インを参考に、胃がん検診の各方法の不利益に関する対比表を作成した。これらの結果の基づき、胃がん検診の各方法の推奨レベルを予測し、さらにペプシノゲン法の有効性評価における課題を明らかにした。

C.研究結果

1）胃がん検診の直接的証拠（**表1**）

胃がん検診では、いずれの方法でも無作為化比較対照試験(RCT)が行われていない。胃X線検査については、わが国において、大阪府、宮城県、千葉県における3件の症例対照研究とベネズエラにおける1件の症例対照研究がある。これらの研究では、胃X線検査によるがん検診により有意な死亡率減少効果を認めている。この他、3件のコホート研究、3件の地域相関研究が行われており、同様の結果を得ている。

一方、ペプシノゲン法については、1件の症例対照研究が行われているが未公表であり、祖父江班のガイドライン作成手順に従い採用できる証拠（既公表論文に限定）としては、コホート研究1件である。内視鏡検査とヘリコバクタ・ピロリ抗体については、直接的証拠となりうる研究が行われていない。

2）胃がん検診の間接的証拠（**表2**）

胃がんの間接的証拠として、感度・特異度(同時法・追跡法)、発見がんの病期分布、生存率、治療介入の効果について検討した。胃X線検査とペプシノゲン法については、感度・特異度（同時法・追跡法）、発見がんの病期分布、生存率のいずれも報告されている。ただし、ペプシノゲン法の追跡法による感度・特異度の測定はがん登録によるものではなく、職域における独自の追跡調査に基づいている。内視鏡については、感度・特異度(追跡法)、発見がんの病期分布、生存率が報告されているが、ヘリコバクタ・ピロリ抗体では、同時法による感度・特異度の報告のみである。また、ヘリコ・バクタ抗体の評価に関連する研究では、中国における無作為化比較対照試験で除菌の有効性が証明されなかった。

3）胃がん検診の不利益

各検診方法の不利益について対比表を示した（**表3**）。胃がん検診の不利益には、偽陰性率、偽陽性率、偶発症、放射線被曝、感染、受診者の身体的・心理的負担などがある。内視鏡はX線と比べると、食事・薬剤制限による受診者負担があり、偶発症やヘリコバクタ・ピロリ感染などの無視できない不利益を認めた。

4）胃がん検診の推奨レベル

祖父江班ガイドライン作成手順に基づき、胃がん検診の各方法について、証拠のレベルと推奨レベルを予測した（**表4**）。胃がん検診ではRCTが行われていないことから、有効と判断されるためには、各方法の直接的証拠が必要となる。

直接的証拠を認める胃X線については、偶発症などはあるものの、推奨Bと予測される。ペプシノゲン法の直接的証拠は1件にすぎず、内視鏡検査には直接的証拠はない。従って、両者の証拠のレベルはIと予測される。また、ヘリコバクタ・ピロリ抗体については、除菌の効果も不明であり、久道班第3版においてもわが国における陽性率が極めて高いことが指摘されている。従って、推奨レベルはDと予想される。

表1. 胃がん検診の直接的証拠

研究方法	XP	GFS	PG	HP
RCT	なし	なし	なし	なし
コホート研究	3件	なし	1件	なし
症例対照研究	4件	なし	なし	なし
地域相関研究	3件	なし	なし	なし

表 2　胃がん検診の間接的証拠

		XP	GFS	PG H	P
感度・特異度	同時法	あり	なし	あり	なし
感度・特異度	追跡法	あり	あり	なし	なし
発見がんの病期分布		あり	あり	あり	なし
生存率		あり	あり	あり	なし
治療介入	ＲＣＴ	なし	なし	なし	あり

表 3　胃がん検診の不利益

偶発症・受診者の負担	胃Ｘ線検査	胃内視鏡検査	ＰＧ	ＨＰ
偽陰性率	9.2～43.2%	1.2～14.6%	4～72%	18%
偽陽性率	8.0～22.8%	?	5.7～40.4%	59%
事前の食事制限	検査日朝食絶食	検査日朝食絶食	なし	なし
事前の薬剤制限	なし	抗凝固剤	なし	なし
薬剤制限による偶発症	なし	稀だが、出血・血栓症など	なし	なし
前処置	なし	咽頭麻酔	なし	なし
前投薬による偶発症	なし	ショック・血圧低下・呼吸抑制など	なし	なし
前投薬による偶発症(死亡)	なし	あり	なし	なし
前投薬	鎮痙剤を使用する場合あり	鎮静剤・鎮痙剤も使用。	なし	なし
前投薬による偶発症	ショック・血圧低下・呼吸抑制など	ショック・血圧低下・呼吸抑制など	なし	なし
前投薬による偶発症(死亡)	可能性あり（前投薬使用の場合）	あり	なし	なし
スクリーニング検査偶発症頻度	0.0013%（1/77,249）	0.012%（997/8,263,813）	なし	なし
スクリーニング検査偶発症	バリウム誤飲・便秘・イレウス・穿孔など	出血・穿孔など	なし	なし
スクリーニング検査偶発症（死亡）	報告あり	0.00076%（63/8,263,813）	なし	なし
感染対策（消毒）	なし	ＨＰ感染 25.7%(76/372)	なし	なし
放射線被曝	あり(3.0～3.2mSv)	なし	なし	なし

表 4　胃がん検診の推奨レベル（予測）

方法		XP	GFS	PG	HP
証拠のレベル	直接的証拠	2+	なし	保留	なし
	間接的証拠	あり	あり	あり	あり
	総合評価	2+	3	2-あるいは 3	2+
不利益		あり	あり	あり（極めて小）	あり（極めて小）
推奨レベル		B	I	I	D

D.考察

平成 17 年に公表された祖父江班によるがん検診ガイドライン作成手順は、今後のがん検診における有効性評価の方法を明確示すものである。本研究は、ガイドラインの作成を目的とした、胃がん検診に関する網羅的な文献検索や批判的吟味による評価ではなく、既存の資料に基づき、胃がん検診の推奨を予測するものである。ただし、この検討を通して、胃 X 線以外の検査方法について、がん検診の有効性を示すために必要な研究方法が明らかになった。

