

## 5. 胃がん検診のハイリスクストラテジー

厚生労働省三木班が、ペプシノゲン法と内視鏡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、全対象者におけるペプシノゲン法陽性(995例)の陰性者(4,173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)、男性のペプシノゲン法陽性者(865例)の陰性者(3494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<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をしており、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<sup>12)</sup>。

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、胃がん検診を全対象者に対する逐年実施から、リスクに応じた実施に再編できる可能性がある。また、血清ペプシノゲン値は成人の場合10年程度は変動せず、また*H. pylori*感染も幼少時からの持続感染がほとんどであるため、逐年で測定する必要はなく、節目年齢(例えば40歳以上5歳刻み)などで測定するだけで十分であり、一般検診と同時に行うことができることもメリットである。

我々の検討は内視鏡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逐年のレントゲン検診をリスクに応じた実施間隔に再編することにも十分応用可能である。

## おわりに

ペプシノゲン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。

## 文 献

- Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al.: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn.* 22: 133-141, 1987.
- 三木一正.: カットオフ値(基準値)とその採用根拠. ペプシノゲン法(三木一正編), 医学書院, 東京, 28-29, 1998.
- 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.
- 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.
- 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がんの臨床病理学的検討. *日消集検誌.* 38(3): 292-304, 2000.
- 吉原正治.: ペプシノゲン法の具体的実施法ペプシノゲン法ハンドブック(三木一正編), メジカルビュー社, 東京, 16-28, 2001.
- 渡邊能行, 深尾彰.: 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. 東京, 財団法人日本公衆衛生協会, 81-120, 2001.
- 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.
- Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al.: Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer.* 109: 138-143, 2004.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al.: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. Long-term endoscopic follow-up study. *Gastroenterology.* 114(suppl.): 2285, 2000.
- 吉原正治.: 厚生労働科学研究費補助金による「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17年度研究報告書.
- 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.
- 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.

健診データの読み方といかし方

# Key Words

## ペプシノゲン検査

ペプシノゲン法  
胃がん検診  
萎縮性胃炎  
*H. pylori* 感染  
内視鏡検査

.....  
\* 東邦大学医学部消化器内科

まきしま まさひこ\*    うり た よし ひさ\*    み き かず まさ\*

### 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、純粋な意味での胃がんマーカーとはいえないが、萎縮性胃炎が胃がんの前癌病変であることから、ペプシノゲン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、30 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、血清ペプシノゲン値による胃がん検診、ペプシノゲン法は簡便な検体検査であることから、人間ドックや職域検診において実施が広がっている。

### ペプシノゲン法の理論と有効性

ペプシノゲン (PG) は消化酵素ペプシンの前駆体で、PG I、PG II のサブタイプがある。血清 PG 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し、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、

PGI 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の基準値に採用している。

厚生省 (現厚生労働省) 三木班では、11,707 人のボランティアに対して、内視鏡とペプシノゲン法を同時施行した。

内視鏡をゴールドスタンダードとすると、基準値 (PGI 70  $\mu\text{g/l}$  かつ I/II 比 3.0 以下) 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>2)</sup>。

### 異常値がみられた場合どう 対応するか

検診や人間ドックでペプシノゲン法陽性と診断された患者に対しては、原則として内視鏡による精密検査を行う。

前述のとおり、ペプシノゲン法は萎縮性胃炎のスクリーニングであり、胃がんを発見するためには画像診断が必要であり、厚生労働

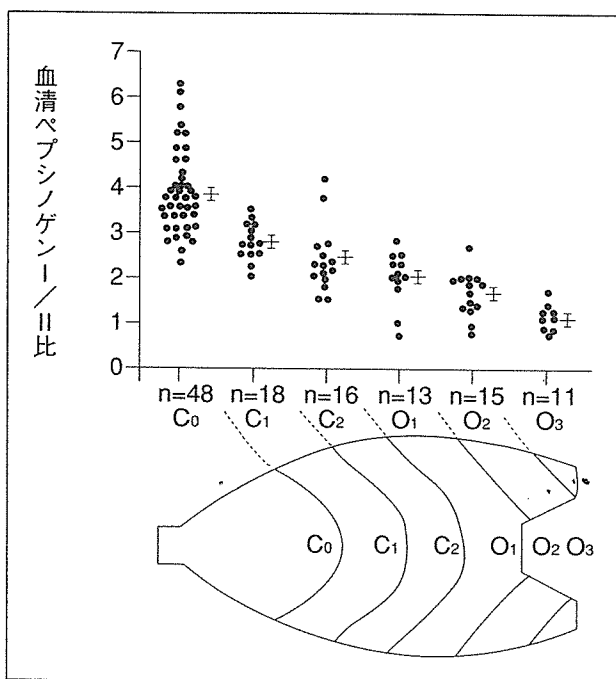


図1 血清ペプシノゲン I/II 比と内視鏡的コンゴレッド法による腺境界分類

[Miki K et al.: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. Gastroenterol Jpn 22:133, 1987 より]

省三木班では内視鏡検査を推奨している。その理由は、ペプシノゲン法で発見される胃がんは早期の分化型胃がん、内視鏡的切除可能なものが多く、救命率が高いからである。

多施設における 605 例の胃がん症例の術前 PG 値を検討したところ、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の内視鏡検査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ている (表2)<sup>3)</sup>。

### ペプシノゲン法を実施する 場合の注意点

ペプシノゲン法は胃がんハイリスクグループである萎縮性胃炎を血清学的に診断する手

表2 胃がん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)

\*\* : p < 0.01 ns: no significant difference (χ<sup>2</sup> test)

A 群: 外来初診群 B 群: 人間ドック初診群

[三木一正・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 (3): 292-304, 2000 より]

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), 39-41, 1999 より引用]

法であり、陽性者に対して内視鏡による2次精検を行うことで、胃がん検診が成立するといえる。

しかし、ペプシノゲン法は血清診断のため受診者が胃がん検診を受診したという感覚に乏しく、また陽性率が高いため、陽性者の精検受診率が低い。

ペプシノゲン法の年代別陽性率は図2の通りであり、年代が上昇するとともに陽性率も上がる<sup>4)</sup>。PGI 70  $\mu\text{g/l}$  かつ I/II 比 3.0 以下の陽性基準値 (+) 以外に、PGI 50  $\mu\text{g/l}$  かつ I/II 比 3.0 以下を中等度陽性 (2+)、PGI 30  $\mu\text{g/l}$  かつ I/II 比 2.0 以下を強陽性 (3+) というカットオフ値を設定し、集団全体の陽性率や精検対応能力に応じてカットオフ値を使い分けるといった方法がある。

また萎縮性胃炎を背景としないペプシノゲン法陰性胃がんが存在し、その多くが未分化の進行がんであることから、X線法と同時併用したり、ペプシノゲン法陰性者に対してX線法を行う2段階法で実施するなどの工夫を行っている施設も多く、厚生労働省三木班でもX線法と併用を推奨している。

