

D. 考察

PG法は、間接X線法に比べ高頻度に効率よく早期胃がんを拾い上げることができる非常に有用な胃集検法である。しかし、一方で、PG法陰性胃がんには進行がんが多いことが従来より指摘されており、血清PG値を用いた検診には、PG法陰性胃がんを見逃さない対策が必要と考えられる。その一つの方法として、PG法陰性者に間接X線法を組み込み、お互いの欠点を補う方法などが検討されているが、我々は、PG法陰性者には5年に1度の内視鏡検査を行うことでPG法の欠点を補完する試みを14年間行った。一方で、PG法陽性者については全体の約1/4を占める検診フィールドであることから、2次内視鏡検診を隔年とすることで、全体の2次精検率を2割程度までに抑えるようにした。これにより、現時点まで、胃集検を継続できた。しかし、2次精検受診者は対象者の65%を占めるに止まり、今後は2次精検受診率の更なる向上を目指した啓発活動や新たな工夫が必要である。

一方、毎年1次スクリーニングとして血清PG値の測定を行っている点は、一般に血清PG値に5年程度は大きな変動がみられず、その必要性について疑問がもたれるが、今回の検討でPG法陽転者からの胃がんの発生が全体の7%みられ、これらを拾い上げるためには経年的な血清PG値の測定は必要である。さらに、発見胃がん早期がんが約8割を占める点においては、近年の内視鏡治療の適応拡大や腹腔鏡手術の進歩などと相まって、内視鏡治療を中心とした縮小手術で対応可能であることを意味しており、術後の生活の質の点からも優れた胃集検法であると考えられた。

E. 結論

14年間にわたる延べ89,833人の検討において、“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ことが示された。

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 書籍

- 1) Fujishiro M: Endoscopic resection for early gastric cancer. In: Kaminishi M, Takubo K, Mafune K (Eds). The diversity of gastric carcinoma; Pathogenesis, diagnosis, and therapy. Springer-Verlag Tokyo, pp243-252, 2005

雑誌

- 1) Fujishiro M, Ichinose M, et al: Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection using a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc.* 63 : 243-249, 2006
- 2) Fujishiro M, Ichinose M, et al: Successful endoscopic en-bloc resection of a large laterally spreading tumor in the recto-sigmoid junction by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 63:178-183, 2006
- 3) Fujishiro M, Ichinose M, et al: Tissue damage of different submucosal injection solutions for endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 62:933-942, 2005
- 4) 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. *Proceedings of 6th international gastric cancer congress.* 145-150, 2005
- 5) Yahagi N, Fujishiro M, et al: Clinical evaluation of the multi-bending scope in various endoscopic procedures of the upper GI tract. *Dig Endosc.* 17(Suppl.): S94-S96, 2005

2. 学会発表

- 1) Fujishiro M, Miki K, et al: Early detection of asymptomatic gastric cancer using serum pepsinogen levels to indicate endoscopic submucosal dissection for better quality of life, 6th International Gastric Cancer Congress in Yokohama, Japan, 2005.5
- 2) 藤城光弘, 三木一正, 一瀬雅夫, 他: 企業検診における血清ペプシノゲン値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法の有用性、第1回胃内視鏡検診標準化研究会, 山形, 2005.5

G. 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

血清ペプシノゲンと消化管運動に関する研究

研究協力者 瓜田純久 東邦大学総合診療・急病科学講座 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 教授

研究要旨 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。

A. 研究目的

血清ペプシノゲン(PG)は萎縮性胃炎、胃粘膜炎症のマーカーとして広く用いられ、とくに胃癌検診において成果をあげている。PG I / II比は萎縮性胃炎の程度とよく相関するが、PG I / II比が2.0のなかには、PG I =70、PG II =35の症例とPG I =20、PG II =10の症例が存在し、患者背景は必ずしも一致しない。そこで、血清PG値と胃排出速度との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は液常食ラコール(200kcal、200cc)を用いて¹³C-acetate呼気試験を施行した57例(平均年齢65.6才、男女比10/47)。萎縮性胃炎の程度は内視鏡検査にて萎縮性胃炎の程度を萎縮境界の位置により評価した。さらに、内視鏡施行時、血清PG値、抗*H. pylori* IgG抗体(HM-CAP)を測定した。

C. 研究結果

胃排出遅延群ではPG I とPG I / II比との相関が弱くなり、*H. pylori*(+)の萎縮性胃炎ではPG I、PG II がともに低値を示した。*H. pylori*(-)の萎縮のない症例では胃排出遅延群と正常群で血清PG値に差はなかった。PG I / II < 3.0でPG II < 15の場合、全例胃排出が遅延し、PG II > 15の場合14%で遅延していた。

D. 考察

副交感神経の緊張が高まると、血清PG分泌は高値となり、胃排出も速まる。一方、血清ガストリン、CCK、VIPは血清PG分泌を促すが、胃排出速度を抑える。消化管運動と血清PGとの関連には副交感神経が最も関与していると考えられる。

E. 結論

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。

G. 研究報告

1. 論文発表
書籍

- 1) 瓜田純久, 三木一正, 他: 呼気試験による糖尿病の病態解析. 消化器病学の進歩 2005, 消化器病学のニューフロンティア. 荒川泰行編、メヂカルビュー社、東京、126-129, 2005
- 2) 瓜田純久, 三木一正, 他: 日本の伝統的発酵食品、嗜好飲料と胃炎. 消化器病学の進歩 2005, 消化器病学のニューフロンティア. 荒川泰行編、メヂカルビュー社、東京、236-239, 2005

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: Ten-second endoscopic breath test using a 20-mg dose of ¹³C-urea to detect *Helicobacter pylori* infection. Hepato-Gastroenterology 2006 (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 2006 (in press).
- 4) 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).
- 5) Urita Y, Miki K, et al: Hydrogen and methane gases are frequently detected in the stomach. World J Gastroenterol 2006 (in press).
- 6) 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
- 7) 瓜田純久, 三木一正, 他: 呼気中の水素・メタン-消化管の活動を診る- におい・

