

**Table 1** Relationship between gastric receptor expression and *Helicobacter pylori* infection

Human gastric mucosa	Number of positive specimens with GR expression		<i>P</i> value <sup>b</sup>
	<i>H. pylori</i> positive (N = 56) <sup>a</sup>	<i>H. pylori</i> negative (N = 70) <sup>a</sup>	
Corpus	15 (27 %)	0 (0 %)	<0.01
Antrum	6 (11 %)	0 (0 %)	0.02

GR Gastric receptor

<sup>a</sup> Two specimens from one patients<sup>b</sup> Chi-square test with Yate's correction**Table 2** Relationship between GR expression and grade of gastritis in 112 biopsy specimens with *H. pylori* infection

Gastritis grade	GR positive (N = 21)	GR negative (N = 91)	<i>P</i> value
Atrophy (none, mild/moderate, marked)	7/14	25/66	NS
Mononuclear cell infiltration (none, mild/moderate, marked)	8/13	47/44	NS
Neutrophil infiltration (absent/present)	10/11	61/30	NS
Intestinal metaplasia (absent/present)	12/9	39/52	NS

NS Not significant

**Table 3** Relationship between GR expression and serum gastrin level

	GR positive patients <sup>a</sup> (N = 17)	GR negative patients (N = 11)	<i>P</i> value
Serum gastrin (pg/ml)	230.3 ± 192.1	154.5 ± 176.2	NS

Data are present as the mean ± standard deviation

<sup>a</sup> Patients with positive GR expression in at least one specimen

these specimens (sections stained with hematoxylin and eosin staining) revealed regenerative and hypertrophic changes in the gastric foveolar epithelium. As shown in Table 4, a significantly higher expression of GR was detected in the regenerating mucosa tissue compared with the nearest corresponding normal mucosa. No differences in GR expression was found in material examined pre- and post-administration of PPI (data not shown).

#### Expression of GR in MKN-28 Cells and Its Alteration by pH

The effect of pH alterations on GR expression was examined in vitro in cells cultured at different pH conditions,

**Table 4** Comparison of GR expression between regenerative and corresponding intact mucosa

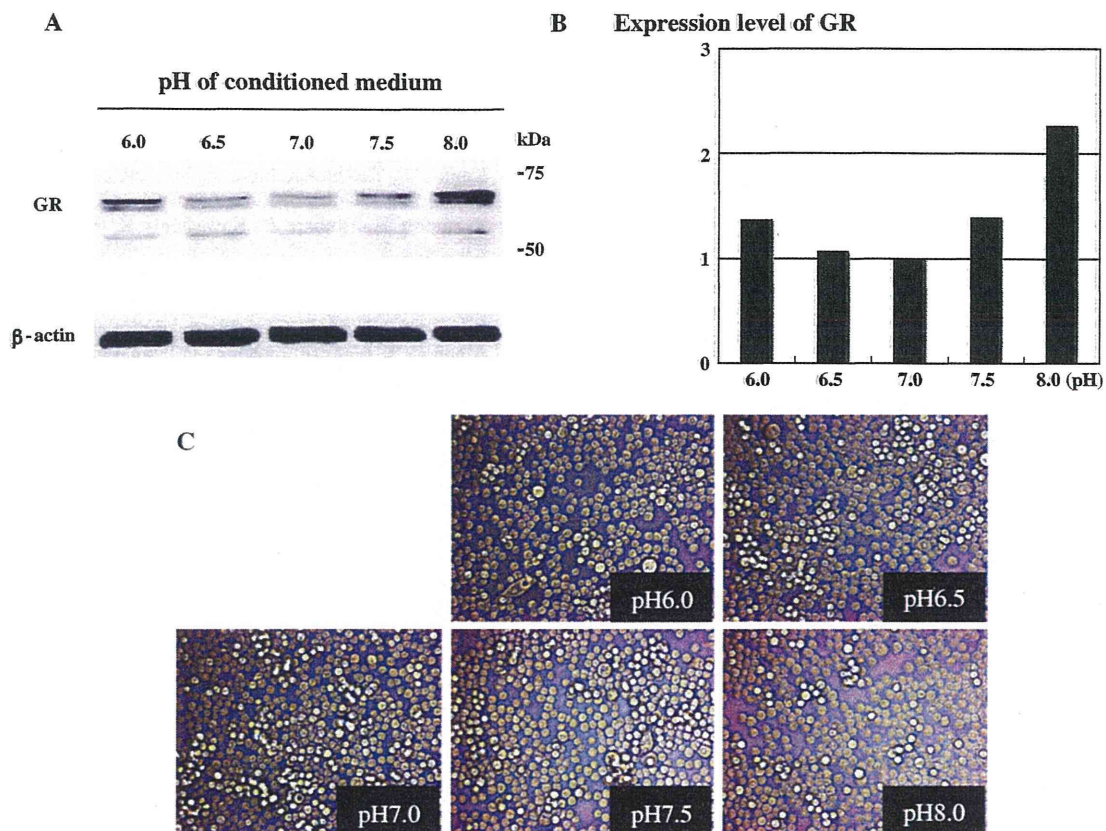
	Regenerative mucosa (N = 12)	Non-regenerative (N = 12)	<i>P</i> value
GR expression	10/12 (83 %)	2/12 (17 %)	<0.01

