

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済評価に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 元嗣

平成25(2013)年 5月

## 目 次

I. 総括研究報告	
ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済効果に関する研究	----- 1
加藤元嗣	
II. 分担研究報告	
1. ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済効果に関する研究	----- 6
濃沼信夫	
2. 成人の除菌、子への感染防止による胃がん予防の経済効果に 関する研究	----- 9
菊池正悟	
3. 除菌効果後に発症する胃癌に関する研究	----- 16
浅香正博	
4. 小児の <i>Helicobacter pylori</i> 感染源の検索	----- 21
神谷 茂	
(資料) 表 1 <i>H.pylori</i> 菌株の MLST 解析に用いたプライマー	
表 2 糞便献体の MLST 解析に用いたプライマー	
表 3 家族の <i>H.pylori</i> 分離菌株を用いた MLST 解析	
表 4 糞便材料から抽出した DNA による <i>H.pylori</i> の MLST 解析	
表 5 糞便材料から抽出した DNA による 3 家族 <i>H.pylori</i> の MLST 解析	
5. 中学生における <i>Helicobacter pylori</i> 抗体保有率とペプシノゲン に関する研究	----- 28
奥田真珠美	
6. 胃粘膜DNAメチル化レベルによる胃癌発生リスクの検討	---- 32
一瀬雅夫	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 37
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 44

厚生労働省研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済評価に関する研究

研究代表者 加藤 元嗣 北海道大学病院光学医療診療部 准教授

研究要旨

今回の研究から、*H. pylori* 除菌による胃癌予防について、現時点でのわが国の状況に則した信頼性の高い経済評価が得られた。(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)感染者に対しては test and treat が基本的な対策で、若年者になるほど費用対効果が高くなること、(3)中高齢者では除菌後に発見される胃癌への対策として、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り、除菌後も胃癌リスクを有する者には test, treat, and screening の対策が適切であることなどが判明した。

研究分担者

濃沼 信夫（東北大学・教授）  
菊地 正悟（愛知医科大学・教授）  
浅香 正博（北海道大学・教授）  
神谷 茂（杏林大学・教授）  
奥田真珠美（兵庫医科大学・准教授）  
一瀬 雅夫（和歌山県立医科大学・教授）

可欠である。しかし、経済効果分析の予測の基礎となる、わが国の性年齢別の感染（有病）率や胃粘膜萎縮の頻度分布のデータ、除菌治療後の胃癌症例について分析されたデータは集積されていない。本研究では基礎データとして、わが国の地域ごとに小児～成人の最新の *H. pylori* 感染率や胃粘膜の状況を性年齢ごとに求める。このデータに基づいて、*H. pylori* 検査を行って感染者を除菌する胃癌予防事業について、10 歳階級ごとの短期的、長期的な経済効果を予測することが本研究の目的である。また、同居家族、幼稚・保育園の職員など小児と直接接触する感染者を除菌して小児への感染伝播を阻止する事業についても同様の分析を行う。さらには、多施設の後向き研究ではあるが、除菌後に経過観察されている症例を解析して、除菌後の胃癌発症率や除菌後胃癌の特徴を明らかにする。

A. 研究目的

ほとんどの胃癌は *H. pylori* 感染に伴う慢性胃炎を背景として発生し、*H. pylori* の未感染者の胃癌発症は非常にまれである。*H. pylori* は胃発癌に最も強く関連する因子といえる。*H. pylori* 除菌による胃癌予防効果は動物実験、コホート研究、無作為化比較試験、RCT のメタ解析によって認められ、除菌によって胃癌のリスクが減少すると推定される。従って、わが国の胃癌予防対策に *H. pylori* 除菌の導入が必要である。その際には除菌による胃癌予防の経済効果を予測することが不

B. 研究方法

除菌後の胃癌発症率と除菌後胃癌の特徴については、全国の大学病院とその主な関連施設に調査協力を依頼した。38施設から回答を得て、除菌後に定期的な経過観察がなされている症例と除菌後の経過観察期間、および除菌後に発見された胃癌については発見時期とその特徴を検討した。*H. pylori*除菌による経済効果についての評価については以下のように算出した。成人に対して除菌治療を行った場合の検査と除菌の費用と、胃癌罹患減少による医療費節約効果を、除菌年齢5歳階級ごとに計算して比較した。出産前世帯に対して、世帯員を対象とした検査と除菌 (test and treat) を行ったとして、世帯員と出生児の胃癌罹患減少効果を人数で算出し、除菌に要する費用と、胃癌罹患減少によって節約できる胃癌治療費を比較した。

#### (倫理面への配慮)

本研究では、対象者の血清や便を測定するが、投薬や健康指導などの介入は行わない。疫学研究に関する倫理指針に沿って、血清データの提供について北海道大学の倫理委員会の承認を取得した(臨床研究番号：自010-0168 H22年10月28日)。また、各施設の倫理委員会による承認の手続きを行った。検体の提供を依頼する対象者(未成年者では代諾者)には、研究の目的等を十分インフォームした上で、文書による同意を得て実施した。

### C. 研究結果

**除菌後胃癌の発生率と特徴：**除菌後の経過観察症例 6225 例(平均観察期間 3.9 年)が登録され、186 例の除菌後胃癌が認

められた。除菌後 10 年以上の経過でも胃癌発症は認められ、発生率は初発癌で 0.4%/年、異時癌で 2.9%/年であった。除菌後胃癌リスクは通常のカancerと同様に背景疾患によって異なり、早期胃癌の内視鏡治療後、胃腺腫、MALT リンパ腫、胃潰瘍、慢性胃炎、十二指腸潰瘍の順であった。

**小児期における感染防止策の経済評価：**小児の *H. pylori* 感染率と感染経路の成績から、世帯の第 1 子出生前に家族内の感染者いなければ子への感染はなく、水平感染がきわめて稀であるので、中高校生になるまで待って除菌しても感染が広がる可能性がきわめて低いとした。第 1 子出生前にその世帯の *H. pylori* 陽性者を除菌する施策に対する経済評価を行った。全国レベルでの費用は 3,762 百万円(107 万人の検査、19 万人の除菌)であった。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、小児と世帯成人の胃癌予防効果は 6,079 人、8,169 人、11,260 人で、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、1 人あたり平均治療費用¥1,425,532 よりかなり低くなり、費用に見合った十分な予防効果があると結論できる。