かおり環境学会誌 37:99-104, 2006

- 8) 瓜田純久, 三木一正, 他: グリシンの吸収に関する検討. 13C医学 15:26-27, 2005
 - 9) 瓜田純久, 三木一正, 他: ラクチュウロス呼吸試験におけるメタン測定の意義. 呼吸生化学の進歩 7: 11-16. 2005
2. 学会発表
- 1) Urita Y, Miki K, et al: Gastric emptying affects early insulin response to 75g glucose. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 2) Urita Y, Miki K, et al: Glycine absorption is enhanced in obese subjects. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 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. DDW2005, Chicago, 2005.5
 - 4) 瓜田純久, 三木一正, 他: 高齢者GERD診断におけるアンケート調査の有用性と問題点. 第8回日本高齢消化器病学会, 宇都宮, 2006. 1.
 - 5) 瓜田純久, 三木一正, 他: 急性腸炎における呼気中水素・メタンガスと腹部CT像の検討. 第43回小腸研究会, 東京, 2006. 2
 - 6) 瓜田純久, 三木一正, 他: 十二指腸びまん性白斑の臨床的意義. 第43回小腸研究会, 東京, 2006. 2
 - 7) 瓜田純久, 他: H2-blockerの長期投与により徐々に改善したメネトリエ病の一例. 第287回日本消化器病学会関東支部例会, 東京, 2005. 12
 - 8) 瓜田純久, 三木一正, 他: 血清ペプシノゲン値に消化管運動の情報はあるか? 第8回GAS研究会, 横浜, 2005. 11
 - 9) 瓜田純久, 三木一正, 他: 機能性胃腸症と消化管発酵. 第69回日本消化器内視鏡学会総会パネルディスカッション2, 東京, 2005. 5
 - 10) 瓜田純久, 三木一正, 他: 逆流性食道炎と不眠. 第69回日本消化器内視鏡学会総会パネルディスカッション3, 東京, 2005. 5
 - 11) 瓜田純久, 三木一正, 他: 胃排出速度と消化管発酵反応. 第13回DDWJapan, ワークショップ21, 神戸, 2005. 10
 - 12) 瓜田純久, 三木一正, 他: 十二指腸びまん性白斑と小腸吸収能の変化. 第69回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム3, 東京, 2005. 5
 - 13) 瓜田純久, 三木一正, 他: ¹³C-glucose呼吸試験による炭水化物の消化吸収とインスリン分泌障害の検討. 第13回DDWJapan, シンポジウム19, 神戸, 2005. 10
 - 14) 瓜田純久, 三木一正, 他: 高齢者における消化吸収機能の変化. 第8回日本高齢消化器病学会、シンポジウム3, 宇都宮, 2006. 1
 - 15) 瓜田純久, 三木一正, 他: 逆流性食道炎と糖尿病. 第69回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2005. 5
 - 16) 瓜田純久, 三木一正, 他: 血清ガストリンとインスリン分泌. 第13回DDW-Japan 消化吸収プレナリー, 神戸, 2005, 10
 - 17) 瓜田純久, 三木一正, 他: 少量のブドウ糖の吸収・代謝の検討. 第13回DDW-Japan 消化吸収プレナリー, 神戸, 2005, 10
 - 18) 瓜田純久, 三木一正, 他: リンゴジュース負荷後の呼気中水素・メタンガスの変動. 第8回日本呼吸病態生化学研究会, 東京, 2005. 11
 - 19) 瓜田純久, 三木一正, 他: Lactose-¹³C-ureide水素呼吸試験の試み. 第21回13C医学応用研究会, 東京, 2005. 11
 - 20) 瓜田純久, 三木一正, 他: ロイシンの吸収・代謝に関する検討. 第21回13C医学応用研究会, 東京, 2005. 11
 - 21) 瓜田純久, 三木一正, 他: 肝疾患における¹³C-acetate代謝の多様性について. 第21回13C医学応用研究会, 東京, 2005. 11

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 鷺浦雅志 公立羽咋病院 院長

研究要旨 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、平成16年度に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の有効性について検討した。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た。

A. 研究目的

石川県羽咋地区の胃がん死亡率は全国平均に比し高い。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し、その有効性について検討した。

B. 研究方法

平成16年度の羽咋市の胃がん検診対象者は推定9,100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年度からは節目検診として、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、基準に従い(1+) (2+)、(3+)陽性に分類とした。なお、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。

C. 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1,868人であった。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60.9%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(26%)、3+ 87例(8%)の計498例(47%)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。平成16年の精検受診者数は586人で、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、胃がん発見率は0.32%であった(表2)。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。

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。

なお、平成17年度は、597人にPG検査を実施し、うち228人(38%)が陽性であった。また、これまでのPG検査結果により、約900人には胃内視鏡による精密検査の受診勧告のみを行った。現在、その成績を検討中である。

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 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
要精検者数	171	120	381	747
精検受診者数	134	100	299	586
発見胃がん例数	1	0	6	6

D. 考察

石川県羽咋市では、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、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。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。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り、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。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28%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。

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行っていくことが重要と考えている。

E. 結論

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。今後、この検診方法が地域の胃がん死亡率の改善に寄与するか否か検討が必要である。

F. 研究発表

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

日本消化器集団検診学会雑誌, 44:2006
(印刷中)

