

## b. 分 担 研 究 報 告

## 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** 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ヘリコバクター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た。すなわち、胃がん発症が全てヘリコバクター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。今回の結果により、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。

### 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 *Helicobacter pylori* (*Hp*) 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した。

### B. 研究方法

某職域での胃集団検診受診健常人男性 4,655 人（年齢 40-59 歳）を対象にコホートを設定し、10 年間に亘る追跡調査を行い、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（MBL Inc., Nagoya）を測定し判定すると共に、*Hp* 感染の結果生じる慢性萎縮性胃炎の存在および進展度については血清 PGI、II 値を RIA 法（PGI/II RIA-Bead Kits, Dainabot Co.Ltd., Tokyo）で測定し判定した。胃 X 線検査は造影剤濃度および使用量は 200%W/V%および 150ml で、撮影枚数は 11 枚。使用機器は日立メデイコ社製の遠隔操作式 X 線台（TU-230XB）、および実時間デジタルラジフィ装置（DR-2000H）で Digital Radiography (DR) を用いた。血清 PG 値陽性あるいは胃 X 線検査有所見者を対象に精密検査として上部消化管内視鏡検査 (types XQ200, Olympus, Tokyo) を施行した。

### （倫理面への配慮）

データについては、個人情報厳重な管理下に置くように留意した。検診の検体については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

無症状健常人男性 4,655 人（40-60 歳）を対象に 10 年に亘る longitudinal cohort study を行い、*Hp* 関連胃炎の進展に伴って分化型胃がんを中心に、胃がん発症のリスクが段階的に上昇すると考えられるデータを得た（*Hp* 陰性の健常群：年率 0%、*Hp* 陽性かつ萎縮性胃炎陰性群：年率 0.1%、萎縮性胃炎群：年率 0.2%、化生性胃炎群：年率 1.25%）。

過去 10 年を越える血清 PG 検査と DR を用いた消化管 X 検査による胃がん検診を行って来た検診結果からは、両検査が明確な特徴を持つ二つの胃がんの集合体を別途検出し、併用により検出率が向上する事、また、有意ではないが、同じ地域の同性、同年齢層の集団を対象にした場合、SMR の着実な減少を認めた。（導入直後 4 年間の SMR：2.74 [1.20-5.92]、その後の 3 年間の SMR0.87 [0.22-2.76]）。なお、同職域では検診にてカバーされる集団からは最近 5 年間、1 例の胃がん死亡者も認めていない。

### D. 考察

今回の検討により、*Hp* 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 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 線検査を血清 PG 検査と組み合わせる検診方式の合理性が明らかとなった。

### E. 結論

血液検査による胃がんハイリスク群同定に

基づく胃がん検診効率化への可能性が強く示唆された。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohata H, Ichinose M et al; Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer 109:138-143, 2004
- 2) Kakushima N, Ichinose M et al; An usual case of polypoid angiodysplasia. Endoscopy 36: 379, 2004
- 3) Yahagi N, Ichinose M et al; Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (Thin type). Dig Endosc 16: 34-38, 2004
- 4) Fujishiro M, Ichinose M et al; Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. Endoscopy 36:579-583, 2004
- 5) Fujishiro M, Ichinose M et al; Different mixtures of sodium hyaluronate and their ability to create submucosal fluid cushions for endoscopic mucosal resection. Endoscopy 36:584-589, 2004
- 6) Nakata H, Ichinose M et al; Immunological rapid ureasae test using monoclonal antibody for *Helicobacter pylori*. J Hepatogastroent 19: 970-974, 2004
- 7) Fukushima Y, Ichinose M, et al: Unique roles of G protein-coupled histamine H2 and gastrin receptors in growth and differentiation of gastric mucosa. Eur J Pharm 502:243-252, 2004
- 8) Yanaoka K, Ichinose M et al; Seronegative alpha-fetoprotein-producing gastric cancer- an early form of aggressive cancer. Intern Med 43: 889-890, 2004

### 2. 学会発表

- 1) 岡 政志, 一瀬雅夫, 他: 難治性の *Helicobacter pylori* 感染症に対する rabeprazole 40mg を用いた除菌療法. 第 90 回日本消化器病学会総会, 仙台,

2004.4

- 2) 森山義和, 一瀬雅夫, 他: *Helicobacter pylori* の胃内の局在・菌量と病変との関係について. 第 67 回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 2004.5
- 3) 藤井靖成, 一瀬雅夫, 他: 当院における過去 5 年間の *Helicobacter pylori* の最小発育阻止濃度 (MIC 値) とクラリスロマイシン耐性の動向. 第 67 回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 2004.5
- 4) 中田博也, 一瀬雅夫 他: 小児 *Helicobacter pylori* 感染と血清ペプシノゲンの検討. 第 46 回日本消化器病学会大会, 福岡, 2004.10
- 5) 出口久暢, 一瀬雅夫 他: 胃粘膜病変に対する内視鏡的粘膜下剥離術 (ESD) の検討. DDW 2004 第 68 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2004.10
- 6) 出口久暢, 一瀬雅夫 他: TS-1+CDDP 投与により CR を得られた Stage IV 進行胃癌の 1 例. 第 42 回日本癌治療学会総会, 京都, 2004.10

