

Fig. 3. Case 1: 18-year-old man. (a) Endoscopic examination showed a 3.5 × 3.0 cm elevated lesion with a central ulceration located in the greater curvature of the middle gastric body. (b) Endoscopic examination showed nodularity in the anterior wall of the antrum.

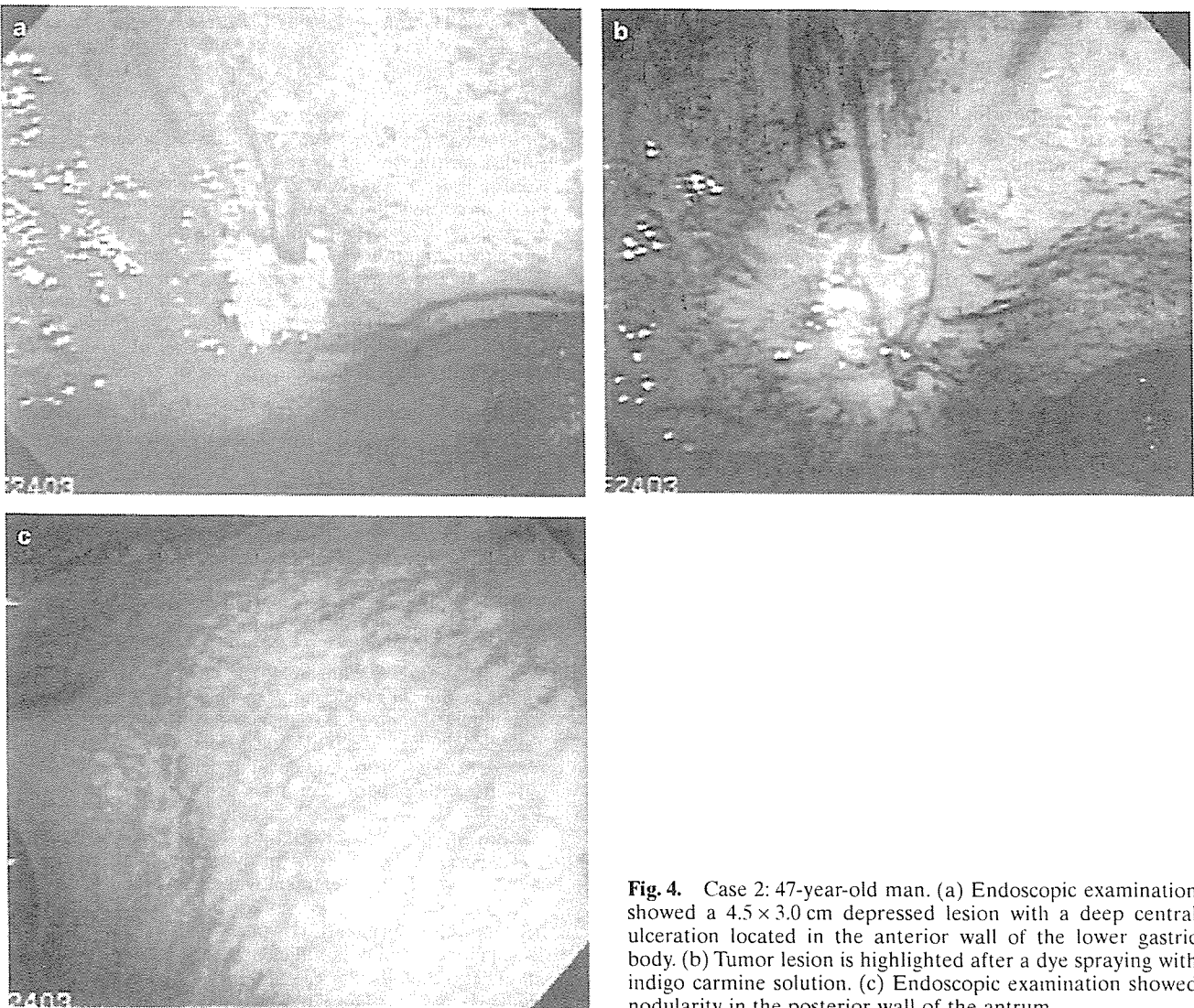


Fig. 4. Case 2: 47-year-old man. (a) Endoscopic examination showed a 4.5 × 3.0 cm depressed lesion with a deep central ulceration located in the anterior wall of the lower gastric body. (b) Tumor lesion is highlighted after a dye spraying with indigo carmine solution. (c) Endoscopic examination showed nodularity in the posterior wall of the antrum.

significantly decreased the development of gastric carcinoma in *H. pylori* carriers without precancerous lesions. In addition, Take *et al.*²⁸ reported that *H. pylori* eradication might reduce the risk of gastric cancer developing in patients with gastric ulcer. In several studies of nodular gastritis, endoscopic and histological regression in patients with nodular gastritis has been observed after eradication of *H. pylori*.^{11,12,29,30} Shimatani *et al.* showed that the 24-hour pH > 3 holding time, serum pepsinogen I and II concentrations, and serum gastrin concentration significantly decreased, whereas the pepsinogen I/II ratio significantly increased, after 6 months of eradication therapy in patients with nodular gastritis. Because endoscopic and histological findings are improved and gastric acidity can be normalized by eradication of *H. pylori*, *H. pylori* should be eradicated to prevent gastric cancer in patients with nodular gastritis.

CONCLUSIONS

Nodular gastritis is frequently observed in young women with *H. pylori* infection, and it may be a risk factor for diffuse-type gastric cancer. Careful endoscopic examination may be required, and *H. pylori* may need to be eradicated to prevent gastric cancer in patients with nodular gastritis.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported by a grant from the Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy, Chugoku branch. The authors are grateful for this assistance.

REFERENCES

1. Takemoto M, Mizuno Y. Endoscopic diagnosis and gastric biopsy in chronic gastritis. *Gastroenterol. Endosc.* 1962; **4**: 310–19 (in Japanese).
2. Czinn SJ, Dahms BB, Jacobs GH, Kaplan B, Rothstein FC. Campylobacter-like organisms in association with symptomatic gastritis in children. *J. Pediatr.* 1986; **109**: 80–3.
3. Eastham EJ, Elliott TS, Berkeley D, Jones DM. *Campylobacter pylori* infection in children. *J. Infect.* 1988; **16**: 77–9.
4. Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM. Management and response to treatment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Arch. Dis. Child* 1992; **67**: 940–3.
5. De Giacomo C, Fiocca R, Villani L *et al.* *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis: clinical, serological, and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990; **11**: 310–16.
6. Bujanover Y, Konikoff F, Baratz M. Nodular gastritis and *Helicobacter pylori*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990; **11**: 41–4.
7. Hassall E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig. Dis. Sci.* 1991; **36**: 417–23.
8. Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; **31**: 52–6.
9. Mitchell HM, Bohane TD, Tobias V *et al.* *Helicobacter pylori* infection in children: potential clues to pathogenesis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; **16**: 120–5.
10. Conti-Nibaldi S, Sferlazzas C, Fera MT, Saitta G, Tedeschi A, Magazzu G. *Helicobacter pylori* infection: a simplified diagnostic approach. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; **85**: 1573–5.
11. Sheih F, Abdullah A, Sullivan S, Merenkov Z. Antral nodularity, gastric lymphoid hyperplasia, and *Helicobacter pylori* in adults. *J. Clin. Gastroenterol.* 1996; **22**: 227–30.

12. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M *et al.* Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Dis. Sci.* 2003; **48**: 968–75.
13. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M *et al.* Five cases of nodular gastritis and gastric cancer: a possible association between nodular gastritis and gastric cancer. *Dig. Liver Dis.* 2002; **34**: 819–20.
14. Kamada T, Haruma K, Sugiu K *et al.* Case of early gastric cancer with nodular gastritis. *Dig. Endosc.* 2004; **16**: 39–43.
15. Shimatani T, Inoue M, Iwamoto K *et al.* Gastric acidity in patients with follicular gastritis is significantly reduced, but can be normalized after eradication for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2005; **10**: 256–65.
16. Haruma K, Okamoto S, Sumii K *et al.* *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal disease: a comparison of endoscopic findings, histology, and urease test data. *Hiroshima J. Med. Sci.* 1992; **41**: 65–70.
17. Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; **91**: 959–62.
18. Mihara M, Haruma K, Kamada T *et al.* The role of endoscopic findings for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: evaluation in a country with high prevalence of atrophic gastritis. *Helicobacter* 1999; **4**: 40–8.
19. Komoto K, Haruma K, Kamada T *et al.* *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; **93**: 1271–6.
20. Miyagawa H, Takechi K, Kato S *et al.* Clinical and immunohistological study on gooseflesh-like mucosa of the stomach. *Gastroenterol. Endosc.* 1985; **27**: 1275–9 (in Japanese with English abstract).
21. Konishi F, Ito F, Takeuchi T. Early stage of intestinal metaplasia on gooseflesh-like gastritis in a teenager. *Gastroenterol. Endosc.* 1987; **29**: 1702–7 (in Japanese with English abstract).
22. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; **20**: 1161–81.
23. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; **345**: 784–9.
24. Haruma K, Komoto K, Kamada T *et al.* *Helicobacter pylori* infection is a major risk factor for gastric carcinoma in young patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; **35**: 255–9.
25. Uemura N, Mukai T, Okamoto S *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1997; **6**: 639–42.
26. Correa P, Fontham ET, Bravo JC *et al.* Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy. *J. Natl Cancer Inst.* 2000; **92**: 1881–8.
27. Wong BC, Lam SK, Wong WM *et al.* *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **291**: 187–94.
28. Take S, Mizuno M, Ishiki K *et al.* The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; **100**: 1037–42.
29. Ashorn M, Ruuska T, Karikoski R, Miettinen A, Maki M. *Helicobacter pylori* gastritis in dyspeptic children. A long-term follow-up after treatment with colloidal bismuth subcitrate and tinidazole. *Scand. J. Gastroenterol.* 1994; **29**: 203–8.
30. Miyamoto M, Haruma K, Hiyama T *et al.* High incidence of B-cell monoclonality in follicular gastritis: a possible association between follicular gastritis and MALT lymphoma. *Virchows Arch.* 2002; **440**: 376–80.