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）

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 血清ペプシノゲン（PG）法とヘリコバクターピロリ（Hp）抗体価測定を行った1996年度人間ドック受診者1218例と2003年度受診者455例を対象とした。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た。1996年度ではA群が21.3%、B群が46.9%、C群が25.6%、Hp判定保留群が6.2%であった。一方、2003年度における各群の占める割合はA群が39.1%、B群が35.8%、C群が20.9%、Hp判定保留群が4.2%であり、1996年度に比べA群が有意に高く、B群、C群が低い結果であった。年齢階層別検討では、2003年度における50歳未満でA群が多くなっているのが特徴的であり、特に、40歳代男性でA群が多くなっていた。Hp既感染者におけるPG法陽性率は1996年度と2003年度で大きな差はなかった。7年間の期間でも、特に50歳未満において‘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。

A. 研究目的

人間ドック受診者を対象とし、同日に行った内視鏡検査を基準とした検討や翌年度以降に発見された胃がん、胃腺腫の検討から、血清ペプシノゲン（PG）法とヘリコバクターピロリ（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低危険群の設定が可能であることは既に報告している。本研究では人間ドック受診者でのPG法とHp抗体による血液検査分類の時代的変遷を検討することにより、胃がん検診の将来における位置づけを検討した。

B. 研究方法

1996年度と2003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た。1996年度受診者は1218例（男性808例、女性410例、30-88歳、平均52.2歳）、2003年度受診者は455例（男性318例、女性137例、31-86歳、平均53.2歳）であった。

PG測定は1996年度はRIA、2003年度はEIAで行い、 $PGI \leq 70ng/ml$ かつI/II比 ≤ 3.0 を陽性とした。Hp抗体価測定はELISA（スマイテスト）で行い、30U/ml未満を陰性、50U/ml以上を陽性とした。Hp抗体とPG法の結果により、Hp抗体（-）PG法（-）をA群、Hp抗体（+）PG法（-）をB群、PG法（+）をC群と分類した。そして、1996年度と2003年度の各群の占める割合を比較検討した。

（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

1996年度の各群の占める割合はA群が21.3%、B群が46.9%、C群が25.6%、Hp判定保留群が6.2%であった。一方、2003年度の各群の占める割合はA群が39.1%、B群が35.8%、C群が20.9%、Hp判定保留群が4.2%であり、1996年度に比べA群が有意に高く、B群、C群が低い結果であった。

50歳未満における各グループの占める割合は、1996年度ではA群が29.5%、B群が48.2%、C群が16.2%、Hp判定保留群が6.1%、2003年度ではA群が52.3%、B群が29.8%、C群が13.9%、Hp判定保留群が4.0%であり、2003年度においてHp未感染群と考えられるA群の占める割合が高いことが特徴的であった。

さらに詳細に性・年齢階層別検討に検討すると、男性ではどの年齢階層においても、2003年度では1996年度に比べ、A群の占める割合が高く、B群、C群の占める割合が低くなっていた。特に、40歳代においてA群の占める割合は1996年度で26.9%、2003年度で53.7%でありその差異が特徴的であった。また、女性でもどの年齢階層においても2003年度では1996年度に比べ、A群の占める割合が高くなっていた。

Hp 既感染者における PG 法陽性率の年齢階層別検討では、1996 年度、2003 年度ともに年齢が高くなるにつれ PG 法陽性率が高くなっており、年度による差は認められなかった。

D. 考察

Correa の仮説のごとく胃粘膜萎縮、腸上皮化生が胃がん、特に分化型胃がんの発生母地であることに異論はないと思われる。また、疫学的検討のみならず、スナネズミを使った発がん実験や前向きな臨床研究から Hp 感染が胃がん発生に強く関連していることが明らかにされている。Hp 未感染者に胃粘膜萎縮が進展したり、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でも PG 法で胃粘膜萎縮を評価することに加え、Hp 感染状況を把握することは意味のあることと期待される。人間ドック受診者を対象に、同日に行った内視鏡検査を基準とした検討、および、翌年度以降に発見された胃がんの検討で、PG 法と Hp 抗体価測定との併用により、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ことを既に報告した。

本研究では PG 法と Hp 抗体併用による血液検査グループ分類が時代による変遷があるかどうかを検討した。その結果、2003 年度では 1996 年度に比べ ‘健康的な胃粘膜’ と考えられる A 群の占める割合が有意に高くなっていた。年齢階層別検討では、2003 年度で 50 歳未満、特に 40 歳代男性で A 群が多くなっていた。今後は Hp 感染率の低下に伴い、この ‘健康的な胃粘膜’、換言すれば、胃がん発生危険度の極めて低い人が増加することが予想される。一方、Hp 既感染者における PG 法陽性率は 1996 年度と 2003 年度で大きな差はなかった。すなわち、2003 年度の Hp 感染率は著明に低下しているが、Hp 感染者の中での胃粘膜萎縮のみられる割合は変わっていないと判断できる。

胃 X 線検査における胃がん集団検診は本邦における胃がん死亡率減少効果に貢献してきたと評価されている。しかし、検診受診者の固定化や検査精度における問題点も指摘されている。すべての人に画一的に毎年同じ検査を行う従来の検診法は本当に有効なのであろうか。疾病（がん）の発生には危険群が存在する。高危険群に対して精度の良好な画像診断を定期的に行い、低危険群に対しては画像診断の間隔をあけるなど、危険度に応じたシステムを構築することで効率の良い検診ができる。

PG 法や Hp 抗体価測定は胃がんの直接診断

ではないが、背景胃粘膜の状態を把握するには非常に有用であり、検診システムへの応用が望まれる。本研究から、7 年間の期間でも特に 50 歳未満においては胃がんの危険度が極めて低い A 群が増加していることが明らかになった。今後はさらに増加することが予測されるが、この A 群は胃がん検診の対象から除外も可能であり、減少傾向にある C 群（胃がん高危険群）に対しては内視鏡による管理精検が可能となる。今後、胃がん死亡率減少効果を示す必要はあるが、胃がん発生の背景胃粘膜を把握することは胃がんスクリーニングにおいて重要と考える。

