

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

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

平成26年度～27年度 総合研究報告書

研究代表者 加藤 元嗣

平成28(2016)年 5月

目 次

I . 総合研究報告	
胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人および 中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成 -----	1
加藤元嗣	
II . 分担研究報告	
1 . 胃がんリスク分類の基準値の検討と評価に関する研究 -----	12
伊藤秀美・菊地正悟	
2 . 血清学的胃がんリスク分類の基準値の精度向上に係る検討 -----	16
吉原正治	
3 . 胃がん予防のための感染検査と除菌治療を組み込んだ成人およ び中高生に対するピロリ菌感染対策のガイドライン作成に関す る研究（胃 X 線検診に関する領域） -----	20
中島滋美	
4 . 背景胃粘膜診断を組み込んだ効率的な胃がん検診と胃がん予防 アルゴリズム update ガイドライン作成のための CQ 作成と エビデンス構築にむけて -----	33
中島滋美	
5 . 自治体が中学生のピロリ菌検査を実施する場合の手順と留意点---	49
菊地正悟	
6 . 小児・青年（18 歳以下）におけるピロリ菌除菌治療の副作用に 関する調査～重篤な副作用を中心に -----	72
奥田真珠美	
7 . 中高生に対するピロリ菌検診と除菌治療：実施状況と方法に 関する自治体へのアンケート調査 -----	75
奥田真珠美	
8 . 胃がん撲滅と次世代への感染予防を目指した中学生、高校生 に対する <i>Helicobacter pylori</i> 感染率調査と除菌治療の検討 -----	78
間部克裕	

9 . 中学生における <i>Helicobacter pylori</i> 感染検査と除菌治療に関する 研究	82
井上和彦	
10 . 若年者における尿中 <i>H.pylori</i> 抗体の精度に関する検討	86
井上和彦	
11 . 若年者除菌治療のための糞便DNAを用いた <i>Helicobacter pylori</i> クラリスロマイシン耐性関連遺伝子変異の検出と分離菌株の 薬剤耐性	89
神谷 茂	
12 . 平成26年度—電子レセプトデータ分析から見る除菌適応拡大前後 の診療状況の変化	94
藤森研司	
13 . 平成27年度—電子レセプトデータ分析から見る除菌適応拡大前後 の診療状況の変化	100
藤森研司	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	104

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順を進めた。X線造影画像による背景粘膜リスク評価の自動判定装置を開発した。中高生に対する test & treat を複数の自治体で実施し、中学生のピロリ菌検査の実施手順や留意点をまとめ指針を作成した。次世代への感染予防対策として、出産前の世帯全員への除菌治療の試策を行い、実施手順や留意点をまとめ指針を作成した。電子レセプトデータ(NDB)の利用で、除菌治療と胃がんの実態の解明が開始された。

研究分担者

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

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

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

成人ではピロリ菌(Hp)抗体とpepsinogen(PG)値による胃がんリスク分類を入口とした、除菌と定期検査を組み合わせた胃がん予防システムの構築が必要である。各検診機関のHp抗体、PG値

A . 研究目的

がん臨床研究事業「胃がん予防のためのピロリ菌既感染者対策と感染防止に関する研究」(H25-がん臨床-一般-005)で、成人および中高生に対するピロリ菌(Hp)感染検査と除菌治療を組み込んだ胃がん予防対策の足がかりを作った。これらの成果を踏まえて、今回の目的はHp感染と除菌治療による胃がん予防対策のシステム

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る。そのため、この2年間でパイロット試験の実施、アンケート調査などからエビデンスの構築を行い、ガイドラインとしての指針の作成が行われた。

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

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

胃がんリスク分類A群中のHp感染・既感染群(偽A群)が問題となっており、内視鏡検査所見から基準値を検討した。内視鏡所見を至適基準として、偽A群を減らすため、Hp抗体価、PG値で調整した。A群のうち、Hp未感染は170例(55.6%)で、136例(44.4%)は偽A群であった。Hp抗体価3~9.9をHp感染・既感染と判定することで、偽A群割合を8%に減らせた。また、リスク分類のA群に含まれる偽A群(Hp感染群)を判別するため、PG値を測定した病院受診者(1649例)を対象に、判別関数で真A群と偽A群に分類して胃粘膜萎縮評価を行った。判別関数で真A群78.9%、偽A群89.2%が正しく判別された。

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

画像を用いた胃がんリスク分類の検討

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

未成年者への除菌治療の具体策作成

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

10 箇所自治体(北海道、岩手県、兵庫県、広島県)における中高生の感染率は 4.3-11.9%であった。中学・高校生へのピロリ菌検査と除菌治療の取り組みについて、全国の自治体 1,912 にアンケート調査を行った。962 件(50.3%)の返信による中間解析では、施行が 13 件(1.4%)、予定が 10 件(1.0%)であった。実施対象者は中学 2 年生が最多で、高校生の対象はなかった。

スクリーニング検査の精度および適切な除菌レジメンの検討を行った。一次検査は侵襲性が低い尿検査を用いる。中高生 745 例に尿中抗体検査と尿素呼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勢の整備：関係部署、医師会への説明

と役割分担、予算化の目処 実施への詰め：保護者・住民への周知、検査機関の選定、問合わせ対応体制の整備、
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・保険加入を含む）という手順となる。拒否の機会を与える必要がある（保護者への文書）。1次は尿中抗体検査、2次は便中抗原検査か尿素呼気試験で問題はない。検査の偽陰性対策として、症状あれば消化器科の受診の説明する。陽性者は除菌後もリストを作成して40歳前後で内視鏡を受ける必要がある。学会での討論で、経過観察に問題が多いことが浮き彫りになった。

中学生、高校生に対する除菌治療の成績、副作用などについて日本ヘリコバクター学会が速やかに把握し対応出来るレジストリーシステムを開発した。

小児への感染防止策の実施に向けた具体案作成

現在のわが国での Hp 感染はほとんどが家族内感染であり、次世代への完全防止は家族内対策が重要である。世帯の第一子出産前に、世帯全員おピロリ菌を除菌することが基本である。北海道福島町、兵庫県篠山市でのパイロット試験の結果を踏まえて、自治体レベルでの対応策をまとめた。対象：これから出産が予定される高校生以上 40 歳未満の男女(検査済みの人は除く)、手順：1)対象者に本事業でピロリ菌の検査と除菌を行っている情報を流し検査を勧める。(自治体広報紙、自治体ホームページ、婚姻届時のチラシ、

成人式案内でのチラシ、母子手帳交付時での案内など) 2)検査容器などは保健センターで説明の上、対象人数分を渡す。(尿検査容器、結果通知票、尿の採取・提出方法) 3)検体回収は月 1-2 回、保健センターか自治体の出先で行う。4)結果は、除菌治療についての案内を含めて個人宛に郵送で通知する。

胃癌予防効果の評価

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

北海道の国民健康保険並びに後期高齢者医療制度の電子レセプトを平成 21 年度診療分から集積しているデータベースを活用して、北海道におけるピロリ菌除菌の状況をモニタリングした。平成 25 年 2 月の保険適用拡大を受け、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、保険適用拡大前後はパック製剤の使用が主流であったが、平成 27 年 2 月以降、新薬であるボノプラザンを使用するものに急

速に移行していることが明らかとなった。

D . 考察

2013年2月からはHp感染胃炎に対して除菌治療の適用拡大がなされた。わが国における胃癌予防対策が大きな転換期を迎えることになった。すなわち、これまでわが国の胃癌予防策の中心であった二次予防(早期発見・早期治療)から、一次予防(Hp除菌)に大きく舵が切ることになった。また、長らく二次予防策として行われたX線検診では胃癌死亡数の減少効果を示すことができず、その役割転換を考える時期にきている。これからのわが国における胃癌撲滅は、Hp除菌による一次予防と画像スクリーニングによる二次予防を組み合わせた方法であるTest, Treat, and Screeningが基本となる。2014年にWHOの下部機関であるIARCがHp除菌による胃癌予防策を推奨した。Hpが胃癌の確かな発癌因子であるとしたIARCレポートからちょうど20年目にあたる。胃癌の大部分がHpの慢性感染が原因であり、除菌治療で胃癌発症を3~4割減らせるとした。患者数、Hp検査・除菌の費用、医療対策の優先度など国内の事情に応じて、除菌による胃癌予防対策を検討するよう各国に求めた。そのような状況の下、胃癌大国であるわが国はIARCの勧告を受け、早急にHp除菌による一次予防を組み込んだ胃癌予防策を世界に先駆けて構築する必要がある。わが国では、若年者と高齢者を分けて対策をとることが重要である。また、Hp感染の伝播は、現在では家族内感染が主である。従って、次世代への感染予防も非常に重要な対策である。今回の研究は胃癌撲

滅に向けた現実的な政策を立てるために必要な研究である。

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

E . 結論

わが国の胃癌死亡者を激減させるためには、IARC の勧告を受けて、早急に *H. pylori* 除菌による一次予防、胃癌サーベイランスによる二次予防を組み合わせた胃癌予防策を軌道に乗せることが重要である。そのための胃がん予防対策のシステム作りは必須である。有効性の高い予防策として、特に若年者に対する一次予防の実現が必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

論文発表

1. Kato M. Tips on BLI observation. New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas P104-109, 2014, Nippon Medical Center, Tokyo, Japan
2. Asaka M, Kato M., Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):1-8.
3. Mabe K, Yao K, Nojima M, Tanuma T, Kato M. An educational intervention to improve the endoscopist's ability to correctly diagnose small gastric lesions using magnifying endoscopy with narrow-band imaging Annals of Gastroenterology. 2014;27(2):149-155.
4. Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M., Higuchi K, Iwakiri R, Sakamoto C, Uchiyama S, Kashiwagi A, Ogawa H, Murakami K, Mine T, Yoshino J, Kinoshita Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment Dig Endosc. 2014 Jan;26(1):1-14.
5. Yoshida N, Hisabe T, Inada Y, Kugai M, Yagi N, Hirai F, Yao K, Matsui T, Iwashita A, Kato M., Yanagisawa A, Naito Y. The ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of invasion depth of colorectal neoplasms. J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):73-80.
6. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M., Asaka M, Sakamoto N A "resect and watch" strategy with endoscopic resection for pharyngeal cancer with massive subepithelial invasion would not be rational. Gastrointest Endosc 2014 Jan;79(1):178-9.
7. Ueda J, Goshō M, Inui Y, Matsuda T, Sakakibara M, Mabe K, Nakajima S, Shimoyama T, Yasuda M, Kawai T, Murakami K, Kamada T, Mizuno M, Kikuchi S, Lin Y, Kato M. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection by Birth Year and Geographic Area in Japan. Helicobacter 2014 19(2):105-10.
8. Tominaga K, Kato M., Takeda H, Shimoyama Y, Umegaki E, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Kusano M, Fujimoto K, Arakawa T; G-PRIDE Study Group. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study. J Gastroenterol. 2014 49(10):1392-405.
9. Takahashi M, Shimizu Y, Ono M, Suzuki M, Omori S, Yoshida T, Mori Y, Nakagawa M, Ono S, Nakagawa S, Mabe K, Kato M., Hatanaka K, Asaka M, Sakamoto N. Endoscopic diagnosis of early neoplasia of the esophagus with narrow band imaging: Correlations among background coloration and iodine staining findings. J Gastroenterol Hepatol. 2014 29(4):762-8.
10. Omori S, Mabe K, Hatanaka K, Ono M, Matsumoto M, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Shimizu Y, Sugai N, Suzuki A, Katsuki S, Fujii T, Kato M., Asaka M, Sakamoto N. Human intestinal spirochetosis is significantly associated with sessile serrated adenomas/polyps. Pathol Res Pract. 2014 pii: S0344-0338(14)00094-6.
11. Mizushima T, Kato M., Iwanaga I, Sato F, Kubo K, Ehira N, Uebayashi M, Ono S,

- Nakagawa M, Mabe K, Shimizu Y, Sakamoto N. Technical difficulty according to location, and risk factors for perforation, in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors. *Surg Endosc.* 2015 29(1):133-9.
12. Sakata Y, Tominaga K, Kato M, Takeda H, Shimoyama Y, Takeuchi T, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Fujimoto K, Kusano M, Arakawa T; G-PRIDE study group. Clinical characteristics of elderly patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease from the G-PRIDE study who responded to rikkunshito. *BMC Gastroenterol.* 2014 Jul 2;14(1):116.
 13. Furuta K, Kohata Y, Fujiwara Y, Sugimoto M, Uotani T, Yamade M, Sahara S, Ichikawa H, Furuta T, Nio K, Iwakiri R, Inamori M, Kawamura O, Kusano M, Kato M, Kawami N, Iwakiri K, Takeuchi T, Higuchi K, Aimi M, Naora K, Fujimoto K, Arakawa T, Kinoshita Y. Intra-gastric pH following single oral administrations of rabeprazole and esomeprazole: double-blind cross-over comparison. *J Clin Biochem Nutr.* 2014 55(3):178-183.
 14. Iwakiri R, Higuchi K, Kato M, Fujishiro M, Kinoshita Y, Watanabe T, Takeuchi T, Yamauchi M, Sanomura M, Nakagawa H, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K. Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 40(7):780-95.
 15. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2015 Feb;50(2):125-39.
 16. Shimizu Y, Takahashi M, Mizushima T, Ono S, Mabe K, Ohnishi S, Kato M, Asaka M, Sakamoto N. Chromoendoscopy with iodine staining, as well as narrow-band imaging, is still useful and reliable for screening of early esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2015 Jan;110(1):193-4.
 17. Kinoshita Y, Iwakiri R, Watanabe T, Takeuchi T, Sugisaki N, Okada Y, Ogawa H, Arakawa T, Fujimoto K; PLANETARIUM Study Group. Long-term efficacy and safety of rabeprazole in patients taking low-dose aspirin with a history of peptic ulcers: a phase 2/3, randomized, parallel-group, multicenter, extension clinical trial. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56(3):228-39.
 18. Ono S, Ono M, Nakagawa M, Shimizu Y, Kato M, Sakamoto N. Delayed bleeding and hemorrhage of mucosal defects after gastric endoscopic submucosal dissection on second-look endoscopy. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):561-7.
 19. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Azuma T, Bazzoli F, Chan FK, Chen M, Chiba N, Chiba T, Vas Coelho LG, Di Mario F, Fock KM, Fukuda Y, Furuta T, Genta RM, Goh KL, Ito M, Katelaris PH, Kato M, Kawai T, Kim N, Kushima R, Mahachai V, Matsuhisa T, Mégraud F, Miwa H, Murakami K, O'Morain CA, Rugge M, Sato K, Shimoyama T, Shiotani A, Sugiyama T, Yagi K, Wu MS. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67.
 20. Matsumoto M, Mabe K, Tsuda M, Ono M, Omori S, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Kudo T, Sakamoto N, Kato M. Multicenter study on hemorrhagic risk of heparin bridging therapy for periendoscopic thromboprophylaxis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Jul 28;15(1):89.
 21. Matsuhashi N, Kudo M, Yoshida N, Murakami K, Kato M, Sanuki T, Oshio A, Joh T, Higuchi K, Haruma K, Nakada K. Factors affecting response to proton pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: a multicenter prospective observational study. *J Gastroenterol.* 2015;50(12):1173-83.
 22. Miyamoto S, Watanabe Y, Oikawa R, Ono S, Mabe K, Kudo T, Yamamoto H, Itoh F,

