厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

血清学的スクリーニングによる
胃がん検診の効果と効率に関する研究

平成14年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　三　木　一　正

平成１５（２００２）年４月

目　次

Ⅰ．総括研究報告書
血清学的スクリーニングによる胃がん検診の効果と効率に関する研究……1
三　木　　一　正

Ⅱ．分担研究報告書
1．職域コホートにおける胃がん発症リスクの検討……6
三　木　　一　正
2．ペプシノゲン法と血清ヘリコバクターピロリ抗体価併用による胃がんスクリーニングの有効性に関する研究……9
三　木　　一　正
3．ペプシノゲン法の有効性の評価に関する疫学研究……12
渡　邊　　能　行
4．地域集団におけるペプシノゲン法の評価……14
吉　原　　正　治
5．ペプシノゲン法導入の可能性に関する検討……18
濱　島　　ちさと

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表……21

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷……24

Ⅰ. 総 括 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
総括研究報告書

血清学的スクリーニングによる胃がん検診の効果と効率に関する研究

主任研究者　三木一正　東邦大学医学部内科学第一講座　教授

研究要旨：血清ペプシノゲン値を用いた胃がん検診（PG法）は現在、多様な価値観を持つ国民から期待されていることが推察されているが、胃がん死亡率減少効果はデザインされた疫学手法によって未だ明らかにされておらず、厚生行政上の施策として取り上げるには不十分である。本研究では、疫学的手法により 1)PG 法の胃がん死亡率減少効果と 2)医療経済学的に最も効率的な PG 法の方法を明らかにする。そして、3)現行の間接胃 X 線検査による胃がん検診との整合性を含めた胃がん検診システムを構築することを目的とした。3 年計画の 2 年目の本年度は、初年度の調査をもとに 1)地域における PG 法の有効性評価、2)職域コホートによる PG 法による胃がんハイリスクの集約の可能性 3)費用効果分析、および医療経済学的見地からみた間接レントゲン法との比較による、PG 法の導入基準につき検討をすすめた。今年度の結論として、PG 法の具体的な実施方法について、さらに EBM に基づき検討すべきであると考えられた。

研究者氏名	所属機関名及び職名
三木　一正	東邦大学医学部内科学第一講座　教授
渡邊　能行	京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター社会医学人文科学部門　教授
吉原　正治	広島大学保健管理センター教授
濱島ちさと	国立がんセンター研究所がん情報研究部がん発生情報研究室　室長

A.研究目的

1）血清ペプシノゲン値を用いた胃がん検診（PG法）の胃がん死亡率減少効果を観察的な疫学手法（コホート研究と症例対照研究）によって明らかにする。

2）PG法の種々の方法ごとに経済学的評価を行い、わが国における最も効率的なPG法を明らかにする。

3）現行の間接胃X線検査による胃がん検診との整合性も含めた胃がん検診システムを構築する。

B.研究方法

我々が平成12年度に行った全国調査によって、胃がん死亡や転出･退職等の情報把握の可能な検診対象におけるPG法のデータが除々に蓄積されつつあることが判明したので、消化器内科専門医だけでなく、疫学研究者と医療経済学者も含めて本研究班を組し、疫学的手法によって、1）PG法の胃がん死亡率減少効果と2）医療経済学的に最も効率的なPG法の方法を明らかにする。そして3）現行の間接胃X線検査による胃がん検診との整合性も含めた胃がん検診システムを構築する。具体的には、1）職域と地域におけるPG法による胃がん検診受診者のデータ・ベースを過去にさかのぼって作成する。同時にX線検査による胃がん検診受診者のデータ・ベースも作成する。また既存の資料から喫煙歴や胃がん家族歴の資料も収集する。2）PG法による胃がん検診の開始移行のその対象集団における胃がん死亡者、他疾患死亡者、転出者･退職者を把握する。3）コホート研究の手法で、PG法受診者集団の胃がん死亡率を母集団の全国の日本人における胃がん死亡率と比較する。こ

の際、従来のX線検査による胃がん検診の受診歴、喫煙歴や胃がん家族歴等の要因は補正する。なお、できるだけ最近のデータの補足も継続する。4）症例･対照研究の手法で、PG法の実施集団における胃がん死亡者と生存対照者の過去のPG法による胃がん検診の受診歴を比較する。この際、従来のX線検査による胃がん検診の受診歴、喫煙歴や胃がん家族歴等の要因は補正する。なお、できるだけ最近のデータを補足する。PG法の経済学的解析のモデルを設定し、その解析に必要な統計値の収集を主に上記の職域や地域から行う。6）PG法の各方法について経済学的解析を試行する。なお、できるだけ最近のデータの補足も継続する。7）PG法の各方法について最終的な経済学的解析を行う。なお、できるだけ最近のデータも補足する。8）上記を踏まえて、現行の間接胃X線検査による胃がん検診との整合性も含めた胃がん検診システムを構築する。

（倫理面への配慮）

1）個人情報を取り扱う研究であるので、それぞれの研究課題について、主任研究者の所属する東邦大学医学部の倫理審査委員会等での審査を受け、承認された。また分担研究者の所属施設においても、必要に応じて倫理委員会での審査を受ける。

2）死亡情報は、総務省の許可を得て使用し、住民情報は当該自治体等の協力を得て使用する。

3）平成14年6月に公表され、7月1日より実施されている文部科学省と厚生労働省の合同の疫学研究ガイドラインにしたがって研究を行う。すなわち、主任研究者が管理する PG 法による胃がん検診についてのホームページ等で研究の概要を掲載し市民へ周知を図って行うと同時に実際の解析に際しては個人識別情報を添付しないで用いる。

C.研究結果

1）A 地区において、担当課の保管する個人情報を含まない資料を用いて、症例対照研究の手法で評価を行なった。Case:15 例（m/f=11/4, 年齢 45-93 歳, 平均年齢 69.8 歳)、Control は Case 1 例に対して 3 名ずつ、性は同一, 年齢は±3 歳で選定した。同年受診（診断日と同じ年）のオッズ比は 0.688（95%CI は 0.165－2.865)、1 年以内受診のオッズ比は 0.453（95%CI は 0.111－1.846）で、オッズ比は 1 未満であり、死亡率の減少傾向を認めた。

