

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

胃がんスクリーニングの
ハイリスクストラテジーに関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 三 木 一 正

平成18（2006）年4月

目次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	
胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究	2
三木 一正	
III. 分担研究報告書	
1. 職域集団における胃がんのハイリスクストラテジーの評価	10
一瀬 雅夫	
2. 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する疫学研究	13
渡邊 能行	
3. 東京都葛飾区における地域住民への2段階ペプシノゲン法による 胃がん検診の死亡減少効果に関する研究	16
伊藤 史子、渡邊 能行	
4. 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究	19
吉原 正治	
5. ペプシノゲン法の適正な検診間隔に関する検討	22
濱島 ちさと、由良 明彦	
IV. 研究成果報告（平成17年度）	
1. 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	26
藤城 光弘、三木 一正	
2. 血清ペプシノゲンと消化管運動に関する研究	28
瓜田 純久、三木 一正	
3. 石川県羽咋市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有効性に関する研究	30
鵜浦 雅志	
4. 胃がん発生の背景胃粘膜に関する研究（血清ペプシノゲン法と ヘリコバクターピロリ抗体価による血液検査分類の時代的変遷）	32
井上 和彦	
5. ヘリコバクターピロリ感染およびペプシノゲン値よりみた 内視鏡検診の適正な受診間隔に関する研究	35
藤田 安幸	
6. 血清ペプシノゲンと抗ヘリコバクターピロリ抗体による 胃がんの高危険群の設定	37
渡部 宏嗣	

V. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
VI. 研究成果の刊行物・別刷	45

I. 研究組織

主任研究者（班長）

三 木 一 正

所属施設名

東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）
消化器内科

分担研究者（班員）

一 瀬 雅 夫
渡 邊 能 行

和歌山県立医科大学第二内科
京都府立医科大学大学院医学研究科
地域保健医療疫学

吉 原 正 治
濱 島 ちさと

広島大学保健管理センター
国立がんセンターがん予防・検診研究センターがん予防・
検診研究センター情報研究部診療支援情報室

研究協力者

伊 藤 史 子

東京都目黒区保健所

瓜 田 純 久

東邦大学医学部総合診療・急病科学講座

藤 城 光 弘

東京大学医学部消化器内科

井 上 和 彦

松江赤十字病院第三内科

鶴 浦 雅 志

公立羽咋病院

藤 田 安 幸

越谷市医師会

渡 部 宏 嗣

東京大学医学部附属病院臨床試験部

渋谷 大 助

宮城県対がん協会がん検診センター

乾 純 和

高崎市医師会

牧 元 弘 之

高崎市医師会

吉 川 守 也

高崎市医師会

石 井 千恵子

財団法人高崎・地域医療センター

小坂橋 毅

前橋市医師会

今 井 貴 子

財団法人群馬県健康づくり財団

茂 木 文 孝

群馬県がん登録室

降 旗 俊 明

財団法人東京都予防医学協会

矢 作 直 久

虎の門病院内視鏡部

由 良 明 彦

東京都逓信病院健康管理センター

守 田 万寿夫

富山県厚生部健康課

佐 川 元 保

金沢医科大学呼吸器外科

菊 地 正 悟

愛知医科大学医学部公衆衛生学

多 田 正 大

多田消化器クリニック

行 方 令

ワシントン大学（シアトル）公衆衛生学

A. M. Y. Nomura

ハワイ大学（ホノルル）ハワイがん研究センター

笹 島 雅 彦

東邦大学医学部消化器内科

II. 總括研究報告書

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)
総括研究報告書

胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究
主任研究者 三木一正 東邦大学医学部医学科内科学講座 教授

研究要旨 ペプシノゲン (PG) 法に加えて、*H. pylori* (Hp) に対する IgG 抗体、CagA 抗体等を用いた胃がんのハイリスク集団の最適なスクリーニング方法を明らかにし、最終的には胃 X 線検査や胃内視鏡検査と組み合わせた経済的かつ胃がん死亡減少をもたらすマネジメント方法を提案することを目的とした研究を行い、以下の成果を得た。1) Hp 感染による慢性萎縮性胃炎の進展を血清抗 Hp IgG 抗体と PG の二つのマーカーで評価した二つのコホートを対象に 10 年間の追跡研究を行い、両コホート共に、Hp 非感染者では胃がんの発生を認めず、胃がんの年間発生率、ハザード比に Hp 関連胃炎の進展と共に段階的に有意な増加を認めた。2) 直接胃 X 線検査と PG 法を同時に行った人間ドック受診集団を地域がん登録と記録照合し、1 年間追跡し、PG 法の胃がん診断に対する精度は直接胃 X 線検査と同等の位置づけが可能であった。3) PG 法受診者群と非受診者群を受診日より 4 年間追跡し、PG 法受診群の非受診群に対するハザード比は胃がん死亡のリスクが減少していた。4) PG 法胃がん死亡率減少効果を症例対照研究で評価し、PG 受診による胃がん死亡を有意に減少させていた。さらに、PG 法、X 線法の受診歴の明らかな症例で、PG 法、X 線法の胃がん死亡減少効果を、ロジスティック回帰分析し、胃がん死亡の減少傾向を認めた。5) 初回 PG 法陰性者の陽性化までの期間を 10 年間追跡し、検査間隔を 4 年以上に延長することで、効率的なハイリスク集約を行うことが可能と考えられた。

分担研究者

一瀬 雅夫 和歌山県立医科大学第二内
科教授
渡邊 能行 京都府立医科大学大学院医
学研究科地域保健医療疫学
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 国立がんセンターがん予
防・検診研究センター情報
研究部診療支援情報室
室長

A. 研究目的

疫学的に死亡率減少効果が明らかにされたわが国の間接胃 X 線検査による胃がん検診が全国で実施されてきたが、21 世紀に入ってもなお胃がんはわが国のがん死亡の中で第 2 位を占めている。21 世紀におけるわが国の国民健康づくり運動である健康日本 21

