

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および  
中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 元嗣

平成28(2016)年 5月

## 目 次

I. 総括研究報告	
胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および 中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成 -----	1
加藤元嗣	
II. 分担研究報告	
1. 自治体が中学生のピロリ菌検査を実施する場合の手順と留意点 ---	9
菊地正悟	
2. 若年者除菌治療のための糞便DNAを用いた <i>Helicobacter pylori</i> クラリスロマイシン耐性関連遺伝子変異の検出と分離菌株の 薬剤耐性 -----	33
神谷 茂	
3. 中高生に対するピロリ菌検診と除菌治療：実施状況と方法に 関する自治体へのアンケート調査 -----	38
奥田真珠美	
4. 胃がんリスク分類の基準値の検討と評価に関する研究 -----	41
伊藤秀美・菊池正悟	
5. 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 -----	45
藤森研司	
6. 血清学的胃がんリスク分類の基準値の精度向上に係る検討 -----	49
吉原正治	
7. 若年者における尿中 <i>H.pylori</i> 抗体の精度に関する検討 -----	55
井上和彦	
8. 背景胃粘膜診断を組み込んだ効率的な胃がん検診と胃がん予防 アルゴリズム update —ガイドライン作成のための CQ 作成と エビデンス構築にむけて— -----	59
中島滋美	
9. 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 <i>Helicobacter pylori</i> 感染率調査と除菌治療の検討 -----	78
間部克裕	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	83
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	89

厚生労働省研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

総括研究報告書

胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および  
中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成

研究代表者 加藤 元嗣 北海道大学病院光学医療診療部 准教授

研究要旨

Hp 除菌による胃がん予防対策のシステム構築を行い、胃がん撲滅の実現化を推進する。胃がんリスク分類の基準値検討のため、検診と地域がん登録胃がん罹患データのレコード・リンケージを行う手続を進めた。X線造影画像による背景粘膜リスク評価の自動判定装置を開発した。中高生に対する test & treat を複数の自治体で実施し、中学生のピロリ菌検査の実施手順や留意点をまとめ指針を作成した。次世代への感染予防対策として、出産前の世帯全員への除菌治療の試策を行い、実施手順や留意点をまとめ指針を作成した。電子レセプトデータ(NDB)の利用で、除菌治療と胃がんの実態の解明が開始された。

研究分担者

菊地 正悟（愛知医科大学・教授）  
神谷 茂（杏林大学・教授）  
奥田真珠美（兵庫医科大学・准教授）  
伊藤 秀美（愛知がんセンター・室長）  
藤森 研司（東北大学・教授）  
吉原 正治（広島大学・教授）  
井上 和彦（川崎医科大学・准教授）  
中島 滋美（滋賀医科大学・非常勤講師）  
間部 克裕（国立病院機構函館病院・  
消化器科部長）

菌治療による胃がん予防対策のシステム構築を行い、我が国からの胃がん撲滅の実現化を推進することにある。Hp除菌が胃がん発生を抑制するが、除菌では完全に胃がんを予防することはできず、除菌後も胃がんリスクが持続する。そのため胃がん予防には、成人には一次予防のHp除菌治療と二次予防の胃がんスクリーニング検査を組みあわせることが重要である。未成年者対策では、中高生に対する test & treat と次世代への感染予防が重要である。2013年、Hp感染胃炎に除菌治療の保険適用拡大がなされ、医療機関での通常の診療の一環として、除菌治療を施行することが可能となった。

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

成人ではピロリ菌(Hp)抗体と pepsinogen(PG)値による胃がんリスク分類を入口とした、除菌と定期検査を組み

A. 研究目的

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)で、成人および中高生に対するピロリ菌(Hp)感染検査と除菌治療を組み込んだ胃がん予防対策の足がかりを作った。これらの成果を踏まえて、今回の目的はHp感染と除

合わせた胃がん予防システムの構築が必要である。各検診機関の Hp 抗体、PG 値のデータと地域がん登録データをレコードリンケージさせて、検査後 5 年間の胃がん罹患とのデータセットを作成し、最適カットオフ値の検討と精度評価を行う。**X 線像を用いた胃がんリスク分類の検討**

現行の胃 X 線検診に胃がん診断だけではなく、胃がんリスク評価の役割を加える。胃 X 線造影で Hp 感染は可能で、その普及には客観的な診断基準と自動診断法の開発が必須である。統計学的機械学習法を用いた自動診断ソフトは北大情報科学研究科で開発された。

**中高生を対象とした感染検査と除菌治療**

既感染小児対策として中高生に学校検尿に準じた形で Hp 検査を行うことが試験的に実施されている。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ために、尿検査の精度の確認と小児除菌のレジメその安全性についてデータ収集を行う。

**Hp 感染成人の除菌による小児への感染防止**

40 歳未満もしくは出産が予想される世帯の Hp 未検査の成人住民に、尿検査と陽性者の除菌を試験的に実施する。効果は除菌実施世帯出生児の 1 歳時便中抗原検査で確認する。

**胃がん予防効果の評価**

厚生労働省の匿名化電子レセプトを収集した National Database(NDB)を用いて、菌除菌治療、胃がんに対する医療行為を抽出して、全国の除菌数、医療行為別胃がん患者数を年次ごと明らかにする。

この成績を基に、除菌による胃がん抑制効果を評価する。

**B. 研究方法**

**胃がんリスク分類の基準値の検討と評価**

血清 Hp 抗体と PG 値の検査結果と地域がん登録データをレコードリンケージしたデータセットを作成する。データセットの形式は、血清 Hp 抗体と PG 値の検査結果と検査後 5 年間の胃がん罹患の有無である。検診の個人データに新たな番号をふり、A) 記号番号、氏名、住所、性、生年月日、検査日、B) 記号番号、血清 Hp 抗体価、PG 値と 2 種類のデータとする。A) データを地域がん登録とリンケージして、これと B) を照合してデータセットを作成する。データセットを用いて、胃がんリスク分類の最適な基準値と、胃がん罹患予測精度を計算する。

**画像を用いた胃がんリスク分類の検討**

血清 Hp 抗体、PG 値を測定と X 線造影検査を行った症例のデータを収集し、X 線造影の背景粘膜リスク評価に有用な客観的項目を明らかにする。血液検査によるリスク評価と除菌歴などの臨床情報と比較して、X 線造影検査のリスク分類の精度を求める。画像検査のリスク分類を自動判定可能な装置を開発して、実際の検診受診者の X 線造影フィルムを解析する。血液検査によるリスク評価と比較して、開発した装置の分類能を評価する。この成績を踏まえて、企業とタイアップして検診現場に導入する