and whole cell lysates were subjected to Western blotting. As shown in Fig. 2, the expression level of GR protein was lower in the neutral condition and increased in acidic or alkaline conditions (Fig. 2a, b). Cell viability was evaluated in these conditions, and the results confirmed that the pH changes applied in this study did not affect cell viability (Fig. 2c). Gastrin did not have a positive effect on GR induction (data not shown).

#### Discussion

In a previous study we demonstrated the expression of GR in gastric neoplastic lesions [16], and in the present study we demonstrated that GR is also expressed in non-neoplastic gastric mucosas. We raised a new antibody against GR that is applicable to immunohistochemistry studies and which now enables the expression of GR to be confirmed at the protein level. To date, many reports have described the expression of GR in the non-neoplastic gastric mucosa. Kulaksiz et al. [22] reported that GR was mainly expressed in parietal cells. In our previous study, we confirmed the protein expression of GR in the non-neoplastic mucosa, especially in the foveolar epithelium and the parietal cells of the fundic gland [16]. Gastrin acts as a growth factor in human epithelial tissue [2]; however, it is unclear whether it acts directly or indirectly [23]. In the present study, we confirmed the expression of GR in human gastric epithelial cells, suggesting that gastrin may have a direct effect on the human non-neoplastic gastric epithelium.

It should be emphasized that GR expression was more obvious in (1) *H. pylori*-infected mucosas and (2) injured mucosas. We did not detect any obvious expression of GR in *H. pylori*-negative mucosas. To our knowledge, this is the first study to show that *H. pylori* infection induces GR expression. Previous studies have demonstrated that gastrin increases GR expression in AGS cells (human adenocarcinoma of the stomach) and RGM-1 (rat gastric epithelial) cells [24]. Indeed, among the patients enrolled in this study, the serum gastrin level was significantly higher in *H. pylori*-positive patients than in *H. pylori*-negative patients. However, in the *H. pylori*-positive patients, we could not find a clear correlation between GR expression and serum gastrin level. Therefore, gastrin may only play a partial role in inducing GR expression. In addition, we



**Fig. 2** Gastrin receptor expression in MKN-28 cells under various conditions. The pH of the conditioned medium ranged from 6.0 to 8.0, and whole cell extracts were subjected to Western blotting (a). The

expression level was evaluated by densitometry, and the relative expression (GR/β-actin) level was calculated (b). Cell viability was not affected by these different conditions (c)

could not find any association between the degree of gastritis and GR expression. Therefore, it is unlikely that cytokines induced by chronic inflammation induce GR expression in the foveolar epithelium. A virulent factor from *H. pylori* or stress conditions in epithelial cells may influence GR expression, but the mechanism is still unclear.

