

研究課題名：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ーがん政策ー一般ー019

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

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、そのためのエビデンス作成やパイロット試験の実施が行われている。

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、除菌治療と画像検査による定期的な胃がんスクリーニングが重要である。そのため、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、高崎市、徳島県、広島大学の関連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きを進めた。また、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、血清 Gastrin, PG 値を測定した病院受診者でABC分類可能であった1649例の内A群829例からPPI内服、Hp除菌を除外し、判別関数で真A群と偽A群に分類し、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

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(CAD)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)で開発がされた。このCADを用いて山形市医師会の2100例(Hp陽性971例、Hp陰性1129例)のX線画像の識別手法の有効性を検討し、約90%の感度・特異度が得られた。前向きにNTT東日本札幌病院のX線画像を検討したところ感度・特異度が61%であった。両者の症例を学習させることで感度・特異度は約70%に上昇したが、医療施設による識別不能な画像の存在が問題とされた。識別可能画像で診断するFeed back学習が重要となる。社会保険滋賀病院での前向き検討が続けられている。

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。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。

北海道福島町では、20-39 歳の 636 人を対象に、郵送による案内、尿中抗体検査→疑陽性以上の便中抗原検査→(判定境界域)尿素呼気試験→除菌→便検査による除菌確認→1 次除菌失敗 25%として概算すると 150 万円が、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。

4) 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。自治体レベルで対策を行うには、中学生を対象に Hp 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ことが最も効率的と考える。Hp 検査を学校保健安全法に導入するには、尿検査の精度と小児除菌の安全性についてデータ収集が必要である。先行自治体の方法から、次の具体案を作成した

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う、2) 検査容器などの配付、①学校で説明の上、下記のを配付する、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。

10 箇所自治体(北海道、岩手県、兵庫県、広島県)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。篠山市では中学 1 年生全員を対象とした尿中抗体による Hp 検査を実施し、事前拒否はなく対象 366 人の 97%が尿を提出した。真庭市中学生 317 名(受診率 35.1%)では、Hp 感染率は 4.4%で、陽性の希望者(14 名全員)に除菌治療を行って全員除菌に成功した。木古内町、知内町の中学 2, 3 年生と福島町の中学 1 年生 174 名のうち、希望者 141 名(81%)中陽性者は 12 名(8.5%)で、二次検査の尿素呼気試験で 3 名が陰性で偽陽性例と判断され、Hp 感染者は 9 名(6.4%)だった。全員除菌を行い、除菌後検査が終了した 5 名は全員除菌に成功した。また、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。未成年者における除菌治療の調査を行、321 症例中 44 症例(13.7%)で副作用を認めたが重篤はなかった。前向き調査として未成年者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が対応出来るレジストリーシステムを作成した。

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ら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10月にレセプト情報等の提供に関する申出書(申出者：加藤元嗣)の承諾がなされ、レセプトデータの利用が可能となった。除菌治療、胃癌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。

2. 前年度までの研究成果

26年度採択

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

昨年 WHO 国際がん研究機関(IARC)が胃癌に関するレポートにて、除菌による胃癌予防対策を検討するよう推奨した。罹患数や *H. pylori* 検査・除菌の費用、医療対策の優先度など各国の事情に応じた対策を検討すべきとした。わが国に適した胃癌対策の構築が必要である。わが国の胃癌検診の対象者は、胃癌の高リスク(Hp 感染)者と低リスク(未感染)者が混在する状況で、血清 Hp 抗体と PG 値による胃癌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、今後の胃癌対策の方向性を決める上で重要である。また、X 線造影による胃癌リスク分類は、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癌リスクを軽減するもので、経済性は確認されている。また、未成年者の test&treat 確率は、今後の胃癌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、実臨床での胃癌予防の正確な評価が初めて可能となる。

4. 倫理面の配慮

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. Asaka M, Kato M, Sakamoto N.: Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan, J Gastroenterol. 2014;49:1-8.
2. Ueda J, Goshō M, Inui Y, Matsuda T, Sakakibara M, Mabe K, Nakajima S, Shimoyama T, Yasuda M, Kawai T, Murakami K, Kamada T, Mizuno M, Kikuchi S, Lin Y, Kato M. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection by Birth Year and Geographic Area in Japan, Helicobacter 2014 19:105-110.
3. Okuda M, Osaki T, Kikuchi S, Ueda J, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Hojo F, Kamiya S, Fukuda Y. Evaluation of a stool antigen test using a monoclonal antibody for native catalase for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children and adults., J Med Microbiol, 2014 63:1621-5.
4. Kitamura Y, Ito M, Matsuo T, Boda T, Oka S, Yoshihara M, Tanaka S, Chayama K.

Characteristic epithelium with low-grade atypia appears on the surface of gastric cancer after successful Helicobacter pylori eradication therapy. Helicobacter, 2014, 19: 289-295

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	④ 所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤ 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・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

