

### 3) リスク評価 (分類) の精度 (判定基準と精度の評価)

#### a. 分類の判定基準 (カット/オフ) の見直し

これまでの検討で、PG I $\leq$ 70ng/mL and PG I / PG II $\leq$ 3.0を4.0としているところがある。これは、3.0と4.0の間にも感染歴のある例がはいってしまうことがわかっているためである。三木らのPG I $\leq$ 70ng/mL and PG I/PG II $\leq$ 3.0という基準は、胃がんと診断された例と、非胃がん例を篩い分けることを考えた基準であり、*H. pylori*感染歴の有無を判定するための基準ではないので、感染歴の有無の篩い分けに用いるには再検討が必要である。また、*H. pylori*抗体価についても、感染歴のある例の見逃しが多いために、カット・オフ値を引き下げるべきだという意見が、第18回の日本ヘリコバクター学会学術集会 (2012年6月岡山) でも出されている。

分類の判定基準については、主として検診機関の追跡調査のデータに依るものがほとんどである。このため、データの比較や統合が難しい。今後の方向性として、各検診機関が持っている*H. pylori*抗体とPG値の測定結果と、地域がん登録のデータを結合 (record linkage) することにより、大きなデータ・セットを作成することが考えられる<sup>9)</sup>。*H. pylori*抗体価、PG値のデータと、測定後5年間の胃がん罹患データがあれば、現在の基準だけでなく、様々な基準による分類についても、どれだけの精度で胃がんリスクの評価が可能かを明らかにできる。2つ以上の検査値を合わせた場合に、最適の判定基準を決める方法は確立されていない。しかし、多くの基準値の組み合わせによる分類を試行錯誤的にコンピュータで行うことと、部分的にROC曲線 (receiver operating characteristics curve) を用いることで、最適の基準値と、その時の分類の精度を求めることが可能である。

これまで、図2-1に示すように、*H. pylori*抗体とPG値の判定基準は、他方の結果にかかわらず一定にする方法が採られてきた。しかし、どちらかの判定基準をまず決めて、その判定基準の結果によって他方の判定基準を変えようという判定方法も考慮すべきである。A群とBCD群の篩い分けが重要であるので、PG値による判定基準をまず固定する場合 (図2-2) には、A群とB群の境界が重要であり、*H. pylori*抗体の判定基準を固定する場合 (図2-3) には、A群とD群の境界が重要となる。図2-2のC群とD群の境界は、除菌治療を行うかという視点や、経過観察の頻度を変えるかという

表2 1958年と2009年の胃がん死亡率 (10万対) の比較

性別	年	30歳代	40歳代	50歳代
女	1958	14.12	36.53	80.30
	2009	2.11	5.57	14.05
男	1958	11.04	52.22	166.23
	2009	1.71	6.56	31.38

視点から決める必要があり、それぞれの目的で基準が異なることはむしろ当然である。図2-3のB群とC群の境界も同様である。なお、C群とD群は合わせてC群として扱うという考え方もある。

#### b. 精度の評価

胃がんリスク評価の精度は、表1、図2のA群の胃がん罹患率が0に近いほど、胃がん非罹患例がA群以外に少ないほどよいことになる。なお、精度にB群に比べてC群とD群で胃がん罹患率が高いという*H. pylori*感染歴があると推定される群の中でのリスク評価を加えることもある。

今のところ、*H. pylori*抗体とPG値の測定結果と、地域がん登録のデータを結合したものより大きなデータは考えられないので、リスク分類の精度の評価もこのデータで行う必要がある。なお、「*H. pylori*抗体とPG値による胃がんリスク評価の精度の評価について、この方法による胃がん対策全体の死亡率減少効果を確認すべきである」という議論が散見されるが、リスク評価 (分類) の精度評価は、将来の胃がん罹患をどれだけ正しく推定するかという、A~D (C) 群の胃がん罹患率の比較によるべきである。死亡率減少効果は、リスク分類に加えて除菌や内視鏡もしくはX線による経過観察の効果、その後の治療と合わせた胃がん対策全体の評価である。*H. pylori*陽性率が低下し、胃がん罹患率が低下しつつあるという状況のもとで、胃がんのリスク評価は重要である。まず、*H. pylori*抗体とPG値による胃がんリスク評価の精度を評価し、十分な精度であると判定されれば、直ちに一般に導入すべきである。

#### c. 境界領域と画像診断

A群とB群やA群とD群を区分する場合に、*H. pylori*感染歴のある群とない群が、境界領域で重なってしまう可能性がある。このような場合に、X線や内視鏡による画像診断によって、感染歴を判定すべきであ

ることが提案されている。PG値や*H. pylori*のように、判定基準が数値で決められるものと異なり、これらの画像診断は、経験やトレーニングによる高い技術水準が要求されると同時に、判定者によって結果が異なる場合がある。その結果として、当然1件あたりの費用は大きくなる。このような課題はあるが、PG値と*H. pylori*抗体によるリスク評価でA群とB群、A群とD群の境界領域の判定の精度が十分得られない場合の判定方法として検討すべきものである。

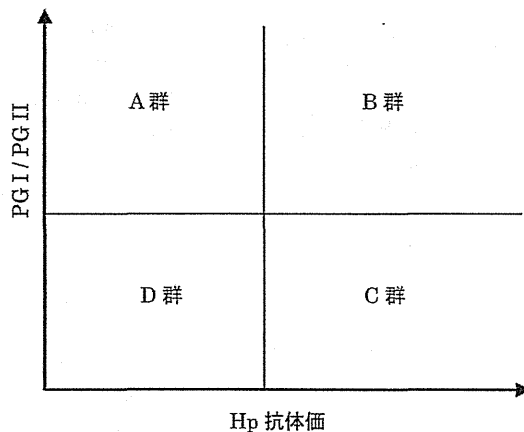
#### 4) データ管理

胃がんリスク評価は、血清*H. pylori*抗体とPG検査を入口として、他の疾患の予防に重点を置くA群、除菌の効果が大きいとされるB群、胃がん罹患率が高く除菌の効果があまりないとされるC群、理論的には除菌の効果が無いD群に分類し、除菌や定期的な画像診断を行うことになる。成人での除菌による胃がん罹患リスクの低下が確認され、胃がん対策は、理想的に

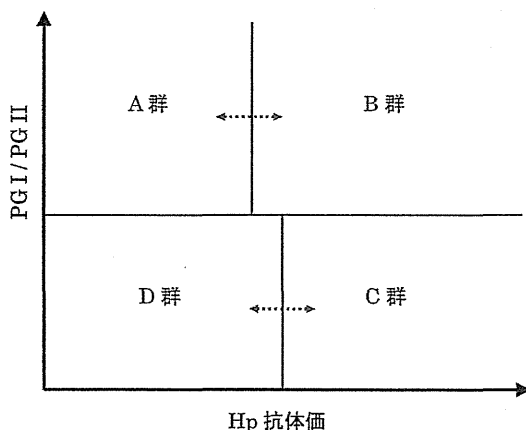
は除菌による罹患リスクの低下と定期的な画像診断による早期発見を組み合わせたハイブリッド型のものになる。画像診断についても、その間隔をリスクに応じて変えるという考え方が主流になりつつある。このように複雑な対象者管理を実施するためには、対象者のデータを一元管理して、適時に受診するように連絡する体制の整備が不可欠である。

しかし、このような管理を誰がどのように行うかは、実は非常に大きな課題である。X線による胃がん検診は、逐年受診を勧奨し、リスク別に検診間隔を変えることは行われてこなかった。胃がん検診はがんの有無を判定するもので、胃がんリスクを判定するという意識が実施側になかったことや、逐年検診でないと受診者が受診を忘れてしまうために実施側が逐年検診を勧めてきたことが原因である。このような事情から、実施主体である市区町村などに、検診の対象者の受診者別にリスクを記録するという体制はほとんどない。また、がん検診は市区町村（一部で雇用者）が実施する

2-1 判定基準は*H. pylori*、PGそれぞれ1つ



2-2 判定基準はPG 1つ、*H. pylori*はPGの判定で異なる



2-3 判定基準は*H. pylori* 1つ、PGは*H. pylori*の判定で異なる

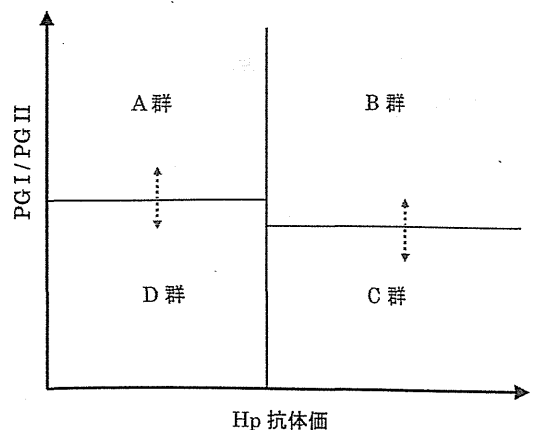


図2 従来の判定基準同士が独立した分類 (2-1) 以外に、PGの判定結果により*H. pylori*の判定基準を変える分類 (2-2) や、*H. pylori*の判定結果によりPGの判定基準を変える分類 (2-3) も考えられる。PGの判定基準として、PGI / PG IIが示されているが、2群に判定できる基準であればよい。

