

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

研究協力者 藤田安幸 埼玉県越谷市医師会 藤田医院 院長

研究要旨 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、ヘリコバクターピロリ(HP)感染の検索ならびにペプシノゲン(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を行った。対象は男性 942 名、女性 1,710 名、計 2,652 名の外来患者および越谷市胃がん個別検診受診者であり、がんは 52 例 2.0%に発見された。胃がん発見率は HP(-)PG(-)群に比し、HP(+)PG(-)群および HP(+)PG(+)群で有意に高かった。HP(-)PG(+)群は胃粘膜萎縮が高度に進展し、HP は既に自然消失した分化型胃がんの高危険群と考えられ、その発見率は 4 群の中で最も高頻度であるが、症例数が少なく有意ではなかった。HP 陽性群における PG 判定別にみた発見率では、PG(-)群、PG(2+)群、PG(1+)群、PG(3+)群の順で増加傾向を示した。前 3 者間で有意差は認められなかったが、PG(3+)群では PG(-)群に比し有意に高率であった。以上より、① HP(-)PG(-)群は低危険群、② HP(+)PG(-~2+)群は中等度危険群、③ HP(+)PG(3+)群および HP(-)PG(+)群は高危険群と推定された。内視鏡の受診間隔に関しては、①群は 5 年、②群は 2~3 年、③群は逐年検診が適当と考えられた。

A. 研究目的

越谷市では 1985 年から地域住民を対象として内視鏡の選択が可能な胃がん個別検診を行っている(日消集検誌 39:509,2001)。本研究では、より費用効果に優れた検診法の構築を目的として、ヘリコバクターピロリ(HP)感染の検索ならびにペプシノゲン(PG)値を活用した胃がん発症危険度の篩い分けに基づいた内視鏡検診の適正な受診間隔について検討をした。

(同 60.2±10.8 歳)、HP(+)PG(+)群 735 例 27.7%(同 63.8±8.8 歳)、HP(-)PG(+)群 24 例 0.9%(同 66.1±9.2 歳)であった。胃がんは 52 例 2.0%に発見され、うち早期がんは 38 例(発見がんの 73.1%)である。各群における胃がん発見率を図 1 に示す。発見率は HP(-)PG(-)群、HP(+)PG(-)群、HP(+)PG(+)群、HP(-)PG(+)群の順で増加した。

B. 研究方法

HP 感染の検索は血清 HPIgG 抗体価(EIA 法)を用いて行い、10U/ml 未満を陰性、10U/ml 以上を陽性とした。判定保留は今回の検討から除外した。PG 値は化学発光免疫法にて測定し、PG I ≥70ng/ml かつ I/II 比 ≥3.0 を陰性(-)、PG I ≤70ng/ml かつ I/II 比 ≤3.0 を陽性基準値(1+)、PG I ≤50ng/ml かつ I/II 比 ≤3.0 を中等度陽性(2+)、PG I ≤30ng/ml かつ I/II 比 ≤2.0 を強陽性(3+)と判定した。

(倫理面への配慮)

検体の採取は被検者のインフォームド・コンセントを得たうえで実施した。データの集計に際しては個人識別情報を符号化して行った。

C. 研究結果

HP および PG の判定結果からみた被検者の内訳は、HP(-)PG(-)群 757 例 28.6%(平均年齢 56.0±13.6 歳)、HP(+)PG(-)群 1,136 名 42.8%

図1 HP・PGと胃がん発見率

		HP		(n=2,652)
		(-)	(+)	
PG	(-)	2/757 (0.3%)	24/1,136 (2.1%)	26/1,893 (1.4%)
	(+)	1/24 (4.2%)	25/735 (3.4%)	26/759 (3.4%)
		3/781 (0.4%)	49/1,871 (2.6%)	52/2,652 (2.0%)

HP(-)PG(-)群を 1 としてオッズ比により胃がん危険率を比較すると、両者(-)群に対し HP(+)PG(-)群および HP(+)PG(+)群間で有意差が認められた。HP(-)PG(+)群との間ではオッズ比は 16.41 であるが、後者の症例数が少なく有意差は認められなかった(図 2)。

HP 陽性群における PG 判定別にみた胃がん発見率を図 3 に示す。PG(-)群に比し PG(1+) および(2+)群では発見率は高い傾向にあるものの、有意差は認められなかった。PG(-)群と(3+)群間では後者で有意に高率であった。

図2 オッズ比よりみた胃癌危険率の比較

		HP	
		(-)	(+)
PG	(-)	1	8.15* (1.9-34.6)
	(+)	16.41*** (1.4-187.6)	13.29** (3.1-56.3)

*: P<0.01, **: P<0.01, ***: NS, (): 95%信頼区間

図3 HP陽性群におけるPG判定別にみた胃癌発見率

	(n=49)			
PG	(-)	(1+)	(2+)	(3+)
発見がん例数	24	7	7	11
例数	1,136	217	283	235
年齢(歳)	60.2±10.8	62.1±9.8	62.5±7.9	66.9±8.1
発見率(%)	2.1	3.2	2.5	4.7*
オッズ比	1	1.52** (0.6-3.6)	1.17** (0.5-2.7)	2.21*** (1.1-4.6)

