

表 3 干渉物質の影響 (PG I)

ビリルビン F 濃度 (mg/dL)	0.0	3.9	7.8	11.6	15.5	19.4
検体 A (ng/mL)	18.8	18.8	18.9	19.3	19.1	19.4
検体 B (ng/mL)	43.8	44.4	44.8	44.1	44.4	44.8
検体 C (ng/mL)	106.6	106.5	106.1	107.5	106.5	106.6
ビリルビン C 濃度 (mg/dL)	0.0	4.2	8.4	12.5	16.7	20.9
検体 A (ng/mL)	19.0	19.1	19.3	18.8	19.1	19.3
検体 B (ng/mL)	43.9	44.7	44.2	43.4	43.4	43.3
検体 C (ng/mL)	106.2	108.5	107.3	107.1	107.2	106.3
溶血ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	0	105	209	314	418	523
検体 A (ng/mL)	19.0	19.2	19.2	19.3	19.2	19.6
検体 B (ng/mL)	44.2	44.8	43.8	44.2	44.4	45.2
検体 C (ng/mL)	106.1	103.9	106.3	106.9	107.4	107.1
乳び (ホルマジン濁度)	0	560	1,120	1,680	2,240	2,800
検体 A (ng/mL)	19.0	19.6	19.4	19.7	19.4	19.4
検体 B (ng/mL)	44.5	44.5	44.3	44.1	44.1	44.7
検体 C (ng/mL)	107.7	109.4	107.7	106.4	107.6	109.7

表 4 干渉物質の影響 (PG II)

ビリルビン F 濃度 (mg/dL)	0.0	3.9	7.8	11.6	15.5	19.4
検体 A (ng/mL)	7.5	7.4	7.4	7.5	7.5	7.5
検体 B (ng/mL)	33.1	33.7	33.3	33.6	33.6	33.3
検体 C (ng/mL)	62.2	62.7	62.0	63.2	63.7	62.3
ビリルビン C 濃度 (mg/dL)	0.0	4.2	8.4	12.5	16.7	20.9
検体 A (ng/mL)	7.5	7.5	7.4	7.5	7.4	7.6
検体 B (ng/mL)	33.7	33.9	33.8	33.7	33.6	34.2
検体 C (ng/mL)	63.5	63.8	61.9	63.0	63.9	63.5
溶血ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	0	105	209	314	418	523
検体 A (ng/mL)	7.5	7.5	7.6	7.6	7.5	7.7
検体 B (ng/mL)	33.7	34.0	34.2	34.3	33.8	34.0
検体 C (ng/mL)	63.5	64.5	63.5	64.3	64.0	63.5
乳び (ホルマジン濁度)	0	560	1,120	1,680	2,240	2,800
検体 A (ng/mL)	7.5	7.5	7.6	7.5	7.6	7.6
検体 B (ng/mL)	34.0	34.0	33.9	33.9	33.8	33.9
検体 C (ng/mL)	64.0	63.6	63.7	63.5	63.7	63.8

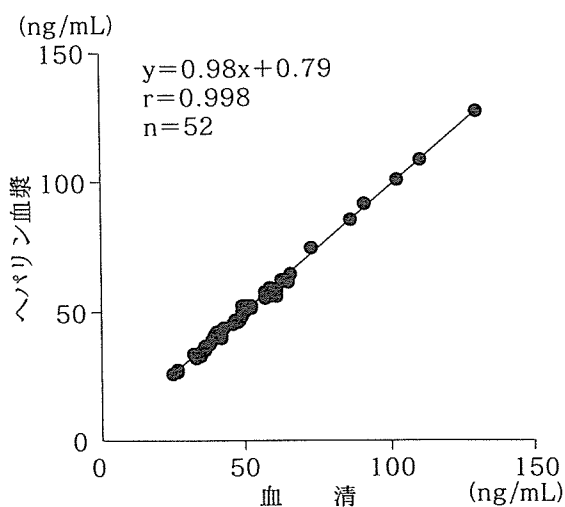


図 6 血清・血漿相関性 (PG I)

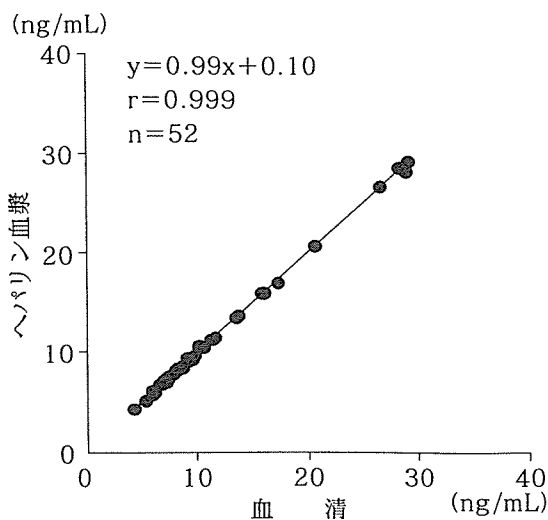


図 7 血清・血漿相関性 (PG II)

希釈直線性は、低濃度検体で 96~106%、中濃度検体で 98~103%、高濃度検体で 97~101%であった (図 5)。

### 3. 再現性

PG I の測定内精密度は 2.2~2.7%、総合精密度は 2.3~2.8%であった (表 1)。また、PG II の測定内精密度は 0.9%、総合精密度は 1.2~1.6%であった (表 2)。

### 4. 干渉物質の影響

PG I, PG II ともにビリルビン F は 19.4 mg/dL, ビリルビン C は 20.9 mg/dL, 溶血ヘモグロビンは 523 mg/dL, 乳びは 2,800 ホルマジン濁度まで影響を認めなかった (表 3, 4)。

### 5. 血清・血漿相関性

PG I では血清に対する血漿の相関性は、回帰式  $y=0.98x+0.79$ , 相関係数  $r=0.998$  であった (図 6)。また、PG II では血清に対する血漿の相関性は、 $y=0.99x+0.10$ ,  $r=0.999$  であった (図 7)。

### 6. 既存 RIA 法との相関性

既存 RIA 法に対する相関性は、PG I では  $y=1.00x+1.79$ ,  $r=0.997$  (y; 本法, x; 既存 RIA 法) であった (図 8)。また PG II では、 $y=1.03x+0.01$ ,  $r=0.994$  であった (図 9)。また、PG I / II 比では  $y=0.93x+0.44$ ,  $r=0.954$  (図 10) であった。

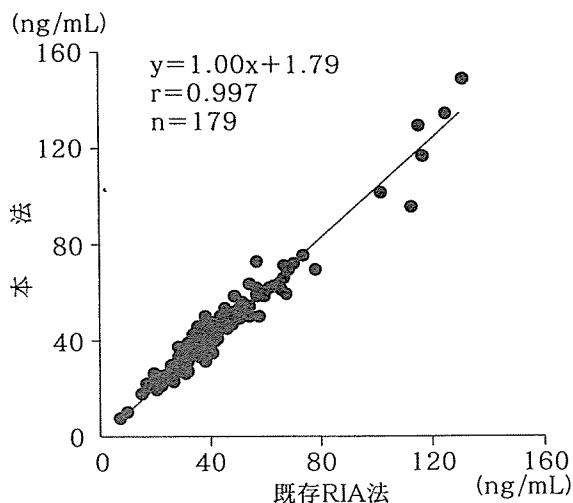


図 8 既存 RIA 法との相関性 (PG I)

### 7. 健常人年齢階級別陽性率

ペプシノゲン法の判定基準に従い PG I 値  $\leq 70$  ng/mL かつ PG I / II 比  $\leq 3$  を陽性、また、PG I 値  $\leq 30$  ng/mL かつ PG I / II 比  $\leq 2$  を強陽性として判定した結果、339 例のうち、陽性者数 (率) は 86 例 (25.4%) であった。そのうち強陽性者数 (率) は 40 例 (11.8%) であった。

年齢階級別陽性者数 (率) は 20~39 歳が 7 例 (11.1%), 40~49 歳が 16 例 (17.2%), 50~59 歳が 27 例 (27.3%), 60~69 歳が 28 例 (41.2%), 70~89 歳が 8 例 (50.0%) であった。また、年齢階級別強陽性者数 (率) は 20~39 歳が 2 例 (3.2%), 40~49 歳が 6 例 (6.5%),

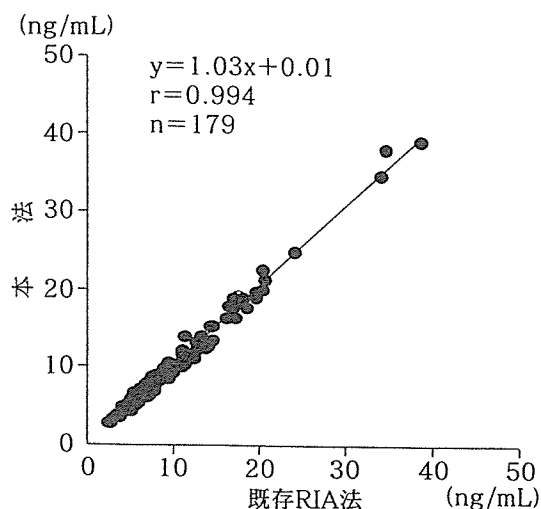


図9 既存RIA法との相関性 (PG II)

