

平成 25 年 11 月診療分までの月あたり平均値を実数（表 1）と適応拡大前を基準とした相対比（表 2）を示す。

これらは図 2～4 の各診療月別の変化を集約したものとも言えるが、尿素呼気試験の検査数、一次除菌件数の 3 倍弱の増加に比して、胃・十二指腸内視鏡検査数は著変ないことが読み取れる。また、尿素呼気試験を施行する医療機関数の増加も適応拡大後には 1.5 倍程度見られるが、胃・十二指腸内視鏡検査を施行する医療機関の増加は見られない。

図 6 は北海道の 179 市町村の LAC レジューメによる一次除菌の差を示したものである。今回のデータは国保・後期のレセプトデータであるため、分母を各市町村の国保・後期の被保険者数、分子を各市町村の一次除菌数として得た数字（対被保険者あたりの除菌比）を、その全道平均で除した比を示す。全道平均レベルの除菌が行われていれば、その比は 1.0 となる。比の高い市町村は被保険者数に比して除菌が盛んと言える。白抜きの市町村は、今回の分析期間内で一次除菌がデータ上、現れなかったものである。これは国保・後期の被保険者に対して全く除菌が行われていないか、あるいは電子レセプトではない医療機関であるかのいずれかである。データのある市町村間では、比の最少と最大では 140 倍の開きがあった。

D. 考察

ピロリ菌の除菌適応拡大を受けて、北海道の国保・後期に限定した分析ではあるが、尿素呼気試験、除菌数の急速な拡大が観察されている。これは全国的にも

同様な傾向があるだろう。

電子レセプト分析は、診療報酬請求される項目のみという限定はあるが、日本国内で行われている医療行為や使用された薬剤を詳細に把握することができる。本来は診療報酬請求のための仕組みではあるが、診療状況の把握にも優れていると言えるだろう。

電子レセプトの普及が進み、現時点では数量ベースで、病院・調剤薬局では 99.9%、診療所でも 95.6%のレセプトが電子化されており、医科合計（病院＋診療所）としても 96.6%が電子化されている。ほぼ悉皆的に診療状況を捉えることができるようになったと言ってよいだろう。

さらに、我が国には National Database という、国内で発生したすべての電子レセプトを匿名化の上で厚生労働省に集積する仕組みがあり、日本全国の診療状況が網羅的に把握できる。このような仕組みは世界でも稀であり、人口規模では日本が世界のトップを走っている。

National Database によって、日本国内で行われている尿素呼気試験、胃・十二指腸内視鏡、ピロリ菌抗原・抗体検査は実数として把握できる。National Database には医療機関番号が匿名化されずに集積されているので、地域別の分析も可能であり、地域差の有無を確認することもできる。

除菌数については、パック製剤を使用した場合は明確に把握できるが、PPI と抗菌剤を併用して除菌を行った場合は、それがピロリ菌除菌のために行われたのか、あるいは偶然の組み合わせなのか、厳密には判定することが難しい。さらに、LAC や LAM 以外のプロトコルで除菌が行

われた場合、すべてのプロトコールを網羅的に把握することは定義さえできれば不可能ではないものの、偶然の組み合わせによるノイズも増加するだろう。

傷病名を使用してピロリ菌除菌の意図を絞り込むことは可能であるが、レセプトの病名は必ずしも完全無欠なものではなく、いわゆる「保険病名」の問題もある。さらには、標準病名マスタのコードが使用されていればよいが、未コード化病名として「テキスト病名」が使用されると、これは現状の National Database では収集時に削除されるため、判断材料になりえない。経験的には未コード化病名は8%程度存在する。

レセプト分析には二つの軸があり、一つはクロスセクショナルに月別あるいは年別に診療行為数の増減をモニタする方法である。これは診療プロセス（エピソードの中での時間軸や医療行為の関連性）を勘案せず、それぞれの診療行為や使用薬剤数を単純集計するものである。この方法は保険適応拡大前後の診療ボリュームの変化や地域差を見る場合には適切である。

もう一つの分析軸は、患者単位の分析で、時間軸を考慮し、医療行為の前後関係を把握するものである。ピロリ菌除菌の前後にどのような検査がなされているか、一次除菌と二次除菌の間隔はどれほどか、ピロリ菌除菌の有無による胃癌発生率の差（手術の有無を検討する）、胃癌の生涯医療費の集計など、患者単位で把握することで初めて分析可能な要素がある。

ここで問題となるのは、患者連結がどの程度の精度でできるのかである。現行のレセプトには国民固有の番号などはな

く、保険者番号・記号、被保険者番号、生年月日、氏名、性別から同一性を確保する。技術的になるが、大規模な電子レセプト分析は匿名化されたデータで行う場合が多く、この場合、一般には氏名が削除あるいはハッシュ化される。氏名の書き方は医療機関に任されており、すべてカタカナでも構わない。ハッシュ関数は一文字でも異なるとまったく異なるハッシュ値を作成するので、ハッシュ値から氏名の類似性を考えることは全くできない。従って、患者連結には氏名情報は使えない。

匿名化電子レセプトの患者連結は、保険者番号・記号、被保険者番号、生年月日、性別で行わざるを得ないが、この方法では保険が変わる（転勤、転職等で）と連結性が破断する。数年であれば連結性が保たれる場合が多いが、十数年のスパンとなると、多くの国民は保険情報が変わるであろう。特に、75歳の誕生日で、すべての国民は後期高齢者医療制度に移行するため、75歳の誕生日で確実に連続性が破断する。ここが、現行の電子レセプト分析の最大の課題である。多くの疾病がこの辺りの年齢に集中あるいは通過するため、電子レセプトを活用して有効なコホート研究を組むには、レセプトに固有番号の導入が欠かせない。

レセプトには、検査値がない、患者連結のための確実な情報がない、傷病名が必ずしも正確ではない・あるいは重みづけがないなどの課題はあるが、医療の全体像を把握するデータとして、その網羅性、低コスト性を考えると電子レセプトを越えるものは存在しない。DPC (Diagnosis Procedure Combination) データ

は傷病名の重みづけがされている点で電子レセプトより優位性があるが、急性期の入院のみのデータであり、外来診療の把握は困難である。

我が国には Natioinal Database という電子レセプトのアーカイブがあり、今後、この学術的利活用が進めば、日本の診療状況を把握する上で、極めて効果的かつ強力な仕組みである。ピロリ菌除菌による新規胃癌発生の抑制、されには総医療費の変化を確実にとらえる方法が日本には備わっていると言ってよいだろう。

E. 結論

北海道の国保・後期の電子レセプトデータを使用して、ピロリ菌除菌に係る保険適応拡大の影響を分析した。尿素呼気試験、LAC による一次除菌は三倍弱の増加を示したが、胃・十二指腸内視鏡検査数は著変を認めない。被保険者数に対する除菌数の市町村間格差が大きく、均霑化が課題として指摘される。

電子レセプトは、低コストで診療プロセスの把握を可能とし、今後期待される、新規胃癌発生数の減少や総医療費低下の確認に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Helicobacter pylori 既感染偽陰性群の血清診断に関する研究