## 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。

### 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6,398人、女性3,595人、合計9,993人の大阪府民（胃切除術既往者は除外）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。

### （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

直接胃X線検査については、対象者9,993人の0.5%にあたる625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9,993人の4.4%にあたる437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343人（3.4%）は、要精検とはしなかったため、残り94人が同じく上部内視鏡検査による精密検査を勧奨された。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9,993人の0.5%にあたる47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9,993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10人の胃がん症例に加えて新たに8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6例）が把握できた。

すなわち、対象者9,993人の中からドック受診後1年以内に18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0.18%（=18/9,993）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=10/18=55.6%、特異度=9,60/9,975=93.8%、陽性反応適中度=10/625=1.6%であり、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、特異度、陽性反応適中度を求めたところ、感度=11/18=61.1%、特異度=8,508/9,975=85.3%、陽性反応適中度=11/1478=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14.8%となった。

#### D. 考察

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61.1%、特異度85.3%、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法が直接胃X線検査を若干上回り、逆に特異度と陽性反応適中度は直接胃X線検査がPG法を上回っていた。総合すると、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。

なお、直接胃X線検査の要精検率が6.3%と比較的低値であるのは、受診者に再検者が多いので意識的に抑えられていることが推測される。

今後研究班終了予定の2006年度末には、2000年4月1日~2001年3月31日までの1年間の受診者約1万数千人について2年間の追跡を行った結果を検討し、より安定した観測値を算出する予定である。

#### 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年間追跡したところ、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%であり、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。

#### F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

#### G. 研究結果発表

##### 1. 論文発表

書籍

- 1) 渡邊能行, 他:わが国のがん検診の実施現状. 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, p2-7

雑誌

- 1) 渡邊能行:がん検診受診率と課題. 月刊新医療 362:69-71, 2005

##### 2. 学会発表

- 1) Watanabe Y, Hamashima C, et al: Factors related to low utility of EuroQOL EQ-5D among rural inhabitants of Kyoto, Japan. Health Technology Assessment International 2004.5

#### 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

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41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年未満の受診のオッズ比（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。

### 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を目的とした。

### B. 研究方法

血清学的胃がんスクリーニング法である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た。人口動態統計による同自治体における胃がんによる死亡数は49名であったが、今回、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（男/女=28/18）であり、把握率93.9%であった。

そのうち診断日がPG法施行前の5名（男/女=3/2）を除いた41名（男/女=25/16）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。

なお、参考として、対象地域における平成14年度の健康診査受診率は、基本健康診査1,596名中962名受診、受診率60.3%、胃がん検診1,596名中663名受診、受診率41.5%であった。

### （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

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共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

今回把握できた胃がん死亡例のうち、診断日がPG法施行後の例、41名（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。また、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123名である。

このうち、症例41名についての胃がん死亡と同年内のPG法受診は0名（0%）であった。一方、対照では123名中23名（18.7%）のPG法受診であり、有意に高い受診率であった（Fisherの直接法 p値=0.0012、 $\chi^2$  p値（Yates補正）=0.0064）。

また、過去2年未満のPG法受診歴は症例41名中2名（4.9%）、対照では123名中37名（30.1%）で、過去2年未満の受診による胃癌死亡のオッズ比（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。

### D. 考察

本邦における死因の第一位はがん死亡である。その中で、胃がんの死亡率は減少してきているものの、現在の癌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。さらに、胃がん罹患率も高く、内視鏡治療によ

る根治方法の拡大・進歩の面からも、より早期に診断治療を行なうことは、安全で効果の高い治療に結びつき、治療後のQOLを考えると、これからの高齢化時代の中で、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、毎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、精度面で完全ではない。一方、血液学的に胃がんハイリスクを絞り込むPG法では、X線による胃がん検診に比べて、早期胃がんの発見割合が高く、より多くの内視鏡治療の可能な胃がんを発見できる可能性がある。

そこで、PG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PG法の胃がん死亡抑制効果を証明することの検討を行なった。胃がん死亡抑制効果を証明するには、無作為化割り付けを行なうRandomized Controlled Trial (RCT) がバイアスの除去の点などからも最もよいとされるが、本邦での実施の上では、既に広く胃がん検診が実施され、しかも、検診に対する住民の期待度の高い我が国では対照群を設定することが、實際上困難な状況であり、観察手法である症例・対照研究を用いることとした。

これまで、PG法が行われてきた地域において、胃がん検診実施地域の資料をもとに、胃がん死亡率減少効果を検討した。

その結果、胃がん死亡と同年内のPG法受診歴は症例で0%、対照で18.7%であり、オッズ比の計算はできないものの、対照で有意に高い受診率であった (Fisherの直接法  $p$ 値=0.0012,  $\chi^2$   $p$ 値 (Yates補正) =0.0064)。

また、過去2年未満のPG法受診歴のあるものでは、胃がん死亡が0.119 (0.027-0.520) に減少し、PG法受診による胃がん死亡率の減少効果を有意に認めた。

