

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

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

平成27年度 分担研究報告書

研究代表者 加藤 元嗣

平成28(2016)年 5月

## 目 次

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

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

厚生労働省研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
総括研究報告書

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

研究代表者 加藤 元嗣 北海道大学病院光学医療診療部 准教授

研究要旨

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

研究分担者

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

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

**胃がんリスク分類の基準値の検討と評価**

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

要である。各検診機関の Hp 抗体、PG 値のデータと地域がん登録データをレコードリンケージさせて、検査後 5 年間の胃がん罹患とのデータセットを作成し、最適カットオフ値の検討と精度評価を行う。

### **X 線像を用いた胃がんリスク分類の検討**

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

### **中高生を対象とした感染検査と除菌治療**

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

### **Hp 感染成人の除菌による小児への感染防止**

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

### **胃がん予防効果の評価**

厚生労働省の匿名化電子レセプトを収集した National Database(NDB)を用いて、菌除菌治療、胃がんに対する医療行為を抽出して、全国の除菌数、医療行為別胃がん患者数を年次ごと明らかにする。この成績を基に、除菌による胃がん抑制効果を評価する。

## **B . 研究方法**

### **胃がんリスク分類の基準値の検討と評価**

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

### **画像を用いた胃がんリスク分類の検討**

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

### **小児の感染防止策の実施に向けた具体案作成**

自治体（兵庫県篠山市と北海道福島町）と協力して 20-39 歳の成人もしくは、出産見込み世帯の成人に Hp 検査（尿中抗体）と陽性者の除菌を勧奨する。その後の出生児の 1 歳時に便中抗原検査を行っ

て感染状況を把握し、他の地域や除菌しなかった世帯と比較する。この過程で、対象者の把握と具体的な勧奨方法に関する課題を抽出して検討・解決する。Hp 感染成人の除菌による小児への感染防止のガイドラインを完成させる。

### **未成年者への除菌治療の具体策作成**

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

### **胃癌予防効果の評価**

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

(倫理面への配慮)

研究の遂行上個人データを使用する場合、連結可能匿名化した後の記号番号だけがついたデータを研究に使用して個人が特定できる医療情報の流出を防ぐ。また、ホームページへの研究実施、その方法と拒否の機会を明記し、内容によっ

ては書面による本人(未成年では保護者)の同意を得た上で、倫理委員会の承認を得て研究を進める。NDB はすでに匿名化されているが、さらに医療機関番号、保険者番号、個人識別用ハッシュ値、NDB 管理用通番の匿名化などで個人情報の保護に努める。

## **C . 研究結果**

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

### **胃がんリスク分類の基準値の検討と評**

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

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

地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価については、高崎市・徳島県総合健診センター、広島大学、社会保険滋賀病院の検診部門で、2005 年以降に Hp 抗体検査と PG 検査を受けた人と地域がん登録データとの照合により、

胃がん発生の把握を予定している。群馬、徳島、広島ではデータ管理元にデータ利用許可を申請中である。群馬では許可の目処が立っているが、他では様々な理由で許可が下りていないが、2016年1月の「がん登録等の推進に関する法律」施行後は期待できる。一方、データ提供の際の対象者同意の問題があり、同意代替措置に罹る指針の検討から研究デザインの微調整が必要となる。

### **画像を用いた胃がんリスク分類の検討**

胃 X 線検査で胃がんリスク評価は可能であり、その普及には客観的な診断基準と自動診断法(CAD)の開発が必須である。新たなエビデンスをもとに胃 X 線検診に背景胃粘膜診断を組み込む胃がん予防アルゴリズムを見直した。胃 X 線検診で胃粘膜萎縮やひだ腫大を認めた人は 30.1%と 19.5%で、3年後に有意に胃がん発生率が高かった。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。

中学・高校生へのピロリ菌検査と除菌治療の取り組みについて、全国の自治体 1,912 にアンケート調査を行った。962 件

(50.3%)の返信による中間解析では、施行が 13 件(1.4%)、予定が 10 件(1.0%)であった。実施対象者は中学 2 年生が最多で、高校生の対象はなかった。

スクリーニング検査の精度および適切な除菌レジメンの検討を行った。一次検査は侵襲性が低い尿検査を用いる。中高生 745 例に尿中抗体検査と尿素呼気試験を同時測定した。感度 100%(44/44)、特異度 96.6%(677/701)、陽性反応適中度 64.7%(44/68)、陰性反応適中度 100%(677/677)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なかった。

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。関係機関を含めた実施体制の整備：関係部署、医師会への説明と役割分担、予算化の目処 実施への詰め：保護者・住民への周知、検査機関の選定、問い合わせ対応体制の整備、  
の実施方法の決定 1 次検査：保護者への通知と容器の配布・収集 通知：検査結果の判定・通知 2 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

除菌加入を含む)という手順となる。拒否の機会を与える必要がある(保護者への文書)。1次は尿中抗体検査、2次は便中抗原検査か尿素呼気試験で問題はない。検査の偽陰性対策として、症状あれば消化器科の受診の説明する。陽性者は除菌後もリストを作成して40歳前後で内視鏡を受ける必要がある。学会での討論で、経過観察に問題が多いことが浮き彫りになった。

### **小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成**

現在のわが国での Hp 感染はほとんどが家族内感染であり、次世代への完全防止は家族内対策が重要である。世帯の第一子出産前に、世帯全員おピロリ菌を除菌することが基本である。北海道福島町、兵庫県篠山市でのパイロット試験の結果を踏まえて、自治体レベルでの対応策をまとめた。対象：これから出産が予定される高校生以上 40 歳未満の男女(検査済みの人は除く)、手順：1)対象者に本事業でピロリ菌の検査と除菌を行っている情報を流し検査を勧める。(自治体広報紙、自治体ホームページ、婚姻届時のチラシ、成人式案内でのチラシ、母子手帳交付時での案内など)。2)検査容器などは保健センターで説明の上、対象人数分を渡す。(尿検査容器、結果通知票、尿の採取・提出方法) 3)検体回収は月 1-2 回、保健センターか自治体の出先で行う。4)結果は、除菌治療についての案内を含めて個人宛に郵送で通知する。

### **胃癌予防効果の評価**

厚労省の匿名化電子レセプトを収集した National Database(NDB)を用いて、ピロリ菌除菌、胃がんに対する治療行為を

抽出して、これまで分からなかった全国の実数に近い除菌治療数、胃がん患者数、治療行為別患者数を明らかにして、Hp除菌による胃がん予防効果や胃がんに係る総医療費の低下を評価する道筋をつける。

2013年10月のレセプト情報等の手今日に関する申出書(申出者：加藤元嗣)の承認済みで、短期的にはHp感染胃炎への保険適用拡大による除菌治療数の変化、除菌前に義務化された内視鏡検査による胃がん発見数の変化を評価する。

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

### **D . 考察**

2013 年 2 月からは Hp 感染胃炎に対して除菌治療の適用拡大がなされた。わが国における胃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癌予防策の中心であった二次予防(早期発見・早期治療)から、一次予防(Hp 除菌)に大きく舵が切ることになった。また、長らく二次予防策として行われた X 線検診では胃癌死亡数の



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

わが国の胃癌検診の対象者は、胃癌高リスク者と低リスク者が混在する。両者を分けて効率的な検診対策として、血清 Hp 抗体と PG 値による胃癌リスク分類が行われているが、十分な標本数による精度評価はされていない。地域がん登録データの活用で、実現可能な最大のデータセットを作成して、リスク分類を再評価することで、胃癌対策の方向性を示すことができる。X 線造影による胃

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。胃癌をはじめとした Hp 関連疾患の予防の上で、中高生への除菌治療は対策上きわめて重要である。この時期における除菌が医療費抑制に大きく貢献することもこれまでの研究で明らかである。小児への感染防止は、Hp 感染を防止される小児だけでなく、除菌を受けた成人の将来の胃癌リスクを軽減するもので、経済性は確認されている。実施に向けた具体的方法を詰めていく。これまで、胃癌患者数や胃癌に対する治療別数は不明であったが、保険局の世界に類をみない緻密な情報源である NDB を用いて、Hp 診療の実態が明らかとなり、年次推移の検討から胃癌予防の評価が初めて可能となる。以上の成果を基に、日本ヘリコバクター学会の新規ガイドラインおよび日本消化器病学会 *H. pylori* 診断治療委員会の報告が作成および改訂がなされる。

## E . 結論

わが国の胃癌死亡者を激減させるためには、IARC の勧告を受けて、早急に *H. pylori* 除菌による一次予防、胃癌サーベイランスによる二次予防を組み合わせた胃癌予防策を軌道に乗せることが重要である。そのための胃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. Mizushima T, Kato M, Iwanaga I, Sato F, Kubo K, Ehira N, Uebayashi M, Ono S, Nakagawa M, Mabe K, Shimizu Y, Sakamoto N. Technical difficulty according to location, and risk factors for perforation, in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors. *Surg Endosc.* 2015 29(1):133-9.
2. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2015;50(2):125-39.
3. Shimizu Y, Takahashi M, Mizushima T, Ono S, Mabe K, Ohnishi S, Kato M, Asaka M, Sakamoto N. Chromoendoscopy with iodine staining, as well as narrow-band imaging, is still useful and reliable for screening of early esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):193-4.
4. Fujishiro M, Higuchi K, Kato M, Kinoshita Y, Iwakiri R, Watanabe T, Takeuchi T, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K; PLANETARIUM Study Group. Long-term efficacy and safety of rabeprazole in patients taking low-dose aspirin with a history of peptic ulcers: a phase 2/3, randomized, parallel-group, multicenter, extension clinical trial. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56(3):228-39.
5. Ono S, Ono M, Nakagawa M, Shimizu Y, Kato M, Sakamoto N. Delayed bleeding and hemorrhage of mucosal defects after gastric endoscopic submucosal dissection on second-look endoscopy. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):561-7.
6. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Azuma T, Bazzoli F, Chan FK, Chen M, Chiba N, Chiba T, Vas Coelho LG, Di Mario F, Fock KM, Fukuda Y, Furuta T, Genta RM, Goh KL, Ito M, Katelaris PH, Kato M, Kawai T, Kim N, Kushima R, Mahachai V, Matsuhisa T, Mégraud F, Miwa H, Murakami K, O'Morain CA, 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.
7. Matsumoto M, Mabe K, Tsuda M, Ono M, Omori S, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Kudo T, Sakamoto N, Kato M. Multicenter study on hemorrhagic risk of heparin bridging therapy for periendoscopic thromboprophylaxis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Jul 28;15(1):89.
8. Matsushashi N, Kudo M, Yoshida N, Murakami K, Kato M, Sanuki T, Oshio A, Joh T, Higuchi K, Haruma K, Nakada K. Factors affecting response to proton pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: a multicenter prospective observational study. *J Gastroenterol.* 2015;50(12):1173-83.
9. Miyamoto S, Watanabe Y, Oikawa R, Ono S, Mabe K, Kudo T, Yamamoto H, Itoh F, Kato M, Sakamoto N. Analysis of *Helicobacter pylori* genotypes in clinical gastric wash samples. *Tumour Biol.* 2016 Jan 29.
10. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K, Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(3):177-94.
11. Matsumoto M, Kato M, Oba K, Abiko S, Tsuda M, Miyamoto S, Mizushima T, Ono M, Omori S, Takahashi M, Ono S, Mabe K, Nakagawa M, Nakagawa S, Kudo T, Shimizu Y, Sakamoto N. Multicenter randomized controlled study to assess the effect of prophylactic clipping on post-polypectomy delayed bleeding. *Dig Endosc.* 2016 Mar 28.
12. 加藤元嗣, 小野尚子、清水勇一、坂本

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

## H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
分担研究報告書

自治体が中学生のピロリ菌検査を実施する場合の手順と留意点

菊地正悟 愛知医科大学・医学部・教授

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

## A．研究目的

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

## B．研究方法

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

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

### （倫理面への配慮）

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

## C．研究結果

**中学生のピロリ菌検査マニュアル（案）**  
として以下の内容をまとめた。

### 【前文】

本マニュアルは、**自治体が地元の医療機関と協力して、中学生のピロリ菌検査を实**

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

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

### **[中学生を対象に検査と除菌を行う理由]**

#### **<ピロリ菌の感染時期>**

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

#### **<検査の精度>**

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

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

#### **<早期除菌ほど胃がん予防効果が大きい>**

スナネズミでは除菌の時期が早いほど、

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

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

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

#### **<中学生では対象者が把握しやすい>**

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

#### **<高い受診率が期待できる>**

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

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

#### [担当者、担当部署]

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

自治体内部では、

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

学校関係では、

- ・中学校長会
- ・養護教諭の連絡会議
- ・学校医

医師会では

- ・公衆衛生担当理事など

学校を通じて実施する場合は、学校健診を担当する部署が、各学校との連絡調整にあたる必要がある。保護者からの問い合わせや説明については、保健センターなど健

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

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

#### [計画の策定と実施]（添付1フロー図）

##### <保護者への説明内容>

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

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

### <保護者への通知方法>

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

### <検体の収集方法>

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

### <1次検査の方法>

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

### <1次検査の委託先>

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

### <結果の判定方法>

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

### <結果の通知>

生徒同士が結果を見せ合うことや、渡されないままになることを避けるため、**結果**

**の通知は保護者宛に直接郵送**で実施することが望ましい。この場合の通知の内容も、陽性、陰性それぞれについて、保護者への説明文書の内容を予め決めておく必要がある。（添付4 陰性1次検査結果、添付5 陽性1次検査結果）

## [2次検査と除菌]

### <2次検査の方法と実施方法、費用負担>

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

### <2次検査で陽性とされた生徒の扱い>

ピロリ菌治療を手がける**専門の医療機関**で**時期をみて除菌を行う**ことが望ましい。ペニシリン・アレルギーなど何らかの事情・理由で除菌を行わない場合には、これまでのピロリ菌感染者とほぼ同じ生涯胃がんリスクがある。

### <除菌の必要性>

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

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

#### <除菌治療>]

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

\*健康保険ではクラリスロマイシンを含む 3 剤でまず行い、不成功の場合にメトロニダゾールを含む 3 剤で治療する。しかし、自治体の負担で除菌を行う場合は、保険外診療なのでどちらを先に行ってもよい。中学生や高校生で除菌を行う場合、無症状では内視鏡検査を行わないことが多いのでこの場合も保険外診療となる。培養用の胃液

を採取することで薬剤耐性（特にクラリスロマイシン耐性）は検査可能であるが、検体採取に苦痛が伴うことや培養のコストがかかる。

#### <除菌の安全性>

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

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

#### <除菌の費用負担>

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

#### [対象者の経過観察]

#### <除菌成功例の経過観察>



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

#### <除菌しない/除菌不成功例の経過観察>

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

#### <偽陰性対策>

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

## E. 結論

自治体が胃がん等の予防を目的に実施す

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

### 1. 論文発表

（英文）

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

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

（和文）

1) 菊地正悟. 「血清抗 *H. pylori* IgG 抗体検査」の陽性・陰性判定に関する日本ヘリコバクター学会からの注意喚起学会からの注意喚起（平成26年12月25日）に至った背景と経過. *日本ヘリコバクター学会誌.* 17:21-4, 2015.

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

### 2. 学会発表

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

2015 .

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

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

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

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

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

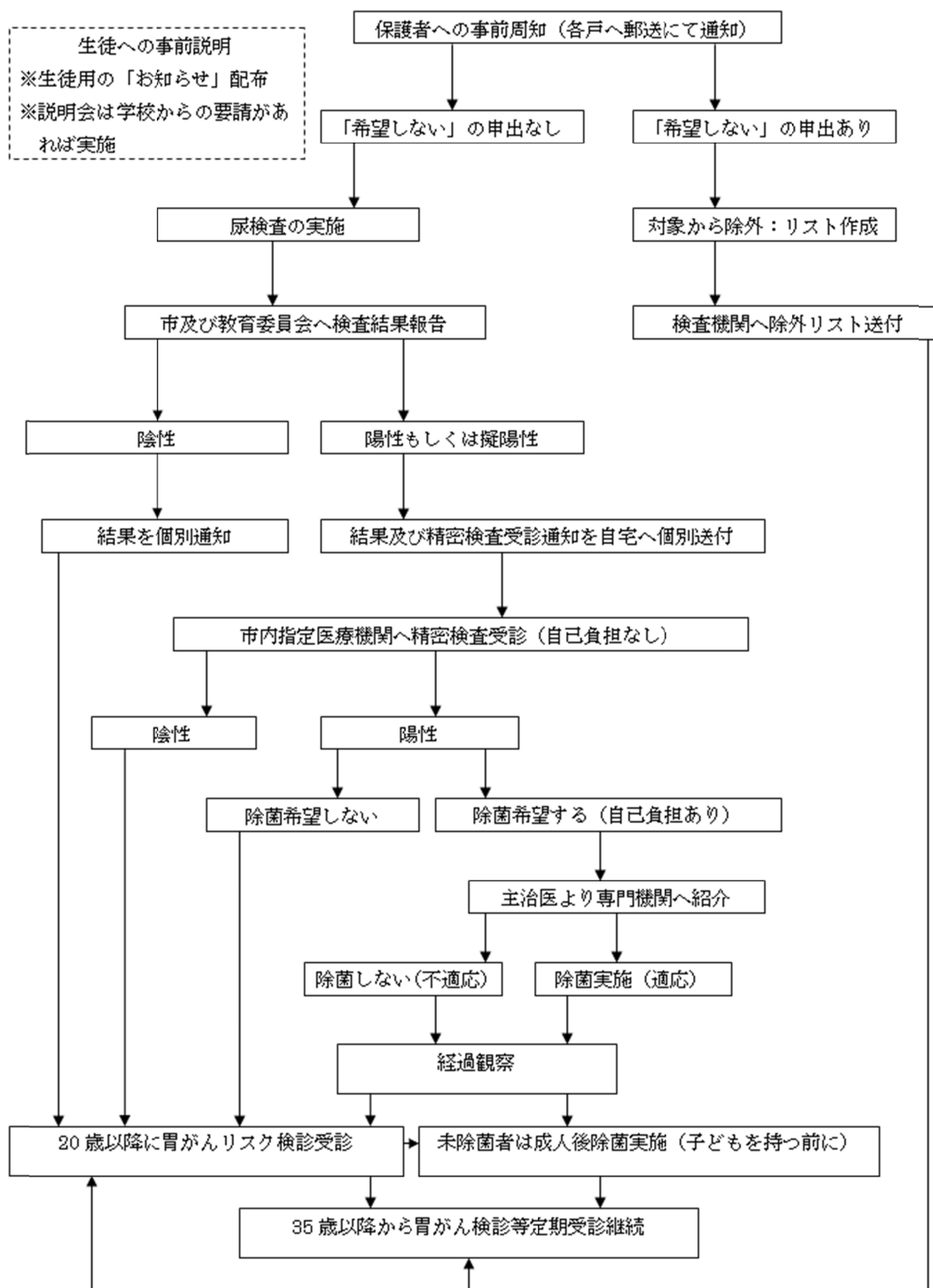
なし

##### 3. その他

なし

(添付1)

### 市中学生ピロリ菌検診 フロー図



(添付2)

平成 年 月 日

保護者様

市長  
市教育長

平成 年度 市中学生ピロリ菌検診の実施について(ご案内)

の候、保護者の皆様におかれましてはますますご健勝のことと存じます。

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

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

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

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

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

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

## 〇〇市中学生ピロリ菌検査実施について

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

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

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

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

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

【お問い合わせ・連絡先】

メールでのお問い合わせはこちら

市保健福祉部健康課 担当： .