2）B 地区において、地域医師会、がん登録の協力で、更に大きな規模での症例対照研究の実施準備、を行なった。現在 40-79 歳の胃癌死亡 94 例(男性 65 例、女性 29 例）が候補となっている。

3）C 地区において、PG 法による胃がん検診と従来の間接胃 X 線検査による胃がん検診の両者を受診した 700 人について、5 年間追跡し、基準人口を日本人全体とした胃がんの SMR は 0.277（0.007－1.543）であり、胃がん死亡率減少効果の存在を示唆する結果であった。

4）D 地区における節目検診受診者約 5,500 人の PG 法による胃がん検診受診者（受診率約 20%）を 5 年間追跡し、同じ年の全国の胃癌死亡率を基準人口における胃がん死亡率とした胃癌の SMR を算出した。追跡率 94.5%、総観察人年 26,330 人年、観察胃癌死亡者数 3 人、期待胃癌死亡者数 8.98 人、胃癌の SMR0.334（95%信頼区間 0.069－0.976）で胃癌死亡率減少効果の存在を示唆する結果であった。

5）5,000 人規模の E 職域において 1-5 年間の追跡を行なったところ、全対象者における PG 陽性者の陰性者に対する胃癌発生の相対危険度は 6.05（95%CI 1.80－20.30)、男性に限ると 8.34（95%CI 2.18－31.87）であった。

6）F 病院人間ドックにおいて、血清 PG 値と血清ヘリコバクタ・ピロリ抗体価を測定すると同時に胃内視鏡検査をおこなった約 4000 人について、発見胃癌頻度を比較し、血清ヘリコバクタ・ピロリ抗体価の組合せにより胃癌のハイリスク群を集約、胃癌低危険群の設定ができる可能性が示唆された。

7）逐年検診における間接 X 線、PG 法、に

ついて費用効果分析を行った。検診による救命QALYs（quality adjusted life years）は2段階法(PG法によるスクリーニング後、PG陰性者へ間接X線による再スクリーニングを行う）が最も高く、次いでPG法であった。費用効果は間接X線が最も高く、次いで2段階法であった。60代男性の費用効果は、間接X線45.2（万円/QALY)、2段階法56.2（万円/QALY）であった。

8）60歳男性を対象に、費用効果分析を行った結果、ベースラインの結果では政策への導入基準の200万円/QALY以下の基準を満たしていた。PG法による検診の有効性が証明された場合、どのような地域で導入を検討すべきかを感度分析により検討したところ、がん発見率や要精検率について平均的レベルが維持できない場合は、PG法の導入も考慮すべきといえ、4県が該当した。

D.考察

1)地域における症例対照研究やコホート研究によって、PG法による胃がん検診の胃がん死亡率減少効果が示唆され、今後地域を拡大し、症例を増やす調査をすすめることが必要である。

2）職域でのコホート研究から、PG法による胃がんハイリスクの集約の可能性が示唆され、今後さらに観察期間を広げて調査を進める必要がある。

3）病院におけるコホート研究から抗ヘリコバクター抗体価検査との併用で、胃がんハイリスク群の集約、胃がん低危険群の設定の可能性が示唆され、さらに調査を進める必要がある。

4)60歳男性を対象に、PG法の費用効果分析を行った結果、ベースラインの結果では政策への導入基準の200万円/QALY以下の基準を満たしており、PG法の有効性が確認された場合の、間接X線との整合性のある併用法を検討する必要がある。

E.結論

1)3地域で部分的に行なった症例対照研究やコホート研究によって、PG法による胃がん検診の胃がん死亡率減少効果が示唆された。

2）1職域でのコホート研究から、PG法による胃がんハイリスクの集約の可能性が示唆された。

3）1病院におけるコホート研究から抗ヘリコバクター抗体価検査との併用で、胃がんハイリスク群の集約、胃がん低危険群の設定の可能性が示唆された。

4）60歳男性を対象に、PG法の費用効果分析を行った結果、ベースラインの結果では政策への導入基準の200万円/QALY以下の基準を満たしていた。感度分析により検討したところ、がん発見率や要精検率について平均的レベルが維持できない地域においては、PG法の導入も考慮すべきといえ、4県が該当した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

書籍

①Miki K, et al : Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method in Japan. Basic and Clinical Research on Tumor Markers (Eds by:Barrett et al.) Extended Abstracts for the 32nd international Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, 2002, p71-75

②三木一正：臨床検査ガイド2003～2004－ペプシノゲン. Medical Practice編集委員会編. 文光堂, 2003. p138-140

③三木一正：今日の消化器疾患治療指針第2版－血清ペプシノゲンの測定と胃癌検診. 多賀須幸男, 三田村圭二, 幕内雅敏編集. 医学書院, 2002. p31-34

雑誌

①Miki K, et al : Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen tset method . Am J

Gastroenterology, 98:2003.in press

②Urita Y, Miki K, et al : Hydrogen breath test as an indicator of the quality of colonic preparation for colonoscopy. Gastrointest Endosc, 57:174-177,2003

③Torii N, Miki K, et al : Spontaneous mutations in the *Helicobacter pylori rpsL* gene . Mutation Reseach , 535:141-145,2003

④Takeuchi M, Miki K, et al:Dendritic cell appearance and differentiation during early and late stage of rat stomach carcinogenesis. Jpn J Cancer Res, 93:925-934,2002

⑤Urita Y, Miki K, et al : Efficacy of lactulose plus ^{13}C-acetate breath test in the diagnosis of gastrointestinal motility disorders. J Gastroenterol, 37:442-448,2002