**成人における *H. pylori* 除菌の胃癌予防の経済評価：**15-74 歳の 5 歳階級ごとに、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。予防率は既報よりやや低めに仮定した二つの予防率(胃癌予防率を年齢別に 1/4~1/2 にしたものと、20 歳以下を 1/20、70 歳以上で 1/2 に 5 歳ごとに分けたもの)に設定した。陽性率の高い 60

歳以上と陽性率の低い20歳未満で予防率を4分の1とした場合で、費用が効果を上回ったがそれ以外は有効であった。救命による経済損失回避は考慮していないため、実際の経済効果はより大きくなると考えられる。

#### D. 考察

*H. pylori* 除菌の胃癌予防効果が明らかになり、わが国における胃癌撲滅のためには、*H. pylori* 菌除菌による一次予防、胃癌の画像スクリーニングによる二次予防を組み合わせた方法である Test, Treat, and Screening が基本となる。本年2月にヘリコバクターピロリ感染胃炎に対して、*H. pylori* 除菌が保険適用になり、*H. pylori* 感染者全員に対して、*H. pylori* 除菌による胃癌の一次予防が一般診療で可能となった。わが国からの胃癌撲滅が実現できる基盤ができたといえる。ただ、除菌治療は胃癌のリスクを下げるだけで、*H. pylori* 除菌後にも胃癌リスクは継続することも明らかである。従って、*H. pylori* 除菌後には胃癌リスクに応じたきめ細かい画像による胃癌スクリーニング、すなわち二次予防が必要となる。除菌によってどのぐらいの割合で胃癌が予防できるかについては、40歳代くらいまでに除菌すれば、90%以上で癌は抑制できると計算され、70歳以上の方も、男性では約40%、女性では約70%の癌が抑制され得る。ゆえに「除菌する時期はできるだけ早期でなければいけない」ということはなく、今回の二次癌の抑制が示されたような70歳代の高齢者においても除菌治療を行う意義は十分にあると考える。しかし、除菌効果は除菌する年齢によって違いがあ

るので、わが国からの胃癌撲滅のためには、若年者と高齢者を分けて対策をとる必要がある。また、*H. pylori* 感染の伝播は、現在では家族内感染が主である。従って、次世代への感染予防も非常に重要な対策であり、子供のいる家庭では、除菌治療は感染予防の意味合いを持つ。

以下に年齢別による胃癌予防対策を記す。

**40歳以降：**1. ヘリコバクターピロリ感染胃炎の精査で専門病院を受診する。2. 内視鏡検査で胃炎の確診後、*H. pylori* 感染診断を行う（保険診療）。3. 感染陽性者に除菌治療を施行する。4. 胃癌リスクによって1-3年ごとに画像スクリーニングを行う。5. 陰性者は任意型検診へ。

**20から39歳：**1. 胃部症状があればヘリコバクターピロリ感染胃炎の精査で専門病院を受診する。2. 内視鏡検査で胃炎の確診後、*H. pylori* 感染診断を行う（保険診療）。3. 胃部症状がなければ、検診健診で*H. pylori* 感染診断、陽性なら内視鏡検査後に除菌治療する。4. 除菌後は胃癌リスク（鳥肌胃炎など）あれば画像スクリーニングを行う。5. 陰性者は任意型検診へ。

**13-20歳：**1. 中高校在学中や成人式に*H. pylori* の test and treat を行う。2. 無症状の場合、内視鏡は原則的に不要。

**小児：**何かの機会に判明した感染小児は安全に除菌できる年齢(12-15歳)まで待つて除菌する。

**次世代への感染防止：**1. 陽性の母親は第1子妊娠前または出産直後に除菌する。2. 他の世帯員は第1子出生前に検査して陽性なら除菌する。

#### E. 結論

今後の20年間の胃癌死亡と発症を減らすためには、早急に *H. pylori* 除菌による一次予防、胃癌サーベイランスによる二次予防を組み合わせた胃癌予防策を軌道に乗せることが重要である。また、胃癌予防により十分な経済効果が期待できる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Kato M, Asaka M. Recent Development of Gastric Cancer Prevention Jpn J Clin Oncol. 42: 987-94, 2012
2. 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 2012;25:264-273
3. Nakanishi M, Chuma M, Hige S, Omatsu T, Yokoo H, Nakanishi K, Kamiyama T, Kubota K, Haga H, Matsuno Y, Onodera Y, Kato M, Asaka M. Relationship between Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Histological Tumor Grading of Hepatocellular Carcinoma Ann Surg Oncol.19: 1302-9. 2012
4. Imai A, Kato M, Ono S, Shimizu Y, Takeda H, Asaka M. Efficacy of carbon dioxide-insufflating colonoscopy in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a randomized double-blind study. J Gastroenterol Hepatol. 27:1623-8. 2012
5. Saito N, Ooi HK, Konishi K, Shoji E, Kato M, Asaka M. Coccioid *Helicobacter pylori* Can Directly Adhere and Invade in Agminated Formation to Human Gastric Epithelial Cells. Advances in Microbiology 2: 112-116, 2012,
6. 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
7. Haneda M, Kato M, Ishigaki S, Suzuki M, Takahashi M, Nakagawa M, Ono S, Mori Y, Mabe K, Kudo T, Nakagawa S, Shimizu Y, Asaka M. Identification of a high risk gastric cancer group using serum pepsinogen after successful eradication of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol. 28:78-83. 2013
8. Hata T, Kato M, Kudo T, Nishida M, Nishida U, Imai A, Yoshida T, Hirota J, Kamada G, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Takeda H, Asaka M. Comparison of Gastric Relaxation and Sensory Functions between Functional Dyspepsia and Healthy Subjects Using Novel Drinking- Ultrasonography Test. Digestion 87:34-39, 2013
9. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, Asaka M, Sakamoto N. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for superficial esophageal squamous cell carcinoma: Current status of various techniques. Digestive Endosc Suppl 1:13-9, 2013
10. 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 Jan 11.
11. Ono S, Kato M, Nakagawa M, Imai A, Yamamoto K, Shimizu Y. Outcomes and predictive factors of "not self-completion" in gastric endoscopic submucosal dissection for novice operators. Surg Endosc. 2013 Apr 3.
12. 加藤元嗣、小野尚子、森 康明、中川 学、中川宗一、間部克裕、工藤俊彦、大野正芳、石垣沙織、鈴木美櫻、高橋正和、清水勇一、坂本直哉、山本桂子. *Helicobacter*

