

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

小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成に関する研究

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

将来の胃がん予防には、世帯の第1子出産前に世帯全員の *H. pylori* 検査を行って感染者は除菌すること、中学生もしくは高校生を対象に検査を行って陽性者は体力が充実した早い時期に除菌すること、のふたつの施策を実施することが適当である。試験的な実施を平成26年度から開始し、実施に当たっての課題の把握と解決を図る計画である。ふたつの施策とも尿中抗体検査と便中抗原検査のどちらの方法が適切かについて検討する必要がある。

A. 研究目的

H. pylori の感染の有無で胃がんのリスクが20倍以上異なることが明らかになっている。また、子が生まれる世帯の成人を除菌することは、費用に比べて胃がんなどの医療費の節約効果が良好なことを、本研究班の前身であるH22-24年度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効果に関する研究」で明らかにした。

H. pylori の感染は、ほとんどが5歳までに起こり、それ以後の感染は稀なことが、わが国を含めて多数報告されている。発展途上国では水系感染が主（便→上水→小児）である。わが国の小児の感染実態を把握する研究を、厚労省がん臨床研究や文科省の科研費の助成、篠山市の全面協力を得てH22-23年度に実施した結果、以下のようなことが明らかになった。

- ・小児の *H. pylori* 感染率はかなり低い。

- ・複数のきょうだいが陽性の例は稀である。
- ・1年間で新たに感染した子（0-8歳）はいなかった。
- ・家族内、特に両親からの感染が主と考えられる。

これらのことから、小児同士での感染は少なく、除菌が安全な時期まで待っても感染の広がりはなく、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結論できる。そこで、小児への感染防止策として、市区町村が実施することを念頭に、具体的にどのような方法が現実的かを、実施可能性（feasibility）の面も含めて検討した。

B. 研究方法

実施側からの検討として、市区町村が対策の実施者となることを念頭に、地元の協力が得られた北海道福島町と兵庫県篠山市で、情報の収集を行うと共に、具体案の検

討を行った。

福島町では、保健センター、地元の消化器専門医師と具体案を検討した。篠山市では、保健センター、地元の医師会理事、婚姻や出生の届けを受理する戸籍担当の部署からも情報を収集し、保健センター、医師会理事らと具体案を検討した。

受診者側からの情報収集として、兵庫県篠山市が、教育委員会、学校を通じて実施する *H. pylori* の検査と除菌治療に関する意識調査のアンケート作成の過程で、聞きたい質問を加えてもらい、結果を集計した。対象は、小中学校の保護者（延べ約 3400 人、複数の子が通学の場合も回答は 1 人分として依頼）、教職員（約 400 人）、小学校 6 年生・中学校 1,2,3 年生（約 1,500 人）で、無記名である。質問内容と集計結果については、C.の研究結果に示す。

倫理面

具体案の作成と検討では、個人情報を用いることはないが、施策の実施にあたって個人情報に関する漏洩などの倫理問題が起きることのないような案を検討した。

受診者側の意識調査は無記名とし、集計でも個人が特定されることようにした。

C. 研究結果

小児への感染防止策として、子が生まれる世帯内の成人の除菌は効果があるが、どれだけの参加が見込めるかが明確でない。行政の面からは、義務教育であることもあって中学生が最も把握がしやすい。感染小児を中学生（12-15 歳くらい）まで待っても感染が広がらないことから、感染小児対

策という面もあるが、出産適齢期までの期間が長くないので、特に妊娠以後の除菌が困難な女性について、検査の時期として適当と考えられた。このため、以下のような対象に検査と除菌を勧奨することが適当という結論となった。

1) 世帯の第 1 子出産前に、世帯全員の *H. pylori* 検査を行い、感染者は除菌する

- ・母親は第 1 子妊娠より前に
- ・他の家族は第 1 子出生前に
- ・40 歳未満の成人は上記に該当しなくても対象に

2) 中学生もしくは高校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

2) の検査については、中学生での学校保健安全法施行規則掲載の検査に準じた形で導入することが最も効果的とされた。

検査方法も含めた暫定案は以下のようなものとなった。

1) 陽性成人の除菌

- ・検査方法 尿中抗体検査による
- ・対象 これから出産が予想される世帯で未検査の高校生以上の世帯員と、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の提供。

方法として自治体の広報紙、自治体のホームページ、婚姻届け時に説明書を交付、成人式の案内に説明書を同封、妊娠届（母子手帳交付）時の直接勧奨など、複数の方法を用いて周知する。対象者が少ないなど自治体の事情によっては、対象年齢の住民に直接もしくは郵送で検査容器などの配付

を行う。

②検査容器などの配付

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。配布物は、尿中抗体検査用容器、同容器と同じ番号を振った結果通知票、尿の採取方法、提出方法（検体の回収日・場所：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）、除菌治療の受け方などの説明書である。

③結果

結果通知票に書いてもらった宛先（個人）に郵送する方法で実施する。

2) 中学生を対象とした検査

- ・検査方法 尿中抗体検査による
- ・対象 中学 1 年生もしくは 2 年生
- ・手順 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。

①検査容器などの配付

学校で説明の上、尿検査用容器、同容器と同じ番号を振った結果通知票、尿の採取方法、提出方法と除菌治療の受け方の説明書を配布する。

② 検体の回収

学校で行う。

③結果

結果通知票に書いてもらった宛先（個人）に郵送する。

3) 除菌

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。

*迅速ウレアーゼ試験など

4) 検査・除菌の費用負担

本施策においては、掛かる費用に比べて将来の医療費削減効果が大きいことから、検査や除菌費用の個人負担をなくし、また医療機関の協力を得るために、医療機関側の手続きも負担がないようにすることが望ましいという結論となった。費用に関する手続きに関しては、自治体、医療機関で異なる部署で担当することになるため、検査の試験的实施と並行して、関係部署に議論を広げて詳細を検討することとした。

篠山市立の小中学生、その保護者、教職員を対象としたアンケート（受ける側の意識調査）の主な内容とその集計結果は以下のとおりである。それぞれ回答数(%)で示した。なお、同市では平成 26 年度に、市立学校に通う中学 1 年生全員を対象として、学校での尿検査時に *H. pylori* 抗体検査を実施することが予定されている。

小中学生（小学校 6 年 359 人、中学校 1 年 363 人、2 年 358 人、3 年 369 人、学年不明 2、男性 758 人、女性 690 人、性別不明 4 人、合計 1,452 人が回答）

・ピロリ菌について知っていますか。

1. 知っている 501 (34.5%)
2. 知らない 163 (11.2%)
3. 聞いたことはある 786 (54.1%)
0. 無回答 2 (0.1%)

低学年ほど「知らない」という回答が多かった。性差ははっきりしなかった。

・ピロリ菌は、ほとんどの胃がんの原因となっていることを知っていますか。

1. 知っている 313(21.6%)

2. 知らなかった 887 (61.1%)
3. 聞いたことはある 247 (17.0%)
0. 無回答 5 (0.3%)

「知らなかった」という回答は低学年ほど多く、男性が 53.8%、女性が 63.9%で、女性にやや多かった。

・ピロリ菌の検査（便検査、尿検査、血液検査のいずれか）を受けたことがありますか。

1. ある 517 (35.6%)
2. ない 624 (43.0%)
3. 分からない 308 (21.2%)
0. 無回答 3 (0.2%)

学年による違い、性差はなかった。

・来年度より、篠山市は中学生（1 年生）にピロリ菌検診を行う予定ですが、この取り組みについてどう思いますか。

1. よいと思う 888 (61.2%)
2. よいと思わない 26 (1.8%)
3. 分からない 82 (36.9%)
0. 無回答 2 (0.1%)

低学年ほど「分からない」が多かったが、「よいと思わない」は一定の傾向を示さなかった。「よいと思わない」は、男性 2.6%、女性 0.9%で、男性にやや多かった。

・ピロリ菌は両親など大人の家族から 5 歳以下の子どもにうつることがわかっています。ピロリ菌がいる場合、治療を受ければ、あなたから菌はいなくなり、将来あなたの子どもにうつすこともなくなります。ピロリ菌検診(尿検査)を受けたいと思いますか。

1. 受けたい 536 (36.9%)
2. 受けたくない 92 (6.3%)
3. 分からない 817 (56.3%)
0. 無回答 7 (0.5%)

「受けたくない」は学年では一定の傾向を示さなかったが、男性 8.0%、女性 4.3%で、男性にやや多かった。

・(前の質問で受けたいと答えた人だけに聞きます) 検査でピロリ菌がいた場合治療を受けますか。

(それぞれ全員の集計、前問で「受ける」と回答した 536 人に限定した集計)

1. 受ける 429 (29.5%)、391 (72.9%)
2. 受けない 12 (0.8%)、 6 (1.1%)
3. 分からない 292 (20.1%)、136 (25.4%)
0. 無回答 719 (49.5%)、 3 (0.6%)

学年で一定の傾向はみられなかったが、全員集計で男性 2.6%、女性 0.9%、限定集計で男性 8.0%、女性 4.3%と男性がやや多かった。

保護者（続柄が母 1,801 人、父 213 人、祖母 16 人、祖父 2 人、その他 2 人、続柄不明 3 人、20 歳代 25 人、30 歳代 745 人、40 歳代 1,133 人、50 歳代 109 人、60 歳以上 19 人、年齢不明 6 人、男性 195 人、女性 1,822 人、性別不明 20 人、合計 2,037 人が回答)

・ピロリ菌について知っていますか。

1. 知っている 1,529 (75.1%)
2. 知らない 48 (2.4%)
3. 聞いたことはある 454 (22.3%)
0. 無回答 6 (0.3%)

「知らない」が 60 歳以上で 26.3%と多かったが、性差はなかった。

・ピロリ菌は、ほとんどの胃がんの原因となっていることを知っていますか。

1. 知っている 1,264 (62.1%)
2. 知らなかった 370 (18.2%)
3. 聞いたことはある 399 (19.6%)

0. 無回答 4 (0.2%)

「知らなかった」という回答は 60 歳以上で 42.1%と高く、男性が 25.1%、女性が 17.6%で、男性にやや多かった。

・ピロリ菌の検査（便検査、尿検査、血液検査のいずれか）を受けたことがありますか。

1. ある 637 (31.3%)

2. ない 1,393 (68.4%)

0. 無回答 7 (0.3%)

年齢による違い、性差はなかった。

・ピロリ菌の服薬による除菌治療を受けたことがありますか。

1. ある 144 (7.1%)

2. ない 1,889 (92.7%)

0. 無回答 4 (0.2%)

年齢による違いはなかったが、「ある」は男性 19.5%、女性 5.8%で、男性に多かった。

・（これまでにピロリ菌の検査を受けたことがない方にお尋ねします）ピロリ菌は両親など成人の家族から 5 歳以下の子どもに感染することがわかっています。子どもに感染させないために検査を勧められたらどうしますか。

1. 検査する 1,155 (82.9%)

2. 検査しない 127 (9.1%)

0. 無回答 111 (8.0%)

「検査しない」は 20 歳代の 0%から 60 歳以上の 42%まで年齢と共に多くなっていた。性差はなかった。

・来年度より、篠山市は中学生（1 年生）にピロリ菌検診（尿検査）を行う予定ですが、この取り組みについてどう思いますか。

1. よいと思う 1,941 (95.3%)

2. よいと思わない 51 (2.5%)

3. 無回答 45 (2.2%)

年齢による違い、性差はなかった。

・お子さんには、ピロリ菌検診を受けさせたいですか。

1. 受けさせたい 1,895 (93.0%)

2. 受けさせたくない 87 (4.3%)

0. 無回答 55 (2.7%)

年齢による違い、性差はなかった。

・検診の結果でお子さんがピロリ菌陽性だった場合に、服薬による除菌治療を受けさせたいと思いますか。

1. 思う 1,889 (92.7%)

2. 思わない 75 (3.7%)

0. 無回答 73 (3.6%)

年齢による違い、性差はなかった。

教職員（20 歳代 70 人、30 歳代 86 人、40 歳代 96 人、50 歳代 119 人、60 歳代 11 人、男性 169 人、女性 212 人、性別不明 1 人、合計 382 人が回答）

・来年度より、篠山市は中学生（1 年生）にピロリ菌検診を行う予定ですが、この取り組みについてどう思いますか。

1. よいと思う 280 (73.3%)

2. よいと思わない 60 (15.7%)

0. 無回答 42 (11.0%)

自由記載の設問では、除菌の副作用に関する心配が多かった。また、行政がここまでする必要があるのかという意見もみられた。

D. 考察

将来の胃がん予防には、世帯の第 1 子出産前に世帯全員の *H. pylori* 検査を行って感染者は除菌すること、中学生もしくは高

校生を対象に検査を行って陽性者は体力が充実した早い時期に除菌すること、のふたつの施策を実施することが適当であると考えられる。このための具体策を考案した。次年度以降、研究費を確保するとともに、教育委員会を含む行政、住民、学校、地元の医師会などと意見交換をしながら試験的に実施をして、課題の把握と解決策の検討を行い、最も効果的で参加率の高い方式を考案していく計画である。

これまで尿中抗体検査を中心に議論がなされてきたが、回収率の面で劣るとされている便中抗原検査についても、尿中抗体検査との比較検討をする必要があるという意見が出ている。この点に関しては、平成 26 年度に検討する計画である。

アンケートによる意識調査では、反対意見は少数であった。子へ感染させないための世帯員の除菌については、肯定的な回答が保護者の 80%以上から得られ、若い年代ほど肯定的な回答が多かった。受診しやすい方法で実施すれば、高い受診率が期待できる。

中学校での検査に関して、小学校 6 年生、中学生、また保護者への *H. pylori* と胃がんに関する情報の周知が未だ十分でないことが明らかとなった。平成 26 年度には、この点についても留意しながら試験的な実施を行いたいと考えている。

E. 結論

将来の胃がん予防には、世帯の第 1 子出産前に世帯全員の *H. pylori* 検査を行って感染者は除菌すること、中学生もしくは高校生を対象に検査を行って陽性者は体力が

充実した早い時期に除菌すること、のふたつの施策を実施することが適当である。試験的な実施を平成 26 年度から開始し、実施に当たっての課題の把握と解決を図る計画である。ふたつの施策とも尿中抗体検査と便中抗原検査のどちらの方法が適切かについて検討する必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 疫学 *Helicobacter pylori* の家族内感染に関する multi locus sequence typing(MLST)解析(解説/特集). 大崎 敬子(杏林大学 医学部感染症学), 奥田 真珠美, 菊地 正悟, 今野 武津子, 神谷 茂.

Helicobacter Research(1342-4319)17 巻 5 号 Page388-393(2013.10)

2. 地域における胃癌リスク診断と胃癌予防 夕張市、福島町、山形市での取り組み(解説/特集). 間部 克裕(北海道大学病院 光学医療診療部), 古田 精一, 小笠原 実, 大泉 晴史, 菊地 正悟, 加藤 元嗣. 臨床消化器内科(0911-601X) 28 巻 8 号.

Page1131-1136(2013.06)

3. 胃癌の疫学 胃癌の危険因子 *H.pylori* 感染(解説/特集). 菊地 正悟. 日本臨床 72 巻増刊 1 最新胃癌学, 54-57(2014.01)

4. ピロリ菌除菌の費用対効果 除菌によって削減できる胃がん、消化性潰瘍の医療費(解説/特集). 菊地 正悟. 医学のあゆみ 248 巻 4 号, 281-284(2014.01)

5. *H.pylori* 除菌療法と胃癌予防 課題の克

服に向けて ABC リスク分類を用いた胃がん検診 その実際と課題(解説/特集). 菊地 正悟. 消化器の臨床 16 巻 4 号 ,

363-366(2013.08)

6. H. pylori 感染と胃粘膜萎縮の疫学(解説/特集). 菊地 正悟. 日本臨床 71 巻 8 号, 1331-1336(2013.08)

7. Association between variations in the fat mass and obesity-associated gene and pancreatic cancer risk: a case-control study in Japan. Lin Y, Ueda J, Yagyu K, Ishii H, Ueno M, Egawa N, Nakao H, Mori M, Matsuo K, Kikuchi S. BMC Cancer. 2013 Jul 8;13:337. doi: 10.1186/1471-2407-13-337.

8. Active and passive smoking and risk of death from pancreatic cancer: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. Lin Y, Yagyu K, Ueda J, Kurosawa M, Tamakoshi A, Kikuchi S; JACC Study Group. Pancreatology. 2013 May-Jun;13(3):279-84. doi: 10.1016/j.pan.2013.03.015. Epub 2013 Apr 2.

9. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Ueda J, Wei W, Inoue M, Tanaka H. J Epidemiol. 2013;23(4):233-42. Epub 2013 Apr 27. Review.

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

Control. 2013 Jul;24(7):1357-61. doi: 10.1007/s10552-013-0214-0. Epub 2013 Apr 26.

11. Body mass index and weight change during adulthood are associated with increased mortality from liver cancer: the JACC Study. Li Y, Yatsuya H, Yamagishi K, Wakai K, Tamakoshi A, Iso H, Mori M, Sakauchi F, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, Mikami H, Kurosawa M, Hoshiyama Y, Tanabe N, Tamakoshi K, Tokudome S, Suzuki K, Hashimoto S, Kikuchi S, Wada Y, Kawamura T, Watanabe Y, Ozasa K, Miki T, Date C, Sakata K, Kurozawa Y, Yoshimura T, Fujino Y, Shibata A, Okamoto N, Shio H. J Epidemiol. 2013;23(3):219-26. Epub 2013 Apr 20.

12. Cohort profile of the Japan Collaborative Cohort Study at final follow-up. Tamakoshi A, Ozasa K, Fujino Y, Suzuki K, Sakata K, Mori M, Kikuchi S, Iso H; JACC Study Group, Sakauchi F, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, Mikami H, Kurosawa M, Hoshiyama Y, Tanabe N, Tamakoshi K, Wakai K, Tokudome S, Hashimoto S, Wada Y, Kawamura T, Watanabe Y, Miki T, Date C, Kurozawa Y, Yoshimura T, Shibata A, Okamoto N, Shio H. J Epidemiol. 2013;23(3):227-32. Epub 2013 Apr 13.

13. Obesity/weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk. Suzuki S,

Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Wakai K, Fujino Y, Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Tamakoshi A. J Epidemiol. 2013;23(2):139-45. Epub 2013 Feb 23.

14. Prevalence of Helicobacter pylori infection by birth year and geographic area in Japan. 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. Helicobacter. 2014 Apr;19(2):105-10. doi: 10.1111/hel.12110. Epub 2014 Feb 10.

15. Diagnostic accuracy of the E-plate serum antibody test kit in detecting Helicobacter pylori infection among Japanese children. Ueda J, Okuda M, Nishiyama T, Lin Y, Fukuda Y, Kikuchi S. J Epidemiol. 2014;24(1):47-51. Epub 2013 Nov 16.

