

内視鏡経過観察発見胃がんからみた血液検査によるリスク診断の有用性に関する研究
研究協力者 井上和彦 松江赤十字病院第三内科 副部長

研究要旨 1996年度にペプシノゲン（PG）法と血清ヘリコバクターピロリ（Hp）抗体価測定を行った人間ドック受診者を対象に翌年度以降2006年9月まで（10年間）の胃がん発見頻度の検討を行い、PG法とHp抗体価測定による胃がんリスク診断の有用性を検討した。C群：PG法（+）での胃がん発見率は4.17%（13/312）であり、A群：Hp抗体（-）PG法（-）の0%（0/260）、B群：Hp抗体（+）PG法（-）の1.40%（8/571）に比し有意に（ $p < 0.01$ ）高かった。また、B群についてPG II < 30ng/ml（B-1群）とPG II \geq 30ng/ml（B-2群）に分けて検討するとB-2群での胃がん発見率は4.88%（6/123）であり、B-1群の0.45%（2/448）に比し有意に（ $p < 0.01$ ）高かった。以上より、PG法とHp抗体価測定を併用することにより、胃がんの高危険群のみならず、胃がんの低危険群も明らかにすることが可能と考えられた。すなわち、A群は胃疾患の危険性の非常に低い健康的な胃粘膜をしており、逆に、C群は胃粘膜萎縮を発生母地とする胃がんなどの高危険群と考えられた。また、B群の亜分類も有用となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

について検討した。

（倫理面への配慮）

受診者の特定ができないように匿名化し、集計処理した。

C. 研究結果

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

パ腫 1 例は B 群 (B-2 群) であった。

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

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

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

H. 知的財産権の出願登録情報（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究
血清ペプシノゲン法による胃がん発生高危険群の設定
研究協力者 渡部宏嗣 東京大学医学部附属病院 臨床試験部 助手

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

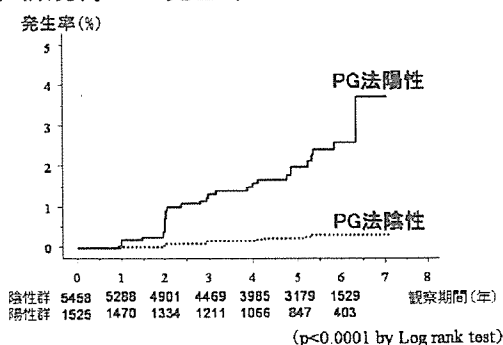
（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

図；新規胃がん発生率



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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

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

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

表1 HP・PG判定結果からみた胃がん発見率 (n=3,291)

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

PG法の感度：55.2% 特異度：72.8%

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

表2 オッズ比よりみた胃がん危険率の比較

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

*:P<0.001, **:NS

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

表3 がん発見時年齢の比較

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

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

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

表4 各群における未分化型がんの頻度

(n=78)						
HP	(-)	(+)	(+)			(-)
PG	(-)	(-)	(1+)	(2+)	(3+)	(+)
例数	2/4	14/31	3/10	5/10	6/22	0/1
			14/42			
頻度 (%)	50.0	45.2*	30.0	50.0	27.2	0.0
			33.3*			

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

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

表5 各群におけるPG値の比較

HP	(-)	(+)	(+)	(-)
PG	(-)	(-)	(+)	(+)
PG I	51.3±29.3	70.1±37.4	37.0±19.1	11.8±9.7
PG II	8.1±4.3	19.3±13.8	19.2±8.4	8.2±4.4
I/II	6.5±2.5	4.5±1.7	1.9±0.7	1.7±0.9

*:P<0.001

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

表6 HP(-)・PG(-)胃がんの4例

例	性別	年齢(歳)	HP IgG (U/ml)	PG I (ng/ml)	PG II	PG I/II 比	部位	組織	内視鏡分類
1)	男性	73	4.0	21.0	4.1	5.1	U	tub1	II c
2)	男性	74	5.9	40.9	5.6	7.3	M	sig	II c
3)	男性	65	<3.0	82.5	11.7	7.0	M	por	4型
4)	男性	70	<3.0	51.3	11.8	4.3	U	tub2	II c