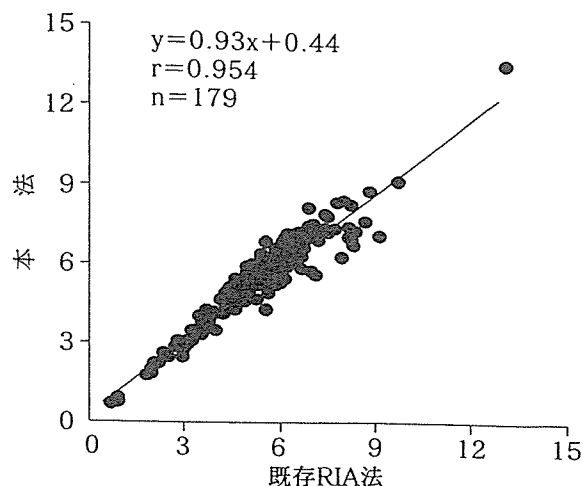


図10 既存RIA法との相関性 (PG I/II比)

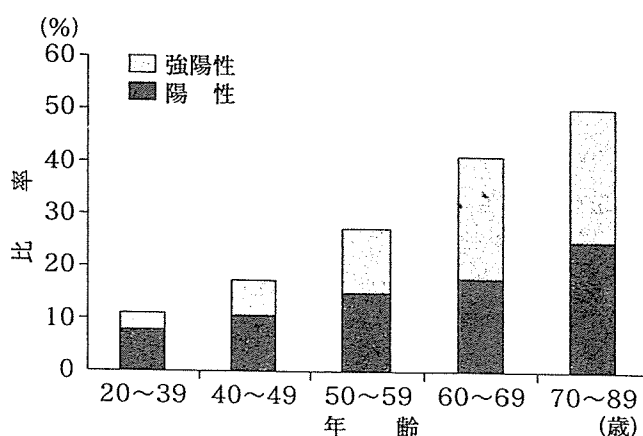


図11 健常人年齢階級別陽性率

50~59歳が12例(12.1%), 60~69歳が16例(23.5%), 70~89歳が4例(25.0%)であった(図11)。

### III. 考 察

全自動化学発光酵素免疫測定システム ルミパルス<sup>®</sup>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を行った。

今回の基礎的検討ではPG I, PG IIともに検出感度は0.1 ng/mL以下であり十分な感度を有していた。希釈直線性も日常使用する検体の測定範囲内で良好な成績であった。また、分散分析により再現性を検討した結果, PG I, PG IIともに良好な成績が得られた。ペプシノ

ゲン法により, 胃癌高危険群のスクリーニングを行う場合, PG I濃度およびPG I/II比が判定の指標に用いられることから, 測定精度は重要であり, 本法はその点において十分な性能を有していると考えられる。また, 血清とヘパリン血漿との相関性を検討した結果, 回帰式, 相関係数ともに良好であり, ヘパリン血漿測定は血清測定と同様に適応可能である。

ペプシノゲン法は, 胃粘膜の萎縮性変化を指標とした胃癌高危険群のスクリーニング方法であり, 間接X線法とは基本的に異なる手段で胃癌をスクリーニングする方法である。そのため, ペプシノゲン法と間接X線法はお互いに補完しあう存在といえる。近年, ペプシノゲン法は

その有用性が認知され、普及しつつあるが、今後さらに普及していくためには処理能力が高い non-RIA 法の試薬の普及が必要である。本法の RIA 法との相関性は PG I, PG II, PG I/II 比のいずれも回帰式、相関係数ともに良好であった。また、加齢とともに陽性率、強陽性率が増加する傾向が認められ、これまでに報告されている RIA 法と同様の結果を示した。

### ま と め

全自動化学発光酵素免疫測定システム ルミパルス f を用いて、ペプシノゲン I, ペプシノゲン II 測定試薬の基礎的検討を行った。

本試薬はモノクローナル抗体による 2 ステップサンドイッチ法であり、標識抗体の ALP が AMPPD を分解することにより生じた発光量が PG I 量もしくは PG II 量に比例することを

利用した測定法である。

検討の結果、感度、再現性、既存 RIA 法との相関性において十分な性能を有することを確認した。

### 文 献

- 1) Samloff IM et al : Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* **83** : 204-209, 1982.
- 2) Correa P : The gastric precancerous process. *Cancer Surveys* **2** : 438-450, 1983.
- 3) Miki K et al : Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* **22** : 133-141, 1987.
- 4) Miki K et al : Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* **98** : 735-739, 2003.

\* \* \*

# 胃がん高危険群と低危険群について

東邦大学医学部医学科内科学講座  
医療センター大森病院消化器内科  
三 木 一 正

## 1. 胃がんの臨床疫学

わが国のがん対策として、厚生省（現厚生労働省）保健医療局 地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室監修「がんのしおり」から、がん予防のための12ヶ条 国立がんセンター監修（財）がん研究振興財団広報資料を紹介した。

日本人のがんの特徴は、胃がんが多いこと、平成5年に、初めて男性の死亡数が肺がんにかかれて2位になったが、罹患（がんの発生）の面では、依然として日本で一番多いがんである。食事や生活習慣の変化により、若年者層では減少している。人口の高齢化により、全体として罹患者数、死亡者数は横ばいの状態にある。

疫学研究で、胃がんの危険因子としては高濃度食塩の過剰摂取、防御因子としては緑黄色野菜の摂取があげられている。

胃がんの全国年齢階級別推定罹患率では各年齢とも、男性が女性の約2倍であること、また、胃がんの初回入院患者の5年生存率は、昭和40年（1965年）の30%台から、平成2年（1990年）の60%台へと25年間で約2倍に延びた。

胃がんの総患者数は、男女合わせて30万人以上であり、総死亡者数は約5万人、人口10万対死亡率は約40である。

もっとも胃がんのできやすいのは幽門部の周辺（幽門前庭部）で、十二指腸へとつながる胃の出口の部位である。逆に入口である穹窿部にかんのできるケースは少ない。また、検診では中間の胃体部に見つかることが多いのが特徴である。

## 2. 胃がんの病因のトピックス

胃がんの原因にはさまざまな要因があるが、近年「ヘリコバクター・ピロリ」という細菌の一種がそのひとつであると注目されている。その根拠

は、疫学的に、ピロリ菌に感染している人に胃がん患者が多いことである。

ピロリ菌は1983年に慢性胃潰瘍の患者の胃粘膜から発見された菌で、胃粘膜の表層に生息し、急性胃炎や胃潰瘍の原因となる。とくに胃潰瘍患者では45~100%の患者がピロリ菌に感染しているとされている。経口感染すると考えられ、発展途上国や日本に多い。

抗生物質や抗胃潰瘍薬の投与によって、ピロリ菌の除去ができる。日本では、胃がんの予防を目的とする介入研究が行われている。

## 3. ペプシノゲン法による胃がん検（健）診

### 1) ペプシノゲン法

血清ペプシノゲン（PG）は萎縮性胃炎のマーカーであり、純粋な意味での腫瘍マーカーとはいえないが、萎縮性胃炎が胃がんの前がん病変であることから、PG法陽性者を胃がん高危険群としてスクリーニングする手法が、胃がん検診として実用化されている。

わが国において間接X線による胃がん検診は、40年の歴史を持ち、その有効性も疫学的に証明されているが、近年受診者数の減少や固定化といった問題を抱えている。一方血清PG値による胃がん検診、PG法は簡便な検体検査であることから、徐々に広がりつつある。

血清PG値は幽門腺側から口側に進展する胃粘膜の萎縮性変化を反映して低下する。

コンゴレッドを用いた色素内視鏡にて診断した胃粘膜萎縮に伴う腺境界の上昇と、血清PG I値およびPG I/II比の低下には、高い相関が認められる（図1）。

また近年、慢性萎縮性胃炎は分化型胃がん、胃腺腫の発生と密接な関連があることが、多数の疫学的調査や動物実験などの基礎研究によって明ら

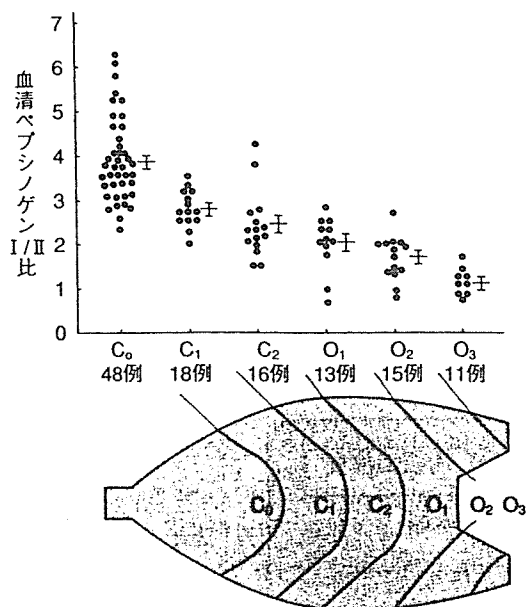


図 1 血清ペプシノゲン I/II 比と内視鏡的コンゴレッド法による腺境界分類  
(Miki K, et al : Gastroenterol Jpn 1987 ; 22 : 133-141 より引用)

かにされてきている。

慢性萎縮性胃炎と胃がんとの関連、そして PG 値と慢性萎縮性胃炎との相関を利用し、PG I 値および PG I/II 比を指標として、胃がん高危険群である進展した萎縮性胃炎を同定し、胃がん検診に応用したのが PG 法である。

