

基本台帳情報の利用が可能であった4年間にわたって胃がん死亡の発生状況を追跡するコホート研究を行った。

## 対象と方法

研究対象は葛飾区に在住し、平成12年1月1日から12月31日の間に40歳、45歳、50歳、55歳になる区民である。平成12年度、対象者全員に基本健診とPG法胃がん検診の同時実施に関する勧奨通知を送付し、通知によりPG法胃がん検診を受けた者を受診群とし、受けなかった者を非受診群とした。受診群は受診者リストから把握された4,490人である。非受診群は通知発送時の氏名リストを得ることができなかったため、住民基本台帳から検診日と同日に在住していた17,488人を把握した。両群の合計21,978人が研究対象である。

### 1) 非受診群の人数把握法

住民基本台帳の利用は、所管課に研究目的で申請し許可を得た。解析に必要な基礎データは、当課職員が集計ソフトを作成して住民基本台帳から電算的に抽出し提供された。抽出項目は氏名を除いた地区コード、性別、生年月日で、検診が行われた6地区においてこれらの抽出情報を基に、節目年齢ごとに初回検診日時点における在住者の人数を求めた。ここで得られる人数はその地区・年齢の在住者の全数であり、非受診群の人数は、その数から既知の受診群の人数を差し引きすることにより得られた。この値を基に、6地区を合計して区全体の年齢別の人数および全年齢を合計した総数を把握した。

### 2) 異動(死亡・転出)の追跡

受診群：受診者データベースを利用し、受診から4年後に全員の住民票を請求し、異動の有無と異動理由および異動日を把握した。死亡者は死亡小票を閲覧照合し、死因を把握した。

非受診群：作成した統計ソフトを利用し、氏名を除いた地区コード、性別、生年月日、異動日、異動理由の5項目をリストで抽出した。得られたデータから受診者群の異動分を除外し非受診群の異動状況を把握した。死因については異動者リストの地区コード、性別、死亡年月日を死亡小票と照合し把握した。

### 3) 追跡期間

平成12年度(平成12年5月)から平成16年度(平成17年1月)の間の4年間。

表1 2段階PG法による発見胃がん(人)

性別	PG	年齢				合計
		40歳	45歳	50歳	55歳	
男	陽性			1(1)	3(3)	4(4)
	陰性				1*	1*
女	陽性	1(1)	1			2(1)
	陰性				1(1)	1(1)
合計		1(1)	1	1(1)	5*(4)	8*(6)

( ) 早期がん再掲

\* 1人進行度不明

### 4) 解析方法

受診群および非受診群について、性・年齢階級で補正したCoxの比例ハザードモデルにより回帰分析を行った。解析にはSPSS統計ソフトを用いた。

## 研究結果

平成12年度に実施した2段階PG法による胃がん検診のがん発見はすでに報告しているが<sup>2)</sup>、その後判明したPG陰性がん1人を加え計8人であった(発見率0.18%)。発見胃がんの内訳は(表1)、PG陽性がん6人とPG陰性がん2人で、進行度では早期がん6人、進行がん1人、不明1人であった。4年間の追跡率(対象者から転出者を除いた割合)は受診群93.5%、非受診群90.0%であった。追跡状況は(表2、表3)、受診群で転出者は290人、全死亡13人でうち胃がん死亡は追跡4年目の1人であった。観察期間は17,312.1人年である。また、非受診群では転出者は1,749人で、全死亡233人、うち胃がん死亡は21人であった。21人の年次別死亡は1年目10人、2年目4人、3年目2人、4年目5人であった。観察期間は65,500.9人年である。両群の総観察期間は82,813.0人年である。

PG検診受診の非受診に対するハザード比は、死亡小票の追加情報に基づき非受診群の21人について胃がん診断から死亡までの期間に応じて3種類のパターンに分け算出した(表4)。各パターンのハザード比は、

1 がん検診実施時に胃がんの有病者であったことが確実な症例5人を除外した16人の場合、ハザード比(95%信頼区間)は0.296(0.039-2.253)、総観察期間は82,808.2人年。

2 上記1に加えて受ける可能性のあったPG胃がん検診提供時から6か月以内の胃がん死亡者4人を除外した12人の場合0.417(0.054-3.246)、82,806.6人年。

3 上記1に加えて受ける可能性のあったPG胃がん検診提供時から12か月以内の胃がん死亡者6人を除外した10人の場合0.587(0.074-4.628)、総観察期間は82,804.4

表2 PG受診群の4年間の追跡状況

年齢 性別 (歳)	開始時 人数	1年後				2年後				3年後				4年後				合計				
		死亡				死亡				死亡				死亡				死亡				
		生存	がん	他の原因	転出	生存	がん	他の原因	転出	生存	がん	他の原因	転出	生存	がん	他の原因	転出	生存	がん	他の原因	転出	
40	男	521	507	0	1	13	489	0	0	18	477	0	1	11	470	0	0	7	470	0	2	49
	女	891	864	0	0	27	846	0	1	17	826	0	1	19	807	0	1	18	807	0	3	81
45	男	339	331	0	0	8	326	0	0	5	321	0	0	5	316	0	1	4	316	0	1	22
	女	536	529	0	0	7	521	0	0	8	510	0	0	11	503	0	0	7	503	0	0	33
50	男	501	490	0	0	11	478	0	1	11	476	0	0	2	467	0	0	9	467	0	1	33
	女	835	829	0	0	6	820	0	0	9	807	0	0	13	803	0	1	3	803	0	1	31
55	男	291	290	0	0	1	285	0	1	4	282	0	0	3	278	1	1	2	278	1	2	10
	女	576	565	0	1	10	551	0	1	13	547	0	0	4	543	0	0	4	543	0	2	31
合計	男	1,652	1,618	0	1	33	1,578	0	2	38	1,556	0	1	21	1,531	1	2	22	1,531	1	6	114
	女	2,838	2,787	0	1	50	2,738	0	2	47	2,690	0	1	47	2,656	0	2	32	2,656	0	6	176
計		4,490	4,405	0	2	83	4,316	0	4	85	4,246	0	2	68	4,187	1	4	54	4,187	1	12	290

表3 PG非受診群の4年間の追跡状況

年齢 性別 (歳)	開始時 人数	1年後				2年後				3年後				4年後				合計				
		死亡				死亡				死亡				死亡				死亡				
		生存	がん	他の原因	転出	生存	がん	他の原因	転出	生存	がん	他の原因	転出	生存	がん	他の原因	転出	生存	がん	他の原因	転出	
40	男	2,480	2,332	0	3	145	2,239	0	1	92	2,157	0	3	79	2,083	1	8	65	2,083	1	15	381
	女	1,696	1,622	1	2	71	1,563	0	2	57	1,504	0	2	57	1,470	0	5	29	1,470	1	11	214
45	男	2,464	2,367	1	8	88	2,295	0	4	68	2,215	1	9	70	2,154	0	5	56	2,154	2	26	282
	女	1,823	1,773	1	2	47	1,730	0	3	40	1,692	0	3	35	1,663	0	4	25	1,663	1	12	147
50	男	2,950	2,848	0	11	91	2,765	0	4	79	2,676	0	17	72	2,604	1	16	55	2,604	1	48	297
	女	2,228	2,184	2	4	38	2,129	1	5	49	2,081	0	11	37	2,048	0	5	28	2,048	3	25	152
55	男	2,175	2,095	2	20	58	2,026	3	15	51	1,960	1	19	46	1,918	3	9	30	1,918	7	63	185
	女	1,672	1,640	3	2	27	1,610	0	4	26	1,588	0	5	17	1,566	0	1	21	1,566	0	12	91
合計	男	10,069	9,642	3	42	382	9,325	3	24	290	9,008	2	48	267	8,759	5	38	206	8,759	13	152	1,145
	女	7,419	7,219	7	10	183	7,032	1	14	172	6,865	0	21	146	6,747	0	15	103	6,747	8	60	604
計		17,488	16,861	10	52	565	16,357	4	38	462	15,873	2	69	413	15,506	5	53	309	15,506	21	212	1,749

表4 解析パターン

No	開始時		追跡開始日から死亡までの期間				死亡小票記載事項	解析パターン		
	年齢(歳)	性別	追跡開始日	死亡日	期間	1		2	3	
1	45	男	2000.10.2	2000.11.17	1.5月	1998.4 胃全摘				
2	55	女	2000.7.14	2000.8.25	1.4月	2000.6 胃全摘				
3	50	女	2000.5.8	2000.10.21	5.5月	2000.5.8 胃空腸吻合				
4	50	女	2000.5.8	2001.3.19	10.5月	1997.8 リンパ腺を伴う進行胃がん				
5	50	男	2000.4.24	2003.7.27	3.3年	1997.9 胃全摘術 (死因 I 欄に影響)				
6	55	女	2001.1.9	2001.1.29	0.7月					
7	55	男	2001.1.9	2001.4.1	2.7月					
8	55	男	2000.10.11	2001.3.19	5.3月					
9	45	女	2000.7.14	2000.12.22	5.4月					
10	55	女	2000.7.14	2001.6.12	11.1月					
11	40	女	2000.5.29	2001.5.3	11.3月					
12	50	女	2000.6.20	2001.7.7	1.1年					
13	55	男	2000.10.11	2002.4.14	1.5年					
14	55	男	2001.1.9	2002.9.16	1.7年	2001.10 試験開腹				
15	55	男	2000.7.7	2002.4.19	1.8年	2001.7 胃体上部3型腫瘍、癌性腹膜炎				
16	45	男	2000.7.3	2003.5.14	2.9年					
17	55	男	2001.1.9	2003.10.22	2.8年	2003.1 高度進行胃癌				
18	40	男	2000.5.29	2003.6.16	3.1年					
19	55	男	2000.10.11	2004.2.26	3.4年	2004.2 胃穿孔				
20	55	男	2000.7.14	2004.2.21	3.6年					
21	55	男	2000.7.18	2004.4.12	3.7年					