*: P<0.05, **: NS, ***: P<0.05 vs PG(-) group, (): 95%信頼区間

D. 考察

現在、日常診療における上部消化管のスクリーニング法は内視鏡検査が主流であるが、検診の場では受診率や処理能の低下に対する危惧、コストやマンパワーが普及の隘路となり、限られたフィールドで活用されているに過ぎない。今回は、より費用効果に優れた内視鏡検診を構築するために、HP感染の検索ならびにPG値を活用して胃癌発症危険度の篩い分けを行い、内視鏡検診の適正な受診間隔について検討を行った。

HP・PGと胃癌発見率の関係について、HP(-)PG(-)群に比し、HP(+)PG(-)群およびHP(+)PG(+)群ではがん発見率は有意に高かった。HP(-)PG(+)群は胃粘膜萎縮が高度に進展し、HPは既に自然消失した分化型がんの高危険群と考えられ、その発見率は4群の中で最も高頻度であるが、症例数が少なく有意差は認められなかった。

HP陽性群におけるPG判定別にみた発見率では、PG(-)群、PG(2+)群、PG(1+)群、PG(3+)群の順で増加傾向を示した。有意差は前3者間では認められなかったが、PG(3+)群ではPG(-)群に比し有意に高率であった。

以上の自験例における検討結果より、HP・PGの検索は胃癌発症危険群の篩い分けに有用であり、① HP(-)PG(-)群は低危険群、② HP(+)PG(- ~ 2+)群は中等度危険群、③ HP(+)PG(3+)群は高危険群と推定された。④

HP(-)PG(+)群は高危険群と考えられるものの、今後さらに症例数を重ねての検討が必要である。内視鏡の受診間隔に関しては、① HP(-)PG(-)群は5年、② HP(+)PG(- ~ 2+)群は2~3年、③ HP(+)PG(3+)群および④ HP(-)PG(+)群は逐年が適当と推測された。

E. 結論

HP、PGの検索による胃癌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。

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
なし

2. 学会発表

1) 藤田安幸, 他:胃癌検診の理想像—内視鏡による地域検診の立場から—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

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

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

研究協力者 渡部宏嗣 東京大学医学部附属病院 臨床試験部 助手

研究要旨 ペプシノゲン(PG)法とヘリコバクターピロリ(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た。血清PG及びHp抗体価を胃がん内視鏡検診当日に測定し、PG判定はPG ≤ 70 ng/ml かつ I/II 比 ≤ 3.0 を満たす例を陽性に、それ以外を陰性とした。Hpは陽性と陰性に区分し、組み合わせにより(A, B, C, D)の4群に区分した。全例に定期的な胃がん検診の受診を勧奨し、1回以上内視鏡検査を受けた6,983例について、胃がんの発生率を算定した。全体の平均観察期間は4.7年、平均内視鏡検査回数は5.1回であり、43例(0.62%)に胃がんを発見した。群別の年率発がん率は、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。

A. 研究目的

横断的研究で、ペプシノゲン(PG)法とヘリコバクターピロリ(Hp)抗体の組み合わせによる層別が、その時点での胃がん有病率と密接に関連することを既に報告した(GUT 49;335-40, 2001)。今回は、測定時に疾患が認められない者で、その後の胃がん発生率がPG法及びHp抗体による層別と関連するかどうかの検討を行った。

B. 研究方法

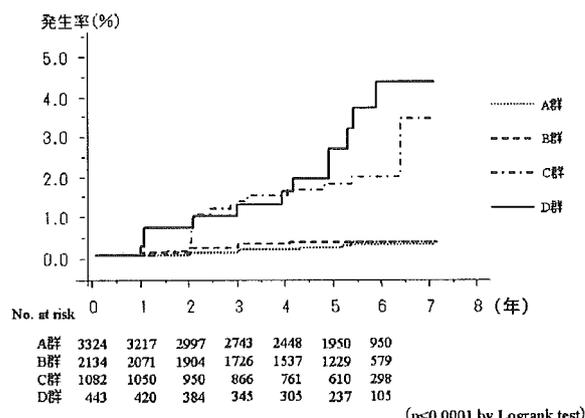
1995年3月から97年2月までに、千葉県内の某病院及び診療所にて、内視鏡による胃がん検診を受診した10,234名のうち、胃がん、消化性潰瘍、術後胃の例を除外した、9,293名を対象とした。全例血清PG値及びHp抗体価を測定した。PG判定はPG ≤ 70 ng/ml かつ I/II ≤ 3.0 を満たす例を陽性に、それ以外を陰性とした。Hpは、富士レビオ社ピリカプレートGヘリコバクターを用いて測定した。検体の吸光度が、陽性対照の8倍希釈液の吸光度を越える場合は陽性、8倍希釈液以下の場合を陰性とした。陽性と陰性に区分し、組み合わせにより以下の4群に区分した。PG陰性かつHp陰性をA群、PG陰性かつHp陽性をB群、PG陽性かつHp陽性をC群、PG陽性かつHp陰性をD群とした。全例に定期的な胃がん検診の受診を勧奨し、最終的に2002年3月までに、1回以上内視鏡検査を受けた6,983例(follow up率75.1%)について、胃がんの発生率を算定した。