- Fax -

Email : @

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

- 【ピロリ菌検診の目的】・ **将来に向けて中学生本人の胃がんを予防する。**
- ・ **検診をきっかけに自分自身の健康やがん予防の意識を高める。**

- 【検診の実施方法】
- ・ **月に各学校で実施の尿検査の検尿を用いて実施します。**
  - ・ **検診及び精密検査の流れは、別紙フロー図をご確認ください。**

検尿提出方法は、従来どおり各校で実施の通りの方法で提出ください。

検査は基本市内の中学1年生全員を対象としておりますが、検査を希望しない場合は、下記の期日まで健康課までその旨をご連絡ください。その際は、必ず、学校名・氏名・性別をお知らせください。

ピロリ菌の検査を「希望しない」場合でも、通常の検査(尿タンパク等)は全員に実施しますので、必ず検尿は提出ください。

「希望しない」の連絡がない場合はピロリ菌の検査を実施します。

【希望しない場合の連絡受付期日】 **平成 年 月 日(金) 17:00 まで**

連絡先： 市保健福祉部健康課 電話 -

- 【検診結果について】
- ・ **結果は健康課より直接ご自宅へ郵送でお知らせいたします。**

- ・ **要精密検査の場合は、検便による検査を市内の指定医療機関で受診いただきます。**(精密検査にかかる費用は無料です)

検診結果については他者へ知られたくない方もありますので、取扱には十分ご配慮くださいますようお願いいたします。

検診結果は 市個人情報保護条例に基づき厳重に取扱い、市及び教育委員会にて生徒の健康管理の一環として管理していきます。

- 【除菌治療について】
- ・ **除菌等の治療については、精密検査後主治医と相談して保護者の判断での実施となります。**(治療にかかる費用は自己負担となります)

**このたびの検査でピロリ菌の感染が陰性の結果であっても、成人後の定期的な検診受診は必要です。20歳になったら市実施の胃がんリスク検診(別紙参照)を受けましょう**

(添付 3)

## ピロリ菌 Q&A

1 . Q : **ピロリ菌はどんな菌ですか。またどこにいるのですか。**

A : 右下の絵のように、「らせん型」で数本の「べん毛」が出ている菌です。**感染しているヒトの胃にいます。**いちど感染すると、治療を受けない限り、自然に消える事はほとんどありません。

2 . Q : **どんな病気を起こすのですか。**

A : **胃炎や胃潰瘍**（いかいよう）・**十二指腸**（じゅうにしちょう）**潰瘍**を起こすことがあります。いちばん問題なのは、**胃がんの原因**になることです。これまでの研究で、ピロリ菌がいる人は、感染したことがない人に比べて 20 倍以上胃がんになりやすいことがわかってきました。胃の病気以外では、**血小板減少性紫斑病**（出血を止めるために必要な血小板が減少する）や**鉄欠乏性貧血**の原因になることもわかっています。

ただし、感染したからといって必ずしも病気になるわけではありません。また、子どもの頃は症状がない場合がほとんどです。

3 . Q : **どのようにして感染するのですか。**

A : どのようにして感染するかは、わかっていません。

これまでにわかっていることは、**子供の頃、特に 5 歳までに感染しやすい**ということです。5 歳以上になると感染する事は少なくなります。

吐いたものや下痢便の中ではピロリ菌が生きていて、それが口からはいると、感染する事があると考えられています。

4 . Q : **検査はどのようにするのですか。**

A : 胃にピロリ菌がいると、便の中にピロリ菌が出てきますので便で検査をします（**便中抗原検査**）。菌がいると、抗体ができるので、これを調べる方法もあります（**血清抗体検査、尿中抗体検査**）。また、ピロリ菌は尿素という物質を分解して二酸化炭素とアンモニアを作りますので、この方法を利用する検査もあります（**尿素呼気検査**）。

5 . Q : **治療はできますか。**

A : 胃酸が出るのをおさえる薬と抗生物質 2 種類の計 3 種類の薬を 1 週間内服する治療法があります。**耐性菌**が多くなっているので、最初の治療で成功する率は 70% くらいです。失敗した場合は、一部の薬を変えて治療をやり直します。

6 . Q : **どのような病気の時に治療をしますか。また治療の副作用はどうか。**

A : **胃潰瘍**や**十二指腸潰瘍**を繰り返す人、ピロリ菌がいて**紫斑病**にかかっている人などでは健康保険を使って治療ができます。鉄欠乏性貧血では健康保険はききませんが、よく相談して治療をすること

があります。

副作用として、**下痢**や**味覚が変わる**ということが多いようです。ペニシリンや治療に使う薬にアレルギーのある人は、**アレルギー反応**を起こすことがあります。

(添付4)

( 公 印 省 略 )  
第 号  
平成 年 月 日

様  
保 護 者 様

市長

中学生ピロリ菌検診（尿検査）結果のお知らせ

判定結果      ピロリ菌抗体    **陰性**（ 《数値》 U/ml ）

現在、ピロリ菌に感染している可能性は低いと考えられます。

これは、現時点でピロリ菌感染が認められないということであり、将来胃がんになる可能性は低いですが、全くないわけではありません。

検査結果にかかわらず、胃腸症状等がある場合は、一度医療機関を受診されることをお勧めします。

今後も、食生活や喫煙防止などの生活習慣に気を付けながら、20歳を過ぎたら、再度、胃がんリスク検診等を受診し、健康管理に努めましょう。

平成 年 月 日付でご案内しておりました標記の検査について、学校における秋季尿検査の尿を使って検査をいたしましたので、上記の通り結果報告いたします。

< ご注意ください >

この結果について、他者へ知られたくない方もあります。

結果の取り扱いには慎重にお願いします。

問い合わせ先： 市      001番地      市保健福祉部健康課

T E L                      -                      F A X                      -



(添付5)

( 公 印 省 略 )  
第 号  
平成 年 月 日

様  
保 護 者 様

市長

中学生ピロリ菌検診（尿検査）結果のお知らせ

判定結果      ピロリ菌抗体 **陽性**（ 1.2 U/ml ）

現在、ピロリ菌に感染している可能性がありますので、精密検査を受けていただくことをおすすめします。

精密検査は、別紙「実施医療機関一覧表」に記載の医療機関で受診できます。受診方法を裏面にてご確認いただき、平成 年 月末までのできるだけ早い時期に受診ください。（やむを得ず期間を過ぎても受診は可能です。）精密検査にかかる費用は無料です。

平成 年 月 日付でご案内しておりました標記の検査について、学校における秋季尿検査の尿を使って検査をいたしましたので、上記の通り結果報告いたします。

<ご注意ください>

この結果について、他者へ知られたくない方もあります。

結果の取り扱いには慎重にお願いします。

**裏面を必ずご確認ください。**

## 精密検査の受診方法

### 【精密検査の申し込み～検査の流れ】

別紙市内実施医療機関に電話もしくは窓口で受診予約をします。  
予約後に、その医療機関の窓口で検使用の検査キットを受け取ります。

予約日に受診します。その際に検体（検便）と本結果通知及び同封の受診票（兼結果票）、健康保険証等を持参してください。

医師の問診を受け、検体（検便）を提出します。後日検査結果を聞きに再来院していただきますので、再来院日を確認してください。

再来院日に再度受診します。医師から結果を聞いていただきます。結果票を受け取ります。

以上が、精密検査の流れになります。

### 【検査方法】

検査は、検便検査となります。（便中のピロリ菌抗原の有無を確認します）

### 【費用について】

精密検査の費用については 市が負担しますので、自己負担はありません。

ただし、症状がある場合など、健康保険適用で検査や治療になる場合がありますので、その場合は一部費用負担が発生することがありますのでご了承ください。

### 【除菌治療について】

精密検査の結果をお聞きになられ、ピロリ菌の除菌を希望される場合は、受診された医療機関にご相談ください。精密検査実施医療機関より、専門医療機関（市内では、医療センター小児科を指定）へ紹介していただきます。

除菌の費用については自己負担が発生することがありますのでご確認ください。

### 【精密検査結果等の市健康課への通知について】

今後の胃がん（ピロリ菌）対策や検査の精度管理等のため、医療機関及び専門医療機関から市健康課へ検査結果及び治療状況等が通知されますことをご了承ください。

問い合わせ先： 市 001番地 市保健福祉部健康課  
TEL - FAX -

(添付6)

( 公 印 省 略 )

第 号

平成 年 月 日

市 医 師 会  
会長 様

市保健福祉部長

中学生ピロリ菌検診における精密検査の受け入れについて(ご依頼)

春暖の候、貴職におかれましては、ますますご健勝のこととお喜び申し上げます。

平素は、市保健事業の推進につきまして、格別のご協力を賜り、厚くお礼申し上げます。

さて、標記の件についてこの度、市教育委員会と協働し市内の中学1年生全員を対象に尿検査によるピロリ菌抗体検査を実施することとなりました。

つきましては、本検診において「要精密検査」となった生徒の精密検査受け入れ実施について、貴医師会を通じて市内医療機関へ別紙の通り確認させていただきたく、お願い申し上げます。

また、返送方法については、下記の要領でお願い申し上げます。

なお、この度の確認で「精密検査受け入れ実施可能」と回答いただいた医療機関については、保護者への通知文等へ一覧表として掲載させていただきますので、ご了承ください。

ご多忙の時期に大変お手数をおかけしますが、ご協力の程よろしくお願いいたします。

記

1. 返送方法：期日までに健康課へFAXにて送付してください

2. 返送先：市健康課 FAX -

3. 返送期日：平成 年 月 日(水)

市保健福祉部健康課 担当：	
市	001 健康福祉センター内
電話	- FAX -

市健康課行 F A X -

市中学生ピロリ菌検査における  
精密検査(便中抗原測定検査)実施確認書

医療機関名.....

医 師 名.....

本年度より、市事業として、内中学1年生全員を対象に、別紙の要領でピロリ菌検査(尿中抗体検査)を実施します。

この検診において、ピロリ菌陽性若しくは疑陽性の判定となった生徒に対して、精密検査受診勧奨を行います。

つきましては、この精密検査(便中抗原測定検査)実施受け入れについて下記のとおり確認させていただきます。

貴医療機関においての実施受け入れ可否及び一覧表等への記載可否についてお答えいただき、期日までにFAXにて健康課へ返送いただきますようお願い申し上げます。

< 確認事項 >

**中学生ピロリ菌検診の精密検査(便中抗原測定検査)の実施について**

可 ・ 不可(理由 )

で「可」と回答された医療機関にお尋ねします。

本市が作成する保護者向けの文書等に施設等名(施設名称・住所・電話・受診時間)を掲載し、市民へ情報を提供することは可能ですか。

可 ・ 不可(理由 )

全ての医療機関にお尋ねします。

中学生ピロリ菌検診やその精密検査・除菌等について質問等ございましたらご記入ください。

( )

ご協力ありがとうございました。

F A X送付締切日	平成	年	月	日( )
------------	----	---	---	------

(添付7)

( 公 印 省 略 )

第 号

平成 年 月 日

各医療機関院長 様

市長

平成 年度 市中学生ピロリ菌検診精密検査実施について(ご依頼)

平素は、本市保健事業の推進につきまして、格別のご協力とご指導を賜り厚くお礼申し上げます。

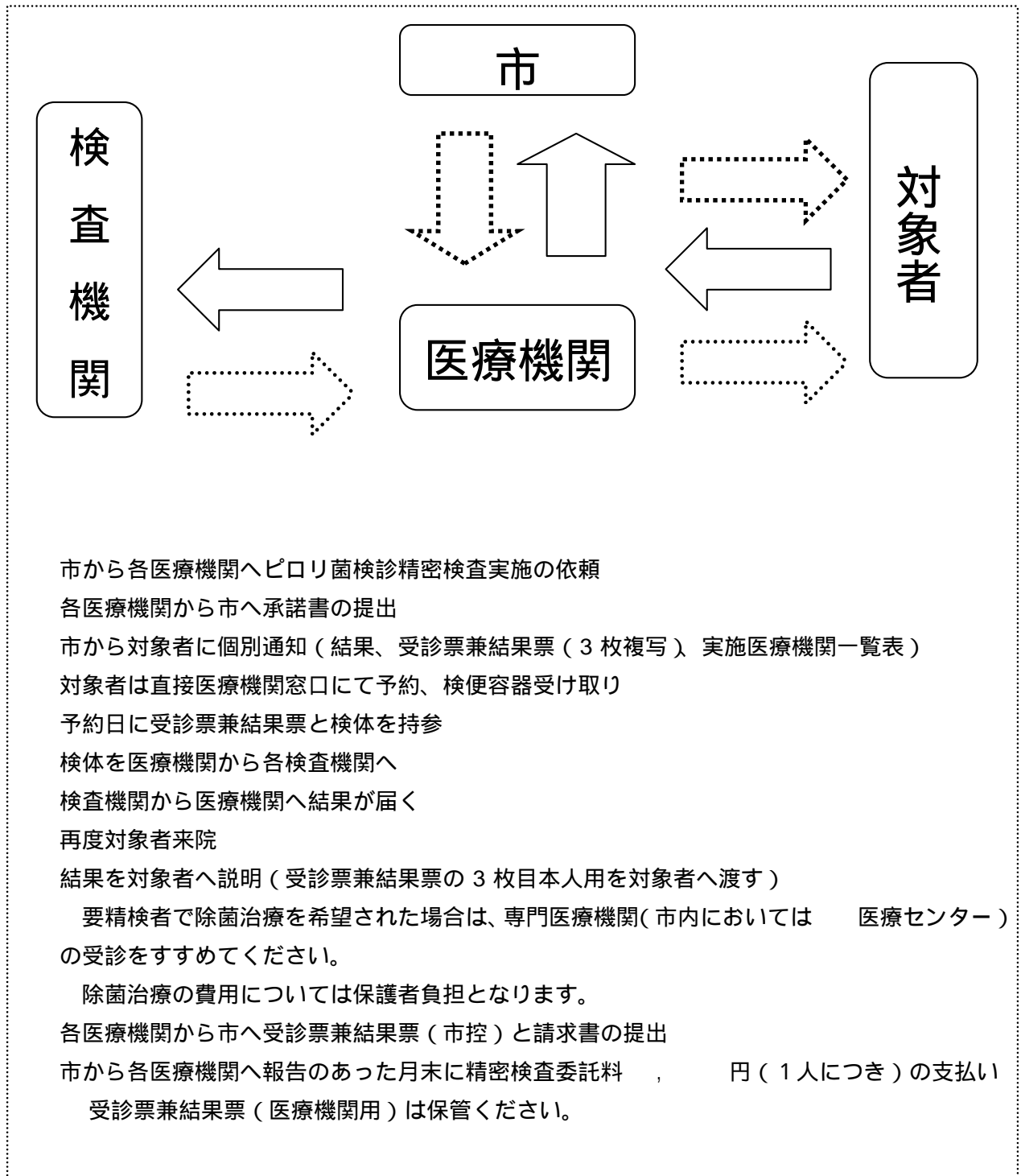
さて、中学生ピロリ菌検診精密検査を別紙実施要領に基づき実施いただきますようご依頼申し上げます。

## 記

1. 問い合わせ先 〒 -  
市保健福祉部 健康課  
市 001 センター内  
担当： 、  
TEL - FAX -

## 市中学生ピロリ菌検診精密検査の概要について

### 精密検査の流れ



## 中学生ピロリ菌検診精密検査実施要

本市は胃がんの死亡数が県平均に比べて多くより早い段階での予防を重要な対策として取り組むことが必要と考え、市独自の胃がん予防対策として本年度より市内の中学 1 年生全員を対象にピロリ菌の感染の有無を調べる検診を行い、陽性及び擬陽性者となった対象者に下記要領に基づき精密検査を実施します。

1) 目的	将来に向けて中学生本人の胃がんを予防する。 検診をきっかけに自分自身の健康やがん予防の意識を高める。
2) 対象者	市に居住しており、「市中学生ピロリ菌検査」を受診した中学 1 年生で、その結果が陽性もしくは擬陽性であった者
3) 実施期間	平成 年 12 月 1 日～平成 年 3 月 31 日
4) 実施主体	市
5) 実施方法	健康課から対象者に結果、受診票兼結果票（3 枚複写）、精密検査実施医療機関一覧表を郵送します。
申込み	対象者より直接医療機関窓口にて予約、その際に検便容器を渡してください。
受診	予約日に対象者が来院、受診票兼結果票と検体を持参します。 後日、対象者に結果を聞きに再来院してもらうため再来日を伝えてください。
検査機関	検体を医療機関から各検査機関へ提出。その後検査機関から結果が届く
結果	対象者が再来院、結果を説明し受診票兼結果票の本人用（3 枚目）を渡す。 要精検者で除菌治療を希望された場合は、専門医療機関（市内においては医療センター）の受診をすすめてください。 本年度中の除菌治療費用については保護者負担となります。 <b>（注）</b>
6) 実施報告	各医療機関は受診票兼結果票（市控え）を請求書に添付のうえ、月末締め、翌月 5 日までに健康課へご報告ください。
7) 委託料支払	市より 円を実施報告のあった月末にお支払いいたします。

**（注）除菌治療にかかる費用の助成について、ただいま検討中です。**

**もし、除菌治療を希望される方がおられましたら、できれば平成 年 4 月以降で治療を受けられるようにご案内いただけるとありがたいです。（費用助成については、市内専門医療機関で治療した場合のみの対応となる予定です。）**



# 請求書

\_\_\_\_\_ 円

## 【内訳】

ピロリ菌検診精密検査 @ \_\_\_\_\_ 円 × \_\_\_\_\_ 件 = \_\_\_\_\_ 円

上記のとおり、ピロリ菌検診精密検査委託料を請求いたします。

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

市長 様

医療機関名 \_\_\_\_\_

医療機関長名 \_\_\_\_\_ 印

金融機関の名称	銀行 農協 信用金庫 信用組合	支店	預金	1 普通
		出張所	種目	2 当座
(フリガナ)				
口座名義人				
口座番号				

## 【振込先】

(添付8)

### 中学生ピロリ菌検診精密検査実施医療機関一覧表

希望される市内の医療機関に直接予約をしてください。

予約後は、その医療機関で検査キットの受け取りが必要です。

医療機関名	住所	電話番号	受付日及び時間
		-	診療時間内
		-	月・火・水・金 13:30~19:00
		-	月~金 9:00~17:00
		-	診療時間内に電話申込
		-	火・金 13:30~16:00
		-	月~金 8:30~18:00
		-	月~土 9:00~12:00 月・火・水・金 16:30~18:30
		-	月~土 9:00~12:00
		-	診療時間内
		-	月~土 9:00~12:00 月・火・水・金 18:00~20:00
		-	月~金 8:45~19:30 但し、土曜日は8:45~17:00
		-	月~土 9:00~11:30 月・火・水・金 16:30~18:30
		-	診療時間内
		-	月・水・金 9:00~11:50
		-	診療時間内

#### 申込時の注意事項

1. 上記の医療機関で検査できます。
2. お申し込みは、直接医療機関へ電話もしくは来院にて予約してください。  
予約の受付は必ず診療時間内をお願いします。  
各医療機関とも休診時間等がありますのでご注意ください。  
検診実施日については、各医療機関で異なりますので、予約の際にご相談ください。
3. 予約日に都合等で行けない場合は、必ず医療機関にご連絡ください。

- 4 . 受診時は、同封の尿検査結果通知及び受診票（兼結果票）、健康保険証等を必ず持ちください。

お問合せ先  
市 保健福祉部 健康課

-

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

若年者除菌治療のための糞便 DNA を用いた *Helicobacter pylori* 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

研究分担者 神谷 茂 杏林大学医学部感染症学 教授

研究要旨

若年者における *Helicobacter pylori* 感染の状況ならびに薬剤耐性菌保有状況を調べることは今後の感染症対策に重要である。本研究では、除菌治療薬のうちクラリスロマイシンに対する薬剤耐性関連遺伝子変異の保有状況を調べた。若年感染者では内視鏡検査を実施せずに耐性菌保有を明らかにする方法が必要であることから、糞便 DNA を材料とする遺伝子検査方法と分離菌株を用いた遺伝子検査法および薬剤感受性試験法を比較した。さらに患者の除菌治療結果と、耐性関連遺伝子変異の保有状況について比較した。

薬剤感受性試験法による耐性菌検査の結果と比較して、糞便 DNA の遺伝子変異検出の感度は 80%、特異度 84.8% であり、菌株 DNA を用いた検査では感度 80%、特異度 100% であった。クラリスロマイシンを含めた 3 剤による除菌治療が不成功となった 7 例のうち、糞便と菌株両方の検査で耐性菌と判定されたのは 3 例、2 例は菌株のみ耐性、1 例は糞便のみ耐性遺伝子変異が検出された。

糞便 DNA を使った耐性菌の検出方法は患者の耐性菌の保有を明らかにするために有用で、除菌治療の結果予測にも役立つ方法であることが示唆された。

共同研究者

大崎敬子、ザマンシンシア、米澤英雄  
杏林大学医学部感染症学教室  
間部克裕、加藤元嗣  
北海道大学医学部がん予防内科

Introduction

*H. pylori* は主として 5 歳以下の小児期に感染し、長期間持続感染すると考えられている。*H. pylori* の感染ルートについては国内では環境由来感染や集団からの感染が減少し、家族内感染が優勢で、中でも母子感染が高頻度に認められる。従って、次の世代への感染を防ぐためには、出産や育児にかかる年齢以前の感染者を減らすことが重要な課題のひとつとされ、若年者層の除菌治療の必要性が指摘されている。

