

4 血清ペプシノゲン

主任教授 三木一正 客員講師 笹島雅彦 瓜田純久*
 東邦大学医学部消化器内科 / 同 総合診療科*

わが国では *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染、萎縮性胃炎が多いため、一次スクリーニングとしてペプシノゲン法や *H. pylori* 抗体検査といった簡便な血清診断を行うことで胃がんハイリスクを設定し、リスクに応じた内視鏡検診を実施すべきである。また現行の間接レントゲン検診も、逐年実施からリスクに応じた実施に再編することで、より効率よく実施できる可能性がある。

血清ペプシノゲン値による胃がんスクリーニング 1

ペプシノゲン (PG) は胃で特異的に産生される蛋白分解酵素ペプシンの前駆体であり 2 種類のサブタイプ、PG I、PG II が存在する。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 (図) ¹⁾。

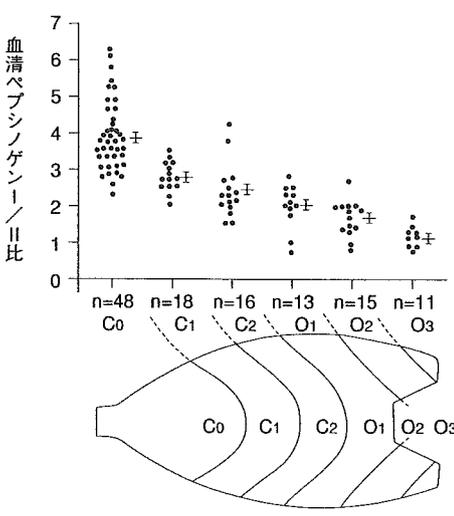
また近年、慢性萎縮性胃炎は分化型胃癌、胃腺腫の発生と密接な関連があることが、多数の疫学的調査や動物実験などの基礎研究によって明らかにされてきているのは周知の通りである ^{2) 3)}。

慢性萎縮性胃炎と胃癌との関連、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、胃癌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ペプシノゲン法である。

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 $\mu\text{g/L}$ 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の基準値に採用している ⁴⁾。



図●血清ペプシノゲン比とコンゴレッド法による腺境界分類 [文献1より引用]

PROFILE (筆頭著者)



Kazumasa Miki
 みき・かずまさ ● 1968年東京大学医学部卒業。1998年東邦大学医学部第1内科教授。2003年同医療センター大森病院消化器センター長併任。
 【専門領域】消化器内科学、消化器内視鏡学、癌検 (健) 診

ペプシノゲン法の実際 2

厚生労働省研究班三木班では、11,707人に対して内視鏡とPG法を同時施行し、内視鏡をゴールドスタンダードとした基準値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)、陽性反応の中度1.5%であった (表1) ⁵⁾。

富山県下7検診機関による検診で、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

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

[文献5より引用]

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%

表2●胃癌症例のペプシノゲン法陽性率

全症例		64% (388/605)	
病期	早期	62% (211/339)	ns
	進行	67% (177/266)	
組織型	分化	72% (241/335)	*
	未分化	54% (147/270)	
一次スクリーニング	A群	55% (231/421)	*
	B群	85% (157/184)	

ns: no significant difference (2 test) * : p < 0.01

A群: 外来初診群 B群: 人間ドック初診群

[文献7より引用]

てX線(間接または直接)法とペプシノゲン法を同時に行い、10名(早期胃癌9名, 進行胃癌1名)を発見した。X線法とペプシノゲン法の①要精検率, ②精検受診率, ③胃癌発見率, 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%であり, ペプシノゲン法はX線法と同等以上の結果を得られた⁶⁾。

三木班協力施設における605例の胃癌症例の術前ペプシノゲン値を検討したところ, ペプシノゲン法陽性率は65%であったが, このうち人間ドックで発見された胃癌症例184例に限ってみるとペプシノゲン法陽性率は85%であり, 無症状者に対する胃癌スクリーニングにおいて, ペプシノゲン法は有用であることが示唆された(表2)⁷⁾。

ペプシノゲン法の問題点

3

ペプシノゲン法による胃がんスクリーニングの問題点は, 第1にペプシノゲン法陰性となる胃がんが存在し, 未分化の進行癌が含まれる可能性が高いことである。厚生労働省三木班ではペプシノゲン法とX線法を組み合わせることを提唱している⁸⁾。

第2には*H. pylori*感染率同様, 陽性率(要精検率)が高いことである。地域差もあり, 報告によるばらつきもあるが, 厚生労働省研究班三木班の検討では, 50歳以上では基準値での陽性率は30%を超える⁸⁾ため, スクリーニングには適さないという指摘もある。

また*H. pylori*除菌療法を受けた者が検診に大量に流入

してくることも, 今後問題になると思われる。*H. pylori*除菌が成功すれば, およそ半年で*H. pylori*抗体は陰性化し, PG値は正常化することが知られているが, 胃癌の前癌病変である萎縮性胃炎は改善しない。また, 除菌が不成功であっても, *H. pylori*抗体価の低下, PG値の改善は起こる。除菌後に発症した胃がん症例も報告されている。除菌歴のあるものをどう扱うのかについては, 今後の研究の成果が待たれる。

ペプシノゲン法の有効性に関するエビデンス

4

X線法による胃癌検診が, 受診率の低下, 受診者の固定化している一方で, 簡便な手法であるペプシノゲン法や*H. pylori*血清Ig-G抗体といった血清診断が急速に普及しているが, わが国におけるがん検診の有効性に関する評価報告書⁹⁾において, ペプシノゲン法は, 胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていないとして評価を保留されている。*H. pylori*抗体検査については, 有効性はないとされたものの, ペプシノゲン法と併せて胃がん危険群設定の観点からの研究が必要であると付記されている。

厚生労働省研究班三木班では, ペプシノゲン法による胃癌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癌死亡のSMRを算出した。胃癌の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, 全国の胃癌死亡状況と比較して統計学的に有意に胃癌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, ペプシノゲン法による胃癌検診の胃癌死亡率減少効果を示唆する結果であった¹⁰⁾。

また自治体検診でペプシノゲン法を実施した地域において, 把握しえた胃癌死亡は41例に対し対照3名で症例対照研究を行った結果, 過去2年未満のペプシノゲン法受診オッズ比(95%信頼区間)は0.119(0.027~0.520)と有意に胃癌死亡の減少効果を認めている¹¹⁾。

ペプシノゲン法による 胃がん検診のハイリスクストラテジー

5

ペプシノゲン法は前述した通り、萎縮性胃炎の血清学的スクリーニング法である。したがって胃がんのスクリーニング法ではなく、胃がんのハイリスクスクリーニングと呼ぶべきであり、ペプシノゲン法の真価はそこにある。