2. 学会発表

1. 食塩を多く含む食品の嗜好および摂取 1. 頻度と胃癌罹患の関連(会議録). 梅澤 光政, 藤野 善久, 菊地 正悟, 磯 博康, 玉腰 暁子. 日本公衆衛生学会総会抄録集. 72 回, 335(2013.10)

2. Helicobacter pylori 除菌治療 コンセンサスと今後の展開 (主題演題) H. pylori 除菌による胃癌予防の年齢別費用対効果 (会議録). 菊地 正悟, 加藤 元嗣. 日本消化器病学会雑誌 110 巻臨増大会. PageS498(2013.09)

3. 道南の福島町における若年者(13 歳から 20 歳まで)のピロリ菌感染検査と除菌治療 (会議録). 小笠原 実, 間部 克裕, 加藤 元嗣, 菊地 正悟. 道南医学会大会並びに総会プログラム・抄録集 66. Page45(2013.11)

4. わが国小児の Helicobacter pylori 感染有病率と将来の胃癌発生(Prevalence of Helicobacter pylori infection in Japanese children and gastric cancer incidence in future)(英語)(会議録). 菊地 正悟, 上田 純子, 柳生 聖子, 林 櫻松. 日本癌学会総会記事(0546-0476)71 回 Page540(2012.08)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

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

外来受診者における血清ペプシノゲン値を用いた *Helicobacter pylori* 感染胃炎診断の
検討

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

血清ペプシノゲン（PG）値は、*H. pylori* 抗体価と組み合わせ、胃がんリスク分類に使用されているが、*H. pylori* 感染の有無で PG 値が異なることから、*H. pylori* 感染と未感染を区別するための基準値が提唱されている。今回は、外来患者のうち *H. pylori* 陽性患者を対照に、化学発光免疫測定法（CLIA 法）とラテックス凝集免疫比濁法（LIA 法）の 2 つの測定法について、*H. pylori* 感染の診断能を検討した。CLIA 法では感度が 96.3%(311/322)、LIA 法では感度が 95.2%(40/42)であった。PG 値単独で *H. pylori* 感染胃炎の診断マーカーとしても用いることが可能であると考えられる。

A. 研究目的

ペプシノゲン（PG）は胃粘膜細胞で生産され、胃液中に分泌されるペプシンの前駆体で約 1%が血液中に漏出し、免疫学的に PG I と PG II の 2 種類に大別される。胃粘膜の炎症により PG I、PG II はともに上昇するが、PG II の増加割合が多いため、PG I と PG II の比（以下 PG I/II）は低下する。炎症が続くことによって胃粘膜萎縮が進行すると、PG I は徐々に低下するが、PG II の変化が少ないために PG I/II 比は段階的に低下していく¹⁾。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌に成功すると炎症の改善に伴い PGI, PGII は低下し PG I/II 比は上昇する^{2,3)}。背景胃粘膜の萎縮、腸上皮化生が高度なほど分化型胃がんのリスクが上昇する

ため、PG 値による胃がん高危険群（PG I 70ng/ml 以下かつ PG I/II 比 3 以下）が設定できる⁴⁾。PG 法を一次スクリーニングとして、胃がん高リスク群を集約する方法が一部で導入されている。PG 法では胃 X 線検査に比べ早期胃がんの発見割合が高く、術者の技術に寄与しないため安定した結果が得られる。胃がん死亡減少効果も認められている⁵⁾。このように、PG 値については、これまで胃がん高危険群を集約するための基準が用いられてきた。

最近、*H. pylori* 感染の有無で PG 値が異なることから、*H. pylori* 感染と未感染を区別するための基準値が提唱されている⁶⁾。外来患者のうち *H. pylori* 陽性の胃炎患者を対照に、この基準による感度を検討した。検討は、化学発光免疫測定法（CLIA 法）とラテックス凝集免疫比濁法（LIA 法）の 2 つの測定法について、そ

それぞれカットオフ値を定めて行った。

B. 研究方法

2005 年 1 月 31～2011 年 2 月 14 日の期間に、北海道大学病院、東京医科大学病院、川崎医科大学付属病院、大分大学医学部付属病院の消化器内科を受診した患者のうち *H. pylori* 感染診断が陽性で胃の手術の既往がない 364 例を対象とした。性別は男性 207 例、女性 156 例、不明 1 例、年齢 19 歳～88 歳平均 60.2 歳であった。

H. pylori 感染診断は血清抗体、組織鏡検、尿素呼気試験 (UBT)、迅速ウレアーゼ試験 (RUT)、培養のいずれかが陽性の時に陽性とした。血清 PG は以下の通り測定した。322 例は CLIA 法キットであるアーキテクト・ペプシノゲン I (アボットジャパン)、アーキテクト・ペプシノゲン II (アボットジャパン)、42 例は LIA 法キットである LZ テスト'栄研'ペプシノゲン I (栄研化学) LZ テスト'栄研'ペプシノゲン II (栄研化学) で測定した。CLIA 法は $PG\ II \geq 10\text{ng/mL}$ または $PG\ I/II \leq 5.0$ 、LIA 法は、 $PG\ II \geq 12\text{ng/mL}$ または $PG\ I/II \leq 4.5$ を陽性とし、感度を計算した。

(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

CLIA 法で PG 値が測定された 322 例は平均年齢±標準偏差 59.6±14.1 歳、男

182、女 139、不明 1 で、臨床診断名は表 1 に示すとおりである。

H. pylori 感染検査は、培養陽性が 260 例、培養陰性か未実施の 62 例のうち RUT 陽性が 42 例、他の 20 例が UBT 陽性だった。PG $II \geq 10\text{ng/mL}$ または PG $I/II \leq 5.0$ を陽性とした場合、322 例中 311 例が陽性 (感度 96.3%) だった。各症例の PG II 値と PG I/II 値の散布図を図 1 に示す。PG による判定で陰性だった 12 例の *H. pylori* 感染検査は、培養陽性が 9 例、培養陰性 3 例のうち 1 例が RUT 陽性、他の 2 例が UBT 陽性で、臨床診断は表 1 に示すとおりである。

LIA 法で PG 値が測定された 42 例の *H. pylori* 感染検査は、全例が血清抗体によるもので、平均年齢±標準偏差 64.2±13.7 歳、男 25 例、女 17 例で、臨床診断は表 2 に示す。PG $II \geq 12\text{ng/mL}$ または PG $I/II \leq 4.5$ を陽性とした場合、42 例中 40 例が陽性 (感度 95.2%) だった。各症例の PG II 値と PG I/II 値の散布図を図 2 に示す。PG による判定で陰性だった 2 例の臨床診断は表 2 に示すとおりである。

D. 考察

H. pylori 感染が陽性と診断された外来受診例について、CLIA 法では PG $II \geq 10\text{ng/mL}$ または PG $I/II \leq 5.0$ 、LIA 法では PG $II \geq 12\text{ng/mL}$ または PG $I/II \leq 4.5$ を陽性としたところ、CLIA 法で 96.3%、LIA 法で 95.2%の感度であった。今回用いた基準は、人間ドックもしくは健康診断受診者の結果から ROC 曲線を描いて

得られたものである。この基準が外来受診者の *H. pylori* 感染胃炎患者についても満足できる感度を得られることが示された。

PG I は、胃底腺の主細胞や副細胞より分泌されることから、分泌細胞は胃の口側に分布する¹⁾。一方、PG II は胃底腺以外に噴門腺、幽門腺、十二指腸 Brunner 腺から分泌されることから、分泌細胞は胃全体に分布する¹⁾。*H. pylori* が惹起する胃粘膜の炎症により PGI、PGII ともに上昇するが PGII の増加割合が多いために PGI/II 比が低下する¹⁾。*H. pylori* の感染が継続して胃粘膜萎縮が進行すると胃底腺領域が縮小し、PG I は徐々に低下するが、PG II の変化が少ないために PG I/II 比は段階的に低下していく¹⁾。このような、*H. pylori* 感染の影響による PG 値の変化のメカニズムとも、今回用いた基準は合致するものである。

E. 結論

PG 値は、*H. pylori* 抗体価と組み合わせ、胃がんリスク分類に使用されているが、今回得られた結果は、PG 値単独で *H. pylori* 感染胃炎の診断マーカーとしても用いることが可能であることを支持するものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Morita R, Hirohashi Y, Suzuki H, Takahashi A, Tamura Y, Kanaseki T, Asanuma H, Inoda S, Kondo T, Hashino S, Hasegawa T, Tokino T, Toyota M, Asaka M, Torigoe T, Sato N. DNA methyltransferase 1 is essential for initiation of the colon cancers. *Exp Mol Pathol.*;94:322-9, 2013
2. Eto K, Kawakami H, Kuwatani M, Kudo T, Abe Y, Kawahata S, Takasawa A, Fukuoka M, Matsuno Y, Asaka M, Sakamoto N. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and Notch3 can predict gemcitabine effects in patients with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013
3. Nakatsumi H, Komatsu Y, Yuki S, Sogabe S, Tateyama M, Muto S, Kudo M, Kato K, Miyagishima T, Uebayashi M, Meguro T, Oba K, Asaka M. Optimal Dose Period for Indisetrone Tablets for Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting with Modified FOLFOX6: A Randomized Pilot Study. *Chemotherapy.* 29;58:439-444, 2013
4. 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.* 48:1128-1135, 2013.
5. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer.* 132:1272-6, 2013
6. Nahata M, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Iizuka S, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Serotonin 2C receptor antagonism ameliorates novelty-induced hypophagia in aged mice. *Psychoneuroendocrinology.* 38:2051-64,2013
7. Hashino S, Takahashi S, Morita R, Kanamori H, Onozawa M, Kawamura T,

- Kahata K, Kondo T, Tokimatsu I, Sugita T, Akizawa K, Asaka M. Fungemia due to *Trichosporon dermatis* in a patient with refractory Burkitt's leukemia. *Blood Res.* 48:154-6,2013
8. Ohnishi S, Maehara O, Nakagawa K, Kameya A, Otaki K, Fujita H, Higashi R, Takagi K, Asaka M, Sakamoto N, Kobayashi M, Takeda H. hypoxia-inducible factors activate CD133 promoter through ETS family transcription factors. *PLoS One.* 20;8: e66255, 2013
 9. Takeda H, Nakagawa K, Okubo N, Nishimura M, Muto S, Ohnishi S, Sakamoto N, Hosono H, Asaka M. Pathophysiologic basis of anorexia: focus on the interaction between ghrelin dynamics and the serotonergic system. *Biol Pharm Bull.* 36:1401-5, 2013
 10. Kobayashi T, Ozasa M, Miyashita K, Saga A, Miwa K, Saito M, Morioka M, Takeuchi M, Takenouchi N, Yabiku T, Kanno H, Yuzawa S, Tanino M, Tanaka S, Kawakami H, Asaka M, Sakamoto N. Large solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas with aberrant protein expression and mutation of β -catenin: a case report and literature review of the distribution of β -catenin mutation. *Intern Med.* 52:2051-6,2013
 11. Chuma M, Sakamoto N, Nakai A, Hige S, Nakanishi M, Natsuzaka M, Suda G, Sho T, Hatanaka K, Matsuno Y, Yokoo H, Kamiyama T, Taketomi A, Fujii G, Tashiro K, Hikiba Y, Fujimoto M, Asaka M, Maeda S. Heat shock factor 1 accelerates hepatocellular carcinoma development by activating nuclear factor- κ B/ mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis.* 2013 Nov 25.
 12. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol.* 249:1-8,2014
 13. Haneda M, Kato M, Ishigaki S, Suzuki M, Takahashi M, Nakagawa M, Ono S, Mori Y, Mabe K, Nakagawa S, Kudo T, 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
 14. 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. *Dig Endosc.*;25 Suppl 1:13-9,2013
 15. 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
 16. 浅香正博. わが国から胃癌を撲滅するために何をなすべきか、名古屋内科医会会誌 141:16-27,2013

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

Helicobacter pylori のバイオフィルム形成

研究分担者 神谷 茂 杏林大学医学部感染症学教室 教授

研究要旨

Helicobacter pylori はヒトの胃に感染し、粘膜表層にバイオフィルムを形成し存在している。*H. pylori* の *in vitro* におけるバイオフィルム形成能の比較、バイオフィルム形成に関与する因子の探索、本菌バイオフィルムが示すクラリスロマイシン (CAM) 抵抗性に対する影響について検討を行った。日本人胃・十二指腸潰瘍患者由来の *H. pylori* TK1402 株は *in vitro* において非常に強いバイオフィルム形成能を有し、Outer membrane vesicle が細胞外マトリックスとして形成に作用していることが明らかとなった。さらに本株のバイオフィルム形成は、CAM に対する抵抗性を亢進させ、耐性菌出現頻度も上昇させた。以上の結果から、本菌が形成するバイオフィルムは、浮遊状細菌とは異なる phenotype を示し、抗菌薬への抵抗性を賦与する役割を担っていることが明らかとなった。

神谷 茂
杏林大学医学部感染症学教室 教授
研究協力者
大崎敬子
杏林大学医学部感染症学教室 准教授
米澤英雄
杏林大学医学部感染症学教室 助教
今野武津子

A. 研究目的

Helicobacter pylori はヒトの胃に長期間感染し、慢性胃炎を惹起するとともに、胃十二指腸潰瘍の再発因子および胃癌のリスクファクターとなることが知られている。*H. pylori* は鞭毛、ウレアーゼ、空胞化毒素 (VacA)、CagA および *cagA* pathogenicity island などさまざまな病原因子を所

有している。近年 *H. pylori* はヒト胃粘膜表層にバイオフィルムを形成して存在していることが報告されている。また *in vitro* におけるバイオフィルム形成方法も確立され、ムチンや血清成分が本菌のバイオフィルム形成に関与していることが報告されている。細菌のバイオフィルムとは液体－固体などの界面や、液体底面に形成するフィルム状構造体であり、バイオフィルム形成菌体と細菌が産生する菌体外多糖、莢膜多糖、リポ多糖といった多糖体、菌体表層タンパクや菌体外 DNA などといった菌体外マトリックスで構成される。バイオフィルムは宿主防御機構からの回避や抗菌物質

に対する抵抗性を上昇させ、またクオラムセンシングや環境応答メカニズムを利用して遺伝子発現を調整することがこれまでのバイオフィーム形成細菌の研究により明らかとなっている。*Escherichia coli* のバイオフィーム細菌の遺伝子発現プロファイルは、38%もの遺伝子が浮遊状態の細菌とは異なる発現を示すことが報告されている。その中には病原因子をコードする遺伝子も数多く含まれている。従ってバイオフィームを形成は、細菌の環境中への適応のみならず、感染宿主への影響にも関与している。さらにバイオフィーム状細菌はその構造的特徴から、洗浄などに対して強い抵抗性を示し、その除去・抑制が困難となることで、バイオフィーム形成を通じて持続感染病巣となり感染症を引き起こすことが報告されている。一方で *H. pylori* のバイオフィーム形成に関する研究はまだ充分なものではない。そこで、本菌の *in vitro* におけるバイオフィーム形成能の比較検討、そして抗菌薬であるクラリスロマイシン (CAM) への抵抗性の影響について検討を行った。

B. 研究方法

使用菌株として *H. pylori* 高バイオフィーム形成株である TK1402 を供試した。TK1402 株は日本人胃十二指腸潰瘍患者由来の臨床分離株である。*H. pylori* TK1402 株バイオフィーム形成能の評価は、12 穴プレート中にカバーガラスを立て掛け、そこに 7% fetal calf serum 含有 Brucella 培地を

加えて、微好気、振盪下、37℃にて 72 時間培養し、カバーガラス表層にバイオフィームを形成させた。形成したバイオフィームは共焦点レーザー顕微鏡、走査型電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡にて評価した。

バイオフィーム形成がおよぼす CAM 抵抗性への影響は、形成されたバイオフィームを CAM 含有の培地に移し、さらに 24 時間追加培養することで評価した。

バイオフィーム形成が及ぼす CAM 耐性化への影響の検討は、CAM 処理後のバイオフィーム細菌の CAM 耐性化の有無で評価した。CAM 耐性化していないものに関しては、5 回まで CAM による処理を行い、その都度耐性化の有無を確認した。

B. 研究結果

日本人胃・十二指腸潰瘍患者由来の TK1402 株が非常に強いバイオフィーム形成能を所有することが明らかとなった。TK1402 株が形成したバイオフィームは、他の株と比較して有意に厚みのあるバイオフィームを形成していた。また TK1402 株のバイオフィーム中には非常に多くの Outer membrane vesicles (OMV) が存在し、菌体外マトリックスとして役割していた。OMV 中のバイオフィーム形成に関わる因子の解析を行ったところ、約 56kDa および 22kDa のタンパクがバイオフィーム形成に強く関与していることが明らかとなった。

H. pylori TK1402 株のバイオフィームを用いて、CAM 抵抗性への影響に

ついて検討を行った。TK1402 株の浮遊状態における CAM の最小発育阻止濃度(MIC)は 0.02 μ g/ml であった。2 日および 3 日培養により形成されたバイオフィルムを 0.5 μ g/ml, 0.25 μ g/ml, 0.125 μ g/ml, 0.063 μ g/ml, 0.031 μ g/ml および 0 μ g/ml の CAM 含有培地に移し 24 時間追加培養した後のバイオフィルムの状態を、バイオフィルム試験にて確認した。バイオフィルム形成過程である 2 日バイオフィルムでは 0.063 μ g/ml、成熟したバイオフィルムである 3 日バイオフィルムでは 0.25 μ g/ml の CAM 含有培地でそれぞれバイオフィルムの増加が認められた。以上の結果から本菌が形成するバイオフィルムは、CAM 抵抗性を著しく上昇させていることが明らかとなった。

次にバイオフィルム形成が、CAM 耐性菌出現にどのような影響を与えるかについて検討を行った。バイオフィルム状細菌を 1/4 MBC 濃度 (0.25 μ g/ml) の CAM で 5 回まで処理すると、約 80%のバイオフィルムにおいて CAM 耐性菌が出現した。浮遊上細菌を用いて同様の実験を行ったところ、耐性菌の出現は 30%未満であった。一方、バイオフィルムを 1/2 MBC (0.5 μ g/ml) や 1/8 MBC (0.125 μ g/ml) 濃度の CAM で処理した際には、耐性菌出現度は減少し、浮遊上細菌を 1/2 MBC (0.125 μ g/ml)や 1/8 MBC (0.063 μ g/ml) 濃度の CAM で処理した際の耐性菌出現率とほぼ同等かやや高いという結果であった。

D. 考察

これまで *H. pylori* の抗菌薬耐性機序は明らかとなってきたものの、抗菌薬耐性を獲得する際の、環境因子や菌体側の因子の検討はされていない。本研究において、*H. pylori* はバイオフィルムを形成することで、抗菌薬への抵抗性を亢進し、耐性菌出現頻度を上昇させることが明らかとなった。

E. 結論

H. pylori が形成するバイオフィルムは、浮遊状細菌とは異なる phenotype を示し、抗菌薬への抵抗性を賦与する役割を担っていることが明らかとなった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Aiso T, Kamiya S, Yonezawa H, Gamou S: Overexpression of an antisense RNA, ArrS, increases the acid resistance of *Escherichia coli*. Microbiology 160(5):954-961, 2014
2. Matsui H, Takahashi T, Yamagata-Murayama S, Uchiyama I, Yamaguchi K, Shigenobu S, Matsumoto T, Kawakubo M, Ota H, Osaki T, Kamiya S, Takahashi S, Nakamura S, Nakamura M: Development of a PCR method for the detection of *Helicobacter suis* in gastric biopsy specimens. Helicobacter 2014 (in press)
3. Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Kamiya S: Analysis for microbial ecology between *Helicobacter pylori* and gastric microbiota of Mongolian gerbil. J Med Microbiol 63(1):129-137, 2014
4. Flahou B, Haesebrouck F, Smet A, Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S:

- Gastric and enterohepatic non-*H. pylori* helicobacters. *Helicobacter* 18(Suppl 1):66-72, 2013
5. Yonezawa H, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Ochiai K, Kamiya S: Impact of *Helicobacter pylori* biofilm formation on clarithromycin susceptibility and generation of resistance mutations. *PLoS One*. 2013 Sep 6;8(9):e73301. doi: 10.1371
 6. Hanawa T, Yonezawa H, Kawakami H, Kamiya S, Armstrong SK: Role of *Bordetella pertussis* RseA in the cell envelope stress response and adenylate cyclase toxin release. *Pathog Dis* 69(1):7-20, 2013
 7. Sugisaki K, Hanawa T, Yonezawa H, Osaki T, Fukutomi T, Kawakami H, Yamamoto T and Kamiya S: Role of (p)ppGpp in biofilm formation and expression of filamentous structures in *Bordetella pertussis*. *Microbiology* 159(7):1379-1389, 2013
 8. Kurai D, Nakagaki K, Wada H, Saraya T, Kamiya S, Fujioka Y, Nakata K, Takizawa H, Goto H. *Mycoplasma pneumoniae* extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: Implication for mycoplasmal pneumonia. *Inflammation* 36(2):285-293, 2013
 9. Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Yagyu K, Lin Y, Fukuda Y, Kikuchi S and Kamiya S: Multi locus sequence typing for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* by using fecal specimens. *J Med Microbiol* 62(5):761-765, 2013
 10. 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. *Pediatrics Internal* 55(3):337-341, 2013
 11. Yasutake T, Wada H, Higaki M, Nakamura M, Honda K, Watanabe M, Ishii H, Kamiya S, Takizawa H, Goto H : Anacardic acid, a histone acetyltransferase inhibitor, modulates LPS-induced IL-8 expression in a human alveolar epithelial cell line A549. *F1000Res* 2 :78, 2013
 12. 米澤英雄, 大崎敬子, 花輪智子, 蔵田訓, 神谷茂: *Helicobacter pylori* バイオフィームにおける Efflux pump 遺伝子の発現亢進とクラリスロマイシン抵抗性の誘導. *Bacterial Adherence & Biofilm* 26:73-77, 2012.
 13. 大崎敬子, 奥田真珠美, 菊地正悟, 今野武津子, 神谷茂: *Helicobacter pylori* の家族内感染に関する multi locus sequence typing (MLST) 解析. *Helicobacter Research* 17(5):388-393, 2013.
 14. 神谷茂, 大崎敬子: 図説; *Helicobacter pylori* の病原因子. *小児科臨床* 71(8):1318-1324, 2013.
 15. 神谷 茂: *Clostridium difficile* 感染症の疫学、外科学感染症学雑誌、10(6) :743-749, 2013
 16. 神谷 茂: マイコプラズマの微生物学的特徴 - 肺炎マイコプラズマを中心に - 、臨床とウイルス、41(5) :259-265, 2013
 17. 神谷 茂: *Clostridium difficile* の検査と診断、日本医事新報、質疑応答、微生物学、*Clostridium difficile* の検査と診断、No.4652, 68-69, 2013
 18. 神谷 茂: *Clostridium difficile* 関連下痢症の現状と対策、成人病と生活習慣病、43(3):377-381, 2013
 19. 神谷 茂, 蔵田 訓, 北条 史, Zaman Cynthia, 大崎敬子: *Clostridium difficile* 感染症の疫学と病原性、臨床腸内微生物学雑誌:15(1):39-43, 2013
 20. 大崎敬子: *Helicobacter pylori* 除菌診療クエスチョン&アドバイス. *Helicobacter Research* 18(1):82-85, 2014.
 21. 今野武津子, 横田伸一, 高橋美智子, 藤原伸一, 大崎敬子, 神谷 茂: 日本人小児の最近のピロリ菌感染率と感染経路について、ヘリコバクター学会誌、15(2):68-74, 2014
 22. 岡 健太郎, 神谷 茂: 腸内フローラと健康・疾病とのかかわり、腸管感染症、臨床と微生物 41(2):137-141, 2014