胃がん患者群と健常対照群の血清 PG 値を比較検討したところ、PG I 70  $\mu\text{g/l}$  かつ I/II 比 3.0 以下の組み合わせで、両群の分離が良好であり、胃がんスクリーニングではこの値をカットオフ値を基準値に採用している。

厚生省三木班では、11,707 人のボランティアに対して、内視鏡とこの基準値による PG 法を同時施行した。

内視鏡をゴールドスタンダードとすると、基準値を用いた PG 法の精度は、胃がん発見率 0.44% (発見胃がん 51 例)、偽陰性率 20% (偽陰性胃がん 13 例)、陽性反応的中度 1.5% であった (表 1)。

富山県下事業所において 7 検診機関による検診 (カバー率 82.2%) で同意が得られ、3 名の胃切除者を除いた従業員 5,567 名 (男性 3,791 名、女性 1,776 名、平均年齢男女ともに 48 歳) を対象として X 線 (間接または直接) 法と PG 法を同時に行い (同時併用法)、10 名 (早期胃がん 9 名、進行胃がん 1 名) を発見した。X 線法と PG 法の①要精検率、②精検受診率、③胃がん発見率、④陽性反応的中度は、それぞれ①12%、24%、②55%、52%、③0.05%、0.18%、④0.8%、1.4% であった。

三木班協力施設における 605 例の胃がん症例の術前 PG 値を検討したところ、PG 法陽性率は 65% であったが、このうち人間ドックで発見された胃がん症例 184 例に限ってみると PG 法陽性率は 85% であり、無症状者に対する胃がんスクリーニングにおいて、PG 法は有用であることが示唆された。

しかし、PG 法が背景胃粘膜の萎縮を診断するマーカーであり、カットオフ値による診断であるため、陰性胃がん症例があることは免れない。

陰性胃がんを落とさないために、厚生労働省三木班では、図 2 に示すように、PG 法と X 線法を組み合わせることを提唱している。

表 1 内視鏡をゴールドスタンダード (至適基準) としたペプシノゲン法の胃がん発見精度

報告者 (年)	人数	発見数	発見率	感度	特異度	陽性反応的中度
北原 (1995~96)	5,113	11	0.22%	85%	74%	0.9%
小松 (1996~97)	1,000	5	0.50%	83%	77%	1.7%
井上 (1995~96)	2,870	12	0.42%	86%	72%	1.5%
西沢 (1995~97)	2,724	23	0.84%	74%	71%	2.1%
合計	11,707	51	0.44%	80%	70%	1.5%

[三木一正：血清ペプシノゲン値による胃がんスクリーニングに関する研究. 厚生省がん研究助成金平成 10 年度報告集 (9-8), 1999 ; 39-41 より引用]

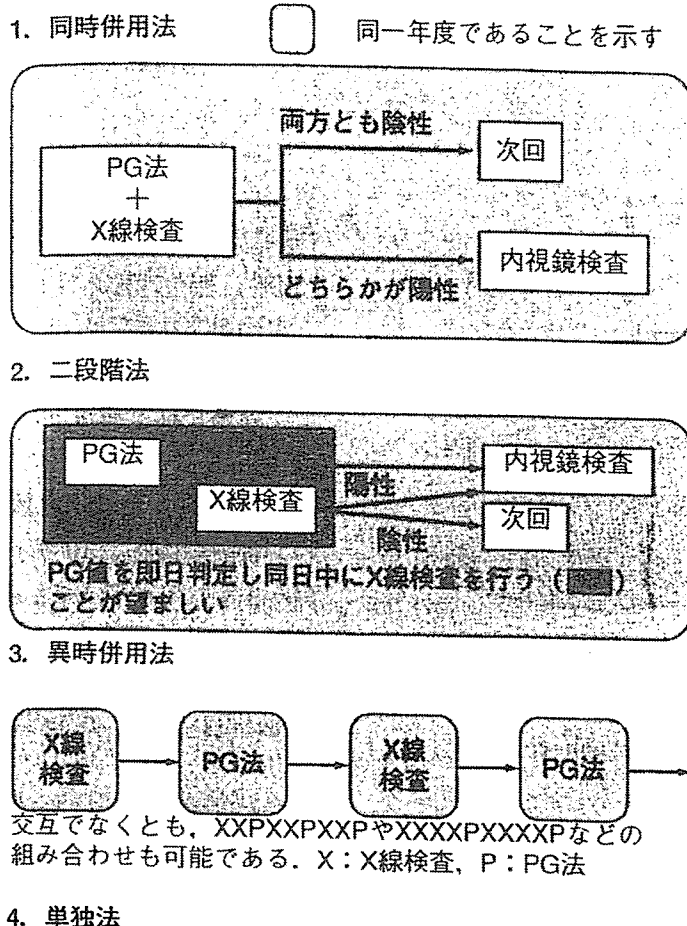


図 2 ペプシノゲン法の具体的施行法

(吉原正治他：ペプシノゲン法の具体的実施法。三木一正編，ペプシノゲン法ハンドブック—21世紀の胃がん検診のために，メジカルビュー社，東京，2001；16-28より引用)

2) 内視鏡検診の一次スクリーニングとしてのペプシノゲン法の位置付け

人間ドックの胃がん検診は内視鏡検査が一般的になってきている。住民検診や職域検診でも X 線検査よりも，内視鏡検査を希望する受診者に対して，内視鏡の選択を可能にする自治体，職域も増えてきている。また，一般診療の場で，スクリーニング的に行なわれている内視鏡はかなりの件数にのぼると思われる。

そこで，PG 法を用いて胃がんハイリスクグループを集約し，リスクに応じた内視鏡検診を実施するという方法が考えられる。厚生労働省三木班が，PG 法による胃がん検診を実施している 5,000 人規模の職域集団を 1-5 年間の追跡を行なったところ，全対象者における PG 陽性 (995

例) の陰性者 (4173 例) に対する胃がん発生の相対危険度は 6.05 (95%CI 1.80-20.30)，男性の PG 陽性者 (865 例) の陰性者 (3,494 例) に対する胃がん発生の相対危険度は 8.34 (95%CI 2.18-31.87) であった。

3) ヘリコバクター検査との併用による，胃がんスクリーニングの可能性

血清 PG 値に血清ヘリコバクター・ピロリ (Hp) IgG 抗体価検査を併用し，同時に胃内視鏡検査を行なった人間ドック受診者の，検診実施翌年以降の胃がん発見頻度を比較したところ，PG 法陽性者からの胃がん発見率は有意に高く，反対に PG 法陰性かつ HP 抗体陰性の者からは胃がん発見がなく胃がん低危険群といえることがわかった

表 2 検診受診翌年度以降 (1~5 年) 発見された胃がんの頻度

		血清 H-pylori 抗体価	
		(-)	(+)
PG 法	(-)	0% (0/823)	0.17% (3/1,755)
	(+)	1.45%* (14/967)	

Hp 判定保留群: 0% \* $p < 0.01$   
 (井上和彦: 厚生労働省厚生科学研究費補助金による「血清学的スクリーニングによる胃がん検診の効果と効率に関する研究」班 (主任研究者: 三木一正) 平成 14 年度研究報告書より引用)

(表 2)。

血清 PG 値と血清 HP 抗体価の組合せにより胃がんのハイリスク群を集約し、また低リスク群を設定することで、効果的に内視鏡検診を実施する方法を検討できる可能性があり、調査を続けている。

#### 4) ペプシノゲン法の有効性評価

2001 年 3 月に公表されたわが国におけるがん検診の有効性に関する評価報告書において、PG 法は、胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていないため評価を保留されている。厚生労働省三木班では PG 法の胃がん死亡率減少効果を証明すべく研究を進めている。

PG 法による胃がん検診を節目検診の際に受診した約 5,500 人を受診日から 5 年間追跡し、基準人口を日本全体として胃がん死亡の SMR を算出した。胃がんの SMR は 0.3 を若干超える値であり、SMR の 95%信頼区間は 1 を含まないで 1 未満に分布しており、全国の胃がん死亡状況と比較して統計学的に有意に胃がん死亡率が低下していた。セルフセレクトバイアスの影響は否定できないが、PG 法による胃がん検診の胃がん死亡率減少効果を示唆する結果であった。

しかし、この検討のみで、PG 法の有効性を判断することはできない。厚生労働省三木班においては症例対照研究の手法で調査を続けている。

8 年間における胃がん発生頻度と Hp 感染と慢

表 3 H. pylori 感染とペプシノゲン法による分類

群	A	B	C	D
H. pylori 感染	-	+	+	-
ペプシノゲン法	-	-	+	+

性萎縮性胃炎との関連を検討した。さらに PG 値と抗 HpIgG 抗体価の両血液検査の結果を用いる事で、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 (表 3)。すなわち、A 群は健常群に、B 群は Hp 感染成立群に、C 群は萎縮性胃炎群に、D 群は高度に腸上皮化生を合併した化生性胃炎群に相当すると考えられ、A から D 群へと胃粘膜萎縮の進展を反映した慢性萎縮性胃炎のステージ分類である。

