

85.6%、陽性反応適中度は 0.7%であり、P
G法と直接胃X線検査の胃がんスクリーニン
グの妥当性はほぼ同等に近い結果であった。

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) Kondo T, Watanabe Y, et al : Lung cancer mortality and body mass index in a Japanese cohort: findings from the Japan Collaborative Cohort Study (JACC Study). Cancer Causes and Control, 2007 (in press)
- 2) Kubo T, Watanabe Y, M et al: Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: Findings from the Japan Collaborating Cohort Study. Am J Epidemiol、164、549-555、2006
- 3) 渡邊能行、他：文献レビューによる胃がん・大腸がん検診の受診率向上対策、Proceedings of the Society for Clinical and Biological Research、26(1)、28-34、2006

2. 学会発表

なし

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研究
分担研究者 吉原正治 広島大学保健管理センター 教授

研究要旨 ペプシノゲン(PG)法の有効性の評価として、胃がん死亡率減少効果を症例対照研究で評価した。PG法による胃がん検診を実施した自治体において、これまでに判明した症例は41例(m/f=25/16,年齢45-92歳,平均年齢70.3歳)であった。対照を症例1例に対して3名ずつ、性は同一、年齢は±3歳で選定した。今回は診断日前5年までPG法受診の有無を遡り検討した。PG法受診による胃がん死亡減少効果のOdds比(Mantel-Hentzel推定Odds比)(95%信頼区間)は、1年未満受診で0.238(0.061-0.929),2年未満0.375(0.156-0.905),3年未満0.290(0.111-0.759)で、有意に胃がん死亡を減少させていた。また、4年未満受診0.423(0.164-1.091),5年未満受診0.440(0.171-1.135)と、それぞれ有意ではないものの、1より低く、胃がん死亡の減少傾向を認めた。次に、PG法受診状況が5年前まで揃った症例31例で検討すると、1年未満の受診については、症例31例中に1年未満のPG法受診歴のある例がなかったため、Oddsが計算できないものの、Fisher's exact testにて $p=0.0104$ と有意であった。診断日前2年未満受診のOdds比(95%信頼区間)は0.259(0.089-0.759),3年未満0.269(0.094-0.775)であり、有意に胃がん死亡を減少させていた。4年未満では0.385(0.146-1.010),5年未満0.440(0.171-1.135)と、それぞれ有意ではないものの、いずれも1より低く、胃がん死亡の減少傾向を認めた。以上より、PG法受診が3年未満でも有意に胃がん死亡が減少し、4,5年未満でも胃がん死亡の減少効果の可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は、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)法による胃がん死亡率の減少効果を検討し、地域集団におけるPG法の有効性評価を行なうことである。PG法による胃がん検診を実施した自治体において、PG法受診による胃がん死亡の減少効果を、症例対照研究の手法で評価を行う。これまでの検討で、胃がん診断日前1年未満および2年未満のPG法受診により、有意に胃がん死亡を減少させていたが、今年度の検討では、さらに、胃がん診断日前2年より遡ってPG法受診歴を確認し、PG法による胃がん死亡減少効果が、何年前受診まで認められるかを検討する。このことにより、適切なPG法受診間隔の検討を行う際の指標とすることができる。

B. 研究方法

PG法による胃がん検診を実施している自治体において、PG法受診による胃がん死亡の減少効果について、症例対照研究の手法で評価を行なった。PG法が行われた地方自治体を対象地域とし、死亡小票、腫瘍登録資料、自治体担当課の保管する個人情報を含まない資料等により把握できた胃がん症例は、46名(m/f=28/18)であった。そのうち診断日がPG

法施行前の5名(m/f=3/2)を除いた41名(m/f=25/16,年齢45-92歳,平均年齢70.3歳)を基本症例とした。対照は症例1名に対して3名ずつ、性は同一、年齢は±3歳で選定した。また、PG法受診状況を5年前まで遡り、症例と対照がペアで揃った例は、1-2年前まで41例、3年前36例、4年前32例、5年前31例であった。各年毎に、症例:生存対照者1:3にて、胃がん死亡率減少効果を症例対照研究で評価し、1:3matched-pairによるMantel-Hentzel推定Odds比を求めた。次に、PG法受診状況が5年前まで判明している症例31例(m/f=18/13,年齢45-92歳,平均年齢71.6歳)について、同様に1:3matched-pairによるMantel-Hentzel推定Odds比を求めた。なお、症例数が0となる場合には、Odds比の計算ができないため、Fisher's exact testによる検定を行なった。

(倫理面への配慮)

1) 個人情報を取り扱う研究であるので、症例対照研究について、主任研究者の所属する東邦大学医学部の倫理審査委員会等での審査を受け、承認された。また分担研究者の所属広島大学においても、倫理委員会での審査を受け、承認された。

2) 死亡情報は、総務省の許可を得て使用し、住民情報は当該自治体等の協力を得て、

個人を特定しない形で使用した。

3) 平成14年6月に公表され、7月1日より実施されている文部科学省と厚生労働省の共同の疫学研究ガイドラインに従って研究を行った。実際の解析に際しては個人識別情報を添付しないで用いた。

C. 研究結果

1) PG法受診状況が把握できる、各年毎の最大例数での検討(表1)

PG法受診状況が把握できる、各年毎の最大例数について、検討した。そのため、例数は、年毎に異なり、1-2年前まで41例、3年前36例、4年前32例、5年前31例となり、各年毎に、症例：生存対照者1：3にて、胃がん死亡率減少効果を症例対照研究で評価した。

表1. PG法受診による胃がん死亡減少効果(各年毎の最大例数による、Mantel-Hentzel推定Odds比(95%信頼区間))

	Odds比	(95%CI)	case
1年未満の受診	0.238	(0.061 - 0.929)	n=41
2年未満の受診	0.375	(0.155 - 0.905)	n=41
3年未満の受診	0.290	(0.111 - 0.759)	n=36
4年未満の受診	0.423	(0.164 - 1.091)	n=32
5年未満の受診	0.440	(0.171 - 1.135)	n=31

診断日前1年未満の受診のMantel-Hentzel推定Odds比(95%信頼区間)は0.238(0.061-0.929)、2年未満0.375(0.156-0.905)、3年未満0.290(0.111-0.759)と、有意に胃がん死亡率を減少させていた。なお、計算上odds比が2年未満より、3年未満で低くなった。検討可能症例数が3年のところで減った影響と考えられる。また、4年未満の受診のOdds比0.423(0.164-1.091)、4年未満の受診のOdds比は0.440(0.171-1.135)と、それぞれ有意ではないものの、1より低く、胃がん死亡率の減少傾向を認めた。

2) PG法受診状況が5年前まで揃った症例31例での検討(表2)

胃がん診断日前1年未満の受診のOdds比については、症例31例の中には、1年未満でPG法受診歴のある例がなかったため、Oddsが計算できないものの、Fisher's exact testにてp=0.0104と有意であった。診断日前2年未満の受診のOdds比Mantel-Hentzel推定Odds比(95%信頼区間)は0.259(0.089-0.759)、3年未満0.269(0.094-0.775)であり、有意

に胃がん死亡率を減少させていた。4年未満の受診では、Odds比(95%信頼区間)は、0.385(0.146-1.010)、5年未満の受診のOdds比は0.440(0.171-1.135)と、それぞれ有意ではないものの、いずれも1より低く、胃がん死亡率の減少傾向を認めた。

表2. PG法受診による胃がん死亡減少効果(症例31例での、Mantel-Hentzel推定Odds比(95%信頼区間))

	Odds比	(95%CI)	case	Fisher's exact test
1年未満の受診			n=31	p=0.0104
2年未満の受診	0.259	(0.089 - 0.759)	n=31	p=0.00220
3年未満の受診	0.269	(0.094 - 0.775)	n=31	p=0.0223
4年未満の受診	0.385	(0.146 - 1.010)	n=31	p=0.0102
5年未満の受診	0.440	(0.171 - 1.135)	n=31	p=0.00439

