

- for gastric cancer, Takahashi K ed, Aspartic Proteinases: Structure, Function, Biology and Biomedical Implications, Plenum Press, New York, 1995, 139-143.
- 18) 三木一正：カットオフ値（基準値）とその採用根拠，ペプシノゲン法（三木一正編），医学書院，東京，1998，28-29.
- 19) 三木一正：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，厚生省がん助成金平成10年度報告集（9-8），1999，39-41.
- 20) Miki K, Morita M, Sasajima M, et al: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method, *Am J Gastroenterol* : 2003, 98 : 735-739.
- 21) 三木一正，笹島雅彦，清水靖仁，他：ペプシノゲン法陽性および陰性胃癌の臨床病理学的検討，*日消集検誌* : 2000, 38 (3) : 292-304.
- 22) 吉原正治：ペプシノゲン法の具体的実施法，ペプシノゲン法ハンドブック（三木一正編），メジカルビュー社，東京，2001，16-28.
- 23) 三木一正：ペプシノゲン法による胃がん検（健）診，*日本がん検診・診断学会誌* : 2003, 10 (2) : 1-5.
- 24) 濱島ちさと：職域コホートにおける胃がん発症リスクの検討，厚生労働科学研究費補助金「血清学的スクリーニングによる胃がん検診の効果と効率に関する研究」班（主任研究者：三木一正）平成14年度研究報告書，2003，18-20.
- 25) 井上和彦：ペプシノゲン法と血清ヘリコバクターピロリ抗体価併用による胃がんスクリーニングの有効性に関する研究，厚生労働科学研究費補助金「血清学的スクリーニングによる胃がん検診の効果と効率に関する研究」班（主任研究者：三木一正）平成14年度研究報告書，2003，9-10.
- 26) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al: Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer, *Int J Cancer* : 2004, 109 : 138-143.
- 27) Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al: Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status, a prospective endoscopic cohort study, *Gut* : 2005, 54 : 764-8.
- 28) 渡邊能行，深尾彰：胃がん検診，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（主任研究者 久道茂），東京，財団法人日本公衆衛生協会，2001，81-120.
- 29) 渡瀬博俊，稲垣智一，吉川泉，他：足立区におけるペプシノゲン法の5年間の追跡調査による有効性の検討，*日本がん検診・診断学会誌* : 2004, 11 (2) : 77-81.
- 30) Nomura AMY, Kolonel LN, Miki K, et al: *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii, *J Infect Dis* : 2005, 191 : 2075-81.
- 31) 一瀬雅夫：職域集団における胃がんハイリスクストラテジーの評価，厚生労働科学研究費補助金「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）平成16年度総括・分担研究報告書，2005，8-9.
- 32) 柳岡公彦，向林知津，一瀬雅夫：胃癌高危険群の想定と効率的検診法，*日消集検誌* : 2005, 43 (5) : 156.
- 33) 渡邊能行：胃がん検診のハイリスクストラテジーに関する疫学研究，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」（主任研究者 三木一正）平成16年度総括・分担研究報告書，2005：10-11.
- 34) 吉原正治：胃がん検診のハイリスクストラテジーに関する研究，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

- る研究」(主任研究者 三木一正)平成16年度総括・分担研究報告書, 2005:12-14.
- 35) 官報:平成16年1月16日, 13頁, 告示;総務省告示第34号
- 36) 渡部宏嗣, 光島徹, 小俣政男:ペプシノゲン法による高危険群設定は長期にわたり有用である, 日消集検誌:2005, 43 (5):156.
- 37) 井上和彦, 谷充理: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, 日消集検誌:2005, 45 (5):156.
- 38) 加藤勝章, 相田重光, 渋谷大助:住民検診における*H.pylori* (*Hp*) 感染検査とペプシノゲン (PG) 法による胃がん高危険群設定問題点, 日消集検誌:2005, 45 (5):156.
- 39) 三木一正: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, 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, メディカルビュー社, 東京, 2001, 208-210.
- 40) 三木一正, 笹島雅彦:ペプシノゲン法, がん検診計画ハンドブック, (三木一正, 渡邊能行編), 南江堂, 東京, 2004, 75-80.

# 胃癌集団検診と内視鏡検査

笹島雅彦<sup>1)</sup> 乾 純和<sup>2)</sup> 瓜田純久<sup>3)</sup> 三木一正<sup>1)\*</sup>

1) 東邦大学消化器内科 2) 高崎市医師会 3) 東邦大学総合診療科 \*主任教授

## SUMMARY

胃癌集団検診の中心的手法は間接X線であるが、人間ドックでは内視鏡検査が主流であり、消化器臨床の現場でも胃透視の実施は激減し、内視鏡検査が中心である。胃癌集団検診に内視鏡検査を導入するには、マンパワー、コスト、安全性、精度管理などの問題があるが、個別検診の形であれば実施できる可能性がある。胃癌のリスクマーカーであるペプシノゲン法や*H.pylori*検査との併用で、効率的な内視鏡検診を実施すべきである。

## I

### 胃癌集団検診の歴史

胃癌検診の中心的手法は、間接X線による胃癌検診であり、わが国において40年の歴史を持ち、有効性も疫学的に証明されている。

X線法による胃癌検診の受診者数は老人保険事業の開始された昭和58年度には220万人であったものが、平成5年度には約2倍436万人まで増加したが、その後は漸減に転じ平成11年度には417万人になっている<sup>1)</sup>。40歳以上人口に占めるカバー

率もピーク時の平成5年度でも7.5%に過ぎない。この数字には職域検診や人間ドックにおける胃癌検診の受診者数は含まれていないので、実際にはもっと多くの胃癌検診受診者があることが推定されるが、その実態は把握されていない。

受診者の漸減傾向、また統計値には現れない受診者の固定化という問題があり、X線法による胃癌検診は手詰まりの状況にあるといえる。

## II

### 内視鏡による胃癌集団検診

消化器臨床の現場では内視鏡検査が一般化しており、ルーチンの検査として胃透視を行わない大学病院も増えている。

また人間ドックの現場では内視鏡検査を実施項目に加えている施設は多く、受診者のニーズ

も高まっている。

平成12年度における日本消化器集団検診学会による内視鏡による胃集検の全国集計<sup>2)</sup>では実施57,909名中、123名の胃癌が発見され（発見率0.21%）、うち早期がんは81.3%であった。

同年度の間接X線による胃癌検診での胃癌発見率0.103%、早期がん割合67.6%と比べて高率である<sup>2)</sup>。

しかしながら内視鏡検査を胃癌集団検診に中心的手法にするためにはクリアしなくてはならない問題は多い。

## ① マンパワーの問題

日本消化器内視鏡学会の会員数が3万人を超え、内視鏡医の数は急速に増えている。

しかし多くの内視鏡医は一般臨床の現場に在るため、検診業務に従事する内視鏡医を十分に確保するのは現状では困難である。

また内視鏡医が実施できる内視鏡の件数には限界があり、内視鏡検査が現行の間接X線検診をカバーすることは困難である。

## ② コストの問題

内視鏡の普及によって、検査機器、周辺機器の価格が下がり、導入しやすくなっている。スペースの確保にコストのかかる都市部では、透視室を置かない施設も増えている。

しかし内視鏡検診は単位時間あたりの実施可能件数が間接X線に比べて圧倒的に少ないことや、検査後のリカバリーに時間がかかり、監視するスタッフが必要なことから、一件あたりのコストは高くなってしまふのは否めない。

## ③ 精度管理の問題

X線検診の最大のメリットの一つは撮影したフィルムを複数の診断医により検討できることである。

内視鏡検査の場合も撮影した写真を複数の医師によって検討することは可能であるが、一枚の写真がカバーする範囲が狭いことや、撮影の時点で検査医の主観が入っているために、検査

時に見落としている病変を事後のチェックで拾い上げることは難しい。

臨床現場では、複数の医師が検査中リアルタイムに画像をチェックすることは一般的であるが、検診では難しい。

記録媒体の容量が大きくなっているのに、動画で内視鏡検査記録を行うことも可能であるが、2次チェックに膨大な時間がかかってしまい現実的ではない。

間接X線も撮影技師の技量や読影医の能力に依存していることは確かであるが、撮影手法、読影法は長い時間をかけて標準化されてきた歴史がある。

内視鏡による胃癌集団検診を広めるには、撮影法や画像の2次チェックの方法が、学会を中心に全国的な基準で統一されることが必要である。

## ④ 偶発症の問題

合併症の少ない健常者を対象とし、治療手技を伴わない内視鏡検診の偶発症のリスクは少ないが、検査数が多くなると偶発症の可能性は増える。

検診において偶発症の伴う検査を行うことを危惧する関係者も多いが、間接X線もバリウムによるイレウスなどの偶発症が毎年散見されていることを考えると、X線にしても内視鏡にしても完全に安全な検査ではなく、実施するばあいにはリスクについてのインフォームドコンセントをとることが重要である（本特集内、総論P.29～参照）。