- pylori* 除菌後の胃癌の特徴 臨床の立場から. 胃と腸 47(11):1640-1648,2012
13. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、清水勇一、浅香正博. 臨床における除菌療法の現状と今後の展開. 臨床消化器内科 27(3) : 277-283,2012
  14. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、鈴木美櫻、石垣沙織、羽田政平、高橋正和、森康明、中川学、中川宗一、工藤俊彦、清水勇一、浅香正博. *H. pylori* 除菌による胃癌予防. 消化器内科 54(3): 317-323,2012
  15. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、鈴木美櫻、石垣沙織、高橋正和、清水勇一. 抗血栓薬による上部消化管粘膜傷害と薬物治療の実際. 消化器の臨床 15(2), 158-164,2012
  16. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、浅香正博. *H. pylori* 除菌後胃癌の特徴. 日本臨床 70(10):1795-1801,2012
  17. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕. ABC 検診による胃癌予防についてお教えください. 臨床検査 56(11): 1192-1193,2012
  18. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、大野正芳、鈴木美櫻、石垣沙織、高橋正和、清水勇一、坂本直哉. 除菌治療で胃癌が予防できるのか. 消化器内視鏡 24(10): 1636-1641,2012
  19. 加藤元嗣、小野尚子、森康明、中川学、中川宗一、間部克裕、工藤俊彦、大野正芳、石垣沙織、鈴木美櫻、高橋正和、清水勇一、坂本直哉. *H. pylori* 陰性胃癌. *Helicobacter Research* 16(6): 528-532, 2012
  20. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、清水勇一、坂本直哉. 胃癌撲滅を考慮した *H. pylori* 感染性胃炎の対応. *クリニシアン* 60: 344-351, 2013
  21. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕. 悪性疾患とのかかわりはここまで明らかとなった. *Helicobacter Research* 17(2):116-121,2013
- Gastric Cancer. DDW2012. May 19, 2012, San Diego
2. Kato M. NSAID/Aspirin induced small intestinal injury. APDW2012, Dec 6, 2012, Bangkok
  3. Kato M., Murakami K, Furuta T. A randomized controlled study for the third-line rescuer therapy after failure of two *H. pylori* eradication in Japan. XXVth International Workshop on Helicobacter, Sep 14, 2012, Ljubljana,
  4. Kato M, Haneda M, Ishigaki S, Suzuki M, Takahashi M, Ono S, Mabe K, Shimizu Y. The identification for high risk group of gastric cancer using serum pepsinogen after successful eradication of *H. pylori*. UEGW 2012, Oct 23, 2012 Amsterdam
  5. 加藤元嗣. これからの胃がん予防の戦略. 第84回日本胃癌学会, 教育講演、大阪、2012.2
  6. 加藤元嗣. *H. pylori* 除菌によって胃の疾病構造はどのように変わるか. 第8回日本消化管学会, 教育講演、仙台、2012.2
  7. 加藤元嗣. ヘリコバクター・ピロリ感染. 第9回日本消化管学会, 教育講演、東京、2013.1
  8. 加藤元嗣. 早期胃癌内視鏡治療後の異時性癌に対する *H. pylori* 除菌の長期経過観察. 第18回日本ヘリコバクター学会. シンポ、岡山、2012.6
  9. Kato M. Strategy for elimination of gastric cancer in Japan. 第71回日本癌学会. シンポ、札幌、2012.9
  10. 加藤元嗣. わが国での三次除菌レジメをどのようにしたらよいのか. 第9回日本消化管学会. ワーク、東京、2013.1
  11. 加藤元嗣. 背景疾患と *H. pylori* 除菌後胃癌リスクの関連性についての全国調査結果. 第99回日本消化器病学会. ワーク、鹿児島、2013.3

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 学会発表

1. 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

分担研究報告書

ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済効果に関する研究

研究分担者 濃沼信夫 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

胃がんの制圧に向け、臨床面で実証されつつあるピロリ菌除菌による胃がん予防の効果を、経済面から検討する。既存の公表データを用いて、ピロリ菌検診の対象者、除菌治療の対象者および、検診費用、除菌費用等の将来推計を行った。16～39歳の年齢層におけるピロリ菌の除菌治療の対象者は、2010年を100%（981万人）として、2015年には46%、2020年には23%、2030年には7%（69万人）と大幅に減少する。ピロリ菌の検診および除菌治療の経済的な効果は、少子化と感染者数の変化を考慮する必要がある。また、ピロリ菌の検診と除菌による胃がん対策は、時を待たず迅速に行う必要があると考えられる。

A. 研究目的

わが国に多い胃がんの制圧に向け、臨床面で実証されつつあるピロリ菌の除菌治療による胃がん予防の効果を、経済面から検討する。ピロリ菌の除菌治療を、胃がん対策の行政施策に位置づけるには、これが経済的にも優れていることが明示される必要があるからである。

B. 研究方法

入手可能な文献のデータを用いて、胃がんの総患者数および、胃がんの医療費の将来推計を行うとともに、ピロリ菌検診の対象者、除菌治療の対象者および、検診費用、除菌費用の将来推計を行った。

