

学会発表

1. Hideo Yonezawa, Takako Osaki, Shigeru Kamiya “Susceptibility of amoxicillin and metronidazole to *Helicobacter pylori* biofilm”, **European Helicobacter Study Group XXVIIth International Workshop**, Rome, Italy, Sept. 11~13, 2014.
2. Shigeru Kamiya, Cynthia Zaman, Hideo Yonezawa, Fuhito Hojo, Takako Osaki “Microbial-ecological study on colonization of human *H. pylori* isolates from father, mother and 3 children of a family in gastric mucosa of Mongolian gerbil”, **European Helicobacter Study Group XXVIIth International Workshop**, Rome, Italy, Sept. 11~13, 2014.
3. Fuhito Hojo, Takako Osaki, Hideo Yonezawa, Satoshi Kurata, Tomoko Hanawa, Hiroyuki Yamaguchi, Shigeru Kamiya, “Survival strategy of *Helicobacter pylori* in environments by co-existence in *Acanthamoeba castellanii*”, **European Helicobacter Study Group XXVIIth International Workshop**, Rome, Italy, Sept. 11~13, 2014.
4. Takako Osaki, Cynthia Zaman, Fuhito Hojo, Hideo Yonezawa, Satoshi Kurata, Tomoko Hanawa and Shigeru Kamiya. Comparative study on infectivity and adhesion among *Helicobacter pylori* strains isolated from family members, **The XVIII International Symposium on Gnotobiology**, St. Petersburg, Russia, Sept. 22-25, 2014
5. 大崎敬子、蔵田 訓、神谷 茂. 家族由来 *Helicobacter pylori* 菌株の動物感染性の比較、第 88 回日本感染症学会、2014 年 6 月 18 日~20 日、福岡
6. 米澤英雄、大崎敬子、花輪智子、蔵田訓、神谷 茂、*Helicobacter pylori* バイオフィーム形成が及ぼすアモキシシリン、メトロニダゾールへの抵抗性への影響、第 28 回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会 平成 26 年 7 月 9 日 東京
7. シンシア ザマン、大崎敬子、今野武津子、米澤英雄、神谷 茂. The comparison of animal infectivity among strains isolated from family members、第 20 回日本ヘリコバクター学会、2014 年 6 月 28-29 日、東京
8. 大崎敬子、シンシア ザマン、北条史、米澤英雄、神谷 茂. 鉄制限スナネズミにおける *Helicobacter pylori* 感染の宿主鉄保有状況に対する効果、第 20 回日本ヘリコバクター学会、2014 年 6 月 28-29 日、東京
9. 米澤英雄、神谷 茂. *Helicobacter pylori* のバイオフィーム形成と抗菌薬抵抗性、第 17 回臨床腸内微生物学会、2014 年 10 月 4 日、東京、シンポジウム発表
10. シンシア ザマン、大崎敬子、神谷 茂. 家族由来 *Helicobacter pylori* 菌株の遺伝子型別とスナネズミ感染性の比較、第 17 回臨床腸内微生物学会、2014 年 10 月 4 日、東京
11. 大崎敬子、北条史、米澤英雄、蔵田訓、シンシア ザマン、花輪智子、神谷 茂. *Helicobacter pylori* infected Mongolian gerbils in iron-restricted female Mongolian gerbils. 87 回日本細菌学会総会、東京、平成 26 年 3 月 26-28 日.
12. Hojo F, Osaki T, Yonezawa H, Hanawa T, Kurata S, Yamaguchi H, Kamiya S: Transcriptome analysis of *Helicobacter pylori* in co culture with *Acanthamoeba castellanii*. 第 12 回韓日合同 *H. pylori* カンファレンス、韓国、平成 27 年 3 月 21 日
13. 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 *Acanthamoeba castellanii* 共培養系における生存性の向上とトランスクリプトーム解析。第 88 回日本細菌学会総会、岐阜、平成 27 年 3 月 28-29 日
14. 大崎敬子、ザマンシンシア、北条 史、

米澤英雄、蔵田 訓、花輪智子、神谷
茂 Metagenomic study for gastric
microbiota of chronic gastritis
patients with or without
Helicobacter pylori infection. 第 88
回日本細菌学会総会、岐阜、平成 27
年 3 月 28-29 日