## ⑤ 感染対策の問題

一般臨床現場では事前に感染症のチェックを行うことが多いが、検診では受診者のコスト負担、時間的制約から難しい。また術前検査で完全に把握しきれない可能性もある。

検診においては術前検査よりも、全例につい

て、機器の消毒を完全に行うことが重要である。そのためには実施件数に応じてスコープの本数

を確保し、洗浄機器を整備しなくてはならない（本特集内、総論P.21～参照）。

### III

## 集団検診から個別検診へ

ライフスタイルや就業形態の多様化から、決まった時間に受診者が集合して行う集団検診は、現実になじまなくなっている。

自治体検診では、自治体が地域医師会に委託して、各医療機関で個別に受診できる方法をとっているところが多い。職域検診でも、受診者が都合にあわせて提携の検診機関に出向いて行うというスタイルが増えている。

自治体にとっては、地域の医療機関を利用することによって、設備投資、および職員確保を行わなくてもよいというメリットがあり、施設の老朽化や専従職員の退職を機に個別検診に切り替える自治体も増えている。

胃癌検診も地域の保健所や、巡回の検診車によって指定された期日に行う間接X線検診から、各医療機関で行う直接X線方式が増えている。

臨床現場では内視鏡が中心的手法であり、医師の胃透視撮影、読影の修練の機会が少ないことから、将来的にはX線による胃癌検診を個別検診として行うことは難しくなることが予想される。また都市部では、透視設備を持たない医療機関も増えている。

一方近年装置の小型化、低価格化により内視鏡を装備する医療機関は急増し、内視鏡医の数も増えているため、個別検診の形で内視鏡検診を行う環境は整いつつあるといえる。

越谷市では、85年より地域住民を対象とする胃癌検診において、受診者が内視鏡かX線を選択して受診できる個別検診方式を導入しているが、98年から03年までの6年間の受診者延べ25,924名中、内視鏡を選択したのは22,513名(86.8%)である<sup>3)</sup>。担当した医師による受診者の内視鏡への誘導、透視設備のない施設が増えている影響はあるとおもわれるが、受診者の内視鏡検診に対するニーズは高い。

既存の医療機関を活用して個別検診を行った場合、問題になるのは、検診受診者への対応によって、一般診療が圧迫されることである。

検査の質を維持し、一般診療への影響を少なくするためには、効率的な個別検診実施体制をつくる必要がある。

なお、保険医療機関が内視鏡検診と同時に行う組織生検についても保険が適応されることを容認している保険組合が多いが確認が必要である。

### IV

## ハイリスクに応じた胃癌検診体制の構築

間接X線による胃癌検診は逐年で実施が原則である。

胃癌のリスクファクターである血清ペプシノゲン(PG)や、*H.pylori*に関する研究が進み、人間ドックや職域検診では血清ペプシノゲン、*H.pylori* IgG抗体検査が一般化していることか

ら、一律逐年の胃癌検診実施は合理的ではない。

ペプシノゲン法は胃癌のハイリスクである萎縮性胃炎の診断法である。

胃癌患者群と健常対照群の血清PG値を比較検討したところ、

PG I 70  $\mu$ g/Lかつ I/II 比3.0以下

の組み合わせで、両群の分離が良好であり、胃癌スクリーニングではこの値をカットオフ値の基準値に採用している<sup>7)</sup>。

厚生省（現厚生労働省）三木班では、11,707人のボランティアに対して、内視鏡とペプシノゲン法を同時施行した。

内視鏡をゴールドスタンダードとすると、基準値（PG I 70  $\mu\text{g/L}$ かつ I/II 比3.0以下）を用いたペプシノゲン法の精度は、胃癌発見率0.44%（発見胃癌51例）、偽陰性率20%（偽陰性胃癌13例）、陽性反応的中度1.5%であった（表1）<sup>8)</sup>。

また初診時に内視鏡検査で胃癌が発見されなくても、定期的なフォローアップによって、胃癌が発見される可能性がある。

厚生労働省三木班が、ペプシノゲン法による胃癌検診を実施している5,000人規模の職域集団を1～5年間の追跡を行ったところ、全対象者におけるペプシノゲン法陽性（995例）の陰性者（4,173例）に対する胃癌発生の相対危険度は6.05（95%CI 1.80～20.30）、男性のペプシノゲン法陽性者（865例）の陰性者（3,494例）に対する胃

癌発生の相対危険度は8.34（95%CI 2.18～31.87）であった<sup>9)</sup>。

Ohataらのコホート研究では、8年間にわたる追跡調査を行いえた健常人男性4,655人のうち、*H.pylori*感染陽性者のみから胃癌が発生し、陰性者の健常人からの発生はなかった。また、慢性胃炎進展に伴って胃癌発生率、ハザード比の段階的かつ有意な上昇を認めた<sup>7)</sup>。

井上は内視鏡による胃癌検診の現場で、3,851人に対しペプシノゲン法との組み合わせで*H.pylori*抗体を同時測定し、*H.pylori*抗体(-)PG(-)をA群、*H.pylori*抗体(+ )PG(-)をB群、*H.pylori*抗体(+ )PG(+ )をC群と分類し、検診実施翌年以降の経過観察結果を報告している。それによるとC群から14例、B群から3例の胃癌が発生し、A群からの胃癌発生は認めなかった（表2）<sup>8)</sup>。

これらの結果から、ペプシノゲン法と*H.pylori*抗体検査の1次スクリーニングで、胃癌の高危険群、低危険群を設定し、胃癌検診を全対象者に対する逐年実施から、リスクに応じた実施に再

表1 内視鏡をゴールドスタンダード（至適基準）としたペプシノゲン法の胃癌発見精度

報告者（年）	人数	発見数	発見率	感度	特異度	陽性反応的中度
北原（1995～96）	5,113	11	0.22%	85%	74%	0.9%
小松（1996～97）	1,000	5	0.50%	83%	77%	1.7%
井上（1995～96）	2,870	12	0.42%	86%	72%	1.5%
西沢（1995～97）	2,724	23	0.84%	74%	71%	2.1%
合計	11,707	51	0.44%	80%	70%	1.5%

（文献5）より）

表2 各群における翌年度以降（1～5年）発見された胃癌の頻度

		血清 <i>H.pylori</i> 抗体価	
		(-)	(+)
ペプシノゲン法	(-)	0% (0/823)	0.17% (3/1,755)
	(+)	1.45%** (14/967)	

*H.pylori*判定保留群：0%（0/306）

\*\*：p<0.01（vs A群、B群）

（文献8）より）

表3 受診者のグループ別受診間隔 私案（井田による）

検診間隔	
未感染群	3～5年*
既感染群**	3～5年*
現感染群	
内視鏡無所見 1群（萎縮軽度・中等度群）***	隔年
2群（萎縮高度群）	逐年
有所見群	要医療、要管理

\* *Hp*抗体 ペプシノゲン測定も3～5年毎

\*\* 診断確定後も3年間は逐年検診

\*\*\* ペプシノゲン値低下列は逐年検診

（文献9）より）

編できる可能性がある。

井田は私案として*H.pylori*抗体検査とペプシノゲン法を利用して受診者をグループ分けし、グループ別の胃癌検診受診間隔について提言している(表3)<sup>9)</sup>。

また、血清ペプシノゲン値は成人の場合10年

程度は変動せず、また*H.pylori*感染も幼少時からの持続感染がほとんどであるため、逐年で測定する必要はなく、節目年齢(たとえば40歳以上5歳刻み)などで測定するだけで十分であり、一般検診と同時に行うことができることもメリットである。

## V 高崎市の事例

高崎市では96年度から住民検診にペプシノゲン法を実施している。ペプシノゲン法は一般住民検診と同時に、すべての医師会員の施設で行われ、内視鏡による二次精検も、医師会員施設で個別に行っている。

検診車による間接X線、および地域医療セン

ターでの直接X線による胃癌検診受診者が低迷していた同市は、ペプシノゲン法の導入により受診者は飛躍的に増加し(表4)、発見胃癌数も増え、胃癌1例発見に要するに要する費用も軽減した(表5)<sup>10)</sup>。