厚生労働省研究班三木班が、ペプシノゲン法と内視鏡による胃癌検診を実施している5,000人規模の職域集団の1～5年間の追跡を行ったところ、全対象者におけるPG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PG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¹²⁾。

井上は内視鏡による胃がん検診の現場で、3,851人に対しペプシノゲン(PG)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例の胃がんが発生し、A群からの胃がん発生は認めなかった¹³⁾。

井上は胃の健康度として、前述のA群を健康的な胃粘膜としており、胃疾患の危険性は低い、B群は消化性潰瘍

などには留意するべきと考えられ、C群は胃がん、胃腺腫、過形成ポリープなど胃粘膜萎縮を発生母地とする疾患の高危険群と考えられ、定期的な内視鏡によるスクリーニングが望まれる、としている。

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、胃がんの高危険群、低危険群を設定することで、胃がん検診をリスクに応じた実施に再編できる可能性があるが、血清ペプシノゲン値および*H. pylori*抗体を何歳に、どのくらいの間隔で測定するのが最適なのか、またリスクに応じた精検間隔を具体的にどう設定するかについてのエビデンスはない。

また検診間隔を伸ばすことを考える場合、年度を越えたデータ管理はかなり煩雑であり、また受診者の流動性が高い集団では役立たないということが現実的な問題となる。われわれが調査している職域検診でも、中途退職者は多く、胃がんリスクの高まる60歳代では定年退職でフォローしきれていない。住民検診では受診者の出入りはさらに激しいし、年度を越えた長期間の個人データ管理とその検診応用には、法整備の問題もある。

我々の検討は内視鏡検診を基準に考えているが、ペプシノゲン法を併用することで現行の逐年のX線検診をリスクに応じた実施間隔に再編することも可能であると考えている。

REFERENCES

- 1) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 22: 133-141, 1987
- 2) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. *Gastroenterology* 83: 204-209, 1982
- 3) Correa P: The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 2: 437-450, 1983
- 4) 三木一正: カットオフ値(基準値)とその採用根拠. 三木一正編, ペプシノゲン法. 医学書院, 28-29, 1998
- 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. 厚生省がん助成金平成10年度報告集(9-8), 39-41, 1999
- 6) Miki K, Morita M, Sasajima M, et al: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 98: 735-739, 2003
- 7) 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. 日消集誌38: 292-304, 2000
- 8) 吉原正治: 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. メジカルビュー社, 16-28, 2001
- 9) 渡邊能行, 深尾 彰: 胃がん検診. 久道 茂: 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. 財団法人日本公衆衛生協会, 81-120, 2001
- 10) 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11: 64, 2003
- 11) 吉原正治: 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」班(主任研究者: 三木一正)平成16年度研究報告書
- 12) 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
- 13) 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

XII 腫瘍マーカー

ペプシノゲン I およびペプシノゲン II, PGI/II 比

Pepsinogen I, pepsinogen II, and pepsinogen I/II ratio

三木一正 笹島雅彦

大塚隆文 瓜田純久

Key words: ペプシノゲン I (PGI), ペプシノゲン II (PGII), PGI/II 比, 血清ペプシノゲン検査, 血清学的生検

1. 概 説

胃粘膜内で産生されるペプシノゲン (PG) 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 PGI, II 値は, 主に胃粘膜内主細胞量を反映する。血中 PG 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 PGI のみ尿中に認められる¹⁻³⁾。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⁴⁾。

2. 検査の目的

血清 PGI/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, また最大酸分泌量 (MAO) と関連することから, 無胃管胃分泌機能検査として使用できる³⁻⁵⁾。

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。すなわち, 血清 PG 検査 (serum pepsinogen test) 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³⁻⁵⁾。

3. 試料の採取方法, 保存条件

血清, 血漿いずれも検体として使用でき, 血清は室温 (25°C) 3 日間, 冷蔵庫 (4°C) 7 日間保存後安定であり, -20°C 冷凍保存では数年間安定である。

4. 測定法

現在, 11 社より 14 品目の PGI, II 測定キットが上市されており, 測定法も IRMA 法 (immuno-radiometric assay), CLIA 法 (chemiluminescent immunoassay), EIA 法 (enzyme immunoassay), CLEIA 法 (chemiluminescent enzyme immunoassay), LIA 法 (latex immunoassay), ELISA 法 (enzyme-linked immunosorbent assay) がある (表 1)。測定時間も LIA 法は 10-20 分で, 大部分のキットで 30 分前後であり, 安価 (測定料 1,000 円前後) で簡便なために, 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⁴⁾。

5. 基準値

PGI 値は 20-70 歳まではほぼ横ばい (50 ng/ml 前後) であり, 正常値 (95% 信頼限界) および平均値は, 15-100, 49.1 ng/ml である。PGII 値は加齢とともに漸増傾向 (10 → 15 ng/ml 前後) を示す。正常値 (95% 信頼限界) および平均値は, 3-40, 14.6 ng/ml である。PGI/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す。正常値 (95% 信頼限界) および平均値は 1-9, 4.8 である。これら PG 各成分値はいずれ

Kazumasa Miki, Masahiko Sasajima, Takafumi Ohtsuka, Yoshihisa Urita: Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine (Ohmori), School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University 東邦大学医学部医学科 内科学講座 (大森) 消化器内科

表 1 血清ペプシノゲン測定試薬

発売元(株)	測定系(原理)	上市年
1 ダイナボット	RIA	1992
	CLIA	2000
2 和光純薬工業	EIA	1997
	CLEIA	2000
3 栄研化学	EIA	1997
	CLEIA	2000
4 国際試薬	EIA	1997
5 三和化学	LIA	1999
6 カイノス	EIA	1999
7 アズウェル	ELISA	2000
8 極東製薬	ELISA	2000
9 ヤトロン	LIA	2000
10 協和メディックス	ELISA	2001
11 シマ研究所	LIA	2002

も、性差、人種差、日差変動、季節変動、食事による変動などはほとんど認められない³⁻⁵⁾。

6. 生理的変動(測定に影響を及ぼす因子)

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. 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、PGI 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 カ月後には前値に復する。

c. 切除胃

PGI 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。

d. 腎機能障害

クレアチニン 3mg/dl 以上では PGI および II 値ともに高値となる。

7. 臨床的意義(異常値を示す疾患)

血清 PG 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³⁻⁵⁾。

十二指腸潰瘍では、PGI, II 値ともに高値を示すが、特に PGI 値が高値を示し、PGI/II 比が有意に高値を示す。胃潰瘍では PGI 値がやや高値を示し、特に PGII 値が高値を示し、PGI/II 比が有意に低値を示す。初診時血清 PGI 値あるいは PGI+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³⁻⁵⁾。Brunner 腺腫では PGI, II 値ともにやや高値を示す。Zollinger-Ellison 症候群では PGI, 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 PGI, 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 3mg/dl 以上)でも PGI 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 PGI 値および PGI/II 比がともに有意に低値を示す。切除胃では PGI および II 値がともに有意に低値を示す。肝硬変では PGI 値および PGI/II 比がやや低値を示す³⁻⁵⁾。H. pylori 陽性時には陰性時より、PGI および II 値ともに有意に高値を示す³⁻⁵⁾。