(倫理面への配慮)

参加者各人よりインフォームドコンセントを得て研究を行った。またデータ解析においては、個人識別情報を暗号化した上で行った。

C. 研究結果

全体の平均観察期間は4.7年、平均内視鏡検査回数は5.1回であり、43例(0.62%)に胃がんを発症した。群別にみると、A群3,324例中7例(0.21%)、B群2,134例中6例(0.28%)、C群1,082例中18例(1.66%)、D群443例中12例(2.71%)であった。図に各群の胃がん発生率を示す。年率発がん率は、A群0.04%、B群0.06%、C群0.35%、D群0.60%と算定された。Cox比例ハザードモデルにより、年齢、性別を補正すると、A群に対するハザード比は、B群1.1、C群5.0、D群7.1であった。特に、60歳以上のD群における年率発がん率は1.71%と高率であった。



D. 考察

本研究では、Hpの血清マーカーである抗体価と、胃粘膜萎縮の血清マーカーであるPG法を用いて対象を4群に層別化した。Hp抗体、PG法ともに陰性のA群は、Hp感染はしていないと考えられる。そして、Hp抗体陽性のB群及びC群はHp感染者であることは明らかである。Hp抗体陰性かつPG法陽性のD群はPG法陽性であ

り、萎縮性胃炎を有していると考えられるが、萎縮性胃炎症例において、胃液を用いた PCR 法を gold standard として判定を行うと、ほとんどが Hp 陽性であるとの報告があり、PG 値をみると、D 群が最も低値であり、最も胃粘膜萎縮が進行していると思われる。胃粘膜萎縮が高度になると Hp は胃に生息出来なくなることは良く知られており、胃粘膜萎縮の進行に伴い、Hp 抗体が陰転化したとの報告もあり、D 群の多くは、Hp 感染者あるいは既感染者である。胃がん発生率は、A 群から D 群まで徐々に増加し、高危険群である、D 群を設定することが可能である。一方、Hp 抗体陽性かつ PG 法陰性の B 群は、胃がん発生率が、Hp 非感染者である A 群と比べ大差を認めなかった。B 群は、Hp 感染者の約 58% を占めているが、少なくとも 5 年間は、胃がん発生リスクは非常に低いと考えられる。

E. 結論

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

- 1) Watabe H, et al: Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. GUT. 54(6):764-8, 2005

2. 学会発表

- 1) 渡部宏嗣, 他: ペプシノゲン法による高危険群設定は、長期間にわたり有用である。DDW-Japan 2005. (パネルディスカッション), 神戸, 2005. 10

H. 知的所有権の取得状況

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

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
三木一正	ペプシノゲン	古澤新平、 金山正明、 橋本博史	臨床検査診断 マニュアル	永井書店	東京	2005	432-434
三木一正	ペプシノゲン	Medical Practice 編集委員会	臨床検査ガイド2005～2006	文光堂	東京	2005	111-113
濱島ちさと	予防医学領域における分析事例	池上直己、 西村周三	医療技術・医薬品	勁草書房	東京	2005	141-162
日山 亨, 吉原正治, 他	胃がん	神辺眞之・ 渡辺清明	健康管理と臨床検査-早期診断を目指して-	宇宙堂八木書店	東京	2005	192-194
Fujishiro M	Endoscopic resection for early gastric cancer.	Kaminishi M, Takubo K, Mafune K	The diversity of gastric carcinoma; Pathogenesis, diagnosis, and therapy	Springer-Verlag	Tokyo	2005	243-252
瓜田純久, 三木一正, 他	呼気試験による糖尿病の病態解析	荒川泰行	消化器病学の進歩2005、消化器病学のニューフロンティア編	メヂカルビュー社	東京	2005	126-129
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	荒川泰行	消化器病学の進歩2005、消化器病学のニューフロンティア編	メヂカルビュー社	東京	2005	236-239

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Urita Y, Miki K, et al	High incidence of fermentation in the digestive tract in patients with reflux esophagitis	Eur J Gastroenterol Hepatol		In press	2006
Urita Y, Miki K, et al	Ten second endoscopic breath test using a 20-mg dose of ¹³ C-urea to detect <i>Helicobacter pylori</i> infection	Hepato-Gastroenterology		In press	2006

Urita Y, Miki K, et al	Endoscopic ¹³ C-urea breath test for detection of <i>Helicobacter pylori</i> infection after partial gastrectomy	Hepato-Gastroenterology		In press	2006
Urita Y, Miki K, et al	75g glucose tolerance test to assess carbohydrate malabsorption and small bowel bacterial overgrowth	World J Gastroenterol		In press	2006
Urita Y, Miki K, et al:	Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach	World J Gastroenterol		In press	2006
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	21	1-4	2006
Miki K	How we eradicate <i>H.pylori</i>	JMAJ	48	479	2005
Nomura AMY, Miki K, et al	<i>Helicobacter pylori</i> , pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii	J Infect Dis	191	2075-2081	2005
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
Otsuka T, Miki K, et al	Suppressive effects of fruit-juice concentrate of <i>Prunus mume</i> Sieb. et Zucc. (Japanese apricot, Ume) on <i>Helicobacter Pylori</i> -induced glandular stomach lesions in Mongolian gerbils	Asian Pacific J Cancer Prev	6	337-341	2005
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	96	713-720	2005
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		145-150	2005
Binis-Ribeiro M, Miki K, et al	Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening	J Med Screen	11	141-147	2004
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