E. 結論

7 年間の期間でも、特に 50 歳未満において ‘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。

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) Kamada T, Inoue K, et al: Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori* : results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 21: 1121-1126, 2005
- 2) 井上和彦, 吉原正治, 他: 血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の ‘健康度’ 評価—同日に行った内視鏡検査を基準として—。日消集検誌, 43(3):332-339, 2005
- 3) 井上和彦, 吉原正治, 他: 血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の ‘健康度’ 評価—翌年度以降に発見された胃癌および胃腺腫の検討から—。日消集検誌, 43(4):442-448, 2005
- 4) 井上和彦, 他: 国内分離株から作成された血清ヘリコバクターピロリ抗体を用いた、ペプシノゲン法併用による胃の ‘健康度’ 評価。日本がん検診・診断学会誌 12(2):138-143, 2005
- 5) 井上和彦, 吉原正治, 他: 糞便中ヘリコバクターピロリ抗原検査は胃検(健)診に應用可能か?—同じ日に行った内視鏡検査およびペプシノゲンの比較より—。日消集

検誌, 43(6):623-629, 2005

2. 学会発表

- 1) 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. 第1回日本消化管学会, 名古屋, 2005. 1
- 2) 井上和彦, 他: 精検施設からみた便潜血による大腸癌集団検診—高齢者を中心に—. 第35回日本消化器集団検診学会(シンポジウム), 徳島, 2005. 2
- 3) 井上和彦: 胃癌スクリーニングにおける血清ペプシノゲン値測定の役割—*Helicobacter pylori* 抗体価測定併用も含めて—. 第27回うず潮フォーラム(シンポジウム), 広島, 2005. 2
- 4) 井上和彦, 他: ‘健康的な胃粘膜’の人間ドック受診者が増えている—1996年度と2003年度のペプシノゲン法とヘリコバクター抗体による‘胃の健康度’評価の比較より—. 第44回日本消化器集団検診学会総会, 山形, 2005. 5
- 5) 井上和彦, 他: 胃内視鏡検診標準化の提案. 第44回日本消化器集団検診学会(第1回胃内視鏡検診標準化研究会), 山形, 2005. 5
- 6) 井上和彦, 他: 通常上部消化管内視鏡検査に鎮静剤は必要か?—受診者アンケート調査の結果から—. 第69回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2005. 5
- 7) 井上和彦, 他: 咽喉頭異常感症は GERD か?—上部消化管内視鏡検査の重要性も含めて—. 第69回日本消化器内視鏡学会総会(パネルディスカッション), 東京, 2005. 5
- 8) 井上和彦, 他: *H. pylori* 除菌成功後に発見された胃癌. 第11回日本ヘリコバクター学会(シンポジウム), 岡山, 2005. 6
- 9) 井上和彦, 他: *Helicobacter pylori* 検査による胃癌スクリーニングの将来像—除菌による1.5次予防の期待を含めて—. DDW-Japan 2005(シンポジウム), 神戸, 2005. 10
- 10) 井上和彦, 他: 背景胃粘膜から見た胃癌高危険群および低危険群の設定と胃癌検診の将来像. DDW-Japan 2005(パネルディスカッション), 神戸, 2005. 10
- 11) 花ノ木睦巳, 井上和彦: 内視鏡による胃癌検診の問題点と対応策. DDW-Japan 2005(シンポジウム), 神戸, 2005. 10

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

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

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 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、ヘリコバクターピロリ(HP)感染の検索ならびにペプシノゲン(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を行った。対象は男性 942 名、女性 1,710 名、計 2,652 名の外来患者および越谷市胃がん個別検診受診者であり、がんは 52 例 2.0%に発見された。胃がん発見率は HP(-)PG(-)群に比し、HP(+)PG(-)群および HP(+)PG(+)群で有意に高かった。HP(-)PG(+)群は胃粘膜萎縮が高度に進展し、HP は既に自然消失した分化型がんの高危険群と考えられ、その発見率は 4 群の中で最も高頻度であるが、症例数が少なく有意ではなかった。HP 陽性群における PG 判定別にみた発見率では、PG(-)群、PG(2+)群、PG(1+)群、PG(3+)群の順で増加傾向を示した。前 3 者間で有意差は認められなかったが、PG(3+)群では PG(-)群に比し有意に高率であった。以上より、① HP(-)PG(-)群は低危険群、② HP(+)PG(-~2+)群は中等度危険群、③ HP(+)PG(3+)群および HP(-)PG(+)群は高危険群と推定された。内視鏡の受診間隔に関しては、①群は 5 年、②群は 2~3 年、③群は逐年検診が適当と考えられた。

A. 研究目的

越谷市では 1985 年から地域住民を対象として内視鏡の選択が可能な胃がん個別検診を行っている(日消集検誌 39:509,2001)。本研究では、より費用効果に優れた検診法の構築を目的として、ヘリコバクターピロリ(HP)感染の検索ならびにペプシノゲン(PG)値を活用した胃がん発症危険度の篩い分けに基づいた内視鏡検診の適正な受診間隔について検討をした。

(同 60.2±10.8 歳)、HP(+)PG(+)群 735 例 27.7%(同 63.8±8.8 歳)、HP(-)PG(+)群 24 例 0.9%(同 66.1±9.2 歳)であった。胃がんは 52 例 2.0%に発見され、うち早期がんは 38 例(発見がんの 73.1%)である。各群における胃がん発見率を図 1 に示す。発見率は HP(-)PG(-)群、HP(+)PG(-)群、HP(+)PG(+)群、HP(-)PG(+)群の順で増加した。

B. 研究方法

HP 感染の検索は血清 HPIgG 抗体価(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。

図 1 HP・PGと胃がん発見率

		HP		(n=2,652)
		(-)	(+)	
PG	(-)	2/757 (0.3%)	24/1,136 (2.1%)	26/1,893 (1.4%)
	(+)	1/24 (4.2%)	25/735 (3.4%)	26/759 (3.4%)
		3/781 (0.4%)	49/1,871 (2.6%)	52/2,652 (2.0%)