胃粘膜萎縮あり(陽性)と判断するカットオフ値は基準値(PGI 値 70 ng/ml 以下かつ PGI/II 比 3 以下)である。高度萎縮(強陽性: PGI 値 30 ng/ml 以下かつ PGI/II 比 2 以下)、陽性、疑陽性(PGI 値 40 ng/ml 以下または PGI/II 比 2.5 以下)および陰性の胃癌随伴の確率は、およそそれぞれ 2%, 1%, 0.1% および 0.01% である³⁾。内視鏡をゴールドスタンダード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 80%, 特異度 70%, 陽性反応的中度 1.5% および胃癌発見率(数)は 0.44% (51) である^{3,4,6)}(表 2)。

8. 関連検査項目

H. pylori 検査: H. pylori 感染は胃癌発生に密接にかかわっている。また、H. pylori 感染は胃癌のリスクファクターである⁷⁾。コホート研究で 8 年間の追跡調査を行った健常人男性 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認められず、また、慢性胃炎進展に伴って胃癌発生率、ハザ

表2 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

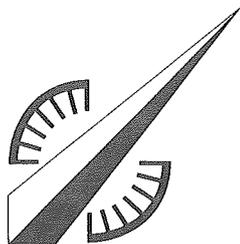
報告者(年)	人数	発見数	発見率 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	陽性反応的中度 (%)
北原(1995-96)	5,113	11	0.22	85	74	0.9
小松(1996-97)	1,000	5	0.50	83	77	1.7
井上(1995-96)	2,870	12	0.42	86	72	1.5
西沢(1995-97)	2,724	23	0.84	74	71	2.1
合計	11,707	51	0.44	80	70	1.5

ード比の段階的かつ有意な上昇を認めた⁸⁾。また、別のコホート研究では、6年以上経過を観察した1,166例で、*H. pylori*陽性者920例から31例(3.4%)の胃癌の発生を認め、*H. pylori*陰性者246例からの胃癌発生は皆無であった⁹⁾。これら

の報告などからも、著者らはペプシノゲン法と*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、胃癌検診をリスクに応じた実施に再編できると考えている¹⁰⁾。

■文献

- 1) 三木一正：日本医師会雑誌 131: 635-638, 2004.
- 2) 三木一正：日本がん検診・診断学会誌 10: 1-5, 2003.
- 3) 三木一正：日本臨牀 59: 204-207, 2001.
- 4) 三木一正：臨床検査診断マニュアル(改訂2版)(古澤新平ほか編), p432-434, 永井書店, 2004.
- 5) 三木一正：臨床検査ガイド2005~2006(Medical Practice編), p111-113, 文光堂, 2005.
- 6) 三木一正ほか：産業医学レビュー 16: 101-113, 2003.
- 7) Miki K, et al: Am J Gastroenterol 98: 735-739, 2003.
- 8) Ohata H, et al: Int J Cancer 109: 138-143, 2004.
- 9) Uemura N, et al: Gastroenterology 114: 2285, 2000.
- 10) 笹島雅彦ほか：日内会誌 94: 37-42, 2005.



診断の指針
治療の指針

ペプシノゲン法による胃がんスクリーニング

Serological screening for stomach cancer, measuring serum pepsinogen

笹島 雅彦 瓜田 純久 三木 一正*
SASAJIMA Masahiko URITA Yoshihisa MIKI Kazumasa

はじめに

血清ペプシノゲン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、萎縮性胃炎が胃癌の前癌病変であることから、ペプシノゲン法陽性者を胃癌高危険群としてスクリーニングする手法が、胃癌検診として実用化されている。

1. 血清ペプシノゲンとは

胃で特異的に産生される蛋白分解酵素ペプシンの前駆体、ペプシノゲン (PG) は99%が胃内腔に放出されるが、1%が血中に流入し、これが血清PGとして測定される。

PGには2種類のサブタイプ、PG I、PG IIが存在し、PG Iは胃底腺領域で産生され、PG IIは胃粘膜全域で産生される。

PG Iは胃酸分泌能と相関、胃壁細胞量をよく反映し、PG I値の上昇は胃の攻撃因子の増大を示唆する。PG II値の変動はPG I値に比べてわずかである。

2. ペプシノゲン法による胃癌検診

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。

また、慢性萎縮性胃炎は分化型胃癌、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かにされてきている。

慢性萎縮性胃炎と胃癌との関連、そしてペプシノゲン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、胃癌高危険群である進展した萎縮性胃炎を同定し、胃癌検診に応用したのがペプシノゲン法 (PG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 μ 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⁴⁾。

厚生労働省三木班による、11,707人を対象とした調査では、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)。

また、PG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PG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PG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。

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 (早期胃癌9名、進行胃癌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胃癌発見率、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。

東邦大学および協力施設における605例の胃癌症例の術前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癌症例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癌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。

しかしながら、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、陰性胃癌症例があることは免れない。

厚生労働省三木班では、従来のX線法を補完する

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 適中度
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，厚生労働省がん助成金平成11年度報告集(9-8)，5-8，2000。

という立場から，4つの実施方法を答申している。

1)同時併用法

PG法とX線法での発見胃がんが異なる点から同時併用は理想的と言えるが，検診コストが高くなり，二次精検率も高くなってしまいうデメリットがある。

2)二段階法

早期癌をPG法で拾い，陰性進行がんを見落とさないためにX線法を行う併用法。PG法の判定を即日に行い，同日にX線を施行する二段階同日判定法が望ましい。

3)異時併用法

PG法とX線法を隔年で行うなど，実施年度をずらして施行する方法であり，都市部の地域検診など流動性の高い集団では実施しにくい，職域など固定集団においては有効。

4)単独法

X線施設を必要とせず，一般検診の採血と同時に胃検診が行えるが，陰性胃がんをスクリーニングできない。しかし，都市部などX線検診受診者数が伸び悩んでいる集団においては，新規受診者層の開拓という意味で本法は有用である。

3. ヘリコバクター検査との併用の可能性

松江赤十字病院井上の調査によると，ペプシノゲン(PG)法と血清ヘリコバクターピロリ(HP)抗体価測定

を行った人間ドック受診者を対象に翌年度以降の胃がん発見頻度の検討を行い，PG法とHP抗体価測定による胃がんスクリーニングの有効性を検討した。C群：PG法(+)での胃がん発見率は2.24%(7/312)であり，A群：HP抗体(-)PG法(-)の0%(0/260)に比し有意に($p<0.05$)高率であった。また，B群：HP抗体(+)PG法(-)の1.05%(6/571)に比べても高い傾向であった。胃がん発見時期の比較ではC群ではB群より短期間であった。PG法と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，胃がんの低危険群も明らかにすることが可能と考えられた。すなわち，A群は胃疾患の危険性の非常に低い健康的な胃粘膜をしており，逆にC群は胃がんなど胃粘膜萎縮を発生母地とする疾患の高危険群と考えられた。