研究分担者 吉原正治 広島大学保健管理センター教授

研究要旨

血清 *Helicobacter pylori* (Hp) 抗体と血清 Pepsinogen (PG) 値を用いた血清学的胃がんリスク評価（いわゆる ABC 分類）は多くの症例に客観的に用いられ、高危険群の集約が可能である。しかし、Hp 未感染と判定される A 群に、Hp 既感染者の混入があることが問題である。本研究では、Hp 抗体陰性かつ PG 法陰性で、血液判定上は Hp 未感染とされた群における胃腫瘍（早期胃がん、胃腺腫）について、頻度や特徴を検討し、血液検査データの診断能向上について検討した。内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の対象となる胃腫瘍 271 例のうち 30 例 (11%) は血清学的 A 群に分類された。血清学的 A 群の中で、Hp 未感染は 3 例のみで、他は Hp 除菌後状態に類似した特徴を有した。Hp 既感染偽陰性群 (A' 群) の血清診断による鑑別を、多変量解析で検討した。説明変数を性・年齢・Gastrin・PGI・PGII とすると、A' 群を感度 85.2%、特異度 84.0% で判別可能で、さらに PGI/II 比を加えた場合、感度 81.5%、特異度 90.6% であり、血清パラメータでの判別の可能性が示された。

A. 研究目的

血清 Hp 抗体と血清 PG 値を用いた血清学的胃がんリスク評価（いわゆる ABC 分類）（井上和彦，日消がん検診誌 2005，Yanaoka K, Int J Cancer 2008.）は多くの症例に客観的に用いられる方法であり、高危険群の集約による胃がん対策に大きく貢献することが期待されている。

胃がんリスク分類では、Hp 未感染と判定される群（Hp 抗体陰性かつ PG 法陰性、以下血清学的 A 群）は、胃がんリスクの極めて低い健康な胃と判定される。しかし、血液のみによる判定は完全でなく、特に Hp 未感染と判定される血清学的 A 群に、Hp 既感染者の混入があり、システム上の偽

陰性（Hp 既感染偽陰性群）となる危険がある。本研究では、血清学的 A 群における Hp 既感染胃がんの混入に着目し、1) 頻度や特徴を検討し、2) 多変量解析も加えての血清学的診断能向上について検討した (Boda T, *Helicobacter* 2013)。

B. 研究方法

2002 年 4 月から 2010 年 5 月までに当科で ESD を行った胃腫瘍（早期胃がん及び胃腺腫）で、事前に血清抗 Hp 抗体価、PG 値を測定し得た 271 例（男性 200 例，女性 71 例，平均年齢 66.9 歳）を対象とした。なお、Hp 除菌治療後症例，胃術後症例，PPI 内服例，高度腎不全症例，自己免疫胃

炎は除外した。

測定は、抗 Hp 抗体価 は E プレート (栄研) を用い、10IU/L 以上を陽性とし、血清 PG 値は L Z テスト (栄研) を用い、PGI70 以下かつ PGI/II 比 3 以下を PG 法陽性とした。血清 gastrin 値は Gastrin RIA Kit II (Dainabot) を用いた。

抗 Hp 抗体価と PG 値による判定で、A 群=Hp(-), PG(-), B 群=Hp(+), PG(-), C 群=Hp(+), PG(+), D 群=Hp(-), PG(+) と分類した。さらに、この血清学的 A 群は、背景胃粘膜の状態により、炎症・萎縮が全くない真の Hp 陰性例である Hp 未感染 A 群と、炎症・萎縮があり Hp 感染歴が疑われる群として A' 群 (Hp 既感染偽陰性群) に分類した。

1) Hp 既感染 A' 群の頻度と特徴について

血清学的 A 群に分類された胃腫瘍症例のうち、Hp 未感染 A 群を除いたものを A' 群とし、その頻度ならびに、特徴を Hp 感染群 (BCD 群) の胃がんと比較した。背景粘膜については、胃粘膜萎縮の程度を木村竹本分類により、組織学的には Sydney 分類により検討した。

2) A 群に含まれる Hp 既感染 A' 群の抽出方法について

血清学的 A 群胃腫瘍症例から、Logistic 回帰モデルを用いて胃癌高危険群である A' 群と Hp 未感染群を判別できるか検討した。

この場合、対照には本来の Hp 未感染 A 群を想定し Hp 感染陰性で、各血清マーカーを測定できた 213 例 (男性 132 例、女性 81 例、平均年齢 57.1 歳) を用い、感度・特異度を検討した。なお、この対照群は、内視鏡的または組織学的に Hp 胃炎、萎縮

がなく、Hp 抗体は陰性である。

(倫理面への配慮)

得られたデータの解析については、個人を特定できない形式で行い、倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) A 群における A' 群の頻度と特徴

(1) A 群胃癌症例 (A' 群) の頻度

今回の対象胃腫瘍 271 例の Hp 抗体陽性率は 224/271 (82.7%) であり、PG 法陽性率は 170/271 (62.7%) であった。また、ABC 分類では、A 群 30 症例 (11.1%), B 群 71 症例 (26.2%), C 群 153 症例 (56.5%), D 群 17 症例 (6.3%) であった。血清学的 A 群 30 例のうち、真の Hp 陰性例である Hp 未感染 A 群は 3 例 (1.1%) のみで、それ以外が A' 群 27 例 (男性 19 例、女性 8 例、平均年齢 69.8 歳) であり、胃腫瘍内視鏡治療例における A' 群の頻度は血清学的 A 群の 90% (27/30)、全体の 10% (27/271) であった。

(2) A' 群と BCD 群の胃腫瘍の比較

A' 群と BCD 群の性、年齢、腫瘍の特徴等を比較した。A' 群 (n = 27)、BCD 群 (n = 241) は、年齢では平均 69.8 (49-88) 歳と平均 66.7 (35-84) 歳、性では男女比 2.9 と 2.8 で、ともに差がなかった。腫瘍の発生部位 (U 領域、M 領域、L 領域) では、A' 群でそれぞれ 22.2%, 14.8%, 63.0%, BCD 群で 9.5%, 26.1%, 64.3% であり、A' 群で U 領域に多い傾向であった (p=0.05)。肉眼形 (隆起型、陥凹型) は、A' 群で 18.5%, 81.5%, BCD 群で 47.7%, 52.3% であり、A' 群で陥凹型が有意に多かった (p=0.004)。同時性多発癌は、A' 群で 11.1%、

BCD 群で 14.9%と差がなかった ($p=0.78$)。また、組織形 (分化/未分化) で、分化型の占める割合は、A'群 92.6%, BCD 群 92.9%と差がなく ($p=1.00$)、深達度 (M/SM) でも、M の占める割合は、A'群 88.9%, BCD 群 90.0%と差がなかった ($p=0.74$)。

A'群、BCD 群の各血清マーカーについては、それぞれの平均値が、PGI (ng/mL) は 46.6, 42.1 ($p=0.03$)、PGII (ng/mL) は 10.8, 21.2 ($p<0.0001$)、PGI/II 比は 4.7, 2.1 ($p<0.0001$)、Gastrin (pg/mL) は 122.8, 255.2 ($p=0.005$) であった。A'群で PGII, Gastrin は低く、PGI, PGI/II 比が高かった。

