を行い、参加の自治体を募る。福島町では 20-39 歳の 636 人を対象とすると 150 万円、篠山市では 5 年計画でこの年代と同居家族を除菌するとして初年度 500 万円が必要となる。

5) 胃癌予防効果の評価

厚労省の NDB を用いて、除菌治療、胃がんに対する内視鏡的治療、外科切除、化学療法の医療行為の実数集計のために、漏れが少なく臨床実態に最も近い適切な抽出の方法を検討している。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

わが国の胃がん検診の対象者は、胃がん高リスク者と低リスク者が混在する。両者を分けて効率的な検診対策として、血清 Hp 抗体と PG 値による胃がんリスク分類が行われているが、十分な標本数による精度評価はされていない。地域がん登録データの活用で、実現可能な最大のデータセットを作成して、リスク分類を再評価することで、胃がん対策の方向性を示すことができる。X 線造影による胃がんリスク分類は、血清検査の弱点を補う方法で、精度と実用性が確認できれば直ちに実地応用できる。また、自動解析の開発は、読影者不足の対策となる。わが国の Hp 株は病原性が強いこともあり、無症候性 Hp 感染者でも除菌が重要である。胃がんをはじめとした Hp 関連疾患の予防の上で、中高生への除菌治療は対策上きわめて重要である。この時期における除菌が医療費抑制に大きく貢献することもこれまでの研究で明らかである。小児への感染防止は、Hp 感染を防止される小児だけでなく、除菌を受けた成人の将来の胃がんリスクを軽減するもので、経済性は確認されている。実施に向けた具体的方法を詰めていく。これまで、胃がん患者数や胃がんに対する治療別数は不明であったが、保険局の世界に類をみない緻密な情報源である NDB を用いて、Hp 診療の実態が明らかとなり、年次推移の検討から胃がん予防の評価が初めて可能となる。以上の成果を基に、日本ヘリコバクター学会の新規ガイドラインおよび日本消化器病学会 H. pylori 診断治療委員会の報告が作成および改訂がなされる。

4. 倫理面への配慮

研究の遂行上、個人データを使用する場合、連結可能匿名化したデータを研究に使用して個人が特定できる医療情報の流出を防ぐ。また、ホームページへの研究実施、その方法と拒否の機会を明記し、書面による本人(未成年者では保護者)の同意を得た上で、倫理委員会の承認を

得て研究を進める。NDBはすでに匿名化されているが、さらに医療機関番号、保険者番号、個人識別用ハッシュ値、NDB管理用通番の匿名化などで個人情報の保護に努める。

5. 発表論文

1. Okuda M, Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Kamiya S, Fukuda Y, Kikuchi S. Low prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in children: a population-based study in Japan. *Helicobacter*. 2015 Apr;20(2):133-8.
2. Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Takahashi M, Fujiwara S, Zaman C, Kamiya S. Analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families. *J Med Microbiol*. 64:67-73, 2015
3. Kitamura Y, Yoshihara M, Ito M, Boda T, Matsuo T, Kotachi T, Tanaka S, Chayama K. :Diagnosis of *Helicobacter pylori*-induced gastritis by serum pepsinogen levels. *J Gastroenterol Hepatol*.30(10):1473-7.
4. Hiyama T, Quach DT, Le QD, Ho LX, Vu NH, Shimamoto F, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Uemura N, Chayama K. :Rate of unintended *Helicobacter pylori* eradication in the Vietnamese. *Helicobacter*. 20(2):156-7. 2015.
5. Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, Manabe N, Matsumoto H, Kusunoki H, Hata J, Yoshihara M, Sumii K, Akiyama T, Tanaka S, Shiotani A, Graham DY. : Time Trends in *Helicobacter pylori* Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan. *Helicobacter*. 20(3):192-8. 2015.

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・データ収集 予防効果の評価	北海道大学病院(光学医療診療部) 消化器学	准教授
菊池 正悟	集計解析	愛知医科大学医学部(公衆衛生学講座) 疫学	教授
神谷 茂	検体測定・データの 評価	杏林大学医学部(感染症学教室) 感染症学	教授
奥田真珠美	検体・データ収集	兵庫医科大学医学部(地域医療学) 小児科学	臨床教授
伊藤 秀美	地域がん登録データの 解析	愛知県がんセンター研究所(疫学・予防部) 内科学	室長
藤森 研司	NDBの解析	東北大学大学院医学研究科(社会医学講座 ・医療管理学講座) 放射線医学	教授
吉原 正治	データ収集	広島大学(保健管理センター) 消化器内科学	教授
井上 和彦	データ収集	川崎医科大学(総合臨床医学) 消化器内科学	教授
中島 滋美	X線自動解析・データ 収集	滋賀医科大学(消化器内科) 消化器内科学	非常勤講師
間部 克裕	X線自動解析・データ 収集	北海道大学大学院医学研究科(がん予防内 科学講座) 消化器内科学	特任講師