祖父江班によるがん検診ガイドライン作成手順では、死亡率減少効果を示す直接的証拠だけでなく、間接的証拠を取り上げている。ただし、この間接的証拠が有用となるためには、RCT により有効性が証明されている検診方法との比較が可能か、検診の一連の経過と中間結果を示す Analytic Framework の一部において RCT が行われていること（たとえば、大腸がんにおけるポリペクトミーの評価、Telemark Polyp Study など）が条件となっている。胃 X 線については症例対照研究・コホート研究など行われているが、内視鏡やペプシノゲン法の評価のための比較対照として十分とはいえない。ペプシノゲン法については、1 件のコホート研究が公表され、症例対照研究・コホート研究が各 1 件進行中であり、その成果により証拠として採用される可能性もある。ただし、今回検討していないが、祖父江班によるがん検診ガイドライン作成手順では、研究デザイン別のチェックリストを用いての質の評価を行っており、ペプシノゲン法に関する研究の質については、どのような判定となるか定かではない。ペプシノゲン法の有効性を証明するには、症例対照研究・コホート研究のいずれの場合でも、可能な限りバイアスを排除した質の高い研究が求められる。

E.結論

平成 17 年に公表された厚生労働省がん研究助成金祖父江班のがん検診有効性ガイドラインの作成手順ドラフトに従い、胃がん検診評価について検討した。胃X線検査の無作為化比較対照試験は行われていないため、ペプシノゲン法や胃内視鏡検査について精度や生存率の比較を行うだけでは有効性を証明することはできない。ペプシノゲン法の有効性を証明するには、症例対照研究・コホート研究のいずれの場合でも、可能な限りバイアスを排除した質の高い研究が求められる。

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

書籍

1) 濱島ちさと:経済評価からみたがん検診. 住民検診・職域検診・人間ドックのためのがん検診計画ハンドブック(三木一正、渡邊能行編). 南江堂（東京） 2004, p14-18

雑誌

1) Marugame T, Hamashima C: Mortality trend of uterine cancer in Japan:1960-2000. Jpn J Clin Oncol Jan;34:55-6, 2004
2) 濱島ちさと:がん検診の有効性. からだの科学, 238：46-49, 2004
3) 濱島ちさと:海外における経済評価ガイドライン. 臨床研究・生物統計研誌, 24：13-18, 2004
4) 濱島ちさと:がん検診の有効性評価, 公衆衛生, 68:977-980, 2004
5) 濱島ちさと：予防医学はどこまで可能か　米国予防サービス委員会に見る大腸がん検診の経済評価. 新医療, 362:72-74, 2005

6) 村山正博、濱島ちさと、他：スポーツと医療経済・運動習慣は医療費を削減できるか. 臨床スポーツ医学, 21:774-802, 2004

2 学会発表

1) Hamashima C : The evaluation of disability classes of 22 conditions in the DALY by Japanese clinicians. Health Technology Assessment International (2004.5)
2) Hamashima C, Sobue T : Assessment of Japanese cancer screening guideline using the AGREE instrument. 2nd Guidelines International Networks Conference (2004.11)
3) Watanabe Y, Hamashima C, et al : Factors related to low utility of EuroQOL EQ-5D among rural inhabitants of Kyoto, Japan. Health Technology Assessment International (2004.5)
4) 濱島ちさと：がん検診の有効性評価、第 43 回日本消化器集団検診学会総会医師研修会 (2004.5)
5) 濱島ちさと：がん検診の有効性評価、第 12 回日本がん検診・診断学会 (2004.7)
6) 笹島雅彦、三木一正、濱島ちさと、茂木文孝：胃がん検診の新方式導入による効果に関する検討、第 43 回日本消化器集団検診学会 (2004.5)
7) 井上和彦、濱島ちさと、笹島雅彦、三木一正：検診受診者のヘリコ・バクタ抗体とペプシノゲン法の理解に関する調査第、43 回日本消化器集団検診学会 (2004.5)
8) 由良明彦、高橋一江、飯島位夫、矢島美智子、関根昌子、安藤幸彦、濱島ちさと、笹島雅彦、三木一正：ペプシノゲン法受診歴別の胃がん発見率の検討、43 回日本消化器集団検診学会(2004.5)
9) 濱島ちさと：附置研究会　大腸がん検診の精度向上に関する研究会；大腸がん検診ガイドライン作成のプロセス－厚労省研究班（祖父江班）での検討、第 43 回日本消化器集団検診学会 (2004.5)
10) 吉見逸郎、濱島ちさと、祖父江友孝：がん検診の受診に関する検討、第 63 回日本公衆衛生学会 (2004.10)
11) 北沢直美、濱島ちさと、祖父江友孝：研究を目的としたがん検診におけるインフォームド・コンセントと検診の説明、第 42 回日本病院管理学会 (2004.11)
12) 吉見逸郎、濱島ちさと、祖父江友孝：「がん検診の有効性評価に関する研究班報告書」の市区町村への認知度についての検討 (2005.1)

Ⅳ．研究成果報告

（平成１６年度）

厚生労働科学研究費補助金（第３次対がん総合戦略研究事業）

^{13}C-尿素呼気試験の診断精度に関する研究

瓜田純久　東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）消化器内科　客員講師
瓜田医院　院長

研究要旨　胃がん、胃炎と密接に関連する *Helicobacter pylori* 感染の診断に必須とされている ^{13}C-尿素呼気試験は、口腔内細菌や腸内細菌などの影響を受ける。そこで、それらの影響の程度、それを回避する方法を検討した。萎縮性胃炎が進行して *H.pylori* の菌量が減少した症例は UBT で呼気中Δ^{13} CO_2 が低値の場合がある。この場合、ペプシノゲン法で萎縮性胃炎の程度を評価することが重要である。

A．研究目的

萎縮性胃炎、胃がんと関連の深い *Helicobacter pylori*(*H.pylori*)感染診断において重要な位置を占める ^{13}C-尿素呼気試験(UBT)の診断精度を向上させることを目的とした。