内視鏡精検実施施設には、①胃生検まででき

**表4 高崎市胃癌検診実施状況**

1996年度からペプシノゲン法を採用し、それ以前までは7%前後であった検診受診率をX線法と合わせて18%以上にすることができた。発見胃癌数も倍増した。

年度	対象者数		受診者 (%)	要精検者数 (%)	精検受診者数 (%)	がん発見者数 (%)
1995年度	66,374	車検診	4,130 (6.2)	498 (12.1)	491 (98.6)	9 (0.22)
		施設検診	683 (1.0)	195 (28.6)	185 (94.9)	2 (0.29)
		計	4,813 (7.2)	693 (14.4)	676 (97.5)	11 (0.23)
1996年度	67,132	車検診	3,169 (4.7)	365 (11.5)	313 (85.8)	8 (0.25)
		施設検診	625 (0.9)	202 (32.3)	167 (82.7)	1 (0.16)
		小計	3,794 (5.7)	567 (14.9)	480 (84.7)	9 (0.16)
		PG法	7,479 (11.1)	1,967 (26.3)	1,403 (71.3)	18 (0.24)
		計	11,273 (16.8)	2,534 (22.5)	1,883 (74.3)	27 (0.24)
1997年度	67,785	車検診	2,639 (3.9)	330 (12.5)	294 (89.1)	3 (0.11)
		施設検診	754 (1.1)	215 (28.5)	182 (84.7)	3 (0.40)
		小計	3,393 (5.0)	545 (16.1)	476 (87.3)	6 (0.18)
		PG法	9,117 (13.4)	2,574 (28.2)	1,831 (71.1)	19 (0.21)
		計	12,510 (18.5)	3,119 (25.2)	2,307 (73.7)	24 (0.19)
1998年度	68,401	車検診	2,467 (3.6)	311 (12.6)	289 (92.9)	9 (0.36)
		施設検診	633 (0.9)	180 (28.4)	156 (86.7)	1 (0.16)
		小計	3,100 (4.5)	491 (15.8)	445 (92.7)	10 (0.33)
		PG法	9,548 (14.0)	2,300 (24.1)	1,731 (75.3)	16 (0.18)
		計	12,648 (18.5)	2,791 (22.1)	2,176 (78.0)	26 (0.21)
1999年度	69,143	車検診	2,178 (3.1)	181 (8.3)	168 (92.8)	1 (0.1)
		施設検診	678 (1.0)	218 (32.2)	185 (84.9)	2 (0.29)
		小計	2,856 (4.1)	399 (14.0)	353 (88.5)	3 (0.11)
		PG法	9,644 (13.9)	2,158 (22.4)	1,394 (64.6)	7 (0.1)
		計	12,500 (18.1)	2,557 (20.5)	1,747 (68.3)	10 (0.1)

PG法; ペプシノゲン法

2000年10月1日現在  
(文献10)より)

表5 高崎市胃癌検診における胃癌発見費用の比較 (1996~1999年度)

胃癌一例発見費用はペプシノゲンが安価。

		一次検診 受診者数	一次検診 費用 (円)	二次検診 (内視鏡) 受診者数	二次検診 費用 (円) (生検を除く)	総検診 費用 (円) (生検を除く)	胃癌 発見者数 (早期がん)	胃癌 発見率 (%) (早期がん)	胃癌1例 の発見費用 (円) (早期がん)
ペプシノゲン法		35,788	2,811万	9,147	10,079万	12,890万	60 (41)	0.17 (0.11)	214万 (314万)
X 線 法	間接撮影	14,343	5,903万	1,674	2,395万	8,298万	26 (12)	0.18 (0.08)	319万 (692万)
	直接撮影	3,373	3,815万	1,060	1,619万	5,434万	8 (8)	0.24 (0.24)	679万 (679万)
	X線総計	17,716	9,718万	3,087	4,014万	13,732万	34 (20)	0.19 (0.11)	404万 (687万)

ペプシノゲン法 1,000円 (96, 97年度)

ペプシノゲン法 600円 (98, 99年度)  
 関節X線 4,166円  
 直接X線 11,311円  
 内視鏡 13,000円

2000年10月1日現在  
(文献10)より

る医師が常勤していること、②胃癌検診従事者講習会(症例検討を中心に年2~3回実施)に出席すること、を条件として手挙げ方式で指定し、行政が公表している。

また医師会のイントラネットを利用したバーチャルカンファレンスを開設している。個人情

報に十分に配慮しながら、検査医はイントラネット上に内視鏡検査画像を公開し、他医の意見を求めることができるシステムであるが、検査画像が公開されることで、内視鏡検診の質の向上が期待できる<sup>14)</sup>。

### おわりに

集団検診から個別検診へ、間接X線から、内視鏡への流れは今後も進んでいくとおもわれる。

血清診断を一次スクリーニングとしたリスクに応じた個別方式の内視鏡検診は、受診者が利

用しやすく、行政の財政負担や企業の福利厚生予算を軽減できる方式であり、今後広がるとおもわれる。

### (参考文献)

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部: 昭和58年~平成10年度老人保健事業報告, 平成11年度地域保険・老人保健事業報告. 1984-2000, 2001.
- 2) 平成12年度消化器集団検診全国集計. 日消集検会誌, 41: 36-55, 2003.
- 3) 藤田安幸, 原浩: 胃癌検診の理想像. 第65回日本消化器集団検診学会関東甲信越地方会抄録集. 2005, 54.
- 4) Miki K, Ichinose M, Kakei N, et al: The clinical application of the serum pepsinogen I and II Levels as a mass screening method for gastric cancer. Takahashi K (ed) Aspartic Prorelnases: Structure, Function. Biology and Biomedical Implications. Plenum Press. New York. 139-143, 1995.
- 5) 三木一正: 血清ペプシノゲン値による胃癌スクリーニングに関する研究. 厚生省がん助成金平成10年度報告集 (9-8), 39-41, 1999.
- 6) 濱島ちさと: 厚生労働科学研究費補助金による「血清学的スクリーニングによる胃癌検診の効果と効率に関する研究」班 (主任研究者: 三木一正) 平成14年度研究報告書.
- 7) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al: Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer, 109: 138-143, 2004.
- 8) 井上和彦: 厚生労働科学研究費補助金による「血清学的スクリーニングによる胃癌検診の効果と効率に関する研究」班 (主任研究者: 三木一正) 平成14年度研究報告書.
- 9) 井田和徳: これからの胃癌検診—受診者の個別化と精度向上をめざして—. 日消集検誌, 42 (3): 295-308, 2004.
- 10) 吉川守也, 乾 純和: 住民検診「高崎市」. ペプシノゲン法ハンドブック (三木一正編), メジカルビュー社, 東京, 86-91, 2001.
- 11) 乾純和, 吉川守也: 地域住民検診における二次精検 (内視鏡) 施設の選定と制度管理について. ペプシノゲン法ハンドブック (三木一正編), メジカルビュー社, 東京, 34-37, 2001.



# 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

三木 一正<sup>1)</sup>・笹島 雅彦<sup>1)</sup>・瓜田 純久<sup>1)</sup>  
村上 弘<sup>2)</sup>・森山 和重<sup>2)</sup>・北嶋 幸子<sup>2)</sup>  
山本 克彦<sup>2)</sup>

## はじめに

ペプシノゲン(以下 PG と略す)は胃で特異的に産生される消化酵素ペプシンの前駆体であり,免疫学的にペプシノゲン I (以下 PG I と略す)とペプシノゲン II (以下 PG II と略す)とに分けられる。PG I は胃底腺領域から分泌され,その一部が血中に存在する<sup>1)</sup>。一方, PG II は胃粘膜全域と十二指腸腺から分泌され,その一部が血中に存在する。血中の PG 値は,主に胃粘膜内主細胞量を反映することから,血中の PG 値を測定することは,消化性潰瘍,慢性萎縮性胃炎の診断に有用である。また,進展した萎縮性胃炎が胃癌発生に深く関わっており<sup>2)</sup>,進展した慢性萎縮性胃炎は胃癌高危険群であると考えられている。近年, PG I 値および PG I/II 比を指標として,胃癌高危険群をスクリーニング

する方法(以下ペプシノゲン法と略す)が,従来の間接 X 線を主体とした胃癌集団検診を補完するものとして,普及しつつある<sup>3)4)</sup>。

今回,全自動化学発光酵素免疫測定システムルミパルス *f* (富士レビオ(株))の PG I, PG II 測定試薬(ルミパルス ペプシノゲン I, ルミパルス ペプシノゲン II)を用いて基礎的な検討を行ったので,報告する。

## I. 測定原理と方法

### 1. 測定原理

本法は,固相に微小フェライト粒子,標識酵素にウシ小腸由来アルカリホスファターゼ(以下 ALP と略す),発光基質に 3-(2'-スピロアダマンタン)-4-メトキシ-4-(3''-ホスホリルオキシ)フェニル-1,2-ジオキシセタン・2 ナトリウム塩(以下 AMPPD と略す)を使用し,測定原