本邦ではこれまで、若年感染者に対す

る対策は行われてこなかった。さらに、若年感染者に対して内視鏡検査の施行が困難であることから、分離菌株を使って行われる薬剤感受性検査のデータが少なく、若年者の薬剤耐性菌の保有状況については明らかにされていない。今後の若年者に対する除菌療法の拡大には耐性菌出現状況の把握が必要とされる。

本研究では若年者の除菌治療効果判定のために、糞便 DNA、分離菌株およびその菌株 DNA を用いてクラリスロマイシン (CAM) 耐性菌の検出結果について比較検討し報告する。加えて、患者の CAM 耐性菌保有状況が抗菌薬治療成績に及ぼす影響について知見を得るために、薬剤感受性試験からみた各除菌治療群の CAM 耐性菌出現状況と治療結果について比較検討した。

## A. 研究方法

【菌株の分離】本研究は北海道大学および各生検組織採取施設の倫理委員会の承認を受けて実施された。

胃生検組織は採取後速やかに輸送培地（ヘリコポーター、日研生物）に入れて菌株分離施設へ輸送された。輸送された組織は到着後すぐに、*H. pylori* 選択培地（日水製薬）に接種され、37℃、5-7日間、微好気環境下で培養した。発育したコロニーを2個別々に増菌培養した。継代培養した菌の一部はDNAの抽出に用いて、残りは-80℃で保存した。

### 【糞便総DNAの抽出】

採取された糞便は速やかに-30℃以下で凍結保存された。糞便200mgを秤量し、QIAamp DNA Stool Mini Kit (Quiagen)を用いて総DNAを抽出した。

### 【分離菌株の薬剤感受性試験】

保存した分離菌株は7%馬血清添加 Brucella 培地（BHS）中で培養後、寒天平板希釈法による薬剤感受性試験を実施した。

### 【PCR反応】

糞便から抽出したDNAによるCAM耐性関連遺伝子の保有状況の検査は、Rimbaraらによって報告された方法に変更を加えて行った。分離菌は培養後、MagExtractor（Toyobo）を使ってDNAを抽出した。*H. pylori* 23SrRNA 特異的プライマーを用いて nested-PCR 増幅産物を得て、その産物をシーケンスし感受性株の配列と比較した。菌株から分離したDNAは *H. pylori* 23SrRNA 遺伝子特異的プライマー（H1 および H3）を用いて PCR 増幅しシーケンス解析した。

### 【除菌治療】

患者は無作為に抽出された方法で *H. pylori* の除菌治療を受けた。CAM、アモキシシリン（AMPC）、プロトンポンプ阻害剤（PPI）による治療群を A 群、メトロニダゾール（MNZ）、AMPC、PPI による治療群を B 群とした。

## B. 研究結果

糞便検体採取用の登録患者 100 名中、糞便の提出のみられなかった症例、*H. pylori* が陰性と判定された症例を除き、*H. pylori* の分離菌株を得た 48 例を本研究の対象とした。検体の採取輸送条件の問題から *H. pylori* の培養ができず、対象者の年齢は 18 歳から 39 歳であった。

分離菌株 48 株について培養法による薬剤感受性試験から CAM 耐性と判定された菌株は 15 例（31.3%）であった。同じ菌株から分離した DNA について 23S rRNA の遺伝子配列の変異を認めたものは 12 例（25%）となった。糞便 48 例から 23S rRNA の遺伝子変異が検出されたのは 17 例で 35.7% と最も高い検出感度となった。

次に、培養による薬剤感受性試験法を Gold standard として、各遺伝子検査法の一致率を検討した。菌株 DNA の遺伝子変異検出は陽性一致率 100%、陰性一致率 91.7% で、感度は 80%、特異度 100% であった（表 1）。このとき菌株 DNA の遺伝子変異検出が陰性と判定され、同じ菌株から培養法で行った薬剤感受性試験で CAM 耐性菌と判定された 3 例は、いずれも CAM 1 μg/ml を含んだ培地に保存菌株を再接種すると *H. pylori* が発育した。さらに再分離した菌株から回収された DNA を使った PCR 増幅産物から、CAM 耐性関連遺伝子変異が検出された。この結果は、野生型 23SrRNA 遺伝子を保有する菌と変異型遺伝子保有菌が混在した例であると考えられた。

培養による薬剤感受性試験法を Gold standard として糞便 DNA の遺伝子変異検出と比較したところ、陽性一致率 70.6%、陰性一致率 90.3% で、感度は 80%、特異度 84.8% であった（表 2）。前述の、野生型変異型 23SrRNA 遺伝子の混在した菌株 3 例の患者由来の糞便は、糞便 DNA から CAM 耐性関連遺伝子変異が検出された 2 例と、検出されなかった 1 例に分かれていた。

除菌治療の各群の結果判定と CAM 耐性菌の出現数を比較した（表 3）。CAM、AMPC および PPI にて治療された A 群は

除菌成功 15 例、失敗 6 例、投薬中止者 2 例が含まれた。除菌失敗例 7 例のうち 3 例は菌株、糞便ともに CAM 耐性関連遺伝子変異が検出され、2 例は分離菌株のみに遺伝子変異が、さらに 1 例は糞便のみに耐性遺伝子変異が検出された。従って、ほとんどの症例が CAM 耐性菌株を保有していたことが示された。

CAM を含まない、MNZ を使用した除菌治療群からも、CAM 耐性菌が検出された 9 例が含まれていた。さらに、MNZ 耐性菌が 3 例の患者から検出されたが、投薬中止 1 例を除く全例において除菌成功と判定された。

#### D . 考察

糞便から抽出した DNA による薬剤耐性関連遺伝子の保有状況の検査は、内視鏡検査施行の難しい若年者の場合に非侵襲的に行う検査として特に重要である。しかし、この方法について同一対象者から分離菌株を得て実施される薬剤感受性試験の結果と比較した報告はないことから、感度、特異度などが検討されてこなかった。本研究では 18 歳から 39 歳の対象者から分離菌株を得て薬剤感受性試験を実施した。さらに、同一患者の糞便を用いた CAM 耐性菌関連遺伝子変異の有無と、分離菌株から直接 CAM 耐性関連遺伝子変異の検出を実施した。その結果、糞便 DNA を用いた検出方法は、菌株 DNA を用いた CAM 耐性菌関連遺伝子変異の検出方法と比べて、同等の感度を示すものの、特異度の点で劣ること、さらに陰性一致率は同等であるが、陽性一致率が劣る結果となった。

また、除菌治療結果と CAM 耐性菌の保有状況の結果を比較した際に、除菌不成功例の中から、糞便 DNA を使って検出された CAM 耐性の結果が菌株 DNA を使った判定ならびに薬剤感受性試験の結果と不一致で、糞便の DNA からのみ耐性と判定された 1 例が見られた。この例は、感受性菌と耐性菌が混在していて、分離培養時に感受性コロニーを選択したことに起因する可能性が示唆された。また、

胃から CAM 耐性菌が検出されて糞便から耐性関連遺伝子が検出されない結果は、検体採取部位による耐性菌と感受性菌の混在比率の差に起因する可能性が示された。

#### E . 結論

CAM 耐性に関わる 23SrRNA 遺伝子の変異を検出する方法として糞便 DNA を用いた方法と、菌株 DNA を用いた方法を、分離菌株の薬剤感受性試験と比較した。これらの方法の感度および陰性一致率は同等であったが、糞便 DNA では菌株 DNA と比べて、特異度が低く、陽性一致率が低かった。患者の CAM を含む 3 剤併用除菌治療の結果において、除菌不成功の症例では、両方の検査で CAM 耐性が検出された例、菌株 DNA のみ陽性の例、糞便 DNA のみ陽性例が認められ、これらの検査結果を知ることは除菌治療法を選択する際の有用な情報となることが示唆された。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 . 分離菌株の薬剤感受性試験結果からみた菌株 DNA 中のクラリスロマイシン耐性遺伝子変異の検出感度

菌株 DNA 中の 23SrRNA 遺伝子変異の検出 ( A2142C および A2143C )	薬剤感受性試験		合計	一致率(%)
	CAM 耐性菌 <sup>a</sup>	CAM 感受性菌		
陽性	12	0	12	100
陰性	3 <sup>b</sup>	33	36	91.7
合計	15	33		
感度および特異度	80.0	100		

<sup>a</sup>: MIC < 0.5µg/ml

<sup>b</sup>: 3 菌株に感受性菌と耐性菌の混在が認められた。

表 2 . 分離菌株の薬剤感受性試験結果からみた糞便 DNA 中のクラリスロマイシン耐性遺伝子変異の検出感度

糞便 DNA 中の 23SrRNA 遺伝子変異の検出 ( A2142C および A2143C )	薬剤感受性試験		合計	一致率(%)
	CAM 耐性菌 <sup>a</sup>	CAM 感受性菌		
陽性	12	5	17	70.6
陰性	3	28	31	90.3
合計	15	33		
感度および特異度	80.0	84.8		

<sup>a</sup>: MIC < 0.5µg/ml

表 3 . 除菌治療の結果別にみた薬剤耐性関連遺伝子変異の検出状況

除菌治療群 <sup>a</sup>	除菌判定	症例数	23SrRNA 遺伝子変異の検出 ( A2142C および A2143C )			
			菌株 DNA		糞便 DNA	
			陰性	陽性	陰性	陽性
A	成功	15	14	1	12	3
	不成功	7	2 <sup>b</sup>	5	3	4
B	成功	24 <sup>c</sup>	17	7	14	10
	不成功	0	0	0	0	0

<sup>a</sup> : A 群の患者は CAM、AMPC、PPI の 3 薬剤で除菌治療された。B 群の患者は MNZ、AMPC、PPI の 3 薬剤で除菌治療された。

<sup>b</sup> : 1 例の患者は糞便 DNA から A2143C 変異が検出された。

<sup>c</sup> : 3 例の患者は MNZ 耐性菌を保有していた。



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

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

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

**研究要旨**

胃癌予防対策として中高生にピロリ菌検診と除菌治療の取り組みが行われるようになってきているが、方法や時期、陽性者への対応は様々である。全国自治体に対して、実施状況の調査を行った。中高生に対してピロリ菌検診（除菌治療）を行なっているのは 17 自治体、実施予定で詳細が明らかになっている 7 自治体を含めた 24 自治体で詳細を検討した。対象は中学 2 年生同意を得て検診を行う。方法は尿中抗体を用いたピロリ菌検診を行い、結果は個人に郵送をする。二次検診を行い、最終的にピロリ菌感染ありと診断された場合には希望者に対して除菌治療を行なう、検診・治療ともに費用助成を行なうであった。本結果をふまえて、安全かつ有効な方法の検討と標準化が望まれる。

**A . 研究目的**

**研究分担者**

加藤 元嗣（北海道大学・准教授）  
菊地 正悟（愛知医科大学・教授）  
間部 克裕（北海道大学・特任講師）

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染は胃がんの主たる原因であることが明らかになり、早期の除菌により胃がん予防が可能である事、若年者の感染率が低下している事から、中学・高校生に対してピロリ菌検診と除菌治療が自治体や医師会で独自に実施されることが多くなってきた。しかし、検診方法や時期、検診陽性者への対応などは様々である。我々は全国の自治体宛に中高生に対するピロリ菌検診と除菌治療の実施状況と方法を調査し、最適な方法への標準化に向け検討を行な

った。

**B . 研究方法**

対象は全国の自治体 1,912 である。調査の目的を記載した依頼文書とアンケート用紙を郵送した。各自治体で調査項目に回答後郵便にて収集した。

（倫理面への配慮）

自治体における中高生へのピロリ菌検診と除菌治療に関する現状を調査するのみに個人情報に関する調査は一切含めなかった。

**C . 研究結果**

自治体では 1,170 件（61%）から回答を得た。以下、主な回答について集計結果を示

す。

(1) 中学生に対するピロリ菌検診と除菌治療について以下の回答を得た。

問い	回答	数	%
中学生にピロリ菌検診と	いない	1,141	97.5
除菌治療を行っている？	いる	17	1.5
または、行う予定？	行なう予定	12	1.0

行っていない理由として、中学生に対するピロリ菌検診について(1)よくわからない 50% (2)必要と思わない 10% (3) 検討されたが却下された 0.7% (4) 実現が困難で思考できていない 12% (5) その他 28%であった。行っていると回答したのは 17 自治体であり、都道府県別では北海道 7 (松前町、長万部町、八雲町、北斗市、鹿部町、由仁町、森町)、秋田県(にかほ市、由利本荘市)、山形県(村山市)、長野県(飯島町)、岐阜県(岐南町)、愛知県(知多市)、大阪府(高槻市)、兵庫県(篠山市)、鳥取県(北栄町)、島根県(出雲市)であった。行なう予定であるは 12 自治体で北海道 11、佐賀県 1 であった。実施している 17 と実施する予定のうち、詳細未定を除いた 7 自治体、合計 24 自治体において検診と除菌治療に関するアンケート結果を検討した。

(2) ピロリ菌検診対象者と同意(表1) 検診対象学年は中学 2 年生が最も多く 58%、中学 2、3 年生を含めると 80% 近くになった。検診に際して同意書を取る 83%、その他の 1 件は申し出がない場合は同意とみなすであった。検診実施場所は学校が 83%、病院や医院は 8.3%であった。

(3) 検診方法

一次検診として尿中抗体測定法が最も多く 87.5%、残りは血清抗体であった。尿中抗体検査キットの記載は 6 件で ELISA 法

(ウリネリザ H.ピロリ抗体)5、イムノクロマト法(ラピラン H.ピロリ抗体スティック)1 であった。一次検診が陽性の場合、二次検診をするのは 70.8%、二次検診法は尿素呼気試験が 80%であった。

二次検診を実施するのは 70.8%であった。

表 1. 検診対象学年と同意書

問い	回答	数	%
検診対象学年	中学 1 年	2	8.3
	中学 2 年	14	58.3
	中学 3 年	3	12.5
	中学 2, 3 年	5	20.8
	高校生	0	0
検診のための同意書	取っている	20	83.3
	取っていない	3	12.5
	その他	1	4.2
検診の実施場所	学校	20	83.3
	病院や医院	2	8.3
	その他	2	8.3

(4) 除菌治療実施の有無、検診や除菌治療の費用

ピロリ菌感染と診断された場合、希望者に除菌治療を行なうは 54.2%であった。検診費用は無料が最も多く 91.7%、一部個人負担は(二次検診で 500 円) その他は上限 6,000 円として補助するというものであった。除菌治療費用は無料が 8 自治体で 36.4%、一部個人負担(1,000 円) その他上限 20,000 円として助成するであった。

(4) 治療に伴う副作用への対応など

除菌治療法は医療機関に任せているが多く、53.8%であった。副作用が発生場合は保険診療で治療を行い、重篤な副作用が発生した場合は病院が加入している損害賠償保険で対応が最多であった。

#### D. まとめ

全国自治体に対して、中高生に対するピロリ菌検診と除菌治療に関する実施状況の調査を行った。実施していない自治体からの回答として、「ピロリ菌検診についてよくわからない」が最多であった。中高生に対してピロリ菌検診(除菌治療)を行なっているのは17自治体、実施予定で詳細が明らかになっている7自治体を含めた24自治体で回答数の多いものをまとめると以下となった。中学2年生で同意を取った上で尿を用いたピロリ菌検診を行い、結果は個人に郵送をする。二次検診を行い、最終的にピロリ菌感染ありと診断された場合には希望者に対して除菌治療を行なう、検診・治療ともに費用助成を行なうであった。

#### E. 結論

胃がん予防対策としての中高生ピロリ菌検診と除菌治療について安全かつ有効な方法の検討と標準化が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Okuda M, Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Kamiya S, Fukuda Y, Kikuchi S. Low prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in children: a population-based study in Japan. *Helicobacter*. 2015; 20: 133-138.

2) 奥田真珠美、菊地正悟、間部克裕、加藤基嗣、福田能啓．小児・青年（18歳以下）におけるピロリ菌除菌治療の安全

性と有効性に関する症例調査．日本ヘリコバクター学会誌 2015; 17 :10-11.

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ク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。

## F. 健康危険情報

「血清ピロリ菌抗体検査」結果判定に関する日本ヘリコバクター学会からの注意喚起（平成 27 年 6 月 30 日）

（本研究の実施に当たって知り得た情報なので周知の意味も含めて記載する）

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1) Watanabe M, Ito H, Hosono S, Oze I, Ashida C, Tajima K, Katoh H, Matsuo K, Tanaka H. Declining trends in prevalence of *Helicobacter pylori*

infection by birth-year in a Japanese population. *Cancer Sci.* 2015

Dec;106(12):1738-43

### 2. 学会発表

Ito H, Oze I, Hosono S, Watanabe M, Tanaka H, Matsuo K. Cumulative risks of stomach cancer by PSCA polymorphism,

*Helicobacter Pylori* infection and smoking history in Japan. 札幌. ポスター（示説）

The 34th Sapporo International Cancer Symposium

## H . 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

分担研究報告書

電子レセプトデータ分析から見る除菌適応拡大後の診療状況の変化

研究分担者 藤森研司 東北大学大学院医学系研究科 医療管理学分野教授

研究要旨

ピロリ菌除菌により胃癌の新規発生数の減少、総医療費の低減が期待されるが、その状況を事実データとして確認する方法として、電子レセプトの活用を検討している。本報告書ではその応用の一つとして、2014年4月～2015年10月診療分までのレセプトデータを使用して、一次除菌に係る薬剤の変化を検討した。

一次除菌数は平成26年度以降著変が見られないが、除菌プロトコールがボノプラザンを含むものに大きくシフトしてきた。

**A . 研究目的**

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

保険適応拡大により、どの医療がどのように変化しているのか、あるいは地域差はどの程度あるのか、今後はNational Database(以下、NDB)を活用して全国の状況を把握する予定があるが、北海道の国保・後期の電子レセプトを用いて全国モデルとして分析を行う。

**B . 研究方法**

北海道の国民健康保険(国保)・後期高齢者医療制度(後期)の匿名化後の電子レセプトデータを使用し、平成26年度、27年度の一次除菌に使用される薬剤の変化を観察した。

使用したデータは北海道全市町村の国

保・後期の電子レセプト(2014年4月診療分から平成2015年10月診療分まで)である。

個人情報保護の観点から、レセプトデータは厚生労働省のNDBと同等の匿名化が施された上で収集されている。データベースは北海道大学病院内に設置され、本データベースは倫理委員会の審査を経ている。

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

一次除菌の月次推移では、PPI+amoxicillin+clarithromycinのパック製剤(ランサップ®、ラベキュア®)の処方と、amoxicillinとclarithromycinが同時に7日分処方され、その期間にPPIが処方されている症例を一次除菌と見做して集計し



た。

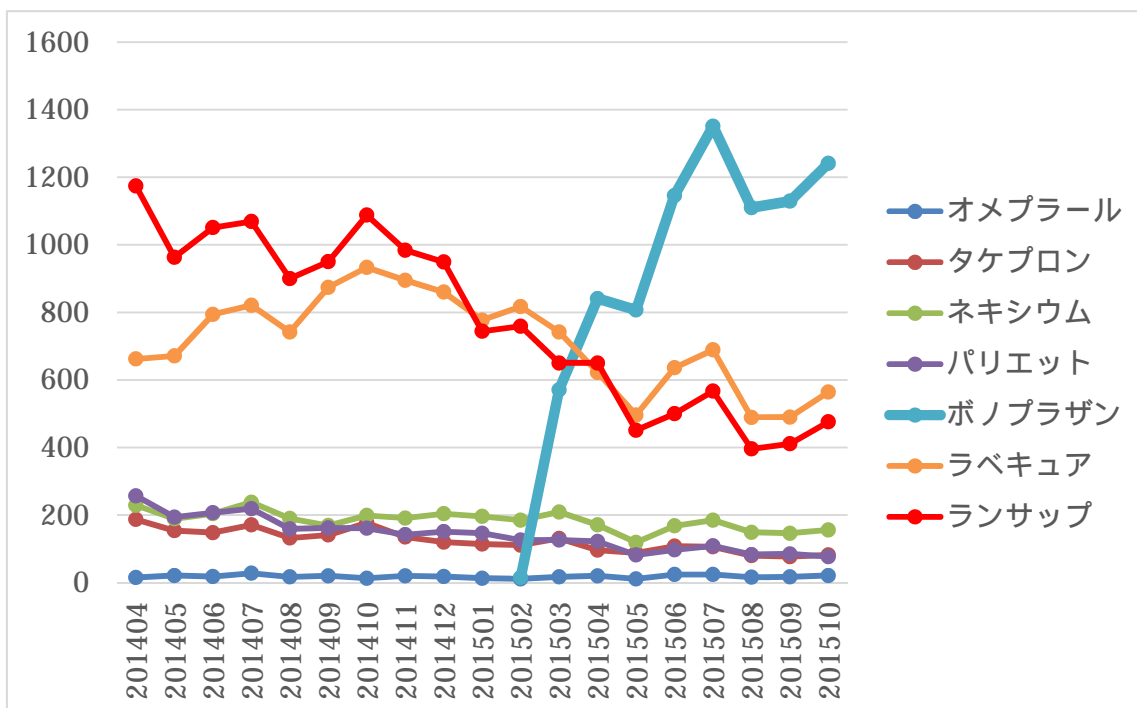
### C. 研究結果

図 1 は LAC ( PPI + amoxicillin + clarithromycin ) レジユメによる除菌数の推移を示す。パック製剤であるランサッ

プ®、ラベキュア®による除菌と、同等薬剤の個別処方による除菌の PPI 名称、その合計 ( 棒 ) を示す。

縦軸は診療月当たりの件数であるが、対象は北海道民すべてではなく、国保、後期の被保険者のみであることに留意。

図 1 一次除菌に係る薬剤の変化



個別処方ならびにパック製剤による合計の除菌数はそれぞれの診療月でやや増減はあるものの、傾向はほぼ平衡していた。40 才以上の被保険者数で除すと、毎月 0.133% の被保険者が除菌されていることになる。

