

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

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 三 木 一 正

平成19（2007）年4月

目 次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告	
職域および地域集団における胃がんスクリーニングのハイリスク ストラテジーの評価	3
三木一正、乾純和	
III. 分担研究報告	
1. 血清ペプシノゲン値からみた早期胃がん型・組織型別の背景胃粘膜の検討	7
藤城光弘、矢作直久、三木一正	
2. 萎縮性胃炎の進展における遺伝素因と環境因子の検討	9
瓜田純久、三木一正	
3. 職域集団における胃がんのハイリスクストラテジーの評価	12
一瀬雅夫	
4. 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疫学研究	15
渡邊能行	
5. 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	18
吉原正治	
6. 高濃度バリウムによる胃X線検査に関する研究の評価	21
濱島ちさと	
7. 石川県羽咋市における地域住民へのペプシノゲン法(2段階法)による 胃がん検診の有効性に関する研究	25
鵜浦雅志	
8. 内視鏡経過観察発見胃がんからみた血液検査によるリスク診断の 有用性に関する研究	27
井上和彦	
9. 血清ペプシノゲン法による胃がん発生高危険群の設定	30
渡部宏嗣	
10. ペプシノゲン法陰性胃がんに関する臨床的研究	32
藤田安幸	
11. 胃がん検診における胃がん高危険群の選定について 一炎症性サイトカイン遺伝子多型検査併用の可能性一	35
由良明彦	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	39

V. 研究成果の刊行物・別刷45

I. 研究組織

主任研究者（班長）

三 木 一 正

分担研究者（班員）

一 瀬 雅 夫

渡 邊 能 行

吉 原 正 治

濱 島 ちさと

研究協力者

伊 藤 史 子

瓜 田 純 久

藤 城 光 弘

井 上 和 彦

鷓 浦 雅 志

藤 田 安 幸

渡 部 宏 嗣

渋 谷 大 助

乾 純 和

牧 元 弘 之

吉 川 守 也

石 井 千恵子

小坂橋 毅

今 井 貴 子

茂 木 文 孝

降 旗 俊 明

矢 作 直 久

由 良 明 彦

守 田 万寿夫

佐 川 元 保

菊 地 正 悟

多 田 正 大

行 方 令

A. M. Y. Nomura

笹 島 雅 彦

所属施設名

東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）

消化器内科

和歌山県立医科大学第二内科

京都府立医科大学大学院医学研究科

地域保健医療疫学

広島大学保健管理センター

国立がんセンターがん予防・検診研究センター

情報研究部診療支援情報室

東京都目黒区保健所

東邦大学医学部総合診療・急病科学講座

東京大学医学部消化器内科

松江赤十字病院第三内科

公立羽咋病院

越谷市医師会

東京大学医学部附属病院臨床試験部

宮城県対がん協会がん検診センター

高崎市医師会

高崎市医師会

高崎市医師会

財団法人高崎・地域医療センター

前橋市医師会

財団法人群馬県健康づくり財団

群馬県がん登録室

財団法人東京都予防医学協会

虎の門病院消化器科

東京都通信病院健康管理センター

富山県厚生部健康課

金沢医科大学呼吸器外科

愛知医科大学医学部公衆衛生学

多田消化器クリニック

ワシントン大学（シアトル）公衆衛生学

ハワイ大学（ホノルル）ハワイがん研究センター

東邦大学医学部消化器内科

Ⅱ. 総括研究報告

職域および地域集団における
胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーの評価
主任研究者 三木一正 東邦大学医学部医学科内科学講座(大森)消化器内科 教授
研究協力者 乾 純和 高崎市医師会

研究要旨 東京都某職域(21,042人)および、高崎市地域(16,485人)での健常人を対象にした検(健)診で、血清ヘリコバクターピロリ(Hp)抗体価およびペプシノゲン(PG) I, II値を同時に測定し、健常人における胃がん高危険群(D群)と低危険群(A群)の判別を行い、その比率を検討した。その結果、東京都および高崎市のA群はそれぞれ49.2%および49.3%、D群は3.8%および0.9%であり、両地域ともにAおよびD群の判別は可能であり、かつ比率も類似しており、Hp抗体価およびPG法測定による胃がん一次スクリーニングの導入は可能であり、胃がん検診の効率化が期待される。

A. 研究目的

本研究班の研究結果からは胃がん対策として推奨する胃がん検診方式として一次スクリーニングはHp抗体測定とPG法で行い、二次スクリーニングとして内視鏡(超細径や経鼻)検査が考えられるが、実際に職域や地域の胃がん検診に導入した場合の胃がん低危険群(健康な胃粘膜): Hp(-)PG(-)(A群)と中危険群: Hp(+)PG(-)(B群)、Hp(+)PG(+)(C群)および高危険群(高度萎縮性胃炎): Hp(-)PG(+)(D群)、各群の比率を検討し、Hp抗体測定およびPG法併用胃がん検診を実施した場合の二次スクリーニングの内視鏡検査の比率を算出でき、各群の内視鏡検査の間隔を決定する上での基礎資料とすることを目的とした。

B. 研究方法

東京都某職域で平成12~15年度の4年間に実施した健常人を対象とした検(健)診受診者(21,042人)および高崎市医師会地域検診平成18年度の受診者(16,485人)計37,527人を対象に血清HpIgG抗体価測定(スマイテストおよび栄研Eプレート)および血清PG I, II値測定を同時に行った。

(倫理面への配慮)