**小児の感染防止策の実施に向けた具体案作成**

自治体（兵庫県篠山市と北海道福島町）と協力して 20-39 歳の成人もしくは、出産見込み世帯の成人に Hp 検査（尿中抗体）と陽性者の除菌を勧奨する。その後の出生児の 1 歳時に便中抗原検査を行って感染状況を把握し、他の地域や除菌しなかった世帯と比較する。この過程で、対象者の把握と具体的な勧奨方法に関する課題を抽出して検討・解決する。Hp 感染成人の除菌による小児への感染防止のガイドラインを完成させる。

#### 未成年者への除菌治療の具体策作成

協力の得られる医療機関等で、中学生を対象に尿素呼気試験、尿中抗体、便中抗原検査を行い、尿素呼気試験を基準とした尿および便検査の診断精度を評価して、適切な方法を検討する。小児除菌例のデータの分析、学会と共同して未成年者除菌の登録制度を作成して、中高生に適した除菌レジメとその安全性を検討する。自治体から保護者、本人への説明、容器の配布・回収、陽性者の医療機関への相談状況などの実際面の情報を入手し、中高生対策のマニュアルを作成する。企業とタイアップして除菌薬の未成年者の適用拡大を申請する。

#### 胃癌予防効果の評価

厚労省の NDB(認可済)を用いて、診療報酬請求情報の除菌治療、胃がんに対する内視鏡的治療、外科切除、化学療法の医療行為を指標として、それぞれの実数を H21 年から単年ごとに集計する。除菌の適応拡大前後の Hp 診療の実態を解明する。胃がん数の推移から除菌の胃がん予防効果の評価する。

(倫理面への配慮)

研究の遂行上個人データを使用する

場合、連結可能匿名化した後の記号番号だけがついたデータを研究に使用して個人が特定できる医療情報の流出を防ぐ。また、ホームページへの研究実施、その方法と拒否の機会を明記し、内容によっては書面による本人（未成年では保護者）の同意を得た上で、倫理委員会の承認を得て研究を進める。NDB はすでに匿名化されているが、さらに医療機関番号、保険者番号、個人識別用ハッシュ値、NDB 管理用通番の匿名化などで個人情報の保護に努める。

#### C. 研究結果

成人および中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成が目的であり、そのためのパイロット試験の実施、アンケート調査などからエビデンスの構築が行われた。

#### 胃がんリスク分類の基準値の検討と評

成人の胃がん予防には、除菌治療と画像検査による胃がんスクリーニングが重要である。血清 H. pylori(Hp)抗体と pepsinogen(PG)値による胃がんリスク分類を入り口として、除菌治療と定期的な胃がんスクリーニングを組み合わせた胃がん予防システムの構築が必要である。

胃がんリスク分類A群中のHp感染・既感染群(偽A群)が問題となっており、内視鏡検査所見から基準値を検討した。内視鏡所見を至適基準として、偽A群を減らすため、Hp抗体価、PG値で調整した。A群のうち、Hp未感染は170例(55.6%)で、136例(44.4%)は偽A群であった。Hp抗体価3~9.9をHp感染・既感染と判定することで、偽A群割合を8%に減らせた。

地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価については、高崎市・徳島県総合健診センター、広島大学、社会保険滋賀病院の検診部門で、2005 年以降に Hp 抗体検査と PG 検査を受けた人と地域がん登録データとの照合により、胃がん発生の把握を予定している。群馬、徳島、広島ではデータ管理元にデータ利用許可を申請中である。群馬では許可の目処が立っているが、他では様々な理由で許可が下りていないが、2016 年 1 月の「がん登録等の推進に関する法律」施行後は期待できる。一方、データ提供の際の対象者同意の問題があり、同意代替措置に罹る指針の検討から研究デザインの微調整が必要となる。

#### 画像を用いた胃がんリスク分類の検討

胃 X 線検査で胃がんリスク評価は可能であり、その普及には客観的な診断基準と自動診断法(CAD)の開発が必須である。新たなエビデンスをもとに胃 X 線検診に背景胃粘膜診断を組み込む胃がん予防アルゴリズムを見直した。胃 X 線検診で胃粘膜萎縮やひだ腫大を認めた人は 30.1%と 19.5%で、3 年後に有意に胃がん発症率が高かった。胃 X 線検査での慢性胃炎の有所見者を内視鏡検査に誘導するアルゴリズムでは、要精査と同等に医療に誘導するか翌年の内視鏡検診対象者にする。胃がんリスク検診のアルゴリズムでは、抗体価 3.0U/mL 未満の A1 群と 3.0-9.9U/mL の A2 群には X 線的に慢性胃炎所見のある偽 A 群が 5.3%と 69.2%含まれた。A 群の人には一度は画像検査が必要である。一方、自動診断法(CAD)の臨床応用が進んでいる。

#### 未成年者への除菌治療の具体策作成

既感染小児対策として中高生に学校検尿に準じて Hp 検査と除菌を行う施策を推進する。

中学・高校生へのピロリ菌検査と除菌治療の取り組みについて、全国の自治体 1,912 にアンケート調査を行った。962 件(50.3%)の返信による中間解析では、施行が 13 件(1.4%)、予定が 10 件(1.0%)であった。実施対象者は中学 2 年生が最多で、高校生の対象はなかった。

スクリーニング検査の精度および適切な除菌レジメンの検討を行った。一次検査は侵襲性が低い尿検査を用いる。中高生 745 例に尿中抗体検査と尿素呼気試験を同時測定した。感度 100%(44/44)、特異度 96.6%(677/701)、陽性反応適中度 64.7%(44/68)、陰性反応適中度 100%(677/677)であった。未成年者に対する除菌治療の RCT を行い、1 次除菌レジメと 2 次除菌レジメの除菌率は 60.5%(26/43)、98.3%(57/58)と有意に後者が高く副作用は両者で差が無かった。