使用薬剤の傾向では 2014 年 2 月から二つ目のパック製剤であるラベキュア®が使用可能となり、2014 年の後半に向けて

徐々に増加しつつある一方で、先行のパック製剤であるランサップ®は漸減傾向がある。

2015 年 2 月に新しい PPI であるボノプラザンが上梓され、除菌に使用する薬剤は大きな変化を見せる。上梓後、急速な勢いで使用数は増加し、観察期間の最終月である 2015 年 10 月診療分では、ボノプラザンを使用した除菌が全体の 47.4%

を占め、二種のパック製剤の合計件数とほぼ同じであった。

#### D．考察

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

本報告の分析対象は北海道の国保、後期レセプトであり、被用者保険分は収集されていない。都道府県の権限では被用者保険分のレセプトデータを入手することは難しく、協会けんぽであれば都道府県単位なので支部との交渉次第であるが、組合健保や共済は各保険者に個別に交渉する必要がある。

国保・後期と被用者保険では年齢の偏りが大きく、若年層～60才では、国保データは10～20%程度の把握となる。一方75歳以上はほぼ後期データで把握されている。従って、被保険者数で割った割合を求めてはいるが、年齢の偏りがあることは十分に意識しなければならない。

電子レセプトの普及が進み、現時点では数量ベースで、病院・調剤薬局では99.9%、診療所でも97.9%のレセプトが電子化されており、医科合計（病院＋診療所）としても98.4%が電子化されている（支払い基金、平成27年5月審査分）。調剤レセプトも99.9%の電子化率である。電子レセプトを使用して、ほぼ悉皆的に全国の診療状況を捉えることができるようになったと言ってよいだろう。

さらに、我が国には National Database

（NDB）という、国内で発生したすべての電子レセプトを匿名化の上で厚生労働省に集積する仕組みがあり、日本全国の診療状況が網羅的に把握できる。このような仕組みは世界でも稀であり、対象となる患者数では日本が世界のトップを走っている。

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

除菌数については、パック製剤を使用した場合は明確に除菌として把握できるが、PPIと二種の抗菌剤を併用して除菌を行った場合は、それがピロリ菌除菌のために行われたのか、あるいは偶然の組み合わせなのか、厳密には判定することが難しい。さらに、LACやLAM以外のプロトコルで除菌が行われた場合、すべてのプロトコルを網羅的に把握することは定義さえできれば不可能ではないものの、偶然の組み合わせによるノイズも増加するだろう。

平成26年度末に新しいPPIであるボノプラザンが上梓され、より確実な除菌効果により、ピロリ菌除菌は新たな時代に入ったと言ってよいだろう。電子レセプトは診療月の翌月が審査月であり、その翌月にはデータ抽出、データベース化が可能となる。診療月の二か月後以内に変化が把握できる仕組みであり、保険適応の拡大や新薬、新規技術がどのような広がりを見せるのか、速報として把握することが可能である。また有害事象も早期

に把握できる可能性があり、この分野の研究の広がりも期待できる。

我が国には DNB という電子レセプトのアーカイブがあり、今後、この学術的利活用が進めば、日本の診療状況を把握する上で、極めて効果的かつ強力な仕組みである。

胃癌の総医療費を求めることは容易ではないが、発症から終了までエピソード単位で把握することと、胃癌以外の医療費を除外することができれば、生涯医療費を把握することができる。エピソード単位の分析では 10 年～20 年程度の追跡が必要であり、現行の被保険者情報による結合では途切れる可能性が高い。医療における固有番号の導入が待たれるところである。

当該患者のレセプトから胃癌以外の医療費を除外することは容易ではないが、レセプト内容から傷病名の重みづけをする技術開発が進んでおり、一定程度の精度で集計が可能なレベルになりつつある。

ピロリ菌除菌による新規胃癌発生の抑制、さらには総医療費の変化を捉えることが現実的となり、除菌の費用対効果が明らかとなることが期待される。

## E . 結論

北海道の国保・後期の電子レセプトデータを使用して、ピロリ菌除菌に係る使用薬剤の大きな変化を観察した。

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

## F . 健康危険情報

なし

## G . 知的財産権の出願・登録状況

### 1 . 特許の取得

なし

### 2 . 実用新案登録

なし

### 3 . その他

なし

厚生労働省研究費補助金（がん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ージュによる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 $61.3 \pm 13.9$ (20-89)歳、女性平均年齢は $61.0 \pm 16.1$ (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)に二大別して検討を行った。

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ージュ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、地域がん登録のデータをレコードリンクージュさせて、検査値とその後の胃がん罹患の有無のデ

ータセットを作成する。このデータセットによって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る。なお、以上については、本学の倫理委員会の承認を受けている。(第疫-1034号、平成26年9月2日許可)

### (倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

1) 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

(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

対象567例の血清学的判定ではA群306例(56.7%)、非A群234例(43.3%) (B群71例、C群146例、D1群7例)であった。A群306例のうちAN群は170例(55.6%)、AP群は136例(44.4%)であった。非A群ではいずれもC2以上であった。全体では540例中404例(170例+234例)が正しく診断され、正診率74.8%であった。

正診率を年代別にみると、39歳まででは93.1%、40歳代93.0%と高いが、50歳代から77.8%、60歳代73%と低下し、70歳代では65.5%と年齢と共に低下した。

2) A群に混入するHp感染A群を減少させるためのHp抗体価、PG値による調整

ABC分類を以下の条件を非A群と見做し、再度判定を試みた。

その結果、正診率は、74.8%であったものが、(a)Hp陰性高値を陽性とする80.8%、(b)PGII 15以上を陽性とする73.7%、(c)PGI/II比4以下を陽性とする

78.1%、(d)PGI 100以上を陽性とする72.4%、以上の4つのいずれか該当した場合で77.4%であった。

Hp陰性高値を陽性と見做すことで、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クージュによるABC分類の精度評価

血清Hp抗体、PG値のデータから、重複例、診断名不明例等を除外し、A)記号番号、氏名、性、生年月日、住所、B)記号番号、検査日、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た。1人1件のユニークデータとしたデータセットは8,448件分となった。

その後、地域がん登録データの照合について承認を受け、広島県腫瘍登録担当課に対象者リストを提出し、地域がん登録データとの照合作業を進めた。なお、登録資料の「診断年」について、2005年以降で腫瘍登録資料にある範囲の中での照合を行った。照合により、胃がんに対する罹患日(胃がん罹患歴)を追記し、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ことで連結可能匿名化し、このデータとB)を結合し、検査値とその後間の胃がん罹患の有無の匿名化されたデータセットを作成し、検討を進めた。

## D. 考察

胃がんの主たる病因がHp感染であることが知られ、胃がんのほとんどはHp感染のあるものから発生している。Hp未感染胃における胃がんは、Matsuoら(*Helicobacter* 2011)によると胃がん全

体の0.66%と見做され、極めて少ないことが推定される。

*Hp*感染者の頻度が減少している中、胃癌予防対策のシステム構築には胃癌罹患リスクを評価することが重要である。

胃癌リスクの評価方法の中では、血清*Hp*抗体と血清PG値を用いた胃癌リスク評価（いわゆるABC分類）が、広く用いやすい方法として知られる。

ABC分類では、*Hp*抗体陰性かつPG法陰性であるA群は、これまで*Hp*に感染したことの無い健全な胃粘膜状態（*Hp*未感染群）と想定しているが、実際には、*Hp*既感染や現感染の状態であって、胃癌リスクの高い群が含まれることが問題であり、このことについて昨年度からも引き続き検討を行ってきた。

A群の中に*Hp*感染者が混入する原因は、一つには*Hp*抗体測定及びPG法の感度の問題があり、また、受診者の状態として、*Hp*除菌例・自然除菌例・PPI使用例等の混在が考えられる。後者の受診者の状態については問診を十分にすることが必要であるが、受診者の記憶の不確かさもあり、客観的な判定の可能な基準値を再検討することも含めて、精度向上が必要である。

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、全体での正診率74.8%であった。年代別正診率は40歳代までは90%以上と高いが、50歳代77.8%、60歳代73%、70歳代65.5%と低下し、年代が高いほど感染群の混入が多くみられた。A群への*Hp*感染者の混入の要因である*Hp*除菌例・自然除菌例等の混在が年齢とともに増すことが考えられた。胃癌罹患率も高くなる高年代において*Hp*感染

A群の存在が多いことは、胃癌リスク評価の点で、より注意が必要である。

次に、A群に混入する*Hp*感染A群を減少させるための*Hp*抗体価、PG値による調整として、*Hp*抗体価、PG値の条件を変化させた場合の判定をみた。その結果、*Hp*抗体価3以上10未満（陰性高値）を陽性とした場合、正診率80.8%で最も高い結果であった。胃癌リスク評価を行う観点からは、*Hp*抗体が陰性高値の場合は、陽性を疑っての対応が望まれる。

第2の検討である地域がん登録とのデータリンケージによるABC分類の精度評価は、作成した血清*Hp*抗体、PG値のデータセットと地域がん登録との照合作業の承認を得、作業を進めた。今後データリンケージにより、胃癌罹患の有無のデータセットを作成し、胃癌罹患予測に最適な胃癌リスク分類の基準値を求め、その精度評価を行う。

## E．結論

*Hp*抗体、血清PGで判定したA群の診断精度を検討した。A群の中から*Hp*感染群を除外するためには、*Hp*陰性高値を感染群として疑って対応することが望ましい。また、ABC分類の精度評価のための地域がん登録との照合について、*Hp*抗体、PG値データセットとがん登録の照合作業を行った。

## F．健康危険情報

なし

## G．研究発表

1．論文発表

- 1) Kitamura Y, Yoshihara M, Ito M, Boda T, Matsuo T, Kotachi T, Tanaka S, Chayama K.: Diagnosis of *Helicobacter pylori*-induced gastritis by serum pepsinogen levels. J Gastroenterol Hepatol. 2015; 30(10):1473-7. doi: 10.1111/jgh.12987.
  - 2) Hiyama T, Quach DT, Le QD, Ho LX, Vu NH, Shimamoto F, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Uemura N, Chayama K.: Rate of unintended *Helicobacter pylori* eradication in the Vietnamese. Helicobacter. 2015; 20(2): 156-7. doi: 10.1111/hel.12210. Epub 2015 Feb 8.
  - 3) 吉原正治, 伊藤公訓, 保田智之. 偽 A 群問題について-A 群の中の Hp 感染群の問題. 血清 ABC 検診で内視鏡で X 線で胃炎をどうする?, 三木一正編, 日本医事新報社, 東京, 2015, 9-14, 2015.
  - 4) 伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治. Hp 未感染胃がん. 血清 ABC 検診で内視鏡で X 線で胃炎をどうする?, 三木一正編, 日本医事新報社, 東京, 2015, 27-30, 2015.
  - 5) 伊藤公訓, 吉原正治. 血清 PG 値を用いた Hp 感染胃炎の診断. 血清 ABC 検診で内視鏡で X 線で胃炎をどうする?, 三木一正編, 日本医事新報社, 東京, 2015, 31-34, 2015.
  - 6) 鎌田智有, 春間 賢, 井上和彦, 伊藤公訓, 吉原正治, 塩谷昭子. 本邦における 40 年間の Hpylori 感染率および組織学的胃炎の推移. 日本ヘリコバクター学会誌 2016 ; 17(2):6-9.
2. 学会発表
    - 1) 日山 亨, 松尾泰治, 岡 志郎, 吉田成人, 伊藤公訓, 田中信治, 茶山一彰, 吉原正治, 青木利佳. 日本およびベトナムの内視鏡医による胃粘膜萎縮判定の interobserver および intraobserver agreement に関する検討, 第 54 回日本消化器がん検診学会総会, 大阪市, 2015.6.5-6.
    - 2) 小刀崇弘, 北村陽子, 保田智之, 松尾泰治, 岡 志郎, 吉田成人, 日山亨, 伊藤公訓, 田中信治, 吉原正治, 茶山一彰. 胃内視鏡検査による萎縮判定からみた胃癌リスク(ABC)分類の検討, 第 54 回日本消化器がん検診学会総会, 大阪市, 2015.6.5.
    - 3) 小刀崇弘, 伊藤公訓, 保田智之, 松尾泰治, 北村陽子, 木曾まり子, 益田和彦, 田中信治, 吉原正治, 茶山一彰. *Helicobacter pylori* 除菌後胃粘膜に認められる発赤陥凹病変の臨床的意義, 第 21 回日本ヘリコバクター学会学術集会, 神戸市, 2015.6.26-27.
    - 4) 保田智之, 伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治, 小刀崇弘, 北村陽子, 木曾まり子, 益田和彦, 田中信治, 茶山一彰. 血清抗 *Helicobacter pylori* 抗体価実測値による未感染者同定法の検証, 第 21 回日本ヘリコバクター学会学術集会, 神戸市, 2015.6.26.
    - 5) 小刀崇弘, 伊藤公訓, 保田智之, 松尾泰治, 北村陽子, 木曾まり子, 益田和彦, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰. Hpylori 除菌治療により範囲



診断が困難となった胃腺腫の 1 例，  
第 114 回日本消化器内視鏡学会中国  
支部例会，広島市，2015.6.28.

- 6) 保田智之，伊藤公訓，吉原正治，松尾泰治，小刀崇弘，北村陽子，木曾まり子，益田和彦，田中信治，茶山一彰.血清抗 *Helicobacter pylori* 抗体と血清 Pepsinogen 値による偽 A 群抽出の可能性，JDDW2015 第 53 回日本消化器がん検診学会大会，東京都，2015.10.8.
- 7) 日山 亨，Quach Trong Duc，岡 志郎，伊藤公訓，北台靖彦，田中信治，茶山一彰，吉原正治.ベトナムにおける大腸がん検診を考える，JDDW2015 第 53 回日本消化器がん検診学会大会，東京都，2015.10.8-11.
- 8) Hiyama T, Oka S, Ueno Y, Ito M, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K.Present state of malpractice litigations pertaining to gastroenterological practice in Japan,Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2015,Taipei,2015.12.3-6.

## H . 知的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許の取得  
なし
- 2 . 実用新案登録  
なし
- 3 . その他  
なし

分担研究報告書

若年者における尿中 *H.pylori* 抗体の精度に関する検討

研究分担者 井上和彦 川崎医科大学総合臨床医学 准教授

研究要旨

専門学校生 77 名（男性 51 名、女性 26 名、18～36 歳、中央年齢 19 歳）を対象として、酵素免疫測定法、イムノクロマト法の二つの方法で尿中 *H.pylori* 抗体をチェックし、同日に行った尿素呼気試験（UBT）、血清 *H.pylori* 抗体と比較検討した。なお、この集団の UBT 陽性率は 13.0%であった。酵素免疫測定法の UBT に対する感度は 100%、特異度は 92.5%、血清抗体に対する感度は 100%、特異度は 95.5%であった。一方、イムノクロマト法の UBT に対する感度は 80.0%、特異度は 94.0%、血清抗体に対する感度は 81.8%、特異度は 95.5%であった。酵素免疫測定法とイムノクロマト法の一致率は 88.3%であり、また、両法ともに偽陽性率は 30%前後と比較的高かった。一方、偽陰性については酵素免疫測定法では 0 例、イムノクロマト法では 2 例あった。以上より、尿中 *H.pylori* 抗体は偽陽性が高いことを理解して使用すべきであり、イムノクロマト法においては偽陰性にも注意が必要と考えられた。

**A . 研究目的**

わが国における胃癌の大部分は *Helicobacter pylori* (Hp) 感染持続者あるいは感染既往者から発生しており、また、Hp除菌治療による胃癌発生予防も期待され、その効果は感染早期の方が高いと推測されている。

岡山県真庭市では2013年度から行政と医師会が一体となり、胃癌検診部会の事業として、中学生における尿中Hp抗体を一次検査、尿素呼気試験（UBT）を二次検査としたHpスクリーニングを開始している。各医療機関で実施するため、一次検査としてイムノクロマト法（ラピラン<sup>®</sup> H.ピロリ抗体）を採用している。

若年者におけるHpスクリーニングとし

て侵襲性の点からは尿中Hp抗体が最も良いと考えられるが、偽陽性率は比較的高いと言われている。スクリーニングに用いる場合、感度が高いこと、すなわち、偽陰性率が低いことが必要である。

若年者における尿中Hp抗体の精度を検討することを目的とした。

**B . 研究方法**

1 . 対象

医療系専門学校生 77 名を対象とした。男性 51 名、女性 26 名、年齢は 18 歳から 36 歳まで、平均 20.8 歳、中央値 19 歳であった。なお、対象の中で Hp 除菌治療既往者はいなかった。

2 . 方法

前向き研究として、全例に尿中 Hp 抗体、血清 Hp 抗体、尿素呼気試験 (UBT)、血清ペプシノゲン (PG) 測定を行った。

尿中 Hp 抗体は、イムノクロマト法 (ラピラン<sup>®</sup> H.ピロリ抗体) と酵素免疫測定法 (ウリネリザ<sup>®</sup> H.ピロリ抗体) の二つの方法で行い、酵素免疫測定法は吸光度 1.0 をカットオフ値とした。血清 Hp 抗体は E-プレート '栄研'<sup>®</sup> H.ピロリ を用いて測定し、10U/ml をカットオフ値とした。UBT はコービット錠 100mg<sup>®</sup> を用い、呼気中 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> は赤外分光分析装置 POCone<sup>®</sup> で測定し、カットオフ値は 2.5‰ とした。血清 PG は L Z テスト '栄研'<sup>®</sup> ペプシノゲン、L Z テスト '栄研'<sup>®</sup> ペプシノゲン で測定した。

二つの尿中 Hp 抗体について、UBT、および、血清 Hp 抗体を基準として感度、特異度を検討した。また、Hp 検査結果の異なる例について比較検討した。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針に沿って行い、また、川崎医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

## C . 研究結果

1 . UBT を基準とした尿中 Hp 抗体の精度

UBT 陽性者は 10 名 (13.0%)、陰性者は 67 名であった。イムノクロマト法では、UBT 陽性者 10 名のうち 8 名が陽性、UBT 陰性 67 名のうち 63 名が陰性であり、感度 80.0%、特異度 94.0%、一致率 92.3% であった。一方、酵素免疫測定法では、UBT 陽性者 10 名のうち 10 名が陽性、UBT 陰性 67 名のうち 62 名が陰性であり、感度 100%、特異度 92.5%、一致率 93.5% で

あった。

2 . 血清 Hp 抗体を基準とした尿中 Hp 抗体の精度

血清 Hp 抗体陽性者は 11 名、陰性者は 66 名であった。イムノクロマト法では、血清 Hp 抗体陽性者 11 名のうち 9 名が陽性、血清 Hp 抗体陰性 66 名のうち 63 名が陰性であり、感度 81.8%、特異度 95.5%、一致率 93.5% であった。一方、酵素免疫測定法では、血清 Hp 抗体陽性者 11 名のうち 11 名が陽性、血清 Hp 抗体陰性 66 名のうち 62 名が陰性であり、感度 100%、特異度 95.5%、一致率 94.8% であった。

3 . 二つの尿中 Hp 抗体の比較

イムノクロマト法、酵素免疫測定法両方とも陽性が 9 名、両方とも陰性が 59 名、イムノクロマト法 (+) 酵素免疫測定法 (-) が 3 名、イムノクロマト法 (-) 酵素免疫測定法 (+) が 6 名であり、一致率は 88.3% であった。