(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。

HP(-)PG(-)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 HP(+)PG(-)群および HP(+)PG(+)群間で有意差が認められた。HP(-)PG(+)群との間ではオッズ比は 16.41 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(図 2)。

C. 研究結果

HP および PG の判定結果からみた被検者の内訳は、HP(-)PG(-)群 757 例 28.6%(平均年齢 56.0±13.6 歳)、HP(+)PG(-)群 1,136 名 42.8%

HP 陽性群における PG 判定別にみた胃がん発見率を図 3 に示す。PG(-)群に比し PG(1+) および(2+)群では発見率は高い傾向にあるものの、有意差は認められなかった。PG(-)群と(3+)群間では後者で有意に高率であった。

図2 オッズ比よりみた胃癌危険率の比較

		HP	
		(-)	(+)
PG	(-)	1	8.15* (1.9-34.6)
	(+)	16.41*** (1.4-187.6)	13.29** (3.1-56.3)

*: P<0.01, **: P<0.01, ***: NS, (): 95%信頼区間

図3 HP陽性群におけるPG判定別にみた胃癌発見率

PG	(n=49)			
	(-)	(1+)	(2+)	(3+)
発見がん例数	24	7	7	11
例数	1,136	217	283	235
年齢(歳)	60.2±10.8	62.1±9.8	62.5±7.9	66.9±8.1
発見率(%)	2.1	3.2	2.5	4.7*
オッズ比	1	1.52** (0.6-3.6)	1.17** (0.5-2.7)	2.21*** (1.1-4.6)

*: P<0.05, **: NS, ***: P<0.05 vs PG(-) group, (): 95%信頼区間

D. 考察

現在、日常診療における上部消化管のスクリーニング法は内視鏡検査が主流であるが、検診の場では受診率や処理能の低下に対する危惧、コストやマンパワーが普及の隘路となり、限られたフィールドで活用されているに過ぎない。今回は、より費用効果に優れた内視鏡検診を構築するために、HP感染の検索ならびにPG値を活用して胃癌発症危険度の篩い分けを行い、内視鏡検診の適正な受診間隔について検討を行った。

HP・PGと胃癌発見率の関係について、HP(-)PG(-)群に比し、HP(+)PG(-)群およびHP(+)PG(+)群ではがん発見率は有意に高かった。HP(-)PG(+)群は胃粘膜萎縮が高度に進展し、HPは既に自然消失した分化型がんの高危険群と考えられ、その発見率は4群の中で最も高頻度であるが、症例数が少なく有意差は認められなかった。

HP陽性群におけるPG判定別にみた発見率では、PG(-)群、PG(2+)群、PG(1+)群、PG(3+)群の順で増加傾向を示した。有意差は前3者間では認められなかったが、PG(3+)群ではPG(-)群に比し有意に高率であった。

以上の自験例における検討結果より、HP・PGの検索は胃癌発症危険度の篩い分けに有用であり、① HP(-)PG(-)群は低危険群、② HP(+)PG(- ~ 2+)群は中等度危険群、③ HP(+)PG(3+)群は高危険群と推定された。④

HP(-)PG(+)群は高危険群と考えられるものの、今後さらに症例数を重ねての検討が必要である。内視鏡の受診間隔に関しては、① HP(-)PG(-)群は5年、② HP(+)PG(- ~ 2+)群は2~3年、③ HP(+)PG(3+)群および④ HP(-)PG(+)群は逐年が適当と推測された。

E. 結論

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。

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) 藤田安幸, 他:胃癌検診の理想像—内視鏡による地域検診の立場から—第65回日本消化器集団検診学会関東甲信越地方会, 水戸, 2005.9

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

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

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)法とヘリコバクターピロリ(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た。血清PG及びHp抗体価を胃がん内視鏡検診当日に測定し、PG判定はPG I≤70 ng/ml かつ I/II 比 ≤3.0 を満たす例を陽性に、それ以外を陰性とした。Hpは陽性と陰性に区分し、組み合わせにより(A, B, C, D)の4群に区分した。全例に定期的な胃がん検診の受診を勧奨し、1回以上内視鏡検査を受けた6,983例について、胃がんの発生率を算定した。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%)に胃がんを発見した。群別の年率発がん率は、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。

A. 研究目的

横断的研究で、ペプシノゲン(PG)法とヘリコバクターピロリ(Hp)抗体の組み合わせによる層別が、その時点での胃がん有病率と密接に関連することを既に報告した(GUT 49;335-40, 2001)。今回は、測定時に疾患が認められない者で、その後の胃がん発生率がPG法及びHp抗体による層別と関連するかどうかの検討を行った。

B. 研究方法

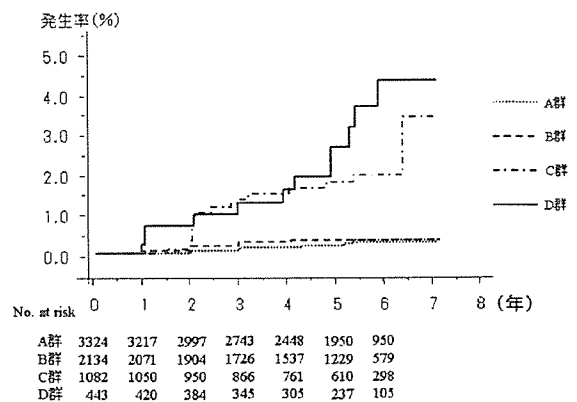
1995年3月から97年2月までに、千葉県内の某病院及び診療所にて、内視鏡による胃がん検診を受診した10,234名のうち、胃がん、消化性潰瘍、術後胃の例を除外した、9,293名を対象とした。全例血清PG値及びHp抗体価を測定した。PG判定はPG I≤70 ng/ml かつ I/II ≤3.0 を満たす例を陽性に、それ以外を陰性とした。Hpは、富士レビオ社ピリカプレートGヘリコバクターを用いて測定した。検体の吸光度が、陽性対照の8倍希釈液の吸光度を越える場合は陽性、8倍希釈液以下の場合を陰性とした。陽性と陰性に区分し、組み合わせにより以下の4群に区分した。PG陰性かつHp陰性をA群、PG陰性かつHp陽性をB群、PG陽性かつHp陽性をC群、PG陽性かつHp陰性をD群とした。全例に定期的な胃がん検診の受診を勧奨し、最終的に2002年3月までに、1回以上内視鏡検査を受けた6,983例(follow up率75.1%)について、胃がんの発生率を算定した。

