

厚生労働省科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

総括研究報告書

胃がんの一次および二次予防の現状把握とヘリコバクター・ピロリ未感染時代に
対応した新たな胃がん検診の提案に向けた研究

研究代表者 後藤田 卓志・公益財団法人がん研究会有明病院上部消化管内科部長

研究要旨

本研究では、システマティック・レビューにより日本における出生年別ピロリ菌未感染率を推定することを目的とした。2010年から2024年までに発表された疫学研究を網羅的に検索し、日本での出生年別ピロリ菌未感染者の割合を計算可能な論文に組み入れた。最終的に608文献から8文献を採用しメタ回帰分析により統合解析した。国内の9つの異なるコホート（都市部2コホート、郊外7コホート）で1930年から2011年に出生した合計46,490人において、全世代を統合したピロリ菌未感染率の点推定値（95%信頼区間）は86.1%（85.5-86.4%）であった。出生年別の未感染率は、1940年31.9%（24.2-40.8%）、1950年38.6%（35.7-41.7%）、1960年51.9%（50.3-53.5%）、1970年72.1%（70.8-73.4%）、1980年80.2%（78.4-81.9%）、1990年87.4%（80.9-91.9%）、2000年94.3%（93.4-95.1%）であった。日本の出生年別のH. pylori未感染率は1970年以降の出生者で急激に低下していた。今後の胃がん検診の対象となるこれらの世代では、現在の対策型胃がん検診の適用方法を見直す必要性が示唆される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属
研究機関における職名

石川 秀樹・京都府立医科大学大学院医学
研究科特任教授

草野 央・北里大学消化器内科主任教授

石橋 史明・国際医療福祉大学市川病院消
化器内科講師

松山 裕・東京大学大学院医学系研究科公
共健康医学専攻生物統計学分野教授

萩原 康博・東京大学大学院医学系研究科
健康科学・看護学専攻生物統計学分野助教

井上 真奈美・国立がん研究センターがん
対策研究所副所長

A. 研究目的

本研究では、ヘリコバクター・ピロリ（以下、ピロリ）の感染率が激減する時代に適応した胃がん検診の在り方を提案することを目的とする。

WHOはピロリを確実な胃がんの発癌因子と認定しているが、ピロリ感染者率の急激な低下に伴い近い将来減少することは明らかである。国民の殆どがピロリ感染していた時代に胃X線検査が運用開始となり、2016年からは胃内視鏡検査も追加された。しかし、対象者は50歳以上の日本国民であり、それぞれに胃がんリスクを考慮した運用とはな

っていない。がん検診アセスメントは、利益（死亡率減少効果）だけではなく不利益も併せて評価して決定するべきである。つまり、胃がんリスクの極めて低いピロリ未感染者に対する対策型検診を継続することのデメリットも大いに存在するとの視点も重要である。

本研究では、ピロリの感染率が激減する時代に適応した胃がん検診の在り方を提案することを目的とする。

B. 研究方法

効果的な胃がん検診対象者の絞り込みのために、①ピロリ未感染者率の推移、②ピロリ感染有無別の胃がん発生率、③ピロリ陽性例における除菌率、④ピロリ除菌後の年齢層別胃がんリスク、⑤1例の胃がんを発見する費用、⑥胃がん発見後の治療に要する費用、をあげた。安全上および運用上の課題として、⑦ピロリ検査の精度、⑧除菌による副作用や抗生剤投与による腸内細菌叢の変化に関わる他疾患のリスク、をあげた。

複数回実施した班会議での議論を経て、①と②が最重要の検討課題でありピロリ未感染者を対策型胃がん検診から除くことの可否の検討を最優先とすることで意見集約した。次に、⑦の評価を行い、「既感染/感染者への介入方法は議論しないことで意見が一致した。なお、⑧は現時点では新たな胃がん検診においてピロリ除菌介入を提案する予定はなく本班会議における本質的課題ではないとの結論に至り検討対象から除外した。さらに、新たに提案する胃がん検診の管理運用を複雑化しないという目的で「既感染/感染者への介入方法は議論しないことで意見が一致し、③と④の検討は優先順位

が低いことも確認した。

令和6年度は、①の課題に対してシステマティックレビューにより出生年別ピロリ菌未感染率を推定し、世代別の胃がんリスクを明らかにすることとした。②ではピロリ未感染者における胃がんの有病率および発生率を推定するため、システマティックレビューおよびメタ解析を実施した。

①の「ピロリ未感染者率の推移」の検討に対して、2010年から2024年までに国際科学誌に発表された横断・コホート・症例対照研究をMEDLINEおよびEMBASEで検索