ことになっていて、転職や転居があると、検診の実施主体は替わってしまう。胃がんリスク評価を生かしていくためには、対象者のデータを一元的に管理する体制の整備が不可欠である。

## 5) 除菌歴に関する問題

本誌ですでに指摘されている<sup>10)</sup>ように、胃がんリスク評価方法は、除菌歴がない対象にしか適用できない。B群やC群を除菌すると、リスク評価の分類ではA群となる例が少なくない。しかし、胃がんリスクはB群やC群の除菌後の状態であるから感染歴がない場合に比べてかなり高く、定期的な検査が必要である。対象者の除菌歴がわかっているならば、胃がんリスクの誤評価は起こらないが、実際のところ本人が除菌歴を覚えていないことが結構あるようである。多くは、除菌治療を受けたが十分説明を受けていないために、本人が除菌歴を認識していないためと推測される。しかし、上気道感染の遷延や重傷化など、抗菌薬の投与が必要な疾患の治療によって除菌された例も含まれている可能性がある。この問題は、胃がんリスクの誤評価につながるという点で重大な問題である。除菌の実施にあたって十分な説明を行い、対象者が失念することのないようにする努力が必要である。また、他疾患の治療による意図しない除菌の実態を把握することも重要と思われる。

## 6) その他の問題

ここまで述べた以外にも、胃がんリスク評価にはいくつかの課題がある。別のところで検討している<sup>8,9)</sup>ので、参照いただければ幸いである。

## おわりに

胃がんリスク評価は、早急に普及させることが、胃がん死防止を図り、医療資源を効率的に使うという観

点から求められている。しかし、判定基準を再検討してその精度を評価すること、胃がん予防を系統的に管理する体制の整備、除菌歴の失念や意図せぬ除菌による誤評価など課題も少なくない。課題の解決のためには、適切な研究計画に基づいてデータを収集し、分析検討していく必要がある。

## 参考文献

- 1) 井上和彦. *H. pylori*とABC検診. *Medicina* 2010; 47: 1808-1811.
- 2) Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006; 9: 245-253.
- 3) Ekstrom AM, Held M, Hansson LE et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; 121: 784-791.
- 4) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789.
- 5) Yanaoka K, Oka M, Ohata H et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009; 125: 2697-2703.
- 6) Kikuchi S, Yagyu K, Obata Y, et al. Serum pepsinogen values and *Helicobacter pylori* status among control subjects of a nested case-control study in the JACC study. *J Epidemiol* 2005; 15 (Suppl 2): S126-S133.
- 7) 菊地正悟. 日本における *Helicobacter pylori* の疫学. *Helicobacter Research*; 2012; 16: 375-377.
- 8) 菊地正悟. 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: 1673-1678.
- 9) 菊地正悟. *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: 269-275.
- 10) 井上和彦, 笹島雅彦, 乾純和, 他. 胃の'健康度'評価(ABC(D)分類)における *Helicobacter pylori*除菌後例の表記に関する提案. *日本ヘリコバクター学会誌* 2012; 14: 18-23.

Japanese Journal of Clinical Medicine

日本臨牀

2012

第70巻・第10号  
(通巻第1029号)

10

## 特集 胃癌の予防と治療

—予防策と早期診断・治療—

★カラー図説：スキルス胃癌マウスモデル研究の展望

総論

我が国の胃癌診療の底力：胃癌撲滅へ向けた展望

疫学の視点から実施すべき2つの胃癌予防

胃癌の臨床病理学的変遷

胃がん検診の現状と展望

胃癌基礎研究の進歩

慢性炎症と胃癌

*H.pylori* 癌タンパク質 CagA と胃癌

胃癌発生と突然変異・エピジェネティック異常

Epstein-Barr (EB) ウイルスと胃癌

胃癌の予防

胃癌の一次予防総論

*H.pylori* 除菌療法の胃癌予防効果

胃がん検診の見直しによる経済効果

—胃がんリスク(ABC)検診とピロリ菌検診・除菌による見直し—

胃癌の早期診断

X線検査

通常内視鏡検査

経鼻内視鏡による早期胃癌の診断

超音波内視鏡による胃癌の深達度診断

胃癌の治療

胃癌治療ガイドライン改訂のポイント

胃癌の外科的治療

開腹術

腹腔鏡下切除

早期胃癌の内視鏡治療

胃癌の化学療法

特論

ABC分類を用いた胃がん検診

*H.pylori* 除菌後胃癌の特徴

*H.pylori* 陰性胃癌の特徴

鳥肌胃炎と若年者胃癌

スキルス胃癌の増殖進展機序

進行胃癌に対する分子標的薬

綜説シリーズ—現代医学の焦点(360)

小児の非アルコール性脂肪性肝疾患 / 非アルコール性脂肪性肝炎

## I. 総 論

## 疫学の視点から実施すべき2つの胃癌予防

菊地正悟

Two necessary strategies of gastric cancer prevention from  
the point of epidemiologic view

Shogo Kikuchi

Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine

## Abstract

*H. pylori* infection mainly occurs under five years of age, interruption of which may be an effective preventive strategy against gastric cancer. Infection to children can be interrupted if *H. pylori* harbored by persons around the children was eradicated. Prevention of gastric cancer death of adults with *H. pylori* infection may be another strategy. Risk evaluation of gastric cancer for each subject is inevitable because current Japanese population is a mixture of infected high risk subjects and low risk ones. Combined use of serum pepsinogens and *H. pylori* antibody test is a useful method of the risk evaluation. According to the evaluation, some subjects should undergo *H. pylori* eradication therapy and/or periodical examination, which may prevent gastric cancer deaths effectively.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, interruption of infection to children, prevention of gastric cancer death, risk evaluation, serum pepsinogens

## はじめに

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) と胃癌の関係が明らかになり、感染者と未感染者で20倍以上の胃癌リスクの違いがあることが明らかにされている<sup>1,2)</sup>。また、一度分化型胃癌が発生した例では、内視鏡切除後に *H. pylori* を除菌することで、他部位の再発が1/3程度に減少することが示された<sup>3,4)</sup>。内視鏡切除後の再発抑制は、内視鏡的に診断できる直前の状態まで成長した‘癌の芽’が臨床癌に成長するのに *H. pylori* がプロモーターとして作用している過程を、除菌がある程度阻害することを示している。臨床癌にな

る最終の過程で、*H. pylori* のプロモーター作用を阻害することで‘癌の芽’が臨床癌になる確率が1/3程度になることから、それより前の段階での除菌は、胃癌発生を予防する効果がより大きいと考えられる。感染者の胃癌リスクが未感染者(一度も感染したことのない人)の20倍以上であることと考え併せると、臨床胃癌の発生前に除菌を行えば、胃癌のリスクは、悪くても1/3程度には抑制されると考えられる。

このように、*H. pylori* 感染が胃癌のリスクに極めて大きい影響を与えていることに加え、*H. pylori* 除菌が胃癌のリスクをある程度減少させることが明らかになった。これらの知見によ

