

研究課題名：胃がん予防のためのピロリ菌既感染者対策と感染防止に関する研究

課題番号：H25-がん臨床-一般-005

研究代表者：北海道大学病院光学医療診療部 部長・准教授 加藤 元嗣

1. 本年度の研究成果

本研究の特徴上、データ集積にある程度時間を要するものである。研究開始から半年あまりで複数の研究がスタートしており、順調にデータ収集が進んでいる。しかし、まだ最終的な結果が得られていない段階なので、データ収集の状況を報告する

1) 胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

成人の胃がん予防では、除菌と画像検査による定期検査が重要である。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、除菌と定期検査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。ABC 分類での基準値の再検討が指摘されている。そこで、各機関の血清 Hp 抗体、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージさせて、検査値とその後 3-7 年間の胃がん罹患の有無のデータセットを作成する。このデータセットから最適の基準値をと胃がんリスク分類の精度評価を行う。

愛知医大倫理委員会で研究計画が承認(2013 年 9 月)にされ、群馬県高崎市 (2006 年度以降年間約 7000 件)、山形県鶴岡地区医師会 (2009 年以降年間約 1700 件)、滋賀県社会保険滋賀病院 (2008 年以降年間約 1000 件) からのデータ提供が進んでいる。また、地域がん登録のネットワークから、該当する県の地域がん登録データの使用の手続きを進めている。他の地区に多数の血液データがあれば、地域がん登録が利用を依頼をする予定である。

2) 画像を用いた胃がんリスク分類の検討

胃 X 線造影で胃がんリスク分類(Hp 感染)は可能である。その普及には客観的な診断基準と自動診断法の開発が必須である。統計学的機械学習法の解析手法を用いた自動診断装置およびソフトは北大情報科学研究科メディアネットワーク専攻情報メディア学(長谷山美紀教授)で開発がされ、前向きに自動診断装置の有用性を検討する段階にある。

社会保険滋賀病院倫理委員会で研究計画が承認(2013 年 11 月)された。同病院健康管理センターで 2004 年度以後に Hp 抗体検査と便中 Hp 抗原検査の組み合わせなどにより Hp 感染の診断のなされた受診者でを対象に、胃 X 線画像を自動解析して Hp 感染診断の精度と実用性を検証する。

3) 小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成

わが国の感染経路は、家族内の人→人感染がほとんどで、小児同士の感染は稀なことが前研究班の成績から明らかになった。このため、家族内感染をブロックすれば小児への感染は、ほとんど防ぐことができる。家族内感染ブロックの具体案を策定した。最終的にはこの対策を国や地方自治体を実施することにより、わが国から Hp 感染の根絶を図る。小児への感染防止策は次である。1. 世帯の第 1 子出産前に、世帯全員のピロリ菌感染をなくす(陽性者の除菌) 1-1. 母親は第 1 子妊娠より前に 1-2. 他の家族は第 1 子出生前に検査して陽性なら除菌 2. 中学 1 年生を対象に検査を行い、陽性者は体力が充実した早い時期に除菌する。現在まで、兵庫県篠山市(保健センター、戸籍係、地区医師会理事)、北海道福島町(町長、保健センター、地区医師)と検討会を行って次の具体案を作成した。

小児への感染防止策 1・検査方法：尿検査、・対象：a)これから出産が予想される世帯内の

高校生年齢以上の人(既に検査済みの人を除く) b)高校生年齢以上 40 歳未満の男女、・手順：1)対象者に本事業で検査と除菌を行っていることを知らせる情報を流す。①自治体の広報紙、②自治体のホームページ、③婚姻届け時にチラシ、④成人式の案内にチラシ、⑤妊娠届(母子手帳交付)時に、直接 1-2 の対象者の検査を勧める。2)検査容器などの配付、⑥保健センターで説明の上、対象人数分の検査容器などを渡す。配布物：ア)尿検査用容器、イ)同容器と同じ番号を振った結果通知票、ウ)尿の採取方法、提出方法と除菌治療の受け方の説明書、⑦検体の回収は、月 1-2 回の日時を決めて保健センターか自治体の出先で行う、⑧結果は、結果通知票に書いてもらった宛先(個人)にイ) を郵送する方法で実施。

小児への感染防止策 2・検査方法：尿検査、・対象：a)中学 1 年生、・手順：1)現在実施中の尿検査と同様の方法で尿を提出してもらい、2)検査容器などの配付、①学校で説明の上、下記のことを配付する、配布物：ア)尿検査用容器、イ)同容器と同じ番号を振った結果通知票、ウ)尿の採取方法、提出方法と除菌治療の受け方の説明書、②検体の回収は学校で行う、③結果は、結果通知票に書いてもらった宛先(個人)にイ) を郵送する。3)除菌：⑨陽性者の結果通知票には、除菌の勧めと除菌実施医療機関の一覧を添付する。地元医師会の協力を得て、感染の確定診断(便中抗原か内視鏡的診断)→除菌→除菌確認検査を実施する。2 次除菌では除菌→除菌確認検査を行う。⑩除菌の費用負担、内視鏡検査希望者は保険診療扱いとし、窓口支払い分を事業が負担する。内視鏡非希望者は、保険外診療として検査代と除菌費用を事業が負担する。

以上の感染防止策について、兵庫県篠山市の小中学校の保護者(約 3400 人)、教職員(約 250 人)、小学校 6 年生・中学校 1,2,3 年生(約 1500 人)を対象に、ピロリ菌除菌に治療に対する意識調査(本人や子供の胃がんリスクを下げるために検査を受けるかを中心に聞く)を実施する。篠山市、福島町では、感染防止対策 1 を 26 年度から試験導入する予定である。感染防止対策 2 の中学生の検査と除菌は、福島町、稚内市、陸前高田市ではすでに実施されている。篠山市では 26 年度に市の事業として実施する。