においても、胃がんを含む各がん検診の受診者の 5 割以上の増加が目標としてあげられた。しかし、国の平成 16 年度の予算編成においては地方交付税の大幅な削減がなされ、市町村が実施主体である胃がん検診の更なる受診者の増加が本当に期待できるのか危惧される。地域における疾病対策の基本は、地域住民全体の疾病への罹患や死亡のリスクを減少させるポピュレーションストラテジーと、元々疾病への罹患や死亡のリスクの高いハイリスク集団への介入を行うハイリスクストラテジーの 2 つの方法があることは論を待たない。実際、毎年胃がん検診を受診するリスクの低い固定集団からは胃がんは発見されず、全く胃がん検診を受診したことの無い未受診者から進行胃がんが診断されることは日常診療上まれではない。

本研究では慢性萎縮性胃炎に対する血清学的生検である PG 法に加えて、Hp に対する

IgG抗体や最近未分化胃がんと関連が示唆されているCagA抗体等を用いた胃がんのハイリスク集団の最適なスクリーニング方法を明らかにする。最終的には胃X線検査や胃内視鏡検査と組み合わせた経済的かつ胃がん死亡減少をもたらすマネジメント方法を提案し、胃がんスクリーニングの新たな戦略を確立することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 某職域での胃集団検診受診健常人男性4,655人(年齢40-59歳)、某地域の健常人(60歳以上)の630名を対象とした二つのコホートを設定し、10年間に亘る追跡調査を行う事により、胃がん発生についてHp感染および慢性萎縮性胃炎との関連で検討を行った。Hp感染の有無については血清抗Hp IgG抗体を測定する事で判定すると共に、Hp感染の結果生じる慢性萎縮性胃炎の存在および進展度については血清PGI、II値を測定する事で判定した。

(2) 研究の対象集団は2000年4月1日から2000年12月31日の間に大阪市内の一人間ドック施設において直接胃X線検査とPG法の併用による胃がんスクリーニングを受診した男性5,923人、女性3,420人、合計9,343人の大阪府民(胃切除術既往者とBUN>20.1mg/dlかつ/または血清クレアチニン値>1.31mg/dlの腎機能障害者は除外)である。これらの対象者を受診日から2001年12月31日までの1年間に亘って大阪府地域がん登録との記録照合を行うことにより胃がんの診断状況の追跡を行った。そして、直接胃X線検査とPG法のそれぞれの胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適中度を求めた。

(3) 葛飾区に在住し、平成12年度、平成12年1月1日から12月31日の間に40,45,50,55歳になる区民全員に基本健診と胃がん検診同時実施の勧奨通知を行い、PG法胃がん検診を受診した4,490人(受診群)と、検診を受けなかった残りの全ての区民17,488人(非受診群)とし、対照群の把握法は住民基本台帳から人数の把握を行っ

た。異動状況(死亡・転出)の追跡は検診から4年後に住民票の請求を行い、異動の有無とその理由及び異動月日を把握した。死亡者は死亡小票を閲覧し、死因を把握した。非受診群については統計ソフトを作成し、住民基本台帳上で電算的に求めた。追跡期間は平成12年度(平成12年5月9日)から平成16年度(平成17年1月23日)の間の4年間、解析方法は受診群及び対照群について性別・年齢階級で補正したCoxの比例ハザードモデルを用いSPSS統計ソフトを利用し解析を行った。

(4) PG法による胃がん検診を実施している自治体において、PG法受診による胃がん死亡の減少効果について、症例対照研究の手法で評価を行なった。PG法が行われた地方自治体を対象地域とし、死亡小票、腫瘍登録資料、自治体担当課の保管する個人情報を含まない資料等により把握できた胃がん症例は、46名(m/f=28/18)であった。そのうち診断日がPG法施行前の5名(m/f=3/2)を除いた41名(m/f=25/16,年齢45-92歳,平均年齢70.3歳)を症例とした。対照は症例1名に対して3名ずつ、性は同一、年齢は±3歳で選定した。(1)PG法受診状況が判明した41症例,生存対照者123人について、1:3matched-pairによるMantel-Hentzel推定Odds比を求めた。(2)PG法およびX線検査による胃がん検診(X線法)についても受診状況が判明し、1:3matchの揃った症例16例(m/f=6/10,年齢45-81歳,平均年齢68.2歳),対照48例について、Mantel-Hentzel推定Odds比及びロジスティック回帰分析によるOdds比求めた。

(5) 東京通信病院健康管理センター1992年~2001年度の受診者9,756人のうちPG法陰性者882人を対象Kaplan-Meier法により分析を行い、PG法再検査までの間隔を検討した。

(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

会等や分担研究者の所属施設における倫理審査委員会において審査を受ける。

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。

4) 自治体職員が自治体内部で研究を行う場合は、その個人情報保護条令に従い、外部へは個人情報を提供せず、班員は個人情報の付与されない資料を用いてサポートする。

C. 研究結果

(1) 対象とした両コホートを追跡する事で以下の結果を得た。両コホート共に、Hp非感染者では胃がんの発生を認めず、胃がんの年間発生率、Hazard Ratio(HR)共にHp関連胃炎の進展と共に段階的に有意な増加を見た。PG陽性群では60歳以上の集団での年間胃がん発生率は、40-59歳の集団での約2倍の値を示した。一方、PG陰性群からの胃がん発生率は年齢による差異は認められなかった。同群からの発生胃がんは40-59歳の集団では全発生胃がんの42%(25/59)、60歳以上の集団では26%(4/15)を占め、約1/3前後が未分化がんであった。同群での未分化がんのリスク、年間発生率はPGII値の上昇と共に有意な増加を認めた。

(2) 対象者9,343人の年齢は、男性では15~84歳、女性では22~84歳に分布しており、中央値は男女とも49歳であった。上部内視鏡検査による精密検査を受診した者から10人の胃がん症例(進行がん1例、早期がん9例)が診断された。大阪府の地域がん登録では2001年のがん症例の登録は