⑥三木一正：血清ペプシノゲンⅠ/Ⅱ比試験. 日本臨床, 61:92-95,2003

⑦三木一正：「ペプシノゲン法による胃がん検(健)診」. 日本がん検診・診断学会誌, 10(2):1-5,2003

⑧三木一正, 他：血清中ペプシノゲン測定試薬「ＬＺテスト'栄研'ペプシノゲンⅠ・Ⅱ」の基礎的検討. 医学と薬学, 49(3):519-524,2003

⑨藤城光弘, 三木一正, 他：ペプシノゲン法陽性状態から経年的な血清ペプシノゲンⅠ値の持続上昇の後、異常高値で発見された早期胃癌の一例. 日本がん検診・診断学会誌, 10(2):151-155,2003

⑩三木一正：特集/ペプシノゲン－基礎, 臨床応用, 疫学　巻頭言. 臨床消化器内科, 17(11):1529-1531,2002

⑪三木一正：ペプシノゲン法による胃がん発見率の向上. 日本人間ドック学会誌(JHD), 17(1):96-99,2002

⑫三木一正：ペプシノゲン. アムニス, 7(4):54-59,2002

⑬三木一正, 他：ペプシノゲンⅠ・ペプシノゲンⅡ　EIA「サカイ」の基礎的および臨床的検討. 医学と薬学, 48(2):269-277,2002

⑭笹島雅彦, 三木一正, 他：ペプシノゲン法による胃がんスクリーニングの実際－厚生労働省研究班（平成 9～12 年度）研究報告書より. 臨床消化器内科, 17(11):1555-1568,2002

⑮笹島雅彦, 三木一正, 他：胃癌集団検診の実際. 診断と治療, 90(3):421-427,2002

⑯保科玲子, 三木一正, 他：進行胃癌の深達度とペプシノゲン値の相関の検討. 日本がん検診・診断学会誌, 9(2):39-41,2002

⑰瓜田純久, 三木一正：H.pylori 時代の消化性潰瘍学, 病態生理－H.pylori に影響される病態生理と検査法, ペプシノゲン分泌. 日本臨床 60, 増刊 2:235-239,2002

⑱瓜田純久, 三木一正, 他：内視鏡下検査食負荷後の呼気・消化管内腔の気体分析による消化吸収試験. 消化器科, 35(3):258-263,2002

⑲瓜田純久, 三木一正, 他：高齢者における Helicobacter pylori 除菌後の問題点. 逆流性食道炎を中心に. Helicobacter Research, 6:442-6,2002

⑳矢作直久, 三木一正, 他：ペプシノゲン法からみた職域における胃癌発生長期経過観察の実例. 臨床消化器内科, 17(11):1577-1583,2002

2.学会発表

1)Miki K, et al : Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. The 67th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Seatle, 2002.10

2)Sasajima M, Miki K, et al : Comparison of gastric cancer risk between serum pepsinogen-positive and negative. The 67th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Seatle, 2002,10

3)Namekata T, Miki K, et al : Comparison of association of chronic atrophic gastritis with its risk factor between

Japanese American in Seattle and native Japanese in Kyoto, Japan. The 67th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Seatle, 2002,10

4)Namekata T, Miki K, et al : Association between chronic atrophic gastritis and risk factors of gastric cancer among Japanese Americans remove. The 67th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Seatle, 2002,10

5)Urita Y, Miki K, et al : Association between colonic fermentation and atrophic gastritis. The 2nd Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy, Seoul, 2003.3

6)Urita Y, Miki K, et al : Endoscopic prevalence of intestinal metaplasia in a Japanese population with a high prevalence of gastric cancer. The 2nd Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy, Seoul, 2003.3

7)Urita Y, Miki K, et al : A simple modified ^{13}C-urea breath test : Transnasal breath sample collection method. The 67th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Seatle, 2002,10

8)Urita Y, Miki K, et al : Proteinuria reduces the diagnostic accuracy of urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to Helicobacter pylori in Japan. The 67th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Seatle, 2002,10

9)Urita Y, Miki K, et al : Evaluation of two commercial enzyme immunoassays for detecting IgG and IgA antibodies to H. pylori in Japan. The 67th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Seatle, 2002,10

10)Urita Y, Miki K, et al : Analysis of frequency and age distributions of IgG and IgA antibodies to H. pylori in Japan. The 67th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Seatle, 2002,10

11)Urita Y, Miki K, et al : Intragastric fermentation in patients with reflux esophagitis. DDW 2002, San Francisco, 2002,5

12)Urita Y, Miki K, et al : Acquisition and intrafamilial transmission of Helicobacter pylori infection in childhood in Japan. DDW 2002, San Francisco, 2002,5

13)Urita Y, Miki K, et al : Serum pepsinogen as a predicator of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. DDW 2002, San Francisco, 2002,5

14)三木一正：ペプシノゲン法の現状とその展望. 第31回日本消化器集団検診学会近畿地方会, 特別講演, 京都, 2002,6

15)三木一正：ペプシノゲン法の現状と展望. 第37回奈良県消化器内視鏡研究会, 特別講演, 奈良, 2002,6

16)三木一正：庄内消化器病フォーラム, 特別講演, 鶴岡, 2002,7

17)瓜田純久, 三木一正, 他：PPI＋MINO＋CAMによる除菌治療成績. 第8回日本ヘリコバクター学会, シンポジウム, 宇都宮, 2002,6

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
分担研究報告書

職域コホートにおける胃がん発症リスクの検討

主任研究者　三木一正　東邦大学医学部内科学第一講座　教授

研究要旨：96～97年のPG法初回受診者5158例を対象として、比例ハザードモデルを用いてPG陽性者の陰性者に対する発症リスクを検討した。1-5年間の追跡を行なったところ、全対象者におけるPG陽性者(995例)の陰性者(4173例)に対する胃発生の相対危険度は6.05(95%CI 1.80 - 20.30)、男性のPG陽性者(865例)の陰性者(3494例)に対する胃癌発生の相対危険度は8.34 (95%CI 2.18 - 31.87) であった。この結果、胃がんのハイリスク群の集約にPG法の応用が可能と考えられた。