データについては個人情報厳重な管理下に置くように留意し、受診者の特定ができないように匿名化し、個人識別情報を符号化して集計処理した。

C. 研究結果

Hp感染による慢性萎縮性胃炎の進展度を血清抗HpIgG抗体と血清PG値の二つのマーカーで評価した。東京都某職域および高崎市医師会地域検診受診者をA群(Hp(-)PG(-))、B群(Hp(+)PG(-))、C群(Hp(+)PG(+))、D群(Hp(-)PG(+))の4群に分けて検討した結果、それぞれ両地域でのA群10,346人(49.2%)および8,128人(49.3%)、B群5,467人(26.0%)および4,364人(26.5%)、C群5,044人(24.0%)および3,370人(20.4%)、D群185人(0.9%)および623人(3.8%)であり(表1)、両地域の検診受診者ともにA群が約半数を占めD群が最も少なく、これまでの研究班での研究結果とほぼ同様な比率であった。

表1. 東京都某職域のHp-PG併用胃検(健)診および高崎市医師会Hp-PG併用胃検診(ABC検診)受診者のA,B,C,D各群の比率

受診者数	A群	B群	C群	D群
(東京都) 21,042人	10,346人 (49.2%)	5,467人 (26.0%)	5,044人 (24.0%)	185人 (0.9%)
(高崎市) 16,485人	8,128人 (49.3%)	4,364人 (26.5%)	3,370人 (20.4%)	623人 (3.8%)
(合計) 37,527人	18,474人 (49.2%)	9,813人 (26.1%)	8,414人 (22.4%)	808人 (2.2%)

D. 考察

本邦におけるHp感染による慢性萎縮性胃炎の進展度は血清抗HpIgG抗体価とPG値の二つのマーカーで評価した分類で胃癌低危険群(A群)および高～中等度危険群(B群, C群, D群)の囲い込みが可能であることが示唆された。

E. 結論

胃癌低危険群と高危険群を血清HpIgG抗体価とPG値を用いてより明確化する事でより効率的な胃癌スクリーニングシステムを構築できると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 書籍

- 1) 三木一正: ペプシノゲン. 基準値と異常値の間—その判定と対策. 中外医学社(東京) 2006, p420-422
- 2) 三木一正: ペプシノゲン. 検査値のみかた. 中外医学社(東京) 2006, p48-50
- 3) 三木一正: ペプシノゲン. 臨床検査ガイド 2007～2008. 文光堂(東京) 2006, p111-113

2. 論文発表

- 1) Miki K, et al: Effect of *Bifidobacterium bifidum* fermented milk on *Helicobacter pylori* and serum pepsinogen levels in humans. J Dairy Sci 2007 (in press)
- 2) Urita Y, Miki K, et al: Ten second endoscopic breath test using a 20-mg dose of ¹³C-urea to detect *Helicobacter pylori* infection. Hepato-Gastroenterology 2007 (in press)
- 3) Urita Y, Miki K, et al: Endoscopic ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy. Hepato-Gastroenterology 2007 (in press)
- 4) Miki K, et al: Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. J Dig Dis. 8:8-14, 2007
- 5) Urita Y, Miki K, et al: Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux

disease. Inflammo- pharmacology. 15:1-5, 2007

- 6) Hirano N, Miki K, et al: Down regulation of gastric and intestinal phenotypic expression in Epstein-Barr virus-associated stomach cancers. Histol Histopathol. 22:641-649, 2007
- 7) Fujimoto A, Miki K, et al: Significance of lymphatic invasion on regional lymph node metastasis in early gastric cancer using LYVE-1 immunohistochemical analysis. Am J Clin Pathol. 127:82-88, 2007
- 8) Miki K: Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer. 9:245-253, 2006
- 9) Fujishiro M, Miki K, et al: Correlation of serum pepsinogens and gross appearances combined with histology in early gastric cancer. J Exp Clin Cancer Res 25:207-212, 2006
- 10) Urita Y, Miki K, et al: Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach. World J Gastroenterol 21:3088-3091, 2006
- 11) Urita Y, Miki K, et al: High incidence of fermentation in the digestive tract in patients with reflux esophagitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 18:531-535, 2006
- 12) Urita Y, Miki K, et al: Seventy-five gram glucose tolerance test to assess carbohydrate malabsorption and small bowel bacterial overgrowth. World J Gastroenterol 21:3092-3095, 2006
- 13) Urita Y, Miki K, et al: Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of ¹³C-urea breath test. J Gastroenterol Hepatol 21:1-4, 2006
- 14) 伊藤史子, 三木一正, 他: 地域住民を対象とした2段階ペプシノゲン法胃癌検診の死亡減少効果の検討. 日本がん検診・診断学会誌. 14:156-160, 2007
- 15) 三木一正: ペプシノゲン法による胃癌スクリーニングと内視鏡検査. 横浜消化器内視鏡医会報. 11:24-27, 2007
- 16) 三木一正, 他: ルミパルス Presto II (全自動化学発光酵素免疫測定システム)を用い

