

201220020A

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

ピロリ感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム
構築の検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 後藤田 卓志

平成25(2013)年3月

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

ピロリ感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム構築の
検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 後藤田 卓志

平成25(2013)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
ピロリ感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム構築の検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究	----- 1
後藤田 卓志	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 7
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 9

I. 総括研究報告

平成 25 (2013) 年 3 月

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）
総括研究報告書

ピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム構築の検証に必要なプロトコル作成と実現可能性に関する研究

研究代表者 後藤田 卓志（東京医科大学 消化器内科 准教授）

研究要旨

ピロリ菌感染と胃癌との関連性はよく知られているが、感染率は40歳代では20%、10歳代では5%と低頻度である。ほとんどの日本人がピロリ菌感染している時代に有効であったX線検査が将来も効率的に機能するか疑問がある。ピロリ菌感染率が劇的に減少する時代において、効率的な対策型胃癌検診システムの構築は急務である。

本研究「ピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システム構築の検証に必要なプロトコル作成と実現可能性に関する研究」は、対策型胃癌検診で用いられている「X線検査（バリウム検診）」群と、「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定（血清胃癌リスク検診）」群に無作為比較試験を実施することで、ピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システムの検証を目的としている。平成22年度より3年計画で本研究を開始し、初年度における研究プロトコルを完成させ、2年目の平成23年6月より症例集積を開始した（UMIN試験ID：UMIN000005962）。

症例登録は順調に行われ、最終年度の平成25年2月28日に集積を終了し、登録数2,962名、参加同意1,207名（同意率は41%）で目標症例数に到達した。集積した症例の最終登録後は、X線検査・精査内視鏡検査群（バリウム検診群）では毎年（少なくとも観察期間6年間で3回）、ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群（胃癌リスク検診群）では亜群に従った内視鏡検査を行う追跡調査をプロトコルに従って行う予定である。今後の追跡調査において如何に脱落症例を少なくするかに研究の成否がかかっており、研究参加者と密接な連絡、検査時期の適切な周知など徹底して行く予定である。

本研究はピロリ菌低感染率の時代、さらには胃癌が減少する将来にも備えられる効率的で持続可能な対策型胃癌検診体制構築のための第一歩になると確信する。

研究者名	所属施設および職名
後藤田卓志	東京医科大学消化器内科 准教授
石川秀樹	京都府立医科大学・大阪研究室・分子標的癌予防医学 特任教授
菅野健太郎	自治医科大学消化器内科 教授
大西洋英	秋田大学大学院医学系研究科・消化器内科学 教授
松山 裕	東京大学大学院医学系研究科・生物統計学 准教授
福田 敬	国立保健医療科学院・研究情報支援センター 上席主任研究官
稲葉 一人	中京大学法科大学院 教授
小西 宏	日本対がん協会・がん検診研究室 研究員
平澤俊明	がん研有明病院 ・消化器内科 副科長
鈴木晴久	国立がん研究センター中央病院・消化管内視鏡科 医員

A. 研究目的

本研究の目的は、対策型胃癌検診で用いられている「X線検査・精査内視鏡検査群」と、「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群」の2群に無作為に振り分け比較することで、新しい胃癌検診システムの評価を行うことである。

X線検査を用いた対策型胃癌検診は、胃癌の死亡率減少に寄与したことが症例対照研究やコホート研究などで証明されているが、科学的な証拠能力が高い無作為化比較試験は実施されていない。一方で、ピロリ非感染群からの胃癌発生は認めないというデータから、ピロリ菌感染を血清学的に測定することで胃癌発症のリスクを加味した検診も一部で行われているが科学的な検証はされていない。

対策型胃癌検診は、死亡率減少を目的とするため、科学的に有効性が証明された検診を正しく行わなければならない。胃癌の検査法をめぐっては、X線検査と新たな方法との無作為比較化対照試験が必要だと指摘されながら、実施されてこなかった経緯がある。本研究はまさに有効性評価に基づく胃癌検診ガイドラインが「喫緊の課題」と指摘する「科学的評価に直結」する。

対策型胃癌検診は、胃癌の死亡率減少に寄与したことが症例対照研究やコホート研究などで証明されているが、科学的な証拠能力が高い無作為化比較試験は実施されていない。一方で、胃癌はピロリ菌感染との関連が示されているが、感染率が低い45歳以下の世代が胃癌の好発年齢(65歳)に達する20年後には、胃癌発生率の減少も確実視される。年々受診率が減少している既存の対策型胃癌検診が、今後も効果的・効率的なのかどうか疑問がある。

本研究に基づく前向き無作為比較化対照試験が実現すれば既存の検診との比較としては本邦初となり、限られた資源を集中的に投資するピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃癌検診システムの提唱が可能となる。

B. 研究方法

1. 目的

現在の一般に広く普及している対策型胃癌検診で用いられている手法である「X線検査・精査内視鏡検査群」(バリウム検診群)と、「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群」(胃癌リスク検診群)に無作為に振り分け比較することで、新しい胃癌検診システムの評価を行う。

2. 対象者条件

(1) 対象条件

(ア) 秋田県の本荘由利地域における対策型胃癌検診受診者(30歳以上、74歳以下)。

(イ) 通常胃癌住民検診の申し込み者を対象にし、申込み時に本研究について説明し、同意を得られた者。

(2) 除外基準

(ア) 胃癌の既往歴のある者(上皮内がんを含む)。

(イ) 過去5年以内に胃癌以外の悪性腫瘍の既往のある者(同)。

(ウ) 胃や十二指腸の切除既往者

(エ) 5年以上の生存が期待できない重篤な全身疾患を有する者。

(オ) 同意が困難な者。

(カ) その他、医師が不適切と認めた者。

(3) 参加者に対する中止基準

次の状況において、担当医師は参加者に対する研究を中止する。ただし、いかなる事象においても、参加者の安全を最優先する。

(ア) 重篤な有害事象が発現し、研究の参加継続が安全性に著しく影響を及ぼす場合。

(イ) 参加者から同意の撤回があった場合。

(ウ) 患者の適格性に問題があったことが、登録後判明した場合。

(エ) その他、担当医師が投与を中止すべきと判断した場合。

3. 説明と同意(インフォームド・コンセント)