4,655 名の中年健常人男性を 8 年間追跡した結果、45 例の胃がん発生を認めた。これらの症例について Hp 抗体価、PG 値を用いて Hp 感染の有無、進展した萎縮性胃炎の合併を検討した。その結果、96%が Hp 感染陽性例と考えられた。一方、2 例 (4%) は抗体価からは感染陰性例と考えられたが、D 群の症例であり、これらは Hp 感染進行の結果、高度萎縮性胃炎を合併するに至り、Hp が胃粘膜より駆逐されたための抗体陰性例と考えられた。

また、進展した胃粘膜萎縮を背景に発生した胃がんは 56%であり、胃がんの罹患率は胃炎の発生と共に段階的に有意な増加を見た。すなわち、Hp 感染に伴う胃がん発生のリスクは年率 0.1%、進展した萎縮性胃炎の合併に伴うリスクは年率 0.2%、そして高度萎縮の結果、広範な腸上皮化生を伴う化生性胃炎では年率 1%となった (図 3)。

胃粘膜萎縮のマーカーである血清 PG は、胃がんのマーカーとしてスクリーニングに応用され、従来の間接レントゲン検診を補う方法として実施が広がってきた。陰性胃がんの問題や、要精検査が高すぎるなど、単独の胃がんスクリーニングマーカーとしては、問題点が多く、また、有効性評価も確立していない。



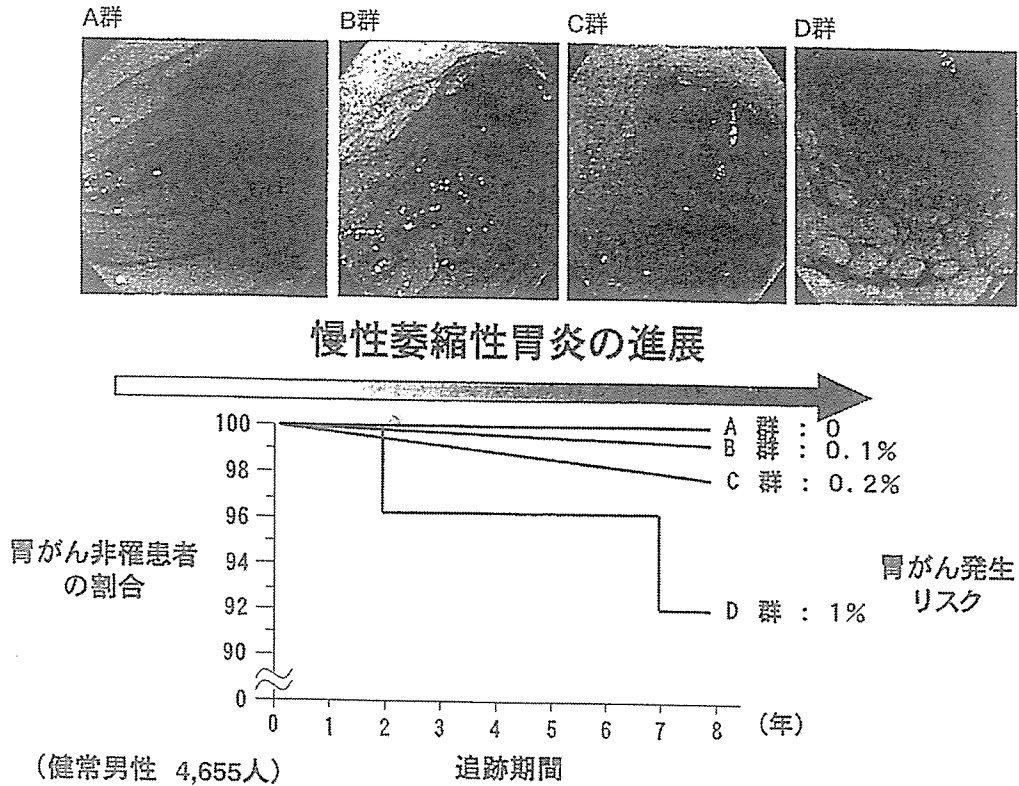


図3 慢性萎縮性胃炎の進展と胃がん発生のリスク

しかし、間接レントゲンだけではなく、ヘリコバクター検査との組み合わせや、内視鏡検査を前提としたハイリスクの絞り込みなど、他の検査との併用を工夫していくことで、胃がん検診システム全体を向上させることが期待される。

なおPG法についての情報は、厚生労働省三木班提供『ペプシノゲン・ホームページ (<http://www.pepsinogen.org>)』をご参照ください。

配布参考資料

- 1) '99 がんのしおり 厚生省保健医療局 地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室 監修
- 2) 日医雑誌第131巻・第5号/平成16(2004)年3月1日
- 3) 日本がん検診・診断学会誌 vol.10 No.2, 2003「会長講演」
- 4) 同上 vol.11 No.2, 2004 p77-81
- 5) Am J Gastroenterol 2003; 98: 735-739
- 6) Int J Cancer 2004; 109: 134-143

# 4 血清ペプシノゲン

主任教授

三木一正

客員講師

笹島雅彦

瓜田純久\*

東邦大学医学部消化器内科 / 同 総合診療科\*

わが国では *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染、萎縮性胃炎が多いため、一次スクリーニングとしてペプシノゲン法や *H. pylori* 抗体検査といった簡便な血清診断を行うことで胃がんハイリスクを設定し、リスクに応じた内視鏡検査を実施すべきである。また現行の間接レントゲン検査も、逐年実施からリスクに応じた実施に再編することで、より効率よく実施できる可能性がある。

## 血清ペプシノゲン値による胃がんスクリーニング

1

ペプシノゲン (PG) は胃で特異的に産生される蛋白分解酵素ペプシンの前駆体であり 2 種類のサブタイプ, PG I, PG II が存在する。血清 PG 値は、幽門腺側から口側に進展する胃粘膜の萎縮性変化を反映して低下する (図 1)。

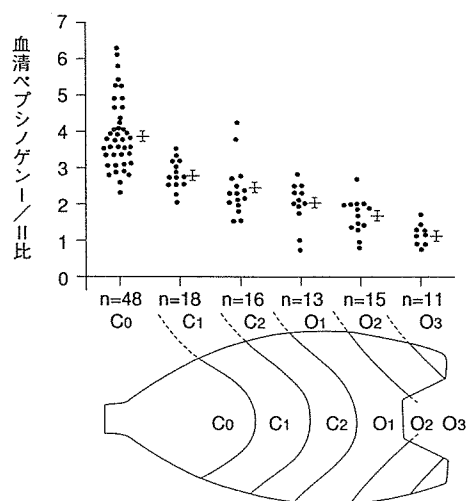
また近年、慢性萎縮性胃炎は分化型胃癌、胃腺腫の発生と密接な関連があることが、多数の疫学的調査や動物実験などの基礎研究によって明らかにされてきているのは周知の通りである<sup>2) 3)</sup>。

慢性萎縮性胃炎と胃癌との関連、そして PG 値と慢性萎縮性胃炎との相関を利用し、PG I 値および PG I / II 比を指標として、胃癌高危険群である進展した萎縮性胃炎を同定し、胃がん検診に応用したのがペプシノゲン法である。

胃癌患者群と健常対照群の血清 PG 値を比較検討したところ、

PG I 70  $\mu\text{g/L}$  かつ I / II 比 3.0 以下

の組み合わせで両群の分離が良好であり、胃がんスクリー



図●血清ペプシノゲン比とコンゴレッド法による腺境界分類  
[文献1より引用]

ーニングではこの値をカットオフ値の基準値に採用している<sup>4)</sup>。

## PROFILE (筆頭著者)



Kazumasa Miki

みき・かずまさ ● 1968年東京大学医学部卒業。1998年東邦大学医学部第1内科教授。2003年同医療センター大森病院消化器センター長併任。  
【専門領域】消化器内科学、消化器内視鏡学、癌検(健)診

## ペプシノゲン法の実際

2

厚生労働省研究班三木班では、11,707人に対して内視鏡とPG法を同時施行し、内視鏡をゴールドスタンダードとした基準値を用いたペプシノゲン法の精度は、胃癌発見率0.44% (発見胃癌51例)、偽陰性率20% (偽陰性胃癌13例)、陽性反応の中度1.5%であった (表1)<sup>5)</sup>。

富山県下7検診機関による検診で、5,567名 (男性3,791名、女性1,776名、平均年齢男女ともに48歳) を対象とし

表1●内視鏡をゴールドスタンダード(至適基準)としたペプシノゲン法の胃癌発見精度

[文献5より引用]

報告者(年)	人数	発見数	発見率	感度	特異度	陽性反応的中度
北原(1995~96)	5,113	11	0.22%	85%	74%	0.9%
小松(1996~97)	1,000	5	0.50%	83%	77%	1.7%
井上(1995~96)	2,870	12	0.42%	86%	72%	1.5%
西沢(1995~97)	2,724	23	0.84%	74%	71%	2.1%
合計	11,707	51	0.44%	80%	70%	1.5%

表2●胃癌症例のペプシノゲン法陽性率

全症例	64% (388/605)	
病期	早期	62% (211/339)
	進行	67% (177/266)
組織型	分化	72% (241/335)
	未分化	54% (147/270)
一次スクリーニング	A群	55% (231/421)
	B群	85% (157/184)

ns : no significant difference (2 test) \* : p < 0.01  
A群 : 外来初診群 B群 : 人間ドック初診群

[文献7より引用]