2004年秋に確定したので、2005年1月に大阪府立成人病センターの許可を得て対象者について大阪府がん登録との記録照合を行った。その結果、上記10人の胃がん症例に加えて新たに6人の胃がん症例が把握できた。対象者における胃がん有病率は0.17%(=16/9343)であった。直接胃X線検査の胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適度はそれぞれ62.5%、93.9%、1.7%であった。PG法はそれぞれ68.8%、85.7%、0.8%であった。

(3) 平成12年度に実施した2段階PG法による胃がん検診でのがん発見は早期胃がん6人、進行がん1人の計7人で、4年間の追跡率は受診群93.5%、非受診群90.0%である。受診群では転出者は290人、死亡は全死亡13人中胃がん死亡は追跡4年目に1人のみであった。総観察人年は17,312人・年である。非受診群では、転出者は1,749人で、住民基本台帳と死亡小票から21人の胃がんを把握した。総観察人年は65,500人・年である。PG法胃がん検診提供時から12ヶ月以内の胃がん死亡者5人を除外した10人でのPG法受診ありのHR比(95%信頼区間)は0.587(0.074-4.628)総観察人年数は82,804人・年であった。

(4) PG法受診による胃がん死亡減少効果は、診断日前1年未満の受診のオッズ比(Mantel-Hentzel推定オッズ比)[95%信頼区間]は0.238[0.061-0.929]、2年未満0.375[0.156-0.905]であり、有意に胃がん死亡を減少させていた。PG法およびX線検査による胃がん検診の効果は、胃がん診断の前2年間のPG法、X線法の受診歴の明らかな症例16例について、PG法、X線法の胃がん死亡減少効果をみた。PG法1年未満で0.375[0.064-2.184]、2年未満0.556[0.136-2.278]で、X線法1年未満で0.3750[0.055-2.564]、2年未満0.543[0.106-2.791]で、いずれも1より小さく、減少傾向を示した。さらに、ロジスティック回帰分析でみると、PG法では診断日前1年未満のオッズ比0.000037及び2年未満の受診のオッズ比0.124はともに有意ではないが、1より小

さく、胃がん死亡の減少傾向を認めた。一方、X線法では1年未満の受診のみオッズ比0.665と胃がん死亡の減少傾向を認めるも、2年未満で1.591であった。

(5) PG法検査間隔の検討は、PG法陰性者882人を対象Kaplan-Meier法により分析を行った。対象となった40-49歳(n=598)、50-59歳(n=272)にいずれにおいても、PG法再検査までの間隔を4年以上延長することができることが示唆された。

(6) PG法陽性者は隔年、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“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、都内某診療所で、1991年度～2004年度の14年間、延べ89,833人に対して実施し、116人に胃がんが発見され92人が早期胃がんであり、特に45人に内視鏡治療を施行でき、本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であると考えられた。

(7) 血清PG値と胃排出速度との関連を検討した。内視鏡的萎縮境界が同程度でも、PG IおよびPG II値が低値の場合、胃排出遅延例が多く、PG値から消化管運動を推定できる可能性が示唆された。

(8) 石川県羽咋市においてPG法と間接X線検査を併用した異時2段階法による胃がん検診の有効性について検討し、検診受診者は1,868人と例年に比し約40%増加し、4例の早期例を含む6例の胃がんが発見され、その発見率は0.32%と高率であった。全体の要精検率は39.9%で、胃内視鏡による精検受診率は78.4%であった。また、検診に要した費用は前年の約1/2であり、PG値による胃がんリスク分類に基づく検診の実施は、検診受診率の向上、精密検査の効率化、検診経費の節減、安全性の向上に寄与する可能性が示唆された。

(9) 2,652名の外来患者および越谷市胃がん個別検診受診者を対象に、費用効果に優れた胃がん内視鏡検診法の構築を目的として、Hp感染の検索ならびにPG値を活用して胃がん発症危険群の篩い分けを行い、検診の適正な受診間隔について検討した。

胃がんは52例2.0%に発見された。内視鏡の受診間隔に関しては、低危険群は5年、中危険群は2～3年、高危険群は毎年検診が適当と考えられた。

(10) PG法とHp抗体価測定を行った1996年度人間ドック受診者1,218例と2003年度受診者455例を対象とし、Hp抗体(-)PG法(-)をA群、Hp抗体(+)/PG法(-)をB群、PG法(+)/PG法(-)をC群と分類し、1996年度と2003年度の各群の占める割合を比較検討し、2003年度は1996年度に比べA群が有意に高く、7年間の期間で、特に50歳未満で‘健康的な胃粘膜’と考えられるA群が多くなっており、今後、PG法とHp抗体価を用いた胃の健康度評価は、胃がん検診の対象集約にさらに役立つと考えられた。

(11) PG法とHp抗体の組み合わせによる層別と胃がん発生率との関連を検討し、1回以上内視鏡検査を受けた6,983人で、胃がんの発生率を算定した。平均観察期間は4.7年、平均内視鏡検査回数は5.1回で43人に胃がんを発見し、年率発がん率は、A群0.04%、B群0.06%、C群0.35%、D群0.60%と算定され、血清PG値とHp抗体価による層別化により、胃がん発生の危険度を予測することが可能であった。

D. 考察

(1) 本邦の胃がん発生のメインルートである萎縮性胃炎を母体とする発がんについては、年齢と共に発がんリスクが増加すると考えられた。PG陰性群からの発がんについても、ある程度の囲い込みが可能である事が示唆された。

(2) 9,343人という大規模集団における追跡法によるPG法による胃がんスクリーニングの妥当性についての研究である。PG法と直接胃X線検査の胃がんスクリーニングの妥当性はほぼ同等の結果であったとすることができる。