厚生省研究班(三木班)では具体的実施法

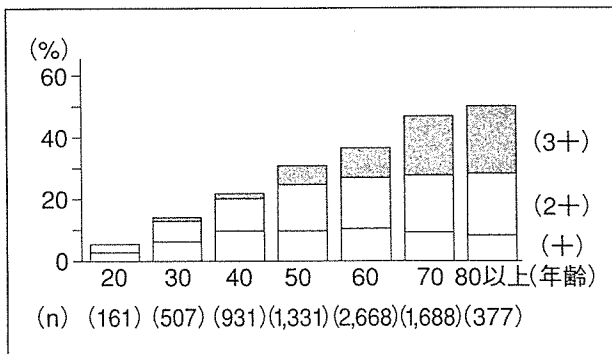


図2 健常人でのペプシノゲン法の判定結果

健常人 11,000 名の判定結果を年齢別にみると、年齢とともに陽性率が増加し、とくに (2+) (3+) の割合が増加していく。

[吉原正治・他：ペプシノゲン法の具体的実施法。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(三木一正編)，メジカルビュー社，東京，16-28，2001より引用]

として、従来のX線法を補完するという立場から、4つの実施方法を答申している(図3)。

1. 同時併用法

ペプシノゲン法と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

早期がんをペプシノゲン法で拾い、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。ペプシノゲン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

ペプシノゲン法と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

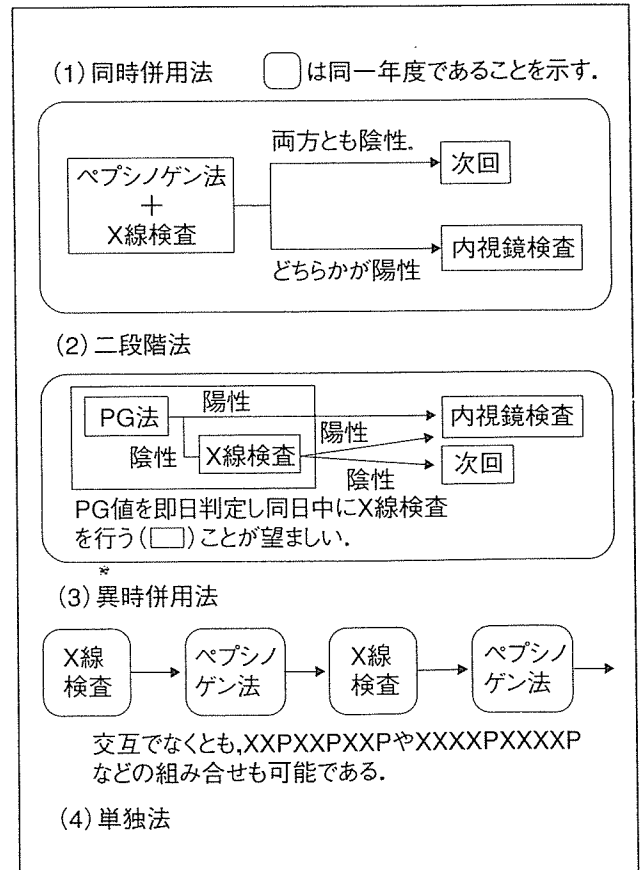


図3 ペプシノゲン法の具体的施行法

[吉原正治：ペプシノゲン法の具体的実施法。ペプシノゲン法ハンドブック(三木一正編)，メジカルビュー社，東京，16-28，2001より]

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。

自治体検診などの節目検診の1項目としての実施も有用である。

### これからの胃がん検診

間接レントゲンによる胃がん検診は、逐年で実施することが今のところ一般的である。

しかし、すべての検診対象者に一律に毎年実施するのは合理的ではない。

ペプシノゲン法は胃がんのハイリスクグループの診断であり、将来胃がんになりやすいということを診断しており、診断時の精密検査で胃がんが否定されたとしても定期的な内視鏡精検によって、胃がんが発見される可能性がある。

厚生労働省三木班が、ペプシノゲン法による胃がん検診を実施している5,000人規模の職域集団に1～5年間の追跡を行ったところ、全対象者におけるペプシノゲン法陽性者(995例)の陰性者(4,173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)、男性のペプシノゲン法陽性者(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<sup>5)</sup>。

また、血清ペプシノゲン値は成人の場合10年程度は変動せず、また*H. pylori*感染も幼少時からの持続感染がほとんどであるため、逐年で測定する必要はなく、節目年齢(例えば40歳以上5歳刻み)などで測定するだけで十分であり、一般検診と同時に行うことができ

ることもメリットである。

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ターであるということは支持されている。

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(表3)<sup>6)</sup>。

わが国の40歳以上の*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が、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、胃がん検診を全対象者に対する逐年実施から、リスクに応じた実施に再編できる可能性がある。井田は私案として*H. pylori*抗体検査とペプシノゲン法を利用して受診者をグループ分けし、グループ別の胃がん検診受診間隔について提言して

表3 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% (0/306)

\*\* : p < 0.01 (vs A 群, B 群)

[井上和彦: ペプシノゲン法と*H. pylori*抗体検査併用の可能性. 臨床消化器内科 17:1591-1598, 2002 より]

表4 受診者のグループ別受診間隔 (私案)

	検診間隔
未感染群	3~5年*
既感染群**	3~5年*
現感染群	
内視鏡無所見 1群 (萎縮軽度・中等度群) ***	隔年
2群 (萎縮高度群)	逐年
有所見群	要医療, 要管理

\* Hp 抗体 PG 測定も3~5年毎

\*\* 診断確定後も3年間は逐年検診

\*\*\* PG 低下例は逐年検診

[井田和徳: これからの胃癌検診—受診者の個別化と精度向上をめざして—. 日消集検誌 42 (3): 295-308, 2004より]

いる (表4) 7)。これは経験的に多くの臨床家が納得できる提案である。気をつけなくてはならないのは、胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する *H. pylori* 除菌療法は保険適応になっており、保険適応外ではあるが、NUD 治療や胃癌予防を目的として行われた除菌症例もあわせるとかなりの数になり、除菌療法を受けた者が今後検診に大量に流入してくることである。

*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、ペプシノゲン値は正常化することが知られているが、胃癌の前がん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、ペプシノゲン値の改善は起こる。除菌後に発症した胃癌症例も報告されており、除菌療法を受けたものは、ペプシノゲン法陰性かつ *H. pylori* 抗体が陰性化しても未感染者と同様に扱うことはできない。

検診時の問診によって胃・十二指腸潰瘍の既往や、除菌療法実施の有無、成功か不成功かを把握できたとしても、除菌歴のある受診者を検診対象から外すことは現実には難しい。除菌歴のあるものを高危険群に入れるのか、低危険群としてよいのかについても、今後の研究の成果が待たれる。

## 文 献

- 1) Miki K et al.: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol* 22:133, 1987
- 2) 三木一正: 血清ペプシノゲン値による胃癌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10年度報告集 (9-8), 39-41, 1999
- 3) 三木一正・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 (3): 292-304, 2000
- 4) 吉原正治・他: ペプシノゲン法の具体的実施法. *ペプシノゲン法ハンドブック* (三木一正編), メジカルビュー社, 東京, 16-28, 2001
- 5) Miki K et al.: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 98:735, 2003
- 6) 井上和彦: ペプシノゲン法と *H. pylori* 抗体検査併用の可能性. *臨床消化器内科* 17:1591-1598, 2002
- 7) 井田和徳: これからの胃癌検診—受診者の個別化と精度向上をめざして—. *日消集検誌* 42:295-308, 2004

## 著者連絡先

(〒143-8541)

東京都大田区大森西 6-11-1

東邦大学医学部消化器内科

笹島雅彦

[E-mail: mikik@med.toho-u.ac.jp]

