



3. ペプシノゲンと *H. pylori* 感染胃癌

吉原正治, 日山 亨, 田中信治

血液中のペプシノゲン(pepsinogen ; 以下 PG) 値は, 胃粘膜の萎縮や *H. pylori* 感染の指標となる¹¹⁻¹³⁾。また, そのことを利用して, 血清 PG 値 (sPG) を測定することで, 胃癌高危険群としての萎縮性胃炎を絞り込み, 胃癌スクリーニングを行う方法もペプシノゲン法として応用されている⁹⁾⁻¹³⁾。本項ではまず, sPG の示す臨床的意義, 背景胃粘膜の状態や *H. pylori* 感染との関係を述べ, 次に, 胃癌における sPG, 胃癌高危険群の集約, 胃癌スクリーニング法などについて述べる。

1. 胃粘膜の状態と sPG の意義

a. sPG について

1) 血液中の PG の由来

PG はペプシンの前駆体であり, 本来は胃の内腔に分泌され, ペプシンに変化して蛋白分解酵素として働くものである。PG の 1% 程度が血液中に認められる。PG は免疫学的にペプシノゲン I (PG I) とペプシノゲン II (PG II) に大別され, それぞれの胃内の分布が異なっている。PG I は胃底腺領域(主細胞および副細胞)に存在し, PG II はそのほかにも噴門腺, 幽門腺, Brunner 腺にも広く存在する。この両者の分布の違いにより, 胃粘膜の状態を反映し血液中の濃度も変化する。なお, sPG は食事や採血時間の影響は無視できるとされている。

2) 健常者における sPG

健常者での sPG を, 健診受診者 4,182 名(平均年齢 57.1 歳)でみた。sPG の範囲を, 中央値(10 パーセントイル値~90 パーセントイル値)で表すと, sPG I: 50.1(21.2~89.3)ng/ml, sPG II: 15.8(5.8~31.4)ng/ml であり, PG I と PG II の比 (PG I ÷ PG II の値, PG I / II 比) は 3.2(1.5~6.9)であった¹⁰⁾。男女別に PG I, PG II, PG I / II 比の中央値をみると, 男性で 51.1, 15.9, 3.4, 女性で 49.3, 15.7, 3.1 で性差はみられなかった。また, sPG の年代別の推移をみると, PG I は年代による変化はほとんどないが, PG II は加齢とともに増加し, 50~60 歳代でほぼ一定, PG I / II 比は加齢とともに減少し, 60 歳代を超えるとほぼ一定となった。これらの変化は単なる加齢性による変化ではなく, わが国では一般に健常者の中にかかなりの胃炎, 萎縮が存在しうるため, 胃粘膜の萎縮が進行した結果を反映したものと考えられる。

b. 胃粘膜の状態と sPG

1) "serologic biopsy" としての sPG

Samloff ら¹¹⁾ は, sPG の測定で体部萎縮の程度が評価できるとし, sPG の測定を "serologic biopsy" と表現した。また, Miki ら¹²⁾ は胃酸分泌と PG I / II 比の関係から血清学的胃生検の意義を述べ, PG I / II 比が萎縮の進展に相関して低値となることを示した。

その後, 胃の炎症, 潰瘍, 癌, MALT リンパ

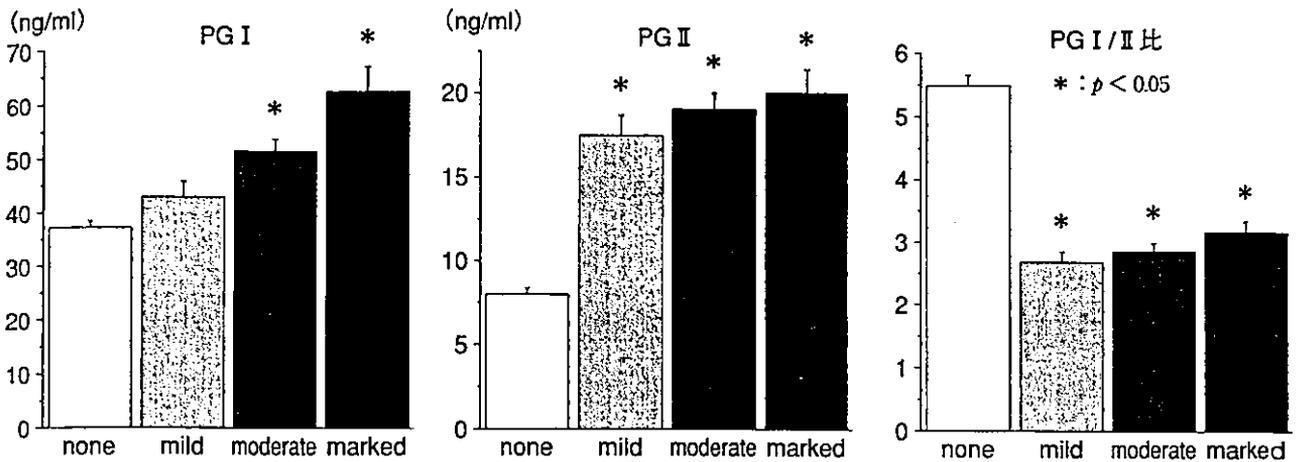
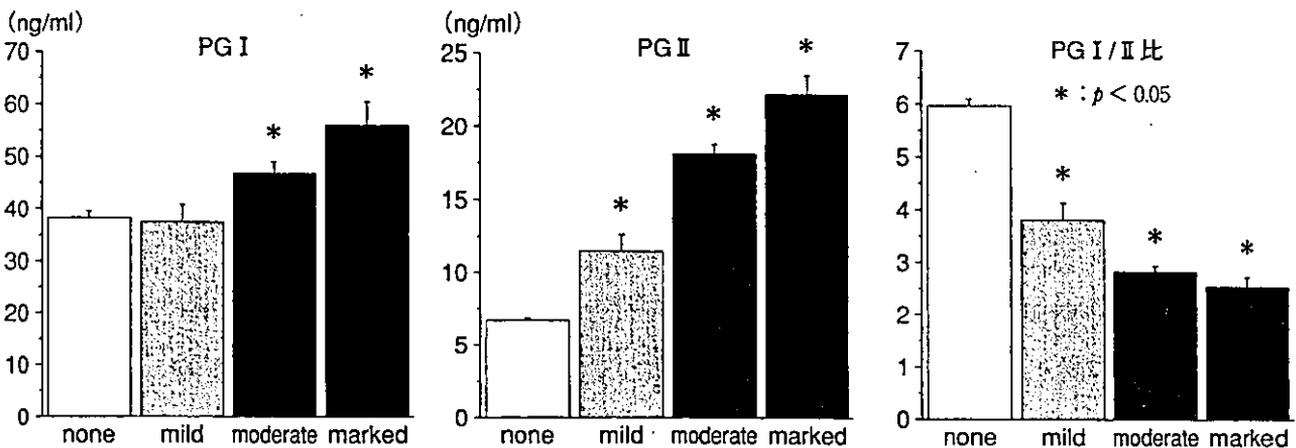
図1 *H. pylori* 菌量と sPG の関係

図2 組織の炎症の程度と sPG の関係

腫など多くの状態・疾患が *H. pylori* の感染と密接な関連性があることがわかり、胃炎も組織学的胃炎として評価されるようになり、炎症や萎縮などのグレードを評価し、*H. pylori* 感染の状態と合わせて詳しく検討がなされるようになった。

2) *H. pylori* 感染、組織学的胃炎と sPG

H. pylori 感染状態、胃粘膜の状態と sPG の関係を検討するために、内視鏡検査を行った 283 例 (m/f=147/136, 平均年齢 43 歳, 20~80 歳) で、sPG, 血中 *H. pylori* 抗体、胃粘膜の組織の状態をみた³⁾。*H. pylori* 抗体または胃粘膜組織内 *H. pylori* 陽性のものを *H. pylori* 関連胃炎とし、114 例であった。ここで胃の炎症、萎縮、*H. pylori* 量等はシドニーシステムに準じて判定評価を行った¹⁹⁾。

a) *H. pylori* 菌量と sPG の関係(図 1) : PG I は菌量と相関して増加した。一方、sPG II は感染があるかないかで変化し、程度にかかわらず感染のない場合の 2 倍に増加した。PG I/II 比も同様に感染により約 1/2 の量になり、菌量との関係はなかった。

b) 組織の炎症の程度と sPG の関係(図 2) : 炎症の程度は体部と前庭部の両者の和で軽度から高度までに分類した。軽度では、PG I は変化せず、中等度以上から有意に増加し、高度で約 1.5 倍に増加した。sPG II は炎症の程度に相関して段階的に増加した。また、増加の程度は PG I よりも大きく、軽度で 1.7 倍、中等度で 2.7 倍、高度で 3.3 倍であった。PG I/II 比は、炎症が軽度で 6 割に

