

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

研究協力者 伊藤史子 東京都目黒区保健所長（元葛飾区保健所長）
分担研究者 渡邊能行 京都府立医科大学 教授

研究要旨 東京都葛飾区では平成12年度から40、45、50、55歳の地域住民を対象に2段階ペプシノゲン法（以下PG法）による胃がん検診を実施している。本研究では検診の受診群と、同年齢の受診者以外の全ての非受診の住民を非受診群として、受診日から4年間の胃がん死亡の発生状況を追跡し、2段階PG検診の胃がん死亡に与える影響についてretrospective cohort studyを行った。両群の4年間の追跡率は受診群で93.5%、非受診群では90.0%であった。受診群は総数4,490人で、胃がん死亡はスキルス胃がんの1人であった。非受診群の総数は17,488人で胃がん死亡は21人であった。検診の死亡減少効果に関する解析は、死亡小票の追加情報から、1) 追跡開始前から胃がん発症が明らかな者、2) 1)に加えて追跡期間が6ヶ月以内の者、3) 1)に加えて追跡期間が1年以内の者を除外した3パターンについてCoxの比例ハザードモデルを用いて行った。3パターン中胃がん死亡が10人と最も少ない3)の条件では、対照群は17,477人で検診受診による胃がん死亡のハザード比（95%信頼区間）は0.587（0.074-4.628）であった。得られた成績から、本検診は4年間の追跡において胃がん死亡を減少させているが統計学的には有意でなかった。また、受診群において胃がん死亡の発生は追跡4年目の1人であり、本検診の効果は3年間継続したと考えられた。

A. 研究目的

血清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、胃がん死亡の減少に影響があるかどうかをretrospective cohort studyにより明らかにする。

B. 研究方法

研究対象は葛飾区に在住し、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）である。

①対照群の把握法

対照群は、個別通知発送時の氏名リストを得ることができなかったため、住民基本台帳から人数の把握を行った。具体的には、検診は6地区において、対象となる年齢ごとに初回検診日時点における在住者の人数を男女別に求めた。次いで既知の当該地区・年齢の受診者数を差し引き非受診者の数とした。この値を基に6地区を合計した区全体の年齢ごとの非受診者の数および全年齢を合計した総数を求め、これらを対照群算出の基礎数値とした。解析には、保健所の人口動態統計資料である死亡小票情報に基づき、非受診群から胃がん死亡者の一部

を除外したものを対照群として用いた。

②異動状況（死亡・転出）の追跡

受診群：受診者のデータベースを作成し、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。死亡者については死亡小票を閲覧し、死因を把握した。なお、死亡小票の閲覧とデータとの照合は個人情報安全管理に配慮し所内医師1名に限定した。

非受診群：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。はじめに、受診群の年齢・地区ごとの初回検診実施日を追跡開始日とし、その時点の人数を求め、次いで追跡年毎の異動分の人数とそれぞれの性別、地区コード、移動理由及び異動月日の4項目についてリストで抽出した。ここで得られるデータは受診群および非受診群の両者を合算したものである。非受診群そのものの異動の把握は既知の受診群のデータを差し引き得られた。死因については地区コード、死亡年月日、性別情報から死亡小票と照合し確認することができた。

③追跡期間

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

④解析方法

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。

C. 研究結果

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（発見率は 0.156%）であった。4 年間の追跡率は受診群 93.5%、非受診群 90.0% である。両群の異動状況は（表 1, 2）、受診群では転出者は 290 人、死亡は全死亡 13 人で、そのうち胃がん死亡は追跡 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（1 年目 10 人、2 年目 4 人、3 年目 2 人、4 年目 5 人）の胃がんを把握した。総観察人年は 65,500 人・年である。解析にあたっては、死亡小票の追加情報（厚生労働省統計情報部の死因の確定を得ている）から次の 3 つのパターンでハザード比および総観察人年を求めた（表 3）。

1) がん検診実施時に胃がんの有病者であったことが確実な症例 5 人を除外した 16 人での PG 法受診ありのハザード比（95%信頼区間）は 0.296（0.039-2.253）総観察人年は 82,808 人・年、2) 上記 1) に加えて受ける可能性のあった PG 法胃がん検診提供時から 6 ヶ月以内の胃がん死亡者 4 人を除外した 12 人での PG 法受診ありのハザード比（95%信頼区間）は 0.417（0.054-3.246）総観察人年は 82,806 人・年、3) 上記 1) に加えて受ける可能性のあった 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 法受診ありのハザード比（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。

なお、受診群の死亡例 1 例は PG 陰性で 2 段階 X 線検査を行い、精密検査対象となり内視鏡による検査を実施しているが診断に至らず、追跡 4 年目にスキルス胃がんがんで死亡している。

D. 考察

胃がん検診のがん発見率は精検受診率が高いほど高まる。本研究での受診者の精検受診率は PG 陽性者で 67.7%、PG 陰性者では胃 X 線検査実施率は 58.5% で、このうち精密検査が必要とされた者の精検実施率は 67.2% であった。

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。このような背景の下に PG 検診受診群と非受診の対照群を受診後 4 年間追跡した結果、死亡小票の情報から可能な限り胃がんの発病時期を把握し、それを基に 3 パターンに分類した。そのうち最も厳しい条件として追跡開始以前から胃がんであった者および追跡 1 年以内の胃がん死亡を除外した 10 人では、ハザード比（95%信頼区間）は 0.587（0.074-04.628）で死亡減少を認めたが統計学的には有意でなかった。

東京都葛飾区における胃がんの年齢階級別死亡率は都市部にもかかわらず本研究の年齢範囲においても全国平均より高い（表 4）。したがって胃がん死亡率そのものの低さが有意差を出にくくしている可能性は少ない。この研究で対象とした年齢はいずれも 55 歳以下の生産年齢層であり、非受診者においても胃がん検診を職域あるいは個別医療機関で実施している者も多いと推察され、その影響を排除できないことも差を出にくくしている一因と考えられた。胃がん発生率がより高い 60 歳や 65 歳の節目年齢においても同様な方法を実施していれば、対象数の増加とあいまって有意な関連が得られたことも期待された。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。

一方、スキルス胃がんは胃がん全体のなかで 5~12% 程度は出現するとされている。スキルス胃がんをできるだけ早いうちに発見する方法が模索されているが、全国胃がん登録調査では、手術例で見ても寿命で補正した 1 年相対生存率は 57.1%、4 年相対生存率は 18.4% と依然予後不良である。地域住民を対象にした胃がん集団検診にはスキルス胃がんを含めてしばしば予後不良の進行がん患者が発見されるが、早期発見を目的とする胃がん検診の対象となりにくい点を考慮し、対象除外例と考えるならば、本研究の 2 段階 PG 法の効果は追跡期間の 4 年間は持続したと考えることができる。