- Kato M, Sakamoto N. Analysis of *Helicobacter pylori* genotypes in clinical gastric wash samples. *Tumour Biol.* 2016 Jan 29.
23. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K, Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(3):177-94.
 24. Matsumoto M, Kato M, Oba K, Abiko S, Tsuda M, Miyamoto S, Mizushima T, Ono M, Omori S, Takahashi M, Ono S, Mabe K, Nakagawa M, Nakagawa S, Kudo T, Shimizu Y, Sakamoto N. Multicenter randomized controlled study to assess the effect of prophylactic clipping on post-polypectomy delayed bleeding. *Dig Endosc.* 2016 Mar 28.
 25. 加藤元嗣. 内視鏡時の抗血栓療法. *Heart View* 18(2):158-62,2014
 26. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、清水勇一、坂本直哉. 胃癌予防. *日本臨床* 72(Suppl 1):673-80,2014
 27. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、清水勇一、坂本直哉. 保険適用拡大されたピロリ菌感染胃炎診断の実際. *医学のあゆみ* 248(4):249-54,2014
 28. 加藤元嗣. その他のJGSGプロジェクト進行状況報告. *THE GI FOREFONT* 6(2):136-40,2014
 29. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、吉田武史、清水勇一、坂本直哉、中川学、中川宗一. 除菌による内視鏡所見の変化 *H. pylori* 胃炎除菌による胃内環境への影響. *臨床消化器内科* 29(3):329-36,2014
 30. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡ガイドラインと今後の展開. *消化管の臨床* 20:3-8,2014
 31. 加藤元嗣、小野尚子、清水勇一、坂本直哉、間部克裕. *Helicobacter pylori* 除菌後胃癌の特徴とフォローアップのポイント. *Helicobacter Research* 19(2):118-22, 2015
 32. 加藤元嗣. 低用量アスピリンによる胃粘膜傷害発生のメカニズム. *消化管の臨床* 62(3):295-300,2015
 33. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、宮本秀一、水島健、津田桃子、大野正芳、大森沙織、高橋正和、清水勇一、坂本直哉、中川学、中川宗一. どこまで行う *Helicobacter pylori* 除菌療法. *診断と治療* 103(2):199-202, 2015
 34. 加藤元嗣. 機能性ディスペプシアの治療. *医学のあゆみ* 252(6):739-44,2015
 35. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、宮本秀一、水島健、大野正芳、大森沙織、津田桃子、高橋正和、清水勇一、坂本直哉. 機能性ディスペプシアの薬物治療 - 酸分泌抑制薬と運動改善薬の効果. *臨床消化器内科* 30(2):228-34,2015
 36. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕. 残胃の癌は減らせるのか - 除菌について. *臨床外科* 63(13):1488-92, 2014
 37. 加藤元嗣、小野尚子、中川学、中川宗一、間部克裕、宮本秀一、水島健、大野正芳、大森沙織、津田桃子、清水勇一、坂本直哉. *Helicobacter pylori* 感染と治療 Q&A 作成の経緯と目的. *Helicobacter Research* 18(6):503-9,2014
 38. 加藤元嗣. *H. pylori* 感染症の保険適用と専門学会の役割 - 保険適用のいきさつから公知申請まで -. *安定同位体と生体ガス* 16:4-9, 2014
 39. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕. ヘリコバクター・ピロリ感染症とは. *化学療法の領域* 30(10):1871-6,2014
 40. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、大野正芳、松本美櫻、大森沙織、高橋正和、吉田武史、清水勇一、坂本直哉、中川学、中川宗一. 臨床から見た疫学 *GI Forfront* 10(1):12-15,2014
 41. 加藤元嗣、小野尚子、間部克裕、大野正芳、松本美櫻、大森沙織、高橋正和、吉田武史、清水勇一、坂本直哉、中川学、中川宗一. 抗血小板薬服用時の内視鏡検査/生検とガイドライン - 現状と課題. *Modern Physiaian* 34(5):610-4,2014
 42. 加藤元嗣. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の除菌適応拡大. *日本臨床* 72(5):967-76,2014
 43. 加藤元嗣、小野尚子、清水勇一、坂本直哉、間部克裕. *Helicobacter pylori* 除菌後胃癌の特徴とフォローアップのポ

- イント . *Helicobacter Research* 19(2):118-22, 2015
44. 加藤元嗣. 低用量アスピリンによる胃粘膜傷害発生のメカニズム. *クリニシアン* 62(3):295-300,2015
 45. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 宮本秀一, 水島 健, 津田桃子, 大野正芳, 大森沙織, 高橋正和, 清水勇一, 坂本直哉, 中川 学, 中川宗一. どこまで行う *Helicobacter pylori* 除菌療法. *診断と治療* 103(2):199-202, 2015
 46. 加藤元嗣. 機能性ディスペプシアの治療. *医学のあゆみ* 252(6):739-44,2015
 47. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 宮本秀一, 水島 健, 大野正芳, 大森沙織, 津田桃子, 高橋正和, 清水勇一, 坂本直哉. 機能性ディスペプシアの薬物治療 - 酸分泌抑制薬と運動改善薬の効果. *臨床消化器内科* 30(2):228-34,2015
 48. 加藤元嗣. 内視鏡診断による胃がんリスク評価 - 胃がん予防対策を含めて. *Gastro-Health Now* 第 35 号 2015.4.1
 49. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡ガイドラインと今後の展開. *消化管の臨床* 20,3-8,2014
 50. 加藤元嗣. 検診および *H. pylori* 除菌治療で胃癌を撲滅することは可能か? *消化器の臨床* 18(2),137-143,2015
 51. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 清水勇一, 坂本直哉. *H. pylori* 陰性胃癌. *日本臨床* 73(7),1215-1220,2015
 52. 加藤元嗣. Kyoto Global Consensus Meeting on *H.pylori* Gastritis からの報告. *Asahi Medical* 2015 July: 30-31,2015
 53. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 清水勇一, 坂本直哉. ポノプラザンに想定されるリスクと慎重投与すべき患者. *Progress in Medicine* 35(8):1317-1321, 2015
 54. 加藤元嗣, 小野尚子, 中川 学, 中川宗一, 安孫子怜史, 宮本秀一, 水島 健, 津田桃子, 大野正芳, 大西俊介, 清水勇一, 坂本直哉, 間部克裕. 胃炎の内視鏡診断 通常光観察. *胃と腸* 51(1):42-51,2015
 1. Kato M. Endoscopic Diagnosis Using Blue Laser Imaging (BLI) and Color Enhancement in Upper GI. APDW2014, Aug 11, 2014, Bali, Indonesia
 2. Kato M, Ono S, Mabe K, Sakamoto N, Asaka M Endoscopic diagnosis of *H. pylori* infection using LASEREO with a novel image enhancement. XXVIIth International Workshop on *Helicobacter* and Microbiota in inflammation and cancer, September 13, 2014, Rome, Italy
 3. 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕, 中川宗一, 西川恵子, 吉田武史, 坂本直哉, 浅香正博. ペニシリンアレルギーに対する *H. pylori* 除菌治療. 第 20 回日本ヘリコバクター学会学術集会. シンポジウム 東京 2014.6
 4. 加藤元嗣, 樋口和秀, 藤本一眞. 低用量アスピリンによる胃・十二指腸潰瘍再発に対するラベプラゾールの予防効果(第 2 報) - 多施設共同. JDDW2014 パネル神戸 2014.10
 5. 加藤元嗣, 菊地正悟, 浅香正博. *H. pylori* の除菌時期による異時癌抑制効果の違いと JGSG 試験の長期経過について JDDW2014 統合 神戸 2014.10
 6. 加藤元嗣. *H. pylori* 除菌前後の内視鏡像 第 37 回日本消化器内視鏡学会重点卒後教育セミナー 東京 2015.2
 7. 加藤元嗣. Kyoto Global Consensus Meeting on *H. pylori* Infection. 第 10 回日本消化管学会総会学術集会 東京 2015.2
 8. 加藤元嗣. 胃炎の診断と治療 ~ 胃がん撲滅へ向けた新たな戦略 第 30 回厚生連臨床検査学会臨床検査技師技術研修会. 札幌. 2015.4
 9. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドラインの検証. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会. パネルディスカッション. 名古屋. 2015.5.
 10. Kato M. Current status about endoscopic diagnosis of gastritis in Japan. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会. International Consensus Meeting. 名古屋. 2015.5

学会発表

11. 加藤元嗣. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の内視鏡所見. 第 39 回日本消化器内視鏡学会セミナー. 講演. 名古屋. 2015.6
12. 加藤元嗣. ペプシノゲン値を用いた *H. pylori* 感染診断. 第 21 回日本ヘリコバクター学会学術集会. セミナー. 神戸. 2015.6
13. 加藤元嗣. *H. pylori* 感染と内視鏡. 第 90 回日本消化器内視鏡学会総会. 会長講演. 東京. 2015.10
14. 加藤元嗣. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療の問題点 - PPI の再発抑制を含めて. 第 69 回国立病院総合学会. セミナー. 札幌. 2015.10
15. 加藤元嗣. わが国における *H. pylori* 関連ディスペプシアの位置づけ. 合同学術集会 2015 シンポジウム. 沖縄. 2015.11
16. 加藤元嗣. 胃炎の京都分類から胃癌撲滅. 第 115 回日本消化器内視鏡学会中国支部例会. セミナー. 岡山. 2015.12
17. 加藤元嗣. *H. pylori* 除菌前後の内視鏡像と胃炎分類. 第 29 回日本消化器内視鏡学会近畿支部セミナー. 講演. 大阪. 2015.12
18. 加藤元嗣. 抗血栓薬内服者に対する消化器内視鏡ガイドラインと今後の展開. 第 25 回日本消化器内視鏡学会中国支部セミナー. 講演. 岡山. 2016.1

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

胃がんリスク分類の基準値の検討と評価に関する研究

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

研究要旨

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

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

A．研究目的

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

討が必要であることが学会などで指摘され、分類の精度評価もなされていない。

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

B．研究方法

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

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

以下の手順でデータの収集を行う。

1) 各検診機関の個人データに新たな記号番号をふり、

A) 記号番号、氏名、性、生年月日、検査日、住所（番地を除く）

B) 記号番号、血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値、除菌歴

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

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

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

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

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

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

なるデータセットを作成する。

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

6) 各地域がん登録の形式に従ってデータの利用を申請する。

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

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

9) このデータをもとに、実用性の面から最適の基準値を決める。

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

倫理面

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

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

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

C. 研究結果

愛知医科大学医学部の倫理委員会で2013年9月11日に研究計画が承認され、群馬県高崎市(2006年度以降年間約7000件)、徳島県、広島県で血液検査結果のデータを提供してもらう手続きを進めている。また、地域がん登録のネットワークからも、該当する県の地域がん登録データの使用の手続きを進めている。2016年1月、広島大学が保有するデータと広島県がん登録データとの照合については、利用申請許可が下り、血清 *H. pylori* 抗体、PG 値のデータと地域がん登録のデータをレコードリン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。

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 ± 13.9 (20-89)歳、女性平均年齢は 61.0 ± 16.1 (20-89)歳であった。

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

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

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

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

血清学的に判定したA群は、背景胃粘膜の状態により、炎症・萎縮が全くないHp未感染群と考えられるAN群(A群でHp感染Negative群の略)と、炎症・萎縮がありHp感染歴が考えられるAP群(A群でHp感染Positive群の略)に二分した。

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ケージさせて、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陰性高値を陽性で見做すことで、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ケージによるABC分類の精度評価

血清Hp抗体、PG値のデータから、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、胃がん予防対策のシステム構築には胃がん罹患リスクを評価することが重要である。

胃がんリスクの評価方法の中では、血清 *Hp* 抗体と血清 PG 値を用いた胃がんリスク評価（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、胃がん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。胃がん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、胃がんリスク評価の点で、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。胃がん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、胃がん罹患の有無のデータセットを作成し、胃がん罹患予測に最適な胃がんリスク分類の基準値を求め、その精度評価を行う。

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。

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
（胃 X 線検診に関する領域）

分担研究者 中島滋美
滋賀医科大学消化器内科学講座 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

- （１）胃 X 線検診の読影に背景胃粘膜診断をどのように取り入れるか。
 - （２）胃がんリスク検診（ABC 法）と胃 X 線検診を併用することの有用性。
- につき検討を加えた。

方法

- （１）独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院健康管理センター既存資料の連続する 100 例以上の胃 X 線検査症例の背景胃粘膜診断（NIH 分類）結果をもとに、1 本立て診断、2 本立て診断、および NIH 分類の利点と欠点を明らかにし、2 本立て診断 + NIH 法が有用であることを明らかにする。
- （２）2012 年から開始された大津市胃がんリスク検診（ABC 法）のデータを大津市から提供していただき、胃 X 線検診に ABC 法を併用することのメリット・デメリット、および課題を考察する。

結論

- （１）胃 X 線検診の読影に背景胃粘膜診断を採り入れるにあたり、従来の 1 本立て診断よりも事後指導と連動した 2 本立て診断がよい。二者択一問題、慢性胃炎の亜分類、亜分類に応じた事後指導との連動を考慮すると、背景胃粘膜診断は二者択一ではなく、NIH 分類がよい。以上より、背景胃粘膜診断には 2 本立て診断 + NIH 法がよい。
- （２）ABC 法と胃 X 線検診を併用するメリットは、今まで胃がん検診を受診したことなかった人が多く ABC 法を受けてくれたこと、胃がんリスクのある人の多くが内視鏡検査を受けたこと、胃がん発見者数が倍増したこと、感染者の多くが除菌を受けたこと、胃がんリスクのある人に自覚してもらったこと、胃がん検診受診率が上がったことなどである。今後の課題は、5 年後に本検診を続けるのかどうか、胃がんリスクに応じた管理をどのようにするのか、A 群の人の扱いや二次検査をどうするのか、除菌後の人にどのように胃がん検診を勧誘するかなどの問題がある。

A. 研究目的

胃 X 線検診は、受診率の低下、受診者の固定化、読影医の減少、ヘリコバクター・ピロリ (Hp) 未感染者への被ばくなど問題点を抱えているものの、厚労省から対策型検診に有効性があると評価された方法であり、しかも内視鏡検診と比べて 10 倍以上の検診件数があり、全国津々浦々に普及している検診方法である。したがって、胃 X 線検査による Hp 感染診断、既感染診断、胃がんリスク評価などについて精度や実用性が確認されれば、すぐにでも胃 X 線による背景胃粘膜診断を採り入れて全国で実地応用できることが期待される。さらに、胃 X 線検診と ABC 法(血清 Hp 抗体価とペプシノゲン(PG)法を併用した胃がんリスク検診)を組み合わせることによって、両者の欠点をうまく補えることが期待され、個人の胃がんリスクに応じた効率のよい「これからの胃がん検診」が構築できると考えられる。

今回は、(1)胃 X 線検診の読影に背景胃粘膜診断をどのように取り入れるか、(2)ABC 法と胃 X 線検診を併用することの有用性につき検討を加えた。

B. 研究方法

(1) 胃 X 線検診の読影に背景胃粘膜診断をどのように取り入れるか？

筆者は、2000 年から旧社会保険滋賀病院(現独立行政法人地域医療機能推進機構(JCHO)滋賀病院)健康管理センターの胃 X 線検査で背景胃粘膜診断をパイロット的に開始した。2004 年度から血清 Hp 抗体検査、便中 Hp 抗原検査および