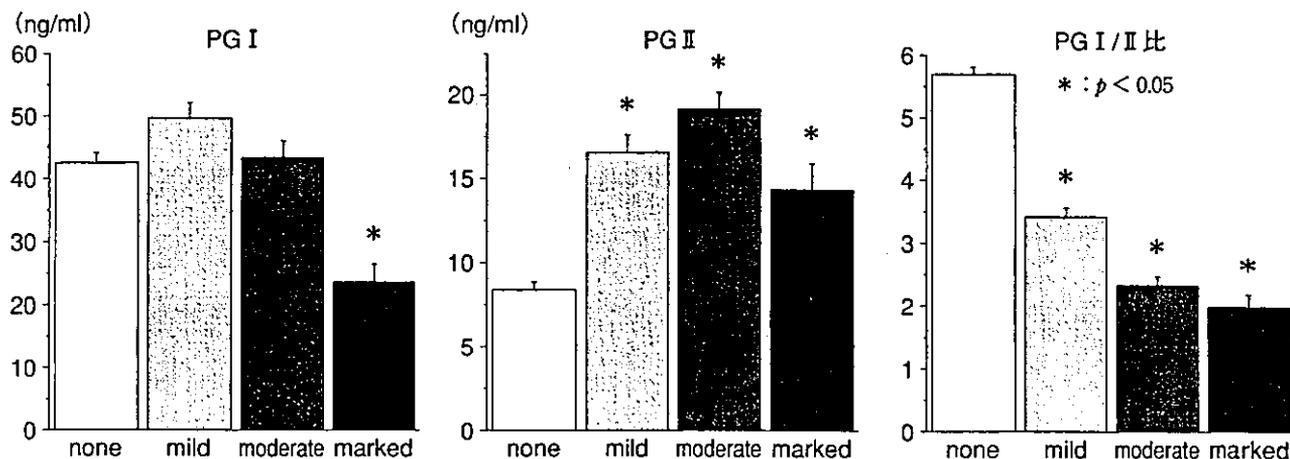


図3 組織の萎縮の程度とsPGの関係

減少し、中等度以上で半分以下となった。

c) 組織の萎縮の程度とsPGの関係(図3)：萎縮の程度も体部と前庭部の両者のスコアの和で軽度から高度までに分類した。軽度、中等度ではほとんど変化せず、むしろ軽度の段階では、炎症による影響もあり、やや高めであった。しかし高度では有意に約半分に低下した。sPG IIは萎縮のどの段階も有意の増加を示していた。PG I / II比は、萎縮が軽度でも約60%に減少し、萎縮の程度が進むにつれさらに低下した。

d) sPGと組織学的胃炎、萎縮：以上のように、健全な胃に*H. pylori*が感染すると、胃粘膜の炎症を起こし、sPG、特にPG IIが増加し、PG I / II比は低下した^{3), 16)-18)}。一方、*H. pylori*感染が持続し、慢性に経過すると、最終的に胃粘膜の萎縮をきたすが、萎縮の状態ではsPG Iが低下し、PG I / II比はさらに高度の低下を示した。なお、萎縮の進展は*H. pylori*の感染が主な要因であり、加齢だけによる萎縮の変化はほとんどない¹⁹⁾。

このようにsPGは胃粘膜の炎症や萎縮を反映し、胃粘膜の健康度を示す指標と考えられる。特にPG I / II比の増加は炎症や萎縮の改善を示し、その低下は悪化を示す指標となる。

3) *H. pylori* 除菌によるsPGの変化

*H. pylori*の除菌や炎症の改善により、sPG IIの低下やPG I / II比の増加が認められる。

われわれは除菌前後で、背景胃粘膜の組織学的胃炎およびsPGをみた^{20), 21)}。除菌後には炎症が改善し、sPGも健常方向へ変化した。前値と1年後でsPGの変化をみると、PG I $50.5 \pm 11.7 \rightarrow 41.0 \pm 7.9$, PG II $13.8 \pm 3.0 \rightarrow 6.8 \pm 0.9$ ($p < 0.05$), PG I / II比 $3.77 \pm 0.60 \rightarrow 5.68 \pm 0.60$ ($p < 0.01$)と変化した。なお、*H. pylori*の除菌後、約1カ月に組織学的所見の改善がみられるとともに、sPGが低下し、PG I / II比が上昇した。また、Hunterら⁸⁾は、除菌の成功により、sPG IIはsPG Iに比べより大きく低下し(40% vs 12%)、sPG IIの25%以上の変化で、*H. pylori*除去に対する感度82%、特異度は62%となり、PG I / II比を指標とした場合は、感度64%、特異度81%であったと報告した。

c. sPGによる胃粘膜の状態評価

以上のように、sPGは胃粘膜の炎症や萎縮を反映し、変動することから、sPGだけを用いても、胃粘膜の状態の評価が可能となる。特に、PG I, PG II, PG I / II比は、胃粘膜の状態でそれぞれ変動することから、この3者を組み合わせた指標により、胃粘膜の健康度を類推することが可能となる。

われわれは、sPGによる背景胃粘膜の状態の評価(「sPGによる胃粘膜状態評価」として、sPGの

PG I, PG II, PG I / II 比 の値	PG I 85未満 かつ PG II 15未満			PG I 85以上 または PG II 15以上	
	PG I / II 比 6.5以上	PG I / II 比 3~6.4	PG I / II 比 3未満		
PG値による 判定	健常	境界域	萎縮性 胃炎	活動性 胃炎	
胃粘膜 組織で 各所見 のみら れた割 合(%)	<i>H. pylori</i>	0	31	94	100
	活動性胃炎	0	17	59	67~72
	慢性炎症	2	21	72	85~89
	胃粘膜萎縮	0	8	75	22~49

図4 sPGによる胃粘膜の状態の推定

(Kiyohira K, Yoshihara M, Haruma K, et al : Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis ; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. J Gastroenterol 38 : 332-338, 2003 より改変)

値で活動性胃炎、萎縮性胃炎、境界域、健常粘膜と分類した³⁾。区分は図4に示すように、sPG I 85以上またはsPG II 15以上を活動性胃炎、sPG I 85未満かつsPG II 15未満をPG I / II比で3区分し、PG I / II比3未満を萎縮性胃炎、PG I / II比6.5以上を健常粘膜、その間のPG I / II比3以上6.5未満を境界域と判定した。

これらのsPGで推定した胃粘膜の状態を、内視鏡検査および胃粘膜組織の所見をgold standardとしてみると、sPG Iが85以上またはsPG IIが15以上(=活動性胃炎)では全例*H. pylori*感染がみられた。一方、sPG Iが85未満、sPG IIが15未満、PG I / II比が6.5以上(=健常粘膜)では*H. pylori*感染はみられなかった。このようにsPGの測定で、胃粘膜の*H. pylori*感染、炎症、萎縮の推定が可能であった。

なお、血清ガストリン値、抗*H. pylori*抗体等も用いた血清学的な胃の評価についての報告もあるが^{4)-6), 22), 23)}、それについては後述する。

2. 胃癌におけるsPGの評価

a. 胃癌における*H. pylori*感染状態とsPG

1) 胃癌、コントロールでの*H. pylori*感染状態とsPG

胃癌症例における*H. pylori*感染状態とsPGについてみた。内視鏡検査を受診した胃癌340例(分化型247例、未分化型93例)およびコントロール(非腫瘍性疾患)628例において、sPG、組織学的胃炎(炎症、萎縮)の状態を評価した。*H. pylori*の感染を抗体陽性または組織で陽性とした場合、陽性率はコントロール82%、分化型96.3%、未分化型92%であり、胃癌で高かった。特に、30歳代の胃癌での感染率は分化型100%、未分化型86.7%に対し、コントロールは43.2%であった。40および50歳代では、胃癌では分化型98.3%、未分化型94.1%で、コントロール78.1%であり、若年ほど、この差は明らかとなった。