特集I 胃癌高危険群に対する効果的な検診法

背景胃粘膜からみた胃がん 高危険群と低危険群の設定と 効果的な胃がん検診*

井上和彦**

Key Words : gastric cancer, pepsinogen, *Helicobacter pylori*

はじめに

間接 X 線検査による胃集団検診は胃がん早期発見に役立ち、本邦における胃がん死亡率低下に寄与してきたことは誰もが認めるであろう。久道班のがん検診の有効性評価に関する報告¹⁾でも「逐年の胃 X 線検査を用いた胃がん検診の胃がん死亡減少効果を示す相応の証拠がある。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」と評価されている。しかし、受診者の固定化や検査精度について問題があることも事実であり、改善すべき点があることも指摘されている。

胃粘膜萎縮は胃がん、とくに分化型胃がんの発生母地であることは明らかにされている。また、1983年にWarrenとMarshall²⁾により発見された*Helicobacter pylori*(Hp)はその後の多数の研究により消化性潰瘍のみならず、胃粘膜萎縮の発生・進展、胃がん発生に強く関連していることが明らかにされてきている。胃がん発生機序を考慮して胃がん検診を行うことにより検診の効率を上げることができであろう。任意型検診である当院人間ドックでの上部消化管検査の主体は内視鏡検査であり、それに加え希望者に血

清Hp抗体とペプシノゲン(PG)法を導入し、その組み合わせにより胃の健康度評価を行っている。本稿では、内視鏡検査による胃がんスクリーニング成績を呈示する。そして、同日に行った内視鏡検査を基準とした検討から、血液検査分類による胃の健康度評価の妥当性を述べる。また、次年度以降に発見された胃がんも含めた検討からも胃の健康度評価が有用であることを示す。

人間ドック内視鏡検査による 胃がんスクリーニング成績

1. 対象と方法

1990年4月から2005年3月までの15年間に当院人間ドックを受けた65,311例のうち内視鏡検査を行った延べ56,595例(内視鏡受診率86.7%)を対象とした。年齢は22~89歳、平均51歳であった。男女比は約2:1であった。

内視鏡検査による胃がん発見率、内視鏡治療率の検討、および、発見胃がんの臨床病理学的検討を行った。また、前年度内視鏡写真の見直しを行い、見落とし病変についても検討した。

2. 成績

15年間の内視鏡一次スクリーニングで172症例177病変の胃がんを発見した。胃がん症例発見率は0.30%であった。

年次ごとの発見胃がん数とそのうち当院において内視鏡切除で治療できた症例数を図1に示

* Setting of high risk group and low risk group of gastric cancer using by serum pepsinogen method and *Helicobacter pylori* antibody value.

** Kazuhiko INOUE, M.D.: 松江赤十字病院消化器内科(〒690-8506 松江市母衣町200); Gastroenterology of Matsue Red Cross Hospital, Matsue 690-8506, JAPAN

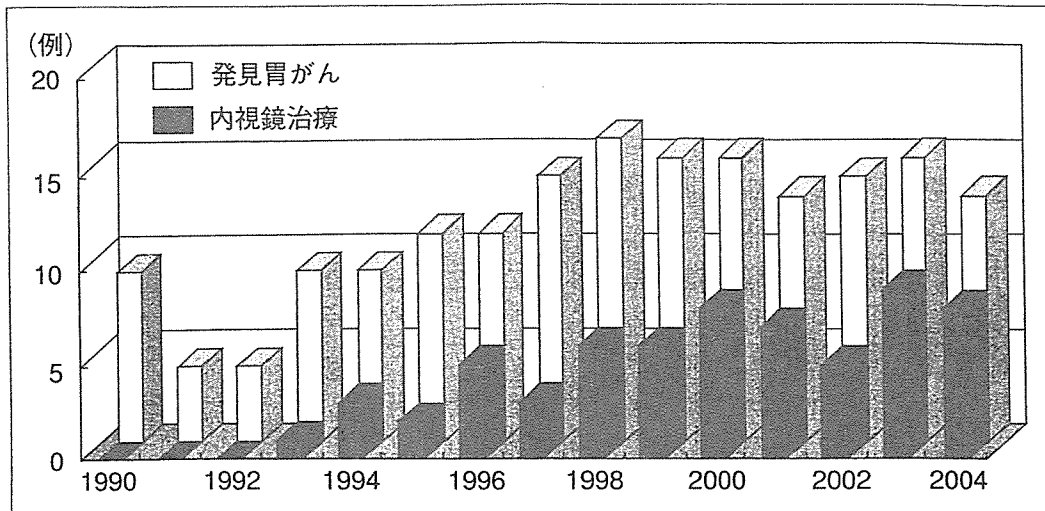


図1 内視鏡発見胃がんと内視鏡治療

表1 内視鏡発見胃がんの組織型と内視鏡的胃粘膜萎縮

	Closed type	Open type
分化型	4	110
未分化型	10	30

表2 血液検査によるグループ分類

	血清 <i>H. pylori</i> 抗体価	
	(-)	(+)
PG法	(-)	A群
	(+)	B群
		C群

す。内視鏡切除で治療できた症例は全体では172例中63例(36.6%)であり、2000年度以降5年間では70例中37例(52.9%)と高率であった。

当院で治療した154病変の検討では早期胃がんが138病変(89.6%)、粘膜内癌が100例(64.9%)を占めていた。肉眼型ではⅡcがもっとも多く98例(63.6%)であった。組織型の検討では分化型が114例(74.0%)、未分化型が40例(26.0%)であった。

組織型と内視鏡的胃粘膜萎縮との関連を表1に示す。分化型胃がんの大部分がopen typeの萎縮を呈していたのみならず、未分化型胃がんにおいても40例中30例(75.0%)がopen typeの萎縮を呈していた。

発見胃がんの内視鏡受診歴は、内視鏡検査受診なしが22例(12.8%)、1年前が71例(41.3%)、2年前が20例(11.6%)、3年以上前が44例(25.6%)、不明が15例(8.7%)であった。1年前に当院で内視鏡検査を行っていた57例59病変の内視鏡フィルムの再検討では、病変部位が撮影されていないものが10病変(16.9%)あった。また、病変存在部位が撮影されていた49病変の中で異常を指摘できないものは31病変(52.5%)、わずかな発赤などなんらかの異常を指摘できるものが18病

変(30.5%)あった。

同日に行った内視鏡検査を基準としたPG法、Hp抗体併用による胃の健康度評価の検討

1. 対象と方法

1995年4月から2005年3月までにHp抗体、PG法、内視鏡検査をすべて同じ日に行った人間ドック受診者5,760例(男性4,008例、女性1,752例、24-89歳、平均51.6歳)を対象とした。

PGはRIAあるいはEIAで測定し、判定には基準値(PG I ≤70ng/mlかつ I/II 比 ≤3.0)を用いた。また、Hp抗体測定はELISA(スマイテスト)で行い、50U/ml以上を陽性、30U/ml未満を陰性とした。そして、既報³⁾のごとく、Hp(-)PG(-)をA群、Hp(+)PG(-)をB群、PG(+)をC群と分類した(表2)。

2. 成績

各群別の人数はA群1,476例(25.6%)、B群2,504例(43.5%)、C群1,366例(23.7%)であった。なお、Hp判定保留が414例(7.2%)あった。

各群における消化性潰瘍(癒痕も含む)の頻度を図2に示す。B群でもっとも高率であり、と

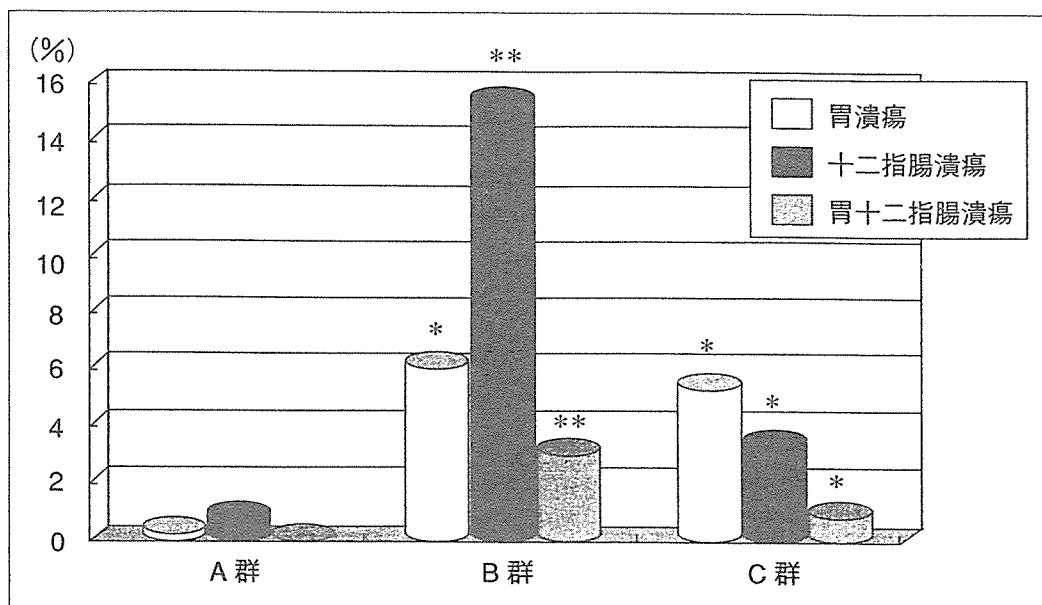


図2 各群における消化性潰瘍(癒痕を含む)の頻度
 * $p < 0.01$ (v.s. A群), ** $p < 0.01$ (v.s. A群, C群)