D. 考察

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

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

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

オッズ比を求めた。

C. 研究結果

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

	pepsinogen (+) (n=50)		pepsinogen (-) (n=178)	
	<i>H. pylori</i> (+) (n=49)	<i>H. pylori</i> (-) (n=1)	<i>H. pylori</i> (+) (n=75)	<i>H. pylori</i> (-) (n=103)
<i>IL-1B-511</i> C/C / C/T / T/T	10 / 22 / 17	1 / 0 / 0	32 / 26 / 17	35 / 52 / 16
CYP2C19 homo EM / hetero EM / PM	20 / 19 / 10	0 / 1 / 0	30 / 34 / 11	35 / 52 / 16
pepsinogen I (ng/ml)	40.5 ± 2.6	35.5	67.8 ± 2.9	46.1 ± 1.3
pepsinogen II (ng/ml)	20.8 ± 1.1	18.4	21.2 ± 1.4	8.2 ± 0.3
pepsinogen I/II ratio	2.0 ± 0.1	1.9	3.9 ± 0.3	5.8 ± 0.1

mean ± SE

Table 2 pepsinogen法と炎症性サイトカイン遺伝子多型

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

Table 3 多変量解析による胃がん高危険群関連因子の解析

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

OR: Odds Ratio = exp (β)

^{a)} 陰性(3 U/ml未満)に対して陽性(3 U/ml以上)

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

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

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

D. 考察

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

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

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

CYP2C19 の各遺伝子多型と萎縮性胃炎について検討したところ、IL-1B-511 の遺伝子多型検査が、PG法と同様にHp感染によって胃粘膜萎縮が進行しやすい症例を事前に予測でき、この検査をPG法に併用することにより胃がんのさらなる高危険群選定に有用な検査となる可能性が示唆された。しかしながら、今回の結果では、IL-1B と CYP2C19 の各遺伝子多型検査の併用についてさらなる検討が必要と考えられた。今後の課題として、IL-1B ならびに CYP2C19 の各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考ええる。また、この他に宿主因子や環境因子などとの関連性も含めてさらに検討する必要があると考ええる。最後に、多くの炎症性サイトカイン遺伝子多型による情報を収集し、種々の炎症性サイトカインの遺伝子多型検査を組み合わせることは、胃がんの高危険群の選定精度を向上させるために重要と考える。また、このような検査がさらなる胃がんの高危険群を選定に役立つことを期待したい。

D. 結論

IL-1B-511 の遺伝子多型検査が、PG法と同様にHp感染によって胃粘膜萎縮が進行しやすい症例を事前に予測でき、この検査をPG法に併用することにより胃がんのさらなる高危険群選定に有用な検査となる可能性が示唆された。

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) 由良明彦：胃がん検診における高危険群の選定について—interleukin-1 beta(IL-1 β)遺伝子多型の血清 pepsinogen に与える影響からの検討—。日本がん検診・診断学会誌。13 (2): 157-162, 2006

1. 学会発表

- 1) 由良明彦, 他：胃がん検診における血清 pepsinogen 測定法の利用と限界。第 77 回日本産業衛生学会, 仙台, 2006.5
- 2) 由良明彦, 濱島ちさと：胃がん検診における血清ペプシノゲン法の受診別発見胃がんの特性および間接 X 線撮影法との併用の在り方について。第 79 回 日本消化器集団検診学会関東地方会, 仙台, 2006.5

- 3) 由良明彦：胃がん検診における高危険群の選定について—interleukin-1beta 遺伝子多型の血清 pepsinogen に与える影響からの検討—。第 45 回日本消化器集団検診学会総会, 名古屋, 2005.6
- 4) 由良明彦：血清 pepsinogen 測定法に遺伝子検査を加味した胃がん検診における高危険群の選定。第 45 回日本消化器集団検診学会総会, 名古屋, 2005.6
- 5) 由良明彦, 濱島ちさと：胃がん検診における血清 pepsinogen 測定法の対策と限界。日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan 2006), 札幌, 2006.10
- 6) 由良明彦：Helicobacter pylori 感染が血清脂質に及ぼす影響について。平成 18 年度通信医学会年次大会, 福岡, 2006.10
- 7) 由良明彦, 他：Helicobacter pylori 感染における血清 pepsinogen 測定法判陽性群の酸化ストレスの変動について。第 27 回日本臨床薬理学会, 東京, 2006.11