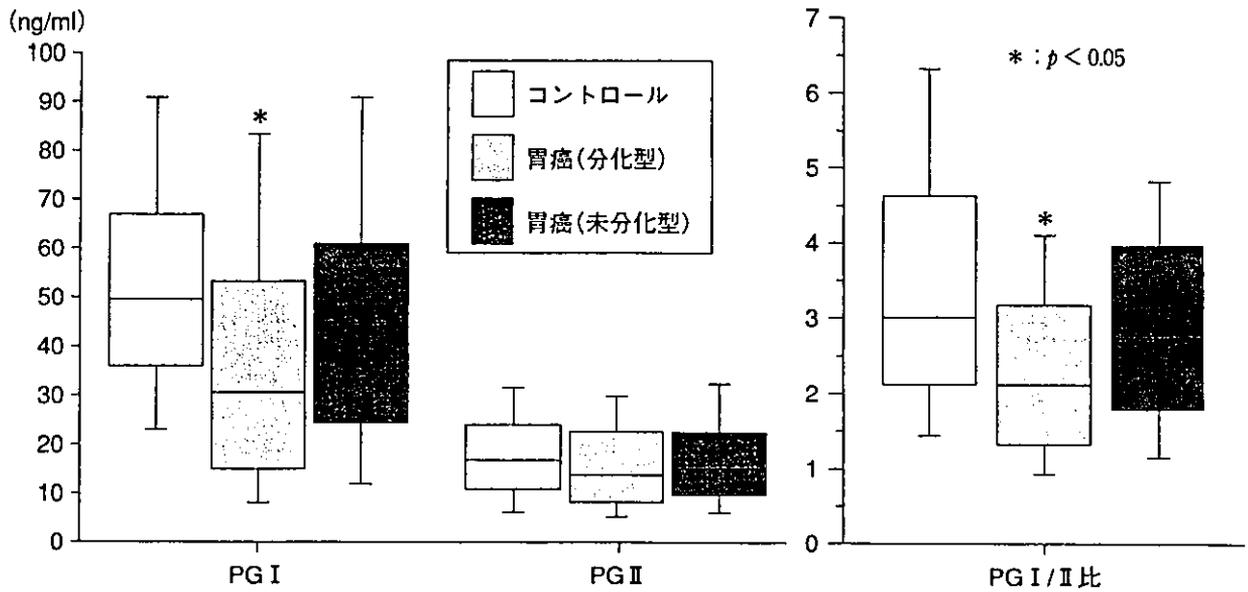


図5 胃癌組織型別のsPG

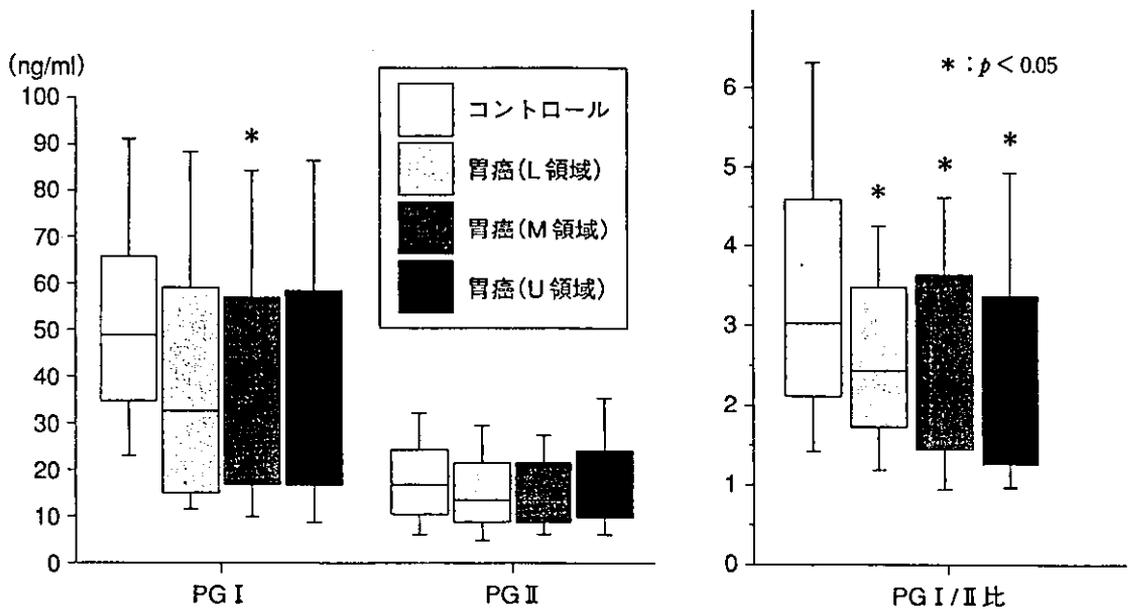


図6 胃癌占拠部位別のsPG

次に、sPG I (平均±標準偏差)をみると、分化型癌、未分化型癌、コントロールで、 39.1 ± 34.5 、 49.8 ± 36.9 、 55.1 ± 39.6 、同様にsPG IIは 16.8 ± 12.7 、 20.0 ± 26.0 、 178.5 ± 12.6 、PG I / II比は 2.4 ± 1.4 、 3.0 ± 1.6 、 3.6 ± 2.2 であった(図5)。分化型癌ではコントロールに比べ、PG I、PG I / II比は有意に低値であった。部位別では(図6)、胃癌の占拠部位間での差はなく、いずれの部位でも、胃癌のPG I、PG I / II比は低値であった。

形態別では(図7)、コントロールに比べ隆起型の早期癌でPG I、PG I / II比は有意に低値であった。

2) 胃癌背景粘膜におけるsPGによる胃粘膜の状態評価

先に示した「sPGによる胃粘膜状態評価」(図4)による背景胃粘膜の状態を図8に示した。胃癌を組織型別、年齢別に検討した結果、sPGで評価した背景胃粘膜の状態は、30歳代の胃癌18例中