15. 米澤英雄、大崎敬子、花輪智子、蔵田
訓、北条 史、Zaman Cynthia、神
谷 茂、*Helicobacter pylori* 外膜タ
ンパク AlpB のバイオフィルム形成へ
の関与、第 88 回日本細菌学会総会、
岐阜、平成 27 年 3 月 28-29 日

図書

1. 神谷 茂. 微鏡と染色、神谷 茂、
高橋秀実、林 英生、俣野哲朗監訳、
ブラック微生物学第 3 版(原書 8 版)、
50-73、丸善出版、東京、2014
2. 神谷 茂. はじめに、腸内フローラ
と加齢、神谷 茂編、腸内フローラシ
ンポジウム 22、1-4、医薬出版、東京、
2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図書

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

〔その他〕

ホームページ等

該当なし.

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副作用に関する調査
～重篤な副作用を中心に

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 教授

研究要旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児で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。我々は平成 25 年度に、全国の小児科専門医研修施設を中心とし、後ろ向き症例調査を行ない、安全性と有効性について検証を行なった。除菌治療を行なった 343 症例のうち 14.7%に下痢や発疹などの副作用を認めた。今回、重篤な副作用に関する調査を行った。対象は平成 25 年度調査と同じく全国の小児科専門医研修施設、小児栄養消化器肝臓学会学会員の合計 1,155 件で 448 件から回答を得た。平成 26 年度に追加された 96 症例、平成 26 年度に初めて報告をいただいた 139 症例に平成 25 年度に報告を受けた 343 症例を加えると合計 578 症例ではいずれも重篤なものはなかった。

A. 研究目的

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児においても病原性があり、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、鉄欠乏性貧血、血小板減少性紫斑病などの原因となる。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。しかし、上記の疾患などにより、治療が必要となることがあり、“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。我々は平成 25 年度に“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”を行なった。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 件を対象に調査を行ったが、402 施設(36.6%)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。しかし、重篤な副作用を調査するには回収率は低く、症例数は少ないため充分ではないと判断した。前回の調査内容（アンケート内容）が詳細であったため、多忙な医師には回答が困難であったのではないかと考え、今回、簡単に回答できるものとし、より多く症例の副作用、特に重篤な副作用を調査することを目的とした。

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1,155件で、平成25年度調査とほぼ同じである。アンケート（郵送）による後ろ向き副作用調査で調査期間は平成26年12月～2月である。

調査内容は以下である。

- (1) 記載者の所属、氏名
- (2) 平成25年度調査での回答 済・未
- (3) 済を選択した場合、症例数、副作用に変更なし、または追加症例ありを選択
- (4) 追加症例がある場合は除菌治療症例数、副作用の有無、重篤な副作用の有無
- (5) 平成25年度調査が未の場合は除菌治療症例の有無と副作用の有無、重篤な副作用の有無

なお、重篤とは、①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③入院治療が必要となるもの ④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るものとした。重篤な副作用がある場合は二次調査を行うこととした。

二次調査は、除菌治療を行うに至った疾患名、除菌治療法、重篤な副作用の詳細、転帰である。

（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

448施設（38.8%）から回答を得た。このうち5件は該当施設ではない、医師ではない、診療をしていないなどの理由で除外し、443件を調査対象とした。前回（平成25