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
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
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
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
三木一正, 他	血清ペプシノゲン	The GI Forefront	1	16-18	2005
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
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
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
笹島雅彦, 三木一正, 他	ペプシノゲン検査	診断と治療	93	1513-1517	2005
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	2369-2375	2005
Fujishiro M, Ichinose M, et al	Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar	Gastrointest Endosc	63	243-249	2006
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
Niwa T, Ichinose M, et al	Mixed gastric and intestinal type metaplasia is formed by cells with dual intestinal and gastric differentiation	J Histochemistry Cytochemistry	53	75-85	2005

Tamai H, Ichinose M, et al	Contrast harmonic sonographically guided radio frequency ablation for spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma	J Ultrasound Med	24	1021-1026	2005
Magari H, Ichinose M, et al	Inhibitory effect of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on stomach carcinogenesis in <i>Helicobacter pylori</i> -infected Mongolian gerbils	Biochem Biophys Res Commun	334	606-612	2005
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
Tamai H, Ichinose M, et al	Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors	J Ultrasounds Med	24	1635-1640	2005
Fukamachi H, Ichinose M, et al	Endothelin-3 controls growth of colonic epithelial cells by mediating epithelial-mesenchymal interaction	Develop Growth Differ	47	573-580	2005
Fujishiro M, Ichinose M, et al	Tissue damage of different submucosal injection solutions for endoscopic mucosal resection	Gastrointest Endosc	62	933-942	2005
Ito M, Yoshihara M, et al	A combination of the <i>Helicobacter pylori</i> 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
Ito M, Yoshihara M, et al	Morphological changes in human gastric tumours after eradication therapy of <i>Helicobacter pylori</i> in a short-term follow-up	Aliment Pharm Therap	21	559-566	2005
日山 亨, 吉原正治 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	43	449-457	2005
日山 亨, 吉原正治 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	47	2493-2500	2005
伊藤公訓, 吉原正治 他	組織学的胃炎評価の臨床的意義と問題点	消化器科	41	128-133	2005

井上和彦, 吉原正治 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	138-143	2005
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	332-339	2005
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	442-448	2005
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	623-629	2005
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
祖父江友孝, 濱島ちさと, 他	有効性評価に基づくがん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
祖父江友孝, 濱島ちさと, 他	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
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
濱島ちさと	高齢社会におけるスポーツ・身体運動の意義【医療行政の立場から】	臨床スポーツ医学	22	17-22	2005
飯沼元, 濱島ちさと, 他	胃がん検診の方法, 効果と問題点	メディチーナ	42	1941-1943	2005
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	S94-S96	2005
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
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

瓜田純久, 三木一正, 他	ラクチュロース呼気試験におけるメタン測定の意義	呼気生化学の進歩	7	11-16	2005
鵜浦雅志, 他	石川県羽咋市のペプシノゲン検査を併用した胃がん検診成績	日消集検誌	44	印刷中	2006
Kamada T, Inoue K, et al	Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of <i>Helicobacter pylori</i> : results from a 9-year prospective follow-up study in Japan	Aliment Pharm Therap	21	1121-1126	2005
Watabe H, et al	Predicting the development of gastric cancer from combining <i>Helicobacter pylori</i> antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study	GUT	54	764-768	2005

VI. 研究成果の刊行物・別刷

[n] ペプシノゲン

胃粘膜内で産生されるペプシノゲン(pepsinogen)の血中に流入する機序は不明であるが、その1%は血中に流入し、99%が胃内腔に分泌される。血清ペプシノゲンIおよびII値は、主に胃粘膜内主細胞量を反映する。血中ペプシノゲンの排泄は腎からなされるが、代謝機序の詳細は不明である。健常人ではペプシノゲンIのみ尿中に認められる。異常高値を示す場合は、胃粘膜内での産生が増加しているか、腎からの排泄が減少しているかであり、異常低値を示す場合は、胃粘膜内での産生減少か、胃切除後などの胃粘膜量そのものの減少である。

検査の目的

血清ペプシノゲンI/II比は内視鏡的胃酸分泌機能検査法であるコンゴレッド法による腺境界分類でみた胃粘膜萎縮(atrophy)の拡がりとその程度を反映することから、いわゆる“血清学的生検；serologic biopsy”として、また最大酸分泌量(MAO)と相関することから、無胃管胃分泌機能検査(tubeless gastric analysis)として使用できる。最近では、胃粘膜の炎症の指標としての臨床的使用法が注目されており、*Helicobacter pylori*(*H. pylori*)除菌(eradication)判定、急性胃粘膜病変(acute gastric mucosal lesion；AGML)の血清学的診断として使用できる。

