

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26年度～27年度 総合研究報告書

研究代表者 加藤 元嗣

平成28(2016)年 5月

目 次

- I. 総合研究報告
- 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. 胃がんリスク分類の基準値の検討と評価に関する研究 ----- 12
伊藤秀美・菊池正悟
2. 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 ----- 16
吉原正治
3. 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に関す
る研究（胃 X 線検診に関する領域） ----- 20
中島滋美
4. 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— ----- 33
中島滋美
5. 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--- 49
菊地正悟
6. 小児・青年（18歳以下）におけるピロリ菌除菌治療の副作用に
関する調査～重篤な副作用を中心に ----- 72
奥田真珠美
7. 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 ----- 75
奥田真珠美
8. 胃がん撲滅と次世代への感染予防を目指した中学生、高校生
に対する*Helicobacter pylori*感染率調査と除菌治療の検討 ----- 78
間部克裕

9. 中学生における <i>Helicobacter pylori</i> 感染検査と除菌治療に関する研究	82
井上和彦	
10. 若年者における尿中 <i>H.pylori</i> 抗体の精度に関する検討	86
井上和彦	
11. 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	89
神谷 茂	
12. 平成26年度—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	94
藤森研司	
13. 平成27年度—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	100
藤森研司	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	104

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）

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合わせた胃がん予防システムの構築が必

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感染と除菌治療による胃がん予防対策のシステム

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、中高校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る。そのため、この 2 年間で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を行い、ガイドラインとしての指針の作成が行われた。

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

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。また、リスク分類のA群に含まれる偽A群(Hp感染群)を判別するため、PG値を測定した病院受診者(1649例)を対象に、判別関数で真A群と偽A群に分類して胃粘膜萎縮評価を行った。判別関数で真A群78.9%、偽A群89.2%が正しく判別された。

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生率

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。

10箇所の自治体(北海道、岩手県、兵庫県、広島県)における中高生の感染率は4.3-11.9%であった。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吸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)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③ 1 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。

中学生、高校生に対する除菌治療の成績、副作用などについて日本ヘリコバクター学会が速やかに把握し対応出来るレジストリーシステムを開発した。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。わが国における胃がん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がん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線検診では胃がん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がん撲滅は、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除菌による胃がん予防策を推奨した。

Hpが胃がん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。胃がんの大部分がHpの慢性感染が原因であり、除菌治療で胃がん発症を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、除菌による胃がん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、胃がん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がん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。今回の研究は胃がん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。

わが国の胃がん検診の対象者は、胃がん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値による胃がん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、胃がん対策の方向性を示すことができる。X線造影による胃がんリスク分類は、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。胃がんをはじめとした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。そのための胃癌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. Kato M. Tips on BLI observation. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas P104-109, 2014, Nippon Medical Center, Tokyo, Japan
2. Asaka M, Kato M., Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):1-8.
3. Mabe K, Yao K, Nojima M, Tanuma T, Kato M. An educational intervention to improve the endoscopist's ability to correctly diagnose small gastric lesions using magnifying endoscopy with narrow-band imaging Annals of Gastroenterology. 2014;27(2):149-155.
4. Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M., Higuchi K, Iwakiri R, Sakamoto C, Uchiyama S, Kashiwagi A, Ogawa H, Murakami K, Mine T, Yoshino J, Kinoshita Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment Dig Endosc. 2014 Jan;26(1):1-14.
5. Yoshida N, Hisabe T, Inada Y, Kugai M, Yagi N, Hirai F, Yao K, Matsui T, Iwashita A, Kato M., Yanagisawa A, Naito Y. The ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of invasion depth of colorectal neoplasms. J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):73-80.
6. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M., Asaka M, Sakamoto N A "resect and watch" strategy with endoscopic resection for pharyngeal cancer with massive subepithelial invasion would not be rational. Gastrointest Endosc 2014 Jan;79(1):178-9.
7. Ueda J, Goshō M, Inui Y, Matsuda T, Sakakibara M, Mabe K, Nakajima S, Shimoyama T, Yasuda M, Kawai T, Murakami K, Kamada T, Mizuno M, Kikuchi S, Lin Y, Kato M. Prevalence of Helicobacter pylori Infection by Birth Year and Geographic Area in Japan. Helicobacter 2014 19(2):105-10.
8. Tominaga K, Kato M., Takeda H, Shimoyama Y, Umegaki E, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y,

- Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Kusano M, Fujimoto K, Arakawa T; G-PRIDE Study Group. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study. *J Gastroenterol*. 2014 49(10):1392-405.
9. Takahashi M, Shimizu Y, Ono M, Suzuki M, Omori S, Yoshida T, Mori Y, Nakagawa M, Ono S, Nakagawa S, Mabe K, Kato M, Hatanaka K, Asaka M, Sakamoto N. Endoscopic diagnosis of early neoplasia of the esophagus with narrow band imaging: Correlations among background coloration and iodine staining findings. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 29(4):762-8.
 10. Omori S, Mabe K, Hatanaka K, Ono M, Matsumoto M, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Shimizu Y, Sugai N, Suzuki A, Katsuki S, Fujii T, Kato M, Asaka M, Sakamoto N. Human intestinal spirochetosis is significantly associated with sessile serrated adenomas/polyps. *Pathol Res Pract*. 2014 pii: S0344-0338(14)00094-6.
 11. 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.
 12. Sakata Y, Tominaga K, Kato M, Takeda H, Shimoyama Y, Takeuchi T, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Fujimoto K, Kusano M, Arakawa T; G-PRIDE study group. Clinical characteristics of elderly patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease from the G-PRIDE study who responded to rikkunshito. *BMC Gastroenterol*. 2014 Jul 2;14(1):116.
 13. Furuta K, Kohata Y, Fujiwara Y, Sugimoto M, Uotani T, Yamade M, Sahara S, Ichikawa H, Furuta T, Nio K, Iwakiri R, Inamori M, Kawamura O, Kusano M, Kato M, Kawami N, Iwakiri K, Takeuchi T, Higuchi K, Aimi M, Naora K, Fujimoto K, Arakawa T, Kinoshita Y. Intra-gastric pH following single oral administrations of rabeprazole and esomeprazole: double-blind cross-over comparison. *J Clin Biochem Nutr*. 2014 55(3):178-183.
 14. Iwakiri R, Higuchi K, Kato M, Fujishiro M, Kinoshita Y, Watanabe T, Takeuchi T, Yamauchi M, Sanomura M, Nakagawa H, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K. Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 40(7):780-95.
 15. 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 Feb;50(2):125-39.
 16. 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 Jan;110(1):193-4.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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, Rugge 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.
20. 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 periendoscopic thromboprophylaxis. BMC Gastroenterol. 2015 Jul 28;15(1):89.
 21. Matsuhashi 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 加藤元嗣. 内視鏡時の抗血栓療法. Heart View 18(2):158-62,2014
 26. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 清水勇一, 坂本直哉. 胃癌予防. 日本臨床 72(Suppl 1):673-80,2014
 27. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 清水勇一, 坂本直哉. 保険適用拡大されたピロリ菌感染胃炎診断の実際. 医学のあゆみ 248(4):249-54,2014
 28. 加藤元嗣. その他の JGSG プロジェクト 進行状況報告. THE GI FOREFONT 6(2):136-40,2014
 29. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 吉田武史, 清水勇一, 坂本直哉, 中川 学, 中川宗一. 除菌による内視鏡所見の変化 *H. pylori* 胃炎除菌による胃内環境への影響. 臨床消化器内科 29(3):329-36,2014
 30. 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
 31. 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
 32. 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. 62(3):295-300,2015
 33. 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
 34. 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
 35. 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
 36. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕. 残胃の癌は減らせるのか—除菌について.