おわりに

ペプシノゲン法は，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いるが，陰性胃癌の問題や，要精検率が高すぎるなどの問題点もあり，また有効性評価も確立していない。

しかしながら，間接レントゲンや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込みなど，他の検査との併用で，胃癌検診システム全体を向上させることが期待される。

【胃がん検診のハイリスクストラテジー】

High Risk Strategy of Gastric Cancer Screening

笹島 雅彦・瓜田 純久・三木 一正

Sasajima Masahiko Urita Yoshihisa Miki Kazumasa

Key words

serum pepsinogen, *H. pylori* infection, gastric cancer, atrophic gastritis

要約

我が国では間接レントゲンによる逐年の胃がん検診が定着しているが、受診率の低下や受診者の固定化といった問題を抱えており、人間ドックや一般臨床の現場では内視鏡検査が中心的手法になっている。またペプシノゲン法や*H. pylori*検査といった簡便な血清学的手法による胃がん検診が広まっている。*H. pylori*感染が胃がんのリスクファクターであることや、ペプシノゲン法でスクリーニングされる萎縮性胃炎が胃がんのハイリスクであることは、基礎的研究や疫学調査によって認められている。しかしその検診応用についての有効性は今のところ認められていない。わが国では*H. pylori*感染、萎縮性胃炎が多いため、一次スクリーニングとして血清診断を行うことで胃がんリスクを設定し、リスクに応じた内視鏡検査を実施すべきである。また現行の間接レントゲン検診も、逐年実施からリスクに応じた実施に再編することで、より効率よく実施できる可能性がある。

はじめに

間接レントゲンによる逐年の胃がん検診は胃がん罹患率の高い日本独自のシステムであり、疫学的に有効性の認められた唯一の胃がん検診である。自治体住民検診や職域検診として広く普及している間接レントゲンによる逐年胃がん検診は、今後とも我が国の胃がん検診の中心的手法であることは間違いない。しかし近年受診率の低下、受診者の固定化が問題になっている。

人間ドックや消化器臨床現場では、すでに胃透視

よりも内視鏡検査が一般化している。内視鏡による胃がん検診を希望する受診者が増えているが、内視鏡検査を一般化するには設備、安全性、そしてマンパワーなど解決しなくてはならない問題は多い。また自治体の税収減、企業収益の悪化から検診の財源確保が難しくなっている。また就労形態などライフスタイルの多様化から現在の間接レントゲンによる集団検診の方法では、受診率は維持できない。

近年そのような状況を背景に、簡便で安価な血清診断であるペプシノゲン法による胃がん検診の実施が広まっている。また*H. pylori*感染と胃がんの関連について国内外の基礎的研究や疫学調査によって明らかにされつつあることから、*H. pylori*検査がペプシノゲン法と併せて実施されている。

我々は厚生労働省研究班として4期10年にわたり、血清学的手法による胃がんスクリーニングについての研究を続けており、その成果を中心にご報告する。

1. ペプシノゲン法とは

ペプシノゲン(PG)は胃で特異的に産生される蛋白分解酵素ペプシンの前駆体であり2種類のサブタイプ、PG I、PG IIが存在する。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

東邦大学医学部消化器内科：

Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine (ohmori), School of Medicine, Faculty of Medicine Toho University

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1 Fax: 03-3768-7241 E-mail: mikik@med.toho-u.ac.jp

明らかにされてきている。

慢性萎縮性胃炎と胃がんとの関連、そしてペプシノゲン値と慢性萎縮性胃炎との相関を利用し、血清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ペプシノゲン法である。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 µg/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の基準値に採用している²⁾。

2. ペプシノゲン法の実際

厚生労働省三木班では、11,707人に対して内視鏡とペプシノゲン法を同時施行し、内視鏡をゴールドスタンダード（至適基準）とした基準値を用いたペプシノゲン法の精度は、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）³⁾。

富山県下7検診機関による検診で、5,567名（男性3,791名、女性1,776名、平均年齢男女ともに48歳）を対象としてレントゲン（間接または直接）法とペプシノゲン法を同時に行い、10名（早期胃がん9名、進行胃がん1名）を発見した。レントゲン法とペプシノゲン法の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%であり、ペプシノゲン法はレントゲン法と同等以上の結果を得られた⁴⁾。

三木班協力施設における605例の胃がん症例の術前血清PG値を検討したところ、ペプシノゲン法陽性率は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例に限ってみるとペプシノゲン法陽性率は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、ペプシノゲン法は有用で

あることが示唆された⁵⁾。

しかしながら、ペプシノゲン法陰性胃がん症例があることは免れないため、厚生労働省三木班では、図⁶⁾に示すように、ペプシノゲン法とレントゲン法を組み合わせて実施することを提唱している。

3. ペプシノゲン法の有効性に関するエビデンス

わが国におけるがん検診の有効性に関する評価報告書⁷⁾において、ペプシノゲン法は、胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていないとして評価を保留されている。

ペプシノゲン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、ペプシノゲン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⁸⁾。

また自治体検診でペプシノゲン法を実施した地域において、把握しえた胃がん死亡は41例に対し対照3名で症例対照研究を行った結果、過去2年未満のペプシノゲン法受診オッズ比（95%信頼区間）は0.119（0.027-0.520）と有意に胃がん死亡の減少効果を認めた⁹⁾。

4. H. pylori検査と胃がん検診

多くの基礎実験によってH. pylori感染は胃がん発生に密接に関わっているということが示唆されている。国内外の疫学的調査では、オッズ比にはばらつきはあるが、H. pylori感染が胃がんのリスクファク