中高生での耐性菌率が除菌に影響するので、糞便 DNA を材料として検討した。糞便 DNA を用いた CAM 耐性関連遺伝子変異の検出は、菌株 DNA を使った検出と比べて一致率は多少低いが、薬剤感受性試験と 75%の一致率を示した。分離菌株 51 株中 CAM 耐性菌は 16 株(31.4%)の保有率で、除菌の成否に大きく影響した。

北海道の 18 市町などの実績を踏まえ、中学生のピロリ菌検査の実施手順や留意点をまとめた。①関係機関を含めた実施体勢の整備：関係部署、医師会への説明と役割分担、予算化の目処②実施への詰

め：保護者・住民への周知、検査機関の選定、問合わせ対応体制の整備、③④⑤の実施方法の決定③1次検査：保護者への通知と容器の配布・収集④通知：検査結果の判定・通知⑤2次検査以後：2次検査の検査法と実施場所、陽性者の除菌と経過観察、副作用への対処（医療費・保険加入を含む）という手順となる。拒否の機会を与える必要がある（保護者への文書）。1次は尿中抗体検査、2次は便中抗原検査か尿素呼気試験で問題はない。検査の偽陰性対策として、症状あれば消化器科の受診の説明する。陽性者は除菌後もリストを作成して40歳前後で内視鏡を受ける必要がある。学会での討論で、経過観察に問題が多いことが浮き彫りになった。

小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成

現在のわが国での Hp 感染はほとんどが家族内感染であり、次世代への完全防止は家族内対策が重要である。世帯の第一子出産前に、世帯全員おピロリ菌を除菌することが基本である。北海道福島町、兵庫県篠山市でのパイロット試験の結果を踏まえて、自治体レベルでの対応策をまとめた。対象：これから出産が予定される高校生以上40歳未満の男女(検査済みの人は除く)、手順：1)対象者に本事業でピロリ菌の検査と除菌を行っている情報を流し検査を勧める。(自治体広報紙、自治体ホームページ、婚姻届時のチラシ、成人式案内でのチラシ、母子手帳交付時での案内など)。2)検査容器などは保健センターで説明の上、対象人数分を渡す。(尿検査容器、結果通知票、尿の採取・提出方法) 3)検体回収は月1-2回、保健セン

ターか自治体の出先で行う。4)結果は、除菌治療についての案内を含めて個人宛に郵送で通知する。

胃癌予防効果の評価

厚労省の匿名化電子レセプトを収集したNational Database(NDB)を用いて、ピロリ菌除菌、胃がんに対する治療行為を抽出して、これまで分からなかった全国の実数に近い除菌治療数、胃がん患者数、治療行為別患者数を明らかにして、Hp除菌による胃がん予防効果や胃がんに係る総医療費の低下を評価する道筋をつける。2013年10月のレセプト情報等の手今日に関する申出書(申出者：加藤元嗣)の承認済みで、短期的にはHp感染胃炎への保険適用拡大による除菌治療数の変化、除菌前に義務化された内視鏡検査による胃がん発見数の変化を評価する。

北海道の国民健康保険並びに後期高齢者医療制度の電子レセプトを平成21年度診療分から集積しているデータベースを活用して、北海道におけるピロリ菌除菌の状況をモニタリングした。平成25年2月の保険適応拡大を受け、尿素呼気試験の検査数並びに*H. pylori*除菌数は3倍程度の伸びを示している。またそれを手掛ける医療機関数も1.6倍になっている。一方で、胃・十二指腸内視鏡検査の総数は著変ない。一次除菌のレジユメは、保険適応拡大前後はパック製剤の使用が主流であったが、平成27年2月以降、新薬であるボノプラザンを使用するものに急速に移行していることが明らかとなった。

D. 考察

2013年2月からはHp感染胃炎に対して除菌治療の適用拡大がなされた。わが国



における胃癌予防対策が大きな転換期を迎えることになった。すなわち、これまでわが国の胃癌予防策の中心であった二次予防（早期発見・早期治療）から、一次予防（Hp 除菌）に大きく舵が切ることになった。また、長らく二次予防策として行われた X 線検診では胃癌死亡数の減少効果を示すことができず、その役割転換を考える時期にきている。これからのわが国における胃癌撲滅は、Hp 除菌による一次予防と画像スクリーニングによる二次予防を組み合わせた方法である Test, Treat, and Screening が基本となる。2014 年に WHO の下部機関である IARC が Hp 除菌による胃癌予防策を推奨した。Hp が胃癌の確かな発癌因子であるとした IARC レポートからちょうど 20 年目にあたる。胃癌の大部分が Hp の慢性感染が原因であり、除菌治療で胃癌発症を 3~4 割減らせるとした。患者数、Hp 検査・除菌の費用、医療対策の優先度など国内の事情に応じて、除菌による胃癌予防対策を検討するよう各国に求めた。そのような状況の下、胃癌大国であるわが国は IARC の勧告を受け、早急に Hp 除菌による一次予防を組み込んだ胃癌予防策を世界に先駆けて構築する必要がある。わが国では、若年者と高齢者を分けて対策をとることが重要である。また、Hp 感染の伝播は、現在では家族内感染が主である。従って、次世代への感染予防も非常に重要な対策である。今回の研究は胃癌撲滅に向けた現実的な政策を立てるために必要な研究である。

わが国の胃癌検診の対象者は、胃癌高リスク者と低リスク者が混在する。両者を分けて効率的な検診対策として、

血清 Hp 抗体と PG 値による胃癌リスク分類が行われているが、十分な標本数による精度評価はされていない。地域がん登録データの活用で、実現可能な最大のデータセットを作成して、リスク分類を再評価することで、胃癌対策の方向性を示すことができる。X 線造影による胃癌リスク分類は、血清検査の弱点を補う方法で、精度と実用性が確認できれば直ちに実地応用できる。また、自動解析の開発は、読影者不足の対策となる。わが国の Hp 株は病原性が強いこともあり、無症候性 Hp 感染者でも除菌が重要である。胃癌をはじめとした Hp 関連疾患の予防の上で、中高生への除菌治療は対策上きわめて重要である。この時期における除菌が医療費抑制に大きく貢献することもこれまでの研究で明らかである。小児への感染防止は、Hp 感染を防止される小児だけでなく、除菌を受けた成人の将来の胃癌リスクを軽減するもので、経済性は確認されている。実施に向けた具体的方法を詰めていく。これまで、胃癌患者数や胃癌に対する治療別数は不明であったが、保険局の世界に類をみない緻密な情報源である NDB を用いて、Hp 診療の実態が明らかとなり、年次推移の検討から胃癌予防の評価が初めて可能となる。以上の成果を基に、日本ヘリコバクター学会の新規ガイドラインおよび日本消化器病学会 *H. pylori* 診断治療委員会の報告が作成および改訂がなされる。