- 臨床外科 63(13):1488-92, 2014
37. 加藤元嗣, 小野尚子, 中川 学, 中川宗一, 間部克裕, 宮本秀一, 水島 健, 大野正芳, 大森沙織, 津田桃子, 清水勇一, 坂本直哉. *Helicobacter pylori* 感染と治療 Q&A 作成の経緯と目的. *Helicobacter Research* 18(6):503-9, 2014
 38. 加藤元嗣. H. pylori 感染症の保険適用と専門学会の役割—保険適用のいきさつから公知申請まで—. *安定同位体と生体ガス* 16:4-9, 2014
 39. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕. ヘリコバクター・ピロリ感染症とは. *化学療法の領域* 30(10):1871-6, 2014
 40. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 大野正芳, 松本美櫻, 大森沙織, 高橋正和, 吉田武史, 清水勇一, 坂本直哉, 中川学, 中川宗一. 臨床から見た疫学 GI Forfront 10(1):12-15, 2014
 41. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 大野正芳, 松本美櫻, 大森沙織, 高橋正和, 吉田武史, 清水勇一, 坂本直哉, 中川学, 中川宗一. 抗血小板薬服用時の内視鏡検査/生検とガイドライン—現状と課題. *Modern Physiain* 34(5):610-4, 2014
 42. 加藤元嗣. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の除菌適応拡大. *日本臨床* 72(5):967-76, 2014
 43. 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
 44. 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* 62(3):295-300, 2015
 45. 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
 46. 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
 47. 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
 48. 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
 49. 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
 50. 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
 51. 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
 52. 加藤元嗣. Kyoto Global Consensus Meeting on H. pylori Gastritis からの報告. *Asahi Medical* 2015 July: 30-31, 2015
 53. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 清水勇一, 坂本直哉. ポ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
 54. 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
- 学会発表
1. Kato M. Endoscopic Diagnosis Using Blue Laser Imaging (BLI) and Color Enhancement in Upper GI. APDW2014, Aug 11, 2014, Bali, Indonesia
 2. Kato M, Ono S, Mabe K, Sakamoto N, Asaka M Endoscopic diagnosis of H. pylori infection using LASEREO with a novel image enhancement. XXVIIth International Workshop on *Helicobacter* and Microbiota in inflammation and cancer, September 13, 2014, Rome, Italy
 3. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 中川宗一, 西川恵子, 吉田武史, 坂本直哉, 浅香正博. ペニシリンアレルギーに対する H. pylori 除菌治療. 第 20 回日本へ

- リコバクター学会学術集会, シンポジウム 東京 2014.6
4. 加藤元嗣, 樋口和秀, 藤本一眞. 低用量アスピリンによる胃・十二指腸潰瘍再発に対するラベプラゾールの予防効果 (第2報) - 多施設共同. JDDW2014 パネル 神戸 2014.10
 5. 加藤元嗣, 菊地正悟, 浅香正博. *H. pylori* の除菌時期による異時癌抑制効果の違いと JGSG 試験の長期経過について JDDW2014 統合 神戸 2014.10
 6. 加藤元嗣. *H. pylori* 除菌前後の内視鏡像 第37回日本消化器内視鏡学会重点卒後教育セミナー 東京 2015.2
 7. 加藤元嗣. Kyoto Global Consensus Meeting on *H. pylori* Infection. 第10回日本消化管学会総会学術集会 東京 2015.2
 8. 加藤元嗣. 胃炎の診断と治療～胃がん撲滅へ向けた新たな戦略 第30回厚生連臨床検査学会臨床検査技師技術研修会. 札幌. 2015.4
 9. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインの検証. 第89回日本消化器内視鏡学会総会. パネルディスカッション. 名古屋. 2015.5.
 10. Kato M. Current status about endoscopic diagnosis of gastritis in Japan. 第89回日本消化器内視鏡学会総会. International Consensus Meeting. 名古屋. 2015.5
 11. 加藤元嗣. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の内視鏡所見. 第39回日本消化器内視鏡学会セミナー. 講演. 名古屋. 2015.6
 12. 加藤元嗣. ペプシノゲン値を用いた *H. pylori* 感染診断. 第21回日本ヘリコバクター学会学術集会. セミナー. 神戸. 2015.6
 13. 加藤元嗣. *H. pylori* 感染と内視鏡. 第90回日本消化器内視鏡学会総会. 会長講演. 東京. 2015.10
 14. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療の問題点 - PPI の再発抑制を含めて. 第69回国立病院総合学会. セミナー. 札幌. 2015.10
 15. 加藤元嗣. わが国における *H. pylori* 関連ディスペプシアの位置づけ. 合同学術集会 2015 シンポジウム. 沖縄. 2015.11
 16. 加藤元嗣. 胃炎の京都分類から胃癌撲滅. 第115回日本消化器内視鏡学会中国支部例会. セミナー. 岡山. 2015.12
 17. 加藤元嗣. *H. pylori* 除菌前後の内視鏡像と胃炎分類. 第29回日本消化器内視鏡学会近畿支部セミナー. 講演. 大阪. 2015.12
 18. 加藤元嗣. 抗血栓薬内服者に対する消化器内視鏡ガイドラインと今後の展開. 第25回日本消化器内視鏡学会中国支部セミナー. 講演. 岡山. 2016.1
- 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