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%

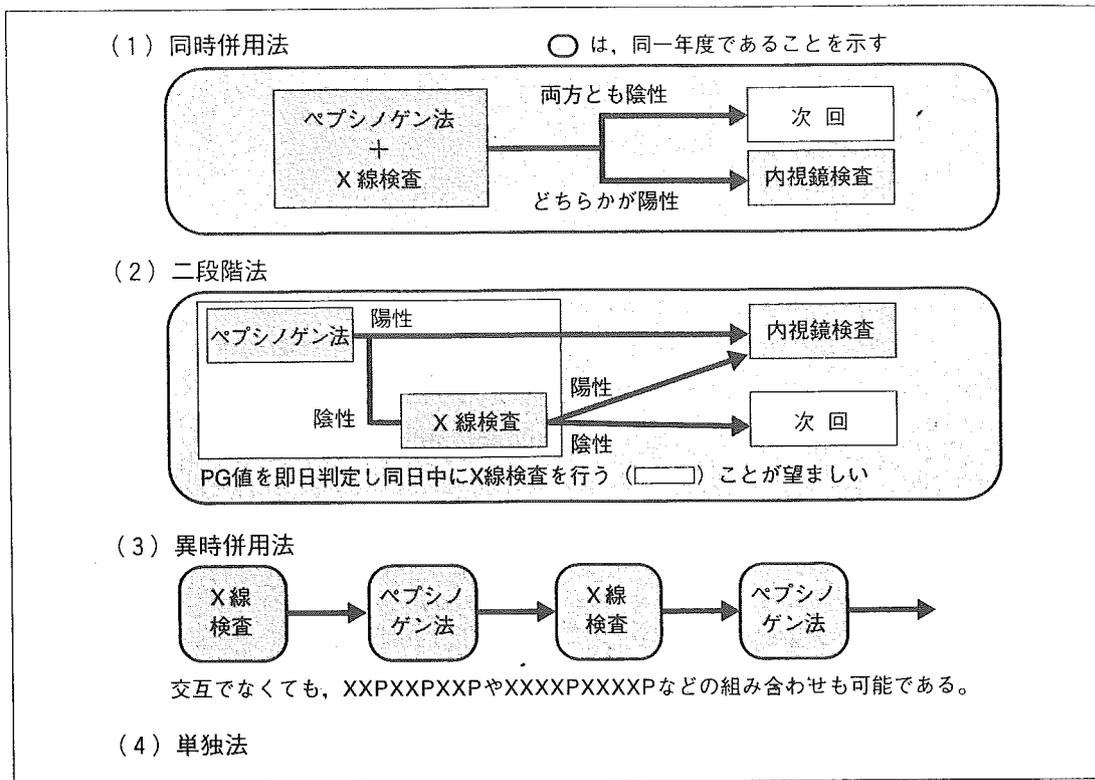


図 ペプシノゲン法の具体的施工法

ターであるということは支持されている。

Ohataらのコホート研究では、8年間に亘る追跡調査を行えた健常人男性4,655人のうち、*H. pylori*感染陽性者のみから胃がんが発生し、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がん発生率、ハザード比の段階的かつ有意な上昇を認めた¹⁰⁾。

Uemuraらのコホート研究では、6年以上経過を観察しえた1,166例のうち、*H. pylori*陽性者920例から31例(3.4%)の胃がんの発生を認め、*H. pylori*陰性者246例からの胃がん発生は皆無であった¹¹⁾。

井上は内視鏡による胃がん検診の現場で、3,851人に対しペプシノゲン(PG)法との組み合わせで*H. pylori*抗体を同時測定し、*H. pylori*抗体(-)PG法(-)をA群、*H. pylori*抗体(+)PG法(-)をB群、*H. pylori*抗体(+)PG法(+)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例の胃がんが発生し、A群からの胃がん発生は認めなかった(表2)¹²⁾。

これらの3つの報告から、*H. pylori*抗体測定の胃がん検診への応用が期待できるが、わが国の40歳

表2 各群における翌年度以降(1~5年)発見された胃がんの頻度

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

*H. pylori*判定保留群：0%，**：p<0.01

以上の*H. pylori*感染率は70%を超えるため、*H. pylori*抗体測定を単独で胃がん検診として実施することは困難である。前述のがん検診の有効性に関する評価報告書でも*H. pylori*抗体検査を支持するエビデンスはないとされたが、ペプシノゲン法と併せて胃がん危険群設定の観点からの研究が必要であると付記されている。

5. 胃がん検診のハイリスクストラテジー

厚生労働省三木班が、ペプシノゲン法と内視鏡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、全対象者におけるペプシノゲン法陽性(995例)の陰性者(4,173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)、男性のペプシノゲン法陽性者(865例)の陰性者(3494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¹³⁾。

井上は胃の健康度として、前述のA群を健康的な胃粘膜をしており、胃疾患の危険性は低い、B群は消化性潰瘍などには留意するべきと考えられ、C群は胃がん、胃腺腫、過形成ポリープなど胃粘膜萎縮を発生母地とする疾患の高危険群と考えられ、定期的な内視鏡によるスクリーニングが望まれる、としている¹²⁾。

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、胃がんの高危険群、低危険群を設定することで、胃がん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編できる可能性がある。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(例えば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。

我々の検討は内視鏡を基準に考えているが、ペプシノゲン法を併用することで逐年のレントゲン検診をリスクに応じた実施間隔に再編することにも十分応用可能である。

おわりに

ペプシノゲン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。

文 献

- 1) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, *et al.*: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn.* 22: 133-141, 1987.
- 2) 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, 28-29, 1998.
- 3) 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), 39-41, 1999.
- 4) Miki K, Morita M, Sasajima M, *et al.*: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol.* 98: 735-739, 2003.
- 5) 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がんの臨床病理学的検討。日消集検誌. 38(3): 292-304, 2000.
- 6) 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, 16-28, 2001.
- 7) 渡邊能行, 深尾彰.: 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。東京, 財団法人日本公衆衛生協会, 81-120, 2001.
- 8) 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. 11: 64, 2003.
- 9) 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.
- 10) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, *et al.*: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. Long-term endoscopic follow-up study. *Gastroenterology.* 114(suppl.): 2285, 2000.
- 11) 吉原正治.: 厚生労働科学研究費補助金による「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」班(主任研究者: 三木一正)平成17年度研究報告書.
- 12) 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.
- 13) 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.

健診データの読み方といかし方

Key Words

ペプシノゲン検査

ペプシノゲン法
 胃がん検診
 萎縮性胃炎
H. pylori 感染
 内視鏡検査

.....
 * 東邦大学医学部消化器内科

さきしま まさ ひこ * うり た よし ひさ * み き かず まさ *

はじめに

血清ペプシノゲンは萎縮性胃炎のマーカーであり、純粋な意味での胃がんマーカーとはいえないが、萎縮性胃炎が胃がんの前癌病変であることから、ペプシノゲン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、30 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、血清ペプシノゲン値による胃がん検診、ペプシノゲン法は簡便な検体検査であることから、人間ドックや職域検診において実施が広がっている。

ペプシノゲン法の理論と有効性

ペプシノゲン (PG) は消化酵素ペプシンの前駆体で、PG I, PG II のサブタイプがある。血清 PG 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し、コンゴア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、そしてペプシノゲン値と慢性萎縮性胃炎との相関を胃がん検診に応用したのがペプシノゲン法である。

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、

PGI 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の基準値に採用している。

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 (PGI 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)²⁾。