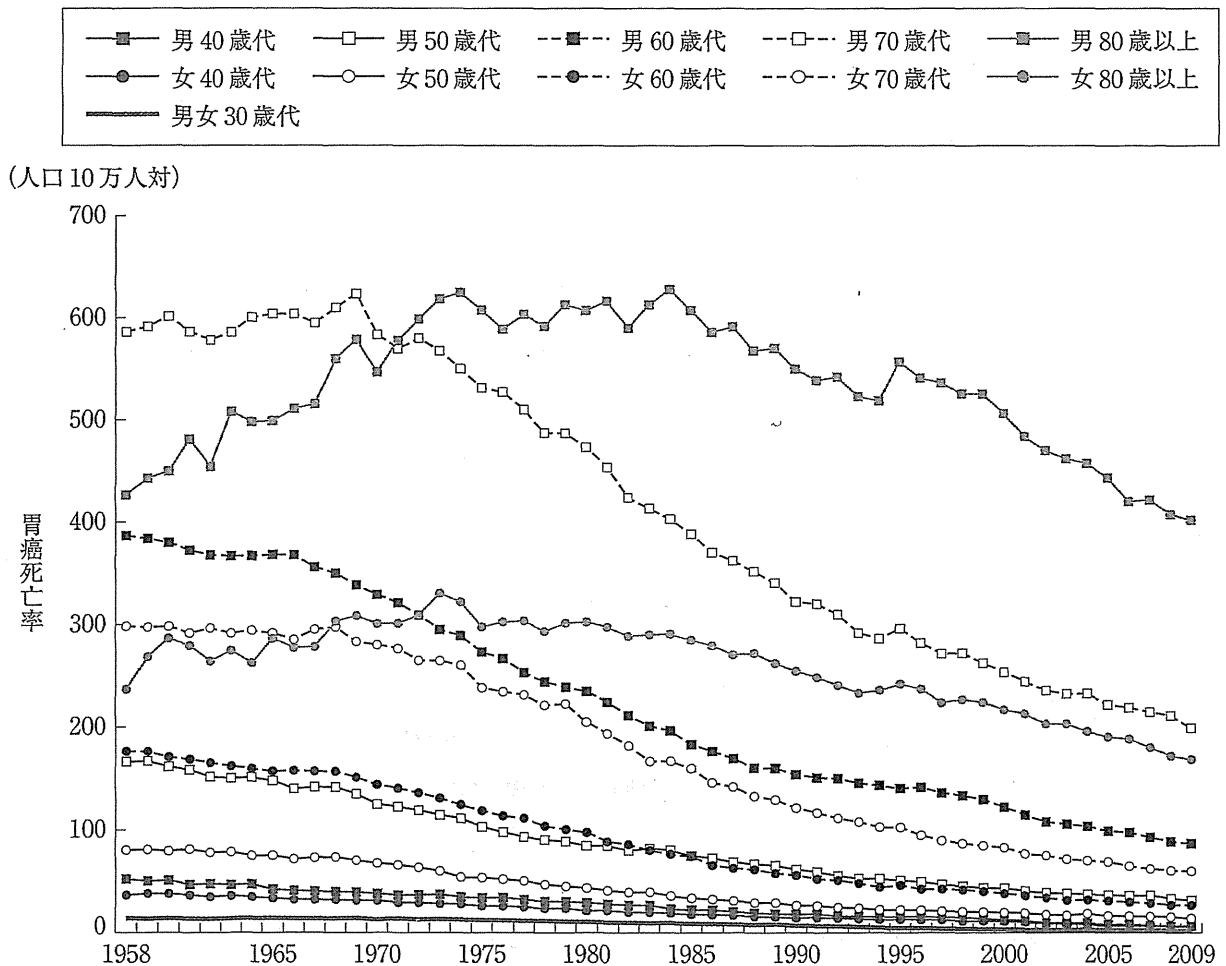


図 1 我が国の胃癌死亡率の推移(人口10万人対)

り、胃癌対策はより効率的なものに進化すべきである。胃癌対策の将来像について検討した。

### 1. 我が国の胃癌死亡率と *H. pylori* 有病率

図 1 に我が国の 1958-2009 年の性別 10 歳階級の胃癌死亡率を示す<sup>5)</sup>。70 歳以下では 1968 年頃までは横ばいか緩やかな低下を示し、その後速度を上げて低下している。80 歳以上では、女性では 1973 年頃まで、男性では 1983 年頃まで漸増～横ばいで、その後低下に転じている。

図 2 に年代ごとの *H. pylori* 感染有病率(以下有病率)を示す。1990 年頃の実測値 A<sup>6)</sup>と B<sup>7)</sup>から、有病率が年齢とともに漸増し、一定のところでプラトーに、より高齢で若干低下するというモデル<sup>8)</sup>に合わせたものが 1990 年推定値である。1990 年推定値を 20 年右へ平行移動して 0-

9 歳を 2% としたものが 2010 年推定値である。若い年齢では、*H. pylori* の自然除菌(胃粘膜萎縮の進行による)はまれと考えられるので、陰性はほとんどが未感染者である。この群の胃癌リスクは、感染者の 1/20 以下であるので、この群の増加が、胃癌死亡率減少の主な原因と考えられる。

### 2. 我が国で実施すべき胃癌対策

このような状況の下で、我が国で実施すべき胃癌対策として、小児への感染防止と *H. pylori* 感染成人の胃癌死防止の 2 つが考えられる。

#### 1) 小児への感染防止

*H. pylori* の主な感染時期は 5 歳までとされている。減少してはいるが、この時期に感染を受ける子どもは 0 ではない。全体として胃癌は急速に減少しているが、小児期に感染を受けた児

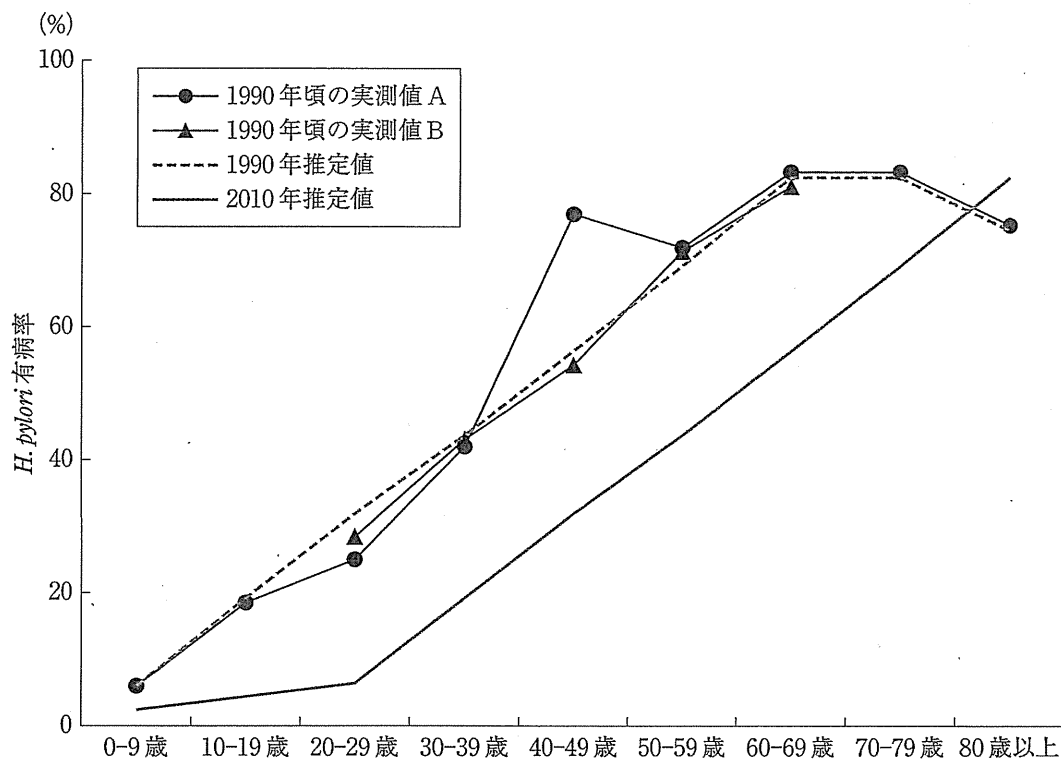


図2 *H. pylori* 年齢別有病率の推定値  
過去の実測値AとBから最近の年齢ごとの有病率を推定した。

にとっては、生涯の胃癌リスクが高いことは、現在成人となっている感染者と変わらない。リスクの高い群(*H. pylori*感染者)と低い群(未感染者)が混在する状態の下では、リスクを評価する感染診断を全員に実施する必要があり、対策にコストがかかる。5歳までの小児期の感染を防止することは、将来的に*H. pylori*感染を0にすることにつながり、癌を含めた疾病対策のコストを大きく下げることになる。5歳以上での感染は極めてまれなので、小児期に感染を防止することの胃癌を含めた疾病予防効果は大きいと考えられる<sup>9)</sup>。

課題として幾つかの事項が挙げられる。これまで多くの研究がなされたが、*H. pylori*がどのように感染するかについては明らかにされていない。最近では、関心は経路でなく感染源に移っている。感染源で明らかなのは感染しているヒトの胃である。除菌によって感染者=感染源をなくすことで、感染防止が可能である。まず、家族内、保育園・幼稚園などの集団生活、それ以外という小児が生活の中で触れる範囲のどこ