(3) 受診群における胃がん死亡例はPG法陰性で胃X線検査を受け、胃体部大わんの巨大皺壁と進展不良見られている。精密検査の対象となり医療機関において内視鏡検

査を受け、良性の巨大皺壁とされた。この症例のその後の受療状況は不明であるが死亡小票の情報では、追跡開始から3年目に手術を受け4年目にスキルス胃がんで死亡している。検診で補足されていたが、二次医療機関において診断に至らなかった症例といえる。しかし、受診群の胃がん死亡はこの1例のみであり、2段階法の目的とするPG陰性がんの捕捉が行われており、他の発見漏れは殆んどないと思われた。検診の効果の持続期間については、受診者に3年間胃がん死亡が発生していないので2段階PG法による胃がんスクリーニングの効果は3年間継続したと考えられた。

(4) 本年度調査では、自治体におけるX線法による胃がん検診の実施状況等も考慮した評価解析を行った。胃がん診断の前2年間のPG法、X線法の受診歴の明らかな症例が16例と少なく、PG法、X線法とも有意な結果は得られなかったものの、死亡率減少傾向が示唆された。さらに、ロジスティック回帰分析でみると、PG法では診断日前1年未満及び2年未満の受診のオッズ比は1より小さく、胃がん死亡の減少傾向を認めた。X線法では1年未満の受診のみ胃がん死亡の減少傾向を認め、PG法の減少効果がより示唆された。

(5) PG法による検査間隔を従来の逐年から4年以上に延長することで、効率的なハイリスク集約の可能性が示唆された。

E. 結論

(1) 胃がんハイリスク群をより具体化する事で、効率的なスクリーニングシステム構築、発生予防戦略の具体的構築、効率化に貢献すると考えられる。

(2) PG法と直接胃X線検査の胃がんスクリーニングの妥当性はほぼ同等の結果であった。

(3) 地域住民胃がん検診を対象とし、PG併用2段階法を行ない、胃がん死亡の発生状況を検診受診群と非受診群で4年間追跡し、追跡期間が1年以内の者を除外した条件下でのPG検診受診による、胃がん死亡を

減少させていたが統計学的な有意差でなかった。受診群の胃がん死亡は3年間なく、検診の効果は3年間継続した。

(4) PG法による胃がん検診実施地域の資料をもとに、観察的手法である症例・対照研究により、PG法による胃がん検診の胃がん死亡減少効果について評価を行い、PG法受診は、有意に胃がん死亡を減少させていた。

(5) PG法陰性者882人を対象Kaplan-Meier法により分析を行い、PG法再検査までの間隔を4年以上延長することができることが示唆された。

(6) “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。

(7) 内視鏡的萎縮境界が同程度でも、PG IおよびPG II値が低値の場合、胃排出遅延例が多く、積極的に消化管運動機能検査を施行すべきと考えられた。

(8) PG値による胃がんリスク分類に基づく検診の実施は、検診受診率の向上、精密検査の効率化、検診経費の節減、安全性の向上に寄与する可能性が示唆された。今後、この検診方法が地域の胃がん死亡率の改善に寄与するか否かの検討が必要である。

(9) Hp、PGの検索による胃がん発症危険度の篩い分けは内視鏡検診の適正な受診間隔の設定に有用であると考えられた。

(10) 7年間の期間で、特に50歳未満で‘健康的な胃粘膜’と考えられるA群が多くなっており、今後、PG法とHp抗体価を用いた胃の‘健康度’評価は、胃がん検診の対象集約にさらに役立つと考えられた。

(11) 血清PG値とHp抗体価による層別化は、一回の検診のみならず、その後年余にわたる胃がん発生の危険度を予測することが可能である。特に、PG法陽性かつHp抗体陰性者は、胃がん発生の高危険群である。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

書籍

- 1) 三木一正, 他: ペプシノゲン. 臨床検査診断マニュアル. 永井書店(東京) 2005, p432-434
- 2) 三木一正, 他: ペプシノゲン. 臨床検査ガイド 2005~2006. 文光堂(東京) 2005, p111-113

雑誌

- 1) Urita Y, Miki K, et al: High incidence of fermentation in the digestive tract in patients with reflux esophagitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006 (in press)
- 2) Urita Y, Miki K, et al: Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of ¹³C-urea breath test. J Gastroenterol Hepatol 2006 (in press)
- 3) Urita Y, Miki K, et al: Ten-second endoscopic breath test using a 20-mg dose of ¹³C-urea to detect *Helicobacter pylori* infection. Hepato-Gastroenterology 2006 (in press)
- 4) Urita Y, Miki K, et al: Endoscopic ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy. Hepato-Gastroenterology 2006 (in press).
- 5) Urita Y, Miki K, et al: 75g glucose tolerance test to assess carbohydrate malabsorption and small bowel bacterial overgrowth. World J Gastroenterol 2006 (in press)
- 6) Urita Y, Miki K, et al: Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach. World J Gastroenterol 2006 (in press)
- 7) Miki K: How we eradicate *H. pylori*. JMAJ 48:479, 2005
- 8) Nomura AMY, Miki K, et al: *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii. J Infect Dis 191:2075-2081, 2005
- 9) Otsuka T, Miki K, et al: Coexistence of gastric-and intestinal-type endocrine cells in gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia of the human stomach. Pathology Intern 55:170-179, 2005
- 10) Otsuka T, Miki K, et al: Suppressive effects of fruit-juice concentrate of prunus mume sieb. et zucc. (Japanese apricot, Ume) on *Helicobacter pylori*-induced glandular stomach lesions in Mongolian gerbils. Asian Pacific J Cancer Prev 6:337-341, 2005
- 11) Ohata H, Miki K, Ichinose M, et al: Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography, Cancer Sci 2005, 96,10:713-720
- 12) Fujishiro M, Ichinose M, Miki K, et al: Early detection of asymptomatic gastric cancers using serum pepsinogen levels to indicate endoscopic submucosal dissection for better quality of life. Proceeding of 6th International Gastric Cancer Congress, Yokohama 2005, 145-150
- 13) Binis-Ribeiro M, Miki K, et al: Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis J Med Screen 11:141-147, 2004
- 14) 三木一正: 胃がんスクリーニングの最前線, 医療, 60, 印刷中, 2006
- 15) 三木一正: 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究, 日消集検誌, 44:127-139, 2006