年度）回答あり180件（図1）、今回（平成26年度）のみ回答ありは263件（図2）であった。

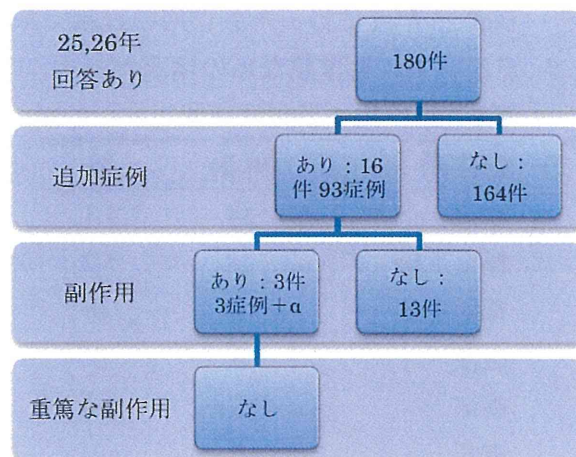


図1. 平成25,26年ともに回答あり

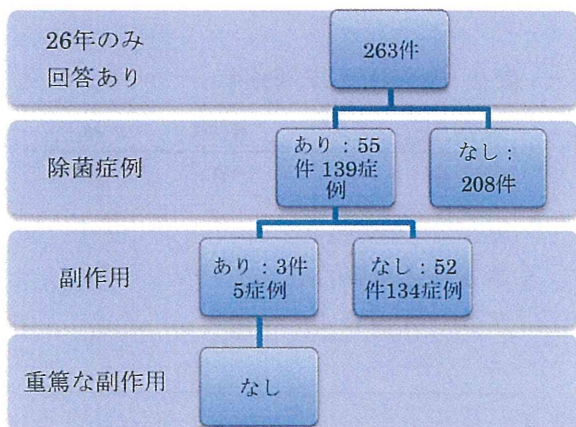


図2. 平成26年のみ回答あり

D. 考察

我々は平成25年度に本研究と同じ、厚生労働省研究費補助金（がん臨床研究事業）分担研究として『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』として安全性と有効性の調査を行ない、報告した。前回の調査では、1,097施設中409施設（37.3%）から回答を得て345症例の報告を受けた。このうち、副作用の有無に

関する記載がない2症例を除いて343症例の副作用を検討したところ、副作用ありは50症例(14.7%)であった。以下に平成25年度に行った副作用の詳細であるが、いずれも重篤なものはなかった。

表1. 副作用 消化器症状

副作用	例数	%
軟便	14	4.1
軽度下痢	18	5.2
重度下痢	0	0
血便	0	0
嘔気	5	1.4
嘔吐	0	0
腹部膨満感	0	0
食欲不振	0	0

表2. 副作用 皮膚症状

副作用	例数	%
蕁麻疹	0	0
投与中の発疹	7	2.1
終了後の発疹	1	0.3
アナフィラキシー	0	0

表3. 副作用 全身症状など

副作用	例数	%
全身倦怠感	1	0.3
発熱	1	0.3
喘息発作	0	0
掻痒感	1	0.3
めまい	0	0
その他	7	2.1

平成25年、26年度の調査を合わせると、672件(専門医施設または日本小児栄養消化器肝臓学会会員)の報告を得た。これは調査対象全体の約58%である。平成25

年度に報告を受けた343症例と、平成26年度に追加された96症例、平成26年度に初めて報告をいただいた139症例、合計578症例ではいずれも重篤なものはなかった。

E. 結論

小児・青年(18歳以下)におけるピロリ菌除菌治療の重篤な副作用の有無について平成25年度に引き続き、後方視的に調査を行なった。今回の副作用でも重篤な副作用症例はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okuda M, Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Kamiya S, Fukuda Y, Kikuchi S. Low prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in children: a population-based study in Japan. *Helicobacter*. 2015 Apr; 20(2): 133-8.

2) Okuda M, Osaki T, Kikuchi S, Ueda J, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Hojo F, Kamiya S, Fukuda Y. Evaluation of a stool antigen test using a mAb for native catalase for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children and adults.

J Med Microbiol. 2014 Dec; 63: 1621-5.

3) Akada J., Okuda M., Hiramoto N., Kitagawa T., Zhang X., Kamei S., Ito A., Nakamura M., Uchida T., Hiwatani T., Nakamura K. Proteomic characterization of

Helicobacter pylori CagA antigen recognized by child serum antibodies and its epitope mapping by peptide array. PLoS One. 2014; 20: 9(8): e104611

4) 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

5) 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

6) 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

7) 奥田真珠美. 除菌診療クエスチョン&アドバイス. 抗体法によるピロリ菌検査はどのようにおこないますか? *Helicobacter Research* 18、84-86、2014

2. 学会発表

1) Okuda M., Kikuchi S., Osaki T., Ueda J., Osaki K., Maekawa K., Lin Y., Kamiya S., Fukuda Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children and “Test and Treat” to Junior high school students: Strategies for extermination of Gastric cancer in Japan. DDW 2014. May 3-6, 2014, Chicago

2) 菊地正悟、奥田真珠美. 中高生を対象とした *H. pylori* 感染検査と除菌のメリット、デメリット(ワークショップ1 未成年における *H. pylori* 検診の現状と将来). 2014年6月. 第20回日本ヘリコバクター学会学術総会 プログラム・抄録集 p105

2) 菊地正悟、小笠原実、奥田真珠美. 児へ

の感染防止のための家族除菌—具体的な方策と住民の意識. 2014年10月. 第56回日本消化器病学会大会 (JDDW2014) 抄録集, A720.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価に関する研究