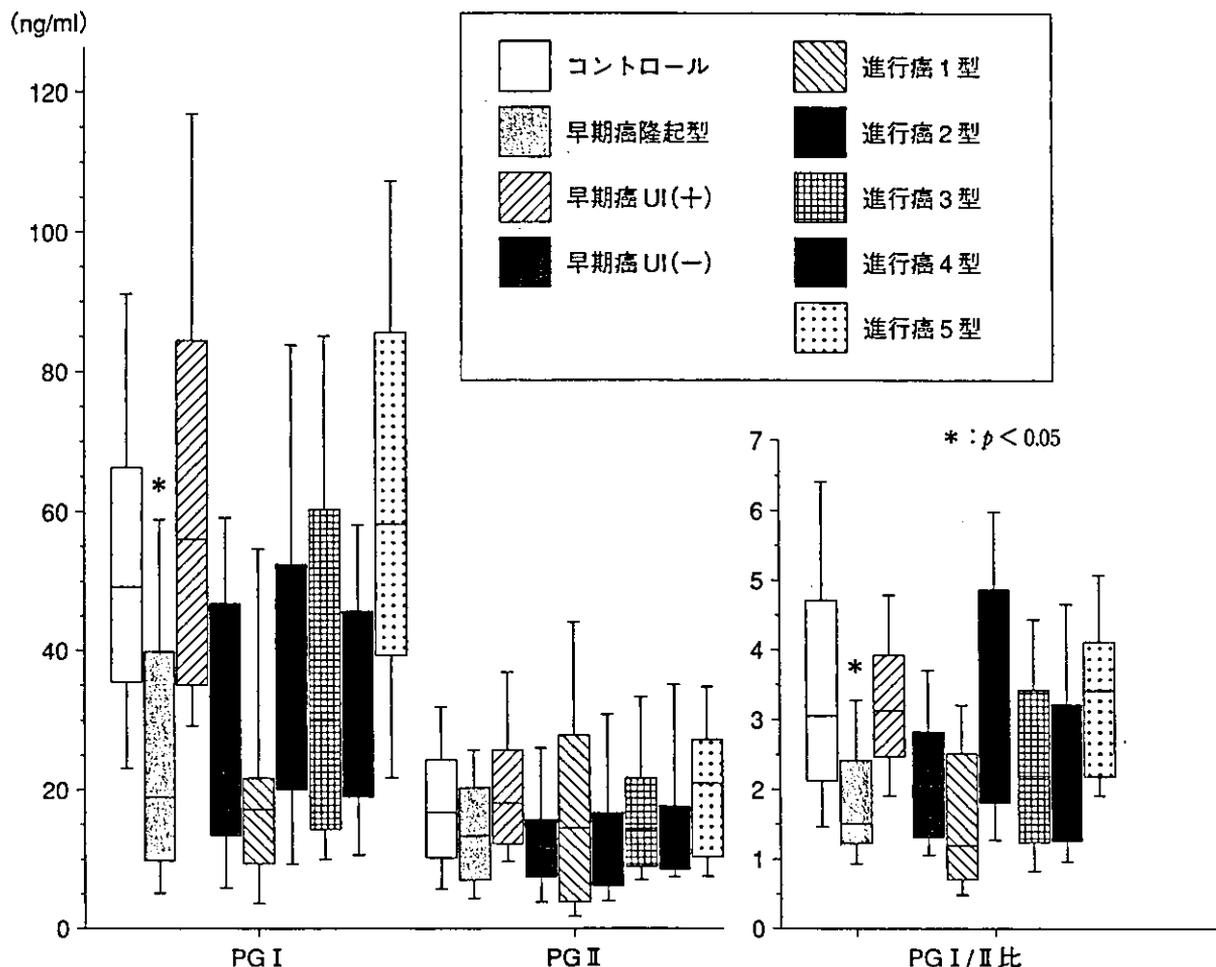


図7 胃癌形態別のsPG

では活動性胃炎の状態が最も多く61%(分化型2例, 未分化型9例)であった。同年代のコントロールでは501例中32.9%であった。また, 40歳代では活動性胃炎の割合は未分化型, 分化型, コントロールで, それぞれ61.1%, 35.0%, 48.3%であり, 未分化型癌では背景として活動性胃炎の状態を呈するものが多かった。分化型では若年でも萎縮を呈する症例が多かった。

3) 胃癌によるPG産生について

sPGは胃癌の背景粘膜の状態を表すことを述べてきたが, 胃癌組織におけるPG産生をみた報告も紹介する。われわれは²⁴⁾, 胃癌を免疫組織化学的に染色することで, 胃癌56例中2例(3.6%)でPGIが発現し, PGIIは19.6%でみられたが, sPGとの関連がないことを確認した。Huang SC

ら²⁵⁾の報告も, PGIIの発現頻度がPGIより高かった。血中レベルへの影響も指摘されるが, 一般に軽度と推測される。ただ, 胃切除後には, sPGIは著明に低下することから, Kodamaら²⁶⁾は, total gastrectomy後の再発の早期診断には, いったん低下したsPGIの上昇をとらえることが有用とした。

b. sPGによる胃癌高危険群の診断

*H. pylori*の感染, 胃粘膜の炎症・萎縮が, 胃癌の高危険群であり^{27), 28)}, sPGによってそれらが診断できることから, sPGによる胃癌高危険群の絞り込みが可能となる⁹⁾⁻¹³⁾。また, 疫学的にも^{29), 30)}, sPGでみた萎縮性胃炎の頻度が高い地域では, 胃癌の死亡率が高いことが知られ, sPG

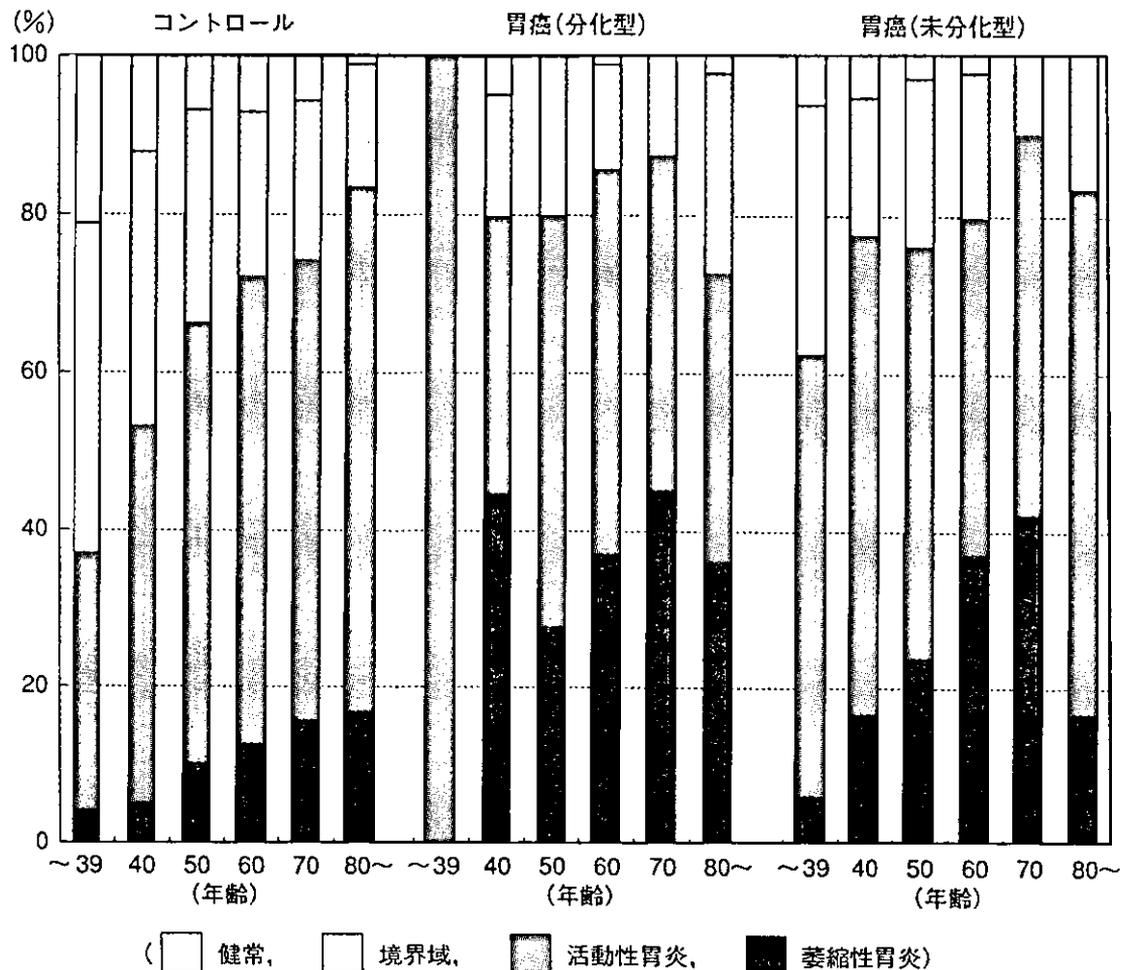


図8 胃癌の背景胃粘膜の状態
 ([sPGによる胃粘膜状態評価]を用いて)

が胃癌高危険群の指標となる傍証となっている。

1) 萎縮性胃炎の血清学的診断

sPGが胃の萎縮の指標になることから、萎縮性胃炎を胃癌の高危険群として胃癌スクリーニングに応用する方法がペプシノゲン法として行われている⁹⁾⁻¹³⁾。ペプシノゲン法では、sPGが一定の値(カットオフ値)より低い場合を陽性とする。Mikiら¹⁰⁾は基準値として、[PG I 70 ng/ml以下かつPG I/II比3以下]を設定し、それ以下を陽性とした。われわれは、陽性の中をさらに(1+)、(2+)、(3+)に細分し¹⁰⁾、「ペプシノゲン法における陽性度判定」として用いている。すなわち、[PG I 70 ng/ml以下かつPG I/II比3以下]を陽性(+)、萎縮性胃炎ありとし、以下[PG I 50 ng/ml以下かつPG I/II比3以下]を(2+)、[PG

I 30 ng/ml以下かつPG I/II比2以下]を(3+)の判定とする。sPGの低下が進むにつれ、陽性度、胃粘膜萎縮の程度も強くなっていく。なお、(1+)を陽性として、組織学的に中等度以上の萎縮性胃炎を診断する際の感度は70%、特異度は91%であった。

萎縮性胃炎を血清学的に診断する試みは、近年でも少なくない。Broutetら¹¹⁾は、カットオフ値の検討で、萎縮性胃炎に対してはPG I/II比5.6(感度65%、特異度77.9%)、*H. pylori*感染についてはPG I/II比4.7(感度77.1%、特異度87.4%)がよいと報告している。また、Sipponenら¹²⁾、Vaananenら¹³⁾のグループは、血中ガストリン-17(G-17)とPG Iの組み合わせを用い、とりわけ、蛋白質(protein-rich drink)負荷後のG-17と