で感染が起こっているのかを明らかにすることが重要である。特に、小児同士での感染が多いとすると、小児期での除菌が必要となる。感染防止に小児期での除菌が必要な場合、無症状の小児が対象となることが少なくない。症状のある対象に症状の軽快を目的として行う場合に比べ、無症状の対象に将来の疾病の予防を目的として行う場合、安全性はより厳しく要求されることになる。小児では成人の状況に近づく何歳以降に除菌すべきというように、年齢を考慮するのが一般的である。しかし、小児同士の感染を防ぐという視点からは早い方が望ましいというジレンマがある。また、何歳までに除菌すれば将来の胃癌リスクが無視できる程度のものになるかは明らかでない。この視点からも胃粘膜の変化が少ない早い時期の方が除菌の効果は大きいと考えられる。安全面との検討を含め、今後明らかにすべき課題である。

## 2) *H. pylori* 感染成人の胃癌死防止

これまで、主としてX線造影法による胃がん検診が担ってきた課題である。しかし、

表1 受診行動, 血清による胃癌リスクと除菌の効果を考慮した胃癌対策

原則として5年に1回血清検査を行い, 各受診者を以下の4群に分類する。グレーゾーンでは画像診断によるリスク評価を行う。定期検査は, 受診者の希望, 地域での供給の状況を考慮して, X線, 内視鏡のいずれかで行う。

A群(*H. pylori*抗体陰性, pepsinogenによる萎縮陰性)

何もしない

B群(*H. pylori*抗体陽性, pepsinogenによる萎縮陰性)

全員に除菌を行う\*<sup>1</sup>

全員に定期検査を勧める\*<sup>2</sup>

C群(*H. pylori*抗体陽性, pepsinogenによる萎縮陽性)

全員に定期検査を勧める\*<sup>3</sup>

定期検査を希望しない対象には除菌を行う\*<sup>4</sup>

D群(*H. pylori*抗体陰性, pepsinogenによる萎縮陽性)

全員に定期検査を勧める\*<sup>3</sup>

注: 除菌歴のない場合の分類である。除菌歴がある場合には, 定期検査が必要となる。

\*<sup>1</sup>血清抗体検査で境界(グレーゾーン)と考えられる結果に対しては, 画像診断などで感染や萎縮を確認してから除菌する。この群では除菌の効果は大きいと考えられる。除菌時の年齢や, 胃粘膜の状態別に, その後の胃癌発生率を明らかにしていく必要がある。

\*<sup>2</sup>同じB群でもリスクに違いがある。どの程度の頻度で検査が必要かはこれから明らかにしていく必要がある。

\*<sup>3</sup>胃粘膜の状態や年齢によって, どのくらいの頻度で定期検査が必要か明らかにしていく必要がある。

\*<sup>4</sup>除菌の効果は低いことも考えられるので, 早急に有効性を明らかにしていく必要がある。

*H. pylori*有病率の低下によって, 現在の我が国では, 胃癌のリスクが高い, 現在/過去感染者(以下既感染者)とリスクの低い未感染者が混在している。正確な数字は直近のデータによる必要があるが, 図2に示す推定値が, ほぼ現状を示していると考えられる。この推定値では, 60歳くらいで有病率はほぼ50%であり, それ以下では更に低くなっている。既感染者が癌年齢のほとんどを占めていた時代と, 現状は大きく異なってきた。

このような状況の下で, これまでの対象年齢の大部分が既感染者であった時代の胃癌対策をそのまま続けることは, 極めて効率が悪い。既感染者が50%であるとする, 1人の胃癌を救命するのに必要な検診対象者数は100%であったときの2倍になる。それだけでなく, X線検診では, 未感染者は必要のない検査によって被曝を受けることになる。

#### a. 胃癌高リスクと低リスクの篩い分け

対策としては, 検診対象者を胃癌のリスクが高い人の割合が多い, 高齢者に限ることも考え

られる。しかし, 高齢になるほどバリウムによる便秘や造影剤などの誤嚥のリスクが高くなることなどから, あまり良い方法とはいえない。もう一つの方法として, 胃癌リスクの高低による対象者の篩い分けがある。*H. pylori*感染検査だけでは, 胃癌リスクが高い過去感染者が陰性とされてしまうので, これに血清 pepsinogen 検査を加える方法(ABC検診)である<sup>10)</sup>。この方法の概略を表1に示す。胃癌リスクの低いA群と, リスクが高いB, C, D群を分けることを目的とするものである。pepsinogen 検査が血清を用いるので, 感染診断も血清抗体検査で行うのが効率的であると思われる。この方法では, A群が, 集団としての対策が必要ない群となるので, pepsinogen 値や *H. pylori* 抗体のカットオフも, A群に対策が不要, 言い換えるとA群から胃癌が発生することができるだけ少なくなるように設定する必要がある。

#### b. *H. pylori* 除菌の対策への導入

除菌という手段が胃癌の発生を減少させることがわかったので胃癌対策に組み込むべきであ



るが、手段が増えることで胃癌予防の全体像は多少複雑になる。

除菌が加わることで、問題となるのは、①除菌に成功するとX線造影検査や内視鏡による定期検査の受診率が下がること、②除菌だけで経過観察をしないという選択もありうること、③除菌の効果が萎縮など胃粘膜の状況によって異なること<sup>14)</sup>である。①と②は対象者の受診行動にかかわるものである。これまでの胃がん検診では、一次検診、精密検査について、それぞれ受診するかしないかが問題であった。しかし、定期的な検査には行かないが、1回の治療(約1週間の服薬)だけで胃癌のリスクが下がるのであれば除菌をしたいという人は少なくないと考えられる。このため、除菌が加わることで、何らかの胃癌予防を実際に受ける人はこれまでより増加する(カバー率が上昇する)ことが予想される。一方、これまで定期検査を受けていた人でも、除菌後に受診率が低下することが予想される。除菌を含めた胃癌対策を考えるうえで、このような対象者の受診行動の影響がこれまで以上に大きくなるので、それを考慮した予防を考える必要がある。*H. pylori*感染検査と血清pepsinogen検査を加える方法(ABC検診)による分類を基に、各結果への対応の案を表1に示す。全体像が複雑になるので、定期検査への受診の勧奨などを含め、各受診者の情報の一括管理も重要となる。なお、ABC分類は除菌の既往のない対象者に対するもので、除菌の既往がある場合には、定期検査が不可欠である。

先に述べたように、A群には集団としての対策が不要となるように設定すると、未感染者がB群と判定されてしまう可能性がある。このため、pepsinogenによる萎縮がない対象では、抗体価でのグレーゾーンを決め、その値を示した対象には他の感染検査もしくは画像診断を行って除菌の要否を決める必要がある。

表1に示すように、これまでのデータの蓄積が十分でなく、これから明らかにすべき内容が多々ある。効率的な胃癌対策を行っていくためには、対策を実施しながらデータを蓄積させていくことが不可欠である。

### c. 定期検査の受診勧奨の方法—私案

我が国の医療保険制度は、喫煙歴や検診受診歴などにかかわらず、年齢や収入などによって保険料や窓口負担割合が決まる制度である。定期検査の受診率向上のために、定期検査を受けるという努力をしてきた人と、そのようなことを全くしなかった人が胃癌に罹った場合に、窓口での個人負担割合に差をつけるというような、個人単位での受診勧奨を図る方法が考えられる。これまで前例のない方法であり、経済格差などの問題も関係するので検討すべきことは多々あると思われる。しかし、健康保険財政が逼迫する現状の中で、被保険者の健康維持や重症化防止の努力に、制度として何らかのインセンティブを与えることを検討すべきである。

## 3. 胃癌対策の実施にあたって

### 1) 安全性の確保

胃癌予防は小児期や、成人でも早い時期に実施する方が効率が良い。将来の疾病を予防するためのものなので、安全性の確保は重要である。特に*H. pylori*除菌は、投薬であるので、使用薬剤に対するアレルギー反応の既往などについて十分問診を行い、使用しない方がよい薬剤を避けて行うことが重要である。また、万が一薬剤の副作用が起こった場合、直ちに対処できる体制を準備し、対象者にも十分な説明を行うことが不可欠である。

### 2) 耐性菌出現防止と除菌登録

*H. pylori*除菌に関して、クラリスロマイシン(CAM)耐性が問題となっている。服薬の中止や、除菌に失敗した場合に放置することは耐性菌の増加につながる。除菌を開始したら、成功するまで除菌治療を行う必要がある。この点に関して、対象者に十分説明する必要がある。

*H. pylori*感染症の除菌を保険適用とすべきだという要望が多く出されている。しかし、一般的な医療保険の対象とすると、除菌が確実になされたことの確認が不十分になるおそれがある。除菌開始時に登録を行い、確認のための検査の結果を追記するシステムを構築して、登録をきちんと行うことを条件とするなどの、付加的な