# 消化管疾患に対する検診の有効性

*Efficiency of gastroenterological mass survey*

特集

笹島 雅彦\* 瓜田 純久\* 三木 一正\*\*  
 SASAJIMA Masahiko URITA Yoshihisa MIKI Kazumasa

## 現代人病—消化管疾患

Key words 胃がん検診 大腸がん検診 間接 X 線法 ペプシノゲン法 *H. pylori* 血清 Ig-G 抗体 便潜血検査

消化管疾患の発生部位は口腔から肛門までと広範であり、種類も多岐にわたるが、検診手法が確立され、有効性が評価されているのは胃がんと大腸がんだけである。

本稿では現在一般的に行われている胃がん検診、大腸がん検診の手法を紹介し、その有効性について概説する。

### I. 胃がん検診

胃がん検診については間接 X 線検査が主流であるが、血清学的手法であるペプシノゲン法や *H. pylori* 抗体検査が急速に広まっている。また従来精検手法であった内視鏡検査が人間ドックを中心に 1 次スクリーニングとして一般化しつつある。本項ではそれぞれの手法について簡単に解説し、有効性について述べる。

#### 1. 間接 X 線法

胃がん検診の中心的手法は昭和30年代から実施されている間接 X 線による胃がん検診であり、地域検診、職域検診、人間ドックにおいて広く実施されている。

日本消化器集団検診学会の全国集計<sup>1)</sup>による

と、間接 X 線による地域検診(2,695,890人)、職域検診(1,851,464人)のがん発見率はそれぞれ 0.149%, 0.037%で、要精検率は11.2%, 9.9%であった。また、発見胃がんのうち早期がんは 67.7%, 内視鏡切除可能であった症例は全発見がんの13%であった。

老人保険事業としての胃がん検診の実施状況を表1に示す<sup>2)</sup>。

昭和58年度には220万人であった受診者数は、平成5年度には約2倍436万人まで増加したが、その後は漸減に転じ平成11年度には417万人になっている。40歳以上人口に占めるカバー率もピーク時の平成5年度でも7.5%に過ぎない。この数字には職域検診や人間ドックにおける胃がん検診の受診者数は含まれていないので、実際にはもっと多くの胃がん検診受診者があることが推定されるが、その実態は把握されていない。受診者の漸減傾向、また統計値には現れない受診者の固定化という問題も指摘され続けている。

東邦大学医学部消化器内科学教室 \*客員講師 \*\*主任教授(同大学附属大森病院消化器センター長)

表1 老人保健事業による胃癌検診成績の年次推移

年度	受診者数	カバー率	要精検者数	要精検率	精検受診率	発見癌数	癌発見率
昭和58年度	2,204,569	4.56	—	—	—	—	—
昭和59年度	2,628,382	5.35	409,427	15.58	—	3,598	0.14
昭和60年度	2,974,298	5.69	464,575	15.62	—	4,252	0.14
昭和61年度	3,326,421	6.36	512,483	15.41	—	4,916	0.15
昭和62年度	3,631,285	6.95	544,067	14.98	—	5,450	0.15
昭和63年度	3,729,591	6.92	560,721	15.03	—	5,650	0.15
平成元年度	3,874,541	6.97	565,871	14.60	—	5,931	0.15
平成2年度	4,048,233	7.10	578,650	14.29	—	6,016	0.15
平成3年度	4,162,911	7.15	584,499	14.04	—	5,952	0.14
平成4年度	4,152,338	7.00	586,321	14.12	79.5	5,962	0.14
平成5年度	4,365,004	7.25	604,444	13.85	79.1	6,341	0.15
平成6年度	4,296,975	7.05	592,681	13.79	77.9	6,187	0.14
平成7年度	4,263,800	6.85	573,223	13.44	79.1	6,087	0.14
平成8年度	4,244,456	6.73	553,212	13.03	78.0	6,043	0.14
平成9年度	4,272,814	6.71	538,595	12.61	77.2	6,264	0.15
平成10年度	4,186,620	6.51	518,450	12.38	77.1	5,995	0.14
平成11年度	4,171,075	6.43	496,766	11.91	77.0	6,000	0.14

受診者数も、40歳以上人口に対する受診者数の割合も、昭和58年から増加傾向にあったが、平成5年度をピークに以後漸減傾向であった。この間胃癌発見率は0.14～0.15%とほぼ一定であった。

一般臨床の現場では、胃透視の実施件数は激減している。そのため撮影技師や読影医のレベルの低下も懸念され続けている。間接X線検査による胃癌診断の精度は、感度が57～90%、特異度が77～91%、陽性反応的中度が0.9～2.0%といわれているが<sup>3)</sup>、今後さらに悪化する可能性がある。

検査手法の改革として、これまでは140W/V%前後の中濃度のバリウムを200ml以上使用するのが標準であったが、近年粘膜付着の良好な高濃度・低粘性の粉末バリウムの開発が進み、少量のバリウムを粘膜に付着させ、微細な粘膜病変を二重造影像として描出できるようになった。これにより早期胃癌の診断能と正診率の向上が期待されることから、日本消化器集団検診学会では二重造影像のみによる「新・撮影法(間接撮影)」の基準<sup>4)</sup>を答申している。

胃癌検診として実施したX線検査で食道がんが発見されることは、多くの臨床医が経験していることであるが、食道全体をタイミングよく二重造影することは難しく、特に集団検診においては時間的制約もありさらに困難である。また、透視では描出されにくい食道がんもある。また、食道がんの罹患率は平成10年において人口10万人あ

たり男性19.0人、女性3.3人であり、胃癌の男性109.6人、51.9人と比較しても圧倒的に少ない<sup>5)</sup>。

したがって、胃癌検診における食道がんの扱いについては、あくまで付随的なものとして扱うべきであり、受診者にもその点は周知する必要がある。

食道がんは55歳以降の男性で罹患率が急増するという特徴があることから、「新・撮影法」において、「特に55歳以上の男性では食道の透視観察をできるだけ行う」と付記されている。

## 2. ペプシノゲン法による胃癌検診

ペプシノゲン(PG)は消化酵素ペプシンの前駆体で、PG I、PG IIのサブタイプがある。血清PG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し、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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)8)</sup>。



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%

表3 ペプシノゲン法による胃癌検診の実施状況

調査対象の種類 (対象数)	平成11年度およびそれ 以前の実施数(%)	平成12年度の 実施数(%)	平成12年度の 実施予定数(%)
全国市区町村(3,528)	63(2.4%*)	56(2.1%**)	19(0.7%**)
癌検診実施施設(178)	48(41.4%†)	48(42.1%††)	0(0%††)

ペプシノゲン法による胃癌検診は、平成12年度の時点では全国の市町村のうちの数パーセントとわずかにしか実施されていなかったが、癌検診実施施設では40%を超える施設ですでに実施されていた。

\*: 回答数2,661における割合, \*\*: 回答数2,652における割合

†: 回答数116における割合, ††: 回答数114における割合

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胃癌検診に応用したのがペプシノゲン法である。

厚生労働省三木班では、11,707人に対して、内視鏡とPG法を同時施行、内視鏡をゴールドスタンダードとすると、基準値(PG I 70 $\mu$ g/l かつ I/II 比3.0以下)<sup>9)</sup>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)、陽性反応的中度1.5%であった(表2)<sup>10)</sup>。