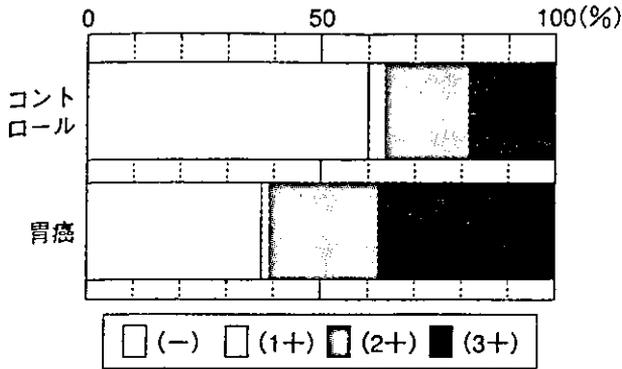


図9 コントロールおよび胃癌における「ペプシノゲン法陽性度判定」

PG I が前庭部および体部の萎縮指標となり、さらに *H. pylori* 抗体を加えて、体部と前庭部それぞれの萎縮のカテゴリーに分けるアルゴリズムを報告している。また、井上²³⁾は、sPG と血清 *H. pylori* 抗体の測定から、ペプシノゲン法陽性かつ *H. pylori* 抗体陰性が一番の胃癌の高危険群で、逆に、ペプシノゲン法陰性かつ *H. pylori* 感染のない場合を胃癌の低リスクとしている。

以上のように、血清学的な胃癌高危険群の判別の試みは諸種あるが^{4)-6), 22), 23)}、実際に施行されているのは、わが国でのペプシノゲン法⁹⁾⁻¹³⁾が主であり、以下、ペプシノゲン法に関して述べる。

2) ペプシノゲン法について

a) ペプシノゲン法陽性度判定と高危険群：胃癌 340 例と、コントロールとして症状等で内視鏡検査を受診した非胃癌例および健診にて胃癌がない 3,745 例(男/女 = 1,644/2,101, 平均年齢 60.4 歳)を用いて、それぞれの「ペプシノゲン法における陽性度判定」をみると(図9)、コントロールでは(-)が多く、60%以上であった。一方、胃癌では(3+)、(2+)が多くみられた。診断感度は分化型癌では 67.1%、未分化型癌では 51.9%、(2+)では分化型癌 65.4%、未分化型癌 51.9%であった。

次に、sPG を測定した 5,808 名の内視鏡検査の結果¹³⁾、PG I / II 比が低い人ほど胃癌の発見率が高く(図10)、実際にペプシノゲン法による胃癌高危険群の拾い上げが可能であることを示した。

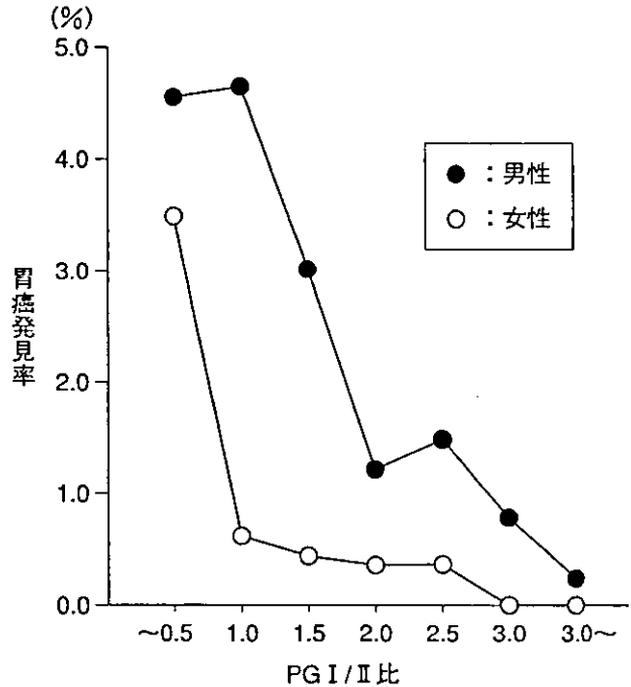


図10 PG I / II 比と胃癌の発見率(有病率)

(Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, et al : Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. Am J Gastroenterol 93 : 1090-1096, 1998 より改変)

b) ペプシノゲン法の対象・方法：ペプシノゲン法の対象は、一般に 40 歳以上の者であるが、血液検査であり、被曝もないため、より若年から応用も可能である¹⁴⁾。ただし、明らかな上部消化器症状のある者や食道・胃・十二指腸疾患で治療中の者、プロトンポンプ阻害剤服用中の者、胃切除後の者、腎不全の者等は、血液中のペプシノゲン値に影響を及ぼす病態と考えられるため、ペプシノゲン法は不適當である。なお、ペプシノゲン法でのスクリーニングの際には精度向上のために、X線検査との併用法が勧められる。事後措置として、ペプシノゲン法陽性者には、精密検査として内視鏡検査を勧め、以後も管理検診とし、定期的に精密検査を行うことが望ましい。

おわりに

sPG は、胃粘膜の *H. pylori* 感染、炎症、萎縮の指標となり、sPG の測定のアプリケーションと

して、胃粘膜の健康度評価、*H. pylori* 除菌判定、胃癌スクリーニングなどが可能である。

文献

- 1) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al : Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology : A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 83 : 204-209, 1982
- 2) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al : Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 22 : 133-141, 1987
- 3) Kiyohira K, Yoshihara M, Haruma K, et al : Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis ; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. *J Gastroenterol* 38 : 332-338, 2003
- 4) Broutet N, Plebani M, Sakarovitch C, et al : Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics. *Br J Cancer* 88 : 1239-1247, 2003
- 5) Sipponen P, Ranta P, Helske T, et al : Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis : an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol* 37 : 785-791, 2002
- 6) Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al : Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I : a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15 : 885-891, 2003
- 7) Furuta T, Kaneko E, Baba S, et al : Percentage changes in serum pepsinogens are useful as indices of eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 92 : 84-88, 1997
- 8) Hunter FM, Correa P, Fontham E, et al : Serum pepsinogens as markers of response to therapy for *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 38 : 2081-2086, 1993
- 9) Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, et al : Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 10 : 1086-1090, 1993
- 10) Miki K, Morita M, Sasajima M, et al : Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 98 : 735-739, 2003
- 11) Kodoi A, Yoshihara M, Sumii K, et al : Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol* 30 : 452-460, 1995
- 12) Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, et al : The usefulness of gastric mass screening using serum pepsinogen levels compared with photofluorography. *Hiroshima J Med Sci* 46 : 81-86, 1997
- 13) Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, et al : Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. *Am J Gastroenterol* 93 : 1090-1096, 1998
- 14) 吉原正治, 服部信昭 : ペプシノゲン法の具体的実施方法. *In* 三木一正(編) : ペプシノゲン法ハンドブック — 21世紀の胃がん検診のために, pp16-28, メジカルビュー社, 2001
- 15) Dixon MF, Genta RM, Yardley J, et al : Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 20 : 1161-1181, 1996
- 16) Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al : Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 345 : 1525-1528, 1995
- 17) Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al : Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 102 : 760-766, 1992
- 18) Knight T, Greaves S, Wilson A, et al : Variability in serum pepsinogen levels in an asymptomatic population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7 : 647-654, 1995
- 19) Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, et al : *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 91 : 959-962, 1996
- 20) Haruma K, Mihara M, Okamoto E, et al : Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus — evaluation of 24-h pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 13 : 155-162, 1999
- 21) Kamada T, Haruma K, Hata J, et al : The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 18 : 245-252, 2003
- 22) 井上和彦 : ペプシノゲン法と *Helicobacter pylori* 検査併用の可能性. *臨牀消化器内科* 17 : 1591-1598, 2002
- 23) Kuipers EJ : In through the out door : serology for atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15 : 885-891, 2003
- 24) 小土井淳則, 春間 賢, 吉原正治, 他 : ペプシノーゲン I, II 産生胃癌に関する臨床的研究. *日消誌* 90 : 2971-2978, 1993
- 25) Huang SC, Miki K, Sano J, et al : Pepsinogens I and II in gastric cancer : an immunohistochemical study using monoclonal antibodies. *Jpn J Cancer Res* 79 : 1139-1146, 1988
- 26) Kodama M, Koyama K, Tsuburaya Y, et al : Group I pepsinogen for early detection of gastric cancer recurrence after total gastrectomy. *World J Surg* 14 : 94-99, 1990
- 27) Correa P : Human gastric carcinogenesis : a multi step and multi factorial process. *Cancer Res* 52 : 6735-6740,