このように、今回の結果はPG法の有効性評価としての一つの成果と言えた。今後、自治体におけるX線法による胃がん検診の実施状況等も考慮した評価解析を行いたい。さらに、胃がんハイリスク群の内視鏡検査による観察期間の間隔、方法などについても検討を行い、管理検診の手法を開発したい。

## E. 結論

過去2年未満のPG法受診歴のあるもので、胃がん死亡は0.119 (0.027-0.520) に減少し、PG法受診による胃がん死亡の減少効果を有意

に認めた。

## 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) 吉原正治, 他: 内視鏡検査による一次スクリーニングと二次精検. 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, 2004, 83-85
- 2) 吉原正治, 他: ペプシノゲンと *H. pylori* 感染胃癌. *H. pylori* 発癌のエビデンス (菅野健太郎, 榊信廣編), 医学書院. 2004, 20-29

雑誌

- 1) Sasaki A, Yoshihara M, et al: Mucin phenotype and background mucosa of intramucosal differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. *Oncology*, 66:379-87, 2004
- 2) Hiyama T, Yoshihara M, et al: Chromosomal and microsatellite instability in sporadic gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19:756-60
- 3) Kim S, Yoshihara M, et al: Magnifying gastroendoscopy for diagnosis of histologic gastritis in the gastric antrum. *Dig Liver Dis*, 36:286-91, 2004
- 4) Masuda H, Yoshihara M, et al: Characteristics and trends of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates in Japan over a decade. *Pathobiology*, 2004, 71:159-63
- 5) Ito M, Yoshihara M, et al: Morphological changes in human gastric tumors after eradication therapy of *Helicobacter pylori* in a short-term follow-up, *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21:559-566
- 6) 吉原正治, 他: 血清ペプシノゲン測定はどのような胃癌の発見に役立つのか? *Medical Practice*, 2004, 21:77-81

## 2. 学会発表

- 1) 吉原正治, 他: 血液学的にみた胃癌組織型別胃背景粘膜の状態とスクリーニング, 第42回日本消化器集団検診学会第68回日本消化器内視鏡学会 合同, 福岡, 2004.10
- 2) 伊藤公訓, 吉原正治, 他: *Helicobacter pylori* 除菌判定における便中抗原検査 (HpSA) の有用性, 第106回広島消化器病研究会, 広島, 2004.6
- 3) 伊藤公訓, 吉原正治, 他: 胃腫瘍における *Helicobacter pylori* 除菌後の内視鏡的, 組織学的形態変化, 第67回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 2004.5
- 4) 金 宣真, 吉原正治, 他: 除菌判定における *H. pylori* stool antigen (HpSA) と尿素呼気テスト (UBT) の比較検討, 第90回日本消化器病学会総会, 仙台, 2004.4
- 5) 金子 巖, 吉原正治, 他: 切開・剥離法 (ESD) を施行した胃上皮性腫瘍146例の検討, 第92回日本消化器内視鏡学会中国地方会, 岡山, 2004.7
- 6) 高田俊介, 吉原正治, 他: *Helicobacter pylori* 除菌後長期経過観察例における胃癌発生についての検討, 第90回日本消化器病学会総会, 仙台, 2004.4
- 7) 今川しのぶ, 吉原正治, 他: *Helicobacter pylori* 除菌後に早期胃癌を発見した十二指腸潰瘍の1例, 第93回日本消化器内視鏡学会中国地方会, 宇部, 2004.12
- 8) 佐々木敦紀, 吉原正治, 他: *Helicobacter pylori* 除菌後に発見された胃癌の臨床病理学的特徴, 第67回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 2004.5
- 9) 笹尾昌悟, 吉原正治, 他: 若年者胃癌の臨床病理学および分子生物学的特徴, 第91回日本消化器病学会, 福岡, 2004.10
- 10) 上田裕之, 吉原正治, 他: EMR 後潰瘍の治癒過程におよぼす *H. pylori* 除菌療法の影響, 第67回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 2004.5
- 11) 日山 亨, 吉原正治, 他: *H. pylori* と胃癌発生からみた内視鏡検診間隔の考察, 第42回日本消化器集団検診学会第68回日本消化器内視鏡学会 合同, 福岡, 2004.10

## 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



## 胃がん検診の有効性評価とペプシノゲン法の課題

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：**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、ペプシノゲン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。ペプシノゲン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。

### A. 研究目的

平成13年3月に公表された、平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業新たが検診手法の有効性評価報告書（以下、久道班報告書第3版）では、胃X線検査による胃がん検診の死亡率減少効果を示す相応な証拠があると判定している。一方、ペプシノゲン法については保留、ヘリコバクタ・ピロリ抗体は無効の判定であった。

平成15年から開始された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（主任研究者祖父江友孝）では、久道班報告書第3版における評価更新を行うため、ガイドラインの作成の定式化を行い、その作業手順を公開している。そこで、同法に基づき、胃がん検診の再評価を検討し、ペプシノゲン法の有効性評価における問題点を明らかにした。

### B. 研究方法

平成15年から開始された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（主任研究者祖父江友孝）のがん検診ガイドライン作成手順に基づき、胃X線、内視鏡、ペプシノゲン法、ヘリコバクタ・ピロリ抗体による胃がん検診の死亡率減少効果となる証拠の有無、不利益について検討した。