1) 東邦大学医学部医学科内科学講座(大森) 消化器内科 2) 富士レビオ株式会社商品開発部

Basic evaluation of pepsinogen I and pepsinogen II assays on fully automated chemiluminescent enzyme immunoassay system, Lumipulse *f*

Kazumasa Miki, Masahiko Sasajima, Yoshihisa Urita *Division of Gastroenterology & Hematology Department of Internal Medicine (Ohmori) School of Medicine Faculty of Medicine Toho University*  
Hiroshi Murakami, Kazushige Moriyama, Sachiko Kitajima, Katsuhiko Yamamoto *New Product Development Department, Fujirebio Inc.*

**Key words** : ルミパルス, ペプシノゲン, 化学発光イムノアッセイ

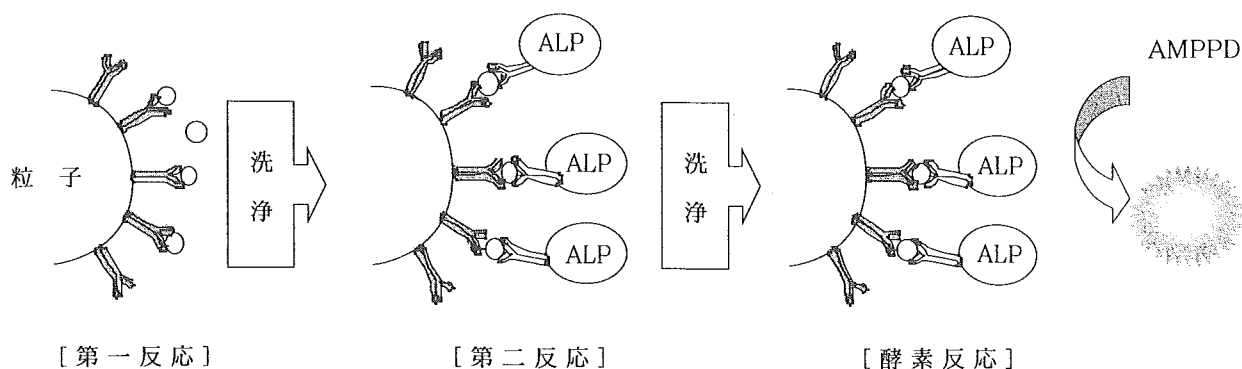


図1 測定方法

理として2ステップサンドイッチ法を採用した測定試薬である。固相化抗体, ALP 標識抗体には PG I, PG II にそれぞれ特異的なモノクローナル抗体を用いている。

測定方法を図1に示す。PG I の測定では, 検体 20  $\mu$ L を本試薬の検体希釈液により 10 倍希釈し, そのうち 20  $\mu$ L を検体として反応に使用する。一方, PG II の測定では, 検体 20  $\mu$ L をそのまま反応に使用する。以後の操作は PG I, PG II で同一である。モノクローナル抗体を結合させたフェライト粒子と検体中の PG を 10 分間免疫反応させた後, 洗浄操作 (B/F 分離) により未反応物を除去する。さらに, ALP 標識抗体を固相に加え, 再び 10 分間免疫反応させると, 固相に結合した抗体と PG, さらには ALP 標識抗体の三者のサンドイッチ複合体が形成される。再度 B/F 分離を行い, 未反応の ALP 標識抗体を除去後, AMPPD を加えて 5 分間の酵素反応を行い, 光電子増倍管により発光量を測定する。検体中の PG 濃度は, 同様の方法で測定した標準ペプシノゲン溶液 (以下標準 PG 溶液と略す) の発光量を基に作成された標準曲線から求める。

## 2. 方 法

### 1) 検出限界

検出限界は National Committee for Clinical Laboratory Standards (以下 NCCLS と略す) に示される方法を基に以下の手順で行った。標準 PG 溶液を本試薬の検体希釈液で段階希釈し, 0 ng/mL 標準 PG 溶液および希釈した標準

PG 溶液を 20 回繰り返し測定し, 0 ng/mL 標準 PG 溶液の平均値 + 3SD と, 希釈した標準 PG 溶液の平均値 - 3SD が区別される最小濃度を求め, これを検出限界とした。

### 2) 希釈直線性

検体 3 例を, 本試薬の検体希釈液を用いて希釈し, 測定した。

### 3) 再現性

再現性の検討には, 分散分析の手法を用いた。NCCLS の推奨方法を基に, 検体を 1 日 2 回 2 重測定し, それを 20 日間繰り返し, 測定内精密度と総合精密度を算出した。

### 4) 干渉物質の影響

検体 3 例に干渉チェック・A プラス (シスメックス (株)) を添加し, ビリルビン F, ビリルビン C, 溶血ヘモグロビン, 乳びの影響を測定した。

### 5) 血清検体と血漿検体の比較

同時に採血した血清とヘパリン血漿 52 例についてそれぞれ PG I 濃度, PG II 濃度を測定した。

### 6) 既存 RIA 法との比較

179 例の検体を本法および既存 RIA 法 (ペプシノゲン I・リアビーズ, ペプシノゲン II・リアビーズ (アボット ジャパン (株))) で測定した。

### 7) 健康人年齢階級別陽性率

20~39 歳が 63 例 (うち 1 例が 20 歳代), 40~49 歳が 93 例, 50~59 歳が 99 例, 60~69 歳が 68 例, 70~89 歳が 16 例 (うち 2 例が 80 歳代) から構成される 339 例の検体を本法で測定した。

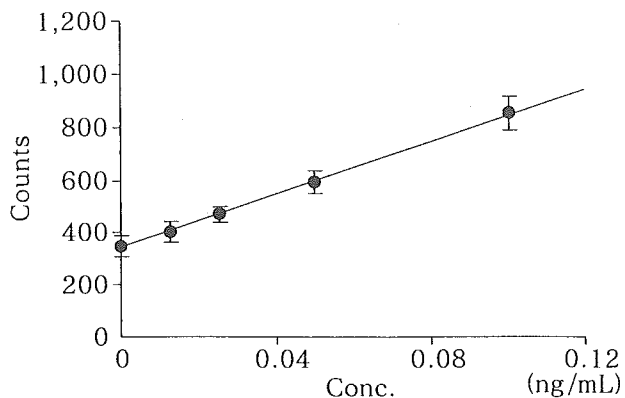


図2 検出限界 (PG I)

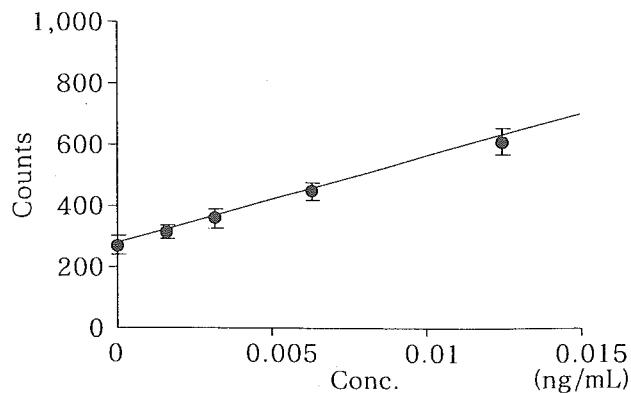


図3 検出限界 (PG II)

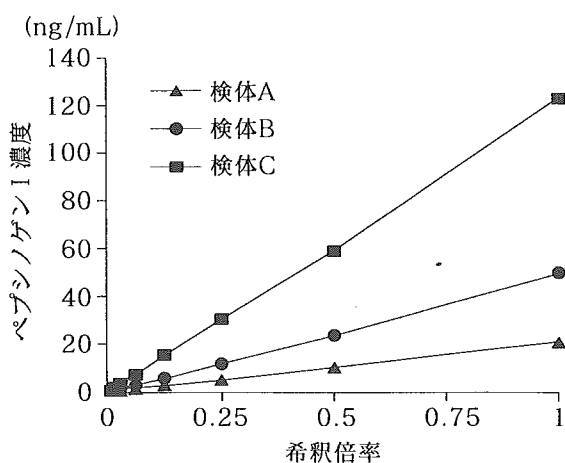


図4 希釈直線性 (PG I)