伊藤秀美 愛知県がんセンター研究所疫学予防部・室長

菊地正悟 愛知医科大学医学部公衆衛生学・教授

研究要旨

血清 *Helicobacter pylori* 抗体価、pepsinogen 値の測定結果を地域がん登録のデータと結合して胃がん発生を観察することにより、血清による胃がんのリスク評価の精度を観察している。行政（地方自治体）がデータを管理しているため、データ使用の許可を得るのに手間取っているが、使用の目処が立ってきている。

血清 *H. pylori* 抗体価の陰性だが、カット・オフ値に近い値の例に、胃がんのリスクが低くない、現もしくは過去感染例が多く含まれることが明らかになった。このような例をどのように扱うかについても地域がん登録による抗体価ごとの胃がんリスクの評価が重要である。

A. 研究目的

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* 抗体価と 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* 抗体価、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンクさせて、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 2013 年 9 月 11 日から 2018 年 3 月 31 日までを研究期間とするが、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、徳島県総合健診センター、広島大学、滋賀県社会保険滋賀病院を対象とするが、「日本ヘリコバクター学会の研究推進委員会」、「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委員会で 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)、徳島県、広島県で血液検査結果のデータを提供してもらお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。地域がん登録データの使用に関しても、一部地域で他府県での前例がないことから、手続きが遅れている。

このように、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。

なお、血清 *H. pylori* 抗体価に関する問題として、抗体価の陰性高値（陰性と判定されるが、カット・オフ値に近い値）例に、胃がんのリスクが低くない、現もしくは過去感染例が多く含まれるという問題が明らかになった。日本ヘリコバクター学会が、第 20 回学術総会の演題でのこの問題の指摘を受けて検討を行ない、注意喚起（平成 26 年 12 月 25 日付けで学会ホームページに

掲載）を行った。学会員の協力による緊急のデータ収集で、陰性高値の頻度は受診者の 20%前後（年齢や *H. pylori* 陽性率に影響される）と、ある程度の割合を占めていた。このうち内視鏡的に未感染でないと判定される例が 6 割以上を占めた。*H. pylori* 抗体価が陰性高値の群については、胃がん高リスク例が無視できない頻度で混入することが明らかになった。このため、陰性高値例に注意が必要というのが注意喚起の趣旨である。重要な問題として、陰性高値例の胃がんリスクについては、内視鏡所見から推定される胃がんリスクに依っており、実際の胃がん罹患を観察する研究はない。この点を検討する上でも、本研究はきわめて重要である。

E. 結論

各検診機関が持っている血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンクさせて、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 27 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ク作業が開始でき、年度内にはある程度の分析結果が得られる見込みである。

血清 *H. pylori* 抗体価の陰性高値群の胃がんリスクについて、地域がん登録との照合で、実際の胃がん発生率を観察して、このような例の胃がんリスクを評価することが重要である。

F. 健康危険情報

「血清抗 *H. pylori* IgG 抗体検査」の陽性・陰性判定に関する日本ヘリコバクター学会からの注意喚起（平成 26 年 12 月 25 日）

（本研究の実施に当たって知り得た情報なので周知の意味も含めて記載する）

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 菊地正悟. 「血清抗 *H. pylori* IgG 抗体検査」の陽性・陰性判定に関する日本ヘリコバクター学会からの注意喚起（平成 26 年 12 月 25 日）に至った背景と経過. 日本ヘリコバクター学会誌 2015 ;17(1) (印刷中).

2) Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2, alcohol consumption, and the risk of gastric cancer *Carcinogenesis*. 2015 Feb; 36(2): 223-31

2. 学会発表

渡邊美貴、他 「Trends in prevalence of *Helicobacter pylori* infection by serology by birth year in a Japanese population」口演. 第 25 回日本疫学会学術総会、2015 年 1 月、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成26年度厚生労働省がん対策推進総合研究事業
(がん政策研究事業)

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、2013年2月に除菌の保険適応拡大になったことを受けて、2012年4月～2014年10月診療分までのレセプトデータを使用して、除菌に係る医療の変化を検討した。

尿素呼気試験は2.89倍、一次除菌は2.66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著変が見られなかった。

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、匿名化後の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、今後はNational Database (以下、NDB) を活用して全国の状況を把握する予定があるが、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2013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(2012年4月診療分から平2014年10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NDBと同等の匿名化が施された上で収集されている。データベースは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、PPI+amoxicillin+clarithromycinのパック製剤