イムノクロマト法 (+) 酵素免疫測定法 (-) の 3 名については、すべて UBT は陰性、血清 Hp 抗体価は 3U/ml の測定限界未満、血清 PG は 10ng/ml 未満、PG / 比は 4.5 以上であり、Hp 未感染例と考えられた。

一方、イムノクロマト法 (-) 酵素免疫測定法 (+) の 6 名のうち 4 名は、UBT は陰性、血清 Hp 抗体も陰性、血清 PG は 10ng/ml 未満、PG / 比は 4.5 以上であり、Hp 未感染例と考えられた。2 名については、UBT、血清 Hp 抗体ともに陽性、血清 PG は 15U/ml 以上、PG / 比は 4.0 未満であり、Hp 感染例と考えられた。

## D . 考察

胃癌撲滅をめざすためには、その必要条件とも位置づけられる Hp 感染対策は

重要である。また、Hp 除菌による胃癌発生リスク低下効果は約 1/3 と考えられているが、Hp 感染期間が短いほどその効果は大きいと考えられおり、若年者における対策は有効となる。

真庭市ではABC分類を基盤とした胃癌検診システムを導入しており、その啓発活動として市民公開講座も行っている。その時に若年者における Hp スクリーニングの構想を紹介したところ、住民から実施希望の発言があり、行政と医師会、大学が協議を重ね、実施にこぎつけることができた。ただし、学校現場での検体回収ができず、一次検査の尿中 Hp 抗体検査を各医療機関で行うこととなった。そして、尿中 Hp 抗体にはイムノクロマト法と酵素免疫測定法があるが、どの医療機関でも実施可能で迅速性のあるイムノクロマト法を選択した。同法で陽性となった場合には UBT で確認検査（二次検査）を行うことにしているが、尿中抗体偽陽性が 20%以上存在した。UBT による二次検査を行うため、尿中抗体偽陽性は致命的なデメリットではないと思われるが、偽陰性について十分注意しなければならない。

今回、2つの尿中抗体検査について、UBT および血清 Hp 抗体を基準とした精度を前向きに検討した。その結果、尿中抗体偽陽性の割合はイムノクロマト法と酵素免疫測定法で大きな相違はなく 30%前後であった。一方、偽陰性は酵素免疫測定法では 1 名もなかったが、イムノクロマト法では 2 名あった。その原因としては検査法そのものの感度の問題も考えられるが、目視による定性判定の影響も考えられる。すなわち、ラインが薄く不

明瞭な場合には‘陰性’と判断してしまうことがあるかもしれない。

迅速性については酵素免疫測定法よりイムノクロマト法の方が優れているが、一度に多数の検査を行う場合には酵素免疫測定法が優れており、学校などでまとめて検体収集を行う場合には適している。さらに、今回、少数例での検討であるが、酵素免疫抗体法は感度 100%で偽陰性を認めておらず、感度が高いことが要求される一次検査法としては優れていると考えられる。

真庭市における中学生の Hp スクリーニングは 3 年間の実績が認められ、2016 年度から中学校の全面的協力が得られることとなった。学校での検体回収が可能となり、検査センターでの酵素免疫測定法による一次検査に変更する予定としている。

この検討の limitaton としては、比較的若年者を対象としたが、尿中 Hp 抗体によるスクリーニングを想定している中高生よりは年齢が高いこと、対象例数が少ないこと、上部消化管内視鏡検査など画像検査を行っていないことがあげられる。

## E . 結論

偽陽性率はイムノクロマト法、酵素免疫測定法ともに高かったが、感度は酵素免疫測定法で 100%、イムノクロマト法で 80%であり、スクリーニング法としては酵素免疫測定法が優れていると考えられた。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 論文発表

- 1 ) Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, et al. : Time trends in *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis over 40 years in Japan. *Helicobacter* 20(3):192-198, 2015
- 2 ) Ishimura N, Owada Y, Aimi M, Oshima T, Kamada T, Inoue K, et al. : No increase in gastric acid secretion in healthy Japanese over the past two decades. *Journal of Gastroenterology* 50(8):844-852, 2015
- 3 ) 井上和彦 : 消化器がん検診の近未来像 - 胃がん検診を中心に - . 日本消化器がん検診学会雑誌 53(4):443-452、2015
- 4 ) 春間賢, 村尾高久, 鎌田智有, 塩谷昭子, 井上和彦 : 胃炎の内視鏡分類(京都分類)と京都国際コンセンサス会議 *Helicobacter Research* 19(3):283-288、2015
- 5 ) 鎌田智有, 春間賢, 井上和彦, ほか ; *Helicobacter pylori* 除菌後に認められる胃粘膜所見の特徴 *Helicobacter Research* 19(4):336-342、2015
- 6 ) 鎌田智有, 春間賢, 井上和彦, ほか : *Helicobacter pylori* 感染と内視鏡的胃炎 - 胃炎の京都分類 - . 日本消化器病学会雑誌 112(6):982-993、2015
- 7 ) 近藤秀則、米田昌道、井上和彦 : 対策型胃がん検診への胃がんリスク評価 (ABC分類) の導入 岡山県真庭市における現状と問題点 . 日本消化器がん検診学会雑誌 53(5):589-599、2015
- 8 ) 大澤元保, 鎌田智有, 春間賢, 井上和彦, ほか : 鳥肌胃炎の内視鏡的所見 . *胃と腸* 51(1):72-75、2016
- 9 ) 井上和彦, 鎌田智有, 塚本真知, ほか :

胃炎の臨床診断 - 血清診断 . *胃と腸*

51(1):64-71、2016

- 10 ) 井上和彦, 近藤秀則, 鎌田智有, 春間賢 : ABC 分類の検診への導入の現状 . *臨床消化器内科* 31(2):197-203、2016

### 【著書】

- 1 ) 井上和彦 : 除菌治療の胃癌リスク分類への影響. *ピロリ除菌パーフェクトガイド*, 榊信廣(編), 日本医事新報社, p181-183、2015
- 2 ) 井上和彦 : ABC 分類は何を反映しているか? 血清 ABC 検診で内視鏡で X 線で胃炎をどうする? 三木一正(編), 日本医事新報社, p1-8、2015
- 3 ) 井上和彦 : B 群の再分類 . 血清 ABC 検診で内視鏡で X 線で胃炎をどうする? 三木一正(編), 日本医事新報社, p16-20、2015

## H . 的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許の取得  
なし
- 2 . 実用新案登録  
なし
- 3 . その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
分担研究報告書

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

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

分担研究者 中島滋美  
滋賀医科大学臨床教授、兼消化器内科学講座非常勤講師  
(独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院総合診療科部長)

## 研究要旨

### 目的

今回は研究班のまとめとしての報告書を作成する。筆者は、昨年度までの研究班報告書などで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を提唱してきた。しかし、それらを実現するためにはエビデンスが十分でない部分がある。本報告書では、最近の知見と厚労省の指針を採り入れてアルゴリズムを改定し、考察を加えた。また、ガイドライン作成のために不足しているエビデンスを明らかにする目的で CQ (clinical question) を設定し、今後の研究への道標とする。

### 方法

背景胃粘膜診断の定義を明らかにする。

背景胃粘膜診断を組み込んだ胃がん検診と胃がん予防アルゴリズムを改定し、実行可能性や問題点を考察した。

このアルゴリズムをガイドラインに結び付けるための CQ を作成する。

CQ 解決のためのエビデンスを出す研究を提案する。

### 結果および結論

背景胃粘膜診断の定義や考え方を明らかにし、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を 6 つ作成した。正常胃粘膜と診断した人の検診間隔を延ばしたり、検診対象者から除外するためには、エビデンスが不足している。血液検査と画像を併用する場合、ペプシノゲン法を実施しない方がよい可能性がある。血清抗体検査と胃がん検診を同日実施するとリクルート効果も期待でき、問診結果と総合すると正確で効率の良い背景胃粘膜診断が可能で、シンプルなアルゴリズムができる。今後はこのアルゴリズムの有用性を検討する必要がある、前向き研究を計画すべきである。

## A . 研究目的

ヘリコバクター・ピロリ (Hp) 感染が胃炎を引き起こし、その持続的感染が非噴門部胃癌の原因になっていることは明らかである (IARC Monographs, WHO, 2012)。

一方、胃 X 線検査や内視鏡検査などの画像検査で Hp 感染診断が可能であることが明らかになり、この数年間で筆者も関わり診断方法がほぼ確立された (それぞれ「胃 X 線検査による *H. pylori* 感染診断アトラス」(関西消化管造影懇話会、ジェー・ピー・シー) 2014 および「胃炎の京都分類」(春間賢監修、日本メディカルセンター) 2014)。これら画像検査での Hp 感染診断を「背景胃粘膜診断」と呼ぶことも多い (用語に関しては後述)。Hp 感染が非噴門部胃癌の主原因であることから、この背景胃粘膜診断を胃癌検診や胃癌リスク層別化に応用し、胃癌検診の効率化や胃癌予防に結び付けるべきである。

さて、最近 (2016.2.4.) 厚労省から「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」が発表され、胃癌検診には X 線検査だけでなく、内視鏡検査を実施してもよいことになった。また、胃癌と Hp との関係や除菌と胃癌予防に関する知識を受診者に教育することと記載された。つまり、画像検診による背景胃粘膜診断の重要性を認識しながら胃癌検診や胃癌予防教育を実施することに躊躇する必要はなくなった。

このような背景を鑑み、今回は研究班の活動の締めくくりとして、背景胃粘

膜診断の定義と考え方を明らかにし、背景胃粘膜診断を組み込んだ胃癌検診と胃癌予防アルゴリズム update 版を作成した。次に、ガイドライン作成のために今後どのようなエビデンスが必要かを明らかにするために、アルゴリズムに沿った CQ (clinical question) を作成した。そして、CQ 解決のための研究を提案した。

## B . 研究の方法

今までの筆者らの報告内容と文献的考察により、背景胃粘膜診断の定義を明らかにし、背景胃粘膜診断を組み込んだ胃癌検診と胃癌予防アルゴリズムの update 案を提案する。次に、各アルゴリズムに沿ったガイドライン作成のために必要な CQ を作成し、今後必要と思われる研究を提案する。

## C . 結果 (考察に含む)

### D . 考察

#### (1) 背景胃粘膜診断の定義と考え方

背景胃粘膜診断とは、胃癌や胃潰瘍などの胃疾患の発生母地となり得る胃粘膜の状態を診断することであり、具体的には慢性胃炎、胃粘膜萎縮、腸上皮化生などの胃粘膜変化の有無や分布などを評価することである。実際には Hp 感染を元にした 3 分類 (Hp 現感染・既感染・未感染) や萎縮診断を「背景胃粘膜診断」としていることが多い。萎縮診断のみを行う場合には、「背景胃粘膜診断」という用語を用いずに、「萎縮診断」とすることもある。

背景胃粘膜診断をするうえで Hp 感染歴は最も重要な因子であり、病理学的には Hp 現感染は慢性活動性胃炎、既感染は慢性非活動性胃炎、未感染は正常胃粘膜に対応していることが国際的なコンセンサスとなっている (Dixon, Updated Sydney System, Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-1181)。内視鏡による胃炎の分類でも、病理診断と一致する内視鏡診断をすることを筆者が提案し、胃が専門の日本の内視鏡医によって、Hp 感染を元にした上記 3 分類をすることでコンセンサスが得られた (中島滋美ほか、病理診断と一致する慢性胃炎の内視鏡診断と分類 胃炎の京都分類、日本メディカルセンター 2014, pp121-124)。

しかし、実際には Hp と関係のない胃粘膜疾患も存在するので、すべての胃粘膜を Hp 感染歴とのみ関連付けて 3 つに診断・分類することには、理論的に無理がある。例えば自己免疫性胃炎は、広範

な胃粘膜の萎縮を伴う慢性胃炎で、胃がんのリスクもあると報告されている。しかし、この疾患は画像検査でも指摘可能で、Hp 既感染と類似の画像を示すことがわかってきた。また、病理学的にも慢性非活動性胃炎の所見を呈する。したがって、たとえ自己免疫性胃炎を画像的に Hp 既感染と診断しても、慢性非活動性胃炎あるいは胃がんリスク群として処理されるので、自己免疫性胃炎が Hp 既感染群に包括されても大きな問題はない。そのほかにも薬剤性胃粘膜異常 (PPI 使用による胃粘膜肥厚など) や原因不明の胃粘膜疾患、まれな胃粘膜疾患などがある。現時点では、それらの画像や胃がんリスクが明確にされているわけではないので、Hp 感染を元にした背景胃粘膜診断に包括している。

このように、「背景胃粘膜診断」と「Hp 感染を元にした 3 分類」とは厳密には一致しない。しかし、現時点では、Hp 感染

と無関係の胃粘膜異常が「Hp 感染を元にした 3 分類」に包括されていて大きな問題が生じていないので、「背景胃粘膜診断」という用語を「Hp 感染を元にした 3 分類」とほぼ同義に使用しても問題はない (表 1

## 表 1. 背景胃粘膜診断

ピロリ菌感染とは関係のない胃炎・胃粘膜異常

自己免疫性胃炎 (A 型胃炎)

薬剤性胃粘膜異常

その他

本来は、上記を除いたものを以下のように診断すべき。

Hp 感染を元にした 3 分類

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ピロリ菌感染者 = 慢性活動性胃炎</li> <li>2. 過去の感染者 = 慢性非活動性胃炎</li> <li>3. 未感染者 = 正常胃粘膜 (胃炎なし)</li> </ol> |
|--|

ピロリ菌と関係のない胃粘膜異常の画像や胃がんリスクはまだよくわかっていないので、現時点ではピロリ菌感染を元にした 3 分類に包括する。

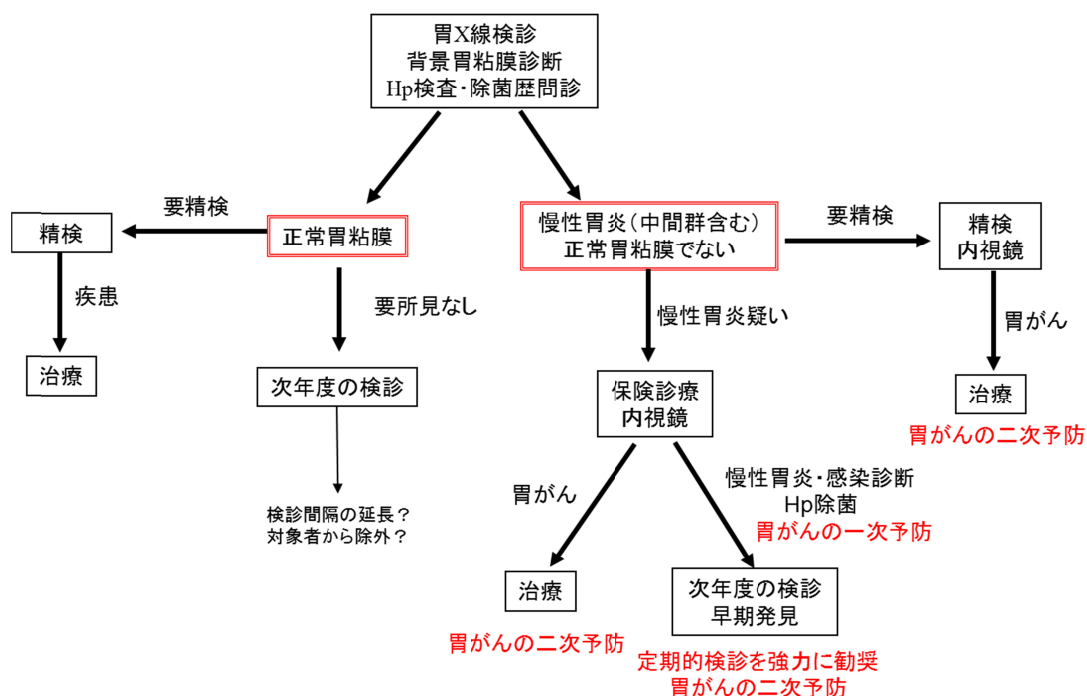


## (2) 背景胃粘膜診断を組み込んだ胃 X 線検診アルゴリズム update と CQ 設定

現在の胃 X 線検診に背景胃粘膜診断を組み込む場合、図 1 のようになる。ここで大事なことは、必ず背景胃粘膜診断をして、どちらかに振り分けることである。つまり、背景胃粘膜診断をしないという選択肢を作らないことが重要である。Hp 感染が疑われる慢性胃炎と過去の感染が疑われる中間群を異常なしとせず、慢性胃炎疑いと診断する(図 1 の右のアーム)。慢性胃炎の所見がない場合には正常胃粘膜と診断する。もちろん、Hp 検査歴や除菌歴を問診しておき、参考にする。典型

的な正常胃粘膜ではないが慢性胃炎が否定できないものは慢性胃炎疑いの方に含めるべきである。慢性胃炎ならば健康保険が適用され、医療機関で内視鏡検査が実施できるので、感染者を内視鏡検査や除菌療法に誘導しても問題ない。むしろ、2016 年 2 月 4 日付の厚労省「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」で、胃がんと Hp との関連や除菌と胃がん予防に関して教育すべきとされたので、慢性胃炎疑いと診断された受診者に Hp 感染の可能性を伝えて医療機関受診を促すことは、新しい指針に沿うものと考えられる。

図 1. 胃 X 線検診に背景胃粘膜診断を組み込むアルゴリズム update



ただし、現時点では慢性胃炎疑いの人に医療機関受診を勧めることを「要精検」に含めない方がよい。なぜならば、胃がん検診においては、要精検とは胃がんの存在を疑う症例に用いるべきだという意

見が強く、また、慢性胃炎を要精検にすると要精検率が大きくなり、がん検診とは認められないとか、地域の内視鏡検査の処理能力を超える可能性があるなどの意見があるためである(日本消化器がん

検診学会会胃 X 線検診の読影基準に関する研究会 [http://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/iinkai\\_kubun.pdf](http://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/iinkai_kubun.pdf) )

しかし、マスコミの啓蒙などにより、現在は Hp 感染が胃がんのリスクだということを知っている人は多いと推定される(市民公開講座での反応などから推定)にもかかわらず、慢性胃炎の人の多くはまだ医療機関を受診しておらず、未除菌である(積極的に啓蒙している筆者の施設でも感染者の約半数が未除菌なので、そうでない施設ではもっと多いであろう。前回報告書参照)。これは、感染者に自分が感染しているという認識がないからである。なぜなら、今まで受診した胃がん検診や胃の検査で「慢性胃炎」とされず、「異常なし」と通知されていたので、まさか自分が感染しているという自覚がないのである。このような状態を放置しておけば、将来慢性胃炎のある人が胃がん罹患した場合、慢性胃炎や Hp 感染の可能性や医療機関受診の必要性などを知らされていなかったということで訴訟になる可能性さえある。したがって、今後は胃 X 線検診では必ず慢性胃炎の可能性の有無を診断し、疑われる人には医療機関受診を促すべきである。慢性胃炎の疑いのある受診者に、「病院に行くのは今でしょ!」と言ってあげるのである。

さて、慢性胃炎疑いと診断され、Hp 感染の可能性を知らされた受診者の多くは医療機関を受診し、内視鏡検査を勧められるであろう(図1の右のアーム)。内視鏡検査では、X 線検診で見つからなかった早期の胃がんもある程度は見つかるはずで、その頻度は0.4%程度と推定される(Uemura N, N Engl J Med 2001,

345:784)。すなわち、慢性胃炎疑いの人に内視鏡検査をするだけで胃がんの早期発見が可能で、二次予防に貢献できると考えられる。胃がんが発見されなかった場合でも、慢性胃炎と診断され Hp 感染が診断されたら、多くが除菌を受け、約35%の胃がんが予防される可能性がある(日本消化器がん検診学会対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル 2015 年度版では、除菌により 35%程度胃がんが予防される可能性があると推定している)。つまり、胃がんの一次予防にも貢献できる可能性がある。ただし、除菌をしてもすべての胃がんを予防できるのではなく、過去の感染者からも胃がんが多く発生することがわかっている(中島滋美、Helicobacter Research 2013, 17(5): 504-505.)。このため、除菌後の人やすでに過去の感染となっている人にも積極的に定期的胃がん検診を受けてもらう必要がある。すなわち、今後の胃がん検診は、除菌後の人に検診を受けてもらうように積極的に啓蒙すべきである。これからの胃がん検診は、「除菌後の人どんどんいらっしゃーい!」というべきである。

したがって、背景胃粘膜診断をするこれからの胃 X 線検診は、慢性胃炎で医療機関受診が必要な人の供給源になるということと、慢性胃炎または除菌後の人に今後胃がん検診を定期的に受けるよう強力に勧奨するという2つの大きな使命がある。これをわかりやすいキャッチフレーズにすると、「病院に行くのは、今でしょ!」と、「除菌後の人、いらっしゃーい!」となる。