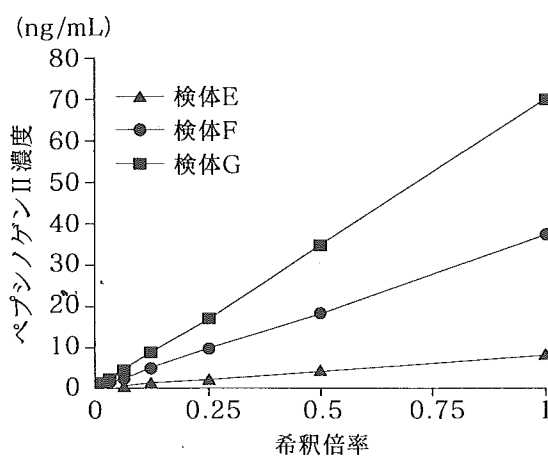


図5 希釈直線性 (PG II)

表1 再現性 (PG I)

	低濃度 検体 (ng/mL)	中濃度 検体 (ng/mL)	高濃度 検体 (ng/mL)
平均値	21.1	49.6	124.1
最小値	19.7	47.0	116.8
最大値	22.5	54.4	133.0
測定内精密度 (%)	2.7	2.2	2.3
総合精密度 (%)	2.8	2.5	2.3

表2 再現性 (PG II)

	低濃度 検体 (ng/mL)	中濃度 検体 (ng/mL)	高濃度 検体 (ng/mL)
平均値	8.2	29.3	56.7
最小値	7.9	28.5	55.0
最大値	8.5	30.0	58.6
測定内精密度 (%)	0.9	0.9	0.9
総合精密度 (%)	1.6	1.2	1.5

## II. 結 果

### 1. 検出限界

PG I 試薬および PG II 試薬の検出限界は、それぞれ 0.025 ng/mL, 0.003 ng/mL であった

(図2, 3)。

### 2. 希釈直線性

PG I の希釈直線性は、低濃度検体で 99~109%、中濃度検体で 98~103%、高濃度検体で 97~104% であった(図4)。また、PG II の

表 3 干渉物質の影響 (PG I)

ビリルビン F 濃度 (mg/dL)	0.0	3.9	7.8	11.6	15.5	19.4
検体 A (ng/mL)	18.8	18.8	18.9	19.3	19.1	19.4
検体 B (ng/mL)	43.8	44.4	44.8	44.1	44.4	44.8
検体 C (ng/mL)	106.6	106.5	106.1	107.5	106.5	106.6
ビリルビン C 濃度 (mg/dL)	0.0	4.2	8.4	12.5	16.7	20.9
検体 A (ng/mL)	19.0	19.1	19.3	18.8	19.1	19.3
検体 B (ng/mL)	43.9	44.7	44.2	43.4	43.4	43.3
検体 C (ng/mL)	106.2	108.5	107.3	107.1	107.2	106.3
溶血ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	0	105	209	314	418	523
検体 A (ng/mL)	19.0	19.2	19.2	19.3	19.2	19.6
検体 B (ng/mL)	44.2	44.8	43.8	44.2	44.4	45.2
検体 C (ng/mL)	106.1	103.9	106.3	106.9	107.4	107.1
乳び (ホルマジン濁度)	0	560	1,120	1,680	2,240	2,800
検体 A (ng/mL)	19.0	19.6	19.4	19.7	19.4	19.4
検体 B (ng/mL)	44.5	44.5	44.3	44.1	44.1	44.7
検体 C (ng/mL)	107.7	109.4	107.7	106.4	107.6	109.7

表 4 干渉物質の影響 (PG II)

ビリルビン F 濃度 (mg/dL)	0.0	3.9	7.8	11.6	15.5	19.4
検体 A (ng/mL)	7.5	7.4	7.4	7.5	7.5	7.5
検体 B (ng/mL)	33.1	33.7	33.3	33.6	33.6	33.3
検体 C (ng/mL)	62.2	62.7	62.0	63.2	63.7	62.3
ビリルビン C 濃度 (mg/dL)	0.0	4.2	8.4	12.5	16.7	20.9
検体 A (ng/mL)	7.5	7.5	7.4	7.5	7.4	7.6
検体 B (ng/mL)	33.7	33.9	33.8	33.7	33.6	34.2
検体 C (ng/mL)	63.5	63.8	61.9	63.0	63.9	63.5
溶血ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	0	105	209	314	418	523
検体 A (ng/mL)	7.5	7.5	7.6	7.6	7.5	7.7
検体 B (ng/mL)	33.7	34.0	34.2	34.3	33.8	34.0
検体 C (ng/mL)	63.5	64.5	63.5	64.3	64.0	63.5
乳び (ホルマジン濁度)	0	560	1,120	1,680	2,240	2,800
検体 A (ng/mL)	7.5	7.5	7.6	7.5	7.6	7.6
検体 B (ng/mL)	34.0	34.0	33.9	33.9	33.8	33.9
検体 C (ng/mL)	64.0	63.6	63.7	63.5	63.7	63.8

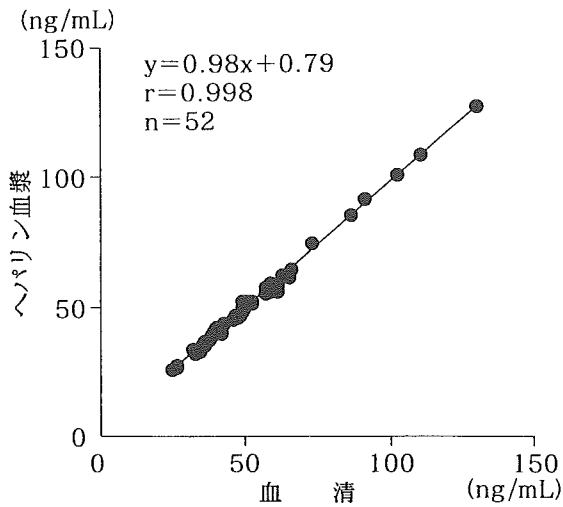


図 6 血清・血漿相関性 (PG I)

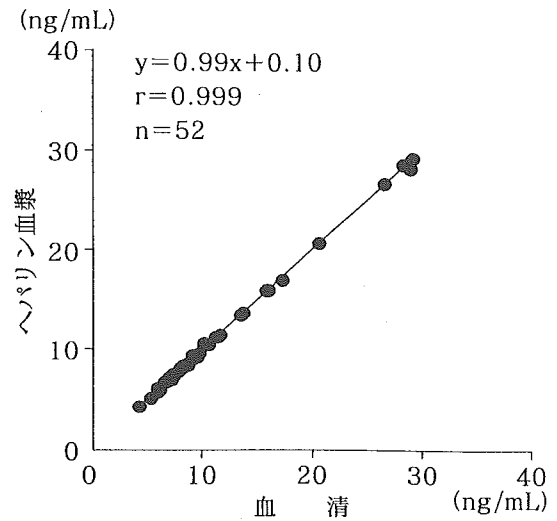


図 7 血清・血漿相関性 (PG II)

希釈直線性は、低濃度検体で96~106%、中濃度検体で98~103%、高濃度検体で97~101%であった(図5)。

### 3. 再現性

PG I の測定内精密度は2.2~2.7%、総合精密度は2.3~2.8%であった(表1)。また、PG II の測定内精密度は0.9%、総合精密度は1.2~1.6%であった(表2)。

### 4. 干渉物質の影響

PG I, PG IIともにビリルビンFは19.4 mg/dL, ビリルビンCは20.9 mg/dL, 溶血ヘモグロビンは523 mg/dL, 乳びは2,800ホルマジン濁度まで影響を認めなかった(表3, 4)。

### 5. 血清・血漿相関性

PG I では血清に対する血漿の相関性は、回帰式  $y=0.98x+0.79$ , 相関係数  $r=0.998$  であった(図6)。また、PG II では血清に対する血漿の相関性は、 $y=0.99x+0.10$ ,  $r=0.999$  であった(図7)。

### 6. 既存RIA法との相関性

既存RIA法に対する相関性は、PG I では  $y=1.00x+1.79$ ,  $r=0.997$  ( $y$ ; 本法,  $x$ ; 既存RIA法)であった(図8)。またPG IIでは、 $y=1.03x+0.01$ ,  $r=0.994$  であった(図9)。また、PG I/II比では  $y=0.93x+0.44$ ,  $r=0.954$ (図10)であった。