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

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
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 ペプシノゲン (PG) 法に加えて、*H. pylori* (Hp) に対する IgG 抗体、CagA 抗体等を用いた胃がんのハイリスク集団の最適なスクリーニング方法を明らかにし、最終的には胃 X 線検査や胃内視鏡検査と組み合わせた経済的かつ胃がん死亡減少をもたらすマネジメント方法を提案することを目的とした研究を行い、以下の成果を得た。1) Hp 感染による慢性萎縮性胃炎の進展を血清抗 Hp IgG 抗体と PG の二つのマーカーで評価した二つのコホートを対象に 10 年間の追跡研究を行い、両コホート共に、Hp 非感染者では胃がんの発生を認めず、胃がんの年間発生率、ハザード比に Hp 関連胃炎の進展と共に段階的に有意な増加を認めた。2) 直接胃 X 線検査と PG 法を同時に行った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、PG 法の胃がん診断に対する精度は直接胃 X 線検査と同等の位置づけが可能であった。3) PG 法受診者群と非受診者群を受診日より 4 年間追跡し、PG 法受診群の非受診群に対するハザード比は胃がん死亡のリスクが減少していた。4) PG 法胃がん死亡率減少効果を症例対照研究で評価し、PG 受診による胃がん死亡を有意に減少させていた。さらに、PG 法、X 線法の受診歴の明らかな症例で、PG 法、X 線法の胃がん死亡減少効果を、ロジスティック回帰分析し、胃がん死亡の減少傾向を認めた。5) 初回 PG 法陰性者の陽性化までの期間を 10 年間追跡し、検査間隔を 4 年以上に延長することで、効率的なハイリスク集約を行うことが可能と考えられた。

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

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はわが国のがん死亡の中で第 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た。しかし、国の平成 16 年度の予算編成においては地方交付税の大幅な削減がなされ、市町村が実施主体である胃がん検診の更なる受診者の増加が本当に期待できるのか危惧される。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 つの方法があることは論を持たない。実際、毎年胃がん検診を受診するリスクの低い固定集団からは胃がんは発見されず、全く胃がん検診を受診したことのない未受診者から進行胃がんが診断されることは日常診療上まればない。

本研究では慢性萎縮性胃炎に対する血清学的生検である PG 法に加えて、Hp に対する

IgG抗体や最近未分化胃がんとの関連が示唆されているCagA抗体等を用いた胃がんのハイリスク集団の最適なスクリーニング方法を明らかにする。最終的には胃X線検査や胃内視鏡検査と組み合わせた経済的かつ胃がん死亡減少をもたらすマネジメント方法を提案し、胃がんスクリーニングの新たな戦略を確立することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 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)、某地域の健常人(60歳以上)の630名を対象とした二つのコホートを設定し、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Hp IgG抗体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値を測定する事で判定した。

(2) 研究の対象集団は2000年4月1日から2000年12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5,923人、女性3,420人、合計9,343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2001年12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。

(3) 葛飾区に在住し、平成12年度、平成12年1月1日から12月31日の間に40,45,50,55歳になる区民全員に基本健診と胃がん検診同時実施の勧奨通知を行い、PG法胃がん検診を受診した4,490人(受診群)と、検診を受けなかった残りの全ての区民17,488人(非受診群)とし、対照群の把握法は住民基本台帳から人数の把握を行っ

た。異動状況(死亡・転出)の追跡は検診から4年後に住民票の請求を行い、異動の有無とその理由及び異動月日を把握した。死亡者は死亡小票を閲覧し、死因を把握した。非受診群については統計ソフトを作成し、住民基本台帳上で電算的に求めた。追跡期間は平成12年度(平成12年5月9日)から平成16年度(平成17年1月23日)の間の4年間、解析方法は受診群及び対照群について性別・年齢階級で補正したCoxの比例ハザードモデルを用いSPSS統計ソフトを利用し解析を行った。

(4) 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。(1)PG法受診状況が判明した41症例,生存対照者123人について、1:3matched-pairによるMantel-Hentzel推定Odds比を求めた。(2)PG法およびX線検査による胃がん検診(X線法)についても受診状況が判明し、1:3matchの揃った症例16例(m/f=6/10,年齢45-81歳,平均年齢68.2歳),対照48例について、Mantel-Hentzel推定Odds比及びロジスティック回帰分析によるOdds比求めた。

(5) 東京通信病院健康管理センター1992年~2001年度の受診者9,756人のうちPG法陰性者882人を対象Kaplan-Meier法により分析を行い、PG法再検査までの間隔を検討した。