(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、A群3,324例中7例(0.21%)、B群2,134例中6例(0.28%)、C群1,082例中18例(1.66%)、D群443例中12例(2.71%)であった。図に各群の胃がん発生率を示す。年率発がん率は、A群0.04%、B群0.06%、C群0.35%、D群0.60%と算定された。Cox比例ハザードモデルにより、年齢、性別を補正すると、A群に対するハザード比は、B群1.1、C群5.0、D群7.1であった。特に、60歳以上のD群における年率発がん率は1.71%と高率であった。



D. 考察

本研究では、Hpの血清マーカーである抗体価と、胃粘膜萎縮の血清マーカーであるPG法を用いて対象を4群に層別化した。Hp抗体、PG法ともに陰性のA群は、Hp感染はしていないと考えられる。そして、Hp抗体陽性のB群及びC群はHp感染者であることは明らかである。Hp抗体陰性かつPG法陽性のD群はPG法陽性であ

り、萎縮性胃炎を有していると考えられるが、萎縮性胃炎症例において、胃液を用いた PCR 法を gold standard として判定を行うと、ほとんどが Hp 陽性であるとの報告があり、PG 値をみると、D 群が最も低値であり、最も胃粘膜萎縮が進行していると思われる。胃粘膜萎縮が高度になると Hp は胃に生息出来なくなることは良く知られており、胃粘膜萎縮の進行に伴い、Hp 抗体が陰転化したとの報告もあり、D 群の多くは、Hp 感染者あるいは既感染者である。胃癌発生率は、A 群から D 群まで徐々に増加し、高危険群である、D 群を設定することが可能である。一方、Hp 抗体陽性かつ PG 法陰性の B 群は、胃癌発生率が、Hp 非感染者である A 群と比べ大差を認めなかった。B 群は、Hp 感染者の約 58% を占めているが、少なくとも 5 年間は、胃癌発生リスクは非常に低いと考えられる。

E. 結論

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

- 1) Watabe H, et al: Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. GUT. 54(6):764-8, 2005

2. 学会発表

- 1) 渡部宏嗣, 他: ペプシノゲン法による高危険群設定は、長期間にわたり有用である。DDW-Japan 2005. (パネルディスカッション), 神戸, 2005. 10

H. 知的所有権の取得状況

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

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
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* 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。胃がんハイリスク集団のスクリーニング方法に関する研究と PG 法単独や PG 法と胃 X 線検査併用胃がん検診の胃がん死亡率減少効果の評価を行い、以下の研究成果を得た。1) 血清 PG 値と HpAb と CagA の3者の測定は、胃がんハイリスクスクリーニングだけでなく、病理組織型診断にも有用である。2) *H. pylori* 感染のない A 群を低いリスク群として胃がん検診対象から外し、萎縮性胃炎合併群 (B, C, 及び D 群) を選択的にスクリーニングする胃がん検診方法は合理的である。3) 未分化胃がんに対応するため、X 線検査と血清 PG 検査を組み合わせる検診方式は合理的である。4) PG 法受診による胃がん死亡率の減少効果を症例対照研究で認めたことは PG 法有効性評価の1つの成果である。今後はコホート研究による PG 法有効性評価の検討 (現在、東京と大阪で進行中) も行い、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構築する。

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長

あげられている。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予定されており、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ではない。

そこで、本研究においては慢性萎縮性胃炎に対する血清学的生検であるペプシノゲン (PG) 法に加えて、*H. pylori* 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

A. 研究目的

既に、疫学的に死亡率減少効果が明らかにされたわが国の間接胃 X 線検査による胃がん検診が全国で実施されてきたが、21世紀に入ってもなお胃がん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

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) 胃がんハイリスク集団のスクリーニング方法に関する研究

胃がん罹患情報や凍結保存血清のある職域や地域における固定集団を対象にコホート内症例対照研究 (nested case-control study) の手法を用いて血清PG I と II から判定される慢性萎縮性胃炎、*H. pylori* に対するIgG抗体から判定される*H. pylori* 感染及びCagA抗体の胃がん罹患のリスクを相互の交絡を調整した上で明らかにする。

(2) PG単独法やPG法と胃X線検査併用胃がん検診の効果評価

地域および職域においてPG単独法の胃がん検診やPG法と胃X線 (関節および直接) 検査併用胃がん検診を実施してきた集団において、その胃がん死亡率減少効果についてコホート研究および症例対照研究の手法等を用いて検討する。

(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での審査を受け、承認された。また分担研究者の所属施設においても、必要に応じて倫理委員会での審査を受ける。

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。

C. 研究結果

1) 胃がん患者血清と性・年齢・人種をマッチさせた同一地域登録住民対照血清で①血清PG I、II値②血清抗*H. pylori* IgG抗体価 (HpAb) ③血清抗*H. pylori* CagA 蛋白抗体価 (CagA) を測定し、3者組み合わせによる胃がん罹患オッズ比の検討を行い、血清HpAbとCagA陽性で、かつPG I低値の組み合わせは、HpAbとCagAの両者が陰性で、かつPG Iが正常の場合よりも41倍未分化型胃がんのリスクを高めていた。