- 16) 笹島雅彦, 三木一正, 他: 胃癌集団検診と内視鏡検査, 治療, 88: 161-166, 2006
- 17) 三木一正, 他: 全自動化学発光酵素免疫測定システムルミパルス f を用いたペプシノゲン I、ペプシノゲン II 測定試薬の基礎的検討, 医学と薬学 54: 869-875, 2005
- 18) 三木一正: 胃がん高危険群と低危険群について, 東京内科医学会誌, 20: 144-148, 2005
- 19) 三木一正, 他: 血清ペプシノゲン, The GI Forefront, 1: 16-18, 2005
- 20) 三木一正, 他: ペプシノゲン I およびペプシノゲン II, PGI/II 比, 日本臨牀, 63: 741-743, 2005
- 21) 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, 総合臨牀, 54: 1425-1426, 2005
- 22) 笹島雅彦, 三木一正, 他: 胃がん検診のハイリスクストラテジー, 細胞, 37: 18-21, 2005
- 23) 笹島雅彦, 三木一正, 他: ペプシノゲン検査, 診断と治療, 93: 1513-1516, 2005
- 24) 笹島雅彦, 三木一正, 他: 消化管疾患に対する検診の有効性, 総合臨牀, 54: 2369-2376, 2005
- 4) Urita Y, Miki K, et al: Ten-second endoscopic breath test using a 20-mg dose of ^{13}C -urea to detect *Helicobacter pylori* infection. DDW2005, Chicago, 2005.5
- 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
2. 学会発表
- 1) Miki K, et al: Possibility of the high risk strategy for gastric cancer screening using *H.pylori* and pepsinogen. 13th UEGW Copenhagen, 2005.10
 - 2) Urita Y, Miki K, et al: Gastric emptying affects early insulin response to 75g glucose. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 3) Urita Y, Miki K, et al: Glycine absorption is enhanced in obese subjects. DDW2005, Chicago, 2005.5

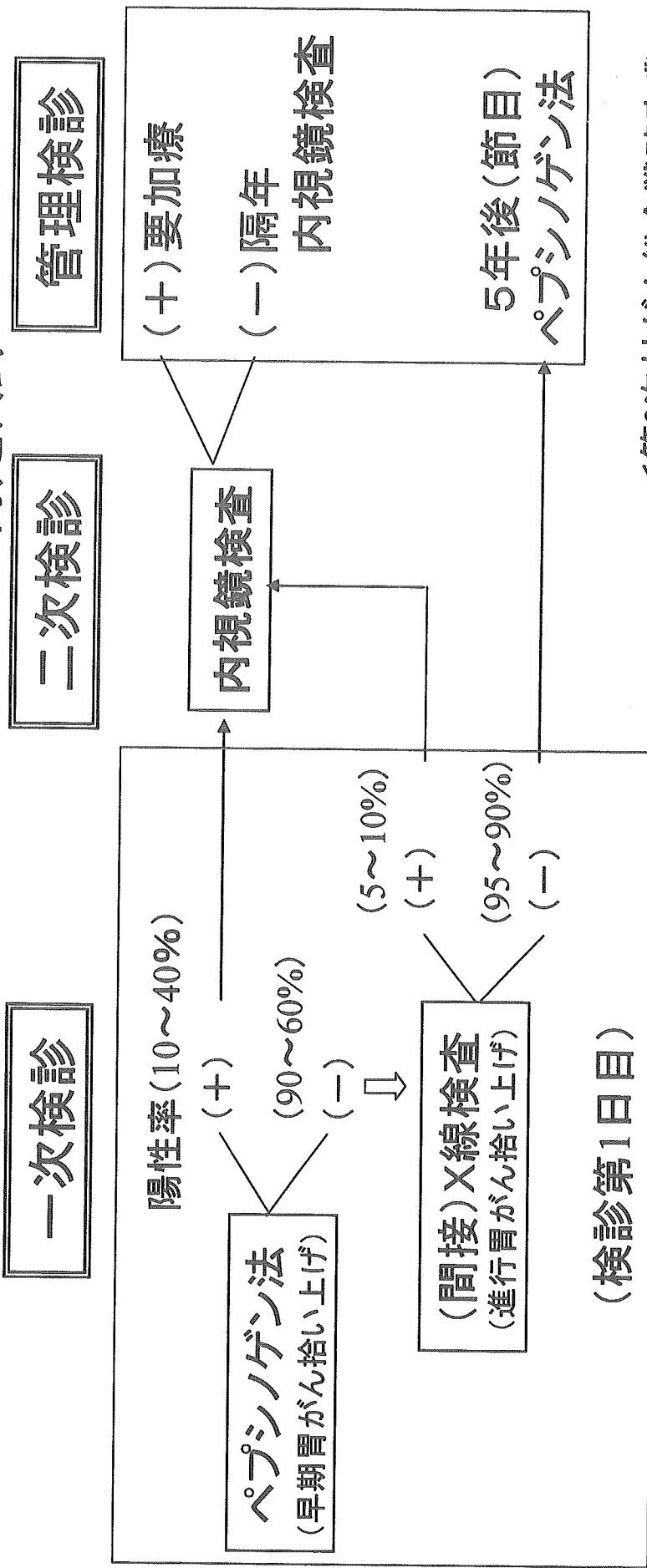
ペプシノゲン法を用いた胃がん検診方式の開発

【わかっていったこと】 X線法による胃がん検診は死亡率減少効果がありますが、受診率が低く、検(健)診の効率が不十分でした。

【今回の成果】 基本健康診査にペプシノゲン法を導入することで受診率を上げられました。また、二段階(同日判定)法は、総検診費用を増加させずに胃がん患者発見率を増加させました。