また、ペプシノゲン法で発見される胃癌は早期の分化型胃癌で、内視鏡的切除可能なものが多く、救命率が高いことも特徴である。

ペプシノゲン法の実施状況は、全国の32,584市区町村のうち、2,664市区町村(81.8%)が回答した結果、および全国のがん検診実施施設178のうち126施設が回答した結果は表3<sup>3)</sup>のとおりであり、全国のがん検診施設では40%を超える施設において実施していた。

ペプシノゲン法による胃がん検診は増加傾向にあり、今後も広がっていくと予想される。

### 3. *H. pylori* 検査による胃癌検診

多くの基礎実験によって *H. pylori* 感染は胃がん

表4 各群における翌年度以降(1~5年)発見された胃癌の頻度

PG 法	血清 Hp 抗体価	
	(-)	(+)
	(-)	0%(0/823)
(+)	1.45%** (14/967)	

*H. pylori* 判定保留群: 0%

\*\* : p < 0.01

発生に密接にかかわっているということが示唆され、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* 感染が胃癌のリスクファクターであるということは支持されている。

井上は内視鏡による胃がん検診の現場で、3,851人に対し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例の胃癌が発生し、A群からの胃がん発生は認めなかった(表4)。

この結果から *H. pylori* 抗体測定の胃癌検診への応用が期待できるが、わが国の40歳以上の *H. pylori* 感染率は70%を超えるため、*H. pylori* 抗体測定を単独で胃癌検診として実施することは困難である。

表5 間接胃 X 線検査による胃がん検診の有効性に関する症例対照研究のまとめ

通常の後向き症例対照研究でも、前向きコホート内症例対照研究でも、いずれにおいてもすべてオッズ比は1を下回っており、間接胃 X 線検査による胃がん検診の胃癌死亡率減少効果が示されていた。

報告者(文献)	Oshima A. et al	Fukao A. et al	阿部陽介, ほか	坪野吉孝, ほか
報告年	1986年	1995年	1995年	1999年
研究地域	大阪府	宮城県	千葉県	宮城県
症例:対照(男性)	54:156	126:364	527:1,552	男女合計で27:270
(女性)	37:105	72:213	293:861	(コホート内症例対照研究)
(総数)	101:261	198:577	820:2,413	
胃癌死亡に対する過去に一度でも受診歴ありのオッズ比(95%信頼区間)	男性:0.595 (0.338-1.045)* 女性:0.382 (0.185-0.785)*	男性:0.32 (0.19-0.53) 女性:0.63 (0.34-1.16) 総数:0.41 (0.28-0.61)	男性:0.371 (0.242-0.568)** 女性:0.458 (0.263-0.797)**	男女合計において粗オッズ比*** 0.21 (0.05-0.94) 補正オッズ比*** 0.20 (0.04-0.96)

\*:90%信頼区間, \*\*:99%信頼区間, \*\*\*:胃がん死亡に対する1年以内に一度でも受診歴ありのオッズ比補正オッズ比は、胃十二指腸潰瘍既往歴、胃癌家族歴、喫煙、緑色野菜・黄色野菜・漬物の摂取頻度を補正

#### 4. 内視鏡検診

内視鏡検査はこれまで精密検査の手段であったが、人間ドックや個別検診を中心に1次スクリーニングとして実施される機会が増えており、希望する受診者も増えている。

平成12年度における日本消化器集団検診学会による内視鏡による胃集検の全国集計<sup>1)</sup>では実施57,909名中、123名の胃がんが発見され(発見率0.21%)、うち早期がんは81.3%であった。同年度の間接 X 線による胃がん検診での胃がん発見率0.103%、早期がん割合67.6%と比べて高率である。

内視鏡検査は消化器臨床の現場ではすでに中心的手法になっているが、胃癌検診の中心的手法になるためには、精度管理や安全性、マンパワー不足など、クリアしなくてはならない問題は多い。

#### 5. 胃がん検診の有効性の評価

臨床現場や検診実施団体からの報告は検診によるがんの発見数や発見率といったものがほとんどあるが、これらの数字はがん検診の有効性の評価の対象とはならない。がん検診の有効性はがんの発見率ではなく、検診実施による死亡率減少効果をもって評価される。

胃がん検診の評価は症例対照研究の手法によって評価されたものが中心である。この手法は、症例群(胃がん死亡者)と対照群(胃がん死亡者と同一地域の同性で年齢がほぼ同一の生存者)の過去の胃がん検診受診歴を調査し、症例群が対照群よりも胃がん検診をあまり受診していなければ、胃がん検診受診しなかったために胃がんで死亡していた可能性が推定される、という考え方である。

これまでにわが国では、間接 X 線法による胃がん検診を評価したものが、表5<sup>3)</sup>に示すように4つ報告されており、いずれの研究においても、オッズ比は1より小さいという死亡率減少効果が観察されたが、健康に関心が高く、健康度も高い人が、がん検診を受けやすいということによって起こるセルフセレクションバイアスがいずれの研究でも抑制されておらず、効果が幾分過大評価されている可能性は否定できない。

厚生労働省老人保健事業推進費等補助金による「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評価」(久道班)は、わが国で公的施策として行われ普及しているがん検診と、新たな手法を用いたがん検診について、死亡率減少効果を中心とする有効性、統一的方法と基準によって評価することを目的に、文献調査をもとに評価を行っている。

表6 がん検診の「評価判定」のまとめ

I 群

- I-a 検診による死亡率減少効果があるとする、十分な根拠がある。  
 擦過細胞診による子宮頸がん検診  
 視触診とマンモグラフィの併用による乳がん検診(50歳以上)  
 便潜血検査による大腸がん検診
- I-b 検診による死亡率減少効果があるとする、相応の根拠がある。  
 胃 X 線検査による胃がん検診  
 視触診とマンモグラフィの併用による乳がん検診(40歳代)  
 胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診の併用による肺がん検診(日本)  
 肝炎ウイルスキャリア検査による肝がん検診(罹患率減少効果)
- I-c 検診による死亡率減少効果がないとする、相応の根拠がある。  
 ヘリコバクターピロリ抗体測定による胃がん検診  
 胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診の併用による肺がん検診(欧米)  
 直腸診による前立腺がん検診  
 視触診単独による乳がん検診
- I-d 検診による死亡率減少効果がないとする、十分な根拠がある。  
 なし

II 群

検診による死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる研究や報告が、現時点でみられないもの。また、この中には、検査精度や生存率などを指標とする予備的な研究で効果の可能性が示され、死亡率減少効果に関する研究が計画または進められているものを含む。

- 血清ペプシノゲン検査による胃がん検診
- ヒトパピローマウイルス感染検査による子宮頸がん検診・細胞診による子宮体がん検診
- 超音波断層法(経膈法)による子宮体がん検診
- 超音波断層法単独による卵巣がん検診
- 超音波断層法と腫瘍マーカーの併用による卵巣がん検診
- 視触診と超音波検査による乳がん検診
- らせん CT と高危険群に対する喀痰細胞診の併用による肺がん検診
- 超音波検査による肝がん検診
- 前立腺特異抗原(PSA)測定による前立腺がん検診