し、日本での出生年別ピロリ未感染者の割合を計算可能な論文を組み入れた。国外コホート、除菌後患者が不明な研究、サンプルサイズ100未満の研究は除外した。4名の評価者により一次、二次スクリーニング後に採用論文を決定した。その後2名の評価者がJoanna Briggs Institute Prevalence Critical Appraisal Toolを用いて採用論文の質の評価を行った。

対象論文よりコホート別、出生年別のピロリ未感染率を算出し、ロジスティック混合効果モデルを用いたメタ回帰分析により統合解析を行った。具体的には、このモデルでは非線形の傾向をモデル化するために出生年をスプライン関数として組み込み、研究間の差をランダム効果として考慮した。出生年は、この変数の10、50、90パーセンタイルに3つのノットを持つ制限付き3次スプラインを用いてモデル化した。コホートのランダム切片は、ゼロ平均正規分布に従うと仮定した。適合したロジスティック混合効果モデルを用いて、平均コホート（ランダム切片の50パーセンタイル；ランダム効果は0に等しい）、低有病率コホ

ート（ランダム切片の2.5パーセンタイル）、および高有病率コホート（ランダム切片の97.5パーセンタイル）についてピロリ未感染率を推定した。

②の「ピロリ感染有無別の胃がん発生率」に関して、2014年1月～2024年8月に発表された日本国内の横断研究およびコホート研究とした。文献検索はMEDLINEおよびEMBASEを用いて実施し、研究参加者のピロリ未感染状態が少なくとも1つ以上の検査法で確認され、組織学的に胃がんと診断されているものを対象とした。2名の評価者が独立に選定・抽出・バイアスリスク評価を行った。メタ解析はRソフトウェア（version 4.3.2）を用い、逆分散重み付けによるランダム効果モデルで統合解析を行った。サブ解析としてpT1b以深の浸潤癌の有病率に関しても同様の解析を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究を開始する前に公的データベース（PROSPERO）に研究内容を登録した（①CRD42024564108/②CRD4202459065）。本研究は人を対象とした臨床研究ではないため研究対象者への個別の同意は取得しなかった。

C. 研究結果

(1) 文献検索結果

➤ ①

2つのデータベースの検索により、合計899件の文献が抽出された。マニュアルサーチによって新たな文献は得られなかった。重複文献119件および適格性を欠く文献171件を除外した後、残る609件の文献に対して2名の独立した査読者が初回のス

クリーニングを行った。初回スクリーニングの後、31件の文献について適格性を詳細に評価した。その結果、ピロリ菌未感染者の有病率の記載がないことを理由に20件が、ピロリ菌除菌歴の定義が確認されていないことを理由に3件が除外された。最終的に、9つの研究群を含む8件の文献が最終解析に含まれることとなった。また、バイアスリスクの評価の結果、各文献に深刻なバイアスリスクはないと判定された。

➤ ②

2024年10月1日時点で、MEDLINEおよびEMBASEを用いて文献検索を実施した結果、合計652件の文献が抽出された。タイトルおよび抄録の初回スクリーニングを経て43件の全文が評価対象となり、最終的に6件の研究が選定された。

(2) 抽出された研究の特性

➤ ①

抽出された全ての研究は2000年代に実施されていた。3件の研究は18歳以上の成人を対象とし、6件は18歳未満の小児を対象としていた。都市部で実施された研究は2件、残りの7件は郊外で実施されていた。6件の研究では、血清中の抗ピロリIgG抗体およびELISAキットを用いてピロリ菌感染の診断が行われた。研究対象者数は187名から25,006名と幅があり、成人のピロリ菌未感染者の割合は63.9%から83.8%、小児における未感染者の割合は91.4%から98.2%であった。

➤ ②

最終的に組み入れられた6件の研究のう

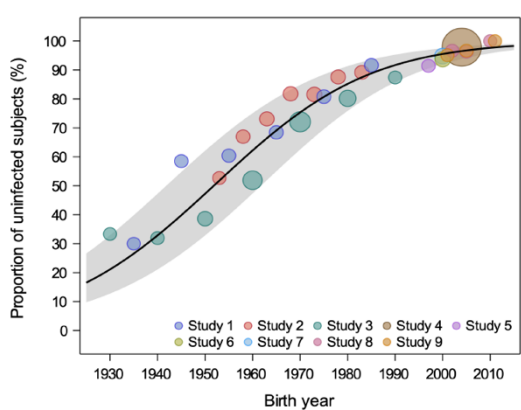
ち、4件は前向きコホート研究、2件は横断研究であった。発表年は2016年から2024年に集中しており、全研究でピロリ未感染状態を少なくとも1種の検査（主に血清IgG抗体測定）により確認していた。対象者数は606名から222,656名まで幅があり、合計248,482名のピロリ未感染者が解析対象となった。コホート研究では追跡期間中央値は9年（範囲：4～20年）であり、観察期間の合計は約218,000人年であった。平均年齢は47.7～57.9歳、男性割合は34.7～60.2%であった。