A.研究目的

ペプシノゲン法（以下、PG法）は本来萎縮性胃炎の診断に有用であり、また萎縮性胃炎が胃がんの前駆病変と考えられていることから、胃がん検診として応用されている。しかし、現在のところ、PG法については有効性評価が定まっていない。

職域においてはがん検診について法的な実施規定がないことから、種々の新しい検診手法が導入されている。PG法はスクリーニング費用が安価であること、簡便性、精度管理の容易さなどから、地域・職域に普及しつつある。従来行われてきた間接X線については受診率の低迷が指摘されており、受診率の向上のためには、PG法との併用など、新たな改善策の検討が求められている。

そこで、今回、我々は、PG法により胃がん発症リスクを明らかにし、胃がん検診の効率化をはかるための、PG法の応用性について検討を行った。

B.対象及び方法

検討対象とした都内某企業診療所では1991年から胃がん検診としてPG法を逐年で行っている。加えて、5年に1度の内視鏡検査を行っている。

今回は96～97年のPG法初回受診者5158例を対象として、比例ハザードモデルを用いてPG陽性者の陰性者に対する発症リスクを検討した。なお、PG陽性者及び陰性者の比較検討には対応なしt検定、χ^2検定を用いた。

C.研究結果

1）対象症例の特性（表1）

96～97年のPG法初回受診者5158例のうち、PG陽性群995例、PG陰性群4173であった。両者に有意差を認めたのは、女性の割合、ヘリコバクタ抗体陽性率であった。

表1. 対象症例の特性

	PG陽性群	PG陰性群	P値
例数	995	4173	-
年齢	52.4±8.3	45.5±10.7	<0.001
女性割合	13.1	16.3	
(%)	(130/995)	(679/4173)	0.012
		82.4	
喫煙率(%)	82.3 (536/651)	(2160/2621)	0.549
HP陽性率	94.7	49.4	
(%)	(415/437)	(848/1716)	<0.001
受診回数	4.7±1.8	4.6±1.8	0.089
がん発見率	0.81	0.09	
(%)	(8/995)	(4/4173)	<0.001

2）発見胃がん（表2）

1-5年間の追跡を行なったところ、PG陽性群から8例、PG陰性群から4例の胃がんが発見された。12例中7例が早期がんであった。

表２．　発見胃がんの特性

	PG陽性	PG陰性
例数(女性)	8(0)	4(1)
早期癌割合(%)	62.5% (5/8)	50.0% (2/4)
組織:分化型(%)	75.0% (6/8)	50.0% (2/4)
HP陽性率(%)	75.0% (3/4)	100% (3/3)
喫煙率(%)	75.0% (3/4)	66.7% (2/3)

3) 胃がん発症リスク

1-5年間の追跡を行なったところ、全対象者における PG 陽性者(995 例)の陰性者(4173 例)に対する胃発生の相対危険度は 6.05 (95%CI 1.80 - 20.30)、男性の PG 陽性者(865 例)の陰性者(3494 例)に対する胃癌発生の相対危険度は 8.34 (95%CI 2.18 - 31.87) であった。

D.考察

従来行われてきた間接 X 線による胃癌検診は受診率が依然 15%前後で低迷している状況は改善されていない。PG 法については胃がん検診として死亡率減少効果についての有効性は評価されていないが、受診率や発見率の改善に関する報告がある。従来の胃がん検診方法の問題点を改善する上でも、PG 法の応用は有益であると考えられる。そこで、職域コホートの検診結果をもとに、PG 法による胃がんハイリスク群の集約の可能性について検討した。

初回受診時の PG 法の結果、陽性群からの胃がん発症は陰性群の 6 倍となり、男性に限定すると 8 倍となった。検討対象となった職域は都内の大手企業グループということもあり、検診受診者の大半が 30～59 歳の男性である。ただし、5 年間の追跡期間内での退職や転勤などにより、その後の胃がん罹患や死亡などが把握困難な状況である。今回の結果については、当然のことながら healthy worker effect の影響が考えられ、PG 陽性群の胃がん発症リスクは過剰に評価されている可能性がある。しかしながら、5 年間という短期間においても PG 陽性群からの胃がん発見が極めて高いことが明らかである。この結果は、従来型の間接 X 線検診においても、ハイリスクの対象者を絞り込み、積極的な勧奨を行う際の根拠となりうるものである。PG 法は他の血液検査と同時に行うことが可能なことから、節目検診や基本健康診査に取り入れている地域がみられる。この場合、初回の PG 法の結果をもとに、長期的なモニタリングを行い、検診受診をすすめることで、現在の胃がん検診システムを再構築することができる。ただし、今回の結果では、喫煙、ヘリコバクタ感染、除菌歴などのデータが不十分であることから、今後はデータを補足し、対象を拡大した上で、さらに長期的な影響を検討し、PG 法によるハイリスク群の集約について検討する予定である。

E.結論

1) 胃がんのハイリスク群の集約に PG 法の応用が可能である。
2) 今後が、喫煙、ヘリコバクタ感染、除菌歴などを考慮した検討が必要である。

F.研究発表

1.論文発表

①Miki K, Sasajima M, Kikuchi Y, Hoshina R, Kanda E, Urita Y, Morita M: Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method in Japan. Basic and Clinical Research on Tumor Markers (Eds by: Barrett et al.) Extended Abstracts for the 32nd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, 2001, p71-75

②Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen

test method. Am J Gastroenterology 93:2003, in press.

③ Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Sasajima M, Miki K: Efficacy of lactulos plus ^{13}C acetate breath test in the diagnosis of gastrointestinal motility disorders. J Gastroenterology 37:442-448, 2002

2. 学会発表

1)笹島雅彦, 保科玲子, 三木一正, 濱島ちさと, 乾純和、吉川守也, 茂木文孝、今井貴子. 胃がん症例の血清ペプシノゲン値、ヘリコバクターピロリ抗体値の検討、第 62 回日本消化器集団検診学会関東甲信越地方会大会, 横浜, (2002.9)

2) 笹島雅彦、三木一正、濱島ちさと：ワークショップ　消化器がんと腫瘍マーカー：職域コホートにおける胃癌発症リスクの検討、第 10 回日本消化器関連学会週間 DDW-Japan2002, 横浜, (2002.10)

3) Sasajima M, Hamashima C, Miki K, Watanabe Y, Namekata T: Comparison of gastric cancer risk between serum pepsinogen-positive and –negative groups, 67th Annual Scientific Meeting of American College of Gastroenterology ,Seatle,(2002.10)

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

ペプシノゲン法と血清ヘリコバクターピロリ抗体価併用による胃がんスクリーニングの有効性に関する研究

主任研究者　三木一正　東邦大学内科学第一講座　教授

研究要旨　ペプシノゲン（PG）法と血清ヘリコバクターピロリ（HP）抗体価併用による胃がんスクリーニングの有効性を人間ドック受診者4,443例を対象に同日に行った内視鏡検査を基準として検討した。C群：PG法（+）での胃がん発見率は2.29%（25/1091）であり、A群：HP抗体(−)PG法(−)の0%（0/1005）、B群：HP抗体（+)PG法（−)の0.20%（4/2007）に比し有意に（p<0.01）高率であった。PG法とHP抗体価測定を併用することにより、胃がんの高危険群のみならず、胃がんの低危険群も明らかにすることが可能と考えられた。すなわち、A群は胃疾患の危険性の非常に低い健康的な胃粘膜をしており、逆に、C群は胃がん、胃腺腫、過形成性ポリープなど胃粘膜萎縮を発生母地とする疾患の高危険群と考えられた。今後、大規模な疫学的研究や費用対効果の研究が必要と思われる。

A．研究目的

ペプシノゲン（PG）法と血清ヘリコバクターピロリ（HP）抗体価併用による胃がんスクリーニングの有効性の評価を行うことが最終目的である。本年度の研究では人間ドック受診者を対象に同日に行った内視鏡所見を基準としてPG法とHP抗体価併用法の有効性を評価した。

B．研究方法

松江赤十字病院人間ドックでの上部消化管検査は内視鏡検査が大部分（90%）である。人間ドックにおいてPG法、HP抗体価測定と内視鏡検査を同じ日に行った受診者4,443例（男性3,080例、女性1,363例、24〜89歳、平均51.0歳）を対象とした。PG値の測定はRIAあるいはEIAで行い、判定は基準値（PG I:70以下かつI/II比3.0以下）を用いた。HP抗体価測定はELISAで行った。HP抗体の有無とPG法判定の組み合わせにより、HP抗体(−)PG法（−）をA群、HP抗体（+)PG法（−)をB群、PG法（+)をC群とした。各群の占める割合は全体ではA群が22.6%、B群が45.2%、C群が24.6%であった。なお、HP判定保留PG法陰性が7.7%あった。そして、同日に行った内視鏡検査での各群における胃がん発見率を検討した。

C．研究結果

血液検査と同じ日に行った内視鏡検査で胃がんが発見された症例は30例あったが、C群が25例と大部分を占め、B群が4例、HP判定保留が1例であった。A群での胃がん発見は皆無であった。C群での胃がん発見率は2.29%（25/1091）であり、A群の0%（0/1005）、B群の0.20%（4/2007）に比し有意に（p<0.01）高率であった。

各群における胃癌発見率をさらに性、年齢別に検討しても、50歳代男性ではC群ではA群およびB群に比べ有意に（p<0.01）高かった。また、40歳代、60歳代、70歳以上の男性、50歳代女性においてC群ではB群に比べ有意に（p<0.05）高かった。

同日の内視鏡検査で発見された胃腺腫は7例あったがすべてC群であった。また、過形成性ポリープもC群で最も高率であり、次いでB群であった。なお、消化性潰瘍はB群で最も高率であり、次いで、C群であった。

D．考察

WHO/IARCは1994年に疫学的研究の結果[1)2)3)]などから「HPは胃がんのdefinite carcinogenである」とコメントした。その後、スナネズミのHP感染実験で胃がん発生が報告[4)]されるなど胃がん発生にHPが大きく関与していることは明らかとなってきている。さらに、Uemuraら[5)]は、HP感染診断を厳密に評価した患者を対象に胃癌発生との関連を前向きに長期間大規模試験を行い、HP感染は分化型および未分化型胃癌の発生に関連していること、腸上皮化生や胃体部胃炎を伴う高度萎縮を呈する感染患者において特にその危険性が高いことを報告するとともに、HP陰性患者では胃

癌発生は 1 例も認められなかったと報告している。

内視鏡検査を基準とした本研究から、血液検査で HP 感染・胃粘膜萎縮の有無をチェックすることにより、胃の“健康度”評価が可能と考えられた。すなわち、A 群は健康的な胃粘膜をしており、胃疾患の危険性は低く、胃がんの低危険群と考えられた。逆に C 群は胃がん、胃腺腫、過形成性ポリープなど胃粘膜萎縮を発生母地とする疾患の高危険群と考えられた。

本邦における HP 感染率は現在のところ 50%以上であり、胃がんスクリーニングに単独で用いることは現実的ではない。また、費用対効果など経済面からの検討も必要である。しかし、PG 法と併用することにより、胃疾患の低危険群を明らかにすることも可能である。胃がん発生に HP が大きく関与していることは明らかにされてきており、胃がんスクリーニングにおける HP 検査の応用が期待される。

PG 法が胃がん高危険群の抽出に有用であることは本研究からも明らかと思われる。今後、さらに PG 法の胃がん死亡率減少効果について大規模な疫学的検討が必要であろう。

E．結論

PG 法と HP 抗体価測定の血液検査を組み合わせることにより、胃の“健康度”評価が可能と考えられた。そして、胃がんの高危険群のみならず、低危険群を明らかにすることも可能と考えられた。