B．研究方法

1．　^{13}C-尿素を内視鏡的に十二指腸下行脚へ注入し、経時的に呼気中 ^{13} CO_2 を測定し、腸内細菌が UBT の結果に及ぼす影響を検討した。
2．　UBT 施行時、経鼻的および経口的に呼気を採取し、両者の ^{13} CO_2 排出パターンを比較することにより、口内細菌が UBT の結果に及ぼす影響を検討した。
3．　胃内腔に内視鏡的に ^{13}C-尿素 20 mgを散布し、胃内腔で発生する ^{13} CO_2 を測定した。

C．研究結果

1．呼気中Δ^{13} CO_2 が 2.5‰以上上昇したのは 20 分で 143 例中 6 例（4.2%）、30 分で 4 例（2.8%）、60 分で 5 例（3.5%）であった。5-10 分で 2.5‰以上上昇した症例はなかった。60 分で急速に上昇したのは 1 例であった。
2．経鼻的呼気採取法では ^{13}C-尿素投与 1 分後から、*H.pylori* 陽性例で呼気中Δ^{13} CO_2 が有意に高値であった。カットオフ値を 2.5‰に設定すると経鼻的呼気採取法では 20 分で感度、特異度とも 100%であったが、標準的な経口的呼気採取法では 3‰をカットオフ値とすると感度 97.7%、特異度 94%であった。
3．胃内腔のΔ^{13} CO_2 は *H.pylori* 陽性群 76.7±132.9‰、陰性群 1.6±1.2‰であった。8‰が最適なカットオフ値であり、感度 83.7%、特異度 100%であった。

D．考察

UBT では口腔内細菌、腸内細菌などの *H.pylori* 以外のウレアーゼ活性を有する細菌が発生する ^{13} CO_2 の影響が問題となる。^{13}C-尿素飲用後、早期のΔ^{13} CO_2 上昇は口腔内細菌が産生する ^{13} CO_2 を反映し、飲用後後期の上昇は腸管へ流出した ^{13}C-尿素が腸内細菌と接触して生成される ^{13} CO_2 を反映している。そこで、口腔内細菌の影響を避けるために経鼻的呼気採取法を開発、さらに内視鏡的呼気試験では胃内腔で発生した ^{13} CO_2 を小腸へ流出して消化管から吸収される前に採取する方法を考案した。いずれの方法も従来の UBT 以上の診断能を示した。また、小腸へ直接 ^{13}C-尿素を注入しても、20 分で 2.5‰以上上昇したのはわずかに 4.2%であり、腸内細菌の UBT への影響は非常に軽微であった。

E．結論

UBT で境界域の症例においては、経鼻的呼気採取法や内視鏡的呼気試験を施行すべきと考えられた。

F．健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G．研究結果発表

1．論文発表

1) Urita Y, Miki K, et al : Serum pepsinogens as a predicator of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. Dig Dis Sci 49 : 795-801, 2004
2) Urita Y, Miki K, et al : Comparison of IgA and IgG antibodies for detecting

Helicobacter pylori infection. Intern Med 43:548-552, 2004

3) Urita Y, Miki K, et al : Breath sample collection through the nostril reduces false-positive results of ^{13}C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Dig Liv Dis 36:661-665, 2004
4) Urita Y, Miki K, et al : Ten second endoscopic breath test using a 20mg dose of ^{13}C-urea to detect *Helicobacter pylori* infection. Hepato-Gasroenterology 2005 (in press)
5) Urita Y, Miki K, et al : Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of ^{13}C-urea breath test. J Gastroenterol Hepatol 2005 (in press)
6) 瓜田純久, 三木一正, 他：尿素呼気試験の偽陽性化における口腔内細菌の影響. Helicobacter Res 8:55-59, 2004
7) 瓜田純久, 三木一正, 他：食餌摂取による呼気中水素・メタンガス濃度の変動. 消化と吸収 26:17-20, 2004
8) 瓜田純久, 三木一正, 他：萎縮性胃炎の進展と牛乳摂取. 老年消化器病 16:79-82, 2004
9) 瓜田純久, 三木一正, 他：呼気試験による慢性胃炎の解析. 消化器科 39:154-158, 2004

2．学会発表

1) Urita Y, Miki K, et al : Influence of hypochlorhydria on bacterial overgrowth in the proximal small intestine. DDW2004, New Orleans, 2004.5
2) Urita Y, Miki K, et al : ^{13}C-acetate breath test for the detect of intestinal metaplasia in the stomach. DDW2004, New Orleans, 2004.5
3) Urita Y, Miki K, et al : Influence of urease activity in the small intestine to the results of ^{13}C-urea breath test. 69th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
4) Urita Y, Miki K, et al : Intragastric carbon monoxide in patients with chronic gastritis. 69th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
5) Urita Y, Miki K, et al : Glucose breath test for detection of small bowel bacterial overgrowth in diabetic patients. 69th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
6) Urita Y, Miki K, et al : Delayed gastric emptying enhances gastrointestinal fermentation. 13th Biennial American Motility Society Meeting, Rochester, 2004.9
7) 瓜田純久, 三木一正, 他：小腸疾患診療における呼気試験の有用性. 第90回日本消化器病学会総会（ワークショップ5）, 仙台, 2004.4
8) 瓜田純久, 三木一正, 他：血清ペプシノゲンの長期変化. 第10回日本ヘリコバクター学会, 東京, 2004.7
9) 瓜田純久, 三木一正, 他：腸内細菌の尿素呼気試験に対する影響は軽微である. 第42回日本小腸研究会, 名古屋, 2004.11