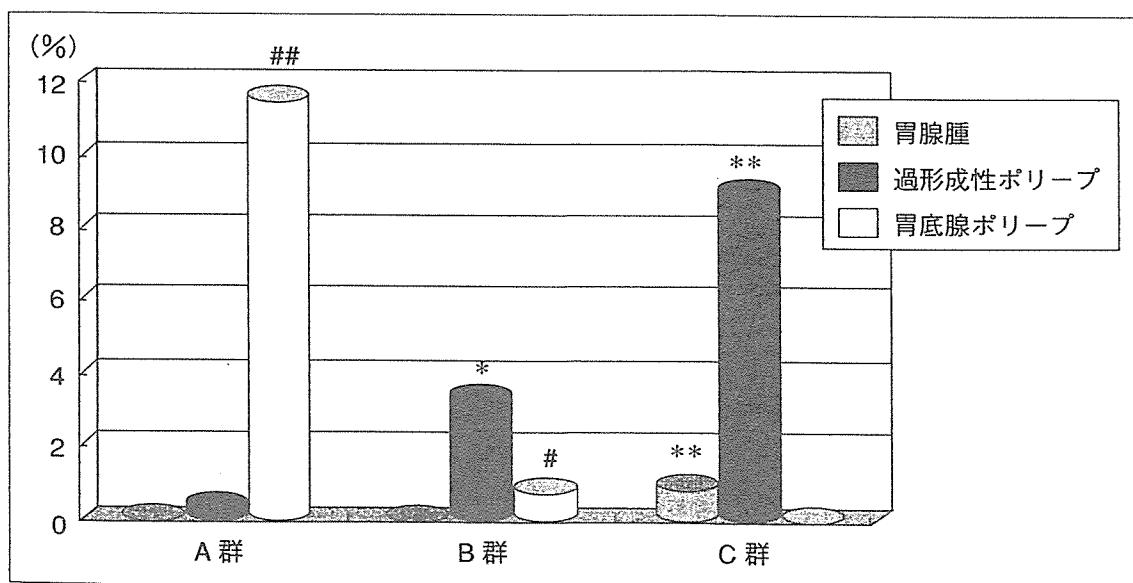


図3 各群における胃隆起性病変の頻度
 * $p < 0.01$ (v.s. A群), ** $p < 0.01$ (v.s. A群, C群), # $p < 0.01$ (v.s. C群), ## $p < 0.01$ (v.s. B群, C群)

くに、十二指腸潰瘍が多かった。次いでC群であり、A群においては消化性潰瘍の頻度はきわめて低い結果であった。

各群における隆起性病変の頻度を図3に示す。胃腺腫は12例すべてがC群であった。また、過形成性ポリープはC群でもっとも高率であり、次いでB群であった。一方、胃底腺ポリープはA群で特徴的であった。

同日の内視鏡検査で38例の胃がんを発見した。各群別にはC群が32例、B群が5例、Hp

判定保留が1例であった。なお、このHp判定保留の1例は後日行った鏡検法、迅速ウレアーゼテストでHp陽性であった。C群での胃がん発見率は2.34%であり、B群の0.20%、A群の0%に比べ有意に高い結果であった(表3)。性・年齢階層別に検討すると、男性においては40歳以上すべての年齢階層で、また、女性においては50歳代で、C群での胃がん発見率が有意に高い結果であった(表4)。

表3 同日の内視鏡検査で発見された胃がん

		血清 <i>H. pylori</i> 抗体価	
		(-)	(+)
PG法	(-)	0 % (0/1476)	0.20 % (5/2504)
	(+)	2.34 %** (32/1366)	

*H. pylori*抗体価(±): 0.24% (1/414)

** $p < 0.001$ (v.s. A群, B群)

同日および翌年度以降経過観察で 発見した胃がんの頻度の検討

1. 対象と方法

1996年度にHp抗体とPG法を受けた1,218例(男性808例, 女性410例, 30-89歳, 平均52.2歳)を対象とした。HpとPG法による分類は前述したようにHp(-)PG(-)をA群, Hp(+)PG(-)をB群, PG(+)をC群とした。同日の内視鏡検査と以後6年間に発見された胃がん⁴⁾の頻度を検討した。なお, 翌年度以降については当院における内視鏡受診状況および病理組織報告書との照合により検討した。

2. 成績

1996年度, 血液検査を受けた同日の内視鏡検査で5例の胃がんを発見し, 翌年度以降6年間に発見された胃がんは13例あった。発見胃がん総数18例のうち, 10例はC群, 7例はB群であり, A群では1例もなかった。なお, Hp判定保留が1例あった。C群での頻度は3.21%であり, B群の1.23%, A群の0%に比し, 有意に高い結果であった(表5)。なお, C群のB群に対するオッズ比は2.67(95%CI: 1.01-7.08)であった。

考 察

胃がんスクリーニング検査法のうち, X線検査, 内視鏡検査は直接胃がん診断を行う方法であり, 一方, PG法やHp検査は背景胃粘膜の状態を把握する方法である。したがって, X線検査とPG法を同一土俵で優劣を比較することはできないと思われる。そして, 厚生労働省研究班(三木班)報告書⁵⁾ではPG法とX線検査併用による胃がんスクリーニングが提唱されている。

ただし, X線検査, PG法どちらにおいても陽性者に行われる精密検査は内視鏡検査であり, 安全で苦痛なく, 対象すべてに対し内視鏡検査による一次スクリーニングができれば理想的とも思われる。当院人間ドックでは内視鏡検査を主体とした胃がんスクリーニングを行っているが, 胃がん症例発見率0.30%, 早期胃がん率89.6%, 粘膜内がん率64.9%と良好な成績であった。また, 全体では36.6%, 最近5年間では52.9%が内視鏡切除で治療できており, 内視鏡スクリーニングは胃がん早期発見早期治療には有用と考えられる。しかし, X線検査などの精密検査として行われる内視鏡検査での胃がん早期発見率が良好なのは当然とも言える。胃がん内視鏡スクリーニングの問題点としては見落とし病変の存在, 偶発症, 検査数の限界などがあげられる。発見胃がんの前年度内視鏡フィルムの再検討では病変存在部位が撮影されていないものと撮影されているが発赤などなんらかの異常を指摘できるものを合わせると半数近くを占めており, 大きな問題点と考えられた。また, 検診において偶発症はあってはならないことであり内視鏡検査による一次スクリーニングを広く実現するためには克服しなければならない。これらを解決するためには, 内視鏡診断・技術の向上, 内視鏡医の養成はもとより, 内視鏡スクリーニングの標準化も必須である。標準化については日本消化器がん検診学会で附置研究会として「内視鏡検診の標準化」が取り上げられ検討が始まっている。また, 主にマンパワーの問題により実施可能な検査数に限界があることに対しては対象の集約が重要と考えられる。すなわち, 胃がん高危険群に対しては精度の良い内視鏡検査を定期的に行い, 低危険群はその後の検診対象から除外するなど篩い分けも必要である。

Hp感染と胃がん発生の関連はまず疫学的検討⁶⁾⁻⁸⁾によって示され, IARCは「Hpは胃がんのdefinite carcinogen」とコメントした⁹⁾。その後, Uemuraらは病院受診者を対象として大規模前向き検討¹⁰⁾を行い, Hp感染は分化型および未分化型胃がんの発生に強く関連していること, Hp未感染者からの胃がん発生は認められなかったと報告した。また, Correaの仮説¹¹⁾にもあるように胃粘膜萎縮,

表4 同日の内視鏡検査で発見された胃がん(性・年齢別)

	男性			女性		
	A群	B群	C群	A群	B群	C群
~39	0/133	1/126 (0.8%)	0/26	0/67	0/56	0/17
40~49	0/353	0/546	2/174 (1.7%)##	0/183	0/209	0/86
50~59	0/346	1/726 (0.1%)	13/441 (3.0%)**	0/183	0/279	4/186 (2.2%)##
60~69	0/116	0/349	7/251 (2.8%)*	0/73	2/143 (1.4%)	1/116 (0.9%)
70~	0/12	0/61	4/57 (7.0%)#	0/10	1/9 (11.1%)	0/12
Total	0/960	2/1808 (0.1%)	27/949 (2.8%)	0/516	3/696 (0.4%)	5/417 (1.2%)

* $p < 0.01$ (vs B群), ** $p < 0.01$ (vs B群, vs A群), # $p < 0.05$ (vs B群), ## $p < 0.05$ (vs B群, vs A群)