(3) A'群の背景粘膜の特徴

i) 組織学的胃炎

HE 染色で評価してみると、A'群 27 例の胃粘膜組織では全例に固有胃腺の萎縮が認められ、活動性炎症を認めたのは 3 例のみであった。残りの 24 例は好中球浸潤が軽微であり除菌後の胃粘膜像によく類似していた。

ii) 内視鏡的萎縮評価 (木村・竹本分類)

胃粘膜の萎縮範囲を木村・竹本分類で評価してみると C0-2 : C301 : 02-3 は A'群で 0% : 29.6% : 70.4%, BCD 群で 0.4% : 34.4% : 65.1%と差がなかった。A'群の症例は全例 C3 以上の萎縮を伴い、両群とも 90%以上に Open type の萎縮を認め、背景粘膜に差は見られなかった。

iii) A'群胃腫瘍症例 (A'群) の特性: 内視鏡的胃炎所見の比較評価

A'群と性、年齢、腫瘍組織型をマッチさせた Hp 陽性胃癌症例 27 例を BC 群より抽出し、内視鏡的胃炎所見を、体部発

赤有無、雛壁腫大有無、粘液付着有無、粘膜萎縮 Open の頻度について比較した。A'群と Hp 陽性胃癌で、それぞれ、体部発赤あり 44%, 24%, 雛壁腫大あり 41%, 89%, 粘液付着あり 15%, 70%, 粘膜萎縮 Open 93%, 89%であった。

2) A'群症例から Hp 既感染例の抽出方法

血清学的 A'群において、真の A'群 (Hp 未感染群) と A'群 (Hp 既感染偽陰性群) を判別する関数を logistic 回帰分析を用いて検討した。説明変数を性・年齢・G・PG 値を用い、目的変数に真の A'群または A'群かを用いた。A'群を判別する関数は、 $p = 1 / (1 + \exp(-s))$ とし、係数 s は、性・年齢・G・PGI・PGII を用いた場合、 $S = -7.363 - 1.758 \times \text{性} + 0.125 \times \text{年齢} + 0.0148 \times G - 0.0998 \times \text{PGI} + 0.155 \times \text{PGII}$ であり、性・年齢・G・PGI・PGII・PGI/II 比では、 $S = -6.808 - 1.731 \times \text{性} + 0.124 \times \text{年齢} + 0.0149 \times G - 0.0927 \times \text{PGI} + 0.125 \times \text{PGII} - 0.111 \times \text{PGI/II 比}$ となった。本研究では感度・特異度が 80%以上となる条件の中で、できるだけ感度が高くなるように cut off 値を設定した。その結果、性・年齢・ガストリン・PGI・PGII をパラメータとした場合、計算値を 0.1 で区切ると A'群を感度 85.2%, 特異度 84.0%, 正診率 84.2%で判別可能であった。またそこに PGI/II 比を加えても、同等の結果が得られ、正診率では PGI/II 比をパラメータに加えた条件で、計算値を 0.2 で区切ったときに最大の 89.6%となり、感度 81.5%, 特異度 90.6%の結果であった。

D. 考察

近年では胃癌の主たる病因は Hp 感染

であることが解明された。Uemura ら (N Engl J Med, 2001) の前向き観察研究においても、Hp 陰性症例からは胃がんが発生せず、陽性者からのみ 0.4% の割合で発生したことが報告された。実地臨床においては、Hp 未感染胃のがんを極めて稀ながらみることがあるが、その頻度は Matsuo ら (Helicobacter 2011) によると胃がん全体の 0.66% と算出され、本邦において Hp 陰性胃がんは 1% 未満の稀な疾患であると考えられる。

そこで血清 Hp 抗体と血清 PG 値を用いた血清学的胃がんリスク評価（いわゆる ABC 分類）が、Hp 未感染者と感染者（現在および過去の感染）を客観的に簡便に区分する方法として、高危険群集約による胃がん対策に大きく貢献することが期待されている。しかし、血液のみによる判定では、特に Hp 未感染と判定される血清学的 A 群に、Hp 既感染者の混入があることが知られ、検討すべき課題である。本研究では、血清学的 A 群における Hp 既感染胃がんの混入に着目し、ESD 患者を対象に、血清学的 A 群に含まれる胃腫瘍の頻度と特徴を検討し、多変量解析も加えて血清学的診断能向上について検討した。

今回の対象である ESD で胃の上皮性腫瘍を治療された患者の 11% が血清学的 A 群に分類され、しかもその 30 例のうち、真の Hp 未感染は 3 例のみで、残りの A' 群は 27 例 (90%) であった。この A' 群は抗 Hp 抗体陰性でかつ PG 法陰性であるものの、すべての例で胃体部萎縮を認め、胃がん高危険群と考えられた。A' 群の 24 例 (89%) では、活動性胃炎を認めず、単核細胞浸潤もなく、過去に除菌治療を行った患者に類似していた。すな

わち、A' 群では Hp 未感染ではなく、過去に感染していたことを示唆し、既往歴に除菌がないが、一般診療で使用された抗生物質等による予期しない除菌となった可能性も考えられた。

このように血清学的 A 群は胃がんリスクの低い群のはずであるが、胃がんの高危険群が相当数含まれる可能性があり、注意が必要である。もちろん今回の対象は ESD 対象の胃腫瘍であり、一般の健常群ではないので、健常者を対象にした場合の混入の程度を直接示すものではない。

次に血清学的 A 群における Hp 未感染群と Hp 既感染偽陰性群 (A' 群) の鑑別法の検討を行った、確実な方法は内視鏡検査を一度は行うことであるが、全ての対象に安全であるとは言えず、また経済的にも問題である。そこで血清学的に行う方法として、抗 Hp 抗体、PG、Gastrin を用いて検討した。この場合感度は十分に高く、かつ特異度もできるだけ高くあるべきであり、その結果、性別、年齢、Gastrin および PG を含むパラメータをすべて使用する関数で、最良の結果が得られた。性・年齢・Gastrin・PGI・PGII をパラメータとした場合、A' 群を感度 85.2%、特異度 84.0%、正診率 84.2% で判別可能で、PGI/II 比を加えた場合には感度 81.5%、特異度 90.6%、正診率 89.6% であり、血清パラメータでの判別の可能性が示された。ただし、今回の検討では、A' 群患者数が十分には多くないこと、未感染群対照が病院受診患者で、健康な住民ではないこと、喫煙等の臨床的特徴の差は検討していないため、一般人口を対象に用いるには、より多数例の分析が必要である。

E. 結論

Hp 抗体, 血清 PG で判定した血清学的 A 群には, ESD 対象胃腫瘍の 11%が含まれ, 注意が必要である。Hp 既感染偽陰性群の血清診断による鑑別は, 多変量による解析で正診率を高めることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Boda T, Ito M, Yoshihara M, Kitamura Y, Matsuo T, Oka S, Tanaka S, Chayama K. Advanced Method for Evaluation of Gastric Cancer Risk By Serum Markers: Determination of True Low-Risk Subjects for Gastric Neoplasm. *Helicobacter*. 2013 Nov 11. doi: 10.1111/hel.12101.
2. Boda T, Ito M, Oka S, Kitamura Y, Numata N, Sanomura Y, Matsuo T, Tanaka S, Yoshihara M, Arihiro K, Chayama K. Characteristics of Metachronous Gastric Tumors after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Intraepithelial Neoplasms. *Gastroenterol Res Pract*. 2014; 2014:863595. doi: 10.1155/2014/863595.
3. Takamura A, Ito M, Boda T, Matsumoto Y, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. : High expression of gastrin receptor protein in injured mucosa of *Helicobacter pylori*-positive gastritis. *Dig Dis Sci*. 2013; 58:634-40.
4. Miyaki R, Yoshida S, Tanaka S, Kominami Y, Sanomura Y, Matsuo T,

Oka S, Raytchev B, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, Yoshihara M, Chayama K.:Quantitative identification of mucosal gastric cancer under magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement.*J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(5):841-7.