さて、このアルゴリズムの左のアーム、すなわち正常胃粘膜と診断された人をど

うすべきか？正常胃粘膜の人に精密検査が必要な所見は非常に少ない。筆者らの検討では、正常胃粘膜群の要精検率は慢性胃炎群の10分の1であった(中島滋美ら、日本消化器がん検診学会雑誌 2008; 46: 461-471)。また、正常胃粘膜からの胃がん発生は、慢性胃炎群の150分の1程度と推定される(中島滋美ら、日本ヘリコバクター学会誌 2013; Supplement: 39-45)。以上より、正常胃粘膜群を毎年胃がん検診の対象とするのは、被曝や検診にかかる費用の問題を考慮すると見直すべきである。

Yamamichiらは、胃X線検診で胃粘膜萎縮やひだ腫大のない人では、そうでない人に比べ、胃がん発見率が3年で有意に少なかったと報告している(Yamamichi N, et al. Gastric Cancer 2015)。エビデンスとしては不十分ではあるが、正常胃粘膜群の検診間隔を3年ごとにするなどの案も今後検討されるべきである。これに関してはエビデンスがないので、今後前向きの研究が必要である。

以上より、図1に関するCQとして以下のものが設定できる。

図1に関するCQ	
CQ1	胃X線検査で正常胃粘膜とした人の検診間隔を何年にしたらよいか？
CQ2	胃X線検査で正常胃粘膜とした人を検診対象者から外せるか？

これらのCQより、今後の研究計画としては、背景胃粘膜正常群とそれ以外で胃がん発見率と死亡率を比較する前向きコホート研究を計画すべきである。各検

診施設ではすでに蓄積されたデータがあるので、前向き研究の結果が出るまでは、後ろ向き研究を行うべきである。筆者らは、現在本研究班の研究費で後ろ向き研究のためのデータを集めつつある。また、多施設前向きコホート研究の計画も練っており、次年度の研究費獲得を目指している。

### (3) 胃X線検診における2本立て診断の有用性とCQ設定

日本消化器がん検診学会では、今後背景胃粘膜診断を必須とすることでコンセンサスが得られている(同学会胃X線検診の読影基準に関する研究会報告書 [http://www.jsjgcs.or.jp/files/uploads/iinkai\\_kubun.pdf](http://www.jsjgcs.or.jp/files/uploads/iinkai_kubun.pdf), 2015.1.25)。しかし、当分の間、背景胃粘膜診断を従来の胃がん検診としての診断と分離せず、いわゆる1本立て診断を「胃X線検診のための読影判定区分」(カテゴリー分類)として提案した(表2)。

表2. 1本立て診断(案)

カテゴリー	カテゴリーの説明	管理区分
1	胃炎・萎縮の無い胃	精検不要
2	慢性胃炎を含む良性病変	
3a	存在が確実でほぼ良性だが、精検が必要な所見	精検該当
3b	存在または質的診断が困難な所見	
4	存在が確実で悪性を疑う所見	
5	ほぼ悪性と断定できる	

つまり、慢性胃炎を異常なしとせず、正常胃粘膜のみを異常なしと判定することにしたのである。ただし、前述のような理由で慢性胃炎を要精検としないので、事後指導に工夫が必要になる。慢性胃炎の人にはHp感染の可能性や医療機関受

診に関する情報提供や胃がん予防のための教育が必要である。1本立て診断は、従来の検診読影システムをほとんど変更することなく（お金をかけず）実施可能である。なぜなら、慢性胃炎または萎縮性胃炎という診断名はほとんどの検診医療機関ですでに登録されているはずなので、今まで積極的に診断していなかった病名をつけるようにするだけでよいからである。しかし、1本立て診断の場合には、次のような問題点が生じる。

- 慢性胃炎と診断されていない人が正常胃粘膜を有しているかどうかは、検診結果を見る者にはわからない。1本立て診断をする場合には、「慢性胃炎」と記載されていなかったら「正常胃粘膜」とする全国的な取り決めを作っておく必要がある。
- 慢性胃炎を要精検にしないのに Hp 感染の可能性に関する情報や医療情報を提供することは実質的には受診勧奨であり、矛盾している。このため、検診の事後指導にかなりの工夫が必要である。
- 慢性胃炎の人に全員医療機関受診を勧めると、地域によっては内視鏡検査の capacity を超えてしまう可能性がある。
- 慢性胃炎の人に初回は全員医療機関受診を勧奨してもよいが、除菌後の人が増えてくる2回目以降の検診では、画像でも診断可能な慢性非活動性胃炎が増加するので、毎回医療機関受診勧奨するのは過剰指導になる。

つまり、慢性胃炎と診断した場合、除菌歴や画像などにより事後指導を変える必要があり、1本立て診断では除菌歴や画像と連動した事後指導が難しい。

などである。検診医療機関がシステムを変更する場合に、大きな金額をかけてわざわざ表2のように合わせるだけではもったいない。

そこで筆者が提案したのが2本立て診断である（表3）。これは、従来の胃がん検診の読影に並行して背景胃粘膜診断を追加する方法である。表3の背景胃粘膜診断は筆者の提唱するNIH分類である。NIH分類のメリットや有用性に関しては、前回の報告書に詳しく記載した。背景胃粘膜診断は、読影医の能力や事後指導の必要性などにより、変更可能である。NIH分類を使用せずに、背景胃粘膜を2つまたは3つに分類する方法でもよい。

2本立て診断は、各医療機関が現在使用しているシステムに大きな変更を加える必要がなく、単に背景胃粘膜診断を追加するだけなので、もし大きな金額をかけてシステムを変更する予定があるのなら、1本立てではなく2本立て診断を採り入れるべきである。日本消化器がん検診学会の胃X線検診の読影基準に関する附置研究会でも、多くの委員が2本立て診断に賛同しており、今年発行される日本消化器がん検診学会のマニュアルに筆者が解説を書く予定である。

表3. 背景胃粘膜診断と胃がん検診の2本立て診断

背景胃粘膜診断	背景胃粘膜診断による事後指導	背景胃粘膜管理区分 (人間ドック)
N	勧奨なし	A
I	逐年検診	C
Hi		
Hx, Ha	受診勧奨	D2

胃がん検診		胃がん検診としての
カテゴリー	カテゴリー説明	精検必要性
1	異常所見なし	精検不要
2	良性病変(精検不要)	
3a	良性病変(精検必要)	要精検
3b	診断不確定だが精検必要	
4	存在が確実で悪性を疑う所見	
5	ほぼ悪性と断定できる	

次に、CQ を設定する。

CQ3	2本立て診断は、1本立て診断より有用か？
CQ4	NIH分類は有用か？また、実際に多くの施設で運営可能か？
CQ5	背景胃粘膜診断（例えば NIH 分類）でリスク層別化が可能か？

これらの CQ に対しては、現在筆者の施設のみで検討中なので、今後複数の医療機関や市町村等で検証する必要がある。また、内視鏡検診でも NIH 分類と同様の背景胃粘膜診断が可能なので、これに関しては近い将来検討することとする。

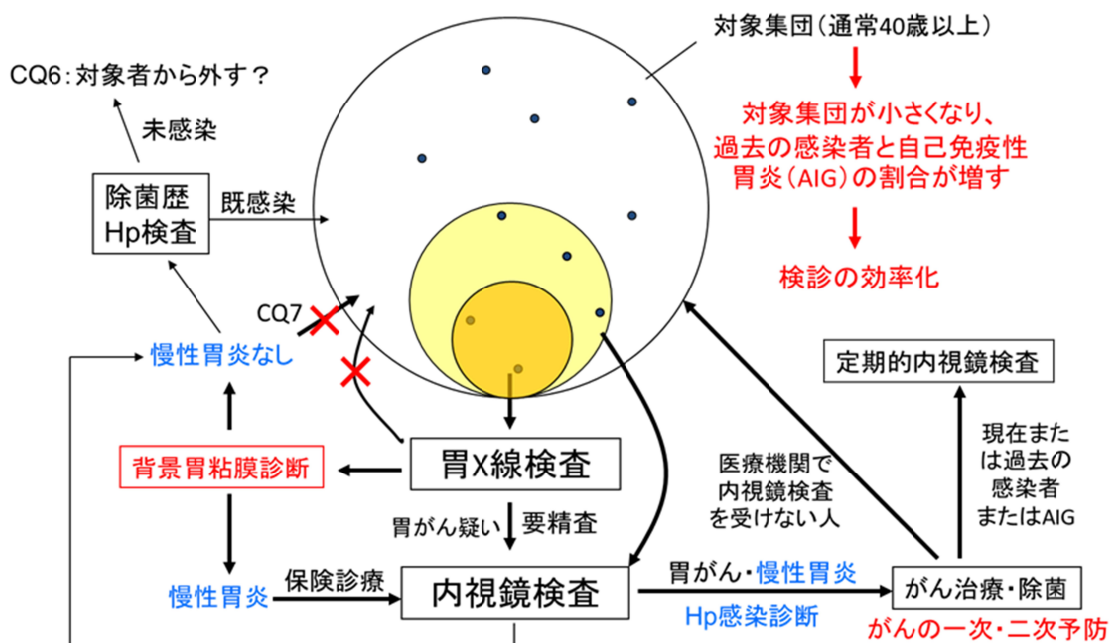
#### （４）内視鏡検診を採り入れた胃がん検診アルゴリズム update と CQ 設定

2016年2月4日に厚労省から「がん予

防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」が発表され、胃がん検診には X 線検査だけでなく、内視鏡検査を実施してもよいことになった。これにより、これからの胃がん検診アルゴリズムは、図2のようになる。すなわち、従来のように胃 X 線検診を受けるルートと直接内視鏡検診を受けるルートができる。胃 X 線検診の場合は、前述のように背景胃粘膜診断をすることが日本消化器がん検診学会の附置研究会案として決定しているが、直接内視鏡検診を実施する場合にも、内視鏡検査医は Hp 検査の必要性を判断するために慢性胃炎の有無を診断することが求められる。すなわち、内視鏡検診では胃炎の京都分類などを参考に背景胃粘膜診断をすることになる。

このように、どちらのルートでも背景

図2. これからの胃がん検診アルゴリズムupdate



胃粘膜診断をすることになり、要精検所見がないというだけで検診が終わるのではなく、必ず背景胃粘膜診断に応じた事後指導をすることになる。この場合、画像のみで慢性胃炎がないと診断すると胃がんリスクの残存する過去の感染者を見落とす可能性が生じるので、必ず Hp 検査歴や除菌歴を問診しておく必要がある（図2の左上のアーム）。可能なら、胃がん検診に Hp 検査を併用または追加できるとさらに正確な判定が可能である。こうして可能な限り未感染と既感染に相当する者を分類し、既感染相当の人には定期的胃がん検診受診を積極的に勧奨する。これに対し、未感染に相当する人には定期的胃がん検診の受診回数を減らしてもよい可能性がある。

ここで、以下の CQ が設定できる。

CQ6	X 線または内視鏡画像、Hp 検査歴、除菌歴などを総合し、Hp 未感染に相当すると認められた人は、胃がん検診の対象者からはずしてもよいか？あるいは、検診間隔を延ばしてもよいか？
CQ7	画像（胃 X 線検診または内視鏡検診）のみで慢性胃炎なしと判断した人には、胃がん検診の間隔を延長してもよいか？

図2の左上のアームで未感染相当者に対し検診間隔を延長または検診対象者から除外すると、検診対象者は徐々に少なくなる。これに対し、右下のアームでは、慢性胃炎と判定された人、すなわち除菌後または過去の感染者、自己免疫性胃炎、除菌をしなかった現感染者が蓄積する。この人たちは胃がんリスクを有するので定期的検査が必要で、しかも健康保険適

用疾患のため、本来は保険医療機関で定期的内視鏡検査を受けるべきである。しかし内視鏡検査の処理能力や受診者の理解度、費用負担など、さまざまな理由で保険医療機関で定期的検査を受けなくなる人が増加することが懸念される。したがって、今後は過去に慢性胃炎と診断された人や除菌後の人には積極的に胃がん検診を受けるように勧奨すべきである。市町村などの検診実施者は、個人の背景胃粘膜診断結果や Hp 除菌歴などを把握し、個人のリスクに応じた検診指導ができるシステムを構築すべきである。

このように、左上のアームで胃がん検診受診対象者を減らし、右下のアームで胃がん検診を積極的に受けるべき人を蓄積していくと、対象集団が小さくなると同時に対象集団の中の胃がんリスク者の濃度が高くなっていく。これからの検診は、受診者の胃がんリスク情報を蓄積し、リスクに応じた検診受診勧奨をすべきである。IT が発達した現代では、このようなことはさほど難しくないのであろう。このような検診システムは、検診費用や不要な X 線被曝を減少させ、効率的な胃がん検診と呼べるものであるが、同時に効率的な胃がん予防システムでもある。これをテラーメイド胃がん検診・予防システムと名付けたい。

このシステムの問題点は、以下の通りである。

- 受診者の個人情報を扱うので、受診者にはあらかじめ説明をして同意を取っておくべきである。同意を取っておくと、将来の事業評価の時にデータを集めることが可能になる。できればがん登録との照合もできるよ

うに同意書を取っておくと死亡率減少効果も判定できる。

- 受診者の管理をするためのソフトが必要で個人情報管理者の設定が必要となる。ただし、現在すでに受診者の精検結果などを集積しているので、これをそのまま使うことは可能であろう。また、受診者の管理をするだけなら、市販のソフトでも対応可能であり、システム構築のための費用はそれほど大きくないと推定できる。
- 慢性胃炎と判定された人（図 2 の右のアーム）の定期的検診は、原則として保険医療機関が担うべきであると考えられる人も多い。このため、市町村等が慢性胃炎の人に検診受診案内を送る場合、医療機関側からの反発も予想される。これに関しては、地元医師会と十分協議し、お互い協力しあえば問題ないであろう。要するに、保険診療と検診の両方で胃がん有リスク者を囲い込めばよいのである。
- 図 2 のシステムがよく効果を発揮するためには、検診受診率が高くなければならない。国民生活基礎調査によると、胃の検診受診率はまだ 50% 未満である。内視鏡検診が開始された場合、受診率が上がる可能性がある。X 線と内視鏡を合わせた受診率が 50% 以上になるのかどうか、注目に値する。自治体は受診券の配布とともに結果の回収をすれば、受診勧奨と受診率の把握が可能である。検診受診率向上のためには ABC 法の導入という手段もあるが、これに関しては後述する。

- 自治体の検診で、胃がんリスクに応じた受診勧奨をしてよいのか、つまり、住民を胃がんリスクで差別化してよいのか、あるいはリスクに応じた検診は不平等ではないかという指摘がある。これに関しては、個人情報集積はリスク層別化のためであって、それをういた検診受診勧奨は差別ではないということを強調し、理解を求める必要がある。リスクに関係なく検診を勧めるということは、逆に検診の不利益も平等に受け取らうということになり、受診者の利益とはならず検診費用の節約にもならない。このことを理解してもらう必要がある。

ここで、設定できる CQ として以下のものが挙げられる。

CQ8	図 2 の左上のアームの未感染相当者と右のアームに分類された人で胃がん発生率や胃がん死亡率に差があるか？
CQ9	左上のアームで、未感染相当者と既感染相当者で胃がん発見率や胃がん死亡率に差があるか？

### (5) ABC 法と画像を駆使したテーラメイド胃がん検診・予防システムの update と CQ 作成

国民生活基礎調査によると、胃の検診受診率は平成 25 年で男 45.8%、女 33.8% と、どちらも 50% 未満である。内視鏡検診を導入すると X 線と内視鏡検診を合わせた全受診率が上昇すると言われている。しかし、全受診率が 50% 以上になるかどうかは明らかでない。胃がん検診を受け

ない人の割合は依然高い状態が続くことも予想される。

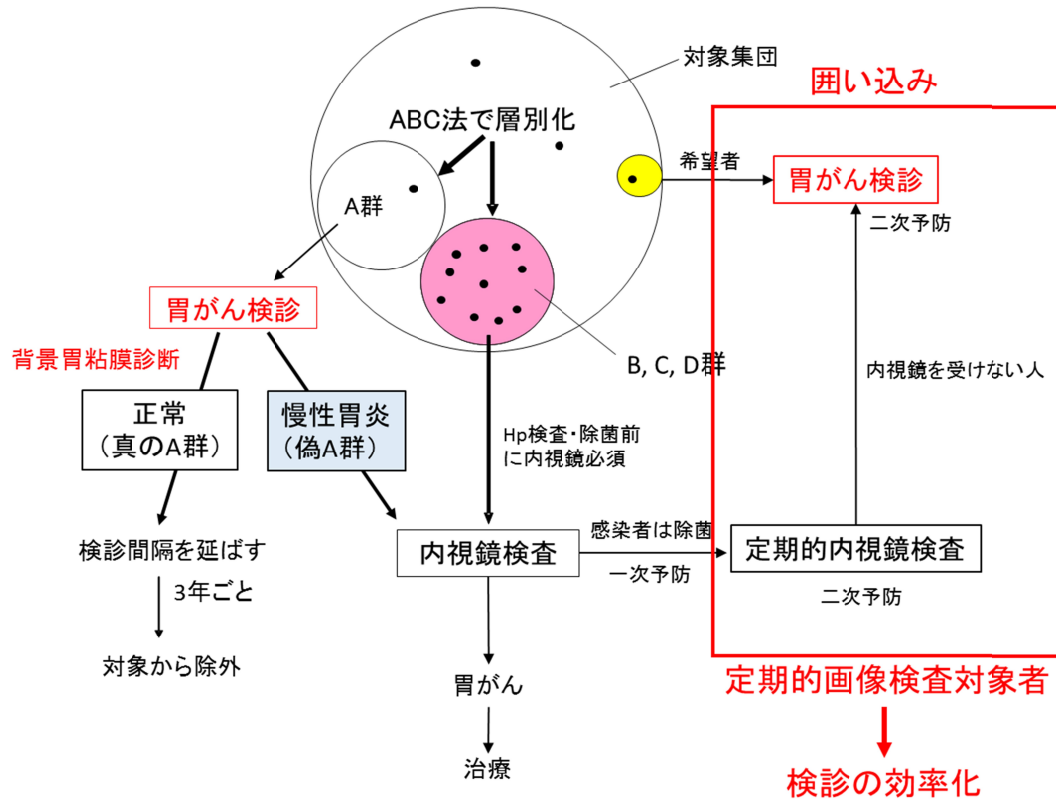
さて、厚労省は、胃内視鏡検診の対象者を 50 歳以上にするというのであるが、Hp 感染者が減少してきたとはいえ、50 歳未満にも 20-30% の割合で Hp 感染者がいる（中島滋美：胃がんリスク検診マニュアル改訂 2 版 2014, pp.188-191）。すなわち 40 代でも 20-30% は胃がんリスクがある。これを切り捨てるのは問題である。胃 X 線検診は 40 歳以上でもよいので、この 20-30% の人のために全員に胃 X 線検診を受けてもらうのは悪くないが、逆に 70-80% は Hp 未感染者で胃がんリスクが低い。胃がんリスクの低い人に X 線被曝のある胃 X 線検診を毎年勧奨するのは問題である。40 代の人に胃 X 線検診をするのなら、背景胃粘膜診断をして、リスクの低い人は毎年の検診を避けるべきで、慢性胃炎の疑われた人にのみ毎年の検診を勧奨すべきである。

これらの問題点を解決できる方法として、胃がんリスク検診がある。現在のところ、血清 Hp 抗体価とペプシノゲン(PG)法の併用による ABC 法が有力なので、これを用いたシステムのアルゴリズム update と CQ 設定をする。

大津市の経験によると、ABC 法を用いて胃がんリスク検診の受診勧奨をした場合、受診券を配布した人のうち、12.6-15.1% が ABC 法を受検した（平成 24-26 年度）。このうちの過半数が今まで胃がん検診を受けたことのない人であり、胃がんリスク検診は胃がん検診を受けない人を胃がん検診に向けさせる「リクルート効果」がある点で有効と考えられた（中島滋美：胃がんリスク検診マニュアル



図3. ABC法と背景胃粘膜診断を駆使したテーラーメイド胃癌予防&検診



ル改訂2版 2014、pp.188-191)。

筆者は、図3のようにABC法と背景胃粘膜診断を駆使したテーラーメイド胃癌予防&検診を提唱した(中島滋美:日本消化器病学会雑誌 2013; 110: 225-233.)。これは、前回報告書にも記載した通りである。大津市の経験では、BC群(D群はC群に含めている)の精検受診率は67.7-82.5%(平成24-26年度の平均72.1%)であった。平成26年度の除菌療法実施率は、B群91.8%、C群81.9%、合計88.2%であり、BC群の6割以上が除菌を受けたことになる(大津市胃癌リスク検診報告書より)。除菌者の35%が胃癌を予防できたとしたら、BC群の