措置が必要と思われる。除菌登録は、同時に本人が除菌の既往をしっかりと記憶していないことが問題となっている、ABC検診における無自覚除菌既往者の問題の解決にも有用と思われる。

### 3) 検診の限界の説明

判定基準の決め方においても、A群からの胃癌は少ない方がよいが、胃癌リスクの低い人が他の群だという判定を受けるのも効率が悪い。ROC曲線などの考え方によって最適な分類のための基準を決めるべきである。

また、ABC検診はリスクの大きさを判定しているものなので、A群の判定でも胃癌のリスクは小さくても0でないことは当然で、症状などがあった場合に受診が必要なことを対象者に十分説明する必要がある。

### おわりに

現況に即した胃癌対策を示した。小児への*H. pylori*感染防止と、各対象の胃癌リスクを明らかにしたうえでの成人の胃癌死防止の2つである。実施にあたっては、安全性の十分な考慮、耐性菌出現の防止、対象者への十分な説明などの注意が不可欠である。これらの課題に留意しながら早期に効率的な対策が実施されることを期待したい。

また、これまで触れなかったが、*H. pylori*未感染者に多い疾患である、逆流性食道炎や噴門部周囲の癌についても、発生をモニタリングし、必要な対策を実施していく必要がある。

### ■ 文 献

- 1) Ekstrom AM, et al: *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* **121**: 784-791, 2001.
- 2) Uemura N, et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* **345**: 784-789, 2001.
- 3) Uemura N, et al: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **6**: 639-642, 1997.
- 4) Fukase K, et al: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **372**: 392-397, 2008.
- 5) 厚生労働省人口動態統計, 2011.
- 6) Asaka M, et al: Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* **102**: 760-766, 1992.
- 7) Kikuchi S, et al: Effect of age on the relationship between gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Jpn J Cancer Res* **91**: 774-779, 2000.
- 8) 菊地正悟: *Helicobacter pylori* 感染の動向—海外と日本を対比して—. *Helico Res* **8**: 474-478, 2004.
- 9) 菊地正悟, 林 櫻松: *H. pylori* 感染症の疫学と感染経路の解明. *日本臨牀* **67**: 2233-2237, 2009.
- 10) 井上和彦: *H. pylori* と ABC 検診. *medicina* **47**: 1808-1811, 2010.
- 11) Yanaoka K, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* **125**: 2697-2703, 2009.

Reprint

# THE GI FOREFRONT

Reprinted from *THE GI FOREFRONT* 2012; Vol.8 No.2

Owned, published, and © copyrighted, 2012, by Medical Review Co., Ltd. All rights reserved.

THE GI FOREFRONT 2012; 8 (2)

 *Medical Review*

# 2 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

菊地正悟

愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授

わが国の小児の *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 感染率は5%以下であり、5歳までが主な感染時期であることが明らかになっている。感染源は成人家族が主で、小児同士の感染は稀と考えられる。小児への感染防止として、第1子出生前に家族内の感染者をすべて除菌する方法がある。感染小児の消化性潰瘍、胃癌などの *H.pylori* による将来の疾患の予防のためには、各臓器の機能が安定してくる中学生くらいまで待つて除菌する方法が考えられる。

### はじめに

*H.pylori* 感染者は、一度も感染したことのない未感染者に比べ、20倍以上胃癌のリスクが高い<sup>1)</sup>。感染者が成人で除菌治療を受けると、胃癌リスクが3分の1程度に低下する<sup>2)</sup>。この菌の主な感染時期は5歳までで、それ以上での感染は稀である<sup>3)4)</sup>。

これらの知見から、胃癌対策としては、①小児期での *H.pylori* の感染防止と、②成人での *H.pylori* 感染既往者の胃癌死防止の2つが考えられている。

小児への感染防止については、これまでも考え方を示してきた<sup>5)6)</sup>。第17回 JAPANGAST Study Group で発表した内容を中心に、最近のわが国における小児の *H.pylori* 感染に関するこれまでの知見と、それに基づく小児期での感染防止について概説する。

### 小児への感染

1

図に小児への *H.pylori* 感染源の模式図を示す。環境(河川、上水などから)、集団生活による感染(主に小児→小児だが、

稀に職員→小児)、家族内感染が考えられる。発展途上国や高度成長期以前のわが国などでは、環境からの感染が多いと推定される。実際、発展途上国では家族内で菌株が一致することは稀であるという。わが国では上下水道が整備されていることから、環境からの感染は稀と考えられる。実際、家族内で菌株が一致することが多い<sup>3)</sup>ことが明らかになっている。

残る感染源は集団生活と家族である。集団生活である程度感染が起こっていると、家族内感染を防止しても、小児への感染を防止することにはならない。わが国での小児への感染に占める、家族内感染と集団生活における感染の大きさを明らかにすることは重要である。また、欧米から同胞間感染が多いことが報告されており、同胞間感染が多いことは、小児同士の感染が多いことを意味し、集団生活での感染も多いことになる。小児への感染に占める家族と集団の比重を明らかにすることを目的として、3大学による共同研究が開始された(ささやま Study<sup>\*)</sup>)。

※：ささやま Study の主なメンバー

奥田真珠美\*, 前川講平\*, 福田能啓\*  
上田純子\*\*, 柳生聖子\*\*, 林 櫻松\*\*, 菊地正悟\*\*  
大崎敬子\*\*\*, 米澤英雄\*\*\*, 神谷 茂\*\*\*  
兵庫医科大学ささやま医療センター\*  
愛知医科大学医学部公衆衛生学\*\*  
杏林大学医学部感染症学\*\*\*

## PROFILE



### Shogo Kikuchi

きくち・しょうご ● 1982年東京大学医学部卒業。1991年順天堂大学医学部衛生学教室講師。1999年愛知医科大学医学部教授。

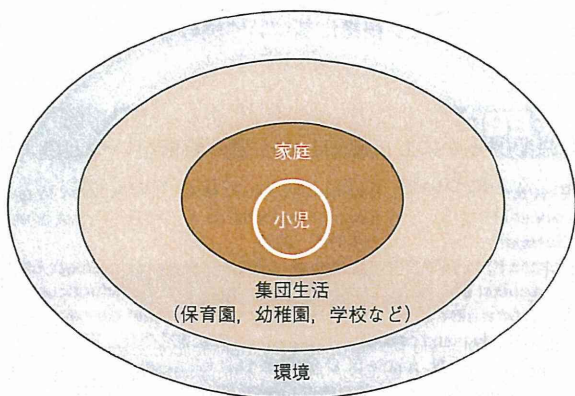
【専門領域】

胃癌の血清疫学、*Helicobacter pylori* の疫学、膀胱癌、胆道癌の分子疫学研究、疫学研究・臨床研究のデザイン

### ささやま Study

2

この研究は、篠山市の全面的な支援を受けて2010年度から開始された。2010年は0~8歳、2011年は0~11歳を対象に、便中抗原法による検査で感染(有病)率、罹患(新規感染)率を明らかにすることを目的として実施した。さらに、一部



図●小児へのH.pylori感染源模式図

の小児の家族にも便検体を提供してもらい、感染小児と誰の菌株が一致するかを multi locus sequence typing (MLST) 法で菌株のDNAを比較して明らかにすることも目的としている。

論文の作成、投稿をしている関係で詳細は省略するが、これまで得られている結果は概ね次のようなものである。小児の感染率は5%に満たず、きわめて低い。欧米で多いとされている同胞間感染が推定される例は稀であった。また、新規感染と考えられる陰性者の陽性化も0に近い数字であった。

これらのことから、わが国の小児に関しては小児同士での感染は稀であり、除菌が安全な時期まで待っても感染の拡大はないと推定できる。

### 小児への感染防止対策

3

家族内感染を防止すれば、小児へのH.pylori感染の多くが防止でき、小児同士での感染が稀であることが明らかになりつつある。このことから、表に示すように、第1子出生前に世帯の感染者を0にしておけば、家族から小児への感染は起こらない。また、何らかの理由で感染してしまった小児については、体格が成人近くなり、体力が出てきてから除菌をしても、他への感染はほとんどない。

この対策の課題の1つとして、出産する女性の除菌時期の問題がある。他の成人家族については、女性が妊娠した時点でH.pyloriの感染検査と感染者の除菌を実施すれば出産前に感染源でなくすることは十分可能である。しかし、出産する女性の場合には問題がある。妊娠中は胎児への悪影響の可能性から除菌治療を行うべきではない。また、産褥の時期での