祖父江班における推奨の過程は以下のとおりである。

対象となる検診方法について直接的証拠と間接的証拠を収集・吟味し、研究デザインと質により8段階(1+/1+/1-/2+/2+/

2-/3/4)に分類される証拠のレベルを決定する。対象となるがん検診の特性を考慮し、各検診方法別の不利益についての比較表に基づき、その評価は委員会内で検討する。証拠のレベルを基本に、不利益を考慮した上で、最終的な推奨レベルが決定される。死亡率減少効果を認め、集団及び個人に実施を勧めるA及びB、死亡率減少効果を認めるが、不利益が無視できないことから、集団には実施を勧めないC、死亡率減少効果を認めないことから、実施を勧めないD、証拠不十分で判定保留のIである。

祖父江班がん検診ガイドライン作成手順では、死亡率減少効果を示す証拠として、直接的証拠と、単独では死亡率減少効果を示すことはできないが、その集積により証拠となりうる間接的証拠を大別しており、両者を採用している。そこで、今回、直接的証拠としては、死亡率減少効果を示す研究の有無とその研究デザイン、間接的証拠としては各検査の精度について、久道班報告書第3版に基づき、比較検討した。さらに、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（主任研究者祖父江友孝）による有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドラ

インを参考に、胃がん検診の各方法の不利益に関する対比表を作成した。これらの結果の基づき、胃がん検診の各方法の推奨レベルを予測し、さらにペプシノゲン法の有効性評価における課題を明らかにした。

### C. 研究結果

#### 1) 胃がん検診の直接的証拠 (表 1)

胃がん検診では、いずれの方法でも無作為化比較対照試験 (RCT) が行われていない。胃 X 線検査については、わが国において、大阪府、宮城県、千葉県における 3 件の症例対照研究とベネズエラにおける 1 件の症例対照研究がある。これらの研究では、胃 X 線検査によるがん検診により有意な死亡率減少効果を認めている。この他、3 件のコホート研究、3 件の地域相関研究が行われており、同様の結果を得ている。

一方、ペプシノゲン法については、1 件の症例対照研究が行われているが未公表であり、祖父江班のガイドライン作成手順に従い採用できる証拠 (既公表論文に限定) としては、コホート研究 1 件である。内視鏡検査とヘリコバクタ・ピロリ抗体については、直接的証拠となりうる研究が行われていない。

#### 2) 胃がん検診の間接的証拠 (表 2)

胃がんの間接的証拠として、感度・特異度 (同時法・追跡法)、発見がんの病期分布、生存率、治療介入の効果について検討した。胃 X 線検査とペプシノゲン法については、感度・特異度 (同時法・追跡法)、発見がんの病期分布、生存率のいずれも報告されている。ただし、ペプシノゲン法の追跡法による感度・特異度の測定はがん登録による

ものではなく、職域における独自の追跡調査に基づいている。内視鏡については、感度・特異度 (追跡法)、発見がんの病期分布、生存率が報告されているが、ヘリコバクタ・ピロリ抗体では、同時法による感度・特異度の報告のみである。また、ヘリコバクタ抗体の評価に関連する研究では、中国における無作為化比較対照試験で除菌の有効性が証明されなかった。

#### 3) 胃がん検診の不利益

各検診方法の不利益について対比表を示した (表 3)。胃がん検診の不利益には、偽陰性率、偽陽性率、偶発症、放射線被曝、感染、受診者の身体的・心理的負担などがある。内視鏡は X 線と比べると、食事・薬剤制限による受診者負担があり、偶発症やヘリコバクタ・ピロリ感染などの無視できない不利益を認めた。

#### 4) 胃がん検診の推奨レベル

祖父江班ガイドライン作成手順に基づき、胃がん検診の各方法について、証拠のレベルと推奨レベルを予測した (表 4)。胃がん検診では RCT が行われていないことから、有効と判断されるためには、各方法の直接的証拠が必要となる。

直接的証拠を認める胃 X 線については、偶発症などはあるものの、推奨 B と予測される。ペプシノゲン法の直接的証拠は 1 件にすぎず、内視鏡検査には直接的証拠はない。従って、両者の証拠のレベルは I と予測される。また、ヘリコバクタ・ピロリ抗体については、除菌の効果も不明であり、久道班第 3 版においてもわが国における陽性率が極めて高いことが指摘されている。従って、推奨レベルは D と予想される。

表 1. 胃がん検診の直接的証拠

研究方法	XP	GFS	PG	HP
RCT	なし	なし	なし	なし
コホート研究	3 件	なし	1 件	なし
症例対照研究	4 件	なし	なし	なし
地域相関研究	3 件	なし	なし	なし

表 2 胃がん検診の間接的証拠

		XP	GFS	PG H	P
感度・特異度	同時法	あり	なし	あり	なし
感度・特異度	追跡法	あり	あり	なし	なし
発見がんの病期分布		あり	あり	あり	なし
生存率		あり	あり	あり	なし
治療介入	RCT	なし	なし	なし	あり