腸上皮化生が胃がん、とくに、分化型胃がんの発生源地であることは周知の事実となってきた。実際、当院人間ドックにおける内視鏡による一次スクリーニングの検討でも、分化型胃がんの大部分においてその胃粘膜萎縮がopen typeを呈していたのみならず、未分化型胃がんにおいても75%の症例でopen typeであり、胃がんスクリーニングにおいて胃粘膜萎縮の把握は重要と考えられる。したがって、Hp感染の有無、および、胃粘膜萎縮の有無・程度を明らかにすることにより、胃がんの危険度を推測することが可能と思われる。

当院ではHp抗体、PG法併用の血液検査により胃の健康度評価を行っているが、その妥当性について同じ日に行った内視鏡検査を基準として検討した。その結果からC群は胃粘膜萎縮が進展した群であり、胃がんの高危険群と考えられる。一方、A群はHp未感染者と推測され、胃疾患の低危険群と判断できる。B群についてはHp感染に伴う炎症はあるが萎縮の進展は軽度であると推測される。消化性潰瘍などに留意する必要がある。また、胃がん発生を認めることも認識しておく必要がある。1996年度にHp抗体、PG法を行った受診者について、その年度およびその後6年間に発見された胃がんの頻度の検討を行ったが、C群はB群、A群に比べ有意に高い胃がん発見率であり、A群においては1例の胃がん発生も認めなかった。血液検査による胃の

表5 1996年度血液検査受診者における同日および翌年度以降6年間に発見された胃がん

	血清H. pylori 抗体価	
	(-)	(+)
PG法	(-)	0% (0/260)
	(+)	1.23% (7/571)
		3.21%* (10/312)

H. pylori 抗体価(±): 1.33% (1/75)

* $p < 0.01$ (v.s. A群), $p < 0.05$ (v.s. B群)

健康度評価はその時点のみならず、将来にわたっても評価できる有用な方法と考えられる。

すべての人に同じ確率で胃がんが発生するわけではなく、胃がん発生には高危険群、低危険群が存在する。すべての人に同じ間隔で同じ検査を行うことは効率が悪いことは明らかであり、今後は胃がん高危険群に対しては精度の良い画像診断(内視鏡検査)を定期的に行い、低危険群はその後の検診の対象から除外するなど、検診システムの変更が望まれる。

現在でもすでに若年層におけるHp感染率は低下しており、将来においては本邦全体でのHp感染率の低下、すなわちA群の占める割合の増加が予想される。したがって、将来においてはまずHp検査を施行し、陽性者に対して逐年内視鏡検査を行い、陰性者は検診対象から除外するシステムが成り立つかもしれない。さらに、胃が

ん発生予防を期待したHp除菌治療を含んだシステムの構築が可能になるかもしれない。

しかし、久道班のがん検診有効性評価¹⁾において、また、本年3月に公表された祖父江班報告書¹²⁾においても胃がん死亡率減少の有効性を認められている方法はX線検査のみである。祖父江班報告書では内視鏡検査、PG法、Hp検査については「死亡率減少効果を判断する証拠が不十分であり、対策型検診としては勧められない。任意型検診で実施する場合には、効果が不明であることを適切に説明する必要がある」とされている。一般診療などで内視鏡検査が広く行われている本邦において無作為比較対照試験で死亡率減少効果を示すことは甚だ難しいと思われるが、今後、なんらかの方法できちんとしたエビデンスを示さなければならない。

おわりに

「見えている氷山の一角のみではなく氷山全体を把握する必要がある」ということはどの分野においてもよく言われる。ただ、常夏の海に氷山ができることはありえない。氷山を作っているのは厳寒の冬の海であり、この厳寒の海を理解することも必要であろう。効果的な胃がん検診とするためには背景胃粘膜を把握することが重要であり、そのために、PG法とHp検査は有用である。

文 献

- 1) 久道 茂. がん検診の有効性評価に関する研究班 (主任研究者: 久道 茂) 報告書. 東京: 財団法人日本公衆衛生協会; 1998.
- 2) Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
- 3) 井上和彦, 谷 充理, 吉原正治. 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—. *日本消化器集団検診学会雑誌* 2005; 43(3): 332-9.
- 4) 井上和彦, 谷 充理, 吉原正治. 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—. *日本消化器集団検診学会雑誌* 2005; 43(4): 441-7.
- 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による「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」班. 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. 東京: メディカルビュー社; 2001. p. 208-10.
- 6) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325(16): 1132-6.
- 7) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325(16): 1127-31.
- 8) Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from the prospective investigation. *BMJ* 1991; 302(1): 1302-5.
- 9) International Agency for Research on Cancer (WHO): Schistosomes, liver, flukes and *Helicobacter pylori*: IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: IARC Scientific Publ; 1994. p. 218-20.
- 10) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(11): 784-9.
- 11) Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48(1): 3554-60.
- 12) 祖父江友孝. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン. 平成17年度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」班報告書. 2006.

* * *

消化器症状とストレス緩和

Stress relaxation in digestive symptom

井上 和彦
INOUE Kazuhiko

はじめに

消化器一般外来において、明らかな器質的疾患を認めないにもかかわらず上腹部痛、上腹部もたれ感、嘔気・嘔吐、あるいは、下痢、便秘、下痢と便秘を繰り返すなど、腹部症状を主訴として受診する症例は多い。慢性の上腹部症状を有する機能的胃腸症 (functional dyspepsia: FD)、便通異常を主とする過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) への適切な対応は一般病院において非常に重要である。これらの疾患の病態生理についてはまだ不明なことも多いが、心理的要因の強い症例に遭遇することはまれではない。ストレス社会と言われるようになって久しいが、いわゆる腹部不定愁訴で医療機関を受診する症例は増えており、今後も増加すると予想される。本稿ではストレスが関与していると思われ、抗不安剤 (クエン酸タンドスピロン) 投与が有効であった1例を呈示したうえでFDに対する診療の実際を紹介する。

I. 症例呈示

症例 51歳男性、マスコミ関係会社勤務。

現病歴 45歳時人間ドック内視鏡検査で胃潰瘍を指摘され、他院で治療を受けている。2004年6月(49歳時)再び人間ドック内視鏡検査で胃角部に胃潰瘍(H2 stage)を指摘され当院を受診し、胃潰瘍治療を行うとともに *Helicobacter pylori* (Hp) 除菌治療も施行した。除菌成功は尿素呼吸試験で確認した。2005年春に職場内で配置異動があり、夏ごろからストレスを感じていると自覚していた。そのころから上腹部不快感、嘔気、おくびが出現した。食欲低下がみられることもあったが、胸焼けや呑酸はなかった。職場でのストレスを強

く感じる時に腹部症状も強くなる傾向であった。また、以前の胃潰瘍発症時の上腹部痛とは異なる症状であった。症状が継続するため、2005年12月当院再診した。

理学的所見 身長167cm、体重47kg、血圧120/70 mmHg、眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染なし。表在リンパ節を触知せず。胸部では心音正常、心雑音なし、呼吸音正常。腹部は平坦軟で圧痛なし。下腿浮腫なし。

検査所見 血液生化学検査では異常なし。腹部エコーでは小さな胆嚢ポリープを認めるのみであり、その他には異常はなかった。上部消化管内視鏡検査では胃潰瘍瘢痕は認めるものの胃潰瘍の再発はなく、また、逆流性食道炎も認めなかった。

1. 診断

問診から心理的要因の強い機能的胃腸症 (FD) を最も疑い、理学的所見や諸検査で明らかな異常はなく確診した。本症例の場合、以前に胃潰瘍に対してHp除菌治療も含めて治療したことがあり、患者-医師信頼関係が確立していたため、精神的ストレスも含めた問診が比較的容易にできたものと思われる。

2. 治療経過

患者自身も職場におけるストレスが上腹部症状出現に関与していることを理解していた。また、上部消化管内視鏡検査などで原因となる器質的疾患を認めなかったため、治療薬として抗不安剤を選択した。患者に症状の原因となるような器質的疾患は認めず、ストレスが大きく関与していることを十分説明したうえでクエン酸タンドスピロン (セディール®) 10mg を1日3回投与開始した。その結果、食欲不振は消失し、上腹部不快感、嘔気、おくびも改善傾向を示した(図1)。