## E. 結論

わが国の胃癌死亡者を激減させるためには、IARC の勧告を受けて、早急に *H. pylori* 除菌による一次予防、胃癌サーベイ

ランスによる二次予防を組み合わせた胃  
癌予防策を軌道に乗せることが重要であ  
る。そのための胃がん予防対策のシステ  
ム作りは必須である。有効性の高い予防  
策として、特に若年者に対する一次予防  
の実現が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Mizushima T, Kato M, Iwanaga I, Sato F, Kubo K, Ehira N, Uebayashi M, Ono S, Nakagawa M, Mabe K, Shimizu Y, Sakamoto N. Technical difficulty according to location, and risk factors for perforation, in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors. *Surg Endosc.* 2015 29(1):133-9.
2. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2015;50(2):125-39.
3. Shimizu Y, Takahashi M, Mizushima T, Ono S, Mabe K, Ohnishi S, Kato M, Asaka M, Sakamoto N. Chromoendoscopy with iodine staining, as well as narrow-band imaging, is still useful and reliable for screening of early esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):193-4.
4. Fujishiro M, Higuchi K, Kato M, Kinoshita Y, Iwakiri R, Watanabe T, Takeuchi T, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K; PLANETARIUM Study Group. Long-term efficacy and safety of rabeprazole in patients taking low-dose aspirin with a history of peptic ulcers: a phase 2/3, randomized, parallel-group, multicenter, extension clinical trial. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56(3):228-39.
5. Ono S, Ono M, Nakagawa M, Shimizu Y, Kato M, Sakamoto N. Delayed bleeding and hemorrhage of mucosal defects after gastric endoscopic submucosal dissection on second-look endoscopy. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):561-7.
6. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Azuma T, Bazzoli F, Chan FK, Chen M, Chiba N, Chiba T, Vas Coelho LG, Di Mario F, Fock KM, Fukuda Y, Furuta T, Genta RM, Goh KL, Ito M, Katelaris PH, Kato M, Kawai T, Kim N, Kushima R, Mahachai V, Matsuhisa T, Mégraud F, Miwa H, Murakami K, O'Morain CA, Ruge M, Sato K, Shimoyama T, Shiotani A, Sugiyama T, Yagi K, Wu MS. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67.
7. Matsumoto M, Mabe K, Tsuda M, Ono M, Omori S, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Kudo T, Sakamoto N, Kato M. Multicenter study on hemorrhagic risk of heparin bridging therapy for perendoscopic thromboprophylaxis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Jul 28;15(1):89.
8. Matsushashi N, Kudo M, Yoshida N, Murakami K, Kato M, Sanuki T, Oshio A, Joh T, Higuchi K, Haruma K, Nakada K. Factors affecting response to proton pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: a multicenter prospective observational study. *J Gastroenterol.* 2015;50(12):1173-83.
9. Miyamoto S, Watanabe Y, Oikawa R, Ono S, Mabe K, Kudo T, Yamamoto H, Itoh F, Kato M, Sakamoto N. Analysis of *Helicobacter pylori* genotypes in clinical gastric wash samples. *Tumour Biol.* 2016 Jan 29.
10. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K, Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(3):177-94.
11. Matsumoto M, Kato M, Oba K, Abiko S, Tsuda M, Miyamoto S, Mizushima T, Ono

- M, Omori S, Takahashi M, Ono S, Mabe K, Nakagawa M, Nakagawa S, Kudo T, Shimizu Y, Sakamoto N. Multicenter randomized controlled study to assess the effect of prophylactic clipping on post-polypectomy delayed bleeding. *Dig Endosc.* 2016 Mar 28.
12. 加藤元嗣, 小野尚子, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕. *Helicobacter pylori* 除菌後胃がんの特徴とフォローアップのポイント. *Helicobacter Research* 19(2):118-22, 2015
  13. 加藤元嗣. 低用量アスピリンによる胃粘膜傷害発生のメカニズム. *クリニシアン* 62(3):295-300,2015
  14. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 宮本秀一, 水島 健, 津田桃子, 大野正芳, 大森沙織, 高橋正和, 清水勇一, 坂本直哉 中川 学, 中川宗一. どこまで行う *Helicobacter pylori* 除菌療法. *診断と治療* 103(2):199-202, 2015
  15. 加藤元嗣. 機能性ディスペプシアの治療. *医学のあゆみ* 252(6):739-44,2015
  16. 加藤元嗣, 小野尚子 間部克裕 宮本秀一, 水島 健, 大野正芳, 大森沙織, 津田桃子, 高橋正和, 清水勇一, 坂本直哉. 機能性ディスペプシアの薬物治療—酸分泌抑制薬と運動改善薬の効果. *臨床消化器内科* 30(2):228-34,2015
  17. 加藤元嗣. 内視鏡診断による胃がんリスク評価—胃がん予防対策を含めて. *Gastro-Health Now* 第35号 2015.4.1
  18. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡ガイドラインと今後の展開. *消化管の臨床* 20,3-8,2014
  19. 加藤元嗣. 検診および *H. pylori* 除菌治療で胃癌を撲滅することは可能か? *消化器の臨床* 18(2),137-143,2015
  20. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 清水勇一, 坂本直哉. *H. pylori* 陰性胃癌. *日本臨床* 73(7),1215-1220,2015
  21. 加藤元嗣. Kyoto Global Consensus Meeting on *H.pylori* Gastritis からの報告. *Asahi Medical* 2015 July: 30-31,2015
  22. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 清水勇一, 坂本直哉. ボノプラザンに想定されるリスクと慎重投与すべき患者. *Progress in Medicine* 35(8):1317-1321, 2015
  23. 加藤元嗣, 小野尚子, 中川 学, 中川宗一, 安孫子怜史, 宮本秀一, 水島 健, 津田桃子, 大野正芳, 大西俊介, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕. 胃炎の内視鏡診断 通常光観察. *胃と腸* 51(1):42-51,2015