(1) 説明

研究担当者が、個別に面談により対象者本人へ下記の内容を詳しく説明する。説明・同意文書は、説明するときに対象者本人に手渡す。

(ア) この研究の目的。

(イ) どちらの群になるかは、無作為(ランダムに決める方法)で決められること。

(ウ) この臨床試験への参加は自由で、参加しなくても不利益を受けないこと。

(エ) この臨床試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。

(オ) より有効な治療法が判明した場合について。

(カ) 個人情報情報はエントリー施設で保管、管理され厳重に保管され、プライバシーや医療記録は守秘される。試験データは個人情報(生年月日、性別を除く)を削除して匿名化され、大阪市内に設置された京都府立医科大学大阪研究室内の事務所で管理される。

(2) 同意の取得

説明を行い、対象者がこれらの研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加を依頼する。対象者が研究参加

に同意した場合は、説明文書に自署による署名を得る。

(3) 同意取得時期

同意の取得は登録の前とする。

(4) 同意書の保管・管理

同意書は説明文書と一体型で2部作成し、一部は事務局に保管し、一部は被験者に交付する。

4. 研究方法

(1) 研究の手順

(ア) 研究担当者は、対策型胃がん検診受診者に対して「登録適格性確認票」のチェックリストを用いて、適格か否かを判断する。

(イ) 適格条件を満たした場合、対象者に本試験の存在を説明し、参加同意を得る。

(ウ) データセンターにインターネットでアクセスして、最小化法により（層別化因子：性別と年齢；30-59歳と60-74歳）割り付けを行い、X線検査・精査内視鏡検査群（バリウム検診群）またはピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群（胃がんリスク検診群）の2群に分け、それぞれの検査を行う。

(エ) 研究の適格性確認票に必要事項を記入して（個人情報匿名化登録番号での運用）、データセンターにFAXする。

(オ) X線検査・精査内視鏡検査群（バリウム検診群）では毎年または隔年の検診（少なくとも観察期間6年間で3回）、ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群（胃がんリスク検診群）では亜群に従った内視鏡検査結果をケースシートに記入してデータセンターにFAXする。

(カ) 観察最終6年目の両群の内視鏡検査結果を同様にケースシートに記入してデータセンターにFAXする。

(キ) 研究参加者への検査結果の通知は、JA秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室より行う（参考資料）。

(ク) 経過観察の検診時に上記検診スケジュール以外で上部消化管内視鏡または上部消化管二重造影レントゲン検査を行ったか否かを把握しデータセンターに報告する。

(2) 登録場所

登録はJA秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室にて行う。登録情報はJA秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室およびデータセンターで管理する。

(3) 割り付け方法

割付方法は、性別と年齢（30-59歳と60-74歳）を割付因子とした最小化法を用いて、無作為に「X線検査・精査内視鏡検査群」（バリウム検診群）と「ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群」（胃がんリスク検診群）に分ける。

(4) 有害事象

有害事象が発生した場合、その都度、研究責任者（班長）または班長協力者は「有害事象報告書」に必要事項を記入し、データセンターにFAXする。

5. 検査および評価項目

(1) X線検査・精査内視鏡検査群（バリウム検診群）

(ア) 研究参加同意後に「X線検査・精査内視鏡検査群」（バリウム検診群）に割り付けられた場合、胃X線検査を行う。

(イ) 所見の読影は、日本消化器がん検診学会の「新・胃X線撮影法ガイドライン」に沿って、秋田県由利本荘市の通常のダブルチェック評価方法で行う。

(ウ) X線検査読影結果にて要精査となった場合はその理由を記録し、秋田県由利本荘市の通常の二次検診手続きに従って上部消化管内視鏡検査受診を勧告する。なお、上部消化管内視鏡検査および必要と判断した場合の生検検査は保険診療として二次検診提供施設にて実施する。

(エ) 二次検診結果は、JA秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室を通して追跡調査する。なお、胃がん（上皮内がんを含む）を認めた場合は、その部位、大きさ、進行度、組織型など胃癌取扱い規約第14版に従って記載表記する。

(オ) 2年日以降のX線検査は逐年受診を原則とするが、研究観察期間内に最低3回のX線検査を受診することとする。検診期間は、少なくとも2年以上開けないこととする。

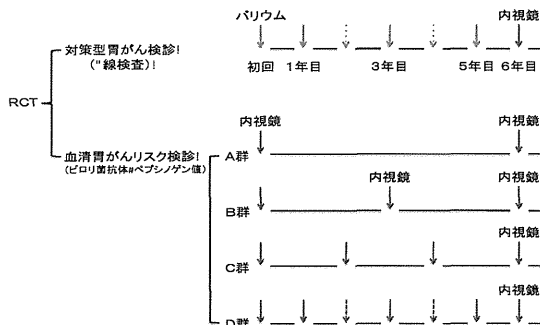
(2) ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群（胃がんリスク検診群）

(ア) 研究参加同意後にピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群（胃がんリスク検診群）に割り付けられた場合、採血を行った後にJA秋田厚生連由利組合総合病院にて上部消化管内視鏡検査を行う。

(イ) 上部消化管内視鏡検査にて異常を認めた場合は生検検査を保険診療として実施する。なお、胃がん（上皮内がんを含む）

む)を認めた場合は、その部位、大きさ、進行度、組織型など胃癌取扱い規約第14版に従って記載表記する。

- (ウ) 2年目以降の胃癌検診は、A群(ピロリ菌-、PG-)は研究終了時の6年目のみ、B群(ピロリ菌+、PG-)は3年おき、C群(ピロリ菌+、PG+)は2年おき、D群(ピロリ菌-、PG+)は毎年(研究観察期間内に最低3回の受診)、のスケジュールで実施する。



- (エ) ピロリ菌除菌既往のある者は、除菌成功・不成功に関わらず、ピロリ菌抗体価に関わらず、ピロリ菌感染陽性としてA~D群に割り付ける。

(3) 研究最終年(6年目)の上部消化管内視鏡検査

- (ア) 研究参加者全員に対して、JA秋田厚生連由利組合総合病院にて上部消化管内視鏡を実施する。
- (イ) 上部消化管内視鏡検査にて異常を認めた場合は生検検査を保険診療として実施する。なお、胃癌(上皮内がんを含む)を認めた場合は、その部位、大きさ、進行度、組織型など胃癌取扱い規約第14版に従って記載表記する。
- (ウ) その後、状況の許す限り長期間にわたり、本試験の参加者は追跡調査を実施する。

(4) 血液検査

- (ア) 研究参加同意後にX線検査・精査内視鏡検査群(バリウム検診群)に割付られた場合でも、ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定を行い登録する。
- (イ) 由利本荘市のがん検診にて通常実施されている血液検査項目(末梢血球数、肝機能、脂質、血糖など)を登録する。
- (ウ) なお、血清サンプルは凍結保存するが、遺伝子検索には用いない。