表●小児のH.pylori感染を0にするための検査と除菌の時期

世帯の成人  
 出産する女性：第1子妊娠前（婚姻時，成人時，高校在学時）  
 他の世帯員：第1子出生前（第1子の胎児期までに）

感染小児：安全に除菌できる年齢（12～15歳以降）

治療は、除菌に用いる抗菌剤の母乳への移行が問題となり、妊娠後は断乳するまで除菌治療は難しい。このため、妊娠前に除菌をしてしまうことが望ましい。婚姻時という考え方もあるが、妊娠が婚姻届けよりも早くなる場合もあるので、必ずしも適当でない。女性が妊娠する前の何らかの時点で感染検査と除菌を行う必要がある。対象が感染症なので、感染者の除菌を悉皆的に行わないと効果が減殺されるおそれがあることから、時期を決めて悉皆的に実施することが望ましい。本特集で述べられているように、高校卒業時、成人式などでの検査と感染者への除菌勧奨が実際に行われており、このような時期に男性も同時に検査と除菌を行う方法が考えられる。しかし、進学しない場合、中途退学、成人式欠席などがあるので、悉皆的な検査の実施は難しい。この点は、地方自治体が持っている情報を含め、さまざまな角度から最も悉皆性の高い方式を構築する必要がある。

この対策の主目的は小児への感染防止であるが、除菌治療を受けた成人自身についても将来の胃癌リスクを低下させる効果がある。しかし、成人で除菌した場合の胃癌リスクは未感染者に比べかなり高いので、除菌時の胃粘膜の状況に応じた経過観察が必要である。

### 胃癌予防のための感染小児の除菌時期

4

もう1つの問題は、除菌年齢である。感染の広がりのおそれは少ないことは明らかになったが、次のようなジレンマが残っている。動物実験で、早期に除菌するほど胃癌予防効果が大きいことが確認されている。ヒトでもH.pylori陽性でも若い年代ほど血清 pepsinogen 値から推定される胃粘膜の萎縮の頻度は低い。これらのことから、胃癌予防の観点からは除菌の時期は早い方がよい。一方、除菌の安全性からは、成長が一段落して各臓器の機能が安定してから実施することが望ましい。小児期でいえば、除菌時期は遅い方がよい。

この2つの相反する事項の妥協点として、表に示すように、中学生（12～15歳以降）になってからという時期を考えているが、根拠となるデータが十分でない。H.pyloriが感染して

若年者除菌による胃癌予防の試み ● 菊地正悟

いる場合、10歳代で胃の粘膜はどのような状態となっているのかについて、いまだ十分なデータがない。中学生以降の除菌の安全性については、件数が成人に比べて非常に少なかったこともあり、これまで大きな問題は報告されていない。しかし、安全性に関しては今後も検討していく必要がある。

## 今後の方向性

5

今後は、協力の得られる自治体とともに、将来出産する女性をどこで把握して検査を受けてもらうようにすべきかを検討し、一定の方式がみえてくれば自治体の協力を得て試験的に実施できるようにするため、実施にあたっての問題点、対策の効果を明らかにし、広く実施できる方式を開発していくことが必要である。

また、10歳代の感染者の胃粘膜の状況、安全な除菌治療の

## 質疑応答

**高橋** (杏林大学) *H.pylori*陽性率は母親、父親で分けた場合どちらが高いのでしょうか。

**菊地** この集団では有意差はありませんが、若干、父親の陽性率のほうが高いという結果が出ています。

**高橋** 父親が感染源である可能性が高いということですか。

**菊地** それについてはいまMLST法で相同性を調べており、結果を待っているところです。

**神谷** (杏林大学) 菊地先生とこのプロジェクトの共同研究を仰せつかっております。先ほどの高橋先生のご質問に対しては、まだ断定的なことを申し上げられないのですが、昨日の班会議でも発表させていただきました。

糞便のDNAを材料にPCR増幅を行い、MLST法で母親、父親、祖母、祖父から検索した結果、4家庭のうち2家

留意点を明らかにし、感染した小児の除菌をいつどのように実施するかについて、根拠に基づいて決めていく必要がある。

## REFERENCE

- 1) Ekström AM, Held M, Hansson LE, et al: *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* **121**: 784-791, 2001
- 2) Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al ; JAPANGAST Study Group: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **372**: 392-397, 2008
- 3) Konno M, Fujii N, Yokota S, et al: Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. *J Clin Microbiol* **43**: 2246-2250, 2005
- 4) Okuda M, Miyashiro E, Booka M, et al: *Helicobacter pylori* colonization in the first 3 years of life in Japanese children. *Helicobacter* **12**: 324-327, 2007
- 5) 菊地正悟 : *H.pylori* の感染経路と感染防止策. 日臨 **63** (増11) : 181-184, 2005
- 6) 菊地正悟 : 疫学の視点から実施すべき2つの胃がん予防. 日臨 **70** : 1673-1678, 2012

庭はほぼ確実に母親から子供へ感染しています。まだ最終結論ではないのですけれども、やはり父親からよりも母親から子供というルートがより可能性が強いのではないかと考えております。

**春間** (川崎医科大学) 以前我々は血清抗体を中学校、高校生を対象に家族内で50家系行った結果、母親の感染がそのまま子供にいておりました。母親が陽性であると子供が陽性で父親の感染率は影響しないという見事なデータが出ました。

**菊地** 札幌厚生病院の報告でもやはり母親からの感染がメインという結果で、日本ではすでに論文<sup>3)</sup>になっております。

**春間** その他の感染源については、川の上流、中流、下流の小学校で感染率を比較し、下流のほうが陽性率が高いというデータがあります。きっと他の感染ルートもあると思うので、また違うエリアでの検討が必要だと思います。

# Clinical Gastroenterology

# 臨牀消化器内科

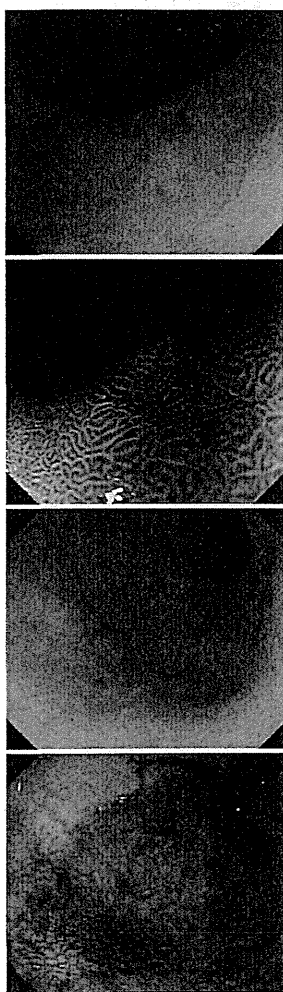
Vol. 27 No. 3 2012

## H. pylori 胃炎からの発癌

3 月号

### — 除菌有効性を巡っての視点

Carcinogenesis Based on H. pylori-associated Gastritis  
— Is Cancer Control Possible by the Eradication?



巻頭言.....一瀬雅夫

1. 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.....菊地正悟  
 (2) 臨床における除菌療法の現状と今後の展開.....加藤元嗣 他

2. 除菌による H. pylori 関連胃炎の変化  
 (1) 内視鏡所見・臨床病理学的変化を巡って.....藤原 崇 他  
 (2) 萎縮性胃炎・腸上皮化生の経年変化を巡って.....兒玉雅明, 村上和成 他

3. 除菌後発生胃癌  
 (1) 臨床病理学的特徴を巡って.....中島 健 他  
 (2) 発現粘液形質から見た除菌後発見早期胃癌の特徴.....山本桂子  
 (3) 長期追跡の結果から.....水野元夫 他

4. 早期胃癌内視鏡治療後除菌症例における発生胃癌  
 (1) 内視鏡所見・病理学的特徴を巡って.....佐藤祐一 他  
 (2) 除菌による異時性発癌予防効果を巡って.....前畠裕司 他

5. 胃切除後残胃に対する除菌の異時性多発癌発生予防効果.....安藤貴文 他

6. 除菌療法と胃癌発生抑制効果—対象集約のための客観的指標.....前北隆雄 他

7. 背景胃粘膜の内視鏡所見と胃癌発生リスク, 除菌の効果.....加藤俊二 他

8. Autofluorescence Imaging (AFI) による除菌後異時性多発癌発生のリスク評価.....鼻岡 昇, 上堂文也 他

●連載

検査値の読み方/早期のステロイドパルス療法が奏効した急性発症型の自己免疫性肝炎の1例.....三浦英明 他

内視鏡の読み方/十二指腸粘膜下腫瘍の診断.....樫田博史 他

膵臓腫瘍の病理/嚢胞性膵腫瘍.....古川 徹

薬の知識/パンクレリパーゼ (リパクレオン®).....竹内 正 他



特集 *H. pylori* 胃炎からの発癌—除菌有効性を巡っての視点

# 1

## *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

菊地 正悟\*

Key words: *H. pylori*, 除菌, 血清ペプシノゲン, 胃がんリスク, 地域がん登録

#### 要旨

*H. pylori* 感染者は、未感染者に比べ胃がんのリスクが20倍以上高い。胃がんのリスクは、「がんの芽」が内視鏡で確認できる大きさになる前に除菌すれば低下する。しかし除菌後も未感染者に比べ高い。除菌の効果は、胃粘膜の萎縮が進むにつれて小さくなる。