(ランサップ®、ラベキュア®)の処方と、amoxicillin と clarithromycin が同時に7日分処方され、その期間にPPI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。

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に尿素呼気試験の変化を示す。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2.8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1 尿素呼気試験数の変化



図2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2 胃・十二指腸内視鏡検査数の変化

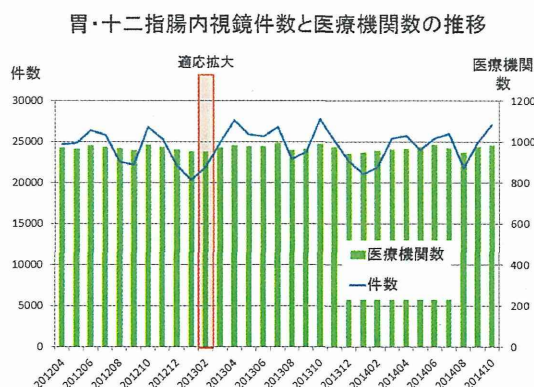
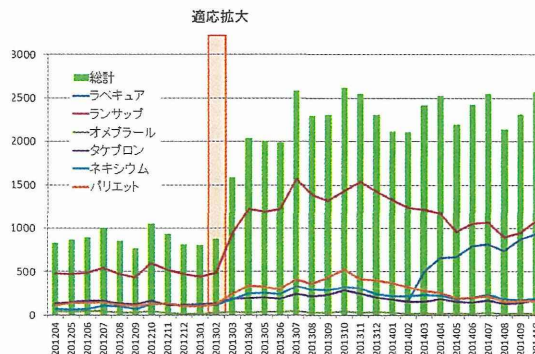


図3は一次除菌のうちLAC(PPI+amoxicillin+clarithromycin)レジメによる除菌数の推移を示す。パック製剤であるランサップ®、ラベキュア®による除菌と、同等薬剤の個別処方による除菌のPPI名称、その合計(棒)を示す。

図3 一次除菌数の変化

一次除菌数(パック製剤+三剤処方)の推移



合計では適応拡大前と比較して、観察期間の最終で 2.66 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。2014 年 2 月から新しいパック製剤であるラベキュア®が使用可能となり、徐々に増加しつつある一方で、先行薬のパック製剤であるランサップ®は漸減傾向ある。両者を足すとほぼ同程度のパック製剤の使用数であった。

LAC レジユ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 2012 年 4 月診療分から 2013 年 1 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 2014 年 8 月診療分から 2014 年 10 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。

表 1 各項目の月平均数

実数	2012.4～ 2013.1	2014.8～ 2014.10
	(拡大前)	(直近3ヶ月)
一次除菌数	881	2,342
尿素呼気試験: 件数	1,365	3,928
尿素呼気試験: 医療機関数	394	606
胃・十二指腸内 視鏡:件数	26,525	24,571
胃・十二指腸内 視鏡:医療機関 数	970	969

これらは図 1～3 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。

表 2 各項目の相対比

実数	2012.4～ 2013.1	2014.8～ 2014.10
	(拡大前)	(直近3ヶ月)
一次除菌数	1.000	2.658
尿素呼気試験: 件数	1.000	2.878
尿素呼気試験: 医療機関数	1.000	1.538
胃・十二指腸内 視鏡:件数	1.000	0.926
胃・十二指腸内 視鏡:医療機関 数	1.000	0.999

D. 考察

ピロリ菌の除菌適応拡大を受けて、北海道の国保・後期の電子レセプト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、その後も安定した件数を示す。これは全国的にも同様な傾向があると推測される。

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96.9%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97.7%が電子化されている。調剤レセプトも99.9%の電子化率である（2015年2月診療分において）。電子レセプトを使用して、ほぼ悉皆的に全国の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 (NDB) 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。

NDB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。NDB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、パック製剤を使用した場合は明確に除菌として把握できるが、PPIと二種の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、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、これは現在のNDB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。

レセプト分析には大きく分けて二つの軸があり、本研究のように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ーする方法である。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率の差（手術の有無を検討する）、化学療法や複数回の入院等も加えて胃癌の生涯医療費を集計するなど、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ではなく、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ことが一般的であり、この場合、一般には氏名は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。