2) 健常男性4,655人よりなるコホートを対象にした10年間に亘る追跡研究の結果、本邦における胃がん発症のメインルートである*H. pylori* 関連胃炎にともなう胃がんのハイリスク群の実態が明らかになった。すなわち、胃がん発症が全て*H. pylori* 感染陽性者から生じている事、慢性胃炎進展に伴って胃がん発症のリスクが段階的に上昇し、特に化生性胃炎で年率1.25%に及ぶ事が明らかとなった。今回の結果より、新たな胃がん早期発見の新戦略確立、胃がん検診効率化の可能性が強く示唆された。

3) 直接胃X線検査とPG法を同時に行った9,993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55.6%、特異度は93.8%、陽性反応適中度は1.6%、要精検率は6.3%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61.1%、特異度は85.3%、陽性反応適中度は0.7%、要精検率は14.8%であった。

4) PG法とは血液中のPG値で胃がんハイリスク群である萎縮性胃炎を診断する血清学的胃がんスクリーニング法である。PG法実施自治体において、PG法受診による胃がん死亡減少効果を、症例対照研究の手法で評価した。胃がん死亡例 (男/女=25/16、年齢45-92歳、平均年齢70.3歳) を今回の症例とした。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。胃がん死亡と同年内のPG法受診歴は、症例

41 名中 0 名で、対照では 123 名中 23 名 (18.7%) の受診率であった (Fisher の直接法 p 値=0.0012)。過去 2 年未満の PG 法受診歴は、症例 41 名中 2 名 (4.9%)、対照 123 名中 37 名 (30.1%) で、過去 2 年未満の受診オッズ比 (95% 信頼区間) は 0.119 (0.027-0.520) と有意に胃がん死亡の減少効果を認めた。

5) 平成 17 年に公表された厚生労働省がん研究助成金祖父江班のがん検診有効性ガイドラインの作成手順ドラフトに従い、胃がん検診評価について検討した。胃 X 線検査の無作為化比較対照試験は行われていないため、PG 法や胃内視鏡検査について精度や生存率の比較を行うだけでは有効性を証明することはできない。PG 法の有効性を証明するには、症例対照研究・コホート研究のいずれの場合でも、可能な限りバイアスを排除した質の高い研究が求められた。

6) 胃がん、胃炎と密接に関連する *H. pylori* 感染の診断に必須とされている ^{13}C -尿素呼吸試験は、口腔内細菌や腸内細菌などの影響を受ける。そこで、それらの影響の程度、それを回避する方法を検討した。萎縮性胃炎が進行して *H. pylori* の菌量が減少した症例は UBT で呼気中 $\Delta^{13}\text{C}_2$ が低値の場合がある。この場合、PG 法で萎縮性胃炎の程度を評価することが重要である。UBT で境界域の症例においては、経鼻的呼吸採取法や内視鏡的呼吸試験を施行すべきと考えられた。

7) 我が国の胃がん罹患率は、胃がんの主要リスク要因である *H. pylori* 感染の陽性率とともに近年徐々に低下してきている。今後の胃がん検診では、*H. pylori* 陽性率の低い集団の中から胃がんのハイリスク者をピックアップすることが求められる。この場合に、*H. pylori* 抗体の測定が有用である。そこで、胃がん症例 120 例、対照 120 例の凍結保存血清を用いて、保険適用があり現に市販されている、4 種の *H. pylori* 抗体 ERISA キットの胃がん診断能の比較を行った。カットオフ値では、海外の抗原を用いたものを除き、いずれのキットでも敏感度

84~88%、特異度 25~8% で大きな違いはみられなかった。

8) 胃がん症例 342 例を対象に血清 PG と *H. pylori* 抗体価測定を行い、背景胃粘膜の検討を行った。なお、Hp(-)PG(-)を A 群、Hp(+)PG(-)を B 群、PG(+)を C 群と分類した。胃がん全体では C 群が 231 例 (67.5%) と最も多く、次いで B 群の 92 例 (26.9%) であり、A 群は 9 例 (2.6%) であった。なお、Hp 判定保留が 10 例 (2.9%) あった。組織型別には、分化型では C 群が 72.0% を占め、未分化型の 56.3% に比べ有意に高かった。PG 法陰性胃がんでは PGI、PGII とも高値を呈する症例が多かった。また、未分化型早期がんでは PGII が高値であった。以上より、分化型がんは萎縮の進展した胃粘膜から発生することが多く、一方、未分化型がんは萎縮の進展した胃粘膜からも萎縮は軽度であるが炎症の強い胃粘膜からも発生すると考えられた。分化型がんのみならず未分化型がんのスクリーニングにおいても背景胃粘膜の把握は重要である。

9) PG 法陽性 (PG I \leq 70 ng/ml かつ I/II \leq 3.0) 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を、“血清 PG 値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法”として、都内某企業グループ診療所で、1991-2002 までの 12 年間、延べ 60,274 人に対して実施した。本法における二次精検対象者は延べ 11,783 人 (20%) であり、うち 7,696 人 (13%) が実際に内視鏡による二次精検を受診した。その中から、合計 79 人に胃がんが発見され (陽性反応的中度 1.0%)、これは、検診受診者全体の 0.13% に相当していた。発見胃がんの内訳は、75% (59 人) が早期胃がん症例であり、特に、34% (27 人) においては分化型粘膜がんであり、内視鏡治療の対象となりうる病変であった。また、2003 年に新規参入した健康組合で、PG 法陽性者における胃がん発見率を検討した。3,803 人のうち、PG 法陽性者は 834 人 (22%)、543 人 (14%) が内視鏡による二次精検を受診し、5 人 (0.13%) に胃がんが発見された。PG 法の陽性反応適中度

は 0.92%であり、2 例が分化型粘膜癌で内視鏡治療で根治した。“血清 PG 値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法”は、胃がんを早期の段階で発見・治療する上で、有用な胃集検法であると考えられた。