表1 PG受診群の追跡状況

年齢	性別	検診時	単位:人														
			1年目			2年目			3年目			4年目			4年間合計		
			胃癌死	他因死	転出	胃癌死	他因死	転出	胃癌死	他因死	転出	胃癌死	他因死	転出	胃癌死	他因死	転出
40歳	男	521	0	1	13	0	0	18	0	1	11	0	0	7	0	2	49
	女	891	0	0	27	0	1	17	0	1	19	0	1	18	0	3	81
	計	1,412	0	1	40	0	1	35	0	2	30	0	1	25	0	5	130
45歳	男	339	0	0	8	0	0	5	0	0	5	0	1	4	0	1	22
	女	536	0	0	7	0	0	8	0	0	11	0	0	7	0	0	33
	計	875	0	0	15	0	0	13	0	0	16	0	1	11	0	1	55
50歳	男	501	0	0	11	0	1	11	0	0	2	0	0	9	0	1	33
	女	835	0	0	6	0	0	9	0	0	13	0	1	3	0	1	31
	計	1,336	0	0	17	0	1	20	0	0	15	0	1	12	0	2	64
55歳	男	291	0	0	1	0	1	4	0	0	3	1	1	2	1	2	10
	女	576	0	1	10	0	1	13	0	0	4	0	0	4	0	2	31
	計	867	0	1	11	0	2	17	0	0	7	1	1	6	1	4	41
合計	男	1,652	0	1	33	0	2	38	0	1	21	1	2	22	1	6	114
	女	2,838	0	1	50	0	2	47	0	1	47	0	2	32	0	6	176
	総計	4,490	0	2	83	0	4	85	0	2	68	1	4	54	1	12	290

表2 PG非受診群の追跡状況

年齢	性別	開始時	単位:人														
			1年目			2年目			3年目			4年目			4年間合計		
			胃癌死	他因死	転出	胃癌死	他因死	転出	胃癌死	他因死	転出	胃癌死	他因死	転出	胃癌死	他因死	転出
40歳	男	2,480	0	3	145	0	1	92	0	3	79	1	8	65	1	15	381
	女	1,696	1	2	71	0	2	57	0	2	57	0	5	29	1	11	214
	計	4,176	1	5	216	0	3	149	0	5	136	1	13	94	2	26	595
45歳	男	2,464	1	8	88	0	4	68	1	9	70	0	5	56	2	26	282
	女	1,823	1	2	47	0	3	40	0	3	35	0	4	25	1	12	147
	計	4,287	2	10	135	0	7	108	1	12	105	0	9	81	3	38	429
50歳	男	2,950	0	11	91	0	4	79	0	17	72	1	16	55	1	48	297
	女	2,228	2	4	38	1	5	49	0	11	37	0	5	28	3	25	152
	計	5,178	2	15	129	1	9	128	0	28	109	1	21	83	4	73	449
55歳	男	2,175	2	20	58	3	15	51	1	19	46	3	9	30	7	63	185
	女	1,672	3	2	27	0	4	26	0	5	17	0	1	21	0	12	91
	計	3,847	5	22	85	3	19	77	1	24	63	3	10	51	7	75	276
合計	男	10,069	3	42	382	3	24	290	2	48	267	5	38	206	13	152	1,145
	女	7,419	7	10	183	1	14	172	0	21	146	0	15	103	8	60	604
	総計	17,488	10	52	565	4	38	462	2	69	413	5	53	309	21	212	1,749

表3 ハザード比(95%信頼区間)

グループ	胃がん死亡	ハザード比(95%信頼区間)	総観察人年数
1	16人	0.296(0.039-2.253)	82,808.17
2	12人	0.417(0.054-3.246)	82,806.59
3	10人	0.587(0.074-4.628)	82,804.41

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。

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

なし

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

表4 年齢階級別胃がん死亡率(人口10万対)

2003年人口動態統計(全国)			PG検診非受診集団(葛飾区)		
性別	年齢	死亡率	性別	年齢	死亡率
男	40-44	5.6	男	40	11.1
男	45-49	13.0	男	45	21.8
男	50-54	28.6	男	50	9.0
男	55-59	48.5	男	55	111.5
女	40-44	6.8	女	40	15.9
女	45-49	10.7	女	45	14.4
女	50-54	15.1	女	50	35.2
女	55-59	18.5	女	55	46.5

E. 結論

地域住民胃がん検診を対象とし、ペプシノゲン併用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検診受診による胃がん死亡のHR(95%CI)は0.587(0.074-4.628)であり、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。

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

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 ペプシノゲン(PG)法の有効性の評価として、胃がん死亡率減少効果を症例対照研究で評価した。PG法による胃がん検診を実施している自治体において、これまでに判明した症例は41例(m/f=25/16,年齢45-92歳,平均年齢70.3歳)であった。対照を症例1例に対して3名ずつ、性は同一、年齢は±3歳で選定した。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。さらに、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。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。一方、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)法による胃がん死亡率の減少効果を検討し、地域集団におけるPG法の有効性評価を行なうことである。

B. 研究方法

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比を求めた。

(倫理面への配慮)

1) 個人情報を取り扱う研究であるので、症

例対照研究について、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広島大学においても、倫理委員会での審査を受け、承認された。

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、個人を特定しない形で使用した。

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共同の疫学研究ガイドラインに従って研究を行った。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た。

C. 研究結果

ペプシノゲン(PG)法の有効性の評価として、胃がん死亡率減少効果を症例対照研究で評価した。

1) PG法受診による胃がん死亡減少効果

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。

2) PG法およびX線検査による胃がん検診の効果

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0.375 [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。

D. 考察

本邦では、胃がんの死亡率は減少してきているものの、現在のがんの死亡の中での順位は依然上位であり、胃がん死対策は重要課題である。今後、胃がん罹患率の高い高齢者も増えるが、一方で内視鏡治療による腫瘍摘除術の進歩は、安全で生命予後の効果が高だけでなく、治療後のQOLも良好なことから、早期の診断・治療は、極めて臨床的な意義が高い。このように、より早期に診断を行なうことの利点を考えると、現在胃がん検診の主な部分を占める間接X線撮影は、逐年検診において胃がん死亡抑制効果を証明する根拠があるものの、精度面で十分ではない。一方、血液学的に胃がんハイリスクを絞り込むPG法では、X線による胃がん検診に比べて、早期胃がんの発見割合が高く、より多くの内視鏡治療の可能な胃がんを発見できる可能性がある。そこで、PG法を胃がんハイリスクグループをスクリーニングするハイリスクストラテジーと位置付けることで、胃がん対策の効率化と精度向上を期待するところであり、今年度は昨年度に引き続き、PG法の胃がん死亡抑制効果を証明する検討を行なった。その結果PG法受診は、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 [0.156-0.90] であり、有意に胃がん死亡を減少させていた。

また、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。

E. 結論

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った。その結果PG法受診は、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 [0.156-0.90] であり、有意に胃がん死亡を減少させていた。

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

書籍

- 1) 日山 亨, 吉原正治(2), 他: 胃がん, 健康管理と臨床検査・早期診断を目指して, 神辺眞之・渡辺清明監修, 宇宙堂八木書店, 東京, 2005, 192-194