- たペプシノゲン I, ペプシノゲン II 測定試薬の基礎的検討. 医学と薬学. 56: 889-896, 2006
- 17) 三木一正: 萎縮性胃炎と消化吸収. 日本医事新報. 4308:89, 2006
 - 18) 三木一正、他: ペプシノゲン. 最新臨床検査の A B C. 日本医師会雑誌. 135:134, 2006
 - 19) 三木一正: 胃がんスクリーニングの最前線. 医療. 60: 287-292, 2006
2. 学会発表
- 1) Miki K, et al: Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method, Gastric Adenocarcinoma International Symposium, porto, 2006.5
 - 2) Y Urita, K Miki, et al: Prevalence of GERD symptoms in general practice. The 5th Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy.Tokyo, 2006.5
 - 3) Y Urita, K Miki, et al: Salivary gland function in patients with GERD. The 5th Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy.Tokyo, 2006.5
 - 4) Y Urita, K Miki, et al: Delayed gastric emptying accelerates bacterial overgrowth in both the stomach and the intestine. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 5) Y Urita, K Miki, et al: Intrafamilial clustering of atrophic gastritis. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 6) Y Urita, K Miki, et al: Effect of serum gastrin concentration on insulin resistance. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 7) Y Urita, K Miki, et al: [1-¹³C]-acetate breath test reveals impaired acetate metabolism in patients with fatty liver diseases. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 8) Y Urita, K Miki, et al: Comparison of glycine and leucine kinetics in obese subjects. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 9) Y Urita, K Miki, et al: Possible role of intraluminal gas production on functional gastrointestinal disorders. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 10) Y Urita, K Miki, et al: Prevalence of gastro-esophageal reflux disease symptoms in general practice. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 11) Y Urita, K Miki, et al: Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 12) Y Urita, K Miki, et al: I3C-glucose breath test to evaluate insulin secretion and insulin resistance. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 13) Y Urita, K Miki, et al: Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. The 12th International Conference on Ulcer Research, Osaka, 2006.7
 - 14) Y Urita, K Miki, et al: Nizatidine improves impaired salivary secretion in GERD: A case report. The 12th International Conference on Ulcer Research, Osaka, 2006.7
 - 15) Y Urita, K Miki, et al: Saliva transit from oral cavity to the esophagus in GERD. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 16) Y Urita, K Miki, et al: Serum pepsinogens as a marker of delayed gastric emptying. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 17) Y Urita, K Miki, et al. Comparison of gastric emptying and intragastric distribution of a liquid test meal and indigestible microspheres using a two-phase radio-labelled scintigraphy. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 18) Y Urita, K Miki, et al. Change in breath hydrogen concentration reflects movement of intestinal gas in patients with small-bowel pseudo-obstruction. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 19) Y Urita, K Miki, et al. Malabsorption following a breaf fast. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 20) Y Urita, K Miki, et al. Diffuse white spots of the duodenum may suggest glucose

malabsorption. 71th Annual Meeting of the
American College of Gastroenterology. Las
Vegas, 2006.10

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

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
血清ペプシノゲン値からみた早期胃がん型・組織型別の背景胃粘膜の検討

研究協力者 藤城光弘 東京大学医学部消化器内科 助手
研究協力者 矢作直久 虎の門病院消化器科 部長

主任研究者 三木一正 東邦大学医学部医学科内科学講座(大森)消化器内科 教授

研究要旨 胃粘膜萎縮のマーカーである血清ペプシノゲン（PG）値は、多くの胃がんが萎縮性胃炎を背景に発生することより、胃がん高危険群の抽出に非常に有用なマーカーとして臨床応用されている。当院および関連施設で切除した早期胃がん128例を、分化型隆起型、未分化型隆起型、分化型陥凹型、未分化型陥凹型の4群に分類し、各群のPGI、PGII、PGI/II比について検討を行い、分化型隆起型は、他群と比べ有意にPGI、PGI/II比が低く、一方、未分化型陥凹型は、他群と比べ有意にPGI、PGIIが高いことが明らかとなった。また、PG法陽性（PGI≤70 ng/mlかつI/II ≤3.0）割合は、分化型隆起型91.7%、分化型陥凹型79.3%、未分化型陥凹型73.1%であり、分化型隆起型、分化型陥凹型、未分化型陥凹型の順にPG法による検出率が低下することが示された。これらの知見は、胃内酸環境や萎縮の進展度といった背景胃粘膜が肉眼型・組織型により異なることを示唆しており、PG法陰性（PGI > 70 ng/mlまたはI/II > 3.0）胃がんの拾い上げに有用な知見であると思われた。

A. 研究目的

ペプシノゲン法（以下、PG法）は、本来、萎縮性胃炎の診断に用いられた方法であったが、萎縮性胃炎率と胃がん死亡率が非常に高い相関を示すことから、胃がんの高危険群を拾い上げる方法として広く応用されるようになった。しかし一方で、PG法陰性胃がんの存在も指摘されており、如何に効率よくPG法陰性胃がんを拾い上げるのかが一つの課題となっている。今回、我々の経験した早期胃がんの肉眼型および組織型に注目することにより、各群における、血清PG値の違いを明らかにし、PG法陰性胃がんについて考察することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1999年9月から2001年8月までに、当院および関連施設で経験した早期胃がんのうち、血清PG値（PGI、PGII、PGI/II比）の測定が可能であった早期胃がん128症例を対象とした。高～中分化型および乳頭状腺がんを分化型、低分化腺がん、印鑑細胞がんを未分化型に分類し、0I 7例、0IIa 30例を隆起型、0IIc 79例、0IIc+III/III+IIc5例を陥凹型に分類し、複合型（0IIc+IIa/IIa+IIc）7例は検討から除外した。統計解析においてはStudent t検定もしくは χ^2 乗検定を用いた。

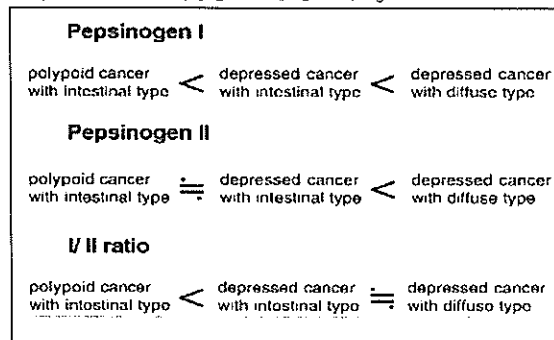
（倫理面への配慮）

個人情報情報を削除した上で、解析に必要なデ

ータのみを抽出して検討を行った。

C. 研究結果

分化型隆起型、未分化型隆起型、分化型陥凹型、未分化型陥凹型は、それぞれ、36例、1例、58例、26例であり、以後の解析では未分化型隆起型は除外した。分化型隆起型、分化型陥凹型、未分化型陥凹型における平均年齢、男女比、腫瘍存在部位（U:M:L）、深達度（M:SM）は、順次、平均年齢（65歳、60歳、59歳）、男女比（28:8、45:13、20:6）、腫瘍存在部位（7:15:14、11:28:19、5:16:5）、深達度（29:7、38:20、16:10）であり、それぞれの分布に各群で有意差は認められなかった。血清PG値（PGI、PGII、PGI/II比）の検討では、PGIは、分化型隆起型、分化型陥凹型、未分化型陥凹型の順に有意に高くなり、PGIIは、未分化型陥凹型が他群に比べ有意に高く、PGI/II比は、分化型隆起型が他群に比べ有意に低いことが明らかとなった。