すなわち、血清ペプシノゲン検査は、①胃粘膜萎縮の有無判定、②胃分泌機能検査、③胃粘膜の炎症の有無判定、および④消化性潰瘍の再発性・難治性の危険率の有無、などを調べる目的で測定される。

基準値

ペプシノゲンI値は20～70歳までほぼ横ばいであり、性差を認めない。正常値(95%信頼限界)および平均値は、15～100、49.1 ng/mlである。ペプシノゲンII値は加齢とともに漸増傾向を示し、性差を認めない。正常値(95%信頼限界)および平均値は、3～40、14.6 ng/mlである。ペプシノゲンI/II比は加齢とともに20歳代7.0～60歳代3.0と段階的に有意に低値を示し、性差は認めない。正常値(95%信頼限界)および平均値は1～9、4.8である。測定値に影響を及ぼす因子としては、①切除胃(ペプシノゲンIおよびII値ともに低値となり、胃全摘では両値ともにほぼ0となる)、②プロトンポンプインヒビター(PPI)服用(IおよびII値ともに高値となる)、③腎機能障害(クレアチニン3 mg/dl以上では、I値およびII値とともに高値となる)がある。

ペプシノゲンI値(20~40歳)	II値(20~40歳)	I/II比(20~40歳)
45	100	40
40	100	40
40	140	40

検査値の解釈

胃粘膜萎縮あり(陽性)(mild~moderate atrophy positive)と判定するカットオフ値はペプシノゲンI値70 ng/ml以下かつI/II比3以下である。高度萎縮[強陽性(severe atrophy positive); I値30 ng/ml以下かつI/II比2以下]、陽性、疑陽性(I値40 ng/ml以下またはI/II比2.5以下)および陰性の胃癌(gastric cancer)随伴の確率は、およそ、それぞれ2%、1%、0.1%および0.01%である。内視鏡をゴールドスタンダード(gold standard; 絶対基準)としたペプシノゲン法の胃癌発見精度(n=11,707)は、陽性率30%で、感度(sensitivity)80%、特異度(specificity)70%、陽性反応的中度(positive predictive)1.5%、および胃癌発見率(数)0.44%(51人)である。どのカットオフ値を用いてもペプシノゲン法は、既に胃癌一次スクリーニング法として、その有用性(死亡率減少効果)が確立されている間接X線法より、さらに精度が優れており、今後、積極的に胃集検に取り入れていくべきである。また、最近、ペプシノゲン法による胃癌発見の報告は急増している(n=125,929人、陽性率21%で胃癌発見率(数)0.14%(174人)。人間ドック(健診)でのペプシノゲン法の位置づけが提唱され、年ごとに費用効果比も優れたペプシノゲン法の使用件数が増加している(1996年からは東京都足立区および高崎市で、1999年から東京都では全国に先駆けて老人保健事業として実施され、2000年からは東京都葛飾区、中野区、杉並区、昭島市、多摩市、大阪府吹田市などで実施されている。今後さらに大規模集団(コホート)での有用性の確認、胃癌死亡率減少の実証が期待される)。

血清ペプシノゲン値から疾患の存在診断はできないが、低値群では萎縮性胃炎(atrophic gastritis)、胃腺腫(gastric adenoma)、悪性貧血(A型胃炎)、胃癌、切除胃など、高値群では胃潰瘍(gastric ulcer)、急性胃粘膜病変(AGML)、十二指腸潰瘍(duodenal ulcer)、再発性(recurrent)・難治性(intractable)・消化性潰瘍(peptic ulcer)、Zollinger Ellison症候群、腎不全(renal failure)、腎機能障害(renal dysfunction)(クレアチニン値が3 mg/dl以上)、プロトンポンプ阻害薬(PPI)服用、*H. pylori*陽性、などを強く推定することができる。

AGML、PPI服用時、腎機能障害などではペプシノゲンI、II値とともに2～3倍高値を示す。AGMLの治療後、PPI服用中止後、腎機能障害回復後、1～2カ月後には前値に復する。*H. pylori*陽性時は陰性時より、I、II値ともに有意に高値を示す。除菌により、*H. pylori*抗体価よりも早期に(除菌治療終了直後から)有意に正常値に復するので、*H. pylori*除菌判定に有用であり、ほかの判定法と比べ安価(測定料1,000円前後)、簡便な(2002年現在、11社より14品目のペプシノゲンI、II測定キットが上市されており、測定法も免疫放射定量測定法(IRMA)、化学発光免疫測定法(CLIA)、酵素免疫測定法(EIA)、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)、発光免疫測定法(LIA)、酵素免疫測定法(ELISA)がある。測定時間もLIAは10～20分で、大部分のキットで30分前後である)ために、今後ますます小児・老人などにも広く使用されると思われる。検査日数は院内・外ともに当日～1日。

採取・保存の注意

血清、血漿いずれでも測定可能である。

食事はほとんど影響しないので、採血は空腹時でなくてもよい。日差変動、季節変動、人種差などはほとんど認められない。

血清は室温(25°C)3日間、冷蔵庫(4°C)7日間保存後で安定であり、-20°C保存血清では数年間安定である。

必要検体試料は0.1ml。

保険上の注意

保険未収載である(現在申請中)。

(三木一正)