約2割が胃癌を一次予防できた可能性がある。しかし、BC群の8割は依然として胃癌リスクがあるので、定期的な検査が必要である。ただ、除菌後に必ずしも保険医療機関に定期的に受診して内視鏡検査を受ける人は多くないと予想され、また、医療機関の内視鏡検査のcapacityが限られていることもあり、除菌後に内視鏡検査を受けない人のために胃癌検診を受けるよう積極的に勧奨すべきである。このようにして、定期的に保険医療で内視鏡検査を受けるか胃癌検診を受けることにより、胃癌有リスク者を囲い込むのである(図3の右のアーム)。

次に A 群に関してであるが、前回は報告したように、慢性胃炎のある A 群（いわゆる偽 A 群）の問題がある。これに関しては、胃 X 線か内視鏡検査のどちらかを少なくとも 1 回は受診して、胃癌リスクの小さいと予想される A 群（いわゆる真の A 群）か偽 A 群かを区別する必要がある。

A 群問題の解決として、血清 Hp 抗体価のカットオフ値を下げるのが提唱されている。確かにカットオフ値を 10U/mL から 3.0U/mL に変更するだけでかなりの胃癌有リスク者をスクリーニングすることができる。Itoh らによると抗体価 3.0U/mL 未満の陰性低値では 5.3% が X 線的に慢性胃炎の所見があり、胃癌有リスク者であった（Itoh T, et al. Jpn J Radiol 2015）。つまり、抗体価を 3.0U/mL に下げると 94.7% が X 線的に慢性胃炎の所見がなく、胃癌低リスク者と判定できるということである。ただ、カットオフ値をどれだけ下げても、胃癌リスク者を 100% 除くことは不可能である。したがって、A 群対策には、まず抗体価のカットオフ値を 3.0U/mL に下げるといこと、そして陰性低値群でも一度は画像検査を受け、胃癌リスクのないことを確認すべきである。この画像検査は、X 線でも内視鏡でも可能である。

さて、大津市の胃癌リスク検診で A 群と判定された人がどれだけ X 線検診を受けたかであるが、表 4 のようにリスク検診後 3 年観察しても、3.6-4.1% しか

表4. 胃癌リスク検診後のA群の人の胃X線検診受診率

	A群(人)	リスク検診後の胃X線検診受診者数	同%	リスク診断後の観察期間
平成24年度	2068	75	3.6%	3年
平成25年度	2319	94	4.1%	3年
平成26年度	2678	45	1.7%	2年

く、偽 A 群対策としてはまったく不十分であった。今後 A 群の人たちをどうするかを真剣に考えなければならない。

CQ としては、以下のものが設定できる。

CQ10	BC 群と判定したグループと A 群と判定したグループで胃癌の罹患率に差があると報告されているが、死亡率にも差があるか？
CQ11	A 群を画像で真の A 群と偽 A 群に分類した場合、胃癌の発生率や死亡率に差があるのかどうか？
CQ12	真の A 群と偽 A 群の分類は内視鏡による分類と X 線による分類が可能であるが、その違いはあるのか？
CQ13	図 3 のシステムを実施した場合と実施しない場合で胃癌死亡率に差があるか？
CQ14	真の A 群または偽 A 群の人を胃癌検診の対象から外してもよいか？

## (6) 血清 Hp 抗体価と胃がん検診との併用法のアルゴリズムと CQ 設定

PG 法の判定は複雑で難しく、画像との乖離も多い(中島滋美ほか:日本ヘリコバクター学会誌 14: 19-22, 2013.)。ABC 法で A 群に一度は画像検査を勧めるのなら、PG 法を最初から併用しておく必要性はないかもしれない。つまり、お金をかけて判定の難しい ABC 法をしなくても、血清 Hp 抗体検査と画像検査との組み合わせだけで十分な可能性がある。

この場合、抗体検査をしてから画像検査をするのか、画像検査をしてから抗体検査をするのか、あるいは同時に実施するかの 3 つの選択肢がある。抗体検査を画像検診の後にするのは現実的ではないので、これは選択肢から除外する。抗体陰性者にも胃がんや胃がん有リスク者が

いるので、抗体検査を胃がんのスクリーニングとしては使用できず、リスクの層別化のために使用するということになる。つまり、抗体検査の結果にかかわらず一度は画像検査をする必要があるので、抗体検査を画像検診と同時にを行う方が効率的である。しかも抗体検査のリクルート効果も期待できる。一方、抗体検査を先に実施する場合、抗体検査単独では手間がかかるし、もったいない。そこで特定健診や他の健診の機会に血清抗体検査を追加するならば、効率的である。ただし、抗体検査はあくまでも層別化であって、胃がんのスクリーニングではないということを銘記すべきである。以上より、血清 Hp 検査と画像診断だけの組み合わせによる検診方法のアルゴリズムは 3 つ作成できる(図 4-6)。

図4. 血清抗体検査と背景胃粘膜診断によるテーラーメイド胃がん検診・予防システム

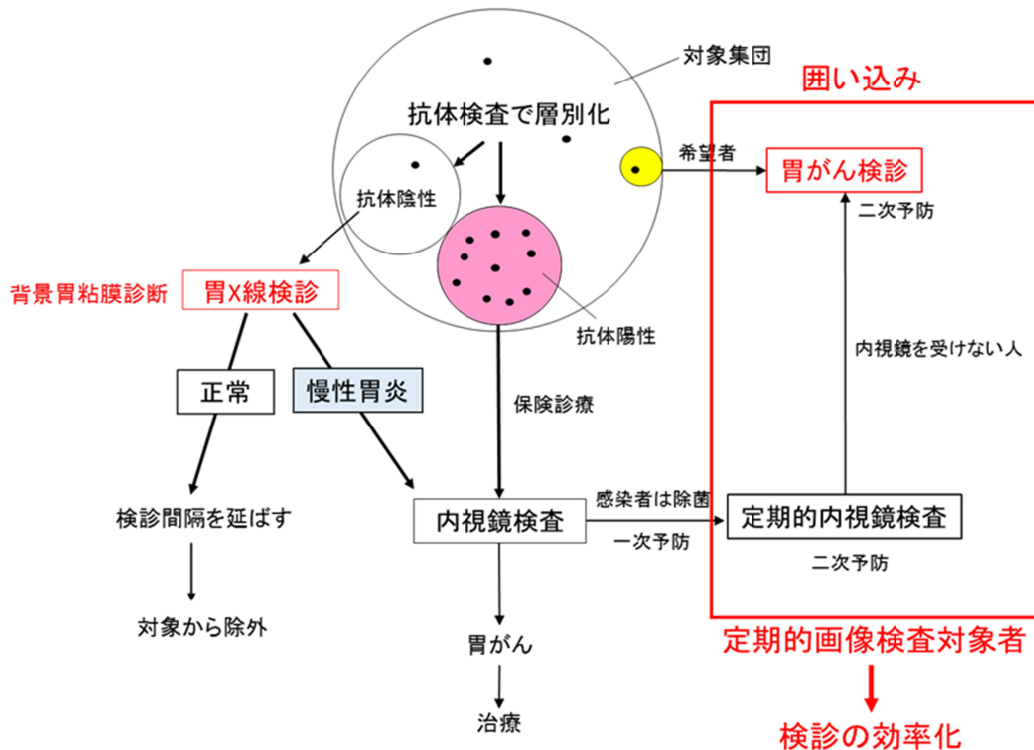


図4は、抗体検査を先に行う場合のアルゴリズムである。血液検査が抗体検査のみというだけでABC法のアルゴリズムと類似している。抗体検査により内視鏡検査を優先的に勧奨する人を決定し、しかも内視鏡検査は保険診療で実施する。市町村は費用の負担が少なく済むので、好まれるかもしれない。ただし、抗体陰性者の問題はABC法における偽A群問題と同様である。必ず画像検査を実施し、慢性胃炎のある人には定期的に内視鏡検査や胃がん検診を受けてもらう必要がある。ただし、ABC法における大津市の成績と同様に、抗体陰性者に画像検査を受けてもらうのはかなり困難と予想される。

胃がん検診と抗体検査を同時に実施する方法は、胃X線検査の場合と内視鏡検査の場合で少し異なる。図5は胃X線検査と抗体検査を同日実施する方法である。X線読影の際に抗体検査の結果を出すことは可能なので、除菌歴の問診結果と

もに背景胃粘膜診断がより正確にできる。要精検でなくても慢性胃炎疑いと診断された右のアームの人には保険診療で内視鏡検査を勧め、Hp感染者には除菌し、以後は定期的胃がん検診を勧奨する。左のアームの人は、胃がんリスクが小さいと推定され、将来は胃がん検診対象者から除外できる可能性がある。

図6は、内視鏡検査と抗体検査を同日に実施する方法である。アルゴリズムはたいへんシンプルである。ただし、この場合は、抗体検査の結果が内視鏡検査までに出ている方が背景胃粘膜診断が正確にできるので、抗体検査を迅速にできる体制とそのための試薬が必要である。現在占有率の最も高い検査試薬(Eプレート栄研*H. pylori*抗体II)では、当日に結果を出すことはできず、他の試薬を使用する必要がある。他の試薬では、今までのデータの蓄積がほとんどないので、結

図5. 胃X線検診と血清抗体検査を同日に行うアルゴリズム

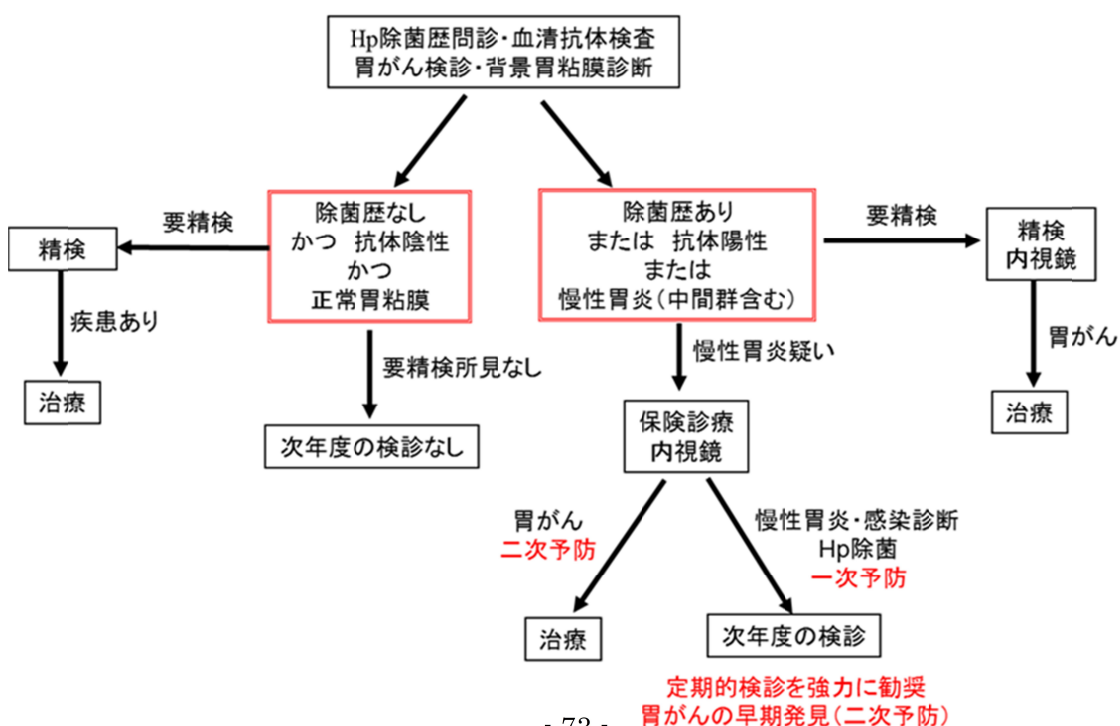
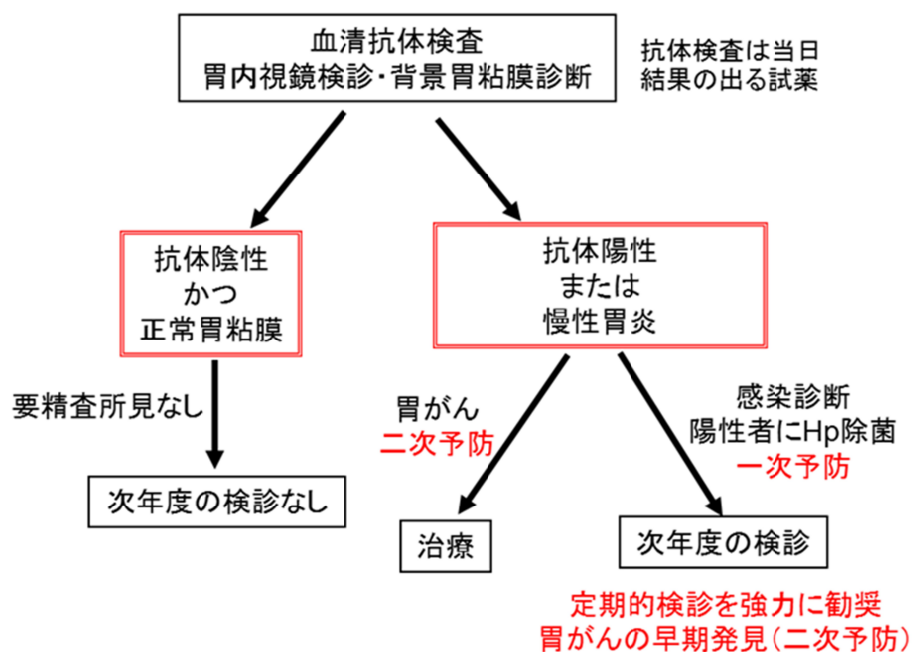


図6. 胃内視鏡検診と血清抗体検査を同日に行うアルゴリズム



果の解釈には注意を要する。

なお、血清抗体検査を実施する場合には、抗体価がわかるようにすべきである。なぜなら、抗体価がわかると現感染・既感染・未感染の判定をするときに参考になるからである。また、検診（健診）では偽陰性を最小限にするために、カットオフ値は測定限度の下限を採用する方がよい。E プレート栄研 *H. pylori* 抗体 II の場合、検診では診療におけるカットオフ値 10.0U/mL ではなく、3.0U/mL にすべきである。

CQ として、以下のものを設定した。

CQ15	図 4 の一番左のアームとそれ以外とで胃がん発生率や胃がん死亡率はどれだけ異なるか？言い換えれば、抗体陰性かつ画像正常の受診者は、胃がん検診の対象から外せるか？
CQ16	図 5 または 6 の左と右のアームで胃がん発生率や死亡率に差があるか？また、左のアームの受診者は検診対象者から外せるか？

## E. 結論

背景胃粘膜診断の定義や考え方を明らかにし、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を6つ作成した。正常胃粘膜と診断した人の検診間隔を延ばしたり、検診対象者から除外するためには、エビデンスが不足している。血液検査と画像を併用する場合、PG法を実施しない方がよい可能性がある。血清抗体検査と胃がん検診を同日実施するとリクルート効果も期待でき、問診結果と総合すると正確で効率の良い背景胃粘膜診断が可能で、シンプルなアルゴリズムができる。今後はこのアルゴリズムの有用性を検討する必要があり、前向き研究を計画すべきである。

**謝辞：** 大津市胃がんリスク検診のデータをご提供いただいた大津市保健所ご担当者に謝意を表す。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表（分担執筆含む）

1. 中島滋美、榊 信廣、春間 賢：内視鏡的胃粘膜萎縮 G. I. Research 2015, 23(1): 77-79.
2. 中島滋美：胃 X 線・内視鏡検査で *H. pylori* 感染の診断はどこまでできるか？ 消化器の臨床 2015; 18(2): 154-161.
3. 中島滋美、伊藤高広：X 線検査によるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の診断 日本ヘリコバクター学会誌 2015; 17(1): 10-18.
4. 中島滋美：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）厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業（がん政策研究事業）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 年度分担研究報告書（研究代表者：加藤元嗣）平成 27(2015)年 5 月 pp.45-60.
5. 中島滋美：ピロリ菌感染を考慮したこれからの人間ドック胃 X 線検査とは？ 赤十字健康管理事業研究会誌 2015; 7: 12-20.
6. Kanazawa M, Nakajima S, Oshima T, Whitehead WE, Sperber AD, Palsson O, Drossman DA, Miwa H, Fukudo S. Validity and Reliability of the Japanese Version of the Rome III Diagnostic Questionnaire for Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil. 2015; 21(4): 537-44.
7. 中島滋美、伊藤高広：X 線検査による胃炎・Hp 感染診断 三木一正（編）：血清 ABC 検診で、内視鏡で、X 線で胃炎をどうする？-検診から対策まで- 日本医事新報社（東京）2015, pp. 95-105.
8. 伊藤高広、吉川公彦、中島滋美：Hp 除菌後の X 線像の変化について 三木一正（編）：血清 ABC 検診で、内視鏡で、X 線で胃炎をどうする？-検診から対策まで- 日本医事新報社（東京）

- 2015, pp. 119-123.
9. 中島滋美：治療前に患者さんに説明すべきこと 榊信廣（編著）：ピロリ菌除菌治療パーフェクトガイド 日本医事新報社（東京）2015, pp. 29-33.
  10. 中島滋美（監修）：特集「胃がん検診・健康診断における *Helicobacter pylori* 感染診断」 *Helicobacter Research* Vol 19, No6, 2015. 先端医学社（東京）.
  11. 中島滋美：胃がん検診・健康診断における *Helicobacter pylori* 感染診断「序」 *Helicobacter Research* 2015; 19(6):538.
  12. 中島滋美：ヘリコバクター・ピロリ感染や ABC 分類を考慮したこれからの胃 X 線検診と胃がん予防戦略 山形県医師会学術雑誌 2015; 47: 150-179.
  13. 中島滋美、椿本由紀、森 直子、早藤清行、山本和雄、吉田 滋：胃がんリスク検診でピロリ菌陰性・ペプシノゲン陽性であった 1 例 大津市医師会誌 2015; 38(12): 696-700.
  14. 中島滋美：胃がんリスク検診 - 内服治療でピロリ菌の除菌- 平成 27 年 12 月 21 日京都新聞「湖国から健康を考える」滋賀の医師に聞く
  15. 中島滋美（翻訳）：集団検診で *H. pylori* を除菌することの実現可能性と費用対効果 浅香正博（監訳）：IARC ワーキンググループ報告書 8 *H. pylori* 除菌による胃がん予防戦略 メディカルレビュー社（大阪）2015, pp. 86-91. (Paul Moayyedi. Feasibility and cost-effectiveness of population-based *Helicobacter pylori* eradication. IARC Working Group Report Volume 8: *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2013.)
  16. 渋谷大助, 安保智典, 伊藤高広, 入口陽介, 加藤勝章, 後藤裕夫, 中島滋美, 中原慶太, 安田貢, 山崎秀男, 吉田諭史. 日本消化器がん検診学会胃 X 線検診の読影基準に関する研究会報告：胃 X 線検診のための読影判定区分 [http://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/iinkai\\_kubun.pdf](http://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/iinkai_kubun.pdf)
  17. Shigemi Nakajima, Hidenobu Watanabe, Takuro Shimbo, Nobuhiro Fukuta, Takahiro Kato, Nobuaki Yagi, Shuichi Terao, Mototsugu Kato, Tomoari Kamada, Takao Wakabayashi, Junichi Kawashima, Naomi Uemura, Kazunori Ida and the members of the Study Group for Establishing Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. Does the mucosa of incisura angularis of stomach belong to fundic or pyloric gland region? (in submission)

## 学会発表

1. 中島滋美、渡邊能行（司会）：第 54 回日本消化器がん検診学会総会パネルディスカッション 1 「胃がん検診 新たなモダリティとその位置付け」大阪国際交流センター（大阪市）2015.6.5.
2. 中島滋美、藤本亜由美、勝山勝明：大津市における胃がんリスク検診の成績と管理体制 第 54 回日本消化器がん検診学会総会附置研究会 2 「胃がんリスク評価に関する研究会」大阪国際交

- 流センター（大阪市）2015.6.6.
3. 中島滋美、伊藤高広：カテゴリー 1 と 2 について 第 54 回日本消化器がん検診学会総会附置研究会 3 「胃 X 線検診の読影基準に関する研究会」大阪国際交流センター（大阪市）2015.6.6.
  4. 中島滋美：大津市の胃がんリスク検診から見たリスク分類の課題 第 21 回日本ヘリコバクター学会学術集会 Workshop 2 「胃がん検診の問題点」神戸ポートピアホテル（神戸）2015.6.26-27.
  5. 中島滋美：H. pylori 除菌時代を考慮した胃 X 線検査のあり方「背景胃粘膜診断をどのように活用するか？」第 54 回日本消化器がん検診学会総会ランチョンセミナー4 大阪国際交流センター（大阪市）2015.6.6.
  6. 中島滋美：過去の Hp 感染者増加に対応した背景胃粘膜診断-NIH 分類- 厚労省「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」研究班平成 27 年度第 1 回班会議 北海道大学医学部学友会館フラテ 2 階「特別会議室」（札幌）2015.7.10.
  7. 中島滋美：胃 X 線検査におけるピロリ菌感染診断 第 75 回日本消化器がん検診学会関東甲信越支部地方会特別講演 I アピオ甲府(セレス甲府、甲府市) 2015.8.29..
  8. 中島滋美：胃 X 線検診に背景胃粘膜診断を組み込んだ胃がん予防アルゴリズム update 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業「胃がん予防のための感染検査と

除菌治療を組み込んだ成人および中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成」平成 27 年度第 2 回厚労省班会議 北海道大学医学部学友会館フラテ特別会議室（札幌）2016.1.15.