(倫理面への配慮)

1) 個人情報を取り扱う研究であるので、それぞれの研究課題について、主任研究者の所属する東邦大学医学部の倫理審査委員

会等や分担研究者の所属施設における倫理審査委員会において審査を受ける。

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使用する。

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したがって研究を行う。すなわち、主任研究者が管理するPG法による胃がん検診についてのホームページ等で研究の概要を掲載し市民へ周知を図ると同時に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る。

4) 自治体職員が自治体内部で研究を行う場合は、その個人情報保護条令に従い、外部へは個人情報を提供せず、班員は個人情報の付与されない資料を用いてサポートする。

C. 研究結果

(1) 対象とした両コホートを追跡する事で以下の結果を得た。両コホート共に、Hp非感染者では胃がんの発生を認めず、胃がんの年間発生率、Hazard Ratio(HR)共にHp関連胃炎の進展と共に段階的に有意な増加を見た。PG陽性群では60歳以上の集団での年間胃がん発生率は、40-59歳の集団での約2倍の値を示した。一方、PG陰性群からの胃がん発生率は年齢による差異は認められなかった。同群からの発生胃がんは40-59歳の集団では全発生胃がんの42%(25/59)、60歳以上の集団では26%(4/15)を占め、約1/3前後が未分化がんであった。同群での未分化がんのリスク、年間発生率はPGII値の上昇と共に有意な増加を認めた。

(2) 対象者9,343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、中央値は男女とも49歳であった。上部内視鏡検査による精密検査を受診した者から10人の胃がん症例(進行がん1例、早期がん9例)が診断された。大阪府の地域がん登録では2001年のがん症例の登録は

2004年秋に確定したので、2005年1月に大阪府立成人病センターの許可を得て対象者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10人の胃がん症例に加えて新たに6人の胃がん症例が把握できた。対象者における胃がん有病率は0.17%(=16/9343)であった。直接胃X線検査の胃がん診断の感度、特異度、陽性反応適度はそれぞれ62.5%、93.9%、1.7%であった。PG法はそれぞれ68.8%、85.7%、0.8%であった。

(3) 平成12年度に実施した2段階PG法による胃がん検診でのがん発見は早期胃がん6人、進行がん1人の計7人で、4年間の追跡率は受診群93.5%、非受診群90.0%である。受診群では転出者は290人、死亡は全死亡13人中胃がん死亡は追跡4年目に1人のみであった。総観察人年は17,312人・年である。非受診群では、転出者は1,749人で、住民基本台帳と死亡小票から21人の胃がんを把握した。総観察人年は65,500人・年である。PG法胃がん検診提供時から12ヶ月以内の胃がん死亡者5人を除外した10人でのPG法受診ありのHR比(95%信頼区間)は0.587(0.074-4.628)総観察人年数は82,804人・年であった。

(4) PG法受診による胃がん死亡減少効果は、診断日前1年未満の受診のオッズ比(Mantel-Hentzel推定オッズ比)[95%信頼区間]は0.238[0.061-0.929]、2年未満0.375[0.156-0.905]であり、有意に胃がん死亡を減少させていた。PG法およびX線検査による胃がん検診の効果は、胃がん診断の前2年間のPG法、X線法の受診歴の明らかな症例16例について、PG法、X線法の胃がん死亡減少効果をみた。PG法1年未満で0.375[0.064-2.184]、2年未満0.556[0.136-2.278]で、X線法1年未満で0.3750[0.055-2.564]、2年未満0.543[0.106-2.791]で、いずれも1より小さく、減少傾向を示した。さらに、ロジスティック回帰分析でみると、PG法では診断日前1年未満のオッズ比0.000037及び2年未満の受診のオッズ比0.124はともに有意ではないが、1より小

さく、胃がん死亡の減少傾向を認めた。一方、X線法では1年未満の受診のみオッズ比0.665と胃がん死亡の減少傾向を認めるも、2年未満で1.591であった。

(5) PG法検査間隔の検討は、PG法陰性者882人を対象Kaplan-Meier法により分析を行った。対象となった40-49歳(n=598)、50-59歳(n=272)にいずれにおいても、PG法再検査までの間隔を4年以上延長することができることが示唆された。