【今回の成果の意義】 胃がん検診二段階(同日判定)法の導入で胃がん患者発見数が倍増しました。

胃がん検診二段階(同日判定)法



Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

職域集団における胃がんのハイリスクストラテジーの評価

分担研究者 一瀬雅夫 和歌山県立医科大学第二内科 教授

研究要旨 某職域での健常人男性 4,655 人（年齢 40-59 歳）、某地域の健常人（60 歳以上）の 630 名を対象にした二つの 10 年間に亘る追跡研究の結果、本邦における胃がん発生のメインルートであるヘリコバクター関連胃炎にともなう胃がんハイリスク群の実態が明らかになって来た。今回の結果により、新たな胃がん早期発見の新戦略確立、発生予防戦略の具体的構築、胃がん検診効率化の可能性が強く示唆された。

A. 研究目的

これまでの疫学的研究および臨床研究の結果は、血清 PG 検査による胃がん高危険群囲い込みの戦略が正しい事を強く示唆する。本研究は、胃がん高危険群としての *H. Pylori* 関連胃炎の意義を再確認し、この点を踏まえた上で職域集団における胃がんスクリーニングの新たな戦略を確立する事を目的とする。

B. 研究方法

某職域での胃集団検診受診健常人男性 4655 人（年齢 40-59 歳）、某地域の健常人（60 歳以上）の 630 名を対象とした二つのコホートを設定し、10 年間に亘る追跡調査を行う事により、胃がん発生について *Helicobacter pylori* (Hp) 感染および慢性萎縮性胃炎との関連で検討を行った。Hp 感染の有無については血清抗 Hp IgG 抗体 (MBL Inc. Nagoya) を測定する事で判定すると共に、Hp 感染の結果生じる慢性萎縮性胃炎の存在および進展度については血清ペプシノゲン I、II 値を RIA 法 (PG I/II RIA-Bead Kits, Dainabbot Co.LtD., Tokyo) で測定する事で判定した。

(倫理面への配慮)

データについては、個人情報厳重な管理下に置くように留意した。検診の検体については検診項目以外の解析に利用する事についてはあらかじめ了解を得て行った。胃がん症例での生検検体の採取に関しては、全て学内の倫理委員会での検討をへて研究実施へ至る手続きを踏みながら、informed consent を得て施行した。

C. 研究結果

対象とした両コホートを追跡する事で以下

の結果を得た。両コホート共に、Hp 非感染者では胃がんの発生を認めず、胃がんの年間発生率、Hazard Ratio 共に Hp 関連胃炎の進展と共に段階的に有意な増加を見た。PG 陽性群では 60 歳以上の集団での年間胃がん発生率は、40-59 歳の集団での約 2 倍の値を示した。一方、PG 陰性群からの胃がん発生率は年齢による差異は認められなかった。同群からの発生胃がんは 40-59 歳の集団では全発生胃がんの 42% (25/59)、60 歳以上の集団では 26% (4/15) を占め、約 1/3 前後が未分化がんであった。同群での未分化がんのリスク、年間発生率は PGII 値の上昇と共に有意な増加を認めた。

D. 考察

本邦の胃がん発生のメインルートである萎縮性胃炎を母体とする発癌については、年齢と共に発がんリスクが増加すると考えられた。PG 陰性群からの発がんについても、ある程度の囲い込みが可能である事が示唆された。

E. 結論

胃がんハイリスク群をより具体化する事で、効率的なスクリーニングシステム構築、発生予防戦略の具体的構築、効率化に貢献すると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujishiro M, Ichinose M, et al: Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection using a mixture of high-

- molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc.* 63 : 243-249, 2006
- 2) Fujishiro M, Ichinose M, et al: Successful endoscopic en-bloc resection of a large laterally spreading tumor in the recto-sigmoid junction by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 63:178-183, 2006
 - 3) Niwa T, Ichinose M et al: Mixed gastric and intestinal type metaplasia is formed by cells with dual intestinal and gastric differentiation. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 53: 75-85, 2005
 - 4) Tamai H, Ichinose M et al: Contrast harmonic sonography guided radiofrequency ablation for spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma. *Journal of Ultrasounds in Medicine* 24:1021-1026, 2005
 - 5) Magari H, Ichinose M et al: Inhibitory effect of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on stomach carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 334: 606-612, 2005
 - 6) Yamamichi N, Ichinose M et al: The Brm gene suppressed at the post-transcriptional level in various human cell lines is inducible by transient HDAC inhibitor treatment, which exhibits anti-oncogenic potential. *Oncogene* 24: 5471-5481, 2005
 - 7) Ohata H, Ichinose M, Miki K, et al: Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography. *Cancer Science* 96: 713-720, 2005
 - 8) Tamai H, Ichinose M et al: Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *Journal of Ultrasounds in Medicine* 24:1635-1640, 2005
 - 9) Fukamachi H, Ichinose M, et al: Endothelin-3 controls growth of colonic epithelial cells by mediating epithelial-mesenchymal interaction. *Development Growth and Differentiation.* 47: 573-580, 2005
 - 10) Fujishiro M, Ichinose M et al: Tissue damage of different submucosal injection solutions for endoscopic mucosal resection. *Gastrointestinal Endoscopy* 62: 933-942, 2005
 - 11) Fujishiro M, Ichinose M, Miki K, et al: Early detection of asymptomatic Gastric cancers using serum pepsinogen levels to indicate endoscopic submucosal dissection for better quality of life. *International Proceedings of 6th International Cancer Congress.* Kitajima M and Otani Y eds) p145-150, 2005
2. 学会発表
 - 1) Yanaoka K, Ichinose M et al: Development of gastric cancer from *Helicobacter*-related gastritis –Findings from a ten year followup study. *Digestive Disease Week.* Chicago, U.S.A, 2005.5
 - 2) Oka M, Ichinose M et al: Development of Gastric cancer from *Helicobacter*-related gastritis –Findings from a ten Year Followup study. *Digestive Disease Week.* Chicago, U.S.A, 2005.5.
 - 3) 玉井秀幸, 一瀬雅夫, 他: VitaminK2 投与別にみた肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法の治療成績、第 91 回日本消化器病学会総会, 東京, 2005. 4
 - 4) 留置辰治, 一瀬雅夫, 他: 胆汁中の *Helicobacter Pylori* と胃粘膜萎縮及び胆道疾患との関連についての検討 第 91 回日本消化器病学会総会, 東京, 2005. 4
 - 5) 上田和樹, 一瀬雅夫, 他: ラット急性胃粘膜障害モデルでの HSP32 (HO-1) の発現と局在 第 91 回日本消化器病学会総会, 東京, 2005. 4
 - 6) 勘野貴之, 一瀬雅夫, 他: ラテックス凝集比濁法を用いた IV 型コラーゲン測定による肝繊維化の進展度評価、第 91 回日本消化器病学会総会, 東京, 2005. 4
 - 7) 出口久暢, 一瀬雅夫, 他: 進行胃癌に対し TS-1+CDDP 療法を行った 2 症例の検討 第 91 回日本消化器病学会総会, 東京, 2005. 4
 - 8) 中沢和之, 一瀬雅夫, 他: 重複癌 (原発性十二指腸癌と S 状結腸癌) の癌性狭窄に対して同時に金属ステントを挿入した症例. 第 69 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2005. 5
 - 9) 大畑博, 一瀬雅夫, 他: 日本における胃癌高危険地域での血清ペプシノゲン法およびデジタルラジオグラフィ法併用による胃がん検診. 第 64 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005, 9
 - 10) 柳岡公彦, 一瀬雅夫, 他: 血液検査による胃癌高危険群の同定—個人の胃癌発生リスクの具体的提示. 第 64 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005. 9
 - 11) 稲田健一, 一瀬雅夫, 他: *Helicobacter pylori* 感染スナネズミ腺胃発癌モデルにおける Cyclooxygenase-2 阻害剤の効果. 第 64 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005. 9
 - 12) 曲里浩人, 一瀬雅夫, 他: Hp 感染スナネズミ胃癌発癌モデルにおける選択的