てX線(間接または直接)法とペプシノゲン法を同時に行い、10名(早期胃癌9名, 進行胃癌1名)を発見した。X線法とペプシノゲン法の①要精検率, ②精検受診率, ③胃癌発見率, ④陽性反応的中度は, それぞれ①12%, 24%, ②55%, 52%, ③0.05%, 0.18%, ④0.8%, 1.4%であり, ペプシノゲン法はX線法と同等以上の結果を得られた<sup>6)</sup>。

三木班協力施設における605例の胃癌症例の術前ペプシノゲン値を検討したところ, ペプシノゲン法陽性率は65%であったが, このうち人間ドックで発見された胃癌症例184例に限ってみるとペプシノゲン法陽性率は85%であり, 無症状者に対する胃癌スクリーニングにおいて, ペプシノゲン法は有用であることが示唆された(表2)<sup>7)</sup>。

## ペプシノゲン法の問題点

3

ペプシノゲン法による胃がんスクリーニングの問題点は, 第1にペプシノゲン法陰性となる胃がんが存在し, 未分化の進行癌が含まれる可能性が高いことである。厚生労働省三木班ではペプシノゲン法とX線法を組み合わせることを提唱している<sup>8)</sup>。

第2には*H. pylori*感染率同様, 陽性率(要精検率)が高いことである。地域差もあり, 報告によるばらつきもあるが, 厚生労働省研究班三木班の検討では, 50歳以上では基準値での陽性率は30%を超える<sup>8)</sup>ため, スクリーニングには適さないという指摘もある。

また*H. pylori*除菌療法を受けた者が検診に大量に流入

して来るとも, 今後問題になると思われる。*H. pylori*除菌が成功すれば, およそ半年で*H. pylori*抗体は陰性化し, PG値は正常化することが知られているが, 胃癌の前癌病変である萎縮性胃炎は改善しない。また, 除菌が不成功であっても, *H. pylori*抗体価の低下, PG値の改善は起こる。除菌後に発症した胃がん症例も報告されている。除菌歴のあるものをどう扱うのかについては, 今後の研究の成果が待たれる。

## ペプシノゲン法の有効性に関するエビデンス

4

X線法による胃癌検診が, 受診率の低下, 受診者の固定化している一方で, 簡便な手法であるペプシノゲン法や*H. pylori*血清Ig-G抗体といった血清診断が急速に普及しているが, わが国におけるがん検診の有効性に関する評価報告書<sup>9)</sup>において, ペプシノゲン法は, 胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていないとして評価を保留されている。*H. pylori*抗体検査については, 有効性はないとされたものの, ペプシノゲン法と併せて胃がん危険群設定の観点からの研究が必要であると付記されている。

厚生労働省研究班三木班では, ペプシノゲン法による胃癌検診を節目検診の際に受診した約5,500人を受診日から5年間追跡し, 基準人口を日本全体として胃癌死亡のSMRを算出した。胃癌のSMRは0.3を若干超える値であり, SMRの95%信頼区間は1を含まないで1未満に分布しており, 全国の胃癌死亡状況と比較して統計学的に有意に胃癌死亡率が低下していた。セルフセレクションバイアスの影響は否定できないが, ペプシノゲン法による胃癌検診の胃癌死亡率減少効果を示唆する結果であった<sup>10)</sup>。

また自治体検診でペプシノゲン法を実施した地域において, 把握しえた胃癌死亡は41例に対し対照3名で症例対照研究を行った結果, 過去2年未満のペプシノゲン法受診オッズ比(95%信頼区間)は0.119(0.027~0.520)と有意に胃癌死亡の減少効果を認めている<sup>11)</sup>。

## ペプシノゲン法による 胃がん検診のハイリスクストラテジー

5

ペプシノゲン法は前述した通り、萎縮性胃炎の血清学的スクリーニング法である。したがって胃がんのスクリーニング法ではなく、胃がんのハイリスクスクリーニングと呼ぶべきであり、ペプシノゲン法の真価はそこにある。

厚生労働省研究班三木班が、ペプシノゲン法と内視鏡による胃癌検診を実施している5,000人規模の職域集団の1～5年間の追跡を行ったところ、全対象者におけるPG陽性(995例)の陰性者(4,173例)に対する胃癌発生の相対危険度は6.05(95%CI 1.80～20.30)、男性のPG陽性者(865例)の陰性者(3,494例)に対する胃癌発生の相対危険度は8.34(95%CI 2.18～31.87)であった<sup>12)</sup>。

井上は内視鏡による胃がん検診の現場で、3,851人に対しペプシノゲン(PG)法との組み合わせで*H. pylori*抗体を同時測定し、*H. pylori*抗体(-)PG(-)をA群、*H. pylori*抗体(+)*PG*(-)をB群、*H. pylori*抗体(+)*PG*(+)をC群と分類し、検診実施翌年以降の経過観察結果を報告している。それによるとC群から14例、B群から3例の胃がんが発生し、A群からの胃がん発生は認めなかった<sup>13)</sup>。

井上は胃の健康度として、前述のA群を健康的な胃粘膜としており、胃疾患の危険性は低い、B群は消化性潰瘍

などには留意するべきと考えられ、C群は胃がん、胃腺腫、過形成ポリープなど胃粘膜萎縮を発生母地とする疾患の高危険群と考えられ、定期的な内視鏡によるスクリーニングが望まれる、としている。

これらの結果から、ペプシノゲン法と*H. pylori*抗体検査の1次スクリーニングで、胃がんの高危険群、低危険群を設定することで、胃がん検診をリスクに応じた実施に再編できる可能性があるが、血清ペプシノゲン値および*H. pylori*抗体を何歳に、どのくらいの間隔で測定するのが最適なのか、またリスクに応じた精検間隔を具体的にどう設定するかについてのエビデンスはない。

また検診間隔を伸ばすことを考える場合、年度を越えたデータ管理はかなり煩雑であり、また受診者の流動性が高い集団では役立つということが現実的な問題となる。われわれが調査している職域検診でも、中途退職者は多く、胃がんリスクの高まる60歳代では定年退職でフォローしきれていない。住民検診では受診者の出入りはさらに激しいし、年度を越えた長期間の個人データ管理とその検診応用には、法整備の問題もある。

我々の検討は内視鏡検診を基準に考えているが、ペプシノゲン法を併用することで現行の逐年のX線検診をリスクに応じた実施間隔に再編することも可能であると考えている。

## REFERENCES

- 1) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 22: 133-141, 1987
- 2) Samloff IM, Varis K, Ihamak T, et al: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. *Gastroenterology* 83: 204-209, 1982
- 3) Correa P: The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 2: 437-450, 1983
- 4) 三木一正: カットオフ値(基準値)とその採用根拠. 三木一正 編, ペプシノゲン法. 医学書院, 28-29, 1998
- 5) 三木一正: 血清ペプシノゲン値による胃がんスクリーニングに関する研究. 厚生省がん助成金平成10年度報告集(9-8), 39-41, 1999
- 6) Miki K, Morita M, Sasajima M, et al: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 98: 735-739, 2003
- 7) 三木一正, 笹島雅彦, 清水靖仁, 他: ペプシノゲン法陽性および陰性胃癌の臨床病理学的検討. 日消集検誌 38: 292-304, 2000
- 8) 吉原正治: ペプシノゲン法の具体的実施法. 三木一正 編, ペプシノゲン法ハンドブック. メジカルビュー社, 16-28, 2001
- 9) 渡邊能行, 深尾 彰: 胃がん検診. 久道 茂: がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書. 財団法人日本公衆衛生協会, 81-120, 2001
- 10) 渡瀬博俊, 稲垣智一, 吉川 泉, 他: 足立区におけるペプシノゲン法の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: 64, 2003
- 11) 吉原正治: 厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)「胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究」班(主任研究者: 三木一正)平成16年度研究報告書
- 12) 濱島ちさと: 厚生労働科学研究費補助金による「血清学的スクリーニングによる胃癌検診の効果と効率に関する研究」班(主任研究者: 三木一正)平成14年度研究報告書
- 13) 井上和彦: 厚生労働科学研究費補助金による「血清学的スクリーニングによる胃癌検診の効果と効率に関する研究」班(主任研究者: 三木一正)平成14年度研究報告書

## XII 腫瘍マーカー

## ペプシノゲン I およびペプシノゲン II, PGI/II 比

Pepsinogen I, pepsinogen II, and pepsinogen I/II ratio

三木一正 笹島雅彦  
大塚隆文 瓜田純久

Key words: ペプシノゲン I (PGI), ペプシノゲン II (PGII), PGI/II 比, 血清ペプシノゲン検査, 血清学的生検

## 1. 概 説

胃粘膜内で産生されるペプシノゲン (PG) の血中に流入する機序は不明であるが, その 1% は血中に流入し, 99% が胃内腔に分泌される. 血清 PGI, II 値は, 主に胃粘膜内主細胞量を反映する. 血中 PG の排泄は腎からなされるが, 代謝機序の詳細は不明である. 健常人では PGI のみ尿中に認められる<sup>1-3)</sup>. 異常高値を示す場合は, 胃粘膜内での産生が増加しているか, 腎からの排泄が減少しているかであり, 異常低値を示す場合は, 胃粘膜内での産生減少か, 胃切除後などの胃粘膜量そのものの減少である<sup>4)</sup>.