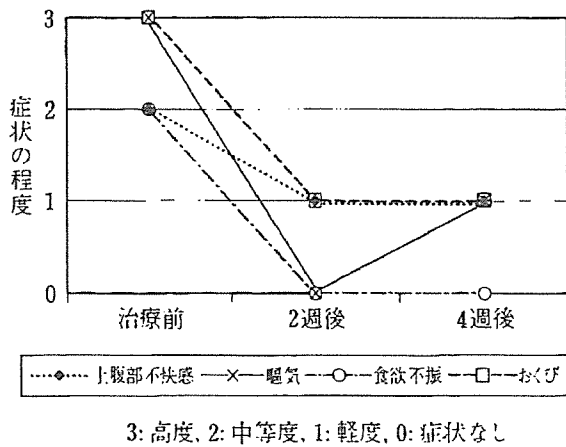


図1 クエン酸タンドスピロン投与による症状の変化

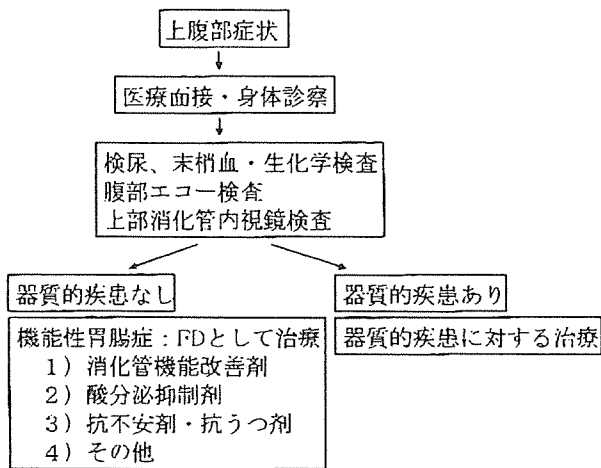


図2 上腹部症状を有する症例の診療

II. 上腹部症状を主訴とする症例に対する診療の実際

上腹部症状で受診した症例に対する本邦における一般的な診療法を図2に示す。まず、医療面接において症状のみならず、その誘因や増悪因子を詳しく問診することが必要である。心理的要因を考慮すると、患者—医師信頼関係が確立できないうちは患者がすべてを語ることはないということを知っておく必要がある。また、その前に上腹部症状を主訴とした受診者のなかに心理的要因が関与している患者は予想以上に多いことを理解したうえで問診することが第一歩である。多数の患者に対応しなければならない外来診療において一人一人の患者に長い時間を費やすことは難しいかもしれないが、患者に対して「良い聞き手」となり、具体的に患者の言葉で潜んだ原因まで引き出すことができれば理想的であろう。忙しい臨床現場においては状況不安、特性不安の両側面を測定できる STAI(State Trait Anxiety Inventory)などを補助的に用いると効

表1 Functional dyspepsia の分類

型分類	症状	原因
潰瘍症状型	心窩部痛	胃酸分泌亢進 知覚過敏
運動不全型	腹部膨満感、もたれ 嘔気・嘔吐、食欲不振	消化管運動異常
非特異型	上記以外のもの	精神心理異常など

率が上がることも期待される。

さて、本邦におけるHp感染率はまだ高く、また、胃がんも多い。したがって、上部消化管内視鏡検査、腹部エコー検査などを行い、器質的疾患の有無をチェックしなければならない。胃がんなどの器質的疾患を強く心配して受診する患者が多いのも事実である。

器質的疾患がない場合FDとして扱われるが、単一の疾病でなく、また、病態生理についても一定の見解が得られておらず、症例ごとに慎重に対応する必要がある。こうした場合、本邦では長い間漠然と「慢性胃炎」という病名で扱われることが多かった。しかし、Hp発見以来、胃炎をより科学的に捉えるようになり、実態に合うような保険診療病名に変更することが望まれている。1987年アメリカ消化器病学会で器質的疾患を伴わず、慢性的にみられる上腹部消化管由来と思われる症状(上腹部痛、上腹部膨満感、嘔気・嘔吐、食欲不振、胸焼けなど)が取り上げられ、自覚症状を中心とした機能的疾患の症候群と位置付けられた¹⁾。そして、non-ulcer dyspepsia (NUD)と称され、逆流症状型(reflux-like)、運動不全型(dysmotility-like)、潰瘍症状型(ulcer-like)、非特異型(unspecified)の4つに分類された。その後、逆流症状型は逆流性食道炎と同様の病態とみなされ、胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease: GERD)としてまとめられた。そして、逆流症状型を除いた3つの分類をfunctional dyspepsia (FD)と称されるようになった²⁾。

FDが自覚症状を中心とした概念であり、表1に示すような分類に応じて治療薬が考えられるのは当然といえよう。すなわち、空腹時心窩部痛を主症状とする場合はプロトンポンプ阻害剤やヒスタミン受容体拮抗剤の胃酸分泌抑制剤が第一選択とされ、食後のもたれ感などを主症状とする場合は消化管機能改善剤が第一選択とされる場合が多い。そして、ヒスタミン受容体拮抗剤³⁾や消化管機能改善剤である domperidone⁴⁾の有効性を示す報告もある。しかし、臨床現場においては症状により治療薬を選択しても直ちに有効性が得られない症例も数多く経験する。本邦では運動不全型が多いといわれているが、もたれ感や上腹部膨満感を有す

る症例に種々の消化管機能改善剤を投与してもなかなか症状が改善しないこともある。薬剤効果を見つつ模索しながら治療を行うことが多く、逆に治療効果からその病態を推測できる場合もある。

一般的には消化器内科の診療において第一選択として抗不安剤を選択することは躊躇されることが多い。まず、消化管機能改善剤や胃酸分泌抑制剤、あるいは、消化酵素剤や胃粘膜防御因子増強剤による治療を行い、無効の場合に患者とよく相談のうえ、抗不安剤を投与することが多い。本稿で呈示した症例のようにあらかじめ患者-医師信頼関係が確立していれば抗不安剤を第一選択とすることも可能であり、患者の満足も早く得られる。患者の感じているストレスが強いと考えられる場合には積極的に抗不安剤を使用することも重要と思われる。

今後、ストレスを感じ、また、ストレスにより腹部症状などさまざまな身体症状を訴えて内科、消化器内科を受診する患者は増加すると思われる。抗不安剤を

うまく用いることができれば患者の満足も早く得られるかもしれない。もちろん精神心理的要因が強く消化器内科のみでは解決が難しいと判断した場合は、精神科や心療内科に早めに相談すべきである。患者側から精神科受診に抵抗されることもあるが、何回かの外来診察で患者-医師信頼関係ができていれば了解されるものと思われる。

おわりに

抗不安剤であるクエン酸タンドスピロン(セディー ル[®])が有効であったFDの1例を呈示し、ストレス感が強い場合、抗不安剤で上腹部症状が改善することを示した。ストレスの多い現代社会では消化器内科においても抗不安剤を有効に用いることが望まれる。そのためにも患者-医師信頼関係を確立し、診療することが必要である。

文 献

- 1) Collin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G. et al : Management of dyspepsia report of a working party. *Lancet* 1 : 576-579, 1988.
- 2) Talley NJ, Collin-Jones DG, Koch KJ, et al : Functional dyspepsia : a classification with guidelines for diagnoses and management. *Gastroenterol Int* 4 : 145-160, 1991.
- 3) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al : Systematic review : antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 17 : 1215-1227, 2003.
- 4) Bkhti A, Rutgeerts L : Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J* 55(Suppl) : 30-32, 1979.

胃がん検診における高危険群の選定について

— interleukin-1beta (IL-1 β) 遺伝子多型の血清 pepsinogen に与える影響からの検討 —

Examination about the high risk group of gastric cancer in the stomach mass screening effect of interleukin-1beta polymorphisms on serum pepsinogen

由良明彦^{1,2)}

¹⁾ 東京通信病院健康管理センター

²⁾ 同 消化器科

Akihiko Yura^{1,2)}

¹⁾ The Medical Control Center, Tokyo Teishin Hospital

²⁾ Department of Gastroenterology, Tokyo Teishin Hospital

Abstract

Atrophic gastritis caused by chronic *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection is related to the development of gastric cancer. Serum pepsinogen (PG) levels have been known as serological markers of atrophic gastritis. Recently, polymorphisms of interleukin-1 beta (*IL-1B*) were reported to be associated with gastric cancer risks. Then, I examined the relationship between *IL-1B* polymorphisms and serum PGs in subjects who underwent the medical check up in relation to *Hp* infection. Based on this experiment, the PG test seemed to be more effective than the combination of the measurement of serum anti-*Hp* IgG antibody and the *IL-1B* polymorphisms analysis. On the other hand, It was suggested that the *IL-1B*-511 (*IL-1B*-31) polymorphisms analysis was predictable of the case to whom the gastric membrane atrophy progressed easily beforehand by *Hp* infection. Moreover, I would be suggested that using this analysis with the PG test became an important inspection method for the risk group selection of gastric cancer.

Key Words: interleukin-1 beta polymorphisms, atrophic gastritis, serum pepsinogen

1. はじめに

Helicobacter pylori (*Hp*) 感染と上部消化管における多様な病態との関連性は、臨床統計をもとにした報告により示されている。そのなかで、*Hp* 感染と萎縮性胃炎や腸上皮化生との関係について検討したところ、抗*Hp*抗体陽性および陰性での萎縮性胃炎の発生率に対するオッズ比は若年者で極めて高いことが明らかとなり、加えて、この大規模研究により本邦の萎縮性胃炎と腸上皮化生の成因の大半は*Hp*感染に基づくことが証明された¹⁾。また、*Hp*陽性の萎縮性胃炎が胃癌発生の高危険群であることが明らかになってきたことより、2003年に発表された日本ヘリコバクター学会*Hp*感染の診断と治療のガイ

ドラインの改訂²⁾では、除菌によって胃癌発生を抑制する可能性がある³⁻⁵⁾と示唆している。

2000年にEl-Omarら⁶⁾はインターロイキン (IL)-1 β とその受容体拮抗物質であるIL-1RN (レセプターアンタゴニスト)の遺伝子多型によりIL-1 β の発現量が異なり、胃酸の分泌に影響を及ぼし、また胃癌発生に関与することを報告した。これ以降*Hp*感染とIL-1 β 遺伝子 (*IL-1B*)多型との関連について注目されているようになり研究が進められている。IL-1 β の直接的酸分泌に対する作用について研究報告があるが、Takashimaら⁷⁾がスナネズミを用いた*in vivo*の検討では、*Hp*感染で惹起したIL-1 β によって酸分泌が抑制されることが示されている。更に、IL-1 β には多くの遺伝子多型が存在するが、その発現に影響を及ぼすプロモーター領域の-31位、

受稿2005年9月28日 受理2006年1月12日

-511位の多型 (C/T) が重要であると考えられている。-31位は転写に重要なTATA boxの最初のTの位置である。-31位と-511位は遺伝子間距離が短いためこの間で組換えが生じる確率は非常に低く、99%以上の頻度で-511位のC(T)と-31位T(C)が同じアレル上に存在するという連鎖不均衡の関係にある。*IL-1B*多型と酸分泌について、Meiningら⁸⁾は*IL-1β*高産生型遺伝子多型キャリアでは、より酸分泌が抑制されることによって胃部胃炎優位となり萎縮性胃炎が進展し、更に酸分泌が低下することで胃癌の発症や十二指腸潰瘍の再発抑制に関与していると提唱している。

一方、胃で産生されるpepsinogen (PG, 蛋白分解酵素pepsinの前駆体)は免疫学的特性から大きくPG IとPG IIに分けられるが、血清PG Iは主に胃底腺領域から分泌され、血清PG IIは胃全体および十二指腸より分泌される。血清PGsの99%は胃内に分泌されるが、一部は血清中にも認められる。そして、血清PG I値およびPG I/II比を測定すると、それが萎縮性胃炎の進展に強い相関があることが知られている^{9,10)}。

そこで、筆者らは過去に*Hp*除菌や消化性潰瘍などの治療を受けていない無症候性の胃集団検診受検者を対象に、胃粘膜の萎縮状態を反映するとされている*IL-1B*多型がPG法に与える影響および胃がんの高危険群の設定について*Hp*感染とともに検討した。

2. 対象と方法

職域における胃検診受診者252名 [男女比214:38, 平均年齢46.2±0.5歳 (mean±SE)]を対象とした。血清抗*Hp* IgG抗体 (栄研化学株式会社)は酵素免疫測定法 (EIA)にて測定し、抗*Hp* IgG抗体は3 U/ml以上を陽性¹¹⁾とした。また、血清PG IおよびPG II (ダイナボット社)は免疫放射定量法 (IRMA)¹²⁾にて測定した。更に、血液から抽出したDNAの*IL-1β*遺伝子多型の同定については-511位 (*IL-1B-511*) および-31位 (*IL-1B-31*)のプロモーター領域をpolymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)法¹³⁾を用いて解析した。

各成績についての統計学的処理は、*t*検定または χ^2 検定を用いて有意差検定を施行した。更に、*IL-1B-511* (-31)のC/C (T/T), C/T (T/C), T/T (C/C)群における血清PG I, PG IIおよびPG I/II比の比較はone way-ANOVAで行い、群間の多重比較はSheffe法にて行った。

なお、本研究は足利通信診療所における倫理審査委員会の審査を受け承認を経て実施した。また、受診者には本研究の内容を十分に説明し、内容をよく理解したことを確認した上で本研究への同意を得たものであり、同意した受診者に対しては胃検診の一次スクリーニング検査を施行した。

3. 結 果

*IL-1B-511*多型におけるそれぞれの遺伝子多型の割合はC/C 82名, C/T 118名, T/T 52名であり、そのうち*Hp*陽性かつ*IL-1B-511*T/Tは37名であった。同様に、*IL-1B-31*多型における各遺伝子多型の割合はC/C 52名, C/T 118名, T/T 82名であり、そのうち*Hp*陽性かつ*IL-1B-31*C/Cは37名であった。また、*Hp*陽性 (抗*Hp* IgG抗体陽性, 感染)群と陰性 (抗*Hp* IgG抗体陰性, 非感染)群との間で血清PG値に有意な差が認められた (Table 1)。更に、それぞれの*IL-1B-511*多型間における年齢および性別については有意な差は認められなかった。*IL-1B-31*多型間についても同様な結果であった。*Hp*陽性群の*IL-1B-511*C/CとT/Tの遺伝子多型を比較すると、T/T保有者の血清PG I値およびPG I/II比はC/C保有者よりも有意な低下を認めた (Fig. 1, 2)。また、*Hp*陽性群における*IL-1B-31*T/TとC/Cの遺伝子多型を比較すると、C/C保有者の血清PG I値およびPG I/II比はT/T保有者よりも有意な低下を認めた (Fig. 1, 2)。

一方、胃検診などで採用されている血清PG測定のcut off値 (血清PG I値 \leq 70 ng/mlかつPG I/II比 \leq 3.0)¹⁰⁾の範囲内に*Hp*陰性群は認められなかった。更に、*Hp*感染群159例中ではPG法陽性者が60例認められたが、PG法陽性者と陰性者の間で*IL-1B-511*多型の頻度が有意に異なり、PG法陽性者に比べPG法陰性者にC/Cの頻度

Table 1 *H. pylori*陽性例と陰性例による比較

	<i>H. pylori</i> -positive	<i>H. pylori</i> -negative	p-value
age (yrs, mean ± SE)	48.1 ± 0.6	42.8 ± 0.9	> 0.2
male/female ratio	143/16	71/22	> 0.2
<i>IL-1B-511</i> C/C/C/T/T/T	51/71/37	31/47/15	> 0.2
<i>IL-1B-31</i> C/C/T/C/T/T	37/71/51	15/47/31	> 0.2
serum pepsinogen I (ng/ml)	54.7 ± 2.0	47.9 ± 1.3	< 0.01
serum pepsinogen II (ng/ml)	20.0 ± 0.9	8.4 ± 0.3	< 0.001
pepsinogen I/II ratio	3.3 ± 0.2	5.9 ± 0.1	< 0.001

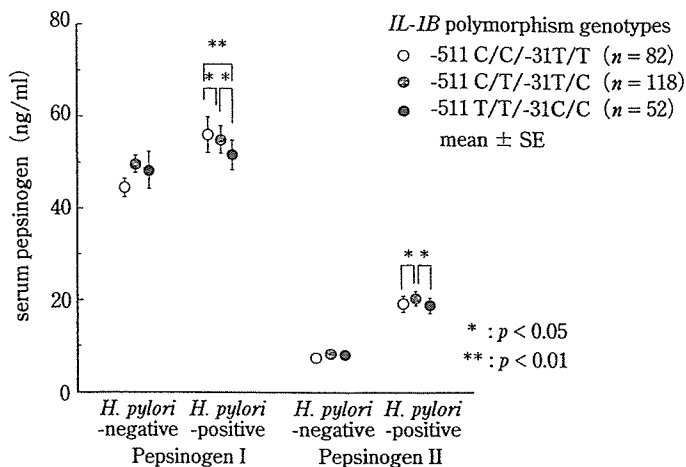


Fig. 1 IL-1B 遺伝子多型別血清 pepsinogen I, II 値

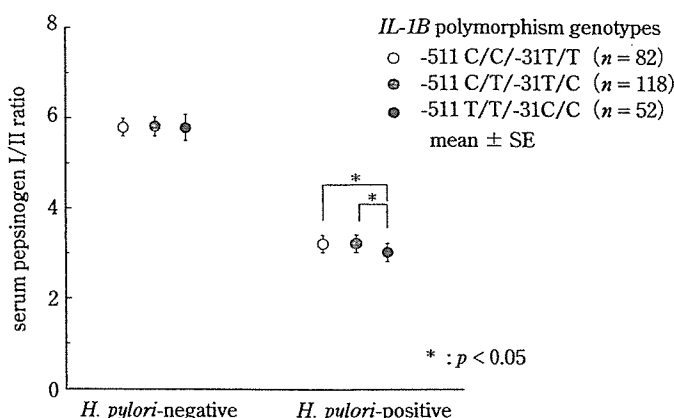


Fig. 2 IL-1B 遺伝子多型別血清 pepsinogen I/II 比

Table 2 IL-1B 遺伝子多型別 pepsinogen 法判定の分布

	<i>H. pylori</i> positive (n = 159)		<i>H. pylori</i> negative (n = 93)	
	PG positive (n = 60)	PG negative (n = 99)	PG positive (n = 0)	PG negative (n = 93)
<i>IL-1B</i> polymorphism genotype (n = 252)				
-511C/C/-31T/T (n = 82)	13	38	0	31
-511C/T/-31T/C (n = 118)	30	41	0	47
-511T/T/-31C/C (n = 52)	17	20	0	15
p-value	* < 0.05			

が有意に高かった (Table 2)。逆に, *IL-1B*-31 多型では PG 法陰性者の T/T の頻度が PG 法陽性者に比べ有意に高かった (Table 2)。また, *Hp* 陽性で胃粘膜の組織学的検査が可能であった 70 例において, *IL-1B*-511 (-31) 多型群間でそれぞれ有意な年齢差は認められなかったが, *IL-1B*-511T/T (-31C/C) ではそれぞれの萎縮頻度がその他の各遺伝子多型と比較して有意に高かった (Table

3)。

4. 考 察

現在, *Hp* 感染が胃炎を惹起し, 胃炎の持続は萎縮性胃炎を生み出し, 胃悪性腫瘍発生の母地を形成する¹⁴⁾と考えられているが, 血清 PG はその萎縮性胃炎に進展度を反映するため胃検診に用いられている¹⁰⁾。その一

Table 3 *H. pylori* 感染群における *IL-1B* 遺伝子多型萎縮性胃炎の頻度

<i>IL-1B</i> polymorphism genotypes	age (yrs) (mean ± SE)	atrophic gastritis*)	
		+	-
-511C/C/-31T/T	47.2 ± 1.5	4	10
-511C/T/-31T/C	49.2 ± 0.9	6	30
-511T/T/-31C/C	48.2 ± 1.5	18	2
p-value	> 0.2	** < 0.001	

*) 胃粘膜の組織学的検査が可能であった萎縮性胃炎70症例

方, *IL-1B* 多型が胃酸分泌や萎縮性胃炎, 胃癌のリスクに関与することが近年報告されている。

本邦では, 1995年に日本消化器病学会の *Hp* 治験検討委員会ガイドラインが報告され, その後, *Hp* 除菌治療の有効性が多く報告されるようになり, その臨床的な役割に関する証明が集積されてきている。しかしながら, 2003年の日本ヘリコバクター学会ガイドライン²⁾ では, *Hp* 除菌治療が勧められる疾患 (Aランク) は胃潰瘍, 十二指腸潰瘍および胃 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫のみであるのに対し, エビデンスは十分であるとはいえないがある程度成績が蓄積しており疾患の特性から見て将来的に除菌が望ましいと考えられる疾患 (Bランク) として, 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除 (EMR) 後胃, 萎縮性胃炎, 胃過形成性ポリープが列挙されている。このうち萎縮性胃炎についていえば, prospective に患者の経過観察を行っていくと萎縮性胃炎から胃癌が発生していくことを示している。また, *Hp* 陰性群ならびに除菌施行群からの胃癌発生は認められていないことも示している Uemura ら¹⁵⁾ の報告は, 萎縮性胃炎が胃癌の高危険群であることを示してきたこれまでの疫学的研究と同様の結果であるとともに, *Hp* 除菌がその予防となる可能性があることを示唆している。最近では, 除菌による胃癌予防の有用性について Wong ら¹⁶⁾ は大規模介入試験によって明らかにした。また, Wong ら¹⁷⁾ は初めて住民集団ベースの前向き無作為化プラセボ対照試験を実施し, 胃癌の高危険群に対する *Hp* 除菌によって胃癌発生率が低下することを明らかにした。この試験では7年半に渡るフォローアップ後, 除菌した被験者もプラセボを投与した被験者も胃癌発生数はほぼ同じであったが, 前癌病変のない保菌者は除菌によって胃癌発生が予防されたと報告している。

筆者らは, 胃粘膜萎縮との相関性の高いとされている PG 法について胃検診受診者を対象に以前より検討しているが, これまでの成績では *Hp* 陽性かつ PG 法陽性の萎縮性胃炎と腸上皮化生が胃・十二指腸潰瘍の3倍ほど認められ, そのときの *Hp* 陽性群の血清 PGs を *Hp* 陰性

群の成績と比較すると, *Hp* 陽性群の血清 PG I/II 比は有意に低下しており, 更に *Hp* 陽性群の萎縮性胃炎の8割程度が PG 法陽性であった¹⁸⁻²⁰⁾。加えて, *Hp* 除菌の対象となる萎縮性胃炎の選別に血清 PG 法が有用となる可能性があることも併せて報告した^{19,20)}。今回の研究では, *IL-1B* 多型が萎縮性胃炎の病態に関与している²⁾ ことを前提に, *IL-1B*-511 (-31) の多型解析を導入することで, 胃粘膜の萎縮度を客観的に評価できる可能性がある PG 法への影響ならびに胃がん検診における高危険群の選定について検討した。その結果, *Hp* 感染群における *IL-1B*-511T/T (-31C/C) の血清 PG I 値ならびに PG I/II 比は *IL-1B*-511C/C (-31T/T) のデータよりも低く, また, いずれの *IL-1B* 多型も血清 PG 測定値の cut off 値 (血清 PG I 値 ≤ 70 ng/ml かつ PG I/II 比 ≤ 3.0)¹⁰⁾ には *Hp* 非感染群は認められなかった (Fig. 1, 2)。更に, *Hp* 陽性で胃粘膜の組織学的検査が可能であった70例の中で *IL-1B*-511T/T (-31C/C) における萎縮の頻度が有意に高かった (Table 3)。

El-Omar ら⁶⁾ は胃液検査で *Hp* 陽性親族者の *IL-1B*-511T/T (-31C/C) 保持者における胃内が低酸であると報告している。また, 勝田ら²¹⁾ は *Hp* 感染の慢性萎縮性胃炎において *IL-1B*-511C/C (-31T/T) が *IL-1B*-511T/T (-31C/C) に比べ PG 陽性率が有意に高いとしている。これらの報告に対し, Furuta ら^{22,23)} は *Hp* 感染した邦人の萎縮性胃炎における *IL-1B* 多型と酸分泌について検討したところ, *IL-1B*-511T/T (-31C/C) は他の遺伝子多型よりも胃液 pH は有意に上昇し, 血清 PG I/II 比は有意な低下を認め, 胃体部における萎縮スコアも *IL-1B*-511T/T (-31C/C) の方が有意に高かったとしている。更に, *IL-1B*-511T/T (-31C/C) では加齢につれて有意な胃液 pH の上昇と血清 PG I/II 比の低下が認められたと報告している。これらのことから, *IL-1B*-511T/T (-31C/C) は低酸症や萎縮性胃炎進展の危険因子であると結論付けている。Zeng ZR ら²⁴⁾ も Furuta ら^{22,23)} と同様な結論に至っている。

ところで, *Hp* 感染慢性胃炎では, *IL-1β* が *IL-8*, 腫瘍壊死因子 (TNF), インターフェロン (INF)- γ とならび

その病態に深く関与していることは周知のことである。また、実験潰瘍モデルにおいてIL-1 β は脳室内、腹腔内、静脈内の各投与により酸分泌抑制作用をもつことも知られている。IL-1 β は静脈内投与に比べ脳室内投与では約1,000倍の酸分泌抑制効果があるといわれている^{25, 26)}。更に、Meiningら⁸⁾はHp感染におけるIL-1 β の発現量がIL-1B-511C保持者に比べてIL-1B-511T保持者に多くなるとしており、その結果としてIL-1 β の酸分泌抑制作用によって相対的に胃内pHが上昇し胃内環境がより低酸状態となり、壁細胞が減少し萎縮性胃炎が増悪、更に酸分泌が低下すると示唆している。また、Hwangら²⁷⁾もHp感染におけるIL-1 β の発現量がIL-1B-511C/C保持者よりもIL-1B-511T/T保持者に多く認められたとしている。我々の成績でも、Hp感染したIL-1B-511T/T保有者のほとんどは萎縮性胃炎であり、IL-1B-511T/TではIL-1 β の産生が多いとするこれらの報告を支持するものであった。加えて、Hp感染に伴い胃内局所で多量にIL-1 β が産生されていれば、IL-1 β が脳内IL-1受容体を介することにかかわらず、IL-1B多型が酸分泌抑制に関与する可能性があると考えられた。

一方、今回の検討ではHp感染群のIL-1B-511T/T(-31C/C)の血清PG I/II比はその他の遺伝子多型よりも低く、胃粘膜萎縮の進行した症例が多く認められた。同様に、Hp感染群ではIL-1B-511C/C(-31T/T)であっても血清PG I/II比が低く、胃粘膜萎縮の進行した症例が少なからず認められた。これらのことから、血清抗Hp抗体測定とIL-1B-511(-31)多型解析の検査の組み合わせが、PG法の有用性を上回ることは困難であると考えられた。その一方、IL-1B-511(-31)の各遺伝子多型の検査は、Hp感染によって萎縮が進行しやすい症例を事前に予測でき、PG法にこの検査を併用することにより、胃がんの高危険群選定に有用な検査となる可能性が示唆された。

最後に、本邦では胃癌が多くHp感染との関連性が示唆されているが、感染者のごく一部しか癌が発生していないためIL-1B多型と胃癌のリスクの強い相関関係を示す報告が乏しいことも事実である。したがって、今後の課題として、このほかに宿主因子や環境因子などとの関連性も含めて更に検討することが必要と考える。また、IL-1B-511, IL-1B-31, IL-1RN*2遺伝子多型の相異が実際にヒトの胃粘膜で酸分泌抑制の差として影響しているか検討する余地があると考えられる。

5. 結 語

Hp感染者でIL-1B-511(-31)遺伝子多型は血清PG I値やPG I/II比、胃の組織学的な萎縮性変化と相関関係にあった。また、IL-1B-511(-31)の遺伝子多型の検査はHp

感染によって萎縮が進行しやすい症例を事前に予測でき、PG法にこの検査を併用することにより、胃がんの高危険群選定に有用な検査となる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, et al: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study, *Helicobacter*: 2001, 6 (4): 294-299.
- 2) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: 委員会報告H. pylori感染の診断と治療のガイドライン, *日本ヘリコバクター学会誌*: 2003, 2 (suppl): 2-17.
- 3) Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al: Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study, *Gastroenterology*: 2000, 119 (1): 7-14.
- 4) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al: Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy, *J Natl Cancer Inst*: 2000, 92 (23): 1881-1888.
- 5) Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al: Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated, *Ann Intern Med*: 2001, 134 (5): 380-386.
- 6) El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer, *Nature*, 2000, 404 (6776): 398-402.
- 7) Takashima M, Furuta T, Hanai H, et al: Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid and serum gastrin levels in Mongolian gerbils, *Gut*: 2001, 48 (6): 765-773.
- 8) Meining A, Morgner A, Miehke S, et al: Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis?, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*: 2001, 15 (6): 983-998.
- 9) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology, *Gastroenterology*: 1982, 83: 204-209.
- 10) Miki K, Ichinose M, Kakei N, et al: The clinical application of the serum pepsinogen I and II levels as a mass screening method for gastric cancer. Takahashi K ed, *Aspartic Proteases: Structure, Function, Biology and Biomedical Implications*, Plenum Press, New York, 1995, 139-143.
- 11) 菊地正吾, 三輪洋人: *Helicobacter pylori*感染診断における直接法ELISAキット「Eプレート「栄研」H.ピロリ抗体」の有用性の検討, *医学と薬学*: 2000, 43: 581-586.
- 12) 岡 博, 三木一正, 三好秋馬, 他: ペプシノゲンRIAキットの臨床応用, *臨床成人病*: 1989, 19: 531-537.
- 13) Robert JW, Punita P, Martin L, et al: Influence of polymorphism in the Genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1 β on tuberculosis, *J Exp*

- Med: 1999, 189 (12): 1863-1873.
- 14) NIH consensus: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA: 1994, 272: 65-69.
 - 15) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer, N Engl J Med: 2001, 345 (11): 784-789.
 - 16) Wong BC, Lam S, Wong WM, et al: Eradicating *Helicobacter pylori* infection in general population reverts gastric cancer: a 7-year prospective randomized placebo-controlled study, Gastroenterology: 2002, 122 (suppl): 1A 588.
 - 17) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. China Gastric Cancer Study Group, JAMA: 2004, 291 (2): 187-194.
 - 18) 由良明彦, 高橋一江, 飯島位夫, 他: 上部消化管病変と血清 *Helicobacter pylori* 抗体測定および血清 pepsinogen 値との関連について, 日消集検誌: 2001, 39: 283-288.
 - 19) 由良明彦, 岩井信市, 宇高結子, 他: 血清 *Helicobacter pylori* (*Hp*) 抗体の各免疫グロブリンクラス (IgG, IgA) 測定の関連について — 胃集団検診にて認めた *Hp* 除菌すべき萎縮性胃炎の選別に関する一考察 —, 臨床薬理: 2003, 34 (2): 249S-250S.
 - 20) 由良明彦, 岩井信市, 奈良圭之助, 他: 胃集団検診にて認めた *Helicobacter pylori* 除菌すべき萎縮性胃炎の選別に関する一考察 — 血清 pepsinogen 測定法導入について —, 臨床薬理: 2003, 34 (4): 187-192.
 - 21) 勝田信行, 浜島信之, 松尾恵太郎, 他: 検診受診者でのヘリコバクターピロリ感染率とインターロイキン-1B (C-31T) の遺伝子多型, 日本公衆衛生: 2001, 48: 604-611.
 - 22) Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, et al: Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan, Gastroenterology: 2002, 123 (1): 92-105.
 - 23) Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al: Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*, Am J Med: 2002, 112 (2): 141-143.
 - 24) Zeng ZR, Hu PJ, Hu S, et al: Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China, Gut: 2003, 52 (12): 1684-1689.
 - 25) Saperas ES, Yang H, Rivier C, et al: Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit acid secretion in rats, Gastroenterology: 1990, 99 (6): 1599-1606.
 - 26) Uehara A, Okumura T, Kitamori S, et al: Gastric antisecretory and antiulcer actions of interleukin-1. Evidence for the presence of an "immune-brain-gut" axis, J Clin Gastroenterol: 1992, 145 (suppl 1): S149-S155.
 - 27) Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, et al: Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection, Gastroenterology: 2002, 123 (6): 1793-1803.

要旨

日本がん検診・診断学会誌 13: 157-162, 2006

胃がん検診における高危険群の選定について——interleukin-1beta (IL-1β) 遺伝子多型の血清 pepsinogen に与える影響からの検討——

由良明彦

胃癌は, *Helicobacter pylori* (*Hp*) 感染の持続感染に伴う萎縮性胃炎を背景に発症するが, 血清 pepsinogen (PG) はその萎縮性胃炎に進展度を反映するため胃検診に用いられている。一方, interleukin-1β 遺伝子 (*IL-1B*) 多型が胃酸分泌や萎縮性胃炎, 胃癌のリスクに関与することが近年報告されている。そこで, 職域の胃検診受診者を対象に, *IL-1B* 多型と血清 PG との関連および胃がんの高危険群の設定について検討した。その結果, 血清抗 *Hp* IgG 抗体測定と *IL-1B* 遺伝子多型解析の検査の組み合わせが, PG 法の有用性を上回ることは困難であると考えられた。その一方, *IL-1B*-511 (-31) の遺伝子多型の検査は, *Hp* 感染によって萎縮が進行しやすい症例を事前に予測でき, PG 法にこの検査を併用することにより, 胃がんの高危険群選定に有用な検査となる可能性が示唆された。

キーワード: interleukin-1 beta 遺伝子多型, 萎縮性胃炎, 血清 pepsinogen

石川県羽咋市のペプシノゲン検査を併用した胃がん検診成績

鵜浦 雅志, 米島 博嗣, 池田 直樹

公立羽咋病院内科

〔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, 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を実施した。検診は第1段階としてPG測定を行い, 第2段階としてPG陽性者は胃内視鏡検査, PG陰性者には間接X線検査の勧奨を行った。検診受診者は1868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%と著しく増加した。PG値の陽性率は(1+) 13%, (2+) 25.9%, (3+) 8.2%, 計47.2%であった。全体の要精検査率は39.9%で, 胃内視鏡による精検査受診率は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, 今後, 管理検診の実施が重要と考えられた。

キーワード

胃がん検診, ペプシノゲン, 2段階法

はじめに

我が国では1983年から老人保健法に基づく自治体がん検診が実施され, 胃がんについては, 間接X線検査による検診が普及し, 胃がん死亡率の低下に寄与してきたと考えられている¹⁾。しかしながら, 近年, 胃がん検診の受診率は向上せず, また, 受診者の固定化も問題点として指摘され, 施設検診の導入, 内視鏡検診の実施, ペプシノゲン (PG) 法の併用等各種の工夫がなされている^{2)~4)}。

石川県羽咋市の属する医療圏の胃がん死亡率は全国平均に比し高い地域である。これまで羽咋市では間接X線による集団検診を例年約1300名に実施してきたが, 近年の発見胃がん患者数は0から1人と胃がん死亡率の低下に寄与しているか疑問と思われる状況であった。

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することとし, 平成15年度は試験的に, 平成16年度は異時2段階法による本

格的導入を行い良好な成績を得たので, 今後の問題点を含め報告する。

対象と方法

平成16年度の羽咋市の胃がん検診対象者は推定9100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, PGI 70ng/ml以下かつI/II比3以下を(1+), 同じく50ng/ml, 3以下を(2+), 30ng/ml, 2以下を(3+)陽性とした⁵⁾。なお, 検診は集団, 施設のいずれでも受診可能で, また, 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。

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：平成16年度検診における年代別PG検査結果(集団検診分)

	受診者	陰性	陽性	陽性の内訳		
				1+	2+	3+
40歳台	161	109 (67.7)	52 (32.3)	18 (11.2)	30 (18.6)	4 (2.5)
50歳台	345	185 (53.6)	160 (46.4)	54 (15.7)	85 (24.6)	21 (6.1)
60歳台	452	222 (49.1)	230 (50.9)	49 (10.8)	133 (29.4)	48 (10.6)
70歳台	98	42 (42.9)	56 (57.1)	16 (16.3)	26 (26.5)	14 (14.3)
計	1056	558 (52.8)	498 (47.2)	137 (13.0)	274 (25.9)	87 (8.2)

()：受診者に占める割合%

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1868人であった。また、平成15年、平成16年の2年間でのべ2903例にPG測定を実施した。

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57.1%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

(25.9%)、3+87例(8.2%)の計498例(47.2%)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。さらに、内視鏡による精検受診者数も、平成13年度は134人であったが、平成16年の精検受診者数は586人に増加した。なお、平成16年度の精検受診率は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

表3：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
検診受診者数	1215	1297	1303	1868
要精検者数	171	120	381	747
要精検率%	14.0	9.3	29.2	39.9
精検受診者数	134	100	299	586
精検受診者率%	78.4	83.3	78.5	78.4
発見胃がん例数	1	0	6	6
胃がん発見率%	0.08	0.00	0.46	0.32

胃がん発見率：検診受診者に占める割合

表4：平成16年度検診における発見胃がん例の背景と過去の検診成績

症例	年齢	性	PG陽性度	進行度	平成15年	平成14年
1)	54	男性	2+	早期	異常なし	異常なし
2)	73	男性	2+	早期	未受診	要注意
3)	68	男性	2+	早期	異常なし	異常なし
4)	65	男性	-	進行	未受診	未受診
5)	92	女性	2+	進行	未受診	未受診
6)	74	男性	2+	早期	未受診	未受診

要注意：悪性病変は認めないが、医療機関受診を勧める

見率は0.32%であった(表3)。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。(表4)。

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。

考察

石川県羽咋市の胃がん死亡率は全国平均に比し高い地域である。これまで間接X線検査による胃がん検診を実施してきたが、その受診率は20%程度から向上せず、また、受診者の固定化も認められ、検診による発見胃がん数は平成11年1人、平成12年1人、平成13年1人、平成14年0人とどまっていた。

がん検診の目的は地域のがん死亡率を改善する