わが国では *H. pylori* 感染率の低下に伴い、胃がん死亡率、罹患率とも低下を続けている。現在は、感染者と未感染者が混在する状況であり、胃がんリスクの篩い分けが対策に不可欠である。感染診断と血清ペプシノゲン値の組み合わせは、篩い分けに有用である。除菌は予測される胃がんリスク減少効果に加え、各対象者の将来の受診状況も考慮して適用を考えるべきである。

までのおもな研究を示す。1991年に *H. pylori* が胃がんのリスクを上昇させること示した論文①が発表された。その後、40歳以下の胃がんに限る②、あるいは内視鏡的感染診断③や血清の詳細な分析④によると、10倍以上のリスク比が得られ、両者の関係は強いことがわかってきた。多くの研究でリスク比が見かけ上小さくなっているのは、この菌が惹起する炎症で胃粘膜萎縮が進み、*H. pylori* が自然除菌されることによる。

これらの研究の結果から、*H. pylori* が胃がんの原因であることは、ほぼ間違いないと考えられるようになった。影響の大きさは、研究④によるリスク比20倍以上というのが正しいところと思われる。このリスク比は、感染者と一度も感染したことがない人(未感染者)が胃がんにかかるリスクの比である。未公表データであるが、筆者らも同等度以上のリスク比を得ている。

## I. 除菌による胃がん発生予防の歴史

### この項のポイント

- *H. pylori* は胃がんの原因であり、除菌することで胃がんのリスクは低下する。

### 1. *H. pylori* と胃がんの関係

*Helicobacter pylori* は感染が成立すると後述する自然除菌や除菌治療を受けないかぎり生涯持続感染する。疫学研究で胃がんの原因の一つであることが明らかにされてきた。表1にこれ

### 2. 除菌の胃がん予防効果を検討した 臨床研究

除菌によって胃がんが減少することが直接証明されないと、*H. pylori* が胃がんの原因であると言い切れないと考える向きも少なくなく、多くの臨床研究が行われた。表1に示すように、

\*愛知医科大学医学部公衆衛生学講座  
(〒480-1195 愛知県長久手市市岩作雁又1-1)



表1 *Helicobacter pylori* と胃がんの関係, 除菌の効果を分析したおもな研究

文献番号/ 研究の種類	著者	地域	追跡年	リスク 比	有意 差	雑誌
< <i>H. pylori</i> と胃がんの関係 >						
① 前向き	Nomura A	ハワイ	13.0年	6.0	あり	N Engl J Med 325; 1132-, 1991
② 症例対照	Kikuchi S	東京 (40歳未満)	—	13.3	あり	Cancer 75; 2789-, 1995
③ 前向き	Uemura N	広島	7.8年	無限大	あり	N Engl J Med 345; 784-, 2001
④ 症例対照	Ekstrom AM	スウェーデン	—	21.0	あり	Gastroenterology 121; 784-, 2001
< 除菌の効果 >						
⑪ 2群比較*	Uemura N	広島	2年	無限大	あり	CEBP** 6; 639-, 1997
⑫ 二重盲検	Wong BC	中国	7年	0.63	なし	JAMA 291; 187-, 2004
⑬ 2群比較*	Take S	広島	3.9年	0.26	あり	Am J Gastroenterol 100; 1037-, 2005
⑭ 無作為割付	You WC	中国	7.3年	0.70	なし	J Nat Cancer Inst 98; 974-, 2006
⑮ 無作為割付	Fukase K	日本	3年	0.34	あり	Lancet 372; 392-, 2008

\* : 無作為割付でない, \*\* : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev

⑮の研究が発表されるまで、バイアスを否定できるデザインによる研究での証明がなされなかった。除菌成功群と失敗群(⑬)や、無作為割付でない⑪など、バイアスを完全に否定できないデザインによる研究では除菌の有意な胃がん予防効果が示されていた。しかし、二重盲検法や無作為割付による方法では、有意な結果が得られなかった(⑫⑭)。

### 3. 除菌が早期がん内視鏡切除後の胃がん異所再発を抑制することを示した研究

初めて、無作為割付によって有意な結果を得たのが表1の⑮の研究である。この研究は一度早期胃がんにかかった人の異所再発が除菌で約1/3に抑制されることを示したものである。前

述したように *H. pylori* 感染は胃がんのリスクに大きな影響を与えている。④の研究の21倍というリスク比は、感染成立直後に除菌をすれば、その後の長期の胃がんのリスクが0.05倍以下になることを意味する。

*H. pylori* 感染によって胃粘膜の炎症が継続し、萎縮性変化が強くなるほど、胃粘膜の細胞の一部はがん特有の自律増殖能を獲得していく。このようながんに近い性質をもった「がんの芽」が増殖し、同時にがんの性質を獲得していくに従い、除菌群と非除菌群の胃がんのリスク比は0.05以下から1.0に近づいていくはずである。完全ながんとしての性質を獲得した胃がん細胞は、*H. pylori* 感染と無関係に増殖するので、除菌の効果はない(リスク比は1.0)。

## 用語解説

### ◆リスク比(risk ratio)

2群の罹患率(incidence)の比, 相対危険度(relative risk). 罹患率は, 人年当りの疾病の新規発生数で通常は, 1,000人もしくは10万人当り1年間に換算した新規発生数で表す。前向き研究では,

2群の罹患率が計算できるが, 後向き研究である症例対照研究では計算できない。そこで, 近似値としてオッズ比(odds ratio)を用いる。がんなど疾病の罹患率が低いときは, オッズ比はリスク比にきわめて近い値となる。

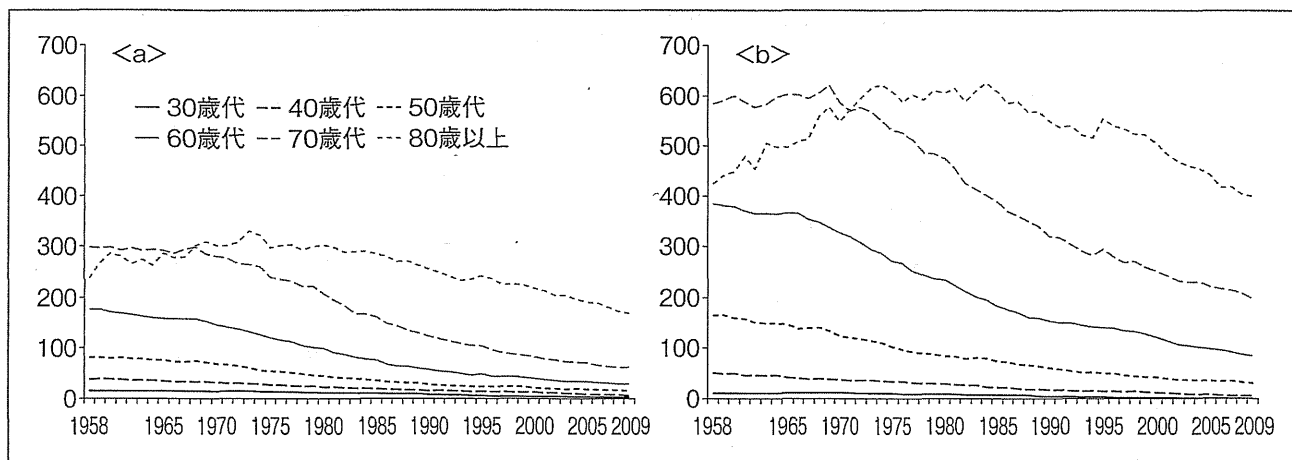


図 わが国の年齢別胃がん死亡率の推移

a : 女性, 人口 10 万対

b : 男性, 人口 10 万対

早期胃がんが発生した後に、異所再発を除菌が抑制するという結果は、内視鏡的に確認できない程度のがんの芽の段階では、除菌が胃がん発生を抑制することを示したものと見える。したがって、この段階か、それより前の段階で除菌を行えば、ある程度胃がん発生を抑制できることが、この研究によって示されたといえる<sup>1)</sup>。