雑誌

- 1) Ito M, Yoshihara M(19), et al: A combination of the *Helicobacter pylori* stool antigen test and urea breath test is useful for clinical evaluation of eradication therapy : a multicenter study, *J Gastroenterol Hepatol*, 20:1241-1245, 2005
- 2) Ito M, Yoshihara M(10), et al: Morphological changes in human gastric tumours after eradication therapy of *Helicobacter pylori* in a short-term follow-up, *Aliment Pharmacol Therap*, 21:559-566, 2005
- 3) 日山 亨, 吉原正治(2), 他: ヘリコバクター・ピロリ感染と胃癌発生からみた胃内視鏡検診間隔, *日消集検誌*, 2005, 43:449-457
- 4) 日山 亨, 吉原正治(2), 他: スキルス胃癌の見逃しに対する裁判所の判断について, *Gastroenterol Endosc* 2005, 47(11): 2493-2500
- 5) 伊藤公訓, 吉原正治(2), 他: 組織学的胃炎評価の臨床的意義と問題点, *消化器科* 2005, 41(2):128-133
- 6) 井上和彦, 吉原正治(6), 他: 国内分離株から作成された血清ヘリコバクターピロリ抗体を用いた, ペプシノゲン法併用による胃の‘健康度’評価. *日本がん検診・診断学会誌*, 2005, 12:138-143
- 7) 井上和彦, 吉原正治(3), 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規準として-,日消集検誌, 2005, 43:332-339
- 8) 井上和彦, 吉原正治(3), 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-翌年度以降に発券された胃癌および胃腺腫の検討から-,日消集検誌, 2005, 43:442-448
 - 9) 井上和彦, 吉原正治, 他:糞便中ヘリコバクターピロリ抗原検査は胃検(健)診に応用可能か?—同じ日に行った内視鏡検査およびペプシノゲンの比較より—,日消集検誌, 43(6):623-629, 2005
2. 学会発表
 - 1) Takata S, Yoshihara M(12), et al: Impact of aging on the development of gastric cancer in patients with atrophic gastritis after successful eradication therapy of *Helicobacter pylori*: By long-term prospective study, American Gastroenterological Association 2005. Chicago, 2005.5..
 - 2) Oka S, Yoshihara M(5), et al: Advantage and disadvantage of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer compared with endoscopic mucosal resection, World Congress of Gastroenterology 2005, Montreal, 2005.9.
 - 3) 日山 亨, 吉原正治(2), 他:高齢者の胃がん検診:胃がんハイリスク背景粘膜からみた検診間隔について, 第35回日本消化器集団検診学会 中国四国地方会, 徳島, 2005.2
 - 4) 日山 亨, 吉原正治(2), 他:上部消化管内視鏡検(健)診の標準化へ向けての一試案—現状および受診者の期待度調査の結果も含めて—, 第43回消化器集団検診学会, 神戸, 2005.10
 - 5) 今川しのぶ, 吉原正治(2), 他:組織学的胃炎からみた胃癌高危険群の特定, 第43回消化器集団検診学会, 神戸, 2005.10
 - 6) 益田 浩, 吉原正治(2), 他:胃粘膜の健康度評価・胃検診の意義と役割, 第43回消化器集団検診学会, 神戸, 2005.10
 - 7) 伊藤公訓, 吉原正治(2), 他:*Helicobacter pylori* 除菌後, 胃腫瘍は特異的形態変化をきたす, 第1回日本消化管学会総会, 名古屋, 2005.1
 - 8) 後藤栄造, 吉原正治(15), 他:内視鏡的治療を施行した未分化型早期胃癌の臨床病理学的特徴, 第69回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2005.5
 - 9) 毛利律生, 吉原正治(13), 他:ESDによる胃腫瘍一括切除不能例の臨床病理学的検討, 第69回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2005.5
 - 10) 上田裕之, 吉原正治(13), 他:胃十二指腸疾患の病態に及ぼす *Helicobacter pylori* cagA 遺伝子の多型性, 第27回うず潮フォーラム学術講演会, 広島, 2005.2
 - 11) 日山 亨, 吉原正治(3), 他:食道 m3, sm 癌の発育進展にかかわる LOH 座の検討, 第12回消化管分子機構研究会, 東京, 2005.8
 - 12) 辰上雅名, 吉原正治(10), 他:*Helicobacter pylori* 除菌療法後に発見された胃癌症例の検討, 第84回日本消化器病学会中国支部例会, 出雲, 2005.12
- 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

ペプシノゲン法の適正な検診間隔に関する検討

分担研究者 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 室長
研究協力者 由良明彦 東京逋信病院健康管理センター 室長

研究要旨 東京逋信病院健康管理センター1992年～2001年度受診者のうちペプシノゲン法陰性者882人を対象とし、Kaplan-Meier法により分析を行い、ペプシノゲン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。また、受診歴別の検討を行なった結果、ペプシノゲン法受診歴のない受診者にペプシノゲン法のみでの検診を行うことには、進行がんの見逃しの可能性があるが、ペプシノゲン法受診歴を有する場合、繰り返しXP検診を行うことは必ずしも効率的ではなかった。

A. 研究目的

平成15年から開始された厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班（主任研究者祖父江友孝）では、ガイドラインの作成の定式化を行い、その作業手順を公開している。同法に基づき胃がん検診の再評価が行われた。その結果、胃がん検診としてペプシノゲン法は死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診としては勧められない、任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について十分説明する必要がある（推奨I）と判断された。さらに、ハイリスク群の対象集約としての利用が期待されるが、その評価のための研究が不十分であることが指摘されている。今後、ペプシノゲン法による対象集約を行う上で、検査の間隔や対象者の設定についての検討が必要となる。そこで、今回、東京逋信病院健康管理センター1992年～2001年度受診者を対象とした検討を行った。

B. 研究方法

1) ペプシノゲン法受診歴別の胃がん発見率と発見胃がんの特性

1992年～2001年度受診者のうち、XP法を受診した40～69歳の延べ9,756例を対象に、ペプシノゲン法受診歴別の胃がん発見率と発見胃がんの特性を比較検討した。

2) ペプシノゲン法検査間隔の検討

東京逋信病院健康管理センター1992年～2001年度受診者のうちペプシノゲン法陰性者882人を対象Kaplan-Meier法により分析を行い、ペプシノゲン法再検査までの間隔を検討した。

C. 研究結果

1) ペプシノゲン法受診歴別の胃がん発見率と発見胃がんの特性（表1、2、3）

ペプシノゲン法受診回数は、0回2,145例(22.0%)、1回5,906例(60.5%)、2回以上1,705例(17.5%)であった。胃がん発見率は、2回受診が最も高く、0.30%であった。過去にペプシノゲン法の受診歴のないXP法受診者の胃がん発見率は0.14%(3/2,145)、XP+ペプシノゲン法受診者の胃がん発見率は0.30%(17/5,661)であった。併用法発見胃がん17例中7例はXP法で要精検の指摘を受けていた。また、進行がん3例と早期がん死亡例1例のなかで、ペプシノゲン法単独による発見胃がんは早期がん死亡例1例であり、ペプシノゲン法では進行がんが見逃されていた。一方、過去1回のペプシノゲン法受診歴を有する受診者間では、XP法受診者の胃がん発見率は0%(0/245)、XP+ペプシノゲン法受診者の胃がん発見率は0.31%(4/1,284)であった。