人年であった(表5)。

なお、受診群の死亡例はPG陰性で2段階胃X線撮影を行い、精密検査対象となり胃内視鏡検査を実施しているが診断に至らず、追跡3年目に手術を受け4年目にスキルス胃がんで死亡している。

## 考察

東京都葛飾区では、平成12年度に胃がん検診の受診率とがん発見率の向上を目指し、公募方式のX線撮影による胃がん検診を継続しつつ、直営の節目健診に2段階ペプシノゲン法による胃がん検診を導入した。がん検診のがん発見率は受診率のほか精検受診率にも左右される。精検受診率を高めるには、受診者がPG法を理解し、結果に対応した行動をとることが重要である。そのため、PG法を解説したパンフレットを事前送付し、さらに検診時には集団教育の場を設け医師が事後措置について動機付けを行った。その結果、本研究での精検受診率はPG陽性で胃内視鏡検査の実施者は67.7%、PG陰性で胃X線検査の実施者は58.5%で、うち精検必要とされた者の精検受診率は67.2%であった。受診群で1人の胃がん死亡がみられたが、この例はPG陰性で2段階胃X線検査を受け、胃体部大弯の巨大皺襞と伸展不良が指摘されていた。精密検査の対象となり医療機関で胃内視鏡検査を受け、良性の巨大皺襞とされた。この症例のその後の受療状況は不明であるが、死亡小票には追跡開始から3年目に手術を受け、4年目に死亡し、死因はスキルス胃がんと記載されている。これは検診で捕捉されたが医療機関において診断に至らなかった症例の可能性がある。しかし、受診群の胃がん死亡は本例のみであり、検診により胃がんはよく補足されていると思われた。

なお、平成12年度のPG検診の受診者が、その後毎年実施している公募のX線撮影による胃がん検診を受け、胃がんが発見されて受診群の胃がん死亡を減少させた可能性であるが、公募胃がん検診中に研究の対象年齢の者に4年間胃がん発見はなく、その影響を認めなかった。さらに、PG陽性者には2年後に管理検診の通知を発送し胃内視鏡の検査を勧奨している。管理検診の受診率は22.3%と低率ではあったが、この中に胃がん発見はなかった。

このような背景の下に、PG検診受診群と非受診群を検診時点から4年間追跡し、死亡小票の情報から可能な限り発病時期を把握し、それを3パターンに分け、受診ありの受診なしに対するハザード比を求めた。そのうちもっとも厳しい条件として、追跡開始以前から明らかに胃がんであった者および追跡開始時に有症状の胃がん有病者で

表5 ハザード比(95%信頼区間)

パターン	胃がん死亡	ハザード比 (95%信頼区間)	観察期間 (人年)
1	16人	0.296 (0.039-2.253)	82,808.2
2	12人	0.417 (0.054-3.246)	82,806.6
3	10人	0.587 (0.074-4.628)	82,804.4

表6 年齢階級別胃がん死亡率(人口10万対)

2003年人口動態統計(全国)			PG検診非受診集団(葛飾区)		
性別	年齢(歳)	死亡率	性別	年齢(歳)	死亡率
男	40-44	5.6	男	40	11.1
男	45-49	13.0	男	45	21.8
男	50-54	28.6	男	50	9.0
男	55-59	48.5	男	55	111.5
女	40-44	6.8	女	40	15.9
女	45-49	10.7	女	45	14.4
女	50-54	15.1	女	50	35.2
女	55-59	18.5	女	55	46.5

あった可能性が否定できない追跡1年以内の胃がん死亡を除外した10人では、ハザード比(95%信頼区間)は0.587(0.074-4.628)で死亡減少効果を認めた。しかし統計学的に有意ではなかった。東京都葛飾区における胃がんの年齢階級別死亡率は都市部であるが本研究の年齢範囲において全国平均より高い(表6)。したがって、死亡率そのものの低さが有意差をだしにくくしている可能性は少ない。この研究の対象となった年齢は55歳以下の生産年齢層であり、非受診群には胃がん検診を職域あるいは個別医療機関等で実施している者も多いと推察され、その影響を排除できないことも差がでにくい要因と考えられた。胃がんの発生率がより高い60歳や65歳の節目年齢において同様な方法を実施していれば、対象者の増加とあいまって有意な結果が得られたことも期待された。

検診効果の持続期間については、受診者に3年間胃がん死亡が発生していないので、本研究における2段階PG法による胃がん検診の効果は3年間持続したと考えられた。しかし、スキルス胃がん死亡例の位置づけによっては持続期間を再考しうる。スキルス胃がんはその定義により異なるが、胃がん全体のなかで2~12%程度は出現するとされている。本研究の受診群の発生率も11%(9人中1人)とほぼこの範囲にあった。スキルス胃がんの予後については、全国胃がん登録調査によると<sup>3)</sup>、手術例でみても寿命で補正した1年相対生存率は57.1%で、4年相対生存率は18.4%と依然予後不良である。地域住民を対象にした胃がん集団検診ではスキルス胃がんを含め、しばしば予後不良の進行がんが発見されるが、このような例は、早

期発見を目的とする胃がん検診の対象となりにくいことを考慮し対象除外とするならば、本研究の検診の効果は追跡期間の4年間は持続したと考えることができる。

## 結 論

コホート研究により、地域住民を対象とした2段階ペプシノゲン法胃がん検診の受診群と非受診群について胃がん死亡の発生状況を4年間追跡し、検診の死亡減少効果を検討した。得られたデータを用いCox回帰分析によりハザード比を求めた。非受診群で検診前から胃がん発症が明らかな者および追跡期間が1年以内の胃がん死亡者を除外した条件でのハザード比(95%信頼区間)は0.587(0.074 - 4.628)であり、検診は胃がん死亡を減少させていたが統計学的に有意ではなかった。検診の効果は3年間継続した。

## 謝 辞

本研究には住民基本台帳の利用の許可および所要のプログラミング作成に葛飾区役所戸籍住民課の多大なご協力を得ました。また、現葛飾保健所東海林文夫所長にはデータの収集のためご協力を頂いたことを付記し感謝の意を表します。

本研究は厚生労働科学研究費補助金「胃がんスクリーニングハイリスクストラテジーに関する研究」(主任研究員:三木一正)の支援を受けました。論文内容の要旨は第14回日本がん検診・診断学会(宮崎2006年)にて報告を行いました。

## 参考文献

- 1) 三木一正: カットオフ値(基準値)採用とその根拠(三木一正編)ペプシノゲン法, 医学書院, 東京, 1998, 28-29.
- 2) 伊藤史子 他: 東京都葛飾区住民への2段階ペプシノゲン法を用いた胃がん検診2年間の成績, 日本がん検診・診断学会誌, 2003, 10(2): 161-166.
- 3) 全国胃がん登録調査報告 第55号, 三輪胃がん登録研究所, 1999, 49.

## 要旨

日本がん検診・診断学会誌14(2): 156-160, 2007

東京都葛飾区は平成12年度に40、45、50歳および55歳のすべての地域住民21,978人を対象とする2段階ペプシノゲン法胃がん検診を実施した。検診受診者(受診群)は4,490人(男1,652、女2,838)で、胃がん発見数は8人(PG陽性6、PG陰性2)、発見率は0.18%であった。検診を受けなかったすべての者17,488人(男10,069、女7,419)を非受診群とし、両群の胃がん死亡を検診日から4年間にわたって追跡し、検診受診が胃がん死亡の減少にいかなる影響を与えるかコホート研究を行った。受診群および非受診群の追跡率はそれぞれ93.5%と90.0%で、胃がん死亡はそれぞれ1人(スキルス胃がん)と21人であった。総観察期間は82,8313.0人年である。死亡減少効果に関する解析には比例ハザードモデルによるCox回帰分析を行った。死亡小票の追加情報から、非受診群の胃がん死亡について、追跡開始前から胃がん発症が明らかな者および1年以内の胃がん死亡を除外した10人の場合の受診ありのハザード比は0.587(95%信頼区間0.074-4.628)で、胃がん死亡の減少を認めた。しかし統計学的に有意ではなかった。検診の効果は3年間持続した。

キーワード: ペプシノゲン、胃がん、死亡率、コホート研究

日 時 平成18年1月11日

演 題 「ペプシノゲン法による胃がんスクリーニングと内視鏡検査」

講 師 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

## 1) ペプシノゲン法

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

わが国において間接 X 線による胃がん検診は、30年の歴史を持ち、その有効性も疫学的に証明されているが、近年受診者数の減少や固定化といった問題を抱えている。一方血清 PG 値による胃がん検診、PG 法は簡単な検体検査であることから、徐々に広がりつつある。

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

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

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

慢性萎縮性胃炎と胃がんとの関連、そして PG 値と慢性萎縮性胃炎との相関を利用し、PG I 値

および PG I / II 比を指標として、胃がん高危険群である進展した萎縮性胃炎を同定し、胃がん検診に応用したのが PG 法である。

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

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

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

富山県下事業所において 7 検診機関による検診 (カバー率 82.2%) で同意が得られ、3 名の胃切除者を除いた従業員 5,567 名 (男性 3,791 名、女性 1,776 名、平均年齢男女ともに 48 歳) を対象として X 線 (間接または直接) 法とペプシノゲン法を同時に行い (同時併用法)、10 名 (早期胃がん 9 名、進行胃がん 1 名) を発見した。X 線法と PG 法の ①要精検率、②精検受診率、③胃がん発見率、④陽性反応的中度は、それぞれ ① 12%、24%、② 55%、52%、③ 0.05%、0.18%、④ 0.8%、1.4% であった。