#### 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（がん対策推進総合研究事業）  
分担研究報告書

自治体が中学生のピロリ菌検査を実施する場合の手順と留意点

菊地正悟 愛知医科大学・医学部・教授

**研究要旨** 中学生を対象とした *Helicobacter pylori*（ピロリ）菌の感染検査と陽性者の除菌について、事業の質が保たれることを目的として、実施に至る過程の手順と留意点をまとめた。この事業は高い受診率が期待でき、胃がん予防効果の大きい早期の除菌に繋がる。決めるべきことは、どこ（誰）が何を担当するか、連絡体制、事業内容・意義の各担当者への周知方法、保護者への周知・連絡方法、1次検査の方法と検体の収集方法、結果の通知方法と内容、2次検査の実施方法と負担をどうするか、除菌をどこに委託するか、陽性者の除菌状況や、将来胃の検査が必要か経過観察する必要があるが、それをどのように行うかなど、多くの内容がある。本報告の内容について、更に意見を集約して、より実用的なものにしていく計画である。

#### A. 研究目的

別の分担報告にあるように、中学生を対象とした *Helicobacter pylori*（ピロリ）菌の感染検査と陽性者の除菌が多くの自治体で実施されつつある。協力して研究を行ってきた自治体では、この事業を全国に先駆けて学校を通じて検体を収集する方法で行った。この実施に至る過程の手順と留意点を示すことで、実施に要する自治体の負担を軽減するとともに、事業の質が保たれるようにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

平成 22 年度から兵庫県篠山市と協力して、小児のピロリ菌感染実態調査を行ってきた。窓口になった部署と研究者の間で、この結果をどのように生かすかについて議論がされ、中学生のピロリ菌検査を行って陽性の生徒に除菌を勧めることで、将来の胃がん予防、また次世代以降への感染防止による胃がん予防を行う案が固まった。平

成 24 年 6 月にこの案が教育長の提案され、市として実施することが決まった。これ以後の市の会議に同席して得た情報に加え、市の担当者からの聞き取りによって得た情報をまとめた。また、学会発表での議論などで、他の自治体の情報も収集した。

#### （倫理面への配慮）

本研究では個人データを用いることはなかった。対象生徒の個人情報をどのように管理し、またどのように生かすかについての議論が市の検討会で行われたが、その中では倫理面に配慮する形で議論に加わった。

#### C. 研究結果

中学生のピロリ菌検査マニュアル(案)として以下の内容をまとめた。

#### 【前文】

本マニュアルは、自治体が地元の医療機関と協力して、中学生のピロリ菌検査

を実施する場合の手順や留意点を示したものである。中学生が通う学校を通して検体の収集を行う場合を中心に作成した。

これから、同事業を実施する場合に、参考にしていただければ幸いである。実際に使用された文書を付してあるので、こちらも参考にしていただきたい。特に重要なのは、1次検査で陽性とされた生徒に、どのような形で2次検査や治療を行うかという点と、除菌に伴って副反応（副作用）が起きた場合の医療費を含めた対処である。

#### 【中学生を対象に検査と除菌を行う理由】

##### ＜ピロリ菌の感染時期＞

ピロリ菌の感染は、5歳までの小児期に起こることがほとんどで、それ以後の感染はきわめて稀である。中学生以降であれば、除菌をした後で再感染する可能性もきわめて低い。

##### ＜検査の精度＞

便中抗原検査では年齢による影響がない。しかし、ピロリ菌に対して産生される抗体を測定する尿中抗体検査では、体が抗体を産生できるかが結果に影響する。中学生以降ではこの問題はほとんどない。5歳までという感染時期から7-10年経過しているので、感染直後で抗体が未産生という問題もない。

また、壮年期以降では、ピロリ菌による胃炎が続いて胃粘膜が萎縮してピロリ菌が自然に消失することがある。この場合も胃がんのリスクが高いことが成人の検査で問題になっている。中学生での検査では菌の自然消失による胃がん高リスク者の見逃しという問題はない。

＜早期除菌ほど胃がん予防効果が大きい＞

スナネズミでは除菌の時期が早いほど、その後の胃がん発生が強く抑制されたことが示されている（Nozaki K et al. *Cancer Sci.* 94: 235-239, 2003.）。ヒトに関しては、スキルスや他の未分化がんが80%を占める20-39歳の若年胃がんでもピロリ菌の影響が大きい（Kikuchi S et al. *Cancer* 75:2789-93, 1995）。感染者は未感染者に比べて30-50倍胃がんリスクが高い。この大きなリスクの違いは、臨床がんに至るまでのピロリ菌の発がん作用の総計である。一方で成人での除菌で胃がんのリスクは低下して0.3-0.5倍となる。ピロリ菌は、5歳以下の感染から成人での除菌の時期（大半が60歳以降）までの持続感染で、未感染者に比べて10-25倍胃がんリスクが高くなるという発がん作用をおよぼしていることになる。

このように、ヒトでの知見もスナネズミでの結果と一貫するもので、感染後早い時期に除菌するほど胃発がんの抑制効果は大きい。中学生の時期に検査を、早めに除菌を行うべきである。しかし、除菌の安全性がより重要である。対象者の成長の状況、既往、体調などに十分留意して除菌の時期を決めるべきである。

除菌のもう一つの効果として、児への感染を防げることがある。わが国のピロリ菌感染はほとんどが家族内感染（主に、母子、次いで父子など）なので、中学生の時期の除菌は、次世代への感染防止にも有効である。

##### ＜中学生では対象者が把握しやすい＞

義務教育の年齢であり、自治体が対象を把握することが容易である。中学卒業以降の年齢だと、自治体外へ通勤・通学で移動することも多く、把握が困難である。

### <高い受診率が期待できる>

受診率に関しては、成人のがん検診が40%に満たないのに比べ、小児期の予防接種や学校での健診は100%に近い受診率を示すことが多い。学校を通じての収集では95%程度の高い受診率が得られている。

100%近い受診率が期待できる方法を探ることで、対策が行われた世代のがん年齢に達しても、全員を対象とする現在行われている胃がん検診のような対策は必要がなくなる。若年で除菌治療を受けた場合の将来の胃がんリスクを把握して、それに応じた対策が必要になるだけである。受診率が高い方法を探ることで、将来のがん対策の経費の大幅な削減が可能となる。