PG 法との対比をしながら背景胃粘膜診断の経験を重ねた。その経験を踏まえ 2008 年度から胃 X 線検査診断法に改良を加え、背景胃粘膜診断とその他の診断を別につける、いわゆる「2 本立て診断」を考案し、パイロット的に開始した。そこで、2008 年度以前の診断方法を「1 本立て診断」と呼ぶこととし、それ以後の 2 本立て診断との比較をした。

1 本立て診断は、従来の診断に単純に慢性胃炎を追加するだけの方法であり、「慢性胃炎」という病名が他の胃疾患名と同じ場所に並列して記載されている。つまり、胃の診断名欄の中に「慢性胃炎」が含まれている(表 1)。

表 1. 1 本立て診断の胃の診断名

胃腫瘍(早期)	胃腫瘍(進行)	胃潰瘍
胃潰瘍癒痕	胃ポリープ	胃粘膜下腫瘍
胃びらん	慢性胃炎	巨大皺襞症
胃外性圧排	胃憩室	胃下垂
胃軸捻転	造影不良	胃内食物残渣
その他()		

1 本立て診断の場合、例えば胃ポリープ症例では、背景胃粘膜が正常であったら単に「胃ポリープ」を選択するだけだが、慢性胃炎が併存していたら「胃ポリープ」と「慢性胃炎」の 2 つを選択する。診断結果を見る側の者は、「慢性胃炎」と記載されていれば、この症例の胃ポリープはおそらく Hp 感染性胃炎に伴う過形成性ポリープであろうと推定できる。しかし、「慢性胃炎」と書かれていなければ、その胃ポリープが胃底腺ポリープなのか過形成性ポリープなのか推定することができない。なぜなら、1 本立て診断では「慢性胃炎」と書かなければ「正常胃粘

膜」を意味するという前提が全国で共有されていないからである。

そこで、1本立て診断の弱点を克服するために考案したのが2本立て診断である。2本立て診断では、慢性胃炎を胃疾患の病名欄から除外し、その代わりに背景胃粘膜診断を別に行う方法である(表2、表3)。具体的には、まず背景胃粘膜診断を表2のように行い、次に胃の診断を表3に従い行うのである。表2の詳しい説明は後述する。

表2. 2本立て診断の背景胃粘膜診断 (NIH分類)

正常	N	
ほぼ正常(判定保留)	I	
慢性胃炎(非活動性)	Hi	H or
慢性胃炎(活動性)	Ha	Hx

(註) N、I、Hなどの略号に関しては本文参照

表3. 2本立て診断の胃の診断名

胃腫瘍(早期)	胃腫瘍(進行)	胃潰瘍
胃潰瘍癒痕	胃ポリープ	胃粘膜下腫瘍
胃びらん	ひだ腫大型胃炎	
胃外性圧排	胃憩室	胃下垂
胃軸捻転	造影不良	胃内食物残渣
その他()		

(註) 慢性胃炎と巨大皺襞症をなくし、ひだ腫大型胃炎を追加した。

2本立て診断を行うと、慢性胃炎のない場合には、「正常(背景胃粘膜正常)」と必ず記載される。例えば胃ポリープが併存している場合、「背景胃粘膜正常」「胃ポリープ」と記載されるので、それが胃底腺ポリープであることが容易に推定できる。

なお、2004年からのパイロットスタデ

ィで背景胃粘膜を「慢性胃炎」と「正常(慢性胃炎なし)」の2つに分類するだけでは不十分ということが経験的にわかっていたので、背景胃粘膜を表2のように4つに分類した。すなわち、Hp現感染を疑う「慢性活動性胃炎(chronic active gastritis, Hp-active, Ha)」、Hp既感染を疑う「慢性非活動性胃炎(chronic inactive gastritis, Hp-inactive, Hi)」、Hp陰性だが既感染や何らかの原因による胃粘膜変化を否定できない「ほぼ正常または判定保留(indeterminate, I)」、および典型的なHp未感染胃に相当する「正常(normal, N)」の4つに分類した。この場合、HaとHiが画像的に明らかな慢性胃炎で、Nが明らかな正常、Iがその中間ということになる。

なお、HaとHiの区別を明確にできない場合があるので、両者を分けずに単に「慢性胃炎(chronic gastritis, Hp-related, H)」とすることも可能とした。また、HaとHiの判定が困難なものを「慢性胃炎、Hp判定不能(chronic gastritis, Hp-undetermined, Hx)」として、HをHa, Hi, Hxの3つに亜分類することも可能である。

このように背景胃粘膜を分類する方法をそれぞれの頭文字を取ってNIH分類と呼ぶことにした。なお、自己免疫性胃炎は現時点では画像的にHp関連性胃炎と区別できないので、画像所見でいずれかの分類に含まれることになる。

JCHO 滋賀病院健康管理センターでは2008年度からHxを設定せずHをHaとHiの2つに亜分類する方法を実施してきた。今回は、2014年度の胃X線検査のう

ち連続する 100 例以上の症例を対象とし、H を Ha、Hx、Hi の 3 つに亜分類する方法でパイロット的に NIH 分類を実施した。そして、その結果から 1 本立て診断と 2 本立て診断、および NIH 分類を比較し、利点と欠点を明確にした。

なお、1 本立て診断と 2 本立て診断に関しては、日本消化器がん検診学会の胃 X 線検診の読影区分に関する附置研究会（以下附置研と略す）の試案 ver2-2 と ver2-3 も参考にした（表 4）。

表 4 . 日本消化器がん検診学会の胃 X 線検診の読影区分に関する附置研究会の試案 ver2-2（1 本立て試案）

カテゴリー	カテゴリーの説明	管理区分
1	胃炎・萎縮のない胃(Hp未感染相当)	精検不要
2	慢性胃炎と良性病変	
3a	存在が確実にほぼ良性と診断可能だが、精検の必要がある所見	精検該当
3a	存在または質的診断が困難な所見	
4	存在が確実に悪性を疑う所見	
5	ほぼ悪性と断定できる	

Ver2-3（2 本立て試案）

判定	背景粘膜の判定基準	事後指導
A	Hp未感染と考えられる健康な胃粘膜	なし
B	Hp現感染・既感染を疑う胃粘膜	あり
カテゴリー	カテゴリーの説明	管理区分
1	胃炎・萎縮のない胃(Hp未感染相当)	精検不要
2	慢性胃炎と良性病変	
3a	存在が確実にほぼ良性と診断可能だが、精検の必要がある所見	精検該当
3a	存在または質的診断が困難な所見	
4	存在が確実に悪性を疑う所見	
5	ほぼ悪性と断定できる	

（2）ABC 法と胃 X 線検診を併用することの有用性

滋賀県大津市の胃 X 線検診受診率は、厚労省の検診対象者数の推定値の計算式から計算すると、表 5 のように最近は低い値を推移していた。そこで、検診を受診しない人を検診にリクルートする目的

で、2012 年度から胃がんリスク検診（ABC 検診）を開始した。

表 5 . 大津市胃 X 線検診受診率

	2008	2009	2010	2011
受診率 (%)	1.8	1.9	1.8	1.8

$$\text{受診率} = \frac{\text{受診者数}}{\text{当該対象年齢人口} \cdot (\text{就業者数} \cdot \text{第1次産業就業者数})}$$

今回は、大津市から提供していただいた資料から胃 X 線検診に ABC 法を併用することのメリット・デメリットを考察する。

大津市の胃がんリスク検診は、満 40～60 歳までの市民を 5 歳ごとに抽出し、個人に通知書を発行し、市内の医療機関で個別に ABC 法を受けてもらう方法である。対象者の除外基準は表 6 のとおりである。検査料金の本人負担額は 1300 円とし、免税者は無料とした。血清 Hp 抗体検査と PG 検査は、各医療機関（実際は外注検査会社）の採用試薬をそのまま採用し、その試薬の判定基準に従って判定した。

表 6 . 大津市胃がんリスク検診対象者除外基準

明らかな上部消化器症状があり、胃や十二指腸の疾患が強く疑われる者
食道、胃、十二指腸疾患で治療中の者
胃酸分泌抑制剤、特にプロトンポンプ阻害薬を服用中、または 2 か月以内に服用していた者
胃を切除した者
腎不全（目安：血清クレアチニン値が 3 mg / dl 以上）の者
ピロリ菌を除菌した者

血清 Hp 抗体の判定基準は 10U/ml 以上を陽性としたが、抗体価も報告してもらうようにした。PG 法の判定基準は、PGI

70 かつ PGI/II 比 3.0 を陽性とした。ABC 法の判定は、表 7 のように対象者を結果により A・B・C の 3 群に分類した。

表 7 . ABC 分類表

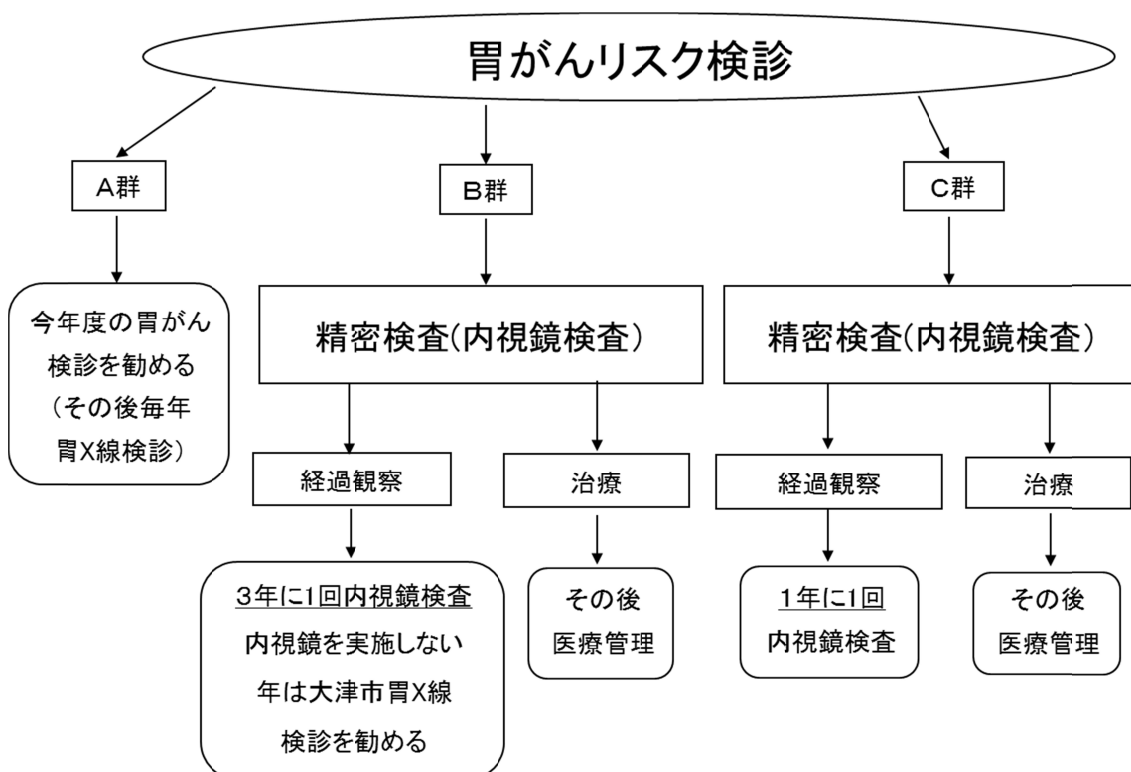
		血清ペプシノゲン検査	
		陰性	陽性
ピロリ菌抗体	陰性	A	C
	陽性	B	

(註) Hp 抗体と PG 法がどちらも陰性のいわゆる D 群は C 群に含める。

事後指導は、検査を受けた医療機関で医師により行われた。BC 群には内視鏡検

査を勧め、A 群には胃 X 線検診受診を勧めた。A 群に胃 X 線検診を勧めた理由は、A 群の中に胃癌リスクを有する亜群、いわゆる偽 A 群の含まれている可能性があるためである。BC 群に対する内視鏡検査は医療機関での保険診療扱いとし、A 群に対する胃 X 線検査は天津市胃癌検診の受診を勧めた。内視鏡検査後には、B 群には 3 年ごとの内視鏡検査とその間の 2 年間は胃 X 線検診受診を勧めた。C 群には毎年の内視鏡検査を勧めた (図 1)。ABC 法と二次検査の結果は、天津市に報告してもらった。

図 1 . 天津市胃癌リスク検診の事後指導



今回は、天津市胃癌リスク検診の結果と胃 X 線検診の結果を比較し、ABC 法併用のメリットとデメリットを考察し、

さらに今後の課題を検討した。

倫理面での配慮

今回報告する研究は、人体から採取された試料を用いず、(1)は既存資料のみを用いた研究、(2)はすでに大津市で発表されたデータを用いた研究であることから、研究対象者からのインフォームドコンセントを要しない。結果の公表に当たっては、個人が識別される情報を含まないものとした。

C. 研究結果 (D に含む)

D. 考察

(1) 胃 X 線検診の読影に背景胃粘膜診断をどのように取り入れるか？

JCHO 滋賀病院健康管理センターの 2014 年度の胃 X 線検査のうち、ある 1 週間の連続する 138 症例の NIH 分類結果は図 2 のようになった。

図 2 . NIH 分類実施結果

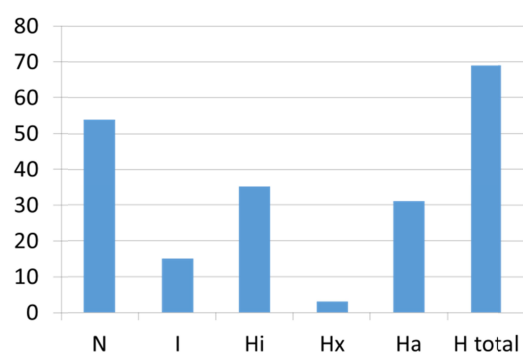


図 2 は、H を Hi、Hx、Ha の 3 つのサブグループに亜分類した場合の症例数を示し、H 全体を右のバー (H total) で示した。Hx を Ha に加えて H を 2 つのサブグループに亜分類することも可能である。

それぞれの割合は、N: 54 例 (39.1%)、I: 15 例 (10.9%)、Hi: 35 例 (25.4%)、Hx: 3 例 (2.2%)、Ha: 31 例 (22.5%)、

H total: 69 例 (50.0%) であった。

(以下考察)

二者択一問題

今回は少数の検討であるが、H を 3 つに亜分類する方法でも NIH 分類が実施可能であることが示された。仮に同じ症例で 1 本立て診断をした場合、図 2 のグラフの N と H total だけの 2 本のバーに集約することになるが、I をどのように扱うかが問題である。迷った場合は悪い方を採用するならば I を「慢性胃炎」に含めることになり、I + H total が「慢性胃炎」と診断されることになる。しかし、I はほとんど Hp 陰性であるため、I を慢性胃炎に含めることに抵抗感もあり、N + I を「正常 (未感染相当胃)」に含めるべきとする考え方もあるかもしれない。このように慢性胃炎の有無を二者択一にすると I 症例をどちらに振り分けるかは症例ごとに読影医の判断が分かると考えられ、さまざまな variation が生じるであろう。I 症例は全体の約 1 割であったので、この 1 割では慢性胃炎の有無が読影医ごとに異なるということになる。