（倫理面への配慮）

既存の公表データを用いるので、倫理

的な課題は生じない。

C. 研究結果

胃がんの総患者数は、2008年は21.3万人で、全がんに占める割合は14%である。1990年以降のデータから線形で外挿すると、これが2020年には21.0万人、2030年には19.8万人、2050年には17.4万人と、減少傾向をたどる。胃がんの医療費は、2009年は3,242億円（全がんの11.3%）であり、2020年には4,027億円、2030年には4,818億円、2050年には6,400億円に増加するが、全がんに占める割合はほぼ一定である。

ピロリ菌検診の対象者を、最も現実的と考えられる16～39歳に設定した場合、2010年の対象者数は3,759万人である。この年齢階級の人口は少子高齢化により



減少傾向をたどり、2010年を100とすると、2015年には88.2、2020年には81.4、2030年には72.8(2,738万人)となる。

ピロリ菌の感染率を0～19歳で2.5%、20～29歳で13.3%、30～39歳で17.4%とすると、2010年の除菌対象者は981万人である。除菌対象者の将来推計を行うと、2010年を100として、2015年には46.3(453.9万人)、2020年には23.1(226.3万人)、2030年には7.1(68.5万人)と大幅に減少する。

16～39歳を対象としたピロリ菌検診の最大費用(全員が受診)は、2010年は1,579億円であるが、2020年には1,285億円、2030年には1,150億円に減少する。また、除菌治療の最大費用(感染者全員が除菌)は、2010年は1,576億円であるが、2020年には363億円、2030年には110億円に大幅に減少する。

#### D. 考察

ピロリ菌の感染率は若年者で減少しており、若年人口の減少傾向と合わせて将来を予測すると、16～39歳の除菌治療の対象者は、2010年の水準から、5年後の2015年には半減、2020年には4分の1、2030年には1割以下になる。ピロリ菌の検診および除菌治療の経済的な効果は、少子化とピロリ菌感染者数の変化を考慮する必要があると考えられる。

#### E. 結論

渉猟しうる既存データから将来推計を行うと、16～39歳の年齢層におけるピロリ菌の除菌治療の対象者は、2010年を100%(981万人)として、2015年には46%、2020年には23%、2030年には7%(69万

人)と大幅に減少する。こうした結果から、ピロリ菌の検診と除菌による胃がん対策は、時を待たず迅速に行う必要があると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

雑誌(外国語)

- 1) Koinuma, N., The burden of cancer in Japan. Proceedings, American Association for Cancer Research Annual Meeting. 1078, 2012.
- 2) Koinuma, N., Economic benefit of *Helicobacter pylori* screening and eradication treatment for the prevention of gastric cancer. Program and proceedings frontiers in cancer prevention research conference, American Association for Cancer Research.98-99, 2012.
- 3) Koinuma, N., The estimated cost of cancer in Japan, <http://eche2012.abstractsubmit.org/presentations/3286/>, 9<sup>th</sup> European Conference on Health Economics. 2012.
- 4) Koinuma, N., Ito, M., The economic burden of cancer patients by clinical stage, patient copayment and length of hospital stay. Proceedings, 71st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 538, 2012.
- 5) Koinuma, N., The influence of out-of-pocket expenses to treatment choices. Abstract book, 24<sup>th</sup> International Congress on Anti-cancer Treatment : 325, 2013.

- 6) Koinuma, N., Proposal for the breakdown of increased cancer health care cost and its improvement. Jpn J Clin Oncol 43:351-356, 2013.

## 2. 学会発表

- 1) Koinuma, N., The burden of cancer in Japan. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2012. Chicago, USA. April 3, 2012.
- 2) 濃沼信夫、高額抗がん剤をどう使うか、第 112 回日本外科学会、幕張、千葉、2012.04.
- 3) Koinuma, N., Ogata T, Can the mass screening of *Helicobacter Pylori* infection be acceptable socio-economically for the prevention of gastric cancer? 14th Biennial Society for Medical Decision Making European Meeting, Oslo, Norway, June 11, 2012.
- 4) Koinuma, N., The estimated cost of cancer in Japan, 9th European Conference on Health Economics, Zurich, Switzerland, July 21, 2012.
- 5) Koinuma, N., Ito, M., The economic burden of cancer patients by clinical stage, patient copayment and length of hospital stay. 71st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Sapporo, September 21, 2012.
- 6) Koinuma, N., Economic benefit of *Helicobacter pylori* screening and eradication treatment for the prevention of gastric cancer.

Frontiers in Cancer Prevention Research Conference, American Association for Cancer Research, Anaheim, California, USA. October 17, 2012.

- 7) 濃沼信夫、実態調査と国際比較にみる分子標的治療の患者アクセス、第 50 回日本癌治療学会、横浜、2012.10.
- 8) Koinuma, N., The influence of out-of-pocket expenses to treatment choices. 24th International Congress on Anti-cancer Treatment, Paris. February 6, 2013.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

成人の除菌、子への感染防止による胃がん予防の経済効果に関する研究

研究分担者 菊地 正悟 愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授

研究要旨

成人について除菌治療を行った場合の検査と除菌の費用と、胃がん罹患減少による医療費節約効果を、除菌年齢 5 歳階級ごとに計算して比較した。おおむね費用より効果が大きかったが、60 歳以上では費用が効果を上回り、25 歳未満では胃がんの減少効果が弱いモデルで費用が効果を上回った。60 歳以上の感染者に対しては、除菌単独以外の対策を検討する必要がある。

第 1 子が生まれる前に、世帯内の陽性者をすべて除菌して、世帯内での子への感染を防止する施策は、効果が費用を大きく上回り、早急を実施すべきである。

A. 研究目的

ピロリ菌除菌によって、胃がん罹患が減少することが明らかとなった。

(1) 成人について除菌治療を行った場合の検査と除菌の費用と、胃がん罹患減少による医療費節約効果を、除菌年齢 5 歳階級ごとに計算して比較した。

小児については、これまでの兵庫県篠山市の 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、

- ① 小児の *H. pylori* 感染症有病率（陽性率）は高いところでも 5% を越えないこと、
- ② 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ること、
- ③ 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こと、
- ④ 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こと、