GR expression was heterogeneous in *H. pylori*-infected mucosas; therefore, a second factor may be essential. Fukuhara et al. [23] demonstrated that cell injury induced GR expression in vitro and in an animal model, and our results were completely consistent with their data. In our study, obvious GR expression was detected in healing mucosas, including those near ulcers/erosion scars. Thus, the typical lesion caused by this mechanism may be a hyperplastic ulcer scar after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer, as illustrated in Fig. 1. GR expression was prominent in the foveolar epithelium during hyperplastic changes. As we have demonstrated previously, the serum gastrin level is significantly higher in patients with hyperplastic polyps [25]. The findings of a recent Japanese multicenter study also support our theory

[26]. In these cases, the hypergastrinemia acted as a strong hyper-proliferation stimulus, resulting in polypoid healing. Ashurst et al. [24] demonstrated that myofibroblasts are candidate GR-expressing cells; however, our results clearly show that the main GR-expressing cells are located in the foveolar epithelium.

It remains unclear why GR expression is prominent in the regenerating mucosas. One possibility is the influence of the pH of the gastric juice. Normally, the surface of the foveolar epithelium is covered with a thick mucus layer, which maintains the pH at a relatively neutral level [27]. If the mucus layer were to be removed, the luminal pH of the foveolar epithelium would be directly influenced by changes in the condition of the gastric juice. Our in vitro experience suggests that the alteration of pH (acidic or alkaline) around cells is an important stimulus for the induction of GR expression. Stress on epithelial cells may play a key role in GR induction because serum starvation has also been found to induce GR in cultured cells [24]. *H. pylori* infection, which partially induced GR expression, also influences the mucous structure on the surface and may produce conditions that are stressful for the foveolar

epithelium. In the present study, *H. pylori*-negative patient with nonsteroid anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer was not included. GR expression in these patients should be examined in a next step to clarify the relationship between GR expression and *H. pylori* infection.

It is important to clarify whether GR expression can cause gastric carcinogenesis. In an animal model, gastrin was observed to act synergistically with *H. pylori* to promote gastric atrophy, which is a pre-malignant condition for gastric cancer [28]. Studies from the same group revealed that gastrin and histamine receptor antagonists inhibit gastric carcinogenesis, suggesting a carcinogenic role for the gastrin–gastrin receptor system [29]. A Japanese group recently reported that the gastrin/GR system contributes to mucosal hypertrophic changes in major histocompatibility complex class II deficient mice [30]. In terms of colorectal and pancreatic cancer, many reports have suggested a role for the gastrin–GR system in cancer development and progression, and new anti-cancer therapies that interfere with this system have been tested [31, 32]. Further studies should focus on the relationship between GR expression and gastric cancer development. In gastric cancer, most lesions are affected by the chronic gastritis status induced by *H. pylori*, which may be followed by hypergastrinemia. Therefore, the endocrine system may also be important in gastric cancer. After the eradication of *H. pylori*, the serum gastrin level recovers to the normal level [3], which may have a preventive effect on gastric cancer development or progression [33].