- 1992
- 28) 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
- 29) Fukao A, Hisamichi S, Ohsato N, et al : Correlation between the prevalence of gastritis and gastric cancer in Japan. Cancer Causes and Control 4 : 17-20, 1993
- 30) Kabuto M, Imai H, Tsugane S, et al : Correlation between atrophic gastritis prevalence and gastric cancer mortality among middle-aged men in 5 areas in Japan. J Epidemiol 3 : 35-39, 1993

経済評価からみたがん検診

Point

- ▶ 経済評価の結果は政策決定に応用される。
- ▶ がん検診の経済評価は有効性評価が前提となる。
- ▶ 経済評価は国際的に標準化された方法で行われるべきである
- ▶ 平均費用は費用効果を示す指標ではない。

1 経済評価の必要性と問題点

近年の医療費の増大に伴い、医療制度の見直しとともに、医療サービスにおいては効率化が求められるようになってきた。がん検診もその例外ではなく、有効性評価とともに経済評価が重要となってきている。がん検診は公共政策のひとつとして行われており、そのためには有効性が確立した上で、効率的な検診が選択されなくてはならない。保健政策全般からみれば、がん検診は重要な要因ではあるが、その一部分にすぎないことを認識した上で、他の政策との比較検討も必要となる。

医薬品の分野では、経済評価が広く応用されている。欧米では薬剤経済学の研究が進展しており、その結果を行政における政策決定に積極的に利用する動きがみられている¹⁾。ただし、その際の研究方法などの種々の条件をクリアした科学的な根拠に基づくことが前提となり、各国ではそのためのガイドラインも公表されている。わが国で行われた薬剤に関する経済評価研究も国際的なガイドラインに照らし合わせると、その条件を満たす研究が少ないことが報告されている²⁾。政策への判断は個人の主観ではなく、科学的根拠を示すことのできる信頼性の高い方法が求められる。がん検診においても経済評価の重要性が認識されつつあるが、そのためには標準的な方法を理解した上で、検討することが求められる。

代替案の費用(投入)と結果(産出)をともに検討しているか?

	NO		YES
	結果のみ検討	費用のみ検討	
複数の代替案と比較しているか?	NO	1A 部分的評価 結果の記述	1B 部分的評価 費用の記述
	YES	3A 部分的評価 効能、効果の評価	3B 費用分析
			2 部分的評価 費用-結果の記述
			4 完全な経済的評価 費用-最小化分析 費用-効果分析 費用-効用分析 費用-便益分析

図1 経済評価の条件

(Drummond MF et al : Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, 1987³⁾ より引用)

2) 経済評価の条件

経済評価の基本条件として、①複数の代替案と比較すること、②費用と効果の両者を検討することが求められている³⁾ (図1)。その両者の条件を満たしたものが、完全な経済評価といわれる以下の方法である。すなわち、①費用-最小化分析、②費用-効果分析、③費用-効用分析、④費用-便益分析である。ただし、費用-効用分析は費用-効果分析の中に組み入れられる場合もある。基本条件のどちらか一方のみが検討されたものは経済評価研究とはして不完全なものとなる。

経済評価研究はこれらのどの方法を分析に用いたかを明示するとともに、分析の立場、費用、効果、分析モデルなどの諸条件を備えている必要がある²⁻⁵⁾。なかでも、分析の立場は、目的ばかりでなく、費用や効果をどの範囲まで含めるかにも影響する。一般にはすべての健康結果と費用を評価できる社会の立場からの分析が理想とされるが、支払い者の立場や患者の立場などからの分析もある。費用は直接費用と間接費用に大別される。直接費用とは医療サービスそのものに要する費用であり、診療報酬のみならず、医療従事者や医療機器などの費用も含まれる。間接費用とは休業による労働損失や精神的負担などが含まれる。一方、効果とは何らかの医療サービスの介入により得られる健康への影響を自然単位で測定したものである。評価の時点をどこにとるか(時間範囲, time horizon)により健康結果の評価が異なってくる可能性がある。できる限り長期にわたることが望ましいとされ、最終的な健康結果による評価が最も適切となる。胃がん検診を例にとると、中間結果とは検診による発見胃がん数であり、最終結果は救命胃がん数(死亡数)となる。介入による健康結果の評価には、この他にもQOL(生活の質)を考慮したQALY(quality adjusted life years : 質調整生存年)による効用、金銭による便益が用いられる。

経済評価には研究の質を確保するさまざまな条件があり、その詳細には議論がある。1996年に公表されたBMJチェックリスト³⁾やWashington Panel³⁾では経済評価研究のガイドラインとして基礎的要件が詳述されている。

3) がん検診の経済評価

a) 経済評価の手順

最初に経済評価をなぜ行うか、その目的を明らかにした上で分析の立場を決定する。ここでいう分析の立場は、経済評価を行うための効果と費用に範囲を明確にするために必須のものである。分析方法を決定し、モデルを作成した上で、それに必要なデータを収集する。しかし、実際に経済評価を行うためには、さまざまなデータが必要となり、そのすべてが揃っているわけではない。基本的には、できるだけ市民の代表性となりうるデータを用いるのが原則である。公的な統計や多施設の結果などが利用できない場合は、特定の施設のデータや専門家の意見などを参考にすが、最初から選択すべきものではない。こうしたデータを収集した上で、費用と健康結果を明確にし、各手法に基づき評価を行う。

b) 胃がん検診の経済評価：実例

胃がん検診の経済評価の例を以下に示す。胃がん検診の経済評価として、①外来群(スクリーニングをまったく行わない場合)、②ペプシノゲン単独法(PG)、③間接X線法(XP)の3方法を検討した。

分析は支払い者の立場による費用-効果分析を行った。費用は直接費用に限定し、スクリーニング費用および診療報酬による診断・治療費用を用いた。効果の判定には胃がんの5年生存率を用い、救命例は平均余命を全うすると仮定した。ベースラインの分析に用いたデータ出典の詳細は紙面の都合により割愛したが、一般集団における標準的データを用いるのが原則である。しかし、PG法は間接X線法と同質のデータが得られないものもあり、この場合は一医療施設のデータを用いたり、また提示されたデータの再計算や外挿による推計を行った。5年生存率は、PG法、間接X線法の両者の発見がん切除例のステージに外挿し算出した推計値である。感度・特異度の算出についても議論があるが、一般集団を対象とした逐年検診を想定し、がん登録ベースにより算出されたものを用いた。これらのデータをもとに、60～69歳男性10万人を対象とした判断樹モデルを作成した。判断樹モデルに基づき、全体の概況を図2に示した。

65～69歳男性10万人が3方法を受診した場合の費用および効果を表1に示した。胃がん救命数はPG法が間接X線法よりも高い。次に、2方法について既存の外来群との増分分析を行った結果を表2に示した。すなわち、ある検診を行った場合とまったく検診を行わない場合を比べ、どのくらい救命可能であるかを、さらにその費用効果比をみたものである。ベースラインの分析では、PG法に比し、従来法の間接X線が最も費用効果的であった。

4) 経済評価の対応

経済評価は本来限られた資源を有効に活かすための研究方法である。医療に費やされる資源も有限であり、そのためには効率性が求められるのは当然である。

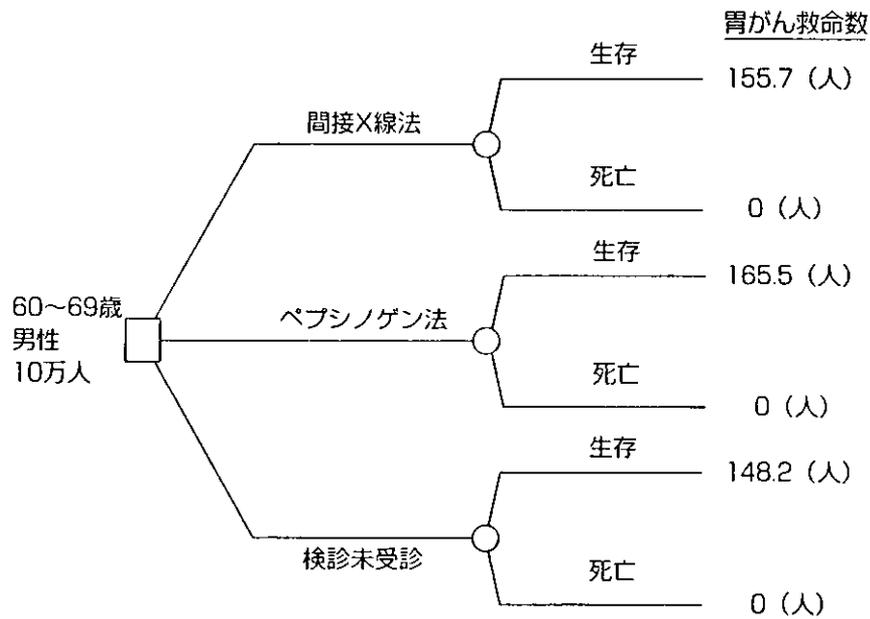


図2 胃がん検診の判断樹モデル

表1 胃がん検診の費用と効果

	外来	PG法	XP法
救命数	148.2	165.5	157.7
QALY	1,542.4	1,723.2	1,641.3
スクリーニング費用(万円)	0.0	6,441.9	5,133.8
精検費用(万円)	1,028.0	10,294.1	2,269.6
事故費用(万円)	3.6	7.6	18.4
初期治療(万円)	60,807.4	60,485.6	61,000.7
死亡費用(万円)	22,931.0	21,320.0	22,050.1
総費用(万円)	84,770.1	98,549.2	90,472.6