(3) メタ解析の結果

➤ ①

9件の研究データに基づきメタ回帰解析を実施した。ランダム効果が0と仮定した平均的な研究における推定未感染率は、1930年生まれで21.1%、1950年生まれで47.2%、1970年生まれで75.3%、1990年生まれで91.7%、2010年生まれで97.7%であった。本モデルでは、推定値は概ねS字型の曲線を描き、研究間で若干のばらつきが見られたものの、1990年以降に出生した群では未感染率が頭打ちに達した。

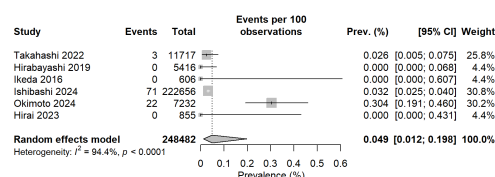
図1



➤ ②

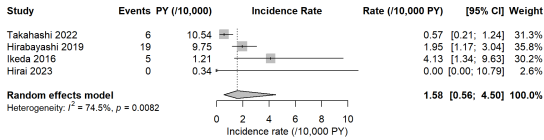
6研究248,482名のデータを用いたメタ解析の結果、ピロリ未感染者における胃がんの有病率のプール推定値は0.049%（95%信頼区間: 0.012-0.198）であった。検出された胃がんは合計96例であり、1研究（Ishibashi 2024）からの報告が全体の30.8%の重みを持つ最大の寄与を示した（71例、0.032%）。一方、Hirabayashi 2019、Ikeda 2016、Hirai 2023の3研究ではいずれも胃がんの発生は報告されなかった（有病率0%）。Okimoto 2024では有病率が0.304%と高値を示し、研究間異質性（ $I^2 = 94.4%$ ）の主因となっていた。

図2



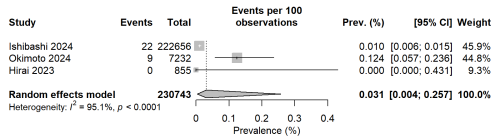
4件のコホート研究により218,000人年の追跡データが得られ、ピロリ未感染者における胃がんの発生率のプール推定値は1.58/10,000人年（95%信頼区間: 0.56-4.50）であった（図3）。Ikeda 2016の研究では最も高い発生率（4.13/10,000人年）が報告されたが、他の研究では低率またはイベント無しであった。研究間異質性は中等度から高（ $I^2 = 74.5%$ 、 $p = 0.0082$ ）であり、長期間の追跡を有するコホートでは比較的低率の発生が確認された。

図 3



3 研究 (Ishibashi 2024、Okimoto 2024、Hirai 2023) において、pT1b 以深の浸潤癌に限定したサブ解析を実施した。結果、浸潤癌の有病率は 0.031% (95%信頼区間: 0.004-0.257) であった。

図 4



D. 考察

胃がんはピロリ感染と密接に関連しているため、日本における胃がん検診プログラムを見直すにあたっては、対象集団における正確なピロリ感染有病率の把握が不可欠である。現在の日本の胃がん検診プログラムはピロリ感染状況を考慮せず、一律に 50 歳以上の個人を対象として実施されている。したがって、2060 年におけるこの検診制度の有効性を推定するには、2010 年生まれの子孫におけるピロリ未感染率に最新動向を明らかにする必要がある。また、ピロリ未感染者を胃がん検診プログラムから除外するためにはピロリ感染有無別の胃がん発生率、特にピロリ未感染者における発生率を推定することは新たな胃がん検診を実装するためには必須である。

これまでの日本における世代別ピロリ有病率に関する研究は、ピロリ陽性者の割合に基づく解析が主であった。2017 年のメタ回帰解析研究では、ピロリ感染状態を「検査陽性者の割合」と定義した 46 件の研究を含めていた。このアプローチの最大の制限点は、除菌済みのピロリ既感染者がピロリ陽性者として混入していた点である。除菌療法の成功は、胃がんの一次予防および異時性胃がんのリスク低下につながることで知られている。したがって、除菌済み患者を含んだピロリ陽性率に基づく解析は、胃がんリスクの過大評価につながる可能性がある。より効果的な胃がん検診法を開発・提案するには、ピロリ陽性率ではなく、真のピロリ未感染率を把握することが必要である。