表 3 胃がん検診の不利益

偶発症・受診者の負担	胃 X 線検査	胃内視鏡検査	PG	HP
偽陰性率	9.2~43.2%	1.2~14.6%	4~72%	18%
偽陽性率	8.0~22.8%	?	5.7~40.4%	59%
事前の食事制限	検査日朝食絶食	検査日朝食絶食	なし	なし
事前の薬剤制限	なし	抗凝固剤	なし	なし
薬剤制限による偶発症	なし	稀だが、出血・血栓症など	なし	なし
前処置	なし	咽頭麻酔	なし	なし
前投薬による偶発症	なし	ショック・血圧低下・呼吸抑制など	なし	なし
前投薬による偶発症(死亡)	なし	あり	なし	なし
前投薬	鎮痙剤を使用する場合あり	鎮静剤・鎮痙剤も使用。	なし	なし
前投薬による偶発症	ショック・血圧低下・呼吸抑制など	ショック・血圧低下・呼吸抑制など	なし	なし
前投薬による偶発症(死亡)	可能性あり(前投薬使用の場合)	あり	なし	なし
スクリーニング検査偶発症頻度	0.0013% (1/77,249)	0.012% (997/8,263,813)	なし	なし
スクリーニング検査偶発症	バリウム誤飲・便秘・イレウス・穿孔など	出血・穿孔など	なし	なし
スクリーニング検査偶発症(死亡)	報告あり	0.00076% (63/8,263,813)	なし	なし
感染対策(消毒)	なし	HP感染 25.7%(76/372)	なし	なし
放射線被曝	あり(3.0~3.2mSv)	なし	なし	なし

表 4 胃がん検診の推奨レベル(予測)

方法		XP	GFS	PG	HP
証拠のレベル	直接的証拠	2+	なし	保留	なし
	間接的証拠	あり	あり	あり	あり
	総合評価	2+	3	2-あるいは3	2+
不利益		あり	あり	あり(極めて小)	あり(極めて小)
推奨レベル		B	I	I	D

## D. 考察

平成 17 年に公表された祖父江班によるがん検診ガイドライン作成手順は、今後のがん検診における有効性評価の方法を明確示すものである。本研究は、ガイドラインの作成を目的とした、胃がん検診に関する網羅的な文献検索や批判的吟味による評価ではなく、既存の資料に基づき、胃がん検診の推奨を予測するものである。ただし、この検討を通して、胃 X 線以外の検査方法について、がん検診の有効性を示すために必要な研究方法が明らかになった。

祖父江班によるがん検診ガイドライン作成手順では、死亡率減少効果を示す直接的証拠だけでなく、間接的証拠を取り上げている。ただし、この間接的証拠が有用となるためには、RCT により有効性が証明されている検診方法との比較が可能か、検診の一連の経過と中間結果を示す Analytic Framework の一部において RCT が行われていること（たとえば、大腸がんにおけるポリペクトミーの評価、Telemark Polyp Study など）が条件となっている。胃 X 線については症例対照研究・コホート研究など行われているが、内視鏡やペプシノゲン法の評価のための比較対照として十分とはいえない。ペプシノゲン法については、1 件のコホート研究が公表され、症例対照研究・コホート研究が各 1 件進行中であり、その成果により証拠として採用される可能性もある。ただし、今回検討していないが、祖父江班によるがん検診ガイドライン作成手順では、研究デザイン別のチェックリストを用いての質の評価を行っており、ペプシノゲン法に関する研究の質については、どのような判定となるか定かではない。ペプシノゲン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。

## E. 結論

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、ペプシノゲン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。ペプシノゲン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。

## F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

## G. 研究結果発表

### 1. 論文発表

書籍

- 1) 濱島ちさと: 経済評価からみたがん検診. 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, p14-18

雑誌

- 1) Marugame T, Hamashima C: Mortality trend of uterine cancer in Japan:1960-2000. Jpn J Clin Oncol Jan;34:55-6, 2004
- 2) 濱島ちさと: がん検診の有効性. からだの科学, 238: 46-49, 2004
- 3) 濱島ちさと: 海外における経済評価ガイドライン. 臨床研究・生物統計研誌, 24: 13-18, 2004
- 4) 濱島ちさと: がん検診の有効性評価, 公衆衛生, 68:977-980, 2004
- 5) 濱島ちさと: 予防医学はどこまで可能か 米国予防サービス委員会に見る大腸がん検診の経済評価. 新医療, 362:72-74, 2005