(5) 食事調査、生活習慣アンケートなど

- (ア) 研究参加時に自記式食事摂取頻度票(FFQ)にて食事内容を把握し記録する。

(イ) 生活習慣に関するアンケートは、由利本荘市のがん検診にて通常実施されている健康調査票を用いて把握し記録する。

- (ウ) ピロリ菌除菌の有無と結果は、研究参加時および毎回の検査時に確認して登録を行う。

(6) 胃癌検診費用計算

- (ア) 本研究のプロトコールにて必要とした全ての検査費用を登録する、
- (イ) 計画以外の任意の全ての胃癌検診の有無と検査項目、費用を把握し登録する。

6. エンドポイント、予定症例数とその算定根拠、症例集積期間

(1) エンドポイント

主エンドポイントは、研究期間内の検査費用総額から検査1例あたりの平均値の比較を各群で比較すること。また、各群において胃癌1例を発見するのに要した費用も評価する。

副エンドポイントは、まず初回登録時における両群の胃癌検出率を評価する。さらに、観察期間内における両群の胃癌発見率とその進行度、検査終了時(6年目)の内視鏡検査における胃癌発見率とその進行度、両群におけるプロトコール以外の任意の胃検査の頻度と必要費用、両群間の死亡率減少効果の比較、各群における偶発症、である。

(2) 予定参加者

各群500人、総数1,000を目標とする。登録期間内に予定参加者数に達しても、経過観察中の脱落等を考慮して、募集は継続することとする。

(3) 参加者数算定の根拠

必要症例数については、 α エラーを0.05、パワーを0.8にして、各人にかかった費用の平均値から計算した。必要経費は、対策型胃癌検診コストは4,500円/回/人、上部消化管内視鏡検査費用は保険診療点数(D308)より11、140円/回/人、内視鏡下生検法(D414)が3,100円/回、病理診断料(N006)は5,000円/回、ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定の測定費用として2,000円/回で計算した。

ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群(胃癌リスク検診群)では、平均27,800円、SDは14,838円となるので、X線検査・精査内視鏡検査群(バリウム検診群)の平均31,500円との比較にこのSDを用いると、必要症例数は各群254人、全体で508人となる。なお、X線検査・精査内視鏡検査群(バリウム検診群)の要精査率を15%とした。

なお、両群ともに、今回の研究における検

査以外に上部消化管内視鏡検査やレントゲン造影検査を受ける可能性がある。特にピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群（胃がんリスク検診群）のA群（ピロリ菌-、PG-）の胃がん検診が研究参加時と研究終了6年目の2回の上部消化管内視鏡検診のみ、通常の対策型胃がんX線検診を受ける人が多くなれば有意差が出づらくなる可能性があるので各群500人、総数1,000人と考えた。

(4) 参加者登録期間

倫理審査委員会承認後～平成25年3月31日

(5) 研究実施期間

最終参加登録後から6年間

(6) 追跡調査期間

JA秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室にてデータ保存され追跡補足可能な全期間

7. データの集積と解析

(1) 患者及びデータの取り扱い

対象者条件を満たした全ての参加登録者を本研究の対象とし、研究期間内の検査費用総額から検査1例あたりの平均値を主エンドポイントとする。

さらに、各群において胃がん1例を発見するのに要した費用の評価を副エンドポイントとする。また、初回登録時における両群の胃がん検出率、観察期間内における両群の胃がん発見率とその進行度、検査終了時(6年目)の内視鏡検査における胃がん発見率とその進行度、両群におけるプロトコール以外の任意の胃検査の頻度と必要費用、両群間の死亡率減少効果の比較、各群における偶発症も副エンドポイントとする。

研究および追跡期間中に他病死、及び事故などの例外的な他因死については、死亡の時点で打ちきりとして扱う。

追跡不能例は、脱落時点で打ち切りとして扱う。

(2) 登録状況の集計

定期的に、データセンターにて登録状況の集計を行い、データセンター便りとして事務局およびJA秋田厚生連由利組合総合病院保健福祉活動室に通知する。

(3) 有害事象への対応

有害事象が発生し、本研究において重大であると考えられたとき、対策型胃がん検診に関する新たな情報が得られた場合は直ちに国立国際医療研究センター総長に報告し、研究班員にて協議を行う。

8. 予想される有害反応

本研究にて実施する検査方法は、問診のほか、

通常の胃がん検診で実施しているX線検査、要精検と判断された場合や人間ドック等で用いられている上部消化管内視鏡検査、日常の診療の中で頻繁に行われている採血以外の方法は用いないため、それらの検査方法に通常伴う合併症以外、特段の危険は生じないものとする。

(1) 有害事象

X線検査・精査内視鏡検査群（バリウム検診群）ではまず、X線への被曝が考えられる。しかし、半世紀にわたって実施されてきた胃がん検診でX線による発がん等、被曝に関するリスクを証明した疫学研究はない。バリウムを飲む際の誤嚥（特に高齢者）が考えられる。胃の集団検診受診者26万人を調査し、0.04%に起きていた、という報告もある。また、頻度は不明ながら、バリウムが原因で腸閉塞が起きることもあり、死亡事故も報告されている。

次いで、検診台からの転落の危険性がある。検診台に横たわったまま回転する等により、高齢者、とくに腕の力が衰えた女性の場合には転落して骨折したケースも報告されている。

上部消化管内視鏡検査においては、検査前に行う喉の麻酔、鎮静剤にアレルギー反応が起きたり、薬剤が効きすぎたりする可能性があるほか、検査中には、咽頭、喉頭、食道、胃などを傷つける場合も考えられる。また、生検検査に伴う出血も考えられる。日本消化器内視鏡学会による偶発症に関する全国調査（1998年～2002年）では、偶発症の頻度は0.012%と報告されている。

(2) 補償

この研究に参加した人に、参加したことによる直接の健康被害が生じた場合、当該施設は治療など適切な対応をとる。ただ特段の新たな検査方法は用いないことから、保険診療の範囲内で対応することとし、研究費等による特別な補償措置はとらない。

本試験に参加する内視鏡医は全員、内視鏡検査事故に対する医療保険に加入することとする。

9. 倫理的事項

(1) 被験者の保護

本研究の社会的な重要性・意義を踏まえながら、被験者の生命・健康・安全・プライバシー及び尊厳を保護する。研究に参加するかどうかは被験者の自由意思による。参加しなくても、そのことによる不利益は生じない。研究に参加を表明した場合でも、いつでも撤回できるし、それによる不利益は生じない。