**Conflict of interest** None.

## References

1. Tahara E. Growth factors and oncogenes in human gastrointestinal carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1990;116:121–131.
2. Ochiai A, Yasui W, Tahara E. Growth-promoting effect of gastrin on human gastric carcinoma cell line TMK-1. *Jpn J Cancer Res*. 1985;76:1064–1071.
3. Naito Y, Ito M, Watanabe T, Suzuki H. Biomarkers in patients with gastric inflammation: a systematic review. *Digestion*. 2005;72:164–180.
4. Ito M, Haruma K, Kaya S, et al. Serological comparison of serum pepsinogen and anti-parietal cell antibody levels between Japanese and German patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:123–127.
5. Watson SA, Grabowska AM, El-Zaatari M, Takhar A. Gastrin-active participant or bystander in gastric carcinogenesis? *Nat Rev Cancer*. 2006;12:936–946.
6. Ose T, Kadowaki Y, Fukuhara H, et al. Reg I-knockout mice reveal its role in regulation of cell growth that is required in generation and maintenance of the villous structure of small intestine. *Oncogene*. 2007;26:349–359.
7. Chiba T, Fukui H, Kinoshita Y. Reg protein: a possible mediator of gastrin-induced mucosal cell growth. *J Gastroenterol*. 2000;35:52–56.
8. Sumiyoshi H, Yasui W, Ochiai A, Tahara E. Effects of gastrin on tumor growth and cyclic nucleotide metabolism in xenotransplantable human gastric and colonic carcinomas in nude mice. *Cancer Res*. 1984;44:4276–4280.
9. McWilliams DF, Watson SA, Crosbee DM, Michaeli D, Seth R. Coexpression of gastrin and gastrin receptors (CCK-B and delta CCK-B) in gastrointestinal tumour cell lines. *Gut*. 1998;42:795–798.
10. Lee YM, Beinborn M, McBride EW, Lu M, Kolakowski LF Jr, Kopin AS. The human brain cholecystokinin-B/gastrin receptor. Cloning and characterization. *J Biol Chem*. 1993;268:8164–8169.
11. Kazumori H, Ishihara S, Kawashima K, Fukuda R, Chiba T, Kinoshita Y. Analysis of gastrin receptor gene expression in proliferating cells in the neck zone of gastric fundic glands using laser capture microdissection. *FEBS Lett*. 2001;489:208–214.
12. Schmitz F, Göke MN, Otte JM, et al. Cellular expression of CCK-A and CCK-B/gastrin receptors in human gastric mucosa. *Regul Pept*. 2001;102:101–110.
13. Kulaksiz H, Arnold R, Goke B, et al. Expression and cell-specific localization of the cholecystokinin B/gastrin receptor in the human stomach. *Cell Tissue Res*. 2000;299:289–298.
14. Henwood M, Clarke PA, Smith AM, Watson SA. Expression of gastrin in developing gastric adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2001;88:564–568.
15. Kumamoto T, Sumii K, Haruma K, Tari A, Tanaka K, Kajiyama G. Gastrin receptors in the human gastrointestinal tract and pancreas. *Gastroenterol Jpn*. 1989;24:109–114.
16. Ito M, Tanaka S, Maeda M, et al. Role of the gastrin–gastrin receptor system in the expansive growth of human gastric neoplasms. *Digestion*. 2008;78:163–170.
17. Suzuki H, Hibi T, Marshall BJ. *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan. *J Gastroenterol*. 2007;42:1–15.
18. Ito M, Takata S, Tatsugami M, et al. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2009;44:365–371.
19. 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. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161–1181.
20. Ito M, Tanaka S, Kim S, et al. A combination of the *Helicobacter pylori* stool antigen test and urea breath test is useful for clinical evaluation of eradication therapy: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1241–1245.
21. Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, et al. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1090–1096.
22. Kulaksiz H, Arnold R, Goke B, et al. Expression and cell-specific localization of the cholecystokinin B/gastrin receptor in the human stomach. *Cell Tissue Res*. 2000;299:289–298.
23. Fukuhara H, Kadowaki Y, Ose T, et al. In vivo evidence for the role of RegI in gastric regeneration: transgenic overexpression of RegI accelerates the healing of experimental gastric ulcers. *Lab Invest*. 2010;90:556–565.
24. Ashurst HL, Varro A, Dimaline R. Regulation of mammalian gastrin/CCK receptor (CCK2R) expression in vitro and in vivo. *Exp Physiol*. 2008;93:223–236.
25. Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, et al. Gastric acid secretion, serum pepsinogen I, and serum gastrin in Japanese with gastric hyperplastic polyps or polypoid-type early gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:633–637.
26. Hongo M, Gastric Polyps Study Group. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol*. 2010;45:618–624.
27. Phillipson M, Atuma C, Henriksnäs J, Holm L. The importance of mucus layers and bicarbonate transport in preservation of gastric juxtamucosal pH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282:G211–G219.

28. Wang TC, Dangler CA, Chen D, et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and *Helicobacter* infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2000;118:36–47.
29. Takaishi S, Cui G, Frederick DM, et al. Synergistic inhibitory effects of gastrin and histamine receptor antagonists on *Helicobacter*-induced gastric cancer. *Gastroenterology*. 2005;128:1965–1983.
30. Fukui T, Nishio A, Okazaki K, et al. Gastric mucosal hyperplasia via upregulation of gastrin induced by persistent activation of gastric innate immunity in major histocompatibility complex class II deficient mice. *Gut*. 2006;55:607–615.
31. Kawasaki D, Emori Y, Eta R, et al. Effect of Z-360, a novel orally active CCK-2/gastrin receptor antagonist on tumor growth in human pancreatic adenocarcinoma cell lines in vivo and mode of action determinations in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61:883–892.
32. Savage K, Waller HA, Stubbs M, et al. Targeting of cholecystokinin B/gastrin receptor in colonic, pancreatic and hepatocellular carcinoma cell lines. *Int J Oncol*. 2006;29:1429–1435.
33. Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. *J Gastroenterol*. 2010;45:1–8.