### 【担当者、担当部署】

事業を行うのあたって、実施に携わる人や組織と担当事項を決めることが第1段階である。関連部署としては次のようなところがある。それぞれの部署の担当内容を明確にし、連絡体制についても決めておくことが必要である。

自治体内部では、

- ・学校健診担当部門（教育委員会内の部署など）
- ・健康対策部門（健康課、保健センター、衛生部など）

学校関係では、

- ・中学校長会
- ・養護教諭の連絡会議
- ・学校医

医師会では

- ・公衆衛生担当理事など

学校を通じて実施する場合は、学校健診を担当する部署が、各学校との連絡調整にあたる必要がある。保護者からの問い合わせ

せや説明については、保健センターなど健康対策を行っていて保健師や（非常勤を含め）医師などの専門職がいる部署でないと実際困難である。保健センターと医師会（担当理事など）で保護者へ説明や対応について協力関係を予め作っておくことが望ましい。理想的には、まず中学校（相当の教育機関）の長、各校の養護教諭などへの説明の場を設けるべきである。保護者への説明については、説明会を行うことが望ましい。多数の出席が望めない場合は、わかりやすい文書の配布に替えるか、説明会と併用する。各学校の校医への周知も不可欠である。

並行して、予算の確保が必要であるが、予算申請の時期や計画の進み具合から、適当なタイミングで申請する。

### 【計画の策定と実施】（添付1フロー図）

#### <保護者への説明内容>

保護者への説明内容を具体的に決める必要がある。法定健診ではない段階での実施では、検査することについて拒否の機会を設けることが望ましい。方法として、ピロリ検査のためだけの検体収集の場合には検体の不提出で拒否できるが、一般尿検査の検体を用いる場合には、自治体の担当部署に検査を希望しない旨の連絡をもらう必要がある。

\*保護者に同意書の記載を求める方法もあるが、自治体が施策として実施すること、侵襲のない（痛みや危険を伴わない）方法が採られることから、拒否の機会を設けることで可と考える。なお、自治体の施策でなく研究目的での実施の場合には、研究者が関係することに関して倫理委員会の承認と保護者に同意書の記載を求める必要がある。（添付2保護者宛文書、添付3ピロリ菌

Q&A)

#### <保護者への通知方法>

郵送か学校での配布か決める。中学生が対象の場合、学校配布だと渡し忘れや、故意の破棄で保護者に届かないことがある。多少経費はかかるが、郵送が望ましい。

#### <検体の収集方法>

学校を通じて収集するか、医療機関などを通じて収集するかを決める。医療機関を通じての収集では高い検査参加率は得られないが、学校での収集では高い検査受診率が得られるため、学校での収集が望ましい。

#### <1次検査の方法>

侵襲のない方法には、尿中抗体検査と便中抗原検査がある。学校健診で検尿が行われていることや、尿の方が扱いやすく提出率が高いことから尿中抗体検査が採用されることが多い。尿検査では、目視で判定するイムノクロマト法と検査機関で検査するELISA法があるが、イムノクロマト法は視覚で判定するため、判定者によるばらつきが出るため精度管理が難しい。精度管理の面からはELISAの方が望ましい。

#### <1次検査の委託先>

委託契約をすることが必要である。収集を学校で行う場合は、学校健診の依頼先と同様の形で検査機関に委託することになる。医療機関で収集を行う場合も、精度管理の面から同一の検査機関に委託する形をとることが望ましい。

#### <結果の判定方法>

判定の基準値は、偽陰性（見逃し）を減らすために、能書の基準値よりやや低めにとることが望ましく、実際には2次検査の費用などを勘案して決める必要がある。

#### <結果の通知>

生徒同士が結果を見せ合うことや、渡されないままになることを避けるため、結果の通知は保護者宛に直接郵送で実施することが望ましい。この場合の通知の内容も、陽性、陰性それぞれについて、保護者への説明文書の内容を予め決めておく必要がある。（添付4 陰性1次検査結果、添付5 陽性1次検査結果）

### [2次検査と除菌]

#### <2次検査の方法と実施方法、費用負担>

わが国の中学生の尿検査陽性率は5%以下という報告が多く、10%を越えることは少ない。尿が1次検査である場合、2次検査として尿素呼気試験（事情によっては便中抗原検査）を実施すべきである。2次検査をどこで行うか、また1件あたりの費用はいくらにするかを決める必要がある。医師会加入の医療機関の中から依頼先を決める場合と、専門の医療機関に委託する場合がある。自治体の費用で実施するのか、個人負担かなど費用負担も予め決めておく必要がある。なお、陽性の例が多くないので、専門性の高い医療機関や、医師会の中でも検査に精通したところに集中して委託する方が、事務量などからも望ましい。委託金額もそれほど大きくないので、集中することに異論が出る可能性は高くない。（添付6 医師会精検実施確認書、添付7\_2次検査実施要領、添付8\_2次検査実施医療機関一覧表）

#### <2次検査で陽性とされた生徒の扱い>

ピロリ菌治療を手がける専門の医療機関で時期をみて除菌を行うことが望ましい。ペニシリン・アレルギーなど何らか

の事情・理由で除菌を行わない場合には、これまでのピロリ菌感染者とほぼ同じ生涯胃がんリスクがある。

#### <除菌の必要性>

腹痛などの腹部症状がある場合は早めに除菌が必要であり、状況によって内視鏡検査が必要である。ピロリ菌は鉄欠乏性貧血の原因になることが知られているので、鉄欠乏性貧血がある場合も早めの除菌が必要である。中学生の鉄欠乏性貧血はピロリ菌が関係していることが多い。

無症状の場合でも、胃がんの予防を図るために除菌する必要がある。直接的な根拠となる研究成果はないが、動物実験やこれまでの研究成果を合わせると、胃がん予防の面からは除菌は早い方が効果は大きい。また、将来の児への家族内感染を防ぐためには、遅くとも児ができる前（実際には女性では妊娠前、男性では児の出生前）に除菌が完了していることが望ましい。

#### <除菌治療>]

除菌は小児でも成人でも、3剤すなわちプロトン・ポンプ阻害剤（以下PPI）、アモキシシリン（ペニシリンの一種）に加え、クラリスロマイシンもしくはメトロニダゾールを1週間服用する。クラリスロマイシンは耐性菌が多いため70%前後の成功率であるが、メトロニダゾールでは95%前後の成功率である。除菌が成功したかどうかは、3剤1週間の服薬終了後4週以降に尿素呼吸試験か便中抗原検査で確認する。血清や尿中の抗体検査は除菌成功後も長期間高値が続くので、除菌判定には用いない。