## 2. 検査の目的

血清 PGI/II 比は, 内視鏡的胃酸分泌機能検査法であるコンゴレッド法による腺境界分類でみた胃粘膜萎縮の広がりとその程度を反映することから, いわゆる '血清学的生検' (serologic biopsy) として, また最大酸分泌量 (MAO) と関連することから, 無胃管胃分泌機能検査として使用できる<sup>3-5)</sup>.

最近では, 胃粘膜の炎症の指標としての臨床的使用法が注目されており, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌判定, 急性胃粘膜病変 (AGML) の血清学的診断として使用できる. すなわち, 血清 PG 検査 (serum pepsinogen test) は ①胃粘膜萎縮の有無判定, ②胃分泌機能検査, ③胃粘膜の炎症の有無判定, および ④消化性潰瘍の再発性・難治性の危険率の有無, などを調べる目的で測定される<sup>3-5)</sup>.

## 3. 試料の採取方法, 保存条件

血清, 血漿いずれも検体として使用でき, 血清は室温 (25°C) 3 日間, 冷蔵庫 (4°C) 7 日間保存後安定であり, -20°C 冷凍保存では数年間安定である.

## 4. 測定法

現在, 11 社より 14 品目の PGI, II 測定キットが上市されており, 測定法も IRMA 法 (immuno-radiometric assay), CLIA 法 (chemiluminescent immunoassay), EIA 法 (enzyme immunoassay), CLEIA 法 (chemiluminescent enzyme immunoassay), LIA 法 (latex immunoassay), ELISA 法 (enzyme-linked immunosorbent assay) がある (表 1). 測定時間も LIA 法は 10-20 分で, 大部分のキットで 30 分前後であり, 安価 (測定料 1,000 円前後) で簡便なために, 今後ますます小児・老人などにも広く使用されると思われる. 検査日数は院内・外ともに当日~1 日<sup>4)</sup>.

## 5. 基準値

PGI 値は 20-70 歳までほぼ横ばい (50 ng/ml 前後) であり, 正常値 (95% 信頼限界) および平均値は, 15-100, 49.1 ng/ml である. PGII 値は加齢とともに漸増傾向 (10 → 15 ng/ml 前後) を示す. 正常値 (95% 信頼限界) および平均値は, 3-40, 14.6 ng/ml である. PGI/II 比は加齢とともに 20 歳代 7.0 から 60 歳代 3.0 と段階的に有意に低値を示す. 正常値 (95% 信頼限界) および平均値は 1-9, 4.8 である. これら PG 各成分値はいずれ

Kazumasa Miki, Masahiko Sasajima, Takafumi Ohtsuka, Yoshihisa Urita: Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine (Ohmori), School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University 東邦大学医学部医学科 内科学講座 (大森) 消化器内科

表 1 血清ペプシノゲン測定試薬

発売元(株)	測定系(原理)	上市年
1 ダイナボット	RIA	1992
	CLIA	2000
2 和光純薬工業	EIA	1997
	CLEIA	2000
3 栄研化学	EIA	1997
	CLEIA	2000
4 国際試薬	EIA	1997
5 三和化学	LIA	1999
6 カイノス	EIA	1999
7 アズウェル	ELISA	2000
8 極東製薬	ELISA	2000
9 ヤトロソ	LIA	2000
10 協和メディックス	ELISA	2001
11 シマ研究所	LIA	2002

も、性差、人種差、日差変動、季節変動、食事による変動などはほとんど認められない<sup>3-5)</sup>。

## 6. 生理的変動(測定に影響を及ぼす因子)

### a. 患者の前処置

食事はほとんど影響しないので、採血は空腹時でなくてもよい。日差変動・季節変動・人種差などほとんど認められない。

### b. 異常となる薬物

プロトンポンプインヒビター(PPI)服用後には、PGIおよびII値ともに服用前値の2-3倍高値となるが、服用中止後1-2カ月後には前値に復する。

### c. 切除胃

PGIおよびII値ともに低値となり、胃全摘では両値ともにほぼ0となる。

### d. 腎機能障害

クレアチニン3mg/dl以上ではPGIおよびII値ともに高値となる。

## 7. 臨床的意義(異常値を示す疾患)

血清PG値から疾患の存在診断はできない。しかし、低値群では萎縮性胃炎(胃癌の先行病変で胃癌ハイリスク群)、胃癌、切除胃など、高値群では消化性潰瘍、腎不全、PPI服用などを強く推定することができる<sup>3-5)</sup>。

十二指腸潰瘍では、PGI、II値ともに高値を示すが、特にPGI値が高値を示し、PGI/II比が有意に高値を示す。胃潰瘍ではPGI値がやや高値を示し、特にPGII値が高値を示し、PGI/II比が有意に低値を示す。初診時血清PGI値あるいはPGI+II値が高値を示す場合は再発性・難治性消化性潰瘍である確率が有意に高い<sup>3-5)</sup>。Brunner腺腫ではPGI、II値ともにやや高値を示す。Zollinger-Ellison症候群ではPGI、II値ともに有意に高値を示す。出血性胃びらん・潰瘍(急性胃粘膜病変)ではPGI、II値ともに2-3倍高値を示す。腎不全・腎機能障害(クレアチニン値が3mg/dl以上)でもPGIおよびII値ともに2-3倍高値を示す。また、萎縮性胃炎、胃腺腫(前癌病変)、胃癌および悪性貧血(A型胃炎)などではPGI値およびPGI/II比がともに有意に低値を示す。切除胃ではPGIおよびII値がともに有意に低値を示す。肝硬変ではPGI値およびPGI/II比がやや低値を示す<sup>3-5)</sup>。H. pylori陽性時には陰性時より、PGIおよびII値ともに有意に高値を示す<sup>3-5)</sup>。

胃粘膜萎縮あり(陽性)と判断するカットオフ値は基準値(PGI値70ng/ml以下かつPGI/II比3以下)である。高度萎縮(強陽性:PGI値30ng/ml以下かつPGI/II比2以下)、陽性、疑陽性(PGI値40ng/ml以下またはPGI/II比2.5以下)および陰性の胃癌随伴の確率は、およそそれぞれ2%、1%、0.1%および0.01%である<sup>3)</sup>。内視鏡をゴールドスタンダードとしたペプシノゲン法の胃癌発見精度(n=11,707)は、陽性率30%で、感度80%、特異度70%、陽性反応の中度1.5%および胃癌発見率(数)は0.44%(51)である<sup>3,4,6)</sup>(表2)。

## 8. 関連検査項目

H. pylori検査:H. pylori感染は胃癌発生に密接にかかわっている。また、H. pylori感染は胃癌のリスクファクターである<sup>7)</sup>。コホート研究で8年間の追跡調査を行った健常人男性4,655人のうち、H. pylori感染陽性者のみから胃癌が発生し、陰性者の健常人からの発生は認められず、また、慢性胃炎進展に伴って胃癌発生率、ハザ

表2 内視鏡をゴールドスタンダード(至適基準)とした  
ペプシノゲン法の胃癌発見精度

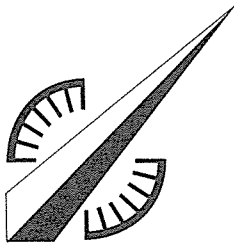
報告者(年)	人数	発見数	発見率 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	陽性反応的中度 (%)
北原(1995-96)	5,113	11	0.22	85	74	0.9
小松(1996-97)	1,000	5	0.50	83	77	1.7
井上(1995-96)	2,870	12	0.42	86	72	1.5
西沢(1995-97)	2,724	23	0.84	74	71	2.1
合計	11,707	51	0.44	80	70	1.5

ード比の段階的かつ有意な上昇を認めた<sup>9)</sup>。また、別のコホート研究では、6年以上経過を観察した1,166例で、*H. pylori*陽性者920例から31例(3.4%)の胃癌の発生を認め、*H. pylori*陰性者246例からの胃癌発生は皆無であった<sup>9)</sup>。これら

の報告などからも、著者らはペプシノゲン法と*H. pylori*抗体検査の1次スクリーニングで、胃癌の高危険群、低危険群を設定し、胃癌検診をリスクに応じた実施に再編できると考えている<sup>10)</sup>。

#### 文献

- 1) 三木一正：日本医師会雑誌 131: 635-638, 2004.
- 2) 三木一正：日本がん検診・診断学会誌 10: 1-5, 2003.
- 3) 三木一正：日本臨床 59: 204-207, 2001.
- 4) 三木一正：臨床検査診断マニュアル(改訂2版)(古澤新平ほか編), p432-434, 永井書店, 2004.
- 5) 三木一正：臨床検査ガイド2005~2006(Medical Practice編), p111-113, 文光堂, 2005.
- 6) 三木一正ほか：産業医学レビュー 16: 101-113, 2003.
- 7) Miki K, et al: Am J Gastroenterol 98: 735-739, 2003.
- 8) Ohata H, et al: Int J Cancer 109: 138-143, 2004.
- 9) Uemura N, et al: Gastroenterology 114: 2285, 2000.
- 10) 笹島雅彦ほか：日内会誌 94: 37-42, 2005.



診断の指針  
治療の指針

## ペプシノゲン法による胃がんスクリーニング

*Serological screening for stomach cancer, measuring serum pepsinogen*

笹島 雅彦

SASAJIMA Masahiko

瓜田 純久

URITA Yoshihisa

三木 一正\*

MIKI Kazumasa

はじめに

血清ペプシノゲンは萎縮性胃炎のマーカーであり、純粋な意味での腫瘍マーカーとはいえないが、萎縮性胃炎が胃癌の前癌病変であることから、ペプシノゲン法陽性者を胃癌高危険群としてスクリーニングする手法が、胃癌検診として実用化されている。

### 1. 血清ペプシノゲンとは

胃で特異的に産生される蛋白分解酵素ペプシンの前駆体、ペプシノゲン(PG)は99%が胃内腔に放出されるが、1%が血中に流入し、これが血清PGとして測定される。

PGには2種類のサブタイプ、PG I、PG IIが存在し、PG Iは胃底腺領域で産生され、PG IIは胃粘膜全域で産生される。

PG Iは胃酸分泌能と相関、胃壁細胞量をよく反映し、PG I値の上昇は胃の攻撃因子の増大を示唆する。PG II値の変動はPG I値に比べてわずかである。

### 2. ペプシノゲン法による胃癌検診

血清PG値は幽門腺側から口側に進展する胃粘膜の萎縮性変化を反映して低下する。コンゴレッドを用いた色素内視鏡にて診断した胃粘膜萎縮に伴う腺境界の上昇と、血清PG I値およびPG I/II比の低下には、高い相関が認められる。

また、慢性萎縮性胃炎は分化型胃癌、胃腺腫の発生と密接な関連があることが、多数の疫学的調査や動物実験などの基礎研究によって明らかにされてきている。

慢性萎縮性胃炎と胃癌との関連、そしてペプシノゲン値と慢性萎縮性胃炎との相関を利用し、PG I値およびPG I/II比を指標として、胃癌高危険群である進展した萎縮性胃炎を同定し、胃癌検診に応用したのがペプシノゲン法(PG法)である。

胃癌患者群と健常対照群の血清PG値を比較検討したところ、

PG I 70 $\mu$ g/l かつ I/II比 3.0 以下

の組み合わせで、両群の分離が良好であり、胃癌スクリーニングではこの値をカットオフ値の基準値に採用している<sup>4)</sup>。

厚生労働省三木班による、11,707人を対象とした調査では、内視鏡をゴールドスタンダードとすると、基準値を用いたPG法の精度は、胃癌発見率0.44% (発見胃癌51例)、偽陰性率20% (偽陰性胃癌13例)、陽性反応的中度1.5%であった(表1)。

また、PG法による胃癌検診を実施している5,000人規模の職域集団を1~5年間の追跡を行ったところ、全対象者におけるPG法陽性(995例)の陰性者(4,173例)に対する胃癌発生の相対危険度は6.05(95% CI 1.80~20.30)、男性のPG法陽性者(865例)の陰性者(3,494例)に対する胃癌発生の相対危険度は8.34(95% CI 2.18~31.87)であった。

富山県下事業所において7検診機関による検診(カバー率82.2%)で同意が得られ、3名の胃切除者を除いた従業員5,567名(男性3,791名、女性1,776名、平均年齢男女ともに48歳)を対象としてX線(間接または直接)法とPG法を同時に行い(同時併用法)、10名(早期胃癌9名、進行胃癌1名)を発見した。X線法とPG法の①要精検率、②精検受診率、③胃癌発見率、④陽性反応的中度は、それぞれ①12%、24%、②55%、52%、③0.05%、0.18%、④0.8%、1.4%であった。

東邦大学および協力施設における605例の胃癌症例の術前PG値を検討したところ、PG法陽性率は65%であったが、このうち人間ドックで発見された胃癌症例184例に限ってみるとPG法陽性率は85%であり、無症状者に対する胃癌スクリーニングにおいて、PG法は有用であることが示唆された。

しかしながら、PG法が背景胃粘膜の萎縮を診断するマーカーであり、カットオフ値による診断であるため、陰性胃癌症例があることは免れない。

厚生労働省三木班では、従来のX線法を補完する



表1 内視鏡をゴールドスタンダード(至適基準)としたペプシノゲン法の胃癌発見精度

報告者(年)	人数	発見数	発見率	感度	特異度	陽性反応 適中度
北原(1995~96)	5,113	11	0.22%	85%	74%	0.9%
小松(1996~97)	1,000	5	0.50%	83%	77%	1.7%
井上(1995~96)	2,870	12	0.42%	86%	72%	1.5%
西沢(1995~97)	2,724	23	0.84%	74%	71%	2.1%
合計	11,707	51	0.44%	80%	70%	1.5%

三木一正：血清ペプシノゲン値による胃がんスクリーニングに関する研究. 厚生労働省がん助成金平成11年度報告集(9-8), 5-8, 2000.

という立場から、4つの実施方法を答申している。

#### 1) 同時併用法

PG法とX線法での発見胃がんが異なる点から同時併用は理想的と言えるが、検診コストが高くなり、二次精検率も高くなってしまいうデメリットがある。

#### 2) 二段階法

早期癌をPG法で拾い、陰性進行がんを見落とさないためにX線法を行う併用法。PG法の判定を即日に行い、同日にX線を施行する二段階同日判定法が望ましい。

#### 3) 異時併用法

PG法とX線法を隔年で行うなど、実施年度をずらして施行する方法であり、都市部の地域検診など流動性の高い集団では実施しにくい、職域など固定集団においては有効。

#### 4) 単独法

X線施設を必要とせず、一般検診の採血と同時に胃検診が行えるが、陰性胃がんをスクリーニングできない。しかし、都市部などX線検診受診者数が伸び悩んでいる集団においては、新規受診者層の開拓という意味で本法は有用である。

### 3. ヘリコバクター検査との併用の可能性

松江赤十字病院井上の調査によると、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スクリーニングの有効性を検討した。C群：PG法(+)での胃がん発見率は2.24%(7/312)であり、A群：HP抗体(-)PG法(-)の0%(0/260)に比し有意に( $p < 0.05$ )高率であった。また、B群：HP抗体(+)PG法(-)の1.05%(6/571)に比べても高い傾向であった。胃がん発見時期の比較ではC群ではB群より短期間であった。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群は胃がんなど胃粘膜萎縮を発生母地とする疾患の高危険群と考えられた。

#### おわりに

ペプシノゲン法は、従来の間接レントゲン検診を補う方法として実施が広がっているが、陰性胃癌の問題や、要精検率が高すぎるなどの問題点もあり、また有効性評価も確立していない。

しかしながら、間接レントゲンやヘリコバクター検査との組み合わせや、内視鏡検査を前提としたハイリスクの絞込みなど、他の検査との併用で、胃癌検診システム全体を向上させることが期待される。

# 【胃がん検診のハイリスクストラテジー】

## High Risk Strategy of Gastric Cancer Screening

笹島 雅彦・瓜田 純久・三木 一正

Sasajima Masahiko Urita Yoshihisa Miki Kazumasa

### Key words

serum pepsinogen, *H. pylori* infection, gastric cancer, atrophic gastritis

### 要約

我が国では間接レントゲンによる逐年の胃がん検診が定着しているが、受診率の低下や受診者の固定化といった問題を抱えており、人間ドックや一般臨床の現場では内視鏡検査が中心的手法になっている。またペプシノゲン法や*H. pylori*検査といった簡便な血清学的手法による胃がん検診が広まっている。*H. pylori*感染が胃がんのリスクファクターであることや、ペプシノゲン法でスクリーニングされる萎縮性胃炎が胃がんのハイリスクであることは、基礎的研究や疫学調査によって認められている。しかしその検診応用についての有効性は今のところ認められていない。わが国では*H. pylori*感染、萎縮性胃炎が多いため、一次スクリーニングとして血清診断を行うことで胃がんリスクを設定し、リスクに応じた内視鏡検診を実施すべきである。また現行の間接レントゲン検診も、逐年実施からリスクに応じた実施に再編することで、より効率よく実施できる可能性がある。

### はじめに

間接レントゲンによる逐年の胃がん検診は胃がん罹患率の高い日本独自のシステムであり、疫学的に有効性の認められた唯一の胃がん検診である。自治体住民検診や職域検診として広く普及している間接レントゲンによる逐年胃がん検診は、今後とも我が国の胃がん検診の中心的手法であることは間違いない。しかし近年受診率の低下、受診者の固定化が問題になっている。

人間ドックや消化器臨床現場では、すでに胃透視

よりも内視鏡検査が一般化している。内視鏡による胃がん検診を希望する受診者が増えているが、内視鏡検診を一般化するには設備、安全性、そしてマンパワーなど解決しなくてはならない問題は多い。また自治体の税収減、企業収益の悪化から検診の財源確保が難しくなっている。また就労形態などライフスタイルの多様化から現在の間接レントゲンによる集団検診の方法では、受診率は維持できない。近年そのような状況を背景に、簡便で安価な血清診断であるペプシノゲン法による胃がん検診の実施が広まっている。また*H. pylori*感染と胃がんの関連について国内外の基礎的研究や疫学調査によって明らかにされつつあることから、*H. pylori*検査がペプシノゲン法と併せて実施されている。

我々は厚生労働省研究班として4期10年にわたり、血清学的手法による胃がんスクリーニングについての研究を続けており、その成果を中心に報告する。

### 1. ペプシノゲン法とは

ペプシノゲン(PG)は胃で特異的に産生される蛋白分解酵素ペプシンの前駆体であり2種類のサブタイプ、PG I、PG IIが存在する。血清PG値は幽門腺側から口側に進展する胃粘膜の萎縮性変化を反映して低下する<sup>1)</sup>。また近年、慢性萎縮性胃炎は分化型胃がん、胃腺腫の発生と密接な関連があることが、多数の疫学的調査や動物実験などの基礎研究によって