cyclooxygenase-2 (COX-2) 阻 害 剤
(etodolac)の腫瘍発生抑制効果に関する
検討. DDW 2005 第 47 回日本消化器病学
会大会, 神戸, 2005. 10

- 13) 玉井秀幸, 一瀬雅夫, 他: L3 分画からみ
た肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法ご
の再発の検討. DDW 2005 第 47 回日本消
化器病学会大会, 神戸, 2005. 10
- 14) 森 良幸, 一瀬雅夫, 他: 初発単発小肝細
胞癌に対するラジオ波焼灼療法後のびま
ん性再発. DDW 2005 第 47 回日本消化器
病学会大会, 神戸, 2005. 10
- 15) 岡政志, 一瀬雅夫, 他: 検診胃 X 線検査に
おいて発見された早期 Barrett 食道腺癌
の一例. DDW 2005 第 43 回日本消化器集
団検診学会大会, 神戸, 2005. 10
- 16) 白木達也, 一瀬雅夫, 他: 肝細胞癌に対す
るラジオ波焼灼療法後の転移再発危険因
子の検討. DDW 2005 第 9 回日本肝臓学会
大会, 神戸, 2005. 10
- 17) 新垣直樹, 一瀬雅夫, 他: ヒト肝細胞癌に
おけるアポトーシス関連遺伝子および腫
瘍増殖関連遺伝子発現の検討. DDW 2005
第 9 回日本肝臓学会大会, 神戸, 2005. 10

H. 知的財産権の出願登録情報 (予定を含む)

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

胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する疫学研究

分担研究者 渡邊能行 京都府立医科大学 教授

研究要旨 直接胃X線検査とペプシノゲン（PG）法を同時に行った腎機能正常でかつ胃切除術未施行の9,343人の人間ドック受診集団を地域がん登録と記録照合し、1年間追跡した。直接胃X線検査の胃がん診断の感度は62.5%、特異度は93.9%、陽性反応適中度は1.7%、要精検率は6.2%であった。同様に、基準値（カットオフ値：PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下）を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は68.8%、特異度は85.7%、陽性反応適中度は0.8%、要精検率は14.4%であった。

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は、胃がんのハイリスク者である萎縮性胃炎をスクリーニングし、陽性者を上部内視鏡検査によって精密検査する方法である。いわば、胃がんのハイリスク者に対する内視鏡検診でもある。その胃がん診断の妥当性については、これまで主に同時法によって感度や特異度が検討されてきたが、追跡法による評価は少なかった。また、同じ集団において胃X線検査による胃がん検診とPG法による胃がん検診を比較した検討もあまり行われてこなかった。そこで、直接胃X線検査とPG法を同時に行った集団を地域がん登録と記録照合し、1年間追跡し、直接胃X線検査とPG法のそれぞれの胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適中度を明らかにし、比較することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

研究の対象集団は2000年4月1日から2000年12月31日の間に大阪市内の一人間ドック施設において直接胃X線検査とPG法の併用による胃がんスクリーニングを受診した男性5,923人、女性3,420人、合計9,343人の大阪府民（胃切除術既往者とBUN>20.1mg/dlかつ/または血清クレアチニン値>1.31mg/dlの腎機能障害者は除外）である。これらの対象者を受診日から2001年12月31日までの1年間に亘って大阪府地域がん登録との記録照合を行うことにより胃がんの診断状況の追跡を行った。そして、直接胃X線検査とPG法のそれぞれの胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適中度を求めた。