学会発表

1. 大崎敬子、今野武津子、奥田真珠美、蔵田 訓、神谷 茂、家族由来サンプル中の *Helicobacter pylori* 遺伝子の Multi Locus Sequence Typing 法による解析、第 87 回日本感染症学会学術講演会、平成 25 年 6 月 5 日、6 日、横浜
2. Kamiya S, Yonezawa H, Osaki T, Sugisaki K, Hanawa T: Biofilm formation and bacterial pathogenesis in *Helicobacter pylori* and *Bordetella pertussis*. The 28th International Congress of Chemotherapy and Infection, 5-8th June, 2013, Yokohama, Japan (Symposium)
3. 北条 史、大崎敬子、米澤英雄、花輪智子、蔵田訓、山口博之、神谷 茂 (共培養系における原生動物と *Helicobacter pylori* の関係について、第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会、平成 25 年 6 月 28、29 日、長崎
4. 大崎敬子、奥田真珠美、上田純子、米澤英雄、北条史、柳生聖子、林櫻松、福田能啓、菊地正悟、神谷 茂 MLST による *Helicobacter pylori* の家族内感染の状況解析 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会、平成 25 年 6 月 28、29 日、長崎
5. *Helicobacter pylori* 持続感染を調節する胃内細菌叢の解析 米澤英雄、Cynthia Zaman, 大崎敬子、神谷 茂。第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会、平成 25 年 6 月 28、29 日 長崎
6. 神谷 茂：プロバイオティクスの生体への作用と医学への応用、第 12 回東海感染対策セミナー、特別講演、平成 25 年 9 月 4 日、東京
7. 神谷 茂：ナノテクノロジーと感染対策～感染症から身を守るために～ Hospex Japan 2013、講演会、平成 25 年 10 月 25 日、東京ビックサイト
8. Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Impact of biofilm formation by *Helicobacter pylori* on antibiotics susceptibility, *Campylobacter*, *Helicobacter* and related organisms (CHRO)2013, September, 15-19, 2013, Aberdeen, Scotland
9. Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Ueda J, Okuda M, Fukuda Y, Kikuchi S, Kamiya S. The analysis of intra-familial transmission using multilocus sequence typing of *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Helicobacter* and related organisms (CHRO) 2013, 15-19, September, 2013, Aberdeen, Scotland
10. 米澤英雄、大崎敬子、神谷 茂、*Helicobacter pylori* のバイオフィルム形成、第 47 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会、2014 年 1 月 31 日 2 月 1 日、東京
11. 北条史、大崎敬子、米澤英雄、花輪智子、蔵田 訓、山口博之、神谷 茂、*Helicobacter pylori* の自由生活性アメーバ共培養系における生存性の向上について、第 47 回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会、シンポジウム 2014 年 1 月 31 日 2 月 1 日、東京
12. 神谷 茂：腸内細菌叢（フローラ）と免疫、第 29 回日本環境感染学会総会・学術集会、教育講演、平成 26 年 2 月 15 日、東京
13. Hojo F, Osaki T, Yonezawa H, Hanawa T, Kurata S, Yamaguchi H, Kamiya S. Effect of *Acanthamoeba castellanii* on Survival of *Helicobacter pylori*、第 12 回韓国国際微生物学シンポジウム、平成 26 年 3 月 25 日、東京
14. Cynthia Zaman, 大崎敬子、花輪智子、蔵田訓、米澤英雄、北条 史、神谷 茂、家族由来ヘリコバクター・ピロリ下院株の動物感染性の比較、第 87 回日本細菌学会総会、2014 年 3 月 26-28 日、東京
15. 大崎敬子、北条史、Cynthia Zaman, 米澤英雄、蔵田 訓、花輪智子、神谷 茂、鉄制限スナネズミにおけるヘリコバクター・ピロリ感染、第 87

回日本細菌学会総会、2014 年 3 月 26
－28 日、東京

16. 北条 史、大崎敬子、米澤英雄、花
輪智子、蔵田 訓、山口博之、
Helicobacter pylori の自由生活性ア
メーバ共培養系における生存性の向
上について、第 87 回日本細菌学会総
会、2014 年 3 月 26－28 日、東京
17. 米澤英雄、大崎敬子、花輪智子、蔵
田 訓、神谷 茂、CsrA could play a
central role for the regulation of
gene expression in *Helicobacter*
pylori biofilm. 第 87 回日本細菌学会
総会、2014 年 3 月 26－28 日、東京

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

中学生における *Helicobacter pylori* 抗体保有率と尿中 *Helicobacter pylori*
抗体測定法の精度に関する研究

研究分担者 奥田真珠美 兵庫医科大学ささやま医療センター小児科
兵庫医科大学地域総合医療学 准教授

研究要旨

平成 25 年 11 月に篠山市の中学 1～3 年生の 1,157 名に対して尿を用いたピロリ菌検診への参加を募った。220 名(19%)の同意を得て尿中抗 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 抗体の測定を行った。220 名中抗体陽性は 8 名（陽性率 3.6%）であった。平成 24 年 11 月に行った篠山市の中学 1～3 年生の尿中抗体陽性は 318 名中 10 名（陽性率 3.1%）でありほぼ同等であった。平成 24 年に参加した 318 名中 10 名、平成 25 年に参加した 220 名中 15 名で尿素呼気試験を行った。尿素呼気試験をスタンダードとすると尿中抗体測定法は感度 100%、特異度 83.3%であった。尿中抗体測定法は中学生の *H. pylori* 感染診断として感度は良く、スクリーニング検査として適切であると考えられた。

A. 研究目的

疫学研究、スナネズミを用いた胃発がんモデル、除菌介入による胃がん発生の抑制効果などから *H. pylori* 感染は胃がんの原因となる事が証明されており、本邦における胃がんの 99%以上が *H. pylori* 感染によるものであることが報告されている。除菌後の胃がん発生の疫学研究では *H. pylori* 感染に伴う胃粘膜の炎症の重症度と胃がん発生に関連があること、スナネズミを用いた動物実験では感染早期の若年で除菌を行うと、ほぼ確実な胃がん予防効果が得られることも示されている。これらのことからわが国の胃がん撲滅対策として若年者に対する *H. pylori* 感染診断と除菌治療の検討がされている。特に、中学生、高校生を対象と

した感染診断と除菌治療がパイロットスタディとして開始されている。中学生、高校生を対象とした場合、学校検診の尿検体を用いて1次スクリーニングを行い、陽性者に対して尿素呼気試験（UBT）や便中 *H. pylori* 抗原で陽性を確認してから除菌治療を行うことが検討されている。1次スクリーニング検査で偽陰性が多い場合には本来は *H. pylori* 感染に対して除菌治療を行うことが望ましい対象者を見逃してしまう。しかし、未成年者に対する尿中抗体検査の精度検討の十分なデータは存在しない。

本研究では中学生における尿中 *H. pylori* 抗体陽性率と感染検査としての尿中抗体検査の精度を非侵襲的 *H. pylori* 感染診断のゴールドスタンダードである尿素呼気試験を検討する事である。

B. 研究方法

平成 25 年 11 月に兵庫県篠山市の中学生を対象にピロリ菌検診を行なった。対象は篠山市内の中学生 1,157 名でピロリ菌検診に関して本人と保護者の同意が得られた中学生である。同意者のみ学校検尿の残り尿中抗体（ウリネリザ H. ピロリ抗体 ELISA 法、大塚製薬）を測定した。尿中抗体は添付文書に従って抗体価 CI 値を算出した。添付文書に従って、CI 値が 1.0 以上を陽性、1.0 未満を陰性と判定した。希望者には精密検査として UBT を施行した。

平成 24 年に同地域で行なった中学生ピロリ菌検診に参加し、尿中抗体を測定した 318 名中検査を希望した 10 名でも UBT を行なった。

（倫理面への配慮）

兵庫医科大学倫理委員会の承認を得た。また篠山市役所、篠山市教育委員会とも相談し、中学校養護教員とながら研究を実施した。

C. 研究結果

対象 1,157 名のうち 220 名（19% 男子 118 名）が研究に参加した。陽性率は全体で 3.6%、男子 2.5%、女子 4.9%であった。

精密検査としての尿素呼気試験は平成 24 年に参加した 318 名中 10 名、平成 25 年に参加した 220 名中 15 名で行った。UBT をスタンダードとすると尿中抗体測定法は感度 100%、特異度 83.3%であった。

尿中抗体

		陽性	陰性	合計
UBT	陽性	7	0	7
	陰性	3	15	18
	合計	10	15	25

D. 考察

我々は平成 22 年から篠山市に在住する小児の *H. pylori* 感染に関する疫学研究を行ってきた。平成 22 年は 0 歳から小学 3 年生までの便中抗原陽性率を検討し、陽性率は 1.9%、平成 23 年は 0 歳から小学 6 年生までを検討し、1.8%であった。平成 24 年には中学生の尿中抗体陽性率を調査したところ陽性率は 3.1%であった。平成 25 年も同様に中学生の尿中抗体測定を行なったが 3.6%とほぼ同等であった。

H. pylori 感染は胃がんの最大の原因になることが明らかとなり、胃がん予防のための若年者除菌の試みがなされている。多数に効率よくスクリーニングを行なう事が出来るのは学校であり、特に日本では学校保健法に基づき、年に 1 回以上の検尿が行なわれている。従って尿検体で *H. pylori* 感染診断のスクリーニング検査が出来る事は最も効率が良いものである。我々は中学生に対して検査法を用いて検討を行なった。しかし、中学生において尿中抗体測定法の有用性を検討した報告は少なく、今後の課題である。我々は Preliminary ではあるが、UBT を基準として尿中抗体の精度を検討し、良好な感度を示唆する結果を得た。

E. 結論

中学 1 ～ 3 年生 220 名における尿中抗 *H. pylori* 抗体陽性率は 3.6%であった。

尿素呼気試験をスタンダードとすると尿中抗体測定法は感度 100%、特異度 83.3%であった。尿中抗体測定法は中学生の *H. pylori* 感染診断として感度は良く、スクリーニング検査として適切であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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. 62, 761-765, 2013
2. 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. 55, 337-341, 2013
3. Kunimoto K., Kimura A., Uede K., Okuda M., Aoyagi N., Furukawa F., Kanazawa N. A New Infant Case of Nakajo-Nishimura Syndrome with a Genetic Mutation in the Immunoproteasome Subunit: An Overlapping Entity with JMP and CANDLE Syndrome Related to PSMB8 Mutations. Dermatology. 227: 26-30, 2013
4. Ueda J., Okuda M., Fukuda Y., Oomatsu Y., Miyashiro E., Nishiyama T., Lin Y., Kikuchi S. Diagnostic accuracy of serum antibody kit (E-plate) in the detection of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children. J Epidemiol. 24: 47-51, 2013
5. 大崎敬子, 奥田真珠美, 菊地正悟, 今野武津子, 神谷茂. *Helicobacter pylori* の家族内感染に関する multi locus sequence typing(MLST)解析. Helicobacter Research 17、388-392、2013
6. 奥田真珠美. ヘリコバクター・ピロリ感染経路の最前線. クリニシアン 60、693-698、2013
7. 奥田真珠美, 立川 友博, 前川 講平, 福田 能啓. *Helicobacter pylori* update-的確なHp除菌治療を目指して- *H. pylori*感染経路. 日本臨床 71、1339-1345、2013
8. 奥田真珠美, 立川友博, 大崎慶子, 前川講平, 福田能啓. *Helicobacter pylori*感染症の間違った診断と治療をもう一度学ぶ. 小児の診断と治療. Helicobacter Research 17、570-574、2013
9. 奥田真珠美, 立川友博, 大崎慶子, 前川講平, 福田能啓. 消化管感染症-最新の話題. *Helicobacter pylori*感染症. 小児内科 46、102-106、2014
10. 奥田真珠美, 立川友博, 大崎慶子, 前川講平, 福田能啓. *H. pylori*胃炎診療の実際-エキスパートからのアドバイス. 小児に対する*H. pylori*感染診

断と除菌治療. 臨牀消化器内科 29、
305-310、2014

11. 奥田真珠美, 福田能啓. ピロリ菌の
感染経路はどこまでわかっている
の? 消化器内視鏡 25、2024-2025、
2013

学会発表

1. Okuda M, Kikuchi S, Osaki T, Ueda J,
Maekawa K, Lin Y, Kamiya S, Fukuda
Y. Prevalence and incidence of
Helicobacter pylori infection in
Japanese children. 10th Japan-Korea
Joint Symposium on Helicobacter
Infection. Seoul, May, 2013
2. Okuda M, Kikuchi S, Osaki T, Ueda J,
Maekawa K, Yingsong Lin, Lin Y,
Kamiya S, Fukuda Y. Prevalence of
Helicobacter pylori infection in
Japanese children. European
Helicobacter Study Group XXVIth
International Workshop on Helicobacter
and related bacteria in chronic digestive
inflammation and gastric cancer.
Workshop. Madrid, September, 2013
3. Okuda M, Maekawa K, Fukuda F.
Prevalence of *Helicobacter pylori*
infection in children living in a rural
area of Japan. 2013 Joint Meeting of
13th APPSPGHAN and 40th
JSPGHAN. Tokyo, October, 2013
4. 奥田真珠美, 福田能啓. 篠山市にお
ける中学生ピロリ菌検診 : 胃癌予
防に向けた試み. 第 45 回日本小児感
染症学会学術集会. 2013.10 月 26-27
日, 札幌
5. 奥田真珠美, 一瀬雅夫, 菊地正悟,

佐竹 真, 福田能啓. 小児・青年期
における *H. pylori* 感染と血清ペプシ
ノゲン値—除菌治療時期の特定に向
けて. 第 99 回日本消化器病学会学術
集会. 2013.3 月 21-23, 鹿児島

6. 奥田真珠美, 十河 剛, 前川講平,
大塚宣一, 西本裕紀子, 友政 剛,
位田忍. 幼児・学童における便秘の
罹患率と生活習慣—篠山市における
アンケート調査. 第 116 回日本小児
科学会学術集会. 2013.4 月 19-21,
広島

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

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
有効性に関する症例調査

研究分担者 奥田真珠美 兵庫医科大学ささやま医療センター小児科
兵庫医科大学地域総合医療学 准教授

研究要旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児において胃・十二指腸潰瘍、鉄欠乏性貧血などの原因となり、除菌治療が行なわれているが本邦では小児に対する治療はオフラベルである。小児・青年におけるピロリ菌除菌治療の安全性と有効性に関する症例調査を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 件に対して行なった。100 施設から得た 260 症例の検討を行なった。年齢は 1～18 歳（平均 10.7 歳）、除菌を行なった原疾患（複数回答）はヘリコバクター・ピロリ胃炎が最多で 43.5%、ついで鉄欠乏性貧血 36.5%であった。一次除菌の成功率は 72%、副作用は 13.8%に認めたが重篤なものはなかった。

A. 研究目的

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は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。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”（日本小児科学会雑誌 109：1297-1300,2005）に基づいて除菌治療が行なわれている。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。本研究では我々は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。

B. 研究方法

対象は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 件である。アンケートによる後ろ向き症例調査を行なった。

アンケート内容は以下である。

- 1) 症例の年齢、性別
- 2) 除菌治療を行なうに至った疾患名
- 3) 一次除菌治療法と成否
- 4) 一次除菌治療が失敗した場合の二次除菌治療法と成否
- 5) 除菌前の抗菌薬感受性試験の有無と結果
- 6) 除菌治療による副作用の有無と有の

場合副作用

(倫理面への配慮)

兵庫医科大学倫理委員会の承認を得た。“疫学研究に関する倫理指針”に基づき、本調査の内容と実施について、兵庫医科大学ささやま医療センターのホームページで公開を行なった

C. 研究結果

402 施設から回答を得た。症例なしは 304 施設、症例ありは 100 施設で 273 症例の情報を得た。このうち解析可能な 260 症例を検討した。

1) 対象の年齢は 1～18 歳(平均 11.5 ± 3.4 歳)、男子 155 例、女子 105 例であった。

2) 治療を行なうに至った疾患名

260 名について治療を行うに至った疾患名を検討した。最も多かったのはヘリコバクター・ピロリ胃炎 43.5%、次いで鉄欠乏性貧血 36.5%であった。

疾患名(複数回答)	回答数	%/260
ヘリコバクターピロリ感染胃炎	113	43.5
胃潰瘍	25	9.6
十二指腸潰瘍	68	26.2
鉄欠乏性貧血	95	36.5
血小板減少性紫斑病	29	11.1
MALT リンパ腫	1	0.4
その他	24	9.2
計	355	

3) 一次除菌治療法と成否

一次除菌治療は 260 名中 183 名で成功(72.0%)、71 名が不成功、6 名が成否不明であった。

薬剤はプロトンポンプ阻害薬(PPI)、アモ

キシシリン(AMPC)、クラリスロマイシン(CAM)の3剤併用療法(PAC療法)が250名、PPI、AMPC、メトロニダゾール(MNZ)の3剤併用療法(PAM療法)が10名であった。

4) 二次除菌治療法と成否

一次除菌が不成功であった71名中53名に二次除菌療法が施行された。39名が成功(73.6%)、不成功14名、判定不能2名であった。治療法はPAC療法6名、PAM療法47名であった。PAC療法を行なった3名が不成功であった。

5) 抗菌薬感受性試験の有無と結果

除菌治療前に薬剤感受性試験を行なったのは260名中60名であった。

	対象数	耐性	耐性率%
AMPC (R: $0.06 \leq \text{MIC}$)	60	4	6.7
CAM (R: $1 \leq \text{MIC}$)	60	27	45
MNZ (R: $16 \leq \text{MIC}$)	54	14	25.9

6) 除菌治療による副作用

副作用は有36名、なし224名(副作用率13.8%)であった。複数回答であるが、最も多かったのは軟便や軽度下痢で、合わせて8.8%であった。発疹は5名1.9%で認めた。重篤な副作用は今回の調査では認めなかった。

副作用	例数	%
軟便	10	3.8
軽度下痢	13	5
嘔気	4	1.5
全身倦怠感	1	0.4
投与中の発疹	5	1.9
掻痒感	1	0.4
その他	7	2.7
計	41	

D. 考察

H. pylori 感染は小児においても胃潰瘍・十二指腸潰瘍や鉄欠乏性貧血などの原因となる。除菌治療はオフラベルであるが、実際には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”に基づいて除菌治療が行なわれており、我々は安全性と有効性の調査を行なった。除菌治療を行なうに至った原疾患としてヘリコバクター・ピロリ胃炎が最多であったが、検診で見つかった *H. pylori* 感染者が含まれるものと推察する。ヘリコバクター・ピロリ胃炎を除くと最も多かったのは鉄欠乏性貧血であり、胃潰瘍・十二指腸潰瘍を合わせたものより多かった。鉄欠乏性貧血は成人でも保険適用ではないが、小児では除菌治療の必要性が高い事が示唆された。一次除菌率は72%と成人での報告より低く、二次除菌率も73.6%と低い結果であった。適切な二次除菌治療がされていない症例もあり、さらなる解析が必要である。

薬剤耐性については CAM 耐性率が45%と高い結果であり、日本の小児でこれまで報告されているのと同様であった。

副作用は13.8%に認めたが、軟便や下痢

が多かった。投与中の発疹は1.9%に認めた。重篤な副作用は今回の調査ではなかったが、アナフィラキシーや偽膜性腸炎など成人で報告されている重篤な副作用が発生する可能性はあり、今後さらに詳細な検討が必要であると考ええる。

E. 結論

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について後方視的に調査を行なった。除菌に至った原疾患として、ヘリコバクター・ピロリ胃炎、鉄欠乏性貧血、十二指腸潰瘍が多かった。一次除菌率は72%、二次除菌率は73.6%であった。副作用は13.8%に認め、下痢・軟便が最も多く、次いで投与中の発疹であった。今回の副作用では重篤な副作用はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

別添

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

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

研究分担者 伊藤 秀美 愛知県がんセンター研究所疫学予防部 室長

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

各検診機関が持っている血清 *H. pylori* 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し、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。平成 26 年度から血清 *H. pylori* 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作業が開始でき、27 年度には一部の分析結果が得られる見込みである。