1. 生化学検査/A. 酵素関係 (アイソザイムを含む)

ペプシノゲン

三木一正

■ デシジョンレベル (表 1, 2)

表 1 ペプシノゲン I のデシジョンレベル

値(μg/l)	方針	高頻度に見られる疾患	否定できない主要疾患
15 以下 (正常下限値以下)	低酸～無酸	悪性貧血 (A 型胃炎) 萎縮性胃炎, 胃腺腫, 胃癌, 切除胃	胃黄色腫
15～100 (基準値)	正酸	健康	胃潰瘍, 胃ポリープ, 肝炎・肝硬変
100 以上	高酸	十二指腸潰瘍, 胃・十二指腸併存潰瘍, Zollinger - Ellison 症候群, 腎不全, 出血性胃びらん・潰瘍 (急性胃粘膜病変), 薬剤 (PPI) 服用後	

表 2 ペプシノゲン II のデシジョンレベル

値(μg/l)	方針	高頻度に見られる疾患	否定できない主要疾患
3 以下	低酸～無酸	萎縮性胃炎 切除胃	胃腺腫 胃癌
3～40 (基準値)	正酸	健康	悪性貧血 (A 型胃炎), 肝炎, 肝硬変, 胃黄色腫, 萎縮性胃炎, 胃潰瘍, 胃ポリープ
40 以上	高酸	十二指腸潰瘍, 胃・十二指腸併存潰瘍, Zollinger - Ellison 症候群, 腎不全, 出血性胃びらん・潰瘍 (急性胃粘膜病変), 薬剤 (PPI) 服用後	Brunner 腺腫

■ ペプシノゲン I

1. ペプシノゲン I 値の基準値

ペプシノゲン I 値は20～70歳までほぼ横ばいであり, 性差は認めない. 基準値 (95%信頼限界) および平均値は, 15～100, 49.1μg/l である.

2. 測定上の注意

a. 患者の前処置

食事はほとんど影響しないので, 採血は空腹時でなくてもよい. 日差変動・季節変動・人種差などほとんど認められない.

b. 採血と検体保存上の注意

血清, 血漿いずれも検体として使用できる. 血清は室温 (25℃) 3日間, 冷蔵庫 (4℃) 7日間保存後で安定であり, -20℃ 保存血清では

表 3 血清ペプシノゲンの正常値

項目	正常範囲	測定法	検査機関
ペプシノゲン I (PG I)	(平均値) 15～100μg/l (49.1μg/l)	RIA 法* EIA 法** ラテックス***	BML, 住金バイオ, SRL, MBC, シオ ノギ, FALCO
ペプシノゲン II (PG II)	3～40μg/l (14.6μg/l)	RIA 法* EIA 法** ラテックス***	BML, 住金バイオ, SRL, MBC, シオ ノギ, FALCO
ペプシノゲン I/II 比	1～9 (4.8)	RIA 法* EIA 法** ラテックス***	BML, 住金バイオ, SRL, MBC, シオ ノギ, FALCO

*ペプシノゲン I, II 値の測定はペプシノゲン I, II RIA ビーズキット (アボットジャパン社製).

**和光純薬社製, 栄研化学社製, 国際試薬社製, カイノス社製, アズウェル社製, 極東製薬社製, 協和メディクス社製, アボットジャパン社製.

***三和化学研究所社製, ヤトロン社製, シマ研究所製.

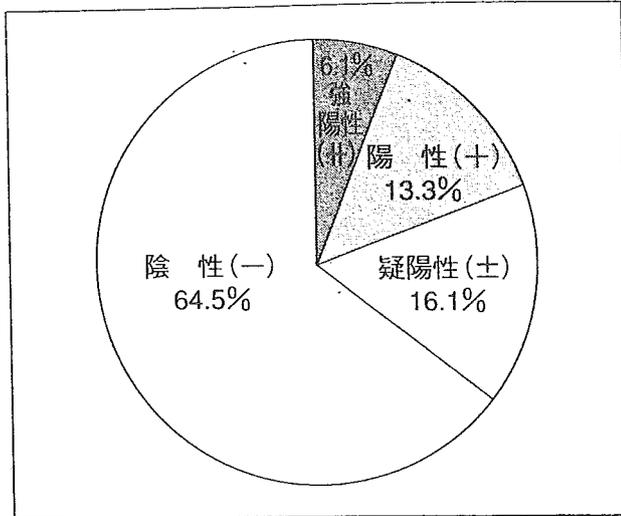


図1 血清ペプシノゲンカットオフ値別健康者の対象人口 (全国平均推計値)

数年間安定である。

■ ペプシノゲンII値

1. ペプシノゲンII値の基準値

ペプシノゲンII値は加齢とともに漸増傾向を示し、性差を認めない。正常値 (95%信頼限界) および平均値は3~40, 14.6 μ g/lである。

2. 測定上の注意

a. 患者の前処置, b. 採血と検体保存上の注意はペプシノゲンIと同様である。

■ ペプシノゲンI/II比

1. ペプシノゲンI/II比の正常値

ペプシノゲンI/II比は加齢とともに20歳代7.0から60歳代3.0と段階的に有意に低値を示し、性差を認めない。正常値 (95%信頼限界)