（倫理面への配慮）

本研究は、京都府立医科大学疫学倫理審査委員会の研究許可を受けて行った。

C. 研究結果

対象者9,343人の年齢は、男性では15～84歳、女性では22～84歳に分布しており、中央値は男女とも49歳であった。なお、40歳以上の者は8,297（88.8%）であった。対象者の当該人間ドック施設における過去の胃X線検査の受診歴を調べると、初回受診者2,276人（24.4%）、2回目の受診者1,177人（12.6%）、3回目以上の受診者5,890人（63.0%）であり、最高が29回で、20-29回の受診歴のあった者も66人（0.7%）いた。直接胃X線検査については、対象者の6.2%にあたる583人が陽性と判定され、上部内視鏡検査による精密検査を勧奨された。対象となった人間ドック施設では、PG法については強陽性（カットオフ値：PG I 30ng/ml以下かつPG I/II 2.0以下）を要精検の判定基準として採用しており、対象者の4.2%にあたる389人が強陽性に該当した。このうち、直接胃X線検査で確実に問題なしと判定した312人（3.3%）は、要精検とはせず、残り33人に同じく上部内視鏡検査による精密検査を勧奨した。なお、直接胃X線検査とPG法の両者がともに陽性であったのは対象者の0.5%にあたる44人であった。

精検受診率は明らかではないが、2000年度ドック全体の把握された上部内視鏡検査の精検受診率は46%であった。この人間ドック施設で上部内視鏡検査による精密検査を受診した者から10人の胃がん症例（進行がん1例、早期がん9例）が診断された。大阪府の地域がん登録では2001年のがん症例の登録は2004

年秋に確定したので、2005年1月に大阪府立成人病センターの許可を得て対象者について大阪府がん登録との記録照合を行った。その結果、上記10人の胃がん症例に加えて新たに6人の胃がん症例（隣接臓器浸潤あり1例、所属リンパ節転移あり1例、臓器限局4例）が把握できた。すなわち、対象者の中からドック受診後1年以内に16人の胃がんが診断されたことが判明し、対象者における胃がん有病率は0.17%（=16/9343）であった。

以上の資料を用いて直接胃X線検査の胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適中度を求めたところ、感度=10/16=62.5%、特異度=8754/9327=93.9%、陽性反応適中度=10/583=1.7%であり、要精検率は6.2%であった。同様に、基準値（カットオフ値：PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下）を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適中度を求めたところ、感度=11/16=68.8%、特異度=7,992/9,327=85.7%、陽性反応適中度=11/1,346=0.8%であり、基準値をカットオフ値として採用した場合の要精検率は14.4%となった。

初回受診者の中に胃癌は1人もいなかったもので、2回目以上の受診者7,067人について検討してみると、直接胃X線検査の胃がん診断の感度は71.4%、特異度は94.5%、陽性反応適中度は2.5%であり、基準値（カットオフ値：PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下）を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は78.6%、特異度は84.8%、陽性反応適中度は1.0%であった。受診が2回目以上で前回受診が1年以内であった1,876人について検討してみると、直接胃X線検査の胃がん診断の感度は75.0%、特異度は94.3%、陽性反応適中度は2.7%であり、基準値（カットオフ値：PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下）を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は75.0%、特異度は85.2%、陽性反応適中度は1.1%であった。受診が2回目以上で前回受診が1年前以前であった4,935人について検討してみると、直接胃X線検査の胃がん診断の感度は70.0%、特異度は94.6%、陽性反応適中度は2.6%であり、基準値（カットオフ値：PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下）を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は80.0%、特異度は84.5%、陽性反応適中度は1.0%であった。

D. 考察

血清PG値によって萎縮性胃炎を判定する際

には腎機能が正常であることが前提であるが、平成16年度に対象とした9,993人については腎機能のチェックができていなかったため、今回人間ドック受診時のBUNと血清クレアチニン値を収集し、BUN>20.1mg/dlかつ/または血清クレアチニン値>1.31mg/dlの腎機能障害者を除外して再度、感度、特異度、陽性反応適中度を求めた。また、対象集団の過去の人間ドックにおける胃X線検査の受診歴も調査し、その実態を把握するとともに受診歴別の検討も行った。

9,343人という大規模集団における追跡法によるPG法による胃がんスクリーニングの妥当性についての研究である。追跡法によるPG法についての妥当性のこれまでの検討では、職域集団4,876人についてのHattoriらの報告があり、感度83.3%、特異度74.4%、陽性反応適中度1.2%と報告されている。これに対して、本研究では感度68.8%、特異度85.7%、陽性反応適中度0.8%と、特異度では上回るものの、感度と陽性反応適中度は下回った。しかし、対象集団がまったく異なるので、単純な比較はあまり意味がないと考える。むしろ、PG法と直接胃X線検査の胃がんスクリーニングの併用であるので、それぞれの結果を直接相互比較することができることが重要である。すなわち、感度ではPG法が直接胃X線検査を若干上回り、逆に特異度と陽性反応適中度は直接胃X線検査がPG法を上回っていた。このことは、過去の人間ドックにおける胃X線検査の受診歴別に検討してもほぼ同じ結果であったので、PG法と直接胃X線検査の胃がんスクリーニングの妥当性はほぼ同等の結果であったとすることができる。なお、直接胃X線検査の要精検率が6.2%と比較的低値であるのは、受診者が2回目以上の受診の者が多い（75.6%）ので意識的に抑えられていることが推測される。

今後研究班終了予定の2006年度末には、2000年4月1日～2001年3月31日までの1年間の受診者約1万数千人について1年間の追跡を行った結果を検討し、より安定した観測値を算出する予定である。

E. 結論

直接胃X線検査とペプシノゲン（PG）法を同時に行った9,343人の人間ドック受診集団を地域がん登録と記録照合し、1年間追跡したところ、直接胃X線検査の胃がん診断の感度は62.5%、特異度は93.9%、陽性反応適中度は1.7%であり、基準値（カットオフ値：PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下）を要精検の

判定基準とした場合の PG 法の胃がん診断の感度は 68.8%、特異度は 85.7%、陽性反応適中度は 0.8%であり、PG 法と直接胃 X線検査の胃がんスクリーニングの妥当性はほぼ同等の結果であった。

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

なし

2. 学会発表

- 1) Watanabe Y, Miki K, et al: Validity of the serum pepsinogen test method for stomach cancer screening in the health check-up setting in Japan. 17th IEA World Congress of Epidemiology. Bangkok, Thailand, 2005.8

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