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

厚生労働科学研究費補助金（第３次対がん総合戦略研究事業）

市販 *Helicobacter pylori* 抗体 ELISA キットの胃がん診断能の比較に関する研究

菊地 正悟　愛知医科大学医学部公衆衛生学　教授

研究要旨　我が国の胃がん罹患率は、胃がんの主要リスク要因である *Helicobacter pylori* 感染の陽性率とともに近年徐々に低下してきている。今後の胃がん検診では、*H. pylori* 陽性率の低い集団の中から胃がんのハイリスク者をピックアップすることが求められる。この場合に、*H. pylori* 抗体の測定が有用である。そこで、胃がん症例 120 例、対照 120 例の凍結保存血清を用いて、保険適用があり現に市販されている、４種の *H. pylori* 抗体 ELISA キットの胃がん診断能の比較を行った。添付文書のカットオフ値では、海外の抗原を用いたものを除き、いずれのキットでも敏感度 84～88%、特異度 25～28%で大きな違いはみられなかった。

A．研究目的

我が国において、胃がん罹患率は 1980 年代後半より低下しており、年齢層別にみると若年者がより顕著に低下している。胃がんのリスク要因である *Helicobacter pylori* 感染もまた、過去の同年代と比較すると最近のほうの陽性率が低下している（Kobayashi T. et al. *Gastric Cancer* 2004;7:233-9)。今後の胃がん検診においては、*H. pylori* 陽性率が低い集団のなかでの陽性者の抽出が重要となる。この場合に、*H. pylori* 抗体の測定が有用であるが、実際に *H. pylori* 抗体の胃がん診断能を分析した研究は少ない。われわれは、日本国内で保険適応があり現に市販されている *H. pylori* 抗体検査に用いられる ELISA キットの胃がん診断能を比較検討した。

B．研究方法

東京周辺の病院と健診機関で、1993 年から約３年間に胃がんと診断された症例と健診受診者（対照）から同意を得て血清を収集した。この血清が愛知医科大学医学部公衆衛生学教室のフリーザーに保管されている。このうち、40～69 歳の症例 120 名、対照 120 名を対象として、日本で保険適用され現に市販されている 4 種類の *H. pylori* 抗体 ELISA キット（デタミナーH.pylori 抗体〔協和メディックス株式会社〕、デタミナーH.pylori 抗体 J〔協和メディックス株式会社〕、E プレート栄研 H.ピロリ抗体〔栄研化学〕、イムニスピロリ抗体 EIA〔特殊免疫研究所〕）を用いて、抗体価を測定し、どのキットの胃がん診断能が高いかを分析した。各々の測定は添付文書に従った。カットオフ値は添付文書に従い、デタミナーH.pylori 抗体とデタミナーH.pylori 抗体 J については 2.3EV 以上を陽性とし、1.7EV 以下を陰性とし、両者の中間領域は、判定保留とした。判定保留域の扱いについては、陰性として分析したものと、除外して分析したものの両方の結果を併記した。E プレート栄研 H.ピロリ抗体については 10U/mL

以上を陽性、10U/mL 未満を陰性とした。

胃がん症例の血清の陽性率を敏感度、対照の陰性率を特異度とし、全対象者のうち正診（症例では陽性、対照では陰性）された割合を有効度として、百分率で計算した。

（倫理面への配慮）

血清は提供を受ける時に、インフォームド・コンセントを得ている。また、血清は、診断と性・年齢のデータを結合した後、すべて符号化して研究を行った。

性年齢分布

	症例	対照	合計
40-49			
男性	14	14	28
女性	7	7	14
合計	21	21	42
50-59			
男性	36	39	75
女性	4	4	8
合計	40	43	83
60-69			
男性	55	52	107
女性	4	4	8
合計	59	56	115
合計			
男性	105	105	210
女性	15	15	30
合計	120	120	240

C．研究結果

各々のキットでの分析結果を以下に示す。なお、分析に際して、デタミナーH．ピロリ抗体Ｊとデタミナー H．ピロリ抗体の「判定保留」の症例は陰性として分析を行った。一方、「判定保留」症例を除外した結果も併記した（※下表の括弧内は「判定保留」症例を除外した場合）。

	デタミナーH.ピロリ抗体 J※		合計
	陽性	陰性	
症例	101	19(11)	120(112)
対照	90	30(26)	120(116)
合計	191	49(37)	240(228)

敏感度　84.17%(90.68%)　　特異度　25.00%(22.41%)　　有効度　54.58%(55.70%)

	デタミナーH.ピロリ抗体※		合計
	陽性	陰性	
症例	88	32(20)	120(108)
対照	85	35(27)	120(112)
合計	173	67(47)	240(220)

敏感度　73.33%(81.48%)　　特異度　29.17%(24.11%)　　有効度　51.25%(52.27%)

	E-プレート栄研H.ピロリ抗体		合計
	陽性	陰性	
症例	106	14	120
対照	89	31	120
合計	195	45	240

敏感度　88.33%　　特異度　25.83%　　有効度　57.08%

	イムニスピロリ抗体EIA		合計
	陽性	陰性	
症例	101	19	120
対照	86	34	120
合計	187	53	240

敏感度　84.17%　　特異度　28.33%　　有効度　56.25%

D．考察

デタミナーH. pylori 抗体は、敏感度 73%、有効度 51%と他のキットより低かった。デタミナーH. pylori 抗体とデタミナーH. pylori 抗体 J は、抗原のみ異なる同じキットであるが、後者は抗原に日本人由来の株を用いており、日本人を対象に行う場合は、前者よりも診断精度が優れていることは明らかになっている（Obata Y. et al. *J Med Microbiol* 2003; 52: 889-92)。今回の研究でも同じ結果であった。他の 3 キットの敏感度は 84～88%、有効度は 54%～57%でほぼ同数字であった。敏感度が高くないのは、胃がんが成長する過程で *H. pylori* の自然除菌がおきることが影響していると考えられる。

特異度は、対照における（100%－抗体陽性率）であり、現在のような *H. pylori* 陽性率の低下が続けば将来上昇することが予想される。本研究では 25%～29%で、むしろ海外由来株を用いたキットが高かった。日本人に感染している株に反応しにくいためである可能性がある。