表 1. ペプシノゲン法受診歴別発見がん

過去 PG	現在受診	件数	発見がん	進行/死亡	発見率 (%)	特徴
0	XP	2145	3	0	0.14	XP による Prevalence screening
1	XP	245	0	0	0	XP で発見可能な胃がんの一部は、 前回 PG によりすでに発見された状態
2<	XP	104	0	0	0	
0	XP+PG	5661	17	4	0.3	XP・PG 両者による Prevalence screening
1	XP+PG	1284	4	0	0.312	XP で発見可能な胃がんの一部は、前回 PG に よりすでに発見された状態
2<	XP+PG	317	0	0	0	
						+PG による Incidence screening

表 2 発見がんの特性

検査パターン		間接X線	PG初回受診者			PG繰り返し受診者		
検査結果	XP	+	+	+	-	+	+	-
	PG	なし	+	-	+	+	-	+
部位	C	0	0	0	0	0	0	0
	M	2	2	4	4	1	1	1
	A	1	1	0	6	0	0	1
組織	分化	2	2	3	8	1	0	2
	未分化	1	1	1	2	0	1	0
肉眼型	陥凹型	3	2	4	6	1	1	1
	隆起型	0	1	0	4	0	0	1

表 3 受診別検診発見胃がん

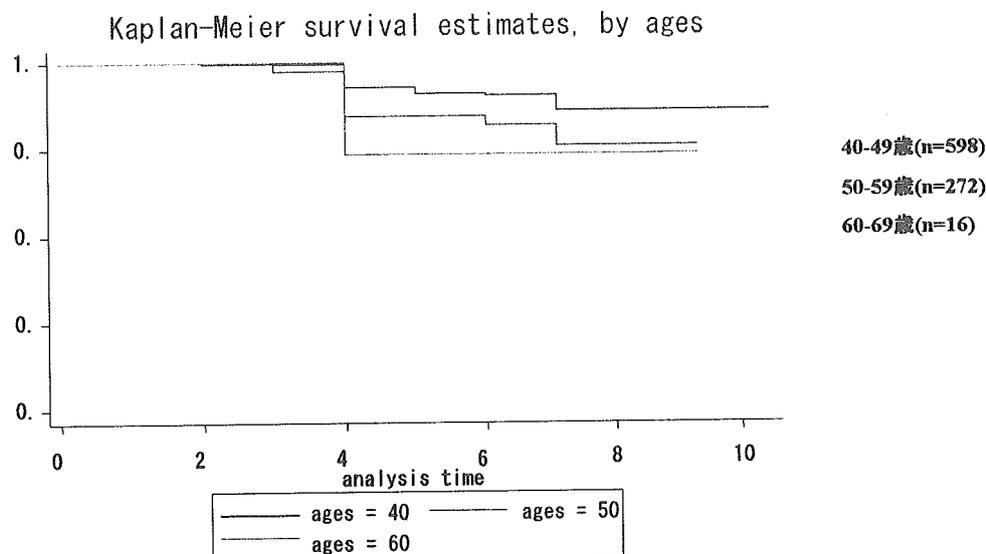
検査パターン		間接	PG初回受診者			PG 再受診者		
検査結果	XP	+	+	+	-	+	+	-
	PG	なし	+	-	+	+	-	+
深達度	m	2	2	1	8	0	1	1
	sm	1	1	1	1	1	0	1
	mp	0	0	1	1	0	0	0
	ss	0	0	1	0	0	0	0
	s	0	0	0	0	0	0	0
合計		3	3	4	10	1	1	2

2) ペプシノゲン法検査間隔の検討 (図 1)

東京逋信病院健康管理センター1992年～2001年度受診者のうちペプシノゲン法陰性者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、ペプシノゲ

ン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。

図1. 検査間隔の検討



D. 考察

平成18年に公表された祖父江班による胃がん検診ガイドラインにおいて、ペプシノゲン法は推奨Iと判定され、公共政策を意図した対策型検診としては推奨されていない。ペプシノゲン法による死亡率減少効果については、未だ十分な研究は行われていない現状にある。しかしながら、同ガイドラインにおいても、ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体により、検診対象の集約を行なったWatabeらの研究を引用し、今後の胃がん検診における対象集約の可能性を示唆すると述べられている。ペプシノゲン法による対象集約についても、現段階では十分な証拠は認められていないが、ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体により対象者を集約することで、胃がん発見率が増加することは、すでに報告されている。今後、対象集約のツールとして用いる場合には、その対象や検査の間隔なども含めた検討が必要となる。

今回の検討から、ペプシノゲン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。さらに、本研究の成果をもとに、ペプシノゲン法の受診歴の有無により、検診メニューを再検討していきたい。

E. 結論

東京通信病院健康管理センター1992年～2001年度受診者のうちペプシノゲン法陰性者882人を対象Kaplan-Meier法により分析を行

い、ペプシノゲン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。また、受診歴別の検討を行なった結果、ペプシノゲン法受診歴のない受診者にペプシノゲン法のみを検診を行うことには、進行がんの見逃しの可能性があるが、ペプシノゲン法受診歴を有する場合、繰り返しXP検診を行うことは必ずしも効率的ではなかった。

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

書籍

- 1) 濱島ちさと:第6章 予防医学領域における分析事例. 医療技術・医薬品(池上直己、西村周三編著). pp. 141-162. 勁草書房, 2005.

雑誌

- 1) Sano H, Hamashima C: Comparison of laryngeal cancer mortality in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO mortality database (1960-2000), Jpn J Clin Oncol. 35: 626-629, 2005
- 2) 祖父江友孝, 濱島ちさと, 他: (平成15-16年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班ガイドライン作成手順検討委員