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価に関する研究

伊藤秀美 愛知県がんセンター研究所疫学予防部・室長
菊地正悟 愛知医科大学医学部公衆衛生学・教授

研究要旨

血清 *Helicobacter pylori* 抗体価、pepsinogen 値の測定結果を地域がん登録のデータと結合して胃がん発生を観察することにより、血清による胃がんのリスク評価の精度を観察している。行政（地方自治体）がデータを管理しているため、データ使用の許可を得るのに手間取っていたが、広島大学が保有するデータと広島県がん登録データとの照合については、利用申請許可が下り、血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージ作業が開始された。

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

A. 研究目的

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

討が必要であることが学会などで指摘され、分類の精度評価もなされていない。

そこで、各検診機関が持っている血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージさせて、検査値とその後 3-7 年間の胃がん罹患の有無のデータセットを作成する。これは、既存データによって作成可能な最大のデータセットとなる。このデータセットを用いて最適の基準値を求め、分類の精度評価を行う。

B. 研究方法

協力の得られる検診機関で、2005 年以降に血清 *H. pylori* 抗体検査と

pepsinogen 検査を受けた 20 歳以上の人を対象とする。倫理委員会の承認が得られた 2013 年 9 月 11 日から 2018 年 3 月 31 日までを研究期間とするが、必要に応じて順次延長する（倫理委員会の承認を得て延長）。

以下の手順でデータの収集を行う。

1) 各検診機関の個人データに新たな記号番号をふり、

A) 記号番号、氏名、性、生年月日、検査日、住所（番地を除く）

B) 記号番号、血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値、除菌歴

という 2 種類のデータを抽出する。この作業は、原則として各検診機関で行う。

同一対象者が複数回受診している場合は、予め各検診機関で名寄せをし、同一の記号番号をふる。

2) A)のデータを地域がん登録とレコード・リンケージし、記号番号と検査日、胃がん罹患歴だけを残し、他のデータは消去する。ただし、A)のデータと記号番号の対応表は、各検診機関で保管する（後に新しい地域がん登録データとレコード・リンケージするため）。

レコードリンケージの作業は、原則として各地域がん登録データ管理施設で行うが、事情によって、許可を得て各検診機関もしくは、愛知医科大学で行う。

3) 4)で作成したデータと B)を結合する。この作業は、各検診機関もしくは、愛知医科大学で行う。

4) この方法で、血清 *H. pylori* 抗体と PG 値の検査結果と地域がん登録データをレコードリンケージし、血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値、検査後 3-7 年間の胃がん罹患の有無、除菌歴から

なるデータセットを作成する。

5) 血清検査結果の提供は、地域がん登録のある地域の検診実施施設に依頼する。

6) 各地域がん登録の形式に従ってデータの利用を申請する。

7) 作成したデータセットを用いて、胃がんのリスク分類 (a *H. pylori* 未感染の低リスク、b 現在感染者で、除菌の予防効果が大きい、c 現在感染者もしくは自然に除菌した者で、除菌の効果は小さく、X 線や内視鏡による定期検査が必要) のための最適の基準値と、そのときの胃がん罹患予測精度を計算する。

8) 具体的には、基準値を動かして、a 分類は陰性、bc 分類は陽性、胃がん罹患例は疾患あり、非罹患例は疾患なしとした時の感度、特異度を計算する。

9) このデータをもとに、実用性の面から最適の基準値を決める。

10) 群馬県高崎市、徳島県総合健診センター、広島大学、滋賀県社会保険滋賀病院を対象とするが、「日本ヘリコバクター学会の研究推進委員会」、「日本消化器がん検診学会・附置研究会・胃がんリスク評価に関する研究会」などとも連携して、対象者を順次増加させる。

倫理面

・過去のデータを検診の精度の向上や、分類能の評価にデータを使用するために、地域がん登録のデータとレコードリンケージする旨、拒否の機会の説明を含めて各検診機関のホームページに明記する。

