

図1 クエン酸タンズピロン投与による症状の変化

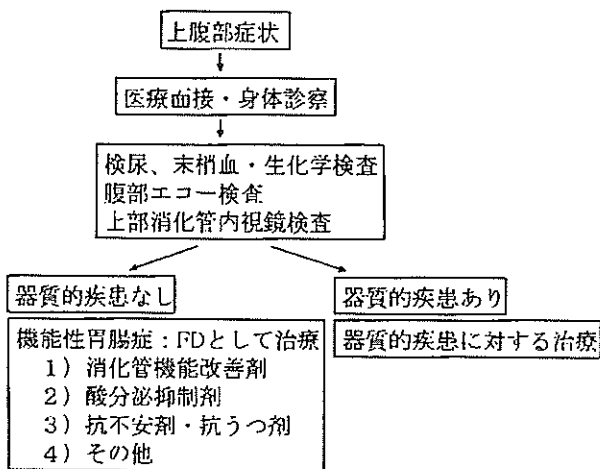


図2 上腹部症状を有する症例の診療

II. 上腹部症状を主訴とする症例に対する診療の実際

上腹部症状で受診した症例に対する本邦における一般的な診療法を図2に示す。まず、医療面接において症状のみならず、その誘因や増悪因子を詳しく問診することが必要である。心理的要因を考慮すると、患者—医師信頼関係が確立できないうちは患者がすべてを語ることはないということを知っておく必要がある。また、その前に上腹部症状を主訴とした受診者のなかに心理的要因が関与している患者は予想以上に多いことを理解したうえで問診することが第一歩である。多数の患者に対応しなければならない外来診療において一人一人の患者に長い時間を費やすことは難しいかもしれないが、患者に対して「良い聞き手」となり、具体的に患者の言葉で潜んだ原因まで引き出すことができれば理想的であろう。忙しい臨床現場においては状況不安、特性不安の両側面を測定できる STAI(State Trait Anxiety Inventory)などを補助的に用いると効

表1 Functional dyspepsia の分類

| 型分類 | 症状 | 原因 |
|-------|-------------------------|----------------|
| 潰瘍症状型 | 心窩部痛 | 胃酸分泌亢進 知覚過敏 |
| 運動不全型 | 腹部膨満感、もたれ 嘔気・嘔吐、食欲不振 | 消化管運動異常 |
| 非特異型 | 上記以外のもの | 精神心理異常など |

率が上がることも期待される。

さて、本邦における Hp 感染率はまだ高く、また、胃がんも多い。したがって、上部消化管内視鏡検査、腹部エコー検査などを行い、器質的疾患の有無をチェックしなければならない。胃がんなどの器質的疾患を強く心配して受診する患者が多いのも事実である。

器質的疾患がない場合 FD として扱われるが、単一の疾病でなく、また、病態生理についても一定の見解が得られておらず、症例ごとに慎重に対応する必要がある。こうした場合、本邦では長い間漠然と「慢性胃炎」という病名で扱われることが多かった。しかし、Hp 発見以来、胃炎をより科学的に捉えるようになり、実態に合うような保険診療病名に変更することが望まれている。1987年アメリカ消化器病学会で器質的疾患を伴わず、慢性的にみられる上腹部消化管由来と思われる症状(上腹部痛、上腹部膨満感、嘔気・嘔吐、食欲不振、胸焼けなど)が取り上げられ、自覚症状を中心とした機能性疾患の症候群と位置付けられた¹⁾。そして、non-ulcer dyspepsia (NUD) と称され、逆流症状型(reflux-like)、運動不全型(dysmotility-like)、潰瘍症状型(ulcer-like)、非特異型(unspecified)の4つに分類された。その後、逆流症状型は逆流性食道炎と同様の病態とみなされ、胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease: GERD)としてまとめられた。そして、逆流症状型を除いた3つの分類を functional dyspepsia (FD) と称されるようになった²⁾。

FD が自覚症状を中心とした概念であり、表1に示すような分類に応じて治療薬が考えられるのは当然といえよう。すなわち、空腹時心窩部痛を主症状とする場合はプロトンポンプ阻害剤やヒスタミン受容体拮抗剤の胃酸分泌抑制剤が第一選択とされ、食後のもたれ感などを主症状とする場合は消化管機能改善剤が第一選択とされる場合が多い。そして、ヒスタミン受容体拮抗剤³⁾や消化管機能改善剤である domperidone⁴⁾の有効性を示す報告もある。しかし、臨床現場においては症状により治療薬を選択しても直ちに有効性が得られない症例も数多く経験する。本邦では運動不全型が多いといわれているが、もたれ感や上腹部膨満感を有す

る症例に種々の消化管機能改善剤を投与してもなかなか症状が改善しないこともある。薬剤効果を見つつ摸索しながら治療を行うことが多く、逆に治療効果からその病態を推測できる場合もある。

一般的には消化器内科の診療において第一選択として抗不安剤を選択することは躊躇されることが多い。まず、消化管機能改善剤や胃酸分泌抑制剤、あるいは、消化酵素剤や胃粘膜防御因子増強剤による治療を行い、無効の場合に患者とよく相談のうえ、抗不安剤を投与することが多い。本稿で呈示した症例のようにあらかじめ患者-医師信頼関係が確立していれば抗不安剤を第一選択とすることも可能であり、患者の満足も早く得られる。患者の感じているストレスが強いと考えられる場合には積極的に抗不安剤を使用することも重要と思われる。

今後、ストレスを感じ、また、ストレスにより腹部症状などさまざまな身体症状を訴えて内科、消化器内科を受診する患者は増加すると思われる。抗不安剤を

うまく用いることができれば患者の満足も早く得られるかもしれない。もちろん精神心理的要因が強く消化器内科のみでは解決が難しいと判断した場合は、精神科や心療内科に早めに相談すべきである。患者側から精神科受診に抵抗されることもあるが、何回かの外来診察で患者-医師信頼関係ができていれば了解されるものと思われる。

おわりに

抗不安剤であるクエン酸タンドスピロン(セディー ル[®])が有効であったFDの1例を呈示し、ストレス感が強い場合、抗不安剤で上腹部症状が改善することを示した。ストレスの多い現代社会では消化器内科においても抗不安剤を有効に用いることが望まれる。そのためにも患者-医師信頼関係を確立し、診療することが必要である。

文 献

- 1) Collin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G, et al : Management of dyspepsia report of a working party. *Lancet* 1 : 576-579, 1988.
- 2) Talley NJ, Collin-Jones DG, Koch KJ, et al : Functional dyspepsia : a classification with guidelines for diagnoses and management. *Gastroenterol Int* 4 : 145-160, 1991.
- 3) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al : Systematic review : antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 17 : 1215-1227, 2003.
- 4) Bkhti A, Rutgeerts L : Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J* 55 (Suppl) : 30-32, 1979.

胃がん検診における高危険群の選定について

— interleukin-1beta (IL-1 β) 遺伝子多型の血清 pepsinogen に与える影響からの検討 —

Examination about the high risk group of gastric cancer in the stomach mass screening effect of interleukin-1beta polymorphisms on serum pepsinogen

由良明彦^{1,2)}

¹⁾ 東京通信病院健康管理センター

²⁾ 同 消化器科

Akihiko Yura^{1,2)}

¹⁾ The Medical Control Center, Tokyo Teishin Hospital

²⁾ Department of Gastroenterology, Tokyo Teishin Hospital

Abstract

Atrophic gastritis caused by chronic *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection is related to the development of gastric cancer. Serum pepsinogen (PG) levels have been known as serological markers of atrophic gastritis. Recently, polymorphisms of interleukin-1 beta (*IL-1B*) were reported to be associated with gastric cancer risks. Then, I examined the relationship between *IL-1B* polymorphisms and serum PGs in subjects who underwent the medical check up in relation to *Hp* infection. Based on this experiment, the PG test seemed to be more effective than the combination of the measurement of serum anti-*Hp* IgG antibody and the *IL-1B* polymorphisms analysis. On the other hand, It was suggested that the *IL-1B*-511 (*IL-1B*-31) polymorphisms analysis was predictable of the case to whom the gastric membrane atrophy progressed easily beforehand by *Hp* infection. Moreover, I would be suggested that using this analysis with the PG test became an important inspection method for the risk group selection of gastric cancer.

Key Words: interleukin-1 beta polymorphisms, atrophic gastritis, serum pepsinogen

1. はじめに

Helicobacter pylori (*Hp*) 感染と上部消化管における多様な病態との関連性は、臨床統計をもとにした報告により示されている。そのなかで、*Hp* 感染と萎縮性胃炎や腸上皮化生との関係について検討したところ、抗*Hp*抗体陽性および陰性での萎縮性胃炎の発生率に対するオッズ比は若年者で極めて高いことが明らかとなり、加えて、この大規模研究により本邦の萎縮性胃炎と腸上皮化生の成因の大半は*Hp*感染に基づくことが証明された¹⁾。また、*Hp*陽性の萎縮性胃炎が胃癌発生の高危険群であることが明らかになってきたことより、2003年に発表された日本ヘリコバクター学会*Hp*感染の診断と治療のガイ

ドラインの改訂²⁾では、除菌によって胃癌発生を抑制する可能性があるとして示唆している³⁻⁵⁾。

2000年にEl-Omarら⁶⁾はインターロイキン (IL)-1 β とその受容体拮抗物質であるIL-1RN (レセプターアンタゴニスト)の遺伝子多型によりIL-1 β の発現量が異なり、胃酸の分泌に影響を及ぼし、また胃癌発生に関与することを報告した。これ以降*Hp*感染とIL-1 β 遺伝子 (*IL-1B*)多型との関連について注目されているようになり研究が進められている。IL-1 β の直接的酸分泌に対する作用について研究報告があるが、Takashimaら⁷⁾がスナネズミを用いた*in vivo*の検討では、*Hp*感染で惹起したIL-1 β によって酸分泌が抑制されることが示されている。更に、IL-1 β には多くの遺伝子多型が存在するが、その発現に影響を及ぼすプロモーター領域の-31位、

受稿2005年9月28日 受理2006年1月12日

-511位の多型 (C/T) が重要であると考えられている。-31位は転写に重要なTATA boxの最初のTの位置である。-31位と-511位は遺伝子間距離が短いためこの間で組換えが生じる確率は非常に低く、99%以上の頻度で-511位のC(T)と-31位T(C)が同じアレル上に存在するという連鎖不均衡の関係にある。*IL-1B*多型と酸分泌について、Meiningら⁸⁾は*IL-1β*高産生型遺伝子多型キャリアでは、より酸分泌が抑制されることによって胃部胃炎優位となり萎縮性胃炎が進展し、更に酸分泌が低下することで胃癌の発症や十二指腸潰瘍の再発抑制に関与していると提唱している。

一方、胃で産生される pepsinogen (PG, 蛋白分解酵素 pepsin の前駆体) は免疫学的特性から大きく PG I と PG II に分けられるが、血清 PG I は主に胃底腺領域から分泌され、血清 PG II は胃全体および十二指腸より分泌される。血清 PGs の99%は胃内に分泌されるが、一部は血清中にも認められる。そして、血清 PG I 値および PG I/II 比を測定すると、それが萎縮性胃炎の進展に強い相関があることが知られている^{9,10)}。

そこで、筆者らは過去に *Hp* 除菌や消化性潰瘍などの治療を受けていない無症候性の胃集団検診受検者を対象に、胃粘膜の萎縮状態を反映するとされている *IL-1B* 多型が PG 法に与える影響および胃がんの高危険群の設定について *Hp* 感染とともに検討した。

2. 対象と方法

職域における胃検診受診者252名 [男女比214:38, 平均年齢46.2±0.5歳 (mean±SE)] を対象とした。血清抗 *Hp* IgG 抗体 (栄研化学株式会社) は酵素免疫測定法 (EIA) にて測定し、抗 *Hp* IgG 抗体は3 U/ml以上を陽性¹¹⁾とした。また、血清 PG I および PG II (ダイナボット社) は免疫放射定量法 (IRMA)¹²⁾ にて測定した。更に、血液から抽出したDNAの *IL-1β* 遺伝子多型の同定については-511位 (*IL-1B-511*) および-31位 (*IL-1B-31*) のプロモーター領域を polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法¹³⁾ を用いて解析した。

各成績についての統計学的処理は、*t*検定または χ^2 検定を用いて有意差検定を施行した。更に、*IL-1B-511* (-31) のC/C (T/T), C/T (T/C), T/T (C/C) 群における血清 PG I, PG II および PG I/II 比の比較は one way-ANOVA で行い、群間の多重比較は Sheffe 法にて行った。

なお、本研究は足利逡信診療所における倫理審査委員会の審査を受け承認を経て実施した。また、受診者には本研究の内容を十分に説明し、内容をよく理解したことを確認した上で本研究への同意を得たものであり、同意した受診者に対しては胃検診の一次スクリーニング検査を施行した。

3. 結果

IL-1B-511 多型におけるそれぞれの遺伝子多型の割合はC/C 82名, C/T 118名, T/T 52名であり、そのうち *Hp* 陽性かつ *IL-1B-511*T/T は37名であった。同様に、*IL-1B-31* 多型における各遺伝子多型の割合はC/C 52名, C/T 118名, T/T 82名であり、そのうち *Hp* 陽性かつ *IL-1B-31*C/C は37名であった。また、*Hp* 陽性 (抗 *Hp* IgG 抗体陽性, 感染) 群と陰性 (抗 *Hp* IgG 抗体陰性, 非感染) 群との間で血清 PG 値に有意な差が認められた (Table 1)。更に、それぞれの *IL-1B-511* 多型間における年齢および性別については有意な差は認められなかった。*IL-1B-31* 多型間についても同様な結果であった。*Hp* 陽性群の *IL-1B-511*C/C と T/T の遺伝子多型を比較すると、T/T 保有者の血清 PG I 値および PG I/II 比は C/C 保有者よりも有意な低下を認めた (Fig. 1, 2)。また、*Hp* 陽性群における *IL-1B-31*T/T と C/C の遺伝子多型を比較すると、C/C 保有者の血清 PG I 値および PG I/II 比は T/T 保有者よりも有意な低下を認めた (Fig. 1, 2)。

一方、胃検診などで採用されている血清 PG 測定の cut off 値 (血清 PG I 値 \leq 70 ng/ml かつ PG I/II 比 \leq 3.0)¹⁰⁾ の範囲内に *Hp* 陰性群は認められなかった。更に、*Hp* 感染群159例中では PG 法陽性者が60例認められたが、PG 法陽性者と陰性者の間で *IL-1B-511* 多型の頻度が有意に異なり、PG 法陽性者に比べ PG 法陰性者に C/C の頻度

Table 1 *H. pylori* 陽性例と陰性例による比較

| | <i>H. pylori</i> -positive | <i>H. pylori</i> -negative | p-value |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| age (yrs, mean ± SE) | 48.1 ± 0.6 | 42.8 ± 0.9 | > 0.2 |
| male/female ratio | 143/16 | 71/22 | > 0.2 |
| <i>IL-1B-511</i> C/C/C/T/T/T | 51/71/37 | 31/47/15 | > 0.2 |
| <i>IL-1B-31</i> C/C/T/C/T/T | 37/71/51 | 15/47/31 | > 0.2 |
| serum pepsinogen I (ng/ml) | 54.7 ± 2.0 | 47.9 ± 1.3 | < 0.01 |
| serum pepsinogen II (ng/ml) | 20.0 ± 0.9 | 8.4 ± 0.3 | < 0.001 |
| pepsinogen I/II ratio | 3.3 ± 0.2 | 5.9 ± 0.1 | < 0.001 |

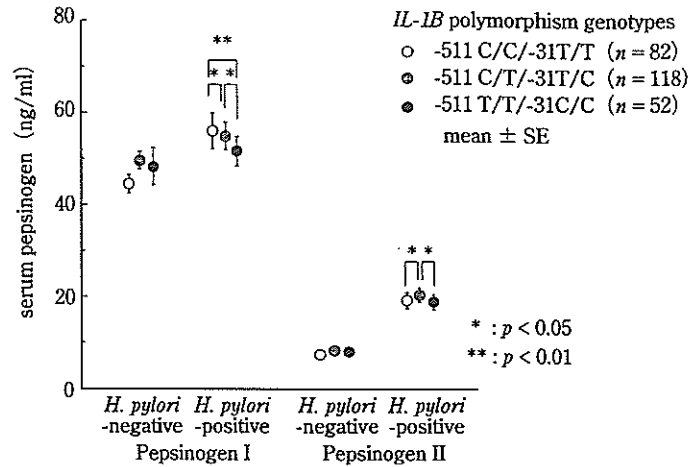


Fig. 1 *IL-1B* 遺伝子多型別血清 pepsinogen I, II 値

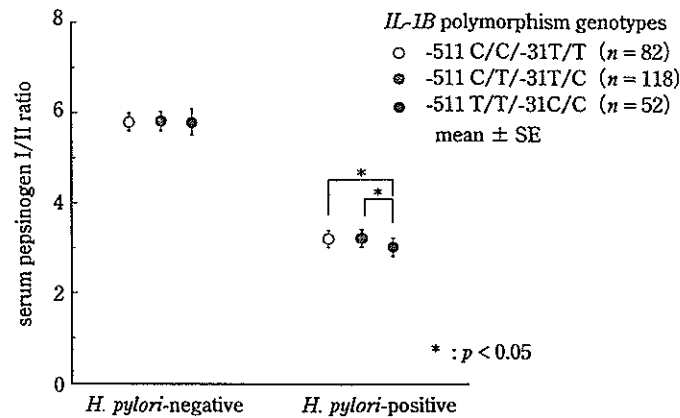


Fig. 2 *IL-1B* 遺伝子多型別血清 pepsinogen I/II 比

Table 2 *IL-1B* 遺伝子多型別 pepsinogen 法判定の分布

| | <i>H. pylori</i> positive (n = 159) | | <i>H. pylori</i> negative (n = 93) | |
|--|-------------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|
| | PG positive (n = 60) | PG negative (n = 99) | PG positive (n = 0) | PG negative (n = 93) |
| <i>IL-1B</i> polymorphism genotype (n = 252) | | | | |
| -511C/C/-31T/T (n = 82) | 13 | 38 | 0 | 31 |
| -511C/T/-31T/C (n = 118) | 30 | 41 | 0 | 47 |
| -511T/T/-31C/C (n = 52) | 17 | 20 | 0 | 15 |
| p-value | * < 0.05 | | | |

が有意に高かった (Table 2)。逆に、*IL-1B*-31 多型では PG 法陰性者の T/T の頻度が PG 法陽性者に比べ有意に高かった (Table 2)。また、*Hp* 陽性で胃粘膜の組織学的検査が可能であった 70 例において、*IL-1B*-511 (-31) 多型群間でそれぞれ有意な年齢差は認められなかったが、*IL-1B*-511T/T (-31C/C) ではそれぞれの萎縮頻度がその他の各遺伝子多型と比較して有意に高かった (Table

3)。

4. 考 察

現在、*Hp* 感染が胃炎を惹起し、胃炎の持続は萎縮性胃炎を生み出し、胃悪性腫瘍発生の母地を形成する¹⁴⁾と考えられているが、血清 PG はその萎縮性胃炎に進展度を反映するため胃検診に用いられている¹⁰⁾。その一

Table 3 *H. pylori* 感染群における *IL-1B* 遺伝子多型萎縮性胃炎の頻度

| <i>IL-1B</i> polymorphism genotypes | age (yrs) (mean ± SE) | atrophic gastritis ^{*)} | |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|----|
| | | + | - |
| -511C/C/-31T/T | 47.2 ± 1.5 | 4 | 10 |
| -511C/T/-31T/C | 49.2 ± 0.9 | 6 | 30 |
| -511T/T/-31C/C | 48.2 ± 1.5 | 18 | 2 |
| p-value | > 0.2 | ** < 0.001 | |

*) 胃粘膜の組織学的検査が可能であった萎縮性胃炎70症例

方, *IL-1B* 多型が胃酸分泌や萎縮性胃炎, 胃癌のリスクに関与することが近年報告されている。

本邦では, 1995年に日本消化器病学会の *Hp* 治験検討委員会ガイドラインが報告され, その後, *Hp* 除菌治療の有効性が多く報告されるようになり, その臨床的な役割に関する証明が集積されてきている。しかしながら, 2003年の日本ヘリコバクター学会ガイドライン²⁾ では, *Hp* 除菌治療が勧められる疾患 (Aランク) は胃潰瘍, 十二指腸潰瘍および胃 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫のみであるのに対し, エビデンスは十分であるとはいえないがある程度成績が蓄積しており疾患の特性から見て将来的に除菌が望ましいと考えられる疾患 (Bランク) として, 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除 (EMR) 後胃, 萎縮性胃炎, 胃過形成性ポリープが列挙されている。このうち萎縮性胃炎についていえば, prospective に患者の経過観察を行っていくと萎縮性胃炎から胃癌が発生していくことを示している。また, *Hp* 陰性群ならびに除菌施行群からの胃癌発生は認められていないことも示している Uemura ら¹⁵⁾ の報告は, 萎縮性胃炎が胃癌の高危険群であることを示してきたこれまでの疫学的研究と同様の結果であるとともに, *Hp* 除菌がその予防となる可能性があることを示唆している。最近では, 除菌による胃癌予防の有用性について Wong ら¹⁶⁾ は大規模介入試験によって明らかにした。また, Wong ら¹⁷⁾ は初めて住民集団ベースの前向き無作為化プラセボ対照試験を実施し, 胃癌の高危険群に対する *Hp* 除菌によって胃癌発生率が低下することを明らかにした。この試験では7年半に渡るフォローアップ後, 除菌した被験者もプラセボを投与した被験者も胃癌発生数はほぼ同じであったが, 前癌病変のない保菌者は除菌によって胃癌発生が予防されたと報告している。

筆者らは, 胃粘膜萎縮との相関性の高いとされている PG 法について胃検診受診者を対象に以前より検討しているが, これまでの成績では *Hp* 陽性かつ PG 法陽性の萎縮性胃炎と腸上皮化生が胃・十二指腸潰瘍の3倍ほど認められ, そのときの *Hp* 陽性群の血清 PGs を *Hp* 陰性

群の成績と比較すると, *Hp* 陽性群の血清 PG I/II 比は有意に低下しており, 更に *Hp* 陽性群の萎縮性胃炎の8割程度が PG 法陽性であった¹⁸⁻²⁰⁾。加えて, *Hp* 除菌の対象となる萎縮性胃炎の選別に血清 PG 法が有用となる可能性があることも併せて報告した^{19,20)}。今回の研究では, *IL-1B* 多型が萎縮性胃炎の病態に関与している²⁾ ことを前提に, *IL-1B*-511 (-31) の多型解析を導入することで, 胃粘膜の萎縮度を客観的に評価できる可能性がある PG 法への影響ならびに胃がん検診における高危険群の選定について検討した。その結果, *Hp* 感染群における *IL-1B*-511T/T (-31C/C) の血清 PG I 値ならびに PG I/II 比は *IL-1B*-511C/C (-31T/T) のデータよりも低く, また, いずれの *IL-1B* 多型も血清 PG 測定 of cut off 値 (血清 PG I 値 ≤ 70 ng/ml かつ PG I/II 比 ≤ 3.0)¹⁰⁾ には *Hp* 非感染群は認められなかった (Fig. 1, 2)。更に, *Hp* 陽性で胃粘膜の組織学的検査が可能であった70例の中で *IL-1B*-511T/T (-31C/C) における萎縮の頻度が有意に高かった (Table 3)。

EI-Omar ら⁶⁾ は胃液検査で *Hp* 陽性親族者の *IL-1B*-511T/T (-31C/C) 保持者における胃内が低酸であると報告している。また, 勝田ら²¹⁾ は *Hp* 感染の慢性萎縮性胃炎において *IL-1B*-511C/C (-31T/T) が *IL-1B*-511T/T (-31C/C) に比べ PG 陽性率が有意に高いとしている。これらの報告に対し, Furuta ら^{22,23)} は *Hp* 感染した邦人の萎縮性胃炎における *IL-1B* 多型と酸分泌について検討したところ, *IL-1B*-511T/T (-31C/C) は他の遺伝子多型よりも胃液 pH は有意に上昇し, 血清 PG I/II 比は有意な低下を認め, 胃体部における萎縮スコアも *IL-1B*-511T/T (-31C/C) の方が有意に高かったとしている。更に, *IL-1B*-511T/T (-31C/C) では加齢につれて有意な胃液 pH の上昇と血清 PG I/II 比の低下が認められたと報告している。これらのことから, *IL-1B*-511T/T (-31C/C) は低酸症や萎縮性胃炎進展の危険因子であると結論付けている。Zeng ZR ら²⁴⁾ も Furuta ら^{22,23)} と同様な結論に至っている。

ところで, *Hp* 感染慢性胃炎では, *IL-1β* が IL-8, 腫瘍壊死因子 (TNF), インターフェロン (INF)- γ とならび

その病態に深く関与していることは周知のことである。また、実験潰瘍モデルにおいてIL-1 β は脳室内、腹腔内、静脈内の各投与により酸分泌抑制作用をもつことも知られている。IL-1 β は静脈内投与に比べ脳室内投与では約1,000倍の酸分泌抑制効果があるといわれている^{25, 26)}。更に、Meiningら⁸⁾はHp感染におけるIL-1 β の発現量がIL-1B-511C保持者に比べてIL-1B-511T保持者に多くなるとしており、その結果としてIL-1 β の酸分泌抑制作用によって相対的に胃内pHが上昇し胃内環境がより低酸状態となり、壁細胞が減少し萎縮性胃炎が増悪、更に酸分泌が低下すると示唆している。また、Hwangら²⁷⁾もHp感染におけるIL-1 β の発現量がIL-1B-511C/C保持者よりもIL-1B-511T/T保持者に多く認められたとしている。我々の成績でも、Hp感染したIL-1B-511T/T保有者のほとんどは萎縮性胃炎であり、IL-1B-511T/TではIL-1 β の産生が多いとするこれらの報告を支持するものであった。加えて、Hp感染に伴い胃内局所で多量にIL-1 β が産生されていれば、IL-1 β が脳内IL-1受容体を介することにかかわらず、IL-1B多型が酸分泌抑制に関係する可能性があると思察された。

一方、今回の検討ではHp感染群のIL-1B-511T/T (-31C/C)の血清PG I/II比はその他の遺伝子多型よりも低く、胃粘膜萎縮の進行した症例が多く認められた。同様に、Hp感染群ではIL-1B-511C/C (-31T/T)であっても血清PG I/II比が低く、胃粘膜萎縮の進行した症例が少なからず認められた。これらのことから、血清抗Hp抗体測定とIL-1B-511 (-31)多型解析の検査の組み合わせが、PG法の有用性を上回ることは困難であると考えられた。その一方、IL-1B-511 (-31)の各遺伝子多型の検査は、Hp感染によって萎縮が進行しやすい症例を事前に予測でき、PG法にこの検査を併用することにより、胃がんの高危険群選定に有用な検査となる可能性が示唆された。

最後に、本邦では胃癌が多くHp感染との関連性が示唆されているが、感染者のごく一部しか癌が発生していないためIL-1B多型と胃癌のリスクの強い相関関係を示す報告が乏しいことも事実である。したがって、今後の課題として、このほかに宿主因子や環境因子などとの関連性も含めて更に検討することが必要と考える。また、IL-1B-511, IL-1B-31, IL-1RN*2遺伝子多型の相異が実際にヒトの胃粘膜で酸分泌抑制の差として影響しているか検討する余地があると思える。

5. 結 語

Hp感染者でIL-1B-511 (-31) 遺伝子多型は血清PG I値やPG I/II比、胃の組織学的な萎縮性変化と相関関係にあった。また、IL-1B-511 (-31)の遺伝子多型の検査はHp

感染によって萎縮が進行しやすい症例を事前に予測でき、PG法にこの検査を併用することにより、胃がんの高危険群選定に有用な検査となる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, et al: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study, *Helicobacter*: 2001, 6 (4): 294-299.
- 2) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: 委員会報告H. pylori感染の診断と治療のガイドライン, *日本ヘリコバクター学会誌*: 2003, 2 (suppl): 2-17.
- 3) Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al: Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study, *Gastroenterology*: 2000, 119 (1): 7-14.
- 4) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al: Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy, *J Natl Cancer Inst*: 2000, 92 (23): 1881-1888.
- 5) Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al: Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated, *Ann Intern Med*: 2001, 134 (5): 380-386.
- 6) El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer, *Nature*, 2000, 404 (6776): 398-402.
- 7) Takashima M, Furuta T, Hanai H, et al: Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid and serum gastrin levels in Mongolian gerbils, *Gut*: 2001, 48 (6): 765-773.
- 8) Meining A, Morgner A, Miehle S, et al: Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis?, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*: 2001, 15 (6): 983-998.
- 9) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology, *Gastroenterology*: 1982, 83: 204-209.
- 10) Miki K, Ichinose M, Kakei N, et al: The clinical application of the serum pepsinogen I and II levels as a mass screening method for gastric cancer. Takahashi K ed, *Aspartic Proteinases: Structure, Function, Biology and Biomedical Implications*, Plenum Press, New York, 1995, 139-143.
- 11) 菊地正吾, 三輪洋人: *Helicobacter pylori*感染診断における直接法ELISAキット「Eプレート「栄研」H.ピロリ抗体」の有用性の検討, *医学と薬学*: 2000, 43: 581-586.
- 12) 岡 博, 三木一正, 三好秋馬, 他: ペプシノゲンRIAキットの臨床応用, *臨床成人病*: 1989, 19: 531-537.
- 13) Robert JW, Punita P, Martin L, et al: Influence of polymorphism in the Genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1 β on tuberculosis, *J Exp*

- Med: 1999, 189 (12): 1863-1873.
- 14) NIH consensus: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA: 1994, 272: 65-69.
 - 15) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer, N Engl J Med: 2001, 345 (11): 784-789.
 - 16) Wong BC, Lam S, Wong WM, et al: Eradicating *Helicobacter pylori* infection in general population reverts gastric cancer: a 7-year prospective randomized placebo-controlled study, Gastroenterology: 2002, 122 (suppl): 1A 588.
 - 17) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. China Gastric Cancer Study Group, JAMA: 2004, 291 (2): 187-194.
 - 18) 由良明彦, 高橋一江, 飯島位夫, 他: 上部消化管病変と血清 *Helicobacter pylori* 抗体測定および血清 pepsinogen 値との関連について, 日消集検誌: 2001, 39: 283-288.
 - 19) 由良明彦, 岩井信市, 宇高結子, 他: 血清 *Helicobacter pylori* (*Hp*) 抗体の各免疫グロブリンクラス (IgG, IgA) 測定の関連について — 胃集団検診にて認めた *Hp* 除菌すべき萎縮性胃炎の選別に関する一考察 —, 臨床薬理: 2003, 34 (2): 249S-250S.
 - 20) 由良明彦, 岩井信市, 奈良圭之助, 他: 胃集団検診にて認めた *Helicobacter pylori* 除菌すべき萎縮性胃炎の選別に関する一考察 — 血清 pepsinogen 測定法導入について —, 臨床薬理: 2003, 34 (4): 187-192.
 - 21) 勝田信行, 浜島信之, 松尾恵太郎, 他: 検診受診者でのヘリコバクターピロリ感染率とインターロイキン-1B (C-31T) の遺伝子多型, 日本公衆衛生: 2001, 48: 604-611.
 - 22) Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, et al: Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan, Gastroenterology: 2002, 123 (1): 92-105.
 - 23) Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al: Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*, Am J Med: 2002, 112 (2): 141-143.
 - 24) Zeng ZR, Hu PJ, Hu S, et al: Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China, Gut: 2003, 52 (12): 1684-1689.
 - 25) Saperas ES, Yang H, Rivier C, et al: Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit acid secretion in rats, Gastroenterology: 1990, 99 (6): 1599-1606.
 - 26) Uehara A, Okumura T, Kitamori S, et al: Gastric antisecretory and antiulcer actions of interleukin-1. Evidence for the presence of an "immune-brain-gut" axis, J Clin Gastroenterol: 1992, 145 (suppl 1): S149-S155.
 - 27) Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, et al: Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection, Gastroenterology: 2002, 123 (6): 1793-1803.

要旨

日本がん検診・診断学会誌 13: 157-162, 2006

胃がん検診における高危険群の選定について— interleukin-1beta (IL-1β) 遺伝子多型の血清 pepsinogen に与える影響からの検討—

由良明彦

胃癌は, *Helicobacter pylori* (*Hp*) 感染の持続感染に伴う萎縮性胃炎を背景に発症するが, 血清 pepsinogen (PG) はその萎縮性胃炎に進展度を反映するため胃検診に用いられている。一方, interleukin-1β 遺伝子 (*IL-1B*) 多型が胃酸分泌や萎縮性胃炎, 胃癌のリスクに関与することが近年報告されている。そこで, 職域の胃検診受診者を対象に, *IL-1B* 多型と血清 PG との関連および胃がんの高危険群の設定について検討した。その結果, 血清抗 *Hp* IgG 抗体測定と *IL-1B* 遺伝子多型解析の検査の組み合わせが, PG 法の有用性を上回ることは困難であると考えられた。その一方, *IL-1B*-511 (-31) の遺伝子多型の検査は, *Hp* 感染によって萎縮が進行しやすい症例を事前に予測でき, PG 法にこの検査を併用することにより, 胃がんの高危険群選定に有用な検査となる可能性が示唆された。

キーワード: interleukin-1 beta 遺伝子多型, 萎縮性胃炎, 血清 pepsinogen

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

鷓浦 雅志, 米島 博嗣, 池田 直樹

公立羽咋病院内科

〔要 旨〕

胃がん検診の受診率の低下, 受診者の固定化に対応することを目的として, 石川県羽咋市においてペプシノゲン (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た。検診は第1段階としてPG測定を行い, 第2段階としてPG陽性者は胃内視鏡検査, PG陰性者には間接X線検査の勧奨を行った。検診受診者は1868人と例年に比し約40%増加し, 4例の早期例を含む6例の胃がんが発見され, その発見率は0.32%と著しく増加した。PG値の陽性率は(1+) 13%, (2+) 25.9%, (3+) 8.2%, 計47.2%であった。全体の要精検率は39.9%で, 胃内視鏡による精検受診率は78.4%であった。また, 検診に要した費用は前年の約1/2であった。PG値による胃がんリスク分類に基づく検診の実施は, 検診受診率の向上, 精密検査の効率化, 検診経費の節減, 安全性の向上に寄与する可能性が示唆され, 今後, 管理検診の実施が重要と考えられた。

キーワード 胃がん検診, ペプシノゲン, 2段階法

はじめに

我が国では1983年から老人保健法に基づく自治体がん検診が実施され, 胃がんについては, 間接X線検査による検診が普及し, 胃がん死亡率の低下に寄与してきたと考えられている¹⁾。しかしながら, 近年, 胃がん検診の受診率は向上せず, また, 受診者の固定化も問題点として指摘され, 施設検診の導入, 内視鏡検診の実施, ペプシノゲン (PG) 法の併用等各種の工夫がなされている^{2)~4)}。

石川県羽咋市の属する医療圏の胃がん死亡率は全国平均に比し高い地域である。これまで羽咋市では間接X線による集団検診を例年約1300名に実施してきたが, 近年の発見胃がん患者数は0から1人と胃がん死亡率の低下に寄与しているか疑問と思われる状況であった。

そこで, 胃がん検診受診者の増加を計るために, 検診の実施方法を間接X線検査のみからペプシノゲン検査の併用に変更することとし, 平成15年度は試験的に, 平成16年度は異時2段階法による本

格的導入を行い良好な成績を得たので, 今後の問題点を含め報告する。

対象と方法

平成16年度の羽咋市の胃がん検診対象者は推定9100人であった。試験的にPG検査を導入した平成15年度は間接X線検査受診者のなかで希望者のみPG測定を行った。平成16年度は節目検診として, 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, PGI 70ng/ml以下かつI/II比3以下を(1+), 同じく50ng/ml, 3以下を(2+), 30ng/ml, 2以下を(3+)陽性とした⁵⁾。なお, 検診は集団, 施設のいずれでも受診可能で, また, 平成16年は初年度のため, 節目年齢以外のPG検査希望者にもPG検査併用検診を実施した。

表1：各検診受診者数の推移

| | 平成13年 | 平成14年 | 平成15年 | 平成16年 |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| 基本検診 | 3985 | 4018 | 2803 | 2923 |
| 胃がん検診 | 1215 | 1297 | 1303 | 1868 |
| PG検診 | 0 | 0 | 1239 | 1664 |

表2：平成16年度検診における年代別PG検査結果(集団検診分)

| | 受診者 | 陰性 | 陽性 | 陽性の内訳 | | |
|------|------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| | | | | 1+ | 2+ | 3+ |
| 40歳台 | 161 | 109 (67.7) | 52 (32.3) | 18 (11.2) | 30 (18.6) | 4 (2.5) |
| 50歳台 | 345 | 185 (53.6) | 160 (46.4) | 54 (15.7) | 85 (24.6) | 21 (6.1) |
| 60歳台 | 452 | 222 (49.1) | 230 (50.9) | 49 (10.8) | 133 (29.4) | 48 (10.6) |
| 70歳台 | 98 | 42 (42.9) | 56 (57.1) | 16 (16.3) | 26 (26.5) | 14 (14.3) |
| 計 | 1056 | 558 (52.8) | 498 (47.2) | 137 (13.0) | 274 (25.9) | 87 (8.2) |

()：受診者に占める割合%

結果

平成13年度からの基本検診受診者数，胃がん検診受診者数，PG検査受診者数を（表1）に示す。前述のごとく節目検診対象者以外の希望者にもPG検査を実施した結果，平成16年度の基本検診受診者数は前年に比し変化を認めなかったが，胃がん検診受診者数はこれまでより約40%増加の1868人であった。また，平成15年，平成16年の2年間でのべ2903例にPG測定を実施した。

集団検診における年代別PG陽性率は，40歳代では32.3%，50歳代46.4%，60歳代50.9%，70歳代57.1%であり，高齢者において陽性率はより高い傾向が認められた。また，全体を陽性度別に検討すると1056例中1+137例（13%），2+274例

（25.9%），3+87例（8.2%）の計498例（47.2%）が陽性であった（表2）。なお，集団検診において，PG陰性例を対象とした間接X線検査の受診率は，620例中166例，26.8%であった。

検診成績では，要精検者数は間接X線検査のみの平成13年，平成14年に比し，間接X線検査受診者のみにPG検査を行った平成15年は381人と約3倍に増加し，さらに，異時2段階法を採用した平成16年は747人（39.9%）に増加した。さらに，内視鏡による精検受診者数も，平成13年度は134人であったが，平成16年の精検受診者数は586人に増加した。なお，平成16年度の精検受診率は78.4%であり，例年とほぼ同様であった。また，平成16年の発見胃がん数は6人であり，胃がん発

表3：胃がん検診成績の推移

| | 平成13年 | 平成14年 | 平成15年 | 平成16年 |
|---------|-------|-------|-------|-------|
| 検診受診者数 | 1215 | 1297 | 1303 | 1868 |
| 要精検者数 | 171 | 120 | 381 | 747 |
| 要精検率% | 14.0 | 9.3 | 29.2 | 39.9 |
| 精検受診者数 | 134 | 100 | 299 | 586 |
| 精検受診者率% | 78.4 | 83.3 | 78.5 | 78.4 |
| 発見胃がん例数 | 1 | 0 | 6 | 6 |
| 胃がん発見率% | 0.08 | 0.00 | 0.46 | 0.32 |

胃がん発見率：検診受診者に占める割合

表4：平成16年度検診における発見胃がん例の背景と過去の検診成績

| 症例 | 年齢 | 性 | PG陽性度 | 進行度 | 平成15年 | 平成14年 |
|----|----|----|-------|-----|-------|-------|
| 1) | 54 | 男性 | 2+ | 早期 | 異常なし | 異常なし |
| 2) | 73 | 男性 | 2+ | 早期 | 未受診 | 要注意 |
| 3) | 68 | 男性 | 2+ | 早期 | 異常なし | 異常なし |
| 4) | 65 | 男性 | - | 進行 | 未受診 | 未受診 |
| 5) | 92 | 女性 | 2+ | 進行 | 未受診 | 未受診 |
| 6) | 74 | 男性 | 2+ | 早期 | 未受診 | 未受診 |

要注意：悪性病変は認めないが、医療機関受診を勧める

見率は0.32%であった（表3）。発見胃がん6例中4例は早期胃がん例で、このうち2例は前年、前々年の検診では異常なしであった。また、症例4はPG陰性で進行がん例であった。（表4）。

胃がん検診に要した費用は平成13年550万円、平成14年540万円、平成15年710万円、平成16年340万円であった。平成16年の胃がん1例の発見に要した費用は58万円と計算された。

考察

石川県羽咋市の胃がん死亡率は全国平均に比し高い地域である。これまで間接X線検査による胃がん検診を実施してきたが、その受診率は20%程度から向上せず、また、受診者の固定化も認められ、検診による発見胃がん数は平成11年1人、平成12年1人、平成13年1人、平成14年0人とどまっていた。

がん検診の目的は地域のがん死亡率を改善する

ことであり、そのためには、科学的根拠に基づいた有効な検査方法で、一定以上の受診率を確保することが求められている⁶⁾。胃がん検診において間接X線検査はある程度の評価は受けているものの、これまでの取り組みから受診率の向上は期待困難な現状である。また、受診率が上がった場合の放射線被曝の問題も課題と考えられる⁷⁾。一方、直接撮影による施設検診や内視鏡による個別検診も実施されているが、経費負担・精度管理等の課題が残されており、今後、さらに検討が必要と考えられる⁸⁾。

そこで、胃がん検診のあり方について検討し、胃がん死亡率改善のために、まず、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法を採用することにした。PGは胃で特異的に産生される蛋白分解酵素ペプシンの前駆体で2種類のサブタイプ、PGI、PGIIが存在し、血清PGI値およびI/II比は、胃粘膜萎縮の程度とよく相関することが報告されている⁹⁾。一方、胃粘膜の萎縮性変化は胃がんの発生と密接な関連があることから、PG値を指標とした胃がん高危険群の設定を行う胃がん検診の有用性が報告されている⁹⁾。

実施に当たっては、PG法による胃がん検診の最大の問題点であるPG陰性胃がん対策として、「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」班（主任研究者 三木一正）により推奨されている間接X線検査の併用を採用すると共に、受診者への情報提供を十分に行った¹⁰⁾。また、併用法として、PG検査と間接X線検査を同日に行う同日2段階法は機器の都合で実施困難であったため、基本検診実施時にPG測定用採血を行い、PG陰性例に対して後日、間接X線検査を行う異時2段階法で行った。このため、担当者の業務量は増加したが、対応可能な範囲であった。

平成16年度の検診において、胃がん検診受診者数は約40%増加した。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が十分

行えた結果と考えている。今後、さらに、広報活動等により、PG検査併用胃がん検診受診者の増加に取り組む予定である。なお、胃がん検診受診者を現在の3から4倍に増加することを計る場合、その検診費用の負担についても考慮する必要がある。PG検査費用は間接X線検査の約1/4であり、また、PG陽性例については逐年の検査は不要で、1回測定後の胃がん検診としては、当分の間、必要例に対する精密検査受診勧告のみで管理可能であることも、経費的には大変な利点と考えられる。

平成16年度のPG検査結果については、全体の陽性率は47%であった。この成績は受診者の年齢構成から予想された数値に一致するものであった。当初、精密検査としての、胃内視鏡検査の受け入れ体制が地域に整っているか否か不安も指摘されたが、実際には十分対応され問題の発生は認められなかった。なお、内視鏡による精検受診者数は平成13、14年度に比べ平成15年度は約3倍、平成16年度は約5倍であった。この受検者数の増加が平成15、16年度における高いがん発見率に寄与したものと考えられる。検診全体の要精検率は約40%と、間接X線検査のみによる過去の検診に比し明らかに高頻度であった。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。胃がん検診の精密検査の胃内視鏡検査における偶発症を考えると無視できない問題点である¹¹⁾。

一方、PGに関するこれまでの検討では、陽性度により胃がんのリスクは異なることが報告¹²⁾されており、陽性度に従った精検制度を確立することで対応する可能性も考えられる。今回の検討では、(1+)が13%であった。このグループの胃がん危険度は0.1%以下と報告されており、今後の検診・管理における取り扱いは今後協議中である。また、今後の経過観察において、(2+)、(3+)陽性者の胃内視鏡検査の頻度について、逐年の内視鏡検査が必要か否か、隔年またはそれ以上の間隔をおけるか否か明確な指針は示されおらず、問題点として今後の課題である。また、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^{13) 14)}。

また, PG陰性胃がん対策としての間接X線検査については, 今回, 機器の関係から, 後日の実施となり, その受診率は27%程度であった。受診率の向上を計るためには同日の実施体制の確立が必要と考えている。また, PG検査陰性の意義に関する啓蒙活動も重要と考えている。

結語

最後に, 今後のがん検診のあり方として, これまでのように同一の検査を例年全例に繰り返すことは効率的とは思われない。肝炎ウイルス検診¹⁵⁾で示されているように, 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 going していくことが重要と考えている。石川県羽咋市では今後数年間にできるだけ多くの対象者, 少なくとも対象者60%以上にPG検査を実施し, PG値からみた低リスク群には従来の間接X線検査による検診, 高リスク群には医療機関の協力を得て定期的な胃内視鏡検査を実施し, このPG検査併用検診が近隣の対照地区と比較して胃がん死亡率の改善に寄与するか否かの検討を行う予定である。

文 献

- 1) 久道 茂: がん検診の有効性評価に関する研究班報告書 (主任研究者久道 茂), 財団法人公衆衛生協会, 東京, 1998.
- 2) 久道 茂: 新たながん検診手法の有効性評価報告書 (主任研究者久道 茂), 財団法人公衆衛生協会, 東京, 2001.
- 3) 濱島ちさと, 吉田勝美, 濱島由紀. 胃癌検診における個別検診システムに関する検討. 日消集検誌 1999; 37: 171-177.
- 4) 後藤信雄, 池上文詔, 桜井幸弘. 職域胃内視鏡検診の検討. 日消集検誌 2005; 43: 197-205.
- 5) 吉原正治, 清平國主, 春間 賢, 他: ペプシノゲン法の検診間隔と管理検診, (三木一正編) ペプシノゲン法, 医学書院, 東京, 1998, 160-167.
- 6) 深尾 彰. 公衆衛生とがん検診. 日消集検誌 2005; 43: 615-622.
- 7) Berrington de Gonzalez A, Darby S: Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. Lancet 2004; 363: 345-351.
- 8) 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 2004; 11: 141-147.
- 9) Miki K, Morita M, Sasajima M, et al: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Am J Gastroenterol 2003; 98: 735-739.
- 10) 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 2005; 96: 713-720.
- 11) 金子榮藏, 原田英雄, 春日井達造, 他. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第4回全国調査報告-1998年より2002年までの5年間. Gastroenterol Endosc 2004; 46: 54-61.
- 12) 齋藤洋子, 福富久之, 松本尚志, 他. 胃癌の効率的検診方法. 日消集検誌 2005; 43: 186-196.
- 13) Danaei G, Hoorn SV, Lopes AD, et al: Cause of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioral and environmental risk factors. Lancet 2005; 366: 1784-1793.
- 14) Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al: Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. Gut 2005; 54: 764-768.

- 15) 吉澤浩司, 田中純子. 肝炎ウイルス検診の実施と今後に残された課題. 日消誌 2005 ; 102 : 1123-1131.

A study of stomach cancer mass screening using the pepsinogen test method in combination with the barium X-ray method.

Masashi UNOURA, Hiroshi YONEJIMA, Naoki IKEDA

Department of Internal Medicine, Hakui Public Hospital

In order to cope with the trend of decrease in the participation rate of Hakui City residents in stomach cancer mass screenings and the fact that the participants tend to be the same with no new residents joining the screenings, we investigated the efficiency of stomach cancer mass screening in Hakui City using the serum pepsinogen (PG) test method in combination with the barium X-ray method. The serum PG-I and -II levels were measured by chemiluminescent immunoassay as the first step. PG-positive subjects were recommended to undergo further screening by endoscopy, and PG-negative subjects were recommended to undergo examination by the barium X-ray method as the second step. In 2004, 1868 persons were enrolled in the study; the number of enrolled persons increased by 40% compared to the previous year. The total number of cases in which stomach cancer was discovered was 6, and the rate of discovery was 0.32%, a significant increase. Four of these were diagnosed as early cancer by endoscopy. The total PG-positive rate was 47%: 13% for 1+, 25.9% for 2+ and 8.2% for 3+. The subjects who needed further thorough examinations accounted for 39.9%, and 78.4% of the positive subjects were further examined by endoscopy. The total cost for the 2004 screening was almost half of that for the previous year. In conclusion, the two-step strategy comprising the PG test and barium X-ray can be used as a mass screening method for stomach cancer, because this method not only allows a larger population to participate, but also enables efficient examination, cost effectiveness, and improvement of the participants' safety. Further studies are needed to establish a method for following up those who have been found PG-positive and who are therefore at high risk for stomach cancer.