（胃がんリスク分類の基準値の検討と評価）

A. 研究目的

成人の胃がん予防には、除菌だけでなく画像検査による定期検査を行わないと胃がん死の予防効果が十分でないことが明らかとなっている。また、わが国では *Helicobacter pylori* 感染者の減少により、胃がんリスクの低い、施策としての胃がん検診が不要な対象が増加しつつある。このような状況のもとで、血清検査による *H. pylori* 抗体と pepsinogen (以下 PG) 値によって胃がんのリスクを分類し、リスクに応じて、除菌や定期検査を行う胃がん予防が提案されている。2つの検査で対象を3もしくは4つに分類する ABC 分類が提案されているが、基準値の再検討が必要であることが学会などで指摘され、分類の精度の評価もなされていない。

そこで、各検診機関が持っている血清 *H. pylori* 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。これは、既存データによって作成可能な最大のデータセットとなる。このデータセットを用いて最適の基準値を求め、分類の精度評価を行う。

B. 研究方法

協力の得られる検診機関で、2005 年以降に血清 *H. pylori* 抗体検査と pepsinogen 検査を受けた 20 歳以上の人を対象とする。倫理委員会の承認が得られた日から 2018 年 3 月 31 日までを研究機関とするが、必要に応じて順次延長する（倫理委員会の承認を得て延長）。

以下の手順でデータの収集を行う。

- 1) 各検診機関の個人データに新たな記号番号をふり、
 - A) 記号番号、氏名、性、生年月日、検査日、住所（番地を除く）

- B) 記号番号、血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値、除菌歴という 2 種類のデータを抽出する。この作業は、原則として各検診機関で行う。同一対象者が複数回受診している場合は、予め各検診機関で名寄せをし、同一の記号番号をふる。
- 2) A)のデータを地域がん登録とレコード・リンケージし、記号番号と検査日、胃がん罹患歴だけを残し、他のデータは消去する。ただし、A)のデータ)と記号番号の対応表は、各検診機関で保管する(後に新しい地域がん登録データとレコード・リンケージするため)。レコードリンケージの作業は、原則として各地域がん登録データ管理施設で行うが、事情によって、許可を得て各検診機関もしくは、愛知医科大学で行う。
- 3) 4)で作成したデータと B)を結合する。この作業は、各検診機関もしくは、愛知医科大学で行う。
- 4) この方法で、血清 *H. pylori* 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 *H. pylori* 抗体価、PG 値、検査後 3-7 年間の胃がん罹患の有無、除菌歴からなるデータセットを作成する。
- 5) 血清検査結果の提供は、地域がん登録のある地域の検診実施施設に依頼する。
- 6) 各地域がん登録の形式に従ってデータの利用を申請する。
- 7) 作成したデータセットを用いて、胃がんのリスク分類(a *H. pylori* 未感染の低リスク、b 現在感染者で、除菌の予防効果が大きい、c 現在感染者もしく

は自然に除菌した者で、除菌の効果は小さく、X 線や内視鏡による定期検査が必要)のための最適の基準値と、そのときの胃がん罹患予測精度を計算する。

- 8) 具体的には、基準値を動かして、a 分類は陰性、bc 分類は陽性、胃がん罹患例は疾患あり、非罹患例は疾患なしとした時の感度、特異度を計算する。
- 9) このデータをもとに、実用性の面から最適の基準値を決める。
- 10) 群馬県高崎市、滋賀県社会保険滋賀病院、山形県荘内保健所を対象とするが、「日本ヘリコバクター学会の胃癌リスク評価推進委員会」、「日本消化器がん検診学会・附置研究会・胃がんリスク評価に関する研究会」などとも連携して、対象者を順次増加させる。

倫理面

- ・過去のデータを検診の精度の向上や、分類能の評価にデータを使用するために、地域がん登録のデータとレコードリンケージする旨、拒否の機会の説明を含めて各検診機関のホームページに明記する。
- ・A)と B)に分けてデータを扱うことで、検査結果が同時に漏洩する危険を避ける。
- ・倫理委員会、地域がん登録データの利用許可を出す機関の承認を得た上で研究を遂行する。

C. 研究結果

愛知医科大学医学部の倫理員会で 2013 年 9 月 11 日に研究計画が承認され、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)、徳島県、

広島県で血液検査結果のデータを提供してもらう手続きを進めている。また、地域がん登録のネットワークからも、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。

これ以外の地区にも、愛知県の職域など、多数の血液検査データがあり、その地区の地域がん登録が利用可能な地区に依頼をしていく予定である。

D. 考察

血清 *H. pylori* 抗体と PG 値の結果からと、対象者の胃がん罹患の有無を組み合わせることが、この検査（リスク検診）の精度評価となる。検診を継続するためには精度評価が不可欠である。検査データと地域がん登録データとの照合に、個人情報の使用が不可欠であるが、管理している行政側の理解が必ずしも十分でないために情報の使用許可に時間が掛かっている。しかし、1 年程度の時間を掛けて説得したため、使用できる目処がたってきている。一方、地域がん登録データの使用に関しては、決められた手続きを踏めば許可が得られる目処はたっている。

このように、未だデータ収集の段階であり、具体的な成果は得られていない。しかし、血清 *H. pylori* 抗体と PG 値による胃がんリスク分類能の評価は、この方法以外にないので、できるだけ早期の分析を目指して努力している。

E. 結論

各検診機関が持っている血清 *H. pylori* 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し、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。

先行するところでは、照合のための具体的な手続きに入った段階である。平成 26 年度から血清 *H. pylori* 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作業が開始でき、27 年度には分析結果が得られる見込みである。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

論文発表

1. Pelucchi C, Lunet N, Boccia S, Zhang ZF, Praud D, Boffetta P, Levi F, Matsuo K, Ito H, Hu J, Johnson KC, Ferraroni M, Yu GP, Peleteiro B, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Ye W, Zaridze D, Maximovitch D, Aragonés N, Martín V, Pakseresht M, Pourfarzi F, Bellavia A, Orsini N, Wolk A, Mu L, Arzani D, Kurtz RC, Lagiou P, Trichopoulos D, Muscat J, La Vecchia C, Negri E. The stomach cancer pooling (StoP) project: study design and presentation. *Eur J Cancer Prev.* 2014
2. The aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism interacts with alcohol drinking in the risk of stomach cancer. Matsuo K, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Ishioka K, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Niwa Y, Yamao K, Nakamura S, Tajima K, Tanaka H. *Carcinogenesis.* 2013 34(7):1510-5.

学会発表

1. 伊藤秀美ら。日本人における PSCA 遺伝子多型、ピロリ感染、喫煙状況別の累積胃がんリスク。第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3 日-5 日、横浜。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

電子レセプトデータ分析から見る除菌適応拡大前後の診療状況の変化

研究分担者 藤森研司 東北大学大学院医学系研究科 医療管理学分野教授

研究要旨

ピロリ菌除菌により胃癌の新規発生数の減少、総医療費の低減が期待されるが、その状況を事実データとして確認する方法として、電子レセプトの活用を検討している。本報告書ではその応用の一つとして、平成25年2月に除菌の保険適応拡大になったことを受けて、除菌に係る医療の変化を検討した。

尿素呼気試験は2.75倍、一次除菌は2.65倍の増加が見られる一方で、胃内視鏡検査数および胃内視鏡を行う医療機関数は1.00倍と著変が見られない。一方で、除菌の地域格差もあり、除菌の均霑化も課題であることが判明した。

A. 研究目的

ピロリ菌除菌の診療状況を、推計ではなく実数として把握する手段として、電子レセプトの活用を検討する。

保険適応拡大により、どの医療がどのように変化しているのか、あるいは地域差はどの程度あるのか、北海道の国保・後期の電子レセプトを用いて全国モデルとして分析を行う。

B. 研究方法

北海道の国民健康保険（国保）・後期高齢者医療制度（後期）の匿名化後の電子レセプトデータを使用し、ピロリ菌除菌の保険適応拡大のあった平成25年2月を中心として除菌の診療状況の分析を行った。

使用したデータは北海道全市町村の国保・後期の電子レセプト（平成24年4

月診療分から平成25年11月診療分まで）である。

倫理面への配慮から、レセプトデータは厚生労働省のNational Databaseと同等の匿名化が施されている。データベースは前任地の北海道大学病院内に設置され、本データベースは倫理委員会の審査を経ている。

電子レセプトは専用のプログラムにより正規化され、SQL型データベースに格納した。データベースはSQL Server 2012を使用した。

一次除菌の月次推移では、lansoprazole+amoxicillin+clarithromycinのパック製剤の処方と、amoxicillinとclarithromycinが同時に7日分処方され、その期間にlansoprazoleが処方されている症例を一次除菌と見做して集計した。

尿素呼気試験はレセプト電算マスタの

160172850「尿素呼気試験」を、胃の内視鏡検査は、160093810の「EF-胃・十二指腸」の件数を集計した。傷病名は標準病名マスタの 8839972「ヘリコバクター・ピロリ感染症」と 8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」を集計した。

分析では除菌のための検査や治療の数のみならず、それを施行している医療機関数も集計した。

C. 研究結果

図1に適応拡大前の関連傷病名の変化を示す。H.pylori 感染胃炎には二種類の傷病名が標準病名マスタに存在し、8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」（右軸）は消化器病の傷病名である。一方、8839972「ヘリコバクター・ピロリ感染症」（左軸）は大カテゴリとして感染症に分類される。

使用状況としては 8839972「ヘリコバクター・ピロリ感染症」が多く、適応拡大前は 8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」の30倍程度使用されていた。適応拡大後はどちらの傷病名も増加の一途をたどり、特に 8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」の増加が著しい。観察された範囲では、適応拡大前の10倍以上となっている。標準病名マスタの 8841341「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」は慢性という文言は含まれないが、今回の適応拡大の傷病名そのものと考えて良いだろう。ではなぜ、8839972「ヘリコバクター・ピロリ感染症」も増加しているのかは疑問であるが、適応症に関してレセプトにおける傷病名のつけ方が徹底されていない可能性がある。

図2は尿素呼気試験の変化である。検

査数（折れ線、左軸）と施行した医療機関数（棒、右軸）を集計した。検査数は拡大前の2.7倍程度に増加し、施行した医療機関数も1.5倍程度に増加した。検査件数のみならず、検査を手掛ける医療機関そのものの裾野が広がったと考えて良いだろう。このことは次の胃・十二指腸内視鏡検査数と対比すると興味深い。

図3は保険適応拡大前後の胃・十二指腸内視鏡検査数（折れ線、左軸）ならびに施行医療機関数（棒、右）を示したものである。保険適応拡大の前後で胃・十二指腸内視鏡検査数は変化なく、月間変動の方が目立つ。胃・十二指腸内視鏡検査を施行する医療機関数も著変なく、保険適応拡大後に、胃・十二指腸内視鏡検査を行う医療機関の拡大は見られない。

図4は一次除菌のうち LAC（lansoprazole+amoxicillin+clarithromycin）レジュメによる除菌数の推移を示す。パック製剤であるランサップ®による除菌（実線）と、同等薬剤の個別処方による除菌（破線）、その合計（棒）を示す。合計では適応拡大前と比較して、観察期間の最終で2.65倍の増加が見られる。一次除菌におけるパック製剤処方と個別処方の割合は著変を認めなかった。

表1、2に LAC レジュメによる一次除菌数、尿素呼気試験の件数と施行医療機関数、胃・十二指腸内視鏡検査の検査数と施行医療機関数について、適応拡大前の平成24年4月診療分から平成25年1月診療分までの月あたり平均値、適応拡大後の平成25年4月診療分から今回の分析範囲の最終月である平成25年11月診療分までの月あたり平均値、観察期間の最も直近である平成25年9月診療分から

平成 25 年 11 月診療分までの月あたり平均値を実数（表 1）と適応拡大前を基準とした相対比（表 2）を示す。

これらは図 2～4 の各診療月別の変化を集約したものとも言えるが、尿素呼気試験の検査数、一次除菌件数の 3 倍弱の増加に比して、胃・十二指腸内視鏡検査数は著変ないことが読み取れる。また、尿素呼気試験を施行する医療機関数の増加も適応拡大後には 1.5 倍程度見られるが、胃・十二指腸内視鏡検査を施行する医療機関の増加は見られない。

図 6 は北海道の 179 市町村の LAC レジューメによる一次除菌の差を示したものである。今回のデータは国保・後期のレセプトデータであるため、分母を各市町村の国保・後期の被保険者数、分子を各市町村の一次除菌数として得た数字（对被保険者あたりの除菌比）を、その全道平均で除した比を示す。全道平均レベルの除菌が行われていれば、その比は 1.0 となる。比の高い市町村は被保険者数に比して除菌が盛んと言える。白抜きの市町村は、今回の分析期間内で一次除菌がデータ上、現れなかったものである。これは国保・後期の被保険者に対して全く除菌が行われていないか、あるいは電子レセプトではない医療機関であるかのいずれかである。データのある市町村間では、比の最少と最大では 140 倍の開きがあった。

D. 考察

ピロリ菌の除菌適応拡大を受けて、北海道の国保・後期に限定した分析ではあるが、尿素呼気試験、除菌数の急速な拡大が観察されている。これは全国的にも

同様な傾向があるだろう。

電子レセプト分析は、診療報酬請求される項目のみという限定はあるが、日本国内で行われている医療行為や使用された薬剤を詳細に把握することができる。本来は診療報酬請求のための仕組みではあるが、診療状況の把握にも優れていると言えるだろう。

電子レセプトの普及が進み、現時点では数量ベースで、病院・調剤薬局では 99.9%、診療所でも 95.6%のレセプトが電子化されており、医科合計（病院＋診療所）としても 96.6%が電子化されている。ほぼ悉皆的に診療状況を捉えることができるようになったと言ってよいだろう。

さらに、我が国には National Database という、国内で発生したすべての電子レセプトを匿名化の上で厚生労働省に集積する仕組みがあり、日本全国の診療状況が網羅的に把握できる。このような仕組みは世界でも稀であり、人口規模では日本が世界のトップを走っている。

National Database によって、日本国内で行われている尿素呼気試験、胃・十二指腸内視鏡、ピロリ菌抗原・抗体検査は実数として把握できる。National Database には医療機関番号が匿名化されずに集積されているので、地域別の分析も可能であり、地域差の有無を確認することもできる。

除菌数については、パックス製剤を使用した場合は明確に把握できるが、PPI と抗菌剤を併用して除菌を行った場合は、それがピロリ菌除菌のために行われたのか、あるいは偶然の組み合わせなのか、厳密には判定することが難しい。さらに、LAC や LAM 以外のプロトコルで除菌が行

われた場合、すべてのプロトコルを網羅的に把握することは定義さえできれば不可能ではないものの、偶然の組み合わせによるノイズも増加するだろう。

傷病名を使用してピロリ菌除菌の意図を絞り込むことは可能であるが、レセプトの病名は必ずしも完全無欠なものではなく、いわゆる「保険病名」の問題もある。さらには、標準病名マスタのコードが使用されていればよいが、未コード化病名として「テキスト病名」が使用されると、これは現状の National Database では収集時に削除されるため、判断材料になりえない。経験的には未コード化病名は8%程度存在する。

レセプト分析には二つの軸があり、一つはクロスセクショナルに月別あるいは年別に診療行為数の増減をモニタする方法である。これは診療プロセス（エピソードの中での時間軸や医療行為の関連性）を勘案せず、それぞれの診療行為や使用薬剤数を単純集計するものである。この方法は保険適応拡大前後の診療ボリュームの変化や地域差を見る場合には適切である。

もう一つの分析軸は、患者単位の分析で、時間軸を考慮し、医療行為の前後関係を把握するものである。ピロリ菌除菌の前後にどのような検査がなされているか、一次除菌と二次除菌の間隔はどれほどか、ピロリ菌除菌の有無による胃癌発生の差（手術の有無を検討する）、胃癌の生涯医療費の集計など、患者単位で把握することで初めて分析可能な要素がある。

ここで問題となるのは、患者連結がどの程度の精度でできるのかである。現行のレセプトには国民固有の番号などはな

く、保険者番号・記号、被保険者番号、生年月日、氏名、性別から同一性を確保する。技術的になるが、大規模な電子レセプト分析は匿名化されたデータで行う場合が多く、この場合、一般には氏名が削除あるいはハッシュ化される。氏名の書き方は医療機関に任されており、すべてカタカナでも構わない。ハッシュ関数は一文字でも異なるとまったく異なるハッシュ値を作成するので、ハッシュ値から氏名の類似性を考えることは全くできない。従って、患者連結には氏名情報は使えない。

匿名化電子レセプトの患者連結は、保険者番号・記号、被保険者番号、生年月日、性別で行わざるを得ないが、この方法では保険が変わる（転勤、転職等で）と連結性が破断する。数年であれば連結性が保たれる場合が多いが、十数年のスパンとなると、多くの国民は保険情報が変わるであろう。特に、75歳の誕生日で、すべての国民は後期高齢者医療制度に移行するため、75歳の誕生日で確実に連続性が破断する。ここが、現行の電子レセプト分析の最大の課題である。多くの疾病がこの辺りの年齢に集中あるいは通過するため、電子レセプトを活用して有効なコホート研究を組むには、レセプトに固有番号の導入が欠かせない。

レセプトには、検査値がない、患者連結のための確実な情報がない、傷病名が必ずしも正確ではない・あるいは重みづけがないなどの課題はあるが、医療の全体像を把握するデータとして、その網羅性、低コスト性を考えると電子レセプトを越えるものは存在しない。DPC（Diagnosis Procedure Combination）データ

は傷病名の重みづけがされている点で電子レセプトより優位性があるが、急性期の入院のみのデータであり、外来診療の把握は困難である。

我が国には Natoinal Database という電子レセプトのアーカイブがあり、今後、この学術的利活用が進めば、日本の診療状況を把握する上で、極めて効果的かつ強力な仕組みである。ピロリ菌除菌による新規胃癌発生数の抑制、されには総医療費の変化を確実にとらえる方法が日本には備わっていると言ってよいだろう。

E. 結論

北海道の国保・後期の電子レセプトデータを使用して、ピロリ菌除菌に係る保険適応拡大の影響を分析した。尿素呼気試験、LAC による一次除菌は三倍弱の増加を示したが、胃・十二指腸内視鏡検査数は著変を認めない。被保険者数に対する除菌数の市町村間格差が大きく、均霑化が課題として指摘される。

電子レセプトは、低コストで診療プロセスの把握を可能とし、今後期待される、新規胃癌発生数の減少や総医療費低下の確認に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 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

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

Helicobacter pylori 既感染偽陰性群の血清診断に関する研究

研究分担者 吉原正治 広島大学保健管理センター教授

研究要旨

血清 *Helicobacter pylori*(Hp)抗体と血清 Pepsinogen (PG)値を用いた血清学的胃がんリスク評価(いわゆる ABC 分類)は多くの症例に客観的に用いられ、高危険群の集約が可能である。しかし、Hp 未感染と判定される A 群に、Hp 既感染者の混入があることが問題である。本研究では、Hp 抗体陰性かつ PG 法陰性で、血液判定上は Hp 未感染とされた群における胃腫瘍(早期胃がん、胃腺腫)について、頻度や特徴を検討し、血液検査データの診断能向上について検討した。内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の対象となる胃腫瘍 271 例のうち 30 例(11%)は血清学的 A 群に分類された。血清学的 A 群の中で、Hp 未感染は 3 例のみで、他は Hp 除菌後状態に類似した特徴を有した。Hp 既感染偽陰性群(A'群)の血清診断による鑑別を、多変量解析で検討した。説明変数を性・年齢・Gastrin・PGI・PGII とすると、A'群を感度 85.2%、特異度 84.0%で判別可能で、さらに PGI/II 比を加えた場合、感度 81.5%、特異度 90.6%であり、血清パラメータでの判別の可能性が示された。

A. 研究目的

血清 Hp 抗体と血清 PG 値を用いた血清学的胃がんリスク評価(いわゆる ABC 分類)(井上和彦, 日消がん検診誌 2005, Yanaoka K, Int J Cancer 2008.)は多くの症例に客観的に用いられる方法であり、高危険群の集約による胃がん対策に大きく貢献することが期待されている。

胃がんリスク分類では、Hp未感染と判定される群(Hp抗体陰性かつPG法陰性、以下血清学的A群)は、胃がんリスクの極めて低い健康な胃と判定される。しかし、血液のみによる判定は完全でなく、特にHp未感染と判定される血清学的A群に、Hp既感染者の混入があり、システム上の偽

陰性(Hp既感染偽陰性群)となる危険がある。本研究では、血清学的A群におけるHp既感染胃がんの混入に着目し、1)頻度や特徴を検討し、2)多変量解析も加えての血清学的診断能向上について検討した(Boda T, *Helicobacter* 2013)。

B. 研究方法

2002年4月から2010年5月までに当科でESDを行った胃腫瘍(早期胃がん及び胃腺腫)で、事前に血清抗Hp抗体価、PG値を測定し得た271例(男性200例、女性71例、平均年齢66.9歳)を対象とした。なお、Hp除菌治療後症例、胃術後症例、PPI内服例、高度腎不全症例、自己免疫胃