5. 伊藤公訓, 松尾泰治, 保田智之, 松本陽子, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰. 「胃癌リスク診断を巡って-現状と問題点」胃癌リスク診断の検診への応用と課題 : *H. pylori* 未感染群の診断と *H. pylori* 陰性胃癌を巡って. *臨床消化器内科* 2013;28(8):1155-1159.
6. 吉原正治, 日山 亨, 横崎恭之, 石原令子, 杉原美由紀, 矢式寿子, 古本直子, 松山まり子, 玉田美江, 高橋涼子, 山手紫緒:消化器がん検診における利益・不利益. *総合保健科学* 2013; 29:87-91.

学会発表

1. 吉原正治, 伊藤公訓, 日山 亨. 胃がんリスクを考慮した胃がん検診体制の構築と課題. 特別企画 2-胃がん検診における *H. pylori* と胃粘膜萎縮によるリスク集約-エビデンスの要約と今後の研究課題, 第 51 回日本消化器がん検診学会大会, 東京都, 2013. 10. 10.
2. 吉原正治. 消化器がん検診における利益と不利益. パネルディスカッション各種がん検診におけるメリットとデメリット. 第 21 回日本がん検診・診断学会総会, 前橋市, 2013. 7. 19.
3. 伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治, 保田智之, 松本陽子, 岡 志郎, 田中信

- 治, 茶山一彰. 胃内視鏡検診における胃がんリスク評価とヘリコバクターピロリ抗体陰性癌に関する考察. 京都市, 2013. 5. 10.
4. 松本陽子, 松尾泰治, 伊藤公訓, 保田智之, 岡 志郎, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰. Helicobacter pylori 除菌後発見胃癌にみられる表層低異型度上皮の特性と内視鏡診断へ及ぼす影響. 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会, 京都市, 2013. 5. 10.
 5. 伊藤公訓, 吉原正治, 茶山一彰. 胃癌リスクを考慮した胃炎分類. ワークショップ新たな内視鏡的胃炎分類「Up dated 京都分類」をめざして. 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会, 京都市, 2013. 5. 12.
 6. 保田智之, 伊藤公訓, 吉原正治, 松本陽子, 松尾泰治, 岡 志郎, 田中信治, 茶山一彰. 胃癌リスク分類(ABC 分類)で A 群に混在する胃癌高危険群症例の血清診断による拾い上げの可能性. 第 2 回胃がんリスク評価に関する研究会. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会, 仙台市, 2013. 6. 7.
 7. 日山 亨, Quach Trong Duc, 田中信治, 伊藤公訓, 茶山一彰, 上村直実, 嶋本文雄, 吉原正治. ベトナムにおける胃癌検診導入に向けての国際共同研究. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会, 仙台市, 2013. 6. 7.
 8. 日山 亨, 田中信治, 吉原正治. 胃がん・大腸がん検診の対象年齢に関する検討-罹患率・死亡率等を参考にして, 消化器がん検診の最も効果的な対象年齢とは? 第 52 回日本消化器がん検診学会総会, 仙台市, 2013. 6. 7.
 9. 伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治, 田中信治, 茶山一彰. Helicobacter pylori 除菌時代の胃スクリーニング, シンポジウム, ヘリコバクター除菌時代の胃がん診断・スクリーニング, 第 44 回日本消化器がん検診学会中国四国地方会, 松江市, 2013. 12. 14.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告書

血清ペプシノゲン値による *Helicobacter pylori* 感染胃炎診断に関する研究

研究分担者 井上和彦 川崎医科大学総合臨床医学 准教授

研究要旨

胃がんの撲滅に向け、*Helicobacter pylori* (Hp) 感染診断は重要であり、その補助診断として血清ペプシノゲン (PG) 値の評価を行った。病院受診者、人間ドック受診者いずれにおいても、Hp 未感染者と考えられる PG 値 (平均値) は、PG I : 40ng/mL 台、PG II : 8ng/mL 台、PG I / II 比 : 5 以上であった。Hp 感染診断精度を ROC で検討すると、PG I / II 比と PG II は高い AUC を呈した。そして、PG I / II 比 : 4.4 をカットオフ値とすると、感度 89.0%、特異度 89.9%と良好な精度が得られた。以上より、血清 PG 値で Hp 感染胃炎の補助診断が可能であり、胃癌検診や消化器プライマリケアで有効活用することにより、わが国の胃癌撲滅に寄与できると考えられる。

A. 研究目的

わが国における胃癌の大部分は *Helicobacter pylori* (Hp) 感染持続者あるいは感染既往者から発生しており、未感染者からの発生は1-2%以内と考えられている。すなわち、Hp感染の有無を非侵襲的に正確に診断し、感染者に対しては除菌治療によりHp胃炎を改善することで胃癌発生予防を行い、さらに、適切なサーベイランスを行うことは胃癌撲滅に向けた有用な方法と考えられる。この研究では、血清ペプシノゲン (PG) 値によるHp感染診断の有効性を明らかにすることを目的とした

B. 研究方法

1. 病院受診者での検討

2002年4月から2006年3月までに川崎

医科大学附属病院で上部消化管内視鏡検査を施行した中で、内視鏡的に萎縮がなく、同時に胃生検を行い組織学的に炎症・萎縮・腸上皮化生・Hp感染がなく、血清Hp抗体が陰性であった298例(男性113例、女性185例、年齢14~87歳、平均年齢41歳)を対象として、健常胃の血清PG値(ELISAで測定)を求めた。

2. 人間ドック受診者での検討

血清Hp抗体価、血清PG測定と内視鏡を過去に同じ日に行った人間ドック受診者を対象とした。その中でHp未感染者948例(男性599例、女性349例、26-82歳、平均49.5歳)のPG値について性・年齢階層別も含め検討した。さらに、Hp陽性者1573例(男性1061例、女性512例、23-85歳、平均55.3歳)との比較検討も行った。なお、血清Hp抗体価は

ELISA (E-プレート‘栄研’H.ピロリ)、血清PG値はlatex法で測定した。そして、①血清Hp抗体<3U/mL、②内視鏡診断は正常、もしくは、胃底腺ポリープのみ、③内視鏡的胃粘膜萎縮なし、のすべてを満たすものをHp未感染者とした。また、Hp抗体 ≥ 10 U/mlをHp陽性例とした。なお、Hp除菌後例、酸分泌抑制薬内服例、胃切除後例、腎障害例(クレアチニン2mg/dl以上)は除外した。

(倫理面への配慮)

病院受診者の検討は、臨床研究に関する倫理指針に沿って行い、また、川崎医科大学倫理委員会の承認を得て行った。人間ドック受診の検討は、連結不可能匿名化された他施設の情報のみを用いて行った。