(6) PG法陽性者は隔年、陰性者は5年に1度、内視鏡による二次精検を行う胃集検法“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”を、都内某診療所で、1991年度～2004年度の14年間、延べ89,833人に対して実施し、116人に胃がんが発見され92人が早期胃がんであり、特に45人に内視鏡治療を施行でき、本法は胃がんを早期の段階で発見・治療する上で、非常に有用な胃集検であると考えられた。

(7) 血清PG値と胃排出速度との関連を検討した。内視鏡的萎縮境界が同程度でも、PG IおよびPG II値が低値の場合、胃排出遅延例が多く、PG値から消化管運動を推定できる可能性が示唆された。

(8) 石川県羽咋市において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の有効性について検討し、検診受診者は1,868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%と高率であった。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であり、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た。

(9) 2,652名の外来患者および越谷市胃がん個別検診受診者を対象に、費用効果に優れた胃がん内視鏡検診法の構築を目的として、Hp感染の検索ならびにPG値を活用して胃がん発症危険群の篩い分けを行い、検診の適正な受診間隔について検討した。

胃がんは52例2.0%に発見された。内視鏡の受診間隔に関しては、低危険群は5年、中危険群は2～3年、高危険群は毎年検診が適当と考えられた。

(10) PG法とHp抗体価測定を行った1996年度人間ドック受診者1,218例と2003年度受診者455例を対象とし、Hp抗体(-)PG法(-)をA群、Hp抗体(+)PG法(-)をB群、PG法(+)をC群と分類し、1996年度と2003年度の各群の占める割合を比較検討し、2003年度は1996年度に比べA群が有意に高く、7年間の期間で、特に50歳未満で‘健康的な胃粘膜’と考えられるA群が多くなっており、今後、PG法とHp抗体価を用いた胃の健康度評価は、胃がん検診の対象集約にさらに役立つと考えられた。

(11) PG法とHp抗体の組み合わせによる層別と胃がん発生率との関連を検討し、1回以上内視鏡検査を受けた6,983人で、胃がんの発生率を算定した。平均観察期間は4.7年、平均内視鏡検査回数は5.1回で43人に胃がんを発見し、年率発がん率は、A群0.04%、B群0.06%、C群0.35%、D群0.60%と算定され、血清PG値とHp抗体価による層別化により、胃がん発生の危険度を予測することが可能であった。

D. 考察

(1) 本邦の胃がん発生のメインルートである萎縮性胃炎を母体とする発がんについては、年齢と共に発がんリスクが増加すると考えられた。PG陰性群からの発がんについても、ある程度の囲い込みが可能である事が示唆された。

(2) 9,343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。PG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の結果であったと言える。

(3) 受診群における胃がん死亡例はPG法陰性で胃X線検査を受け、胃体部大わんの巨大皺壁と進展不良見られている。精密検査の対象となり医療機関において内視鏡検

査を受け、良性の巨大皺壁とされた。この症例のその後の受療状況は不明であるが死亡小票の情報では、追跡開始から3年目に手術を受け4年目にスキルス胃癌で死亡している。検診で補足されていたが、二次医療機関において診断に至らなかった症例といえる。しかし、受診群の胃癌死亡はこの1例のみであり、2段階法の目的とするPG陰性がんの捕捉が行われており、他の発見漏れは殆んどないと思われた。検診の効果の持続期間については、受診者に3年間胃癌死亡が発生していないので2段階PG法による胃癌スクリーニングの効果は3年間継続したと考えられた。

(4) 本年度調査では、自治体におけるX線法による胃癌検診の実施状況等も考慮した評価解析を行った。胃癌診断の前2年間のPG法、X線法の受診歴の明らかな症例が16例と少なく、PG法、X線法とも有意な結果は得られなかったものの、死亡率減少傾向が示唆された。さらに、ロジスティック回帰分析でみると、PG法では診断日前1年未満及び2年未満の受診のオッズ比は1より小さく、胃癌死亡の減少傾向を認めた。X線法では1年未満の受診のみ胃癌死亡の減少傾向を認め、PG法の減少効果がより示唆された。

(5) PG法による検査間隔を従来の逐年から4年以上に延長することで、効率的なハイリスク集約の可能性が示唆された。

E. 結論

(1) 胃癌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。

(2) PG法と直接胃X線検査の胃癌スクリーニングの妥当性はほぼ同等の結果であった。

(3) 地域住民胃癌検診を対象とし、PG併用2段階法を行ない、胃癌死亡の発生状況を検診受診群と非受診群で4年間追跡し、追跡期間が1年以内の者を除外した条件下でのPG検診受診による、胃癌死亡を