D. 考察

本邦では、胃がんの死亡率は減少してきているものの、現在の胃がんの死亡の中での順位は依然上位であり、胃がん死対策は重要課題である。今後、胃がん罹患率の高い高齢者も増えるが、一方で内視鏡治療による腫瘍摘除術の進歩は、生命予後の効果が高いだけでなく、安全で治療後のQOLも良好なことから、早期の診断・治療は、極めて臨床的な意義が高い。このように、より早期に診断を行なうことの利点を考えると、現在胃がん検診の主な部分を占める間接X線撮影は、逐年検診において胃がん死亡抑制効果を証明する根拠があるものの、精度面で十分ではない。一方、血液学的に胃がんハイリスクを絞り込むPG法では、X線による胃がん検診に比べて、早期胃がんの発見割合が高く、より多くの内視鏡治療の可能な胃がんを発見できる可能性がある。そこで、PG法を胃がんハイリスクグループをスクリーニングするハイリスクストラテジーと位置付けることで、胃がん対策の効率化と精度向上を期待するところであり、今年度は昨年度に引き続き、PG法の胃がん死亡抑制効果をPG法受診歴を遡り調査し、証明する検討を行なった。

その結果PG法受診による、胃がん死亡減少効果は、3年未満受診まで有意に認められた(表1, 2)。また、4年未満、5年未満の受診のOdds比はそれぞれ有意ではないものの、1より低く、胃がん死亡率の減少傾向を認めた。

これまでの検討でPG法の実施について、PG値による判定は5年間でも8割程度は変化

しないこと等から、間隔をあけての実施や5年毎の節目検診の可能性を言及したが、今回の検討でも、PG法受診が3年未満でも、胃癌死亡率減少効果が有意に認められ、PG法受診が5年未満でも胃癌死亡率減少効果がある可能性が示唆された。

E. 結論

PG法による胃癌検診実施地域の資料をもとに、観察的手法である症例・対照研究により、PG法による胃癌検診の胃癌死亡率減少効果について評価を行った。その結果PG法受診は、診断日前3年未満まで、有意に胃癌死亡率を減少させ、5年未満でも減少の傾向を認めた。PG法受診が5年未満でも胃癌死亡率減少効果がある可能性が示唆された。

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) Yoshihara M(1), et al: Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration. A case-control study. Scand J Gastroenterology 42(4):1-5, 2007
- 2) Sasao S, Yoshihara M(4): Clinicopathologic and genetic characteristics of gastric cancer in young male and female patients, Oncol Rep 16:11-15, 2006
- 3) Ueda H, Yoshihara M(5): Development of a novel method to detect Helicobacter pylori cagA genotype from paraffin- embedded materials: comparison between patients with duodenal ulcer and gastric cancer in young Japanese, Digestion 73: 47-53, 2006
- 4) 日山 亨, 吉原正治(2): 上部消化管内視鏡検診の現状および受診者側の期待度-内視鏡検診の標準的方法の策定に向けて-. 日消がん検診誌 406-4161, 2006

2. 学会発表

- 1) Imagawa S, Yoshihara M(2) : Evaluation of gastric cancer risk by gastritis topography, 14th United European Gastroenterology Week 2006, Berlin, 2006. 10.
- 2) Kodama C, Yoshihara M(7): Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after Helicobacter pylori eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, 14th United

European Gastroenterology Week 2006, Berlin, 2006.10.

- 3) Yoshida S, Yoshihara M(11): Optical biopsy of gastrointestinal lesions by reflectance-type laser-scanning confocal microscopy, 14th United European Gastroenterology Week 2006, Berlin, 2006. 10.
- 4) Ito M, Yoshihara M(10): Helicobacter pylori eradication therapy does not accelerate ulcer healing after endoscopic mucosal resection, 第12回国際潰瘍学会, 大阪, 2006. 7.
- 5) 日山 亨, 吉原正治(3): スクリーニング上部消化管内視鏡検査における偶発症(合併症)とその対策-判例の検討から-. 第72回日本消化器内視鏡学会総会, 第48回日本消化器病学会大会, 第44回日本消化器がん検診学会大会 合同, 札幌, 2006. 10.
- 6) 益田 浩, 吉原正治(3): ペプシノゲン法の検診間隔についての検討. 第72回日本消化器内視鏡学会総会, 第48回日本消化器病学会大会, 第44回日本消化器がん検診学会大会 合同, 札幌, 2006. 10.
- 7) 日山 亨, 吉原正治(2): わが国の消化器内視鏡が関係した医療事故訴訟における患者側の主張-過去21年間の民事訴訟事例の検討から-. 第96回日本消化器内視鏡学会中国地方会, 広島, 2006. 7.
- 8) 金子 巖, 吉原正治(13): ESD 施行胃 Sm 癌の臨床病理学的特徴. 第72回日本消化器内視鏡学会総会, 札幌, 2006. 10.
- 9) 吉田成人, 吉原正治(13): 分光反射率測定を応用した胃上皮性腫瘍の画像解析に関する検討, 第72回日本消化器内視鏡学会総会, 札幌, 2006. 10.

H. 知的財産権の出願登録情報(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

高濃度バリウムによる胃X線検査に関する研究の評価
分担研究者 濱島ちさと 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 室長

研究要旨 がん検診の目的であるし死亡率減少を達成するためには、有効性の確立した検診を正しく行う必要がある。2004年に、日本消化器集団検診学会では高濃度バリウムを用いた新たな撮影法に関するガイドラインを公表した。先行研究に基づく系統的総括からは、高濃度バリウムによる撮影法についても明確な科学的根拠は得られなかった。今後は、高濃度バリウムによる撮影法を適切に評価するための研究が必要である。

A. 研究目的

胃X線検査による胃がん検診は、1950年代から開始し、1983年の老人保健法施行以来、わが国の公共政策として実施されている。精度管理の指針として、1984年に日本消化器集団検診学会が発表した「胃集検間接撮影の基準」が広く用いられている。同学会では新たな撮影法の検討を行い、2004年に高濃度バリウムを用いた二重造影法を主体とした「新・胃X線撮影法（間接・直接）ガイドライン」が公表された。しかし、高濃度バリウムに関する検討は十分とはいえず、新たな撮影法の科学的根拠が明確に示されていない。本研究では、国内における先行研究を再吟味することにより、高濃度バリウムによる撮影法に関する評価の問題点を検討し、今後の課題を明らかにする。

B. 研究方法

1) 文献の検索

評価対象とした方法は、現在、わが国で主に行われている高濃度バリウムによる胃X線検査（間接撮影・直接撮影）である。医学中央雑誌から、1985年1月から2005年2月に至る関連文献を抽出した。この他、日本消化器集団検診学会誌についてはハンドサーチを行った。高濃度バリウムによる胃X線検査（間接撮影・直接撮影）による評価のための文献は、以下を原則として抽出した
①原著、経験を対象とし、会議録・総説、その他の報告や資料などは除外する。②高濃度バリウムの種類や撮影法は限定しない。

2) 文献の評価

抽出した文献は、研究目的及び研究対象に基づき、前後比較、描出能、不利益に分類する。さらに、文献をレビューを行い、構造化要約を作成し、描出能、前後比較、不利益の観点から、高濃度バリウムによる撮影法の特徴を検討した。検査法の特徴を評価するための指標は、前後比較、描出能、不利益の評価方法により異なるが、各項目については、以下の点を含めての検討を行なった。A. 前後比較：① 対象数 ② 対象の基本属性 ③ 撮影法 ④ 使用バリウム ⑤ 統計的検証 ⑥ 結果 B. 描出能：① 対象数 ② 対象の基本属性 ③ 撮影法 ④ 使用バリウム ⑤ 比較対照 ⑥ 評価指標 ⑦ 評価指標の妥当性（根拠や明確な基準の提示の有無） ⑧ バリウム濃度をブラインドにしているか ⑨ 複数の評価者が独立して評価しているか ⑩ 統計的検証 ⑪ 結果 C. 不利益：① 対象数 ② 対象の基本属性 ③ 撮影法 ④ 使用バリウム ⑤ 比較対照 ⑥ 評価指標 ⑦ 評価方法 ⑧ 統計的検証 ⑨ 結果

C. 研究結果

1) 文献の抽出

1985年1月から2005年7月の医学中央雑誌から、高濃度バリウム及び胃X線検査をキーワードに187文献を抽出した。同様に、1985年から2005年までの日本消化器集団検診学会誌から、題名・要旨・キーワードに高濃度バリウムの記載にある30文献を抽出した。抽出した論文について、解説・会議録などを除

外し、題名・抄録をチェックし、医学中央雑誌から 22 文献、日本消化器集団検診学会誌から 26 文献を抽出した。さらにすべての論文をレビューし、最終的に採用したのは 36 文献である。これらを前後比較 10 文献、描出能 26 文献、不利益 7 文献に分けて検討した。さらに、描出能については、胃病変例を対象とする 5 文献と一般例 21 文献に分けて検討した。

2) 高濃度バリウムによる撮影法の精度に関する前後比較

高濃度バリウムによる新撮影法導入の前後の検診成績の比較を行なったもの 10 文献あり、このうち 2 施設から続報の形で各 2 文献の報告があった。報告にあった 8 施設は、いずれも検診機関であることから、検診受診者を対象としている。しかし、検討対象の基本属性である性別、年齢（分布・平均年齢）、職域・地域などが提示されていたのは、10 文献中 5 文献にすぎなかった。導入前のバリウムは 120-145w/v % であるが、使用量は 150-200ml であった。撮影法は 7~10 枚法を用い、1 施設を除いて充満像と二重造影の組み合わせを用いている他、粘膜像、薄層法を採用している 3 施設があった。導入後のバリウム濃度は 160-220w/v %、使用量は 120-200ml とばらつきがある。撮影法は 7~10 枚法を用い、3 施設は二重造影のみ、7 施設は充満像と二重造影の組み合わせであった。高濃度バリウム導入前後を比較検討した。8 施設中 1 施設は胃がん症例を対象とした検討であり、早期がん割合のみの限定であった。2 施設については、地域・職域に大別して検討が行なわれていたことから、精検率、精検受診率、がん発見率、早期がん割合の比較検討では、該当施設は各 2 施設として個別の 10 施設として検討した。要精検率は、報告 9 施設中、低下 5 施設、不変 2 施設、増加 2 施設であった。精検受診率は、報告 7 施設中、低下 1 施設、不変 3 施設、増加 3 施設であった。がん発見率は、報告 8 施設中、すべて不変であった。早期がん割合は、報告 9 施設中、不変 6 施設、増加 3 施設であった。要精検率、精検受診率、がん発見率、早期がん割合の前後比較について、全指標については統計的検証を行なっているのは報告 10 施設中 1 施設、一部指標に行なっているのは 4 施設であった。

統計的方法が未記載なのは 1 施設、全く行なわれていないのは 4 施設であった。

3) 高濃度バリウムによる撮影法による描出能の検討

検討対象を胃病変症例に限定した 5 文献と、一般症例 21 文献に大別して検討した。胃病変症例を対象とした 5 文献では、いずれの結果も高濃度バリウムの病変描出が良好であることを示す結果となっているが、X線写真の見直し評価では統計的検証は行なわれていなかった。一方、発見時の判定に関する研究は、一部で χ^2 検定を用いた検討を行なっていた。胃がんをはじめとする病変以外の例を対象とし、高濃度バリウムによる撮影の評価を行ったものは 21 文献であった。病変以外の対象の基本属性に関する記載が不明であったものは 21 文献中 3 文献であった。バリウム濃度は 160-230w/v %、使用量は 100-200ml であった。撮影法については、21 文献中 6 文献に記載がなかった。評価指標として用いていたのは、粘膜（胃小区）の描出能 15 文献、付着度 7 文献、鮮鋭度（辺縁）10 文献、総合評価 10 文献、であった。この他、流出、気泡、べたつき、ムラ、凝集などが、描出能の評価に用いられていた。しかし、これらの指標を採用した根拠を示した研究はなかった。2 文献については、段階評価の基準を明文化するあるいは判定基準としたフィルムについて言及されていた。描出能の評価について、バリウム濃度をブラインドとしたのは 14.2% (3 文献) に過ぎず、また評価が独立で行なわれたのも 14.2% (3 文献) であった。結果の判定については、統計的検証が行なわれたのは、42.9% (9 文献) であり、その他、1 文献では方法不明、11 文献は結果の記載のみであった。

4) 高濃度バリウムによる撮影法の不利益に関する検討

不利益に関する検討は 7 文献で行なわれており、全例でアンケート調査が行われていた。飲みやすさに関する調査は 5 文献で行なわれており、いずれも高濃度バリウムでも比較的飲みやすいとしているが、70 歳以上で「飲みにくい」の割合が、70 歳未満の 2 倍とする報告もある。便の排出や排便状態に関する報告は 4 文献あった。副作用については、腹痛、肛門痛、痔悪化、誤嚥率に関する報告があっ

た。

D. 考察

胃がん検診としてすでに有効性評価の確立した胃X線検査については、新たな撮影法の評価として死亡率をエンドポイントした研究デザインではなく、高濃度バリウム導入前後のがん発見率などの代替指標を比較することが現実的と考えられる。前後比較に基づく10施設の報告の結果からは、がん発見率や早期がん割合の改善は必ずしも期待できない。しかしながら、要精検率には低下・増加の両報告がある。増加の報告している施設は、その原因として新たな撮影法による読影法の変化を理由に挙げている。がん発見率という中間指標について変化がないとすれば、要精検率の増減が高濃度バリウム導入の可否を判断する基準となりうる。今後は、真に要検率の低下が達成できるかということに焦点を絞り、性年齢などの基本的属性の類似した集団に限定して、高濃度バリウム導入前後のがん発見率、要精検率などの比較検討が必要である。

これまでバリウムや撮影法の評価とは異なり、高濃度バリウムの不利益に関する調査研究が行われたことは特記すべきである。当初予想されていたより、高濃度バリウムによる便秘や硬便化が比較的少なく、誤嚥などの副作用について配慮すべき点が示唆された。胃X線検査の不利益としてはX線被曝以外にも、バリウムによる穿孔やアナフィラキシー様症状などの偶発症も報告されている。今後、高濃度バリウムの普及により、現在予測しえない偶発症も起こる可能性もあり、定期的なモニタリングが必要である。

E. 結論

がん検診の目的であるし死亡率減少を達成するためには、有効性の確立した検診を正しく行う必要がある。2004年に、日本消化器集団検診学会では高濃度バリウムを用いた新たな撮影法に関するガイドラインを発表した。先行研究に基づく系統的総括からは、高濃度バリウムによる撮影法についても明確な科学的根拠は得られなかった。今後は、高濃度バリウムによる撮影法を適切に評価するための研究が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 著書

1) 濱島ちさと(分担). II. Principles of Oncology. 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために—(日本臨床腫瘍学会編) 2006. 10、南江堂、東京 pp. 141-162

2. 論文発表

1) 濱島ちさと: がん検診におけるインフォームド・コンセントの改善—国立がんセンターがん予防検診・研究センターの経験を踏まえて—、日本がん検診・診断学会誌、13(2):183-192, 2006

2) Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T: Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer, Jpn J Clin Oncol. 36(5):301-308, 2006

3) 濱島ちさと、他: 高濃度バリウムによる胃X線検査に関する研究の批判的吟味、日本がん検診・診断学会誌、13(2):123-134, 2006

4) 濱島ちさと: がん検診の現状と展望、総合臨床、55(5):1416-1422, 2006

5) 深尾彰、濱島ちさと、他(平成17年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班胃がん検診ガイドライン作成委員会): 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン(普及版)、癌と化学療法、33(8):1183-1197, 2006

3. 学会発表

1) Hamashima C: Cancer screening program and economic evaluation. Gastric Adenocarcinoma International Symposium, Porto, 2006.5

2) 佐野洋史、濱島ちさと、他: 大腸がん検診の精度管理に関する考察、第45回日本消化器がん検診学会総会、名古屋、2006.6

3) Hamashima C: Knowledge of, and attitudes towards, cancer screening among the general population and healthcare professionals. 3rd Annual Meeting Health Technology Assessment International, 2006.7

4) 濱島ちさと: 大腸がん検診の有効性評価と経済評価、第36回日本消化器がん検診学会九州地方会、2006.7

- 5) Hamashima C, et al : Japan-specific cancer screening guidelines. Guidelines on the Danube. GIN regional Symposium, 2006.10
- 6) 濱島ちさと : がん検診アセスメント. 第 65 回日本公衆衛生学会, 2006. 10

H. 知的財産権の出願登録情報 (予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

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
研究協力者 鵜浦雅志 公立羽咋病院 院長

研究要旨：石川県羽咋市では平成16年度からペプシノゲン（PG）法と間接X線検査を併用した異時2段階法による胃がん検診を実施している。昨年、平成16年度の検診結果から、この2段階法は胃がん検診の受診率の低下、受診者の固定化対策として有用であることを報告した。今年度は、平成17年度の検診成績から検討を行った。胃がん検診総受診者数は1858名で、このうち新規PG検査受診者は597名、PG法陽性例は228名（38.2%）であった。PG既陽性者900人等を加えた精密検査において6名（0.32%）の胃がんが発見された。この2段階法は、住民に良く理解され、受け入れられており、更なる検診受診者の拡大により、地域の胃がん死亡率の改善に寄与する可能性が推測された。

A. 研究目的

石川県羽咋市では、平成15年度から胃がん検診にPG検査を導入し、平成16年度からはPG法と間接X線検査による2段階法を開始している。今回は平成17年度の検診成績を分析し、その有効性について、昨年度に引き続き検討した。

B. 研究方法

胃がん検診方法は、平成16年度から節目検診として、基本検診と同時に5歳毎の対象者にまずPG検査を実施し、陽性者には精密検査の受診勧告を行い、陰性者には間接X線検査による検診を実施している。節目外の受診者には従来の間接X線検査のみの検診を行っているが、希望者には節目外でも2段階法の受診は許可した。また、過去の検診ですでにPG陽性が判明している住民へは、内視鏡による精密検査の受診勧告のみを行った。PGはダイナボット社の化学発光免疫測定法キットで測定し、基準に従い（1+）（2+）（3+）陽性に分類した。

C. 研究結果

平成17年度の基本検診受診者は3413人で前年に比し変化を認めなかった。一方、胃がん検診受診者数は1858人で、昨年度同様、間接X線検査のみの検診に比し、約40%の検診受診者数の増加があった。このうち、新規のPG検査受診者は597人で、PG陽性者は228人（38.2%）であった。PG陰性者369人中、第2段階のX線検査受診者は50人（13.6%）と低率であった。なお、X線検査の結果、要精検者は8人（2.1%）であった。

この597人にPG既陽性者900人、間接X

線検査のみ受診者361人を加えた検診結果を表1に示す。精検受診率は、既陽性者群では81.7%と高かったが、新規陽性者では62.3%に留まっていた。また、平成17年の発見胃がん数は6人であり、胃がん発見率は0.32%であった。なお、PG既陽性者からの発見胃がん5例中2例は、昨年度から、病変が指摘され経過観察中であった。

表1 各検診受診者数の推移

	PG既陽性者	新規陽性者	陰性者	X線検査のみ	合計
対象者数	900	228	369	361	1858
要精検者数	900	228	8	54	1190
精検受診者数	735	142	6	48	932
精検受診率%	81.7	62.3	75.0	88.9	78.3
発見胃がん数	5	1	0	0	6
胃がん発見率%	0.55	0.44	0	0	0.32

D. 考察

平成16年度から、石川県羽咋市では胃がん死亡率改善のために、検診受診者の増加を計る対策として、簡便で理解しやすく、受診者の負担が少なく、経費的にも実施可能なPG法・X線検査2段階法を採用した。

この新しい検診方法について、市民講座、広報誌等により、PG検査は「あなたの胃がん危険度の指標」であること、および、検査の負担は、基本検診時の採血量の僅かな増加のみであるとの情報提供を行ってきた。この結果、新方法による検診受診者は平成16年度、17年度とも、以前に比し増加し、地域のPG陽性者を1128人登録できた。また、これまでの検診でPG陽性であった900人に精検受診勧告を行い、81.7%の精検受診率が確保された。これらの成果は、これまでの広報活動等により、新胃がん検診が地域住民に良く理解

され、受け入れられてきた結果と考えている。しかし、今年度新規PG陽性者の精検受診率が62.3%と低かったこと、および、PG陰性例のX線検査受診率が低かったことは今後の課題と考えられた。一方、今回、932人に精密検査として胃内視鏡検査を実施した。がん検診の不利益の一つとして、過剰な検査が指摘されている。PG値のみならず、環境要因、HP抗体、初回の内視鏡所見等々を加味した、胃がん危険度の更なる評価方法の開発も今後の課題と考える。なお、本年度羽咋市では胃の健康手帳を作成し、新胃がん検診の啓蒙と追跡調査のシステムに有効に活用するためPG陽性者に配布した。がん検診は地域の死亡率を改善することが目的であり、受診者を十分に確保し、危険度に従った検査体制を地域ごとに構築し、担当者による管理を十分に行っていくことが重要と考えている。

E. 結論

PG・X線2段階法による胃がん検診は、住民に良く理解され、受け入れられている。今後、更なる検診受診者の拡大により、地域の胃がん死亡率の改善に寄与する可能性が推測される。

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) 鵜浦雅志、他：石川県羽咋市のペプシノゲン検査を併用した胃がん検診成績。日消がん検診誌、44(5)：459-464、2006

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願登録情報（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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
研究協力者 井上和彦 松江赤十字病院第三内科 副部長

研究要旨 1996年度にペプシノゲン（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2006年9月まで（10年間）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リスク診断の有用性を検討した。C群：PG法（+）での胃がん発見率は4.17%（13/312）であり、A群：Hp抗体（-）PG法（-）の0%（0/260）、B群：Hp抗体（+）PG法（-）の1.40%（8/571）に比し有意に（ $p < 0.01$ ）高かった。また、B群についてPGⅡ $< 30\text{ng/ml}$ （B-1群）とPGⅡ $\geq 30\text{ng/ml}$ （B-2群）に分けて検討するとB-2群での胃がん発見率は4.88%（6/123）であり、B-1群の0.45%（2/448）に比し有意に（ $p < 0.01$ ）高かった。以上より、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群は胃粘膜萎縮を発生母地とする胃がんなどの高危険群と考えられた。また、B群の亜分類も有用となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

ペプシノゲン（PG）法と血清ヘリコバクターピロリ（Hp）抗体価併用による胃がんリスク診断の有用性の評価を行い、胃がんスクリーニングにおける役割を明らかにすることが最終目的である。本年度の研究では1996年度にPG法とHp抗体価測定を行った人間ドック受診者を対象として2006年までに新たに発見された胃がんの頻度について検討し、血液検査による胃がんリスク診断の有用性を検討した。

B. 研究方法

1996年度に松江赤十字病院人間ドックにおいてPG法、Hp抗体価測定を行った受診者1,218例（男性808例、女性410例、30～89歳、平均52.2歳）を対象とした。PG値の測定はRIAで行い、判定は基準値（PGⅠ:70以下かつⅠ/Ⅱ比3.0以下）を用いた。Hp抗体価測定はELISA（スマイテスト）で行った。Hp抗体の有無とPG法判定の組み合わせにより、Hp抗体（-）PG法（-）をA群、Hp抗体（+）PG法（-）をB群、PG法（+）をC群とした。各群の占める割合は全体ではA群が21.3%、B群が46.9%、C群が25.6%であった。また、B群についてはPGⅡ $< 30\text{ng/ml}$ （B-1群）とPGⅡ $\geq 30\text{ng/ml}$ （B-2群）に亜分類した。なお、Hp判定保留PG法陰性が6.2%あった。そして、その後の内視鏡所見、病理検査報告、入院歴、外来受診歴をすべて検索し、2006年9月までに新たに診断された胃がん、および、その他の胃腫瘍性病変

について検討した。

（倫理面への配慮）

受診者の特定ができないように匿名化し、集計処理した。

C. 研究結果

松江赤十字病院人間ドックの胃がんスクリーニングのための画像診断は内視鏡検査が大部分（約90%）である。血液検査と同じ日に行った内視鏡検査で発見された胃がんは5例あったが、C群が3例（0.96%）、B群が1例（0.18%）、A群が0例（0%）、Hp判定保留が1例であった。血液検査施行以後10年間に発見された胃がん（すべて早期胃がん）は21例であった。肉眼型は陥凹型15例、隆起型6例であり、組織型は分化型17例、未分化型4例であった。深達度はMが16例、SMが5例であった。各群別の胃がん発見率はC群で4.17%（13/312）と最も高く、次いでB群の1.40%（8/571）であった。A群260例から発見された胃がんは1例もなかった。C群での胃がん発見率はA群、B群に比し有意に（ $p < 0.01$ ）高かった。B群における亜分類での検討では、B-2群での胃がん発見率は4.88%（6/123）であり、B-1群の0.45%（2/448）に比し有意に（ $p < 0.01$ ）高かった。経過観察発見胃がん21例のうち女性はC群の1例のみであり、その他20例は男性であった。1996年度における年齢はC群発見胃がん44～67歳（平均56.5歳）、B群45～73歳（平均59.4歳）であった。新たに発見された胃腺腫5例はすべてC群であった。また、胃マルトリン

パ腫 1 例は B 群 (B-2 群) であった。

D. 考察

H p 感染や胃粘膜萎縮、腸上皮化生が胃がん発生に強く関連していることに異論はないと思われる。Uemura らは H p 感染診断を厳密に評価した病院受診者を対象に胃がん発生との関連を前向きに検討し、H p 感染は分化型および未分化型胃がん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している。そして、H p 未感染者から胃がんが発生することは稀と考えられている。胃がんスクリーニングにおいても胃がん発生リスクを把握することは対象集約に役立つことは容易に想像できる。当院人間ドックでは胃の‘健康度’評価として P G 法、H p 抗体価測定を導入しており、同日に行った内視鏡検査を基準とした検討、および、翌年度以降 6 年間に発見された胃がん・胃腺腫の検討を行った結果、P G 法、H p 抗体価測定の併用により、胃がんの高危険群のみならず低危険群の設定も可能であるとすでに報告している。

本年度研究では 1996 年度受診者についてさらに 2006 年 9 月まで 10 年間追跡検討した。その結果、長期経過観察においても C 群での胃がん発見率は 4.17% と最も高く、胃がん高危険群であることが確認できた。A 群においては 10 年間追跡においても新たに発見された胃がんは 1 例もなく、胃がん低危険群であると確認できた。すなわち、胃粘膜萎縮の進行した C 群は管理精検として定期的内視鏡検査が必要であり、一方、H p 未感染と考えられる A 群は胃がん検診の対象から除外できる可能性もあることが示された。B 群からの経過観察発見胃がんの P G II に注目すると高値例が多かった。そして、B-2 (P G II \geq 30ng/ml) 群における胃がん発見率は 4.88% と C 群と同程度に高く、B-1 群 (P G II < 30ng/ml) の 0.45% に比し有意に高い結果であった。P G 値は胃粘膜の萎縮のみならず、炎症も反映し、P G II 高値は組織学的胃炎の強さを示していると思われる。B 群は H p 感染はあるものの胃粘膜萎縮は高度ではないグループと考えられるが、その中で強い炎症の存在が推測できる P G II 高値例は胃がん危険群として扱う必要がある。P G 法や H p 抗体価測定は胃がんの直接診断でないが、背景胃粘膜の状態を把握するには非常に有用である。これらの簡便な血液検査により胃がん高危険群、低危険群

を設定し、胃がんを直接診断する画像検査とうまく組み合わせることにより、有効なスクリーニングシステムとすることができる。

E. 結論

P G 法と H p 抗体価測定の血液検査を組み合わせることにより胃の‘健康度’評価が可能であり、胃がんの高危険群のみならず、低危険群を明らかにすることも可能と考えられた。また、B 群の亜分類も有用となる可能性が示唆された。胃がんスクリーニングにおける普及が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamada T, Inoue K, et al : Nodular gastritis and gastric cancer. Dig Endosc 18:79-83, 2006
- 2) 井上和彦: 背景胃粘膜からみた胃がん高危険群と低危険群の設定と効果的な胃がん検診. 消化器科 43 (2) :104-109, 2006
- 3) 井上和彦: 消化器症状とストレス緩和. 総合臨床 55 (8) :2177-2179, 2006
- 4) 江角幸夫、井上和彦、他: 血清ペプシノゲン検査による胃の健康度評価. 島根医学検査 34(1):17-22, 2006

2. 学会発表

- 1) 井上和彦、他: 内視鏡による胃癌スクリーニングの現況と血液検査による対象集約. 第 2 回日本消化管学会 (コアシンポジウム) 東京、2006.2
- 2) 井上和彦、他: 胃癌内視鏡検診標準化へ向けて. 第 36 回日本消化器集団検診学会 中国四国地方会 (シンポジウム) 松江、2006.2
- 3) 井上和彦、他: 特発性血小板減少性紫斑病における *Helicobacter pylori* 除菌治療効果を予測できる指標はあるか? 第 92 回日本消化器病学会、北九州、2006.4
- 4) 井上和彦、他: 咽喉頭異常感症における GSRS による消化器症状の検討. 第 71 回日本消化器内視鏡学会総会、東京、2006.5
- 5) 井上和彦、他: 任意型検診における胃検診の現状と将来像. 第 45 回日本消化器がん検診学会 (シンポジウム)、名古屋、2006.6
- 6) 井上和彦、他: 標準内視鏡検診に鎮静剤

や細径経鼻内視鏡は必要か？第45回日本消化器がん検診学会（胃内視鏡検診標準化研究会）、名古屋、2006.6

- 7) 井上和彦：背景胃粘膜を把握して効率の良い胃がん検診システムの構築を．2006年度日本消化器病学会週間（DDW-Japan 2006）（シンポジウム）、札幌、2006.10
- 8) 井上和彦、他：*Helicobacter pylori* 感染はBMIに影響を及ぼすか？2006年度日本消化器病学会週間（DDW-Japan 2006）、札幌、2006.10
- 9) Kawai T, Inoue K, et al : Randomized double blind controlled trial of the efficacy of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) for suppression of *Helicobacter pylori* . The 6th Western Pacific *Helicobacter* Congress, Bangkok, 2006.11

H. 知的財産権の出願登録情報（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

厚生労働科学研究費補助金（第3次がん総合戦略研究事業）
研究報告書

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
血清ペプシノゲン法による胃がん発生高危険群の設定
研究協力者 渡部宏嗣 東京大学医学部附属病院 臨床試験部 助手

研究要旨 ペプシノゲン（PG）法による層別と胃がん発生率との関連について検討を行った。95年3月から97年2月までに、千葉県内の某病院及び診療所にて、PG及びHpを胃がん内視鏡検診当日に測定した。PG判定はPGI \leq 70 ng/ml かつ I/II 比 \leq 3.0 を満たす例を陽性に、それ以外を陰性とした。全例に定期的な胃がん検診の受診を勧告し、2002年3月までに、1回以上内視鏡検査を受けた6983例について、胃がんの発生率を算定した。PGI \leq 30 ng/ml かつ I/II 比 \leq 2.0 を同時に満たす例を強陽性群として、別途胃がん発生率を算定した。全体の平均観察期間は4.7年、平均内視鏡検査回数は5.1回であり、43例(0.62%)に胃がんを発症した。群別の年率発がん率は、陰性群 0.05%、陽性群 0.43%、強陽性群 0.45%と算定された。血清PG法による層別化により、胃がん発生の危険度を予測することが可能であった。

A. 研究目的

我々は以前より、ペプシノゲン法（以下PG法）とヘリコバクターピロリ抗体（以下Hp抗体）の組み合わせによる層別を用いた、胃がん高危険群の設定の有用性を報告してきた。(Watabe H et al. GUT 2005;54;764-8)。同設定においては、PG法陽性かつHp抗体陰性のD群が高危険群であり、特に60歳以上のD群における年間発癌率は、1.71%と高率であることが示された。同層別の有用性に変わりはないと考えているが、今回は、より簡便な方法による胃がん高危険群の設定を目指して、PG法のみを用いた場合の、胃がん発生率との関連について、同一コホートによる再検討を行った。

B. 研究方法

1995年3月から97年2月までに、千葉県内の某病院及び診療所にて、内視鏡による胃がん検診を受診した10234名のうち、胃がん、消化性潰瘍、術後胃の例を除外した、9293名を対象とした。全例に定期的な胃がん検診の受診を勧告し、最終的に2002年3月までに、1回以上内視鏡検査を受けた6983例 (follow up 率 75.1%) について、胃がん新規発生率を算定した。ダイナボット社 Pepsinogen I/II RIA BEADS kit を用いて、PGI 及び II の測定を行なった。初回検査時のPG値により、PGI \leq 70 ng/ml かつ I/II \leq 3.0 を満たす例を陽性群、それ以外を陰性群とし、各群の胃がん発生率を算定した。陽性群の中で、PGI \leq 30 ng/ml かつ I/II \leq 2.0 を満たす者を強陽性群とし、別途発癌率を

算定した。また、PGI およびPGI/II 比の胃がん発生予測に関する有用性を比較する目的で、ROC分析を施行した。

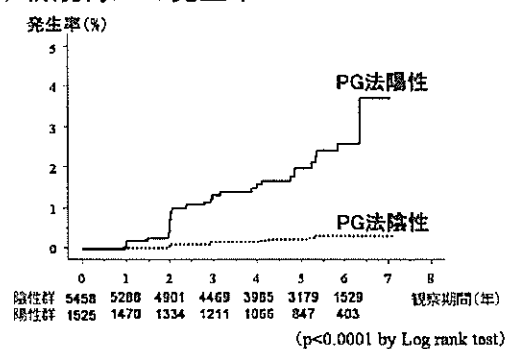
(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

全体の平均観察期間は4.7年、平均内視鏡検査回数は5.1回であり、43例(0.62%)に胃がんを発症した。群別にみると、陰性群5458例中13例(0.24%)、陽性群1525例中30例(1.97%)であった。強陽性群においては387例中8例(2.07%)の新規発癌を認めた。図に各群の胃がん発生率を示す。

図；新規胃がん発生率



年率発癌率は、陰性群 0.05%、陽性群 0.43%と算定された。強陽性群の年率発癌率は0.45%と算定された。Cox 比例ハザードモデルにより、年齢、性別を補正すると、陰性群に対する陽性群のハザード比は、6.3 (95%信

頼区間;3.2-12.3, $p < 0.0001$)であった。
特に、60歳以上の陽性群における年率発癌率は、男性1.25%、女性0.88%と高率であった。更なる簡便化の可能性を考へて、胃がん発生に関するROC分析を施行したところ、PGI値・PGI/II比それぞれの曲線下面積(AUC)は、PGI; 0.653、PGI/II比; 0.793であった。

D. 考察

本研究では、胃粘膜萎縮の血清マーカーであるPG法を用いて対象を層別化した。その結果、PG法陽性群は陰性群と比べて、胃がん発生リスクが6.3倍高いことが示された。これは、胃がんの多くが、萎縮性胃炎を背景に発生してくることを反映していると思われる。本検討において、より胃粘膜萎縮が進行していると思われる強陽性群の発癌リスクは、陽性群全体(強陽性者を含む)と比べて、大差は認めなかった。しかし陽性者から強陽性者を除いた集団の年率発癌率を計算すると、0.42%となり、わずかではあるが、強陽性者の方が高い発癌傾向を示した。この点については、サンプルサイズの問題もあり、今後更なる検討を要すると思われる。特に欧米の一部において、萎縮性胃炎のマーカーとして、PGIを用いている場合があるが、本研究の結果、胃がん発症予測においては、PGI単独よりもPGI/II比の方が優れていることが示された。本研究の対象は、人間ドック受診者であり、病院受診者と比べ、無症状一般人口に比較的近い集団であると考えられる。その中で陰性群は、約78%を占めており、少なくとも5年間は、彼らの胃癌発生リスクは非常に低いと考えられる。

E. 結論

血清ペプシノゲン法による層別化は、一回の検診における胃がん発見マーカーとして有用であるのみならず、その後年余にわたる胃がん発生の危険度を予測することも可能であった。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) Watabe H, et al. The risk of gastric cancer correlates with serum pepsinogen I / pepsinogen II ratio both in longitudinal settings as well as cross-sectional. Digestive Disease Week 2006. Los Angeles, 2006.5

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ペプシノゲン法陰性胃がんに関する臨床的研究
研究協力者 藤田安幸 埼玉県越谷市医師会 藤田医院 院長

研究要旨 ペプシノゲン(PG)法による胃がん検診において少なからず存在するPG法陰性胃がんの臨床像を明らかにする目的で、ヘリコバクターピロリ(Hp)感染の有無を合わせて検索し、検討を行った。対象は男性 1,183 名(平均年齢 60.8±12.3 歳)、女性 2,108 名(同 59.3±11.2 歳)、計 3,291 名(同 59.8±11.7 歳)の越谷市胃がん個別検診受診者および藤田医院外来患者である。がんは 78 例 2.4%に発見され、うち 35 例(全がんの 44.9%)がPG法陰性であり、PG法の感度は 55.2%、特異度は 72.8%であった。HpIgG 抗体価よりみたPG法陰性群における胃がん発見率はHp抗体陰性群 0.39%、陽性群 2.28%と後者で有意に高く、その臨床像は両者間で相違が認められた。すなわち、Hp抗体陰性がんは全例が 65 歳以上の男性高齢者(平均 70.5±4.0 歳)であり、同群の非がん対象例に比し約 15 歳、有意に高齢であった。一方、Hp抗体陽性がんの平均年齢は 61.6 歳と比較的若年であり、非がん対象例との間で差は認められなかった。PG値に関しては、Hp抗体陰性群は正常パターンを、陽性群は活動性炎症パターンを呈していた。発見胃がんの組織型では、PG法陽性群に比し、いずれのPG法陰性群において未分化型がんの多い傾向にあったものの有意ではなかった。以上より、PG法陰性胃がんにおいて、Hp抗体陰性例は低危険群であるが、高齢男性に関しては中等度危険群と考えられた。Hp抗体陽性例では、比較的若年で未分化型がんが多い傾向にあり、低～中等度危険群と考えられた。

A. 研究目的

ペプシノゲン(PG)法およびヘリコバクターピロリ(Hp)感染有無の検索を併用することにより胃がん高危険群の絞り込みが可能なのは諸家の報告の一致するところである。他方、PG法陰性胃がんも少なからず存在し、検診の場ではX線検査の併用により見逃し防止が図られている。本研究では、PG法陰性胃がんの臨床的な特徴を明らかにする目的で検討を行った。

B. 研究方法

2003年6月から06年11月までの3年6ヶ月間に、自院にて上部内視鏡検査を受け、HpかつPG測定に同意した外来患者 1,152 名(35.0%)および越谷市胃がん個別検診受診者 2,139 名(65.0%)、計 3,291 名を対象とした。性別・年齢は男性 1,183 名(35.9%)、60.8±12.3 歳、女性 2,108 名(64.1%)、59.3±11.2 歳である。Hp感染の検索は血清HpIgG抗体価(Eプレート読研、EIA法)を用いて行い、10U/ml未満を陰性、10U/ml以上を陽性とした。判定保留は今回の検討から除外した。PG値は化学発光免疫法にて測定し、PGI \geq 70ng/mlかつI/II比 \geq 3.0を陰性(-)、PGI \leq 70ng/mlかつI/II比 \leq 3.0を陽性基準値(1+)、PGI \leq 50ng/mlかつI/II

比 \leq 3.0を中等度陽性(2+)、PGI \leq 30ng/mlかつI/II比 \leq 2.0を強陽性(3+)と判定した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

全対象者におけるPG法陽性率は 27.9%、陰性率は 72.1%であった。がんは 78 例 2.4%に発見され、うち 35 例(全がんの 44.9%)がPG法陰性がんであった。HpおよびPGの判定結果からみた胃がん発見率はHp(-)PG(-)群 0.39%、Hp(+)PG(-)群 2.28%、Hp(+)PG(+)群 4.75%、Hp(-)PG(+)群 2.94%であり、PG法の感度は 55.2%、特異度は 72.8%である(表1)。

表1 HP・PG判定結果からみた胃がん発見率 (n=3,291)

	HP (-)	HP (+)	HP (+)	HP (-)
PG	(-)	(-)	(+)	(+)
例数	1,016 (30.9%)	1,357 (41.2%)	884 (26.9%)	34 (1.0%)
がん例数 発見率	4 0.39%	31 2.28%	42 4.75%	1 2.94%

PG法の感度: 55.2% 特異度: 72.8%

H_p(-)PG(-)群を1としてオッズ比により胃がん危険率を比較すると、両者(-)群に対しH_p(+)PG(-)群 5.9 およびH_p(+)PG(+)群 12.6 で有意差が認められた。H_p(-)PG(+)群との間ではオッズ比は 7.7 であるが、後者の症例数が少なく有意差は認められなかった(表 2)。

表2 オッズ比よりみた胃がん危険率の比較

HP	(-)	(+)	(+)	(-)
PG	(-)	(-)	(+)	(+)
オッズ比 (95%信頼区間)	1	5.9* (2.1-16.8)	12.6* (4.5-35.3)	7.7** (0.8-70.5)

*:P<0.001, **:NS

各群におけるがん発見時年齢の比較を表 3 に示す。非がん対象症例の年齢はH_p(-)PG(-)群が 55.9±13.5 歳と最も若く、H_p(+)PG(-)群、H_p(+)PG(+)群、H_p(-)PG(+)群の順で高齢化している。発見時年齢ではH_p(-)PG(-)群が最も高く、次いでH_p(+)PG(+)群、H_p(-)PG(+)群、H_p(+)PG(-)群の順であった。H_p(-)PG(-)群およびH_p(+)PG(+)群でがん発見時年齢が非がん対象例に比し、有意に高齢であった。

表3 がん発見時年齢の比較

HP	(-)	(+)	(+)	(-)
PG	(-)	(-)	(+)	(+)
対象例数	1,012	1,326	842	33
年齢(歳)	55.9±13.5	60.0±10.8	63.5±8.9	66.2±8.2
がん例数 発見時年齢(歳)	4 70.5±4.0	31 61.6±10.2	42 68.7±8.0	1 64

*:P<0.05, **:NS, ***P<0.001, ****P<0.01 (t検定)

各群における未分化型の頻度はH_p(-)PG(-)群が最も高頻度であり、H_p(+)PG(-)群、H_p(+)PG(+)群、H_p(-)PG(+)群の順で減少する傾向にはあるものの有意ではなかった(表 4)。

表4 各群における未分化型がんの頻度

HP	(-)	(+)	(+)			(-)
PG	(-)	(-)	(1+)	(2+)	(3+)	(+)
例数	2/4	14/31	3/10	5/10	6/22	0/1
頻度 (%)	50.0	45.2*	30.0	50.0	27.2	0.0
			33.3*			

*:NS vs HP(-)PG(-)group

各群におけるPG値に関しては、H_p(-)PG(-)群と比較し、H_p(+)PG(-)群ではPG II 優位でPG I、PG II共に増加し、PG I/II比は低下した。H_p(+)PG(+)群ではPG IIは不変であるが、PG Iが低下し、PG I/II比はさらに低下した。H_p(-)PG(+)群ではPG I、PG II共に著減し、PG I/II比は最低値を示した(表 5)。

表5 各群におけるPG値の比較

HP	(-)	(+)	(+)	(-)
PG	(-)	(-)	(+)	(+)
PG I	51.3±29.3	70.1±37.4	37.0±19.1	11.8±9.7
PG II	6.1±4.3	19.3±13.8	19.2±8.4	8.2±4.4
I/II	6.5±2.5	4.5±1.7	1.9±0.7	1.7±0.9

*:P<0.001

HpIgG 抗体陰性、PG 法陰性胃がんの 4 症例を表 6 に示す。いずれも 65 歳以上の男性であり、2 例が未分化型がんであった。

表6 HP(-)・PG(-)胃がんの4例

例	性別	年齢(歳)	HpIgG(U/ml)	PG I (ng/ml)	PG II	PG I/II比	腫瘍	腸管	病理分類
1)	男性	73	4.0	21.0	4.1	5.1	U	tub1	IIc
2)	男性	74	5.9	40.9	5.6	7.3	M	sig	IIc
3)	男性	65	<3.0	82.5	11.7	7.0	M	por	4型
4)	男性	70	<3.0	51.3	11.8	4.3	U	tub2	IIc

D. 考察

PG 法は胃粘膜の炎症や萎縮の客観的指標であり、胃がん高危険群のスクリーニング法として高く評価されているものの、少なからず存在するPG 法陰性がんへの対応が今後の課題のひとつとして指摘されている。今回は、発がんとの強い関連性が指摘されているHP 感染の有無を合わせて検索し、自験例におけるPG 法陰性がんの臨床的特徴について検討を行った。全発見胃がん 78 例中、PG 法陰性胃がんは 35 例 44.9% と高率であった。これは初診動機よりみた胃がん症例のPG 法陽性率に外来群と人間ドック群では大きな差があり、前者で低率であることが指摘されており、自験例においても約 1/3 が外来患者であることが影響していることが推測された。HpIgG 抗体価よりみたPG 法陰性群における胃がん発見率はH_p抗体陽性群で有意に高く、その臨床像は両者間で相違が認められた。すなわち、年齢に関しては、H_p抗体陰性がんは全例が 65 歳以上の高齢者であり、同群の非がん対象例に比し約 15 歳、有意に高齢であった。

一方、H p 抗体陽性がんの平均は 61.6 歳と比較的若年であり、非がん対象例との間で差は認められなかった。H p 関連胃炎において、その P G 値は胃粘膜の炎症や萎縮を反映しており、H p 抗体、P G 法両者陰性群は健常粘膜を、H p 抗体陽性、P G 法陰性群は活動性炎症を、H p 抗体、P G 法両者陽性群は萎縮の進展を表現していると考えられる。発見胃がんの組織型に関して前二者では未分化型がんが多く、後者では分化型がんの多い傾向にあるが有意ではなかった。P G 法陰性がんに関する今回の検討より、H p 抗体陰性例は低危険群であるが、高齢男性に関しては中等度危険群と考えられた。H p 抗体陽性例では、比較的若年で未分化型がんが多い傾向にあり、低～中等度危険群と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

胃がん検診における胃がん高危険群の選定について
—炎症性サイトカイン遺伝子多型検査併用の可能性—
研究協力者 由良 明彦 東京通信病院健康管理センター 室長

研究要旨 胃がん検診におけるより高い高危険群の選定についてIL-1BとCYP2C19の各遺伝子多型検査併用の可能性を多変量解析より検討した。職域における胃検診受診者228名【男女比191:37、平均年齢45.8±0.6歳 (mean ± SE)】を対象とした。胃がんの低危険群と高危険群で有意差が認められた因子は、血清抗HplgG抗体とIL-1B-511の多型頻度であり、CYP2C19の多型頻度では有意差は認められなかった。次に、これらの因子における多変量解析では、各オッズ比は血清抗HplgG抗体70.9、IL-1B-511多型 (genotype C/TまたはT/Tに対しC/C) 2.50であった。以上のことから、IL-1B-511の多型検査が、PG法と同様にHp感染によって胃粘膜萎縮が進行しやすい症例を事前に予測でき、この検査をPG法に併用することにより胃がんのさらなる高危険群選定に有用な検査となる可能性が示唆された。しかしながら、IL-1BとCYP2C19の各遺伝子多型検査の併用についてはさらなる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

胃がんの発生源とされる萎縮性胃炎および腸上皮化生の多くは *Helicobacter pylori* (Hp) 感染によって発生・進展することが知られている。世界保健(WHO)の国際癌研究機関(IARC)は、これらの研究結果に基づいて1994年にHpをgroup 1の発癌因子(明らかに発癌性があり、胃がんの原因である)とした。しかしながら、Hp感染の中で実際に胃がんとなる者は非常に少ないのが現状である。つまり、胃がんはあくまでも単一要因で発症するのではなく、環境因子や遺伝因子などの多くの因子が関与して発症していると考えられる。したがって、Hp抗体を胃がんの血清マーカーとして利用することの有用性は一般に低いとされている。血清 pepsinogen 測定(PG)法は胃がんのスクリーニング(カットオフ値: PG I 70ng/ml以下およびPG I/II比 3.0以下)として本邦ではよく用いられている血清マーカーであるが、感度は約80%、特異度は約70%と報告されている。一方、cagA陽性Hp株の感染率が、消化性潰瘍および胃がん例において高いことが指摘されている。しかしながら、本邦における消化性潰瘍あるいは萎縮性胃炎とされる患者の約90%がcagA陽性との報告もある。これまでに胃がん発症のリスクに関わる宿主の遺伝的な要因は、粘膜防御・炎症反応、薬物代謝酵素、酸化障害、DNA修復に関わる遺伝子や癌関連遺伝子など数多く報告されている。2000年にEl-Omarら³⁾がinterleukin-1beta (IL-1B)の産生量を規定する遺伝子多型が胃がん発症に関与すると報告してから、種々の炎症に関与するサイトカインの遺伝子多型と胃がん発症と

の関わりについて報告されている。一方、効果的な胃がん検診を施行するために、発癌のリスクと考えられる因子を解析し、胃がんの高危険群を選定することは肝要である。当施設では、炎症性サイトカイン遺伝子多型の一つであるIL-1Bを用いた胃がん検診の成績を報告した。本研究では、血清マーカーとして抗HplgG抗体およびPG、また炎症性サイトカイン遺伝子多型としてIL-1Bと薬物代謝酵素の一つであるcytochrome P450 (CYP)2C19について注目し、胃がん検診におけるさらなる胃がん高危険群の選定について検討した。

B. 研究方法

職域における胃検診受診者228名 [男女比191:37、平均年齢45.8±0.6歳 (mean ± SE)]を対象とした。そのなかで胃がんの高危険群を血清PG陽性者50名とし、低危険群をPG陰性者178名とした。調査項目は、血清抗HpIgG抗体と炎症性サイトカインであるIL-1B-511ならびにCYP2C19の各遺伝子多型をPCR-RFLP法によって特異的に増幅し検出した。上記の臨床情報のうち、PG陽性群とPG陰性群に対して血清抗Hp抗体および遺伝子多型2因子について、 χ^2 検定による単変量解析を行った。次に、両群間で差の認められた因子のうち信頼性の高いと推測されるものを用いてロジスティック回帰分析で多変量解析を行い、各因子のオッズ比を求めた。両群間で差の認められた因子のうち信頼性の高いと推測されるものを用い、ロジスティック回帰分析で多変量解析を行い、各因子の

オッズ比を求めた。

C. 研究結果

χ^2 検定による単変量解析において胃がんの低危険群と高危険群で有意差が認められた因子は、血清抗 HpIgG 抗体と *IL-1B-511* の多型頻度であり、CYP2C19 の多型頻度では有意差は認められなかった (Table 1, 2)。次に、単変量解析において有意差が認められた血清抗 HpIgG 抗体と *IL-1B-511* の多型頻度の因子において多変量解析を行ったところ、各オッズ比は血清抗 HpIgG 抗体 70.9、*IL-1B-511* 多型 (genotype C/T または T/T に対し C/C) 2.50 であった (Table 3)。

	pepsinogen (+) (n=56)		pepsinogen (-) (n=178)	
	<i>H. pylori</i> (+) (n=49)	<i>H. pylori</i> (-) (n=7)	<i>H. pylori</i> (+) (n=75)	<i>H. pylori</i> (-) (n=103)
<i>IL-1B-511</i> C/C / C/T / T/T	10 / 22 / 17	1 / 0 / 0	32 / 26 / 17	35 / 52 / 16
CYP2C19 homo EM / hetero EM / PM	20 / 19 / 10	0 / 1 / 0	30 / 34 / 11	35 / 52 / 16
pepsinogen I (ng/ml)	40.5 ± 2.6	35.5	67.8 ± 2.9	46.1 ± 1.3
pepsinogen II (ng/ml)	20.8 ± 1.1	18.4	21.2 ± 1.4	8.2 ± 0.3
pepsinogen U/I ratio	2.0 ± 0.1	1.9	3.9 ± 0.3	5.8 ± 0.1

mean ± SE

Table 2 pepsinogen法と炎症性サイトカイン遺伝子多型

多型	pepsinogen (+)		pepsinogen (-)		P value
	n	(%)	n	(%)	
<i>IL-1B-511</i> genotype					
C/C	11	6.2	67	37.6	0.030
C/T	22	12.4	78	43.8	
T/T	17	9.6	33	18.5	
<hr/>					
C/C	11	6.2	67	37.6	0.034
C/T, T/T	39	21.9	111	56.7	
Total	50		178		
<hr/>					
<i>CYP2C19</i> phenotype					
homozygous EM	20	11.2	71	39.9	>0.2
heterozygous EM	20	11.2	78	43.8	
PM	10	5.6	29	16.3	
<hr/>					
homo EM, hetero EM	40	22.5	149	83.7	>0.2
PM	10	5.6	29	16.3	
Total	50		178		

Table 3 多変量解析による胃がん高危険群関連因子の解析

検査項目	β	OR	P value
血清抗 <i>H. pylori</i> IgG抗体	4.188	65.886 ^{a)}	<0.001
<i>IL-1B-511</i>	0.514	1.672 ^{b)}	
血清抗 <i>H. pylori</i> IgG抗体	4.159	63.995 ^{a)}	<0.001
<i>IL-1B-511</i> (1)	0.555	1.742 ^{c)}	
血清抗 <i>H. pylori</i> IgG抗体	4.262	70.929 ^{a)}	<0.001
<i>IL-1B-511</i> (2)	0.920	2.509 ^{d)}	

OR: Odds Ratio = exp (β)

^{a)} 陰性(3 U/ml未満)に対して陽性(3 U/ml以上)

^{b)} C/C, C/T, T/T; *IL-1B-511*

^{c)} C/CまたはC/Tに対してT/T; *IL-1B-511* (1)

^{d)} C/TまたはT/Tに対してC/C; *IL-1B-511* (2)

D. 考察

胃がんの発症には *cagA* などの *Hp* 菌側の要因のほかに、塩分摂取や喫煙などの環境、あるいは宿主自体の遺伝的な要因など種々の要素が関与していることは周知のことである。Hp 感染による胃粘膜内では免疫応答が惹起され、リンパ球などが活性化されることにより種々の病態が形成される。活性化した炎症細胞は炎症性または抗炎症性のサイトカインを放出し、胃酸分泌、細胞増殖、粘液分泌に直接あるいは間接的に関わっている。それらのサイトカインにも様々な遺伝子多型があるため、それらが胃疾患、特に *Hp* 感染時の胃がん発症にどのような影響を与えているか検討されているのが現状である。

EI-Omar らが *IL-1B* の遺伝子多型と胃がんとの関連を報告してから多くの検討がされているが、Machado らは EI-Omar らと同様に、欧米人を中心に *IL-1B-511T/C* 型に胃がんや胃粘膜萎縮のリスクが高くなることを報告している。また、Starzynska らの東アジアでの検討では、*IL-1B-511C/T* 型と胃がんの発症に関連があるとしている。一方、Hwang らは邦人で Hp 陽性の胃粘膜中の *IL-1B* 量は、前庭部と体部において *IL-1B-511T/T* 型が多いと報告している。同様に Furuta らは、*IL-1B-511T/T* 型が 60 歳以上において胃がんの高危険群である胃粘膜萎縮の進展に関与していると報告している。当施設では、1992 年度の職域胃がん検診より従来のレントゲン撮影検査に加え P/G 法を導入して施行しており、その精査対象の約 90% が内視鏡検査を受検している。その結果、高危険群の管理対象者についてさらなる絞り込みを検討することは、より効率的な胃がん検診を考える上で重要であり、さらに選定された高危険群はより厳重な管理に移行する必要があると考えている。その試みとして、*IL-1B* 遺伝子多型を測定し、*IL-1B-511T/T* 型に胃がんの前癌状態とされる萎縮性胃炎が顕著に多く認められることを報告した。しかしながら、本邦を含めた東アジアでの *IL-1B* 遺伝子多型と胃がんとの関連について必ずしも一定の見解が得られていないのが現状である。最近では、EI-Omar らはいくつかの炎症性サイトカイン遺伝子多型の組み合わせにより、胃がんの高危険群を選定することは有用と報告している。

本研究は、前述を踏まえ炎症性サイトカイン遺伝子多型の中の *IL-1B* ならびに