C. 研究結果

1. 病院受診者での検討

Hp未感染の健常胃と判断した病院受診者のPG値はPG I : 43.7 ± 14.7 ng/mL、PG II : 8.6 ± 3.4 ng/mL、I/II比 : 5.4 ± 1.3 であった。性別では男性で、年齢階層別には高齢者でPG I、PG IIともに高い傾向があったが、有意差はなかった。

2. 人間ドック受診者での検討

Hp未感染と判断した受診者のPG値は、PG I : 47.4 ± 16.0 ng/mL、PG II : 8.3 ± 2.9 ng/mL、I/II比 : 5.8 ± 1.5 であった。性別比較では、PG I、PG II、I/II比はいずれも男性の方が有意に($p < 0.01$)高かった。年齢階層別検討では、男女ともに、年齢が高くなるにつれPG I、PG IIともにわずかながら高くなった。一方、Hp陽性者のPG値は、PG I : 58.3 ± 31.1 ng/mL、PG II : 23.5 ± 13.3 ng/mL、PG I/II比 : $2.7 \pm$

1.3であった。Hp未感染者とHp陽性者の比較では、男女ともにHp未感染者でPG IIが有意に($p < 0.01$)高く、I/II比は有意に($p < 0.01$)低かった。

ROC曲線の下部面積(AUC)に関して、統計ソフトStatFlexを用いて算出すると以下の結果が得られた。

PG IのAUC : 0.616 (PG I : 48.6 ng/mLをカットオフ値にした場合、感度 : 59.8%、特異度 : 59.7%)

PG IIのAUC : 0.942 (PG II : 11.4 ng/mLをカットオフ値にした場合、感度 : 88.3%、特異度 : 87.0%)

PG I/II比のAUC : 0.958 (I/II比 : 4.4をカットオフ値にした場合、感度 : 89.0%、特異度 : 89.9%)

D. 考察

PG法のカットオフ値を設定した時代のがわが国においてはHp感染率が高く、その大多数を占めるHp感染者の中で胃癌リスクの高い胃粘膜萎縮を把握する方法としてPG法が提唱された。しかしながら、血清PG値は胃粘膜の萎縮のみならず、炎症も反映する。すなわち、Hp感染に伴う胃粘膜炎症により、PG IとPG IIはともに上昇し、胃粘膜萎縮の出現と進展に伴い、PG Iは速やかに減少する。一方、PG IIは中等度の胃粘膜萎縮までは高値を維持し、高度の胃粘膜萎縮になってやっと低下する。その結果、PG I/II比は正常胃粘膜から炎症の強い胃粘膜、萎縮の強い胃粘膜に移行するにつれ、低下していく。また、Hp除菌により胃粘膜炎症が改善すれば、PG IとPG IIはともに低下し、PG I/II比は上昇する。このように、PGは胃粘膜萎縮の指標のみならず、胃粘膜炎症の指標

としても有用となろう。そのためには、健常胃の PG 値を明らかにしておく必要があるが、これまでのところ報告は少ない。本研究では、病院受診者においても、人間ドック受診者においても、Hp 未感染者と判断した PG 値の平均値は、PG I で 40ng/mL 台、PG II で 8ng/mL 台、PG I / II 比は 5 以上であった。性別では、男性は女性に比べ PG I、PG II とも若干高いことが明らかになった。また、年齢階層が高くなるにつれ PG I、PG II ともに若干高くなることが明らかになった。しかしながら、この性別・年齢階層別変動は Hp 感染に伴う変動に比べると無視できる程度のものであると考えられる。

Hp 感染に対する血清 PG の精度について ROC を作成して検討した。その結果、PG I / II 比、PG II は高い AUC を呈し、PG I / II 比 : 4.4 をカットオフ値とすると、感度 89.0%、特異度 89.9%と良好な精度が得られた。

著者が最初に人間ドックで実践を開始した血清 Hp 抗体と PG 法の組み合わせによる ABC 分類は、胃の健康度評価、胃癌リスク分類として普及しはじめている。血清 Hp 抗体 (－) PG 法 (－) の A 群は概ね Hp 未感染と考えられ、その後の胃癌検診から除外も可能と思われる。その際、A 群に Hp 既感染者が混じることは極力避けなければならない。Hp 抗体偽陰性例や胃粘膜萎縮の高度進展に伴った Hp 自然消退例の混入を避けるために今回の結果を応用すべきであろう。

また、わが国における Hp 感染率は非常に速いスピードで低下しており、消化器プライマリケアにおいても、内視鏡適応の判断などで有効活用できるであろう。

E. 結論

血清 PG 法で胃粘膜萎縮を把握するのみならず、血清 PG 値 (PG II、PG I / II 比) で Hp 感染胃炎の補助診断が可能である。胃癌検診や消化器プライマリケアで有効活用することにより、わが国の胃癌撲滅に寄与できるであろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Shiotani A, Murao T, Matsumoto H, Kamada T, Kusunoki H, Inoue K, Uedo N, Ishii H, Haruma K. Identification of serum miRNAs as novel non-invasive biomarkers for detection of high risk for early gastric cancer. 109: 2323-2330, 2013
2. 鎌田智有, 井上和彦, 眞部紀明, 中藤流以, 塚本真知, 木村佳起, 楠裕明, 塩谷昭子, 畠二郎, 春間賢. 若年者ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎－鳥肌胃炎に対する臨床的対応－. *Helicobacter Research* 17(6): 564-569, 2013
3. 井上和彦. 胃がん検診はどのように変貌していくのか? *Helicobacter Research* 17(3): 211-215, 2013
4. 井上和彦, 鎌田智有, 春間賢. 除菌診療クエスチョン&アドバイス. I. 「ピロリ菌」とは? シリーズ 4. ピロリ菌について患者さんにどのように説明したらよいでしょうか? (治療編). *Helicobacter Research* 17(2): 166-169, 2013
5. 鎌田智有, 井上和彦, 眞部紀明, 石井学, 今村祐志, 松本啓志, 藤田穰, 垂水研一, 楠裕明, 塩谷昭子, 畠二郎, 春間賢. 機能性ディスペプシアに対する *Helicobacter pylori* 除菌治療の効果. *Helicobacter Research*