減少させていたが統計学的な有意差でなかった。受診群の胃癌死亡は3年間なく、検診の効果は3年間継続した。

(4) PG法による胃癌検診実施地域の資料をもとに、観察的手法である症例・対照研究により、PG法による胃癌検診の胃癌死亡減少効果について評価を行い、PG法受診は、有意に胃癌死亡を減少させていた。

(5) PG法陰性者882人を対象Kaplan-Meier法により分析を行い、PG法再検査までの間隔を4年以上延長することができることが示唆された。

(6) “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”は非常に有用な胃集検法である。

(7) 内視鏡的萎縮境界が同程度でも、PG IおよびPG II値が低値の場合、胃排出遅延例が多く、積極的に消化管運動機能検査を施行すべきと考えられた。

(8) PG値による胃癌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た。今後、この検診方法が地域の胃癌死亡率の改善に寄与するか否かの検討が必要である。

(9) Hp、PGの検索による胃癌発症危険度の篩い分けは内視鏡検診の適正な受診間隔の設定に有用であると考えられた。

(10) 7年間の期間で、特に50歳未満で‘健康的な胃粘膜’と考えられるA群が多くなっており、今後、PG法とHp抗体価を用いた胃の‘健康度’評価は、胃癌検診の対象集約にさらに役立つと考えられた。

(11) 血清PG値とHp抗体価による層別化は、一回の検診のみならず、その後年余にわたる胃癌発生の危険度を予測することが可能である。特に、PG法陽性かつHp抗体陰性者は、胃癌発生の高危険群である。

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, 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
- 2) 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

雑誌

- 1) Urita Y, Miki K, et al: High incidence of fermentation in the digestive tract in patients with reflux esophagitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006 (in press)
- 2) 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 2006 (in press)
- 3) 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 2006 (in press)
- 4) Urita Y, Miki K, et al: Endoscopic ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy. Hepato-Gastroenterology 2006 (in press).
- 5) Urita Y, Miki K, et al: 75g glucose tolerance test to assess carbohydrate malabsorption and small bowel bacterial overgrowth. World J Gastroenterol 2006 (in press)
- 6) Urita Y, Miki K, et al: Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach. World J Gastroenterol 2006 (in press)
- 7) Miki K: How we eradicate *H. pylori*. JMAJ 48:479, 2005
- 8) Nomura AMY, Miki K, et al: *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii. J Infect Dis 191:2075-2081, 2005
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Ohata H, Miki K, Ichinose M, 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
- 12) Fujishiro M, Ichinose 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
- 13) 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
- 14) 三木一正: 胃がんスクリーニングの最前線, 医療, 60, 印刷中, 2006
- 15) 三木一正: 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, 日消集検誌, 44: 127-139, 2006

- 16) 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
- 17) 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
- 18) 三木一正: 胃がん高危険群と低危険群について, 東京内科医会会誌, 20: 144-148, 2005
- 19) 三木一正, 他: 血清ペプシノゲン, The GI Forefront, 1: 16-18, 2005
- 20) 三木一正, 他: ペプシノゲン I およびペプシノゲン II, P G I / II 比, 日本臨牀, 63: 741-743, 2005
- 21) 笹島雅彦, 三木一正, 他: ペプシノゲン法による胃がんスクリーニング, 総合臨牀, 54: 1425-1426, 2005
- 22) 笹島雅彦, 三木一正, 他: 胃がん検診のハイリスクストラテジー, 細胞, 37: 18-21, 2005
- 23) 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
- 24) 笹島雅彦, 三木一正, 他: 消化管疾患に対する検診の有効性, 総合臨牀, 54: 2369-2376, 2005
- 4) 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
- 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
2. 学会発表
- 1) Miki K, et al: Possibility of the high risk strategy for gastric cancer screening using *H.pylori* and pepsinogen. 13th UEGW Copenhagen, 2005.10
 - 2) Urita Y, Miki K, et al: Gastric emptying affects early insulin response to 75g glucose. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 3) Urita Y, Miki K, et al: Glycine absorption is enhanced in obese subjects. DDW2005, Chicago, 2005.5