

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

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

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、成人では除菌治療と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、胃がんリスク分類の評価が必要である。現行の胃 X 線検診にピロリ菌(Hp)感染診断を組み込むことで、Hp 感染者を医療機関での保険適用による除菌治療に誘導することが可能となる。中高生に対する test & treat の指針作成とパイロット試験が開始された。また、次世代への感染予防対策として、出産前の世帯全員への除菌治療の試策が開始された。電子レセプトを用いた NDB の利用が可能となり、除菌治療と胃がんの実態の解明が開始された。

研究分担者

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）
伊藤 秀美（愛知がんセンター・室長）
藤本 研司（東北大学・教授）
吉原 正治（広島大学・教授）
井上 和彦（川崎医科大学・准教授）
中島 滋美（滋賀医科大学・非常勤講師）
間部 克裕（北海道大学病院・助教）

せた胃がん予防システムを構築する必要がある。各検診機関が持っている血清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5年間の胃がん罹患の有無のデータセットを作成する。これを用いて最適の基準値を求め、分類の精度評価を行う。

X線検査による胃がんリスク分類の検討

：現行の胃がん検診で、胃がんの存在診断に限らずHp感染診断によるリスク評価を普及させる必要がある。X線造影検査による背景粘膜のリスク分類について、客観的な基準を基に、画像解析装置を開発してその精度と実用性を検証する。

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

A . 研究目的

がん臨床研究事業「ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済効果」(H22-がん研究-一般-010)の成果を踏まえて5つの研究を行う。**胃がんリスク分類の基準値の検討と評価**：成人胃がん予防では、除菌治療に加え定期的な画像検査が重要となる。Hp抗体とPG値による胃がんリスク分類を入口として、除菌と定期検査を組み合わせ

ができる。小児への感染防止策の具体的な指針を作成して、パイロット研究を行う。この対策を国や地方自治体が実施することで、Hp感染の根絶を図ることができる。

Hp感染小児の除菌時期の検討：有効な胃癌予防を得るには18歳未満への除菌治療が重要である。安全性の面から無症候のHp感染小児の除菌時期を検討する。

胃癌予防効果の評価：除菌治療の普及と胃癌抑制効果を正確に評価するために、電子レセプトのNDBを利用して、継続的な除菌と胃癌の医療行為別の実数の評価を行う。

B . 研究方法

胃癌リスク分類の基準値の検討と評価：血清 Hp 抗体と PG 値の検査結果と地域がん登録データをレコードリンケージし、血清 Hp 抗体価、PG 値、検査後5年間の胃癌罹患の有無からなるデータセットを作成する。このデータセットを用いて、胃癌のリスク分類のための最適の基準値と、そのときの胃癌罹患予測精度を計算する。

X 線検査による胃癌リスク分類の検討：X 線造影検査での背景粘膜の客観的項目を明らかにし、自動判定可能な装置を作成する。リスク評価と比較して自動診断を評価する。

小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成：新たな施策の導入に積極的な地域の地方自治体、医師会、健診機関のメンバーで具体案を作成して、試験的实施を行う。便中 Hp 由来 DNA を用いた Hp 株の相同性から、感染源の検討を継続す

る。

Hp 感染小児の除菌時期の検討：協力地域で、中学生の Hp 感染検査を行い、陽性者には除菌治療を行う指針を作成する。将来の胃癌予防など安全性の面を検討する。

胃癌予防効果の評価：電子レセプトのNDBを用いて、除菌治療、胃癌治療行為ごとを指標とした実数をH21年から単年ごとに集計して、除菌と胃癌数の関連を明らかにする。

(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。

C . 研究結果

胃癌リスク分類の基準値の検討と評価：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年度以降年間約1700件)、滋賀県社会保険滋賀病院(2008年度以降年間約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おり、最終的

な解析にはもう少し時間が必要である。

X 線検査による胃がんリスク分類の検討

検討：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 2014 年度に 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。

小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成

作成：兵庫県篠山市、北海道福島町との関係者との検討で具体案を作成した。
対象：出産が予想される世帯内の高校生年齢以上で 40 歳未満の男女、**手順：**本事業の広報活動を行う。対象者に保健センターで説明の上、検査容器を渡し、検体を回収する。結果は郵送して、陽性者に除菌を勧める。

Hp 感染小児の除菌時期の検討：関係者と協議を行って具体案を作成した。
対象：中学 1 年生、**手順：**学校で説明の上、尿検査容器を配付して検体を回収する。結果は個人に郵送して地元医師会の協力を得て除菌治療を実施する。保険診療外は事業が負担する。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・教職員に意識調査を実施した。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、篠山市では 26 年度に実施する。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い、中間解析では症例ありは 51 施設で 111 症例、年齢は 1~17 歳(平均 10.7±3.8 歳)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。

胃がん予防効果の評価：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。レセプトデータの利用が可能となり、検討を続ける予定である。