現状では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。

2015年10月からはマイナンバー法が施行されるが、医療におけるマイナンバーの使用は現在も検討中であり、レセプトにマイナンバーが付与さるかどうかは不明である。電子レセプトを利用して数十年に渡るコホート研究を行うにはマイナンバーあるいはそれに準じた固有の番号の導入が欠かせない。前向きの検討が期待されるところである。

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、患者住所地の情報がないなどのいくつかの課題はあるが、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医療データは存在しない。DPC (Diagnosis Procedure Combination) データは傷病名の重みづけがされている点、患者住所地の郵便番号が記録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。また、医療機関を超えてのデータ連結ができない。

保険適応の拡大を受けて除菌数は3倍程度に増加し、その後も安定している。今後は除菌診療にかかわる内視鏡検査で早期胃癌の発見が進み、胃癌の発生数はやや増加すると予想される。その後、除菌の効果で胃癌の発生数が減少に転じ、胃癌にかかわる総医療費も低減していくことが期待される。

我が国には DNB 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見てよいだろう。

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。

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

血清学的胃がんリスク分類の精度向上に関する検討

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

胃がんリスク分類は、成人における胃がん予防システムの構築に、重要な役割を持つ。胃がんリスク分類として、血清 *Helicobacter pylori* (*Hp*) 抗体と血清 pepsinogen (PG) 値によるいわゆる ABC 分類では、*Hp* 抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群は *Hp* 未感染群「真 A 群」を想定しているが、A 群の中には、*Hp* 既感染または現感染で胃がんリスクの高い「偽 A 群」が存在しうするため、本研究では、判定基準値・方法の再検討ならびに判定精度向上を目的として、以下の 2 点を実施した。1) A 群中の偽 A 群の判別のため、血清 PG 値による判別関数等を用いた精度向上を検討した。対象を *Hp* 未感染群（真 A 群、n=167）と *Hp* 感染群（偽 A 群、n = 157）を用いた。その結果(1) Logistic 回帰による判別式では、感度、特異度、正診率はそれぞれ 81.5%、76.6%、79.0%であった。(2) *Hp* 抗体価と判別式の組み合わせで、*Hp* 抗体価が陰性高値（3 以上 10 未満）、または、判別式で陽性の場合、偽 A 群を診断する感度 87.3%、特異 72.5%、正診率 79.6%であった。(3) *Hp* 抗体価が陰性高値、または、PG 値で (PGII \geq 12 または PGI/II 比 \leq 4.5) の場合、偽 A 群を診断するための感度 70.7%、特異度 59.3%、正診率 64.8%であった。判別式と *Hp* 抗体価の組み合わせで偽 A 群診断感度、正診率の向上が図れた。2) 地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価として、血清 *Hp* 抗体、PG 値のデータセットを作成し、リンケージにより、その後の胃がん罹患の有無のデータセットを作成し、胃がん罹患予測、胃がん死予防に最適な胃がんリスク分類の基準値を求め、その精度評価を行うための検討作業を行った。本年度は倫理委員会承認のもと、地域がん登録のデータにレコードリンケージさせるための、血清 *Hp* 抗体、PG 値のデータセットを作成した。

A. 研究目的

胃がん予防対策のシステム構築に重要な胃がんリスク評価法として、血清 *Hp* 抗体と血清 PG 値を用いた胃がんリスク評価（いわゆる ABC 分類）は客観的な結果で表せることで、多くの対象で用いられている。ABC 分類では、*Hp* 抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群は *Hp* 未感染群「真 A 群」を想定しているが、血清学的 A 群の中には、*Hp* 既感染また

は現感染で胃がんリスクの高い「偽 A 群」が存在するため、本研究では、判定基準値・方法の再検討ならびに判定精度向上を目的として、以下の 2 点を実施する。

1) 血清 PG 値による A 群診断精度向上：A 群における真 A 群と偽 A 群のより精度の高い鑑別法として、PG 値による判別関数を用いた精度向上を検討する。

2) 地域がん登録とのデータリンケージによ

るABC分類の精度評価：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クして、検査値とその後の胃がん罹患の有無のデータセットを作成し、胃がん罹患予測、胃がん死予防に最適な胃がんリスク分類の基準値を求め、精度評価を行う。