- 会)：有効性評価に基づく検診ガイドライン作成手順(普及版)、癌と化学療法、32:893-900, 2005
- 3) 祖父江友孝, 濱島ちさと, 他：(平成 15-16 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班大腸がん検診ガイドライン作成委員会)：有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン(普及版)、癌と化学療法、32:901-915, 2005
 - 4) 濱島ちさと：がん検診の有効性評価：新たなガイドライン作成にむけて、日本がん検診・診断学会誌、12:99-106, 2005
 - 5) 濱島ちさと：I 総論 2. 高齢社会におけるスポーツ・身体運動の意義 C. 医療行政の立場から、臨床スポーツ医学、22:17-22, 2005
 - 6) 飯沼元, 濱島ちさと, 他：コモンカンサーズ最新情報【胃がん】胃がん検診の方法、効果と問題点, メディチーナ, 42:1941-1943, 2005
2. 学会発表
- 1) Hamashima C, et al: Critical appraisal of economic evaluation of colorectal cancer screening in Japan. International Health Economics Association 5th World Congress. 2005.7
 - 2) Hamashima C, et al: Recognition and use of cancer screening guidelines in Japan. 3rd Guidelines International Network Annual Conference. 2005.12
 - 3) 濱島ちさと：消化器癌の集団検診における費用効果～がん検診における経済評価の考え方～, 第 91 回日本消化器病学会総会公開学術講座, 東京, 2005. 4
 - 4) 濱島ちさと：大腸がん検診ガイドラインをめぐって. 第 44 回日本消化器集団検診学会総会付置研究会, 山形, 2005. 5
 - 5) 濱島ちさと：シンポジウム 1 各種がん検診の精度管理；胃がん検診の精度管理. 第 13 回日本がん検診・診断学会, 神奈川, 2005. 7
 - 6) 濱島ちさと：シンポジウム胃がん検診の理想像；有効性評価に基づく胃がん検診ガイドラインの作成. 第 65 回日本消化器集団検診学会関東甲信越地方会, 水戸, 2005. 9
 - 7) 由良明彦, 濱島ちさと, 他：シンポジウム胃がん検診の理想像；胃がん検診におけるペプシノゲン法の利用と限界. 第 65 回日本消化器集団検診学会関東甲信越地方会, 水戸, 2005. 9
 - 8) 佐野洋史, 濱島ちさと, 渡邊能行, 他：地域住民を対象としたがん検診に関するニーズ調査. 第 64 回日本公衆衛生学会総会, 札幌, 2005. 9
 - 9) 濱島ちさと：消化器がんミニレクチャー；消化器がん検診の医療経済～がん検診における経済評価の考え方～, 第 43 回日本消化器病学会集団検診学会大会, 神戸, 2005. 10
 - 10) 渡邊能行, 濱島ちさと, 他：文献検索による大腸がん検診受診率向上対策の検討. 第 43 回日本消化器集団検診学会大会, 神戸, 2005. 10
 - 11) 佐野洋史, 濱島ちさと, 他：がん検診における精度管理指標の検討. 第 43 回日本病院管理学会学術総会, 東京, 2005. 10
 - 12) 渡邊能行, 濱島ちさと, 他：文献レビューによる胃がん・大腸がん検診の受診率向上対策. 第 27 回臨床研究・生物統計研究会, 東京, 2005. 12
 - 13) 中山富雄, 濱島ちさと, 渡邊能行 他：地域住民を対象としたがん検診に関するニーズ調査. 第 27 回臨床研究・生物統計研究会, 東京, 2005. 12
 - 14) 佐野洋史, 濱島ちさと, 他：胃がん検診の精度評価—老人保健事業報告を基に—. 第 27 回臨床研究・生物統計研究会, 東京, 2005. 12
 - 15) 佐野洋史, 濱島ちさと, 他：大腸がん検診の精度評価の検討. 第 16 回日本疫学会学術総会, 名古屋, 2006. 1
 - 16) 濱島ちさと：パネルディスカッション 2 胃がん死亡率の減少を加速するために；胃がん検診の現状と課題～エビデンスに基づく対策の観点から～. 第 78 回日本胃癌学会総会, 大阪, 2006. 3
- 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

IV. 研究 成 果 報 告

(平成 1 7 年度)

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

研究協力者 藤城光弘 東京大学医学部消化器内科 助手
 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)法陽性 (PG ≤ 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年度～2004年度までの14年間で、延べ89,833人(男:女=約6:1、平均年齢48.8歳)に対して実施した。本法における二次精検対象者は延べ18,777人(20.9%)であり、うち12,238人(65.2%)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116人に胃がんが発見され(陽性反応の中度0.94%)、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、79%(92人)が早期胃がん症例であり、特に、39%(45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。“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であると考えられた。

A. 研究目的

PG法は、本来、萎縮性胃炎の診断に用いられる方法であるが、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14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年度からPG法を導入し、PG法陽性 (PG ≤ 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た。2004年度までの14年間の総検診受診者(延べ89,833人(男:女=約6:1、平均年齢48.8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・陰性者別に検討した。統計解析においては χ^2 乗検定を用いた。

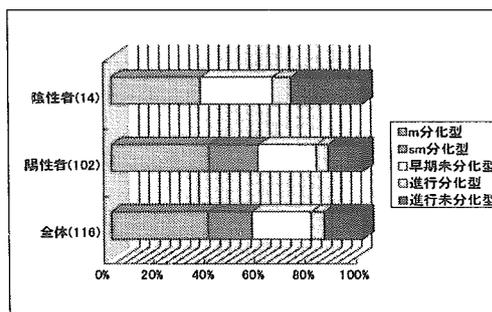
(倫理面への配慮)

都内某企業グループ診療所の保健師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20.9%

(18,777人)であり、PG法陽性者が13.0%(11,709人)、PG法陰性者が7.9%(7,068人)であった。2次精検受診者は、2次精検対象者全体の65.2%(12,238人)であり、PG法陽性精検対象者の70.8%(8,286人)、PG法陰性精検対象者55.9%(3,952人)であり、両者に有意差($p < 0.05$)を認めた。全体で116人(2次精検受診者全体の0.94%)に胃がんが発見され、PG法陽性者が102人、PG法陰性者が14人であった。これは、それぞれ、2次精検受診者の1.2%、0.35%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41%、PG法陽性初回受診者40%、PG法陽転者7%、PG法陰性者12%であり、PG法陽性者が約9割を占めた。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8割を占め、また、内視鏡的切除の対象となりうる分化型粘膜がんが約4割を占めた。



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3割みられた。また、PG法陰性者には、分化型粘膜がんも約1/3存在した。

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14年間行った。一方で、PG法陽性者については全体の約1/4を占める検診フィールドであることから、2次内視鏡検診を隔年とすることで、全体の2次精検率を2割程度までに抑えるようにした。これにより、現時点まで、胃集検を継続できた。しかし、2次精検受診者は対象者の65%を占めるに止まり、今後は2次精検受診率の更なる向上を目指した啓発活動や新たな工夫が必要である。

一方、毎年1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は、一般に血清PG値に5年程度は大きな変動がみられず、その必要性について疑問がもたれるが、今回の検討でPG法陽転者からの胃がんの発生が全体の7%みられ、これらを拾い上げるためには経年的な血清PG値の測定は必要である。さらに、発見胃がん早期がんが約8割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

14年間にわたる延べ89,833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. 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) Fujishiro M: Endoscopic resection for early gastric cancer. In: Kaminishi M, Takubo K, Mafune K (Eds). The diversity of gastric carcinoma: Pathogenesis, diagnosis, and therapy. Springer-Verlag Tokyo, pp243-252, 2005

雑誌

- 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) Fujishiro M, Ichinose M, et al: Tissue damage of different submucosal injection solutions for endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 62:933-942, 2005
- 4) 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. *Proceedings of 6th international gastric cancer congress.* 145-150, 2005
- 5) Yahagi N, Fujishiro M, et al: Clinical evaluation of the multi-bending scope in various endoscopic procedures of the upper GI tract. *Dig Endosc.* 17(Suppl.): S94-S96, 2005

2. 学会発表

- 1) Fujishiro M, Miki K, et al: Early detection of asymptomatic gastric cancer using serum pepsinogen levels to indicate endoscopic submucosal dissection for better quality of life, 6th International Gastric Cancer Congress in Yokohama, Japan, 2005.5
- 2) 藤城光弘, 三木一正, 一瀬雅夫, 他: 企業検診における血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法の有用性、第1回胃内視鏡検診標準化研究会, 山形, 2005.5

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

血清ペプシノゲンと消化管運動に関する研究

研究協力者 瓜田純久 東邦大学総合診療・急病科学講座 講師
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 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。