および平均値は1~9, 4.8である。

■ 検査によって何がわかるか

血清ペプシノゲンIおよびII値は、主に胃粘膜内主細胞量を反映する。血中ペプシノゲンの排泄は腎からなされるが、代謝機序の詳細は不明である。健康人ではペプシノゲンIのみ尿中に認められる。異常高値を示す場合は、胃粘膜内での産生が増加しているか、腎からの排泄が減少しているかであり、異常低値を示す場合は、胃粘膜内での産生減少か、胃切除後などの胃粘膜量そのものの減少である。

血清ペプシノゲンI/II比は内視鏡的胃酸分泌機能検査法であるコンゴレッド法による腺境界分類でみた胃粘膜萎縮の広がりとその程度を反映することから、いわゆる“血清学的生検, serologic biopsy”として、また、I/II比は胃酸分泌機能検査成績、特に最大酸分泌量(MAO)と相関することから、無胃管胃分泌機能検査として使用できる。最近では、胃粘膜の炎症の指標としての臨床的使用法が注目されており、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌判定、急性胃粘膜病変 (AGML) の血清学的診断として使用できる。

■ どういうときに検査するか

①胃粘膜萎縮の有無判定, ②胃分泌機能検査, ③胃粘膜の炎症の有無判定, および④消化性潰瘍の再発性・難治性の危険率の有無, などを調べる目的で測定される。

表4 内視鏡をゴールドスタンダード (絶対基準) としたカットオフ値別ペプシノゲン法の胃癌発見精度

報告者 (実施年度)	人数	陽性率	感度	特異度	陽性反応的中度	発見率 (数)
北原 (1995~6)	5,113	25%	85%	75%	0.9%	0.22 (11)
小松 (1996~7)	1,000	30%	83%	70%	1.7%	0.50 (5)
井上 (1995~6)	2,870	29%	86%	72%	1.5%	0.42 (12)
西澤 (1995~7)	2,724	40%	74%	60%	2.1%	0.84 (23)
	中等度陽性値 ^b	28%	61%	72%	2.5%	0.70 (19)
	強陽性値 ^c	14%	42%	86%	3.4%	0.48 (13)
(基準値 ^a 小計)	11,707	30%	80%	70%	1.5%	0.44 (51)

カットオフ値 (判定) : a; I値70以下かつI/II比3以下, b; I値50以下かつI/II比3以下, c; I値30以下かつI/II比2以下

■ 血清ペプシノゲン I, II および I/II 比

1. 血清ペプシノゲン各成分値が異常となる疾患

血清ペプシノゲン値から疾患の存在診断はできない。しかし、低値群では萎縮性胃炎（胃癌の先行病変で胃癌ハイリスク群）、胃癌、切除胃など、高値群では消化性潰瘍、腎不全、PPI 服用などを強く推定することができる。

十二指腸潰瘍では I, II 値ともに高値を示すが、特に I 値が高値を示し、I/II 比が有意に高値を示す。胃潰瘍では I 値がやや高値を示し、特に II 値が高値を示し、I/II 比が有意に低値を示す。初診時血清 I 値あるいは I+II 値が高値を示す場合は再発性・難治性消化性潰瘍である確率が有意に高い。Brunner 腺腫では I, II 値ともにやや高値を示す。Zollinger-Ellison 症候群では I, II 値ともに有意に高値を示す。出血性胃びらん・潰瘍（急性胃粘膜病変）では I, II 値ともに 2～3 倍高値を示す。腎不全・腎機能障害（クレアチニン値が 3 mg/dl 以上）でも I および II 値ともに 2～3 倍高値を示す。また、萎縮性胃炎、胃腺腫（前癌病変）、胃癌および悪性貧血（A 型胃炎）などでは I 値および I/II 比がともに有意に低値を示す。切除胃では I および II 値がともに有意に低値を示す。肝硬変では I 値および I/II 比がやや低値を示す。H. pylori 陽性時には陰性時より、I および II 値ともに有意に高値を示す。

2. 異常となる薬物

プロトンポンプインヒビター(PPI) 服用後には、ペプシノゲン I および II 値ともに服用前値の 2～3 倍高値となるが、服用中止後 1～2 ヶ月後には前値に復する。