- 6) 村山正博、濱島ちさと、他：スポーツと医療経済・運動習慣は医療費を削減できるか。臨床スポーツ医学, 21:774-802, 2004

## 2 学会発表

- 1) Hamashima C : The evaluation of disability classes of 22 conditions in the DALY by Japanese clinicians. Health Technology Assessment International (2004.5)
- 2) Hamashima C, Sobue T : Assessment of Japanese cancer screening guideline using the AGREE instrument. 2nd Guidelines International Networks Conference (2004.11)
- 3) Watanabe Y, Hamashima C, et al : Factors related to low utility of EuroQOL EQ-5D among rural inhabitants of Kyoto, Japan. Health Technology Assessment International (2004.5)
- 4) 濱島ちさと : がん検診の有効性評価、第 43 回日本消化器集団検診学会総会医師研修会 (2004.5)
- 5) 濱島ちさと : がん検診の有効性評価、第 12 回日本がん検診・診断学会 (2004.7)
- 6) 笹島雅彦、三木一正、濱島ちさと、茂木文孝 : 胃がん検診の新方式導入による効果に関する検討、第 43 回日本消化器集団検診学会 (2004.5)
- 7) 井上和彦、濱島ちさと、笹島雅彦、三木一正 : 検診受診者のヘリコ・バクタ抗体とペプシノゲン法の理解に関する調査第、43 回日本消化器集団検診学会 (2004.5)
- 8) 由良明彦、高橋一江、飯島位夫、矢島美智子、関根昌子、安藤幸彦、濱島ちさと、笹島雅彦、三木一正 : ペプシノゲン法受診歴別の胃がん発見率の検討、43 回日本消化器集団検診学会 (2004.5)
- 9) 濱島ちさと : 附置研究会 大腸がん検診の精度向上に関する研究会；大腸がん検診ガイドライン作成のプロセス—厚労省研究班（祖父江班）での検討、第 43 回日本消化器集団検診学会 (2004.5)
- 10) 吉見逸郎、濱島ちさと、祖父江友孝 : がん検診の受診に関する検討、第 63 回日本公衆衛生学会 (2004.10)
- 11) 北沢直美、濱島ちさと、祖父江友孝 : 研究を目的としたがん検診におけるインフォームド・コンセントと検診の説明、第 42 回日本病院管理学会 (2004.11)
- 12) 吉見逸郎、濱島ちさと、祖父江友孝 : 「がん検診の有効性評価に関する研究班報告書」の市区町村への認知度についての検討 (2005.1)

## c. 研 究 成 果 報 告

<sup>13</sup>C-尿素呼気試験の診断精度に関する研究

瓜田純久 東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）消化器内科 客員講師  
瓜田医院 院長

**研究要旨** 胃がん、胃炎と密接に関連する *Helicobacter pylori* 感染の診断に必須とされている <sup>13</sup>C-尿素呼気試験は、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  $\Delta^{13} \text{CO}_2$  が低値の場合がある。この場合、ペプシノゲン法で萎縮性胃炎の程度を評価することが重要である。

**A. 研究目的**

萎縮性胃炎、胃がんと関連の深い *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染診断において重要な位置を占める <sup>13</sup>C-尿素呼気試験 (UBT) の診断精度を向上させることを目的とした。

**B. 研究方法**

1. <sup>13</sup>C-尿素を内視鏡的に十二指腸下行脚へ注入し、経時的に呼気中 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> を測定し、腸内細菌が UBT の結果に及ぼす影響を検討した。
2. UBT 施行時、経鼻的および経口的に呼気を採取し、両者の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 排出パターンを比較することにより、口内細菌が UBT の結果に及ぼす影響を検討した。
3. 胃内腔に内視鏡的に <sup>13</sup>C-尿素 20 mg を散布し、胃内腔で発生する <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> を測定した。

**C. 研究結果**

1. 呼気中  $\Delta^{13} \text{CO}_2$  が 2.5% 以上上昇したのは 20 分で 143 例中 6 例 (4.2%)、30 分で 4 例 (2.8%)、60 分で 5 例 (3.5%) であった。5-10 分で 2.5% 以上上昇した症例はなかった。60 分で急速に上昇したのは 1 例であった。
2. 経鼻的呼気採取法では <sup>13</sup>C-尿素投与 1 分後から、*H. pylori* 陽性例で呼気中  $\Delta^{13} \text{CO}_2$  が有意に高値であった。カットオフ値を 2.5% に設定すると経鼻的呼気採取法では 20 分で感度、特異度とも 100% であったが、標準的な経口的呼気採取法では 3% をカットオフ値とすると感度 97.7%、特異度 94% であった。
3. 胃内腔の  $\Delta^{13} \text{CO}_2$  は *H. pylori* 陽性群  $76.7 \pm 132.9\%$ 、陰性群  $1.6 \pm 1.2\%$  であ

った。8% が最適なカットオフ値であり、感度 83.7%、特異度 100% であった。

**D. 考察**

UBT では口腔内細菌、腸内細菌などの *H. pylori* 以外のウレアーゼ活性を有する細菌が発生する <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> の影響が問題となる。<sup>13</sup>C-尿素飲用後、早期の  $\Delta^{13} \text{CO}_2$  上昇は口腔内細菌が産生する <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> を反映し、飲用後後期の上昇は腸管へ流出した <sup>13</sup>C-尿素が腸内細菌と接触して生成される <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> を反映している。そこで、口腔内細菌の影響を避けるために経鼻的呼気採取法を開発、さらに内視鏡的呼気試験では胃内腔で発生した <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> を小腸へ流出して消化管から吸収される前に採取する方法を考案した。いずれの方法も従来 of UBT 以上の診断能を示した。また、小腸へ直接 <sup>13</sup>C-尿素を注入しても、20 分で 2.5% 以上上昇したのはわずかに 4.2% であり、腸内細菌の UBT への影響は非常に軽微であった。