(2) 個人情報の保護

プライバシーに関しては、血液等の検体をはじめ研究に用いるデータは厳重に管理する。本研究はヘルシンキ宣言にのっとるとともに、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

(3) 同意の取得

添付の説明書に基づいて説明を行い、被験者自身に、説明を受けて理解した旨を同意書に記入してもらい、署名・捺印を求める。

(4) 施設の倫理審査委員会の承認

東京医科大学の倫理委員会の審査を経るとともに、参加施設の倫理委員会の審査を経て実施する。参加施設に倫理委員会が存在しない場合は、東京医科大学の倫理委員会が一括審査を行うこともある。

C. 研究結果

平成 22 年度より 3 年計画で本研究を開始し、初年度における研究プロトコルを完成させ、2 年目の平成 23 年 6 月より症例集積を開始した (UMIN 試験 ID : UMIN000005962)。

症例登録は順調に行われ、最終年度の平成 25 年 2 月 28 日に集積を終了し、登録数 2,962 名、参加同意 1,207 名 (同意率は 41%) で目標症例数に到達した。

D. 考察

集積した症例の最終登録後は、X 線検査・精査内視鏡検査群 (バリウム検診群) では毎年 (少なくとも観察期間 6 年間で 3 回)、ピロリ菌抗体+ペプシノゲン測定・内視鏡検査群 (胃がんリスク検診群) では亜群に従った内視鏡検査を行う追跡調査をプロトコルに従って行う予定である。今後の研究の成否に拘る追跡調査において如何に脱落症例を少なくするかが課題である。研究参加者と密接な連絡、検査時期の適切な周知など徹底して行く予定である。

E. 結論

本研究は、消化器内科、生物統計、法律、医療経済の各専門家、検診機関の担当者が参加する比較研究であり、実現すれば既存の検診との比較としては本邦初となる。限られた資源を集中的に投資するピロリ感染率減少時代における効率的な対策型胃がん検診システムの提唱が可能となる。また、胃がん頻度が高く、また胃がん研究のトップランナーである日本から新しい対策型胃がん検診システムすることは義務でもあると考える。

F. 健康危険情報

報告すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①. 河合隆、後藤田卓志、森安史典. ペプシノゲンと萎縮性胃炎. 日本消化器病学会雑誌. 110:203-9,2013
- ②. 後藤田卓志、他. ピロリ胃炎の有無によるメリハリのある上部消化管内視鏡検査. 消化器内視鏡. 24:1615-21,2013
- ③. Gotoda T, Jung HY. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for early gastric cancer. *Dig Endosc.* Jan 24,2013. [Epub ahead of print]
- ④. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, Santos C, Rolanda C, Bastos RP, Areia M, Afonso L, Bergman J, Sharma P, Gotoda T, et al. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy* 44:236-46,2012
- ⑤. Gotoda T. Optimal duration of proton pump inhibitor for healing artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Dis Sci* 57:266-8,2012
- ⑥. Abe N, Gotoda T, et al. Multicenter study of the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients 80 years of age or older. *Gastric Cancer* 15:70-5,2012

2. 学会発表

後藤田卓志. 「第3次対がん総合戦略研究事業「ピロリ菌感染率減少時代における新しい対策型胃がん検診システム構築の検証に必要なプロトコール作成と実現可能性に関する研究 (GALAPAGOSS研究)」. シンポジウム: 胃がん検診の理想的な住み分け: 新しい検診方式を目指して、第54回日本消化器病学会大会 (第20回日本消化器関連学会週間、神戸、2012. 10)

H. 知的財産権の出願・登録状況

報告すべき事項はない。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成 25 (2013) 年 3 月

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
河合隆、後藤田卓志、森安史典	ペプシノゲンと萎縮性胃炎	日本消化器病学会雑誌	110	203-9	2013
後藤田卓志、他.	ピロリ胃炎の有無によるメリハリのある上部消化管内視鏡検査	消化器内視鏡	24	1615-21	2013
Gotoda T, Jung HY	Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for early gastric cancer	Dig Endosc.	Jan 24	Epub ahead of print	2013
Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, Santos C, Rolanda C, Bastos RP, Areia M, Afonso L, Bergman J, Sharma P, Gotoda T, et al.	A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions	<i>Endoscopy</i>	44	236-46	2012
Gotoda T	Optimal duration of proton pump inhibitor for healing artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer	<i>Dig Dis Sci</i>	57	266-8	2012
Abe N, Gotoda T, et al	Multicenter study of the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients 80 years of age or older	<i>Gastric Cancer</i>	15	70-5	2012

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

平成 25 (2013) 年 3 月

総説

ペプシノゲンと萎縮性胃炎

河合 隆¹⁾ 後藤田 卓志 森 安 史 典²⁾

要旨：ペプシノゲン (PG) は胃粘膜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。胃粘膜の炎症および萎縮の状態を反映して血清 PG 値が変動する。萎縮性胃炎が進行すると PG 値は低下する。胃癌のうち分化型胃癌は高度に進んだ萎縮性胃炎から発生するため、血清 PG 値が胃癌のスクリーニングに応用されている。一方 *H. pylori* 除菌を行うと炎症が消失することにより、胃粘膜の萎縮・腸上皮化生が残存するにもかかわらず、PG 法の判定が陽性から陰性に 80% が変化してしまうなどの問題点も残されている。今後さらなる詳細な検討が必要であろう。

索引用語：ペプシノゲン、胃粘膜萎縮、*H. pylori* 感染症、除菌療法

I *H. pylori* 感染と胃粘膜萎縮

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染と胃粘膜萎縮に関しては、Correa の学説のように *H. pylori* 感染により表層性胃炎がおり、さらに萎縮性胃炎に進行する。*H. pylori* による胃粘膜への慢性的な炎症性細胞浸潤と、固有胃腺の萎縮をきたすものである。表層性変化が繰り返される過程で不完全改築がなされ、萎縮性変化へと進展する。この萎縮性胃炎は、木村・竹本の分類に従い胃前庭部から少しずつ胃体部側へ進展する¹⁾。以前はこの萎縮性胃炎が年齢とともに広がる変化と考えられていたが、著者らの検討²⁾において *H. pylori* 陰性 (非感染) 患者では、年齢が 40 歳、50 歳になっても 90% 以上が軽度萎縮を示す (萎縮が進行しない) のに対して、*H. pylori* 陽性者では 20 歳代から中等度萎縮が 40% を占め、50 歳代では中等度萎縮と高度萎縮を合わせると 80% 以上を占め

るようになる (萎縮が年齢とともに進行する)。すなわちこの萎縮性胃炎の進展は、*H. pylori* 感染者にのみおこる変化であることが明らかとなった。さらに Uemura ら³⁾は *H. pylori* 感染と胃癌の関連を明らかにするとともに、胃粘膜萎縮の程度により、胃癌のリスクが異なり、軽度萎縮に比べ高度萎縮では 5 倍リスクがあると報告し、胃粘膜萎縮の重要性を強調している。

II PG 値と PG 法の大きな違い

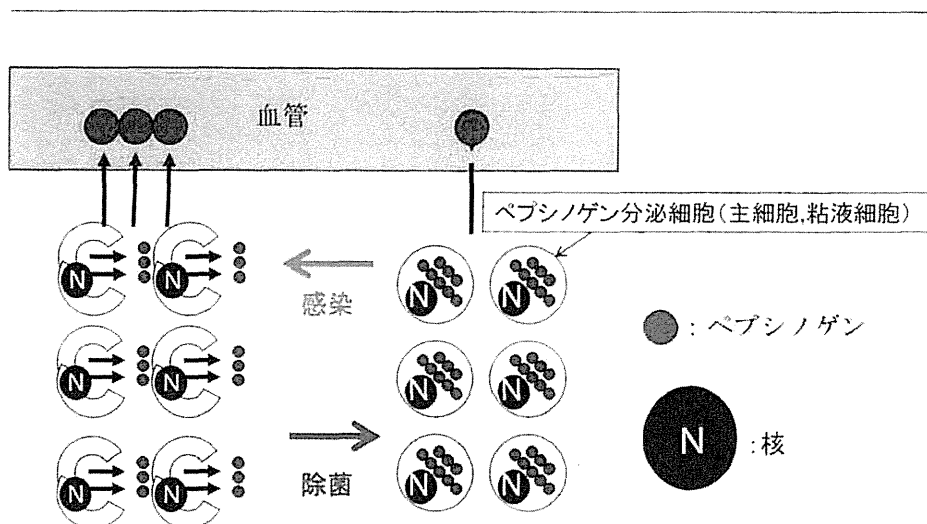
ペプシノゲン (pepsinogen: PG) とは、胃で特異的に産生される蛋白分解酵素であるペプシンの前駆体であり、通常その 1% 程度が血液中に分泌される。さらに PG は、pepsinogen I (PG I) と pepsinogen II (PG II) に大別される。PG I は胃底腺領域に分布し、PG II は胃底腺のほか噴門腺、幽門腺、十二指腸腺領域に広く分布する⁴⁾。そして 99% が胃内に分泌され、1% が血液中に

1) 東京医科大学病院内視鏡センター 2) 東京医科大学病院消化器内科
Pepsinogen and atrophic gastritis

Takashi KAWAI¹⁾, Takuji GOTODA and Fuminori MORIYASU²⁾

1) Endoscopy Center, Tokyo Medical University Hospital, 2) 4th Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

Corresponding author: 河合 隆 (t-kawai@tokyo-med.ac.jp)

*H. pylori*感染(+)*H. pylori*感染(-)Figure 1. PG 値と *H. pylori* 感染の関係.

流れる (Figure 1 右). PG I, II を産生する PG 分泌細胞は主細胞と粘液細胞である. PG 値は, この血液中に分泌された PG の数値を指す. しかしながら現在 PG I, PG II 値の正常値は決まっていない.

一方, PG 法は, 判定法の 1 つであり, 陽性と陰性に分けられ, 数値ではない. Miki ら¹⁶⁾ は内視鏡的な慢性萎縮性胃炎の進展をコンゴレッドによる色素内視鏡で解析し, 萎縮腺境界と血清 PG I, PG II 値の関係において腺境界の進展とともに, 血清 PG I 値および PG I/II 比は段階的に低下し, 両群間に高い相関があることを報告している. さらに胃粘膜萎縮の程度が強いほど胃癌になりやすいことを応用して, 日本ではこの PG 法が胃癌のスクリーニングとして用いられている. すなわち PG I 70ng/mL 以下かつ PG I/II 比が 3.0 以下を PG 陽性とし, 胃癌をおこしやすい高度萎縮性胃炎を示す. 実際に PG 法を用いて胃癌群を感度 64%, 特異度 87% で同定可能と報告¹⁷⁾ されている. PG I 70ng/mL 以下かつ PG I/II 比が 3.0 以下以外を PG 陰性としている. PG 値と PG 法を混同しないよう注意が必要である. この PG 法とヘリコバクター抗体を組み合わせた ABC 法 (ABC 検診) が近年注目されている.

III 胃粘膜萎縮と PG 値 (*H. pylori* 感染状態と除菌後)

1. *H. pylori* 感染状態 (除菌前)

血清 PG 値は胃粘膜萎縮, 炎症, *H. pylori* 感染の 3 つの因子に影響を受けていると報告されている⁸⁻¹⁰⁾. すなわち, ①主細胞, 副細胞を中心とする分泌細胞からの PG の血液中への分泌, さらに, ② *H. pylori* 感染にともなう活動性胃炎による細胞の崩壊にともなう血液中への多くの PG の放出である. *H. pylori* 感染をすると胃粘膜に炎症がおこる. 炎症にともない細胞の崩壊が生じ, PG 分泌細胞から PG I, PG II が放出される (Figure 1 左) ことにより一時血清 PG I, PG II 値が上昇する. その後持続的な炎症の結果として胃体部の萎縮がおこると PG 分泌細胞数が減少し, 結果として徐々に血清 PG I, PG II 値も低下する (Figure 2). さらに先に述べたように PG I, PG II の胃における分布の差から, PG I は胃体部の萎縮の影響を受けやすく, PG II は胃幽門腺, 胃体部の主細胞, さらに十二指腸腺より分泌されるため体部の萎縮の影響を受けにくい. したがって萎縮の程度が強くなればなるほど, PG I は低下が強く, PG I/II 比も severe な胃粘膜萎縮にて低下すると報告されている¹⁸⁾. 実際に内視鏡的萎縮が軽度な場

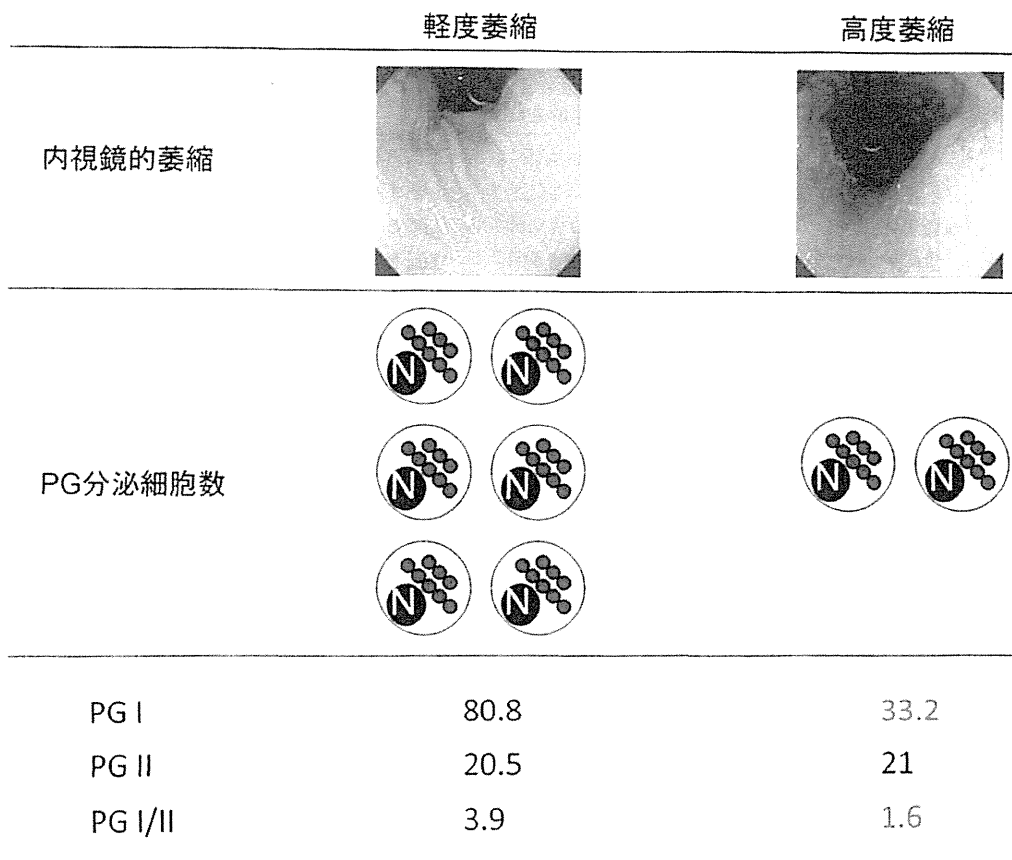


Figure 2. 萎縮性胃炎とPGの関係.

合は Figure 2 左側のように、粘膜もきれい（左上段）、PG 分泌細胞も十分存在（左中段）、PG 値は I: 80.8, II: 20.5, さらに I/II 比: 3.9 であるが（左下段）、一方内視鏡的萎縮が強い場合、Figure 2 右側のように、内視鏡的には粘膜ヒダは消失し、血管透見像が強い（右上段）、PG 分泌細胞数も極めて少なくなり（右中段）、PG 値は I: 33.2, II: 21, さらに I/II 比: 1.6 と低下する（右下段）。Urita らは、878 人において PG と腸上皮化生について検討し、腸上皮化生は PG I、PG I/II 比が低いものに多く、PG I/II 比 3.0 をカットオフ値とした場合、感度 71.7%、特異度 66.7% で腸上皮化生を判別可能であると報告¹²⁾している。

2. 除菌後

PG 値は、除菌により炎症による細胞崩壊による PG 顆粒の放出が減少し、一般に低下する (Figure 1: 除菌により左側から右側へ変化する) と

考えられる。しかしながらこれまで *H. pylori* 除菌後 PG 値がどのような経過をたどるか検討した報告は少ない。除菌後 PG 値が低下する報告と上昇する報告があり、一定の見解は得られていない^{13)~15)}。著者ら¹⁶⁾の PG I、PG II、PG I/II 比および IgGHP 抗体価の除菌前後の報告を示す。PG I 値に関しては除菌前 61.4ng/mL から除菌成功 2 カ月後 35.9ng/mL に低下し、除菌成功 12 カ月後 41.5ng/mL に増加し、除菌成功 24 カ月後も 41.9 ng/mL であったと報告した (Table 1)。さらに PG 値と組織学的所見を検討した症例を呈示する (Figure 3)。65 歳女性、胃ポリープの患者、組織学的には除菌後も萎縮、腸上皮化生の程度には改善を認めなかった。しかしながら除菌成功 24 カ月後の組織像にて、一部に副細胞様の細胞の出現 (Figure 3, 矢印) を認めた。一方 PG I 値は除菌前 27.4 から除菌成功 2 カ月後 14.6 に低下し、除菌成功 24 カ月後では 21.3 に上昇してい

Table 1. *H. pylori* 除菌前・後の PG 値および *H. pylori* 抗体価の推移

	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PG I/II	IgGHP antibody (U/mL)
before	61.4 ± 37.7	23.6 ± 12.2	2.71 ± 1.21	94.2 ± 85.9
2mths	35.9 ± 18.4*	7.23 ± 2.55*	4.98 ± 1.92*	52.1 ± 52.9*
12mths	41.5 ± 23.2*	8.77 ± 4.58*	4.80 ± 1.49*	20.1 ± 52.8*
24mths	41.9 ± 19.1*	8.60 ± 3.41*	4.84 ± 1.22*	12.4 ± 17.8*

*P<0.05 compared to pre-eradication.

Kawai T, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (suppl 4): 23-30 改変.

た。PG II 値は除菌成功 2 カ月後著明に低下し、除菌成功 24 カ月後ではわずかに上昇していた。PG I/II 比は除菌成功 2 カ月後上昇し、24 カ月後はわずかに上昇した。

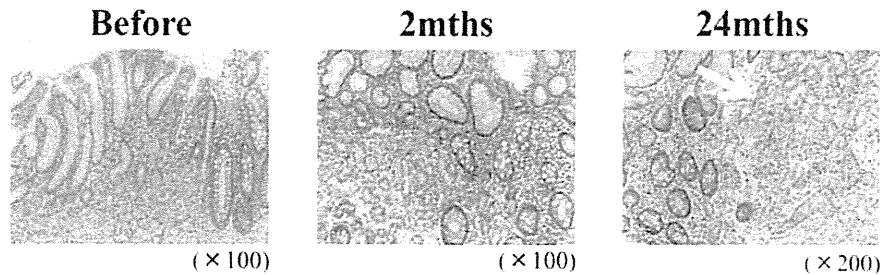
さらに著者ら¹⁰⁾は、PG 値と組織学的萎縮との相関に関する検討をし、体部において PG 値と萎縮の間に相関が認められたと報告した。特に体中部小弯においては PG I、PG I/II 比と萎縮との間に除菌前から有意な相関が認められ、除菌成功 2 カ月後相関係数が大きくなった。除菌成功 12 カ月後は有意差を認めるも相関係数が小さくなり、除菌成功 24 カ月後は有意差が消失していた。これは先に述べたように除菌前には PG 値が 3 つの因子胃粘膜萎縮、炎症、*H. pylori* 感染の影響を受けていることに起因すると思われる^{11)~13)}。除菌前はこの 3 つの因子が絡み合うことにより PG 値と組織学的萎縮の相関が弱く、除菌成功後は炎症と *H. pylori* 感染が関与しなくなり、PG 値と萎縮の相関が強くなったと推測される。すなわち除菌前は炎症、*H. pylori* 感染により主細胞からの滲出、あるいは主細胞の崩壊により血液中に多くの PG が放出されていたが、*H. pylori* 除菌に成功することにより胃粘膜の炎症性変化にともなう PG の細胞からの放出がなくなり、主細胞内から血液中に循環する PG のみとなるために除菌 2 カ月後 PG 値と組織学的萎縮に相関が認められたのであろう。一方除菌成功後 12 カ月、24 カ月では、炎症と *H. pylori* 感染は認めないも、萎縮も軽度は改善し、さらに再生上皮が出現してくる。再生上皮に含まれる副細胞あるいは幼弱な主細胞などの PG 分泌細胞の出現が推測される。再生上皮からの PG 分泌にともない、PG 値と組織学的萎縮と

の相関が除菌成功後消失する可能性があると思われた。すなわち Updated Sydney System では萎縮性変化は、固有胃腺の変化を評価しており、この再生粘膜が出現しても副細胞あるいは幼弱な主細胞では、萎縮が改善されたと評価できない。このために、除菌後 12 カ月、24 カ月後では、PG 値と萎縮の相関が消失してしまっている可能性がある。

IV 胃粘膜萎縮と PG 法 (*H. pylori* 感染状態と除菌後)

1. *H. pylori* 感染状態 (除菌前)

先に述べたように PG 法 (陽性: PG I 70ng/mL 以下でかつ PG I/II 比が 3.0 以下) により、胃痛群を感度 64%、特異度 87% と効率的に検出可能¹⁴⁾であるとされている。Yoshihara らは、PG 法による胃痛のスクリーニングは死亡率低下につながると報告¹⁵⁾した。さらに *H. pylori* 抗体と PG 法を組み合わせた ABC 法は、本来 A 群、B 群、C 群、D 群の 4 群に分類される。A 群: *H. pylori* 抗体陰性・PG 陰性、B 群: *H. pylori* 抗体陽性・PG 陰性、C 群: *H. pylori* 抗体陽性・PG 陽性、D 群: *H. pylori* 抗体陰性・PG 陽性である。Watabe ら¹⁶⁾は 6983 人を対象として、この ABC 法による胃痛の発生率を、内視鏡検査を用いて前向きに研究を行った。平均 4.7 年の経過観察にて、年率の胃痛発生率は、A 群: 0.04%、B 群: 0.06%、C 群: 0.35%、D 群: 0.60% と明らかな差を認め、ABC 法の有用性を報告している。さらに Yanaoka ら¹⁷⁾、Mizuno ら¹⁸⁾も同様に、ABC 法の胃痛ハイリスクのスクリーニングへの有用性を報告している。Watabe ら、Yanaoka ら、Mizuno らはそれぞれ 1995 年、1994 年、1987 年に登録開始 (血清



	Before	2mths	24mths
PG I	27.4	14.6	21.3
PG II	21	4.3	5.8
PG I/II	1.3	3.4	3.6

No remarkable improvement of atrophy and intestinal metaplasia was recognized histologically after *H. pylori* eradication in the lesser curvature of mid-corpus, on the other hand, PG I level decreased at 2 months after eradication, afterward PG I increased slightly.

Figure 3. 症例：65歳，女性，胃ホリーフ（Kawai T, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (suppl 4): 23-30 改変）。

採取）された検討であり，*H. pylori* 除菌が広く行われる以前の検討である。

2. 除菌後

Furuta らは 1997 年既に，除菌において早期（1 カ月後）に PG 値に変化が生じることに着目し，PG I/II 比の除菌前と 1 カ月後の変化率を用いて，除菌判定に応用し，感度 100%，特異度 93.1%，有用度 96.2% であると報告している。すなわち PG 値には除菌後早い段階から変化が生じる。そこで著者ら²⁴は 120 人の *H. pylori* 陽性消化器疾患患者に除菌療法を行い，除菌前と除菌 2 カ月後の PG 法の判定の変化を検討した。除菌率は全体で 79.3% であった。除菌前に PG 法陽性は 57 人であり，46 人で除菌に成功し，6 人は除菌不成功（脱落 5 人）であった。46 人の PG 法陽性者のうち，37 人（80.4%）は除菌後 2 カ月後 PG 法陰性になってしまっていた。一方除菌不成功の 6 人は除菌 2 カ月後も PG 法陽性のままであった。すなわち PG II は，PG I に比べ，胃・十二指腸に広範囲に分布しているため，Table 1 に認められるように除菌により数値自体も，PG I に比べ PG II の数値がより大きく低下する。したがって PG I/II 比は，相対的に上昇し，PG 法判定は，陽性から陰性になる。先に示した症例においても

（Figure 3），除菌 2 カ月後に PG I は 14.6 に低下するも，PG I/II 比が 3.4 と上昇した。したがってこの症例も，除菌後 PG 法の判定が陰性に変化した。*H. pylori* 除菌後胃癌症例を提示する（Figure 4）。1999 年胃体上部後壁に潰瘍瘢痕を認め，IgGHP 抗体は 157.5 と陽性，PG I：41.4，PG II：23.6，PG I/II 比：1.8 と，PG 法陽性であり，ABC 法では C 群であった。その後胃潰瘍再発予防にて，除菌療法を行い成功した。除菌後は，PG I：23.4，PG II：6.1，PG I/II 比：3.9 と PG 法陰性となり，ABC 分類では判定が危険度の低い B 群となった。しかし除菌経過観察中の 4 年後に，潰瘍瘢痕近傍より胃癌（0-IIc）を認めた²⁵。この症例も除菌後に PG 法，ABC 法による判定を初めて行った場合には，PG 法は陰性，ABC 法は B 群となり胃癌の危険度は低いと判定されてしまう。Take らの報告²⁶のように除菌後も長期にわたり胃癌は発生する。PG 法および ABC 法の適応は，あくまでも *H. pylori* 除菌治療を受けたことのない症例のみであることを忘れないでいただきたい。実際に Kudo ら²⁷は，2007 年から 2009 年に発見された 95 の胃癌症例において ABC 法にて分類し，除菌後 A 群からの胃癌症例の増加を報告している。

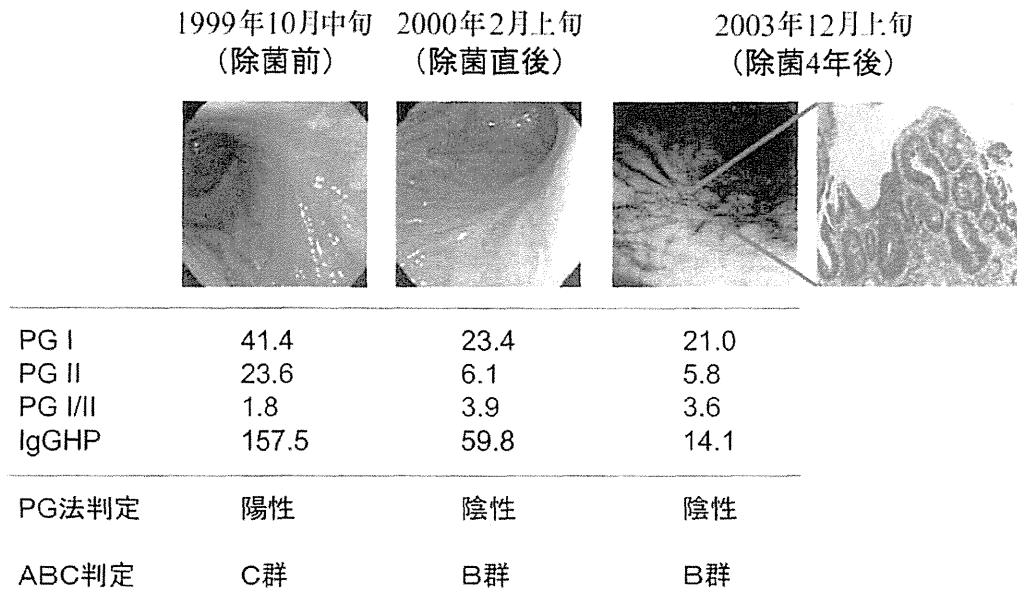


Figure 4. *H. pylori* 除菌後胃癌発生例の内視鏡像とPG値の経過.

おわりに

PGと萎縮性胃炎の関係について述べた。PG値は萎縮性胃炎との関係はあるも、*H. pylori* 除菌治療の影響を受ける。特にPG法(ABC法も含む)は、*H. pylori* 除菌成功後は、胃癌リスクの判定には使用は困難となる。既に健診においては30%以上の受診者が除菌済ともいわれており、今後除菌後患者さんに対する新しいPG法の基準を決めるべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反

:なし

文 献

- Kimura K: Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 63: 584-592: 1972
- Kawai T, Yamamoto K, Fukuzawa M, et al: Helicobacter pylori infection and reflux esophagitis in young and middle-aged Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 25 (suppl 1): S80-S85: 2010
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345: 784-789: 2001
- 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* 83: 204-209: 1982
- Kodoi A, Yoshihara M, Sumii K, et al: Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol* 30: 452-460: 1995
- Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al: Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 22: 133-141: 1987
- Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, et al: Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 10: 1086-1090: 1993
- Knight T, Greaves S, Wilson A, et al: Variability in serum pepsinogen levels in an asymptomatic population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7: 647-654: 1995
- Cave TR, Cave DR: Helicobacter pylori stimulates pepsin secretion from isolated rabbit gastric glands. *Scand J Gastroenterol Suppl* 181: 9-14: 1991
- Lorente S, Doiz O, Trinidad Serrano M, et al: Helicobacter pylori stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 50: 13-18: 2002
- Kiyohira K, Yoshihara M, Ito M, et al: Serum pepsinogen concentration as a marker of Helicobacter pylori infection and the histologic grade of gastritis: evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. *J Gastroenterol* 38: 332-338:

- 2003
- 12) Urita Y, Hike K, Torii N, et al: Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 49: 795-801: 2004
- 13) Chen TS, Tsay SH, Chang FY, et al: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen I, gastrin, and insulin in duodenal ulcer patients: a 12-month follow-up study. *Am J Gastroenterol* 89: 1511-1514: 1994
- 14) Ohkusa T, Miwa H, Nomura T, et al: Improvement in serum pepsinogens and gastrin in long-term monitoring after eradication of *Helicobacter pylori*: comparison with *H. pylori*-negative patients. *Aliment Pharmacol Ther* 20 (suppl 1): 25-32: 2004
- 15) Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H, et al: The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 515-520: 2002
- 16) Kawai T, Kawakami K, Kataoka M, et al: Correlation of serum pepsinogen with histological atrophy following successful *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 24 (suppl 4): 23-30: 2006
- 17) Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, et al: Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 42: 760-764: 2007
- 18) Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al: Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 54: 764-768: 2005
- 19) Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, et al: Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels. *Int J Cancer* 123: 917-926: 2008
- 20) Mizuno S, Miki I, Ishida T, et al: Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 55: 3132-3137: 2010
- 21) Kawai T, Miki K, Ichinose M, et al: Changes in evaluation of the pepsinogen test result following *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan. *Inflammopharmacology* 15: 31-35: 2007
- 22) 片岡幹統, 河合 隆, 川上浩平, 他: *H. pylori* 除菌4年後に異時性早期胃癌を認めた1例. *Progress of Digestive Endoscopy* 66: 54-55: 2005
- 23) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al: The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 46: 318-324: 2011
- 24) Kudo T, Kakizaki S, Sohara N, et al: Analysis of ABC (D) stratification for screening patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 17: 4793-4798: 2011

〔論文受領, 2012年12月2日〕
〔受理, 2012年12月13日〕