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

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

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

〔三木一正：血清ペプシノゲン値による胃がんスクリーニングに関する研究。厚生省がん研究助成金平成10年度報告集 (9-8)、1999：39-41より引用〕

## ペプシノゲン法を用いた胃がん検診方式の開発

- 【わかつていたこと】 X線法による胃がん検診は死亡率減少効果がありますが、受診率が低く、検(健)診の効率が不十分でした。
- 【今回の成果】 基本健康診査にペプシノゲン法を導入することで受診率を上げられました。また、二段階(同日併用)法は、総検診費用を増加させずに胃がん患者発見率を増加させました。
- 【今回の成果の意義】 胃がん検診二段階(同日判定)法の導入で胃がん患者発見数が倍増しました。

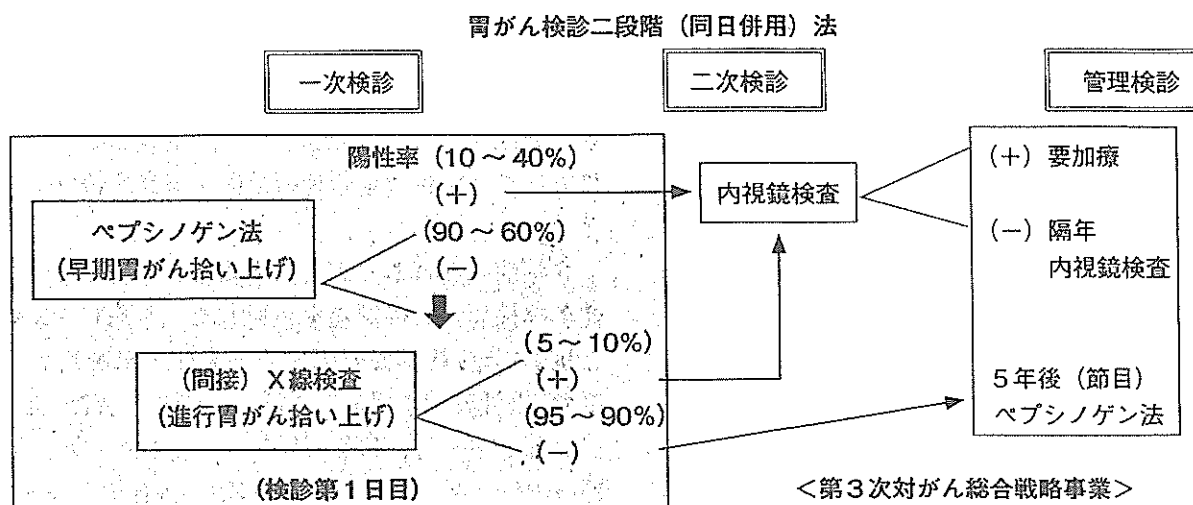


図 1

ニングにおいて、PG法は有用であることが示唆された。

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

陰性胃がんを落とさないために、厚生労働省三木班では、図1に示すように、PG法とX線法を組み合わせることを提唱している。

### 2) 内視鏡検診の一次スクリーニングとしてのペプシノゲン法の位置付け

人間ドックの胃がん検診は内視鏡検査が一般的になってきている。

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

そこで、PG法を用いて胃がんハイリスクグループを集約し、リスクに応じた内視鏡検診を実施するという方法が考えられる。

厚生労働省三木班が、PG法による胃がん検診を実施している5,000人規模の職域集団を1~5年間の追跡を行なったところ、全対象者における

PG陽性(995例)の陰性者(4173例)に対する胃がん発生の相対危険度は6.05(95%CI 1.80-20.30)、男性のPG陽性者(865例)の陰性者(3494例)に対する胃がん発生の相対危険度は8.34(95%CI 2.18-31.87)であった。

### 3) ヘリコバクター検査との併用による、胃がんスクリーニングの可能性

血清PG値に血清ヘリコバクター・ピロリ(HP) Ig-G抗体価検査を併用し、同時に胃内視鏡検査をおこなった人間ドック受診者の、検診実施翌年以降の胃がん発見頻度を比較したところ、PG法陽性者からの胃がん発見率は有意に高く、反対にPG法陰性かつHP抗体陰性の者からは胃がん

表2 検診受診翌年度以降(1~5年)発見された胃がんの頻度

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

Hp判定保留群: 0% \*p<0.01

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

発見がなく胃癌低危険群といえることがわかった(表2)。

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

#### 4) ペプシノゲン法の有効性評価

2001年3月に公表されたわが国におけるがん検診の有効性に関する評価報告書<sup>11)</sup>において、PG法は、胃癌死亡率減少効果に関する研究がなされていないため評価を保留されている。厚生労働省三木班ではPG法の胃癌死亡率減少効果を証明すべく研究を進めている。PG法による胃癌検診を節目検診の際に受診した約5500人を受診日から5年間追跡し、基準人口を日本全体として胃癌死亡のSMRを算出した。胃癌のSMRは0.3を若干超える値であり、SMRの95%信頼区間は1を含まないで1未満に分布しており、全国の胃癌死亡状況と比較して統計学的に有意に胃癌死亡率が低下していた。セルフセレクションバイアスの影響は否定できないが、PG法による胃癌

表3 H-pylori 感染とペプシノゲン法による分類

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

ん検診の胃癌死亡率減少効果を示唆する結果であった。

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

8年間における胃癌発生頻度とHP感染と慢性萎縮性胃炎との関連を検討した。さらにPG値と抗HPIgG抗体価の両血液検査の結果を用いる事で、慢性萎縮性胃炎を進展度に応じてA群[HP(-)&PG(-)]、B群[HP(-)&PG(+)]、C群[HP(+)&PG(+)]、D群[HP(-)&PG(+)]の4群にグループ化した(表3)。すなわち、A群は健常群に、B群はHP感染成立群に、C群は萎縮性胃炎群に、D群は高度に腸上皮化生を合併した化生性胃炎群に相当すると考えられ、AからD群へと胃粘膜萎縮の進展を反映した慢性萎縮性

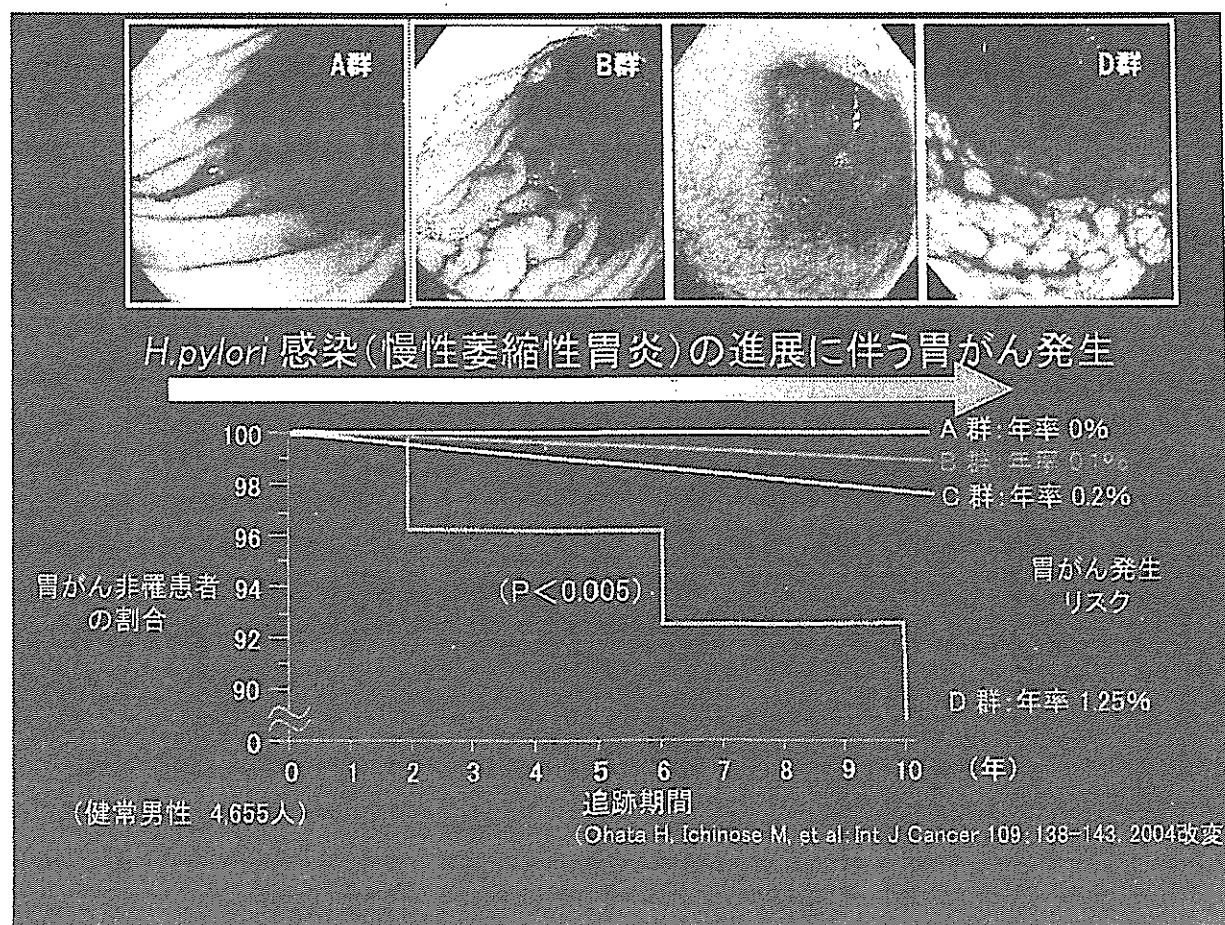


図 2

胃炎のステージ分類である。4,655名の中年健常人男性を8年間追跡した結果、45例の胃がん発生を認めた。これらの症例について抗体価、血清PG値を用いてHP感染の有無、進展した萎縮性胃炎の合併を検討した。その結果、96%がHP感染陽性例と考えられた。一方、2例(4%)は抗体価からは感染陰性例と考えられたが、D群の症例であり、これらはHP感染進行の結果、高度萎縮性胃炎を合併するに至り、HPが胃粘膜より駆逐された為の抗体陰性例と考えられた。また、進展した胃粘膜萎縮を背景に発生した胃がんは56%であり、胃がんの罹患率は胃炎の発生と共に段階的に有意な増加を見た。すなわち、HP感染に伴

う胃がん発生のリスクは年率0.1%、進展した萎縮性胃炎の合併に伴うリスクは年率0.2%、そして高度萎縮の結果、広範な腸上皮化生を伴う化生性胃炎では年率1%となった(図2)。

胃粘膜萎縮のマーカーである血清PGは、胃がんのマーカーとしてスクリーニングに応用され、従来の間接レントゲン検診を補う方法として実施が広がってきた。

陰性胃がんの問題や、要精検率が高すぎるなど、単独の胃がんスクリーニングマーカーとしては、問題点が多く、また有効性評価も確立していない。

しかしながら、間接レントゲンだけではなく、ヘリコバクター検査との組み合わせや、内視鏡検査を前提としたハイリスクの絞込みなど、他の検査との併用を工夫していくことで、胃がん検診システム全体を向上させることが期待される(図3)。

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

#### 参考文献

- 1) 日医雑誌 2004; 131: 638-658
- 2) 日本がん検診・診断学会誌 2003; 10: 1-5
- 3) 日本臨床 2005; 63: 741-743
- 4) 内科:20058; 94: 37-42
- 5) Am J Gastroenterol 2003; 98: 735-739
- 6) Int J Cancer 2004; 109: 134-143
- 7) Cancer Sci 2005; 96: 713-720

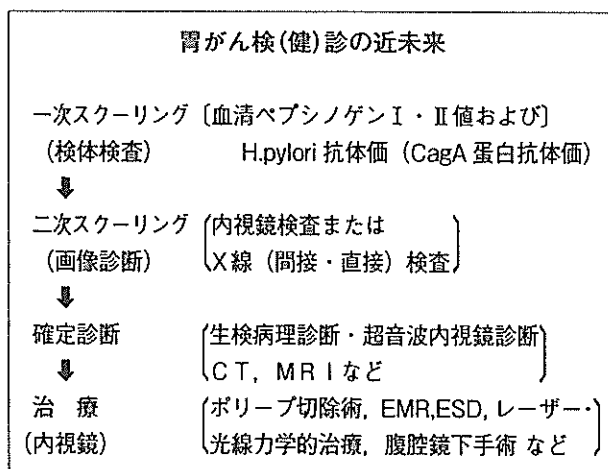
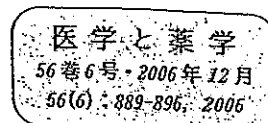


図 3





# 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

三木 一正<sup>1)</sup>・瓜田 純久<sup>2)</sup>  
森山 和重<sup>3)</sup>・北嶋 幸子<sup>3)</sup>

## はじめに

胃液中の蛋白質分解酵素ペプシンの不活性前駆体であるペプシノゲン (以下, PG と略) は, 構造の違いからペプシノゲン I (以下, PG I と略) とペプシノゲン II (以下, PG II と略) に分類される。PG I は主に胃底腺領域から, PG II は胃粘膜全域と十二指腸から分泌される。それらの PG の一部が血液中に存在することから, 両者の血液中の濃度を測定することにより消化性潰瘍, 慢性萎縮性胃炎などの胃の状態を推測することができる。すなわち, 低値群では萎縮性胃炎 (胃癌の先行病変であり胃癌高リスク群), 胃癌など, 高値群では消化性潰瘍, 腎不全, プロトンポンプインヒビター (PPI) 服用などの推測が可能である<sup>1)2)</sup>。また, 萎縮性胃炎, 胃腺

腫 (前癌病変), 胃癌などでは, PG I 値および PG I/PG II 比がともに低値を示すことから, PG I 値および PG I/PG II 比を指標とした胃癌高リスク群のスクリーニング法が有用とされ, 間接 X 線検査を補完する手法として利用されている<sup>1)3)</sup>。PG I および PG II 測定については, 特に集団検診において測定時間の短縮および多数検体処理が希求されており, 機器ならびに測定試薬の開発および改良が進められている。

今回, 全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス Presto II」(富士レビオ (株)) を用いる「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」および「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」試薬について基礎的検討を行ったので報告する。

1) 東邦大学医学部 医学科内科学講座 (大森) 消化器内科 2) 同 総合診療・急病科学講座 3) 富士レビオ株式会社 研究開発部門商品開発部

Evaluation of pepsinogen I and pepsinogen II assay reagents on fully automated chemiluminescent enzyme immunoassay system, Lumipulse Presto II

Kazumasa Miki *Division of Gastroenterology and Hematology, Department of Internal Medicine (Ohmori), School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University*

Yoshihisa Urita *Department of General Medicine and Emergency Care, School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University*

Kazushige Moriyama, Sachiko Kitajima *New Product Development Department, Research and Development Division, Fujirebio Inc.*

**Key words**: ルミパルス Presto; ルミパルス, ペプシノゲン, CLEIA

## I. 材料および方法

### 1. 機器および試薬

測定試薬は「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」および「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」(富士レビオ(株))を用い、同社の全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス Presto II」を使用した。なお、本測定システムは、1時間あたり最大240テストの測定が可能であり、測定反応時間は約20分、また24項目ランダム測定が可能である。測定試薬類はボトル形式で供給され、試薬ボトルは200テスト用10 mLである。また、サンプリングにはディスポーザブルチップを採用、マスターキャリブレーション法による自動2点補正方式であり、機器搭載での検量線の有効期間は最長30日間である。

測定原理はいずれも2ステップサンドイッチ法に基づく化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay, 以下, CLEIAと略)であり、固相に磁性フェライト粒子、標識酵素にウシ小腸由来アルカリフォスファターゼ、発光基質にAMPPD {3-(2'-spiroadamantane-4-methoxy-4-(3''-phosphoryloxy)phenyl-1,2-dioxetane disodium salt)}を用いている。なお、固相抗体および酵素標識抗体はPG IおよびPG IIそれぞれに特異的なモノクローナル抗体である。

製品の測定範囲は、「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」が0.1~200 ng/mL、「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」は0.1~150 ng/mLである。

対照製品としては、富士レビオ(株)のルミパルスシステムのPG IおよびPG II測定試薬(ルミパルス ペプシノゲン I, ルミパルス ペプシノゲン II)を用いた。

### 2. 測定方法

「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」は自動的に20倍希釈された検体40  $\mu$ Lと抗体結合フェライト粒子(固相)50  $\mu$ Lを37°C, 8分間反応させた。一方、「ルミパルスプレスト ペプシ

ノゲン II」では検体20  $\mu$ Lを抗体結合フェライト粒子(固相)50  $\mu$ Lとともに37°C, 8分間反応させた。その後、いずれもB/F分離・洗浄を行い、それぞれに特異的な酵素標識抗体液50  $\mu$ Lを加えて37°C, 8分間反応させた後にB/F分離・洗浄を行い、200  $\mu$ LのAMPPDを加え、37°C, 4分間反応後にアルカリフォスファターゼの触媒作用によるAMPPD分解に伴い放出される463 nm付近に発光極大を持つ光の発光量を計測し測定値を求めた。なお、検量線の較正は試薬ロットごとにあらかじめ登録されているマスターキャリブレーションに対し、PG Iでは0および200 ng/mL, PG IIでは0および150 ng/mLのキャリブレータを用いる2点補正方式である。

## II. 結果

### 1. 検出限界

検出限界は標準PG溶液を本試薬の検体希釈液で段階希釈し、0 ng/mL標準PG溶液および希釈済み標準PG溶液を20回繰返し測定した。検出限界は、0 ng/mL標準PG溶液の平均測定値+3SDと、希釈標準PG溶液の平均測定値-3SDが重ならない最小濃度として求めた。その結果、本試薬の検出限界は、「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」で0.063 ng/mL、「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」では0.003 ng/mLとの値が得られた(図1, 2)。

### 2. 希釈直線性

管理検体3例を本試薬の検体希釈液を用いて希釈し二重測定した。その結果、「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」および「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」とともに原点を通る希釈直線性が認められた(図3, 4)。

### 3. 再現性

測定内再現性の検討は3例の管理検体を10重測定し検討した。また、管理検体3例を用いて6日間にわたり二重測定し、測定間再現性を求めた。その結果、測定内再現性は「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」ではCV1.6~2.8%、「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」

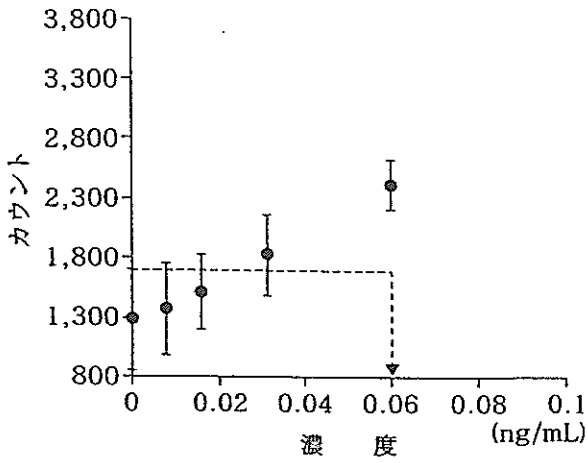


図1 検出感度 (ペプシノゲン I)

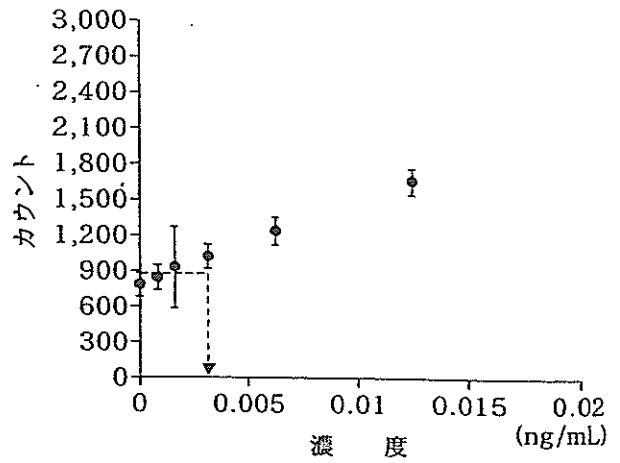


図2 検出感度 (ペプシノゲン II)

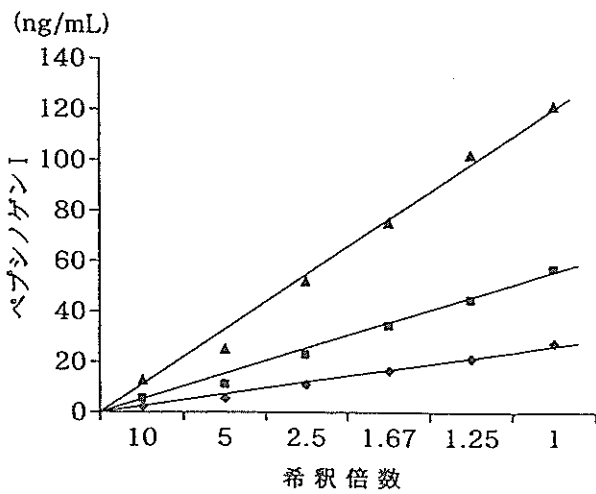


図3 希釈直線性 (ペプシノゲン I)

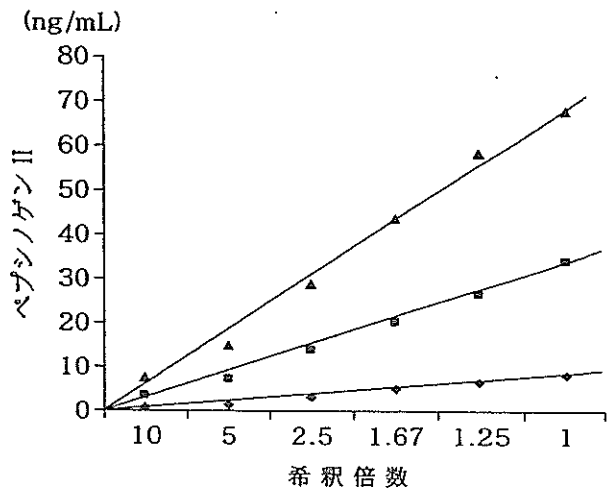


図4 希釈直線性 (ペプシノゲン II)

表1 同時再現性

回数	ペプシノゲン I (ng/mL)			ペプシノゲン II (ng/mL)		
	検体 A	検体 B	検体 C	検体 D	検体 E	検体 F
1	25.7	53.9	122.0	8.3	33.4	72.7
2	25.2	56.9	120.3	8.1	31.7	71.4
3	25.6	53.8	126.1	8.0	33.6	73.3
4	26.2	55.3	117.8	8.2	33.8	73.5
5	26.2	55.7	126.4	8.4	33.7	72.3
6	25.4	55.6	118.9	8.1	34.9	73.2
7	26.6	54.6	121.8	8.1	33.5	74.1
8	26.4	54.8	124.8	8.1	33.9	73.3
9	26.1	54.8	128.0	8.2	32.7	71.5
10	26.5	54.4	121.2	8.1	33.6	73.3
平均	26.0	55.0	122.7	8.2	33.5	72.9
標準偏差	0.5	0.9	3.4	0.1	0.8	0.9
CV (%)	1.9	1.6	2.8	1.2	2.4	1.2

表 2 測定間再現性

日	ペプシノゲン I (ng/mL)			ペプシノゲン II (ng/mL)		
	検体 A	検体 B	検体 C	検体 D	検体 E	検体 F
1	25.6	54.7	123.8	8.2	34.2	73.0
2	27.1	56.1	131.1	8.5	35.2	74.9
3	27.2	57.5	124.3	8.4	34.7	74.0
4	26.7	57.8	128.4	8.3	34.3	73.7
5	26.6	57.1	129.1	8.4	32.7	74.8
6	24.7	55.3	123.8	7.9	33.3	71.3
平均	26.3	56.4	126.8	8.3	34.1	73.6
標準偏差	1.0	1.3	3.2	0.2	0.9	1.3
CV (%)	3.8	2.3	2.5	2.4	2.6	1.8

表 3 干渉物質の影響

干渉物質 (濃度)		ペプシノゲン I (ng/mL)			ペプシノゲン II (ng/mL)		
		検体 A	検体 B	検体 C	検体 D	検体 E	検体 F
ビリルビン F (mg/dL)	0	22.8	49.6	107.5	7.3	29.6	61.8
	3.9	22.5	47.5	107.4	7.3	29.1	61.5
	7.9	22.8	49.1	106.7	7.2	29.3	62.1
	11.8	22.9	48.5	108.8	7.2	28.2	61.8
	15.8	22.9	47.6	106.0	7.3	28.9	61.7
	19.7	23.7	49.9	107.7	7.1	29.1	62.8
ビリルビン C (mg/dL)	0	22.9	49.6	115.9	7.5	31.1	64.7
	4.4	23.0	51.5	115.6	7.5	30.0	65.6
	8.7	24.0	53.2	114.2	7.2	29.6	65.4
	13.1	24.2	52.8	115.4	7.4	29.7	64.9
	17.4	23.5	51.1	113.7	7.3	30.4	62.6
	21.8	23.8	52.2	113.4	7.4	29.6	65.7
溶血ヘモグロビン (mg/dL)	0	22.9	51.3	115.0	7.5	28.7	64.7
	7	24.1	50.1	116.6	7.4	28.6	64.4
	195	23.9	50.4	114.4	7.4	28.8	62.5
	202	24.1	51.1	114.1	7.3	28.1	65.5
	390	24.0	49.0	111.3	7.1	28.2	62.6
	487	23.7	52.0	114.3	7.4	27.8	61.9
乳 び (ホルマジン濁度)	0	24.6	51.0	111.5	7.3	29.6	64.9
	378	23.2	50.2	113.7	7.3	29.2	64.6
	756	23.3	50.1	109.1	7.1	29.4	65.9
	1,134	23.7	52.1	110.1	6.9	28.9	63.1
	1,512	23.3	51.4	113.0	7.1	28.9	61.8
	1,890	23.9	50.8	107.6	7.4	29.8	62.0

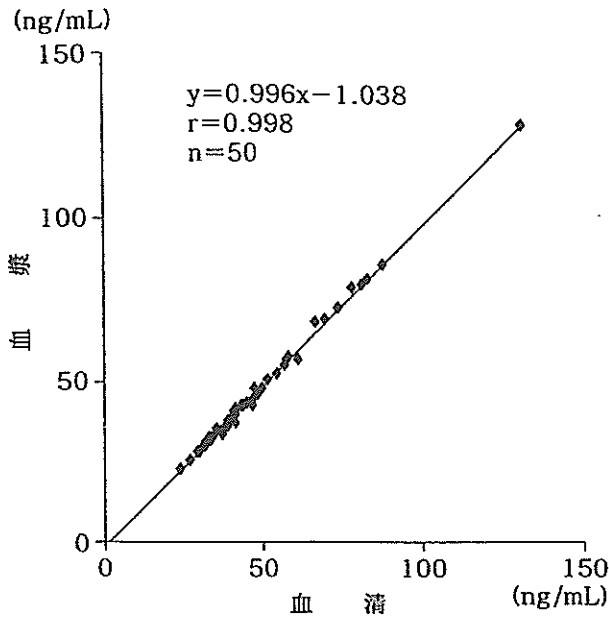


図5 血清・血漿相関性 (ペプシノゲン I)

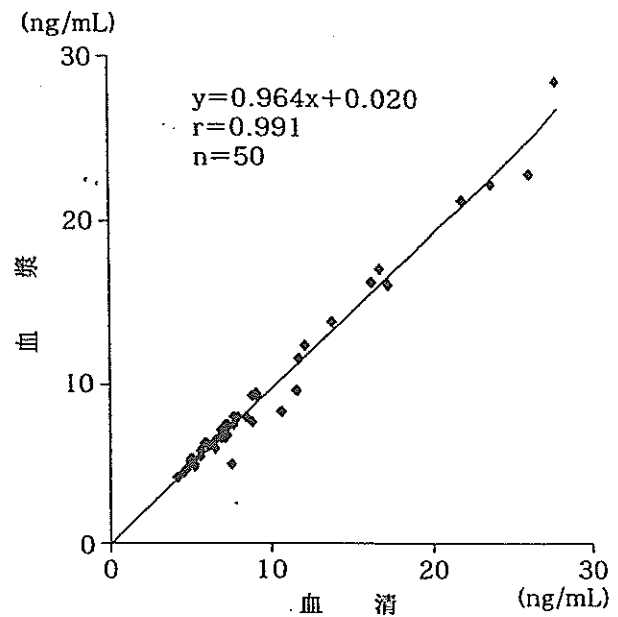


図6 血清・血漿相関性 (ペプシノゲン II)

では CV 1.2~2.4%, 測定間再現性は「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」では CV 2.3~3.8%, 「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」では CV 1.8~2.6%の結果が得られた (表 1, 2)。

#### 4. 干渉物質の影響

血中共存物質の影響について、干渉チェック・A プラス (シスメックス 株) を用いて、ビリルビン F, ビリルビン C, 溶血ヘモグロビン, 乳びサンプルを 3 例のプール検体に添加する方法で行い、これら干渉物質の検体への添加による測定値の変動を測定した。その結果, 「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」および「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」ともに, ビリルビン F 19.7 mg/dL, ビリルビン C 21.8 mg/dL, 溶血ヘモグロビン 487 mg/dL, 乳び 1,890 ホルマジン濁度まで測定値に対する影響は認められなかった (表 3)。

#### 5. 血清・血漿の比較

同時に採血した血清検体およびヘパリン血漿検体各 50 例について測定したところ, 「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」では回帰式  $y=0.996x-1.038$ , 相関係数  $r=0.998$ , 「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」では  $y=0.964x+0.020$ ,  $r=0.991$  との結果であった

(図 5, 6)。この結果から, 本項目の測定には血清検体に加え, ヘパリン血漿も使用可能であることが確認された。

#### 6. 添加回収試験

最高濃度の標準物質を各種濃度に希釈した後, 3 例の管理検体に添加し, PG I および PG II 濃度を測定し, 理論値を基に添加回収率を算出した。その結果, 「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」では 95.2~107.1%, 「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」では 92.6~105.9% との良好な結果が得られた (表 4, 5)。

#### 7. 相関性試験

健常者検体 200 例を用い, 対照製品としてルミパルス f システムの PG I 試薬「ルミパルス ペプシノゲン I」および PG II 試薬「ルミパルス ペプシノゲン II」(富士レビオ 株)を用いて相関性試験を行った。その結果, ルミパルス f システムの PG I 試薬に対しては  $y=1.007x+2.536$ ,  $r=0.993$ , PG II 試薬とは  $y=0.948x+0.785$ ,  $r=0.998$ , PG I / PG II 比は  $y=0.984x+0.160$ ,  $r=0.981$  であった (図 7~9)。

### III. 考 察

PG 測定法は胃粘膜萎縮関連疾患の検査に利用されており, PG I 値は年齢による影響は少

表4 添加回収試験 (ペプシノゲン I)

添加濃度 (ng/mL)	サンプル A			サンプル B			サンプル C		
	測定値 (ng/mL)	理論値 (ng/mL)	対理論値 (%)	測定値 (ng/mL)	理論値 (ng/mL)	対理論値 (%)	測定値 (ng/mL)	理論値 (ng/mL)	対理論値 (%)
0	23.5	23.9	98.3	50.4	51.0	98.8	113.0	106.2	106.4
50	28.9	28.9	100.0	56.0	56.0	100.0	119.1	111.2	107.1
100	34.1	33.9	100.6	60.6	61.0	99.3	124.1	116.2	106.8
133	35.5	37.3	95.2	62.1	64.4	96.4	127.8	119.5	106.9
200	42.7	43.9	97.3	69.4	71.0	97.7	132.0	126.2	104.6

表5 添加回収試験 (ペプシノゲン II)

添加濃度 (ng/mL)	サンプル D			サンプル E			サンプル F		
	測定値 (ng/mL)	理論値 (ng/mL)	対理論値 (%)	測定値 (ng/mL)	理論値 (ng/mL)	対理論値 (%)	測定値 (ng/mL)	理論値 (ng/mL)	対理論値 (%)
0	7.1	7.3	97.3	30.3	30.7	98.7	64.1	59.9	107.0
37.5	10.6	11.0	96.4	33.1	34.4	96.2	65.3	63.6	102.7
75	14.0	14.8	94.6	36.6	38.2	95.8	70.9	67.4	105.2
100	16.3	17.3	94.2	38.7	40.7	95.1	74.0	69.9	105.9
150	20.7	22.3	92.8	42.3	45.7	92.6	77.8	74.9	103.9

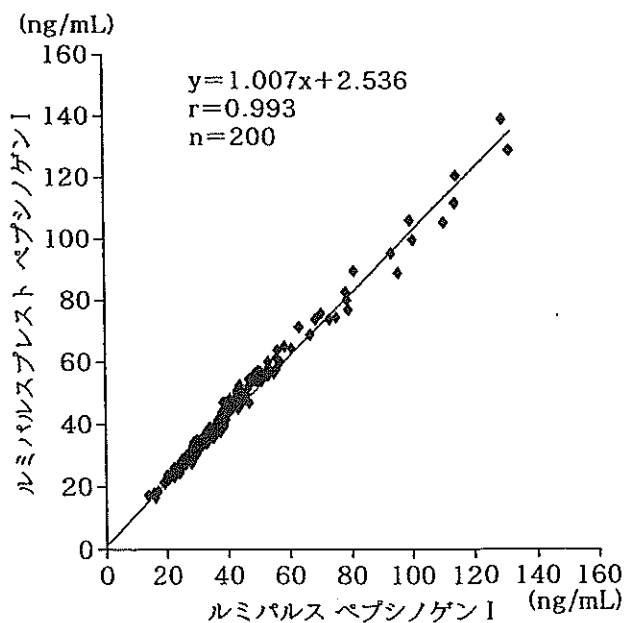


図7 ルミパルス ペプシノゲン I との相関性

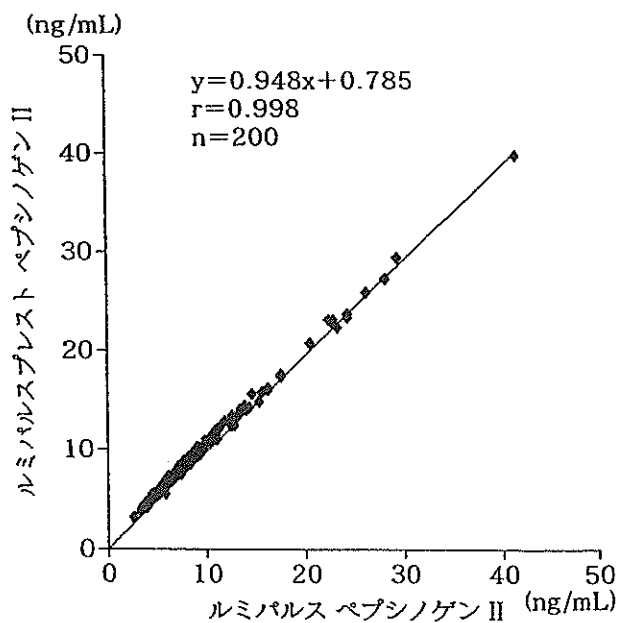


図8 ルミパルス ペプシノゲン II との相関性

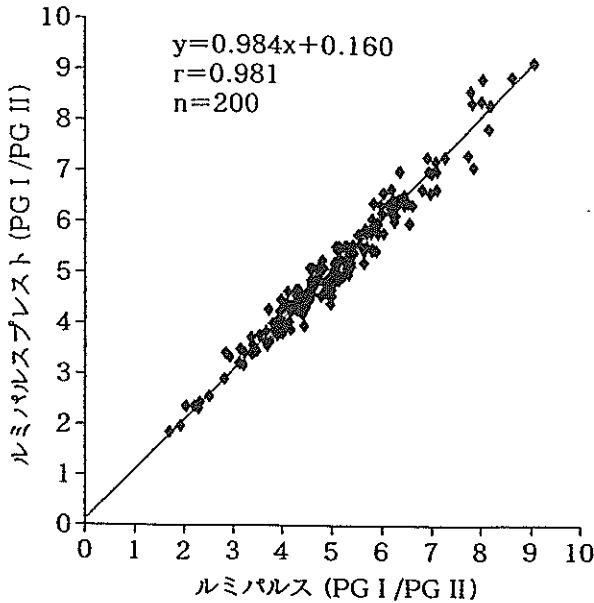


図9 ルミパルス試薬とのPG I/PG II比の相関性

なく性差が認められないこと、基準値は15~100 ng/mLであること、一方、PG II値では性差はないものの加齢とともに漸増傾向を示すこと、基準値は3~40 ng/mLであることが示されている<sup>2)</sup>。また、PG I値およびPG I/PG II比の測定は、胃粘膜の萎縮性変化を指標とする胃癌高リスク群のスクリーニング法として利用されており、胃癌健診での有用性に関する多数の報告がある<sup>11-9)</sup>。また、国内のみならず海外においても胃癌健診に利用されている<sup>6)9)</sup>。一方で、間接X線検査との組み合わせがより正確な胃癌健診に有用であることも報告されているものの<sup>10)</sup>、X線被曝の影響<sup>10)</sup>あるいは検査費用の観点からの議論も必要である。このため、侵襲性が少なく、かつ多数の検体が容易に測定できるとともに検査費用が比較的安価なPG測定法のさらなる普及が望まれるとともに、測定精度が高くかつ処理能力の高い自動測定システムが不可欠である。

今回、全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス Presto II」による「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」および「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」試薬(富士レビオ(株))の基礎的検討を行った。その結果、検出感度は

PG I、PG II測定試薬ともに0.1 ng/mL未満であり、十分な感度を有しているとともに、再現性および希釈直線性も良好な結果であった。また、添加回収試験、干渉物質の影響に関する試験ともに問題はなく、血清検体に加えてヘパリン血漿も利用できるなど、正確性を含め十分な製品性能を有していると考えられた。加えるに、既存製品であるルミパルス f システムのPG IおよびPG II測定試薬(ルミパルス ペプシノゲン I、ルミパルス ペプシノゲン II)との相関性についても検討を行ったが、いずれも大きな乖離を認めなかった。なお、ルミパルス f の試薬は既存RIA法(ペプシノゲン I・リアビーズ、ペプシノゲン II・リアビーズ:アボット ジャンパン(株))との相関性が良好であることが報告されており<sup>11)</sup>、本試薬は既存の測定試薬と比較しても同等の結果であることから、大きな問題はないと考えられる。

ま と め

ペプシノゲン Iおよびペプシノゲン IIは胃関連疾患の検査、特に胃癌高リスク群の集団検診に広く利用されている項目である。このためには、測定結果の正確性に加え、短時間に多数の検体を処理できるシステムであることが望まれる。今回評価を行った全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス Presto II」を用いる「ルミパルスプレスト ペプシノゲン I」および「ルミパルスプレスト ペプシノゲン II」試薬は、感度、再現性、既存製品との相関性などにおいて十分な製品性能を有することに加え、1検体の測定反応時間が約20分、1時間あたり最大240テストの測定が可能であることが確認できた。これらのことから、本試薬は胃癌高リスク群の胃粘膜萎縮関連疾患の検査に適用可能であるとともに、本システムは集団検診における多数検体の迅速スクリーニングにも適していると考えられる。

文 献

1) 三木一正:ペプシノゲン法による胃がん発見率の

- 向上. 日本人間ドック学会誌 17 : 96-99, 2002.
- 2) 三木一正 : ペプシノゲン. 臨床検査ガイド 2005~2006, pp 111-113, 文光堂, 2005.
  - 3) Miki K, Ichinose M, Kawamura N et al : The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. Jpn J Cancer Res 80 : 111-114, 1989.
  - 4) Kitahara F, Kobayashi K, Sato T et al : Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. Gut 44 : 693-697, 1999.
  - 5) Miki K, Morita M, Sasajima M et al : Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Am J Gastroenterol 98 : 735-739, 2003.
  - 6) Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K et al : Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. J Med Screen 11 : 141-147, 2004.
  - 7) Ohata H, Oka M, Yanaoka K et al : Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography. Cancer Sci 96 : 713-720, 2005.
  - 8) Miki K : Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer 9 : 245-253, 2006.
  - 9) Miki K, Urita Y : Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. J Digestive Dis : 2007 (印刷中).
  - 10) de Gonzalez AB, Darby S : Risk of cancer from diagnostic X-rays : estimates for the UK and 14 other countries. Lancet 363 : 345-351, 2004.
  - 11) 三木一正, 笹島雅彦, 瓜田純久 他 : 全自動化学発光酵素免疫測定システム ルミバルス f を用いたペプシノゲン I, ペプシノゲン II 測定試薬の基礎的検討. 医学と薬学 54 : 869-875, 2005.
- 別刷請求先 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-62-5 富士レビオ株式会社 学術サービス部 TEL 03-5695-9210

\* \* \*



# 萎縮性胃炎と消化吸収

東邦大学医学部医学科内科学講座(大森)  
消化器内科教授

三木一正 (みき かずまさ)

**萎** 縮性胃炎では酸分泌の低下や消化管運動、腸内細菌、消化吸収機能に変化がみられる。

消化管内腔の水素ガスは細菌の発酵反応が唯一の起源であることから、腸内環境を知る手段として古くから用いられてきた。健康人でも、20%の炭水化物が小腸での消化吸収をすり抜けて大腸へ到達し、腸内細菌の発酵反応に利用されて消化管内腔で水素ガスを発生し、80%は放屁

として排出されるが、20%は吸収され、呼気として排出される。この呼気中の水素ガスを測定することで、腸管での発酵反応の程度、すなわち菌量、さらに大腸へ到達する未消化物質の量を推定することができる。

$^{13}\text{C}$ -酢酸呼吸試験で胃排出速度を測定すると、飲用早期から腸上皮化生群で呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 排出が亢進している。また、十二指腸下行脚へ $^{13}\text{C}$ -acetateを直接撒布すると、萎縮性胃炎の有無により $^{13}\text{CO}_2$ 排出速度に変化は認められず、萎縮性胃炎例でみられた酢酸吸収亢進は、胃内に広がる腸上皮化生からの吸収を反映したものと考えられた。

消化管発酵の部位を特定するため、内視鏡を用いて胃および十二指腸内腔の気体を採取し、その中に含まれる水素・メタンガスを測定した<sup>1)</sup>。胃内腔で水素・メタンガスが検出されれば、胃内で発酵反応が起こっていることになる。萎縮性胃炎では呼気、胃内腔の水素ガス濃度に差はなく、十二指腸内腔で著明に高値を示したことから、小腸での発酵亢進・細菌増殖が示唆された。

萎縮性胃炎では胃排出遅延例が多くなるが、その場合は細菌と食物の接触時間が長くなるため発酵が亢進

する。胃排出遅延例では、胃内腔だけでなく、全消化管で発酵反応が亢進し、消化吸収が効率よく行われていない。

ヘリコバクターピロリ(Hp)陽性の表層性胃炎では、Hpのウレアーゼ活性により、 $\text{CO}_2$ がアンモニアとともに生成され、菌量の減少とともに全体のウレアーゼ活性も低下し、 $\text{CO}_2$ 産生は減少する。酸分泌低下とともに消化管発酵が亢進し、さらに消化管運動が低下すると、ガス産生は顕著となる。胃炎の有病率の高い日本人では、消化吸収障害が意外に多いことは容易に推定できる。

糖負荷試験では、炭水化物の消化吸収が完全であることが大前提であるが、消化吸収障害があると血糖上昇は緩やかとなり、血糖上昇がマスクされる可能性がある。未消化物は小腸へ到達し、水素・メタンガスが産生される。糖負荷試験で呼気中水素・メタンガスを測定すると、3分の1の症例で $10\text{ppm}$ 以上の有意な上昇がみられた<sup>2)</sup>。

発酵反応は食物が腸内細菌と接触して顕著となるため、食後時間が経つてからさまざまな影響が出る。機能性胃腸症には消化管運動が大きく関与するとされてきたが、われわれ

の検討では胃排出遅延36%、発酵亢進42%と発酵亢進例が多くを占めた。発酵反応の生成物が腹部症状の発現に関与している可能性がある。逆流性食道炎では夜間の酸逆流が難治性食道炎の原因として注目されているが、摂取した食物が未消化のまま大腸へ到達する時間と一致する。発酵

生成物である短鎖脂肪酸が消化管ホルモンPYY、GLP-1の生成を促し、その作用により一過性LES弛緩が増加すると考えられる。われわれの検討でも逆流性食道炎群の呼気中水素・メタンガスが $10\text{ppm}$ 以上を示す症例が有意に多くみられた。

これまで消化管内腔の細菌は、Hpのように粘膜に接着して増殖しなければ病原性はほとんどないと考えられていたが、口腔内細菌でも胃内で発酵反応に関与した場合、消化器症状を惹起する可能性がある。萎縮性胃炎は胃排出速度の低下、小腸での細菌増殖によって消化吸収が変化し、その結果、腹部症状を惹起している可能性もあり、さらに検討していきたい。

参考文献

- 1) Urita Y, et al: World J Gastroenterol 12: 3088, 2006.
- 2) Urita Y, et al: World J Gastroenterol 12: 3092, 2006.

## ペプシノゲン

### 基準値

- 平均値

ペプシノゲン I 15~100  $\mu\text{g/l}$  (49.1  $\mu\text{g/l}$ )

ペプシノゲン II 3~40  $\mu\text{g/l}$  (14.6  $\mu\text{g/l}$ )

ペプシノゲン I/II 比 1~9 (4.8)

### 臨床的意義

- ペプシノゲン I および II 値は、主に胃粘膜内主細胞量を反映する。
- ペプシノゲン I は胃酸分泌能と相関し、胃壁細胞量をよく反映し、ペプシノゲン I 値の上昇は胃の攻撃因子の増大を示唆する。
- ペプシノゲン I/II 比は胃粘膜萎縮の広がりとその程度を反映する。また、最大酸分泌量 (MAO) と相関する。
- 血清ペプシノゲン値は、①胃粘膜萎縮の有無判定、②胃分泌機能検査、③胃粘膜の炎症の有無判定、および④消化性潰瘍の再発性・難治性の危険率の有無、などを調べる目的で測定される。
- 胃粘膜の炎症の指標としての臨床的使用法が注目されている。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌判定、急性胃粘膜病変 (AGML) の血清学的診断として使用される。

### 異常値を来す時

- ペプシノゲン値が異常高値を示す場合は、胃粘膜内での産生が増加しているか、腎からの排泄が減少しているかであり、異常低値を示す場合は、胃粘膜内での産生減少か、胃切除後などの胃粘膜量そのものの減少である。
- 低値群では萎縮性胃炎 (胃癌の先行病変で胃癌ハイリスク群)、胃癌、切除胃など、高値群では消化性潰瘍、腎不全、プロトン

ポンプインヒビター (PPI) 服用などを強く推定することができる。

- 十二指腸潰瘍では I、II 値が共に高値を示すが、特に I 値が高値を示し、I/II 比が有意に高値を示す。
- 胃潰瘍では I 値がやや高値を示し、特に II 値が高値を示し、I/II 比が有意に低値を示す。
- Zollinger-Ellison 症候群では I、II 値が共に有意に高値を示す。
- 出血性びらん・潰瘍 (急性胃粘膜病変) では I、II 値が共に 2~3 倍高値を示す。
- 腎不全・腎機能障害 (クレアチニン値が  $\text{mg/dl}$  以上) でも I および II 値が共に 2~3 倍高値を示す。
- 萎縮性胃炎、胃腺腫 (前癌病変)、胃癌、悪性貧血 (A 型胃炎) および切除胃などでは I 値および I/II 比が共に有意に低値を示す。
- *H. pylori* 陽性時には陰性時より、I および II 値が共に有意に高値を示す。

### 検体取り扱いの注意

- 食事はほとんど影響しないので、採血は空腹時でなくてもよい。日差変動・季節変動・人種差などほとんど認められてない。
- 血清、血漿いずれも検体として使用できる。血清は室温 (25°C) 3 日間、冷蔵庫 (4°C) 7 日間保存後で安定であり、-20°C 保存血清では数年間安定である。
- PPI 服用後には、ペプシノゲン I および II 値が共に服用前値の 2~3 倍高値となるが、服用中止後 1~2 か月後には前値に復する。

### フォローアップ

- 異常値を認めた場合は、問診で注意すべき点として既往歴では腹部手術歴の有無、現病歴では薬物 (特に PPI) 使用の有無など再チェックする。 (三木一正・瓜田純久)

## 胃がんスクリーニングの最前線

三 木 一 正

(キーワード：胃がんハイリスクスクリーニング、ペプシノゲン (PG) 法、*H.pylori* (Hp) IgG 抗体、CagA 抗体)

Frontier of Gastric Cancer Screening

Kazumasa Miki

(Key Words : gastric cancer high risk screening, pepsinogen (PG) test method, *H.pylori* (Hp) IgGAb, CagA)

## はじめに

疫学的に死亡率減少効果が明らかにされたわが国の間接胃X線検査による胃がん検診が全国で実施されてきたが、21世紀に入ってもなお胃がん死亡者数は毎年約5万人を数え、わが国のがん死亡の中でなお第2位を占めている。21世紀におけるわが国の国民健康づくり運動である健康日本21においても、胃がんを含む各がん検診の受診者の5割以上の増加が目標としてあげられている。しかし、地方分権の推進を背景とした国の予算編成において今後地方交付税の大幅な削減が予想され、単純な受診者数の増加ではなく、より効率的な胃がんスクリーニング体制の整備が急務である。地域における疾病対策の基本は、地域住民全体の疾病への罹患や死亡のリスクを減少させるポピュレーションストラテジーと、元々疾病への罹患や死亡のリスクの高いハイリスク集団（高危険群）への介入を行うハイリスクストラテジーの2つの方法があり、これまでの老人保健事業による胃がん検診は、40歳以上の地域住民を対象としたいわばポピュレーションストラテジーとして位置付けられる。

われわれは、これまで厚生省がん研究助成金<sup>1)</sup>や厚生労働科学研究費補助金<sup>2)</sup>による研究で胃がんのハイリスクである萎縮性胃炎の有無を血清学的にスクリーニングし、萎縮性胃炎保有者に胃内視鏡検査を実施するペプシノゲン (PG) 法を地域における胃がんに対する新たな

ポピュレーションストラテジーとして位置付け、その精度<sup>3)</sup>や胃がん死亡率減少効果について研究を行ってきた。その結果、PG法の精度は胃X線検査による胃がんスクリーニングとほぼ同等<sup>4)</sup>であり、PG法が胃がん死亡率を減少させることを示唆する結果はいくつか得られたものの、効果評価についてはまだ十分とは言えなかった。本稿ではPG法を用いた胃がんスクリーニングの最新のエビデンスを紹介する。

## 血清ペプシノゲン (PG)

萎縮性胃炎の血清マーカーであり、純粹な意味での腫瘍マーカーとはいえない。しかし萎縮性胃炎が胃がんの前がん病変であることから、PG法陽性者を胃がんハイリスク（高危険）群としてスクリーニングする手法が、胃がん検診として実用化されている<sup>1)-3)</sup>。

また、これまでに報告された胃がんおよび前がん病変に対するPG法の精度に関する国内外42編の主要文献（対象集団延べ約30万人）のメタアナリシスによる検討<sup>5)</sup>で、PG法基準値<sup>6)</sup>（PG I 70ng/ml かつ PG I / II 比3.0以下）の感度は77%、偽陽性率（FPR）は27%、陽性反応的中率（PPV）は0.77%-1.25%、陰性反応的中率（NPV）は99.03%-99.9%であり、胃がん症例4,385例のPG法基準値の精度は感度57%、特異度80%、PPV15%、NPV83%であった。PG法は一貫性があり、日本人以外のハイリスク群の抽出にも有用と考えられた。近年、コ

東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）消化器内科  
 別刷請求先：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  
 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1  
 （平成17年12月27日受付）  
 （平成18年2月18日受理）

スタリカなどの中米諸国、ポルトガル、中国（東北部）などの胃がん多発地域において試用され始めた。わが国では、間接 X 線による胃がん検診は40年以上の歴史を持ち、その有効性も疫学的に証明されているが、近年受診者数の減少や固定化といった問題を抱えている。一方、血清 PG 値による胃がん検診、PG 法は簡便な検体検査であることから、徐々に広がりつつある<sup>9)17)</sup>。

### ペプシノゲン (PG) 法による胃がん検診

血清 PG 値は、幽門腺側から口側に進展する胃粘膜の萎縮性変化を反映して低下する。コンゴレッドを用いた色素内視鏡によって診断した胃粘膜萎縮の進展にともなう腺境界の上昇と、血清 PG I 値および PG I / II 比の低下には、高い相関が認められる<sup>9)</sup>。また近年、慢性萎縮性胃炎は分化型胃がんや胃腺腫の発生と密接な関連があることが、多数の疫学的調査や動物実験などの基礎研究によって明らかにされてきている。慢性萎縮性胃炎と胃がんとの関連、PG 値と慢性萎縮性胃炎との相関を利用し、PG I 値および PG I / II 比を指標として胃がんハイリスク群である進展した萎縮性胃炎を同定し、胃がん検診に応用したのが PG 法である。胃がん患者群と健常対照群の血清 PG 値を比較検討したところ、PG I 70ng/ml かつ I / II 比3.0以下の組み合わせで両群の分離が良好であり、胃がんスクリーニングではこの値をカットオフ値の基準値<sup>9)</sup>に採用している。

1998 (平成10) 年、厚生省 (現厚生労働省) 三木班では、11,707人のボランティアに対して、内視鏡検査とこの基準値による PG 法を同時施行した。内視鏡検査をゴールドスタンダード (至適基準) とすると、基準値を用いた PG 法の精度は、胃がん発見率0.44% (発見胃がん51例)、偽陰性率20% (偽陰性胃がん13例)、陽性反応的

中度1.5%であった<sup>1)</sup> (表1)。

富山県下事業所において7検診機関による検診 (カバー率82.2%) で同意が得られ、3人の胃切除者を除いた従業員5,567名 (男性3,791名、女性1,776名、男女ともに平均年齢48歳) を対象として、X線 (間接または直接) 法と PG 法を同時に行い (同時併用法)、胃がん10例 (早期胃がん9例、進行胃がん1例) を発見した。X線法、PG 法の要精検率はそれぞれ12%、24%、精検受診率は55%、52%、胃がん発見率は0.05%、0.18%、陽性反応的中度は0.8%、1.4%であった<sup>7)</sup>。

三木班協力施設における605例の胃がん症例の術前 PG 値を検討したところ、PG 法陽性率は65%であった。このうち、人間ドックで発見された胃がん症例184例に限ってみると PG 法陽性率は85%であり、無症状者に対する胃がんスクリーニングにおいて、PG 法は有用であることが示唆された<sup>9)</sup>。しかしながら、PG 法が背景胃粘膜の萎縮を診断するマーカーであり、カットオフ値による診断であるため、陰性胃がん症例があることは免れない。陰性胃がんを落とさないために、厚生労働省三木班では、PG 法と X 線法を組み合わせることを推奨している (二段階同日判定法<sup>10)11)</sup>: 図1)。

### 内視鏡検診の一次スクリーニングとしてのペプシノゲン法の位置づけ

人間ドックの胃がん検診では、内視鏡検査が一般的になってきている。住民検診や職域検診でも、X線検査よりも、内視鏡検査を希望する受診者に対して、内視鏡の選択を可能にする自治体や職域も増えてきている。また、一般診療の場でスクリーニング的に行われている内視鏡検査は、かなりの件数に上るとされる。そこで、PG 法を用いて胃がんハイリスク群を集約し、リスクに応じた

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

報告者(実施年度)	人数	陽性率	感度	特異度	陽性反応的中度	発見率(数)
北原 (1995-96)	5,113	25%	85%	75%	0.9%	0.22 (11)
小松 (1996-97)	1,000	30%	83%	70%	1.7%	0.50 (5)
井上 (1995-96)	2,870	29%	86%	72%	1.5%	0.42 (12)
西澤 (1995-97)	2,724	40%	74%	60%	2.1%	0.84 (23)
	[中等度陽性値]	28%	61%	72%	2.5%	0.70 (19)
	[強陽性値]	14%	42%	86%	3.4%	0.48 (13)
(陽性値小計)	11,707	30%	80%	70%	1.5%	0.44 (51)

(厚生省がん研究助成金 三木班, 1998)