研究課題①では、世代別のピロリ未感染率が正確に算出できる研究に限定してメタ回帰解析を行った。一般集団における世代別の未感染率を評価した信頼性の高い研究のみを解析に含めた。先行研究では 46 件の研究が解析対象であったのに対し、本研究では最終的に 8 件の研究 (9 研究群) のみが含まれたが、データの信頼性は向上した。バイアスの少ない研究に基づきメタ回帰解析を実施した結果、1925 年から 2015 年に出生した集団における世代別のピロリ未感染率を推定することが可能となった。注目すべき点として、9 研究群の間で推定値に若干のばらつきはあったものの、メタ回帰の結果から、1925 年生まれでは未感染率は 16.5%、一方で現在胃がん検診の主な対象となっている 1950 年から 1970 年生まれでは 47.2%から 75.3%であった。このことは、現在の胃がん検診対象者の間でも

胃がんリスクが大きく異なる可能性を示しており、出生年に応じた検診の有効性の違いが考慮されるべきであることを意味する。

さらに、メタ回帰の結果からは、1975年以降に出生した集団ではピロリ未感染率が80%を超えていることが示された。

本研究に含まれた9つの研究群は、背景の異なる個体を対象としているため、これらの因子による交絡の可能性は否定できない。したがって、本解析の頑健性を担保するため、サブ解析を実施した。出生年スプラインに加え、地域および検査法を説明変数として含むロジスティック混合効果モデルを構築した結果、都市部と郊外の未感染率に有意な差は認められなかった。ただし、本研究はわずか9研究群に基づいており、少なくとも本研究の範囲内では、地域差を考慮せずとも検診戦略の見直しが可能であることを示唆する。3つの研究群では、2000年以降に出生した小児を対象としており、採血負担軽減のため尿中抗体検査が用いられた。これらの研究で報告されたピロリ菌未感染率は94.8%以上と極めて高かった。サブ解析の結果は、主要解析とほぼ同様の傾向を示した。さらに、2件の感度解析でも主要解析の結果の頑健性が確認された。

なお、本研究にはいくつかの限界も存在する。第1に、本研究では厳格な選定基準を設けたため、899件の文献中、最終的に8件のみが解析対象となった。対象研究数は少ないものの、研究間の異質性は小さく、メタ回帰結果の信頼性は高いと考えられる。第2に、1997年出生群のデータが全て小児を対象とした研究に由来しているた

め、一部の結果の一般化可能性に限界がある。第3に、便中抗原検査および尿中抗体検査は2000年以降に導入されたため、それ以前のデータへの適用可能性は不明である。第4に、8件中6件の研究では、血清抗体、尿中抗体、便中抗原といった非侵襲的検査法のいずれか一種のみが用いられており、侵襲的検査法は一切用いられていなかった。これにより、未感染率が過小評価または過大評価された可能性がある。この第3および4の限界に関しては令和7年度に検討課題⑦「ピロリ検査の精度」として検討予定である。第5に、1930年から1950年生まれの出生コホートに関しては単一の研究に基づいて5年ごとの中央値から推定されたため、バイアスが大きくなる可能性がある。それでもなお、メタ回帰解析の強みは、大規模データセットを統合し、一つのスプライン曲線として要約することで、個々の不確実性の影響を最小限に抑えられる点にある。したがって、これらの制約は本研究の全体的な結論に大きな影響を与えるものではないと判断される。我々は以前、数理シミュレーションにより内視鏡検診の費用対効果分析を行い、未感染率が80%を超える集団に対しては、50歳から毎年実施する現在の検診戦略は費用対効果が低いことを示しており、検診間隔や開始年齢の見直しが必要であると報告した（Gastric Cancer 2024として論文添付）。また、この集団におけるピロリ未感染胃がんの有病率は0.022%に過ぎないことも判明しており、健康経済学的観点からも戦略の変更が求められることから、将来の検診制度設計の焦点となると考える。そこで、研究課題②「ピロリ感染有無別の