・A)と B)に分けてデータを扱うことで、検査結果が同時に漏洩する危険を避ける。

・倫理委員会、地域がん登録データの利用許可を出す機関の承認を得た上で研究を遂行する。

C. 研究結果

愛知医科大学医学部の倫理委員会で2013年9月11日に研究計画が承認され、群馬県高崎市(2006年度以降年間約7000件)、徳島県、広島県で血液検査結果のデータを提供してもらう手続きを進めている。また、地域がん登録のネットワークからも、該当する県の地域がん登録データの使用の手続きを進めている。2016年1月、広島大学が保有するデータと広島県がん登録データとの照合については、利用申請許可が下り、血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージ作業が開始されている。また、群馬県、徳島県でも、市や県が実施した血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータで同様の分析をする利用申請許可を得る手続きを行っており、多くの関係者の理解を得られつつある。

D. 考察

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

関しても、一部地域で他府県での前例がないことから、手続きが遅れている。

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

本研究は、「日本ヘリコバクター学会の研究推進委員会」、「日本消化器がん検診学会・附置研究会・胃がんリスク評価に関する研究会」などとも連携して、対象者を順次増加させる予定である。一方で、2016年1月より施行されている「がん登録等の推進に関する法律」で、利用主体や目的に応じて明確に利用の範囲や限度が定められ、研究者へのデータ提供には原則対象者の同意が必要であるとされている。したがって、本研究の継続的な遂行には、法律ならびに同意代替措置に係る指針を十分に検討し、利用主体や目的を含む研究デザインの微調整が必要となるであろう。

なお、血清 *H. pylori* 抗体価に関する問題として、抗体価の陰性高値(陰性と判定されるが、カット・オフ値に近い値)例に、胃がんのリスクが高い、現もしくは過去感染例が多く含まれるという問題が明らかになった。このため、陰性高値例に注意が必要というのが注意喚起が出されている。重要な問題として、陰性高値例の胃がんリスクについては、内視鏡所見から推定される胃がんリスクに依っており、実際の胃がん罹患を観察する研究はない。この点を検討する上でも、本研究はきわめて重要である。

E. 結論

各検診機関が持っている血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージさせて、検査値とその後 3-7 年間の胃がん罹患の有無のデータセットを作成し、これを用いて最適の基準値を求め、分類の精度評価を行う。

先行するところでは、照合のための具体的な手続きに入っており、広島大学では、照合としての地域がん登録データ利用許可があり、実際にデータ照合が開始されている。平成 28 年度から血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージ作業が開始でき、年度内にはある程度の分析結果が得られる見込みである。群馬県、徳島県でも同様の分析のための手続きが進められている。

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

厚生労働省研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 吉原正治 広島大学保健管理センター教授

研究要旨

胃がんリスク分類は、胃がん予防対策を構築するために、重要な役割を持つ。胃がんリスクを評価する方法の中でも、血清 *Helicobacter pylori* (*Hp*)抗体と血清 pepsinogen (PG)値を用いたリスク分類、いわゆる ABC 分類は、広く用いやすい方法である。この分類の中で *Hp* 抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群は *Hp* 未感染群であることを想定しているが、その中に *Hp* 既感染や現感染で胃がんリスクの高い群が混入するため、精度の評価と向上が必要である。そのために、本研究では 1) 内視鏡検査所見からみた胃がんリスク分類の基準値の検討、及び、2) 地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価についての検討を行った。さらに、1) については (1) 内視鏡所見を至適基準とした ABC 分類の精度評価、及び (2) A 群に混入する *Hp* 感染群減少のための *Hp* 抗体価と PG 値のカットオフ値の調整の検討を行った。その結果、(1) 内視鏡所見を至適基準とした場合の ABC 分類の精度評価では、血清学的に A 群であった 306 例のうち 170 例 (55.6%) が *Hp* 未感染群、136 例 (44.4%) が *Hp* 感染群で、全体での正診率は 74.8% (404/540) であった。正診率を年代別にみると、39 歳まで 93.1%、40 歳代 93.0% と高いが、50 歳代 77.8%、60 歳代 73%、70 歳代では 65.5% と年齢と共に低下した。胃がん罹患率の高い年代において正診率が低いことは、より注意が必要である。(2) *Hp* 抗体価、PG 値のカットオフ値の調整では、「*Hp* 陰性高値を陽性」と見做した場合の正診率は 80.8%、「PGII 15 以上を陽性」とした場合 73.7%、「PGI/II 比 4 以下を陽性」で 78.1%、「PGI 100 以上を陽性」で 72.4%、以上の 4 つのいずれかに該当した場合 77.4% となり、「*Hp* 陰性高値を陽性」とすることで、A 群に含まれる *Hp* 感染群の割合を 8% 減少できた。2) 地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価としては、血清 *Hp* 抗体、PG 値のデータセットについて地域がん登録データとの照合の承認を得、照合、検討を行った。