なお、本研究は共同研究者井上和彦（松江赤十字病院）を中心にして行なった。

F．参考文献

1)Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 325:1127-1131, 1991.
2)Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 325:1132-1136, 1991.
3)Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from the prospective investigation. B M J 302: 1302-1305, 1991.
4)Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al: *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. Gastroenterology 115:642-648, 1998
5)Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345:784-789, 2001

G．健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

H．研究結果発表

1．論文発表

①井上和彦：ペプシノゲン法と Helicobacter pylori 検査併用の可能性．臨床消化器内科 Vol.17 No.11: 1591-1598, 2002

②井上和彦：ペプシノゲン法（ヘリコバクターピロリ抗体、胃内視鏡同時併用）--PG（+）HP(+)長期 follow up にて発見した症例―．これからの胃がんスクリーニング－症例から考える X 線法・ペプシノゲン法によるベストアプローチ（渋谷大助、三木一正編）、メジカルビュー社、92-95、2002

③Miyamoto M, Haruma K, Hiyama T, Kamada T, Masuda H, Shimamoto F, Inoue K, Chayama K: High incidence of B-cell monoclonality in follicular gastritis: a possible association between follicular gastritis and MALT lymphoma. Virchows Arch 440: 376-380, 2002

2．学会発表

①井上和彦、花ノ木睦巳：胃癌検診の近未来像―効率と精度向上をめざして―．第 32 回日本消化器集団検診学会中国四国地方会（シンポジウム），高知，2002.2.

②井上和彦、三原　修：21 世紀の胃疾患スクリーニング―胃健康度評価の重要性―．第 41 回日本消化器集団検診学会総会(シンポジウム)，熊本，2002.5

③井上和彦、重見裕子、山科敬太郎、真田泰興、三原　修：胃癌症例の血清ヘリコバクターピロリ抗体価とペプシノゲン法．第 41 回日本消化器集団検診学会総会，熊本，2002.5

④井上和彦：胃癌スクリーニングにおける血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ検査の位置づけ．第 10 回日本がん検診・診断学会（シンポジウム），東京，2002.8

⑤井上和彦、花ノ木睦巳、實藤宏美、重見裕子、岡本泰治、坂之上一史、香川幸司、三原修：逆流性食道炎の現状とその発生における背景胃粘膜の影響．日本消化器関連学会週間（DDW-Japan 2002），横浜，2002.10

⑥井上和彦、實藤宏美、重見裕子、岡本泰治、真田泰興、三原　修：糞便中ヘリコバクター

ピロリ抗原検査と内視鏡検査と血清ペプシノゲン．日本消化器関連学会週間（DDW-Japan 2002），横浜，2002.10

I．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

ペプシノゲン法の有効性の評価に関する疫学研究

分担研究者　渡邊能行　京都府立医科大学　教授

研究要旨　ペプシノゲン（PG）法による胃がん検診と間接X線検査による胃がん検診の両者を同時に受診した700人を受診日から5年間追跡し、基準人口を日本全体として胃がん死亡の標準化死亡比（SMR）を算出した。胃がんのSMR(95%信頼区間)は0.277（0.007－1.543）であった。PG法と間接胃X線検査による胃がん検診の両者の効果ではあるが、胃がん死亡率減少効果を示唆する結果であった。ただし、少人数の結果であり、統計学的に有意ではなく、かつセルフセレクションバイアスも否定できず、さらに本格的な疫学研究が必要である。

A．研究目的

血清学的胃がんスクリーニング法であるペプシノゲン（PG）法による胃がん検診の有効性の評価を行うことが最終目的である。本年は初年度であり、これまでに地域において資料集積のあるモデル町でのPG法による胃がん検診と間接X線検査による胃がん検診の両者を同時に施行した集団における胃がん死亡率について予備的に検討を行った。

B．研究方法

京都府下のモデル町においては従来より積極的に各種がん検診に取り組んでいる。この町の保健センターにある資料を現場において整理した。すなわち、1993年度にPG法による胃がん検診と間接X線検査による胃がん検診の両者を同時に施行した700人について、その受診日から5年間胃がんを含む死亡と転出について追跡した。そして、死亡と転出を観察打ち切りとして各年ごとに性別・年齢階級別観察人年を求めた。そして、基準人口として日本全体の1993年、1994年、1995年、1996年、1997年及び1998年の性別・年齢階級別胃がん死亡率との積を求め、その総和から期待胃がん死亡数（E）を求めた。また、実際に700人から5年間の追跡期間に観察された胃がん死亡者数（O）との比（O/E）すなわち標準化死亡比（SMR）を算出し、その95%信頼区間も求めた。

個人情報を扱う研究であるので、データ整理は現場の保健センターに職員がおいて行い、個人情報を削除したデータを研究者が大学において解析した。

C．研究結果

期間内転出者数は6人であり、追跡率は99.1%であった。死亡者は25人であり、総観察人年は3,419人年であった。観察胃癌死亡者数は1人であり、期待胃癌死亡者数は3.61人となり、胃癌のSMR（95%信頼区間）は0.277（0.007－1.543）となった。

D．考察

1993年度のPG法による胃がん検診と間接X線検査による胃がん検診の両者を同時に施行した700人においては、PG法で発見された75歳の女性の前庭部の早期がん症例が1例があっただけで、この他の発見胃がん症例は1例もなかった。上記症例は間接胃X線検査による胃がん検診では異常を指摘されておらず、PG法を併用していなければ発見できなかった症例である。なお、PG法の要精検のカットオフ値はPGⅠ≦30かつPGⅠ/Ⅱ≦2であった。PG法の要精検率と精検受診率はそれぞれ10%と83%であり、間接胃X線検査による胃がん検診の要精検率と精検受診率とほぼ同等であった。

PG法と間接胃X線検査による胃がん検診の両者の効果ではあるが、胃がん死亡率減少効果を示唆する結果であった。ただし、少人数の結果であり、統計学的に有意ではなく、かつセルフセレクションバイアスも否定できない。また、PG法による胃がん検診そのものの評価とはなっていない。さらに本格的な疫学研究が必要である。