敏感度 84～88%、特異度 25%～29%である *H. pylori* 抗体検査は、現段階でそのまま胃がん検診に用いるのには無理があると思われる。しかし、*H. pylori* 感染は多くの胃がんで、発がんの必要条件になっていること、早期がんで陽性率が高いこと（Kikuchi S et al. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 774-9)、血清の陰性化があること(Kikuchi S et al. *Helicobacter* 2004; 9: 335-41)から、20 歳前後から定期的に測定することで、ハイリスク群しぼり込みに有用であると考えられる。今後、*H. pylori* 陽性率が低下していくに従い、こうしたしぼり込みの重要性は大きくなっていくと考えられる。血清抗体検査など、*H. pylori* 感染を安全・低侵襲、安価、大量処理可能な検査法を確保することは、将来に向けて重要であると思われる。

E．結論

今回 4 のキットの比較では、海外の抗原を用いたキットを除き、あまり大きな違いはみられなかった。現状では、胃がんに対して単

独で十分な診断精度があるとは言えないが、今後、わが国で *H. pylori* 陽性率が低下していくに従い、血清抗体検査などで、胃がんの高危険群をしぼり込むことの重要性は大きくなっていくと考えられる。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1) Kobayashi T, Kikuchi S, Miki K, et al : Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. Gastric Cancer 7:233-9, 2004

2) Yatsuya H, Kikuchi S, et al : Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer : a nested case-control study. Br J Cancer 91: 929-34, 2004

3) Kikuchi S, Miki K, et al : Seroconversion and seroreversion of *Helicobacter pylori* antibodies over a 9-year period and related factors in Japanese adults. Helicobacter 9:335-41, 2004

4) Hoshiyama Y, Kikuchi S, et al : A nested case-control study of stomach cancer in relation to green tea consumption in Japan. Br J Cancer 90:135-8, 2004

5) Obata Y, Kikuchi S, et al : Serum midkine concentrations and gastric cancer. Cancer Science 96:54-6, 2005

H．知的財産権の出願登録情報（予定を含む）

なし

厚生労働科学研究費補助金（第３次対がん総合戦略研究事業）

胃がん発生の背景胃粘膜を重視した胃がんスクリーニング法に関する研究（胃がん症例からの検討）

井上和彦　松江赤十字病院第三内科　副部長

研究要旨　胃がん症例 342 例を対象に血清ペプシノゲン（PG）と *Helicobacter pylori*(Hp) 抗体価測定を行い、背景胃粘膜の検討を行った。なお、Hp(−)PG(−)をＡ群、Hp(+)PG(−)をＢ群、PG(+)をＣ群と分類した。胃がん全体ではＣ群が 231 例（67.5%）と最も多く、次いでＢ群の 92 例（26.9%）であり、Ａ群は 9 例（2.6%）であった。なお、Hp 判定保留が 10 例（2.9%）あった。組織型別には、分化型ではＣ群が 72.0%を占め、未分化型の 56.3%に比べ有意に高かった。PG 法陰性胃がんでは PGI、PGII とも高値を呈する症例が多かった。また、未分化型早期がんでは PGII が高値であった。以上より、分化型がんは萎縮の進展した胃粘膜から発生することが多く、一方、未分化型がんは萎縮の進展した胃粘膜からも萎縮は軽度であるが炎症の強い胃粘膜からも発生すると考えられた。分化型がんのみならず未分化型がんのスクリーニングにおいても背景胃粘膜の把握は重要である。

Ａ．研究目的

人間ドック受診者を対象とし、同日に行った内視鏡検査を基準とした検討から、血清ペプシノゲン（PG）法と *Helicobacter pylori*(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低危険群の設定が可能であることはすでに報告している[1)]。本研究では胃がん症例において治療前に PG 値,Hp 抗体価を測定し、胃がん発生の背景胃粘膜を検討した。

Ｂ．研究方法

松江赤十字病院における胃がん症例 342 例（男性 249 例、女性 93 例、27 歳−94 歳、平均 65.1 歳）を対象とした。組織型、進行度別には、分化型早期がんが 213 例、分化型進行がんが 33 例、未分化型早期がんが 44 例、未分化型進行がんが 52 例であった。

PG は RIA あるいは EIA で測定し、PGI≦70ng/ml かつ I/II 比≦3.0（基準値）を陽性とした。Hp 抗体価測定は ELISA(スマイテスト)で行った。そして、その結果により Hp(−)PG(−)をＡ群、Hp(+)PG(−)をＢ群、PG(+)をＣ群と分類した。

そして、胃がん症例の血液検査グループ分類を検討した。また、PG 法陰性胃がんの PG 値の検討から背景胃粘膜の状態を推察した。

（倫理面への配慮）

患者の特定ができないように匿名化し、集計処理した。

Ｃ．研究結果

胃がん症例全体の血液検査グループ分類は、Ｃ群が 231 例（67.5%）と最も多く、次いでＢ群の 92 例(26.9%)であり、Ａ群は 9 例(2.6%)であった。なお、Hp 判定保留が 10 例（2.9%）あった。

Ａ群について、内視鏡所見、組織所見、既往歴などを詳細に検討したところ、７例は Hp 既感染例と推察された。2 例の噴門がんについては尿素呼気試験など複数の検査で Hp 陰性であり、内視鏡的にも胃粘膜萎縮は認めなかった。

組織型別の血液検査グループ分類は、分化型ではＣ群が 72.0%を占め、未分化型の 56.3%に比べ有意に（$p<0.01$）高かった。未分化型ではＢ群が 38.5%を占めていた。分化型の中では、tub1 ではＣ群が 76.7%を占め、tub2 の 54.0%に比べ有意に（$p<0.01$）高かった。未分化型の中では、sig と por で各グループの占める割合に有意差はなかった。

PG 法陰性がんのうち、PGI が 90ng/ml 以上の高値を呈していたものは、分化型で 34.8%（24/69）、未分化型で 42.9%（18/42）であった。未分化型で PGI が 30ng/ml 未満の症例は 1 例もなかった。PGII については 15ng/ml 以上の高値を呈していたものは、分化型で 63.8%（44/69）、未分化型で 71.4%（30/42）といずれも高率であり、特に、未分化型において顕著であった。