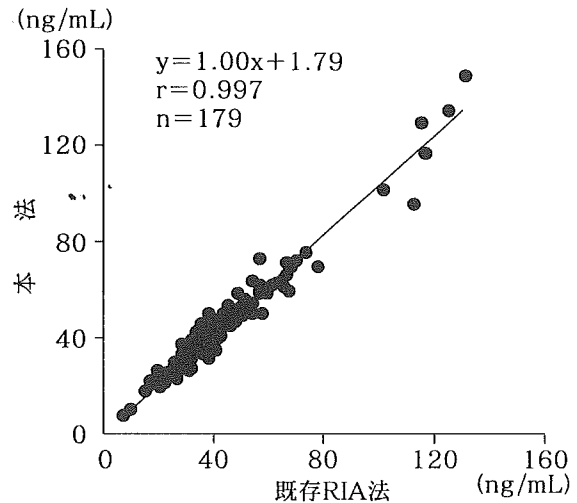


図 8 既存RIA法との相関性 (PG I)

### 7. 健常人年齢階級別陽性率

ペプシノゲン法の判定基準に従いPG I値 $\leq 70$  ng/mLかつPG I/II比 $\leq 3$ を陽性、また、PG I値 $\leq 30$  ng/mLかつPG I/II比 $\leq 2$ を強陽性として判定した結果、339例のうち、陽性者数(率)は86例(25.4%)であった。そのうち強陽性者数(率)は40例(11.8%)であった。

年齢階級別陽性者数(率)は20~39歳が7例(11.1%)、40~49歳が16例(17.2%)、50~59歳が27例(27.3%)、60~69歳が28例(41.2%)、70~89歳が8例(50.0%)であった。また、年齢階級別強陽性者数(率)は20~39歳が2例(3.2%)、40~49歳が6例(6.5%)、

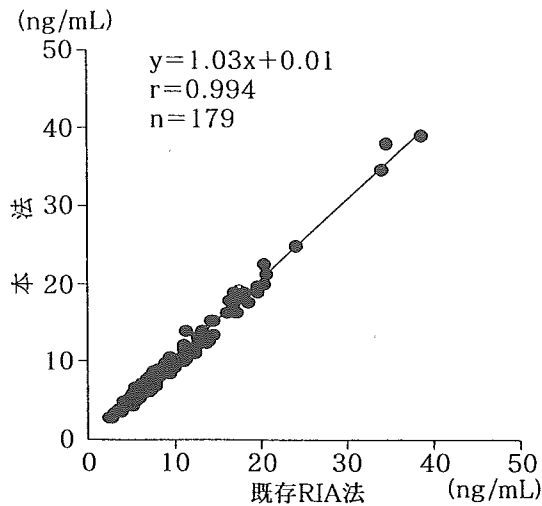


図9 既存 RIA 法との相関性 (PG II)

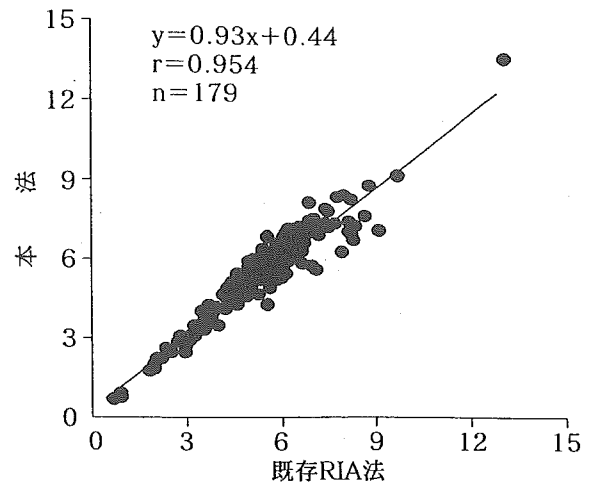


図10 既存 RIA 法との相関性 (PG I/II比)

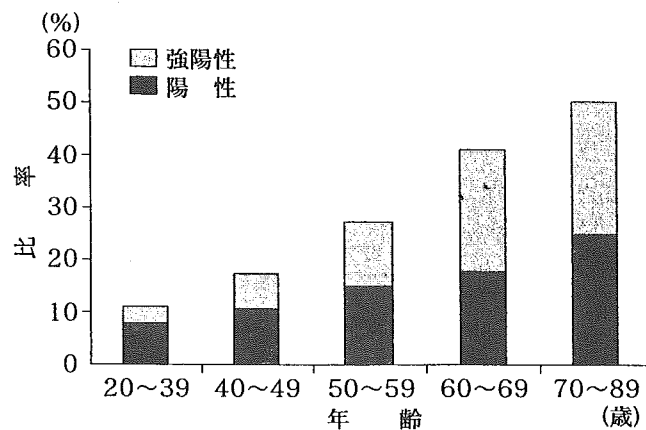


図11 健康人年齢階級別陽性率

50~59歳が12例(12.1%), 60~69歳が16例(23.5%), 70~89歳が4例(25.0%)であった(図11)。

### III. 考 察

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を行った。

今回の基礎的検討ではPG I, PG IIともに検出感度は0.1 ng/mL以下であり十分な感度を有していた。希釈直線性も日常使用する検体の測定範囲内で良好な成績であった。また, 分散分析により再現性を検討した結果, PG I, PG IIともに良好な成績が得られた。ペプシノ

ゲン法により, 胃癌高危険群のスクリーニングを行う場合, PG I濃度およびPG I/II比が判定の指標に用いられることから, 測定精度は重要であり, 本法はその点において十分な性能を有していると考えられる。また, 血清とヘパリン血漿との相関性を検討した結果, 回帰式, 相関係数ともに良好であり, ヘパリン血漿測定は血清測定と同様に適応可能である。

ペプシノゲン法は, 胃粘膜の萎縮性変化を指標とした胃癌高危険群のスクリーニング方法であり, 間接X線法とは基本的に異なる手段で胃癌をスクリーニングする方法である。そのため, ペプシノゲン法と間接X線法はお互いに補完しあう存在といえる。近年, ペプシノゲン法は

その有用性が認知され、普及しつつあるが、今後さらに普及していくためには処理能力が高い non-RIA 法の試薬の普及が必要である。本法の RIA 法との相関性は PG I, PG II, PG I/II 比のいずれも回帰式, 相関係数ともに良好であった。また, 加齢とともに陽性率, 強陽性率が増加する傾向が認められ, これまでに報告されている RIA 法と同様の結果を示した。

### ま と め

全自動化学発光酵素免疫測定システム ルミパルス *f* を用いて, ペプシノゲン I, ペプシノゲン II 測定試薬の基礎的検討を行った。

本試薬はモノクローナル抗体による 2 ステップサンドイッチ法であり, 標識抗体の ALP が AMPPD を分解することにより生じた発光量が PG I 量もしくは PG II 量に比例することを

利用した測定法である。

検討の結果, 感度, 再現性, 既存 RIA 法との相関性において十分な性能を有することを確認した。

### 文 献

- 1) Samloff IM 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) Correa P : The gastric precancerous process. *Cancer Surveys* **2** : 438-450, 1983.
- 3) Miki K et al : Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* **22** : 133-141, 1987.
- 4) Miki K et al : Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* **98** : 735-739, 2003.

\* \* \*

## 胃がん高危険群と低危険群について

東邦大学医学部医学科内科学講座  
医療センター大森病院消化器内科  
三木 一正

### 1. 胃がんの臨床疫学

わが国のがん対策として、厚生省（現厚生労働省）保健医療局 地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室監修「がんのしおり」から、がん予防のための12ヶ条 国立がんセンター監修（財）がん研究振興財団広報資料を紹介した。

日本人のがんの特徴は、胃がんが多いこと、平成5年に、初めて男性の死亡数が肺がんに抜かれて2位になったが、罹患（がんの発生）の面では、依然として日本で一番多いがんである。食事や生活習慣の変化により、若年者層では減少している。人口の高齢化により、全体として罹患者数、死亡者数は横ばいの状態にある。

疫学研究で、胃がんの危険因子としては高濃度食塩の過剰摂取、防御因子としては緑黄色野菜の摂取があげられている。

胃がんの全国年齢階級別推定罹患率では各年齢とも、男性が女性の約2倍であること、また、胃がんの初回入院患者の5年生存率は、昭和40年（1965年）の30%台から、平成2年（1990年）の60%台へと25年間で約2倍に伸びた。

胃がんの総患者数は、男女合わせて30万人以上であり、総死亡者数は約5万人、人口10万対死亡率は約40である。

もっとも胃がんのできやすいのは幽門部の周辺（幽門前庭部）で、十二指腸へとつながる胃の出口の部位である。逆に入口である穹窿部にがんのできるケースは少ない。また、検診では中間の胃体部に見つかることが多いのが特徴である。

### 2. 胃がんの病因のトピックス

胃がんの原因にはさまざまな要因があるが、近年「ヘリコバクター・ピロリ」という細菌の一種がそのひとつであると注目されている。その根拠

は、疫学的に、ピロリ菌に感染している人に胃がん患者が多いことである。

ピロリ菌は1983年に慢性胃潰瘍の患者の胃粘膜から発見された菌で、胃粘膜の表層に生息し、急性胃炎や胃潰瘍の原因となる。とくに胃潰瘍患者では45～100%の患者がピロリ菌に感染しているとされている。経口感染すると考えられ、発展途上国や日本に多い。