**E. 結論**

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. 研究結果発表**

1. 論文発表
  - 1) 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
  - 2) Urita Y, Miki K, et al : Comparison of IgA and IgG antibodies for detecting

- Helicobacter pylori* infection. Intern Med 43:548-552, 2004
- 3) Urita Y, Miki K, et al : Breath sample collection through the nostril reduces false-positive results of <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Dig Liv Dis 36:661-665, 2004
  - 4) Urita Y, Miki K, et al : Ten second endoscopic breath test using a 20mg dose of <sup>13</sup>C-urea to detect *Helicobacter pylori* infection. Hepato-Gastroenterology 2005 (in press)
  - 5) Urita Y, Miki K, et al : Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of <sup>13</sup>C-urea breath test. J Gastroenterol Hepatol 2005 (in press)
  - 6) 瓜田純久, 三木一正, 他 : 尿素呼気試験の偽陽性化における口腔内細菌の影響. *Helicobacter Res* 8:55-59, 2004
  - 7) 瓜田純久, 三木一正, 他 : 食餌摂取による呼気中水素・メタンガス濃度の変動. 消化と吸収 26:17-20, 2004
  - 8) 瓜田純久, 三木一正, 他 : 萎縮性胃炎の進展と牛乳摂取. 老年消化器病 16:79-82, 2004
  - 9) 瓜田純久, 三木一正, 他 : 呼気試験による慢性胃炎の解析. 消化器科 39:154-158, 2004
2. 学会発表
- 1) Urita Y, Miki K, et al : Influence of hypochlorhydria on bacterial overgrowth in the proximal small intestine. DDW2004, New Orleans, 2004.5
  - 2) Urita Y, Miki K, et al : <sup>13</sup>C-acetate breath test for the detect of intestinal metaplasia in the stomach. DDW2004, New Orleans, 2004.5
  - 3) Urita Y, Miki K, et al : Influence of urease activity in the small intestine to the results of <sup>13</sup>C-urea breath test. 69<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
  - 4) Urita Y, Miki K, et al : Intra-gastric carbon monoxide in patients with chronic gastritis. 69<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
  - 5) Urita Y, Miki K, et al : Glucose breath test for detection of small bowel bacterial overgrowth in diabetic patients. 69<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, Orland, 2004.11
  - 6) Urita Y, Miki K, et al : Delayed gastric emptying enhances gastrointestinal fermentation. 13<sup>th</sup> Biennial American Motility Society Meeting, Rochester, 2004.9
  - 7) 瓜田純久, 三木一正, 他 : 小腸疾患診療における呼気試験の有用性. 第90回日本消化器病学会総会 (ワークショップ5), 仙台, 2004.4
  - 8) 瓜田純久, 三木一正, 他 : 血清ペプシノゲンの長期変化. 第10回日本ヘリコバクター学会, 東京, 2004.7
  - 9) 瓜田純久, 三木一正, 他 : 腸内細菌の尿素呼気試験に対する影響は軽微である. 第42回日本小腸研究会, 名古屋, 2004.11
- 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



## 市販 *Helicobacter pylori* 抗体 ELISA キットの胃がん診断能の比較に関する研究

菊地 正悟 愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授

**研究要旨** 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 *Helicobacter 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 ELISA キットの胃がん診断能の比較を行った。添付文書のカットオフ値では、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 25~28% で大きな違いはみられなかった。

### A. 研究目的

我が国において、胃がん罹患率は 1980 年代後半より低下しており、年齢層別にみると若年者がより顕著に低下している。胃がんのリスク要因である *Helicobacter pylori* 感染もまた、過去の同年代と比較すると最近のほうの陽性率が低下している (Kobayashi T. et al. *Gastric Cancer* 2004;7:233-9)。今後の胃がん検診においては、*H. pylori* 陽性率が低い集団のなかでの陽性者の抽出が重要となる。この場合に、*H. pylori* 抗体の測定が有用であるが、実際に *H. pylori* 抗体の胃がん診断能を分析した研究は少ない。われわれは、日本国内で保険適用があり現に市販されている *H. pylori* 抗体検査に用いられる ELISA キットの胃がん診断能を比較検討した。

### B. 研究方法

東京周辺の病院と健診機関で、1993 年から約 3 年間に胃がんと診断された症例と健

診受診者（対照）から同意を得て血清を収集した。この血清が愛知医科大学医学部公衆衛生学教室のフリーザーに保管されている。このうち、40~69 歳の症例 120 名、対照 120 名を対象として、日本で保険適用され現に市販されている 4 種類の *H. pylori* 抗体 ELISA キット（デタミナー-*H. pylori* 抗体〔協和メディックス株式会社〕、デタミナー-*H. pylori* 抗体 J〔協和メディックス株式会社〕、E プレート栄研 *H. pylori* 抗体〔栄研化学〕、イムニスピロリ抗体 EIA〔特殊免疫研究所〕）を用いて、抗体価を測定し、どのキットの胃がん診断能が高いかを分析した。各々の測定は添付文書に従った。カットオフ値は添付文書に従い、デタミナー-*H. pylori* 抗体とデタミナー-*H. pylori* 抗体 J については 2.3EV 以上を陽性とし、1.7EV 以下を陰性とし、両者の中間領域は、判定保留とした。判定保留域の扱いについては、陰性として分析したものと、除外して分析したものの両方の結果を併記した。E プレート栄研 *H. pylori* 抗体については 10U/mL