異常値がみられた場合どう 対応するか

検診や人間ドックでペプシノゲン法陽性と診断された患者に対しては、原則として内視鏡による精密検査を行う。

前述のとおり、ペプシノゲン法は萎縮性胃炎のスクリーニングであり、胃がんを発見するためには画像診断が必要であり、厚生労働

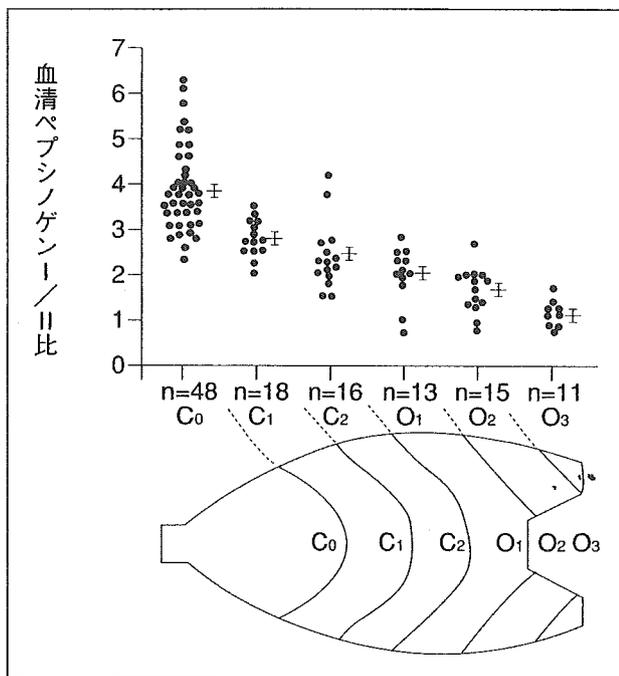


図1 血清ペプシノゲン I/II 比と内視鏡的コンゴアレツド法による腺境界分類

[Miki K et al.: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. Gastroenterol Jpn 22:133, 1987 より]

省三木班では内視鏡検査を推奨している。その理由は、ペプシノゲン法で発見される胃がんは早期の分化型胃がんで、内視鏡的切除可能なものが多く、救命率が高いからである。

多施設における 605 例の胃がん症例の術前 PG 値を検討したところ、ペプシノゲン法陽性率は 65%であったが、このうち人間ドックの内視鏡検査で発見された胃がん症例 184 例に限ってみるとペプシノゲン法陽性率は 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、ペプシノゲン法は有用であることが示唆されている (表2)³⁾。

ペプシノゲン法を実施する 場合の注意点

ペプシノゲン法は胃がんハイリスクグループである萎縮性胃炎を血清学的に診断する手

表2 胃がん症例のペプシノゲン法陽性率

全症例		64% (388/605)
病期	早期	62% (211/339)
	進行	67% (177/266)
組織型	分化	72% (241/335)
	未分化	54% (147/270)
一次スクリーニング	A 群	55% (231/421)
	B 群	85% (157/184)

** : p < 0.01 ns: no significant difference (χ^2 test)

A 群: 外来初診群 B 群: 人間ドック初診群

[三木一正・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 38 (3): 292-304, 2000 より]

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), 39-41, 1999 より引用]

法であり、陽性者に対して内視鏡による2次精検を行うことで、胃がん検診が成立するといえる。

しかし、ペプシノゲン法は血清診断のため受診者が胃がん検診を受診したという感覚に乏しく、また陽性率が高いため、陽性者の精検受診率が低い。

ペプシノゲン法の年代別陽性率は図2の通りであり、年代が上昇するとともに陽性率も上がる⁴⁾。PGI 70 $\mu\text{g/l}$ かつ I/II 比 3.0 以下の陽性基準値 (+) 以外に、PGI 50 $\mu\text{g/l}$ かつ I/II 比 3.0 以下を中等度陽性 (2+)、PGI 30 $\mu\text{g/l}$ かつ I/II 比 2.0 以下を強陽性 (3+) というカットオフ値を設定し、集団全体の陽性率や精検対応能力に応じてカットオフ値を使い分けるという方法ある。

また萎縮性胃炎を背景としないペプシノゲン法陰性胃がんが存在し、その多くが未分化の進行がんであることから、X線法と同時併用したり、ペプシノゲン法陰性者に対してX線法を行う2段階法で実施するなどの工夫を行っている施設も多く、厚生労働省三木班でもX線法と併用を推奨している。

厚生省研究班(三木班)では具体的実施法

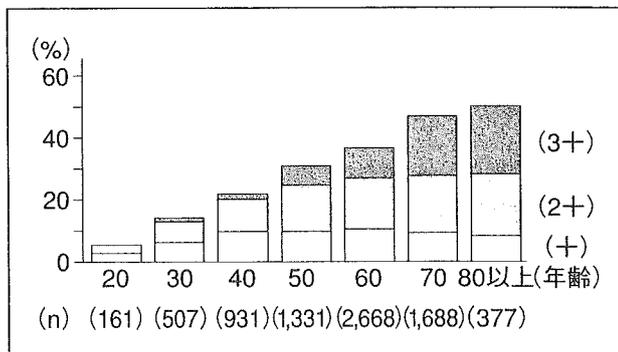


図2 健常人でのペプシノゲン法の判定結果

健常人 11,000 名の判定結果を年齢別にみると、年齢とともに陽性率が増加し、とくに (2+) (3+) の割合が増加していく。

[吉原正治・他：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—21世紀の胃がん検診のために(三木一正編)，メジカルビュー社，東京，16-28，2001より引用]

として、従来のX線法を補完するという立場から、4つの実施方法を答申している(図3)。

1. 同時併用法

ペプシノゲン法とX線法での発見胃がんが異なる点から同時併用は理想的と言えなが、検診コストが高くなり、二次精検率も高くなってしまいうデメリットがある。

2. 二段階法

早期がんをペプシノゲン法で拾い、陰性進行がんを見落とさないためにX線法を行う併用法。ペプシノゲン法の判定を即日に行い、同日にX線を施行する二段階同日判定法が望ましい。