「胃癌発生率」として日本国内のピロリ未感染者における胃癌のリスクを評価した。最新の解析では、有病率 0.049%、発生率 1.58/10,000 人年という極めて低い推定値が得られ、特に臨床的意義のある浸潤癌に限定しても、有病率は 0.031%にとどまった。これらの結果は、ピロリ未感染者に対して現行の一律的な胃癌検診を適用し続けることの妥当性を再考する必要があることを示唆している。このリスクの低さは、日本国内で実施されている対策型胃癌検診の検出率 (0.8~0.9%) と比較しても、ピロリ未感染者では約 20 分の 1 の水準である。有病率のみならず、発生率についても同様の傾向が認められた。たとえば、久山町研究ではピロリ感染男性における胃癌の発生率が 1,000 人年あたり 6.2 例と報告されているのに対し、本研究における未感染者の発生率は同指標で 0.158 と推定され、40 分の 1 以下であった。さらに臨床的意義の高い浸潤癌に限定すると、有病率は 0.031%まで低下した。これらの結果は、ピロリ未感染者において胃癌検診を通じて得られる臨床的便益が極めて限定的である可能性を示している。

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、ピロリ診断法の精度は完全ではなく、一部に偽陽性が含まれる可能性があるが、それにもかかわらず有病率が 0.049%と極めて低かった点から、真のリスクはさらに低い可能性すらある。第 2 に、未感染者における胃癌の症例数が少なかったため、出生コホート別や年齢群別などの層別解析を実施するには至らなかった。このため世代別の正確なピロリ未感染者の胃癌発生率は評価できていない。

E. 結論

令和 6 年度の系統的レビューおよびメタ回帰分析の結果、ピロリ未感染率は出生年が新しくなるにつれて著しく上昇し、2000 年以降では 95%を超える水準で頭打ちとなっていることが明らかとなった。また、ピロリ未感染成人における胃癌の有病率および発生率は極めて低いことも明らかとなった。これらの知見を統合すると、未感染者が多数派となる近未来の日本社会においては、現行の一律的な胃癌検診がもたらす臨床的便益が限定的であることを示唆している。原因が明確な胃癌検診においては、医療資源の最適化、過剰診断・過剰治療の回避、ならびに真に必要な集団への限られた資源の集中支援という観点、がん検診アセスメントで提唱されているように利益 (死亡率減少効果) だけではなく不利益も考慮した胃癌検診戦略の見直しの重要性が高まっている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Gastric Cancer. 27, 5. A mathematical simulation model to determine the optimal endoscopic screening strategy for detection of H. pylori-naïve gastric neoplasms. 2024 Sep 27. Springer. Ishibashi F, Okusa K, Tokai Y, Hirasawa T, Kawakami T, Mochida K, Yanai Y, Yokoi C, Hayashi Y, Ozawa S, Uraushihara K, Minato Y, Nakanishi H, Ueyama H, Kataoka M, Toyama Y, Mizokami Y, Suzuki S.

- (2) Helicobacter (in press). The increasing trend of the generational Helicobacter pylori-naïve prevalence among Japanese individuals born between 1925 and 2015: a systematic review and meta-regression analysis. Wiley. Ishibashi F, Ichita C, Takasu A, Li R, Hagiwara Y, Matsuyama Y, Kemmoto Y, Kusano C, Inoue M, Yamamichi N, Ishikawa H, Gotoda T.
- (3) 日本消化器がん検診学会誌 (受理後). GALAPAGOS study からみた胃癌検診の費用対効果. 市田親正、石橋史明、草野央、石川秀樹、後藤田卓志.
- (4) DEN Open (in press). Current status of gastric cancer screening and future perspectives. Wiley. Kusano C, Ishibashi F, Ichita C, Gotoda T.
2. 学会発表
- (1) Gotoda T, Ishikawa H, Kusano C, Suzuki S, Ohnishi H, Sugano K, Matsuyama Y. Randomised controlled trial comparing the costs of gastric cancer screening systems between serological risk-based upper gastrointestinal endoscopy and the existing barium photofluorograph. KINGCA Week 2024. (韓国胃癌学会国際学術集. ソウル 2024年9月)
- (2) Kusano C, Gotoda T, Ishikawa H, Matsuyama Y. Comparison of Gastric Cancer Detection Rates by Serological Risk Stratification Endoscopy and Barium Screening in Gastric Cancer Screening (GALAPAGOSS study). KINGCA Week 2024. (韓国胃癌学会国際学術集. ソウル 2024年9月)
- (3) 石橋史明、市田親正、高須綾香、李染、見本雄一郎、草野央、井上真奈美、石川秀樹、後藤田卓志. H. pylori 未感染率の推移から再考する対策型胃内視鏡検診のあり方. 第111回日本消化器病学会総会. 東京 (2025年4月).
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
特記事項なし