4) Hp 感染小児の除菌時期の検討

小児の感染防止対策を行う際には、除菌治療の適切な時期の検討が必要である。小児において慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、鉄欠乏性貧血などの原因となる。ピロリ菌除菌治療に関連する薬剤の添付文書では、成人の用法・用量が明記されているが、「小児等への投与：小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験が少ない)」と記載され、オフラベルであるが、“小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断，治療，および管理指針”に基づいて小児に対する除菌治療が行なわれている。しかし、日本において小児における安全性と有効性を大規模で調査した報告はない。そこで、小児・青年(18 歳以下)におけるピロリ菌除菌治療の安全性と有効性の確立が急務で、全国の小児科専門医研修施設の小児科、小児栄養消化器肝臓学会学会員の合計 1,097 件に対してアンケートによる後ろ向き症例調査を行なった。中間解析では、症例なしは 253 施設、症例ありは 51 施設で 111 症例の解析を行なった。年齢は 1~17 歳(平均 10.7±3.8 歳)、男児 68 例、女児 43 例であった。除菌を行なった原疾患(複数回答)はヘリコバクター・ピロリ胃炎 36 例(32.4%)、胃潰瘍 11 例(9.9%)、十二指腸潰瘍 29 例(26.1%)、鉄欠乏性貧血 40 例(36.0%)、慢性血小板減少性紫斑病 (16.2%)、胃 MALT リンパ腫 1 例(0.9%)、その他 9 例(8.1%) で鉄欠乏性貧血が最も多かった。一次除菌の成功率は 79.3%(88/111)であった。副作用は 7 例に認め、軟便 2 例、軽症下痢 3 例、投与中の発疹 1 例、頭痛 1 例であった。

5) 胃がん予防効果の評価

厚生労働省の匿名化電子レセプトを収集した National Database(NDB)を用いて、ピロリ菌除菌治療、胃癌に対する医療行為を抽出して、これまで明らかになっていなかった全国の実数に近い除菌数、胃癌患者数、医療行為別胃癌患者数を明らかにして、Hp 除菌による胃癌抑制効果を正確に評価できる。短期的には本年2月のHp感染胃炎への適用拡大による除菌治療の増加、治療前に義務化された内視鏡検査に伴う胃癌発見数の増加などの変化が評価できる。2013年7月に提出したレセプト情報等の提供に関する申出書(申出者:加藤元嗣)が10月21日付で厚労省保険局にて承諾がなされた。間もなくレセプトデータの利用が可能となる。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

胃がん検診の対象者は、胃がんの高リスク(Hp感染)者と低リスク(未感染)者が混在する状況である。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適している。地域がん登録データを活用することで信頼性の高い評価方法ができ、今後の胃がん対策の方向性を決める上で重要である。また、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。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。また、除菌適齢の年齢を明らかにすることは、今後の胃がん予防対策にきわめて重要である。緻密な情報源であるNDBを用いることで、実臨床での胃がん予防の正確な評価が初めて可能となる。

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後の記号番号だけがつい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、内容によっては書面による本人(未成年では保護者)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. Kato M, Terao S, Adachi K, Nakajima S, Ando T, Yoshida N, Uedo N, Murakami K, Ohara S, Ito M, Uemura N, Shimbo T, Watanabe H, Kato T, Ida K, Study Group for Establishing Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. Changes in Endoscopic Findings of Gastritis after Cure of H. pylori Infection: Multicenter Prospective Trial. Dig Endosc: 2013; 25: 264-273
2. Murakami K, Furuta T, Ando T, Nakajima T, Inui Y, Oshima T, Tomita T, Mabe K, Sasaki M, Suganuma T, Nomura H, Satoh K, Hori S, Inoue S, Tomokane T, Kudo M, Inaba T, Take S, Ohkusa T, Yamamoto S, Mizuno S, Kamoshida T, Amagai K, Iwamoto J, Miwa J, Kodama M, Okimoto T, Kato M, Asaka M; For the Japan GAST Study Group. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for Helicobacter pylori eradication in Japan. J Gastroenterol. 2013 Oct;48(10):1128-35.
3. Ono S, Kato M, Ishigaki S, Shimizu Y. In vivo cellular imaging of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a Helicobacter pylori-negative patient. Gastrointestinal endoscopy.

10/2013;

4. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan J Gastroenterol. 2013 Oct 27.

5. Mabe K, Yao K, Nojima M, Tanuma T, Kato M. An educational intervention to improve the endoscopist's ability to correctly diagnose small gastric lesions using magnifying endoscopy with narrow-band imaging. Ann Gastroenterol (2014) 27, 1-7

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 所属研究機関の職名
加藤 元嗣	総括・データ収集 予防効果の評価	北海道大学・北海道大学病院 (光学医療診療部)	部長・ 准教授
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	予防効果の評価	北海道大学・大学院医学研究科 (がん予防内科学講座)	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	検体測定・データ収集	兵庫医科大学・医学部 (地域医療学)	准教授
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)	室長
藤森 研司	経済分析におけるデータ 提供検体収集	北海道大学・北海道大学病院 (地域医療指導医支援センター)	准教授・ センター長
吉原 正治	データ収集	広島大学 (保健管理センター)	教授・ センター長
井上 和彦	データ収集	川崎医科大学 (総合臨床医学)	准教授
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)	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・北海道大学病院 (光学医療診療部)	助教