- 17(4): 25-29, 2013
6. 井上和彦. *Helicobacter pylori* と胃がんー胃がん撲滅に向けてー. Modern Media 59(10): 255-260, 2013
 7. 春間賢, 楠裕明, 眞部紀明, 鎌田智有, 塩谷昭子, 井上和彦. 機能性ディスペプシア:FD 7.FD の治療ーPPI と *H.pylori* 除菌治療の効果. Modern Physician 33(7): 905-909, 2013
 8. 井上和彦. 胃がんリスク診断 (ABC 分類). 日本臨床 71(8): 1472-1478, 2013
 9. 井上和彦. 胃癌リスク診断と検診への導入. 臨床消化器内科 28(8): 1109-1116, 2013
 10. 徳毛健治, 鎌田智有, 眞部紀明, 楠裕明, 井上和彦, 塩谷昭子, 吉原正治, 春間賢. *Helicobacter pylori* 感染症時代の除菌診療その課題とは何か. 広島県における *H.pylori* 診療の実際と課題 15 年間、約 1,900 症例の除菌治療経験より. Helicobacter Research 71(1): 58-65, 2013
 11. 毛健治, 鎌田智有, 眞部紀明, 楠裕明, 井上和彦, 塩谷昭子, 吉原正治, 春間賢. *Helicobacter pylori* 感染率と除菌率の経年的変化 一般診療所における 15 年間、4,500 症例の検討. 日本ヘリコバクター学会誌 14(2): 79-84, 2013
 12. 春間賢, 鎌田智有, 村尾高久, 山中義之, 大澤元保, 塩谷昭子, 井上和彦. 欧州胃の前癌病変のガイドラインと日本への応用. 日本臨床 71(8): 1479-1484, 2013
 13. 井上和彦. 【消化器薬ー新時代の治療指針】消化性潰瘍、*Helicobacter pylori* 感染胃炎. Medicina 51(1), 34-39, 2014
 14. 井上和彦. 【最新胃癌学ー基礎と臨床の最新研究動向】XI胃がんの予防 ABC 分類の意義. 日本臨床 72(Suppl 1) 681-686, 2014
 15. 鎌田智有, 井上和彦, 眞部紀明, 中藤流以, 塚本真知, 村尾高久, 今村祐志, 藤田穰, 松本啓志, 垂水研一, 山下直人, 楠裕明, 本多啓介, 塩谷昭子, 秋山隆, 定平吉都, 畠二郎, 春間賢. ヘリコバクター・ピロリ感染の有無と胃癌の内視鏡像: 消化器内視鏡 25(12):1954-1959, 2013
 16. 井上和彦, 鎌田智有, 前田憲男, 吉岡毅, 春間賢. 「診断はどのように行うのか?」ー適応拡大された *H.pylori* 感染胃炎の的確な診断の普及に向けてー: The GI Forefront 9(2):99-107, 2014
 17. 井上和彦. 胃癌検診のあらたな展望ーABC リスク分類の役割も含めてー: 医学のあゆみ 248(4): 276-280, 2014
- 学会発表
1. Kamada T, Oryu M, Kusaka M, Ohumi T, Ishihara S, Kimura Y, Murao T, Manabe N, Sato Y, Matsumoto H, Yamashita N, Kusunoki H, Inoue K, Shiotani A, Hata J, Haruma K: Initial Test for *Helicobacter pylori* Infection Befor Esophagogastro-duodenoscopy Is Recommended for Japanese Young Adult With Uninvestigated Dyspepsia(The Alumni of Kawasaki Gastroenterology Study Group). DDW2013 Orland,USA, May 18, 2013
 2. Manabe N, Tsukamoto M, Kamada T, Kusunoki H, Shiotani A, Inoue K, Hata J, Haruma K: Gender Differences in GI Symptom Patterns Related to Clinically Significant Organic Diseases Are Detected in Japanese Patients. DDW2013 Orland,USA, May 19, 2013
 3. Kamada T, Ito M, Manabe N, Kimura Y, Tsukamoto M, Murao T, Matsumoto H, Fujita M, Tarumi K, Kusunoki H, Sato Y, Inoue K, Shiotani A, Hata J, Tanaka S, Haruma K: Time Trends in *Helicobacter pylori* Infection and Intestinal Metaplasia Based on the 1970s, 1990s, and 2010s Results in a 40-Year Comparison Study of Japanese Patients. DDW2013 Orland,USA, May

- 19, 2013
4. Takagi A, Uemura N, Inoue K, Nakajima S, Kawai T, Ohtsu T, Koga Y: Effect of *L. Gasseri* on Dyspeptic Symptoms in Subjects With *H. pylori* Infection. DDW2013 Orland, USA, May 20, 2013
 5. Shiotani A, Murao T, Kimura Y, Matsumoto H, Kamada T, Kusunoki Hi, Inoue K, Sato Y, Uedo N, Haruma K: Identification of Serum Mirnas As Novel Non-Invasive Biomarkers for Detection of High Risk for Early Gastric Cancer. DDW2013 Orland, USA, May 20, 2013
 6. Inoue K, Itakura Y., Fujisawa T, Kamada T, Yamashita N, Kusunoki H, Haruma K: Gastric cancer risk classification by the blood test -ABC classification-. IGCC 2013 10th International Gastric Cancer Congress Verona, Italy June, 2013
 7. Inoue K, Kamada T, Haruma K: ABC screening to determine the risk of gastric cancer. 10th Japan-Korea Joint Symposium on Helicobacter Infection Seoul, Korea June 1, 2013
 8. 井上和彦, 鎌田智有, 眞部紀明, 山下直人, 楠裕明, 藤澤智雄, 春間賢 : 胃癌症例における ABC 分類. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会 附置研究会 第 2 回胃がんリスク評価に関する研究会 (2013.6.7)
 9. 井上和彦, 近藤秀則, 春間賢 : 胃がん症例年齢分布と検診受診者年齢分布の解離. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会 (2013.6.7)
 10. 中島明久, 鎌田智有, 土本明葉, 板野晃子, 木村貴之, 黒瀬昭良, 木科雅也, 門内弘英, 山上涼一, 眞部紀明, 楠裕明, 井上和彦, 春間賢 : 岡山県地域胃がん検診 (X 線) における背景胃粘膜を考慮した胃がんリスク群拾い上げの試み. 第 52 回日本消化器がん検診学会総会 (2013.6.7)
 11. 井上和彦, 鎌田智有, 春間賢 : 胃がん検診から *H. pylori* 除菌へ. 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会 (2013. 6. 28)
 12. 井上和彦, 近藤秀則, 板倉由幸, 藤澤智雄 : ABC 分類と適切な画像検査の組み合わせによる対策型検診システム. 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会 (2013. 6. 29)
 13. 鎌田智有, 尾立鷹琴, 井上和彦, 石井学, 藤田穰, 堅田真司, 伊藤公訓, 塚本真知, 塚本眞言, 石原慎一, 後藤研介, 杉生訓昭, 塩谷昭子, 春間賢 : 実地臨床での尿中抗体による *H. pylori* 感染スクリーニング〜39 歳以下での検討. 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会 (2013. 6. 29)
 14. 井上和彦 : ABC 分類によるテーラーメイド胃がん検診の可能性. 第 21 回日本がん検診・診断学会総会 (2013. 7. 19)
 15. 鎌田智有, 佐藤元紀, 徳富正, 原睦展, 渡辺哲夫, 村尾高久, 松本啓志, 眞部紀明, 伊藤公訓, 井上和彦, 塩谷昭子, 春間賢 : *H. pylori* 除菌治療後におけるレバミピドの投与効果についてー多施設共同研究ー. 第 55 回日本消化器病学会大会 (JDDW2013) (2013. 10. 09)
 16. 井上和彦, 近藤秀則 : 胃がんリスク診断を正しく理解し、対策型検診へ導入すべきである. 第 51 回日本消化

器がん検診学会大会 (JDDW2013)

(2013. 10. 10)