- ⑤ ④に加え、便中の *H. pylori* DNA の同一性の分析で、母か父と同一菌株であった例が多かったことから、家族内（両親からの）感染が主であること、
- が明らかとなった。

これらの結果から、以下の 2 点が結論できる。

- ① 世帯の第 1 子出生前に、家族の *H. pylori* 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ること。
- ② 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こと。

この結果から、第 1 子出産前に世帯の全員を非感染者とするように除菌を行うことで、世帯内の感染者から子への感染を防止できることが明らかとなった。そこで、

(2) 第1子出産前に世帯の全員を非感染者とするように除菌を行って子への感染を防止した場合の費用と、被除菌者の胃がん罹患減少効果および子への感染防止による胃がん罹患減少効果の合計を比較した。

## B. 研究方法

### (1)成人の除菌

15-74歳の5歳階級ごとに以下の前提と方法により、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。

- ① 本研究班で実施した最新のピロリ菌陽性率調査の結果を、75歳未満の陽性率とした。
- ② 2011年の人口動態のデータ、1975年(ピロリ菌感染が飽和状態であったと考えられる時代)の胃がん罹患率のデータを使用した。
- ③ 5歳階級のデータに基づいて、5年ごとの生存数を2011年の死亡率によって計算し(生命関数と同じ計算)、各年代の推計人口とした。
- ④ ピロリ菌感染検査は管理費を含めて1000円/人、2次除菌も考えて除菌費用を14000円/人とした。
- ⑤ 1人あたり胃がん治療費を1,425,532円とした。浅香の報告(消化器病学会誌)から、内視鏡的胃粘膜切除(ESD)を1人あたり18万円、年間22,766人、計41億円、外科手術単独を1人あたり152万円、年間52,362人、計796億円、外科手術と化学療法の併用を1人あたり292万円、年間15,936人、計46.5億円、化学療法単独を1人あたり、140万円、年間15,936人、計22.3億円として、総計年間107,000

人、1,525億円、1人あたり1,425,532とした。

- ⑥ 胃がん予防効果は、効果の異なる2つのモデルについて分析した。モデル1:胃がん発生が15-39歳除菌で25%に(75%減少、以下同じ)、40-59歳で33%、60-74歳で50%、モデル2:胃がん発生が15-19歳で5%、70-74歳で50%として、その間を年齢とともに線形に効果が低下するた。いずれも、Fukase K et al. Lancet 2008より効果をやや低めに仮定している。

まず、除菌年齢後90歳までの累積胃がん罹患数を1975年の胃がん罹患率と、生命曲線を描く方法で計算した。次に胃がん予防効果の各モデルについて期待胃がん減少数を計算し、1人あたり治療費をかけて、期待医療費減少効果とした。

### (2) 世帯内感染者の除菌による子への感染防止

以下の方法により分析した。

- ①2010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第1子を出産する女性(発端女性)の世帯構成は次のように推定した。
  - 1) 2010年国勢調査における、夫婦だけでもしくは夫婦を含む世帯について、発端女性が15-44歳の世帯の世帯構成を、女性の5歳階級ごとに求めた。
  - 2) 発端女性の世帯構成は、その5歳階級ごとに1)の割合で世帯構成が分布しているものとした。
  - 3) 世帯内で、夫は発端女性の年齢+1.7歳、親は両親とも発端女性の年齢+25歳、同居の親族は、夫婦も

しくはその親の兄弟姉妹として、発端女性と同年齢と+30歳が半分半分として、その年齢を推定した。

- 4) 世帯内での性別は、夫婦を除き、年齢ごとに男女同数とした。
- 5) 子は世帯員に含めなかった。
- ③ 出生児以外（15歳以上）のピロリ菌陽性率は(1)の成人の分析と同じ値を用いた。
- ④ 除菌者の除菌後の胃がん罹患は、(1)の成人の分析のモデル1と同じ方法で推定した。
- ⑤ 出生児は、2011年の新生児数とし、加齢に伴う死亡は、2011年の死亡率によって(1)成人と同じ方法で推定し、胃がん罹患数は出生時を起点として(1)成人と同じ方法で1975年の罹患率を用いて計算した。
- ⑥ 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。
- ⑦ ピロリ菌感染がないと胃がんリスクは0.05倍（20分の1）になるものとした。
- ⑧ ピロリ菌感染検査を管理費を含めて2000円/人、2次除菌も考えて除菌費用を14000円/人とした。
- ⑨ 1人あたり胃がん治療費は(1)成人と同じ値を用いた。

以上のデータ、仮定に基づき、全国の出産前世帯のピロリ菌陽性率を0とする、世帯員を対象とした検査と除菌（test and treat）を行ったとして、世帯員と出生児の胃がん罹患減少効果を人数で算出し、除菌に要する費用

と、胃がん罹患減少によって節約できる胃がん治療費を比較した。

（倫理面への配慮）

データ提供施設からのデータは、施設ごとに新たな記号番号をふり、性別、性年月、検査年月、ピロリ菌感染検査結果だけとし、日を入れず、記号番号だけをIDとすることで、万が一の漏洩があっても個人の特定ができない形で研究を行った。また、関係各施設の倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### (1) 成人に除菌を行った場合

年齢（5歳階級で15-19歳を15-と表記）、対象者数（千人）、ピロリ菌陽性率（%）、除菌対象者数（千人）、検査と除菌の費用（億円）は、

年齢	対象数	陽性%	除菌数	費用
15-	1,212.6	8.3%	100.1	26.1
20-	1,285.2	10.6%	135.9	31.9
25-	1,458.8	14.0%	204.3	43.2
30-	1,668.2	18.6%	309.6	60.0
35-	1,957.2	22.9%	448.5	82.4
40-	1,748.2	27.1%	473.4	83.8
45-	1,606.6	32.7%	525.7	89.7
50-	1,529.0	39.8%	609.2	100.6
55-	1,732.6	44.0%	762.4	124.1
60-	2,007.4	45.2%	907.4	147.1
65-	1,642.0	45.9%	754.0	122.0
70-	1,392.8	46.1%	642.6	103.9