胃がん検診に関する「結論」

1. 胃 X 線検査

逐年の胃 X 線検査を用いた胃がん検診の胃がん死亡率減少効果を示す相応の証拠がある。したがって、現在行われている逐年の胃 X 線検査を用いた胃がん検診を今後とも継続することを勧奨する。今後の課題として、胃 X 線検査を用いた胃がん検診の胃がん死亡率減少効果に対して種々のバイアスをできる限り制御した観察的研究をさらに行うべきである。

2. ペプシノゲン法

ペプシノゲン法については、胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていない。したがって、ペプシノゲン法については、評価を保留する。今後の課題として、いまだなされていない胃がん死亡率減少効果に関する研究を行う必要がある。加えて、過去の胃がん検診受診歴を調整したうえで、ペプシノゲン法と胃 X 線検査を用いた胃がん検診の精度を比較する研究が必要である。

3. ヘリコバクターピロリ菌抗体測定

ヘリコバクターピロリ菌に対する血清 Ig-G 抗体測定については、胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていない。しかし、胃がんスクリーニングとしての精度が劣ることや陽性率が高い点から推奨できない。今後の課題として、ペプシノゲン法と併せて、胃がん高危険群設定の観点からの研究が必要である。

同報告書において推奨される胃がん検診の手法は、逐年の間接胃 X 線検査法だけである。

ペプシノゲン法に関しては「胃がん死亡率減少効果が行われておらず、評価を保留する」とされ

ている(表6)。 *H.pylori* に対する血清 Ig-G 抗体測定による胃がん検診は「胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていない。しかし、胃がんスクリーニングとしての精度が劣ることや陽性率が高

表7 免疫法 FOBT による大腸がん検診の有効性(症例対照研究)

報告者	FOBT 法*	症例	対照	対象年齢	死亡率減少の割合
1. Hiwatashi	化学法+免疫法	28	84	40歳以上	76%
2. Saito	免疫法	193	577	40歳以上	60%
3. 1+2				40~49歳	28%
				50~59歳	68%
				60~69歳	72%
4. Zappa	化学法+免疫法	206	1,030	40~70歳	56%
5. Saito	化学法+免疫法	51	152	40歳以上	80%
6. Nakajima	免疫法	357	1,065	40歳以上	46%**

\* : 免疫法は1のみ2回法, 他は1回法.

\*\* : 進行がんのリスク低下.

い点から推奨できない。今後の課題として、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」と結論づけられた<sup>3)</sup>。

## II. 大腸がん検診

大腸がん検診は、胃がん検診と異なり「便潜血検査による1次スクリーニングと陽性者に対する画像診断(注腸検査や内視鏡検査)による2次精検」という手法が定着している。本項では便潜血検査による大腸がん検診とその有効性についてまず解説し、各種画像診断による2次精検、およびそのメリット、デメリットについて述べる。

### 1. 便潜血検査法(FOBT : fecal occult blood test)による大腸がん検診とその有効性

便潜血検査は侵襲のない簡単な検査であり、多くの検診現場で大腸がん検診としての実施が一般化している。

免疫便潜血検査2日法による実施がわが国では一般的で、年間550万人あまりの受診者から9,000例以上の大腸がんが発見されている。陽性率は約7%で、陽性反応適中率(陽性者からがんが発見される率)は2~3%であるが、精検受診率が60%以下と他のがん検診にくらべて低いので、過小評価されている。精検受診者におけるがん発見率は3~5%である。

便潜血検査法による大腸がん検診の有効性は症例対象研究の手法で証明されており(表7)、大腸

がん死亡のリスクを60%以上低下させることが証明されている<sup>12)</sup>。

前述の「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評価」の報告書においても、検診による死亡率減少効果があるとす、十分な根拠のある検診とされている(表6)<sup>3)</sup>。

問題点はスクリーニングの受診率が17%と低く、精検受診率も低いこと、現場担当医の知識不足から陽性者に対し精検ではなく便潜血検査の再検査が繰り返され、見落としの原因になること、がんそのものの検診ではなく、ハイリスク検診であるため、要精検率が高いことがあげられる<sup>12)</sup>。

### 2. 全大腸内視鏡検査(TCF : total colonoscopy)

大腸がん検診における内視鏡検診は、便潜血陽性者に対する精密検査として位置づけられている。一部の人間ドックでは一次スクリーニングとしてTCFが行われているが、上部内視鏡検査と比べて前処置や検査の負担が大きく、消化管穿孔や出血のリスクが高い、一人当たりの検査時間が長く多くの受診者を処理できない、施行医やスタッフにも熟練が必要である<sup>13)</sup>といった理由から、胃がん検診における内視鏡検査のような形での普及は難しい。

### 3. 注腸X線検査

注腸X線検査は内視鏡検査に比べ、技術的に容易なため内視鏡専門医のいない施設でも実施で

き、安全性も高く、複数の医師で読影することが可能であるというメリットがあるが、TCFによる進行がんの見落としが0.3%であるのに対し、注腸X線検査では12%という報告もある<sup>14)</sup>。他施設の共同研究に結果から内視鏡検査に比べ明らかに感度が低いことが指摘されており<sup>15)</sup>、積極的なTCSへの移行が勧告されている<sup>3)</sup>。

#### 4. Sigmoidscopy

大腸がんの好発部位は直腸、S状結腸であることから、Sigmoidscopyによる2次精検も有用である。TCFよりも患者負担が少なく、安全性も高く、技術的にも容易である。注腸X線検査に加えてSigmoidscopyを実施した場合、進行がんの見落としは3%程度となる<sup>13)</sup>。

海外ではSigmoidscopy単独での有効性を示唆する報告もなされており<sup>16)</sup>、TCFの実施できない施設でも積極的に取り入れるべきである<sup>13)</sup>。

#### 文 献

- 1) 平成12年度消化器集団検診全国集計. 日消集検会誌 41:36-55, 2003.
- 2) 厚生省大臣官房統計情報部: 昭和58年~平成10年度老人保健事業報告, 平成11年度地域保険・老人保健事業報告. 1984-2000, 2001.
- 3) がん検診の適正化に関する調査研究事業による研究班(主任研究者: 久道茂): 新たな癌検診手法の有効性の評価(実施状況に関する調査)報告書. 財団法人日本公衆衛生協会, 2001.
- 4) 今村清子, 馬場保昌, 細井薫三, ほか: 新・胃X線撮影法(間接・直接)の基準日消集検会誌 40:437-447, 2002.
- 5) がんの統計' 03 財団法人 がん研究振興財団.
- 6) Miki K, et al: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. Gastroenterol Jpn 22: 133, 1987.
- 7) Samloff IM, et al: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. Gastroenterology 83: 204, 1982.
- 8) Correa P: The gastric precancerous process. Cancer Surv 2: 483, 1983.
- 9) 三木一正: カットオフ値(基準値)とその採用根拠. ペプシノゲン法(三木一正編), pp28-29, 医学書院, 東京, 1998.
- 10) 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), pp39-41, 1999.
- 11) 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.
- 12) 斉藤 博: 大腸がん検診 便潜血検査法「がん検診計画ハンドブック(三木一正, 渡辺能行編)」, pp92-94, 東京, 2004.
- 13) 多田正大: 大腸がん検診 内視鏡検査による1次スクリーニングと2次精検「がん検診計画ハンドブック(三木一正, 渡辺能行編)」, pp95-98, 東京, 2004.
- 14) 澤田俊夫, 藤好建史, 村上良介; 大腸ポリープ, p110, 日本医事新報社, 東京, 1996.
- 15) 松田一夫, 斉藤 博, 樋渡信夫, ほか: 大腸がん検診における各種精検方法の感度の比較—多施設共同研究—. 厚生省がん助成金による大腸がん集団検診の合理的な精検方法に関する臨床疫学的研究, 平成10-11年度研究報告; pp99-103, 2000. \*
- 16) Newcomb PA, Norfleet RG, Stoner BE, et al: Screening colonoscopy and colorectal cancer mortality. J. Natl Cancer Inst 84: 1572-1575, 1992.