17. 井上和彦: *H. pylori* 除菌時代における対策型胃がん検診の役割. 第 43 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会 東海北陸消化器がん検診の会・総会 (特別講演) (2013. 11. 30)
18. 鎌田智有, 井上和彦, 松本啓志, 塩谷昭子, 畠二郎, 春間賢 : *H. pylori* 除菌時代の胃内視鏡スクリーニング～*H. pylori* 陰性胃がん、陽性胃がん、除菌後胃がんの内視鏡像. 第 44 回日本消化器がん検診学会中国四国地方会 第 44 回中国四国地方胃集検の会 (2014. 12. 14)

H. 的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

「胃がん予防のためのピロリ菌既感染者対策と
感染防止に関する研究」
（胃 X 線検査に関する領域の研究）

分担研究者 中島滋美
滋賀医科大学消化器内科学講座 非常勤講師
（独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院（旧社会保険滋賀病院）
総合診療科部長）

研究要旨

ヘリコバクター・ピロリ（Hp）既感染では、胃 X 線検査で「胃粘膜表面像またはひだが中間型を示す」ことが特徴と考えられた。ただし、既感染でも未感染正常胃粘膜と同様の所見を呈するものがある。

胃 X 線検査による背景胃粘膜診断で Hp の現在または過去の感染（慢性胃炎疑い症例）を高精度で診断でき、胃がんリスク群を胃 X 線検査で見分けることが可能である。慢性胃炎（疑い例含む）に積極的に医療機関受診を勧めると、感染者の除菌により胃がんの一次予防を促進することが可能である。さらに除菌後の人に積極的に胃の検診受診を勧めることにより、効率的な胃がん二次予防が可能となる。

将来は ABC 検診（または Hp 抗体検査）と胃 X 線検診を併用すると、高受診率で胃がんリスク群を一次・二次予防に向かわせ、同時に胃がんリスクの低い未感染相当の人たちを検診対象から除外できる可能性があり、検診の効率化が期待される。今後はこのシステムが稼働できるようにエビデンスを出す必要があり、本研究はそのための基礎となるであろう。

A. 研究目的

前回の我々の厚労省班研究、すなわち、がん臨床研究事業「ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済効果」（H22-がん研究一般-010、代表：加藤元嗣）において、成人のヘリコバクター・ピロリ（Hp）除菌による胃がん予防効果は費用を上回るが、既感染者からも胃がんが発見されること

などにより、高齢者ほど費用対効果が悪くなることが明らかになった。また、最近脚光を浴びてきた血清 Hp 抗体検査と血清ペプシノゲン（PG）検査によるリスク分類（ABC 法または ABC 検診）では、胃がんリスクのある Hp 感染者と既感染者の一部が胃がん低リスクであるはずの A 群に混入するなどの問題点が指摘され

ている。さらに 2013 年 2 月からは Hp 感染胃炎の除菌が保険適用となり、既感染者が急激に増加することが予想され、既感染者からの胃がん発生、既感染者の診断、既感染者の胃がん検診など、既感染者にまつわる問題がクローズアップされることが予想される。

一方、胃 X 線検査や内視鏡検査などの画像検査でも、背景胃粘膜診断をすることにより現感染・既感染・未感染の鑑別が可能である。このため、胃 X 線検査や内視鏡検査による背景胃粘膜診断やリスク分類について、客観的な基準をもとめ、それがどのくらいの精度なのか、あるいは ABC 法との関係などを評価する必要がある。

胃 X 線検診は、受診者の減少、固定化、高齢化、Hp 未感染者への被ばくなど問題点を抱えているものの、厚労省から唯一対策型検診に有効性があると評価された方法であり、しかも内視鏡検診と比べて 10 倍以上の検診件数があり、全国津々浦々に普及している検診方法である。したがって、胃 X 線検査による Hp 感染診断、既感染診断、胃がんリスク評価などについて精度や実用性が確認できれば、すぐにでも胃 X 線による背景胃粘膜診断を採り入れて全国で実地応用できることが期待される。さらに、胃 X 線検診と ABC 法を組み合わせることによって、両者の欠点をうまく補えることが期待され、個人の胃がんリスクに応じた効率のよい「これからの胃がん検診」が構築できると考えられる。

今回は、胃 X 線画像による Hp 感染および既感染の所見を明らかにする。また、

この研究結果に基づき、血液検査と胃 X 線検査を有効に活用し、両者の欠点を相補う方法を提案し、その有効性を確かめるための研究の基礎を築くことを目的とする。

B. 研究方法

対象と方法

独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院（旧社会保険滋賀病院）健康管理センターで 2004 年度以後に健診を受けた受診者のうち、便中 Hp 抗原検査（メリディアン HpSA ELISA、以下 HpSA）と血清 Hp 抗体検査（E プレート栄研 H.ピロリ抗体、以下 HpAb）および胃 X 線検査を受けた受診者を対象とした。HpSA の判定は ELISA 値が 0.120 以上なら HpSA 陽性（HpSA+）、0.100 未満なら HpSA 陰性（HpSA-）とし、中間値を示したものは判定保留例とした。HpAb の判定は、抗体価が 10.0U/ml 以上なら HpAb 陽性（HpAb+）、10.0U/ml 未満なら HpAb 陰性（HpAb-）とした。胃 X 線検査方法は、発泡剤 3.5g を少量の水で飲用させたのち、バリコンミール（堀井薬品工業）とバリトップ P（カイゲン）を 2.4 対 1 の割合で混合し、約 180～195w/v%に調整したバリウムを 120ml 飲用させ、二重造影法にて撮影した。その胃粘膜表面像を平滑型と粗造型、および中間型に分類した。平滑型は滑らかで、微細で均一な粘膜模様を示すもの、粗造型は細かい凹凸のある粗造な粘膜模様を示すものとした。明らかに平滑型、粗造型に分類できなかったものを中間型とした。Hp 検査結果と胃 X 線所見を検討し、

Hp 感染診断のための診断基準を明らかにした。また、Hp 感染診断における胃 X 線診断の精度を明らかにした。

次に、Hp 感染の有無と過去の感染歴の有無を明らかにした対象者のデータセットを用いて胃 X 線画像を検討し、Hp 感染診断のみならず、既感染の画像所見を明らかにした。

以上の結果から、胃 X 線検査による背景胃粘膜診断法をまとめ、その応用による効率的な「これからの胃がん検診」を提案した。

倫理面での配慮

本研究は、人体から採取された試料を用いず、既存資料のみを用いる観察研究であることから、「厚労省疫学研究に関する倫理指針」により研究対象者からのインフォームドコンセントを必ずしも要しない。ただし、同指針に従い、社会保険滋賀病院（当時）のホームページに研究テーマ、研究目的、概要、期待される成果、方法、研究組織、拒否の機会、その他必要事項を明記した上、公開した。本研究は、倫理委員会の承認を得たのちに開始し、連結可能匿名化した後の記号番号だけがついたデータセットを研究に使用することで個人情報の保護を行った。結果の公表に当たっては、個人が識別される情報を含まないものとした。

C. 研究結果

Part 1. 胃 X 線検査による Hp 感染診断

(1) Hp 感染と胃粘膜表面像

2004 年度に HpAb と HpSA、および胃

X 線検査を同時に受けた 209 人の結果を表 1 に示す。HpSA と HpAb の両方陽性者が 104 人 (49.8%)、両方陰性者が 82 人 (39.2%) であったが、HpSA と HpAb の結果が異なる症例が 23 人 (11.0%) に認められた。また、胃粘膜表面像が平滑型 73 人 (34.9%)、粗造型 116 人 (55.5%) であったが、中間型を示す症例が 20 人 (9.6%) に認められた。Hp 検査と胃粘膜表面像には有意に関連があった (Yates カイ 2 乗検定、 $P<0.01$)。