未分化型胃がんを早期発見する目的で未分化型早期がんに注目した。血液検査グループ分類は、m がんではＣ群が 50.0%、Ｂ群が 50.0%、sm がんでは、Ｃ群が 62.5%、Ｂ群が 37.5%であった。また、PGII 値は m がんで 23.4±2.5ng/ml、sm がんで 25.0±2.4ng/ml といずれも高かった。未分化型早期がんのＢ群 20 例のうち 15 例（75.0%）において PGII は 15ng/ml

以上の高値を呈していた。

D．考察

複数の疫学的検討のみならず、スナネズミを使った発がん実験[2]や前向きな臨床研究[3]からHp感染が胃がん発生に強く関連していることが明らかにされてきており、胃がんスクリーニングにおいてもHp感染状況を把握することは意味のあることと思われる。そして、人間ドック受診者を対象に、同日に行った内視鏡検査を基準とした検討[1]、および、翌年度以降に発見された胃がんの検討[4]から、PG法とHp抗体価測定の併用により、胃がんの高危険群のみならず低危険群の設定も可能であることはすでに報告している。

本研究では胃がん症例のHp抗体価測定、PG値測定を行い、これら血液検査を胃がんスクリーニングに応用する妥当性を検討した。その結果、分化型がんが進展した胃粘膜萎縮を背景として発生することが多いことが確認でき、そのスクリーニングにPG法が有用であることは異論がないと考えられた。一方、未分化型がんは進展した胃粘膜萎縮を背景として発生する場合と萎縮は軽度であるがHp感染に伴う炎症の強い胃粘膜を背景として発生する場合があることが推察された。

PG値は胃粘膜の萎縮のみならず、炎症も反映している。PG法陰性胃がんのPG値の検討では、PGII値が高い症例が多く特徴的であった。また、未分化型早期がんではPGII値が高いことが注目され、今後の更なる検討が必要であるが、胃がんスクリーニングに応用できる可能性が示唆された。

本研究から分化型がんのみならず、未分化型がんのスクリーニングにおいても背景胃粘膜の把握は重要と考えられた。すべての人に画一的に検査を行う胃がんスクリーニングは効率的ではない可能性がある。PG法やHp抗体価測定は胃がんの直接診断ではないが、背景胃粘膜の状態を把握するには非常に有用である。胃がん発生の危険度を考慮した上で精度の良好な画像診断を行うことにより、効率的な胃がんスクリーニングとすることができると考えられる。

今後、費用対効果など経済面からの検討、および、胃がん死亡減少効果について大規模な疫学的検討を行うことにより、胃がんスクリーニングにおける有効性を実証する必要がある。

E．結論

分化型がん（特にtubl）は萎縮の進展した胃粘膜から発生することが多く、一方、未分化型がんは萎縮の進展した胃粘膜からも萎縮は軽度であるが炎症の強い胃粘膜からも発生すると考えられた。胃がんスクリーニングにおいて背景胃粘膜の把握は重要である。

F．参考文献

1）井上和彦、谷　充理、坂之上一史、他：血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の‘健康度’評価―同日に行った内視鏡検査を基準として―．日消集検会誌 43(3):2005（印刷中）

2)Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al: *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. Gastroenterology 115:642-648, 1998

3)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

4）井上和彦、谷　充理、吉原正治：血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の‘健康度’評価―翌年度以降に発見された胃癌および胃腺腫の検討から―．日消集検会誌 43(4):2005（印刷中）

G．研究発表

1．論文発表

書籍

1）井上和彦：ヘリコバクター検査．住民検診・職域検診・人間ドックのためのがん検診計画ハンドブック（三木一正・渡邊能行編）、南江堂（東京），2004，p79-82

2．学会発表

1) Kamada T, Inoue K, et al : Gastric cancer discovered after successful *H.pylori* eradication in Japan. DDW 2004.5, New Orleans
2) 井上和彦：内視鏡による胃癌スクリーニング―現状および将来展望―．第67回日本消化器内視鏡学会総会（パネルディスカッション）2004.5、京都
3) 井上和彦、濱島ちさと、三木一正，他：検診受診者のヘリコバクター抗体とペプシノゲン法の理解に関する調査．第43回日本集団検診学会総会　2004.5、札幌
4) 井上和彦、他：胃癌内視鏡スクリーニングの標準化をめざして．第43回日本集団検診学会総会（要望演題）　2004.5、札幌
5) 井上和彦、他：特発性血小板減少性紫斑病

の内視鏡所見と *Helicobacter pyori* 除菌効果. 第 10 回日本ヘリコバクター学会 2004.7、東京

6) 井上和彦：国内分離株から得られたヘリコバクター抗体を用いた、ペプシノゲン法併用による胃の健康度評価. 第 12 回日本がん検診・診断学会総会　2004.7、東京

7) 井上和彦、他：分化型胃癌のみならず未分化型胃癌の検診においても背景胃粘膜の把握は重要である. DDW-Japan 2004（シンポジウム）　2004.10、福岡

8) 井上和彦、他：上部消化管内視鏡一次スクリーニングの標準化. DDW-Japan 2004 2004.10、福岡

9) 井上和彦、他：特発性血小板減少性紫斑病における *Helicobacter pylori* 除菌治療. 第 1 回消化管学会総会　2005. 1、東京

H. 知的財産権の出願登録情報（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

厚生科学研究費補助金（第３次対がん総合戦略研究事業）

血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法による胃集検の検討

藤城光弘　東京大学医学部消化器内科　医員　矢作直久　東京大学医学部消化器内科　助手

研究要旨　ペプシノゲン法陽性（PG I≤70 ng/ml かつ I/II ≤3.0）者は隔年、陰性者は 5 年に 1 度、内視鏡による二次精検を行う胃集検法を、“血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法”として、都内某企業グループ診療所において 1991～2002 年までの 12 年間、延べ 60,274 人（年間約 5,000 人、男:女=約 6:1、平均年齢 48.6 歳）に対して実施してきた。本法における二次精検対象者は延べ 11,783 人（20%）であり、うち 7,696 人（13%）が実際に内視鏡による二次精検を受診した。その中から、合計 79 人に胃癌が発見され（陽性反応的中度 1.0%）、これは、検診受診者全体の 0.13%に相当していた。発見胃がんの内訳は、75%（59 人）が早期胃がん症例であり、特に、34%（27 人）においては分化型粘膜がんであり、内視鏡治療の対象となりうる病変であった。これに加えて、2003 年に新規参入した健康組合において、PG 法陽性者における胃がん発見率を検討した。3,803 人（男:女=2.7:1、平均年齢 44.5 歳）のうち、PG 法陽性者は 834 人(22%)、543 人(14%)が内視鏡による二次精検を受診し、5 人(0.13%)に胃がんが発見された。PG 法の陽性反応適中度は 0.9%であり、2 例が分化型粘膜がんで内視鏡治療で根治した。“血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法”は、胃がんを早期の段階で発見・治療する上で、非常に有用な胃集検法であると考えられた。