この問題は、単に 1 本立て診断の問題というわけではない。附置研試案 ver2-3 でも背景胃粘膜を 2 つに分類するので、同じ問題が生じる。したがって、問題は 1 本立て診断と 2 本立て診断の違いというだけでなく、背景胃粘膜を 2 つに分けることにより生じる問題 (二者択一問題) もあるということが判明した。二者択一問題を解決するためには、判定保留という緩衝帯を設けるべきである。

なお、図 2 の結果は背景胃粘膜診断に

慣れた筆者の診断結果である。この結果は、もちろん読影医によって異なる可能性がある。今回は読影医の違いによる検討をしていないが、Hの亜分類で読影医間のばらつきが大きくても大きな問題ではない。なぜなら迷った場合には悪い方を選ぶので、HiをHaと診断して事後指導で内視鏡検査を勧められても、その反対で内視鏡検査を勧められないよりはましだからである。筆者の経験では背景胃粘膜診断に慣れてくると、最も判断に迷うのはNとHiの間である。なぜなら既感染であるにもかかわらず、わずかな胃粘膜変化しかなかった症例を何例も経験

しているからである。今回の検討では、背景胃粘膜診断に慣れた筆者でさえ判定に迷う症例(I)が1割もあった。自信のない読影医が二者択一で間違っただけで診断するよりも、判定保留にしておいた方がましである。読影医間のばらつきの問題を考えてみても、判定保留のIを設けるべきである。

1 本立て診断の問題点

次に、「1本立て診断」と「2本立て診断」を比較し、それらの特徴を明確にし、長所と短所を検討した(表8)。この中には二者択一問題も含む。

表8. 1本立て診断と2本立て診断およびNIH分類の比較

注目点	1本立て診断	2本立て診断	
		附置研試案ver2-3	NIH分類
特徴	慢性胃炎のある場合のみ胃の診断名に記載する	他の胃病変の診断とは別に背景胃粘膜診断を記載する	
慢性胃炎	胃疾患診断名の中に含まれる	胃疾患診断名から除外する	
正常胃粘膜	記載されない	記載される	
胃ポリープの判別	不可能	可能	
二者択一問題	二者択一に迫られるので迷う	二者択一に迫られるので迷う	迷う症例に対応可
慢性胃炎の事後指導	慢性胃炎だけを特別扱いするための工夫が必要	背景胃粘膜診断と連動して指導が可能	
慢性胃炎の亜分類	しない	しない	する
現・既感染診断困難例	関係ない	関係ない	明確に規定
亜分類ごとの指導	不可能	不可能	可能
システム変更	慢性胃炎を病名に加えるだけ	新たな2本立て診断のプログラムが必要	
教育	必要	必要	

表1に示したように、1本立て診断では「慢性胃炎」は胃の診断名欄に含まれるが、「正常胃粘膜」は含まれない。したがって、検診結果に「正常胃粘膜」と記載されていない診断結果を見た人には、その症例が本当に「慢性胃炎なし」なのか、読影医が慢性胃炎の有無を診断しなかったただけなのか判断ができない。例えば検診で「胃ポリープ」と診断された人が心配して医療機関の外来を受診した場合、「慢性胃炎」と併記されていればHp感染性胃炎に伴った過形成性ポリープが

推定されるので内視鏡検査を予約するであろう。しかし「慢性胃炎」と記載されていなかったら、そのポリープが胃底腺ポリープなのか過形成性ポリープなのか推定が不可能で、その患者に内視鏡検査を勧めるかどうかを正確に判断できず、結局内視鏡検査を予約せざるを得なくなる。「慢性胃炎」と記載されていない場合は「胃粘膜正常」を意味するという全国的な取り決めがあれば、その胃ポリープは胃底腺ポリープと推定できるが、現時点ではそのような取り決めがないので胃

底腺ポリープとは推定できないのである（表 8）。

これに対し 2 本立て診断では、慢性胃炎がない場合でも「慢性胃炎なし」または「正常胃粘膜」などと必ず記載されるので、読影結果を見る人は必ず背景胃粘膜を念頭に置きながら結果を見ることができる。例えば検診で胃ポリープと診断された患者が医療機関を受診した場合、「背景胃粘膜正常」であれば胃底腺ポリープと推定するので心配不要と説明して内視鏡検査を予約しない。しかし背景胃粘膜が「慢性胃炎」であればそのポリープは過形成性ポリープや腺腫、あるいは早期胃がんの可能性もあり、内視鏡検査を予約するであろう。このように 2 本立て診断では必ず背景胃粘膜が記載されているので、患者に内視鏡検査を予約するかどうかを確実に決められる。このように、2 本立て診断では背景胃粘膜診断が、その後の対応に確実につながるのである（表 8）。

また、1 本立て診断では、慢性胃炎と診断された人にしか背景胃粘膜診断の結果を知らせることができないが、2 本立て診断では全員に背景胃粘膜診断結果を知らせることができ、その結果に合った指導が可能である。以上より、1 本立て診断よりも二本立て診断の方が優れている。

事後指導の連動性

そもそも 2 本立て診断の最大のメリットは、背景胃粘膜診断に連動して事後指導が可能なことである。例えば附置研試案 ver2-3 では、慢性胃炎の人に Hp 感染

の可能性を伝え、内視鏡検査や除菌を勧めることが自動的に（背景胃粘膜診断と連動して）可能である。1 本立て診断でも慢性胃炎の人に指導することは可能だという意見もあろうが、通常は附置研試案 ver2-2 のように他の良性病変と同様に「精検不要」などと扱われ、慢性胃炎だけを特別に扱うようになっていない。1 本立て診断で慢性胃炎の人だけに特別な指導をしようとするすると各施設で工夫が必要である。これでは慢性胃炎の人に指導しなくても不自然でないことになる。せっかく背景胃粘膜診断をするのなら、それに連動して指導がなされなければ意味がない。背景胃粘膜診断を採り入れるには、2 本立て診断にするべきである（表 8）。

慢性胃炎の亜分類

慢性胃炎があると判断した場合、Hp の現感染か既感染かの区別をするか（慢性胃炎の亜分類）が問題である。表 8 に示すように 1 本立て診断や附置研試案 ver2-3 では現感染と既感染を区別することはしない。しかし、NIH 分類では、慢性胃炎の亜分類をする。

そもそも現感染と既感染を画像だけで厳密に区別することは不可能である。わざわざ慢性胃炎の亜分類をしなくても、「慢性胃炎」と診断しておけば事後指導ができる。

では、慢性胃炎の亜分類をする意義は何だろうか。慢性胃炎の亜分類をしないならば、既感染と明らかに診断できる場合やほとんど正常に近い既感染疑い例まで慢性胃炎と診断してしまうことになる。検診結果を見た人は、慢性胃炎と書かれ

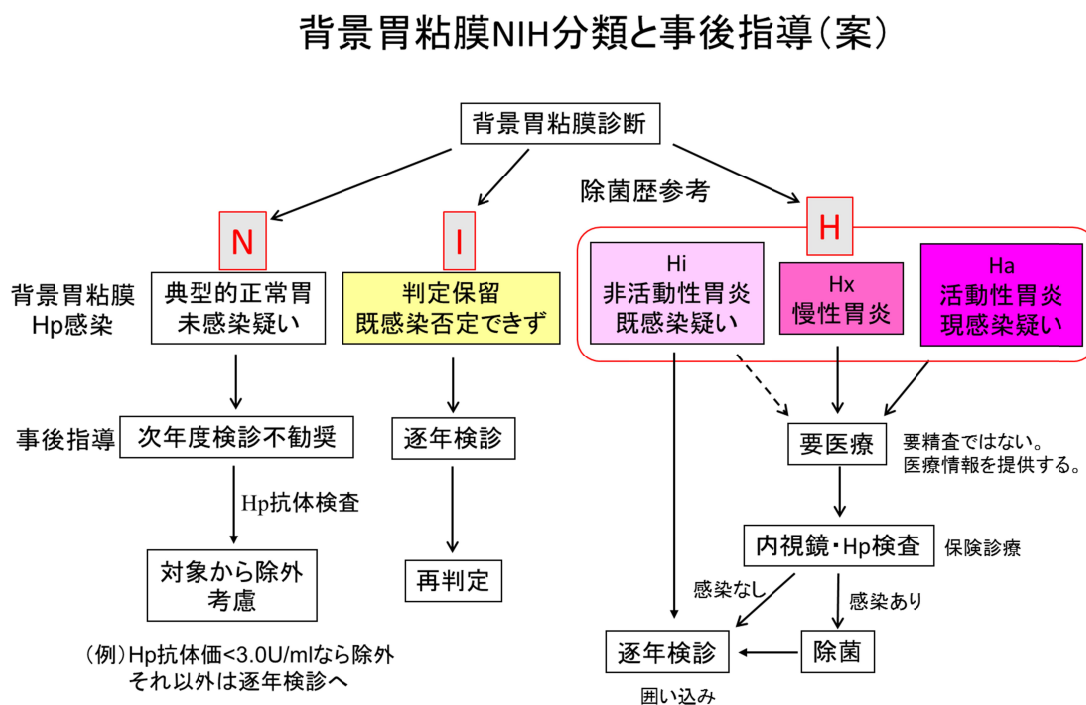
ていたら現感染とってしまうので、既感染が疑われる症例にも内視鏡検査を勧めるであろう。初年度はそれでもよいが、次年度も同じ結果が返ってくると必要性の乏しい内視鏡検査がまた勧められることになる。これは医療資源の無駄使いであり、胃 X 線検診の信頼性が損なわれることにもなる。また、最近では Hp 除菌後の人が増えてきているので、すでに除菌後とわかっている人に胃 X 線検診後の内視鏡検査を勧める必要はない。図 2 のように既感染疑い症例 (Hi) はすでに 25% もいる。今後 Hi 症例がさらに増えてくるのは必至である。既感染疑いの人に現感染疑いの人とは別の事後指導が必要になるのは時間の問題であろう。

今後は Hp 検査歴や除菌歴を問診票に記載してもらうことは当たり前になる。そうすると、問診結果と胃 X 線所見との対比をすることが読影の習慣になる。つまり、背景胃粘膜診断が問診結果と矛盾しないかを毎回確かめることになり、もし矛盾があればその結果を受診者にフィードバックするようになるであろう。例

えば、Hp 除菌歴ありと申告した受診者で背景胃粘膜が既感染パターンであればとくに何もしなくてもよいが、現感染パターンを示していたら、読影医は Hp がまだ感染している可能性があることを報告すべきである。

以上より、背景胃粘膜診断では慢性胃炎の亜分類をする方がよい。NIH 分類では背景胃粘膜の亜分類がそれほど難しくなく可能であり、判定困難例も分類可能である。この方法は背景胃粘膜診断で読影医が迷うことを減らし、スムーズな背景胃粘膜診断が行えるシステムである。さらに良いことは、背景胃粘膜診断や亜分類と連動して事後指導を実施することができる点である。(表 8、図 3)。図 3 は筆者が現在最適と考えている事後の流れである。NIH 分類による背景胃粘膜診断・亜分類に連動した事後指導・事後管理が可能である。なお、Ha と Hx は事後の流れが同じなので、Hx を分けても分けなくても同じである。現感染と既感染で迷ったら現感染 (Ha) にしてもよいし、Hx にしてもよい。

図 3 . 背景胃粘膜 NIH 分類と事後指導案



将来の胃がん検診と NIH 分類

NIH 分類の利点は、上述以外にもある。胃 X 線検診は、将来は胃がんリスクの低い Hp 未感染者を対象者から除外することを検討すべきである。つまり、NIH 分類の N の人を将来は検診から除外するのである。これは胃がん低リスク者の被曝を減らし、しかも検診費用の節約ができ、さらに検診効率も上げるよい方策である。低リスク者を除外するためには、N の中になるべく Hi が混ざらないようにする必要があり、このためには N と Hi の間に緩衝帯を設ける方がよい。先述のように、背景胃粘膜診断に慣れてくると最も判断に迷うのは N と Hi の間である。NIH 分類で I という緩衝帯を作っておくと、N の人は未感染の可能性の高い(特異度の高い)かなり均一な集団となる。

ただし、画像的に完璧な N であったとしても過去の Hp 感染者を完全に除外することはできない。除菌後に N になる人がいるからである。したがって、N の人でも除菌歴のある人、十二指腸変形のある人、血清抗体価が 3.0U/ml 以上の方は Hi と同様に扱い、逐年検診を勧めるべきである。その代り、N で十二指腸変形がなく血清抗体価が 3.0U/ml 未満で除菌歴がなければ未感染正常胃と診断するほかなく、このような症例は将来検診対象者から外すことも検討されるべきである(図 3)。

2 本立て診断と NIH 分類の短所

1 本立て診断では病名に「慢性胃炎」を追加するだけでシステムの変更は軽微

である。すでに「慢性胃炎」が病名に含まれていることも多い。このためシステム変更に伴う費用がないか、少ない。しかし、2本立て診断にすると、システムの変更が必要になるので費用が生じる。さらに背景胃粘膜診断と事後指導を連動させるためには、新たなプログラムが必要であろう。また、NIH分類を採用するためには、読影医に特別な教育が必要である。ただし、背景胃粘膜診断を採用するためには、1本立て診断でも2本立て診断でも教育が必要であることに変わり

はない(表8)。

(2)ABC法と胃X線検診を併用することの有用性

2012・2013年度の大津市胃がんリスク検診の一次検査結果を表9に示す。2012年度の受診率は12.6%で、受診者数は各年齢とも女性が多く、男性の約2倍であった。A群の割合は年齢とともに約8割から6割に低下し、全体では71.3%であった。2013年度の受診率は13.4%で、傾向は2012年度と同じであった。

表9. 大津市胃がんリスク検診結果

2012年度

区分	総数	40歳		45歳		50歳		55歳		60歳	
		男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
対象者	23,000	2,806	2,847	2,035	2,178	2,139	2,181	2,017	2,070	2,324	2,403
受診者	2,902	240	458	172	355	192	362	144	334	243	402
受診率(%)	12.6%	8.6%	16.1%	8.5%	16.3%	9.0%	16.6%	7.1%	16.1%	10.5%	16.7%
A群	2,068	198	386	128	282	139	255	99	201	140	240
(%)	71.3%	82.5%	84.3%	74.4%	79.4%	72.4%	70.4%	68.8%	60.2%	57.6%	59.7%
B群	468	32	44	28	40	34	56	28	68	50	88
(%)	16.1%	13.3%	9.6%	16.3%	11.3%	17.7%	15.5%	19.4%	20.4%	20.6%	21.9%
C群	366	10	28	16	33	19	51	17	65	53	74
(%)	12.6%	4.2%	6.1%	9.3%	9.3%	9.9%	14.1%	11.8%	19.5%	21.8%	18.4%
要精検率(%)	28.7%	17.5%	15.7%	25.6%	20.6%	27.6%	29.6%	31.3%	39.8%	42.4%	40.3%

2013年度

区分	総数	40歳		45歳		50歳		55歳		60歳	
		男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
対象者	23,602	2,875	2,899	2,442	2,512	2,197	2,212	1,977	2,068	2,185	2,235
受診者	3,166	239	511	222	373	196	427	175	364	268	391
受診率(%)	13.4%	8.3%	17.6%	9.1%	14.8%	8.9%	19.3%	8.9%	17.6%	12.3%	17.5%
A群	2,318	196	408	174	308	144	307	118	255	175	233
(%)	73.2%	82.0%	79.8%	78.4%	82.6%	73.5%	71.9%	67.4%	70.1%	65.3%	59.6%
B群	468	28	58	36	37	32	66	34	52	50	75
(%)	14.8%	11.7%	11.4%	16.2%	9.9%	16.3%	15.5%	19.4%	14.3%	18.7%	19.2%
C群	380	15	45	12	28	20	54	23	57	43	83
(%)	12.0%	6.3%	8.8%	5.4%	7.5%	10.2%	12.6%	13.1%	15.7%	16.0%	21.2%
要精検率(%)	26.8%	18.0%	20.2%	21.6%	17.4%	26.5%	28.1%	32.6%	29.9%	34.7%	40.4%