## 血清ペプシノゲン

三木一正\*

キーワード◎ 胃癌 胃癌検診 ペプシノゲン法 萎縮性胃炎

### はじめに

血清ペプシノゲン(pepsinogen; 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。しかし、萎縮性胃炎が胃癌の前癌病変であることから、PG法陽性者を胃癌ハイリスク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。

わが国において、間接X線による胃癌検診は40年の歴史をもち、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値による胃癌検診、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。

### I. 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であるPGは、99%が胃内腔に放出される。しかし、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

関し、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。PG I、IIとも日内変動や季節変動はなく、食事による影響も受けず、個人において安定した値を示す。しかし、プロトンポンプ阻害薬やH<sub>2</sub>受容体拮抗薬投与の影響を受けるので、測定時には投薬歴の確認が必要である。

### II. 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検査によって診断した胃粘膜萎縮の進展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)<sup>1)</sup>。

また近年、慢性萎縮性胃炎は分化型胃癌や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<sup>2,3)</sup>。慢性萎縮性胃炎と胃癌との関連、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ハイリスク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 PG 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



\*みき・かずまさ：東邦大学医学部教授(消化器内科)、同附属大森病院消化器センター長。昭和43年東京大学医学部卒業。平成10年東邦大学医学部第1内科教授。平成15年同附属大森病院消化器センター長兼任。主研究領域/消化器内科学、消化器内視鏡学、癌検(健)診。

基準値に採用している<sup>6)</sup>。

1998 (平成 10) 年, 厚生省 (当時, 現厚生労働省) 三木班では, 11,707 人のボランティアに対して, 内視鏡検査とこの基準値による PG 法を同時施行した。内視鏡検査をゴールドスタンダード (至適基準) 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% (陰性胃癌 13 例), 陽性反応的中度 1.5% であった (表 1)<sup>6)</sup>。

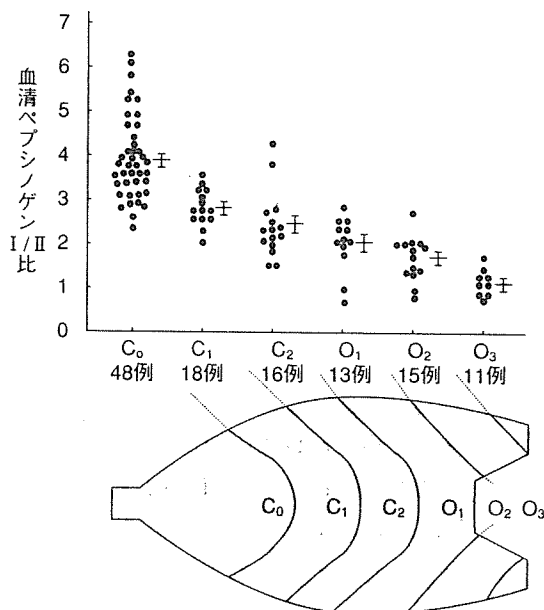


図 1 血清ペプシノゲン I/II 比と内視鏡的コンゴレッド法による腺境界分類 (Miki K, et al : Gastroenterol Jpn 1987 ; 22 : 133-141 より引用)

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 人の胃切除者を除いた従業員 5,567 人 (男性 3,791 人, 女性 1,776 人, 男女ともに平均年齢 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), 胃癌 10 例 (早期胃癌 9 例, 進行胃癌 1 例) を発見した。X 線法と PG 法の要精検率はそれぞれ 12% と 24%, 精検受診率は 55% と 52%, 胃癌発見率は 0.05% と 0.18%, 陽性反応的中度は 0.8% と 1.4% であった<sup>6)</sup>。

三木班協力施設における 605 例の胃癌症例の術前 PG 値を検討したところ, PG 法陽性率は 65% であった。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<sup>7)</sup>。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。陰性胃癌を落とさないために, 厚生労働省三木班では, 図 2<sup>6)</sup> に示すように, PG 法と X 線検査を組み合わせて実施することを提唱している。

### III. 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づけ

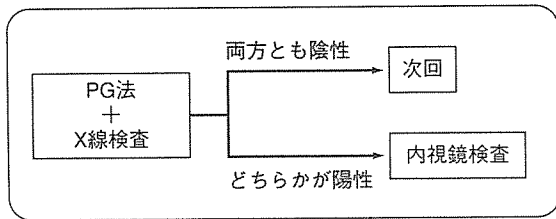
人間ドックの胃癌検診は, 内視鏡検査が一般的になってきている。住民検診や職域検診でも,

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

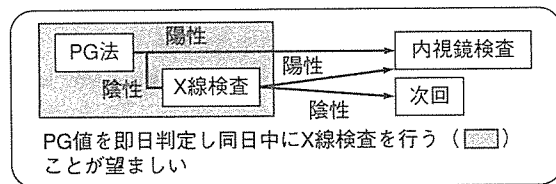
報告者 (年)	人数	発見数	発見率	感度	特異度	陽性反応的中度
北原 (1995 ~ 96)	5,113	11	0.22%	85%	74%	0.9%
小松 (1996 ~ 97)	1,000	5	0.50%	83%	77%	1.7%
井上 (1995 ~ 96)	2,870	12	0.42%	86%	72%	1.5%
西沢 (1995 ~ 97)	2,724	23	0.84%	74%	71%	2.1%
合計	11,707	51	0.44%	80%	70%	1.5%

[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]

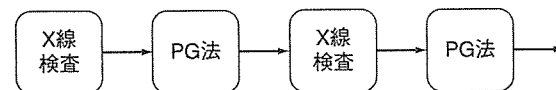
1. 同時併用法  は同一年度であることを示す



2. 二段階法



3. 異時併用法



交互でなくとも、XXPXXPXXPやXXXXPXXXXPなどの組み合わせも可能である。X：X線検査、P：PG法

4. 単独法

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)

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や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われている内視鏡検査は、かなりの件数に上るとされる。そこで、PG法を用いて胃癌ハイリスク群を集約し、リスクに応じた内視鏡検査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年間にわたり追跡を行ったところ、全対象者におけるPG陽性者(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%信頼区間(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

表2 検診受診翌年度以降(1～5年)発見された胃癌の頻度

		血清 Hp 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年度研究報告書より引用)

の相対危険度は8.34(95%CI 2.18～31.87)であった<sup>9)</sup>。

#### IV. ヘリコバクター検査との併用による胃癌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った人間ドック受診者の検診実施翌年以降の胃癌発見頻度を比較したところ、PG法陽性者からの胃癌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癌発見がなく、胃癌ローリスク群といえることが分かった(表2)<sup>10)</sup>。

血清PG値と血清Hp抗体価の組み合わせによって胃癌のハイリスク群を集約し、またロー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。

