

Table 2: Number of *Enterococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus* and SFB in mucosa of jejunum and ileum of rats treated with indomethacin, rebamipide and ampicillin

Animal Group (number)	Number of bacterial DNA (Log number/g mucosa)			
	Jejunum: proximal	Jejunum: mid	Jejunum: distal	Ileum
Normal (6)				
<i>Enterococcaceae</i>	3.7 ± 0.2 (6)	2.8 ± 0.06 (6)	3.8 ± 0.03 (6)	4.2 ± 0.13 (6)
<i>Enterobacteriaceae</i>	7.12 ± 0.01 (5)	5.74 ± 0.04 (6)	6.62 ± 0.06 (5)	6.65 ± 0.09 (6)
<i>Lactobacillus</i> sp.	4.07 ± 0.08 (6)	4.67 ± 0.12 (5)	7.73 ± 0.05 (6)	7.87 ± 0.03 (6)
SFB	2.59 ± 0.11 (5)	3.14 ± 0.23 (6)	6.15 ± 0.18 (6)	6.55 ± 0.13 (6)
Control (10)				
<i>Enterococcaceae</i>	3.9 ± 0.08 (10)	4.0 ± 0.17 (10)**	4.2 ± 0.04 (10)*	4.2 ± 0.10 (10)
<i>Enterobacteriaceae</i>	7.13 ± 0.02 (8)	6.79 ± 0.13 (10)**	6.81 ± 0.22 (10)	6.46 ± 0.15 (10)
<i>Lactobacillus</i> sp.	4.50 ± 0.20 (10)	4.98 ± 0.34 (9)	7.92 ± 0.06 (10)	7.89 ± 0.10 (10)
SFB	2.90 ± 0.13 (5)	ND (0)	4.94 ± 0.10 (10)**	6.00 ± 0.18 (10)
Rebamipide 30 mg/kg (10)				
<i>Enterococcaceae</i>	3.7 ± 0.09 (10)	3.4 ± 0.16 (10)#	4.3 ± 0.11 (8)	4.3 ± 0.07 (10)
<i>Enterobacteriaceae</i>	7.08 ± 0.03 (9)	6.35 ± 0.17 (9)*	6.84 ± 0.08 (10)	7.03 ± 0.08 (10)
<i>Lactobacillus</i> sp.	4.73 ± 0.26 (9)	5.17 ± 0.15 (10)	7.90 ± 0.10 (10)	7.88 ± 0.08 (10)
SFB	3.21 ± 0.25 (7)	3.32 ± 0.24 (3)	5.42 ± 0.14 (10)	6.32 ± 0.28 (10)
Rebamipide 100 mg/kg (10)				
<i>Enterococcaceae</i>	3.3 ± 0.08 (9)**	2.9 ± 0.11 (10)**	4.1 ± 0.12 (8)	4.4 ± 0.06 (10)
<i>Enterobacteriaceae</i>	6.99 ± 0.03 (9)**	5.92 ± 0.12 (9)**	6.82 ± 0.04 (10)	6.61 ± 0.31 (10)
<i>Lactobacillus</i> sp.	3.83 ± 0.14 (9)#	5.14 ± 0.16 (10)	8.12 ± 0.10 (10)	8.06 ± 0.04 (10)
SFB	2.56 ± 0.10 (7)	2.98 ± 0.35 (3)	5.27 ± 0.09 (10)	6.08 ± 0.40 (10)
Ampicillin 800 mg/kg (10)				
<i>Enterococcaceae</i>	3.2 ± 0.05 (9) ^{§§}	3.2 ± 0.11 (10) ^{§§}	3.8 ± 0.05 (10) ^{§§}	4.2 ± 0.03 (9)
<i>Enterobacteriaceae</i>	6.92 ± 0.01 (8) ^{§§}	5.86 ± 0.08 (10) ^{§§}	6.65 ± 0.04 (10)	7.10 ± 0.13 (10) [§]
<i>Lactobacillus</i> sp.	2.29 ± 0.16 (2)	1.92 (1)	3.82 ± 0.25 (10)	4.49 ± 0.45 (10) ^{§§}
SFB	3.11 ± 0.09 (10) ^{§§}	4.68 ± 0.10 (10)	7.57 ± 0.07 (9) ^{§§}	7.71 ± 0.04 (10)

Bacterial numbers in small intestinal mucosal samples were calculated by comparing the PCR kinetics of target genes in the sample with standard curves made by amplifying serial dilutions of a known quantity of amplicon. The data are expressed as the mean ± SEM from 10 rats except the Normal group as 6 rats. When the number of bacterial was below the detection limit, the data was handled as missing value. SFB, short fragmented bacteria; ND, not detected. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ Normal vs Control (0.5% CMC-treated). # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ Control vs Rebamipide groups. § $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$ Control vs Ampicillin.

significantly lower in control rats than that in normal rats.

In rebamipide treated rats (30 mg/kg, 100 mg/kg), the numbers of *Enterobacteriaceae* in the proximal (100 mg/kg, $p < 0.05$) and mid-jejunum were significantly lower (30 mg/kg, $p < 0.05$; 100 mg/kg, $p < 0.01$) than in control rats, indicating that rebamipide restored the numbers of *Enterobacteriaceae* increased by indomethacin to a similar level to normal rats. Similarly, the numbers of *Enterococcaceae* in proximal (Reb 100 mg/kg only) and mid-jejunum decreased to a similar level to normal rats. Although there was no significant difference in the number of SFB between rebamipide treated rats and normal rats, similar numbers ($10^{2.98-3.32}$ /g mucosa) of SFB were detected in the mid-jejunum of 3 out of 10 rats. In the proximal jejunum, treatment with higher concentrations (100 mg/kg) of rebamipide decreased the number of *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* and *Lactobacillus* spp. compared to control rats.

In ampicillin treated rats, the numbers of *Enterococcaceae* in all sites of jejunum were significantly lower than those of control rats. Similarly, lower numbers of *Enterobacteriaceae* were detected in proximal and mid-jejunum. It was also shown that ampicillin treatment decreased the number of *Lactobacillus* spp. In the proximal and distal jejunum. Detection rates of SFB in ampicillin-treated rats was very low (2/10 in proximal jejunum; 1/10 in mid-jejunum) compared with normal rats.

Upregulated or downregulated genes in the jejunal mucosa after indomethacin administration and treatment with rebamipide and ampicillin. To obtain further insight into the mechanisms of reduction of indomethacin-induced

intestinal mucosal injury by rebamipide, mRNA expression profiles of the the jejunal mucosa were compared between the experimental groups using rat RT2 profiler PCR arrays containing cytokine & chemokine-, oxidative stress-, and wound healing-related genes. As shown in Table 3, 14 genes were upregulated and 3 genes were downregulated more than 5-fold in indomethacin treated rats compared to normal rats. Quantitative real-time PCR revealed that the expression of TNF α and Duox2 were elevated by indomethacin to approximately 4- and 8-fold, respectively (Fig. 3). These elevated expression levels were significantly suppressed by ampicillin 800 mg/kg administration. TNF α expression was also significantly suppressed by rebamipide 100 mg/kg, and Duox2 expression was reduced by rebamipide in a dose-dependent manner.

Discussion

As reported previously, indomethacin induced multiple mucosal injuries including segmental ulceration in the small intestine in this study. By the analysis of small intestinal microbiota by aerobic and anaerobic cultures, it was demonstrated that indomethacin administration increased the numbers of intestinal bacteria particularly *Enterobacteriaceae* in the jejunum and ileum. In addition, by real-time PCR assay, we also detected increases in *Enterobacteriaceae/Enterococcaceae* and a decrease in SFB in the jejunal mucosa. Ampicillin treatment inhibited the injuries induced by indomethacin by regulating small intestinal microbiota as reported previously,^(22,23) suggesting that NSAID-induced

Table 3. Selected genes up-regulated more than 5 fold or less than 1/5 fold, comparing mid jejunum mucosa from the indomethacin-administered rat to that of normal, and effects of treatment with rebamipide 100 mg/kg

PCR Array	Gene ID	Gene or encoded protein	Fold change	Fold change by rebamipide
Cytokines & Chemokines	25296	Bmp4 bone morphogenetic protein 4	6.66	3.29 (0.49)
	361795	Ltb lymphotoxin beta (TNF superfamily, member 3)	8.23	10.35 (1.26)
	24835	TNFAI3	8.11	4.54 (0.56)
Oxidative stress	79107	Duox2 dual oxidase 2	6.27	1.60 (0.26)
	246245	Fmo2 flavin containing monooxygenase 2	0.19	0.36 (1.89)
	24599	Nos2 nitric oxide synthase 2, inducible	9.99	5.83 (0.58)
Wound healing	290905	Col4a1 collagen, type IV, alpha 1	5.35	1.24 (0.23)
	60379	Col5a3 collagen, type V, alpha 3	5.09	1.29 (0.25)
	29175	Ctsk cathepsin K	0.08	0.35 (4.38)
	25697	Ctsl1 cathepsin L1	6.39	1.09 (0.17)
	171551	Cxcl3 chemokine (C-X-C motif) ligand 3	7.46	1.29 (0.17)
	60665	Cxcl5 chemokine (C-X-C motif) ligand 5	6.65	1.02 (0.15)
	25313	Egf epidermal growth factor	0.17	0.22 (1.29)
	25584	F3 coagulation factor III (thromboplastin, tissue factor)	15.5	1.43 (0.09)
	25619	Plau plasminogen activator, urokinase	8.13	0.40 (0.05)
	24617	Serpine1 serpin peptidase inhibitor, clade E	27.98	1.62 (0.06)
	116510	Timp1 TIMP metalloproteinase inhibitor 1	8.47	0.56 (0.07)
64566	Wnt5a wingless-type MMTV integration site family, member 5A	0.22	0.28 (1.27)	

The mRNA expression profiles of mid jejunal mucosa were compared among the experimental groups using rat RT2 profiler PCR arrays containing cytokine & chemokine-, oxidative stress-, and wound healing-related 84 genes for each category. Up-regulated or down-regulated genes more than 5-fold change in indomethacin-administered rats were listed as compared with those of normal rats.

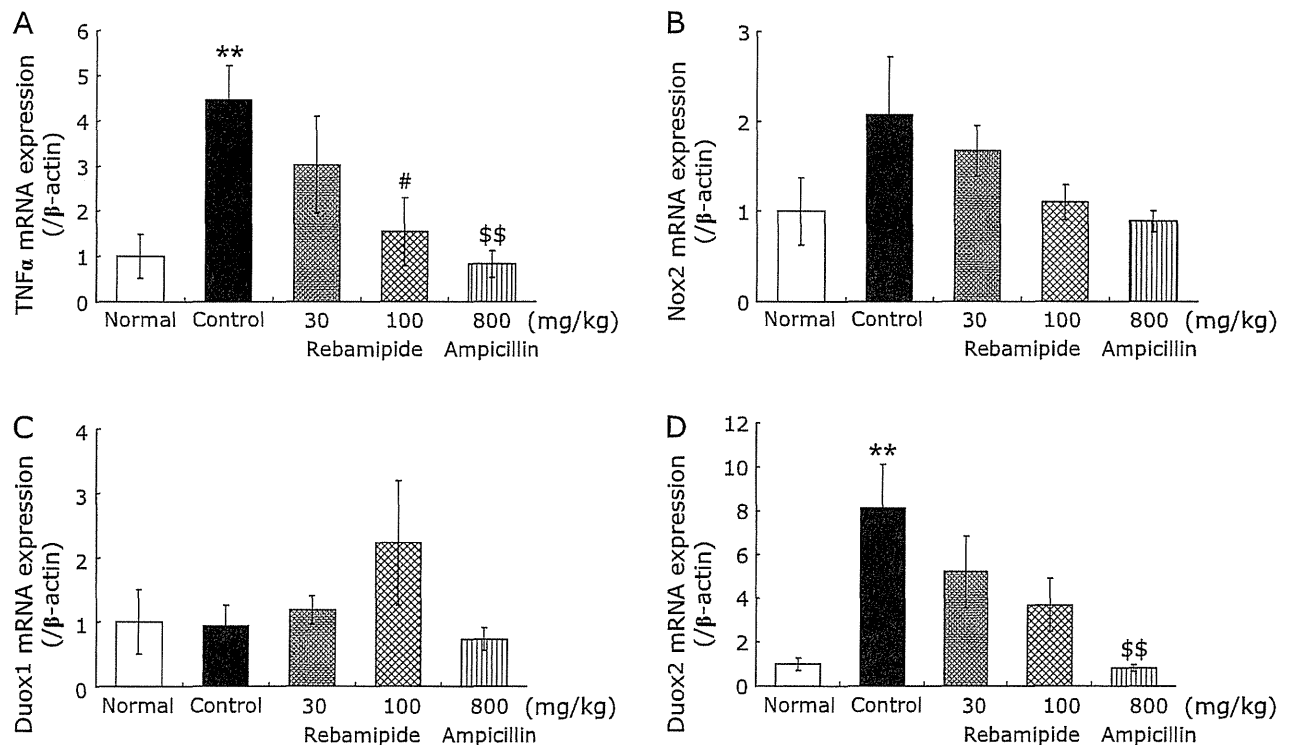


Fig. 3. Small intestinal mucosal expression of TNF α , iNOS, Duox1 and Duox2 after indomethacin administration and effects of rebamipide and ampicillin. (A) TNF α , (B) Nox2, (C) Duox1, (D) Duox2. ** $p < 0.01$ normal vs control by *t* test (two-tailed), # $p < 0.05$ rebamipide vs control by Dunnett test (two-tailed), \$\$ $p < 0.01$ ampicillin vs control by *t* test (two-tailed).

mucosal injury is closely associated with the changes of intestinal microbiota.

In the present study, rebamipide was shown to inhibit indomethacin-induced small intestinal mucosal injury, particularly jejunal ulcers as reported previously.^(23,24) Rebamipide treatment restored near-normal numbers of *Enterococcaceae* and *Enterobacteriaceae* in the jejunal mucosa. There have been many reports that intestinal microbiota contribute to the pathogenesis of NSAIDs-induced enteropathy.^(4,5,25-28) In some studies, increase in specific bacteria such as *E. faecalis*, *Clostridium*, *Bacteroides* and *E. coli* in intestinal mucosa were detected following NSAIDs administration.⁽²⁵⁻²⁷⁾ It was also reported that NSAIDs did not induce any intestinal mucosal injury in germ-free animals, clearly indicating the association of intestinal microbiota with NSAIDs-induced mucosal injury.

Recently, a study of terminal-restriction fragment length polymorphisms (T-RFLP) was performed for the evaluation of the changes in the microbiota in the ileum and cecum of indomethacin- and rebamipide-treated mice.⁽²⁹⁾ It was shown that rebamipide and indomethacin had no significant effects on the gut microbiota profiles in the ileum. However, the combination of rebamipide and indomethacin increased the orders *Bifidobacteriales* and *Lactobacillales*, the genera *Bacterioides* and *Prevotella* and the family *Clostridiaceae* in the ileum and cecum. In addition, it was also shown that the diversity of intestinal microbiota was significantly higher in the rats treated with both indomethacin and rebamipide than that in the mice treated with either indomethacin or rebamipide separately. The increase in *Clostridiaceae* was suggested to produce short-chain fatty acids such as butyrate, which are an energy source for gut epithelial cells and a potent anti-inflammatory factor. In a similar study to examine the effect of rebamipide on intestinal microbiota, Tanigawa *et al.*⁽³⁰⁾ reported that rebamipide increased the percentage of *Lactobacillales* and decreased the percentage of *Bacteroides* and *Clostridium* compared to those of indomethacin-treated controls using a mouse model. In these studies, the increase of *Lactobacillales* was commonly observed, but the different profiles of *Bacteroides* and *Clostridium* subcluster XIVa were observed by the treatment with rebamipide. Although the reason for the difference in the effect of rebamipide between these two studies is not determined, it seems to be due to the difference in the experimental protocols for the treatment by indomethacin and rebamipide. In the present study, quantification of the small intestinal bacteria was targeted on *Enterococcaceae*, *Lactobacillus* and *Enterobacteriaceae* by quantitative real-time PCR according to the results of small intestinal mucosal culture. The relative profile of small intestinal microbiota as indicated by Imaeda *et al.*⁽²⁹⁾ and Tanigawa *et al.*⁽³⁰⁾ was not clarified in this study, but we have shown that indomethacin treatment increased the numbers of both *Enterococcaceae* and *Enterobacteriaceae* and that the numbers of *Enterococcaceae* and *Enterobacteriaceae* were recovered to near-normal levels by rebamipide treatment. It is possible that the difference in the results concerning the change in small intestinal microbiota between these studies^(29,30) and ours may be due to the difference of analytical methodology and the animal species used. There have been previously no reports on the profile of small intestinal microbiota of rats, although Lacomber *et al.*⁽³¹⁾ reported that 24 prokaryotic phyla were identified in the rat proximal colon by metagenomic sequencing and assembly and that Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria and Verrucomicrobia were the dominant phyla in the control rat consistent with the mammalian gut microbiome.

SFB has been reported to have a significant effect on the intestinal immune response.^(32,33) SFB are Gram positive, spore-forming obligate anaerobes that have not yet been successfully cultured *in vitro*. They have been reported to promote the development of both intraepithelial lymphocytes and IgA-producing cells in the small intestine.⁽³²⁾ Recently, introduction of SFB into germ-free

mice was shown to reinstate the lamina propria Th17 cell compartment and production of autoantibodies relating with the occurrence of arthritis.⁽³³⁾ In the present study, the number of SFB in the small intestinal mucosa was quantitatively determined. SFB were not detected at all in mid-jejunum of indomethacin treated rats and the number of SFB in the distal jejunum was significantly lower than that of normal rats. The detection rate of SFB was increased by rebamipide treatment. Similarly, the detection rate of SFB was increased and the number of SFB was increased by ampicillin treatment compared to control rats treated with indomethacin. These results suggest the possible action of rebamipide to regulate the function of SFB in jejunum similar to ampicillin.

As previously reported, TNF α -mRNA expression levels were markedly elevated by indomethacin administration in the rat jejunal mucosa.⁽³⁴⁾ We also found that 4 genes related to oxidative stress, including Duox2 and Nox2-mRNA, were upregulated. Quantitative analysis of mRNA expression using the RT-PCR technique revealed that TNF α - and Duox2-mRNA expression levels were significantly increased. Duox2 is expressed throughout the digestive tract including the jejunum and ileum, and generates hydrogen peroxide.⁽³⁵⁾ These results suggest that the inflammatory response and oxidative stress play an important role in indomethacin-induced small intestinal mucosal injury. Rebamipide significantly suppressed the upregulation of TNF α -mRNA and showed a dose-dependent suppression of Duox2-mRNA. Recently, Tanigawa *et al.*⁽³⁰⁾ reported that rebamipide modulated small intestinal microbiota by upregulating the expression of α -defensin, which is an anti-microbial peptide, which prevented indomethacin-induced small intestinal injury in mice. We also found that rebamipide normalized the disturbance of rat small intestinal microbiota after indomethacin-induced small intestinal mucosal injury. Taken together, rebamipide may protect the small intestinal mucosa from indomethacin-induced injury by suppressing inflammation and oxidative stress, which is closely related to the normalization of small intestinal microbiota.

The possibility of development of a novel treatment for small intestinal mucosal injury has been reported by many investigators. The effect of probiotic treatment for patients with iron deficiency taking low-dose aspirin (100 mg/day) and omeprazole has been reported.⁽³⁶⁾ *L. casei* used for 3 months ($n = 13$) showed significant decreases in the number of mucosal breaks and capsule endoscopy score compared with the control group ($n = 12$). It was suggested that *L. casei* improved chronic inflammatory changes by inhibiting the expression of pro-inflammatory cytokines in the lamina propria mononuclear cells similar to what was previously postulated in the murine model.^(37,38) The effect of geranylgeranylacetone (GGA), a mucosal protectant, on both the mucus content and loxoprofen sodium-induced lesions in the rat small intestine has also been evaluated.⁽³⁹⁾ It was shown that the mucin content increased dose-dependently after a single oral administration of GGA. It was also demonstrated that GGA significantly prevented the increase in aerobic and anaerobic bacteria in the jejunal mucosa following administration of loxoprofen sodium, suggesting that GGA inhibited enterobacterial invasion of the mucosa as a result of the increase in the mucosal barrier. Pharmacologic inhibition of intestinal bacterial β -D-glucuronidase by a bacteria-specific small-molecule inhibitor was also reported to protect the small intestinal mucosa from diclofenac, another NSAID, inducing ulceration.⁽⁴⁰⁾

In this study, the inhibitory effect of rebamipide on indomethacin-induced small mucosal injury was demonstrated. The results obtained suggest that rebamipide regulates not only the small intestinal microbiota in particular decreasing the number of *Enterobacteriaceae* induced by indomethacin administration but also decreases the gene expression of TNF α and Duox2 upregulated by indomethacin treatment. In conclusion, rebamipide is possible prophylactic agent for NSAIDs-induced gastrointestinal mucosal injury.

Acknowledgments

This work was supported in part by a grant from Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. We are very grateful to Mr. Yoshikazu Fukunaga, Therapeutic Application Development Department, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., for his contribution to the statistical analysis.

References

- 1 Henry DA. Side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988; 2: 425–454.
- 2 Scarpignato C. NSAID-induced intestinal damage: are luminal bacteria the therapeutic target? *Gut* 2008; 57: 145–148.
- 3 Iwai T, Ichikawa T, Kida M, et al. Vulnerable sites and changes in mucin in the rat small intestine after non-steroidal anti-inflammatory drugs administration. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3369–3376.
- 4 Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1861–1876.
- 5 Uejima M, Kinouchi T, Kataoka K, Hiraoka I, Ohnishi Y. Role of intestinal bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Microbiol Immunol* 1996; 40: 553–560.
- 6 Lahijj RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955–1960.
- 7 Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391–398.
- 8 Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med* 2010; 123: 47–53.
- 9 Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 261–270.
- 10 Yamasaki K, Kanbe T, Chijiwa T, Ishiyama H, Morita S. Gastric mucosal protection by OPC-12759, a novel antiulcer compound, in the rat. *Eur J Pharmacol* 1987; 142: 23–29.
- 11 Kim JS, Kim JM, Jung HC, Song IS. Expression of cyclooxygenase-2 in human neutrophils activated by *Helicobacter pylori* water-soluble proteins: possible involvement of NF-kappaB and MAP kinase signaling pathway. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2277–2284.
- 12 Iijima K, Ichikawa T, Okada S, et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1500–1507.
- 13 Kim HK, Kim JI, Kim JK, et al. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1776–1782.
- 14 Park SH, Cho CS, Lee OY, et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial—STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 148–155.
- 15 Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314–1322.e5.
- 16 Yamamoto-Osaki T, Kamiya S, Sawamura S, Kai M, Ozawa A. Growth inhibition of *Clostridium difficile* by intestinal flora of infant faeces in continuous flow culture. *J Med Microbiol* 1994; 40: 179–187.
- 17 Osaki T, Matsuki T, Asahara T, et al. Comparative analysis of gastric bacterial microbiota in Mongolian gerbils after long-term infection with *Helicobacter pylori*. *Microb Pathog* 2012; 53: 12–18.
- 18 Suzuki K, Meek B, Doi Y, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1981–1986.
- 19 Matsuki T, Watanabe K, Fujimoto J, Takada T, Tanaka R. Use of 16S rRNA gene-targeted group-specific primers for real-time PCR analysis of predominant bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 7220–7228.
- 20 Matsuda K, Tsuji H, Asahara T, Kado Y, Nomoto K. Sensitive quantitative detection of commensal bacteria by rRNA-targeted reverse transcription-PCR. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 32–39.
- 21 Rintilä T, Kassinen A, Malinen E, Krogus L, Palva A. Development of an extensive set of 16S rDNA-targeted primers for quantification of pathogenic and indigenous bacteria in faecal samples by real-time PCR. *J Appl Microbiol* 2004; 97: 1166–1177.
- 22 Konaka A, Kato S, Tanaka A, Kunikata T, Korolkiewicz R, Takeuchi K.

Conflict of Interest

Kazushi Sakurai, Masahumi Shibamori, Takako Nakashima, Naoya Uematsu, Takako Osaki and Satoshi Kurata declare no conflicts of interest. Shigeru Kamiya received a grant for medical research from Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan.

- Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res* 1999; 40: 517–524.
- 23 Mizoguchi H, Ogawa Y, Kanatsu K, Tanaka A, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of rebamipide on indomethacin-induced intestinal damage in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1112–1119.
- 24 Yamada S, Naito Y, Takagi T, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in rats via the inhibition of matrix metalloproteinases activity. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1816–1824.
- 25 Kent TH, Cardelli RM, Stamler FW. Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin. *Am J Pathol* 1969; 54: 237–249.
- 26 Dalby AB, Frank DN, St. Amand AL, Bendele AM, Pace NR. Culture-independent analysis of indomethacin-induced alterations in the rat gastrointestinal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 6707–6715.
- 27 Hagiwara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Ohnishi Y. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest* 2004; 51: 43–51.
- 28 Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008; 57: 181–187.
- 29 Imaeda H, Fujimoto T, Takahashi K, Kasumi E, Fujiyama Y, Andoh A. Terminal-restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) analysis for changes in the gut microbiota profiles of indomethacin- and rebamipide-treated mice. *Digestion* 2012; 86: 250–257.
- 30 Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol* 2013; 704: 64–69.
- 31 Lacombe A, Li RW, Klimis-Zacas D, et al. Lowbush wild blueberries have the potential to modify gut microbiota and xenobiotic metabolism in the rat colon. *PLoS One* 2013; 8: e67497.
- 32 Umesaki Y, Setoyama H, Matsumoto S, Imaoka A, Itoh K. Differential roles of segmented filamentous bacteria and clostridia in development of the intestinal immune system. *Infect Immun* 1999; 67: 3504–3511.
- 33 Wu HJ, Ivanov II, Darce J, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity* 2010; 32: 815–827.
- 34 Bertrand V, Guimbaud R, Tulliez M, et al. Increase in tumor necrosis factor- α production linked to the toxicity of indomethacin for the rat small intestine. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1385–1394.
- 35 El Hassani RA, Benfares N, Caillou B, et al. Dual oxidase2 is expressed all along the digestive tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G933–G942.
- 36 Endo H, Higurashi T, Hosono K, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011; 46: 894–905.
- 37 Matsumoto S, Hara T, Hori T, et al. Probiotic *Lactobacillus*-induced improvement in murine chronic inflammatory bowel disease is associated with the down-regulation of pro-inflammatory cytokines in lamina propria mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 417–426.
- 38 Ingrassia I, Leplingard A, Darfeuille-Michaud A. *Lactobacillus casei* DN-114 001 inhibits the ability of adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients to adhere to and to invade intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 2880–2887.
- 39 Iwai T, Ichikawa T, Kida M, et al. Protective effect of geranylgeranylacetone against loxoprofen sodium-induced small intestinal lesions in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 652: 121–125.
- 40 LoGuidice A, Wallace BD, Bendel L, Redinbo MR, Boelsterli UA. Pharmacologic targeting of bacterial β -glucuronidase alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341: 447–454.

Declining trends in prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth-year in a Japanese population

Miki Watanabe,^{1,2} Hidemi Ito,^{1,2} Satoyo Hosono,¹ Isao Oze,¹ Chieko Ashida,³ Kazuo Tajima,⁴ Hisato Katoh,³ Keitaro Matsuo⁵ and Hideo Tanaka^{1,2}

¹Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya; ²Department of Epidemiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; ³Tokai-chuo Laboratory, FALCO Biosystems Ltd, Nagoya; ⁴Department of Public Health and Occupational Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu; ⁵Division of Molecular Medicine, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan

Key words

Gastric cancer, *Helicobacter pylori* antibody, *Helicobacter pylori* infection, high-risk individuals, pepsinogen

Correspondence

Hideo Tanaka, Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8681, Japan.
Tel: +81-52-762-6111 ext. 7310; Fax: +81-52-763-5233;
E-mail: hitanaka@aichi-cc.jp

Funding Information

Ministry of Education, Science, Sports, Culture and Technology of Japan; Health, Labour and Welfare Ministry of Japan; FALCO Biosystems Ltd, Tokai-chuo Laboratory; Takeda Science Foundation.

Received July 14, 2015; Revised September 12, 2015;
Accepted September 15, 2015

Cancer Sci 106 (2015) 1738–1743

doi: 10.1111/cas.12821

Gastric cancer incidence and mortality have been decreasing in Japan. These decreases are likely due to a decrease in prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Our aim was to characterize the trends in prevalence of *H. pylori* infection focused on birth-year. We carried out a cross-sectional study that included 4285 subjects who were born from 1926 to 1989. We defined *H. pylori* infection by the serum *H. pylori* antibody titer. Individuals having *H. pylori* infection and those with negative *H. pylori* antibody titer and positive pepsinogen test were defined as high-risk individuals for gastric cancer. We estimated the birth-year percent change (BPC) of the prevalence by Joinpoint regression analysis. The prevalence of *H. pylori* infection among the subjects born from 1927 to 1949 decreased from 54.0% to 42.0% with a BPC of –1.2%. It was followed by a rapid decline in those born between 1949 (42.0%) and 1961 (24.0%) with a BPC of –4.5%, which was followed by those born between 1961 (24.0%) and 1988 (14.0%) with a BPC of –2.1%. The proportion of high-risk individuals for gastric cancer among the subjects born from 1927 to 1942 decreased from 62.0% to 55.0% with a BPC of –0.8%. A subsequent rapid declining trend was observed in those born between 1942 (55.0%) and 1972 (18.0%) with a BPC of –3.6%, and then it became stable. These remarkable declining trends in the prevalence of *H. pylori* infection by birth-year would be useful to predict the future trend in gastric cancer incidence in Japan.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is regarded as a major risk factor for gastric cancer.^(1,2) It is typically acquired in childhood through unsanitary an environment.^(3,4) Once infection is established, it usually lasts for life. Chronic infection with *H. pylori* has certain carcinogenicity which induces gastric cancer through chronic atrophic gastritis.^(5,6)

In Japan, the age-adjusted incidence and mortality rate of gastric cancer have been declining over the past 30 years.^(7,8) These decreasing trends have been thought to be due to a decline in the prevalence of *H. pylori* infection over time. The prevalence examined in the early 1990s in Sapporo city was over 70% among those aged 50 years and over.⁽⁹⁾ Another study carried out in Kyushu reported that the prevalence of *H. pylori* infection increased with age, and the prevalence among those aged 50 years and over was 60–70% during the investigation period of 2002–2006.⁽¹⁰⁾ This cross-sectional study was conducted again in 2007–2011, showing a prevalence of 40–60% among those aged 50 years and over.⁽¹¹⁾ The difference in the prevalence of *H. pylori* infection in the same geographic area and age group over time might be due to the birth cohort effect. Similarly, Ueda *et al.*⁽¹²⁾ recently reported changes in the prevalence of *H. pylori* infection in 10-year birth cohorts between the 1940s and 1980s, showing a birth cohort effect with declining tendency of the prevalence in the Japanese population. However, the

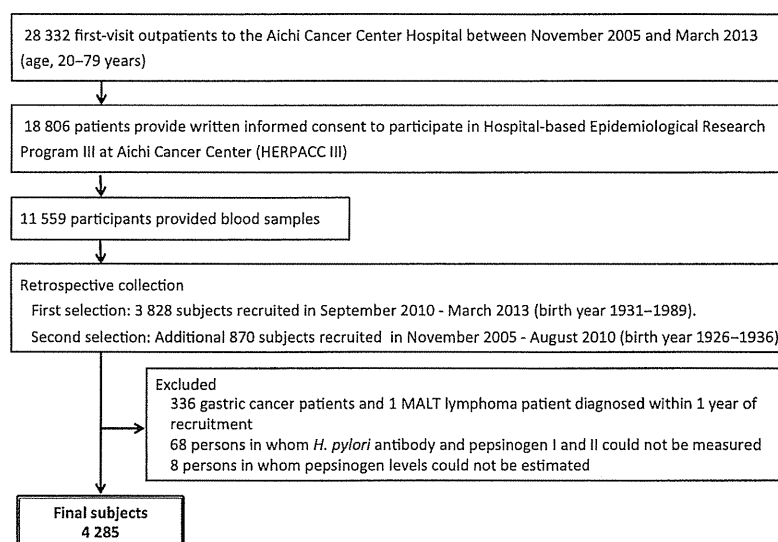
degree of change by a single birth year effect remains to be clarified.

In this study, we undertook a cross-sectional study to characterize trends by birth-year in the prevalence of *H. pylori* infection and the proportion of high-risk individuals for developing gastric cancer in Japan, which would provide useful information to estimate the future trend of gastric cancer incidence.

Materials and Methods

Study subjects. We recruited participants through the Hospital-based Epidemiological Research Program III at Aichi Cancer Center (HERPACC III) from November 2005 to March 2013. Briefly, all first-visit outpatients at Aichi Cancer Center Hospital (Nagoya, Japan) aged 20–79 years were asked to fill out a self-administered questionnaire regarding their lifestyle before development of the current symptom, and were also asked to provide blood samples.^(13,14) Approximately 66.4% of the outpatients provided written informed consent to participate in the HERPACC III study carried out during this period. The process of subject selection from HERPACC III participants is shown in Figure 1. A total of 11 559 participants, born between 1926 and 1989, filled out the self-administered questionnaire and provided blood samples between November 2005 and March 2013. Of these, we selected 3828 participants

Fig. 1. Flowchart showing the selection of eligible subjects for the study of prevalence of *Helicobacter pylori* infection and proportion of high-risk individuals for gastric cancer. The study was undertaken within the framework of the Hospital-based Epidemiology Research Program III at Aichi Cancer Center (Nagoya, Japan).



who were born between 1931 and 1989, and who were recruited between September 2010 and March 2013 through HERPACC III. As the number of participants born between 1926 and 1936 was small, we additionally selected 870 individuals who were born in this period from those recruited between November 2005 and August 2010. The data were entered into the HERPACC database, which was periodically linked to the hospital-based cancer registry system until March 2014, to update the data on cancer incidence. Among the 4698 selected participants, we excluded 336 gastric cancer patients and one with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma who were diagnosed within 1 year after recruitment, 68 individuals whose stored serum volume was insufficient for measurement of *H. pylori* antibody and pepsinogen levels, and eight persons in whom the result of the pepsinogen test could not be determined. The remaining 4285 subjects (male, $n = 2431$; female, $n = 1854$) were included in this study (Fig. 1). During the 1-year follow-up period, we identified 259 colorectal cancer cases (6.0%), 186 esophagus cancer cases (4.3%), 67 liver cancer cases (1.6%), 101 pancreatic cancer cases (2.4%), 339 lung cancer cases (7.9%), 221 head and neck cancer cases (5.2%), and 826 cases with other cancers (19.3%) among the 4285 study subjects, and the remaining 2286 subjects (53.3%) were designated as cancer-free subjects. As there was little evidence for the association between *H. pylori* infection and risk of cancer except gastric cancer and MALT lymphoma, we included patients who developed cancers other than these two cancer types in our study.

This study was approved by the Institutional Ethics Committee at Aichi Cancer Center (approval no. 19-7, 15 August 2005).

Determination of *H. pylori* antibody titer and pepsinogen levels. The *H. pylori* antibody titer and pepsinogen levels were measured in the blood sample obtained at the time of the first visit. The serum *H. pylori* antibody titer was measured using an enzyme immunoassay kit (E-plate Eiken *H. pylori* antibody or E-plate Eiken *H. pylori* antibody II; Eiken Kagaku, Tokyo, Japan). Positivity for *H. pylori* antibody was defined as higher than 10 U/mL *H. pylori* antibody titer. This cut-off value in the kit showed the sensitivity and specificity to be 90.7% and

91.5%, respectively, when the ^{13}C urea breath test was used for validation.⁽¹⁵⁾ Individuals with *H. pylori* infection were defined as *H. pylori* antibody-positive individuals.

Serum pepsinogen levels were measured using the latex agglutination reaction kit (LZ test Eiken pepsinogen I and LZ test Eiken pepsinogen II; Eiken Kagaku). We adopted the level of pepsinogen I ≤ 70 ng/mL and the ratio of pepsinogen I/II ≤ 3.0 as showing a positive result in the pepsinogen test. The cut-off value was reported to provide a sensitivity and specificity for chronic gastritis of 87.5% and 84.9%, respectively, validated by histological examination.⁽¹⁶⁾

In the natural history of *H. pylori* infection, some *H. pylori* antibody-positive individuals develop chronic atrophic gastritis with negative conversion of *H. pylori* antibody and positive conversion of the result of the pepsinogen test.^(1,17) Patients with positive *H. pylori* antibody and those with chronic atrophic gastritis have a high risk of developing gastric cancer.⁽¹⁸⁾ Therefore, we defined both *H. pylori* antibody-positive individuals and pepsinogen test-positive individuals with negative *H. pylori* antibody as high-risk individuals for gastric cancer.

Statistical methods. We calculated the prevalence of *H. pylori* infection and proportion of high-risk individuals for gastric cancer using the three-birth-year moving-average method. The moving-average prevalence in the first birth-year (1927) was calculated as the sum of the number of positive individuals born in the first three birth-years (1926, 1927, 1928) divided by the total number of subjects born in those three birth-years. The following moving-average prevalence was calculated by using the subsequent three adjoining birth-years (1927, 1928, 1929). We calculated the moving-average prevalence in the last birth-year (1988) using the last three birth-years (1987, 1988, 1989). Their trends were characterized by Joinpoint regression analysis,⁽¹⁹⁾ which is widely used to analyze trends over time. The technique identifies the time point(s), also referred to as joinpoint(s), at which there is a statistically significant change in the trend. We assigned the birth-year as an independent variable and the prevalence of *H. pylori* infection and the proportion of high-risk individuals for gastric cancer as dependent variables while setting a maximum of five join-

points. Then, all possible combinations of the joinpoints were tried to evaluate the best-fitting number of joinpoints to maximize the log-likelihood estimate.⁽¹⁹⁾ The resulting trend segments, as delimited in time by joinpoints, were described by the birth-year percent change (BPC), that is, the slope of the line segment. In describing the trends, the terms “increase” or “decrease” were used when the slope (BPC) of the trend was statistically significant ($P < 0.05$); otherwise, the terms “stable” or “level” were used.

Joinpoint regression analysis was carried out using the Joinpoint Regression Program version 4.1.0 provided by the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (National Cancer Institute; <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>). All statistical analyses were performed with 95% confidence intervals (CI); statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

Table 1 shows the number of study subjects according to birth-year and age at the time of recruitment in this study. The median birth-year of the 4285 study subjects was 1948. The age (mean \pm SD) of the subjects was 60.5 ± 12.8 years (males, 64.1 ± 11.1 years; females, 55.8 ± 13.4 years). There were 1607 persons who were positive for *H. pylori* antibody (37.5%; 95% CI, 36.1–39.0%) and 198 persons who had a positive pepsinogen test but were negative for *H. pylori* antibody (4.6%; 95% CI, 4.0–5.3%). Table S1 shows the prevalence of *H. pylori* infection and the proportion of high-risk individuals for gastric cancer in each of the 13 birth cohorts that classified the subjects from 1926–29 to 1985–89.

Figure 2 and Table 2 show the trends in the prevalence of *H. pylori* infection and the proportion of high-risk individuals for gastric cancer using Joinpoint regression analysis. There were two significant joinpoints in the prevalence of *H. pylori* infection in 1949 and 1961 (Fig. 2a). The prevalence of *H. pylori* infection in subjects born between 1927 and 1949 decreased from 54.0% to 42.0%, with a BPC of -1.2% (95% CI, -1.6% to -0.8%). It was followed by a rapid decline in those born between 1949 (42.0%) and 1961 (24.0%) with a BPC of -4.5% (95% CI, -6.0% to -3.0%). The third

decreasing trend was observed between 1961 (24.0%) and 1988 (14.0%) with a BPC of -2.1% (95% CI, -3.3% to -0.8%) (Table 2).

As for the proportion of high-risk individuals for gastric cancer, there were two significant joinpoints in 1942 and 1972 (Fig. 2b). The proportion of high-risk individuals for gastric cancer in the subjects born between 1927 and 1942 decreased from 62.0% to 55.0%, and the BPC of the period was -0.8% (95% CI, -1.4% to -0.1%). A subsequent rapid declining trend was observed in those born between 1942 (55.0%) and 1972 (18.0%) with a BPC of -3.6% (95% CI, -3.9% to -3.2%). It was followed by a stable trend until 1988 (BPC, $+0.1\%$ [95% CI, -3.1% to $+3.4\%$]) (Table 2).

Discussion

Our results showed that the prevalence of *H. pylori* infection in the Japanese population decreased as the birth year increased, with a drastic decline in those born between 1949 and 1961. A similar decreasing trend was observed in the proportion of high-risk individuals for gastric cancer, with a rapid decline among those born between 1942 and 1972. The different first joinpoints between the two proportions (1949 vs 1942) might be due to the latency of chronic inflammation. The negative conversion of *H. pylori* antibody and positive conversion of pepsinogen test accompany the development of chronic atrophic gastritis with increasing age.^(20,21)

The drastic decline in the prevalence of *H. pylori* infection by birth-year can be explained by the change in sanitary conditions during childhood, when *H. pylori* infection is predominantly acquired. The main routes of transmission of *H. pylori* infection are known to be person-to-person transmission^(22–25) and the waterborne route by drinking well water.^(4,26,27) In particular, close intrafamilial contact, including mother/parent-to-child, sibling-to-sibling, and spouse-to-spouse has been consistently demonstrated as a risk factor for transmission of *H. pylori* infection.⁽¹⁾ In a population-based study, the risk of *H. pylori* infection in children increased according to the number of positive parents when the number of the children was the same,⁽²⁵⁾ and large sibship size was associated with increased risk of *H. pylori* infection in childhood.⁽²⁸⁾ Similarly in Japan, family size and the number of older siblings were reported to show significant positive correlations with the risk of *H. pylori* infection during childhood.⁽²³⁾ The number of live births and the number of persons per household decreased from the 1950s in Japan,⁽²⁹⁾ which might be correlated with the decrease in the prevalence of *H. pylori* infection in our data. Drinking well water in childhood is reported to be another risk factor for *H. pylori* infection.^(4,26) A previous study in Japan reported that the prevalence of *H. pylori* infection increased with longer period of drinking well water in childhood.⁽³⁰⁾ There was rapid development of distribution of municipal water supply in Japan from 26.2% of households in 1950 to 80.8% of households in 1970.⁽³¹⁾ In those days, Japan experienced a drastic economic expansion that brought improvements in social infrastructure, including water supply. The rapid decline in the proportion of those with positive *H. pylori* antibody among those born between 1949 and 1961 in our study was possibly attributed to these drastic improvements in sanitary conditions.

H. pylori infection is a major cause of gastric cancer. The population attributable fraction (PAF) of *H. pylori* infection for gastric cancer incidence (the fraction of gastric cancer incident cases that is attributable to *H. pylori* infection) was estimated to

Table 1. Number of study subjects by birth-year and age at the time of recruitment to this study of prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population

Birth-year	Age, years						Total
	70–79	60–69	50–59	40–49	30–39	20–29	
1926–1929	76	0	0	0	0	0	76
1930–1934	519	0	0	0	0	0	519
1935–1939	579	18	0	0	0	0	597
1940–1944	205	307	0	0	0	0	512
1945–1949	0	654	0	0	0	0	654
1950–1954	0	218	270	0	0	0	488
1955–1959	0	0	354	0	0	0	354
1960–1964	0	0	162	196	0	0	358
1965–1969	0	0	0	291	0	0	291
1970–1974	0	0	0	104	127	0	231
1975–1979	0	0	0	0	120	0	120
1980–1984	0	0	0	0	29	24	53
1985–1989	0	0	0	0	0	32	32
Total	1379	1197	786	591	276	56	4285

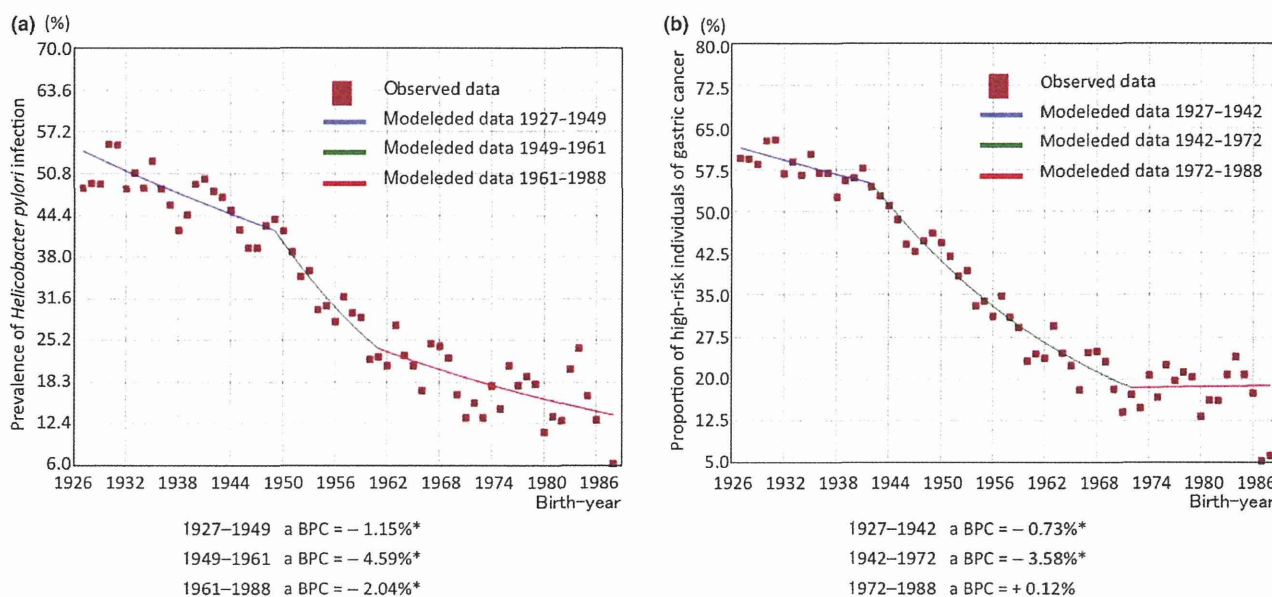


Fig. 2. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection (a) and proportion of high-risk individuals for gastric cancer (b) by three-birth-year moving-average method in Joinpoint regression analysis. *Statistical significance was set at $P < 0.05$. BPC, birth-year percent change.

Table 2. Results of Joinpoint regression analysis of the trends of prevalence of *Helicobacter pylori* infection and proportion of high-risk individuals for gastric cancer in a Japanese population

	Prevalence of <i>H. pylori</i> infection				Proportion of high-risk individuals for gastric cancer			
	Birth-year	Observed data (SE), %	Modeled data, %	BPC (95% CI)	Birth-year	Observed data (SE), %	Modeled data, %	BPC (95% CI)
1st Joinpoint	1927	48.6 (8.2)	54.0	-1.2* (-1.6 to -0.8)	1927	59.5 (8.1)	62.0	-0.8* (-1.4 to -0.1)
	1949	43.5 (2.4)	42.0		1942	54.3 (2.8)	55.0	
2nd Joinpoint	1961	22.7 (2.7)	24.0	-4.5* (-6.0 to -3.0)	1972	17.2 (3.3)	18.0	-3.6* (-3.9 to -3.2)
	1988	6.3 (6.1)	14.0		1988	6.3 (6.1)	19.0	

Observed data is the proportion calculated in this study. Modeled data is based on the observed data, and modified by Joinpoint regression analysis. *Statistical significance was set at $P < 0.05$. BPC, birth-year percent change; CI, confidence interval.

be 84.1% from data in a Japanese cohort study.⁽³²⁾ As a result of the high PAF, the trend in prevalence of birth-year-specific *H. pylori* infection would be closely linked to the trends in gastric cancer incidence and mortality rate in Japan. A previous age-period-cohort analysis of Japanese gastric cancer mortality showed that there was a cohort effect for the accelerated declining trend among those born after 1940.^(7,33) This result is in accordance with our finding that the prevalence of *H. pylori* infection rapidly declined in those born after 1949.

There are some limitations to this study. First, our study subjects were all first-visit outpatients at our hospital. To avoid selection bias, we excluded 336 gastric cancer patients and one MALT lymphoma patient as having high probability of a past history of *H. pylori* infection. As a result, our study subjects included 46.7% of patients who developed other cancers during the 1-year follow-up period and 53.3% of cancer-free subjects who had mostly been referred for detailed examination of

the possibility of cancer. Although there was little evidence of any association between *H. pylori* infection and cancer except gastric cancer and MALT lymphoma, the representativeness of our study subjects might have some vulnerability. Therefore, we re-analyzed the prevalence of *H. pylori* infection in only cancer-free subjects. As a result, the first joinpoint was in 1950, and the first and second BPC was -1.1% and -3.9%, respectively. This trend was similar to the result that was obtained when cancer subjects except for gastric cancer and MALT lymphoma subjects were included. Therefore, we considered that inclusion of cancer patients in our analysis would not lead to selection bias.

Second, as the recruiting period of the subjects was limited, there would be potential for contamination of the age-effect in our study. However, as *H. pylori* infection is predominantly acquired in childhood, we thought that the impact of the age-effect would be limited.

Third, the relatively low sensitivity and specificity of the serum *H. pylori* antibody titer kit and the pepsinogen test we used in this study might attenuate the accuracy of the prevalence. However, the limited accuracy would not influence the trend in prevalence of birth-year-specific *H. pylori* infection and the trend in birth-year-specific proportion of high-risk individuals for gastric cancer as the accuracy is thought to be consistent regardless of the subjects' age distribution.

Finally, three-quarters of our study subjects consisted of those who lived in Aichi Prefecture (75.2%). A previous study revealed that there was geographic variation in the prevalence of *H. pylori* infection in Japan, and that it was relatively low in Aichi Prefecture.⁽¹²⁾ As this area has been one of the largest metropolitan areas in Japan, the spread of sanitary infrastructure, including water supply, is considered to have occurred earlier than in other areas in Japan. This condition might have shifted the first joinpoint, making a rapid declining trend towards older birth year in this study.

In summary, the prevalence of *H. pylori* infection in our study population decreased with increasing birth year. A dramatic decline in the prevalence of *H. pylori* infection was observed in those born between 1949 and 1961. As the PAF of *H. pylori* infection for gastric cancer is considerably large, this declining trend in prevalence of *H. pylori* infection would contribute to

projection of the future trend in gastric cancer incidence in Japan. Fortunately, the Japanese government expanded national health insurance coverage for eradication therapy of *H. pylori* from patients with gastric/duodenal ulcer to those with chronic atrophic gastritis in February 2013. As this situation might have introduced a period effect to reduce the *H. pylori*-infected populations, we need to continue monitoring the prevalence of *H. pylori* infection in the Japanese population.

Acknowledgments

The authors are grateful to the staff members of the Division of Epidemiology and Prevention at Aichi Cancer Center Research Institute for their assistance in this study. This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas of Cancer (No. 17015018) and on Innovative Areas (No. 221S0001) from the Ministry of Education, Science, Sports, Culture and Technology of Japan, Health and Labor Science Research Grants on Research for Promotion of Cancer Control (Political Research for Cancer Control, H26-political-general-019), FALCO Biosystems Ltd. Tokai-chuo Laboratory, and Takeda Science Foundation.

Disclosure Statement

The authors have no conflict of interest.

References

- International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *IARC Sci Publ* 2012; **100B**: 385–435.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S *et al.* Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; **345**: 784–9.
- Queiroz DM, Carneiro JG, Braga-Neto MB *et al.* Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: eight-year follow-up cohort study in an urban community in northeast of Brazil. *Helicobacter* 2012; **17**: 23–9.
- Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet* 1991; **337**: 1503–6.
- Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, Kato M. What role does *Helicobacter pylori* play in gastric cancer? *Gastroenterology* 1997; **113** (6 Suppl): S56–60.
- Yoshida T, Kato J, Inoue I *et al.* Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer* 2014; **134**: 1445–57.
- Tanaka M, Ma E, Tanaka H, Ioka A, Nakahara T, Takahashi H. Trends of stomach cancer mortality in Eastern Asia in 1950–2004: comparative study of Japan, Hong Kong and Singapore using age, period and cohort analysis. *Int J Cancer* 2012; **130**: 930–6.
- Katanoda K, Hori M, Matsuda T *et al.* An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958–2013. *Jpn J Clin Oncol* 2015; **45**: 390–401.
- Asaka M, Kimura T, Kudo M *et al.* Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; **102**: 760–6.
- Shiota S, Murakami K, Fujioka T, Yamaoka Y. Population-based strategies for *Helicobacter pylori*-associated disease management: a Japanese perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; **4**: 149–56.
- Shiota S, Murakami K, Suzuki R, Fujioka T, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; **7** (1): 35–40.
- Ueda J, Goshō M, Inui Y *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter* 2014; **19**: 105–10.
- Tajima K, Hirose K, Inoue M, Takezaki T, Hamajima N, Kuroishi T. A model of practical cancer prevention for out-patients visiting a hospital: the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC). *Asian Pac J Cancer Prev* 2000; **1**: 35–47.
- Hamajima N, Matsuo K, Saito T *et al.* Gene-environment interactions and polymorphism studies of cancer risk in the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center II (HERPACC-II). *Asian Pac J Cancer Prev* 2001; **2**: 99–107.
- Kikuchi S, Miwa H. Efficacy of direct ELISA kit “E Plate ‘Eiken’ *H. pylori* Antibody” on diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, (in Japan). *Jpn J Med Pharm Sci* 2000; **43**: 581–6.
- Samloff IM, Varis K, Ihmaki T, Siurala M, Rotter JJ. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; **83** (1 pt 2): 204–9.
- Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N *et al.* Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; **109**: 138–43.
- Miki K, Ichinose M, Shimizu A *et al.* Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987; **22**: 133–41.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; **19**: 335–51.
- Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 1972; **63**: 584–92.
- Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; **6**: 294–9.
- Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S *et al.* *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. *Dig Dis Sci* 1997; **42**: 1383–7.
- Ueda M, Kikuchi S, Kasugai T, Shunichi T, Miyake C. *Helicobacter pylori* risk associated with childhood home environment. *Cancer Sci* 2003; **94**: 914–8.
- Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; **355**: 358–62.
- Dominici P, Bellentani S, Di Biase AR *et al.* Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999; **319**: 537–40.
- Hegarty JP, Dowd MT, Baker KH. Occurrence of *Helicobacter pylori* in surface water in the United States. *J Appl Microbiol* 1999; **87**: 697–701.
- Sasaki K, Tajiri Y, Sata M *et al.* *Helicobacter pylori* in the natural environment. *Scand J Infect Dis* 1999; **31**: 275–9.
- Gao L, Weck MN, Raum E, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H. Sibship size, *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis: a population-based study among 9444 older adults from Germany. *Int J Epidemiol* 2010; **39**: 129–34.
- Ministry of Health LaW. Annual Reports on Health and Welfare (1998 edition). 1998; 1(1). (http://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/hakusho/kousei/1998/dl/03.pdf)
- Karita M, Teramukai S, Matsumoto S. Risk of *Helicobacter pylori* transmission from drinking well water is higher than that from infected intrafamilial members in Japan. *Dig Dis Sci* 2003; **48**: 1062–7.

- 31 Water Supply Division, Health Service Bureau, Ministry of Health Labour and Welfare. [Cited Coverage of the water supply system] Available from URL: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000077465.pdf>.
- 32 Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* infection combined with CagA and pepsinogen status on gastric cancer development among Japanese men and women: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 1341–7.
- 33 Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Nakamura T. Comparison of trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; **12**: 879–88.

Supporting Information

Additional supporting information may be found in the online version of this article:

Table S1. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the proportion of high-risk individuals for gastric cancer in each of the 13 birth cohorts.

医療情報を活用した地域医療連携システム構築の現状と課題

藤森 研司

ふじもり けんじ 東北大学医学系研究科公共健康医学講座医療管理学分野 教授
連絡先：〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

地域医療構想策定ガイドラインが作成され、各地域の医療需要の推計、人口構造の変化、医療提供体制の現状、患者受療動向などがデータ化され、一年半程度をかけて、二次医療圏ごとの地域医療構想が策定される¹⁾。本稿では医療情報を活用した地域医療連携システム構築、特に地域医療構想に向けて、何が分かっており、何が分かっていないか、何が足りないかを中心に現状と課題を述べる。

地域医療構想とは

少子高齢化の進展により、現状のままでは現在の社会保障体制の維持が困難となってきた。医療においては高齢化もさることながら、高度医療の開発・普及により、経済成長および税収の伸びを上回る医療費の増加が続いている。国民皆保険制度を堅持し、現医療システムを維持するには、医療提供体制の見直しが急務である。医療費の過半数は外来診療(調剤を含む)であるので、入院医療のみに手を付けても問題の抜本的解決にはならないが、各病態に応じた必要病床数を二次医療圏に準じた構想区域で整理し、過剰なものは減じ、過少なものを充実することで、国民の厚生レベルを下げることなく、国民の負担能力を超えた医療費の増大に

手当てをしようというのが、今回の地域医療構想である。

その議論のためのデータなしでは総論賛成・各論反対となることは常であり、今回は各地域の医療需要の推計、人口構造の変化、医療提供体制の現状、患者受療動向など、従来にはないほどの膨大かつ精細なデータを持って、議論が開始される。地域医療構想は都道府県が取りまとめるものであるが、4区分の医療機能である高度急性期、急性期、回復期、慢性期のどこを目指すかは、各医療機関の判断に任されており、データを基に地域最適を目指して議論が開始される。調整会議の場では、病床機能報告制度のデータと合わせて、各医療機関の提供している医療が明らかとなり、ピアレビューを通じて地域に最適な機能別病床の構成となることが期待される。

今回の地域医療構想が一段落すると、次は第7次の地域医療計画であり、今回は介護計画と一体化したものと策定される見込みである。医療と介護の連携・協調した地域計画策定は最重要課題の一つであり、そのためにも今回の地域医療構想を実りのあるものとする必要がある。

何が分かっているか

今回、厚生労働省から都道府県に提供されるデータは、病床機能報告制度による各医療機関の医療従事者数や主な医療行為の数量等に始まり、DPC データと National Database (以下、NDB) による二次医療圏別医療需要の推計、国立社会保障・人口問題研究所から提供される地域の人口動向(5歳刻み人口の将来予測)、各医療機関から見た診療圏人口の推移、NDB から作成された5疾病5事業+在宅を中心とする医療提供状況(全国平均との差異)、患者受療動向等である²⁾。医療提供状況と患者受療動向は筆者の担当であるが、都道府県別、二次医療圏別、市区町村別に作成しており、二次医療圏に縛られない構想区域での議論も可能である。

NDB は高齢者の医療の確保に関する法律を根拠法として設置されたものであり、2009年度よりすべての保険者の電子レセプト、特定健診のデータが匿名化の後に集積されている。筆者の担当した医療提供状況と患者受療動向は2013年度診療分を対象として、5疾病5事業+在宅を中心とした指標を作成している。NDBの制約として、集計結果が都道府県、二次医療圏レベルにおいては10件未満、市区町村レベルにおいては100件未満は秘匿化されなければならないため、数の少ない項目では受療動向が不明となってしまう。そのような制約はあるものの、NDBにより全国の医療の状況が明らかとなり、他県との比較も可能となり、過剰なもの、過少なものが明瞭になったことの意義は大きいだろう。また、圏域をまたぐ患者受療動向も明らかとなり、地域医療構想における病床数の調整の基礎資料ともなっている。

各医療機関においては病院機能の変更は経営上の重大な懸念であるので、そう簡単には方向転換できないであろうが、今回、地域の状況と

将来予測、他の医療機関の実力が明らかとなるのであるから、10年後、20年後を見据え、地域の他の医療機関と協調して、地域最適な医療提供体制作りに協力することが求められる。何よりも将来を見ずに過剰投資をしてしまい、資金ショートを起こすようなことのないように熟考しなければならない。自分たちのやりたい医療を行うということから、地域で必要とされる医療を行うということに発想を転換しなければならない。

何が分かっていないか

医療機関にとってみれば、4区分のどの医療機能を目指すかという以上に経営の判断基準となることは、入院基本料の要件がどうなるのか、診療報酬点数がどうなるのかであろう。今回の地域医療構想は厚生労働省医政局の担当であり、診療報酬改定を担当する保険局は直接の関与をしていない。将来の診療報酬改定の予測が立たないと、医療機関は方向転換を判断することが難しいであろう。特に急性期を担うと想定される7対1看護配置基準病棟の医療・看護必要度、在宅復帰率、平均在院日数が今後の診療報酬改定でどのように設定されてゆくのか、これが見通せないために機能転換できない医療機関は多いであろう。また、10対1看護配置基準の病棟においては現時点では医療・看護必要度、在宅復帰率は設定されていないが、今後、設定されるのか・されないのか、設定されるとすればどの水準になるか、経営上の大きな懸念であろう。

また、急性期においてはDPC/PDPS(診断群分類別包括支払い制度)に手挙げしている医療機関が大多数とはいえ、看護配置基準7対1、10対1を有する医療機関にはまだ相当数の出来高算定の医療機関が存在する。いつ入院医療がすべて何らかの形の包括支払いとなるのか

(2013年度閣議決定)、その見通しが立たないと方向転換は難しだろう。

今回の病床機能報告制度では多くの地域で「急性期」機能が過剰であり、「回復期」機能が足りないことが明らかとなった。「回復期」は限定的に捉えられていた懸念があり、回復期リハビリテーション病棟のイメージであったようである。地域医療構想における「回復期」は単なる回復期のリハビリ以外に、各種内科系疾患・外科系疾患の急性期からの転棟、外来や在宅の軽症患者の緊急入院対応等も想定されており、前回改定で新設された地域包括ケア病棟(病床)のイメージに近い。「回復期」のイメージを明確化していくことも地域医療構想の推進では重要であろう。

患者の受療動向は保険者が地域割りされている国民健康保険(以下、国保)、後期高齢者医療制度(以下、後期)のデータのみを使用しており、被用者保険の被保険者においては、年齢ごとに国保・後期と同じ受療動向であろうと想定している。この想定がどの程度妥当であるのか、それを実証するデータが存在しない。この問題の解決にはレセプトにDPCデータと同様に患者所在地の郵便番号を付記することであり、関係各所の努力が期待される。

医療データは保険情報を活用して異なる医療機関の受診(調剤を含む)、異なる時期の電子レセプトも、被保険者番号が変わらない限りは連結することができる。これは裏を返せば、何らかの理由で被保険者番号が変更になると、患者連結が破断することを意味する。地域の医療連携を追跡するには個人の連結が欠かせないが、現状では数年程度の追跡はできても、数十年のスパンの追跡は難しい。特に全国民は75歳の誕生日をもって後期高齢者医療制度に移行するので、ここで個人連結が破綻する。連携を見るという観点からは、個人情報保護に十分に配慮した上で、個人に固有な番号の導入が望まれる。

高齢者においては医療と介護は連続的であるが、医療データと介護データを連結して分析・集計することは現状では難しい。これは被保険者番号が制度別に異なるためである。国保連合会が作成している介護データの個人マスターには医療保険(国保・後期)の被保険者番号が記録されているが、その取り扱いが市区町村によって異なり(市区町村がデータをアップデートする)、必ずしも100%連結できないのが現状である。また、介護保険を使用している被用者保険の家族も、そもそも医療データが国保側にはなく、医療内容を分析できない。国レベルにおいては保険局のNDB、老健局の介護データベースがあるが、個人情報保護の観点からそもそも連結できないような匿名化がなされており、国から医療データと介護データを個人連結した集計結果が示される可能性は、現状では少ないと言わざるを得ない。都道府県においては介護データの個人マスターを使用して相当数の連結は可能であり、広島県や北海道においてはすでにデータベースの整備、活用が開始されている。

介護データには介護度やサービス内容が記録される一方で、傷病名にかかわるデータがなく、傷病名に基づく介護データの分析はできない。医療データと介護データを連結して地域包括ケアの推進に資することが重要であるが、その整備は都道府県が担当すべきものであり、地方行政の積極的な取り組みが期待される。

何が足りないか

地域医療構想を議論するに際し、地域の将来予測を含む医療需要、患者の受療動向、各医療機関の機能は明らかとなったと言ってよいだろう。これから地域医療構想の具体的な議論が始まるわけであるが、医療機関にとってどの医療機能を選択するかで重要な視点は、患者確保、

医師確保、看護師確保であろう。地域の患者数の見込み(他の医療機関との競合を含む)はデータにより明らかとなったが、医師確保、看護師確保の見通しは立てにくい。

医師については、初期臨床研修制度の開始により若手医師の医局離れが進んだとはいえ、郡部の基幹病院の医師は大学からの人事で行われているところが多い。地域医療構想は医師供給サイドから見ると選択と集中のことであるが、各地域の基幹病院への診療科の選択と集中が進まなければ、病床機能の転換も起こりにくいだろう。医学部を持つ各大学は地域医療構想を十分に意識し、医師派遣を通じて都道府県に協力することが求められる。一般に、大学が所在する二次医療圏は急性期医療の提供が過剰であり、その他の地域は過少である。地元の医療機能を整理することで他の地域の医療機能の充実を図ることは、医師派遣を司る大学にしかできないことである。文部科学省はそのための予算措置を準備し、国公私立大学病院長会議等を通じて大学をサポートし、各大学は医師派遣を通じて地域医療構想に主体的に参加することも大いに期待される。

看護師については医師派遣のようなスキームが存在しないので、個人の期待で就職がなされるであろう。そこには大都市、大病院志向が見られるが、郡部においては大学からの医師派遣で医師は確保できても必要な看護師数が確保できず、必要な医療機能が提供できないという事態が起きている。職業選択の自由であるので、特定の地域や医療機関に拘束することはできないが、奨学金等を通じてそのような手当てがなされているだろう。今後、郡部においては少子化がさらに進展し、看護師確保は今以上に困難になる(介護従事者も同様であるが)。そのための取り組みは容易ではなからうが、郡部の中核病院に看護学校を併設し、研修期間を通してわが町の病院に愛着を持っていただき、卒業生の

地元定着を進めてゆくくらいの抜本的アクションが必要である。

地域医療構想において慢性期に関しては、一部は在宅医療への転換も求められているが、地域によっては在宅医療のリソースが十分とは言えず転換が難しい場合があるだろう。そこには抜本的に医師・看護師数が足りないという場合と、療養病床が過剰で在宅医療が育たないという場合があるだろう。両者を識別しつつ、前者の場合は療養病床あるいは居宅系施設の充実が必要であろうし、後者の場合は過剰な病床を削減しつつ在宅医療も担当できる医師・看護師を育てる取り組みも必要である。そこで重要なのは地域包括ケアの視点であるが、その取り組みはなかなか成熟せず、一層の努力が必要である。

今回の地域医療構想は一般病床、療養病床についてであるが、過剰な療養病床の削減においては精神病床での吸収が起きる懸念もあるだろう。精神病床の在り方についても一体として検討がなされなければならないが、医療計画においても分離して議論されがちであり留意すべき点である。

各都道府県においては今回の地域医療構想に関連して提示されるデータを駆使し、現状を把握し、将来予測を立て、現状維持ではなく全国平均を目指した地域の医療提供体制を整備すべく、調整会議を活性化させることが期待される。膨大かつ詳細なデータであるので、これは県職員のみが取り扱うのではなく、各地の医療機関の職員や大学研究者等も活用し、現実的かつ具体的なプランを作成することが肝要であろう。幸い、医療機関においてはDPCデータ等の医療データを病院マネジメントのために扱える高い技能を持つ職員が増えている。行政としてそのような職員を積極的に活用することが地域力の向上として重要であろう。大学においてはこの分野を研究する研究者はすべての都道府

県で充実しているとは言えないようであるが、これからの社会保障において非常に重要な分野となっており、若手の輩出が期待される。

おわりに

今回の地域医療構想は、財政的に後のない日本の社会保障がどのような道を進んでいくのかの試金石となるだろう。社会保障費のトップは年金ではあるが、医療者も医療制度改革に主体的にかかわることでわが国の社会保障の安定に貢献する必要がある。医療機関はそれぞれの経

営事情はあろうが、積極的に議論の場に参加し、地域で求められる医療提供を行うべく変化していくことが求められる。そのキーワードは「地域最適」である。

文献

- 1)厚生労働省：地域医療構想策定ガイドライン等に関する検討会 報告書, 2015年3月
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000088511.pdf>
- 2)国立社会保障・人口問題研究所：最新の将来推計人口・世帯数の結果
<http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/mainmenu.asp>
 (URL 最終アクセス 2015.6.30)

よい病院は
どうあるべきかを
研究する

病院


2015年8月号
Vol.74 No.8

[月刊]
1部定価：本体2,900円＋税
年間購読 好評受付中！
電子版もお選びいただけます

病院 8

地域医療構想
策定ガイドラインを
どう読み解くか

模擬「地域医療構想調整会議」



特集 地域医療構想策定ガイドラインを
どう読み解くか

2025年に向けて社会保障制度改革を強力に推し進めるため、厚生労働省は「地域医療構想策定ガイドライン等に関する検討会」を設置し、ガイドラインの作成を行った。本特集では、病院関係者がこのガイドラインをどのように読み解けばよいかを解説。病院関係者は、地域における現在そして将来に向けた自院の位置づけを決定しなければならない。本特集がその一助になることを願う。


主要目次

- 巻頭言／今村英仁
- 地域医療構想の目指すところ／佐々木昌弘
- 病床機能別病床数の適正化の考え方ー「地域医療構想策定ガイドライン」と「医療・介護情報の活用による改革の推進に関する専門調査会第1次報告」との関係性／松田晋哉
- 鹿児島県始良・伊佐地区における模擬「地域医療構想調整会議」

【対談】 地域医療構想の先にある病院のあり方とは／中川俊男・今村英仁

連載

アーキテクチャー×マネジメント
Data mania
医療の可視化と病院経営
赤ふん坊やの地域ケア最前線！
ー全国各地の取り組みに出会う旅
地域医療構想とくらしのゆくえ
病院経営に効く1冊

携帯サイトはこちら 



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
 [販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804
 E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



電子レセプト分析による *H. pylori* 除菌の状況 (1年間の変化)

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

除菌適用拡大から約2年半が経過したが、除菌に関わる診療の変化を、過去1年間を振り返って概観した。除菌数や除菌に関わる検査数には大きな変化はないが、除菌のための薬剤には大きな変化の兆しがみられ、新たなPPIである vonoprazan の使用が急増している。今回の発表では合わせて胃癌の手術を外科系と内科系に分けて集積を行い、現状のトレンドを示した。

はじめに

北海道の国民健康保険ならびに後期高齢者医療制度の匿名化電子レセプトを活用して、北海道における *H. pylori* 除菌診療の状況を、前回 (2014年度7月) の *Japan Gast study group* (JGSG) の発表から1年間の変化について概観する¹⁾。この1年の最大の変化は新しいPPIであるボノプラザン²⁾の登場であろうか。より強力な胃酸分泌抑制効果³⁾により除菌の成功率の向上が期待される⁴⁾ところであるが、実際の医療現場での浸透はどうか、北海道を例にデータから見てみよう。

研究の背景

1

電子レセプトが普及し、その活用が多方面で進みつつある。厚生労働省ではNational Database (以下、NDB) として電子レセプトの全数集積が進み、その応用の1つとして現在進行中の地域医療構想の基礎となるデータが示されたところでもある。

NDBとは独立して、北海道では北海道庁と筆者の前任地

である北海道大学との共同事業で2009年度より北海道の全市町村の国民健康保険ならびに後期高齢者医療制度の匿名化電子レセプトの収集・データベース化が継続中である。これは北海道の地域医療計画の推進のために整備されたデータベースであるが、様々な医療事情も把握することが可能である。

筆者はこの北海道独自のレセプトデータベースを活用して、北海道における *H. pylori* 除菌に関わる診療のモニタリングを行っている。JGSGでは1年間の変化として報告する機会をいただき、今回が3回目の報告となった。*H. pylori* の除菌により新規胃癌の発生数と胃癌に関わる総診療費用の低減を確認することが本研究の幹ではあるが、効果が目に見えるまでには一定の時間がかかると予想される。より短期的な成果として、除菌に関わる診療内容の変化を観察する。

データ分析

2

匿名化された電子レセプトはDPCデータ様の正規化された形式に変換し、データベース化している。*H. pylori* 除菌の件数は、パック製剤によるものとパック製剤と同等成分を個別に処方する場合の両者を集計している。除菌のためのレジメは多様であり、すべてを網羅することは難しいが、今回は一次除菌にターゲットを絞り、2つのメーカーのパック製剤 (ランサップ⁵⁾、ラベキュア⁶⁾) ならびにPPI, amoxicillin, clarithromycinの同時使用を一次除菌とみなして集計を行った。PPIは各社から発売されているが、omeprazole, lansoprazole, esomeprazole, rabeprazole, vonoprazanを集計対象とした。後発品のあるものは後発品も集計に含めた。臨床現場ではPPIとamoxicillin, clarithromycinの3剤が偶然に処方されたということもあろうが、除菌症例はamoxicillinとclarithromycinは同日

PROFILE



Kenji Fujimori

ふじもり・けんじ ● 1993年札幌医科大学医学部放射線科助手。1994年同講座講師。2003年同大学医学部附属病院医療情報企画室長兼務。2007年北海道大学病院医療マネジメント寄附研究部門特任准教授。2010年北海道大学病院地域医療指導医支援センター長、准教授。2013年同大学大学院医学研究科がん予防内科学兼務教員。2013年12月より現職。
【専門領域】放射線医学, 核医学, 医療政策学, 医療システム学, 電子レセプト分析, DPC全般



図1 ● 尿素呼気試験件数と実施医療機関数の推移

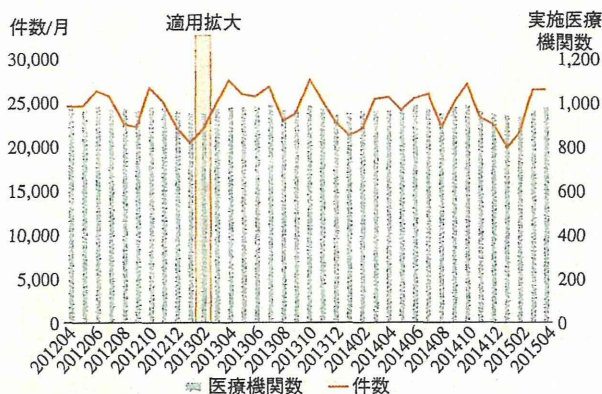


図2 ● 胃・十二指腸内視鏡件数と実施医療機関数の推移

に7日分が処方され、かつ同時期にPPIが処方されているものに限定している。レセプト内容から医療の意図をくみ取することは容易ではなく、次善の策として今回のような絞り込みを行うことが一般的である。データの集計期間は2015年度4月診療分までとした。

これまでと同様な傾向 3

図1に尿素呼気試験件数とそれを実施する医療機関数の推移を示す。データは2012年4月診療分から2015年4月診療分までの37ヵ月間である。2013年2月に除菌の保険適用拡大があり、この前後で除菌数ならびにそれを手掛ける医療機関数が大きく増加したことは前回も報告した通りである。検査件数はほぼ維持期に入ったと思われ、検査数ならびに医療機

関数には、この1年で大きな変化はない。

図2は同様に胃・十二指腸内視鏡件数と実施医療機関数の推移であるが、これは大きな変化がない。すなわち除菌への保険適用拡大の前後で胃・十二指腸内視鏡件数は大きくは変化せず、また胃・十二指腸内視鏡を手掛ける医療機関数の拡大もみられないことがわかる。図1と件数のレンジの違いをみると、尿素呼気試験は月に4千件ほどであるが、胃・十二指腸内視鏡は月に2万4千件ほどあり、件数には6倍程度の差がある。除菌が盛んになったとはいえ、全体の内視鏡数に変化を及ぼすほどではないようである。また、尿素呼気試験を行っている医療機関数は約600施設であるが、胃・十二指腸内視鏡を行う医療機関数は950前後である。このデータから、胃・十二指腸内視鏡を行う医療機関の1/3は除菌診療を行っていないといえるだろう。

新しい除菌傾向 4

それでは前回と比べて大きな変化がどこにあったのかをみてみよう。2種のバック製剤（ラベキュア、ランサップ）ならびにomeprazole, lansoprazole, esomeprazole, rabeprazole, vonoprazanの処方組み合わせによる一次除菌プロトコルの件数の推移をみると、全体としては保険適用拡大の前に比べて3倍程度の除菌数となり、ほぼ安定した推移を示す。vonoprazan発売までは2種のバック製剤で全体の除菌数の8割程度を占めていたが、2015年2月の発売以降、vonoprazanを使用した除菌は急速な伸びを見せ、それに呼応するようにバック製剤による除菌のシェアが徐々に減少しているようである。vonoprazanによる除菌がどのあたりで平衡に達するかは次回報告を待っていただくとして、より確実な一次除菌を目指して診療傾向が変化しているようである。

胃癌の手術の変化 5

H. pylori 除菌効果の反映として胃癌の発生数がどのように推移するかは一定の年数を待たねばならないだろうが、現況での手術件数の推移を概観してみよう。図3は胃癌に関わる手術治療を外科系と内科系に分けてグラフ化したものである。外科系の手技には開腹手術と腹腔鏡手術が含まれる。内科系の手術は内視鏡による切除（EMR, ESD）である。手術件数は月ごとの変動が大きいため、直線近似を示している。

グラフの最上位の線は胃癌手術の合計数であり、2012年4

月診療分から2015年4月診療分までの37ヵ月間では微増を示すようである。重相関係数が0.0891であるので有意な傾向とは考えにくい。直線近似の係数は月あたり0.8件程度ずつ増えている計算である。下方の交差する2本の直線が外科系(漸減する直線)と内科系(漸増する直線)の手術件数である。現時点ではほぼ同程度の件数である。これも重相関係数は極めて低いが、外科系は漸減傾向、内科系は漸増傾向であるようだ。その解釈は慎重でなければならないが、H. pylori除菌の増加に伴う内視鏡検査の施行により、より早期に胃癌が発見され、内科的治療の件数が漸増していると解釈することもできるかもしれない。

今後の期待と課題

6

H. pylori除菌診療の普及により短期的には内視鏡で発見される早期胃癌が微増し、結果として進行癌の減少が見られるのではないかと推測される。そのことは、レセプト分析上は、**図3**のような手術件数の変化でとらえることができるだろう。最終的には新規胃癌の総数の減少が観察されることが期待であるが、一定の年数は必要であろう。こちらはレセプト分析以外に、法制化された癌登録でも集計がなされるであろうが、相補的に使うと有意義であろう。

個人の医療費の全体の把握は容易であるが、個々の疾患の医療費の把握は難しい。保険情報が変わらない限りは個人を連結(例えば医科と調剤)しての分析は可能であるが、特に高齢者ほど複数の疾患をもつため、胃癌患者であったとしてもすべての医療費が胃癌に関わるものとはいえない。個人のレセプトから医療費を分解する技術開発は進んでおり、一定の精度での推計はまもなく可能となるだろう。

H. pylori除菌に関わるレセプト分析の懸念の1つは、検診による検査の施行が医科のレセプトとは連携しないことであ

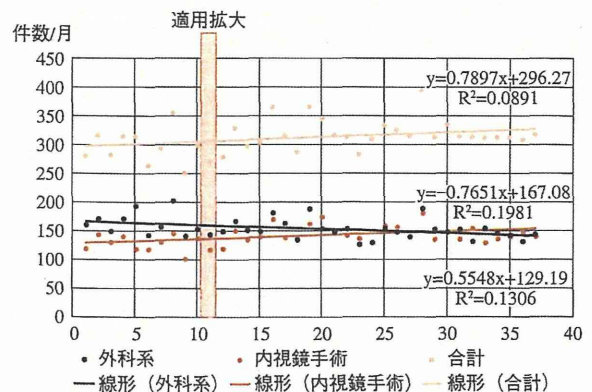


図3 ●胃癌の手術件数の推移

る。法定検診ではない胃癌検診に関わるデータをレセプトと同様に収集する枠組みはなく、そもそも患者識別が異なっている可能性が高く、連結は容易ではないだろう。また、被用者保険で除菌を受けたものが、退職後に国保あるいは後期高齢者医療制度に移行した場合、これも保険情報の連結が途切れるため、エピソード単位の分析ができない。すなわち除菌と胃癌発生の有無の連携が取れない。これらの解決には医療におけるマイナンバー的な固有番号の導入が待たれるが、それがどの時点で利用可能となるのか不確定である。

レセプトの活用にはいくつかの課題はあるものの、低コストできわめて広い範囲をカバーできることは魅力的である。今後はNDBも活用し、全国の除菌状況、胃癌の手術件数との把握が進むであろう。

REFERENCES

- 藤森研司: 電子レセプト分析によるH. pylori除菌の状況 (1年間の変化). The GI FOREFRONT 10: 41-43, 2014

DPC データを活用した 病院マネジメント

藤森 研司

- DPC データを活用した病院マネジメントの改革を進める上で、自院データの活用、他院とのベンチマーク、「DPC 導入の影響評価に係る調査」の公開データの活用について考える。
- 少子高齢化の進展で医療機関を取り巻く環境は徐々に変化している。地域医療構想の枠組みの中で、これからの自院の方向付けが問われている現在、自院の立ち位置の把握が重要である。
- DPC/PDPS では、包括範囲に対しては全国平均値の在院日数に対して全国平均値の支払いが行われるため、より考慮された医療資源の投入でより高いパフォーマンスを得るほど医療機関の経常収支は改善する。量から質への転換、すなわち“賢い医療”の出番である。

はじめに

平成 15 (2003) 年度に導入された「診断群分類に基づく 1 日当たり包括支払制度 (Diagnosis Procedure Combination/Per-Diem Payment System : DPC/PDPS)」であるが、平成 26 (2014) 年度の「DPC 導入の影響評価に係る調査」(以下、退院患者調査) によれば、1,584 医療機関が支払いに対応し、265 医療機関が準備病院、1,093 医療機関がデータ提出加算を取得する医療機関として DPC 制度に参加している。ほとんどの急性期病院で DPC データを作成していると考えて

よいだろう。

DPC 制度では全国统一形式のデータが作成され、退院患者調査として厚生労働省へ提出されるが、自院におけるデータの活用も広く普及している。DPC データは大きく、様式 1 と呼ばれる患者基本情報が書かれたファイルと、EF 統合ファイルと呼ばれる日々の医療内容が記載されたファイルからなっている。そのほかには医療機関の概要を示す様式 3、保険情報を示す様式 4 がある。

様式 1 は簡易な患者退院サマリーに相当する。EF 統合ファイルはレセプトコンピュータシステムで作成されるファイルであり、日々の医療行為や使用した薬剤、

材料が、包括化されるか否かを問わず、標準コードを用いて数量、回数、実施日と共に記載されている。これらのデータを分析することで、どのような患者に、入院何日目にどのような医療行為がなされたかが把握される。

病院マネジメントの方法論は多岐にわたるが、この臨床情報と診療行為情報からなるDPCデータを活用して、自院の経営の健全化のために何ができるか考えてみよう。



自院データの活用

様式1の活用

他院のDPCデータを入手することは容易ではないが、自院のデータであれば自在に活用することができる。様式1は原則として1入院が1行であるので、MS-Excelでも容易に活用できる。ただし、生の様式1にはDPCコードは付与されていないので、何らかの方法で様式1にDPCコードを付与することは必要である。多くの医療機関では様式1の作成ツールを導入しており、DPCコード付きの様式1を出力することは難しくはないだろう。

1入院中に一般病棟以外の病棟へ転出、あるいは一般病棟以外の病棟から転入した場合は、親となる様式1のレコードと子となる様式1のレコード(場合によっては複数)が生成されるので、どの範囲を分析するのかはあらかじめ決定しておくことが重要である。

様式1には生年月日や性別のほか、入院経路や退院先、緊急性、複数の傷病名情報、各種のスコアなど、分析の切り口となる情報が多数ある。EF統合ファイルには日々の医療行為や使用された薬剤、材料が記録されている。いずれも出来高払いであれば請求できるレセプト情報であり、DPC/PDPSでは包括になるとしても出力されている。一方、小児入院管理料などでもともと包括化されている特定入院料では、必ずしも全ての情報が記録されていないため統合EFファイルに出力されない医療機関がある。分析の前に、自院のデータの性格を見極めよう。

DPCデータを用いていろいろな分析はできるが、自

院にとっての課題が何なのか、中心課題に沿った分析が重要である。よく「何から着手してよいかわからない」「分析したけれども見てもらえない」という質問をいただくが、「自院に今、何が必要なのか」を把握することで道筋が見えるだろう。それは年次の目標であったり、バランス・スコアカード(BSC)の重要業績評価指標(Key Performance Indicators: KPI)であったりするだろう。そのような自院の課題をしっかりと情報収集し、分析に着手しよう。

様式1からは、自院のDPCごとの症例数や平均在院日数の把握が容易である。診断群分類点数表の入院期間IIは全国の平均在院日数であるので、それと比較して在院日数が長いのか短いのかを把握しよう。また、年齢区分ごとの平均在院日数も把握し、マネジメントの力点を変えることも可能だろう。平成29(2017)年度からは、病院指標として様式1を主とする分析結果のホームページへの公開が医療関係者IIとして評価される予定である。ここでは数値の公開そのものよりも、市民向けの説明力が重要である。分析はDPCデータ活用の第一歩であるが、分析結果の説明と課題解決の提案がより重要である。

EF統合ファイル活用によるパスの作成・改善

EF統合ファイルでは、診療内容の分析からパスへの応用が大いに役立つ。当該の疾患にパスがある場合は、実際の診療内容とパスの差異を比較し、パスを改善することができる。まだパスが作成されていない疾患であれば、実際の診療内容を整理した上でレビューすることで、パスの作成が容易となる。診療プロセスの分析を通じて、手術時などの予期せぬ合併症の発生を、事後的ではあるが適宜モニタリングすることもできる。

パスの作成あるいは改善においては、次に述べる他院とのベンチマークが有用であるが、自院単独でも方法はある。パスにはいろいろな目的や効果があるが、工程管理としての利益確保も重要な視点である。原価計算は制約も多く、実際の医療現場では必ずしも有効には機能しない場合が多いが、少なくとも出来高で請求した場合とDPC/PDPSで得られる収入とを比較し、