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用いられた方法であったが、萎縮性胃炎率と胃がん死亡率が非常に高い相関を示すことから,胃がんの高危険群を拾い上げる方法として広く応用されるようになった。我々は、職域検診において 12 年間にわたり PG 法で胃がん高危険群を絞り込み,2 次精検として胃内視鏡施行する“血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法”を施行してきた。その結果を検討することで、本法による胃集検の有用性を示すことを本研究の目的とした。

B．研究方法

都内某企業グループ診療所において、胃集検において 1991 年から PG 法を導入し,PG 法陽性（PG I≤70 ng/ml かつ I/II ≤3.0）者は隔年、陰性者は 5 年に 1 度、内視鏡による二次精検を行ってきた。2002 年までの 12 年間での総検診受診者（延べ 60,274 人（年間約 5,000 人、男:女=約 6:1、平均年齢 48.6 歳））における“血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法”による胃集検の結果を受診者全体および PG 法陽性者・陰性者別に検討し、本法における胃集検の有用性を明らかにした。統計解析においては $\chi 2$ 乗検定を用いた。

さらに、2003 年に新規参入した健康組合においては、PG 法陽性者全員が二次精検の内視鏡予定者となることから、新規参入組合を対象に PG 法陽性者における胃がん発見率の検討も行った。

（倫理面への配慮）

都内某企業グループ診療所の保健婦が管理する胃集検情報から個人情報を削除したうえで、解析に必要なデータのみを用いて検討をおこなった。

C．研究結果

2 次精検対象者は、検診受診者全体の 19.5%（11,773 人）であり、PG 法陽性者が 12%(7,435 人)、PG 法陰性者が 7%（4,338 人）であった。

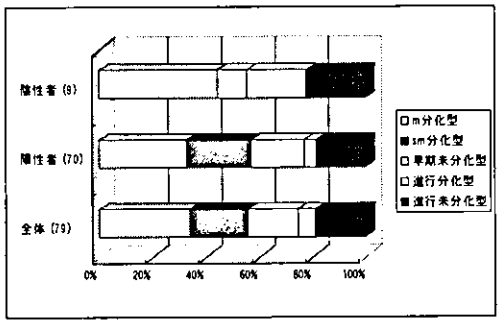
2 次精検受診者は、2 次精検対象者全体の 65%（7,696 人）であり、PG 法陽性精検対象者の 73%(5,422 人)、PG 法陰性精検対象者 52%(2,274 人）であり、両者に有意差($p<0.05$)を認めた。

全体で 79 人（陽性反応適中度 1.0%）に胃がんが発見され、PG 法陽性者が 70 人、PG 法陰性者が 9 人であった。これは、それぞれ、2 次精検受診者の 1.3%、0.4% を占めており、両者には有意差($p<0.05$)を認めた。

胃がんの発見経緯は、PG 法陽性経過観察者 47%、PG 法陽性初回受診者 34%、PG 法陽転者 6%、PG 法陰性者 13%であり、約半数が PG 法陽性経過観察者から発見されていた。

発見胃がんの特徴は、図に示すごとく、早期がんが全体の約 3/4 を占め、また、EMR の対象

となりうる分化型粘膜がんが約 1/3 を占めた。PG 法陽性者・陰性者別の検討では、PG 法陽性者に分化型早期がんが約 2/3 を占める一方で、PG 法陰性者には進行がんが約半数みられた。また、PG 法陰性者には、分化型粘膜がんも約4割存在した。



続いて新規参入組合の検討においては、検診受診者 3,803 人（男:女=2.7:1、平均年齢 44.5 歳）のうち、PG 法陽性者は 834 人(22%)であり、そのうち 543 人(14.3%)が内視鏡による二次精検を受診した。二次精検の結果、5 人(0.13%)に 6 胃がん（2 重がん症例 1 例を含む）が発見され、PG 法の陽性反応適中度は 0.9%であった。発見胃がんの内訳は、2 例 3 病変が分化型粘膜がん、2 例 2 病変が未分化型粘膜がん、1 例 1 病変が未分化型進行がんであり、分化型粘膜がんの 3 病変は内視鏡治療で根治し、他病変はリンパ節郭清を伴う胃切除術で根治した。

D．考察

PG 法は、間接 X 線法に比べ高頻度に効率よく早期胃がんを拾い上げることができる非常に有用な胃集検法である。しかし、一方で、PG 法陰性胃がんには進行がんが多いことが従来より指摘されており、血清 PG 値を用いた検診には、PG 法陰性胃がんを見逃さない対策が必要と考えられている。その一つの方法として、PG 法陰性者に間接 X 線法を組み込み、お互いの欠点を補う方法などが検討されているが、我々は、PG 法陰性者には 5 年に 1 度の内視鏡検査を行うことで PG 法の欠点を補完する試みを 12 年間行ってきた。これにより、現時点では大きな問題もなく胃集検を継続してきたが、今回の検討で明らかとなった最大の問題点は、PG 法陰性者の受診率が低い点であった。我々は、PG 法陽性状態とは胃がんの発がん母地である萎縮性胃炎が存在する状態であり、その担がん率は 1%程度であることを検診受診者に啓蒙し、内視鏡 2 次精検受診率の向上に努めてきた。しかし、PG 法陰性者にも胃がんがあり得ること、その際、進行癌で見つかることがあることなど、については十分な啓蒙が行われているとはいえず、今後はこの点も含めた検診受診者の意識改革を行い、受診率向上を図ることが重要だと考えられた。