炎は除外した。

測定は、抗 Hp 抗体価 は E プレート (栄研) を用い、10IU/L 以上を陽性とし、血清 PG 値は L Z テスト (栄研) を用い、PGI70 以下かつ PGI/II 比 3 以下を PG 法陽性とした。血清 gastrin 値は Gastrin RIA Kit II (Dainabot) を用いた。

抗 Hp 抗体価と PG 値による判定で、A 群=Hp(-), PG(-), B 群=Hp(+), PG(-), C 群=Hp(+), PG(+), D 群=Hp(-), PG(+) と分類した。さらに、この血清学的 A 群は、背景胃粘膜の状態により、炎症・萎縮が全くない真の Hp 陰性例である Hp 未感染 A 群と、炎症・萎縮があり Hp 感染歴が疑われる群として A' 群 (Hp 既感染偽陰性群) に分類した。

1) Hp 既感染 A' 群の頻度と特徴について

血清学的 A 群に分類された胃腫瘍症例のうち、Hp 未感染 A 群を除いたものを A' 群とし、その頻度ならびに、特徴を Hp 感染群 (BCD 群) の胃がんと比較した。背景粘膜については、胃粘膜萎縮の程度を木村竹本分類により、組織学的には Sydney 分類により検討した。

2) A 群に含まれる Hp 既感染 A' 群の抽出方法について

血清学的 A 群胃腫瘍症例から、Logistic 回帰モデルを用いて胃癌高危険群である A' 群と Hp 未感染群を判別できるか検討した。

この場合、対照には本来の Hp 未感染 A 群を想定し Hp 感染陰性で、各血清マーカーを測定できた 213 例 (男性 132 例, 女性 81 例, 平均年齢 57.1 歳) を用い、感度・特異度を検討した。なお、この対照群は、内視鏡的または組織学的に Hp 胃炎, 萎縮

がなく, Hp 抗体は陰性である。

(倫理面への配慮)

得られたデータの解析については、個人を特定できない形式で行い、倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) A 群における A' 群の頻度と特徴

(1) A 群胃癌症例 (A' 群) の頻度

今回の対象胃腫瘍 271 例の Hp 抗体陽性率は 224/271 (82.7%) であり、PG 法陽性率は 170/271 (62.7%) であった。また、ABC 分類では、A 群 30 症例 (11.1%), B 群 71 症例 (26.2%), C 群 153 症例 (56.5%), D 群 17 症例 (6.3%) であった。血清学的 A 群 30 例のうち、真の Hp 陰性例である Hp 未感染 A 群は 3 例 (1.1%) のみで、それ以外が A' 群 27 例 (男性 19 例, 女性 8 例, 平均年齢 69.8 歳) であり、胃腫瘍内視鏡治療例における A' 群の頻度は血清学的 A 群の 90% (27/30), 全体の 10% (27/271) であった。

(2) A' 群と BCD 群の胃腫瘍の比較

A' 群と BCD 群の性、年齢、腫瘍の特徴等を比較した。A' 群 (n=27), BCD 群 (n=241) は、年齢では平均 69.8 (49-88) 歳と平均 66.7 (35-84) 歳、性では男女比 2.9 と 2.8 で、ともに差がなかった。腫瘍の発生部位 (U 領域, M 領域, L 領域) では、A' 群でそれぞれ 22.2%, 14.8%, 63.0%, BCD 群で 9.5%, 26.1%, 64.3% であり、A' 群で U 領域に多い傾向であった (p=0.05)。肉眼形 (隆起型, 陥凹型) は、A' 群で 18.5%, 81.5%, BCD 群で 47.7%, 52.3% であり、A' 群で陥凹型が有意に多かった (p=0.004)。同時性多発癌は、A' 群で 11.1%, BCD 群

で 14.9%と差がなかった($p=0.78$)。また、組織形(分化/未分化)で、分化型の占める割合は、A'群 92.6%, BCD 群 92.9%と差がなく($p=1.00$)、深達度(M/SM)でも、M の占める割合は、A'群 88.9%, BCD 群 90.0%と差がなかった($p=0.74$)。

A'群、BCD 群の各血清マーカーについては、それぞれの平均値が、PGI (ng/mL) は 46.6, 42.1($p=0.03$)、PGII (ng/mL) は 10.8, 21.2($p<0.0001$)、PGI/II 比は 4.7, 2.1 ($p<0.0001$)、Gastrin (pg/mL)は 122.8 , 255.2 ($p=0.005$) であった。A'群で PGII, Gastrin は低く、PGI, PGI/II 比が高かった。

(3) A'群の背景粘膜の特徴

i) 組織学的胃炎

HE 染色で評価してみると、A'群 27 例の胃粘膜組織では全例に固有胃腺の萎縮が認められ、活動性炎症を認めたのは 3 例のみであった。残りの 24 例は好中球浸潤が軽微であり除菌後の胃粘膜像によく類似していた。

ii) 内視鏡的萎縮評価(木村・竹本分類)

胃粘膜の萎縮範囲を木村・竹本分類で評価してみると C0-2 : C301 : 02-3 は A'群で 0% : 29.6% : 70.4%, BCD 群で 0.4% : 34.4% : 65.1%と差がなかった。A'群の症例は全例 C3 以上の萎縮を伴い、両群とも 90%以上に Open type の萎縮を認め、背景粘膜に差は見られなかった。

iii) A'群胃癌症例(A'群)の特性:内視鏡的胃炎所見の比較評価

A'群と性、年齢、腫瘍組織型をマッチさせた Hp 陽性胃癌症例 27 例を BC 群より抽出し、内視鏡的胃炎所見を、体部発赤有無、籬壁腫大有無、粘液付着有無、粘膜萎縮 Open の頻度について比較した。

A'群と Hp 陽性胃癌で、それぞれ、体部発赤あり 44%, 24%, 籬壁腫大あり 41%, 89%, 粘液付着あり 15%, 70%, 粘膜萎縮 Open 93%, 89%であった。

2) A'群症例から Hp 既感染例の抽出方法

血清学的 A'群において、真の A'群 (Hp 未感染群) と A'群 (Hp 既感染偽陰性群) を判別する関数を logistic 回帰分析を用いて検討した。説明変数を性・年齢・G・PG 値を用い、目的変数に真の A'群または A'群かを用いた。A'群を判別する関数は、 $p = 1 / (1 + \exp(-s))$ とし、係数 s は、性・年齢・G・PGI・PGII を用いた場合、 $S = -7.363 - 1.758 \times \text{性} + 0.125 \times \text{年齢} + 0.0148 \times G - 0.0998 \times \text{PGI} + 0.155 \times \text{PGII}$ であり、性・年齢・G・PGI・PGII・PGI/II 比では、 $S = -6.808 - 1.731 \times \text{性} + 0.124 \times \text{年齢} + 0.0149 \times G - 0.0927 \times \text{PGI} + 0.125 \times \text{PGII} - 0.111 \times \text{PGI/II 比}$ となった。本研究では感度・特異度が 80%以上となる条件の中で、できるだけ感度が高くなるように cut off 値を設定した。その結果、性・年齢・ガストリン・PGI・PGII をパラメータとした場合、計算値を 0.1 で区切ると A'群を感度 85.2%, 特異度 84.0%, 正診率 84.2%で判別可能であった。またそこに PGI/II 比を加えても、同等の結果が得られ、正診率では PGI/II 比をパラメータに加えた条件で、計算値を 0.2 で区切ったときに最大の 89.6%となり、感度 81.5%, 特異度 90.6%の結果であった。

D. 考察

近年では胃がんの主たる病因は Hp 感染であることが解明された。Uemura ら (N Engl J Med, 2001) の前向き観察研究においても、Hp 陰性症例からは胃がんが発

生せず、陽性者からのみ 0.4%の割合で発生したことが報告された。実地臨床においては、Hp 未感染胃のがんを極めて稀がらみることがあるが、その頻度は Matsuo ら (Helicobacter 2011) によると胃がん全体の 0.66%と算出され、本邦において Hp 陰性胃がんは 1%未満の稀な疾患であると考えられる。

そこで血清 Hp 抗体と血清 PG 値を用いた血清学的胃がんリスク評価（いわゆる ABC 分類）が、Hp 未感染者と感染者（現在および過去の感染）を客観的に簡便に区分する方法として、高危険群集約による胃がん対策に大きく貢献することが期待されている。しかし、血液のみによる判定では、特に Hp 未感染と判定される血清学的 A 群に、Hp 既感染者の混入があることが知られ、検討すべき課題である。本研究では、血清学的 A 群における Hp 既感染胃がんの混入に着目し、ESD 患者を対象に、血清学的 A 群に含まれる胃腫瘍の頻度と特徴を検討し、多変量解析も加えて血清学的診断能向上について検討した。

今回の対象である ESD で胃の上皮性腫瘍を治療された患者の 11%が血清学的 A 群に分類され、しかもその 30 例のうち、真の Hp 未感染は 3 例のみで、残りの A' 群は 27 例 (90%) であった。この A' 群は抗 Hp 抗体陰性でかつ PG 法陰性であるものの、すべての例で胃体部萎縮を認め、胃がん高危険群と考えられた。

A' 群の 24 例 (89%) では、活動性胃炎を認めず、単核細胞浸潤もなく、過去に除菌治療を行った患者に類似していた。すなわち、A' 群では Hp 未感染ではなく、過去に感染していたことを示唆し、既往歴に除菌がないが、一般診療で使用された抗生

物質等による予期しない除菌となった可能性も考えられた。

このように血清学的 A 群は胃がんリスクの低い群のはずであるが、胃がんの高危険群が相当数含まれる可能性があり、注意が必要である。もちろん今回の対象は ESD 対象の胃腫瘍であり、一般の健常群ではないので、健常者を対象にした場合の混入の程度を直接示すものではない。

次に血清学的 A 群における Hp 未感染群と Hp 既感染偽陰性群 (A' 群) の鑑別法の検討を行った、確実な方法は内視鏡検査を一度は行うことであるが、全ての対象に安全であるとは言えず、また経済的にも問題である。そこで血清学的に行う方法として、抗 Hp 抗体、PG、Gastrin を用いて検討した。この場合感度は十分に高く、かつ特異度もできるだけ高くあるべきであり、その結果、性別、年齢、Gastrin および PG を含むパラメータをすべて使用する関数で、最良の結果が得られた。性・年齢・Gastrin・PGI・PGII をパラメータとした場合、A' 群を感度 85.2%、特異度 84.0%、正診率 84.2%で判別可能で、PGI/II 比を加えた場合には感度 81.5%、特異度 90.6%、正診率 89.6%であり、血清パラメータでの判別の可能性が示された。ただし、今回の検討では、A' 群患者数が十分には多くないこと、未感染群対照が病院受診患者で、健康な住民ではないこと、喫煙等の臨床的特徴の差は検討していないため、一般人口を対象に用いるには、より多数例の分析が必要である。

E. 結論

Hp 抗体、血清 PG で判定した血清学的 A 群には、ESD 対象胃腫瘍の 11%が含まれ、

注意が必要である。*Hp* 既感染偽陰性群の血清診断による鑑別は、多変量による解析で正診率を高めることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Boda T, Ito M, Yoshihara M, Kitamura Y, Matsuo T, Oka S, Tanaka S, Chayama K. Advanced Method for Evaluation of Gastric Cancer Risk By Serum Markers: Determination of True Low-Risk Subjects for Gastric Neoplasm. *Helicobacter*. 2013 Nov 11. doi: 10.1111/hel.12101.
2. Boda T, Ito M, Oka S, Kitamura Y, Numata N, Sanomura Y, Matsuo T, Tanaka S, Yoshihara M, Arihiro K, Chayama K. Characteristics of Metachronous Gastric Tumors after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Intraepithelial Neoplasms. *Gastroenterol Res Pract*. 2014; 2014:863595. doi: 10.1155/2014/863595.
3. Takamura A, Ito M, Boda T, Matsumoto Y, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. : High expression of gastrin receptor protein in injured mucosa of *Helicobacter pylori*-positive gastritis. *Dig Dis Sci*. 2013; 58:634-40.
4. Miyaki R, Yoshida S, Tanaka S, Kominami Y, Sanomura Y, Matsuo T, Oka S, Raytchev B, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, Yoshihara M, Chayama K.: Quantitative identification of mucosal

gastric cancer under magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(5):841-7.

5. 伊藤公訓, 松尾泰治, 保田智之, 松本陽子, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰. 「胃癌リスク診断を巡って-現状と問題点」胃癌リスク診断の検診への応用と課題: *H. pylori* 未感染群の診断と *H. pylori* 陰性胃癌を巡って. *臨床消化器内科* 2013;28(8):1155-1159.
6. 吉原正治, 日山 亨, 横崎恭之, 石原令子, 杉原美由紀, 矢式寿子, 古本直子, 松山まり子, 玉田美江, 高橋涼子, 山手紫緒: 消化器がん検診における利益・不利益. *総合保健科学* 2013; 29:87-91.

学会発表

1. 吉原正治, 伊藤公訓, 日山 亨. 胃がんリスクを考慮した胃がん検診体制の構築と課題. 特別企画2-胃がん検診における *H. pylori* と胃粘膜萎縮によるリスク集約-エビデンスの要約と今後の研究課題, 第51回日本消化器がん検診学会大会, 東京都, 2013.10.10.
2. 吉原正治. 消化器がん検診における利益と不利益. パネルディスカッション各種がん検診におけるメリットとデメリット. 第21回日本がん検診・診断学会総会, 前橋市, 2013.7.19.
3. 伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治, 保田智之, 松本陽子, 岡 志郎, 田中信治, 茶山一彰. 胃内視鏡検診における胃がんリスク評価とヘリコバクターピロリ抗体陰性癌に関する考察.

京都市,2013.5.10.

4. 松本陽子, 松尾泰治, 伊藤公訓, 保田智之, 岡 志郎, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰. Helicobacter pylori 除菌後発見胃癌にみられる表層低異型度上皮の特性と内視鏡診断へ及ぼす影響. 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会, 京都市, 2013.5.10.
5. 伊藤公訓, 吉原正治, 茶山一彰. 胃癌リスクを考慮した胃炎分類. ワークショップ新たな内視鏡的胃炎分類「Up dated 京都分類」をめざして. 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会, 京都市, 2013.5.12.
6. 保田智之, 伊藤公訓, 吉原正治, 松本陽子, 松尾泰治, 岡 志郎, 田中信治, 茶山一彰. 胃癌リスク分類(ABC 分類)で A 群に混在する胃癌高危険群症例の血清診断による拾い上げの可能性. 第 2 回胃がんリスク評価に関する研究会. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会, 仙台市, 2013.6.7.
7. 日山 亨, Quach Trong Duc, 田中信治, 伊藤公訓, 茶山一彰, 上村直実, 嶋本文雄, 吉原正治. ベトナムにおける胃癌検診導入に向けての国際共同研究. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会, 仙台市, 2013.6.7.
8. 日山 亨, 田中信治, 吉原正治. 胃がん・大腸がん検診の対象年齢に関する検討-罹患率・死亡率等を参考にして, 消化器がん検診の最も効果的な対象年齢とは? 第 52 回日本消化器がん検診学会総会, 仙台市, 2013.6.7.
9. 伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治, 田

中信治, 茶山一彰. Helicobacter pylori 除菌時代の胃スクリーニング, シンポジウム, ヘリコバクター除菌時代の胃がん診断・スクリーニング, 第 44 回日本消化器がん検診学会中国四国地方会, 松江市, 2013.12.14.

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

分担研究報告書

血清ペプシノゲン値による *Helicobacter pylori* 感染胃炎診断に関する研究

研究分担者 井上和彦 川崎医科大学総合臨床医学 准教授

研究要旨

胃がんの撲滅に向け、*Helicobacter pylori* (Hp) 感染診断は重要であり、その補助診断として血清ペプシノゲン (PG) 値の評価を行った。病院受診者、人間ドック受診者いずれにおいても、Hp 未感染者と考えられる PG 値（平均値）は、PG I : 40ng/mL 台、PG II : 8ng/mL 台、PG I / II 比 : 5 以上であった。Hp 感染診断精度を ROC で検討すると、PG I / II 比と PG II は高い AUC を呈した。そして、PG I / II 比 : 4.4 をカットオフ値とすると、感度 89.0%、特異度 89.9%と良好な精度が得られた。以上より、血清 PG 値で Hp 感染胃炎の補助診断が可能であり、胃癌検診や消化器プライマリケアで有効活用することにより、わが国の胃癌撲滅に寄与できると考えられる。

A. 研究目的

わが国における胃癌の大部分は *Helicobacter pylori* (Hp) 感染持続者あるいは感染既往者から発生しており、未感染者からの発生は1-2%以内と考えられている。すなわち、Hp感染の有無を非侵襲的に正確に診断し、感染者に対しては除菌治療によりHp胃炎を改善することで胃癌発生予防を行い、さらに、適切なサーベイランスを行うことは胃癌撲滅に向けた有用な方法と考えられる。この研究では、血清ペプシノゲン (PG) 値によるHp感染診断の有効性を明らかにすることを目的とした

B. 研究方法

1. 病院受診者での検討

2002年4月から2006年3月までに川崎

医科大学附属病院で上部消化管内視鏡検査を施行した中で、内視鏡的に萎縮がなく、同時に胃生検を行い組織学的に炎症・萎縮・腸上皮化生・Hp感染がなく、血清Hp抗体が陰性であった298例（男性113例、女性185例、年齢14~87歳、平均年齢41歳）を対象として、健常胃の血清PG値（ELISAで測定）を求めた。

2. 人間ドック受診者での検討

血清Hp抗体価、血清PG測定と内視鏡を過去に同じ日に行った人間ドック受診者を対象とした。その中でHp未感染者948例（男性599例、女性349例、26-82歳、平均49.5歳）のPG値について性・年齢階層別も含め検討した。さらに、Hp陽性者1573例（男性1061例、女性512例、23-85歳、平均55.3歳）との比較検討も行った。なお、血清Hp抗体価は

ELISA (E-プレート ‘栄研’ H.ピロリ)、血清 PG 値は latex 法で測定した。そして、①血清 Hp 抗体 < 3U/mL、②内視鏡診断は正常、もしくは、胃底腺ポリープのみ、③内視鏡的胃粘膜萎縮なし、のすべてを満たすものを Hp 未感染者とした。また、Hp 抗体 ≥ 10 U/ml を Hp 陽性例とした。なお、Hp 除菌後例、酸分泌抑制薬内服例、胃切除後例、腎障害例 (クレアチニン 2mg/dl 以上) は除外した。

(倫理面への配慮)

病院受診者の検討は、臨床研究に関する倫理指針に沿って行い、また、川崎医科大学倫理委員会の承認を得て行った。人間ドック受診の検討は、連結不可能匿名化された他施設の情報のみを用いて行った。

C. 研究結果

1. 病院受診者での検討

Hp 未感染の健常胃と判断した病院受診者の PG 値は PG I : 43.7 ± 14.7 ng/mL、PG II : 8.6 ± 3.4 ng/mL、I/II 比 : 5.4 ± 1.3 であった。性別では男性で、年齢階層別には高齢者で PG I、PG II ともに高い傾向があったが、有意差はなかった。

2. 人間ドック受診者での検討

Hp 未感染と判断した受診者の PG 値は、PG I : 47.4 ± 16.0 ng/mL、PG II : 8.3 ± 2.9 ng/mL、I/II 比 : 5.8 ± 1.5 であった。性別比較では、PG I、PG II、I/II 比はいずれも男性の方が有意に ($p < 0.01$) 高かった。年齢階層別検討では、男女ともに、年齢が高くなるにつれ PG I、PG II ともにわずかであるが高くなった。一方、Hp 陽性者の PG 値は、PG I : 58.3 ± 31.1 ng/mL、PG II : 23.5 ± 13.3 ng/mL、PG I/II 比 : $2.7 \pm$

1.3 であった。Hp 未感染者と Hp 陽性者の比較では、男女ともに Hp 未感染者で PG II が有意に ($p < 0.01$) 高く、I/II 比は有意に ($p < 0.01$) 低かった。

ROC 曲線の下部面積(AUC)に関して、統計ソフト StatFlex を用いて算出すると以下の結果が得られた。

PG I の AUC : 0.616 (PG I : 48.6ng/mL をカットオフ値にした場合、感度: 59.8%、特異度 : 59.7%)

PG II の AUC : 0.942 (PG II : 11.4ng/mL をカットオフ値にした場合、感度: 88.3%、特異度 : 87.0%)

PG I/II 比の AUC : 0.958 (I/II 比 : 4.4 をカットオフ値にした場合、感度: 89.0%、特異度 : 89.9%)

D. 考察

PG 法のカットオフ値を設定した時代のわが国においては Hp 感染率が高く、その大多数を占める Hp 感染者の中で胃癌リスクの高い胃粘膜萎縮を把握する方法として PG 法が提唱された。しかしながら、血清 PG 値は胃粘膜の萎縮のみならず、炎症も反映する。すなわち、Hp 感染に伴う胃粘膜炎症により、PG I と PG II はともに上昇し、胃粘膜萎縮の出現と進展に伴い、PG I は速やかに減少する。一方、PG II は中等度の胃粘膜萎縮までは高値を維持し、高度の胃粘膜萎縮になってやっと低下する。その結果、PG I/II 比は正常胃粘膜から炎症の強い胃粘膜、萎縮の強い胃粘膜に移行するにつれ、低下していく。また、Hp 除菌により胃粘膜炎症が改善すれば、PG I と PG II はともに低下し、PG I/II 比は上昇する。このように、PG は胃粘膜萎縮の指標のみならず、胃粘膜炎症の指標