B. 研究方法

1) 血清PG値によるA群診断精度向上：2010年6月から2012年12月までに広島大学病院内視鏡診療科を受診し、抗Hp抗体価及び血清PG値を測定でき、ABC分類可能であった1649例（男性1096例、平均年齢62.9歳）のうち、A群829例（50.3%）から、Hp除菌症例、PPI内服症例、胃術後、ガストリノーマ、高度腎障害、上部消化管内視鏡未施行例を除外した324例を対象とした。抗Hp抗体価（Eプレート、栄研）は10IU/L以上を陽性とし、陰性の中でも3以上10未満を「陰性高値」とした。血清PG値（LZテスト、栄研）は、PGI 70以下かつPGI/II比3以下をPG法陽性とした。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、血清学的A群を、背景胃粘膜の状態により、炎症・萎縮が全くない真のHp未感染例である真A群と、炎症・萎縮がありHp感染歴が疑われる偽A群に分類した。

本対象をもとに、血清学的A群から、偽A群を診断するためのLogistic回帰による判別式を作成し、感度、特異度等を検討した。

2) 地域がん登録データとのレコードリンクによる胃がんリスク分類の評価：ABC分類の精度評価のため、血清Hp抗

体、PG値のデータセットを作成し、地域がん登録のデータをレコードリンクさせて、検査値とその後の胃がん罹患の有無のデータセットを作成する。このデータセットを用いて胃がん罹患予測、胃がん死予防に最適な胃がんリスク分類の基準値を求め、その精度評価を行う。照合用のデータセットは、血清Hp抗体、PG値のデータ、診療録から抜き出した項目に、新たな記号番号をふり、A) 記号番号、氏名、性、生年月日、(住所)、B) 記号番号、検査日、血清Hp抗体価、PG値、除菌歴、上部消化管内視鏡検査結果という2種類のデータを作成する。以上については、本学の倫理委員会の承認を受けて行うものである。

(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) 血清PG値によるA群診断精度向上：対象をHp未感染群（真A群）とHp感染群（偽A群）に分け、それぞれの性年齢、血清マーカーをみた。真A群（n = 167）では、年齢49.6、男/女101/66、PGI 64.0、PGII 11.1、PGI/II比6.0、Hp抗体価3未満/陰性高値=155/12であった。一方偽A群（n = 157）では、年齢66.3（p<.0001、p値は真A群との比較、以下同）、男女比118/39（p =0.005）、PGI 51.3（p <.0001）、PGII 10.7（p =0.07）、PGI/II比5.3（p <.0001）、Hp抗体価3未満/陰性高値=93/64（p<.0001）であった。この対象をもとに、真A群と偽A群の判別法を検討した。

(1) Logistic回帰により真A群と偽A群

を判別する式を作成した。判別式は、 $p = 1 / (1 + \exp(-S))$ とし、係数 S は、性・年齢・PGI・PGII を用いた場合、

$S = -3.7 + 0.084\text{age} - 0.88\text{sex} - 0.035\text{PGI} + 0.086\text{PGII}$ である。cut off を 0.5 とし、感度、特異度、正診率はそれぞれ 81.5%、76.6%、79.0%であった、

(2) *Hp* 抗体価と判別式の組み合わせ：*Hp* 抗体価で陰性高値（3 以上 10 未満）、または、判別式で陽性を偽 A 群とした場合、偽 A 群は感度 87.3%、特異 72.5%、正診率 79.6% で診断できた。

(3) *Hp* 抗体価と PG 値 (PGII, PGI/II 比) 判定の組み合わせ：*Hp* 抗体価が陰性高値、または、PG 値 (PGII \geq 12 または PGI/II 比 \leq 4.5) を偽 A 群と判定すると、偽 A 群は、感度 70.7%、特異度 59.3%、正診率 64.8% で診断できた。

2) 地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価：本学で測定した血清 *Hp* 抗体、PG 値のデータを診療録から抜き出し、新たな記号番号をふり、A) 記号番号、氏名、性、生年月日、(住所)、B) 記号番号、検査日、血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値、除菌歴、上部消化管内視鏡検査結果という 2 種類のデータを作成した。*Hp* 抗体、PG 値の結果のある例は 14,788 件であり、そこから、重複例、診断名不明例等を除外し、1 人 1 件のユニークデータとしたデータセット 8,448 件分を作成した。

この後は、広島県腫瘍登録担当課に資料利用対象者リスト (A) のデータ (氏名、性別、生年月日、住所) を提出し、地域がん登録データより胃がんに対する罹患日 (胃がん罹患歴) を追記してもらい、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ことで連結可能匿名化す