D . 考察

Hp 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、Hp 除菌による一次予防、胃がん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。昨年 2 月に Hp 感染胃炎に対して、除菌治療が保険適用になり、Hp 感染者全員に対して、除菌治療が一般診療で可能となった。胃癌撲滅の実現化への基盤ができたといえる。ただ、Hp 除菌は胃がんリスクを下げるが、除菌後にも胃がんリスクは持続することも明らかとなった。従って、Hp 除菌後には胃がんリスクに応じたきめ細かい画像による胃がんスクリ

ーニング、すなわち二次予防が必要となる。一方で若年者に除菌を行うと、有効な予防効果が期待できる。従って、わが国では、若年者と高齢者を分けて対策をとることが重要である。また、Hp 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る。今回の研究は胃癌撲滅に向けた現実的な政策を立てるために必要な研究である。成人の胃癌リスクを評価するため、血清 Hp 抗体と PG 値を用いた胃癌リスク分類のエビデンス構築で、リスクに応じて除菌治療後のスクリーニング検査の間隔を決定することができる。X 線造影で Hp 感染診断が可能であるが、広く普及はされていない。そこで、自動診断化により現行の胃癌検診に組み込むことにより、均一化した高い診断能が得られる。Hp 陽性と診断された検診受診者を医療機関での除菌治療に誘導可能である。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。早い段階での除菌治療効果は高いが、やはり一定の年齢に達することが必要である。自治体ベースとして行うには、中高生が適切な時期と思われる。除菌治療に用いる PPI は成人のみの保険適用で、日本における小児除菌の大規模調査の報告はなく、小児・青年(18 歳以下)における安全性と有効性の確立が急務である。次世代への感染防止も急務であり、世帯の第 1 子出生時に家族の Hp 感染者がいなければ子への感染はほとんどなく、小児同士での感染は稀である。そのため、第 1 子出生前にその世帯の Hp 陽性者すべてを除菌する施策の実施で、胃癌を含む胃罹患の低下が期待できる。わ

が国には胃癌の実数を調査することが不可能であるが、電子レセプトの NDB を利用することで、除菌治療や胃癌に対する医療行為の実態が把握できる。それを利用することで、Hp 感染胃炎への適応拡大前後のそれらの推移をみることで、除菌治療の診療に与える影響を評価することが可能となる。

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。そのための胃癌予防対策のシステム作りは需要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

論文発表

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, 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 Oct;27(10):3577-83.
 4. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, Asaka M, Hatanaka K, Sakamoto N. Endoscopic in vivo cellular imaging of superficial squamous cell carcinoma of the head and neck by using an integrated endocytoscopy system (with video). *Gastrointest Endosc*. 2013 May 6. Suppl 1:13-9
 5. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K, Sato Y, Sato Y, Ohira K, Yamada M, Kato M. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury.. *J Gastroenterol*. 2013 Oct;48(10):1128-35.
 6. Shimizu Y Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, Asaka M, Sakamoto N What is an adequate management strategy for pharyngeal low-grade dysplasia? *Gastrointest Endosc*. 2013 Jun;77(6):972-3.
 7. Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, Inamori M, Furuta T, Masuyama H, Kanke K, Nagahara A, Haruma K, Kinoshita Y, Higuchi K, Takahashi S, Kusano M, Iwakiri K, Kato M, Hongo M, Hiraishi H, Watanabe S, Miwa H, Naito Y, Fujimoto K, Arakawa T. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):729-40.
 8. 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;
 9. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan *J Gastroenterol*. 2014 Jan;49(1):1-8.
 10. 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 *Annals of Gastroenterology*. 2014;27(2):149-155.
 11. Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M, Higuchi K, Iwakiri R, Sakamoto C, Uchiyama S, Kashiwagi A, Ogawa H, Murakami K, Mine T, Yoshino J, Kinoshita Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment *Dig Endosc*. 2014 Jan;26(1):1-14.
 12. Yoshida N, Hisabe T, Inada Y, Kugai M, Yagi N, Hirai F, Yao K, Matsui T, Iwashita A, Kato M, Yanagisawa A, Naito Y. The ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of invasion depth of colorectal neoplasms *J Gastroenterol*. 2014 Jan;49(1):73-80.
 13. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, Asaka M, Sakamoto N A "resect and watch" strategy with endoscopic resection for pharyngeal cancer with massive subepithelial invasion would not be rational. *Gastrointest Endosc* 2014 Jan;79(1):178-9.
 14. 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 Feb 10.
 15. Tominaga K, Kato M, Takeda H, Shimoyama Y, Umegaki E, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Kusano M, Fujimoto K, Arakawa T; G-PRIDE Study Group. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study. *J Gastroenterol*. 2014 Feb 18