1 0) 近年、胃がん検診の新しい方法として、血清 PG の測定により胃がんのハイリスク者をスクリーニングし、更に内視鏡で精密検査を行う胃がん検診法 (PG 法) を実施する自治体が増えている。葛飾区は平成 12 年度から PG 法 (2 段階法) による胃がん検診を行ってきたが、平成 16 年までの 4 年間の成績をまとめ、受診群と非受診者の対照群の胃がん死亡を調査し、本法が死亡減少に寄与するかを比較検討した。中間結果としては、受診者群は 4,491 人、非受診の対象者群は 17,655 人で、死亡者はそれぞれ 13 人と 226 人で、内、胃がん死亡はそれぞれ受診群 1 人：死亡率 $1/4,491=0.022\%$ と対照群 21 人：死亡率 $21/17,655=0.119\%$ であり、現在、観察期間・性・年齢別に補正し分析中である。

D. 考察

1) *H. pylori* 感染のない群 (但し、除菌後の個人は除く) を検診対象から外した上で、血清 PG 値検査陽性の萎縮性胃炎合併群を選択的にスクリーニングし、一方、萎縮性胃炎合併の有無に関わらず発生する未分化型胃がんに対応するために消化管 X 線検査を PG 検査と組み合わせる検診方式の合理性が明らかである。

2) 約 1 万人という大規模集団における追跡法による PG 法についての妥当性の検討では、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る。

3) 萎縮性胃炎が進行して *H. pylori* の菌量が減少した症例は UBT で呼気中 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ が低値の場合がある。この場合、PG 法で萎縮性胃炎の程度を評価することが重要である。

4) 今後 *H. pylori* 陽性率が低下していくに従い、ハイリスク群しぼり込みの重要性は大きくなっていくと考えられ、血清抗体

検査など、*H. pylori* 感染を安全・低侵襲、安価、大量処理可能な検査法を確保することは、将来に向けて重要である。

5) 分化型がんのみならず、未分化型がんのスクリーニングにおいても背景胃粘膜の把握は重要と考えられる。すべての人に画一的に検査を行う胃がんスクリーニングは効率的ではない可能性がある。PG 法や Hp 抗体価測定は胃がんの直接診断ではないが、背景胃粘膜の状態を把握するには非常に有用である。胃がん発生の危険度を考慮した上で精度の良好な画像診断を行うことにより、効率的な胃がんスクリーニングとすることができる。

6) PG 法陰性者にも胃がんがあり得ることは十分な啓発が行われているとはいえ、今後はこの点も含めた検診受診者の意識改革を行い、受診率向上を図ることが重要である。また、毎年一次スクリーニングとして血清 PG 値の測定を行う点については PG 法陽転者からの胃がんの発生も全体の 6% みられ、これらを拾い上げるためには経年的な血清 PG 値の測定は必要である。さらに発見胃がんが早期がんが約 3/4 を占める点は、近年の内視鏡治療の適応拡大や腹腔鏡手術の進歩などと相まって、内視鏡治療を中心とした縮小手術で対応可能であることを意味し、術後の生活の質 (QOL) の点からも血清 PG 一次スクリーニング・内視鏡二次精検法は優れた胃集検法である。

E. 結論

1) 血清 PG 値と HpAb と CagA の 3 者の測定は、胃がんハイリスクスクリーニングだけでなく、胃がん病理組織型診断にも有用である。

2) Hp 感染のない A 群を低いリスク群として胃がん検診対象から外し、萎縮性胃炎合併群 (B, C, 及び D 群) を選択的にスクリーニングする胃がん検診方法は合理的である。

3) 未分化型胃がんに対応するため、X 線検査と血清 PG 検査を組み合わせる検診方式は合理的である。

4) 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る。

5) PG法受診による胃がん死亡率の減少効果を症例対照研究で認めたことはPG法有効性評価の1つの成果である。

6) PG法の有効性を証明するには、症例対照研究・コホート研究のいずれの場合でも、可能な限りバイアスを排除した質の高い研究が求められる。

7) UBTで境界域の症例においては、経鼻的呼気採取法や内視鏡的呼気試験を施行すべきである。

8) 市販4種の*H. pylori*抗体ELISAキットによる胃がん診断能では大きな違いは見られない。

9) 胃がんスクリーニングにおいて背景胃粘膜の把握は重要である。

10) 血清PG値一次スクリーニング・内視鏡二次精検法は、胃がんを早期の段階で発見・治療する上で、有用な胃集検法である。

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) Nomura AMY, Miki K, et al: *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii. J Infect Dis 2005, 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 2005 (in press)

- 3) 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 2005 (in press)
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Urita Y, Miki K, et al: Comparison of serum IgG antibodies for detecting *Helicobacter pylori* infection. Intern Med 43:548-552, 2004
- 7) Urita Y, Miki K, et al: Breath sample collection through the nostril reduces false-positive results of ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Dig Liver Dis 36:661-665, 2004
- 8) Urita Y, Miki K, et al: Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. Dig Dis Sci 49:795-801, 2004
- 9) 三木一正: 血清ペプシノゲン. 日医雑誌 131: 635-638, 2004
- 10) 渡瀬博俊, 渡邊能行, 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: Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. The 3rd Sino-Japan Workshop on Digestive Endoscopy & Gastroenterology, Guilin, 2004.8
- 2) Urita Y, Miki K, et al: Influence of hypochlorhydria on bacterial overgrowth in the proximal small intestine. DDW2004, New Orleans, 2004.5
- 3) Urita Y, Miki K, et al: ¹³C-acetate breath test for the detect of intestinal metaplasia in the stomach. DDW2004, New Orleans, 2004.5
- 4) Urita Y, Miki K, et al: Influence of urease activity in the small intestine to the results of ¹³C-urea breath test. 69th Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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