東邦大学医学部消化器内科：

Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine (ohmori), School of Medicine, Faculty of Medicine Toho University

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1 Fax: 03-3768-7241 E-mail: mikik@med.toho-u.ac.jp

明らかにされてきている。

慢性萎縮性胃炎と胃がんとの関連、そしてペプシノゲン値と慢性萎縮性胃炎との相関を利用し、血清PG I値およびPG I/II比を指標として、胃がん高危険群である進展した萎縮性胃炎を同定し、胃がん検診に応用したのがペプシノゲン法である。胃がん患者群と健常対照群の血清PG値を比較検討したところ、PG I 70 µg/lかつI/II比3.0以下の組み合わせで、両群の分離が良好であり、胃がんスクリーニングではこの値をカットオフ値の基準値に採用している<sup>2)</sup>。

## 2. ペプシノゲン法の実際

厚生労働省三木班では、11,707人に対して内視鏡とペプシノゲン法を同時施行し、内視鏡をゴールドスタンダード（至適基準）とした基準値を用いたペプシノゲン法の精度は、胃がん発見率0.44%（発見胃がん51例）、偽陰性率20%（偽陰性胃がん13例）、陽性反応的中度1.5%であった（表1）<sup>3)</sup>。

富山県下7検診機関による検診で、5,567名（男性3,791名、女性1,776名、平均年齢男女ともに48歳）を対象としてレントゲン（間接または直接）法とペプシノゲン法を同時に行い、10名（早期胃がん9名、進行胃がん1名）を発見した。レントゲン法とペプシノゲン法の①要精検率、②精検受診率、③胃がん発見率、④陽性反応的中度は、それぞれ①12%, 24%, ②55%, 52%, ③0.05%, 0.18%, ④0.8%, 1.4%であり、ペプシノゲン法はレントゲン法と同等以上の結果を得られた<sup>4)</sup>。

三木班協力施設における605例の胃がん症例の術前血清PG値を検討したところ、ペプシノゲン法陽性率は65%であったが、このうち人間ドックで発見された胃がん症例184例に限ってみるとペプシノゲン法陽性率は85%であり、無症状者に対する胃がんスクリーニングにおいて、ペプシノゲン法は有用で

あることが示唆された<sup>5)</sup>。

しかしながら、ペプシノゲン法陰性胃がん症例があることは免れないため、厚生労働省三木班では、図<sup>6)</sup>に示すように、ペプシノゲン法とレントゲン法を組み合わせることを提唱している。

## 3. ペプシノゲン法の有効性に関するエビデンス

わが国におけるがん検診の有効性に関する評価報告書<sup>7)</sup>において、ペプシノゲン法は、胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていないとして評価を保留されている。

ペプシノゲン法による胃がん検診を節目検診の際に受診した約5,500人を受診日から5年間追跡し、基準人口を日本全体として胃がん死亡のSMRを算出した。胃がんのSMRは0.3を若干超える値であり、SMRの95%信頼区間は1を含まないで1未満に分布しており、全国の胃がん死亡状況と比較して統計学的に有意に胃がん死亡率が低下していた。セルフセレクションバイアスの影響は否定できないが、ペプシノゲン法による胃がん検診の胃がん死亡率減少効果を示唆する結果であった<sup>8)</sup>。

また自治体検診でペプシノゲン法を実施した地域において、把握しえた胃がん死亡は41例に対し対照3名で症例対照研究を行った結果、過去2年未満のペプシノゲン法受診オッズ比（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<sup>9)</sup>。

## 4. *H. pylori*検査と胃がん検診

多くの基礎実験によって*H. pylori*感染は胃がん発生に密接に関わっているということが示唆されている。国内外の疫学的調査では、オッズ比にはばらつきはあるが、*H. pylori*感染が胃がんのリスクファク

表1 内視鏡をゴールドスタンダード（至適基準）としたペプシノゲン法の胃がん発見精度

報告者(年)	人数	発見数	発見率	感度	特異度	陽性反応的中度
北原(1995~96)	5,113	11	0.22%	85%	74%	0.9%
小松(1996~97)	1,000	5	0.50%	83%	77%	1.7%
井上(1995~96)	2,870	12	0.42%	86%	72%	1.5%
西沢(1995~97)	2,724	23	0.84%	74%	71%	2.1%
合計	11,707	51	0.44%	80%	70%	1.5%

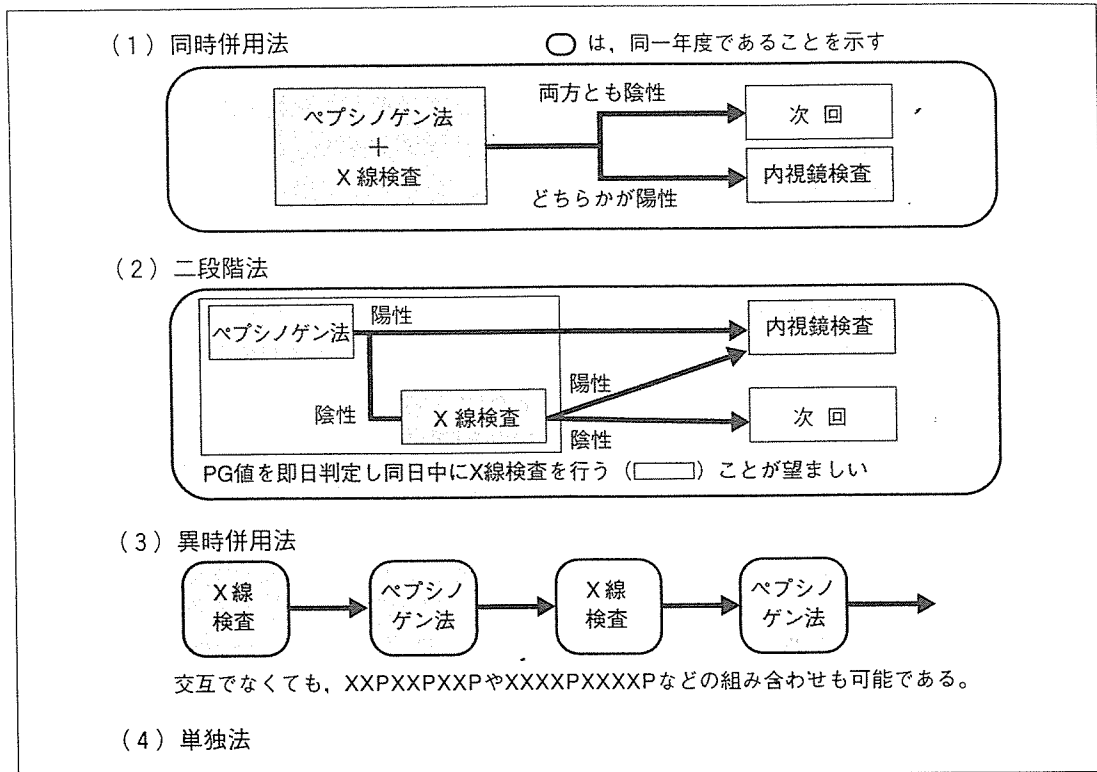


図 ペプシノゲン法の具体的施工法

ターであるということは支持されている。

Ohataらのコホート研究では、8年間に亘る追跡調査を行いえた健常人男性4,655人のうち、*H. pylori*感染陽性者のみから胃がんが発生し、陰性者の健常人からの発生はなかった。また、慢性胃炎進展に伴って胃がん発生率、ハザード比の段階的かつ有意な上昇を認めた<sup>10)</sup>。

Uemuraらのコホート研究では、6年以上経過を観察しえた1,166例のうち、*H. pylori*陽性者920例から31例(3.4%)の胃がんの発生を認め、*H. pylori*陰性者246例からの胃がん発生は皆無であった<sup>11)</sup>。

井上は内視鏡による胃がん検診の現場で、3,851人に対しペプシノゲン(PG)法との組み合わせで*H. pylori*抗体を同時測定し、*H. pylori*抗体(-)PG法(-)をA群、*H. pylori*抗体(+)PG法(-)をB群、*H. pylori*抗体(+)PG法(+)をC群と分類し、検診実施翌年以降の経過観察結果を報告している。それによるとC群から14例、B群から3例の胃がんが発生し、A群からの胃がん発生は認めなかった(表2)<sup>12)</sup>。

これらの3つの報告から、*H. pylori*抗体測定の胃がん検診への応用が期待できるが、わが国の40歳

表2 各群における翌年度以降(1~5年)発見された胃がんの頻度

		血清Hp抗体価	
		(-)	(+)
PG法	(-)	0% (0/823)	0.17% (3/1,755)
	(+)	1.45%** (14/967)	

*H. pylori*判定保留群：0%，\*\*：p<0.01

以上の*H. pylori*感染率は70%を超えるため、*H. pylori*抗体測定を単独で胃がん検診として実施することは困難である。前述のがん検診の有効性に関する評価報告書でも*H. pylori*抗体検査を支持するエビデンスはないとされたが、ペプシノゲン法と併せて胃がん危険群設定の観点からの研究が必要であると付記されている。