表2 胃がん検診の費用効果分析

スクリーニング	救命QALY	C/E(万円/QALY)
PG法	180.8	76.2
XP法	98.9	57.7

経済評価は本来有効性が評価され、分析に必要なとされるデータが揃ったところで行われることが理想ではあるが、現実的には困難な場合が多い。特にがん検診においては、経済評価を行うための十分なデータが揃っていないという問題がある。しかし、既存データを有効に活用しながら、シミュレーションモデルを作成し、それに基づいて検討を進めることは可能である。しかし、より質の高い経済評価研究を行うためには、疫学データの集積が必要となる。

経済評価は、精度管理をはじめとする検診の効率化に応用することができる。感度分析とは本来結果の頑健性を検討する方法だが、この方法を用いて各地域の検診の問題点と効率性との関連を明らかにすることもできる。たとえば、3で行った胃がんの経済評価では、間接X線法がPG法より優れていたが、間接X線検査では撮影条件や読影医によって精度が異なることが知られている。平成12年度の地域保健・老人保健事業報告において、都道府県の要

精検率は最小岡山県の6.3%から、最大鳥取県の21.1%と地域差がみられる。感度分析を用いて、間接X線検査の精度を変化させてみると、平均的ながん発見率を維持できない場合には、要精検率を一定値以下に抑えなくては、PG法より費用効果が劣ることが判明した。すなわち現状において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、検診の効率化の上から、間接X線の精度改善を検討するか、新たな方法としてPG法の導入も考慮すべきということになる。こうした結果は、精度管理を推進する上で、目標値の設定することが可能になる。また、対象や方法の選定にも応用できる。

がん検診に限らず、経済評価は政策決定の重要な要因となりうるものだが、そのためには標準的な方法で検討され、比較されなくてはならない。経済評価では国際的な基準を満たさない方法、たとえば平均的な発見費用などの指標から、経済性を問うことができないことに留意する必要がある。また、「がん検診として優先的に行うべきものは何か」といった課題も、同様の方法によって検討された費用効果比を並べて検討するリーグ表を作成し、検討することも可能である。今後、がん検診においても、経済評価の幅広い応用性を考慮し、疫学データに基づいた質の高い経済評価が期待される。

【参考資料】

- 1) 池田俊也, 池上直己: わが国における薬剤経済学研究の現状と展望. 医療と社会 8(1): 1-9, 1998
- 2) 濱島ちさと, 池田俊也, 吉田勝美: 薬剤経済学の政策決定への利用とその問題点. 医療と社会 8(1): 11-24, 1998
- 3) 久繁哲徳, 西村周三(監訳): 臨床経済学—医療・保健の経済評価とその方法(Drummond MF et al: Methods for the Economic Evaluation, 1987), 篠原出版, 東京, 1990
- 4) Drummond MF, Jefferson TO: Guidelines for authors and peer reviewers of economic submission to Br Med J. BMJ 313: 275-283, 1996
- 5) 池上直己, 池田俊也, 土屋有紀(監訳): 医療の経済評価(Gold MR et al: Cost-effectiveness in Health and Medicine, 1996), 医学書院, 東京, 1999

3

ヘリコバクター検査

Point

- ▶ ヘリコバクターピロリは胃十二指腸潰瘍のみならず、胃がんの発生にも強く関連している。
- ▶ ヘリコバクターピロリの検査法には、内視鏡検査を必要とする鏡検法・迅速ウレアーゼテスト・培養法、内視鏡検査を必要としない血清抗体・尿中抗体・便中抗原・尿素呼気テストがあるが、検診には血清抗体が適している。
- ▶ ヘリコバクターピロリ感染率は現在のところ50%以上であり、単独で胃がん検診に用いることは現実的ではなく、有効性も証明されていない。
- ▶ 胃がんの有無を直接検査する方法ではないが、ペプシノゲン法との併用により胃の健康度評価が可能であり、胃疾患の低危険群を設定できる。

① 検診の概要・方法

ヘリコバクターピロリ(Hp)は胃内に棲息し、胃潰瘍・十二指腸潰瘍のみならず、胃がんや胃マルトリンバ腫の発生と強く関連している細菌であるが、その感染成立の大部分は幼小児期である。Hp感染と胃がん発生のかかわりについて Correaの仮説を図1に示す。胃粘膜がHpに感染すると、まず炎症が発生し、それにHpがさらに影響を及ぼしたり、食事などの種々の環境要因が加わり、胃粘膜萎縮(胃の老化)が出現、進行する。炎症が強く胃粘膜萎縮が軽い段階で胃がんが発生することもあるが、胃粘膜萎縮が進行した状態は胃がんの発生母地と考えられている。逆に、Hp未感染者は、胃粘膜に炎症や萎縮が発生することは少なく、胃がんが発生することもきわめてまれである。

Hpの検査法には、内視鏡検査を必要とする鏡検法・迅速ウレアーゼテスト・培養法、内視鏡検査を必要としない血清抗体・尿中抗体・便中抗原・尿素呼気テストがある。精度は尿素呼気テストや便中抗原が優れているが、検診に応用するには、安価で簡便で一度に多数の検体処理をする必要があり、血清抗体や尿中抗体が適している。血清抗体はペプシノゲン(PG)法と同時に採血でき、また、感染の既往も含めて判断可能であり、検診に最も適した方

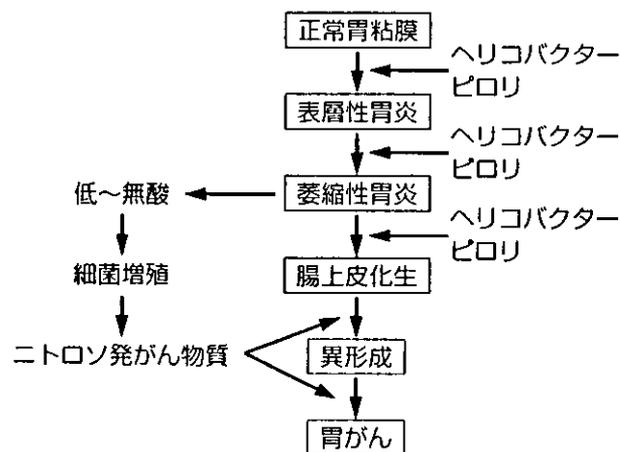


図1 Correaによる胃がん発生の仮説

(Correa P : Cancer Res 48 : 3554-3560, 1988 より引用改変)

法と考えられる。将来、大腸がん検診と同じ検体で検査できるようになれば便中抗原も有用となるであろう。

血清 Hp 抗体には多数の検査法があり、その精度はおおむね良好である。しかし、感度が高いものは特異度が低く、特異度の高いものは感度が低い傾向がある。抗体の精度を把握し、目的に適した抗体を用いる必要がある。

わが国における Hp 感染率は現在のところ 50% 以上であり、一次スクリーニング陽性者に精密検査を行う従来の検診スタイルに Hp 検査を単独で導入することは、要精検率が高くなりすぎ現実的ではない。しかし、若年者においてはすでに Hp 感染率は低くなっており、将来的には Hp 単独検診が成り立つかもしれない。また、Hp 感染のない健康的な胃粘膜に胃がんが発生することは非常にまれであり、既往も含めて Hp 感染のないことを確認できれば内視鏡検査などの画像診断の間隔をあけること、極論すれば胃がん検診の対象から除外することも可能ではないかと考えられる。

Hp 検査にしても PG 法にしても胃がんそのものを直接診断する方法ではない。胃がんの高危険群を明らかにしたり、胃の健康度を評価する方法である。胃がんの危険度に応じて内視鏡検査による精度のよい画像診断を行う必要がある。