年齢各階級の下限、推定胃がん罹患数（人）、モデル1と2の胃がん予防効果%（除菌した場合の罹患数/除菌しなかった場合の罹患数）と期待医療費節約効果（億円）は、

年齢	罹患数	モデル1	モデル2
----	-----	------	------

15-	2,078	25%	<u>22.2</u>	5%	28.1
20-	2,817	25%	<u>30.1</u>	9%	36.5
25-	4,230	25%	45.2	13%	52.3
30-	6,384	25%	68.3	17%	75.3
35-	9,177	25%	98.1	21%	102.9
40-	9,529	33%	91.0	25%	101.3
45-	10,296	33%	98.3	30%	103.4
50-	11,422	33%	109.1	34%	108.1
55-	13,376	33%	127.8	38%	<u>118.7</u>
60-	14,165	50%	<u>101.0</u>	42%	<u>117.5</u>
65-	9,743	50%	<u>69.4</u>	46%	<u>75.1</u>
70-	6,063	50%	<u>43.2</u>	50%	<u>43.2</u>

であった。モデル1の24歳以下および60歳以上と、モデル2の55歳以上で、検査と除菌の費用の合計が、医療費節約効果より大きかった（下線）。

## (2) 子への感染防止

検査対象、ピロリ菌陽性率、除菌対象は発端女性を含めて次のようになった。

年齢	検査対象	菌陽性率	陽性者数
15-	21,228	8.3%	1,753
20-	130,847	10.6%	13,835
25-	319,799	14.0%	44,795
30-	332,311	18.6%	61,670
35-	182,604	22.9%	41,845
40-	47,127	27.1%	12,762
45-	7,010	32.7%	2,294
50-	6,177	39.8%	2,461
55-	8,990	44.0%	3,956
60-	8,256	45.2%	3,732
65-	5,470	45.9%	2,512
70-	1,310	46.1%	605

これらの対象の検査費用は1,071,128人に1人あたり検査費用2,000円なので、21.4億円、除菌費用は、192,219人に1人あたり14,000円なので、26.9億円で、費用の合計は48.3億円であった。

除菌によって、被除菌者の0-89歳の胃がん罹患数は4,110人から、1,095人に、3,015人減少すると計算された。出生1,050,806人が89歳になるまでの胃がん罹患数は、ピロリ菌感染率が3%低下で3,064人、5%低下で5,154人、8%低下で8,245人、それぞれ低下すると計算された。全体で胃がんは、出生児の感染が3%低下で6,079人、5%で8,169人、8%で11,260人減少すると推定された。1人あたり医療費をかけ算して、それぞれ、86.6億円、116.4億円、160.5億円となった。これらは、いずれも費用に比べ小さかった。

## D. 考察

ピロリ菌が感染している成人の除菌について、検査と除菌に要する費用と、胃がん罹患が減少することによる医療費の節約効果を年齢ごとに比較したところ、60歳以上の高齢で費用が効果を上回った。25歳未満では、胃がん予防効果を弱く仮定したモデル1で費用が効果を上回った。25歳未満ではピロリ菌陽性率が低いことが、60歳以上では、除菌による胃がん減少効果が弱いことが、費用が効果を上回った原因と考えられる。

除菌年齢ごとの胃がん減少効果のデータ、十分な規模のものがない。このため、2つのモデルによる計算を行った。これまでの研究で、感染者と感染したことのない者では、20倍以上胃がんリスクが異なることが明らかとなっている。また、胃粘膜の萎縮が強いと、除菌による胃がん罹患減少効果が弱いことが明らかとなっている。動物実験のデータでは、除菌年齢が若いほど胃がん罹患減少効果は強いことが明らかとなっている。これらの知見から推測す

るとモデル 2 が実際に近いと考えられるが、根拠がないため、モデル 1 の計算も行った。60 歳以上の除菌では、この年齢層での早期胃癌内視鏡切除後の異所再発が除菌で 3 分の 1~2 分の 1 になるというデータや、胃潰瘍で除菌治療を受け、成功した群と失敗した群の比較で同様の数字が出ていることから、2 分の 1 とした。

ピロリ菌陽性率の低い 25 歳未満では、子への感染防止の効果が期待できること、壮年期の胃癌死亡防止による医療費以外の経済効果が大きいことから、実施に問題はないと思われる。

世帯内の感染者を除菌して子への感染を防止する施策については、被除菌者本人の胃癌罹患減少効果に加え、子の胃癌罹患リスクの低下が期待できるため、大きな経済効果があると考えられる。

また、40 歳以降に罹患することが多い、胃癌を予防するために 20~30 歳で除菌治療を受けることに、関心を持たない人が多いと思われる。しかし、次の世代の健康にもメリットが小さくないということは、除菌に対する関心を高めることになる。小児への感染防止の施策は、除菌勧奨にもつながることが期待できる。

## E. 結論

成人の除菌では、おおむね費用より効果が大きかったが、60 歳以上では費用が効果を上回るため、除菌だけを行うのでは別の対策を検討することが必要である。

第 1 子が生まれる前に、世帯内の陽性者をすべて除菌する施策は、効果が費用を大きく上回り、早急を実施すべきものである。60 歳以上の検診・人間ドック受診者では、Hp 感染有病率が選択バイアス

によって過小評価されている可能性が示された。経済分析に使用するデータとして、再検討が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tamakoshi A, Ozasa K, Fujino Y, Suzuki K, Sakata K, Mori M, Kikuchi S, Iso H. Cohort Profile of the Japan Collaborative Cohort Study at Final Follow-up. *J Epidemiol.* 2013 (in press).

2) Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Wakai K, Fujino Y, Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Tamakoshi A. Obesity/weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk. *J Epidemiol.* 2013;23:139-45.

3) Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Yagyu K, Lin Y, Fukuda Y, Kikuchi S, Kamiya S. Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol.* 2013;62:761-5.

4) Okuda M, Kamiya S, Booka M, Kikuchi S, Osaki T, Hiwatani T, Maekawa K, Fukuda Y. Diagnostic accuracy of urine-based kits for detection of *Helicobacter pylori* antibody in children. *Pediatr Int.* 2013, (in press).