2012年度のBC群の内視鏡受診率は、569/834人(68.1%)であった。内視鏡検査結果は表10-のとおりで、進行がん3人、早期がん1人が見つかり、胃がん発見率は0.14%、陽性反応適中度は0.70%であった。2013年度は、内視鏡受診率は

684/848人(84.1%)で、早期胃がん4人、進行胃がん1人を発見し、胃がん発見率は0.16%、陽性反応適中度0.73%であった(表10-)。

表 10 .BC 群精密検査結果抜粋(重複有)
2012 年度

診断内容	B群	C群	合計
進行がん	2	1	3
早期がん	0	1	1
がんの疑い	0	1	1
胃潰瘍	51	26	77
十二指腸潰瘍	5	5	10
粘膜下腫瘍	2	2	4
びらん性潰瘍	9	5	14
萎縮性胃炎	217	232	449
慢性胃炎	11	2	13
胃ポリープ	14	24	38
異常なし	3	5	8

2013 年度

診断内容	B群	C群	合計
早期がん	1	3	4
進行がん		1	1
粘膜下腫瘍	3	1	4
胃潰瘍	24	12	36
胃潰瘍瘢痕	1		1
十二指腸潰瘍	2	3	5
十二指腸潰瘍瘢痕	5	1	6
萎縮性胃炎	257	237	494
慢性胃炎	5	6	11
その他の胃炎	11	7	18
胃ポリープ	12	17	29
その他	9	9	18
異常なし	3	4	7

Hp 除菌療法を受けたのは、胃炎の保険適用前に内視鏡検査を受けた人が B 群 31.7%、C 群 31.0%であったのに対し、保険適用後は B 群 78.8%、C 群 75.6%と約 2 倍に増加し、保険適用拡大の影響が明らかであった。

一方、2012・2013 年度の胃 X 線検診受診者数(受診率)はそれぞれ 1,993 人(1.7%)と 1,895 人(1.9%)であった。胃がん発見率は、2012 年度 0.20%、2013 年度 0.32%であった。単純に比較できる数字ではないが、ABC 検診受診率を胃がん検診受診率で割ると 2012 年度 7.4、

2013 年度 7.1 であり、ABC 検診の方が約 7 倍高い受診率であった。

胃がんリスク検診受診者のうち、過去に一度も胃がん検診を受けたことのない人(胃がん検診未受診者)の割合は、2012 年度 55.8%(1618 人)、2013 年度 54.9%(1737 人)と約半数が胃がん検診未受診者であった。胃がん検診未受診者の胃 X 線検査受診者数に対する比は、2012・2013 年度でそれぞれ 0.81 と 0.92 であった。すなわち、胃 X 線検診受診者数にほぼ匹敵する未受診者が胃がんリスク検診を受診したことになり、胃 X 線検診未受診者をリクルートするという胃がんリスク検診導入目的をかなり達成したと考えられた。

2012 年度に A 群と判定された人の胃 X 線検診受診者数は、翌年の胃 X 線検診受診者を含めても 125 人(A 群中 6.0%)であり、偽 A 群の見落としを防ぐための胃 X 線検査としては不十分な受診率であった可能性があり、もっと指導を徹底すべきと考えられた。しかし、職場等で胃がん検診を受けた可能性もあるので、実際はもう少し大きい値であろう。

BC 群で内視鏡検査を受けた人の数を胃がん検診受診者数に加算すると 2,562 人となり、胃がん検診受診率は 1.7%から 2.2%へと増加した。

胃 X 線検診、胃がんリスク検診(ABC 検診) および両者の合計に関する比較表を表 11 に示す。2012 年度の胃がん発見者数は、胃がんリスク検診導入により、胃 X 線検診単独の 4 人から 8 人に倍増した。胃がん発見率は胃がんリスク検診 0.14%、胃 X 線検診 0.20%で、胃がんリスク検診の方が約 3 分の 2 と低かった。2012 年度の胃がんリスク検診陽性反応適

中度 0.70%は、胃 X 線検診陽性反応適中度 1.48%の約半分であった。胃がんリスク検診導入により胃 X 線検診単独時より内視鏡検査受診者数が 270 人から 839 人と 3.1 倍になり、胃がん発見者数が 4 人から 8 人に倍増した。

表 11 . 大津市胃 X 線検診と胃がんリスク検診 (ABC 検診) の結果比較表

胃 X 線検査

胃X線検診対象者推定数	118889
胃X線検診受診者数	1993
胃X線検診受診率	1.7%
胃がん発見者数	4
胃がん発見率	0.20%
精密検査受診者数	270
陽性的中率	1.48%

胃がんリスク検診 (ABC 検診)

ABC検診対象者数	23000
ABC検診受診者数	2902
ABC検診受診率	12.6%
胃がん発見者数	4
胃がん発見率	0.14%
精密検査受診者数	569
陽性的中率	0.70%

両者の合計

胃X線またはABC受診者数延	4895
胃がん発見者数	8
胃がん発見率	0.16%
精密検査受診者数	839
陽性的中率	0.95%

以上より、ABC 法と胃 X 線検診を併用するメリットは、今まで胃がん検診を受診したことのなかった人が多く胃がんリスク検診を受けてくれたこと、胃がんリスクのある人の多くが内視鏡検査を受けたこと、胃がん発見者数が倍増したこと、感染者の多くが除菌を受けたこと、胃がんリスクのある人に自覚してもらったこと

と、胃がん検診受診率が上がったことなどである。デメリットまたは問題点は、費用と手間がかかること、内視鏡検査数が増えたこと、A 群と判定された人の胃 X 線検診受診率が低かったことである。今後の課題は、5 年後に本検診を続けるのかどうか、胃がんリスクに応じた管理をどのようにするのか、A 群の人の扱いや二次検査をどうするのか、除菌後の人にどのように胃がん検診を勧誘するかなどの問題がある。

E. 結論

(1) 胃 X 線検診の読影に背景胃粘膜診断を採り入れるにあたり、従来の 1 本立て診断よりも事後指導と連動した 2 本立て診断がよい。二者択一問題、慢性胃炎の亜分類、亜分類に応じた事後指導との連動を考慮すると、背景胃粘膜診断は二者択一ではなく、NIH 分類がよい。以上より、背景胃粘膜診断には 2 本立て診断 + NIH 法がよい。

(2) ABC 法と胃 X 線検診を併用するメリットは、今まで胃がん検診を受診したことのなかった人が多く検査を受けてくれたこと、胃がんリスクのある人の多くが内視鏡検査を受けたこと、胃がん発見者数が倍増したこと、感染者の多くが除菌を受けたこと、胃がんリスクのある人に自覚してもらったこと、胃がん検診受診率が上がったことなどである。今後の課題は、5 年後に本検診を続けるのかどうか、胃がんリスクに応じた管理をどのようにするのか、A 群の人の扱いや二次検査をどうするのか、除菌後の人にどのように胃がん検診を勧誘するかなどの問題がある。

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り、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"> 1. ピロリ菌感染者 = 慢性活動性胃炎 2. 過去の感染者 = 慢性非活動性胃炎 3. 未感染者 = 正常胃粘膜 (胃炎なし) |
|--|

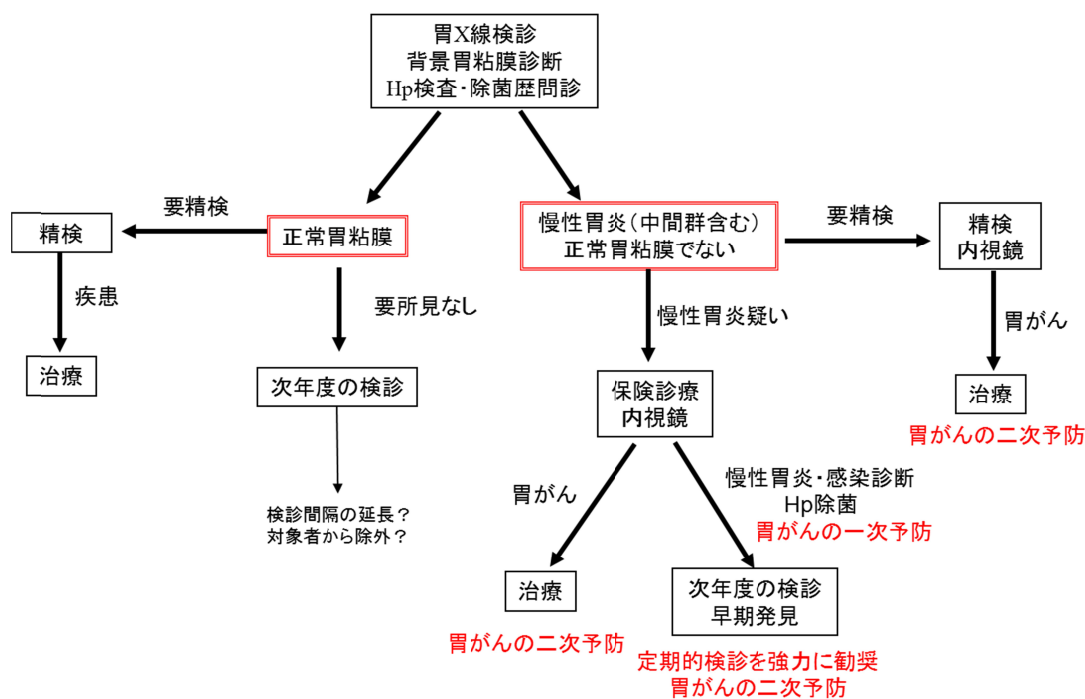
ピロリ菌と関係のない胃粘膜異常の画像や胃がんリスクはまだよくわかっていないので、現時点ではピロリ菌感染を元にした 3 分類に包括する。

(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)

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, 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	
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	精検該当

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だけの方法である。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

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。これをテー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、個人情報の集積はリスク層別化のためであって、それを用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ても

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ラーメイド胃がん検診・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ことであるが、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。

で内視鏡検査を受けるか胃がん検診を受けることにより、胃がん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、胃がん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がん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、胃がん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、胃がん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、胃がんリスク者を 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 に下げるといふこと、そして陰性低値群でも一度は画像検査を受け、胃がん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、大津市の胃がんリスク検診で 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% しかなく、偽 A 群対策としてはまったく不十分

表4. 胃がんリスク検診後の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

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がん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、胃がん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がん死亡率に差があるか？
CQ14	真の A 群または偽 A 群の人を胃がん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

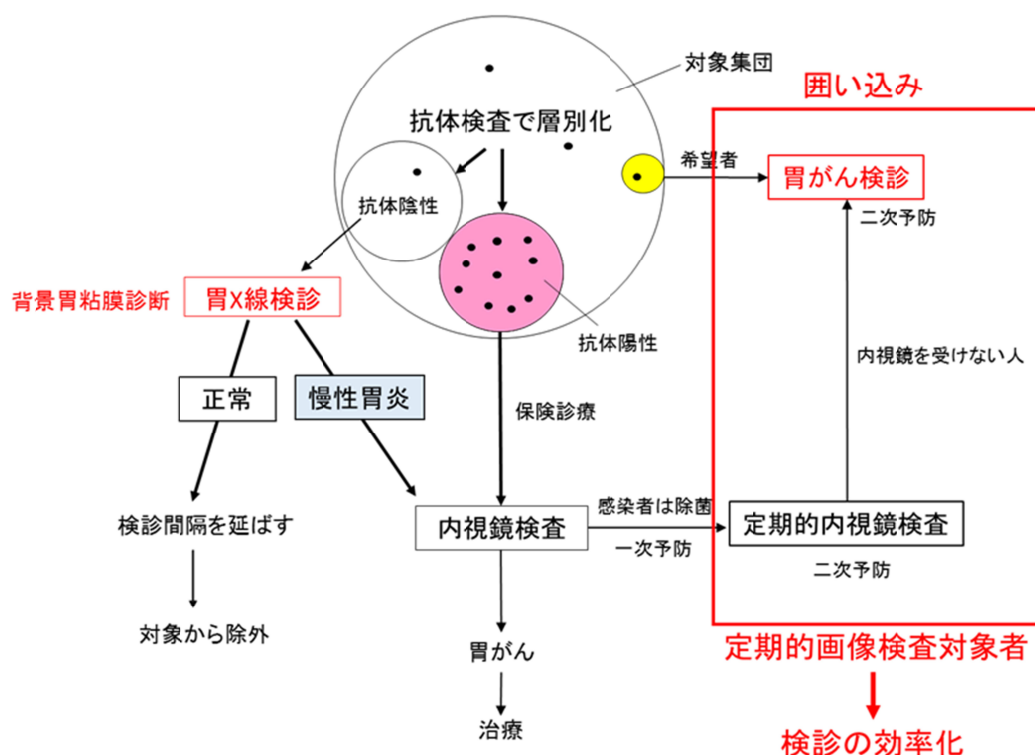
PG法の判定は複雑で難しく、画像との乖離も多い(中島滋美ほか:日本ヘリコバクター学会誌 14: 19-22, 2013.)。ABC法でA群に一度は画像検査を勧めるのなら、PG法を最初から併用しておく必要性はないかもしれない。つまり、お金をかけて判定の難しいABC法をしなくても、血清Hp抗体検査と画像検査との組み合わせだけで十分な可能性がある。

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

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は、抗体検査を先に行う場合のアル

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



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。

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

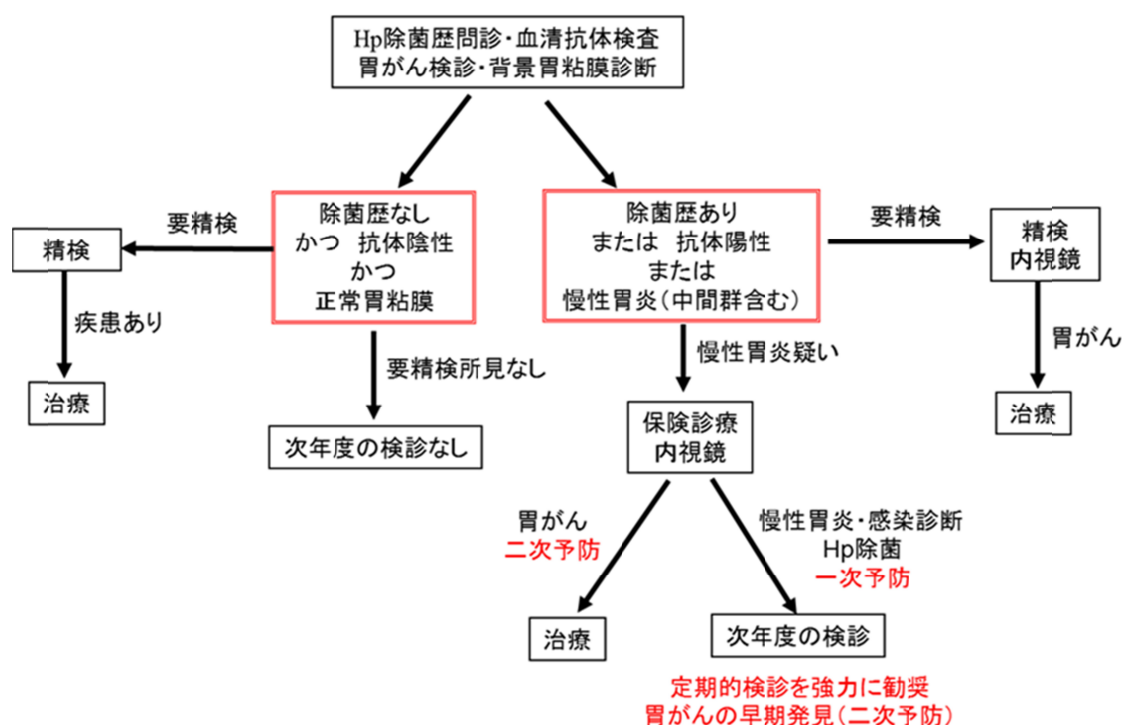
鏡検査を優先的に勧奨する人を決定し、しかも内視鏡検査は保険診療で実施する。市町村は費用の負担が少なくて済むので、好まれるかもしれない。ただし、抗体陰性者の問題は ABC 法における偽 A 群問題と同様である。必ず画像検査を実施し、慢性胃炎のある人には定期的に内視鏡検査や胃がん検診を受けてもらう必要がある。ただし、ABC 法における大津市の成績と同様に、抗体陰性者に画像検査を受けてもらうのはかなり困難と予想される。