以上を陽性、10U/mL未満を陰性とした。

**(倫理面への配慮)**

胃がん症例の血清の陽性率を敏感度、対照の陰性率を特異度とし、全対象者のうち正診（症例では陽性、対照では陰性）された割合を有効度として、百分率で計算した。

血清は提供を受ける時に、インフォームド・コンセントを得ている。また、血清は、診断と性・年齢のデータを結合した後、すべて符号化して研究を行った。

性年齢分布

	症例	対照	合計
40-49			
男性	14	14	28
女性	7	7	14
合計	21	21	42
50-59			
男性	36	39	75
女性	4	4	8
合計	40	43	83
60-69			
男性	55	52	107
女性	4	4	8
合計	59	56	115
合計			
男性	105	105	210
女性	15	15	30
合計	120	120	240

**C. 研究結果**

各々のキットでの分析結果を以下に示す。なお、分析に際して、デタミナーH、ピロリ抗体JとデタミナーH、ピロリ抗体の「判

定保留」の症例は陰性として分析を行った。一方、「判定保留」症例を除外した結果も併記した（※下表の括弧内は「判定保留」症例を除外した場合）。

	デタミナーH.ピロリ抗体J※		合計
	陽性	陰性	
症例	101	19(11)	120(112)
対照	90	30(26)	120(116)
合計	191	49(37)	240(228)

敏感度 84.17%(90.68%)      特異度 25.00%(22.41%)      有効度 54.58%(55.70%)

	デタミナーH.ピロリ抗体※		合計
	陽性	陰性	
症例	88	32(20)	120(108)
対照	85	35(27)	120(112)
合計	173	67(47)	240(220)

敏感度 73.33%(81.48%)      特異度 29.17%(24.11%)      有効度 51.25%(52.27%)

	E-プレート栄研 H.ピロリ抗体		合計
	陽性	陰性	
症例	106	14	120
対照	89	31	120
合計	195	45	240

敏感度 88.33%                      特異度 25.83%                      有効度 57.08%

	イムニスピロリ抗体EIA		合計
	陽性	陰性	
症例	101	19	120
対照	86	34	120
合計	187	53	240

敏感度 84.17%                      特異度 28.33%                      有効度 56.25%

#### D. 考察

デタミナーH. pylori 抗体は、敏感度 73%、有効度 51%と他のキットより低かった。デタミナーH. pylori 抗体とデタミナーH. pylori 抗体 J は、抗原のみ異なる同じキットであるが、後者は抗原に日本人由来の株を用いており、日本人を対象に行う場合は、前者よりも診断精度が優れていることは明らかになっている (Obata Y. et al. *J Med Microbiol* 2003; 52: 889-92)。今回の研究でも同じ結果であった。他の 3 キットの敏感度は 84~88%、有効度は 54%~57%でほぼ同数字であった。敏感度が高くないのは、胃がんが成長する過程で *H. pylori* の自然除菌がおきることが影響していると考えられる。

特異度は、対照における (100% - 抗体陽性率) であり、現在のような *H. pylori* 陽性率の低下が続けば将来上昇することが予想される。本研究では 25%~29%で、むしろ海外由来株を用いたキットが高かった。日本人に感染している株に反応しにくいためである可能性がある。

敏感度 84~88%、特異度 25%~29%である *H. pylori* 抗体検査は、現段階でそのまま胃がん検診に用いるのには無理があると思われる。しかし、*H. pylori* 感染は多くの胃がんで、発がんの必要条件になっていること、早期がんで陽性率が高いこと (Kikuchi S et al. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 774-9)、血清の陰性化があること (Kikuchi S et al. *Helicobacter* 2004; 9: 335-41) から、20 歳前後から定期的に測定することで、ハイリスク群しぼり込みに有用であると考えられる。今後、*H. pylori* 陽性率が低下していくに従い、こうしたしぼり込みの重要性は大きくなっていくと考えられる。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と思われる。

#### E. 結論

今回 4 のキットの比較では、海外の抗原を用いたキットを除き、あまり大きな違いはみられなかった。現状では、胃がんに対して単

独で十分な診断精度があるとは言えないが、今後、わが国で *H. pylori* 陽性率が低下していくに従い、血清抗体検査などで、胃がんの高危険群をしぼり込むことの重要性は大きくなっていくと考えられる。

#### H. 知的財産権の出願登録情報(予定を含む)

なし

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi T, Kikuchi S, Miki K, et al : Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. Gastric Cancer 7:233-9, 2004
- 2) Yatsuya H, Kikuchi S, et al : Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer : a nested case-control study. Br J Cancer 91: 929-34, 2004
- 3) 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 9:335-41, 2004
- 4) Hoshiyama Y, Kikuchi S, et al : A nested case-control study of stomach cancer in relation to green tea consumption in Japan. Br J Cancer 90:135-8, 2004
- 5) Obata Y, Kikuchi S, et al : Serum midkine concentrations and gastric cancer. Cancer Science 96:54-6, 2005