5) Lin Y, Ueda J, Yagyu K, Kurosawa M, Tamakoshi A, Kikuchi S. A prospective cohort study of shift work and the risk of death from pancreatic cancer in Japanese

men. *Cancer Caus Contr* 2013 (in press)

6) Lin Y, Yagyu K, Ueda J, Kurosawa M, Tamakoshi A, Kikuchi S. Active and passive smoking and risk of death from pancreatic cancer: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Pancreatology* 2013 (in press)

5) 菊地正悟. 新しい診断と治療のABC[6]消化性潰瘍 消化器1(編集)浅香正博. 第一章概論・疫学、pp.26-31. 最新医学社 2012.12.25 発行

6) 菊地正悟. 胃がんリスク評価—ABC分類の問題点と対策. 日本ヘリコバクター学会誌 2012;14:94-8.

7) 菊地正悟. 特集:胃癌の予防と治療 I. 総論 疫学の視点から実施すべき2つの胃癌予防. *日本臨床* 2012;70:1673-8.

8) 菊地正悟. 若年者除菌による胃癌予防の試み (a) 小児の *Helicobacter pylori* 感染の現状と対策. *THE GI FOREFRONT* 2012;8:22-4.

8) 菊地正悟. *H.pylori* 除菌による胃癌発生予防(1) *H.pylori* 除菌による胃がん予防のこれまでと我が国の今後の胃がん対策. *臨床消化器内科* 2012;27:269-75.

9) 菊地正悟. 日本における *Helicobacter pylori* の疫学. *Helicobacter Research* 2012;16:375-7.

## 2. 学会発表

1) Kikuchi S, Okuda M, Ueda J, Osaki T, Yagyu K, Lin Y, Kamiya S. Prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children. WCPGHAN 2012-4<sup>th</sup> World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition, 2012. Nov14-18, 2012. Taipei, Taiwan.

2) Okuda M, Kikuchi S, Ueda J, Osaki T, Maekawa K, Kamiya S, Fukuda Y.

Intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of Japan. WCPGHAN 2012-4<sup>th</sup> World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition, 2012. Nov14-18, 2012. Taipei, Taiwan.

3) Yagyu K, Kikuchi S, Ueda J, Lin Y, Obata Y. Cut off values should be reconsidered in serological risk evaluation of gastric cancer in Japan. European *Helicobacter* Study Group XXVth International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. Sep13-15, 2012. Ljubljana, Slovenia.

4) Okuda M, Kikuchi S, Ueda J, Osaki T, Yagyu K, Lin Y, Maekawa K, Yonezawa H, Kamiya S, Fukuda Y. Incidence of *Helicobacter pylori* infection in children during a 1-year follow-up and the infection status in families in a rural area of Japan. European *Helicobacter* Study Group XXVth International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. Sep13-15, 2012. Ljubljana, Slovenia.

5) Ueda J, Okuda M, Osaki T, Yagyu K, Lin Y, Maekawa K, Yonezawa H, Kamiya S, Fukuda Y, Kikuchi S

Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in SASAYAMA-CITY. European *Helicobacter* Study Group XXVth International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. Sep13-15, 2012. Ljubljana, Slovenia.



H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働省研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

除菌成功後に発症する胃癌に関する研究

研究分担者 浅香 正博 北海道大学大学院医学研究科がん予防内科学講座  
特任教授

#### 研究要旨

*H. pylori* 除菌により胃癌発症が抑制されるが、除菌成功後も長期間にわたって胃癌発症リスクは継続する。全国調査によって除菌後の経過観察症例 6225 例（平均観察期間 3.9 年）が登録され、186 例の除菌後胃癌が認められた。除菌後 10 年以上の経過でも胃癌発症は認められ、発生率は初発癌で 0.4%/年、異時癌で 2.9%/年であった。除菌後胃癌リスクは通常の癌と同様に背景疾患によって異なり、早期胃癌の内視鏡治療後、胃腺腫、MALT リンパ腫、胃潰瘍、慢性胃炎、十二指腸潰瘍の順であった。

#### A. 研究目的

ほとんどの胃癌は *H. pylori* 感染に伴う慢性炎症を基盤に発現するので、胃癌は *H. pylori* 感染症のひとつである。胃癌発生には多因子が関与しているが、*H. pylori* 感染が必要条件として必要である。動物実験やヒトでのコホート研究の成績から、*H. pylori* 除菌による胃癌予防の可能性が指摘された。わが国における無作為化比較試験で、早期胃癌の内視鏡治療後に起こる異時性癌が *H. pylori* 除菌によって有意に抑制され、臨床的にも *H. pylori* 除菌の胃癌予防効果が証明された。しかし、*H. pylori* 除菌後の長期の経過観察中に、胃癌が発見される症例が少なからず存在することも明らかになってきた。そこで、*H. pylori* 除菌後に発見された胃癌の特徴を明らかにする目的で、全国調査を行った。

#### B. 研究方法

全国の大学病院および消化器専門病院に対して、2011 年 12 月に *H. pylori* 除菌後内視鏡検査を用いて定期的に経過観察がなされた症例についてアンケート調査を行った。全国の 141 施設に協力を依頼し、回収されたデータを解析した。調査内容は、除菌成功後に定期的に内視鏡検査で経過観察がされている症例の年齢、性別、除菌後経過観察の期間、その中で除菌後胃癌が発見された症例と発見時の時期についてである。それらを初発胃癌と初発癌の内視鏡治療後による異時癌に分けて検討した。尚、除菌治療方法や除菌判定については、各施設の方法に任せたが、いずれも日本ヘリコバクター学会の *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 年改訂版に準じて行われていた。