としても有用となろう。そのためには、健常胃の PG 値を明らかにしておく必要があるが、これまでのところ報告は少ない。本研究では、病院受診者においても、人間ドック受診者においても、Hp 未感染者と判断した PG 値の平均値は、PG I で 40ng/mL 台、PG II で 8ng/mL 台、PG I/II 比は 5 以上であった。性別では、男性は女性に比べ PG I、PG II とも若干高いことが明らかになった。また、年齢階層が高くなるにつれ PG I、PG II ともに若干高くなることが明らかになった。しかしながら、この性別・年齢階層別変動は Hp 感染に伴う変動に比べると無視できる程度のものと考えられる。

Hp 感染に対する血清 PG の精度について ROC を作成して検討した。その結果、PG I/II 比、PG II は高い AUC を呈し、PG I/II 比：4.4 をカットオフ値とすると、感度 89.0%、特異度 89.9%と良好な精度が得られた。

著者が最初に人間ドックで実践を開始した血清 Hp 抗体と PG 法の組み合わせによる ABC 分類は、胃の健康度評価、胃癌リスク分類として普及しはじめている。血清 Hp 抗体（－）PG 法（－）の A 群は概ね Hp 未感染と考えられ、その後の胃癌検診から除外も可能と思われる。その際、A 群に Hp 既感染者が混じることは極力避けなければならない。Hp 抗体偽陰性例や胃粘膜萎縮の高度進展に伴った Hp 自然消退例の混入を避けるために今回の結果を応用すべきであろう。

また、わが国における Hp 感染率は非常に速いスピードで低下しており、消化器プライマリケアにおいても、内視鏡適応の判断などで有効活用できるであろう。

E. 結論

血清 PG 法で胃粘膜萎縮を把握するのみならず、血清 PG 値 (PG II、PG I/II 比) で Hp 感染胃炎の補助診断が可能である。胃癌検診や消化器プライマリケアで有効活用することにより、わが国の胃癌撲滅に寄与できるであろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Shiotani A, Murao T, Matsumoto H, Kamada T, Kusunoki H, Inoue K, Uedo N, Ishii H, Haruma K. Identification of serum miRNAs as novel non-invasive biomarkers for detection of high risk for early gastric cancer. 109: 2323-2330, 2013
2. 鎌田智有, 井上和彦, 眞部紀明, 中藤流以, 塚本真知, 木村佳起, 楠裕明, 塩谷昭子, 畠二郎, 春間賢. 若年者ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎－鳥肌胃炎に対する臨床的対応－. Helicobacter Research 17(6): 564-569, 2013
3. 井上和彦, 胃がん検診はどのように変貌していくのか? Helicobacter Research 17(3): 211-215, 2013
4. 井上和彦, 鎌田智有, 春間賢. 除菌診療クエスチョン&アドバイス. I. 「ピロリ菌」とは? シリーズ 4. ピロリ菌について患者さんにどのように説明したらよいでしょうか? (治療編). Helicobacter Research 17(2): 166-169, 2013
5. 鎌田智有, 井上和彦, 眞部紀明, 石井学, 今村祐志, 松本啓志, 藤田穰, 垂水研一, 楠裕明, 塩谷昭子, 畠二郎, 春間賢. 機能性ディスペプシアに対する Helicobacter pylori 除菌治療の効果. Helicobacter Research

- 17(4): 25-29, 2013
6. 井上和彦. *Helicobacter pylori* と胃がん－胃がん撲滅に向けて－. Modern Media 59(10): 255-260, 2013
7. 春間賢, 楠裕明, 眞部紀明, 鎌田智有, 塩谷昭子, 井上和彦. 機能性ディスペプシア:FD 7.FD の治療－PPI と *H.pylori* 除菌治療の効果. Modern Physician 33(7): 905-909, -2013
8. 井上和彦. 胃がんリスク診断 (ABC 分類). 日本臨床 71(8): 1472-1478, 2013
9. 井上和彦. 胃癌リスク診断と検診への導入. 臨床消化器内科 28(8): 1109-1116, 2013
10. 徳毛健治, 鎌田智有, 眞部紀明, 楠裕明, 井上和彦, 塩谷昭子, 吉原正治, 春間賢. *Helicobacter pylori* 感染症時代の除菌診療その課題とは何か. 広島県における *H.pylori* 診療の実際と課題 15 年間、約 1,900 症例の除菌治療経験より. Helicobacter Research 71(1): 58-65, 2013
11. 毛健治, 鎌田智有, 眞部紀明, 楠裕明, 井上和彦, 塩谷昭子, 吉原正治, 春間賢. *Helicobacter pylori* 感染率と除菌率の経年的変化 一般診療所における 15 年間、4,500 症例の検討. 日本ヘリコバクター学会誌 14(2): 79-84, 2013
12. 春間賢, 鎌田智有, 村尾高久, 山中義之, 大澤元保, 塩谷昭子, 井上和彦. 欧州胃の前癌病変のガイドラインと日本への応用. 日本臨床 71(8): 1479-1484, 2013
13. 井上和彦. 【消化器薬－新時代の治療指針】消化性潰瘍、*Helicobacter pylori* 感染胃炎. Medicina 51(1), 34-39, 2014
14. 井上和彦. 【最新胃癌学－基礎と臨床の最新研究動向】XI 胃がんの予防 ABC 分類の意義. 日本臨床 72(Suppl 1) 681-686, 2014
15. 鎌田智有, 井上和彦, 眞部紀明, 中藤流以, 塚本真知, 村尾高久, 今村祐志, 藤田穰, 松本啓志, 垂水研一, 山下直人, 楠裕明, 本多啓介, 塩谷昭子, 秋山隆, 定平吉都, 畠二郎, 春間賢. ヘリコバクター・ピロリ感染の有無と胃癌の内視鏡像: 消化器内視鏡 25(12):1954-1959, 2013
16. 井上和彦, 鎌田智有, 前田憲男, 吉岡毅, 春間賢. 「診断はどのように行うのか?」－適応拡大された *H.pylori* 感染胃炎の的確な診断の普及に向けて－: The GI Forefront 9(2):99-107, 2014
17. 井上和彦. 胃癌検診のあらたな展望－ABC リスク分類の役割も含めて－: 医学のあゆみ 248(4): 276-280, 2014

学会発表

1. Kamada T, Oryu M, Kusaka M, Ohumi T, Ishihara S, Kimura Y, Murao T, Manabe N, Sato Y, Matsumoto H, Yamashita N, Kusunoki H, Inoue K, Shiotani A, Hata J, Haruma K: Initial Test for *Helicobacter pylori* Infection Befor Esophagogastro-duodenoscopy Is Recommended for Japanese Young Adult With Uninvestigated Dyspepsia(The Alumni of Kawasaki Gastroenterology Study Group). DDW2013 Orland,USA, May 18, 2013
2. Manabe N, Tsukamoto M, Kamada T, Kusunoki H, Shiotani A, Inoue K, Hata J, Haruma K: Gender Differences in GI Symptom Patterns Related to Clinically Significant Organic Diseases Are Detected in Japanese Patients. DDW2013 Orland,USA, May 19, 2013
3. Kamada T, Ito M, Manabe N, Kimura Y, Tsukamoto M, Murao T, Matsumoto H, Fujita M, Tarumi K, Kusunoki H, Sato Y, Inoue K, Shiotani A, Hata J, Tanaka S, Haruma K: Time Trends in *Helicobacter pylori* Infection and Intestinal Metaplasia Based on the 1970s, 1990s, and 2010s Results in a 40-Year Comparison Study of Japanese Patients. DDW2013 Orland,USA, May

- 19, 2013
4. Takagi A, Uemura N, Inoue K, Nakajima S, Kawai T, Ohtsu T, Koga Y: Effect of *L.Gasseri* on Dyspeptic Symptoms in Subjects With *H.pylori* Infection. DDW2013 Orland,USA, May 20, 2013
5. Shiotani A, Murao T, Kimura Y, Matsumoto H, Kamada T, Kusunoki Hi, Inoue K, Sato Y, Uedo N, Haruma K: Identification of Serum Mirnas As Novel Non-Invasive Biomarkers for Detection of High Risk for Early Gastric Cancer. DDW2013 Orland, USA, May 20, 2013
6. Inoue K, Itakura Y., Fujisawa T, Kamada T, Yamashita N, Kusunoki H, Haruma K: Gastric cancer risk classification by the blood test -ABC classification-. IGCC 2013 10th International Gastric Cancer Congress Verona,Italy June, 2013
7. Inoue K, Kamada T, Haruma K: ABC screening to determine the risk of gastric cancer. 10th Japan-Korea Joint Symposium on Helicobacter Infection Seoul,Korea June 1, 2013
8. 井上和彦, 鎌田智有, 眞部紀明, 山下直人, 楠裕明, 藤澤智雄, 春間賢 : 胃癌症例における ABC 分類. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会 附置研究会 第 2 回胃がんリスク評価に関する研究会 (2013.6.7)
9. 井上和彦, 近藤秀則, 春間賢: 胃がん症例年齢分布と検診受診者年齢分布の解離. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会 (2013.6.7)
10. 中島明久, 鎌田智有, 土本明葉, 板野晃子, 木村貴之, 黒瀬昭良, 木科雅也, 門内弘英, 山上涼一, 眞部紀明, 楠裕明, 井上和彦, 春間賢 : 岡山県地域胃がん検診 (X 線) における背景胃粘膜を考慮した胃がんリスク群拾い上げの試み. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会 (2013.6.7)
11. 井上和彦, 鎌田智有, 春間賢 : 胃がん検診から *H.pylori* 除菌へ. 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会 (2013.6.28)
12. 井上和彦, 近藤秀則, 板倉由幸, 藤澤智雄: ABC 分類と適切な画像検査の組み合わせによる対策型検診システム. 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会 (2013.6.29)
13. 鎌田智有, 尾立磨琴, 井上和彦, 石井学, 藤田穰, 堅田真司, 伊藤公訓, 塚本真知, 塚本眞言, 石原慎一, 後藤研介, 杉生訓昭, 塩谷昭子, 春間賢 : 実地臨床での尿中抗体による *H.pylori* 感染スクリーニング~39 歳以下での検討. 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会 (2013.6.29)
14. 井上和彦: ABC 分類によるテラーメイド胃がん検診の可能性. 第 21 回日本がん検診・診断学会総会 (2013.7.19)
15. 鎌田智有, 佐藤元紀, 徳富正, 原睦展, 渡辺哲夫, 村尾高久, 松本啓志, 眞部紀明, 伊藤公訓, 井上和彦, 塩谷昭子, 春間賢 : *H.pylori* 除菌治療後におけるレバミピドの投与効果についてー多施設共同研究ー. 第 55 回日本消化器病学会大会 (JDDW2013) (2013.10.09)
16. 井上和彦, 近藤秀則: 胃がんリスク診断を正しく理解し、対策型検診へ導入すべきである. 第 51 回日本消化

器がん検診学会大会 (JDDW2013)
(2013.10.10)

17. 井上和彦: *H. pylori* 除菌時代における対策型胃がん検診の役割. 第 43 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会 東海北陸消化器がん検診の会・総会 (特別講演) (2013.11.30)
18. 鎌田智有, 井上和彦, 松本啓志, 塩谷昭子, 畠二郎, 春間賢 : *H. pylori* 除菌時代の胃内視鏡スクリーニング～*H. pylori* 陰性胃がん、陽性胃がん、除菌後胃がんの内視鏡像. 第 44 回日本消化器がん検診学会中国四国地方会 第 44 回中国四国地方胃集検の会 (2014.12.14)

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

「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」
（胃 X 線検査に関する領域の研究）

分担研究者 中島滋美
滋賀医科大学消化器内科学講座 非常勤講師
（独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院（旧社会保険滋賀病院）
総合診療科部長）

研究要旨

ヘリコバクター・ピロリ（Hp）既感染では、胃 X 線検査で「胃粘膜表面像またはひだが中間型を示す」ことが特徴と考えられた。ただし、既感染でも未感染正常胃粘膜と同様の所見を呈するものがある。

胃 X 線検査による背景胃粘膜診断で Hp の現在または過去の感染（慢性胃炎疑い症例）を高精度で診断でき、胃がんリスク群を胃 X 線検査で見分けることが可能である。慢性胃炎（疑い例含む）に積極的に医療機関受診を勧めると、感染者の除菌により胃がんの一次予防を促進することが可能である。さらに除菌後の人に積極的に胃の検診受診を勧めることにより、効率的な胃がん二次予防が可能となる。

将来は ABC 検診（または Hp 抗体検査）と胃 X 線検診を併用すると、高受診率で胃がんリスク群を一次・二次予防に向かわせ、同時に胃がんリスクの低い未感染相当の人たちを検診対象から除外できる可能性があり、検診の効率化が期待される。今後はこのシステムが稼働できるようにエビデンスを出す必要があり、本研究はそのための基礎となるであろう。

A. 研究目的

前回の我々の厚労省班研究、すなわち、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、代表：加藤元嗣）において、成人のヘリコバクター・ピロリ（Hp）除菌による胃がん予防効果は費用を上回るが、既感染者からも胃がんが発見されること

などにより、高齢者ほど費用対効果が悪くなることが明らかになった。また、最近脚光を浴びてきた血清 Hp 抗体検査と血清ペプシノゲン（PG）検査によるリスク分類（ABC 法または ABC 検診）では、胃がんリスクのある Hp 感染者と既感染者の一部が胃がん低リスクであるはずの A 群に混入するなどの問題点が指摘され

ている。さらに 2013 年 2 月からは Hp 感染胃炎の除菌が保険適用となり、既感染者が急激に増加することが予想され、既感染者からの胃がん発生、既感染者の診断、既感染者の胃がん検診など、既感染者にまつわる問題がクローズアップされることが予想される。

一方、胃 X 線検査や内視鏡検査などの画像検査でも、背景胃粘膜診断をすることにより現感染・既感染・未感染の鑑別が可能である。このため、胃 X 線検査や内視鏡検査による背景胃粘膜診断やリスク分類について、客観的な基準をもとめ、それがどのくらいの精度なのか、あるいは ABC 法との関係などを評価する必要がある。

胃 X 線検診は、受診者の減少、固定化、高齢化、Hp 未感染者への被ばくなど問題点を抱えているものの、厚労省から唯一対策型検診に有効性があると評価された方法であり、しかも内視鏡検診と比べて 10 倍以上の検診件数があり、全国津々浦々に普及している検診方法である。したがって、胃 X 線検査による Hp 感染診断、既感染診断、胃がんリスク評価などについて精度や実用性が確認されれば、すぐにでも胃 X 線による背景胃粘膜診断を採り入れて全国で実地応用できることが期待される。さらに、胃 X 線検診と ABC 法を組み合わせることによって、両者の欠点をうまく補えることが期待され、個人の胃がんリスクに応じた効率のよい「これからの胃がん検診」が構築できると考えられる。

今回は、胃 X 線画像による Hp 感染および既感染の所見を明らかにする。また、

この研究結果に基づき、血液検査と胃 X 線検査を有効に活用し、両者の欠点を相補う方法を提案し、その有効性を確かめるための研究の基礎を築くことを目的とする。

B. 研究方法

対象と方法

独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院（旧社会保険滋賀病院）健康管理センターで 2004 年度以後に健診を受けた受診者のうち、便中 Hp 抗原検査（メリディアン HpSA ELISA、以下 HpSA）と血清 Hp 抗体検査（E プレート栄研 H.ピロリ抗体、以下 HpAb）および胃 X 線検査を受けた受診者を対象とした。HpSA の判定は ELISA 値が 0.120 以上なら HpSA 陽性（HpSA+）、0.100 未満なら HpSA 陰性（HpSA-）とし、中間値を示したものは判定保留例とした。HpAb の判定は、抗体価が 10.0U/ml 以上なら HpAb 陽性（HpAb+）、10.0U/ml 未満なら HpAb 陰性（HpAb-）とした。胃 X 線検査方法は、発泡剤 3.5g を少量の水で飲用させたのち、バリコンミール（堀井薬品工業）とバリトップ P（カイゲン）を 2.4 対 1 の割合で混合し、約 180～195w/v%に調整したバリウムを 120ml 飲用させ、二重造影法にて撮影した。その胃粘膜表面像を平滑型と粗造型、および中間型に分類した。平滑型は滑らかで、微細で均一な粘膜模様を示すもの、粗造型は細かい凹凸のある粗造な粘膜模様を示すものとした。明らかに平滑型、粗造型に分類できなかったものを中間型とした。Hp 検査結果と胃 X 線所見を検討し、

Hp 感染診断のための診断基準を明らかにした。また、Hp 感染診断における胃 X 線診断の精度を明らかにした。

次に、Hp 感染の有無と過去の感染歴の有無を明らかにした対象者のデータセットを用いて胃 X 線画像を検討し、Hp 感染診断のみならず、既感染の画像所見を明らかにした。

以上の結果から、胃 X 線検査による背景胃粘膜診断法をまとめ、その応用による効率的な「これからの胃がん検診」を提案した。

倫理面での配慮

本研究は、人体から採取された試料を用いず、既存資料のみを用いる観察研究であることから、「厚労省疫学研究に関する倫理指針」により研究対象者からのインフォームドコンセントを必ずしも要しない。ただし、同指針に従い、社会保険滋賀病院（当時）のホームページに研究テーマ、研究目的、概要、期待される成果、方法、研究組織、拒否の機会、その他必要事項を明記した上、公開した。本研究は、倫理委員会の承認を得たのちに開始し、連結可能匿名化した後の記号番号だけがついたデータセットを研究に使用することで個人情報の保護を行った。結果の公表に当たっては、個人が識別される情報を含まないものとした。

C. 研究結果

Part 1. 胃 X 線検査による Hp 感染診断

(1) Hp 感染と胃粘膜表面像

2004 年度に HpAb と HpSA、および胃 X 線検査を同時に受けた 209 人の結果を

表 1 に示す。HpSA と HpAb の両方陽性者が 104 人 (49.8%)、両方陰性者が 82 人 (39.2%) であったが、HpSA と HpAb の結果が異なる症例が 23 人 (11.0%) に認められた。また、胃粘膜表面像が平滑型 73 人 (34.9%)、粗造型 116 人 (55.5%) であったが、中間型を示す症例が 20 人 (9.6%) に認められた。Hp 検査と胃粘膜表面像には有意に関連があった (Yates カイ 2 乗検定、 $P < 0.01$)。

表 1. Hp 検査と胃粘膜表面像

HpSA	HpAb	胃粘膜表面像			合計
		粗造	中間	平滑	
+	+	97	5	2	104
+	-	1	1	0	2
-	+	15	4	2	21
-	-	3	10	69	82
合計		116	20	73	209

そこで、中間型を除いた 189 人で HpSA または HpAb の結果と胃粘膜表面像を比較した (表 2、3)。胃粘膜表面像は、HpSA と HpAb のどちらを対照としても陽性者で有意に粗造型が多かった (Yates カイ 2 乗検定、どちらも $P < 0.01$)。

表 2. HpSA と胃粘膜表面像

HpSA	粘膜表面像		合計
	粗造	平滑	
+	98	2	100
-	18	71	89
合計	116	73	189

表 3. HpAb と胃粘膜表面像

HpAb	粘膜表面像		合計
	粗造	平滑	
+	112	4	116
-	4	69	73
合計	116	73	189

さらに、HpSA と HpAb の結果が一致した 171 人の結果で胃粘膜像を比較した（表 4）。胃粘膜表面像は、HpSA と HpAb の一致した結果と有意な関連を認め（Yates カイ 2 乗検定、 $P<0.01$ ）、HpSA+/HpAb+で有意に粗造型が多く、HpSA-/HpAb-で有意に平滑型が多かった。

表 4. HpSA と HpAb の結果が一致した症例の胃粘膜表面像

HpSA/HpAb	粘膜表面像		合計
	粗造	平滑	
+/+	97	2	99
-/-	3	69	72
合計	100	71	171

以上の結果から、胃 X 線胃粘膜表面像による Hp 感染診断の精度を対照検査法ごとに比較した（表 5）。胃粘膜表面像による Hp 感染診断は、HpSA と HpAb の結果が一致する場合、感度・特異度が最も高かった。

表 5. 胃 X 線胃粘膜表面像による Hp 感染診断の精度

指標	対照検査法		
	HpAb	HpSA	両方一致
感度	96.6%	98.0%	98.0%
特異度	94.5%	79.8%	95.8%
陽性的中度	96.6%	84.5%	97.0%
陰性的中度	94.5%	97.3%	97.2%
正診率	95.8%	89.4%	97.1%