3. 異時併用法

ペプシノゲン法とX線法を隔年で行うなど、実施年度をずらして施行する方法であり、都市部の地域検診など流動性の高い集団では

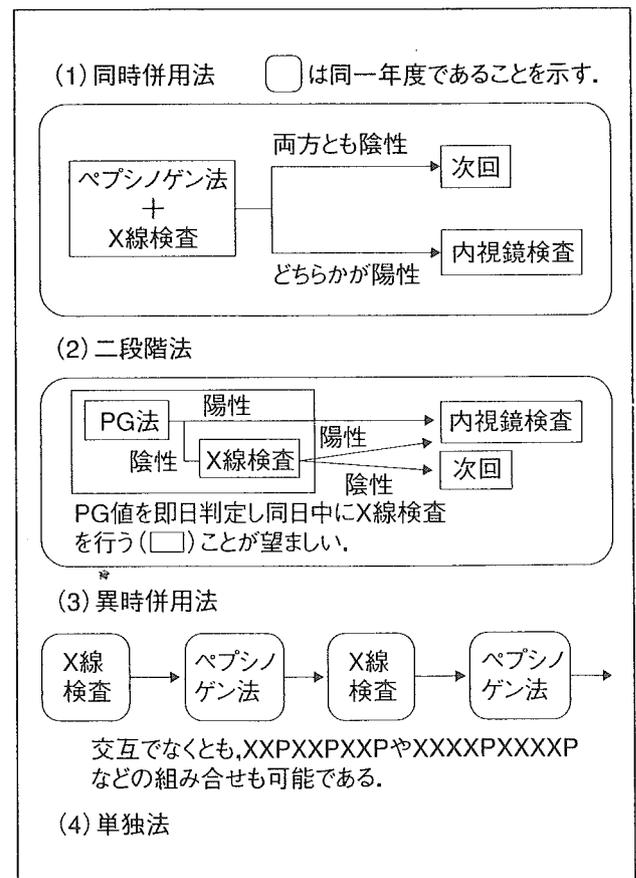


図3 ペプシノゲン法の具体的施行法

[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，東京，16-28，2001より]

実施しにくい、職域など固定集団においては有効。

4. 単独法

X線施設を必要とせず、一般検診の採血と同時に胃検診が行えるが、陰性胃がんをスクリーニングできない。しかし、都市部などX線検診受診者数が伸び悩んでいる集団においては、新規受診者層の開拓という意味で本法は有用である。

自治体検診などの節目検診の1項目としての実施も有用である。

これからの胃がん検診

間接レントゲンによる胃がん検診は、逐年で実施することが今のところ一般的である。

しかし、すべての検診対象者に一律に毎年実施するのは合理的ではない。

ペプシノゲン法は胃がんのハイリスクグループの診断であり、将来胃がんになりやすいということを診断しており、診断時の精密検査で胃がんが否定されたとしても定期的な内視鏡精検によって、胃がん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がん検診を実施している5,000人規模の職域集団に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者(995例)の陰性者(4,173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)、男性のペプシノゲン法陽性者(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⁹⁾。

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(例えば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。

多くの基礎実験によって、*H. pylori*感染は胃がん発生に密接に関わっているということが示唆されている。国内外の疫学的調査では、オッズ比にはばらつきはあるが、*H. pylori*感染が胃がんのリスクファクターであるということは支持されている。

井上は内視鏡による胃がん検診の現場で、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例の胃がんが発生し、A群からの胃がん発生は認めなかった(表3)⁶⁾。

わが国の40歳以上の*H. pylori*感染率は70%を超えるため、*H. pylori*抗体測定を単独で胃がん検診として実施することは困難であるが、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、胃がんの高危険群、低危険群を設定することで、胃がん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、グループ別の胃がん検診受診間隔について提言して

表3 各群における翌年度以降(1～5年)発見された胃がんの頻度

		血清 Hp 抗体価	
		(-)	(+)
PG 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)

[井上和彦: ペプシノゲン法と*H. pylori*抗体検査併用の可能性. 臨床消化器内科 17:1591-1598, 2002 より]

表4 受診者のグループ別受診間隔 (私案)

	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 PG測定も3~5年毎

** 診断確定後も3年間は逐年検診

*** PG低下例は逐年検診

[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より]

いる (表4)⁷⁾。これは経験的に多くの臨床家が納得できる提案である。気をつけなくてはならないのは、胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する *H. pylori* 除菌療法は保険適応になっており、保険適応外ではあるが、NUD治療や胃癌予防を目的として行われた除菌症例もあわせるとかなりの数になり、除菌療法を受けた者が今後検診に大量に流入してくることである。

H. pylori 除菌が成功すれば、およそ半年で *H. pylori* 抗体は陰性化し、ペプシノゲン値は正常化することが知られているが、胃癌の前がん病変である萎縮性胃炎は改善しない。また、除菌が不成功であっても、*H. pylori* 抗体価の低下、ペプシノゲン値の改善は起こる。除菌後に発症した胃癌症例も報告されており、除菌療法を受けたものは、ペプシノゲン法陰性かつ *H. pylori* 抗体が陰性化しても未感染者と同様に扱うことはできない。

検診時の問診によって胃・十二指腸潰瘍の既往や、除菌療法実施の有無、成功か不成功かを把握できたとしても、除菌歴のある受診者を検診対象から外すことは現実には難しい。除菌歴のあるものを高危険群に入れるのか、低危険群としてよいのかについても、今後の研究の成果が待たれる。

文献

- 1) Miki K et al.: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol* 22:133, 1987
- 2) 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. 厚生労働省がん助成金平成10年度報告集 (9-8), 39-41, 1999
- 3) 三木一正・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* 38 (3): 292-304, 2000
- 4) 吉原正治・他: 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, 16-28, 2001
- 5) Miki K et al.: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 98:735, 2003
- 6) 井上和彦: ペプシノゲン法と *H. pylori* 抗体検査併用の可能性. *臨床消化器内科* 17:1591-1598, 2002
- 7) 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* 42:295-308, 2004

著者連絡先

(〒143-8541)

東京都大田区大森西 6-11-1

東邦大学医学部消化器内科

笹島雅彦

[E-mail: mikik@med.toho-u.ac.jp]

消化管疾患に対する検診の有効性

Efficiency of gastroenterological mass survey

特集

笹島 雅彦* 瓜田 純久* 三木 一正**
SASAJIMA Masahiko URITA Yoshihisa MIKI Kazumasa

現代人病—消化管疾患

Key words 胃がん検診 大腸がん検診 間接 X 線法 ペプシノゲン法 *H. pylori* 血清 Ig-G 抗体 便潜血検査

消化管疾患の発生部位は口腔から肛門までと広範であり、種類も多岐にわたるが、検診手法が確立され、有効性が評価されているのは胃がん和大腸がんだけである。

本稿では現在一般的に行われている胃がん検診、大腸がん検診の手法を紹介し、その有効性について概説する。

I. 胃がん検診

胃がん検診については間接 X 線検査が主流であるが、血清学的手法であるペプシノゲン法や *H. pylori* 抗体検査が急速に広まっている。また従来精検手法であった内視鏡検査が人間ドックを中心に 1 次スクリーニングとして一般化しつつある。本項ではそれぞれの手法について簡単に解説し、有効性について述べる。

1. 間接 X 線法

胃がん検診の中心的手法は昭和30年代から実施されている間接 X 線による胃がん検診であり、地域検診、職域検診、人間ドックにおいて広く実施されている。

日本消化器集団検診学会の全国集計¹⁾による

と、間接 X 線による地域検診(2,695,890人)、職域検診(1,851,464人)のがん発見率はそれぞれ 0.149%、0.037%で、要精検率は11.2%、9.9%であった。また、発見胃がんのうち早期がんは 67.7%、内視鏡切除可能であった症例は全発見がんの13%であった。