\*健康保険ではクラリスロマイシンを含む3剤でまず行い、不成功の場合にメトロニダゾールを含む3剤で治療する。しかし、自治体の負担で除菌を行う場合は、保険外

診療なのでどちらを先に行ってもよい。中学生や高校生で除菌を行う場合、無症状では内視鏡検査を行わないことが多いのでこの場合も保険外診療となる。培養用の胃液を採取することで薬剤耐性（特にクラリスロマイシン耐性）は検査可能であるが、検体採取に苦痛が伴うことや培養のコストがかかる。

#### <除菌の安全性>

中学生は小児とされるので、現時点での除菌薬としてPPI、抗菌薬の使用は厳密には健康（医療）保険で認められていない。海外では、安全性が確認され、除菌薬として保険適用となっているので、わが国でも保険適用を関係学会が働きかけているところである。

これまで最も重篤な除菌の副作用はペニシリン・アレルギーによるとされている。除菌治療にあたっては、ペニシリン・アレルギーについてよく聞いた上で薬剤を選ぶ必要がある。わが国の小児消化器疾患を治療している専門医などに対して行ったアンケート調査では、これまで約600例の除菌で大きな副作用の事例はない。

#### <除菌の費用負担>

除菌の費用負担について、不成功の場合の2次除菌以降の費用、除菌の副作用に対する治療の費用を含めて決めておく必要がある。内視鏡を行わない場合は健康保険の対象外なので、10割の費用が発生する。自治体か対象者が負担する必要がある。副作用の治療費に関しては、医療機関が加入する医療事故に対する保険を上手に利用する方法があるが、保険契約の対象に含まれるか確認が必要である。会社によって補償範囲は異なる。自治体と委託を受けて除菌を行う医療機関の事前の十分な打ち



合わせが必要である。

### [対象者の経過観察]

#### <除菌成功例の経過観察>

除菌に成功した場合は、将来のピロリ菌が関連する胃がんに罹る確率は低くなるが、初めから感染していなかった人に比べると胃がんのリスクは高い。このリスクについては未だデータがないので、除菌成功者が30・40歳前後になる頃に一部の対象に内視鏡検査を行い、将来の胃がんリスクを明らかにする必要がある。そしてこの結果に基づいて除菌成功者の管理（定期的な内視鏡検査を行うかなど）を決める必要がある。除菌や検査を実施した自治体は、検査結果を長期間保存し、健康対策の担当者に引き継いでいく必要がある。

#### <除菌しない／除菌不成功例の経過観察>

除菌しない、あるいは不成功のままの場合には感染者の10・20%が胃がんに罹る。本人に、将来の胃がんリスクと、また児へ感染するリスクを十分説明する必要がある。また、40歳以降での定期的な内視鏡などによる検査を勧めることも胃がん死を防ぐ上で必要である。

#### <偽陰性対策>

どの検査法を用いても、偽陰性（ピロリ菌陽性なのに見逃されること）が5%前後出てしまう。また、ピロリ菌がいなくても胃の病気になることはある。このために、症状がある場合はピロリ菌検査が陰性でも内視鏡などの検査が必要であることを周知しておく必要がある。陰性の場合、比較的若いうち（20歳など）にもう一度検査を行うことで、偽陰性の影響は小さくなる。この

ような対応も必要である。

### E. 結論

自治体が胃がん等の予防を目的に実施する中学生でのピロリ菌検査について、手順と留意点を示した。これまで情報を集めたところ以外からの意見も参考にして、この事業の質を確保でき、新たに導入する自治体の情報収集の負担を軽減できるより実用的なものにしていく計画である。

#### 1. 論文発表

（英文）

1) Umesawa M, Iso H, Fujino Y, Kikuchi S, Tamakoshi A. Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study. *J Epidemiol.* 26(2): 92-7, 2016.

2) Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group. *Helicobacter Pylori* Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study within the JACC Study. *J Atheroscler Thromb.* 22(11): 1207-13, 2015.

（和文）

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.* 17:21-4, 2015.

2) 菊地正悟. わが国の *Helicobacter pylori* 感染率の推移とその影響. *Helicobacter Res.* 19(10); 439-44, 2015.

## 2. 学会発表

なし

1) 菊地 正悟、林 櫻松、加藤 元嗣. 日本での中学高校生のピロリ菌感染検査と除菌による胃がん予防. 第 74 回日本癌学会学術総会、名古屋 2015.10.9.プログラム p203, 2015.

2) 菊地正悟、奥田真珠美. 兵庫県篠山市が実施した中学生を対象としたピロリ菌検査－実施に至る経過. 岡山 2015.11.29. (一般社団法人日本学校保健学会第 62 回学術大会講演集) 学校保健研究. 57(supple): 188, 2015.

3) 奥田真珠美、菊地正悟. 兵庫県篠山市が実施した中学生を対象としたピロリ菌検査－受信状況と課題. 岡山 2015.11.29. (一般社団法人日本学校保健学会第 62 回学術大会講演集) 学校保健研究. 57(supple): 189, 2015.

4) 菊地正悟、奥田真珠美、林櫻松、荒井健介、間部克裕、加藤元嗣. 行政が実施した尿による中学生の *Helicobacter pylori* 検査 (パネルディスカッション 1 若年者の感染対策). 第 21 回日本ヘリコバクター学会学術総会 2015.6.26.プログラム/抄録集 p64, 2015.