る。このデータと B) を結合し、検査値とその後 3-7 年間の胃がん罹患の有無の匿名化されたデータセットを作成する。なお、地域がん登録データは「予後情報提供申請書」を広島県担当課に提出、承認の後、提供を受け研究に利用する。そのうち愛知医科大学で集積の上、リスク分類に最適な基準値、分類の精度の検討を行う。

D. 考察

胃がんの主たる病因が *Hp* 感染であることが知られ、Uemura ら (N Engl J Med, 2001) の前向き観察研究でも、*Hp* 陰性例からは胃がん発生がなく、*Hp* 陽性者からのみ発生したことが報告された。*Hp* 未感染胃のがんはゼロではないが、Matsuo ら (*Helicobacter* 2011) によると胃がん全体の 0.66% と見做され、稀な疾患と考えられる。

成人における胃がん予防対策のシステム構築には胃がんリスク評価が重要であるが、血清 *Hp* 抗体と血清 PG 値を用いた胃がんリスク評価 (いわゆる ABC 分類) では、精度評価並びに基準値の再検討も必要である。

現在の ABC 分類でのまず一番の課題は、*Hp* 抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群に、*Hp* 未感染群 (真 A 群) だけでなく、*Hp* 既感染または現感染で胃がんリスクの高い「偽 A 群」が混在することがあげられる。その原因には、検体検査の感度の問題、*Hp* 除菌例・自然排菌例・PPI 使用例等の混在が考えられる。そのため、基準値の再検討も含めて、精度向上が必要である。

そこで本研究では、血清 PG 値による診断精度向上として、A 群における真 A 群と偽 A 群のより精度の高い鑑別法として、PG 値による判別関数を用いた精度向上を検討した。われわれの前研究 (Boda T, Ito M,

Yoshihara M, et al: *Helicobacter* 2014;19(1):1-8) では、血清学的鑑別法として、抗Hp抗体、PG値、Gastrin値を用いて判別式を作成した。その結果、性・年齢・Gastrin・PGI・PGIIをパラメータとした場合、偽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。ただし、この検討では、対象に用いた偽A群がESD対象の胃腫瘍であったため、この度の検討では、対象に非腫瘍を用い、例数を増やし、また、Gastrin値の測定があまり一般的でないため、判別式から外して検討を行った。その結果A群の中から偽A群を診断する感度、特異度、正診率は、(1)判別式単独で81.5%、76.6%、79.0%であり、(2)Hp抗体価陰性高値または判別式で陽性の組み合わせでは、87.3%、72.5%、79.6%、(3)Hp抗体価陰性高値または(PGII \geq 12 またはPGI/II比 \leq 4.5)を偽A群とした場合、70.7%、59.3%、64.8%であった。以上より判別式とHp抗体価を組み合わせることで、感度、正診率は改善した。ただし、今回も対象は病院受診例であるため、一般の健常者を対象にした場合の混入の程度を見るなど、今後もより多数例の分析が必要であると考えられた。

次に、地域がん登録とのデータリンクージュによるABC分類の精度評価についての検討を行った。本年度は、倫理委員会での承認を得、地域がん登録のデータにレコードリンクージュさせるための、血清Hp抗体、PG値のデータセットを作成した。今後、地域がん登録データとの照合の作業行程等の調整ができ次第、検討を進めていく予定である。

E. 結論

Hp抗体、血清PGで判定したA群の中か

らHp感染群である偽A群を判別するための方法として、判別関数、Hp抗体価陰性高値を用い、正診率を高めることができた。また、ABC分類の精度評価のための地域がん登録との照合については、倫理委員会の許可ならびにHp抗体、PG値データセットの作成について終了した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, Manabe N, Matsumoto H, Kusunoki H, Hata J, Yoshihara M, Sumii K, Akiyama T, Tanaka S, Shiotani A, Graham DY.: Time Trends in *Helicobacter pylori* Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan. *Helicobacter*. 2015; doi: 10.1111/hel.12193. [Epub ahead of print]
- 2) Quach DT, Hiyama T, Shimamoto F, Le QD, Ho LX, Vu NH, Yoshihara M, Uemura N.: Value of a new stick-type rapid urine test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the Vietnamese population. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(17):5087-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.5087.
- 3) Kitamura Y, Ito M, Matsuo T, Boda T, Oka S, Yoshihara M, Tanaka S, Chayama K.: Characteristic epithelium with low-grade atypia appears on the surface of gastric cancer after successful *Helicobacter pylori*