## GASTROENTEROLOGY

# Quantitative identification of mucosal gastric cancer under magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement

Rie Miyaki,\* Shigeto Yoshida,<sup>†</sup> Shinji Tanaka,<sup>†</sup> Yoko Kominami,\* Yoji Sanomura,<sup>†</sup> Taiji Matsuo,<sup>†</sup> Shiro Oka,<sup>†</sup> Bisser Raytchev,<sup>‡</sup> Toru Tamaki,<sup>‡</sup> Tetsushi Koide,<sup>§</sup> Kazufumi Kaneda,<sup>‡</sup> Masaharu Yoshihara<sup>§</sup> and Kazuaki Chayama\*

Departments of \*Gastroenterology and Metabolism and <sup>†</sup>Endoscopy and Medicine, Graduate School of Biomedical and Health Science, <sup>‡</sup>Information Engineering, Graduate School of Engineering, <sup>§</sup>Health Service Center, and <sup>§</sup>Research Institute for Nanodevice and Bio Systems, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

### Key words

endoscopy: upper GI, gastric cancer: clinical practice and treatment (including surgery), gastroenterology, imaging and advanced technology/applied therapeutics.

Accepted for publication 24 January 2013.

### Correspondence

Dr Shigeto Yoshida, Department of Endoscopy and Medicine, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan. Email: yoshida7@hiroshima-u.ac.jp

The work described herein was performed at the Department of Endoscopy and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan.

### Abstract

**Background and Aim:** Magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement (FICE) is clinically useful in diagnosing gastric cancer and determining treatment options; however, there is a learning curve. Accurate FICE-based diagnosis requires training and experience. In addition, objectivity is necessary. Thus, a software program that can identify gastric cancer quantitatively was developed.

**Methods:** A bag-of-features framework with densely sampled scale-invariant feature transform descriptors to magnifying endoscopy images of 46 mucosal gastric cancers was applied. Computer-based findings were compared with histologic findings. The probability of gastric cancer was calculated by means of logistic regression, and sensitivity and specificity of the system were determined.

**Results:** The average probability was  $0.78 \pm 0.25$  for the images of cancer and  $0.31 \pm 0.25$  for the images of noncancer tissue, with a significant difference between the two groups. An optimal cut-off point of 0.59 was determined on the basis of the receiver operating characteristic curves. The computer-aided diagnosis system yielded a detection accuracy of 85.9% (79/92), sensitivity for a diagnosis of cancer of 84.8% (39/46), and specificity of 87.0% (40/46).

**Conclusion:** Further development of this system will allow for quantitative evaluation of mucosal gastric cancers on magnifying gastrointestinal endoscopy images obtained with FICE.

## Introduction

Gastric cancer was reported as the second leading cause of cancer deaths worldwide in 2008.<sup>1</sup> The World Health Organization reports that deaths from cancer are projected to rise to over 11 million by 2030.<sup>1</sup> Therefore, it is very important to detect gastric cancer at an early stage. Advances in gastrointestinal (GI) endoscopy have resulted, internationally, in endoscopic treatment becoming the main therapy for many early gastric cancers.<sup>2–5</sup> However, early detection and predicting the extent of a superficial neoplasm under white-light endoscopic observation can be difficult because there are few morphologic changes. Therefore, we have combined one or more techniques, such as dye spraying,<sup>6</sup> magnification,<sup>7–10</sup> narrow-band imaging (NBI),<sup>11–15</sup> and flexible spectral imaging color enhancement (FICE) with gastric endoscopy to improve its effectiveness. FICE can display color images with RGB components, which are assigned to selected spectra, in real time. FICE