（2）Hp 感染と胃粘膜ひだ分布

HpSA と HpAb の結果が一致した 186 人で胃粘膜ひだの分布を調べた。ひだの分布パターンを表 6 のように定義すると、Hp 検査結果によるひだ分布パターンは

表 7 のようになり、ひだの分布パターンは Hp 検査結果と有意に関連があった（Yates カイ 2 乗検定、 $P<0.01$ ）。

表 6. ひだの分布パターンの分類

パターン	定義
A	ひだが胃体部から胃角部までの大弯から小弯まで広く分布している
B	胃体上部ではひだは大弯から小弯まで分布しているが、胃体下部では大弯側にしか分布していない
C	胃体上部も下部もひだは大弯側に分布しているが、小弯には分布していない
D	ひだは大弯側にわずかにあるか、ほとんど消失している
E	判定不能

表 7. Hp 検査結果とひだ分布パターン

HpSA/HpAb	胃粘膜ひだの分布パターン					合計
	A	B	C	D	E	
+/+	6	15	46	36	1	104
-/-	35	24	6	17	0	82
合計	41	39	52	53	1	186

判定不能の 1 例を除き、A と B、C と D をそれぞれまとめると、表 8 のように HpSA+/HpAb+では C と D が、HpSA-/HpAb-では A と B が有意に多かった（カイ 2 乗検定、 $P<0.01$ ）。

表 8. Hp 感染と胃粘膜ひだの分布

HpSA/HpAb	胃粘膜ひだの分布		合計
	A or B	C or D	
+/+	21	82	103
-/-	59	23	82
合計	80	105	185

（3）Hp 感染と胃粘膜ひだ形状

HpSA と HpAb の結果が一致した 186 人で胃粘膜ひだの形状を調べた。ひだの形状に関しては、次の 6 つの所見を観察した（図 1）。すなわち、細い（Slim）、まっすぐ（Straight）、表面が滑らか

(Smooth)、丈が低い (Small)、立ち上がりがなだらかな (Slow)、柔らかい (Soft = 胃壁伸展で細くなる) の 6 つの所見をおおむね満たす場合を正常型とした。英語の頭文字に S を付けたことから、これらの所見を 6S と呼ぶことにした。ひだの形状がほとんど 6S を満たさない場合を異常型とした。すなわち、太い、まっすぐでない、表面が粗造、丈が高い、立ち上がりが急峻、やわらかくない (胃壁伸展で細くならない) ひだを異常型とした。形状が判断できない程度にひだが消滅している場合を消失型とした。正常型と異常型の中間の場合を中間型とした。

胃粘膜ひだの形状分類と Hp 検査結果とは、有意に関連があった (Yates カイ 2 乗検定、 $P<0.01$)。

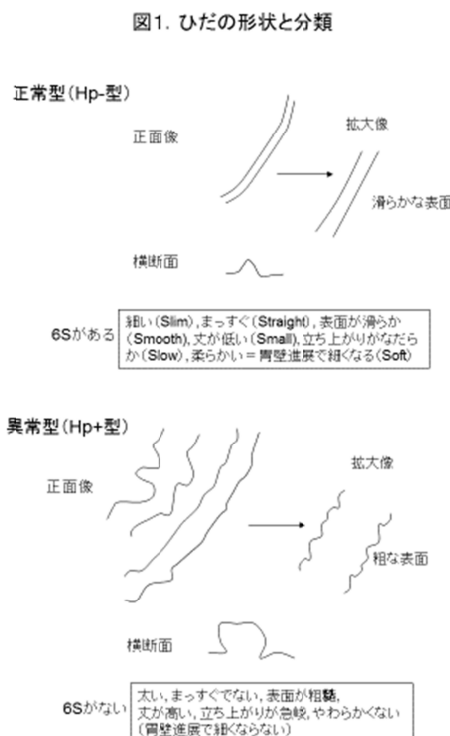


表 9. Hp 感染と胃粘膜ひだ形状

HpSA/HpAb	胃粘膜ひだの形状				合計
	正常型	中間型	異常型	消失型	
+/+	0	5	67	32	104
-/-	39	24	2	17	82
合計	39	29	69	49	186

そこで、胃粘膜ひだの正常型と中間型、異常型と消失型を合わせると、表 10 のように HpSA+/HpAb+では異常または消失型が、HpSA-/HpAb-では正常または中間型が有意に多かった (Yates カイ 2 乗検定、 $P<0.01$)。

表 10. Hp 感染と胃粘膜ひだ形状

HpSA/HpAb	胃粘膜ひだの形状		合計
	正常or中間型	異常or消失型	
+/+	5	99	104
-/-	63	19	82
合計	68	118	186

(4) 胃 X 線検査による Hp 感染診断基準

HpSA+/HpAb+を現在の Hp 感染あり、HpSA-/HpAb-を現在の Hp 感染なしと判断すると、前述の結果から胃 X 線検査による現在の Hp 感染有無の診断基準を表 11 のように作成できた。

表 11. 現在の Hp 感染の有無を診断するための基準

Hp感染	粘膜表面像	ひだの形状	ひだの分布
-	平滑	正常型 or 中間型	広い (A or B)
+	粗造	異常型 or 消失型	狭い (C or D)

Part 2. 胃 X 線検査による Hp 既感染診断

(1) Hp 除菌後の胃粘膜変化

Hp 既感染胃粘膜の特徴を調べるため、Hp 除菌前後で胃粘膜像を比較した。その結果、以下のことが判明した。

- ・除菌により腫大していた胃のひだは縮小または消失する（図2、3）。ひだ消失例では、あたかも萎縮が進行したかのような所見を呈することがある（図3）。ひだの形状は、6Sのうちいくつかを満たすようになり、中間型のひだとなることが多い。

- ・除菌により粗大な胃小区が小さくなる（図4）。また、粗造な胃粘膜表面が平滑化し、症例によってはスリガラス様となることがある（図5）。どの症例においても粗造な胃粘膜表面像が平滑に近づいた。
- ・症例によっては、正常と区別がつかなくなるものがある（図6）。

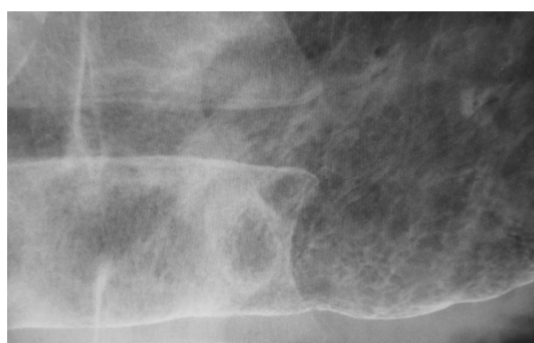


図2．除菌後の胃のひだの縮小
（左：除菌前、右：除菌後）

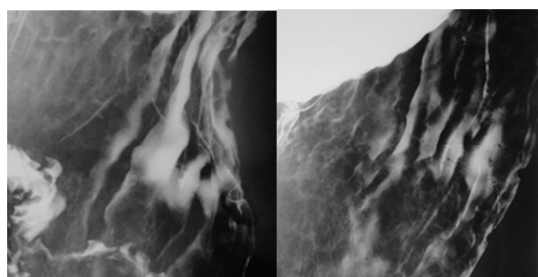


図5．除菌後の粗造な粘膜の平滑化
（左：除菌前、右：除菌後）



図3．除菌後のひだの消失
（左：除菌前、右：除菌後）

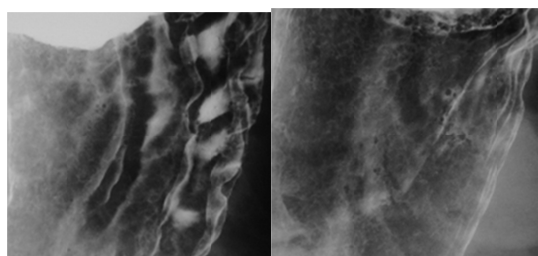


図6．除菌後に正常とほぼ同等の胃粘膜所見を呈した例（除菌後8年）



図4．除菌後の粗大な胃小区の縮小
（上：除菌前、下：除菌後）

(2) 除菌歴がない既感染症例

問診で Hp 除菌歴がないのに HpSA 陰性かつ HpAb 陰性で、しかも血清 Hp 抗体価が E プレート栄研 H ピロリ抗体の場合に 3~9.9U/ml の症例は、自然除菌した過去の感染の可能性が高い。このような症例で胃 X 線像を調べると、除菌後と同様な胃粘膜所見を呈していた。例えば、図 7 の症例では HpSA と HpAb の結果から過去の感染と判断できるが、胃粘膜表面像もひだの形状も中間型である。このように、除菌歴のない症例でも過去の感染と考えられる症例では、除菌後と同様な胃 X 線所見を呈する場合がある。しかし、図 8 のように HpSA と HpAb では過去の感染と考えられるが、胃 X 線検査では胃粘膜表面像もひだも正常型という症例もあった。

図 7. 除菌歴はないが既感染と考えられる症例 (HpSA 陰性、HpAb 6.9U/ml)



図 8. 除菌歴がなく既感染と考えられるが胃粘膜は正常と同様な症例 (HpSA 陰性、HpAb 6.1U/ml)



(3) Hp 既感染所見のまとめ

Hp 既感染では、「胃粘膜表面像またはひだが中間型を示す」ことが特徴と考えられた。ただし、既感染でも未感染正常胃粘膜と同様の所見を呈するものがある。

以上より、既感染を考慮した背景胃粘膜診断の目安を表 12 にまとめた。ただし、この表は判定基準の原則を示したものであり、実際の症例には例外もある。

表 12. 背景胃粘膜診断の目安

		ひだの形			
		正常型	中間型	異常型	消失型
粘膜表面像	平滑型	未感染疑い	既感染疑い	現感染疑い	既感染疑い
	中間型				
	粗造型	現感染疑い		現感染	現感染疑い

D. 考察

(1) 胃 X 線検査による背景胃粘膜診断に関して

胃 X 線検査による背景胃粘膜診断は、既報では血清 Hp 抗体検査を対照として検討されているものがほとんどである。しかし、Hp 抗体検査は必ずしも現在の感染の有無を示すものではなく、過去の感

染でも陽性になることがあるし、現在の感染でも陰性になることがある。また、抗体価で評価しても、抗体価が陰性高値では約4割が Hp の現在の感染で、残りの6割が過去の感染と考えられている。抗体価が陰性低値（同 3.0U/ml 未満）に関しても、除菌から3年以上経つと半数の症例では抗体価が陰性低値になると報告されている。要するに、たとえ抗体価が陰性低値であっても過去の感染は否定できないのである。したがって、既報の多くが抗体検査を対照として胃 X 線検査による Hp 感染診断（背景胃粘膜診断）の検討をしていることは、胃 X 線診断の精度を過小評価している可能性がある。

今回、HpSA と HpAb との結果が一致した症例で背景胃粘膜診断の精度を調べたということは、Hp 抗体検査単独での感染診断の間違いを HpSA で補い、現在の感染の有無をより正確に判断したということで、胃 X 線診断の過小評価の可能性を小さくしたのである。予想通り、HpSA と HpAb の結果が一致した症例を対照とした場合には、HpSA 単独または HpAb 単独の場合よりも感度・特異度が上昇していた（表5）。ただし、今回の結果から得られた現在の Hp 感染の有無を診断する基準（表 11）は、抗体検査単独を対照とするものと同じであった。

では、HpSA と HpAb が一致しない症例や、胃粘膜表面像やひだが中間型を呈して現在の感染の有無を診断できない症例はどうするのか。これに関しては、今回除菌後症例と除菌歴のない既感染症例の検討で、中間群を呈する症例は過去の Hp 感染者であるということが判明した。

ただし、胃 X 線画像が正常であっても、一部の既感染症例では背景胃粘膜診断が「正常」と判定される場合があり、胃 X 線診断が必ずしも正しいとは言えないことも判明した。

（２）背景胃粘膜診断を応用した「これからの胃 X 線検診」の提案

上述のように、胃 X 線検査による背景胃粘膜診断は、胃がんリスクのある Hp の現在の感染例を高い精度で判別できる。また、中間型を診断することにより、胃がんリスクのある既感染症例も判別できる。したがって、背景胃粘膜診断を胃がん検診に取り入れると胃がんリスク診断を加味した効率の良い胃がん検診が構築できると考えられる。図9は、現行の胃がん検診に背景胃粘膜診断を導入する方法である。この方法は、Hp 陽性群および中間群を慢性胃炎疑いと診断し、要精査所見がなくても異常なしとしない。2013年2月から Hp 感染性胃炎の除菌が保険適用になったことから、このような症例には Hp 感染の可能性と胃がんリスクのあることを説明し、医療機関受診を勧めるのである。今まで症状がなく胃がん検診で異常なしと言われていた人は、まさか自分が Hp に感染しているとは思っていないであろうから、たとえ Hp 感染と胃がんとの関係を知っている人でも自分から医療機関に行くことはほとんどなかったはずである。つまり、このような人に医療機関に行くのは「今でしょ!」と言ってあげるのである。胃 X 線検診は、Hp 感染胃炎で保険診療の必要な人の供給源になるのである。当然感染者は除菌され、

胃がんの一次予防になる。さらに、除菌後にも胃がんリスクのあることを十分説明することによって、次年度以降の胃の検診を強力に勧奨でき、リスクのある人の検査受診率が向上し、胃がんの二次予防に貢献できる。このように、胃がん検診に背景胃粘膜診断を取り入れるだけで、胃がんの一次予防と二次予防を効率的に推進することができ、胃がん死亡率の低下に寄与することが期待される。この方法は、厚労省が唯一認めた現在の胃がん検診システムの基本的な部分を変更する必要はなく、背景胃粘膜診断の追加と慢性胃炎の指導を加えるだけで実現できるので、すぐにでも実施可能である。

さらに将来は慢性胃炎のない人で未感染と考えられる人は検診対象者から外すことを検討すべきである（図 10）。ただし、画像検査だけでは図 8 のような画像上「正常」の過去の感染者が混入するので、未感染とは断定できない。そこで、慢性胃炎の所見のない人で除菌歴がなく、Hp 抗体検査で明らかな陰性低値と判定された人を「未感染または未感染と同等」とし、胃がん検診の間隔を延ばしたり、検診対象者から外すべきである。もちろんこのためにはエビデンスを出す必要がある。胃がんリスクの十分低い人を対象者から外すことも検診効率化の手段の 1 つである。

Hp 感染胃炎の除菌後は胃がんのリスクが残っているため、医療機関で定期的内視鏡検査を受けてもらうのが最適であるが、さまざまな理由で内視鏡検査を受けない人が多く出てくることが予想される。このような人たちには、ぜひ通常の

胃がん検診を受けてもらう必要がある。除菌後の人が増加するこれからの時代は、除菌歴のある人の胃がん検診受診を拒否するのではなく、逆に積極的に胃がん検診に取り込んで、胃がんリスクのある除菌後の人の検診受診率を上げるべきである（図 10）。このように図 9 のシステムに少し手を加えるだけで、さらに効率の良い胃がん検診システムを構築できる。この方法は、胃がんの一次予防と二次予防を結び付けた効率の良い胃がん予防システムと言える。

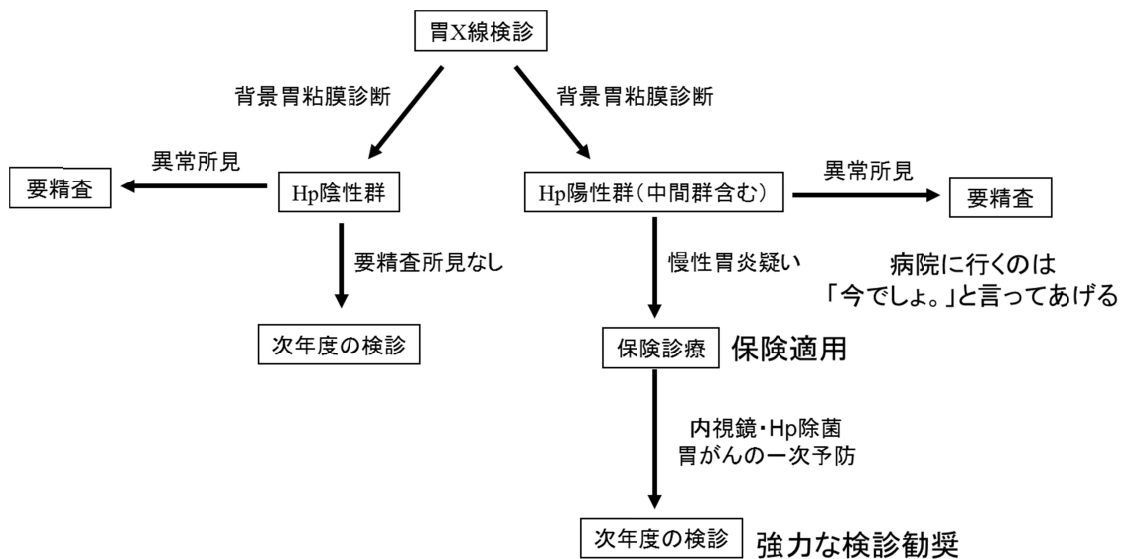
ただし、このシステムが効果を発揮するには、起点となる胃がん検診受診率が高くないとだめである。しかし、胃がん検診は、X 線と内視鏡検診を合わせても受診率は 30%程度と十分でない（国民生活基礎調査より）。このため、血液でできる ABC 検診が受診率を上げる点で期待されている。ABC 検診は血液検査なので、簡便で苦痛も少なく、受診者の受容性も高いことが期待できる。つまり、ABC 検診と画像検診を併用することで、受診率が高く、しかも効率のよい胃がん検診が構築できる（図 11）。このシステムでは、一次検診で ABC 検診を採用し、BCD 群（Hp 抗体陽性または PG 法陽性）は保険医療へ送り、感染者は除菌し、胃がんの一次予防を行う。そして除菌後は胃がんリスクが残ることを説明し、定期的内視鏡検査または胃がん検診受診を強く勧奨する。これだけでもかなりの胃がんが一次・二次予防できるであろう。

さて、次に A 群（Hp 抗体陰性かつ PG 法陰性）の取り扱いが問題となる。A 群には、現時点で約 20%に現在または過去

の感染者が含まれることが判明しており、この人たちを胃がん検診の対象者から外すことは問題である。そこで今回の研究結果を利用するのである。すなわち、A 群の人に胃 X 線検診を受けてもらい、背景胃粘膜診断で A 群の中の胃がん危険群（現在または過去の感染者、通称：偽 A 群）と画像的に正常群（真の A 群）を鑑別するのである（図 11）。そして偽 A 群を BCD 群と同じように扱い、真の A 群を検診対象者から外すのである。このシステムを採用すると、高受診率でしかも

効率の良い胃がん検診と除菌が行われ、胃がんの一次予防と二次予防を同時に達成できることが期待される。また、真の A 群を次回から除外することから、検診対象者数を減らすことができ、検診の効率化、費用の削減、不要な放射線被曝の減少などにつなげることが可能となる。若年者の Hp 感染率が低下してきているので、今後大幅に対象者数を減らすことが可能である。