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と

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、これまでのデータの蓄積がほとんどないので、結

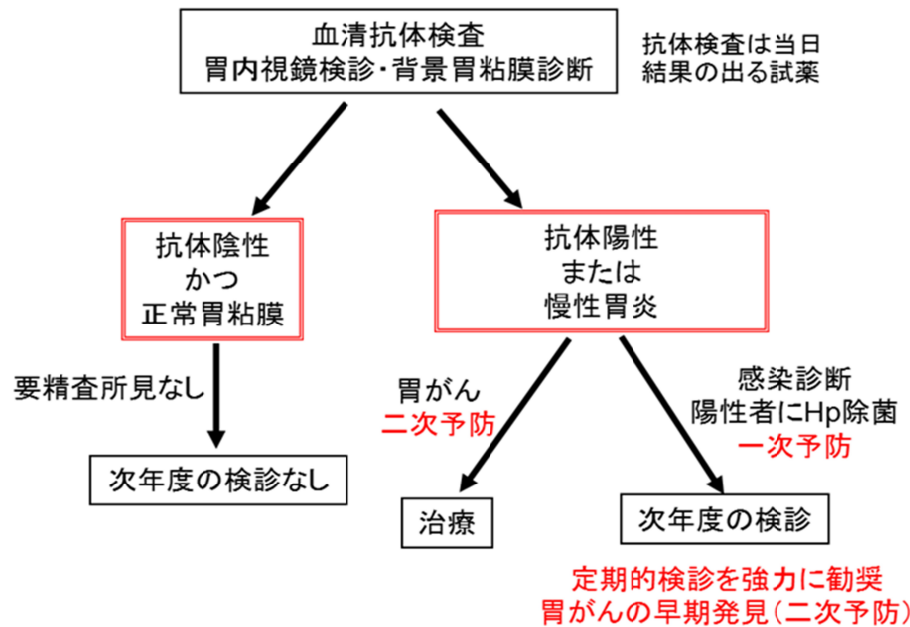
図5. 胃X線検診と血清抗体検査を同日に行うアルゴリズム



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

果の解釈には注意を要する。

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



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。

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%が胃がんにかかる。本人に、将来の胃がんリスクと、また児へ感染するリスクを十分説明する必要がある。また、40歳以降での定期的な内視鏡などによる検査を勧めることも胃がん死を防ぐ上で必要である。

<偽陰性対策>

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

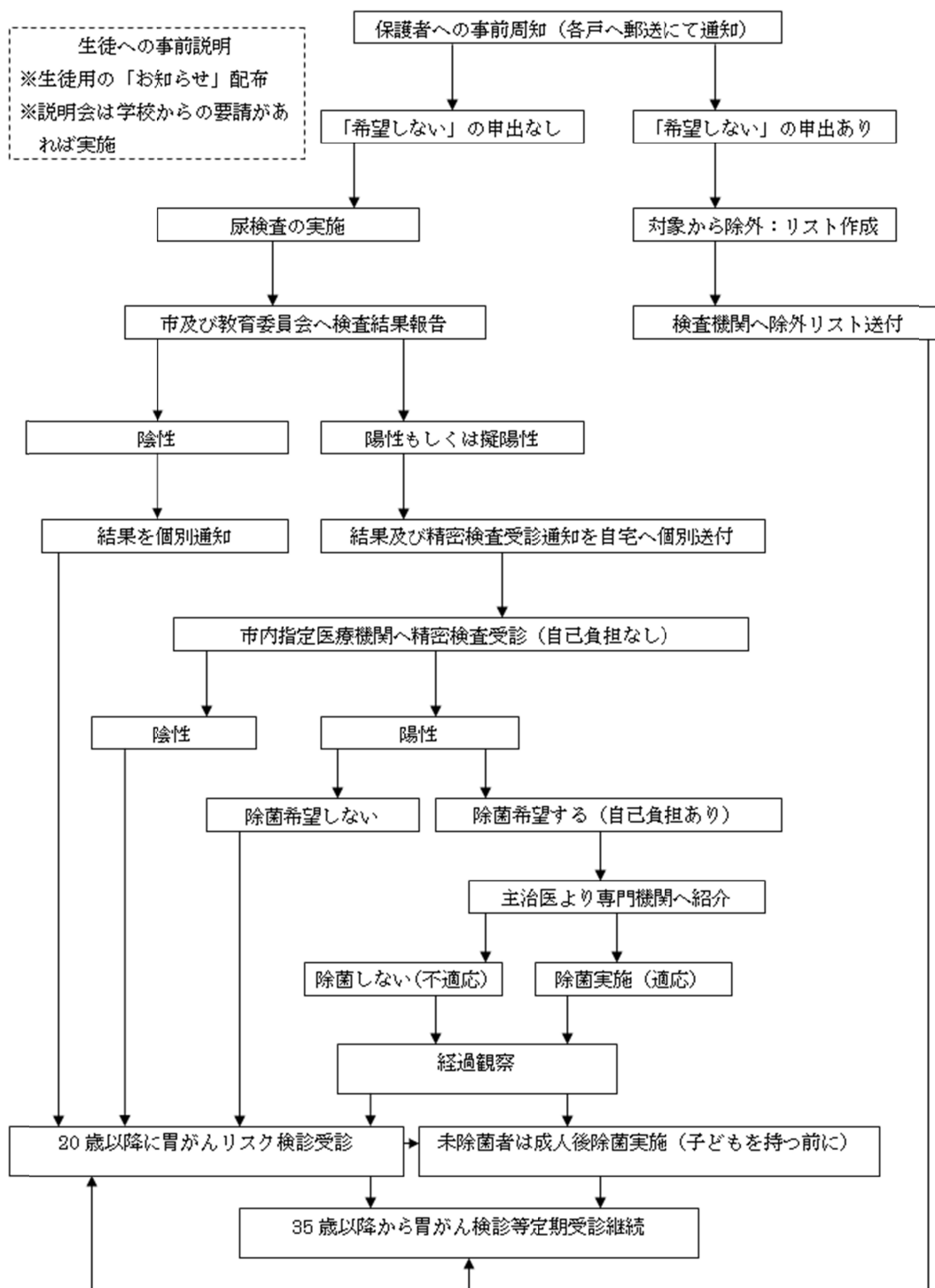
E. 結論

自治体が胃がん等の予防を目的に実施する中学生でのピロリ菌検査について、手順

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

(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、わかりません。

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（**尿素呼吸検査**）。

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
TEL - FAX -

(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ください、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。結果票を受け取りください。

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が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。

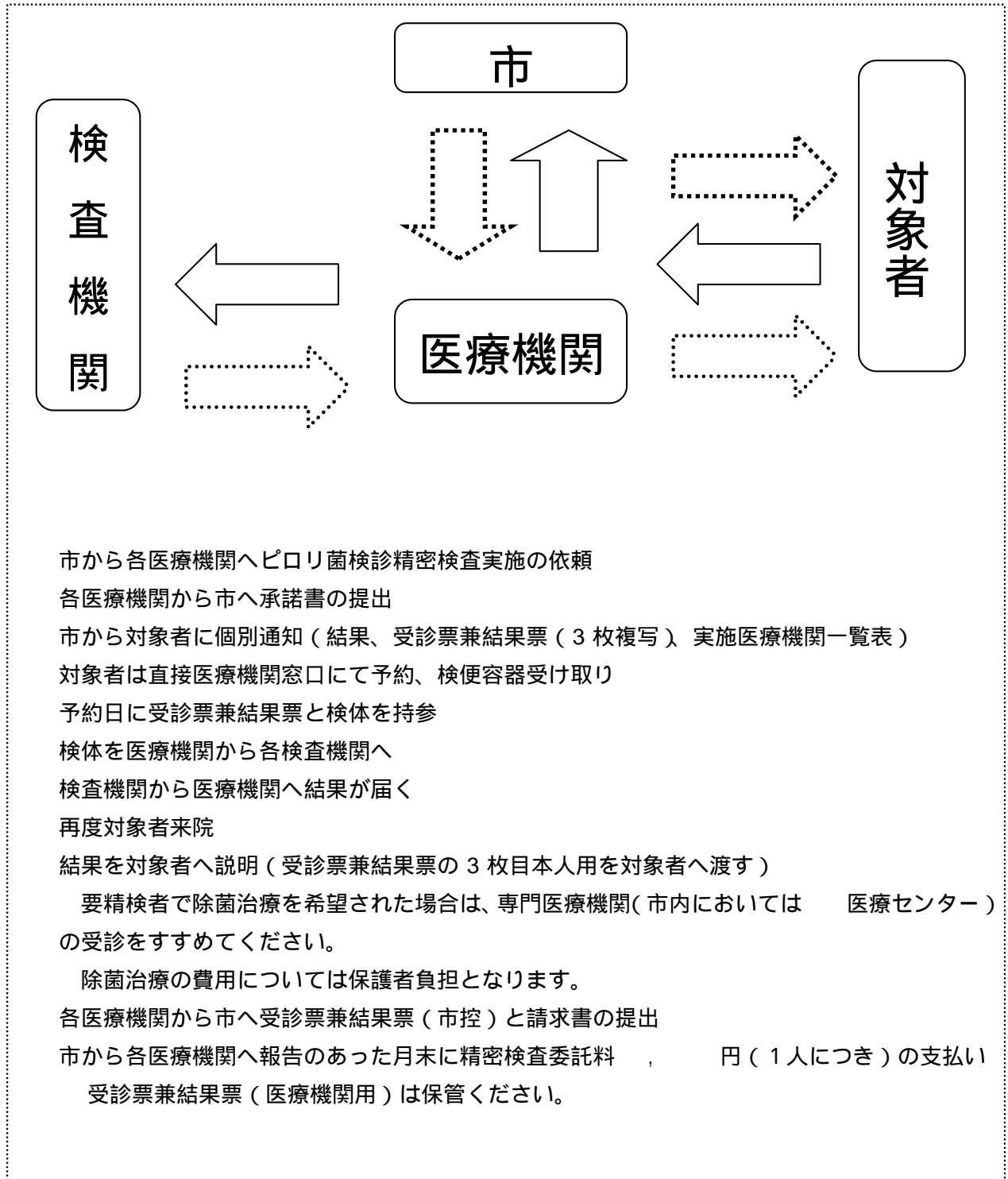
さて、中学生ピロリ菌検診精密検査を別紙実施要領に基づき実施いただきますようご依頼申し上げます。

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。 （注）
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。

医療センターは、除菌治療にかかる専門医療機関と位置づけされているため、本精密検査の実施は受け入れておりませんので、ご注意ください。

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

小児・青年（18歳以下）におけるピロリ菌除菌治療の副作用に関する調査
～重篤な副作用を中心に～

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

研究要旨

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

A . 研究目的

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は小児においても病原性があり、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、鉄欠乏性貧血、血小板減少性紫斑病などの原因となる。除菌治療に関連する薬剤の添付文書では、成人の用法・用量が明記されているが、「小児等への投与：小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）」と記載され、オフラベルである。しかし、上記の疾患などにより、治療が必要となることがあり、“小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断，治療，および管理指針”(日本小児科学会雑誌 109：1297-1300,2005)に基づいて除菌治療が行なわれている。我々は平成 25 年度に“小児・青年（18歳以下）におけるピロリ菌除

菌治療の安全性と有効性に関する症例調査”を行なった。全国の小児科専門医研修施設の小児科、小児栄養消化器肝臓学会学会員の合計 1,097 件を対象に調査を行ったが、402 施設(36.6%)から回答を得た。症例なしは 304 施設、症例ありは 100 施設で 273 症例の情報を得た。しかし、重篤な副作用を調査するには回収率は低く、症例数は少ないため充分ではないと判断した。前回の調査内容(アンケート内容)が詳細であったため、多忙な医師には回答が困難であったのではないかと考え、今回、簡単に回答できるものとし、より多く症例の副作用、特に重篤な副作用を調査することを目的とした。

B . 研究方法

対象は全国の小児科専門医研修施設の小児科、小児栄養消化器肝臓学会学会員の合計 1,155 件で、平成 25 年度調査とほぼ同じである。アンケート(郵送)による後ろ向き副作用調査で調査期間は平成 26 年 12 月～2 月である。

調査内容は以下である。

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

なお、重篤とは、死に至るもの 生命を脅かすもの 入院治療が必要となるもの 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの とした。重篤な副作用がある場合は二次調査を行うこととした。二次調査は、除菌治療を行うに至った疾患名、除菌治療法、重篤な副作用の詳細、転帰である。

(倫理面への配慮)

兵庫医科大学倫理委員会の承認を得た。“疫学研究に関する倫理指針”に基づき、本調査の内容と実施について、兵庫医科大学 ささやま医療センターのホームページで公開を行なった。

C . 研究結果

448 施設 (38.8%) から回答を得た。このうち 5 件は該当施設ではない、医師ではない、診療をしていないなどの理由で除外し、443 件を調査対象とした。前回 (平成 25 年度) 回答あり 180 件 (図 1) 、今回 (平