さらに、PG法陽性 (PGI \leq 70 ng/ml かつ I/II \leq 3.0) 割合は、分化型隆起型 91.7% (33/36)、分化型陥凹型 79.3% (46/58)、未分化型陥凹型 73.1% (19/26) であり、分化型隆起型、分化型陥凹型、未分化型陥凹型の順にPG法による検出率が低下することが示された。

D. 考察

本検討において、分化型隆起型、分化型陥凹型、未分化型陥凹型が血清PG値によって区別されることが明らかとなった。特に、今回の検討で得られた知見は、1. 同じ分化型の癌でも、隆起型は、陥凹型に比べ、より炎症の消褪した (PGIの低い)、より萎縮の進行した (PGI/II比の低い) 背景胃粘膜から発生する、2. 同じ陥凹型でも、未分化型は、分化型に比べ、萎縮の程度は同等 (PGI/II比に差がない) であるが、より炎症の高度な (PGIの高い) 背景胃粘膜から発生する、可能性があるという点である。さらに、従来から指摘されているように、今回の検討でも、未分化型早期胃がんはその1/4がPG法で見落とされる可能性があり、注意を要する。

E. 結論

血清PG値からみた、胃内酸環境や萎縮の進展度が、早期胃がんの肉眼型・組織型により異なることが示され、本知見はPG法検診に有用な知見と考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujishiro M, Ichinose M, et al. Endoscopic submucosal dissection for rectal epithelial neoplasia. *Endoscopy* 38: 493-497, 2006
- 2) Fujishiro M, Ichinose M, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:688-94, 2006
- 3) Fujishiro M, Ichinose M, et al. Safety of argon plasma coagulation for hemostasis during endoscopic mucosal resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 16:137-140, 2006
- 4) Fujishiro M, et al. Management of bleeding concerning endoscopic submucosal dissection with the flex knife for stomach neoplasm. *Dig Endosc* 18:S119-S122, 2006
- 5) Fujishiro M, Ichinose M, Miki K, et al. Correlation of serum pepsinogens and gross appearances combined with histology in early gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 25:207-212, 2006
- 6) Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for stomach neoplasms. *World J Gastroenterol* 12: 5108-5112, 2006
- 7) Fujishiro M, Ichinose M, et al. Submucosal injection of normal saline may prevent tissue damage from argon plasma coagulation: an experimental study using resected porcine esophagus, stomach, and colon. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 16:307-311, 2006
- 8) Fujishiro M, Ichinose M, et al. Successful nonsurgical management of perforation complicating endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal epithelial neoplasms. *Endoscopy* 38:1001-6, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

胃癌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
萎縮性胃炎の進展における遺伝素因と環境因子の検討

研究協力者 瓜田純久 東邦大学総合診療・急病科 講師
主任研究者 三木一正 東邦大学医学部医学科内科学講座(大森)消化器内科 教授

研究要旨 萎縮性胃炎は胃癌の高危険群と考えられている。*H. pylori* (Hp)に感染した場合、短期間に胃粘膜萎縮が進行する症例と、加齢によっても萎縮がほとんど進行しない症例がある。血清ペプシノゲン (PG) を用いて、萎縮性胃炎の進展について、遺伝的要因と環境因子について検討した。子が親よりもPGI/II比が低下する萎縮の逆転現象は萎縮群で13/28例(46%)、非萎縮群では4/31(13%)と萎縮群で有意に多く認められた。中等度までの萎縮性変化は遺伝性素因が大きい、高度に進展するには環境因子が関与しているものと考えられた。

A. 研究目的

萎縮性胃炎の原因のほとんどはHp感染であることが明らかとなり、Hp感染は小児期に成立することから、Hpの持続感染が長期にわたる高齢者に萎縮性胃炎が多いと考えられてきた。しかし、実際には短期間に胃粘膜萎縮が進行する症例と、加齢によっても萎縮がほとんど進行しない症例がある。菌株の違い、宿主の免疫能などの要因が関与すると考えられているが、宿主の免疫応答、環境因子などが複雑に関与していると考えられているが、遺伝性素因については明らかではない。そこで、今回Hp陽性胃炎の萎縮性変化の程度について、血清PG法を用いて親子間で比較し、遺伝性素因と環境因子との関連について検討した。

B. 研究方法

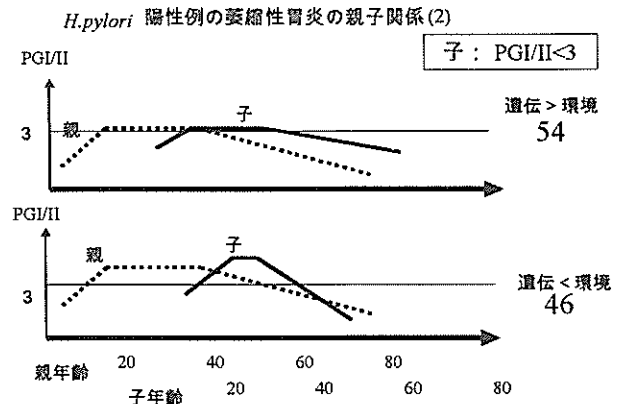
対象は40-59才の男性でHp抗体が陽性であり、同居する両親のいずれか一方、あるいは両親ともに健在でHp抗体陽性であった46例。

全例血清PGI、PGII、PGI/II比を測定し、萎縮性胃炎の指標とした。

C. 研究結果

血清PGI/II<3.0の場合を萎縮群、PGI/II≥3.0の場合を非萎縮群とすると、子が萎縮群の父2.0±1.1、母2.1±1.0、子が非萎縮群の父3.2±1.8、母2.6±1.0であり、子の萎縮性胃炎が進行している場合には両親ともに萎縮性胃炎が進行している傾向があり、萎縮性胃炎の子の父親は、非萎縮群の父親よりも血清PGI/II比が有意に低値であった。萎縮の指標である血清PGI/II比が親よりも子が低値である逆転現象がみられた症例は、萎

縮群28例中13例(46.4%)、非萎縮群31例中4例(12.9%)と、萎縮群においては親の萎縮よりも進行している症例が有意に多く認められた(図)。



D. 考察

胃癌の拾い上げを効率よく行うためには、高危険群を絞り込むことが重要である。そこで血清PG法で萎縮性胃炎を診断し、内視鏡による精査が必要な症例を選ぶPG法が行われ、成果を上げている。Hp感染が高率である本邦では、親子ともにHp陽性である場合も多い。萎縮性胃炎の進展には個人差が大きい、遺伝的要因が大きい場合には、Hp感染期間の短い子が親よりも萎縮が進展することはないと考えられる。一方、環境因子の関与が大きい場合には、子の萎縮性胃炎が親以上に進展する可能性がある。即ち、血清PGI/II比が子<親の場合が多くなる。

今回の検討では萎縮群では両親も血清PGI/II比が低下傾向を示しており、Hp感染後の萎縮性胃炎の進展に遺伝的要因が何らかの関与をしている可能性が示唆された。また、血清PGI/II比が親>子となる場合、即ち子の萎縮性胃炎が親よりも進展している症例は、

萎縮群 46%、非萎縮群 16%と萎縮群で有意に多かった。以上から、中等度までの萎縮性変化は遺伝性素因が大きい、高度に進展するには環境因子が大きく関与しているものと考えられた。

E. 結論

血清 P G法を用いて、H p 陽性の親子間での萎縮性胃炎を評価し、萎縮性胃炎の進展における遺伝的要因と環境因子について検討した。中等度までの萎縮性変化は遺伝性素因が大きい、高度に進展するには環境因子が大きく関与していた。親が P G法強陽性の場合、H p 陽性の子供は萎縮性胃炎が早く進行する可能性があり、若年でも胃がんハイリスク症例として、注意深い経過観察が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Urita Y, Miki K, et al. Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. *Inflammo- pharmacology* (in press).
- 2) Urita Y, Miki K, et al. Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach. *World J Gastroenterol* 21; 3088-3091, 2006
- 3) Urita Y, Miki K, et al. Seventy-five gram glucose tolerance test to assess carbohydrate malabsorption and small bowel bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol* 21; 3092-3095, 2006
- 4) Urita Y, Miki K, et al. High incidence of fermentation in the digestive tract in patients with reflux oesophagitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18;531-535, 2006

2. 学会発表

- 1) Y Urita, K Miki, et al. Prevalence of GERD symptoms in general practice. The 5th Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy. Tokyo, 2006.5
- 2) Y Urita, K Miki, et al. Salivary gland function in patients with GERD. The 5th Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy. Tokyo, 2006.5
- 3) Y Urita, K Miki, et al. Delayed gastric emptying accelerates bacterial overgrowth in both the stomach and the intestine. DDW, Los Angeles, 2006.5

- 4) Y Urita, K Miki, et al. Intrafamilial clustering of atrophic gastritis. DDW, Los Angeles, 2006.5
- 5) Y Urita, K Miki, et al. Effect of serum gastrin concentration on insulin resistance. DDW, Los Angeles, 2006.5
- 6) Y Urita, K Miki, et al. [1-¹³C]-acetate breath test reveals impaired acetate metabolism in patients with fatty liver diseases. DDW, Los Angeles, 2006.5
- 7) Y Urita, K Miki, et al. Comparison of glycine and leucine kinetics in obese subjects. DDW, Los Angeles, 2006.5
- 8) Y Urita, K Miki, et al. Possible role of intraluminal gas production on functional gastrointestinal disorders. DDW, Los Angeles, 2006.5
- 9) Y Urita, K Miki, et al. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease symptoms in general practice. DDW, Los Angeles, 2006.5
- 10) Y Urita, K Miki, et al. Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. DDW, Los Angeles, 2006.5
- 11) Y Urita, K Miki, et al. 13C-glucose breath test to evaluate insulin secretion and insulin resistance. DDW, Los Angeles, 2006.5
- 12) Y Urita, K Miki, et al. Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. The 12th International Conference on Ulcer Research, Osaka, 2006.7
- 13) Y Urita, K Miki, et al. Nizatidine improves impaired salivary secretion in GERD: A case report. The 12th International Conference on Ulcer Research, Osaka, 2006.7
- 14) Y Urita, K Miki, et al. Saliva transit from oral cavity to the esophagus in GERD. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
- 15) Y Urita, K Miki, et al. Serum pepsinogens as a marker of delayed gastric emptying. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
- 16) Y Urita, K Miki, et al. Comparison of gastric emptying and intragastric distribution of a liquid test meal and indigestible microspheres using a two-phase radio-labelled scintigraphy. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
- 17) Y Urita, K Miki, et al. Change in breath hydrogen concentration reflects movement of intestinal gas in patients with small-bowel pseudo-obstruction. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology.

Las Vegas, 2006.10

- 18) Y Urita, K Miki, et al. Malabsorption following a breaaf fast. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
- 19) Y Urita, K Miki, et al. Diffuse white spots of the duodenum may suggest glucose malabsorption. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

職域集団における胃がんのハイリスクストラテジーの評価
分担研究者 一瀬雅夫 和歌山県立医科大学第二内科 教授

研究要旨 某職域での健常人中年男性 4655 人(年齢 40-59 歳)を対象にした追跡研究の結果、本邦におけるヘリコバクター(*H. pylori*)関連胃炎にともなう胃がんハイリスク群の実態が明らかになって来た。本研究の結果により、新たな胃がん早期発見の新戦略確立、発生予防戦略の具体的構築、胃がん検診効率化の可能性が強く示唆された。

A. 研究目的

これまでの疫学的研究および臨床研究の結果は、血清ペプシノゲン(PG)検査による胃がん高危険群囲い込みの戦略が正しい事を強く示唆する。本研究は、胃がん高危険群としてのHp関連胃炎の意義を再確認し、この点を踏まえた上で職域集団における胃がんスクリーニングの新たな戦略を確立する事を目的とする。

B. 研究方法

某職域での胃集団検診受診健常人男性 4655 人(年齢 40-59 歳)を対象としたコホートを設定し、10 年間に亘る追跡調査を行う事により、胃がん発生についてHp感染および慢性萎縮性胃炎との関連で検討を行った。Hp感染の有無については血清抗 HpIgG 抗体(MBL Inc., Nagoya)を測定する事で判定すると共に、Hp感染の結果生じる慢性萎縮性胃炎の存在および進展度については血清PGI、II値をRIA法(PGI, II RIA-Bead Kits, Dainabbot Co. Ltd., Tokyo)で測定する事で判定した。

(倫理面への配慮)

データについては、個人情報と厳重な管理下に置くように留意した。検診の検体については検診項目以外の解析に利用する事についてはあらかじめ了解を得て行った。胃がん症例での生検検体の採取に関しては、全て学内の倫理委員会での検討をへて研究実施へ至る手続きを踏みながら、informed consent を得て施行した。

C. 研究結果

本研究年度において、胃がんの血清学的リスクの評価を目的に更に検討を行なった。Hp感染による慢性萎縮性胃炎の進展を血清抗 HpIgG 抗体と血清ペプシノゲン(PG)の二つのマーカーで評価した年齢 40-59 歳の健常人 4655 人を対象にしたコホートを対象に 10

年間の追跡研究を行った。

①本コホートにおけるHp抗体価と胃がん発生率との関係を、抗体価に応じて陰性群(抗体価 30 IU/ml 以下)疑陽性群(同 30-50 IU/ml)、軽度陽性群(50-500 IU/ml)、強陽性群(500 IU/ml 以上)の4群に分けて検討した結果、抗体価、胃がん発生率間に正の相関を認めた($P < 0.0001$)。すなわち、陰性群での年間胃がん発生率 0.041%、疑陽性群 0.072%、陽性群 0.157%(軽度陽性群で 0.107%、強陽性では 0.325%であった。

②PG値と抗 HpIgG 抗体価の両血液検査の結果を用いて、対象者を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対象に、さらにHp抗体価の疑陽性群を加えて検討した所、偽陽性群を含め、抗体価と共に段階的に胃がん発生率の増加を認めた。

D. 考察

本邦におけるHp関連胃炎に伴う胃がん発生については、抗体価と共に発がんリスクが増加すると考えられた。これまで検討から外れていた抗Hp抗体疑陽性群を含めて職域でのハイリスク群の囲い込みが可能である事が示唆された。

E. 結論

胃がんハイリスク群をより具体化する事で、効率的なスクリーニングシステム構築、発生予防戦略の具体的構築、効率化に貢献すると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Enomoto S, Ichinose M, et al; Combination method for endoscopic hemostasis using high-frequency hemostatic forceps and an Endoscope with a water-jet system during endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* (2006) in press
 - 2) Maekita T, Ichinose M, et al: High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae, and its possible association with gastric cancer risk. *Clin Cancer Res* 12:989-995, 2006
 - 3) Fujishiro M, Ichinose M, et al: Endoscopic submucosal dissection for rectal neoplasia. *Endoscopy* 38: 493-497, 2006
 - 4) Fujishiro M, Ichinose M, et al. Safety of argon plasma coagulation for hemostasis during endoscopic mucosal resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 16:137-140, 2006
 - 5) Fujishiro M, Ichinose M, Miki K, et al. Correlation of serum pepsinogens and gross appearances combined with histology in early gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 25:207-212, 2006
 - 6) Fujishiro M, Ichinose M, et al. Submucosal injection of normal saline may prevent tissue damage from argon plasma coagulation: an experimental study using resected porcine esophagus, stomach, and colon. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 16:307-311, 2006
 - 7) Miyamoto M, Ichinose M, et al: A case of nonparasitic solitary giant hepatic cyst causing obstructive jaundice successfully treated with monoethanolamine oleate. *Intern Medicine* 45: 621-625, 2006.
 - 8) Fujishiro M, Ichinose M, et al: Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4:688-694, 2006.
 - 9) Yoshimura N, Ichinose M, et al: Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese men: a case control study. *Modern Rheumatology* 16:24-29, 2006.
 - 10) Fujishiro M, Ichinose M, et al: Successful nonsurgical management of perforation complicating endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal epithelial neoplasms. *Endoscopy* 38: 1001-1006, 2006
2. 学会発表
- 1) 向林知津, 一瀬雅夫他: 胃炎進展に及ぼす喫煙の影響—喫煙と胃癌発生の検討—. 第92回日本消化器病学会総会. 北九州. 2006. 4
 - 2) 白木達也, 一瀬雅夫他: 肝細胞癌骨転移に対する造影エコーガイド下ラジオ波焼灼療法. 第92回日本消化器病学会総会. 北九州. 2006. 4
 - 3) 出口久暢, 一瀬雅夫他: 内視鏡による胃がん検診の現状. 第92回日本消化器病学会総会. 北九州. 2006. 4
 - 4) 新垣直樹, 一瀬雅夫他: 肝細胞癌肺転移に対するCPT-11少量投与の効果. 第92回日本消化器病学会総会. 北九州. 2006. 4
 - 5) 出口久暢, 一瀬雅夫他: ESD 適応病変において術前診断が困難であった2症例. 第71回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2006. 5
 - 6) 中沢和之, 一瀬雅夫他: 消化管異物28例の検討. 第71回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2006. 5
 - 7) 中沢和之, 一瀬雅夫他: 横行結腸良性狭窄に対してバルーン拡張術が奏功して腸結核の1例. 第71回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2006. 5
 - 8) 井上 泉, 一瀬雅夫他: 放射線治療後に出現した Diffuse antral vascular ectasia (DAVE) からの出血に経口避妊薬が有効であった3例. 第71回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2006. 5
 - 9) 井口幹崇, 一瀬雅夫他: 動物を用いた ESD トレーニングシステム. 第71回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2006. 5
 - 10) 曲里浩人, 一瀬雅夫他: 進行胃癌症例における CD57⁺ T cell を用いた予後予測の検討. 第65回日本癌学会学術総会. 横浜. 2006. 9
 - 11) 白木達也, 一瀬雅夫他: 非1型高ウイルスC型肝硬変に対するインターフェロン少量投与の治療成績. 第10回日本肝臓学会大会. 神戸. 2006. 10
 - 12) 玉井秀幸, 一瀬雅夫他: 肝細胞癌の転移組織を用いた組織培養法抗癌剤感受性試験. 第10回日本肝臓学会大会. 神戸. 2006. 10
 - 13) 岡 政志, 一瀬雅夫他: Screening upper GI endoscopy における鎮静剤 midazolam および diazepam の影響. 第72回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸. 2006. 10
 - 14) 前北隆雄, 一瀬雅夫他: 胃がんリスク診断: ヘリコバクター関連性萎縮性胃炎進展と胃粘膜DNAメチル化レベルとの関係. 第48回日本消化器病学会大会. 神戸. 2006. 10
 - 15) 曲里浩人, 一瀬雅夫他: 化学療法施行進行胃癌症例における CD57⁺ T cell を用いた

予後予測の検討. 第 48 回日本消化器病学会大会. 神戸. 2006.10

16) 柳岡公彦, 一瀬雅夫他: ペプシノゲン法導入による胃癌検診の実績ー対象と検診間隔の検討ー. 第 44 回日本消化器がん検診学会大会. 神戸. 2006.10

17) 岡 政志, 一瀬雅夫他: 血清ペプシノゲン法を意識した胃 X 線写真の撮影および読影. 第 44 回日本消化器がん検診学会大会. 神戸. 2006.10

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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疫学研究
分担研究者 渡邊能行 京都府立医科大学 教授

研究要旨 直接胃X線検査とペプシノゲン（PG）法を同時に行った腎機能正常でかつ胃切除術未施行の12,120人の人間ドック受診集団を地域がん登録と記録照合し、1年間追跡した。直接胃X線検査の胃がん診断の感度は68.4%、特異度は94.1%、陽性反応適中度は1.8%、要精検率は6.2%であった。同様に、基準値（カットオフ値：PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下）を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は68.4%、特異度は85.6%、陽性反応適中度は0.7%、要精検率は14.5%であった。

A. 研究目的

血清学的胃がんスクリーニング法であるペプシノゲン（PG）法による胃がん検診は、胃がんのハイリスク者である萎縮性胃炎をスクリーニングし、陽性者を上部内視鏡検査によって精密検査する方法である。いわば、胃がんのハイリスク者に対する内視鏡検診でもある。その、胃がん診断の妥当性については、これまで主に同時法によって感度や特異度が検討されてきたが、追跡法による評価は少なかった。また、同じ集団において胃X線検査による胃がん検診とPG法による胃がん検診を比較した検討もあまり行われてこなかった。そこで、直接胃X線検査とPG法を同時に行った集団を地域がん登録と記録照合し、1年間追跡し、直接胃X線検査とPG法のそれぞれの胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適中度を明らかにし、比較することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

研究の対象集団は2000年4月1日から2001年3月31日の間に大阪市内の一人間ドック施設において直接胃X線検査とPG法の併用による胃がんスクリーニングを受診した男性7,590人、女性4,530人、合計12,120人の大阪府民（胃切除術既往者とBUN>20.1mg/dlかつ/または血清クレアチニン値>1.31mg/dlの腎機能障害者は除外）である。これらの対象者を受診日から2002年3月31日までの1年間に亘って大阪府地域がん登録との記録照合を行うことにより胃がんの診断状況の追跡を行った。そして、直接胃X線検査とPG法のそれぞれの胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適中度を求めた。

（倫理面への配慮）

本研究は、京都府立医科大学疫学倫理審査委員会の研究許可を受けて行った。

C. 研究結果

対象者12,120人の年齢は、男性では15～84歳、女性では22～84歳に分布しており、中央値は男50歳、女49歳であった。なお、40歳以上の者は8,297（81.4%）であった。対象者12,120人について当該人間ドック施設における過去の胃X線検査の受診歴を調べてみたところ、初回受診者3,045人（25.1%）、2回目の受診者1,579人（13.0%）、3回目以上の受診者7,496人（61.8%）であり、最高が29回で、20-29回の受診歴のあった者も81人（0.7%）いた。直接胃X線検査については、対象者12,120人の6.0%にあたる728人が陽性と判定され、上部内視鏡検査による精密検査を勧奨された。対象となった人間ドック施設では、PG法については強陽性（カットオフ値：PG I 30ng/ml以下かつPG I/II 2.0以下）を要精検の判定基準として採用しており、対象者9,343人の4.1%にあたる493人が強陽性に該当した。このうち、直接胃X線検査で確実に問題なしと判定した439人（3.9%）は、要精検とはせず、残り54人に同じく上部内視鏡検査による精密検査を勧奨した。なお、直接胃X線検査とPG法の両者がともに陽性であったのは対象者12,120人の0.4%にあたる54人であった。精検受診率は明らかではないが、2000年度ドック全体の把握された上部内視鏡検査の精検受診率は46%であった。この人間ドック施設で上部内視鏡検査による精密検査を受診した者から13人の胃がん症例（進行がん2例、早期がん11例）が診断された。

大阪府の地域がん登録では2002年のがん症例の登録が確定した以降の2006年11月に大阪府立成人病センターの許可を得て対象者12,120人について大阪府がん登録との記録照合を行った。その結果、上記13人の胃がん症例に加えて新たに6人の胃がん症例（隣接臓

器浸潤あり1例、所属リンパ節転移あり1例、臓器限局4例)が把握できた。すなわち、対象者12,120人の中からドック受診後1年以内に19人の胃がんが診断されたことが判明し、対象者における胃がん有病率は0.16%(=19/12120)であった。そこで、以上の資料を用いて直接胃X線検査の胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適中度を求めたところ、感度=13/19=68.4%、特異度=11386/12101=94.1%、陽性反応適中度=13/782=1.8%であり、要精検率は6.0%であった。同様に、基準値(カットオフ値:PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下)を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適中度を求めたところ、感度=13/19=68.4%、特異度=10353/12101=85.6%、陽性反応適中度=13/1761=0.7%であり、基準値をカットオフ値として採用した場合の要精検率は14.5%となった。

初回受診者3,045人について検討してみると、直接胃X線検査の胃がん診断の感度は33.3%、特異度は92.2%、陽性反応適中度は0.4%であり、基準値(カットオフ値:PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下)を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は33.3%、特異度は88.4%、陽性反応適中度は0.3%であった。2回目以上の受診者9,075人について検討してみると、直接胃X線検査の胃がん診断の感度は75.0%、特異度は94.7%、陽性反応適中度は2.5%であり、基準値(カットオフ値:PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下)を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は75.0%、特異度は84.6%、陽性反応適中度は0.9%であった。

2回目以上で前回は1年以内であった2,329人について検討してみると、直接胃X線検査の胃がん診断の感度は80.0%、特異度は94.5%、陽性反応適中度は3.0%であり、基準値(カットオフ値:PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下)を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は80.0%、特異度は84.9%、陽性反応適中度は1.1%であった。2回目以上で前回は1年前以前であった6,397人について検討してみると、直接胃X線検査の胃がん診断の感度は72.7%、特異度は94.8%、陽性反応適中度は2.4%であり、基準値(カットオフ値:PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下)を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は72.7%、特異度は84.3%、陽性反応適

中度は0.8%であった。

D. 考察

胃切除術既往者と、BUN>20.1mg/dlかつ/または血清クレアチニン値>1.31mg/dlの腎機能障害者を除外して感度、特異度、陽性反応適中度を求めた。また、対象集団の過去の人間ドックにおける胃X線検査の受診歴も調査し、その実態を把握するとともに受診歴別の検討も行った。

12,120人という大規模集団における追跡法によるPG法による胃がんスクリーニングの妥当性についての研究である。追跡法によるPG法についての妥当性のこれまでの検討では、職域集団4,876人についてのHattoriらの報告があり、感度83.3%、特異度74.4%、陽性反応適中度1.2%と報告されている。これに対して、本研究では感度68.4%、特異度85.6%、陽性反応適中度0.7%と、特異度では上回るものの、感度と陽性反応適中度は下回った。しかし、対象集団がまったく異なるので、単純な比較はあまり意味がないと考える。むしろ、PG法と直接胃X線検査の胃がんスクリーニングの併用であるので、それぞれの結果を直接相互比較することができることが重要である。すなわち、感度ではPG法と直接胃X線検査は全く同じ値であり、特異度と陽性反応適中度は直接胃X線検査がPG法を少し上回っていた。このことは、過去の人間ドックにおける胃X線検査の受診歴別に検討してもほぼ同じ結果であったので、PG法と直接胃X線検査の胃がんスクリーニングの感度は同等であり、特異度と陽性反応適中度では若干劣るものの極端に低いということではなく、全体として妥当性はほぼ同等であったと言える。

なお、直接胃X線検査の要精検率が6.0%と比較的低値であるのは、受診者が2回目以上の受診の者が多い(74.9%)ので意識的に抑えられていることが推測される。

E. 結論

直接胃X線検査とペプシノゲン(PG)法を同時に行った12,120人の人間ドック受診集団を地域がん登録と記録照合し、1年間追跡したところ、直接胃X線検査の胃がん診断の感度は68.4%、特異度は94.1%、陽性反応適中度は1.8%であり、基準値(カットオフ値:PG I 70ng/ml以下かつPG I/II 3.0以下)を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は68.4%、特異度は