抗生物質や抗胃潰瘍薬の投与によって、ピロリ菌の除去ができる。日本では、胃がんの予防を目的とする介入研究が行われている。

### 3. ペプシノゲン法による胃がん検（健）診

#### 1) ペプシノゲン法

血清ペプシノゲン（PG）は萎縮性胃炎のマーカーであり、純粋な意味での腫瘍マーカーとはいえないが、萎縮性胃炎が胃がんの前がん病変であることから、PG法陽性者を胃がん高危険群としてスクリーニングする手法が、胃がん検診として実用化されている。

わが国において間接X線による胃がん検診は、40年の歴史を持ち、その有効性も疫学的に証明されているが、近年受診者数の減少や固定化といった問題を抱えている。一方血清PG値による胃がん検診、PG法は簡便な検体検査であることから、徐々に広がりつつある。

血清PG値は幽門腺側から口側に進展する胃粘膜の萎縮性変化を反映して低下する。

コンゴレッドを用いた色素内視鏡にて診断した胃粘膜萎縮に伴う腺境界の上昇と、血清PG I値およびPG I/II比の低下には、高い相関が認められる（図1）。

また近年、慢性萎縮性胃炎は分化型胃がん、胃腺腫の発生と密接な関連があることが、多数の疫学的調査や動物実験などの基礎研究によって明ら



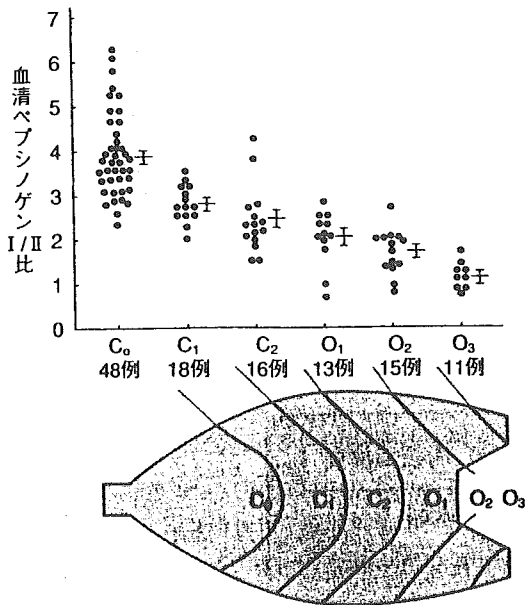


図1 血清ペプシノゲン I/II 比と内視鏡的コンゴレッド法による腺境界分類  
(Miki K, et al : Gastroenterol Jpn 1987 ; 22 : 133-141 より引用)

かにされてきている。

慢性萎縮性胃炎と胃がんとの関連、そして PG 値と慢性萎縮性胃炎との相関を利用し、PG I 値および PG I/II 比を指標として、胃がん高危険群である進展した萎縮性胃炎を同定し、胃がん検診に応用したのが PG 法である。

胃がん患者群と健常対照群の血清 PG 値を比較検討したところ、PG I 70  $\mu\text{g/l}$  かつ I/II 比 3.0 以下の組み合わせで、両群の分離が良好であり、胃がんスクリーニングではこの値をカットオフ値を基準値に採用している。

厚生省三木班では、11,707 人のボランティアに対して、内視鏡とこの基準値による PG 法を同時施行した。

内視鏡をゴールドスタンダードとすると、基準値を用いた PG 法の精度は、胃がん発見率 0.44% (発見胃がん 51 例)、偽陰性率 20% (偽陰性胃がん 13 例)、陽性反応的中度 1.5% であった (表 1)。

富山県下事業所において 7 検診機関による検診 (カバー率 82.2%) で同意が得られ、3 名の胃切除者を除いた従業員 5,567 名 (男性 3,791 名、女性 1,776 名、平均年齢男女ともに 48 歳) を対象として X 線 (間接または直接) 法と PG 法を同時に行い (同時併用法)、10 名 (早期胃がん 9 名、進行胃がん 1 名) を発見した。X 線法と PG 法の①要精検率、②精検受診率、③胃がん発見率、④陽性反応的中度は、それぞれ①12%、24%、②55%、52%、③0.05%、0.18%、④0.8%、1.4% であった。

三木班協力施設における 605 例の胃がん症例の術前 PG 値を検討したところ、PG 法陽性率は 65% であったが、このうち人間ドックで発見された胃がん症例 184 例に限ってみると PG 法陽性率は 85% であり、無症状者に対する胃がんスクリーニングにおいて、PG 法は有用であることが示唆された。

しかし、PG 法が背景胃粘膜の萎縮を診断するマーカーであり、カットオフ値による診断であるため、陰性胃がん症例があることは免れない。

陰性胃がんを落とさないために、厚生労働省三木班では、図 2 に示すように、PG 法と X 線法を組み合わせることを提唱している。

表 1 内視鏡をゴールドスタンダード (至適基準) としたペプシノゲン法の胃がん発見精度

報告者 (年)	人数	発見数	発見率	感度	特異度	陽性反応的中度
北原 (1995~96)	5,113	11	0.22%	85%	74%	0.9%
小松 (1996~97)	1,000	5	0.50%	83%	77%	1.7%
井上 (1995~96)	2,870	12	0.42%	86%	72%	1.5%
西沢 (1995~97)	2,724	23	0.84%	74%	71%	2.1%
合計	11,707	51	0.44%	80%	70%	1.5%

[三木一正：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。厚生省がん研究助成金平成 10 年度報告集 (9-8)、1999 ; 39-41 より引用]

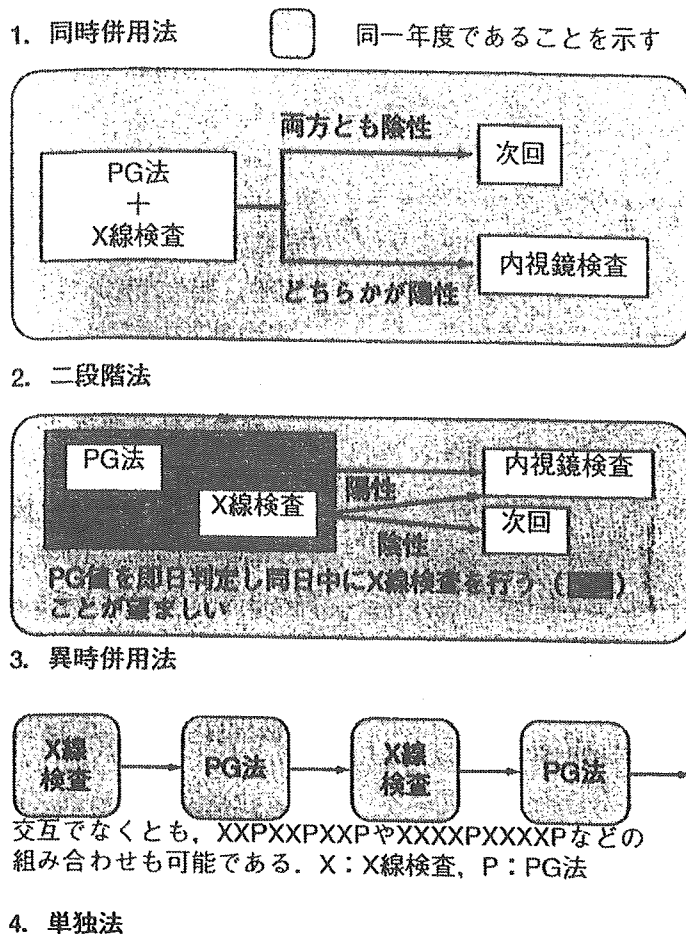


図 2 ペプシノゲン法の具体的施行法

(吉原正治他：ペプシノゲン法の具体的実施法。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，東京，2001；16-28より引用)

## 2) 内視鏡検診の一次スクリーニングとしてのペプシノゲン法の位置付け

人間ドックの胃がん検診は内視鏡検査が一般的になってきている。住民検診や職域検診でも X 線検査よりも，内視鏡検査を希望する受診者に対して，内視鏡の選択を可能にする自治体，職域も増えてきている。また，一般診療の場で，スクリーニング的に行なわれている内視鏡はかなりの件数にのぼると思われる。