A. 研究目的

血清ペプシノゲン(PG)は萎縮性胃炎、胃粘膜炎症のマーカーとして広く用いられ、とくに胃癌検診において成果をあげている。PG I / II比は萎縮性胃炎の程度とよく相関するが、PG I / II比が2.0のなかには、PG I =70、PG II =35の症例とPG I =20、PG II =10の症例が存在し、患者背景は必ずしも一致しない。そこで、血清PG値と胃排出速度との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は液常食ラコール(200kcal、200cc)を用いて¹³C-acetate呼気試験を施行した57例(平均年齢65.6才、男女比10/47)。萎縮性胃炎の程度は内視鏡検査にて萎縮性胃炎の程度を萎縮境界の位置により評価した。さらに、内視鏡施行時、血清PG値、抗*H. pylori* IgG抗体(HM-CAP)を測定した。

C. 研究結果

胃排出遅延群ではPG I とPG I / II比との相関が弱くなり、*H. pylori*(+)の萎縮性胃炎ではPG I、PG IIがともに低値を示した。*H. pylori*(-)の萎縮のない症例では胃排出遅延群と正常群で血清PG値に差はなかった。PG I / II < 3.0でPG II < 15の場合、全例胃排出が遅延し、PG II > 15の場合14%で遅延していた。

D. 考察

副交感神経の緊張が高まると、血清PG分泌は高値となり、胃排出も速まる。一方、血清ガストリン、CCK、VIPは血清PG分泌を促すが、胃排出速度を抑える。消化管運動と血清PGとの関連には副交感神経が最も関与していると考えられる。

E. 結論

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。

G. 研究報告

1. 論文発表
書籍

- 1) 瓜田純久, 三木一正, 他:呼気試験による糖尿病の病態解析. 消化器病学の進歩 2005、消化器病学のニューフロンティア. 荒川泰行編、メヂカルビュー社、東京、126-129, 2005
- 2) 瓜田純久, 三木一正, 他:日本の伝統的発酵食品、嗜好飲料と胃炎. 消化器病学の進歩 2005、消化器病学のニューフロンティア. 荒川泰行編、メヂカルビュー社、東京、236-239, 2005

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:Ten-second endoscopic breath test using a 20-mg dose of ¹³C-urea to detect *Helicobacter pylori* infection. Hepato-Gastroenterology 2006 (in press).
- 3) 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).
- 4) 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).
- 5) Urita Y, Miki K, et al:Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach. World J Gastroenterol 2006 (in press).
- 6) 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 21:1-4, 2006
- 7) 瓜田純久, 三木一正, 他:呼気中の水素・メタン-消化管の活動を診る-. におい・

- かおり環境学会誌 37:99-104, 2006
- 8) 瓜田純久, 三木一正, 他: グリシンの吸収に関する検討. 13C医学 15:26-27, 2005
 - 9) 瓜田純久, 三木一正, 他: ラクチュウロス呼気試験におけるメタン測定の意義. 呼吸生化学の進歩 7: 11-16. 2005
2. 学会発表
- 1) Urita Y, Miki K, et al: Gastric emptying affects early insulin response to 75g glucose. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 2) Urita Y, Miki K, et al: Glycine absorption is enhanced in obese subjects. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 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. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 4) 瓜田純久, 三木一正, 他: 高齢者GERD診断におけるアンケート調査の有用性と問題点. 第8回日本高齢消化器病学会, 宇都宮, 2006. 1.
 - 5) 瓜田純久, 三木一正, 他: 急性腸炎における呼気中水素・メタンガスと腹部CT像の検討. 第43回小腸研究会, 東京, 2006. 2
 - 6) 瓜田純久, 三木一正, 他: 十二指腸びまん性白斑の臨床的意義. 第43回小腸研究会, 東京, 2006. 2
 - 7) 瓜田純久, 他: H2-blockerの長期投与により徐々に改善したメネトリエ病の一例. 第287回日本消化器病学会関東支部例会, 東京, 2005. 12
 - 8) 瓜田純久, 三木一正, 他: 血清ペプシノゲン値に消化管運動の情報はあるか? 第8回GAS研究会, 横浜, 2005. 11
 - 9) 瓜田純久, 三木一正, 他: 機能性胃腸症と消化管発酵. 第69回日本消化器内視鏡学会総会パネルディスカッション2, 東京, 2005. 5
 - 10) 瓜田純久, 三木一正, 他: 逆流性食道炎と不眠. 第69回日本消化器内視鏡学会総会パネルディスカッション3, 東京, 2005. 5
 - 11) 瓜田純久, 三木一正, 他: 胃排出速度と消化管発酵反応. 第13回DDWJapan, ワークショップ21, 神戸, 2005. 10
 - 12) 瓜田純久, 三木一正, 他: 十二指腸びまん性白斑と小腸吸収能の変化. 第69回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム3, 東京, 2005. 5
 - 13) 瓜田純久, 三木一正, 他: ¹³C-glucose呼気試験による炭水化物の消化吸収とインスリン分泌障害の検討. 第13回DDWJapan, シンポジウム19, 神戸, 2005. 10
 - 14) 瓜田純久, 三木一正, 他: 高齢者における消化吸収機能の変化. 第8回日本高齢消化器病学会、シンポジウム3, 宇都宮, 2006. 1
 - 15) 瓜田純久, 三木一正, 他: 逆流性食道炎と糖尿病. 第69回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2005. 5
 - 16) 瓜田純久, 三木一正, 他: 血清ガストリンとインスリン分泌. 第13回DDW-Japan 消化吸収プレナリー, 神戸, 2005, 10
 - 17) 瓜田純久, 三木一正, 他: 少量のブドウ糖の吸収・代謝の検討. 第13回DDW-Japan 消化吸収プレナリー, 神戸, 2005, 10
 - 18) 瓜田純久, 三木一正, 他: リンゴジュース負荷後の呼気中水素・メタンガスの変動. 第8回日本呼吸病態生化学研究会, 東京, 2005. 11
 - 19) 瓜田純久, 三木一正, 他: Lactose-¹³C-ureide水素呼気試験の試み. 第21回13C医学応用研究会, 東京, 2005. 11
 - 20) 瓜田純久, 三木一正, 他: ロイシンの吸収・代謝に関する検討. 第21回13C医学応用研究会, 東京, 2005. 11
 - 21) 瓜田純久, 三木一正, 他: 肝疾患における¹³C-acetate代謝の多様性について. 第21回13C医学応用研究会, 東京, 2005. 11

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

研究協力者 鵜浦雅志 公立羽咋病院 院長

研究要旨 胃がん検診の受診率の低下、受診者の固定化に対応することを目的として、平成16年度に石川県羽咋市においてペプシノゲン（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た。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であった。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。

A. 研究目的

石川県羽咋地区の胃がん死亡率は全国平均に比し高い。そこで、胃がん検診受診者の増加を計るために、検診の実施方法を間接X線検査のみからペプシノゲン検査の併用に変更し、その有効性について検討した。

B. 研究方法

平成16年度の羽咋市の胃がん検診対象者は推定9,100人であった。試験的にPG検査を導入した平成15年度は間接X線検査受診者のなかで希望者のみPG測定を行った。平成16年度からは節目検診として、基本検診と同時に5歳毎の対象者にまずPG検査を実施し、陽性者には精密検査の受診勧告を行い、陰性者には間接X線検査による検診を実施した。PGはダイナボット社の化学発光免疫測定法キットで測定し、基準に従い(1+) (2+)、(3+)陽性に分類とした¹⁾。なお、平成16年は初年度のため、節目年齢以外のPG検査希望者にもPG検査併用検診を実施した。

