

胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究
血清ペプシノゲン値からみた早期胃がん型・組織型別の背景胃粘膜の検討

研究協力者 藤城光弘 東京大学医学部消化器内科 助手

研究協力者 矢作直久 虎の門病院消化器科 部長

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

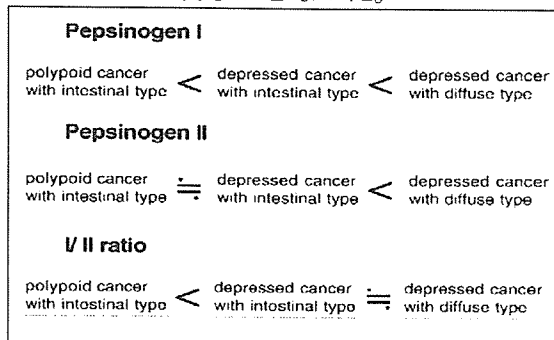
（倫理面への配慮）

個人情報情報を削除した上で、解析に必要なデ

ータのみを抽出して検討を行った。

C. 研究結果

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



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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

胃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
萎縮性胃炎の進展における遺伝素因と環境因子の検討

研究協力者 瓜田純久 東邦大学総合診療・急病科 講師

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

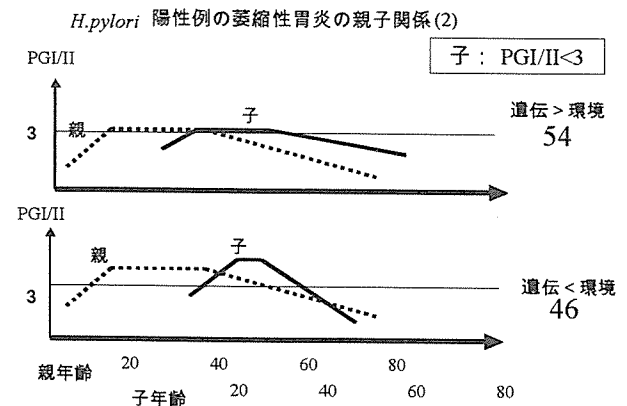
対象は40-59才の男性でHp抗体が陽性であり、同居する両親のいずれか一方、あるいは両親ともに健在でHp抗体陽性であった46例。

全例血清PGI、PGII、PGI/II比を測定し、萎縮性胃炎の指標とした。

C. 研究結果

血清PGI/II<3.0の場合を萎縮群、PGI/II≥3.0の場合を非萎縮群とすると、子が萎縮群の父2.0±1.1、母2.1±1.0、子が非萎縮群の父3.2±1.8、母2.6±1.0であり、子の萎縮性胃炎が進行している場合には両親ともに萎縮性胃炎が進行している傾向があり、萎縮性胃炎の子の父親は、非萎縮群の父親よりも血清PGI/II比が有意に低値であった。萎縮の指標である血清PGI/II比が親よりも子が低値である逆転現象がみられた症例は、萎縮群28例中13例(46.4%)、非萎縮群31例中4例(12.9%)と、萎縮群においては親の萎縮よりも進行している症例が有意に多く認められた(図)。

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



D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

年間の追跡研究を行った。

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

②PG値と抗 HpIgG 抗体価の両血液検査の結果を用いて、対象者を慢性萎縮性胃炎を進展度に応じてA群[Hp(-)&PG(-)]、B群[Hp(+)&PG(-)]、C群[Hp(+)&PG(+)]、D群[Hp(-)&PG(+)]の4群にグループ化した対象に、さらにH p 抗体価の疑陽性群を加えて検討した所、偽陽性群を含め、抗体価と共に段階的に胃がん発生率の増加を認めた。

D. 考察

本邦におけるH p 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H p 抗体疑陽性群を含めて職域でのハイリスク群の囲い込みが可能である事が示唆された。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

- 16) 柳岡公彦, 一瀬雅夫他: ペプシノゲン法導入による胃癌検診の実績—対象と検診間隔の検討—. 第 44 回日本消化器がん検診学会大会. 神戸. 2006.10
- 17) 岡 政志, 一瀬雅夫他: 血清ペプシノゲン法を意識した胃 X 線写真の撮影および読影. 第 44 回日本消化器がん検診学会大会. 神戸. 2006.10

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する疫学研究
分担研究者 渡邊能行 京都府立医科大学 教授

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

本研究は、京都府立医科大学疫学倫理審査委員会の研究許可を受けて行った。

C. 研究結果

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

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

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

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

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

中度は0.8%であった。

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

85.6%、陽性反応適中度は 0.7%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。

C. 研究結果

1) P G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)

P G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. P G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、胃がん死亡の減少傾向を認めた。

2) P G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P G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、胃がん死亡の減少傾向を認めた。

表2. P G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P G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、P G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、P G法の胃がん死亡抑制効果をP G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P G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、胃がん死亡の減少傾向を認めた。

これまでの検討でP G法の実施について、P G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。

E. 結論

PG法による胃がん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法による胃がん検診の胃がん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、有意に胃がん死亡率を減少させ、5年未満でも減少の傾向を認めた。PG法受診が5年未満でも胃がん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。

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、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性を検討した。検査法の特性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) 鶴浦雅志、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