5) 菊地正悟、林櫻松. わが国のピロリ菌感染の実態と胃がん対策. 第 74 回日本公衆衛生学会、長崎 2015.11.5.日本公衆衛生雑誌. 62;(10)特別付録 (総会抄録集):268, 2015.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 1. 特許取得

なし

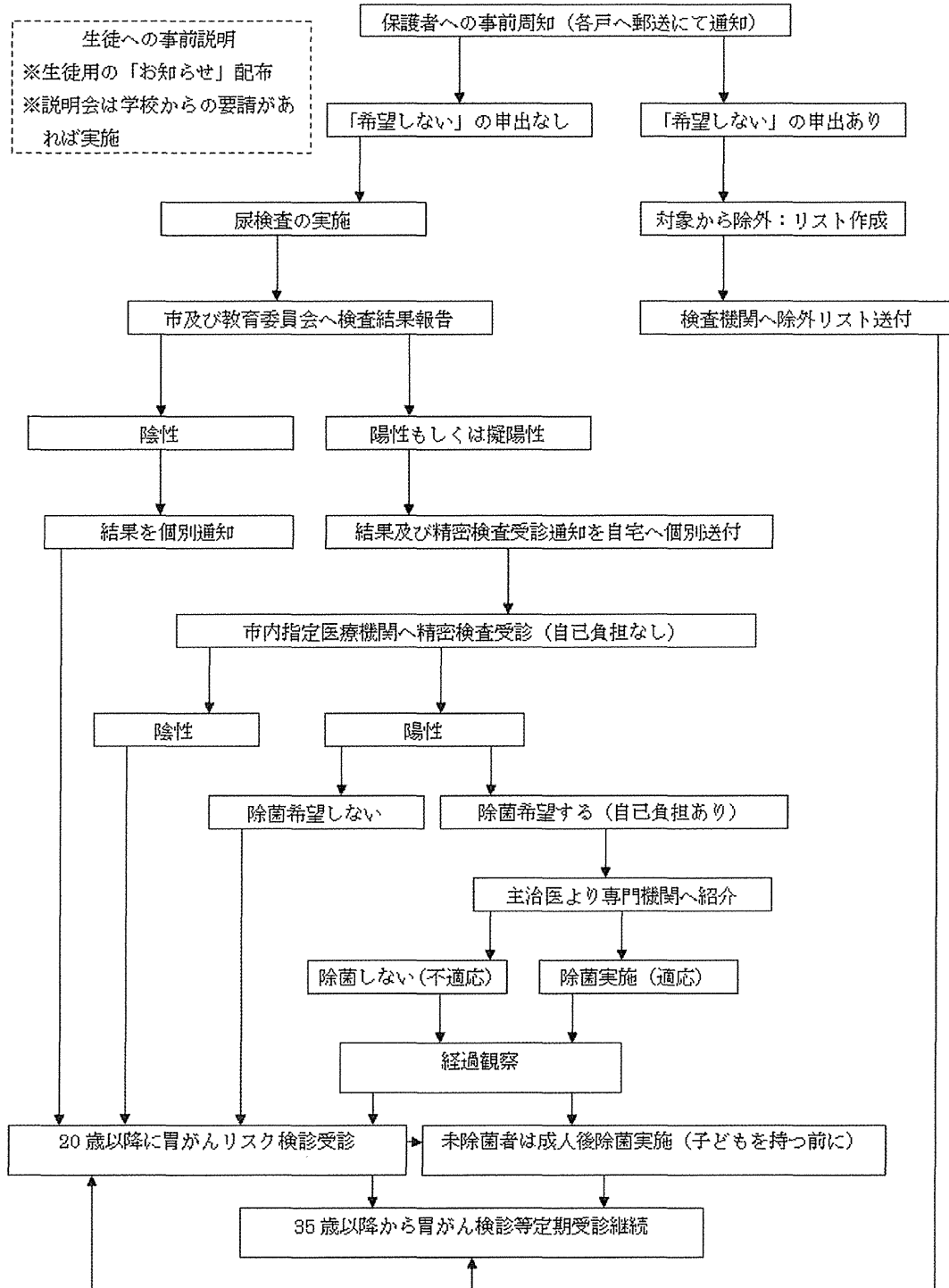
### 2. 実用新案登録

なし

### 3.その他

(添付1)

### 〇〇市中学生ピロリ菌検診 フロー図



(添付 2)

平成〇〇年〇〇月〇〇日

保 護 者 様

〇 〇 市 長 〇〇 〇〇

〇〇市教育長 〇〇 〇〇

### 平成〇〇年度〇〇市中学生ピロリ菌検診の実施について（ご案内）

〇〇の候、保護者の皆様におかれましてはますますご健勝のことと存じます。

平素は、〇〇市行政及び教育にご理解、ご協力を賜っておりますこと、厚くお礼申し上げます。

本市は胃がんの死亡数も県平均に比べて多く、より早い段階での予防を重要な対策として取り組むことが必要となってきました。

そこで、〇〇市独自の胃がん予防対策として、本年度より、市内の中学1年生全員を対象に、ピロリ菌の感染の有無を調べる検査（尿検査）を実施いたします。

実施の詳細については別紙に詳しく掲載しておりますので、必ず熟読くださいますようお願い申し上げます。

なお、検査を希望しない場合は、期日までに健康課までご連絡ください。検査対象から除外させていただきます。

本検診内容やピロリ菌等についてのご質問やご相談も、健康課で承っておりますので、不明の点はお手数ですが、電話等にてお問い合わせください。

## 〇〇市中学生ピロリ菌検査実施について

平成〇〇年度より、下記の要領で中学生に対しピロリ菌感染の有無を確認する検診を  
〇〇月頃の学校尿検査で実施します。

胃がんの原因のほとんどが、ピロリ菌感染であることがわかっていますが、〇〇市では胃がんの死亡率が高いにもかかわらず、胃がん検診の受診率は13%前後と低率で推移しています。

また、近年のピロリ菌の感染は、多くが乳幼児期に親から子へと家族間で感染が成立し、その後、持続感染することで、慢性胃炎から萎縮性胃炎、胃がんへと進展するということがわかっています。

このため、感染が成立しており、かつ萎縮性胃炎のない若年期（12～15歳頃）に感染の有無を確認し、適切な時期に除菌治療へつなげていくことが望ましいと考えられています。

〇〇市では、この度、市独自で中学生にピロリ菌検診を行い、将来に向けて中学生本人の胃がんを予防するだけでなく、その子が成人し、親になったときに、子への感染を防止するというより広い意味での感染予防や健康意識の向上もめざします。

#### 【お問い合わせ・連絡先】

メールでのお問い合わせはこちら↓

〇〇市保健福祉部健康課 担当：〇〇〇〇・〇〇〇〇

TEL 〇〇〇-〇〇〇〇 Fax 〇〇〇〇-〇〇〇〇

Email: 〇〇〇〇@〇〇〇〇〇

※メール・FAXの場合は、お名前・電話番号・住所・問い合わせ内容を必ず明記してください。