そこで，PG 法を用いて胃がんハイリスクグループを集約し，リスクに応じた内視鏡検診を実施するという方法が考えられる。厚生労働省三木班が，PG 法による胃がん検診を実施している 5,000 人規模の職域集団を 1-5 年間の追跡を行なったところ，全対象者における PG 陽性 (995

例) の陰性者 (4173 例) に対する胃がん発生の相対危険度は 6.05 (95%CI 1.80-20.30)，男性の PG 陽性者 (865 例) の陰性者 (3,494 例) に対する胃がん発生の相対危険度は 8.34 (95%CI 2.18-31.87) であった。

## 3) ヘリコバクター検査との併用による，胃がんスクリーニングの可能性

血清 PG 値に血清ヘリコバクタ・ピロリ (Hp) IgG 抗体価検査を併用し，同時に胃内視鏡検査を行なった人間ドック受診者の，検診実施翌年以降の胃がん発見頻度を比較したところ，PG 法陽性者からの胃がん発見率は有意に高く，反対に PG 法陰性かつ HP 抗体陰性の者からは胃がん発見がなく胃がん低危険群といえることがわかった

表 2 検診受診翌年度以降 (1~5 年) 発見された胃がんの頻度

		血清 H-pylori 抗体価	
		(-)	(+)
PG 法	(-)	0% (0/823)	0.17% (3/1,755)
	(+)	1.45%* (14/967)	

Hp 判定保留群：0% \* $p < 0.01$   
 (井上和彦：厚生労働省厚生科学研究費補助金による「血清学的スクリーニングによる胃がん検診の効果と効率に関する研究」班 (主任研究者：三木一正) 平成 14 年度研究報告書より引用)

(表 2)。

血清 PG 値と血清 HP 抗体価の組合せにより胃がんのハイリスク群を集約し、また低リスク群を設定することで、効果的に内視鏡検診を実施する方法を検討できる可能性があり、調査を続けている。

4) ペプシノゲン法の有効性評価

2001 年 3 月に公表されたわが国におけるがん検診の有効性に関する評価報告書において、PG 法は、胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていないため評価を保留されている。厚生労働省三木班では PG 法の胃がん死亡率減少効果を証明すべく研究を進めている。

PG 法による胃がん検診を節目検診の際に受診した約 5,500 人を受診日から 5 年間追跡し、基準人口を日本全体として胃がん死亡の SMR を算出した。胃がんの SMR は 0.3 を若干超える値であり、SMR の 95%信頼区間は 1 を含まないで 1 未満に分布しており、全国の胃がん死亡状況と比較して統計学的に有意に胃がん死亡率が低下していた。セルフセレクションバイアスの影響は否定できないが、PG 法による胃がん検診の胃がん死亡率減少効果を示唆する結果であった。

しかし、この検討のみで、PG 法の有効性を判断することはできない。厚生労働省三木班においては症例対照研究の手法で調査を続けている。

8 年間における胃がん発生頻度と Hp 感染と慢

表 3 H. pylori 感染とペプシノゲン法による分類

群	A	B	C	D
H. pylori 感染	-	+	+	-
ペプシノゲン法	-	-	+	+

性萎縮性胃炎との関連を検討した。さらに PG 値と抗 HpIgG 抗体価の両血液検査の結果を用いる事で、慢性萎縮性胃炎を進展度に応じて A 群 (Hp (-)・PG (-))、B 群 (Hp (+)・PG (-))、C 群 (Hp (+)・PG (+))、D 群 (Hp (-)・PG (+)) の 4 群にグループ化した (表 3)。すなわち、A 群は健康群に、B 群は Hp 感染成立群に、C 群は萎縮性胃炎群に、D 群は高度に腸上皮化生を合併した化生性胃炎群に相当すると考えられ、A から D 群へと胃粘膜萎縮の進展を反映した慢性萎縮性胃炎のステージ分類である。

4,655 名の中年健康人男性を 8 年間追跡した結果、45 例の胃がん発生を認めた。これらの症例について Hp 抗体価、PG 値を用いて Hp 感染の有無、進展した萎縮性胃炎の合併を検討した。その結果、96%が Hp 感染陽性例と考えられた。一方、2 例 (4%) は抗体価からは感染陰性例と考えられたが、D 群の症例であり、これらは Hp 感染進行の結果、高度萎縮性胃炎を合併するに至り、Hp が胃粘膜より駆逐されたための抗体陰性例と考えられた。

また、進展した胃粘膜萎縮を背景に発生した胃がんは 56%であり、胃がんの罹患率は胃炎の発生と共に段階的に有意な増加を見た。すなわち、Hp 感染に伴う胃がん発生のリスクは年率 0.1%、進展した萎縮性胃炎の合併に伴うリスクは年率 0.2%、そして高度萎縮の結果、広範な腸上皮化生を伴う化生性胃炎では年率 1%となった (図 3)。

胃粘膜萎縮のマーカーである血清 PG は、胃がんのマーカーとしてスクリーニングに応用され、従来の間接レントゲン検診を補う方法として実施が広がってきた。陰性胃がんの問題や、要精検率が高すぎるなど、単独の胃がんスクリーニングマーカーとしては、問題点が多く、また、有効性評価も確立していない。

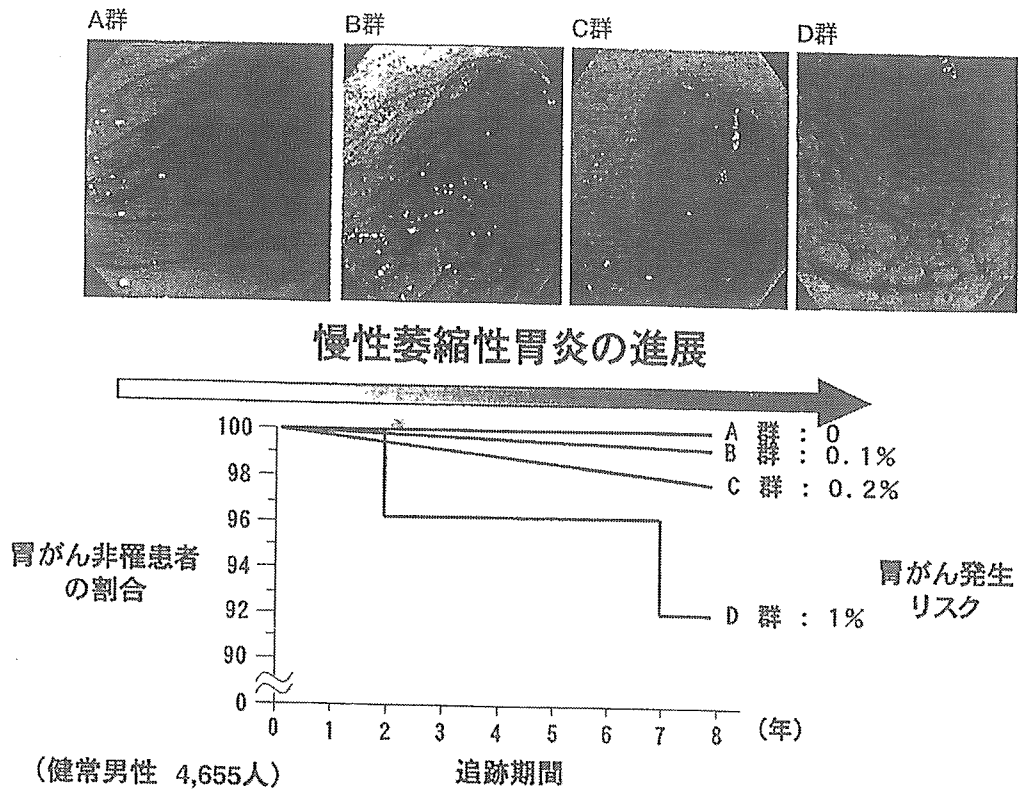


図3 慢性萎縮性胃炎の進展と胃癌発生のリスク

しかし、間接レントゲンだけではなく、ヘリコバクター検査との組み合わせや、内視鏡検査を前提としたハイリスクの絞り込みなど、他の検査との併用を工夫していくことで、胃癌検診システム全体を向上させることが期待される。

なおPG法についての情報は、厚生労働省三木班提供『ペプシノゲン・ホームページ (<http://www.pepsinogen.org>)』をご参照ください。

配布参考資料

- 1) '99 がんのしおり 厚生省保健医療局 地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室 監修
- 2) 日医雑誌第131巻・第5号/平成16(2004)年3月1日
- 3) 日本がん検診・診断学会誌 vol.10 No.2, 2003「会長講演」
- 4) 同上 vol.11 No.2, 2004 p77-81
- 5) Am J Gastroenterol 2003; 98: 735-739
- 6) Int J Cancer 2004; 109: 134-143