16. 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
17. 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
18. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、森 康明、中川 学、中川宗一、工藤俊彦、大野正芳、石垣沙織、鈴木美櫻、高橋正和、吉田武史、清水勇一、坂本直哉、浅香正博. 胃がんを撲滅する計画はどのように変わっていくのか? Helicobacter Research 17(3):216-221,2013
19. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、坂本直哉、浅香正博. 早期胃癌の内視鏡治療後. 胃. 日本臨床 71(8):1429-1435, 2013
20. 加藤元嗣. narrow band imaging(NBI), blue laser imaging (BLI). GI research 21(4):364-367, 2013
21. 加藤元嗣、小野尚子、森 康明、中川 学、中川宗一、間部克裕、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 除菌療法による胃癌予防 - その効果と実際. 消化器の臨床 16(4):3,67-37,12013
22. 加藤元嗣. H. pylori 菌の除菌薬. 消化器のひろば No.3 9/20:8,2013
23. 加藤元嗣. ピロリ菌除菌と胃がんリスク検診. 公衆衛生 77(10): 842-847,2013
24. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインのポイント. 日本薬剤師会雑誌 65(12):1419-1422,2013
25. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、大野正芳、松本美櫻、大森沙織、高橋正和、吉田武史、清水勇一、坂本直哉、中川 学、中川宗一. 除菌治療後の経過観 Helicobacter Research 17(6):551-555, 2013
26. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインにみる抗凝固療法. クリニシアン 624 号 60:1101-1108,2013
27. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、大野正芳、松本美櫻、大森沙織、高橋正和、吉田武史、清水勇一、坂本直哉、中川 学、中川宗一. 知っておくべき保険診療で行うピロリ診断と治療 消化器内視鏡 25(12):1938-1944,2013
28. 加藤元嗣. 内視鏡時の抗血栓療法. Heart View 18(2):158-162,2014
29. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、清水勇一、坂本直哉. 胃癌予防. 日本臨床 72(Suppl 1):673-680,2014
30. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、清水勇一、坂本直哉. 保険適用拡大されたピロリ菌感染胃炎診断の実際. 医学のあゆみ 248(4):249-254,2014
31. 加藤元嗣. その他の JGSG プロジェクト進行状況報告. THE GI FOREFONT 6(2):136-140,2014
32. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、吉田武史、清水勇一、坂本直哉、中川 学、中川宗一. 除菌による内視鏡所見の変化 H. pylori 胃炎除菌による胃内環境への影響. 臨床消化器内科 29(3):329-336,2014

学会発表

1. Kato M, Takeda H, Tominaga K, Shimoyama Y, Umegaki E, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Kusano M, Fujimoto K, Arakawa T, and the G-PRIDE study group A randomized, controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito versus placebo for gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease: the G-PRIDE study. DDW2013, May 18, 2013, Orlando, FL, USA
2. Kato M, Mabe K, Ohno M, Ohmori S, Suzuki M, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Shimizu Y, Sakamoto N Investigation about the risk of gastric cancer after successful eradication of *H. pylori*. EUGW2013 Berlin Oct 14-15, Berlin, German
3. Kato M, Mabe K, Ohno M, Ohmori S, Suzuki M, Takahashi M, Ono S, Shimizu Y, Sakamoto N, Asaka M. National survey about the incidence of gastric cancer after successful eradication of *H. pylori*. IGCC2013, June 20, 2013, Verona, Italy

4. 加藤元嗣. ヘリコバクター・ピロリ感染. 第9回日本消化管学会学術集会. 教育講演. 東京. 2013.1
5. 加藤元嗣. H. pylori 感染症の保険適用と専門学会の役割 - 保険適用のいきさつから公知申請まで -. 第5回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会大会. 特別講演. 東京. 2013.11
6. 加藤元嗣, 村上和成, 古田隆久, 安藤貴志, 中島 健. 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回日本消化管学会学術総会. ワークショップ. 東京. 2013.1
7. 加藤元嗣, 間部克裕, 坂本直哉. 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総会. シンポジウム. 鹿児島. 2013.3
8. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 中川宗一, 西川恵子, 浅香正博. ペニシリンアレルギーに対する H. pylori 除菌治療の検討. 第19回日本ヘリコバクター学会学術集会. シンポジウム. 長崎. 2013.6
9. 加藤元嗣, 間部克裕, 浅香正博. 除菌後に注意すべき問題点 JDDW2013 Tokyo. 特別企画. 東京. 2013.10
10. 加藤元嗣, 小野尚子, 坂本直哉. NSAIDs 起因性小腸障害に対する治療とプロトンポンプ阻害薬内服の影響. JDDW2013 Tokyo. シンポジウム. 東京. 2013.10
11. 加藤元嗣. H. pylori 感染と発がん. 第10回日本消化管学会総会学術集会. 基調講演. 福島. 2014.2
12. 加藤元嗣. 早期胃癌内視鏡治療後胃に対する除菌治療. 第86回日本胃癌学会総会. パネルディスカッション. 横浜. 2014.3

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし