

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

胃がんスクリーニングの
ハイリスクストラテジーに関する研究

平成16～18年度 総合研究報告書

主任研究者 三 木 一 正

平成19（2007）年4月

目 次

I. 研究組織	1
II. 総合研究報告	
胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究	3
三 木 一 正	
III. 平成18年度研究報告	
a. 総括研究報告	
職域および地域集団における胃がんスクリーニングのハイリスク ストラテジーの評価	11
三 木 一 正、乾 純 和	
b. 分担研究報告	
1. 血清ペプシノゲン値からみた早期胃がん型・組織型別の背景胃粘膜の検討	15
藤 城 光 弘、矢 作 直 久、三 木 一 正	
2. 萎縮性胃炎の進展における遺伝素因と環境因子の検討	17
瓜 田 純 久、三 木 一 正	
3. 職域集団における胃がんのハイリスクストラテジーの評価	20
一 瀬 雅 夫	
4. 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する疫学研究	23
渡 邊 能 行	
5. 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究	26
吉 原 正 治	
6. 高濃度バリウムによる胃X線検査に関する研究の評価	29
濱 島 ち さ と	
7. 石川県羽咋市における地域住民へのペプシノゲン法(2段階法)による 胃がん検診の有効性に関する研究	33
鵜 浦 雅 志	
8. 内視鏡経過観察発見胃がんからみた血液検査によるリスク診断の 有用性に関する研究	35
井 上 和 彦	
9. 血清ペプシノゲン法による胃がん発生高危険群の設定	38
渡 部 宏 嗣	
10. ペプシノゲン法陰性胃がんに関する臨床的研究	40
藤 田 安 幸	
11. 胃がん検診における胃がん高危険群の選定について 一炎症性サイトカイン遺伝子多型検査併用の可能性一	43
由 良 明 彦	

IV. 平成17年度研究報告

a. 総括研究報告

- 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究……………47
三木 一 正

b. 分担研究報告

1. 職域集団における胃がんのハイリスクストラテジーの評価……………55
一 瀬 雅 夫
2. 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する疫学研究……………58
渡 邊 能 行
3. 東京都葛飾区における地域住民への2段階ペプシノゲン法による
胃がん検診の死亡減少効果に関する研究……………61
伊 藤 史 子、渡 邊 能 行
4. 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究……………64
吉 原 正 治
5. ペプシノゲン法の適正な検診間隔に関する検討……………67
濱 島 ちさと、由 良 明 彦

c. 研究成果報告

1. 血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法による
胃集検の検討……………71
藤 城 光 弘、三 木 一 正
2. 血清ペプシノゲンと消化管運動に関する研究……………73
瓜 田 純 久、三 木 一 正
3. 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……………75
鵜 浦 雅 志
4. 胃がん発生の背景胃粘膜に関する研究（血清ペプシノゲン法と
ヘリコバクターピロリ抗体価による血液検査分類の時代的変遷）……………77
井 上 和 彦
5. ヘリコバクターピロリ感染およびペプシノゲン値よりみた
内視鏡検診の適正な受診間隔に関する研究……………80
藤 田 安 幸
6. 血清ペプシノゲンと抗ヘリコバクターピロリ抗体による胃がんの
高危険群の設定……………82
渡 部 宏 嗣

V. 平成16年度研究報告

a. 総括研究報告

- 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究……………85
三 木 一 正

b. 分担研究報告	
1. 職域集団における胃がんのハイリスクストラテジーの評価	91
一 瀬 雅 夫	
2. 胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する疫学研究	93
渡 邊 能 行	
3. 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	95
吉 原 正 治	
4. 胃がん検診の有効性評価とペプシノゲン法の課題	98
濱 島 ちさと	
c. 研究成果報告	
1. ¹³ C-尿素呼気試験の診断精度に関する研究	103
瓜 田 純 久	
2. 市販 <i>Helicobacter pylori</i> 抗体 ELISA キットの胃がん診断能の 比較に関する研究	105
菊 地 正 悟	
3. 胃がん発生の背景胃粘膜を重視した胃がんスクリーニング法に関する研究 (胃がん症例からの検討)	109
井 上 和 彦	
4. 血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法による 胃集検の検討	112
藤 城 光 弘、矢 作 直 久	
5. 東京都葛飾区における地域住民へのペプシノゲン法（2段階法）による 胃がん検診の死亡減少効果に関する研究	115
伊 藤 史 子	
VI. 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 16～18 年度）	117
VII. 研究成果の刊行物・別刷（平成 16～18 年度）	131

I. 研究組織

主任研究者（班長）

三 木 一 正

分担研究者（班員）

一 瀬 雅 夫

渡 邊 能 行

吉 原 正 治

濱 島 ちさと

研究協力者

伊 藤 史 子

瓜 田 純 久

藤 城 光 弘

井 上 和 彦

鶴 浦 雅 志

藤 田 安 幸

渡 部 宏 嗣

澁 谷 大 助

乾 純 和

牧 元 弘 之

吉 川 守 也

石 井 千恵子

小坂橋 毅

今 井 貴 子

茂 木 文 孝

降 旗 俊 明

矢 作 直 久

由 良 明 彦

守 田 万寿夫

佐 川 元 保

菊 地 正 悟

多 田 正 大

行 方 令

A. M. Y. Nomura

笹 島 雅 彦

所属施設名

東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）

消化器内科

和歌山県立医科大学第二内科

京都府立医科大学大学院医学研究科

地域保健医療疫学

広島大学保健管理センター

国立がんセンターがん予防・検診研究センター

情報研究部診療支援情報室

東京都目黒区保健所

東邦大学医学部総合診療・急病科学講座

東京大学医学部消化器内科

松江赤十字病院第三内科

公立羽咋病院

越谷市医師会

東京大学医学部附属病院臨床試験部

宮城県対がん協会がん検診センター

高崎市医師会

高崎市医師会

高崎市医師会

財団法人高崎・地域医療センター

前橋市医師会

財団法人群馬県健康づくり財団

群馬県がん登録室

財団法人東京都予防医学協会

虎の門病院消化器科

東京都逋信病院健康管理センター

富山県厚生部健康課

金沢医科大学呼吸器外科

愛知医科大学医学部公衆衛生学

多田消化器クリニック

ワシントン大学（シアトル）公衆衛生学

ハワイ大学（ホノルル）ハワイがん研究センター

東邦大学医学部消化器内科

II. 総 合 研 究 報 告

胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究
主任研究者 三木一正 東邦大学医学部医学科内科学講座 教授

研究要旨 胃がん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) 法の精度や胃がん死亡率減少効果の研究を行ってきたが、2000年以後、PG法とX線法を併用した胃がん検診方式である2段階(同日判定)法を胃がん対策として推奨し、その有用性は実証された。本研究班では、今後の胃がん検診方式のあり方を提言することを目的としたが、結論として、胃がん対策として推奨する胃がん検診方式は、「一次スクリーニングはHp抗体測定とPG法で行い、二次スクリーニングは内視鏡(超細径や経鼻)検査」であると考えられた。

分担研究者

一瀬 雅夫 和歌山県立医科大学第二内科
教授
渡邊 能行 京都府立医科大学大学院医学
研究科地域保健医療疫学 教授
吉原 正治 広島大学保健管理センター
教授
濱島 ちさと 国立がんセンターがん予防・検
診研究センター情報研究部診
療支援情報室 室長

A. 研究目的

胃がん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) 法の精度や胃がん死亡率減少効果の研究 (Scand J Gastroenterol 41:2007) を行ってきた。2000年以後、PG法とX線法を併用した胃がん検診方式である2段階(同日判定)法を胃がん対策として推奨してきたが、2006年度までに石川県羽咋市(日消がん検診誌 44:2006)和歌山県某職域(Cancer Sci 101:2005, Int J Cancer 109:2004)および東京都葛飾区(日本がん検診・診断学会誌 10:2003, 14:2007)などの自治体および職域での試用成績が報告され、その有用性が実証された。本研究班では、今後の胃がん検診方式のあり方を提言することを目的とした。

B. 研究方法

①PG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率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。

②某職域での胃集団検診受診健常人男性4,655人(年齢40-59歳)を対象としたコホートを設定し、10年間に亘る追跡調査を行う事により、胃がん発生についてHp感染および慢性萎縮性胃炎との関連で検討を行った。Hp感染の有無については血清抗HpIgG抗体(スマイテスト)を測定する事で判定すると共に、Hp感染の結果生じる慢性萎縮性胃炎の存在および進展度については血清PGI、II値をRIA法(PGI,II RIA-Bead Kits, Dainabbot Co.Ltd., Tokyo)で測定する事で判定した。

③1996年度に人間ドックにおいてPG法、

H p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。P G値の測定はRIAで行い、判定は基準値(P G I:70以下かつI/II比3.0以下)を用いた。H p抗体価測定はEIA法(スマイテストおよび栄研Eプレート)で行った。H p抗体の有無とP G法判定の組み合わせにより、H p抗体(-)P G法(-)をA群、H p抗体(+)P G法(-)をB群、P G法(+)をC群とした。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、10年後の2006年9月までに新たに診断された胃癌、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)

個人情報を取り扱う研究である。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。

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。

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合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。

データについては、個人情報を厳重な管理下に置くように留意した。検診の検体についてはあらかじめ了解を得て行った。胃癌症例での生検検体の採取に関しては、全て学内の倫理委員会での検討をへて研究実施へ至る手続きを踏みながら、informed consentを得て施行した。

C. 研究結果

本研究班の主な研究成果としては①P G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、P G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い、P G法受診は、診断日前3年未満まで、有意に胃癌死亡を減少させ(Scand J Gastroenterol 41:2007)、5

年未満でも減少の傾向を認めた。また、P G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(2006年度報告)。
②P G法による節目健診対象者21,978人(P G法受診群:4,490人、P G法非受診群:17,488人)を対象集団として、受診日より4年間(総観察人年82,892人年)追跡し、P G法受診群では受診後3年間は胃癌死亡者は認めず、P G法受診することは受診しないことと比較して有意ではないが胃癌死亡のリスクが約1/2に減少した(日本がん検診・診断学会誌14:2007)。
③P G法、胃X線法(DR)併用胃癌検診を17,647人行い、P G法とX線法の精度(検出率、感度、陽性反応的中度)はほぼ同等であり、費用対効果も優れていた(Cancer Sci, 101:2005)。
④P G法とH p抗体価測定を同時に併用した人間ドック受診者(1,673人)を対象にA群(H p(-)、P G(-))、B群(H p(+)、P G(-))、C群(P G(+))の3群に分類すると、7年間でA群が20%から40%へ倍増した(50才未満ではA群が50%以上)。また、10年間(1,143人)の経過観察による胃癌の発見頻度はA群0%、B群1.4%、C群4.17%であった(2006年度報告)。
⑤H p抗体価とP G法併用胃癌検診(40才~59才健常人男性4,655人10年間追跡)での年率胃癌発生はA群0%、B群0.1%、C群0.2%、D群(P G(+)、H p(-))1.25%であった(Int J Cancer 109:2004)。また、60才以上(630人)でもA群は0%であった(2006年度報告)。
⑥胃癌発生に伴う累積生存率はH p抗体価と負の相関を示し、また、慢性萎縮性胃炎の進展に伴う胃癌発生数とハザード比はA群→B群→C群→D群と有意に増加した(2006年度報告)。

D. 考察

本邦では、胃癌の死亡率は減少してきているものの、現在のがんの死亡の中での順位は2位と依然上位であり、胃癌対策はわが国の重要課題である。今後、胃癌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。

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、さらに超細径内視鏡や経鼻内視鏡などの近年の内視鏡機器の進歩と普及もある。

胃がんハイリスクグループをPG法で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できるため、PG法の胃がん死亡抑制効果につきPG法受診歴を遡り調査し、証明する検討を行なった結果、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。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すでに報告したが、今回の検討でも、PG法受診が3年未満でも、胃がん死亡率減少効果が有意に認められ、PG法受診が5年未満でも胃がん死亡率減少効果がある可能性が示唆された。

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

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

具体的には本研究班のこれまでの研究成果を総合的に勘案すると胃がん検診での内視鏡による二次スクリーニングの検診間隔は、それぞれA群(PG(-)、Hp(-))では5~10年に1回、B群(PG(-)、Hp(+))で

は3~5年に1回、C群(Hp(+)、PG(+))では2~3年に1回、D群(Hp(-)、PG(+))では1年に1回が妥当と考えられた。

導入に当たっては当該検診機関の内視鏡検査のマンパワー、検診受診者のコンプライアンス等の実情も考慮しながら行うとともに、導入後も毎年の修正、見直し等を加え、より良い検診システムを確立していくべきである。

E. 結論

胃がん対策として推奨する胃がん検診方式は、「一次スクリーニングはHp抗体測定とPG法で行い、二次スクリーニングは内視鏡(超細径や経鼻)検査」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. 論文発表

書籍

- 1) 三木一正：ペプシノゲン．基準値と異常値の間—その判定と対策．中外医学社(東京) 2006, p420-422
- 2) 三木一正：ペプシノゲン．検査値のみかた．中外医学社(東京) 2006, p48-50
- 3) 三木一正：ペプシノゲン．臨床検査ガイド 2007~2008．文光堂(東京) 2006, p111-113
- 4) 三木一正, 他：ペプシノゲン．臨床検査診断マニュアル．永井書店(東京) 2005, p432-434
- 5) 三木一正, 他：ペプシノゲン．臨床検査ガイド 2005~2006．文光堂(東京) 2005, p111-113
- 6) 三木一正, 他：ペプシノゲン法．住民検診・職域検診・人間ドックのためのがん検診計画ハンドブック (三木一正, 渡邊能行編)．南江堂(東京) 2004, p75-78

雑誌

- 1) Miki K, Urita Y, et al: Effect of *Bifidobacterium bifidum* fermented milk on *Helicobacter pylori* and serum pepsinogen levels in humans. J Dairy Sci 2007 (in press)
- 2) Urita Y, Miki K, et al: Ten second

- endoscopic breath test using a 20-mg dose of ^{13}C -urea to detect *Helicobacter pylori* infection. Hepato-Gastroenterology 2007 (in press)
- 3) Urita Y, Miki K, et al: Endoscopic ^{13}C -urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy. Hepato-Gastroenterology 2007 (in press)
 - 4) Miki K, et al: Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. J Dig Dis. 8:8-14, 2007
 - 5) Urita Y, Miki K, et al: Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. Inflammopharmacology. 15:1-5, 2007
 - 6) Hirano N, Miki K, et al: Down regulation of gastric and intestinal phenotypic expression in Epstein-Barr virus-associated stomach cancers. Histol Histopathol. 22:641-649, 2007
 - 7) Fujimoto A, Miki K, et al: Significance of lymphatic invasion on regional lymph node metastasis in early gastric cancer using LYVE-1 immunohistochemical analysis. Am J Clin Pathol. 127:82-88, 2007
 - 8) Miki K : Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer. 9:245-253, 2006
 - 9) Fujishiro M, Miki K, et al. Correlation of serum pepsinogens and gross appearances combined with histology in early gastric cancer. J Exp Clin Cancer Res 25:207-212, 2006
 - 10) Urita Y, Miki K, et al:Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach. World J Gastroenterol 21:3088-3091, 2006
 - 11) Urita Y, Miki K, et al: High incidence of fermentation in the digestive tract in patients with reflux esophagitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 18:531-535, 2006
 - 12) Urita Y, Miki K, et al: Seventy-five gram glucose tolerance test to assess carbohydrate malabsorption and small bowel bacterial overgrowth. World J Gastroenterol 21:3092-3095, 2006
 - 13) Urita Y, Miki K, et al:Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of ^{13}C -urea breath test. J Gastroenterol Hepatol 21:1-4, 2006
 - 14) Miki K :How we eradicate *H.pylori*. JMAJ 48:479, 2005
 - 15) Nomura AMY, Miki K, et al: *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii. J Infect Dis 191:2075-2081, 2005
 - 16) Otsuka T, Miki K, et al: Coexistence of gastric-and intestinal-type endocrine cells in gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia of the human stomach. Pathology Intern 55:170-179, 2005
 - 17) Otsuka T, Miki K, et al: Suppressive effects of fruit-juice concentrate of prunus mume sieb.et zucc. (Japanese apricot, Ume) on *Helicobacter pylori*- induced glandular stomach lesions in Mongolian gerbils. Asian Pacific J Cancer Prev 6:337-341, 2005
 - 18) Ohata H, Miki K, et al: Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography, Cancer Sci 2005, 96,10:713-720
 - 19) Fujishiro M, Miki K, et al: Early detection of asymptomatic gastric cancers using serum pepsinogen levels to indicate endoscopic submucosal dissection for better quality of life. Proceeding of 6th International Gastric Cancer Congress, Yokohama 2005, 145-150
 - 20) Binis-Ribeiro M, Miki K, et al: Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis J Med Screen 11:141-147, 2004
 - 21) Kikuchi S, Miki K, et al : Seroconversion and seroreversion of *Helicobacter pylori* antibodies over a 9-year period and related factors in Japanese adults. Helicobacter 9:335-341, 2004
 - 22) Kobayashi T, Miki K, et al : Trends in the incidence of gastric cancer in Japanese and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. Gastric Cancer 7:233-239, 2004
 - 23) Urita Y, Miki K, et al : Comparison of serum IgG antibodies for detecting *Helicobacter pylori* infection. Intern Med 43:548-552, 2004
 - 24) Urita Y, Miki K, et al : Breath sample collection through the nostril reduces false-positive results of ^{13}C -urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Dig Liver Dis 36:661-665, 2004
 - 25) Urita Y, Miki K, et al : Serum pepsinogens as a predictor of the topography of

- intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. *Dig Sis Sci* 49:795-801, 2004
- 26) 伊藤史子、三木一正、他：地域住民を対象とした2段階ペプシノゲン法胃癌検診の死亡減少効果の検討。日本がん検診・診断学会誌。14:156-160, 2007
 - 27) 三木一正：ペプシノゲン法による胃癌スクリーニングと内視鏡検査。横浜消化器内視鏡医会報。11:24-27, 2007
 - 28) 三木一正、他：ルミパルス Presto II (全自動化学発光酵素免疫測定システム)を用いたペプシノゲン I, ペプシノゲン II 測定試薬の基礎的検討。医学と薬学。56: 889-896, 2006
 - 29) 三木一正：萎縮性胃炎と消化吸収。日本医事新報。4308:89, 2006
 - 30) 三木一正、他：ペプシノゲン。最新臨床検査のABC。日本医師会雑誌。135:134, 2006
 - 31) 三木一正：胃癌スクリーニングの最前線。医療。60: 287-292, 2006
 - 32) 三木一正：胃癌スクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究。日消集検誌 44: 127-139, 2006
 - 33) 笹島雅彦、三木一正、他：胃癌集団検診と内視鏡検査。治療88: 161-166, 2006
 - 34) 三木一正、他：全自動化学発光酵素免疫測定システムルミパルス 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
 - 35) 三木一正：胃癌高危険群と低危険群について。東京内科医会誌 20:144-148, 2005
 - 36) 三木一正、他：血清ペプシノゲン。The GI Forefront 1: 16-18, 2005
 - 37) 三木一正、他：ペプシノゲン I およびペプシノゲン II、PG I / II 比。日本臨床 63: 741-743, 2005
 - 38) 笹島雅彦、三木一正、他：ペプシノゲン法による胃癌スクリーニング。総合臨床。54: 1425-1426, 2005
 - 39) 笹島雅彦、三木一正、他：胃癌検診のハイリスクストラテジー。細胞。37: 18-21, 2005
 - 40) 笹島雅彦、三木一正、他：ペプシノゲン検査。診断と治療 93: 1513-1516, 2005
 - 41) 笹島雅彦、三木一正、他：消化管疾患に対する検診の有効性。総合臨床 54: 2369-2376, 2005
 - 42) 三木一正：血清ペプシノゲン。日医雑誌 131: 635-638, 2004
 - 43) 渡瀬博俊、三木一正、他：足立区におけるペプシノゲン法による胃検診の5年間の追跡調査による有効性の検討。日本がん検診・診断学会誌 11: 77-81, 2004
2. 学会発表
- 1) Miki K, et al: Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method, Gastric Adenocarcinoma International Symposium, Porto, 2006.5
 - 2) Y Urita, K Miki, et al: Prevalence of GERD symptoms in general practice. The 5th Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy. Tokyo, 2006.5
 - 3) Y Urita, K Miki, et al: Salivary gland function in patients with GERD. The 5th Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy. Tokyo, 2006.5
 - 4) Y Urita, K Miki, et al: Delayed gastric emptying accelerates bacterial overgrowth in both the stomach and the intestine. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 5) Y Urita, K Miki, et al: Intrafamilial clustering of atrophic gastritis. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 6) Y Urita, K Miki, et al: Effect of serum gastrin concentration on insulin resistance. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 7) Y Urita, K Miki, et al: [1-¹³C]-acetate breath test reveals impaired acetate metabolism in patients with fatty liver diseases. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 8) Y Urita, K Miki, et al: Comparison of glycine and leucine kinetics in obese subjects. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 9) Y Urita, K Miki, et al: Possible role of intraluminal gas production on functional gastrointestinal disorders. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 10) Y Urita, K Miki, et al: Prevalence of gastro-esophageal reflux disease symptoms in general practice. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 11) Y Urita, K Miki, et al: Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux

- disease. DDW, Los Angeles, 2006.5
- 12) Y Urita, K Miki, et al: ^{13}C -glucose breath test to evaluate insulin secretion and insulin resistance. DDW, Los Angeles, 2006.5
 - 13) Y Urita, K Miki, et al: Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. The 12th International Conference on Ulcer Research, Osaka, 2006.7
 - 14) Y Urita, K Miki, et al: Nizatidine improves impaired salivary secretion in GERD: A case report. The 12th International Conference on Ulcer Research, Osaka, 2006.7
 - 15) Y Urita, K Miki, et al: Saliva transit from oral cavity to the esophagus in GERD. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 16) Y Urita, K Miki, et al: Serum pepsinogens as a marker of delayed gastric emptying. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 17) Y Urita, K Miki, et al: Comparison of gastric emptying and intragastric distribution of a liquid test meal and indigestible microspheres using a two-phase radio-labelled scintigraphy. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 18) Y Urita, K Miki, et al: Change in breath hydrogen concentration reflects movement of intestinal gas in patients with small-bowel pseudo-obstruction. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 19) Y Urita, K Miki, et al: Malabsorption following a breafast. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 20) Y Urita, K Miki, et al.: Diffuse white spots of the duodenum may suggest glucose malabsorption. 71th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology. Las Vegas, 2006.10
 - 21) Miki K, et al: Possibility of the high risk strategy for gastric cancer screening using *H.pylori* and pepsinogen. 13th UEGW Copenhagen, 2005.10
 - 22) Urita Y, Miki K, et al: Gastric emptying affects early insulin response to 75g glucose. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 23) Urita Y, Miki K, et al: Glycine absorption is enhanced in obese subjects. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 24) Urita Y, Miki K, et al: Ten-second endoscopic breath test using a 20-mg dose of ^{13}C -urea to detect *Helicobacter pylori* infection. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 25) Miki K : Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. The 3rd Sino-Japan Workshop on Digestive Endoscopy & Gastroenterology, Guilin, 2004.8
 - 26) Urita Y, Miki K, et al: Influence of hypochlorhydria on bacterial overgrowth in the proximal small intestine. DDW2004, New Orleans, 2004.5
 - 27) Urita Y, Miki K, et al: ^{13}C -acetate breath test for the detect of intestinal metaplasia in the stomach. DDW2004, New Orleans, 2004.5
 - 28) Urita Y, Miki K, et al: Influence of urease activity in the small intestine to the results of ^{13}C -urea breath test. 69th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
 - 29) Urita Y, Miki K, et al: Intragastric carbon monoxide in patients with chronic gastritis. 69th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
 - 30) Urita Y, Miki K, et al: Glucose breath test for detection of small bowel bacterial overgrowth in diabetic patients. 69th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
 - 31) Urita Y, Miki K, et al: Delayed gastric emptying enhances gastrointestinal fermentation. 13th Biennial American Motility Society Meeting, Rochester, 2004.9
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 平成 18 年度研究報告

a. 総括研究報告

職域および地域集団における

胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーの評価

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

研究協力者 乾 純和 高崎市医師会

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 書籍

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

2. 論文発表

- 1) Miki K, et al: Effect of *Bifidobacterium bifidum* fermented milk on *Helicobacter pylori* and serum pepsinogen levels in humans. J Dairy Sci 2007 (in press)
- 2) Urita Y, Miki K, et al: Ten second endoscopic breath test using a 20-mg dose of ¹³C-urea to detect *Helicobacter pylori* infection. Hepato-Gastroenterology 2007 (in press)
- 3) Urita Y, Miki K, et al: Endoscopic ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy. Hepato-Gastroenterology 2007 (in press)
- 4) Miki K, et al: Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. J Dig Dis. 8:8-14, 2007
- 5) Urita Y, Miki K, et al: Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease. Inflammopharmacology. 15:1-5, 2007
- 6) Hirano N, Miki K, et al: Down regulation of gastric and intestinal phenotypic expression in Epstein-Barr virus-associated stomach cancers. Histol Histopathol. 22:641-649, 2007
- 7) Fujimoto A, Miki K, et al: Significance of lymphatic invasion on regional lymph node metastasis in early gastric cancer using LYVE-1 immunohistochemical analysis. Am J Clin Pathol. 127:82-88, 2007
- 8) Miki K: Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer. 9:245-253, 2006
- 9) Fujishiro M, Miki K, et al. Correlation of serum pepsinogens and gross appearances combined with histology in early gastric cancer. J Exp Clin Cancer Res 25:207-212, 2006
- 10) Urita Y, Miki K, et al: Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach. World J Gastroenterol 21:3088-3091, 2006
- 11) Urita Y, Miki K, et al: High incidence of fermentation in the digestive tract in patients with reflux esophagitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 18:531-535, 2006
- 12) Urita Y, Miki K, et al: Seventy-five gram glucose tolerance test to assess carbohydrate malabsorption and small bowel bacterial overgrowth. World J Gastroenterol 21:3092-3095, 2006
- 13) Urita Y, Miki K, et al: Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of ¹³C-urea breath test. J Gastroenterol Hepatol 21:1-4, 2006
- 14) 伊藤史子, 三木一正, 他: 地域住民を対象とした2段階ペプシノゲン法胃がん検診の死亡減少効果の検討. 日本がん検診・診断学会誌. 14:156-160, 2007
- 15) 三木一正: ペプシノゲン法による胃がんスクリーニングと内視鏡検査. 横浜消化器内視鏡医会報. 11:24-27, 2007
- 16) 三木一正, 他: ルミパルス Presto II (全自動化学発光酵素免疫測定システム)を用い

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

b. 分 担 研 究 報 告