（倫理面への配慮）

これらの診療内容は通常の除菌後症例に対する定期的な検査の範囲内である。

### C. 研究結果

全国 38 施設から除菌後症例 6225 例(男女比 2.2:1、平均年齢 56.1 才、平均観察期間 3.9 年)が報告された。そのうち除菌後胃癌を 186 例認め、除菌後 10 年以上経過(最長 14 年)しても胃癌の発生を認めた。初発癌の除菌後発生率は 1.6%で年率 0.4%であった。また、異時癌の除菌後発生率は 10.0%で年率 2.9%であった。初発癌の背景疾患による除菌後胃癌の年発生率は、胃腺腫で 2.6%と最も高く、次に過形成ポリープ 1.3%、MALT リンパ腫 0.7%、胃潰瘍 0.6%、慢性胃炎 0.5%、胃・十二指腸潰瘍 0.3%、十二指腸潰瘍の 0.1%であった。

### D. 考察

*H. pylori* 除菌の胃癌予防効果が明らかになり、わが国における胃癌撲滅のためには、*H. pylori* 菌除菌による一次予防、胃癌の画像スクリーニングによる二次予防(早期発見・早期治療)を組み合わせる方法が重要である。本年 2 月にヘリコバクターピロリ感染胃炎に対して、*H. pylori* 除菌が保険適用になり、*H. pylori* 感染者全員に対して、*H. pylori* 除菌による胃癌の一次予防が一般診療で可能となった。わが国での胃癌撲滅が実現できる基盤ができたといえる。ただ、今回の検討でも明らかになったように、除菌治療によって胃癌リスクを下げることはできても、*H. pylori* 除菌後も長期間に渡って胃癌リスクは継続する。除菌後胃癌の発症リスクは、除菌治療前の胃癌リスクと同

様で背景疾患によって異なり、早期胃癌の内視鏡治療後、胃腺腫、過形成ポリープ、MALT リンパ腫、胃潰瘍、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍の順であった。従って、*H. pylori* 除菌後には胃癌リスクに応じたきめ細かい画像による胃癌スクリーニング、すなわち二次予防が必要となる。

### E. 結論

除菌成功後の胃癌発生には注意が必要であるが、その発生率は背景疾患によって差があった。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

論文発表

1. Shimizu Y, Yoshida T, Takahashi M, Ono S, Mabe K, Kato M, Fujita T, Asaka M. Endoscopic submucosal dissection of oropharyngeal carcinoma by using local lidocaine injection with the patient under conscious sedation. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:1108-1110.
2. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, Tari A, Kitadai Y, Matsumoto H, Nagaya T, Kamoshida T, Watanabe N, Chiba T, Origasa H, Asaka M; JAPAN GAST Study Group. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut.* 2012 61:507-13.
3. Nakanishi M, Chuma M, Hige S, Omatsu T, Yokoo H, Nakanishi K, Kamiyama T, Kubota K, Haga H, Matsuno Y, Onodera Y, Kato M, Asaka M. Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.*

- 2012;19:1302-9.
4. Onodera M, Kawakami H, Kuwatani M, Kudo T, Haba S, Abe Y, Kawahata S, Eto K, Nasu Y, Tanaka E, Hirano S, Asaka M. Endoscopic ultrasound-guided transmural drainage for pancreatic fistula or pancreatic duct dilation after pancreatic surgery. *Surg Endosc*. 2012;26:1710-7.
  5. Takahashi M, Shimizu Y, Yoshida T, Mori Y, Nakagawa M, Yamamoto J, Ono S, Nakagawa S, Mabe K, Kudo T, Kato M, Asaka M. A case of oropharyngeal squamous papilloma in which endoscopic resection was performed. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:1270-1.
  6. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Ito S, Sasaki J, Morita A, Senoo N, Murata N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. Retrospective analysis of an efficient peripheral blood stem cell collection and the relation between infused cell dose and clinical outcome in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2012;34:403-9.
  7. Sugano K, Kontani T, Katsuo S, Takei Y, Sakaki N, Ashida K, Mizokami Y, Asaka M, Matsui S, Kanto T, Soen S, Takeuchi T, Hiraishi H, Hiramatsu N. Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy: results of a prospective, multicenter, double-blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2012;47:540-52.
  8. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Miyashita N, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. HBV reactivation in malignant lymphoma patients treated with rituximab and bendamustine. *Int J Hematol*. 2012;95:588-91.
  9. Kobayashi T, Hige S, Terashita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Nakanishi M, Ogawa K, Chuma M, Sakamoto N, Asaka M. Anemia and thrombocytosis induced by ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2012
  10. Nahata M, Muto S, Oridate N, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303:G42-53.
  11. Kawakami H, Kuwatani M, Eto K, Kudo T, Asaka M. Covered metallic stent for ischemic hilar biliary stricture. *Dig Endosc*. 2012;24 Suppl 1:49-54.
  12. Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Asaka M. Rikkunshito and ghrelin secretion. *Curr Pharm Des*. 2012
  13. Imai A, Kato M, Ono S, Shimizu Y, Takeda H, Asaka M. Efficacy of carbon dioxide-insufflating colonoscopy in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a randomized double-blind study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1623-8.
  14. Saito N, Ooi HK, Konishi K, Shoji E, Kato M, Asaka M: Coccoid *Helicobacter pylori* can directly adhere and invade in agminated formation to human gastric epithelial cells. *Adv Microbiol* 2:112-116, 2012
  15. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, Asaka M. Endoscopic resection is the criterion standard of treatment for patients with early squamous cell neoplasia of the esophagus. *Gastrointest Endosc*. 76:464-5, 2012
  16. Katsurada T, Kobayashi W, Tomaru U, Baba T, Furukawa S, Ishizu A, Takeda K, Sakamoto N, Asaka M, Takeda H, Kasahara M. Decrease of peripheral and intestinal NKG2A-positive T cells in patients with ulcerative colitis. *PLoS One*. 2012;7:e44113.
  17. Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Rikkunshito as a ghrelin enhancer. *Methods Enzymol*. 514:333-51, 2012
  18. Kato M, Asaka M. Recent development of gastric cancer prevention. *Jpn J Clin Oncol*. 42:987-94, 2012
  19. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, Asaka M. Diagnosis of depth of invasion for patients with superficial esophageal cancer: differentiating upper submucosal versus middle or deep submucosal invasion is important for