図 9. 現行の胃 X 線検診に Hp 感染診断（背景胃粘膜診断）を組み込む方法



- 胃X線検診は、Hp感染胃炎で保険診療が必要な人の供給源になる
- Hp感染歴のある人に、次年度の検診を強く勧奨することができる。

図 10. これからの胃がん検診の提案

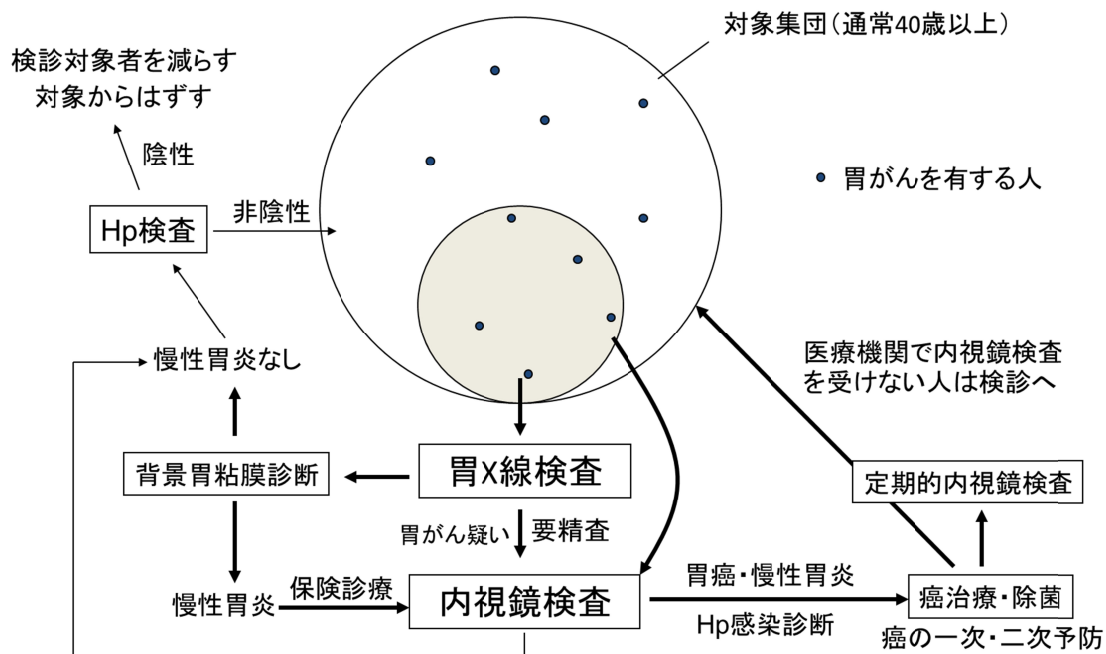
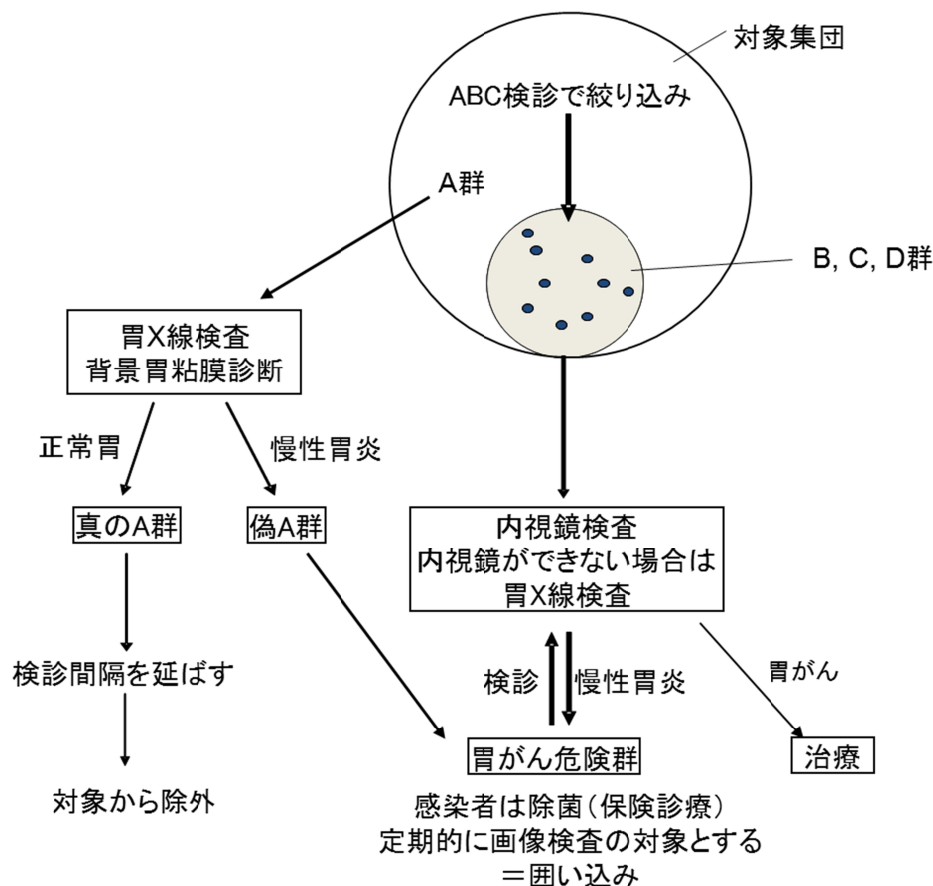


図 11. ABC 検診と併用した効率的な胃がん検診と予防システム



E. 結論

ヘリコバクター・ピロリ (Hp) 既感染者では、胃 X 線検査で「胃粘膜表面像またはひだが中間型を示す」ことが特徴と考えられた。ただし、既感染者でも未感染正常胃粘膜と同様の所見を呈するものがある。

胃 X 線検査による背景胃粘膜診断で、Hp の現在または過去の感染 (慢性胃炎疑い症例) を高精度で診断でき、胃癌リスク群を胃 X 線検査で見分けることが可能である。慢性胃炎 (疑い例含む) に積極的に医療機関受診を勧めると、感染者の除菌により胃癌の一次予防を促進することが可能である。さらに除菌後の人に積極的に胃の検診受診を勧めることにより、効率的な胃癌二次予防が可能と

なる。

将来は ABC 検診 (または Hp 抗体検査) と胃 X 線検診を併用すると、高受診率で胃癌リスク群を一次・二次予防に向かわせ、同時に胃癌リスクの低い未感染相当の人たちを検診対象から除外でき、検診の大幅な効率化が期待される。今後このシステムが稼働できるようにエビデンスを出す必要があり、本研究はそのための基礎となるであろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 中島滋美、伊藤高広 (監修) 関西消化管造影懇話会 (製作): 胃 X 線検査に

- よる *H. pylori* 感染診断アトラス
2013 年 11 月 27 日発行 株式会社ジ
ェー・ピー・シー（京都）。
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. 2013; 25(3):264-73.
 3. 中島滋美、山岡水容子、土井馨、山本
和雄：胃 X 線検査による血清ペプシ
ノゲン法の再評価 日本ヘリコバクター
学会誌 14(2): 19-22, 2013.
 4. 中島滋美：機能性消化管障害
FGID)：診断と治療の進歩 I. FGID
の基本的知識 6. 定義とオーバーラッ
プ・合併疾患 日本内科学会雑誌 102:
40-45, 2013.
 5. 中島滋美：胃がん検診におけるペプシ
ノゲン法、ABC 分類、および胃 X 線検
査の位置づけ 日本消化器病学会雑誌
2013; 110(2): 225-233.
 6. 中島滋美、駒井貴美子、畑中英子、植
松耕平、瀬戸幸男：尿素呼気試験にお
ける *Helicobacter pylori* 除菌判定の問
題点 *Helicobacter Research* 17(1):
16-21, 2013.
 7. 中島滋美、藤山佳秀：過敏性腸症候群
の診断と治療 診断と治療 101(2):
309-315, 2013.
 8. Kato T, Yagi N, Kamada T, Shimbo
T, Watanabe H, Ida K; Study Group
for Establishing Endoscopic
Diagnosis of Chronic Gastritis
(Shigemi Nakajima, et al.). Diagnosis
of *Helicobacter pylori* infection in
gastric mucosa by endoscopic
features: a multicenter prospective
study. Dig Endosc. 2013;
25(5):508-18.
 9. Nobuhiro Fukuta, Kazunori Ida,
Takahiro Kato, Noriya Uedo, Takashi
Ando, Hidenobu Watanabe and
Takuro Shimbo, Study Group for
Investigating Endoscopic Diagnosis
of Gastric Intestinal Metaplasia
(Shigemi Nakajima, et al.).
Endoscopic diagnosis of gastric
intestinal metaplasia: A prospective
multicenter study. Dig Endosc. 2013;
25(5):526-34.
 10. Sachiyo Nomura, Shuichi Terao,
Kyoichi Adachi, Takahiro Kato,
Kazunori Ida, Hidenobu Watanabe
and Takuro Shimbo, the Research
Group for Establishment of
Endoscopic Diagnosis of Chronic
Gastritis (Shigemi Nakajima, et al.).
Endoscopic diagnosis of gastric
mucosal activity and inflammation.
Dig Endosc. 2013; 25(2):136-46.
 11. 中島滋美、加藤元嗣：ヘリコバク
ター・ピロリ感染慢性胃炎の除菌後のフ
ォローアップ 日本ヘリコバクター学
会誌 2013; Supplement: 39-45.
 12. 吉原正治、井上和彦、大泉晴史、岡
政志、加藤勝章、河合隆、小林正夫、
中島滋美、松田徹、間部克裕、安田貢、
渡邊能行：附置研究会「胃がんリスク

評価に関する附置研究会」中間報告
日本消化器がん検診学会雑誌 2013,
51(3), 345.

13. 中島滋美、福本圭志：胃癌リスク診断の検診への応用と課題 (1)*H. pylori* 感染診断の課題 臨牀消化器内科 2013, 28(8): 1137-1143.
14. 中島滋美：ピロリ菌除菌後は胃癌になりませんか？ *Helicobacter pylori* 除菌診療クエスト&アドバイスー専門医に聞く *H. pylori* 除菌診療のポイントー II. 「ピロリ菌の除菌治療をはじめる先生へ」シリーズ 6. *Helicobacter Research* 2013, 17(5): 504-505.
15. 中島滋美：機能性消化管障害のオーバーラップに対してどう治療を行うか. 消化器の臨床 2013, 16(6): 632-636.
16. Junko Ueda, Masahiko Goshō, Yoshikatsu Inui, Toru Matsuda, Masatoshi Sakakibara, Katsuhiro Mabe, Shigemi Nakajima, Tadashi Shimoyama, Mitsugi Yasuda, Takashi Kawai, Kazunari Murakami, Tomoari Kamada, Motowo Mizuno, Shogo Kikuchi, Yingsong Lin, and Mototsugu Kato. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter*. 2014; 19(2):105-10.
17. 中島滋美：慢性胃炎保険適用後の *Helicobacter pylori* 感染症診療の変化 胃がん検診との連携は変化したか？ *Helicobacter Research* 2014 (投稿中).
18. 中島滋美：胃がんリスク検診（ABC 検診または胃がんリスク評価）に関するコンセンサスミーティング 2013 ま

とめ *Helicobacter Research* 2014;
18(3), (掲載予定) .

学会発表

1. 中島滋美：胃粘膜萎縮を考慮したこれからの *H. pylori* 感染症診療の課題 Scientific exchange meeting 2013 in Kyoto パネルディスカッション -Current issues on the management of *H. pylori* infection. 2013 年 4 月 27 日（京都市）
2. Toshihiro Ohtsu, Atsushi Takagi, Naomi Uemura, Kazuhiro Inoue, Shigemi Nakajima, Takashi Kawai, Yasuhiro Koga. Effect of *L. gasseri* on dyspeptic symptoms in subjects with *H. pylori* infection. DDW2013, May 19-21, Orlando, FL, USA.
3. Shigemi Nakajima, Mototsugu Kato. Long term follow-up of atrophic gastritis after eradication. 10th Japan-Korea Joint Symposium on *Helicobacter* Infection. Symposium 3. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* with emphasis on the high risk patients. Conrad Seoul, Seoul, Korea. May 31-June 1, 2013.
4. 中島滋美：ヘリコバクター・ピロリ感染者全員除菌時代のカテゴリー分類と管理区分 第 52 回日本消化器がん検診学会総会附置研究会 3「胃 X 線読影基準・管理区分研究会」2013.6.7-8.（仙台市）
5. 中島滋美、間部克裕、井上和彦、吉原正治、胃がんリスク評価を考える人たちの自由な意見交換会：胃がんリスク評価に関する議論とコンセンサス

第 52 回日本消化器がん検診学会総会
附置研究会 4「第 2 回胃がんリスク評
価に関する研究会」2013.6.7-8. (仙台
市)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

6. 中島滋美：ヘリコバクター・ピロリ感
染を考慮した胃 X 線検査読影基準案
—事後処理を考慮したカテゴリー分
類案—第 2 回ピロリ菌感染を考慮し
た胃がん検診研究会パネルディスカ
ッション「ピロリ菌感染胃炎除菌時代
に胃 X 線検診に新たに求められるも
の—ピロリ菌感染胃炎の X 線診断の
ポイントと問題点—」 2013.6.9. (仙
台市)
7. 中島滋美、福本圭志、山岡水容子、山
本和雄：ABC 法と画像検査を併用し
た胃がん検診効率化の提案 第 19 回
日本ヘリコバクター学会学術集会シ
ンポジウム 5「集団検診と ABC 検診：
ABC 検診と二重造影法の比較、それ
以外の集団検診の現状」2013 年 6 月
28-29 日 (長崎市)
8. 中島滋美：病理診断と一致する慢性胃
炎の内視鏡診断・分類法の提案 平成
25 年度厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業「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」(H25-がん臨床一般
-005) 平成 25 年度第 1 回厚労省班会
議 013 年 7 月 19 日 (札幌市)
9. 中島滋美：胃 X 線撮影法におけるピロ
リ菌未感染診断基準の確立と応用
第 3 回ピロリ菌感染を考慮した胃が
ん検診研究会 2013.10.13. (東京)

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

胃がん撲滅と次世代への感染予防を目指した中学生、高校生に対する *Helicobacter pylori* 感染率調査と除菌治療の検討

研究分担者 間部克裕 北海道大学病院 光学医療診療部 助教

研究要旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児期に感染し一生持続感染する。確実な胃がん予防と次世代への感染予防を目的として、行政と連携し中学生、高校生に対する *H. pylori* 検査と陽性者に対する除菌治療を行うことを目的にモデル地区にて検討を行った。医療従事者、行政、学校関係者、市民に対する講演会、市民公開講座を行い、保健行政担当者と複数回の打ち合わせを行い、対象と方法を検討した。高校生を対象としたパイロット研究では 62.7% の受診率で *H. pylori* 感染率は 6 例、7.7% であった。全例が除菌治療を希望し副作用なく除菌治療を行い全例が成功した。平成 26 年度以降、3 年間をかけて中学生、高校生の全学年を対象に行うことに決定した。

A. 研究目的

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児期に感染し、除菌治療を行わない場合、一生持続感染し、慢性胃炎、消化性潰瘍、胃がんなど様々な胃疾患の原因となる。本邦における胃がんの 99% が *H. pylori* 感染であること、除菌治療により胃がん発生が抑制されることが明らかにされた。しかし、小児期に感染する *H. pylori* による胃がん発生の予防には感染早期の小児～若年層に対する介入が必要と考えられる。また、衛生環境が整備された本邦では 40 歳代以降の *H. pylori* 感染率が 10-20% 以下と低下している。現在の主な感染経路は家族内感染、母子感染であることから、子供を産む前の世代に除菌介入することにより次世代への感染を予防する効果が期待される。

H. pylori 感染早期で成人と同様の検査、治療が可能な中学生、高校生に対する test&treat (検査と治療)を行うため、北海道のモデル地区において受診率、感染率、陽性者における除菌治療の成績を検討し、test&treat の具体的方法について検討した。

B. 研究方法

北海道稚内市をモデル地区として以下の検討を行った。

- 7) 実行可能な仕組み作りについての検討
- 8) 実際の感染率と除菌成績

1) 仕組み作りについての検討
地域の行政、医療機関と研究者が共同で検討を行った。

①地域への情報提供：平成 25 年 8 月に一般市民、行政担当者、医療従事者を対象とした市民公開講座を開催

した。

その後、行政担当者と具体的な検討を行い、12月に検討を行う高等学校において教職員と保護者を対象とした説明会を開催した。

②受診率、感染率、除菌治療成績の検討：行政担当者、学校職員が次年度以降に実際に検査、治療事業が行えるよう、モデル学校の一部の学科において検討を行った。

C. 研究結果

①市民公開講座、行政、医療機関と共同して検討を行うことにより、市長の承認を得て市議会において審議された。その結果、平成26年度より稚内市が主体となり高校生、中学生を対象とした *H. pylori* 検査、除菌治療事業を行うことが決定された。実施方法の概略については別紙1の通りである。

②116例の対象生徒の保護者に対し、文書による説明同意書を送付し希望による検査、治療を行った。感染検査は迅速尿中抗体検査を行った。検査受診率は62.7% (78/116)であった。感染率は7.7%(6/78)で、全例が除菌治療を希望した。陽性者に対しては採血による血清抗体検査、便中抗原検査を施行。除菌治療は成人の1次除菌治療は耐性菌のため除菌率が低い可能性が指摘されており、以下の2種をランダム化試験として除菌治療を行った。2例は成人の1次除菌であるランソプラゾール60mg、アモキシシリン1500mg、クラリス路邁進400mgを1週間、4名には2次除菌であるランソプラゾール、アモキシシリン、メトロニダゾール1週間で行い、副作

用の代表である下痢を予防するためミヤリサン3gを併用して行った。全例が副作用なく治療を終了し、2ヶ月後の尿素呼気試験、便中抗原検査にて全例の除菌成功が確認された。

3) その他の地区における検討

福島町における検討では中学生、高校生、新成人に対して検討し、受診率は全体で82.3%、中学生は90.6%、新成人は64%であった。受診率は学校が関与できる中学生、高校生が高く、行政、学校、医療機関の協力が重要であった。感染率は全体で7.8% (16/204)で中学生は5.2%(5/96)であった。陽性者16例のうち15例が除菌治療を受け、1例が蕁麻疹で中止、成功10例、失敗3例、判定未1例で除菌率は76.9%だった。内訳は、11例は1次除菌レジメで受け、1例が蕁麻疹で中止、除菌率は70%(7/10)であった。4例は2次除菌レジメで行い、副作用はなく除菌率は100%であった。蕁麻疹の1例は治療の中止により速やかに改善した。これを受け、福島町を含む渡島管内1市9町での中学生を対象とした *H. pylori* test and treat が前向きに検討され、木古内町、知内町では26年度に実施することが決定された。

その他、美幌町では平成25年12月に医療従事者、行政担当者、医師会関係者を対象とした講演会を行い、平成26年1月には行政担当者と教育委員会、学校関係者に対する説明会、相談会を行った。その結果、26年度より町内全中学生、543名を対象としてtest and treatを行うことが決定された。

D. 考察

中学生、高校生における *H. pylori* 感染

率は既報通り 5-8%と 10%を下回る結果であった。事前の説明会、行政、学校、医療機関が協力して準備することで高い受診率が得られた。陽性者のほぼ全例が除菌治療を希望し、除菌率、副作用は成人と同等の成績であった。一方、感染検査については尿中抗体のみでは偽陰性、偽陽性が存在すること、便中抗原では偽陰性が比較的多いことが検討で明らかになりつつある。中学生、高校生に対する感染検査としては、最も侵襲が少なく学校検診と同時に施行可能な尿中抗体検査を行い、抗体陽性者には現在感染していることを確認するために尿素呼気試験を追加し、両者が陽性の場合に除菌治療を行うことが望ましいと考えられた。また、除菌レジメについては更なる検討を行い決定する必要がある。

また、中学生、高校生に対する test and treat のシステム構築は行政、学校と研究者が共同で作業を行うこと、事前に市民公開講座や説明会を開催することで疑問点、問題点に予め対応することが可能であり、本研究活動を行った地域では行政として対策を継続することが決定された。中学生、高校生に対する対策は本研究を始め種々の研究結果を元にガイドラインやマニュアルを作成することで、全国に普及させていくことが可能と考えられた。

E. 結論

中学生、高校生におけるにおける *H. pylori* 検査、除菌治療による胃がん撲滅対策の

可能性について北海道のモデル地区において検討した。感染率は 10%以下と低く、行政、学校と医療機関、医師会が協力することにより、高い受診率で実施可能であり、ガイドライン作成が有効である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

・2014 年 6 月 第 10 回日本ヘリコバクター学会 発表予定

北海道地区における中学生、高校生の *H.pylori* 対策の検討

・2014 年 9 月 ヨーロッパヘリコバクター会議発表予定

The strategy of test and treat for *H.pylori* infection to junior and senior high school students in Hokkaido, Japan

・2014 年 10 月 第 88 回日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション発表予定

本邦における胃がん撲滅を目指した対策

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

稚内市 中学生、高校生に対する除菌事業

実施主体：稚内市、稚内市保健福祉センター、稚内市立病院
＋北海道大学

対象者：中学 2 年生～高校 3 年生 下記のように順に実施予定
平成 26 年度は高校生、800 名＋α の予定

	H8 生	H9 生	H10 生	H11 生	H12 生	H13 生	H14 生	H15 生
26 年	高 3	高 2	高 1					
27 年		高 3	高 2	高 1	中 3	中 2		
28 年				高 2	高 1	中 3	中 2	
29 年							中 3	中 2

実施方法

- ・平成 25 年度、稚内高校衛生学科に JGSG 試験で実施
- ・平成 26 年度、稚内市事業として稚内市に住民表がある高校生に対して実施
＊但し、平等性の観点から稚内市の高校に通学する市外の生徒に対しても実施。
費用は研究費にて負担する予定。

事業の実施方法（2014 年度）

説明会 **学校説明会の実施**（高校の先生、保護者対象。希望あれば生徒も）



7 月以降

希望・同意

説明同意書：保健福祉センターから市内各家庭に郵送

各学校：尿検査スピッツ、ラベル、持参用袋を配布

（説明同意書も同封）市外の生徒にも実施

回収

各家庭、各自→尿検体を**学校で回収**



1 次スクリーニング検査：尿中抗体検査

ウリネリザ測定実施

BML 第一岸本臨床検査センター

UBT 実施（保健福祉センター）**臨床研究**：中学生、高校生における *H.pylori* 尿中抗体診断の検討

陽性者

5-10%

陰性 → 終了

偽陰性の割合不明



→翌年の検査希望者は可能とする

結果通知・除菌治療希望調査

保健福祉センターから各家庭に郵送



除菌治療を希望

希望しない→終了 但し、年度中の希望で実施可能とする

市立稚内病院を受診（カルテ作成）

2 次検査：UBT 実施