C. 結果

平成13年度からの基本検診受診者数、胃がん検診受診者数、PG検査受診者数を表1に示す。前述のごとく節目検診対象者以外の希望者にもPG検査を実施した結果、平成16年度の基本検診受診者数は前年に比し変化を認めなかったが、胃がん検診受診者数はこれまでより約40%増加の1,868人であった。集団検診における年代別PG陽性率は、40歳代では32.3%、50歳代46.4%、60歳代50.9%、70歳代60.9%であり、高齢者において陽性率はより高い傾向が認められた。また、全体を陽性度別に検討すると1056例中1+ 137例

(13%)、2+ 274例(26%)、3+ 87例(8%)の計498例(47%)が陽性であった(表2)。なお、集団検診において、PG陰性例を対象とした間接X線検査の受診率は、620例中166例、26.8%であった。

検診成績では、要精検者数は間接X線検査のみの平成13年、平成14年に比し、間接X線検査受診者のみにPG検査を行った平成15年は381人と約3倍に増加し、さらに、異時2段階法を採用した平成16年は747人(39.9%)に増加した。平成16年の精検受診者数は586人で、精検受診率は78.4%であり、例年とほぼ同様であった。また、平成16年の発見胃がん数は6人であり、胃がん発見率は0.32%であった(表2)。発見胃がん6例中4例は早期胃がん例で、このうち2例は前年、前々年の検診では異常なしであった。また、症例4はPG陰性で進行がん例であった。

胃がん検診に要した費用は平成13年550万円、平成14年540万円、平成15年710万円、平成16年340万円であった。平成16年の胃がん1例の発見に要した費用は58万円と計算された。

なお、平成17年度は、597人にPG検査を実施し、うち228人(38%)が陽性であった。また、これまでのPG検査結果により、約900人には胃内視鏡による精密検査の受診勧告のみを行った。現在、その成績を検討中である。

表1 各検診受診者数の推移

	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年
基本検診	3985	4018	2803	2923
胃がん検診	1215	1297	1303	1868
PG検診	0	0	1239	1664

表2 胃がん検診成績の推移

	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年
要精検者数	171	120	381	747
精検受診者数	134	100	299	586
発見胃がん例数	1	0	6	6

D. 考察

石川県羽咋市では、胃がん検診のあり方について検討し、胃がん死亡率改善のために、検診受診者の増加を計る対策として、簡便で理解しやすく、受診者の負担が少なく、経費的にも実施可能なPG法を採用することにした。平成16年度の検診において、胃がん検診受診者数は約40%増加した。市民講座、広報誌等により、PG検査は「あなたの胃がん危険度の指標」であること、および、検査の負担は、基本検診時の採血量の僅かな増加のみであるとの情報提供が十分行えた結果と考えている。今後、さらに、広報活動等により、PG検査併用胃がん検診受診者の増加に取り組む予定である。なお、胃がん検診受診者を現在の3から4倍に増加することを計る場合、その検診費用の負担についても考慮する必要がある。PG検査費用は間接X線検査の約1/4であり、また、PG陽性例については逐年の検査は不要で、1回測定後の胃がん検診としては、当分の間、必要例に対する精密検査受診勧告のみで管理可能であることも、経費的には大変な利点と考えられる。

平成16年度のPG検査結果については、全体の陽性率は47%であった。この成績は受診者の年齢構成から予想された数値に一致するものであった。当初、精密検査としての、胃内視鏡検査の受け入れ体制が地域に整っているか否か不安も指摘されたが、実際には十分対応され問題の発生は認められなかった。検診全体の要精検率は約40%と、間接X線検査のみによる過去の検診に比し明らかに高頻度であった。がん検診の不利益の一つとして、過剰な検査が指摘されている。胃がん検診の精密検査の胃内視鏡検査における偶発症を考えると無視できない問題点であり、PG値のみならず、環境要因、Hp抗体、初回の内視鏡所見等々を加味した、胃がん危険度の更なる評価方法の開発も今後の課題と考える。また、PG陰性胃がん対策としての間接X線検査については、今回、機器の関係から、後日の実施となり、その受診率は28%程度であった。受診率の向上を計るためには同日の実施体制の確立が必要と考えている。

最後に、今後のがん検診のあり方として、こ

れまでのように同一の検査を例年全例に繰り返すことは効率的とは思われない。肝炎ウイルス検診で示されているように、危険度に従った検査体制を地域ごとに構築し、担当者による管理を十分に行っていくことが重要と考えている。

E. 結論

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検討が必要である。

F. 研究発表

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

日本消化器集団検診学会雑誌, 44:2006
(印刷中)

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

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）

研究協力者 井上和彦 松江赤十字病院第三内科 副部長

研究要旨 血清ペプシノゲン (PG) 法とヘリコバクターピロリ (Hp) 抗体価測定を行った 1996 年度人間ドック受診者 1218 例と 2003 年度受診者 455 例を対象とした。Hp 抗体 (-)PG 法(-)を A 群、Hp 抗体(+)PG 法(-)を B 群、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た。1996 年度では A 群が 21.3%、B 群が 46.9%、C 群が 25.6%、Hp 判定保留群が 6.2%であった。一方、2003 年度における各群の占める割合は A 群が 39.1%、B 群が 35.8%、C 群が 20.9%、Hp 判定保留群が 4.2% であり、1996 年度に比べ A 群が有意に高く、B 群、C 群が低い結果であった。年齢階層別検討では、2003 年度における 50 歳未満で A 群が多くなっているのが特徴的であり、特に、40 歳代男性で A 群が多くなっていた。Hp 既感染者における PG 法陽性率は 1996 年度と 2003 年度で大きな差はなかった。7 年間の期間でも、特に 50 歳未満において‘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。

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や翌年度以降に発見された胃がん、胃腺腫の検討から、血清ペプシノゲン (PG) 法とヘリコバクターピロリ (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既に報告している。本研究では人間ドック受診者での PG 法と Hp 抗体による血液検査分類の時代的変遷を検討することにより、胃がん検診の将来における位置づけを検討した。

B. 研究方法

1996 年度と 2003 年度に PG 法と Hp 抗体価測定を行った人間ドック受診者を対象とした。1996 年度受診者は 1218 例（男性 808 例、女性 410 例、30-88 歳、平均 52.2 歳）、2003 年度受診者は 455 例（男性 318 例、女性 137 例、31-86 歳、平均 53.2 歳）であった。

PG 測定は 1996 年度は RIA、2003 年度は EIA で行い、PGI \leq 70ng/ml かつ I/II 比 \leq 3.0 を陽性とした。Hp 抗体価測定は ELISA（スマイテスト）で行い、30U/ml 未満を陰性、50U/ml 以上を陽性とした。Hp 抗体と PG 法の結果により、Hp 抗体(-)PG 法(-)を A 群、Hp 抗体(+)PG 法(-)を B 群、PG 法(+)を C 群と分類した。そして、1996 年度と 2003 年度の各群の占める割合を比較検討した。