#### V. 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癌検診の有効性に関する評価報告書<sup>11)</sup>において、PG法は胃癌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法の胃癌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標準化死亡比 (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。自己選択バイアス (self-selection bias) の影響は否定できないが、PG 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>12)</sup>。

しかしながら、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。

## おわりに

萎縮性胃炎のマーカーである血清 PG は、胃癌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 X 線検診を補う方法として実施する施設が増えてきている。

陰性胃癌の問題や、要精検率が高すぎるなど、単独の胃癌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。しかしながら、間接 X 線検査だけでなく、Hp 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群の絞り込みなど、他の検査との併用を工夫していくことで、胃癌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。

## 文 献

- 1) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, *et al* : Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22 : 133—141.
- 2) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, *et al* : Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83 : 204—209.
- 3) Correa P : The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 1983; 2 : 437—450.
- 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, 東京, 1998; 28—29.
- 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), 1999; 39—41.
- 6) Miki K, Morita M, Sasajima M, *et al* : Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 : 735—739.
- 7) 三木一正, 笹島雅彦, 清水靖仁他 : ペプシノゲン法陽性及び陰性胃癌の臨床病理学的検討. 日消集検誌 2000; 38 : 292—304.
- 8) 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.
- 9) 濱島ちさと : 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.
- 10) 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.
- 11) 渡邊能行, 深尾 彰 : 胃がん検診. 久道 茂編. 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, 東京, 2001; 81—120.
- 12) 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 2003; 11 : 64.



## 尿素呼気試験の偽陽性化における口腔内細菌の影響

瓜田純久\* 日毛和男\* 鳥居尚隆\* 菊池由宣\*  
倉形秀則\* 神田映子\* 笹島雅彦\* 三木一正\*

尿素呼気試験の最大の問題点は、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 以外の細菌のもつウレアーゼにより発生する $^{13}\text{CO}_2$ であるといえる。口腔は $^{13}\text{C}$ -尿素を飲用する経路であると同時に、呼気を採取する経路でもあり、口腔内細菌の影響を除外することが最も重要な対策となる。最大の影響は口腔内で発生した $^{13}\text{CO}_2$ ガスが呼気採取時に混入する場合であり、これを回避するには、 $^{13}\text{C}$ -尿素の投与方法、うがい、体位変換、試験食投与などを工夫するよりも、呼気採取経路を経鼻的に変更することが容易で確実な方法である。

### はじめに

生検を必要とせず、サンプリングエラーのない尿素呼気試験 (UBT) は、除菌判定には必須の検査とされている<sup>1-3)</sup>。UBTでは、飲用した $^{13}\text{C}$ -尿素が胃内に到達すると*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) のもつウレアーゼ活性により、アンモニアと $^{13}\text{CO}_2$ が生成される。この $^{13}\text{CO}_2$ が消化管から吸収されて肺へ到達し、呼気中に排出されることを利用して呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ を測定し、胃内腔でのウレアーゼ活性、すなわち*H. pylori*の存在を推定する方法であ

る。この検査の最大の問題点は、*H. pylori*以外の細菌のもつウレアーゼにより、 $^{13}\text{CO}_2$ が発生する場合があることである<sup>4)</sup>。口腔は $^{13}\text{C}$ -尿素を飲用する経路であると同時に、呼気を採取する経路でもある。また、口腔内細菌は飲用時に胃内へ流入する可能性があるため、*H. pylori*陰性例においても胃内腔で少量の $^{13}\text{CO}_2$ が発生する可能性がある。

### 1. 口腔内での $^{13}\text{CO}_2$ 発生

口腔内細菌はウレアーゼ活性をもつ場合が多い。われわれは口腔内で確かに $^{13}\text{CO}_2$ が発生していることを確かめるため、血清抗*H. pylori*抗体陰性の8例を対象に $^{13}\text{C}$ -尿素100mgを蒸留水30mlに溶解してうがいさせ、ただちに吐き出させた。そのまま開口状態で呼吸を停止し、口腔内にネラトンカテーテルを留置し、口腔内air 150ml

尿素呼気試験  
口腔内細菌  
経鼻的呼気採取

\*URITA Yoshihisa, HIKE Kazuo, TORII Naotaka, KIKUCHI Yoshinori, KURAKATA Hidenori, KANDA Eiko, SASAJIMA Masahiko, MIKI Kazumasa/東邦大学医学部消化器内科

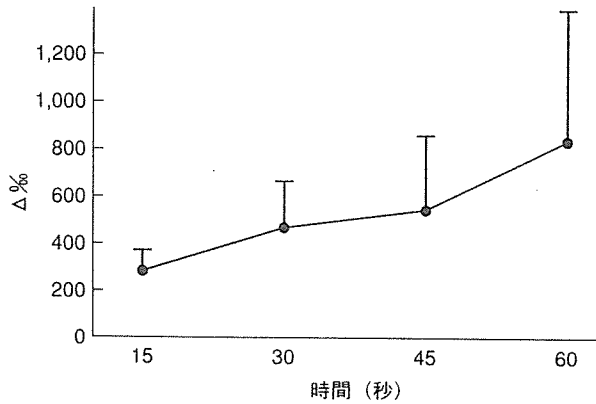


図1. <sup>13</sup>C-尿素100mg溶解液30ml であぐいした後の口腔内<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度 (筆者作成)

を4回採取し、air中の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度を質量分析法で計測した(図1)。15秒後には口腔内には200%以上の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>が存在し、時間とともに増加して、60秒後には平均800%を超えた。

さらに、発生した<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>が口腔粘膜から吸収され、血液循環を介して肺へ到達するかを検討した。血清抗*H. pylori*抗体陰性の8例を対象に<sup>13</sup>C-尿素100mgを蒸留水30mlに溶解してうがいさせ、ただちに吐き出させた。その後、経口的な呼吸を禁止し、すべて経鼻的呼吸とし、1, 3, 5, 10, 15, 20分後に経鼻的および経口的に呼気を採取した(図2)。経鼻的呼吸では経鼻的に採取した呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度はほとんど上昇せず、口腔粘膜から<sup>13</sup>C-尿素はほとんど吸収されないと考えられた。

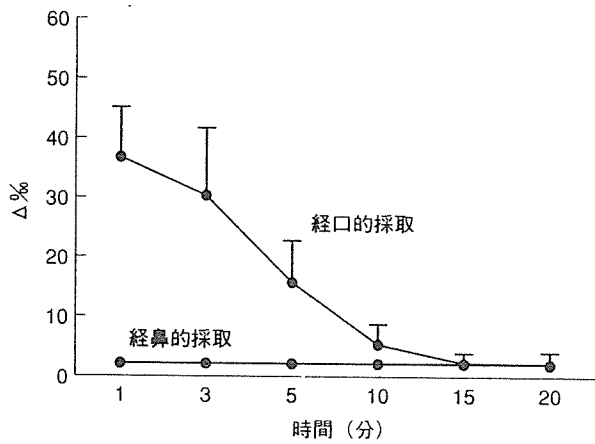


図2. <sup>13</sup>C-尿素100mg溶解液30ml であぐいした後、経鼻的に呼吸をおこなった場合の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度 (筆者作成)