るが、男女とも 1975 年頃までは横ばいでその後低下している。

## 2. 胃がん死亡率低下の原因

わが国における胃がん死亡率低下の原因として、胃がん検診の効果、治療の進歩、胃がん発生を増加させる要因の影響の減少など、いくつかのものが考えられる。わが国では、胃がん罹患率も死亡率とほぼ並行して低下している<sup>3)</sup>。罹患率が並行して低下する場合には、検診や治療の効果ではなく、胃がん発生に関与する要因の影響による。胃がんのリスクを 20 倍以上にする *H. pylori* 感染の減少が、胃がん死亡率低下のおもな原因と考えられる。

*H. pylori* のおもな感染時期は小児期であり、小児期の衛生状態がその世代の感染率をほぼ決定する。わが国を含め、小児でも 5 歳までの感染が主である。20 年前には、50 歳以上の *H. pylori* 感染(有病)率は 80% 以上であったが、最近では 50% を切っている。さらに、おもな感染時期を過ぎた 6~8 歳の小児を対象とした最近の疫学調査では感染率が 3% 以下という結果を得ており、この世代はがん年齢に達しても感染率が 10% を超える可能性は低い。このような、

## II. わが国の胃がんの現状

### この項のポイント

- 1967 年頃からわが国の胃がん死亡率は罹患率とともに低下している。 *H. pylori* 感染率が低下しているためと考えられる。

### 1. 胃がん死亡率の推移

図に、最近 50 年間の胃がん死亡率を 10 歳階級ごとに示す<sup>2)</sup>。女性は男性の約半分であるが男女とも同様の推移を示している。80 歳代では男女とも 1975 年にかけて上昇している。女性ではその後すぐに緩やかな低下に転じているが、男性では 1985 年頃まで横ばいで、その後低下している。70 歳代は、男女とも 1967 年頃まで横ばいでその後低下している。40~60 歳代では男女ともほぼ一貫して低下している。30 歳代では、死亡率そのものが低いため、不明瞭であ

*H. pylori* 感染率の急速な低下は、高度成長による上下水道の整備、水洗トイレの普及などの衛生状況の改善によると考えられている。わが国の胃がん死亡率は *H. pylori* 感染率の低下に伴って、急速に低下している。

### Ⅲ. 胃がん検診の歴史と展望

#### この項のポイント

- 既往を含めた *H. pylori* 感染者と未感染者が混在する状況ではこれを篩い分けることが重要である。
- 感染診断と血清ペプシノゲン値の併用が有用であるが課題もある。

#### 1. 胃がん検診の歴史と現状

わが国では 1953 年頃から X 線(バリウム造影)による胃がん検診が試験的に開始され、1960 年頃には検診車に X 線撮影装置を搭載した巡回検診が行われている。この頃は、男女ともがん死因のトップが胃がんであり、胃がん対策は急務であった。このような状況下で、有効性の評価を受けることなく、X 線による胃がん検診は急速に広まっていった。そして、被曝などのデメリットとの比較衡量で 40 歳以上を対象とするようになった。

その後、症例対照研究によって胃がん検診の死亡率減少効果を評価する研究が複数行われ、いずれも有効という結果が得られている<sup>4),5)</sup>。しかし、これらの研究は、*H. pylori* 感染率が 80% を超え、胃がん罹患する者が多い世代を対象にしたものである。*H. pylori* 感染率が低下

し、胃がん罹患率、死亡率が低下した世代が、すでに 40 歳以上になっている。実際、表 2 に示すように、胃がん検診が導入された当時に比べ、胃がん死亡率は大幅に低下し、男女とも、40 歳代が当時の 30 歳代より低くなっている。

#### 2. 現状の課題と解決法

胃がん死亡率、罹患率が低下した現状では、少なくとも、検診対象年齢の引き上げが検討される必要がある。被曝をはじめとしたマイナスを考えると、死亡率が(罹患率も)低下した 40 歳代について、胃がん検診の対象からはずすことを検討すべきである。

もう一つの方法として、*H. pylori* 感染者と未感染者を篩い分けて、感染者だけを対象とした対策を行うことが考えられる。両者の間には 20 倍以上の胃がんリスクの違いがあるので、篩い分けの効果は大きいことが期待される。わが国は、これまで述べてきたように胃がん死亡率・罹患率が低下していく過程にあり、胃がんリスクの高い *H. pylori* 感染者(過去に感染した例も含む)と、リスクが低く胃がん対策が不要の未感染者が混在しているため、感染者と未感染者の篩い分けは、検診年齢の引き上げよりも適切な対応と思われる。

#### 3. *H. pylori* 感染の有無による篩い分け

*H. pylori* 感染に関連して胃がんリスクが高くなるのは、現在感染者だけではない。I. 1. などで述べたように、胃粘膜の萎縮が進んで自然除菌してしまっている場合は、現在感染者と同じか、より高い胃がんリスクがある。このために感染診断だけでは不十分である。対象を、胃がんリスクの低い未感染者、胃がんリスクの高い現在感染者と過去感染者に分ける必要がある。

*H. pylori* 感染診断に、血清ペプシノゲン

表 2 1958 年と 2009 年の胃がん死亡率(10 万対)の比較

性別	年	30 歳代	40 歳代	50 歳代
女	1958	14.12	36.53	80.30
	2009	2.11	5.57	14.05
男	1958	11.04	52.22	166.23
	2009	1.71	6.56	31.38

表3 *Helicobacter pylori* 感染と胃粘膜萎縮によるABC分類

分類	感染*	萎縮**
A群	(-)	(-)
B群	(+)	(-)
C群	(+)	(+)
D群***	(-)	(+)

\* : 通常血清抗体価で判定する。

\*\* : 血清ペプシノゲン値で判定する。

\*\*\* : C群とD群を区別せずにC群に含めることがある。

(pepsinogen ; 以下, PG) 値を併せることで, この篩い分けがある程度可能である。ABC 検診というのは, 血清 *H. pylori* 抗体と PG 値を組み合わせた篩い分けの方法である。抗体の陽性陰性と, PG 値が血清学的萎縮の判定基準を満たすかどうかで, 表3に示すように, 両者陰性のA群, 抗体だけ陽性のB群, 両者陽性のC群, 萎縮だけ陽性のD群に分ける方法である<sup>6)</sup>。この方法では, 胃粘膜の萎縮による自然除菌で *H. pylori* 抗体が陰性化した例もリスクの高い群と判定される。一部の職域や自治体で実際に導入されている。多くのところでは, 通常感染診断のカットオフ値と, 胃粘膜萎縮の基準 (PG I  $\leq 70$  ng/ml かつ PG I/PG II  $\leq 3.0$ ) を使用している。しかし, 感染診断, 萎縮いずれの基準についても, カットオフ値を, より多くの対象者が陽性になる方向へ (抗体価では低い値に, PG では高い値に) 変更すべきだという意見が出されている。リスクが低いとされたA群のなかから胃がんが出てしまうためである。

このABC検診について, 導入には胃がん死亡率を低下させるという証拠を示す必要があるという議論がなされている。しかし, ABC検診は胃がんリスクの違いによる対象者の篩い分けである。必要なのは, 篩い分けされた各群から, 予測されるとおりに, 胃がんが発生することを

確認することである。実際には, ABC 検診受診者を, その後の地域がん登録のデータと照合して, A群からは胃がんの発生が0に近く, B群からは低い率で, C群, D群からは高い率で胃がんが発生することを確認すればよい。カットオフ値の設定の変更についても, このようなデータを用いて行えば, 十分な根拠に基づいた設定となる。

もう一つの課題として, 除菌治療受療歴の問題がある。除菌治療を受けて除菌に成功すると, 抗体は数カ月で陰性化し, PG 値も改善する。その結果, それまでB群やC群だった例がA群となることが多々報告されている。I. 3. で述べたように, 除菌後は未感染者に比べ胃がんリスクはかなり高い。除菌後A群は未感染のA群と区別して扱うべきである。最近, 明らかに除菌後A群と思われる人が除菌治療を受けたことはないと思っている例が少なくないことが問題となっている。治療時に十分な説明をすることに加え, 初めてかかる医療機関でも除菌歴がわかるようにする方策の開発が重要である。

#### IV. 胃がんリスクごとの対応

この項のポイント

- *H. pylori* 未感染者は胃がん対策は不要である。
- 萎縮のない感染者では除菌が, 萎縮がある場合には, 経過観察 (内視鏡もしくはX線による) が重要である。
- 各対象者の将来の受診状況も考慮して対応すべきである。

##### 1. A群 (*H. pylori* 未感染者)

除菌治療を受けたことのない表3のA群は, *H. pylori* 未感染者である。胃がんのリスクは感染者の1/20以下で, 白血病のリスクと同じくらいである。5年くらいごとに, A群であることを確認すればよく, X線や内視鏡による集団検診などの対策を実施する必要はない。