（倫理面への配慮）

受診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

1996 年度の各群の占める割合は A 群が 21.3%、B 群が 46.9%、C 群が 25.6%、Hp 判定保留群が 6.2%であった。一方、2003 年度の各群の占める割合は A 群が 39.1%、B 群が 35.8%、C 群が 20.9%、Hp 判定保留群が 4.2% であり、1996 年度に比べ A 群が有意に高く、B 群、C 群が低い結果であった。

50 歳未満における各グループの占める割合は、1996 年度では A 群が 29.5%、B 群が 48.2%、C 群が 16.2%、Hp 判定保留群が 6.1%、2003 年度では A 群が 52.3%、B 群が 29.8%、C 群が 13.9%、Hp 判定保留群が 4.0% であり、2003 年度において Hp 未感染群と考えられる A 群の占める割合が高いことが特徴的であった。

さらに詳細に性・年齢階層別検討に検討すると、男性ではどの年齢階層においても、2003 年度では 1996 年度に比べ、A 群の占める割合が高く、B 群、C 群の占める割合が低くなっていた。特に、40 歳代において A 群の占める割合は 1996 年度で 26.9%、2003 年度で 53.7% でありその差異が特徴的であった。また、女性でもどの年齢階層においても 2003 年度では 1996 年度に比べ、A 群の占める割合が高くなっていた。

Hp 既感染者における PG 法陽性率の年齢階層別検討では、1996 年度、2003 年度ともに年齢が高くなるにつれ PG 法陽性率が高くなっており、年度による差は認められなかった。

D. 考察

Correa の仮説のごとく胃粘膜萎縮、腸上皮化生が胃がん、特に分化型胃がんの発生母地であることに異論はないと思われる。また、疫学的検討のみならず、スナネズミを使った発がん実験や前向きな臨床研究から 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いる。Hp 未感染者に胃粘膜萎縮が進展したり、胃がんが発生することは稀と考えられている。胃がんスクリーニングでも PG 法で胃粘膜萎縮を評価することに加え、Hp 感染状況を把握することは意味のあることと期待される。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、および、翌年度以降に発見された胃がんの検討で、PG 法と Hp 抗体価測定との併用により、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を既に報告した。

本研究では PG 法と Hp 抗体併用による血液検査グループ分類が時代による変遷があるかどうかを検討した。その結果、2003 年度では 1996 年度に比べ '健康的な胃粘膜' と考えられる A 群の占める割合が有意に高くなっていた。年齢階層別検討では、2003 年度で 50 歳未満、特に 40 歳代男性で A 群が多くなっていた。今後は Hp 感染率の低下に伴い、この '健康的な胃粘膜'、換言すれば、胃がん発生危険度の極めて低い人が増加することが予想される。一方、Hp 既感染者における PG 法陽性率は 1996 年度と 2003 年度で大きな差はなかった。すなわち、2003 年度の Hp 感染率は著明に低下しているが、Hp 感染者の中での胃粘膜萎縮のみられる割合は変わっていないと判断できる。

胃 X 線検査における胃がん集団検診は本邦における胃がん死亡率減少効果に貢献してきたと評価されている。しかし、検診受診者の固定化や検査精度における問題点も指摘されている。すべての人に画一的に毎年同じ検査を行う従来の検診法は本当に有効なのだろうか。疾病(がん)の発生には危険群が存在する。高危険群に対して精度の良好な画像診断を定期的に行い、低危険群に対しては画像診断の間隔をあけるなど、危険度に応じたシステムを構築することで効率の良い検診ができる。

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り、検診システムへの応用が望まれる。本研究から、7 年間の期間でも特に 50 歳未満においては胃がんの危険度が極めて低い A 群が増加していることが明らかになった。今後はさらに増加することが予測されるが、この A 群は胃がん検診の対象から除外も可能であり、減少傾向にある C 群(胃がん高危険群)に対しては内視鏡による管理精検が可能となる。今後、胃がん死亡率減少効果を示す必要はあるが、胃がん発生の背景胃粘膜を把握することは胃がんスクリーニングにおいて重要と考える。

E. 結論

7 年間の期間でも、特に 50 歳未満において '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。

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
- 1) Kamada T, Inoue K, et al: Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 21: 1121-1126, 2005
- 2) 井上和彦, 吉原正治, 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—。日消集検誌, 43(3):332-339, 2005
- 3) 井上和彦, 吉原正治, 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—翌年度以降に発見された胃癌および胃腺腫の検討から—。日消集検誌, 43(4):442-448, 2005
- 4) 井上和彦, 他: 国内分離株から作成された血清ヘリコバクターピロリ抗体を用いた、ペプシノゲン法併用による胃の '健康度' 評価。日本がん検診・診断学会誌 12(2):138-143, 2005
- 5) 井上和彦, 吉原正治, 他: 糞便中ヘリコバクターピロリ抗原検査は胃検(健)診に応用可能か?—同日に行った内視鏡検査およびペプシノゲンの比較より—。日消集

検誌, 43(6):623-629, 2005

2. 学会発表

- 1) 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回日本消化管学会, 名古屋, 2005. 1
- 2) 井上和彦, 他: 精検施設からみた便潜血による大腸癌集団検診—高齢者を中心に—. 第35回日本消化器集団検診学会(シンポジウム), 徳島, 2005. 2
- 3) 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値測定の役割—*Helicobacter pylori* 抗体価測定併用も含めて—. 第27回うず潮フォーラム(シンポジウム), 広島, 2005. 2
- 4) 井上和彦, 他: ‘健康的な胃粘膜’の人間ドック受診者が増えている—1996年度と2003年度のペプシノゲン法とヘリコバクター抗体による‘胃の健康度’評価の比較より—. 第44回日本消化器集団検診学会総会, 山形, 2005. 5
- 5) 井上和彦, 他: 胃内視鏡検診標準化の提案. 第44回日本消化器集団検診学会(第1回胃内視鏡検診標準化研究会), 山形, 2005. 5
- 6) 井上和彦, 他: 通常上部消化管内視鏡検査に鎮静剤は必要か?—受診者アンケート調査の結果から—. 第69回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2005. 5
- 7) 井上和彦, 他: 咽喉頭異常感症は GERD か?—上部消化管内視鏡検査の重要性も含めて—. 第69回日本消化器内視鏡学会総会(パネルディスカッション), 東京, 2005. 5
- 8) 井上和彦, 他: *H. pylori* 除菌成功後に発見された胃癌. 第11回日本ヘリコバクター学会(シンポジウム), 岡山, 2005. 6
- 9) 井上和彦, 他: *Helicobacter pylori* 検査による胃癌スクリーニングの将来像—除菌による1.5次予防の期待を含めて—. DDW-Japan 2005(シンポジウム), 神戸, 2005. 10
- 10) 井上和彦, 他: 背景胃粘膜から見た胃癌高危険群および低危険群の設定と胃癌検診の将来像. DDW-Japan 2005(パネルディスカッション), 神戸, 2005. 10
- 11) 花ノ木睦巳, 井上和彦: 内視鏡による胃癌検診の問題点と対応策. DDW-Japan 2005(シンポジウム), 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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし