

【裁判例 3】(東京地裁, 昭和 59 年 12 月 18 日判決)⁸⁾

【経過】A(昭和 28 年生まれ, 男性)は昭和 56 年 5 月 19 日(28 歳時)に 2 カ月前からの上腹部痛を訴え, B 病院を受診した。B 病院の B 医師により, 5 月 23 日に胃 X 線検査が行われた。胃の大彎に陰影欠損が認められたが, B 医師はこれを見逃し, 十二指腸潰瘍と診断し, 抗潰瘍剤を投薬した。A の症状は持続したが, 多忙であったためその後の受診は不定期であった。6 月 13 日に A は胸痛のため B 病院を受診して, 胸部 X 線検査を受けた。肺門部の腫大を認めたため, B 医師は A に対し別の C 病院で精密検査を受けるよう勧めたが, A は C 病院を受診しなかった。6 月 27 日に A は再度 B 病院で胃 X 線検査を受けた。前回と同じく陰影欠損の所見は存在していたが, B 医師はこれを見逃し, 引き続き抗潰瘍剤の投薬を行った。その後 7 月 25 日の血液検査で高度の貧血を認めため, B 医師は C 病院に入院することを勧めた。7 月 27 日に A は C 病院に入院, 7 月 29 日に同病院での胃内視鏡検査にてスキルス胃癌と診断された。胸部 X 線の肺門部腫大はリンパ節転移が疑われた。8 月 6 日に C 病院で開腹手術を受けたが, 胃大弯側に超手拳大の腫瘍があり, 胃後壁は固着しており, 腹膜播種, リンパ節転移も著明であり, 試験開腹に終わった。A は同年 10 月 30 日に死亡した。

A の遺族は B 医師の 2 回の X 線検査の読影に過失があり, 救命もしくは延命の可能性を失わせたとして損害賠償を請求した。一方, B 病院側は, A に対し精査を勧めていたのに, A はこれを聞き容れなかったものであり, A を胃癌と診断しなかったことに問題はないなどと主張した。

【判旨】2 回の胃 X 線検査では, 胃大弯側に陰影欠損を認め, 胸部 X 線検査では右肺門部の腫大(転移の疑い)を認めるとした。B 医師には, 2 回目(6 月 27 日)の胃 X 線検査で陰影欠損を見逃した過失があると認定したが, その時点で胃癌が発見されたとしても, A の死期を遅らせることができたとは考えられないとして, A の遺族の請求を棄却した。

【裁判例 4】(大阪地裁, 昭和 62 年 6 月 29 日判決)⁹⁾

【経過】A(昭和 16 年生まれ, 男性)は昭和 55 年 8 月(39 歳時)頃から体調の不良を訴えるようになり, 同年 10 月 20 日に B 病院で検診を受けた。胃 X 線検査にて胃角部にニッシュェが認められ, 精密検査を勧められた。そのため同年 12 月 3 日にかかりつけであった C 病院を受診した。C 病院の D 医師は胃 X 線検査を施行して, 胃角部に病変は認めず慢性胃炎と診断し, 慢性胃炎に対する投薬を行った。しかし A の症状は持続し, 翌年 3 月頃からは腹痛, 腰痛がさらに悪化した。血液検査では貧血が持続していた。5 月 2 日に腰部 X 線検査を受けたところ, 癌の骨転移を疑わせる所見があったが, D 医師はこれを見落とし, A に対し腰骨が少し出ていると伝えた。同年 7 月 28 日に別の E 診療所で診察を受けたところ, スキルス胃癌であることが判明した。F 病院で胃癌に対する手術を受けたが, 手の施しようがなくそのまま閉腹となった。同年 10 月 13 日(40 歳時)に死亡した。

A の遺族は C 病院に対して, X 線フィルムで癌の徴候を発見するのが容易であったのにこれを看過し, A の死期をはやめたとして損害賠償を請求した。一方, 病院側は, 担当医の読影等に問題はなかったと主張した。

【判旨】C 病院の胃 X 線フィルムの 1 枚に, B 病院で指摘されたのと同じ部位にニッシュェが認められていることから, C 病院に胃内視鏡検査等の詳しい検査を実施しなかった過失があると認定した。しかしニッシュェのあった位置と原発巣の位置が異なり, 癌がスキルスであったことから, 昭和 55 年 12 月 3 日当時の胃内視鏡検査の診断レベルで発見することができたかどうかは不明であり, 胃内視鏡検査をしなかったことと A の死亡との間に相当因果関係はないと判断した。また昭和 56 年 6 月より早い時点で胃癌が発見されたとしても, 延命利益はなかったとして A の遺族の請求を棄却した。

【裁判例5】(最高裁,平成16年1月15日判決)⁴⁾

【経過】A(昭和43年生まれ,女性)は平成11年6月30日(31歳時)に,食事中にのどが詰まるような感じと嘔吐などの症状のためB医院を受診した。7月24日に胃内視鏡検査を実施したが,胃内には大量の食物残渣があったため,内部を十分に観察できなかった。なお幽門部や十二指腸には狭窄は認めなかった。B医師は再検査を行わず,慢性胃炎と診断し,Aに対し,「胃が赤くただれているだけで特に異常はない,心配はいらない。」と説明し,慢性胃炎に対する内服薬を処方して経過観察を指示するとどまった。Aは同年10月7日に別の医療機関で診察を受け,スキルス胃癌,腹水あり,腹膜転移疑いと診断された。抗癌剤による治療を受けたが,平成12年2月4日に死亡した。

原審はB医師に再検査を実施しなかった過失を認めたが,直ちに適切な治療がなされてもAの死亡は回避できなかったし,Aがその死亡の時点においてなお生存していた「相当程度の可能性」があったとまではいえないとして,Aの遺族の請求を棄却した。Aの遺族が上告した。

【判旨】病状が進行した後に治療を開始するよりも,治療の開始が早期であればあるほど良好な効果を得られた可能性があったとした。Aがその死亡の時点においてなお生存していた「相当程度の可能性」があったと認定し,原判決を破棄して原審に差し戻した。

IV 考 察

スキルス胃癌の見逃しに関して判例を見てみると,医師の診療行為で裁判所が問題とした点が二点ある。それは,①胃X線検査などにスキルス胃癌の直接所見が認められるのに,読影の段階でその所見を見逃したことが許されるかどうか,②胃の検査においては癌を強く疑わせる直接所見はないものの,癌の可能性も考えて再検査・精密検査をすべきであったかどうか,ということである。前者については裁判例1,2,3で問題とされ,後者については裁判例1,4,5で問題とされた。

まず,①に関して詳しく見てみると,裁判例1の1回目の胃X線検査では胃角部小彎にニッシュェがあり,その周囲にある程度の幅を持った辺縁隆起が認められた。当然癌も疑われるが,裁判所は癌が稀な若年であり,活動性潰瘍で周囲の隆起も潰瘍周囲の浮腫の可能性もあるため,この時点で担当医師が精密検査を指示しなかったことに過失があったとまではいえないとした。しかし2回目の胃X線検査では,胃角部小彎にニッシュェを認め,その周囲の辺縁硬化像の拡大が認められ,3回目にはニッシュェは消失したものの,幽門前庭部から胃体下部の小彎線に沿って約8cmにわたる高度な辺縁硬化像を認めた。担当医師にはこれらの所見を見逃した過失があると認定された。裁判例3では,2回の胃X線検査のいずれにも胃体部の陰影欠損を認めた。裁判所は担当医師にその所見を見逃した過失があると認定した。一方,裁判例2では,胃潰瘍と診断した医師に過失はなかったと判断された。この事例では,胃体部小彎にニッシュェが認められた。胃のふくらみが悪かったが,患者が肥満型の体形であったこと,また,げっぶをしても同様に見えることがあるため,有意な所見とはとられなかった。ただし,裁判例1~3とも,今から約20年前とかなり以前の事例であり,現在の医療環境とは異なっている状況での判断である。医療現場に内視鏡が普及した現在では,裁判所が同じような判断をするとは考えにくい。現在では胃X線検査で潰瘍性病変を認めた場合には,癌の可能性も考慮して胃内視鏡検査の追加を考え,さらに必要な場合には生検による組織診断も行う必要性があろう。

Table 1 スクリス胃癌の見逃しが問題とされた民事裁判例.

裁判所 判決日	検査をしたがスクリス 胃癌が見逃された時	スクリス胃癌と 診断された時	診断が遅れた 期間	治療内容	死亡した日	診断から死亡 までの期間	検査において 癌の直接所見の見逃しが 問題とされたもの	再検査・精密検査を 怠ったことが 問題とされたもの	裁判所の判断
福岡地裁小倉支部 S 58. 2. 7	S 51. 4. 17, S 51. 6. 6	S 51. 10. 01	5.5ヶ月+ α	手術	S 52. 3. 30	6.0ヶ月	○	○	病院側の責任あり (慰謝料の支払い)
東京高裁 S 58. 3. 15	S 53. 6. 13	S 53. 9. 12	3.0ヶ月	抗癌剤投与	S 53. 11. 12	2.0ヶ月	○	○	病院側の責任なし
東京地裁 S 59. 12. 18	S 56. 6. 27	S 56. 7. 29	1.1ヶ月	手術 (試験開腹に終わる)	S 56. 10. 30	3.0ヶ月	○	○	病院側の責任なし
大阪地裁 S 62. 6. 29	S 55. 5. 02 (骨転移の見逃し)	S 56. 7. 28	2.9ヶ月	手術 (試験開腹に終わる)	S 56. 10. 13	2.5ヶ月	○	○	病院側の責任なし
最高裁 H 16. 1. 15	H 11. 7. 24	H 11. 10. 15	2.7ヶ月	抗癌剤投与	H 12. 2. 4	3.6ヶ月	○	○	病院側の責任あり (原審に差戻し)

次に②に関して詳しく見てみると、裁判例1では胃X線検査で胃潰瘍と診断された病変があった。しかしその後の2年間に一度も胃の再検査等がなされていなかった。結果的にスキルス胃癌の診断が遅れたとして、再検査の指示を出さなかった医師に過失があるとされた。裁判例4では、胃X線検査で胃角部のニッシュを見逃し、胃の精密検査の指示を出さなかった担当医師に過失があるとされた。また、腰部X線で癌の骨転移を疑わせる所見(第5腰椎に骨の増殖による石灰化巣)があったにもかかわらず、これも見逃した過失があるとされた。裁判例5では、胃内視鏡検査が実施されたが、胃内には大量の食物残渣があったため、内部を十分に観察できなかったにもかかわらず、患者に対し「胃が赤くただれているだけで特に異常はない、心配はいらない。」と説明し、再検査を行うよう指示しなかったことに過失があるとされた。この事例で、もし医師が患者に再検査の必要性を指示しておれば、例え同じ胃内視鏡検査の経過をたどったとしても、医師の責任は問われなかったであろう。医師としては、患者に対し事実を正しく伝え、希望的観測で説明しないように注意しなければならない。さらに検査方法自体の診断限界についても、十分に患者側に理解してもらう必要がある。これは胃X線検査による検診で胃癌の見逃しが問題とされた訴訟事例において、裁判所からも指摘されている¹⁰⁾。

ところでスキルス胃癌が関係した訴訟で最も大きな争点となっているのが、延命の可能性である。平成16年1月の最高裁判決より前の裁判例4例のうち、裁判例2, 3, 4はいずれも、仮にスキルス胃癌が見落とされずに、その時点で治療が開始されたとしても延命の可能性がなかったとして、病院側に対する損害賠償請求が棄却された。一方裁判例1はスキルス胃癌の見逃しにより死期が早められたとして、慰謝料が認められた。検査が施行されてスキルス胃癌の診断が可能であった(スキルス胃癌と診断すべき)時期と、実際に診断された時までの間(診断が遅れた期間)は、裁判例1で5.5カ月+ α (胃潰瘍の経過観察のための再検査が行われていれば、より早期に発見され得た)、裁判例2は3カ月、裁判例3は1.1カ月、裁判例4は2.9カ月であった(Table 1)。つまり、従来の判例からはスキルス胃癌の見逃しに関して

は、診断の遅れが3カ月までに関しては、たとえ見逃しがなかったとしても延命の可能性がないと判断されている。一方、裁判例5に関しては、スキルス胃癌の診断の遅れは2.7カ月であったが、原審と最高裁で延命の可能性についての判断が分かれた。原審は、従来どおり仮にスキルス胃癌が見逃されずに、その時点で化学療法が開始されたとしても、延命の可能性はなかったと判断した。一方最高裁は、延命の可能性はあったと認定した。その理由として、最高裁は平成12年9月22日の判決(平成9年(オ)第42号)⁴⁾で、「医師に医療水準にかなった医療を行わなかった過失がある場合において、その過失と患者の死亡との間の因果関係の存在は証明されないが、上記医療が行われていたならば患者がその死亡の時点においてなお生存していた相当程度の可能性の存在が証明されるときには、医師は、患者が上記可能性を侵害されたことによって被った損害を賠償すべき不法行為責任を負うものと解すべきである。」と述べ、従来の因果関係のとらえ方の枠組みを変え、Aがその死亡の時点においてなお生存していた「相当程度の可能性」があれば、過失の因果関係を認めるとした。最高裁は、裁判例5の事例に関してもその枠組みに当てはめ、疾病に対する治療の開始が早期であればあるほど良好な治療効果を得ることができるのが通常であるとした。そして、平成11年7月の時点において病院側が適切な再検査を行っていたら、患者のスキルス胃癌を発見することが十分に可能であり、これが発見されていたら、患者に対する化学療法等が奏功する可能性がなかったという事情がない限り、上記時点における病状および当時の医療水準に応じた化学療法が直ちに実施され、これが奏効することにより、Aの延命の可能性があったことは明らかであるとした。一般に最高裁の判断は、以後の各裁判所の判断に大きな影響を与える。今回の最高裁の判断により、今後スキルス胃癌の見逃しに関しては、裁判例2, 3, 4のように延命の可能性がなかったとして病院側に対する損害賠償請求が棄却される事例が、かなり少なくなる可能性も考えられる。

このような裁判所の判断の変化の背景には、胃癌に対して有効な抗癌剤の開発や集学的治療法の開発があげられよう。例えば平成11年3月に販売開始されたティーエスワン(テガフル・ギメラ

シル・オテラシルカリウム配合カプセル剤) をみてみよう。この抗癌剤は胃癌に対して奏効率46.5%と、それまでの抗癌剤に比してかなり良好な奏効率を有している¹¹⁾。さらに、同剤にはそれまで抗癌剤があまり効果が認められなかった胃癌の特殊型であるスキルス胃癌に対しても有効性が認められている。Kinoshitaら¹²⁾はスキルス胃癌の術前化学療法に同剤を用い、奏効率は60%、副作用も軽微(National Cancer Institute Common Toxicity Criteriaのグレード3以上なし)、治癒切除率も60%と報告している。他にも同剤が奏効したスキルス胃癌の症例報告もなされている¹³⁾⁻¹⁶⁾。ティーエスワンの他にもわが国で開発された塩酸イリテカノン(CPT-11)も胃癌に対してシスプラチンとの併用で行った第I/II相試験では奏効率が42%と良好な結果が得られている¹⁷⁾。つまりスキルス胃癌には全ての治療が無効とは言えなくなっており、このような状況から裁判所の判断に変化が出てきたものと思われる。

医療技術が進歩すれば、それに伴って法的に要求される医療水準も上昇する¹⁸⁾⁻²⁰⁾。抗癌剤等の進歩が考慮され、原審に差し戻しの判断を下したこの最高裁判決はそのよい例であろう。

V 結 論

平成16年1月の最高裁判決と、それ以前の裁判所の姿勢との違いについて検討した。平成16年1月の最高裁判決は、医薬品・医療技術が進歩すれば、それに伴って法的に要求される医療水準も上昇することを示しているといえよう。われわれ臨床医はこのようなことを心して、日々の臨床にあたらなければならない。

謝 辞

この稿を作成するに当たり、貴重なご意見をいただいた海上保安大学校海上警察学講座専任講師(前:日本赤十字広島看護大学非常勤講師)日山恵美先生に、この場を借りて深謝致します。

文 献

1. 八代正和, 平川弘聖. 制癌剤の新しい視点 間質細胞との相互作用からみたスキルス胃癌の分子標的治療 分子標的・個別化 腫瘍特異的分子標的治療. *Surgery Frontier* 2002; 9: 381-6.
2. 日山 亨, 田中信治, 吉原正治ほか. 消化器内視鏡検査・治療が関係した民事裁判判決の検討. *Gastroenterol Endosc* 2004; 46: 911-8.
3. 日山 亨, 吉原正治, 川本 仁ほか. ありふれた疾患に潜むリスク - 民事裁判例の検討から - *広島医学* 2004; 57: 139-44.
4. <http://www.courts.go.jp>
5. 福岡地方裁判所小倉支部. 昭和58年2月7日判決. 判例時報1983; 1087: 117-24.
6. 東京高等裁判所. 昭和58年3月15日判決. 判例時報1983; 1072: 105-12.
7. 宇都宮地裁足利支部. 昭和57年2月25日判決. 判例タイムズ1982; 468: 124-32.
8. 東京地方裁判所. 昭和59年12月18日判決. 判例時報1985; 1166: 115-23.
9. 大阪地方裁判所. 昭和62年6月29日判決. 判例時報1988; 1270: 112-24.
10. 日山 亨, 吉原正治, 川本 仁ほか. いま, 健康診断・検診に求められているもの-裁判例の検討から-CAMPUS HEALTH 2004; 41: 87-92.
11. 大鵬薬品工業株式会社. ティーエスワンカプセル20・ティーエスワンカプセル25添付文書.
12. Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 for scirrhus gastric cancer: a pilot study. *Gastric Cancer* 2003; 6 (Suppl 1): 40-4.
13. 岩谷慶照, 嶋田安秀, 大島富太郎ほか. 根治度CとなったStage IVスキルス胃癌に対する新規経口抗癌剤 Tegafur・Gimeracil・Oteracil Potassium 配合カプセル剤の術後使用経験. *Jpn J Cancer Chemother* 2001; 28: 1129-32.
14. 柳田 修, 照屋正則, 小林 薫ほか. 経口5-FU系抗癌剤TS-1が奏効した多臓器転移陽性スキルス胃癌の1例. *Jpn J Cancer Chemother* 2002; 29: 761-4.
15. 岩瀬弘明, 島田昌明, 中村元典ほか. TS-1/CDDP 併用療法にてCRが得られた Bulky N2 および大動脈周囲リンパ節転移を伴う3型スキルス胃癌の1例. *Jpn J Cancer Chemother* 2002; 29: 1817-21.
16. 加藤洋介, 足立 巖, 村上 望ほか. S-1・CDDP および paclitaxel 腹腔内投与が奏効した腹膜播種陽性スキルス胃癌の1例. *日臨外会誌* 2003; 64: 3078-81.
17. 矢野友規, 大津 敦. 胃癌に対する化学療法の実状は? *Medical Practice* 2004; 21: 125-31.
18. 古川俊治, 北島政樹. 診療ガイドラインと法的「医療水準」. *日消誌* 2004; 101: 1-8.
19. 日山 亨, 田中信治, 吉原正治ほか. 医師の説明に対する期待と法的に求められる医療水準. *広島医学* 2004; 57: 901-7.
20. 日山 亨, 日山恵美, 田中信治ほか. 判例に学ぶ: 消化器医療のリスクマネジメント. 日本メディカルセンター, 東京, 2005.

MEDICAL MALPRACTICE LITIGATION ASSOCIATED WITH OVERLOOKING OF SCIRRHOUS GASTRIC CANCER

Toru HIYAMA*, Masaharu YOSHIHARA*, Shinji TANAKA**
AND Kazuaki CHAYAMA***

**Health Service Center, Hiroshima University.*

***Department of Endoscopy, Hiroshima University Hospital.*

****Department of Medical and Molecular Science, Division of Frontier Medical Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University.*

We analyzed 5 judicial precedents associated with overlooking of scirrhous gastric cancer in Japan. In 3 of the 4 cases before the judgment of the Supreme Court in January 15, 2002, the claim of the plaintiff, the patient's family, had been rejected because there would be no evidence of the effectiveness of treatment in prolonging the life even if the treatment was started earlier. In January 15, 2002, the Supreme Court however admitted the claim of the plaintiff in one case, there might be the possibility of the effectiveness of the treatment in prolonging the life if the treatment was started earlier. Recently, effective anti-cancer drugs have been developed and clinically used. The judicial judgment may be affected such progress of medical treatment. Physicians should have such knowledge, and have to make a profound study.

特集I

胃炎・慢性胃炎の概念と診療

組織学的胃炎評価の
臨床的意義と問題点*

伊藤公訓¹⁾ 吉原正治²⁾
今川しのぶ¹⁾ 高田俊介¹⁾
謝 雪飛¹⁾ 辰上雅名¹⁾
和田慶洋¹⁾ 益田 浩¹⁾
田中信治³⁾ 鎌田智有⁴⁾
春間 賢⁴⁾ 茶山一彰¹⁾

Key Words : histological gastritis, *Helicobacter pylori*, updated Sydney system, magnifying endoscopy

はじめに

組織学的胃炎は、ヘリコバクター・ピロリ(*H. pylori*)感染に伴う病的状態である。胃粘膜の組織学的炎症は、単に加齢のみで進展することは少なく¹⁾、加えて自己免疫性胃炎の少ないわが国においては²⁾、*H. pylori*感染がほぼ唯一の胃炎の原因として間違いない。では、組織学的な慢性胃炎を疾患としてとらえ、考察する臨床的意義とは一体何であろうか？

慢性胃炎自体は、必ずしも症候性でなく、また機能障害とも完全にリンクしているわけではない。その主たる臨床的意義は、組織学的胃炎を評価することにより、その患者における疾患発生予測を行うことではないだろうか。具体的には、組織学的胃炎を評価することにより、胃癌の高危険群を絞り込むことである。

実際に臨床検査として組織学的胃炎評価を考えていく際には、臨床成績の確かな裏づけのみならず、高い検査精度、検査の客観性、再現性、

簡便性などが求められる。本稿では組織学的胃炎の評価法を概説し、その臨床応用の可能性を述べ、さらには現時点での問題点について言及したい。

組織学的胃炎の評価法

組織学的胃炎を定量評価する上で、共通の基準を有することが何より大事であることは言うまでもない。現在、組織学的胃炎評価は、1996年に報告されたupdated Sydney system(USS)に基づいている³⁾。USSでは、胃の生検部位(定点)を図1のように指定し、さらにその組織所見を図2のごとく、0(none)から1(mild), 2(moderate), 3(marked)の4段階で半定量化するよう定められている。評価項目は、萎縮(atrophy)、単核球浸潤(mononuclear cell infiltration)、多核球浸潤(neutrophil infiltration)、腸上皮化生(intestinal metaplasia)、*Helicobacter pylori*菌体密度の5項目である。図2にはその評価法の実例を示す。なお、萎縮については、固有胃腺の減少、消失をもって評価することになっている。当然ながら、胃体部と前庭部では正常構築が異なるため、萎縮の評価基準が異なっている。さらに体部においては小弯標本と大弯

* Clinical importance in the diagnosis of histological gastritis.

¹⁾ Masanori ITO, M.D., Ph.D., Shinobu IMAGAWA, M.D., Shunsuke TAKATA, M.D., Xue Fei XIE, M.D., Masana TATSUGAMI, M.D., Yoshihiro WADA, M.D., Hiroshi MASUDA, M.D., Ph.D. & Kazuaki CHAYAMA, M.D., Ph.D.: 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科学(〒734-8551 広島市南区霞1-2-3); Department of Medicine and Molecular Science, Hiroshima University, Graduate School of Medicine, Hiroshima 734-8551, JAPAN

²⁾ Masaharu YOSHIHARA, M.D., Ph.D.: 広島大学保健管理センター

³⁾ Shinji TANAKA, M.D., Ph.D.: 広島大学病院光学医療診療部

⁴⁾ Tomoari KAMADA, M.D., Ph.D. & Ken HARUMA, M.D., Ph.D.: 川崎医科大学内科学食道・胃腸科

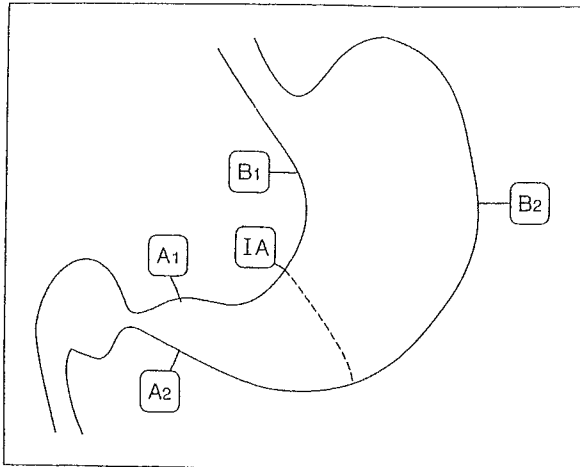


図1 定点生検法について

体部, 前庭部それぞれ小弯, 大弯より各1点, さらに胃角小弯より1点の計5点の生検を行い, 胃炎を定量評価する.

A1: 前庭部小弯(幽門輪より2-3cm), A2: 前庭部大弯(幽門輪より2-3cm), B1: 体部小弯(胃角より口側4cm), B2: 体部大弯(噴門より肛側8cm), IA: 胃角部小弯 (文献³⁾より引用改変)

標本では正常構造(胃底腺組織の厚さ)が大きく異なるため, その基準には違いがある.

組織学的胃炎評価と胃癌発症リスク

組織学的胃炎と胃癌発症の関連については, 上

村らにより, すでに詳細な検討結果が報告がされている⁴⁾. 1,236例の前向き検討にて, エントリー時の組織学的評価と経過観察中の癌発症との関連が調査された. それによると, 体部(大弯)に高度の萎縮を認める例では, 萎縮が軽度ないし萎縮を認めない例に対して約5倍の胃癌発症危険度があることがすでに明らかとなっている. 同様に体部に腸上皮化生を認める例では, 腸上皮化生を認めないものに対して約6倍の胃癌発症の危険度があるとされている. さらに, もっとも発癌に対して高い相対危険度を示すパラメーターは, 胃炎の分布による胃炎組織診断であることが示された. すなわち, 体部に強い活動性胃炎を示す例(体部優勢胃炎; corpus predominant gastritis)においては, 前庭部に強い活動性胃炎を有する例(前庭部優勢胃炎; antrum predominant gastritis)に比較し, 30倍以上の胃癌危険度があると報告されている. なお, ここでの体部優勢胃炎とは体部, 前庭部大弯の多核白血球浸潤スコアを求め, その差が2以上のものを体部優勢と定義されている.

自験例における検討結果

われわれの施設においては, 1970年代より胃

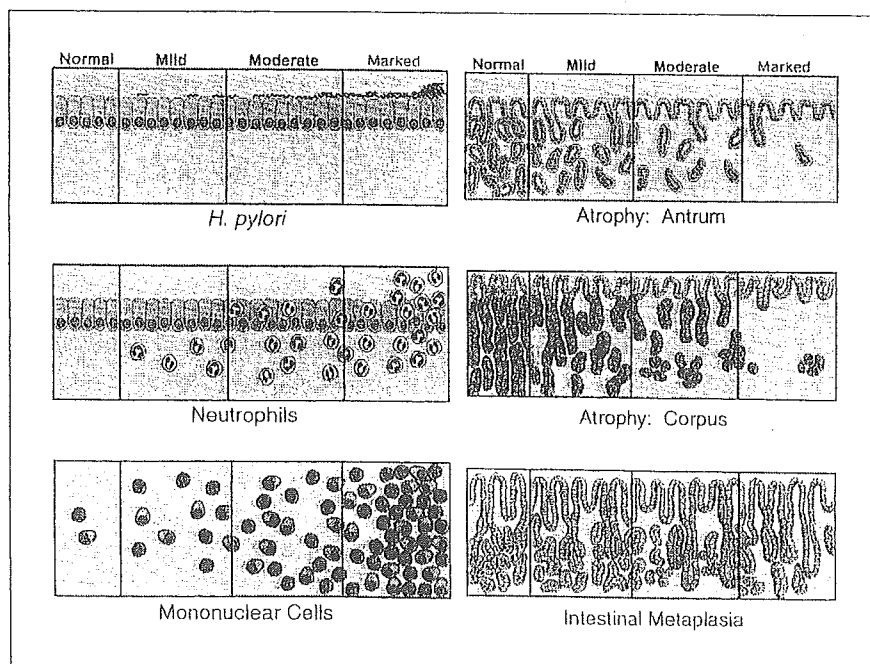


図2 Updated Sydney systemによる組織学的胃炎評価の実際例 (文献³⁾より引用)

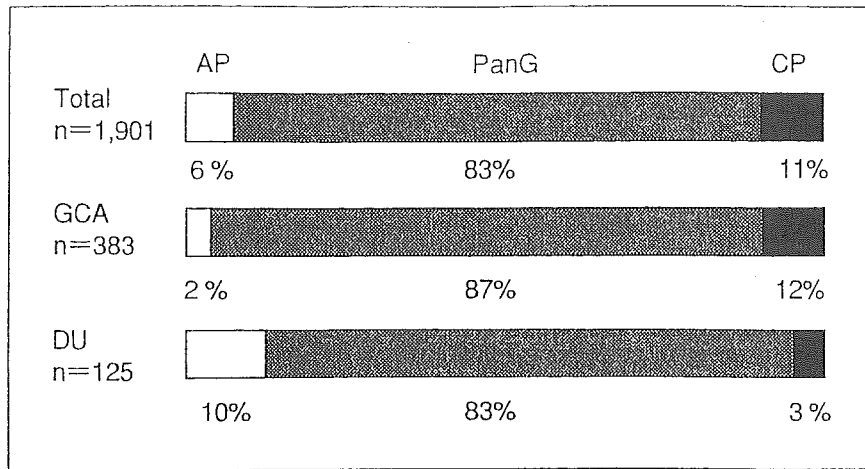


図3 活動性胃炎の胃内分布からみた分類法と、その度数分布

表1 APに対するPanG 1, CP, PanG 2の疾患発生危険度

	Number of cases		Relative Risk (95% CI)
	GCa	Control	
AP	9	104	1
PanG 1	109	847	1.45 (0.73-3.02)
CP	45	160	3.25 (1.52-6.92)
PanG 2	220	407	6.25 (3.10-12.6)

PanG 1 ; pan-gastritis without corpus atrophy (none or mild)

PanG 2 ; pan-gastritis with corpus atrophy (mod. to marked)

定点生検法にて胃炎評価を行い、臨床像との対比検討を行っている。ただし、その大多数の症例において、定点は前庭部小弯2点、体中部前後壁各1点の計4点であり、前述のUSSによる定点とは異なっている。そのため前述のUemuraらによる成績⁹⁾や、USSに基づくデータとの単純比較はできないことをあらかじめ述べておく。

広島大学病院にて内視鏡検査を実施し、胃定点生検にて胃炎評価を施行したのは、のべ3,503症例であり、このうち、組織学的胃炎を認めたのは2,083例である。さらに体部、前庭部双方において好中球浸潤が評価可能であった1,901例を今回の検討対象とした。これらの症例のうち、383例が胃癌を、125例が十二指腸潰瘍を有していた。以上の対象症例について、組織学的胃炎評価結果と内視鏡診断との関連をcross-sectionalに検討した。なお、胃炎の局在による分類はスライドのごとく既報の定義に従い体部優勢胃炎(CP)、汎胃炎(PG)、前庭部優勢胃炎(AP)の3群に分類した。

まず、単純に全症例の度数分布を検討したところ、全症例の大部分である83%はPGに分類された。APは6%、CPは11%のみであった(図3)。また、疾患例の分布においては、胃癌症例ではCPが、十二指腸潰瘍症例ではAPが相対的に増加しているものの、実数の大多数はPGに属していた。

PGには、胃全体に広く活動性炎症を示す文字どおりの汎胃炎症例も含まれているが、一方で高度萎縮性胃炎を有し、胃炎の活動性が全般的に低下した症例も混在していることが予想される。そこで、PGを胃体部の萎縮が軽微な群(PG1)、体部に中等度以上の萎縮を有する群(PG2)の2群に再分類し、胃炎と胃癌との因果関係を検討した。PG2は、いわゆる終末期胃炎を想定したものである。

既報のごとくAPを基準とし、胃癌のリスクを4群で再計算した。胃癌合併のリスクは、PanG 1, CP, PanG 2の順に高くなり、CP, PanG 2で統計学的有意差が認められた(表1)。この4群の分類に関しては、その妥当性について今後十

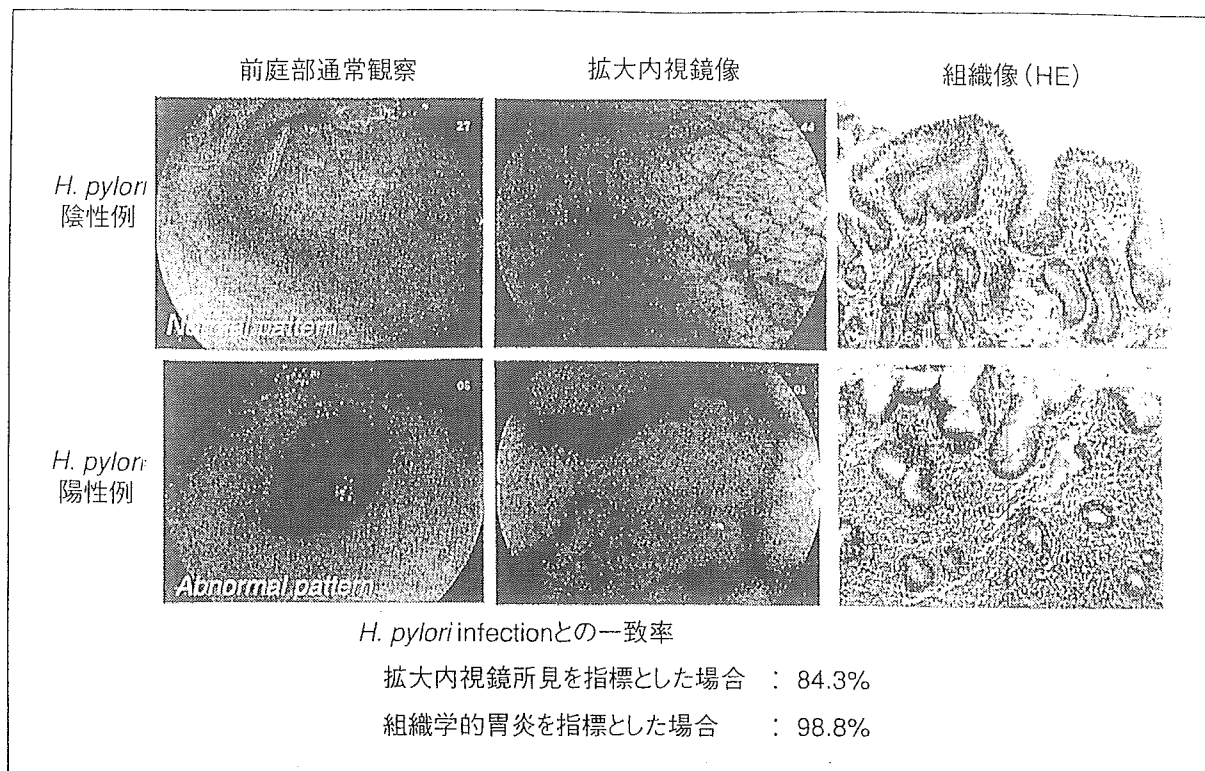


図4 拡大内視鏡観察による *H. pylori* 感染診断
組織学的胃炎評価と拡大内視鏡による胃炎評価の比較。

分な検討が必要と思われるものの、大多数例が含まれるPGを細分化することにより、多くの症例について組織学的胃炎の診断意義をもたせるためには有効な手段の一つではないかと考えている。

拡大内視鏡観察による 組織学的胃炎診断の試み

ところで、組織学的胃炎は、生検という侵襲的な手技を要する上、点診断であるという短所をもつ。一方、拡大内視鏡による胃炎診断は、非侵襲性であるという点だけでなく、対象を面にとらえるという絶対的な長所がある。拡大内視鏡観察は今後の胃炎診断に欠くことのできない手技に発展する可能性をもっている。すでに胃体部の観察においては、(他稿で述べられているごとく)八木らによるRAC(regular arrangement of collecting venule)の概念が定着しつつある⁵⁾。また、遠藤らにより胃食道接合部の拡大観察所見が系統化されている⁶⁾。一方、われわれは、胃前庭部の胃炎評価について拡大内視鏡観察の有用性を報告してきた。胃前庭部においては、表

面構造そのものが、組織学的胃炎の程度とよく反映することがわかっており⁷⁾、実際に表面微細構造を基準として分類すると、胃炎の程度とよく相関することが明らかとなった⁸⁾。そこで、今回、組織学的胃炎診断と拡大内視鏡観察所見が、*H. pylori*感染とどの程度関連づけられるか、両者を比較する試みを行った。

対象は広島大学病院にて、上部消化管内視鏡検査実施時に、前庭部拡大観察を施行した83例ある。個々の症例について、抗体法、検鏡法で *H. pylori*感染の有無を診断した。通常観察後、前庭部にインジゴカルミンを散布し、EG-450ZW5 (Fujinon)を用いて約80倍の拡大観察を行った。同時に拡大観察部を生検し、組織学的胃炎評価を行った。拡大観察においては、図4上段に示すような平滑で規則的な柵状構造を示す正常パターンと、下段のごとく不規則な顆粒状構造からなる胃炎パターンに大別した。前者は正常パターン、後者は胃炎パターンと見なされる。この粘膜微細構造による分類と *H. pylori*感染診断との一致率は84%であった。一方、前庭部生検での組織学的胃炎の有無にて症例を分類し、*H. pylori*

感染との対応をみたところ、その一致率は99%と高率であった。以上の結果より、拡大内視鏡検査は、面診断で客観性に優るものの、現時点でその診断能は組織検査に代わるものではないと結論せざるを得ない。

組織学的胃炎評価の問題点

組織学的胃炎評価は、現時点で胃の炎症を定性、定量評価する上での標準法であるが、以下のごとく種々の問題点を内包している。

1. 侵襲性

いうまでもなく、組織学的胃炎評価は生検という侵襲的手技が必要である。生検後に予期せぬ出血を経験することもある。個々の症例に際して、胃炎診断がどのような意義があるかを十分検討した上で、評価を実施することが必要である。

2. 客観性

前述のごとく組織学的胃炎評価は、USSの基準に準じて客観的に行われるはずである。ところが、実際の判定においては、その線引きはきわめて曖昧であるといわざるを得ない。実際、病理医間での組織学的胃炎スコアについての診断一致率はきわめて低率であり、病理診断における新しい基準作りの取り組みもある⁹⁾。同じ組織像に対する評価結果においても、診断者が異なれば結果は必ずしも一致しないことを知っておきたい。

3. 再現性

組織学的胃炎の程度は、狭い範囲内においても決して均一ではない。それは腸上皮化生のみならず、萎縮や炎症細胞浸潤についても同様である。同じ検討症例についても、生検部位がわずかにずれるだけで、組織学的胃炎スコアが極端に異なってくることは少なからず経験することである。端的な例をあげれば、1つの胃生検標本の両端で、まったく異なる胃炎像を呈することも決して珍しくない。

さらに、同一のパラフィン包埋ブロックであっても、面出しの方向ひとつで、まったく違うイメージの標本ができ上がる。また、薄切標本の厚さや、染色の濃さなども、胃炎スコアを変動させる因子となりうる。とくに*H. pylori*の検鏡診断に用いるギムザ染色は、着色、脱色の程度の

差で大きく判定結果が影響される。

おわりに

組織学的胃炎はヘリコバクター感染による病的な状態であり、それを正しく定量することにより、疾患の発生予測など、実際の診療に役立てることが可能である。しかし現時点において、組織学的胃炎評価をおこなう際には、上記のごとくさまざまな問題点がある。個々の症例でのデータ評価や、集団を用いた解析研究を行う際には、胃炎評価から得られる結果が常にバイアスを含んだデータであることを十分理解した上で、その結果を正しく解釈する必要がある。今後、精度の高い拡大内視鏡診断法や、非侵襲的胃炎マーカーの開発¹⁰⁾が、より臨床応用にとって重要な課題になると考えられる。

文 献

- 1) Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, et al. *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 959-62.
- 2) Haruma K, Komoto K, Kawaguchi H, et al. Pernicious anemia and *Helicobacter pylori* infection in Japan : evaluation in a country with a high prevalence of infection. *Am J Gastroenterol* 1995 ; 90 : 1107-10.
- 3) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1161-81.
- 4) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 784-9.
- 5) Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 17 : 39-45.
- 6) Endo T, Awakawa T, Takahashi H, et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 55(6) : 641-7.
- 7) Kim S, Ito M, Haruma K, et al. The surface struc-

- ture of antral gastric mucosa represents the status of histologic gastritis : fundamental evidence for the evaluation of antral gastritis by magnifying endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. In press 2005.
- 8) Kim S, Haruma K, Ito M, et al. Magnifying gastroendoscopy for diagnosis of histologic gastritis in the gastric antrum. *Digest Liver Dis* 2004 ; 36 : 286-91.
- 9) Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy : interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16(7) : 1249-59.
- 10) Naito Y, Ito M, Watanabe T, et al. Biomarkers in patients with gastric inflammation : a systematic review. *Digestion*. In press 2005.

* * *

原 著

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

‘Stomach health grades’ determined using combination of serum anti-*Helicobacter pylori* antibody prepared against Japanese isolates and the pepsinogen method

井上和彦¹⁾, 東山 真¹⁾, 谷 充理¹⁾, 高村明美¹⁾, 花ノ木睦巳¹⁾, 吉原正治²⁾

¹⁾ 松江赤十字病院消化器内科

²⁾ 広島大学保健管理センター

Kazuhiko Inoue¹⁾, Makoto Higashiyama¹⁾, Mitsumasa Tani¹⁾, Akemi Takamura¹⁾,
Mutsumi Hananoki¹⁾, Masaharu Yoshihara²⁾

¹⁾ Department Gastroenterology, Matsue Red Cross Hospital

²⁾ Health Service Center, Hiroshima University

Abstract

In 1849 consecutive examinees of health screening, the usefulness of ‘stomach health grades’ determined using combination of serum anti-*Helicobacter pylori* (Hp) antibody prepared against Japanese isolates and the pepsinogen (PG) method was investigated. Based on the results of anti-Hp antibody and the PG method, Hp (-) PG (-) subjects were classified as Group A, Hp (+) PG (-) subjects as Group B, and PG (+) subjects as Group C. There were 754 (40.8%), 480 (26.0%), and 615 (33.3%) subjects in Groups A, B, and C, respectively. Endoscopy was performed on the same day in 1683 subjects (91.0%); 669, 441, and 573 subjects of Groups A, B, and C, respectively. On comparison of endoscopic findings obtained on the same day, the highest incidence of peptic ulcer was noted in Group B, and the 2nd highest in Group C, and the incidence was very low in Group C. The incidence of hyperplastic polyp was highest in Group C, and the 2nd highest in Group B, but no subject had hyperplastic polyp in Group A. In contrast, most cases of fundus gland polyp were included in Group A. The incidence of reflux esophagitis was highest in Group A, and the 2nd highest in Group B. Stomach cancer was found in 5 subjects by endoscopy performed on the same day, and 1 and 4 cases were found in Groups B and C, respectively. The stomach cancer discovery rates were 0% (0/669), 0.23% (1/441), and 0.70% (4/573) in Groups A, B, and C, respectively, and the rate in Group C was significantly higher than that in Group A ($p < 0.05$). All 3 cases of gastric adenoma were found in Group C. Three subjects had a history of endoscopic resection of stomach cancer, and 1 and 2 of these were classified into Groups B and C, respectively, but none in Group A. Stomach cancer was found in 5 subjects within 2 years after the screening, and 1 and 4 of these were classified in Groups B and C, respectively, but none in Group A. Based on the above findings, ‘stomach health grades’ determined using combination of serum anti-Hp antibody prepared against Japanese isolates and the PG method may be useful.

Key Words: *Helicobacter pylori*, pepsinogen, stomach cancer

1. はじめに

久道の報告^{1, 2)}にもあるように本邦における間接レントゲン検査による胃集検が胃癌死亡率減少に多大な貢献をしてきたことについて異論はないと思

われる。しかし、受診者の固定化や検査精度など問題点が指摘されているのも事実である。ペプシノゲン (PG) 法は胃癌高危険群である胃粘膜萎縮を簡便な血液検査で拾い上げるものであり、胃癌検診に応用され次第に普及している^{3, 4)}。1983年に Warren と Marshall⁵⁾ により発見されたヘリコバクターピ

ロリ (Hp) はその後の研究により胃癌発生に強く関連していることが明らかにされてきている。当院人間ドックでは上部消化管検査の大部分を内視鏡検査で行うとともに、希望者には胃の‘健康度’評価を目的としてPG法とHp抗体価測定を行っている。そして、同日に行った内視鏡検査を基準とした検討⁶⁾や翌年度以降に発見された胃癌、胃腺腫の検討⁷⁾から、PG法とHp抗体価を組み合わせることにより、胃癌の高危険群のみならず、胃疾患の低危険群も明らかにできることはすでに報告している。今まではHp抗体は海外分離株から作成されたものを用いていたが、今回、国内分離株から作成されたHp抗体について連続した人間ドック受診者を対象に検討する機会を得たので若干の考察を加え報告する。

2. 対象と方法

2002.4.1～7.23, 10.21～12.21の2期間にはなるが、連続した人間ドック受診者1849例を対象とした。性別は男性1309例、女性540例、年齢は23歳から85歳まで平均52.5歳であった(図1)。

人間ドック受診時の血清を保存し、後日、まとめてHp抗体、PG測定を行った。Hp抗体はEプレート‘栄研’H.ピロリ抗体を用いてELISAで測定し、10 U/ml以上を陽性、10 U/ml未満を陰性とした。PGはELISAで測定し、PG I ≤ 70 ng/mlかつI/II比 ≤ 3.0をPG法陽性とした。そして、その結果により、Hp (-) PG (-) をA群、Hp (+) PG (-) をB群、PG (+) をC群とグループ分類し(表1)、

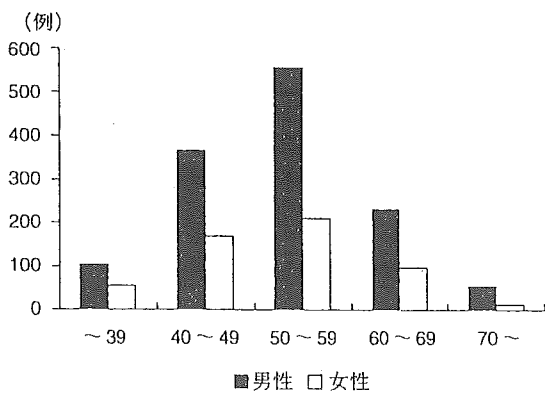


図1 対象

表1 血液検査によるグループ分類

		血清 <i>H. pylori</i> 抗体価	
		(-)	(+)
PG法	(-)	A群	B群
	(+)	C群	

内視鏡所見と比較検討した。

統計学的解析にはχ²検定を用いた。

なお、本研究は松江赤十字病院倫理委員会の承認を得て行った。

3. 成績

Hp抗体陽性率は57.2% (1057/1849)、PG法陽性率は33.3% (615/1849)であった。グループ分類ではA群が754例(40.8%)、B群が480例(26.0%)、C群が615例(33.3%)であった。

当院人間ドックにおける上部消化管検査は内視鏡検査と直接レントゲン検査の選択性としているが、対象1849例のうち内視鏡検査を受けていた受診者は1683例(91.0%)であった。グループ別の内視鏡受診率はA群で88.7% (669/754)、B群で91.9% (441/480)、C群で93.2% (573/615)であった。

(1) 同日の内視鏡検査での消化性潰瘍の頻度

癒痕も含む消化性潰瘍全体の頻度はB群で24.3% (107/441)と最も高く、次いでC群の9.1% (52/573)であった。特にB群における十二指腸潰瘍の頻度が16.1%と高く特徴的であった。A群においては癒痕を含めても消化性潰瘍の頻度は全体で0.3% (2/669)と非常に低率であった(図2)。

内視鏡検査時にopen ulcerがみられた受診者はB群で5.0% (22/441)あり、C群では1.2% (7/573)であった。一方、A群ではNSAIDs内服の十二指腸潰瘍1例(0.1%)のみであった(図3)。

(2) 同日の内視鏡検査での胃ポリープの頻度

同日内視鏡検査での過形成性ポリープの頻度はC群で8.9% (51/573)と最も高率であり、次いでB群の2.9% (13/441)であった。A群では1例も認めなかった。一方、胃底腺ポリープはその大部分がA群であり、A群での頻度は13.0% (87/669)であった(図4)。

(3) 同日の内視鏡検査での逆流性食道炎の頻度

逆流性食道炎はA群、B群、C群の順に頻度が高

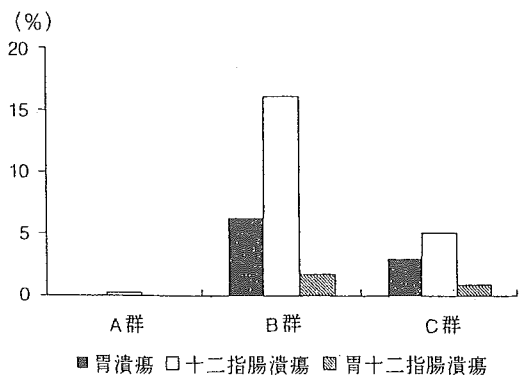


図2 消化性潰瘍の頻度 (癒痕も含む)

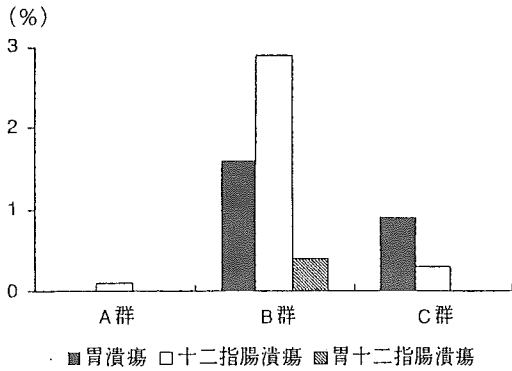


図3 消化性潰瘍の頻度 (open ulcerのみ)

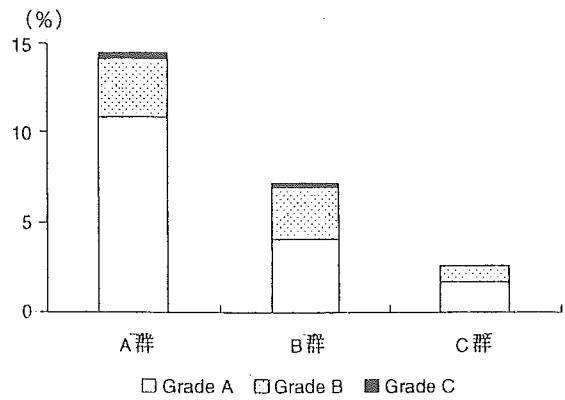


図5 逆流性食道炎の頻度と程度

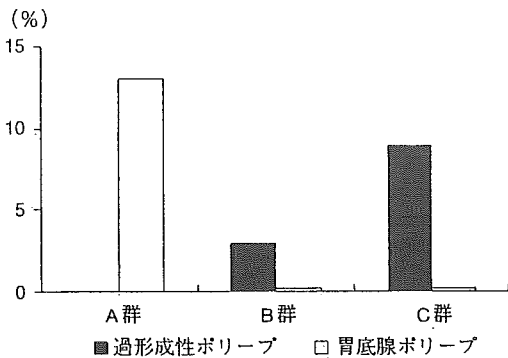


図4 胃ポリープの頻度

表2 同日に発見された胃癌, 胃腺腫のグループ別頻度

	胃癌	胃腺腫
A群 (669例)	0例	0例
B群 (441例)	1例 (0.23%)	0例
C群 (573例)	4例 (0.70%)*	3例 (0.52%)

*: $p < 0.05$ (vs A群)

表3 同日の内視鏡検査で発見した胃癌, 胃腺腫

	年齢	性	肉眼型	組織型	深達度	PG I (ng/ml)	PG II (ng/ml)	I / II	HP抗体価 (U/ml)
1	73	M	IIC	tub 1	m	9.6	4.4	2.2	1.0
2	56	M	IIC	tub 1	m	58.9	39.9	1.5	101.1
3	50	M	IIC	tub 2	sm2	19.6	9.8	2.0	117.7
4	54	M	IIC	pap	m	15.9	11.5	1.4	53.2
5	72	M	IIC	tub 1	m	97.8	31.4	3.1	51.0
6	65	M	Adenoma			4.4	8.8	0.5	5.7
7	71	M	Adenoma			8.6	13.8	0.6	49.3
8	58	M	Adenoma			15.0	19.7	0.8	97.4

く, それぞれ14.5% (97/669), 7.3% (32/441), 2.6% (15/573)であった。なお, 逆流性食道炎の程度は grade A, grade Bの軽度のものがほとんどであった (図5)。

(4) 同日の内視鏡検査で発見した胃癌, 胃腺腫

同日の内視鏡検査で発見した胃癌は5例あったが, C群が4例, B群が1例であり, A群では1例もなかった。胃癌発見頻度はC群で0.70% (4/573), B群で0.23% (1/441), A群で0% (0/669)であり, C群での頻度はA群に比し有意に ($p < 0.05$)高かった。同日の内視鏡検査で発見した胃腺腫は3例あったが, すべてC群であった (表2)。発見胃癌の詳細を表3に示す。発見胃癌5例はすべて分化

型胃癌であった。C群4例のうち2例 (症例3, 4)は $PG I \leq 30 \text{ ng/ml}$ かつ I/II 比 ≤ 2.0 のPG法強陽性であった。B群で発見された症例5はPG I, PG IIとも高値であり胃粘膜の炎症の強さを反映していた。胃腺腫3例はすべてPG法強陽性を呈していた。

(5) 以前の早期胃癌内視鏡切除例と翌年度以降に発見された胃癌

今回の対象の中で以前に早期胃癌を内視鏡切除した症例が3例あったが, そのうち2例がC群, 1例がB群であった。また, 血液検査後, 翌年度以降2年間に発見された胃癌が5例 (分化型3例, 未分化型2例)あったが, 2002年度のグループ分類で4例がC群, 1例がB群であった。一方, A群では過去

表4 以前に内視鏡切除した胃癌と翌年度以降に発見した胃癌

	以前に内視鏡治療	翌年度以降に発見
A群 (754例)	0例	0例
B群 (480例)	1例 (0.21%) IIa, tub 1, m	1例 (0.21%) IIc, por, sm
C群 (615例)	2例 (0.33%) IIc, tub 1, m IIc, tub 1, m	4例 (0.65%) IIc, tub 1, m IIc, tub 1, m IIa, tub 1, m IIc, sig, m

にも翌年度以降も胃癌と診断されたものは1例もなかった(表4)。

(6) Hp 除菌治療成功後の血液検査結果

対象の中で以前にHp除菌治療を受け成功確認例が35例あったが、PG法は全例陰性であった。また、そのうち29例(82.9%)はHp抗体も陰性化していた。

4. 考 察

久道の「がん検診に有効性に関する報告書」^{1,2)}では胃癌検診の方法として胃レントゲン検査が推奨されている。しかし、その精査には内視鏡検査を用いるのが通常であり、施設内検診などにおいては最初から内視鏡検査でスクリーニングする施設も増えてきている。当院人間ドックにおける上部消化管検査は内視鏡検査と直接レントゲン検査に費用の差を設けず受診者の選択性としているが、約90%が内視鏡検査を受けている。そして、内視鏡検査によるスクリーニングは胃癌発見率、早期胃癌率、内視鏡治療率などから有用と考えられる⁸⁾。しかし、内視鏡検査によるスクリーニングにもいくつか問題点も考えられる。すなわち、内視鏡検査でも見落とし病変が存在すること、偶発症の問題、検査数に限界があることなどである。これらを解決するためには、内視鏡技術・診断能の優れた内視鏡医の育成はもちろんのこと、内視鏡検査によるスクリーニングの標準化とともに対象の集約が必要と考えられる。

胃癌、特に、分化型胃癌は進展した胃粘膜萎縮を背景として発生することが多く、胃粘膜萎縮を簡便な血液検査で客観的に効率良く拾い上げるPG法が普及してきている^{3,4)}。また、Hpは胃粘膜萎縮の発生・進展に強く関与するとともに分化型胃癌、未分化型胃癌の発生に強く関与していることが明らかにされてきている。Watanabeら⁹⁾はスナネズミにおける動物実験でHp感染単独で胃癌が発生したと報告し、また、Uemuraら¹⁰⁾はHp感染診断を厳密に行った病院受診例を対象として前向きに検討した結

果、Hp感染は分化型および未分化型胃癌の発生に関連していること、腸上皮化生や胃体部胃炎を伴う高度萎縮を呈する感染患者において特にその危険性が高いことを報告するとともに、Hp陰性例からは胃癌発生は1例も認められなかったと報告している。当院人間ドックでは胃の「健康度」評価を目的として希望者に有料でPG法とHp抗体測定を行っている。そして、同日の内視鏡検査を基準とした検討⁶⁾と翌年度以降に発見された胃癌、胃腺腫の検討⁷⁾を行い、PG(+)のC群は胃癌発生が高頻度にみられ、一方、Hp(-)PG(-)のA群から発見された胃癌は1例もなかったことはすでに報告している。胃癌スクリーニングにおいて胃癌発生の背景胃粘膜の把握は対象集約に有用であり、Hp抗体とPG法の組み合わせにより胃癌の高危険群のみならず低危険群の設定も可能と考えられる。

当院人間ドックでHp抗体を導入した当時、Hp抗体はいくつかあったがいずれも海外分離株から作成されたものであった。特異度が高いものは感度が低く、逆に感度が高いものは特異度が低く、精度に若干の問題が指摘されていた。当院では胃癌低危険群をはっきりさせたい意向もあり、日本人に対しては特異度に若干問題はあっても感度が良好なスマイテストを今まで用いてきた。しかし、最近では国内分離株から作成されたHp抗体も使用できるようになった。今回、その一つであるEプレート「栄研」H.ピロリ抗体をPG法と併用し、連続した人間ドック受診者を対象として検討を行う機会を得た。その結果からもA群は「健康的な」胃粘膜をしており、逆流性食道炎に留意する必要があるが、胃疾患の危険は低いと考えられた。B群は消化性潰瘍などに注意すべきであり、また、胃癌発生にも留意する必要がある。一方、C群は同日の内視鏡検査での胃癌発見率が最も高いのみならず、過去に内視鏡切除を受けていた胃癌の頻度、翌年度以降に発見された胃癌の頻度も高く、胃癌の高危険群と考えられた。すなわち、検診時に胃癌が発見されなくても定期的に内

視鏡検査による管理精査が望まれる。

本検討で用いたEプレート‘栄研’H.ピロリ抗体の精度は尿素呼気試験との比較検討で感度90.7%、特異度91.5%、一致度91.0%と良好であったと報告されている¹¹⁾。本検討では感度、特異度の検討はできていないが、内視鏡検査との比較検討からHp(-)PG(-)のA群はHp未感染例と推測が可能であり、検診への応用も可能である。また、除菌治療前後において除菌成功例と不成功例で本抗体の変動率に有意差があったとの報告¹²⁾もあり、除菌治療成否の判定に使用できる可能性も考えられる。また、本検討の対象の中に除菌成功後が35例含まれていたが、そのうち29例(82.9%)において本Hp抗体は陰性化しており、良好な精度を反映していると考えられた。このことから本Hp抗体は除菌治療後の経過観察にも有用と考えられた。

消化性潰瘍に対して保険適応されるなどHp除菌治療が普及している。Hp除菌により胃癌発生低下¹³⁾も期待されているが、Hp未感染者とHp除菌者の胃癌発生の危険度は異なると思われる。本Hp抗体とPG法の併用では除菌後例の大部分がA群と評価されてしまうことになり注意を要する。今後、検診で用いる場合、除菌治療の有無について必ず問診を行わなければならない。

すべての人に同じ確率で胃癌が発生するわけではない。Hp抗体とPG法を用いた血液検査により胃の‘健康度’評価が可能であり、検診の場で普及することが期待される。しかし、これらは胃癌そのものの診断法ではないことを認識しておかなければならない。背景胃粘膜をきちんと評価することで検診対象を集約し、精度の良好な画像診断を行うことにより効率の良い胃癌検診とすることができよう。

5. おわりに

国内分離株から作成されたHp抗体はPG法との併用により胃の‘健康度’評価が可能であり、胃癌検診の対象集約に有用と考えられた。今後、胃癌発生の背景胃粘膜を考慮した胃癌検診システムの構築が望まれる。

文 献

1) 久道 茂：がん検診の有効性評価に関する研究班（主任研究者：久道 茂）報告書，財団法人

- 日本公衆衛生協会，東京，1998.
- 2) 久道 茂：新たながん検診手法の有効性評価報告書（主任研究者：久道 茂），財団法人日本公衆衛生協会，東京，2001.
- 3) Miki K, Ichinose M, Ishikawa K, et al: Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer, *Jpn J Cancer Res*: 1993, 84: 1086-1090.
- 4) 吉原正治，隅井浩治，春間 賢，他：ペプシノゲン法を併用した地域胃集検一地域における成績からみた位置付けと応用法一，*消化器集団検診*：1996, 34(3): 325-330.
- 5) Warren JR, Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis, *Lancet*: 1983, 1: 1273-1275.
- 6) 井上和彦，谷 充理，吉原正治：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—，*日本消化器集団検診学会雑誌*：2005, 43(3): 332-339.
- 7) 井上和彦，谷 充理，吉原正治：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—，*日本消化器集団検診学会雑誌*：2005, 43(4): 印刷中
- 8) 井上和彦，花ノ木睦巳，三原 修：内視鏡による胃癌スクリーニング—EMRで根治可能症例の現状と将来— (Abstract), *Gastroenterological Endoscopy*: 2003, 45 (suppl 2): 1555.
- 9) Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al: *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils, *Gastroenterology*: 1998, 115 (3): 642-648.
- 10) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, *N Engl J Med*: 2001, 345 (11): 784-789.
- 11) 菊地正吾，三輪洋人：*Helicobacter pylori* 感染診断における直接法ELISAキット「Eプレート‘栄研’H.ピロリ抗体」の有用性の検討，*医学と薬学*：2000, 43(3): 581-586.
- 12) 藤岡利生，時枝正史：*Helicobacter pylori* 除菌判定における国内株を用いた血清抗体価測定キットの評価，*医学と薬学*：2000, 43(3): 573-579.
- 13) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*: 1997, 6: 639-642.

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

井上和彦, 東山 真, 谷 充理, 高村明美, 花ノ木睦巳, 吉原正治

連続した人間ドック受診者1849例を対象として、国内分離株から作成されたヘリコバクターピロリ (Hp) 抗体を用い、ペプシノゲン (PG) 法と併用による胃の‘健康度’評価の有用性を検討した。Hp抗体とPG法の結果によりHp (-) PG (-) をA群, Hp (+) PG (-) をB群, PG (+) をC群と分類すると、A群が754例 (40.8%), B群が480例 (26.0%), C群が615例 (33.3%) を占めた。同じ日に内視鏡検査を受けていた受診者は1683例 (91.0%) であり、A群が669例, B群が441例, C群が573例であった。同日内視鏡所見との比較検討では、消化性潰瘍の頻度はB群で最も高く、次いでC群であり、A群では非常に低率であった。過形成性ポリープの頻度はC群で最も高く、次いでB群であり、A群では1例もなかった。一方、胃底腺ポリープのほとんどがA群であった。逆流性食道炎の頻度はA群で最も高く、次いでB群であった。同日の内視鏡検査で発見した胃癌は5例あったが、4例がC群, 1例がB群であった。各群での胃癌発見率はC群で0.70% (4/573), B群で0.23% (1/441), A群で0% (0/669) であり、C群での頻度はA群に比し有意に ($p < 0.05$) 高かった。また、胃腺腫3例はすべてC群であった。以前に胃癌を内視鏡切除していた3例のうち2例はC群, 1例はB群であり、A群では1例もなかった。また、翌年度以降2年間に発見された胃癌5例のうち4例はC群, 1例はB群であり、A群では1例もなかった。以上より、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’評価は有用と考えられた。

キーワード：胃癌検診, ヘリコバクターピロリ抗体, ペプシノゲン法

〔原 著〕

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—

井上 和彦, 谷 充理¹⁾, 吉原 正治²⁾

1) 松江赤十字病院消化器内科, 2) 広島大学保健管理センター

要 旨

血清ペプシノゲン (PG) 法, ヘリコバクターピロリ (*Hp*) 抗体価測定, および, 内視鏡検査を同日に行った人間ドック受診者5032例 (男性3497例, 女性1535例, 24歳-89歳, 平均51.2歳) を対象とし, *Hp*抗体 (-) PG法 (-) をA群, *Hp*抗体 (+) PG法 (-) をB群, PG法 (+) をC群とグループ分類し, 同日に行った内視鏡検査と比較検討した。血液検査と同じ日に行った内視鏡検査で発見した胃癌は33例であったが, 27例がC群, 5例がB群, PG法陰性*Hp*判定保留群が1例であった。A群から発見された胃癌は1例もなかった。C群での胃癌発見率2.27% (27/1192) はA群の0% (0/1206), B群の0.22% (5/2252) に比し, 有意に ($p < 0.01$) 高率であった。胃腺腫は9例発見されたがすべてC群であった。過形成性ポリープはC群で最も高率であり, 次いでB群であった。消化性潰瘍の頻度はB群で24.5%と最も高率であり, 次いでC群の9.6%であった。A群における消化性潰瘍の頻度は非常に低率であった。以上より, C群は胃癌など胃粘膜萎縮を背景とする疾患の高危険群であり, 一方, A群は胃疾患の低危険群と考えられ, 血液検査の胃検診への応用が期待された。

キーワード 胃癌検診, ペプシノゲン法, ヘリコバクターピロリ

1. はじめに

本邦で広く行われている間接レントゲン検査による胃癌検診は, 久道の報告¹⁾にもあるように胃癌による死亡率低下に多大な貢献を果たしてきた。しかし, 受診率の低下や検査精度において問題があることも指摘されている。血清ペプシノゲン (PG) 法は胃癌の高危険群と考えられる胃粘膜萎縮を簡便な血液検査で効率的に拾い上げる方法であり²⁾, 職域検診³⁾や地域検診⁴⁾に応用され, 今後の普及が期待されている。1983年にWarrenとMarshall⁵⁾によって発見されたヘリコバクターピロリ (*Hp*) はその後の多数の研究で消化性潰瘍のみならず, 胃癌, 胃腺腫, 過形成性ポリープ, MALT (mucosa associated lymphoid tissue) リンパ腫など種々の上部消化管疾患と密接な関連があり, また, 胃粘膜萎縮の出現・進展にも強く関

連していることが示唆されている。そして, Uemuraら⁶⁾は*Hp*感染診断を厳密に行った病院受診患者を対象に前向きに検討した結果, *Hp*未感染者からは胃癌発生はなかったと報告している。本稿では, 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て, PG法と血清*Hp*抗体併用による胃の‘健康度’評価の有用性について検討した。

2. 対象と方法

松江赤十字病院人間ドックにおける上部消化管スクリーニング検査の主体は内視鏡検査であり, 約90%の受診者が内視鏡検査を受けている。そして, 希望者には胃の‘健康度’評価を目的としてPG法と*Hp*抗体価測定を行っている。1995年4月から2003年3月の8年間にPG法, *Hp*抗体価測定,

図1：対象

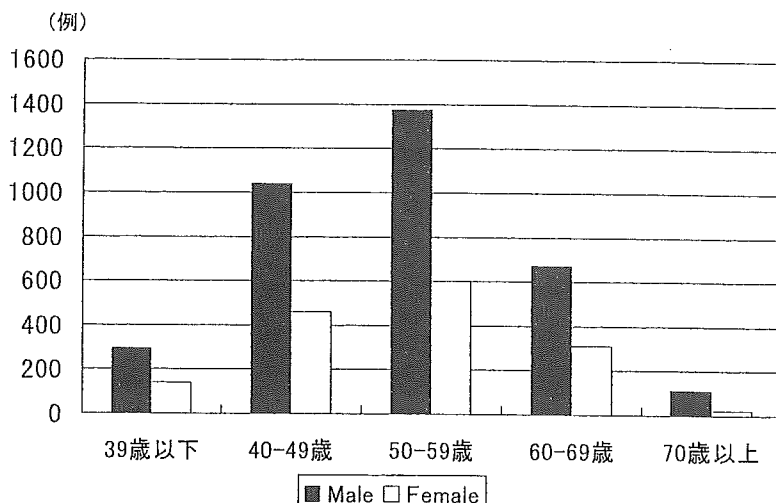


図2：各群の占める割合

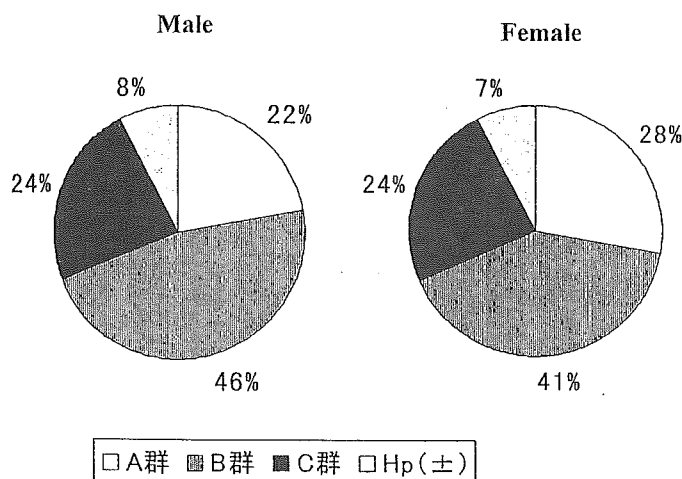


表1：血液検査によるグループ分類

		血清 <i>H.pylori</i> 抗体価	
		(-)	(+)
PG法	(-)	A群	B群
	(+)	C群	

および、内視鏡検査を同日に行った人間ドック受診者5032例を対象とした。性別は、男性3497例、女性1535例、年齢は24歳から89歳まで、平均51.2歳であった(図1)。

PG値の測定は1998年度まではradioimmunoassay, 1999年度以降はenzyme immunoassayで行った。そして、PG I ≤70ng/mlかつ I/II 比 ≤3.0 (基準値) をPG法陽性とした。*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。そして、*Hp*抗体 (-) PG法 (-) をA群、*Hp*抗体 (+) PG法 (-) をB群、PG法 (+) をC群とグループ分類

し(表1)、同日に行った内視鏡検査と比較検討した。

統計学的検討には χ^2 検定を用いた。

3. 成績

1) 各群の占める割合

男女別の各群の占める割合を(図2)に示す。女性では男性に比べると若干A群が多く、B群が少ない傾向であった。C群の占める割合に性差はなかった。全体ではA群が24.0% (1206例)、B群が44.8% (2252例)、C群が23.7% (1192例) を占めていた。なお、*Hp*判定保留PG法陰性例が7.6%