E．結論

PG法と間接胃X線検査による胃かん検診の両者の効果では、胃がん死亡率減少効果を示唆

する結果であったが、デザイン上の問題もあり、さらに本格的な疫学研究が必要である。

なし

F.健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

1. 論文発表

①Mizuma Y, Watanabe Y, Ozasa K, Hayashi K, Kawai K: Validity of ultrasonic screening for the detection of abdominal cancers. J Clin Ultrsound, 30、408-415、2002

②渡邊能行:胃がん検診の実施状況と有効性の評価. これからの胃がんスクリーニングー症例から考えるX線法・ペプシノゲン法によるベストアプローチ(渋谷大助、三木一正編)、メジカルビュー社、129-135、2002

2. 学会発表

1) Watanabe Y, K, Ozasa K, Higashi A, Hayashi K. Ten years' trend of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of Japan. 16th IEA World Congress of Epidemiology. Montreal, Canada. (2002.8)

2) Fujita M, Watanabe Y, Hayashi K, Hamashima C. Relationship between health-related quality of life as measured by the EUROQOL EQ-5D and medical expense in a Japanese company. 16th IEA World Congress of Epidemiology, Montreal, Canada. (2002.8)

3) Namekata T, Watanabe Y, Miki K, Sasajima M, Fritsche T, Rubin C, Kimmey M. Comparison of chronic atrophic gastritis and its risk factors between Japanese Americans in Seattle and native Japanese in Kyoto, Japan. 67th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, Seattle, Canada. (2002.10)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
分担研究報告書

地域集団におけるペプシノゲン法の評価

分担研究者　吉原　正治　広島大学保健管理センター　教授

研究要旨：本研究の目的は、血清学的胃がんスクリーニング法であるペプシノゲン（ＰＧ）法の有効性の評価を行い、新たな胃がん検診システムの構築を行なうことである。本年度は胃がん死亡率減少効果を症例対照研究で評価するための調査を開始した。Ｃ自治体において、担当課の保管する個人情報を含まない資料を用いて、症例対照研究の手法で評価を行なった。症例は 15 例（m/f=11/4、年齢 45-93 歳、平均年齢　69.8 歳)、対照は症例 1 例に対して 3 名ずつ、性は同一、年齢は±3 歳で選定した。同年受診（診断日と同じ年）のオッズ比は 0.688（95%CI は 0.165-2.865)、過去 2 年未満受診のオッズ比は 0.453（95%CI は 0.111-1.846）であった。以上より、オッズ比は 1 未満であり、胃がん死亡率の減少傾向を認めた。

A.研究目的

本研究の目的は，血清学的胃がんスクリーニング法であるペプシノゲン（ＰＧ）法による胃がん検診の有効性の評価を行うことであり，その結果，現行の間接Ｘ線法との整合性も含めた新たな胃がん検診システムの構築を行なうことである。モデル地区におけるＰＧ法を引き続き行うとともに，本年度はＰＧ法の胃がん検診としての有効性評価のために症例対照研究の手法を用いて胃がん死亡率減少効果の調査を開始した。

B.研究方法

（１）ＰＧ法の施行方法：Ｅ県のモデル地区では，平成元(1989)年度からＰＧ法を開始した。ＰＧ法は，地域住民を対象にした基本健康診査または胃がん検診時に採血を行い，血液中のＰＧ値を測定し，カットオフ値以下を陽性とした。また，間接Ｘ線法による胃がん検診を同時に行い，ＰＧ法で陽性か，または，間接Ｘ線検査による胃がん検診のどちらか一方でも要精密検査が必要と判定された場合は，内視鏡検査による精密検査を勧奨した。

（２）死亡率減少効果の評価方法：死亡率減少効果の評価は症例対照研究の方法を用い，その基本的方法は平成１３年度に本研究班で策定した渡邊の方法に則して行なった。本年度はＰＧ法を施行している自治体のうち，保健担当者による調査協力の可能なＣ自治体に限定して調査を行った。個人情報については現場の担当者で行い，解析を研究班で行なった。症例および対照は，ＰＧ法による胃がん検診の受診歴により２群に分け，オッズ比とその 95%信頼区間を計算した。

（３）個人情報への配慮

１）個人情報を取り扱う研究であるので、主任研究者の所属する東邦大学医学部の倫理審査委員会等での審査後承認されており，さらに，本分担研究者の所属施設においても，倫理委員会での審査の結果承認された。

２）個人情報については，データ整理は現場の担当者が行い，解析後個人情報に係る箇所は削除した。

C.研究結果

（１）ＰＧ法の集計結果：モデル地区全体でみた，ＰＧ法の集計結果は，平成元(1989)年平成 14(2002)年度までで，延べ総受診者数は 48,988 名であった。本年度は平成 14

年12月までの調査であるが，これまでの全経過を通じて胃がんは71名発見され，延べ総受診者に対しての胃がん発見率は 0.14%であった。また，早期癌の割合は 71.8%であった。

（2）症例対象研究：今年度の調査で症例として把握可能であったのは 15 例（m/f=11/4,年齢45-93歳，平均年齢 69.8歳）であった。対照は症例1例に対して 3名ずつ，性は同一，年齢は±3歳で，健康診査対象者の中から無作為に選定した。「同年受診」とは胃がん診断日と同じ年（1年未満）にＰＧ法を受診した場合とし，「過去2年未満受診」とは胃がん診断日の年とその前年を含めての内でＰＧ法を1回以上受診した場合とした。

症例及び対照の同年受診の受診率は，それぞれ0.20と0.27であり，同年受診（診断日と同じ年）のオッズ比は0.688（95%CIは 0.165-2.865）であった。次に，症例及び対照の過去2年未満受診の受診率は，それぞれ 0.20 と 0.36 であり，オッズ比は0.453（95%CIは0.111-1.846）であった。