表 1. Hp 検査と胃粘膜表面像

HpSA	HpAb	胃粘膜表面像			合計
		粗造	中間	平滑	
+	+	97	5	2	104
+	-	1	1	0	2
-	+	15	4	2	21
-	-	3	10	69	82
合計		116	20	73	209

そこで、中間型を除いた 189 人で HpSA または HpAb の結果と胃粘膜表面像を比較した (表 2、3)。胃粘膜表面像は、HpSA と HpAb のどちらを対照としても陽性者で有意に粗造型が多かった (Yates カイ 2 乗検定、どちらも $P<0.01$)。

表 2. HpSA と胃粘膜表面像

HpSA	粘膜表面像		合計
	粗造	平滑	
+	98	2	100
-	18	71	89
合計	116	73	189

表 3. HpAb と胃粘膜表面像

HpAb	粘膜表面像		合計
	粗造	平滑	
+	112	4	116
-	4	69	73
合計	116	73	189

さらに、HpSA と HpAb の結果が一致した 171 人の結果で胃粘膜像を比較した (表 4)。胃粘膜表面像は、HpSA と HpAb の一致した結果と有意な関連を認め (Yates カイ 2 乗検定、 $P<0.01$)、HpSA+/HpAb+で有意に粗造型が多く、HpSA-/HpAb-で有意に平滑型が多かった。

表 4. HpSA と HpAb の結果が一致した症例の胃粘膜表面像

HpSA/HpAb	粘膜表面像		合計
	粗造	平滑	
+/+	97	2	99
-/-	3	69	72
合計	100	71	171

以上の結果から、胃 X 線胃粘膜表面像による Hp 感染診断の精度を対照検査法ごとに比較した (表 5)。胃粘膜表面像による Hp 感染診断は、HpSA と HpAb の結果が一致する場合、感度・特異度が最も高かった。

表 5. 胃 X 線胃粘膜表面像による Hp 感染診断の精度

指標	対照検査法		
	HpAb	HpSA	両方一致
感度	96.6%	98.0%	98.0%
特異度	94.5%	79.8%	95.8%
陽性的中度	96.6%	84.5%	97.0%
陰性的中度	94.5%	97.3%	97.2%
正診率	95.8%	89.4%	97.1%

(2) Hp 感染と胃粘膜ひだ分布

HpSA と HpAb の結果が一致した 186 人で胃粘膜ひだの分布を調べた。ひだの分布パターンを表 6 のように定義すると、Hp 検査結果によるひだ分布パターンは表 7 のようになり、ひだの分布パターンは Hp 検査結果と有意に関連があった (Yates カイ 2 乗検定、 $P<0.01$)。

表 6. ひだの分布パターンの分類

パターン	定義
A	ひだが胃体部から胃角部までの大弯から小弯まで広く分布している
B	胃体上部ではひだは大弯から小弯まで分布しているが、胃体下部では大弯側にしか分布していない
C	胃体上部も下部もひだは大弯側に分布しているが、小弯には分布していない
D	ひだは大弯側にわずかにあるか、ほとんど消失している
E	判定不能

表 7. Hp 検査結果とひだ分布パターン

HpSA/HpAb	胃粘膜ひだの分布パターン					合計
	A	B	C	D	E	
+/+	6	15	46	36	1	104
-/-	35	24	6	17	0	82
合計	41	39	52	53	1	186

判定不能の 1 例を除き、A と B、C と D をそれぞれまとめると、表 8 のように HpSA+/HpAb+では C と D が、HpSA-/HpAb-では A と B が有意に多かった (カイ 2 乗検定、 $P<0.01$)。

表 8. Hp 感染と胃粘膜ひだの分布

HpSA/HpAb	胃粘膜ひだの分布		合計
	A or B	C or D	
+/+	21	82	103
-/-	59	23	82
合計	80	105	185

(3) Hp 感染と胃粘膜ひだ形状

HpSA と HpAb の結果が一致した

186 人で胃粘膜ひだの形状を調べた。ひだの形状に関しては、次の6つの所見を観察した(図1)。すなわち、細い(Slim)、まっすぐ(Straight)、表面が滑らか(Smooth)、丈が低い(Small)、立ち上がりがなだらかな(Slow)、柔らかい(Soft=胃壁伸展で細くなる)の6つの所見をおおむね満たす場合を正常型とした。英語の頭文字にSを付けたことから、これらの所見を6Sと呼ぶことにした。ひだの形状がほとんど6Sを満たさない場合を異常型とした。すなわち、太い、まっすぐでない、表面が粗造、丈が高い、立ち上がりが急峻、やわらかくない(胃壁伸展で細くならない)ひだを異常型とした。形状が判断できない程度にひだが消失している場合を消失型とした。正常型と異常型の中間の場合を中間型とした。

胃粘膜ひだの形状分類とHp検査結果とは、有意にに関連があった(Yates カイ2乗検定、 $P<0.01$)。

図1. ひだの形状と分類

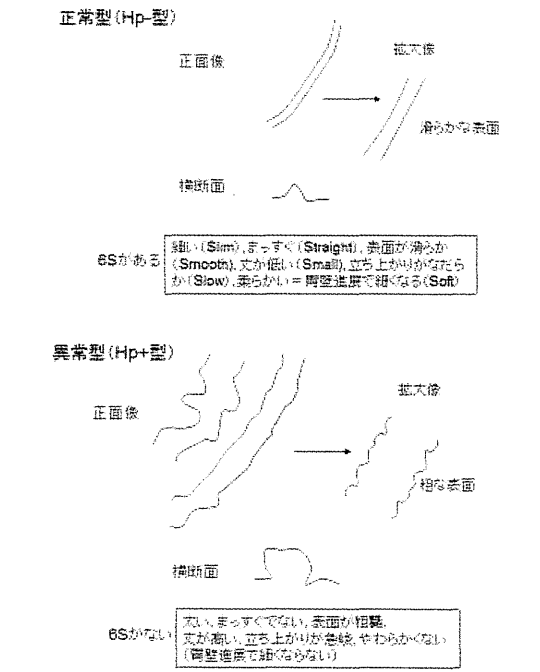


表9. Hp感染と胃粘膜ひだ形状

HpSA/HpAb	胃粘膜ひだの形状				合計
	正常型	中間型	異常型	消失型	
+/+	0	5	67	32	104
-/-	39	24	2	17	82
合計	39	29	69	49	186

そこで、胃粘膜ひだの正常型と中間型、異常型と消失型を合わせると、表10のようにHpSA+/HpAb+では異常または消失型が、HpSA-/HpAb-では正常または中間型が有意に多かった(Yates カイ2乗検定、 $P<0.01$)。

表10. Hp感染と胃粘膜ひだ形状

HpSA/HpAb	胃粘膜ひだの形状		合計
	正常or中間型	異常or消失型	
+/+	5	99	104
-/-	63	19	82
合計	68	118	186