成 26 年度)のみ回答ありは 263 件(図 2)であった。

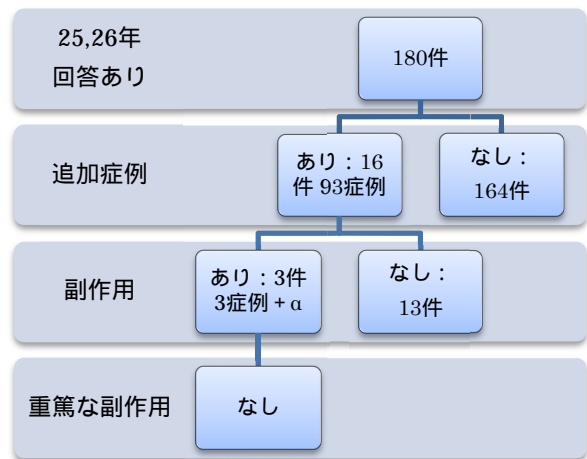


図 1. 平成 25, 26 年ともに回答あり

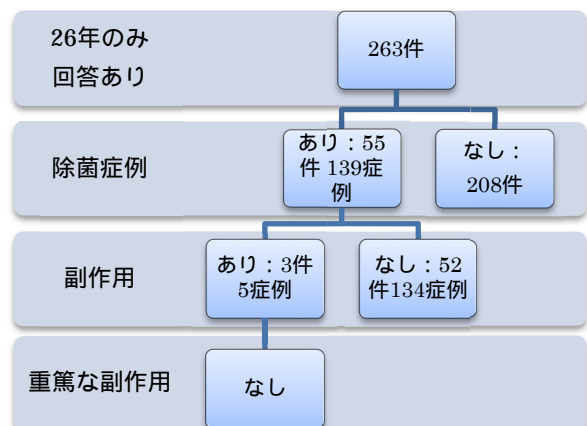


図 2. 平成 26 年のみ回答あり

D . 考察

我々は平成 25 年度に本研究と同じ、厚生労働省研究費補助金(がん臨床研究事業)分担研究として『小児・青年(18歳以下)におけるピロリ菌除菌治療の安全性と有効性に関する症例調査』として安全性と有効性の調査を行ない、報告した。前回の調査では、1,097 施設中 409 施設 (37.3%) から回答を得て 345 症例の報

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

表1. 副作用 消化器症状

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

表2. 副作用 皮膚症状

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

表3. 副作用 全身症状など

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

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

は調査対象全体の約58%である。平成25年度に報告を受けた343症例と、平成26年度に追加された96症例、平成26年度に初めて報告をいただいた139症例、合計578症例ではいずれも重篤なものはなかった。

E. 結論

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

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

胃がん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で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) 中高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	%
中高生にピロリ菌検診と除菌治療を行っている？	いない	1,141	97.5
または、行う予定？	いる	17	1.5
	行なう予定	12	1.0

行っていない理由として、中高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) その他は上限 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
償保険で対応が最多であった。

生した場合は病院が加入している損害賠

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。

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 段階構え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 *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。

分担研究報告書

中学生における *Helicobacter pylori* 感染検査と除菌治療に関する研究

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

2013年度から岡山県真庭市では、行政と医師会、川崎医科大学が協力して、中学生における *Helicobacter pylori* (Hp) 感染診断（一次検査：尿中 Hp 抗体、二次検査；尿素呼気試験）および、Hp 感染者のうち希望者に対するプロトンポンプ阻害薬とアモキシシリン、メトロニダゾールを用いた除菌治療を開始した。対象 1651 名のうち 37.5%が受診し、Hp 感染率は 5.2% (32/618) であった。除菌治療を行った 30 名のうち 29 名 (96.7%) は除菌に成功し、重篤な有害事象はなかった。ただし、受診率の低さと尿中 Hp 抗体の偽陽性率の高さが課題と考えられた。検証を重ねつつ、若年者における Hp 感染対策が普及することが期待される。

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、未感染者からの発生は1 - 2%以内と考えられている。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る。また、Hpの慢性感染の成立は幼小児期であり、中学生の頃にHp感染の有無をチェックし、除菌治療を行うことは重視されるようになると考えられる。

岡山県真庭市では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た。また、二次検査も含め感染者と判定した中学生のう

ち希望者には除菌治療を行っている。本報告ではそのスクリーニングシステムの妥当性、除菌治療の有効性と安全性、有害事象について検討した。

B . 研究方法

1 . 対象

岡山県真庭市の中学校に在籍する中学2年生と3年生を対象とした。2013年度は904名(男子452名、女子452名)であった。2014年度は2013年での2年生時に検査を受けた生徒を除き、747名(男子360名、女子387名)であった。

2 . 方法

事前に保護者宛に中学生の Hp 検査に関する事業についての主旨説明の文書などを行政より郵送した。そして、希望者は郵送された「検診申込書」に必要事項

を記入のうえ、医療機関を保護者同伴で受診してもらった。なお、受診期間は2013年度は7-8月、2014年度は7-9月とした。

各医療機関では、一次検査として尿中Hp抗体(ラピラン[®])を行い、陽性者に対しては、二次検査(確定検査)としてUBTを行った。そして、両検査ともに陽性の場合、Hp感染者と診断した。

Hp感染者のうち除菌希望者に対しては、あらかじめ医師会で作成したチェックリストを用いて除菌適応について担当医が最終確認をした。また、除菌治療に対する質問についてはあらかじめ作成したQ&A集を活用した。除菌のメリット・デメリットおよび有害事象などについて十分な説明を行い、本人および保護者の文書での同意を得たうえで、除菌薬を処方した。除菌治療薬としては、ランピオンパック[®]を使用した。すなわち、ランソプラゾール30mg、アモキシシリン(AMPC)750mg、メトロニダゾール(MNZ)250mgを1日2回朝夕食後に7日間投与した。また、副作用対策として乳酸菌製剤(ピオフィェルミン[®])を併用した。

除菌判定は内服終了6~8週後にUBTで行った。

尿中Hp抗体陽性者のうち、同意の得られた生徒については採血を行い、血清Hp抗体価、血清ペプシノゲン(PG)、血清ガストリンを測定した。また、除菌判定時にも同意を得られた生徒については採血を行い、上記血清マーカーを測定し、除菌前後での変化を検討した。

(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、岡山県近藤病院倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 受診率

2013年度は対象904名のうち317名(35.1%)、2014年度は対象747名のうち302名(40.4%)が受診し、2年間の受診率は37.5%であった。

2. Hp感染率

2013年度は尿中抗体陽性者は19名(6.0%)であり、そのうちUBT陽性者は14名であり、Hp感染率は4.4%(14/317)であった。2014年度は尿中抗体陽性者は41名(13.6%)であった。そのうち、他の疾患で通院中の1名を除き40名についてはUBTを実施し、陽性者は18名であり、Hp感染率は6.0%(18/301)であった。2年間のHp感染率は5.2%(32/618)であった。

3. Hp除菌治療成績

2013年度は感染者14名すべてに対して除菌治療を行い、全例除菌に成功した。2014年度は感染者18名全員が除菌治療を希望したが、2名が体重35kg未満のため除菌治療を見合わせ、16名に除菌治療を行った。そのうち15名は成功し、1名のみ不成功であった。2年間の除菌成功率は96.7%(29/30)であった。

有害事象は軽微な下痢が2名にみられたのみであった。

3. 血清マーカー

2013年度尿中抗体陽性者のうち14名(UBT陽性者11名、UBT陰性者3名)について検討し、UBT陽性者については除菌前後の比較も行った。

UBT陽性者のABC分類はC群4名、B群7名(B-2群:2名、B-1群:1名)であった。そして、除菌治療により、PGは 61.4 ± 20.6 ng/mlから 40.2 ± 11.2 ng/ml、

PG は 22.6 ± 9.9 ng/ml から 8.1 ± 2.3 ng/ml と有意に低下し、PG / 比は 2.9 ± 0.6 から 5.1 ± 1.0 と有意に上昇した。血清ガストリンは 173.1 ± 109.3 pg/ml から 49.4 ± 16.8 pg/ml と有意に低下した。

UBT 陰性者 3 名の PG はすべて 10.0 ng/ml 未満、PG / 比は 4.5 以上、血清 Hp 抗体価は 3.0 U/ml 未満、血清ガストリンは 60 pg/ml 未満であり、Hp 未感染を示唆する結果であった。

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抑制効果は約 1/2 と考えられているが、Hp 感染期間が短ければ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。

Hp 感染診断施行時期について、当初成人式を迎える 20 歳を想定していたが、20 歳での受診率は低いと思われる。Hp の慢性感染の成立は 4-5 歳までの幼小児期であり、小学校高学年では感染者か未感染者か判断でき、義務教育期間に行うことが受診率を高くする方策の一つであろう。そして、陽性者に対する除菌治療も考慮し、成人と同量の薬剤投与が可能な 15 歳（中学 3 年生）におけるスクリーニングを設定した。

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、実施することができ

た。住民の声が大きなきっかけとなったことを強調したい。

わが国における Hp 感染率は急速なスピードで低下しているが、本研究から現在の 10 歳代の感染率は約 5% まで低下していることが推測できる。この世代が癌好発年齢となる 40-50 年後には胃癌は稀な疾患となり、胃癌検診も自然消滅するであろう。

しかし、現在でもまだ若年者の中にも Hp 感染者を認め、その対応は大切である。今回、32 名の Hp 感染者全員が除菌治療を希望した。2 名は体重不足で除菌治療を見合わせたが、30 名について除菌治療を行った。CAM 耐性菌の増加により一次除菌成功率低下が問題となっており、若年者では CAM 耐性率がより高いため、MNZ を用いた除菌治療を採用した。その結果、96.7% と非常に高い除菌成功率であった。血清 PG 値やガストリン値の推移も除菌成功を反映していた。また、有害事象は 2 名で軽微な下痢がみられたのみで、重篤な副作用はなく、安全に実施できた。

以上から、今後の更なる検証は必要であるが、中学生を対象とした尿中抗体を一次検査、UBT を二次検査とする Hp スクリーニング、および、感染者に対する MNZ を用いた除菌治療は広く実施可能と考えられる。

しかしながら、課題も明らかになった。まず、高い受診率をめざし義務教育である中学生を対象としたが、医療機関を受診する必要があったため受診率は 37.5% にとどまった。教育委員会や学校現場の更なる協力を得て、健診で行う検尿を利用することができるようにしたいと思っている。

また、尿中抗体偽陽性が多く、その精

度について再確認も必要と考えられた。UBT で確認検査を行っているので偽陽性は大きな問題とはならないが、偽陰性も懸念される。若年者における尿中抗体の精度に関する検討を既に開始しており、改めて報告する。さらに、Hp 感染者で血液検査を行った 11 名のうち、ABC 分類でハイリスク群である C 群が 4 名、B-2 群が 2 名あり、これらに対する上部消化管内視鏡検査実施についても議論が必要であろう。

E . 結論

中学生を対象とした尿中抗体を一次検査、UBT を二次検査とした Hp スクリーニング、および、感染者に対する除菌治療は、安全で広く実施可能であろう。今後、検証を積み重ねつつ、全国規模で実施されることを期待している。

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[®] 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[®] H.ピロリ抗体) と酵素免疫測定法 (ウリネリザ[®] 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'[®] 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[®] を用い、呼気中 ¹³CO₂ は赤外分光分析装置 POCone[®] 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'[®] ペプシノゲン、L Z テスト '栄研'[®] 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。

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
北海道大学光学医療診療部

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*の培養ができずに、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23SrRNA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23SrRNA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 1μg/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。

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 ^a	CAM 感受性菌		
陽性	12	0	12	100
陰性	3 ^b	33	36	91.7
合計	15	33		
感度および特異度	80.0	100		

^a: MIC < 0.5µg/ml

^b: 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 ^a	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		

^a: 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 ^a	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 ^b	5	3	4
B	成功	24 ^c	17	7	14	10
	不成功	0	0	0	0	0

^a : 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。

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

^c : 3 例の患者は MNZ 耐性菌を保有していた。

平成26年度厚生労働省がん対策推進総合研究事業
(がん政策研究事業)

分担研究報告書

電子レセプトデータ分析から見る除菌適応拡大前後の診療状況の変化

研究分担者 藤森研司 東北大学大学院医学系研究科 医療管理学分野教授

研究要旨

ピロリ菌除菌により胃癌の新規発生数の減少、総医療費の低減が期待されるが、その状況を事実データとして確認する方法として、電子レセプトの活用を検討している。本報告書ではその応用の一つとして、2013年2月に除菌の保険適応拡大になったことを受けて、2012年4月～2014年10月診療分までのレセプトデータを使用して、除菌に係る医療の変化を検討した。

尿素呼気試験は2.89倍、一次除菌は2.66倍の増加が見られる一方で、胃内視鏡検査数および胃内視鏡を行う医療機関数は著変が見られなかった。

A . 研究目的

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

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

B . 研究方法

北海道の国民健康保険(国保)・後期高齢者医療制度(後期)の匿名化後の電子レセプトデータを使用し、ピロリ菌除菌の保険適応拡大のあった2013年2月を中

心として除菌の診療状況の分析を行った。

使用したデータは北海道全市町村の国保・後期の電子レセプト(2012年4月診療分から平2014年10月診療分まで)である。

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

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

一次除菌の月次推移では、PPI+amoxicillin+clarithromycinのパック製剤

(ランサップ®、ラベキュア®)の処方と、amoxicillin と clarithromycin が同時に7日分処方され、その期間に PPI が処方されている症例を一次除菌と見做して集計した。

尿素呼気試験はレセプト電算マスタの160172850「尿素呼気試験」を、胃の内視鏡検査は、160093810の「EF - 胃・十二指腸」の件数を集計した。

分析では除菌のための検査や治療の数のみならず、それを施行している医療機関数も集計した。

C . 研究結果

図1に尿素呼気試験の変化を示す。検査数(折れ線、左軸)と施行した医療機関数(棒、右軸)を集計した。検査数は拡大前の2.8倍程度に増加し、施行した医療機関数も1.5倍程度に増加した。検査件数のみならず、検査を手掛ける医療機関そのものの裾野が広がったと考えて良いだろう。このことは次の胃・十二指腸内視鏡検査数と対比すると興味深い。

図1 尿素呼気試験数の変化

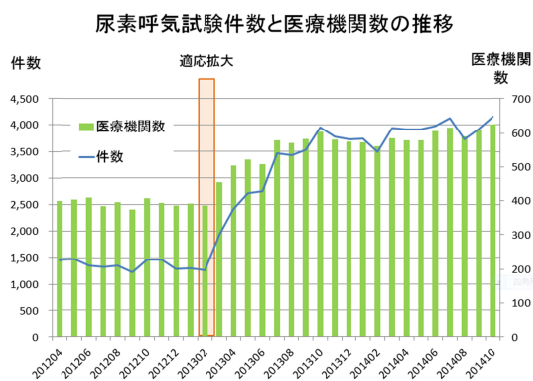


図2は保険適応拡大前後の胃・十二指腸内視鏡検査数(折れ線、左軸)ならび

に施行医療機関数(棒、右)を示したものである。保険適応拡大の前後で胃・十二指腸内視鏡検査数は変化なく、月間変動の方が目立つ。胃・十二指腸内視鏡検査を施行する医療機関数も著変なく、保険適応拡大後に、胃・十二指腸内視鏡検査を行う医療機関の拡大は見られない。

図2 胃・十二指腸内視鏡検査数の変化

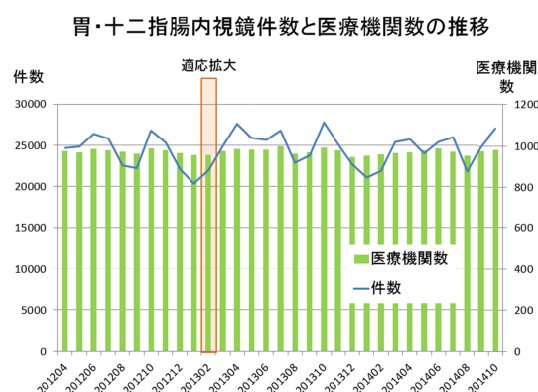
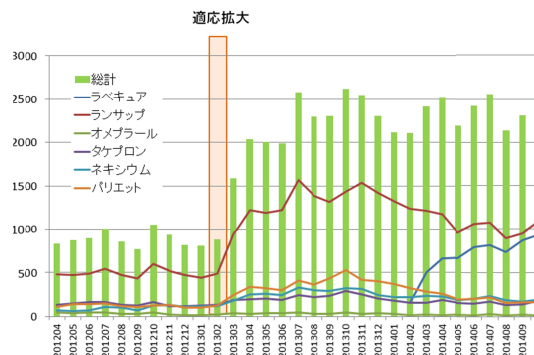