以上のようにＰＧ法の同年受診及び過去2年未満受診の両者において，95%CIでは有意ではないものの，胃がん死亡に対するオッズ比は1未満であり，ＰＧ法受診による胃がん死亡率の減少傾向を認めた。

なお，平成元(1989)年度から平成11(1999)年度までで，モデル地区でのＰＧ法の受診者実数は5,753名で，平均4回受診し，延べ受診者総数は20,332名であった。なお，受診率は約35%であった。

D.考察

胃がんの血液学的なスクリーニング法であるペプシノゲン法は，これまでの実際の施行から，従来法であるＸ線検査による同等もしくは良好な胃がん発見率を示し，胃がんの早期癌割合も高く，受診しやすい，経費的にも安いなど，種々の臨床的有用性が認められてきた。本研究の目的は，胃がんスクリーニング方法としての有効性評価のために胃がん死亡減少効果を検討することである。

Ｅ県のモデル地区でのＰＧ法の施行は平成元(1989)年度から開始しているが，その中で胃がん死亡率減少効果の検討が可能な体制を構築できるのは，現時点までの予備調査段階で，３町村が適当と判断し，本年度は特に自治体内での調査の準備のできたＣ自治体から開始した。

その結果，本年度内に把握できた症例は１５例であり，オッズ比による胃がん死亡減少効果は，同年受診では0.688に，過去2年未満受診では0.453に減少した。ただし，いずれも，95%信頼区間でみると傾向であり，今後症例数の把握年度を広げることで，症例数を増し，統計学的にも，より正確な評価を行えるように調査を進めていく。また，間接Ｘ線検査の受診等についても合わせて調査を進める予定である。

E.結論

症例対照研究の手法で胃がん死亡率減少効果の評価を行なった。その結果，同年受診（診断日と同じ年）のオッズ比は 0.688（95%CIは0.165-2.865），過去2年未満受診のオッズ比は 0.453（95%CIは 0.111-1.846）であった。オッズ比は1未満であり，死亡率の減少傾向を認めた。

F.健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G.研究発表

1.論文発表

①Hiyama T, Haruma K, Kitadai Y, Masuda H, Miyamoto M, Tanaka S, Yoshihara M, Shimamoto F, Chayama K: K-ras mutation in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis in patients with and without gastric cancer. Int J Cancer, 97, 562-566, 2002.

②Haruma K, Ito M, Kido S, Manabe N,

Kitadai Y, Sumii M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K: Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori. Digest Dis Sci, 47, 862-867, 2002.

③Ito M, Haruma K, Kaya S, Kamada T, Kim S, Sasaki A, Sumii M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K: Role of anti-parietal cell antibody in Helicobacter pylori-associated atrophic gastritis : Evaluation in a country of high prevalence of atrophic gastriris. Scand J Gastroenterol, 37(3)287-93, 2002

④Ito M, Haruma K, Kaya S, Kamada T, Kim S, Sasaki A, Sumii M, S, Tanaka Yoshihara M, Wagner S, Chayama K: Serological comparison of serum pepsinogen and antiparietal cell antibody levels between Japanese and German patients. Eur J Gastroen Hepat, 14, 123-127, 2002.

⑤Hiyama T, Tanaka S, Kitadai Y, Itou M, Sumii M, Yoshihara M, Shimamoto F, Haruma K, Chayama K: p53 codon 72 polymorphism in gastric cancer susceptibility in patients with Hwlicobacter pylori-associated chronic gastritis. Int J Cancer, 100, 304-308, 2002.

⑥Itou M, Haruma K, Kaya S, Kai H, Masuda H, Ohta M, Sumii M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K: Implication of anti-parietal cell antibody levels in gastrointestinal diseases, including gastric carcinogenesis. Digest Dis Sci, 47, 1080-1085, 2002.

⑦Ito M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Kim S, Kitadai Y, Sumii M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K: Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. Aliment Pharm Therap, 16, 1449-1456, 2002.

⑧Nakamura M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Yoshihara M, Sumioka M, Fukuhara T, Chayama K: Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in Helicobacter pylori-positive subjects. Digest Dis Sci, 47, 675-681, 2002.

⑨吉原正治, 伊藤公訓: ペプシノゲン法（間接X線同時併用）PG(+), X線（−）にて発見した症例２．これからの胃がんスクリーニング　症例から考えるＸ線法. ペプシノゲン法による　ベストアプローチ, 108-111, 2002.

⑩吉原正治, 伊藤公訓, 田中信治: 特集 胃.食道疾患の最新情報　Helicobacter pylori 除菌時代の知見を中心に<除菌後の問題点>今後の胃癌検診に与える影響. 内科, 89, 480-483, 2002.

⑪鎌田智有, 春間 賢, 吉原正治, 伊藤公訓, 北台靖彦, 茶山一彰, 田原一優, 河村譲: Helicobacter Pylori 除菌後の胃・十二指腸びらん. 胃 と 腸, 37, 545-551, 2002.

⑫伊藤公訓, 春間 賢, 鎌田智有, 松谷憲政, 金 宣真, 甲斐広久, 大田将弘, 佐々木敦紀, 益田浩, 眞部紀明, 北台靖彦, 隅井雅晴, 田中信治, 吉原正治, 田原一優, 河村譲, 茶山一彰: 尿素呼気試験に対するテプレノン長期投与の影響. 臨牀と研究, 79, 153-156, 2002.

⑬鎌田智有, 春間 賢, 吉原正治, 伊藤公訓, 北台靖彦, 茶山一彰, 河村 譲:H.pylori 時代の消化性潰瘍学-H.pylori 発見 20 周年を記念して-　XII.除菌後の長期予後 除菌後再発潰瘍の分析. 日本臨牀, 60, 501-505, 2002.

⑭鎌田智有, 春間 賢, 吉原正治, 伊藤公訓, 北台靖彦, 茶山一彰, 河村 譲:H.pylori 時代の消化性潰瘍学-H.pylori 発見 20 周年を記念して-　XX.特論　Non-ulcer