## H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 福土 審、中島滋美、金澤 素：ROME III 系統的質問票日本語版 国立大学法人東北大学発明等規程 著作物整理番号：S200-60001-03



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

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

研究分担者 間部克裕  
国立病院機構函館病院 消化器科部長

研究要旨

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は小児期に感染し一生持続感染する。若年者胃癌を含む確実な胃癌予防と次世代への感染予防を目的とした、中高生に対する *H. pylori* 検査と陽性者に対する除菌事業が重要である。稚内市、美幌町でのモデル事業、研究事業を行い、この年代における検査方法とその精度、除菌治療レジメンの方法を明らかにした。一次検査は学校検診で行う尿検査で行う。感度、特異度、PPV、NPV が 85.4%、96.2%、61.2%、99%であった ELISA 法を用い、二次検査として尿素呼気試験を行う。除菌は成人の一次除菌レジメンの除菌率は 60%と低率であるため除菌率がほぼ 100%二次除菌レジメンで行う。これらの結果から市町村における本事業の手順書及び説明同意書等について北海道保健福祉部健康安全局と作成し、2015 年 10 月に道内全自治体、保健所に送付した。その結果、2016 年度には網走市、岩見沢市、帯広市、苫小牧市、室蘭市、登別市、函館市ほか、道内約 30 の市町村で中高生対策が行われることになった。

**A . 研究目的**

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は小児期に感染し、除菌治療を行わない場合、一生持続感染し、慢性胃炎、消化性潰瘍、胃がんなど様々な胃疾患の原因となる。本邦における胃がんの 99%が *H. pylori* 感染であり、除菌治療による胃がん予防効果は動物実験、ランダム化試験で明らかにされた。*H. pylori* による胃がん発生の予防には感染早期の小児～若年層に対する介入が最も有効と考えられる。また、衛生環境が整備された本邦では 40 歳代以降の *H. pylori* 感染率が 10-20%以下と低下している。現在の主な感染経路は家

族内感染、母子感染であることから、子供を産む前の世代に除菌介入することにより次世代への感染を予防する効果が期待される。

*H. pylori* 感染早期で成人とほぼ同等の体格となる中学生、高校生に対する test&treat (検査と治療)を行うため、モデル地区において導入方法、感染検査精度、除菌レジメンについて検討し、検査受診率、感染率、陽性者における除菌治療の成績を明らかにし、この年代に対する test&treat の具体的方法をまとめることを目的とした。

## B . 研究方法

北海道内のモデル地区で以下の検討を行い、手順書等を作成した。

- 1 ) 1 次スクリーニング検査の精度検定
- 2 ) 除菌レジメンについての検討 : JGSG 試験として全国 RCT で施行
- 3 ) 受診率、感染率、除菌治療実施率、除菌成功率の検討
- 4 ) 自治体で導入するための手順書、説明同意書の作成
- 5 ) 手順書配布後の検討

## C . 研究結果

1 ) 1 次スクリーニング検査の精度検定  
稚内市の高校生、美幌町の中学生を対象に同意した生徒に対して尿中抗体検査と尿素呼気試験 (UBT) を同時に測定した。745 例が参加し、UBT が測定出来なかった 4 例を除いた 741 例で検討し、陽性者と両試験の結果が乖離した生徒には便中抗原、血清抗体、血清ペプシノーゲン検査を可能な限り行った。

ELISA 法による尿中抗体検査の UBT をゴールドスタンダードとした精度検定の結果、感度 85.4% (41/48)、特異度 96.2% (667/693) であり、陽性反応適中度 61.2%(41/67)、陰性反応適中度 99% (667/674)であった。また、尿中抗体検査の結果が一致していた症例の尿蛋白陽性者は 10%(45/449)、一致しなかった症例の陽性率は 46.2%(6/13)で有意に不一致例に尿蛋白陽性者が多く、偽陽性の原因の一つとして尿蛋白陽性があることが確認された。陰性反応適中度が 99%であり、抗体陰性、UBT 陽性の 7 例中 5 例は便中抗原、血清抗体で陰性であり、UBT の値も 2.5-5.8%であり UBT 偽陽性と

考えられた。この結果からは陰性反応適中度 99.7%であった。尿中抗体検査は 1 次スクリーニング検査として適切であり、陰性者はほぼピロリ陰性と考えられる。一方、陽性者のうち 38% が偽陽性であることから尿中抗体陽性のみで除菌治療を行うことは不可能であり、必ず医療機関での精密検査後に行う必要があることが明らかになった。便中抗原検査はこの年代では受容性が低いこと、データが不足していることから二次検査は UBT とした。

また、尿中抗体陽性、UBT 陰性で尿中抗体の偽陽性と判断した 5 例のうち 3 名に 1 年後の検査を行い、2 名は尿中抗体、UBT 共に陰性、1 例は尿中抗体が陽性で UBT が陰性と、陽性化した症例は認めなかった。

### 2 ) 除菌レジメンの検討

上述の一次スクリーニング検査の検討において、陽性者の除菌治療は JGSG 試験 : 40 歳未満の若年 *H. pylori* 感染者を対象とした除菌療法の検討 (000006949) として行った。13-19 歳、20-39 歳のそれぞれランダム化して試験を行ったため、前者の結果を示す。なお両群共に下痢予防のため酪酸菌製剤を使用した。101 例が参加し、PPI+AMPC+CAM(PAC) と PPI+AMPC+MNZ(PAM)療法で、副作用はそれぞれ 18.6%(8/43)、13.8%(8/58),  $p=0.587$  と有意差なく、いずれにも重篤な副作用は認めなかった。除菌率は、60.5%(26/43) 98.3% (57/58),  $p<0.001$  と PAM が有意に高い結果であった。この結果から、中高

生に対する除菌治療は感受性試験を行わない場合にはPAMによる治療が望ましいことが明らかになった。

また、除菌成功後の再感染の有無を確認するため美幌町において除菌治療を行った症例について1年後の感染検査を行った。除菌治療を行った23例のうち、9例に1年後の感染検査が可能であった。9例中3例で尿中抗体が陰性化しており、UBTは9例全例が陰性で再陽性化や再感染を疑う症例は認めなかった。症例数は少ないが、少なくとも成人の再感染率、0.02%/年を大幅に上回るものでは無かった。

### 3) 道内自治体における受診率、感染率、除菌治療実施率、除菌成功率の検討

受診率は高校では受診率が低く48.7%であり、これは以前に行った検討と同程度であった。中学生においては51.4%から100%までで自治体により大きな差があった。中学生においては導入当初の自治体は50-80%で2年目以降の自治体は85-100%以上と受診率が上がっており周知されることで高い受診率が期待できることが示唆された。尿中抗体による一次検査0-14.9%であったが、二次検査後の最終的な感染率は、4.6%(53/1146)とこれまでの報告と同様であった。陽性者のうち90%以上が除菌治療を希望した。PAC,PAMのランダム化試験を行った2つの自治体ではPACが42-50%、PAMは100%の除菌率で、PAMに決定後は100%の除菌率であった。全例にペニシリンを含め薬剤アレルギー

歴を確認してから実施しているが、現在までに15%前後の下痢、軟便、嘔気など軽度の副作用を認めたのみで治療を中止するような重篤な副作用は認めなかった。

### 4) 自治体で導入するための手順書、説明同意書の作成

1) 2)の検討の結果、及び道内各地の自治体、医師会との検討結果より、中高生における手順書を作成し、説明同意書や結果報告書のひな形も作成した(添付資料)。北海道庁で文書の確認、修正を受けたのち、2015年10月に道庁より道内の全ての市町村、保健所に通達頂いた。

### 5) 手順書配布後の検討

手順書の配布や各地での講演会の実施、北海道医師会から各郡市医師会への呼びかけの結果、2016年度から中高生のピロリ菌対策を実施する自治体が急増した。特に、これまでの町村に加え、網走市、岩見沢市、苫小牧市、室蘭市、登別市、帯広市、函館市など中核都市が実施を決め、道南地区ではほぼ全ての自治体、日高地区でもほぼ全ての自治体を実施または実施を決定した。最大都市の札幌市ではがん対策部会にて検討項目にあがっている。この様に、道内では、標準的な手順書が出来たこと、がん対策と共に貴重な若年者に対する対策であることの理解が広がり、中高生の*H. pylori*対策が浸透してきた。今後も、正しい理解の上で実施されるよう引き続きサポートすると共に、定期的に検証作業を行って行く必要がある。2016年2月には、道内で対策を実施する自治体に具体的

な実施内容についてアンケートを行っている。

#### D . 考察

中学生、高校生における *H. pylori* 感染検査は学校検診で行われ、侵襲性のない尿中抗体検査で行い、偽陽性が比較的多いことから陽性者に対して UBT を行う 2 段階の検査方法を採用した。感染率は既報通りの 5% 以下であった。除菌レジメンはこの年代における CAM 耐性菌の増加により、PAC ではなく PAM にて行うことになり、道内での現在までの除菌率は 100% で大きな副作用は認めなかった。しかし、検査方法、除菌レジメン、除菌率や副作用については更に多くの症例で検討する必要があり、道内で実施する自治体には日本ヘリコバクター学会のレジストリーに登録することを依頼し、登録が開始された。今後、対策実施の自治体が増える中で、正しい知識、方法の普及を図っていく必要がある。

#### E . 結論

中学生、高校生におけるにおける *H. pylori* 検査、除菌治療による対策について検討した。感染率は 5% 以下と低く、行政、学校と医療機関、医師会が協力することにより、高い受診率で実施可能であった。この結果を、日本ヘリコバクター学会のガイドラインに反映させることで更なる普及をはかりたい。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

1. 生涯教育シリーズ 消化器疾患診療の最前線 ヘリコバクターピロリ菌の検査、治療のポイント  
間部 克裕, 北海道医報 (0913-0217) 1163 号 p18-21(2015.08)
2. *Helicobacter pylori* 除菌診療クエスチョン&アドバイス 専門医に聞く *H.pylori* 除菌診療のポイント 除菌治療シリーズ  
*Helicobacter pylori* の除菌をしないと胃がんになりますか?(Q&A)  
間部 克裕, *Helicobacter Research* (1342-4319)19 巻 3 号 p303-304(2015.06)
3. *Helicobacter* 研究の最新レビュー *Helicobacter pylori* 除菌による胃がんの抑制(総説/特集)  
間部 克裕, 小野 尚子, 加藤 元嗣  
*Helicobacter Research* (1342-4319)19 巻 2 号, p149-154(2015.04)
4. *H.pylori* 感染症の診断(解説/特集)  
間部 克裕, 小野 尚子, 清水 勇一, 加藤 元嗣, 浅香 正博  
*臨床と微生物* (0910-7029)42 巻 2 号 p131-136(2015.03)
5. 除菌後"胃癌死"を撲滅するための戦略(解説/特集)  
間部 克裕, 小野 尚子, 加藤 元嗣, 浅香 正博, *G.I.Research* (0918-9408) 22 巻 6 号, p534-540(2014.12)

#### 英文

1. *Helicobacter pylori* Eradication to Eliminate Gastric Cancer: The Japanese Strategy.

Asaka M, Mabe K, Matsushima R,  
Tsuda M.

Gastroenterol Clin North Am. 2015  
Sep;44(3):639-48.

doi: 10.1016/j.gtc.2015.05.010. Epub  
2015 Jul 15. Review. PMID: 26314673

2. Strategies for eliminating death from  
gastric cancer in Japan.

Asaka M, Mabe K.

Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.  
2014;90(7):251-8. Review.

H . 知的財産権の出願・登録状況  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神谷 茂	はじめに、腸内フローラと難 yamai 病・自己免疫疾患	神谷 茂編	腸内フローラと難病・自己免疫疾患	医薬出版 (総 93 頁)	東京	2015	1-8
吉原正治, 伊藤公訓, 保田智之	偽 A 群問題について-A 群の中の Hp 感染群の問題	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	9-14
伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治	Hp 未感染胃がん	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	27-30
伊藤公訓, 吉原正治	血清 PG 値を用いた Hp 感染胃炎の 診断	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	31-34
中島滋美, 伊藤高広	X 線検査による 胃炎・Hp 感染診断	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	95-105
伊藤高広, 吉川公彦, 中島滋美	Hp 除菌後の X 線 像の変化について	三木一正編	血清ABC検診で内視鏡でX線 で胃炎をどうする？	日本医事 新報社	東京	2015	119 -123
中島滋美	治療前に患者さんに説明すべき こと	榊 信廣編	ピロリ菌除菌パーフェクト ガイド	日本医事 新報社	東京	2015	29-33

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, <u>Kato M</u> , 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.	50 (2)	125-139	2015
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, <u>Katellaris PH</u> , <u>Kato M</u> , 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 <i>Helicobacter pylori</i> gastritis.	Gut	64(9)	1353-1367	2015
Miyamoto S, Watanabe Y, Oikawa R, Ono S, <u>Mabe K</u> , Kudo T, Yamamoto H, Itoh F, <u>Kato M</u> , Sakamoto N	Analysis of <i>Helicobacter pylori</i> genotypes in clinical gastric wash samples.	Tumour Biol.	29		2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法.	診断と治療	103(2)	199--202	2015
加藤元嗣, 小野尚子, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕	<i>Helicobacter pylori</i> 除菌後胃がんの特徴とフォローアップのポイント	Helicobacter Res.	19(2)	116--122	2015
加藤元嗣, 小野尚子, 森 康明, 中川 学, 中川宗一, 宮本秀一, 大野正芳, 大森沙織, 津田桃子, 水島 健, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕	検診および <i>H. pylori</i> 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
加藤元嗣, 小野尚子, 清水勇一, 間部克裕, 坂本直哉	<i>H. pylori</i> 陰性胃癌.	日本臨床	73(7)	1215--1220	2015
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	<i>H. pylori</i> 除菌が GERD 発症にどのように影響するのか	GI Forefront	11(2)	106--109	2015
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	5(1)	42--51	2016
Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H; JACC Study Group.	<i>Helicobacter Pylori</i> Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study with in the JACC Study.	J Atheroscler Thromb.	22(11)	1207-13	2015



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Umesawa M, Iso H, Fujino Y, <u>Kikuchi S</u> , Tamakoshi A	Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study.	J Epidemiol.	26(2)	92-7	2016
菊地正悟	「血清抗 <i>H. pylori</i> IgG抗体検査」の陽性・陰性判定に関する日本ヘリコバクター学会からの注意喚起学会からの注意喚起（平成26年12月25日）に至った背景と経過。	日本ヘリコバクター学会誌	17(1)	21-4	2015
菊地正悟	わが国の <i>Helicobacter pylori</i> 感染率の推移とその影響。	Helicobacter Res.	19(10)	439-44	2015
Furuta Y, Konno M, Osaki T, Yonezawa H, Ishige T, Imai M, Shiwa Y, Shibata-Hatta M, Kanasaki Y, Yoshikawa H, <u>Kamiya S</u> , Kobayashi I	Microevolution of Virulence-Related Genes in <i>Helicobacter pylori</i> Familial Infection.	PLoS ONE	10(5)	e0127197	2015
Isa K, Oka K, Beauchamp N, Sato M, Wada K, Ohtani K, Nakanishi S, McCartney E, Tanaka M, Shimizu T, <u>Kamiya S</u> , Kruger C, Takahashi M	Safety assessment of the <i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588® probiotic strain including evaluation of antimicrobial sensitivity and presence of <i>Clostridium</i> toxin genes in vitro and teratogenicity in vivo.	Hum Exp Toxicol.	pii: 0960327115607372	1-15	2015
Okuda M, Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, <u>Kamiya S</u> , Fukuda Y, Kikuchi S	Low prevalence and incidence of <i>Helicobacter pylori</i> infection in children: a population-based study in Japan.	Helicobacter	20(2)	133-138	2015
Yonezawa H, Osaki T, <u>Kamiya S</u>	Biofilm formation by <i>Helicobacter pylori</i> and its involvement for antibiotic resistance.	Biomed Res Int.	2015;2015:914791	1-9	2015
Tomoda A, <u>Kamiya S</u> , Suzuki H	Editorial, <i>Helicobacter pylori</i> and Pathogenesis.	BioMed Res Internatl	doi: 10.1155/2015/304768.	304768	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Zaman C, Takahashi M, Fujiwara S, <u>Kamiya S</u>	Analysis of intra-familial transmission of <i>Helicobacter pylori</i> in Japanese families.	J Med Microbiol	64	67-73	2015
Kurata S, Nakashima T, Osaki T, Uematsu N, Shibamori M, Sakurai K, <u>Kamiya S</u>	Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a model.	J Clin Biochem Nutr	56(1)	20-27	2015
Watanabe M, <u>Ito H</u> , Hosono S, Oze I, Ashida C, Tajima K, Katoh H, Matsuo K, Tanaka H.	Declining trends in prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection by birth-year in a Japanese population.	Cancer Science	106(12)	1738-43	2015
<u>藤森研司</u>	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	公衆衛生	79(9)	582-586	2015
<u>藤森研司</u>	電子レセプト分析による <i>H.pylori</i> 除菌の状況	THE GI FOREFRONT	11(2)	54-56	2015
<u>藤森研司</u>	DPCデータを活用した病院マネジメント	病院	75(2)	109-113	2016
Kitamura Y, <u>Yoshihara M</u> , Ito M, Boda T, Matsuo T, Kotachi T, Tanaka S, Chayama K	Diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastritis by serum pepsinogen levels	J Gastroenterol Hepatol:	30(10)	1473-7	2015
Hiyama T, Quach DT, Le QD, Ho LX, Vu NH, Shimamoto F, Ito M, Tanaka S, <u>Yoshihara M</u> , Uemura N, Chayama K	Rate of unintended <i>Helicobacter pylori</i> eradication in the Vietnamese.	Helicobacter.	20(2)	156-7	2015
鎌田智有, 春間 賢, 井上和彦, 伊藤公訓, 吉原正治, 塩谷昭子	本邦における40年間の <i>H.pylori</i> 感染率および組織学的胃炎の推移	日本ヘリコバクター学会誌	17(2)	6-9	2016
Kanazawa M, <u>Nakajima S</u> , Oshima T, Whitehead WE, Sperber AD, Palsson OS, Drossman DA, Miwa H, Fukudo S	Validity and Reliability of the Japanese Version of the Rome Diagnostic Questionnaire for Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia.	J Neuro-gastroenterol Motil	21(4)	537-544	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中島滋美	胃X線・内視鏡検査で <i>H.pylori</i> 感染の診断はど こまでできるか？	消化器の臨床	18(2)	154-161	2015
中島滋美, 伊藤高広	X線検査によるヘリコ バクター・ピロリ感染胃 炎の診断	日本ヘリコバ クター学会誌	17(1)	10-18	2015
中島滋美, 榊 信廣, 春間 賢	内視鏡的胃粘膜萎縮	G.I.Research	23(1)	77-79	2015
間部克裕, 吉井新二, 小野尚子, 加藤元嗣	内視鏡検査における <i>Helicobacter pylori</i> 感染 診断法	Helicobacter Research	19(6)	560-564	2015
間部克裕, 奥田真珠美, 菊地正悟, 加藤元嗣	若年者に対する <i>Helicobacter pylori</i> 除菌 療法と保険適用	Helicobacter Research	20(1)	39-43	2016