図3は一次除菌のうちLAC(PPI+amoxicillin+clarithromycin)レジユメによる除菌数の推移を示す。パック製剤であるランサップ®、ラベキュア®による除菌と、同等薬剤の個別処方による除菌のPPI名称、その合計(棒)を示す。

図3 一次除菌数の変化

一次除菌数(パック製剤+三剤処方)の推移



合計では適応拡大前と比較して、観察期間の最終で 2.66 倍の増加が見られる。一次除菌におけるパック製剤処方と個別処方の割合は著変を認めなかった。2014 年 2 月から新しいパック製剤であるラベキュア®が使用可能となり、徐々に増加しつつある一方で、先行薬のパック製剤であるランサップ®は漸減傾向ある。両者を足すとほぼ同程度のパック製剤の使用数であった。

LAC レジユメによる一次除菌数、尿素呼気試験の件数と施行医療機関数、胃・十二指腸内視鏡検査の検査数と施行医療機関数について、適応拡大前の 2012 年 4 月診療分から 2013 年 1 月診療分までの月あたり平均値、観察期間の最も直近である 2014 年 8 月診療分から 2014 年 10 月診療分までの月あたり平均値を実数(表 1)と適応拡大前を基準とした相対比(表 2)を示す。

表 1 各項目の月平均数

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

これらは図 1 ~ 3 の各診療月別の変化を集約したものとも言えるが、尿素呼気試験の検査数、一次除菌件数の 3 倍弱の増加に比して、胃・十二指腸内視鏡検査数は著変ないことが読み取れる。また、尿素呼気試験を施行する医療機関数の増加も適応拡大後には 1.5 倍程度見られるが、胃・十二指腸内視鏡検査を施行する医療機関の増加は見られない。

表 2 各項目の相対比

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

D. 考察

ピロリ菌の除菌適応拡大を受けて、北海道の国保・後期の電子レセプトに限定した分析ではあるが、尿素呼気試験、除菌数の急速な拡大が観察され、その後も安定した件数を示す。これは全国的にも同様な傾向があると推測される。

電子レセプト分析は、診療報酬請求される項目のみという限定はあるが、日本国内で行われている医療行為や使用された薬剤を詳細に把握することができる。

本来は診療報酬請求のための仕組みではあるが、診療状況の把握にも優れていると言えるだろう。

電子レセプトの普及が進み、現時点では数量ベースで、病院・調剤薬局では99.9%、診療所でも96.9%のレセプトが電子化されており、医科合計（病院+診療所）としても97.7%が電子化されている。調剤レセプトも99.9%の電子化率である（2015年2月診療分において）。電子レセプトを使用して、ほぼ悉皆的に全国の診療状況を捉えることができるようになったと言えるだろう。

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

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

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

の、偶然の組み合わせによるノイズも増加するだろう。

傷病名を使用してピロリ菌除菌の意図を絞り込むことは可能であるが、レセプトの病名は必ずしも完全無欠なものではなく、いわゆる「保険病名」の問題もある。さらには、標準病名マスタのコードが使用されていればよいが、未コード化病名として「テキスト病名」が使用されると、これは現在のNDBでは収集時に削除されるため、判断材料になりえない。経験的には未コード化病名は8%程度存在する。

レセプト分析には大きく分けて二つの軸があり、本研究のように一つはクロスセクショナルに月別あるいは年別に診療行為数の増減をモニターする方法である。これは診療プロセス（エピソードの中の時間軸や医療行為の関連性）を勘案せず、それぞれの診療行為や使用薬剤数を単純集計するものである。この方法は保険適応拡大前後の診療ボリュームの変化や地域差を見る場合には適切である。

もう一つの分析軸は、患者単位の分析で、時間軸を考慮し、医療行為の前後関係を把握するものである。ピロリ菌除菌の前後にどのような検査がなされているか、一次除菌と二次除菌の間隔はどれほどか、ピロリ菌除菌の有無による胃癌発生の差（手術の有無を検討する）、化学療法や複数回の入院等も加えて胃癌の生涯医療費を集計するなど、患者単位で把握することで初めて分析可能な要素がある。

ここで問題となるのは、患者連結がどの程度の精度でできるのかである。現行のレセプトには国民固有の番号ではなく、保険者番号・記号、被保険者番号、

生年月日、氏名、性別から同一性を確保する。技術的になるが、大規模な電子レセプト分析は匿名化されたデータで行うことが一般的であり、この場合、一般には氏名は削除あるいはハッシュ化される。氏名の書き方は医療機関に任されており、すべてカタカナでも構わない。ハッシュ関数は一文字でも異なるとまったく異なるハッシュ値を作成するので、ハッシュ値から氏名の類似性を考えることは全くできない。従って、患者連結には氏名情報は使えない。

現状では匿名化電子レセプトの患者連結は、保険者番号・記号、被保険者番号、生年月日、性別で行わざるを得ないが、この方法では保険が変わる（転勤、転職等で）と連結性が破断する。数年であれば連結性が保たれる場合が多いが、十数年のスパンとなると、多くの国民は保険情報が変わるであろう。特に、75歳の誕生日で、すべての国民は後期高齢者医療制度に移行するため、75歳の誕生日で確実に連続性が破断する。ここが、現行の電子レセプト分析の最大の課題である。多くの疾病がこの辺りの年齢に集中あるいは通過するため、電子レセプトを活用して有効なコホート研究を組むには、レセプトに固有番号の導入が欠かせない。

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

レセプトには、検査値がない、患者連結のための確実な情報がない、傷病名が必ずしも正確ではない・あるいは重みづけがない、患者住所地の情報がないなどのいくつかの課題はあるが、医療の全体像を把握するデータとして、その網羅性、低コスト性を考えると電子レセプトを越える医療データは存在しない。DPC（Diagnosis Procedure Combination）データは傷病名の重みづけがされている点、患者住所地の郵便番号が記録されている点で電子レセプトより優位性があるが、急性期の入院のみのデータであり、外来診療の把握は困難である。また、医療機関を超えてのデータ連結ができない。

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

我が国にはDNBという電子レセプトのアーカイブがあり、今後、この学術的利活用が進めば、日本の診療状況を把握する上で、極めて効果的かつ強力な仕組みである。ピロリ菌除菌による新規胃癌発生抑制、されには総医療費の変化を確実にとらえる方法が日本には備わっていると見てよいだろう。

E. 結論

北海道の国保・後期の電子レセプトデータを使用して、ピロリ菌除菌に係る保険適応拡大の影響を分析した。尿素呼気試験、LACによる一次除菌は三倍弱の増加を示し

たが、胃・十二指腸内視鏡検査数は著変を認めない。

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

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。

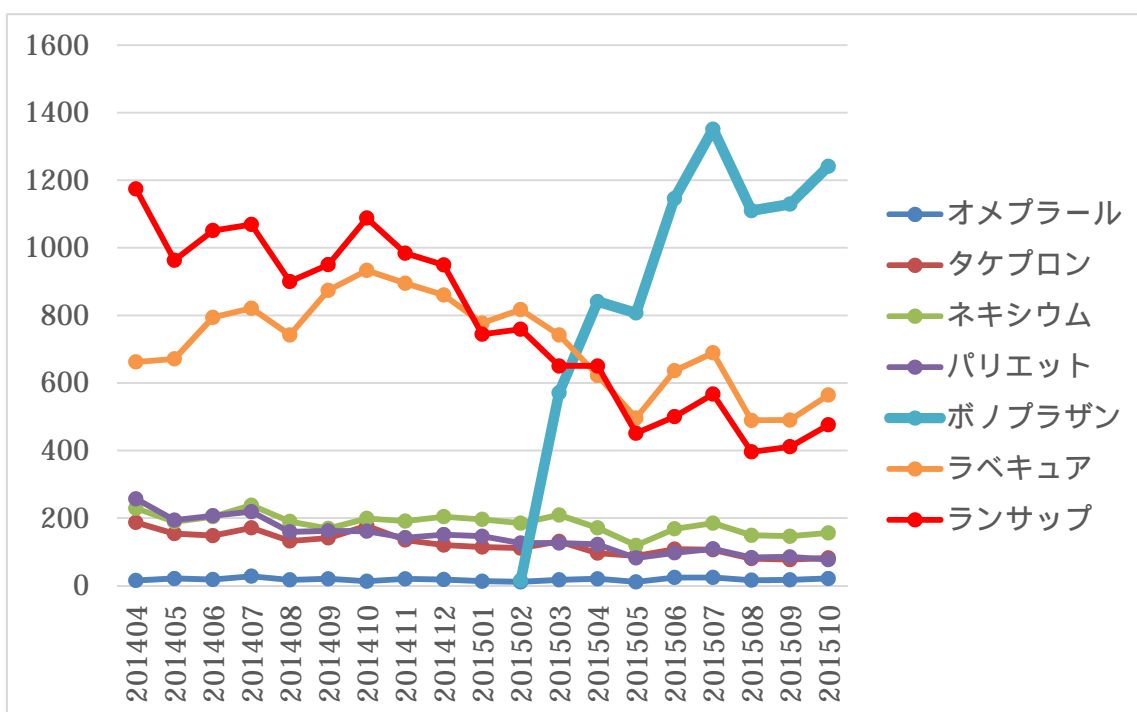
C . 研究結果

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 歳では、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。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

平成26年度

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
Kato M, Tanaka S, Saito Y, Muto M.	Tips on BLI observation	Tajiri H, Editors	New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas	Nippon Medical Center	Tokyo	2014	104-109

平成27年度

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	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

平成26年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimoto K, Fujishiro M, <u>Kato M</u> , Higuchi K, Iwakiri R, Sakamoto C, Uchiyama S, Kashiwagi A, Ogawa H, Murakami K, Mine T, Yoshino J, Kinoshita Y, Ichinose M, Matsui T	Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment	Dig Endosc.	26 (1)	1-14	2014
Tominaga K, <u>Kato M</u> , Takeda H, Shimoyama Y, Umegaki E, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Kusano M, Fujimoto K, Arakawa T, G-PRIDE Study Group	A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with on-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study	J Gastroenterol	49(10)	1392-1405	2014
<u>Okuda M</u> , Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, <u>Kamiya S</u> , Fukuda Y, <u>Kikuchi S</u> .	Low prevalence and incidence of <i>Helicobacter pylori</i> infection in children: a population-based study in Japan.	Helicobacter	20	133-8	2015
<u>Okuda M</u> , Osaki T, <u>Kikuchi S</u> , Ueda J, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Hojo F, <u>Kamiya S</u> , Fukuda Y	.Evaluation of a stool antigen test using a mAb for native catalase for diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> infection in children and adults.	J Med Microbiol.	63(12)	1621-1625	2014
Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Takahashi M, Fujiwara S, Zaman C & <u>Kamiya S</u>	Analysis of intra-familial transmission of <i>Helicobacter pylori</i> in Japanese families	J Med Microbiol.	64	67-73	2015
Zaman C, Osaki T, Yonezawa H, Hanawa T, Kurata S & <u>Kamiya S</u>	Analysis of the microbial ecology between <i>Helicobacter pylori</i> and gastric microbiota of Mongolian gerbil	J Med Microbiol	63	129-137	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsui H, Takahashi T, Yamagata-Murayama S, Uchiyama I, Yamaguchi K, Shigenobu S, Matsumoto T, Kawakubo M, Ota H, Osaki T, <u>Kamiya S</u> , Takahashi S, Nakamura S, Nakamura M	Development of new PCR primers by comparative genomics for the detection of <i>Helicobacter suis</i> in gastric biopsy specimens.	Helicobacter	19(4)	260-71	2014
Kitamura Y, Ito M, Matsuo T, Boda T, Oka S, <u>Yoshihara M</u> , Tanaka S, Chayama K.	Characteristic epithelium with low-grade atypia appears on the surface of gastric cancer after successful <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy.	Helicobacter	19(4)	289-95	2014
Quach DT, Hiyama T, Shimamoto F, Le QD, Ho LX, Vu NH, <u>Yoshihara M</u> , Uemura N.	Value of a new stick-type rapid urine test for the diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> infection in the Vietnamese population.	World J Gastroenterol.	20(17)	5087-91	2014
Miyaki R, Yoshida S, Tanaka S, Kominami Y, Sanomura Y, Matuo T, Oka S, B Raytchev, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, <u>Yoshihara M</u> , Chayama K	A computer system to be used with laser-based endoscopy for quantitative diagnosis of early gastric cancer	J. Clin. Gastroenterol	49(2)	108-115	2015
Kamada T, Haruma K, Ito M, <u>Inoue K</u> , Manabe N, Matumoto H, Kusunoki H, Hata J, <u>Yoshihara M</u> , Sumii K, Akiyama T, Tanaka S, Shiotani A, D Y Graham	Time trends in <i>Helicobacter pylori</i> infection and atrophic gastritis over 40 years in Japan	Helicobacter			2015
Ueda J, Gosho M, Inui Y, Matsuda T, Sakakibara M, <u>Mabe K</u> , <u>Nakajima S</u> , Shimoyama T, Yasuda M, Kawai T, Murakami K, Kamada T, Mizuno M, <u>Kikuchi S</u> , Lin Y, <u>Kato M</u>	Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection by birth year and geographic area in Japan.	Helicobacter.	19(2)	105-110	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asaka M, <u>Mabe K</u>	Strategies for eliminating death from gastric cancer in Japan.	Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	90(7)	251-8	2014
Omori S, <u>Mabe K</u> , Hatanaka K, Ono M, Matsumoto M, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Shimizu Y, Sugai N, Suzuki A, Katsuki S, Fujii T, <u>Kato M</u> , Asaka M, Sakamoto N	Human intestinal spirochetosis is significantly associated with sessile serrated adenomas/polyps.	Pathol Res Pract.	210(7)	440-3	2014
<u>Mabe K</u> , Yao K, Nojima M, Tanuma T, <u>Kato M</u>	An educational intervention to improve the endoscopist's ability to correctly diagnose small gastric lesions using magnifying endoscopy with narrow-band imaging.	Ann Gastroenterol.	27(2)	149-155.	2014

平成 27 年度

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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <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
<u>加藤元嗣</u> , 小野尚子, <u>間部克裕</u> , 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
<u>加藤元嗣</u> , 小野尚子, 清水勇一, <u>間部克裕</u> , 坂本直哉	<i>H. pylori</i> 陰性胃癌.	日本臨床	73(7)	1215-1220	2015
<u>加藤元嗣</u> , 小野尚子, 清水勇一, 坂本直哉, <u>間部克裕</u>	<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

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, 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, 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 within the JACC Study.	J Atheroscler Thromb.	22(11)	1207-13	2015
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furuta Y, Konno M, Osaki T, Yonezawa H, Ishige T, Imai M, Shiwa Y, Shibata-Hatta M, Kanesaki 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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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: doi:10.1111/jgh.12987	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. doi: 10.1111/hel.12210. Epub 2015 Feb 8.	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
<u>中島滋美</u>	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
<u>中島滋美</u> , 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
<u>中島滋美</u> , 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, <u>加藤元嗣</u>	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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