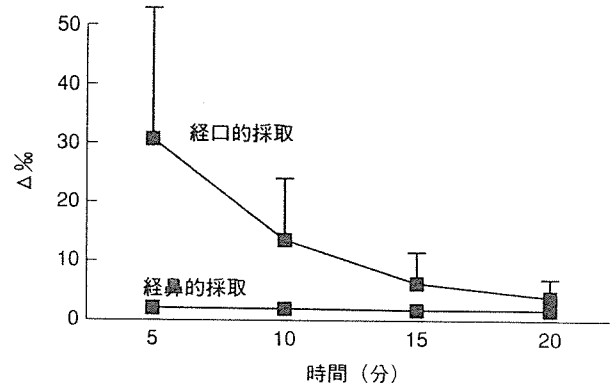


図3. <sup>13</sup>C-尿素100mg溶解液30ml であぐいした後、通常の経口的呼吸をおこなった場合の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度 (筆者作成)

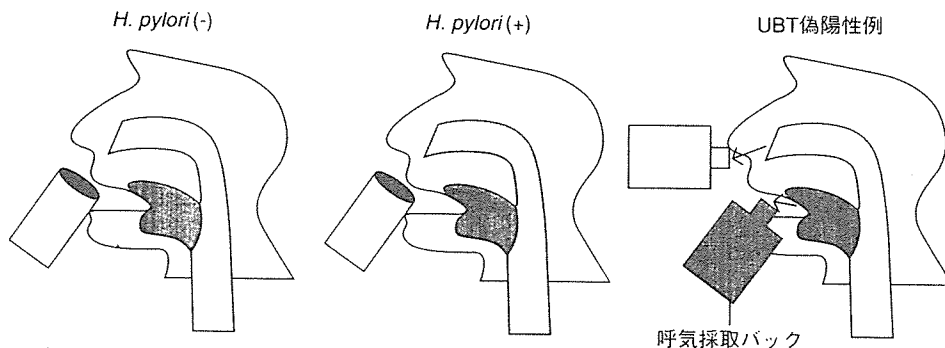


図4. 経鼻的呼吸採取により、偽陽性例が減少する機序

□: *H. pylori* が産生した<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ■: 口腔内で発生した<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>  
(筆者作成)

つぎに、口腔内で発生した $^{13}\text{CO}_2$ が肺に吸引されて、再度呼気中へ排出されるかを検討した。血清抗*H. pylori*抗体陰性の8例を対象に、 $^{13}\text{C}$ -尿素100mgを蒸留水30mlに溶解してうがいさせ、ただちに吐き出させ、今度は通常の呼吸とした。ただちに、5、10、15、20分後に、経鼻的および経口的に呼気を採取した(図3)。通常の呼吸でも経鼻的に採取した呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度はほとんど上昇しなかった。すなわち、口腔内で発生した $^{13}\text{CO}_2$ ガスが肺へ吸引され、再度呼気中へ排出されることはほとんどないことが明らかとなった。

以上の検討から、口腔内ウレアーゼによる呼気試験への影響は、口腔内で発生した $^{13}\text{CO}_2$ ガスが呼気とともに排出されるためと考えられた。尿素有の投与経路あるいは呼気の採取経路を変更した場合、口腔内細菌の影響を軽減できることが示唆された。

## 2. 尿素有の投与経路の変更

経鼻的に食道内へチューブを挿入した場合、早期の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 上昇がみられないことは、1992年にすでに報告されている<sup>4)</sup>。Sutoら<sup>5)</sup>、およびIsomotoら<sup>6)</sup>は内視鏡下に尿素有を撒布し、呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ を測定する内視鏡的呼気試験をおこない、口腔内細菌の影響を大幅に軽減できることを報告している。内視鏡的呼気試験では、尿素有の投与量を減らし、検査時間を短縮し、さらにカットオフ値を下げるができる。

われわれは、さらにわずかな $^{13}\text{CO}_2$ を検出するため、内視鏡下に尿素有散布後、胃内腔の $^{13}\text{CO}_2$ を直接測定する方法を開発した<sup>7)</sup>。この方法では、胃内腔で発生した $^{13}\text{CO}_2$ が消化管から吸収され、血液を介して肺へ到達し、呼気中に排出されるという通常のUBTが大きく影響を受ける $^{13}\text{CO}_2$ の吸収・

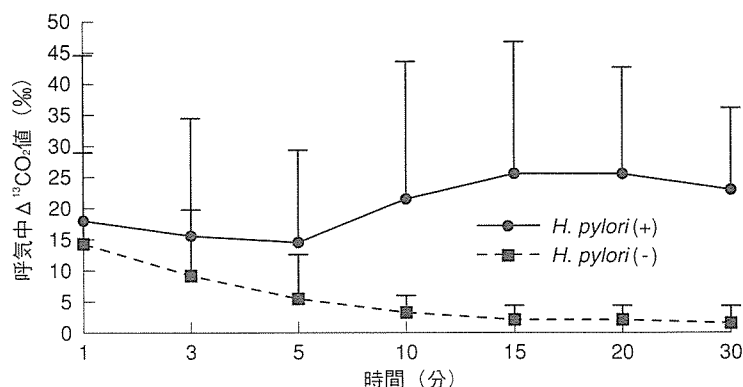


図5. 通常の経口的呼気採取による呼気試験での*H. pylori*感染の有無による呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度の変化

(筆者作成)

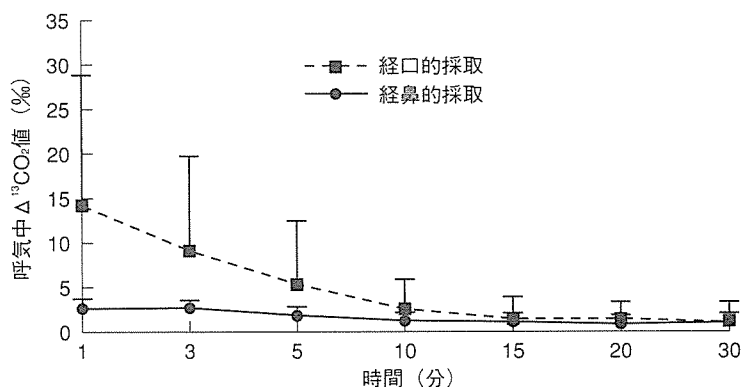


図6. *H. pylori*陰性例における経口的採取と経鼻的採取による呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度の違い

(筆者作成)

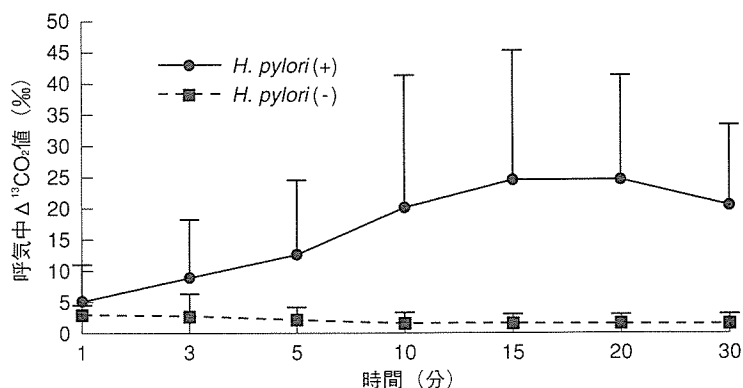


図7. 経鼻的呼気採取による呼気試験での*H. pylori*感染の有無による呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度の変化

(筆者作成)