■ 予想外の値が得られた場合にはどうするか

次の順序で異常値の原因を追求し、検査に誤りがないと判断できた場合には診断を変える必要がある。

1. 検査過程のチェック

検査前の患者の状況、採血の状況、検体保存、検査ミス（検体の取り違いミス）、基準値

は正しいか（検査法の違い）。

2. 再 検

1 に問題がない場合。

3. 関連データの吟味

検尿、血液生化学検査、腎機能検査（レノグラム、IVP）、腹部単純 X 線写真、上部消化管 X 線検査・内視鏡検査、画像診断（US、CT、MRI など）。

4. 経過観察

原因がつかめず、しかも診断が下せない場合。

■ 異常値がみられた場合の検査の進めかた

1. 既往歴、現病歴、家族歴、理学的所見などを再チェックする。

問診で注意すべき点として、既往歴では腹部手術歴の有無、現病歴では薬物（特に PPI）使用の有無。

2. 関連データを調べる。

① 消化性潰瘍・出血性胃びらん：上部消化管 X 線検査、内視鏡検査。

② 腎不全・腎機能障害：検尿、血液生化学検査に加えて、レノグラム、US、IVP、CT。

③ 萎縮性胃炎・悪性貧血・胃腺腫・胃癌（胃粘膜萎縮性疾患）：上部消化管内視鏡検査（胃粘膜生検、胃粘膜切除術）。

④ 切除胃：上部消化管 X 線検査・内視鏡検査。

文 献

- 1) 厚生省がん研究助成金による「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（主任研究者三木一正）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。メジカルビュー社、東京、p.1-227、2001
- 2) 三木一正：血清ペプシノゲン I/II 比試験。日本臨床 61：92-95、2003
- 3) 三木一正ほか：ペプシノゲン法による胃がん検診とその EBM。産業医学レビュー 16：101-113、2003
- 4) Miki, K. et al.: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Am J Gastroenterol 98：735-739、2003

第6章 予防医学領域における分析事例

濱島ちさと

第1節 予防医学領域における経済評価の位置づけ

1 予防対策の有効性評価

がん検診をはじめとする予防対策については、各国で有効性を評価し、その結果に基づいて、政策を導入するという方向性が確立しつつある。

わが国においても、がん検診については、過去3回にわたり、有効性評価が行われている。直近の成果は、平成13年3月に公表されたがん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書（以下、久道班報告書）にまとめられている（久道，2001）。

久道班報告書では、以下の3条件を踏まえ、科学的根拠に基づき、がん検診の有効性評価を行なっている。

- 1) 対象は無症状の一般集団であり、「がん」を標的疾患とした検診の評価である
- 2) がん検診の有効性の評価を「死亡率減少効果」により判定する
- 3) 公共政策の実施という観点からの判断材料として提供する

評価判定の根拠は、無作為割付比較対照試験（RCT）や複数の観察研究が有効性を示唆するものが、「I-a 検診による死亡減少効果があるとする、十分な根拠がある」「I-b 検診による死亡減少効果があるとする、相応な根拠がある」で有効と判定されている。「II群」で保留とされているがん検診は、発見率や生存率といった報告はあるが、信頼性の高い方法による評価研究が

表6-1 がん検診の評価に関する研究の現状と総合評価

部位	検査法	検診発見がんと臨床診断がんの比較		死亡率減少効果				総合評価		
		進行度	生存率	無作為割付比較対照試験	無作為割付のない比較対照試験	コホート研究・症例対照研究	地域相関研究・時系列研究	評価判定	根拠の質	
胃	胃X線検査	○	○	—	—	○	○	I-b	3	
子宮頸部	頸部擦過細胞診	○	○	—	—	○	○	I-a	3	
子宮体部	体部細胞診	○	○	—	—	—	—	II	—	
乳房	視触診単独	○	○	○	—	○	○	全年齢	I-c	3
	視触診+マンモグラフィ	○	○	○	○	○	○	50歳以上 40歳代	I-a I-b	1 1
肺	胸部X線+喀痰細胞診(日本)	○	○	—	—	○	○		I-b	3
	胸部X線+喀痰細胞診(欧米)	○	○	○	—	○	—		I-c	1
大腸	便潜血検査	○	○	○	○	○	○		I-a	1
肝	肝炎ウィルスキャリア検査	—	—	○	—	○	—		I-b	1

評価判定 I群

- I-a 検診による死亡率減少効果があるとする，十分な根拠がある。
- I-b 検診による死亡率減少効果があるとする，相応の根拠がある。
- I-c 検診による死亡率減少効果がないとする，相応の根拠がある。
- I-d 検診による死亡率減少効果がないとする，十分な根拠がある。

II群

現時点で，検診による死亡率減少効果の有無について判断する，適切な根拠がない。また，この中には，検査精度や生存率等を指標とする予備的な研究で可能性が示され，死亡率減少効果に関する研究が計画または進められているものを含む。

根拠の質

- 1 無作為割付比較対照試験
- 2 無作為割付のない比較対照試験
- 3 コホート研究と症例対照研究
- 4 地域相関研究と時系列研究
- 5 その他

出典 がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書，2001

ないことから，「保留」の判定を受けている。従って，無効とされた「I-c 検診による死亡減少効果がないとする，相応な根拠がある」「I-d 検診による死亡減少効果がないとする，十分な根拠がある」とは異なり，今後の研究によっては「有効」と判定される可能性もある。

現行のがん検診（胃がん，子宮頸がん，子宮体がん，肺がん，乳がん，大腸がん）に関しては，視触診単独による乳がん検診が無効とされた。一方，胃X線検査による胃がん検診，細胞診による子宮頸がん検診，胸部X線検査と高危険度群による喀痰細胞診による肺がん検診，マンモグラフィと視触診併用による乳がん検診，便潜血反応による大腸がん検診が，「検診による死亡率減少効果があるとする，十分な根拠がある」あるいは「相応の根拠がある」として，有効と評価された。また，新しいがん検診手法として取り上げられた血清ペプシノゲンによる胃がん検診，らせんCTによる肺がん検診，