A. 研究目的

胃がん予防対策を構築する上で、胃がんのリスク評価を行うことは重要である。胃がんリスク評価の中でも、血清 *Hp* 抗体と血清 PG 値を用いた胃がんリスク評価（いわゆる ABC 分類）は、多くの対象で用いられている。この ABC 分類では、*Hp*

抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群は、これまで *Hp* に全く感染したことがなく、胃がん罹患リスクも極めて低い健康な胃 (*Hp* 未感染群) であることを想定している。しかし、実際には、この A 群の中には、*Hp* 既感染または現感染であって胃がんリスクの高い *Hp* 感染群が存在する。

本研究では、判定の精度向上を目的として、以下の2点を実施した。

まず、1) 内視鏡検査所見からみた胃がんリスク分類の基準値の検討として、

(1) 内視鏡所見を至適基準とした場合のABC分類の精度評価と、(2) A群に混入するHp感染A群を減少させるために、Hp抗体価、PG値のカットオフ値の調整を検討した。

次に、2) 地域がん登録とのデータリンクページによるABC分類の精度評価の検討として、血清Hp抗体及び血清PG値測定例のデータと、地域がん登録のデータを照合して、検査値とその後の胃がん罹患の有無のデータセットを作成の上、胃がん罹患予測に最適な胃がんリスク分類の基準値を求め、精度評価を行うことを計画した。

B. 研究方法

1) 内視鏡検査所見からみた胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

対象：2003～2012年に広島大学病院内視鏡診療科を受診し、抗Hp抗体価及び血清PG値を測定でき、ABC分類可能であった540例（男性、女性＝375：165）を対象とした。男性平均年齢は61.3±13.9(20-89)歳、女性平均年齢は61.0±16.1(20-89)歳であった。

なお、除菌歴、胃手術歴、PPIの服用（2週間以内）、H2ブロッカーの服用（2週間以内）、NSAIDs・アスピリンの服用（2週間以内）、高度腎障害、Zollinger Ellison症候群は除外した。

方法：抗Hp抗体価（Eプレート、栄研）は10 U/mL以上を陽性とし、陰性の中で

も3以上10未満を「陰性高値」とした。血清PG値（LZテスト、栄研）は、PGI 70ng/ml以下かつPGI/II比3以下をPG法陽性とした。抗Hp抗体価とPG値による判定で、A群=Hp抗体(-)かつPG(-)、B群=Hp抗体(+)かつPG(-)、C群=Hp抗体(+)かつPG(+)、D群=Hp抗体(-)かつPG(+と分類し、全体をA群と非A群(BCD群)に二分して検討を行った。

上部消化管内視鏡検査で胃粘膜の萎縮範囲を判定し、木村・竹本分類に準じて、萎縮のないC0から全体に高度萎縮のO3までをC0, C1, C2, C3, O1, O2, O3とした。この中でC0, C1を萎縮なしと判定した。

血清学的に判定したA群は、背景胃粘膜の状態により、炎症・萎縮が全くないHp未感染群と考えられるAN群(A群でHp感染Negative群の略)と、炎症・萎縮がありHp感染歴が考えられるAP群(A群でHp感染Positive群の略)に亜分類した。

対象は内視鏡所見を至適基準として正診率を計算した。

2) 地域がん登録データとのレコードリンクページによる胃がんリスク分類の評価
ABC分類の精度評価のため、地域がん登録との照合を行った。

方法は、昨年度の継続であるが、改めて記載する。血清Hp抗体、PG値の受検者について照合用のデータセットを作成する。データセットは血清Hp抗体、PG値及び診療録から抜き出した項目に、新たな記号番号をふり、A) 記号番号、氏名、性、生年月日、(住所)、B) 記号番号、検査日、血清Hp抗体価、PG値、除菌歴、上部消化管内視鏡検査結果という2種類のデータを作成して行う。次に、地域がん登