老人保険事業としての胃がん検診の実施状況を表1に示す²⁾。

昭和58年度には220万人であった受診者数は、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。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がん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がん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も指摘され続けている。

東邦大学医学部消化器内科学教室 *客員講師 **主任教授(同大学附属大森病院消化器センター長)

表1 老人保健事業による胃癌検診成績の年次推移

年度	受診者数	カバー率	要精検者数	要精検率	精検受診率	発見癌数	癌発見率
昭和58年度	2,204,569	4.56	—	—	—	—	—
昭和59年度	2,628,382	5.35	409,427	15.58	—	3,598	0.14
昭和60年度	2,974,298	5.69	464,575	15.62	—	4,252	0.14
昭和61年度	3,326,421	6.36	512,483	15.41	—	4,916	0.15
昭和62年度	3,631,285	6.95	544,067	14.98	—	5,450	0.15
昭和63年度	3,729,591	6.92	560,721	15.03	—	5,650	0.15
平成元年度	3,874,541	6.97	565,871	14.60	—	5,931	0.15
平成2年度	4,048,233	7.10	578,650	14.29	—	6,016	0.15
平成3年度	4,162,911	7.15	584,499	14.04	—	5,952	0.14
平成4年度	4,152,338	7.00	586,321	14.12	79.5	5,962	0.14
平成5年度	4,365,004	7.25	604,444	13.85	79.1	6,341	0.15
平成6年度	4,296,975	7.05	592,681	13.79	77.9	6,187	0.14
平成7年度	4,263,800	6.85	573,223	13.44	79.1	6,087	0.14
平成8年度	4,244,456	6.73	553,212	13.03	78.0	6,043	0.14
平成9年度	4,272,814	6.71	538,595	12.61	77.2	6,264	0.15
平成10年度	4,186,620	6.51	518,450	12.38	77.1	5,995	0.14
平成11年度	4,171,075	6.43	496,766	11.91	77.0	6,000	0.14

受診者数も、40歳以上人口に対する受診者数の割合も、昭和58年から増加傾向にあったが、平成5年度をピークに以後漸減傾向であった。この間胃癌発見率は0.14～0.15%とほぼ一定であった。

一般臨床の現場では、胃透視の実施件数は激減している。そのため撮影技師や読影医のレベルの低下も懸念され続けている。間接X線検査による胃癌診断の精度は、感度が57～90%、特異度が77～91%、陽性反応的中度が0.9～2.0%といわれているが³⁾、今後さらに悪化する可能性がある。

検査手法の改革として、これまでは140W/V%前後の中濃度のバリウムを200ml以上使用するのが標準であったが、近年粘膜附着の良好な高濃度・低粘性の粉末バリウムの開発が進み、少量のバリウムを粘膜に附着させ、微細な粘膜病変を二重造影像として描出できるようになった。これにより早期胃癌の診断能と正診率の向上が期待されることから、日本消化器集団検診学会では二重造影像のみによる「新・撮影法(間接撮影)」の基準⁴⁾を答申している。

胃癌検診として実施したX線検査で食道がんが発見されることは、多くの臨床医が経験していることであるが、食道全体をタイミングよく二重造影することは難しく、特に集団検診においては時間的制約もありさらに困難である。また、透視では描出されにくい食道がんもある。また、食道がんの罹患率は平成10年において人口10万人あ

たり男性19.0人、女性3.3人であり、胃癌の男性109.6人、51.9人と比較しても圧倒的に少ない⁵⁾。

したがって、胃癌検診における食道がんの扱いについては、あくまで付随的なものとして扱うべきであり、受診者にもその点は周知する必要がある。

食道がんは55歳以降の男性で罹患率が急増するという特徴があることから、「新・撮影法」において、「特に55歳以上の男性では食道の透視観察をできるだけ行う」と付記されている。

2. ペプシノゲン法による胃癌検診

ペプシノゲン(PG)は消化酵素ペプシンの前駆体で、PG I、PG IIのサブタイプがある。血清PG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し、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⁶⁾。

また、慢性萎縮性胃炎は分化型胃癌、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かにされてきている⁷⁾⁸⁾

表2 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%

表3 ペプシノゲン法による胃癌検診の実施状況

調査対象の種類 (対象数)	平成11年度およびそれ 以前の実施数(%)	平成12年度の 実施数(%)	平成12年度の 実施予定数(%)
全国市区町村(3,528)	63(2.4%*)	56(2.1%**)	19(0.7%**)
癌検診実施施設(178)	48(41.4%†)	48(42.1%††)	0(0%††)

ペプシノゲン法による胃癌検診は、平成12年度の時点では全国の市町村のうちの数パーセントとわずかにしか実施されていなかったが、癌検診実施施設では40%を超える施設ですでに実施されていた。

*: 回答数2,661における割合, **: 回答数2,652における割合

†: 回答数116における割合, ††: 回答数114における割合

慢性萎縮性胃炎と胃癌との関連、そしてペプシノゲン値と慢性萎縮性胃炎との相関を胃癌検診に応用したのがペプシノゲン法である。

厚生労働省三木班では、11,707人に対して、内視鏡とPG法を同時施行、内視鏡をゴールドスタンダードとすると、基準値(PG I 70 μ g/l かつ I/II 比3.0以下)⁹⁾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2)¹⁰⁾。

また、ペプシノゲン法で発見される胃癌は早期の分化型胃癌で、内視鏡的切除可能なものが多く、救命率が高いことも特徴である。

ペプシノゲン法の実施状況は、全国の32,584市区町村のうち、2,664市区町村(81.8%)が回答した結果、および全国のがん検診実施施設178のうち126施設が回答した結果は表3³⁾のとおりであり、全国のがん検診施設では40%を超える施設において実施していた。

ペプシノゲン法による胃がん検診は増加傾向にあり、今後も広がっていくと予想される。

3. *H. pylori* 検査による胃癌検診

多くの基礎実験によって *H. pylori* 感染は胃がん

表4 各群における翌年度以降(1~5年)発見された胃癌の頻度

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

H. pylori 判定保留群: 0%

** : $p < 0.01$

発生に密接にかかわっているということが示唆され、国内外の疫学的調査では、オッズ比にはばらつきはあるが、*H. pylori* 感染が胃癌のリスクファクターであるということは支持されている。

井上は内視鏡による胃がん検診の現場で、3,851人に対しPG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群からの胃がん発生は認めなかった(表4)。

この結果から *H. pylori* 抗体測定の胃癌検診への応用が期待できるが、わが国の40歳以上の *H. pylori* 感染率は70%を超えるため、*H. pylori* 抗体測定を単独で胃癌検診として実施することは困難である。