2) がんの発見率, 評価

人間ドック受診者 3,851 人に対して上部消化管内視鏡検査と血清 Hp 抗体, PG 法を同時に行った成績を示す。Hp 抗体と PG 法の血液検査結果により, Hp 抗体(-)PG 法(-)を A 群, Hp 抗体(+)PG 法(-)を B 群, PG 法(+)を C 群とし, 内視鏡所見と比較検討した。同日内視鏡検査で発見された胃がんは 27 例あったが, C 群が 23 例, B 群が 3 例, Hp 判定保留群が 1 例であり, A 群では 1 例もなかった。各群での胃がん発見率は A 群: 0%, B 群: 0.17%, C 群: 2.38%であった(表 1)。胃腺腫は 5 例認めたがすべて C 群であった。また, 過形成性

表1 血清ヘリコバクターピロリ(Hp)抗体とペプシノゲン(PG)法によるグループ分類別の胃癌発見率(同日内視鏡検査との比較)

		血清 Hp 抗体	
		(-)	(+)
PG 法	(-)	A 群 : 0% (0/823)	B 群 : 0.17% (3/1,755)
	(+)	C 群 : 2.38%** (23/967)	

血清 Hp 抗体判定保留 : 0.33% (1/306)

** : $p < 0.01$ (vs A 群, B 群) (χ^2 検定)

ポリープは C 群で最も高率であり, A 群では非常に低率であった。胃・十二指腸潰瘍(癒痕も含む)は B 群で最も頻度が高く, 次いで C 群であった。A 群においては胃・十二指腸潰瘍もほとんどみられなかった。以上の結果から, PG 法に血清 Hp 抗体を組み合わせることにより, 胃癌の高危険群のみならず, 胃疾患の低危険群を明らかにすること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, Hp 感染が幼小児期に成立することを考えれば, 将来にわたって胃癌発生の危険性は非常に低いと推測される。

胃癌発生に Hp, 胃粘膜萎縮が強く関連していることは明らかにされてきており, 胃癌検診においても応用すべきであろう。また, 将来的には胃癌発生予防対策を講じることができるようになる可能性がある。

③ 他の検査法との比較

まず, Hp 検査, PG 法は背景胃粘膜の状態を把握する方法であり, 胃癌の直接診断法ではないことを明記しておく必要がある。

a) 血清 Hp 抗体検査の特徴

血清 Hp 抗体検査は次のような特徴がある。

- ① 前処置は不要で放射線被曝がない。
- ② 特別な施設や技術は必要なく, 一般健康診断の際の採血で検査可能であり, PG 法とも同時に検査できる。
- ③ 一度に多数の検体処理が可能である。
- ④ 測定費用が比較的安価である。
- ⑤ 結果判定が担当者の技量に左右されない。
- ⑥ PG 法で胃癌高危険群を設定し, 継続管理精検で胃癌の発見が期待できることに加え, 胃疾患の低危険群を設定でき, 胃癌検診対象の集約に役立つことが期待される。

b) 血清 Hp 抗体以外の内視鏡を必要としない Hp 検査法の特徴

血清 Hp 抗体以外の内視鏡を必要としない Hp 検査法には次のような特徴がある。

【尿中抗体】

- ① 随時尿で検査可能であり、即時性がある。
- ② 採血も不要であり、小児などを対象とした疫学調査に適している。
- ③ 比較的安価である。

【便中抗原】

- ① Hp 感染診断の精度が高く、Hp 除菌判定にも用いることができる。
- ② 大腸がん検診と同じ検体で検査できるように研究開発中である。
- ③ 検査費用はやや高い。

【尿素呼気テスト】

- ① Hp 感染診断の精度が高く、ゴールドスタンダードと考えられている。
- ② 検査時間は 20 分であるが、一度に多数例の検査は困難である。
- ③ 検査費用は高い。

4 試薬・診断機器・費用についての情報

血清 Hp 抗体測定キットは多数発売されている。HEL-p, HM CAP, IgG GAP, Helico G2, Quick vue などがあるが、その検査費用は 1 検体 700 円くらいである。尿中抗体の費用も 1 検体あたり 700 円くらいである。便中抗原測定キット(helicobacter pylori stool antigen : HpSA)の費用は 1 検体あたり約 1,600 円であり、尿素呼気テストの費用は約 4,700 円である。

【参考資料】

- 1) 三木一正(編)：ペプシノゲン法，医学書院，東京，1998
- 2) 厚生労働省血清ペプシノゲン値による胃がんスクリーニングに関する研究班(編)：ペプシノゲン法ハンドブック—21 世紀の胃がん検診のために，メジカルビュー社，東京，2001
- 3) 三木一正，渡谷大助(編)：これからの胃がんスクリーニング，メジカルビュー社，東京，2001
- 4) ペプシノゲン—基礎，臨床応用，疫学，臨牀内科 17(11)，日本メディカルセンター，東京，2002
- 5) 厚生労働省研究班提供ペプシノゲンホームページ (<http://www.pepsinogen.org/>)

Seroconversion and Seroreversion of *Helicobacter pylori* Antibodies Over a 9-Year Period and Related Factors in Japanese Adults

Shogo Kikuchi,* Atsushi Ohgihara,† Ayako Hasegawa,‡ Kazumasa Miki,§ Eizo Kaneko|| and Hiroshi Mizukoshi#

*Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi; †Tokyo University of Science, Yamaguchi Onoda; ‡Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo; §1st Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo; ||1st Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu; #Tokyo Orimono Health Insurance Society Clinic, Tokyo, Japan

ABSTRACT

Background. There are still insufficient data on the frequency of seroconversion and seroreversion of *Helicobacter pylori* antibodies. The frequency of serochange and related factors were investigated in this study over 9 years.

Subjects and methods. Using sera from 3104 workers who underwent health checks in 1989 and again in 1998, *H. pylori* antibodies were measured. Those with intermediate serology were excluded from the study. Information on past history was collected using a questionnaire.

Results. Of the 912 seronegative and 1286 seropositive subjects in 1989, seroconversion was observed in 57 and seroreversion in 91 subjects. Seroconversion and seroreversion rates over the 9-year period were 6.3% and 7.1%, respectively, giving rates per 1000 person-years (with 95% confidence interval) of 7.0 (5.2–8.7) and 7.9 (6.3–9.4), respectively. Subjects that reported abdominal symptoms or gastric fiberoscope

use showed significantly higher seroconversion rates than controls (8.7 vs. 4.5 and 9.2 vs. 1.6, respectively), which remained significant after adjustment for age and gender. Those with a history of duodenal ulcers, a smoking habit or a drinking habit showed significantly lower seroreversion rates than controls (3.5 vs. 8.9, 5.4 vs. 9.2 and 5.9 vs. 13.3, respectively). After adjustment, the association between seroreversion and smoking habit disappeared, while the associations with history of duodenal ulcers and drinking habit remained.

Conclusions. Those with a history of nonspecific abdominal symptoms and those with a history of gastric fiberoscope use showed higher seroconversion rates. Alcohol consumption and duodenal ulcers may inhibit the autoeradication of *H. pylori*, possibly through increased acid secretion.

Keywords. seroconversion, seroreversion, drinking habit, history of duodenal ulcer.

It is thought that infection with *Helicobacter pylori* usually continues throughout life [1]. Recent studies have shown that both seroconversion (i.e. a negative to positive change) and seroreversion (i.e. a positive to negative change) can occur in childhood and in adulthood [2,3]. However, to date few studies have investigated the factors associated with seroconversion or seroreversion.

In Japan, the prevalence of *H. pylori* is known to increase with age [4,5]. There are at least two

explanations for this positive relationship. First, new *H. pylori* infections increase its prevalence with increasing age as *H. pylori* infections are thought to continue for a lifetime [1]. Secondly, sanitary conditions during childhood are strongly related to the prevalence of infection, and the improvement of sanitary conditions in Japan over the last 50 years has affected the prevalence of *H. pylori* [7,8]. In discussions of this issue, it is essential that seroconversion and seroreversion frequencies are known, for which there are still insufficient data in Japan.

This study was conducted to evaluate the seroconversion and seroreversion rates in Japanese adults and to investigate the factors that may be related to instances of serochange.

Reprint requests to: Shogo Kikuchi, Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, 21 Karimata, Yazako, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi 480-1195, Japan; E-mail: kikuchis@aichi-med-u.ac.jp