一方、毎年一次スクリーニングとして血清 PG 値の測定を行っている点については、一般に血清 PG 値に 5 年程度は大きな変動がみられないとされており、その必要性について疑問がもたれているが、今回の検討で PG 法陽転者からの胃がんの発生も全体の 6%みられており、これらを拾い上げるためには経年的な血清 PG 値の測定は必要なものと思われた。さらに、発見胃がんに早期がんが約 3/4 を占める点においては、近年の内視鏡治療の適応拡大や腹腔鏡手術の進歩などと相まって、内視鏡治療を中心とした縮小手術で対応可能であることを意味しており、術後の生活の質の点からも優れた胃集検法であると考えられた。

E．結論

12 年間にわたる延べ 60,274 人の検討において、“血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法”は非常に有用な胃集検法であることが示された。

F．研究結果発表

1．論文発表

1) Yahagi N, Fujishiro M, et al : Endoscopic submucosal dissection for the reliable en bloc resection of colorectal mucosal tumors. Dig Endosc 16:S89-S92, 2004
2) Yahagi N, Fujishiro M, et al : Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). Dig Endosc 16:34-38, 2004
3) Fujishiro M, Yahagi N, et al : Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. Endoscopy 36:579-583, 2004
4) Kakushima N, Yahagi N, Fujishiro M, et al : The healing process of gastric artifical ulcers after endoscopic submucosal dissection. Dig Endosc 16:327-331, 2004
5) Yahagi N, Fujishiro M, et al : Endoscopic submucosal dissection of colorectal lesion. Dig Endosc 16:S178-S181, 2004

2．学会発表

1) 藤城光弘, 矢作直久, 三木一正：胃内視鏡検診の標準化にむけて－血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次生検法. 第 68 回日本消化器内視鏡学会, 福岡, 2004.10
2) 角嶋直美, 藤城光弘, 矢作直久, 三木一正, 他：血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次生検法による胃集検の有用性. 第 79 回日本内視鏡学会関東地方会, 東京, 2004.12

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

厚生労働科学研究費補助金（第３次対がん総合戦略研究事業）

東京都葛飾区における地域住民へのペプシノゲン法（2段階法）による胃がん検診の死亡減少効果に関する研究

伊藤　史子　　東京都葛飾区保健所　所長

研究要旨　近年、胃がん検診の新しい方法として、血清ペプシノゲンの測定により胃がんのハイリスク者をスクリーニングし、更に内視鏡で精密検査を行う胃がん検診法（ペプシノゲン法）を実施する自治体が増えている。葛飾区は平成12年度からペプシノゲン法（2段階法）による胃がん検診を行ってきたが、平成16年までの4年間の成績をまとめ、受診群と非受診者の対照群の胃がん死亡を調査し、本法が死亡減少に寄与するかを比較検討した。中間結果としては、受診者群は４，４９１人、非受診の対照者群は１７，６５５人で、死亡者はそれぞれ１３人と２２６人で、内、胃がん死亡はそれぞれ受診群１人：死亡率1/4,491＝0.022％と対照群２１人：死亡率21/17,655＝0.119％であり、現在、観察期間・性・年齢別に補正し分析中である。

A．研究目的

ペプシノゲン法を胃がん検診のスクリーニングに用いた場合、有効ながん検診となりうるか、がん検診の有効性は死亡減少効果で評価される。東京都葛飾区では、平成12年度から区民を対象に2段階ペプシノゲン法による胃がん検診を実施してきた。4年間の成績を分析し、本法が胃がん死亡減少効果をもたらすかを研究する。

B．研究方法

平成12年度に2段階ペプシノゲン法胃がん検診を受診した40,45,50,55歳の節目年齢の区民を受診群とした。受診群のデータベースを作成し、4年間（1,2,3,4年後）の異動状況を把握するため、住民基本台帳の所管課に異動者全員の住民票を請求した。死亡者については保健所の死亡小票との照合により、死因および死亡日を把握した。また、対照群としては、検診開始時点の同年齢の区民全員を住民基本台帳から抽出（住所コード、性、年齢、異動理由、異動日）して人数を把握し、検診群の人数を差し引き、これを対照群とし、対照群は受診群と同様に、死亡・転出等を含めその後4年間追跡し、異動日および死因を把握した。本研究における死亡小票の閲覧は、研究者個人のみ保健所内で行い、個人情報の保護に万全を期した。また、住民票の発行、対照群を分析するためのプログラミングは、住民基本台帳所管課に申請し許可の上、当課にて行われた。データは比例ハザード法によりコホート研究として解析を行った。

C．研究結果

平成12年度の胃がん検診は9ヶ月の経過（平成12年4月24日から平成13年1月23日全８７検診日）で実施されたものであり、データ収集の終期が平成１７年１月である。死亡小票の全数確定は４月（他自治体からの転送）であり、現段階での中間結果としては、受診者群は４，４９１人、非受診の対照者群は１７，６５５人で、死亡者はそれぞれ１３人と２２６人で、内、胃がん死亡はそれぞれ受診群１人：死亡率1/4,491＝0.022％と対照群２１人：死亡率21/17,655＝0.119％であり、現在、観察期間・性・年齢別に補正し分析中である。

D．考察　および結論

全データの集約を待って平成17年5月に解析結果の考察および結論を提示する予定である。

E．研究発表

1．論文発表

1）伊藤史子、他：葛飾区におけるペプシノゲン 2 段階法における住民胃がん検診 3 年間の評価．日本がん検診・診断学会誌 11：82-85，2004

2．学会発表

1）鈴木祐子、伊藤史子、他：葛飾区における 2 段階ペプシノゲン胃がん検診の成績　－陰性胃がんの発見状況－．第 12 回日本がん検診・診断学会，東京，2004.7

Ｖ．研究成果の刊行に関する一覧表