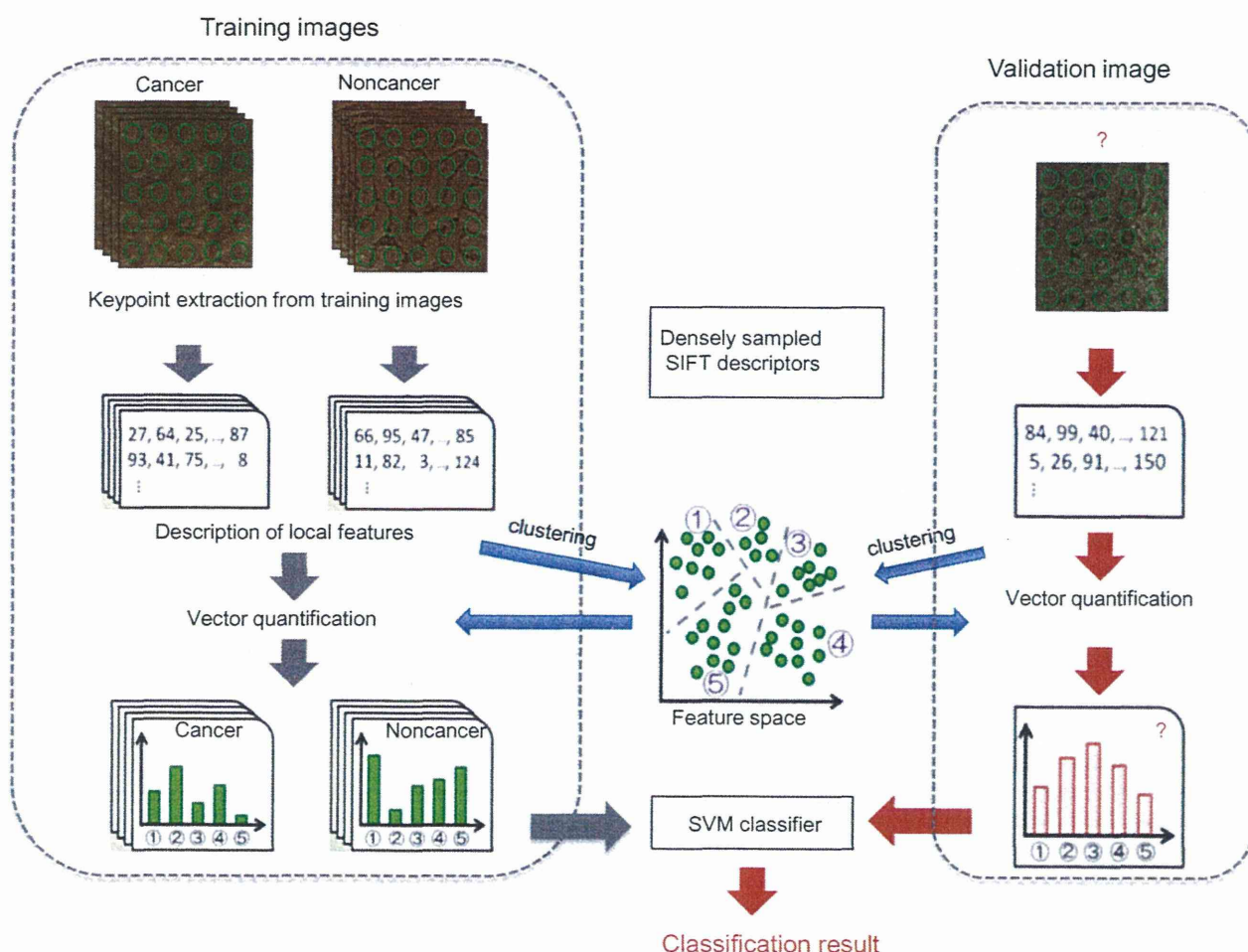
can enhance vascular patterns and surface patterns and thus distinguish neoplastic from non-neoplastic lesions.<sup>16–19</sup>

Intraobserver and interobserver variance is a problem, however, for diagnosis of gastric cancer under magnifying endoscopy with FICE. Interpretation of endoscopic findings remains subjective and can vary between individual endoscopists, especially novices. Although clinical training coupled with experience is a realistic approach to predicting histologic diagnoses, a better approach would be objective evaluation, such as computer-aided evaluation. This would allow non-experts to achieve high diagnostic accuracy. The computer output could also be used as a “second opinion” to avoid oversights during GI endoscopy and to assist endoscopists in decision-making, thus avoiding unnecessary biopsy. We devised a software program that can quantitatively identify gastric cancer on images obtained by magnifying endoscopy with FICE, and we evaluated reliability of the system in the study described herein.

## Methods

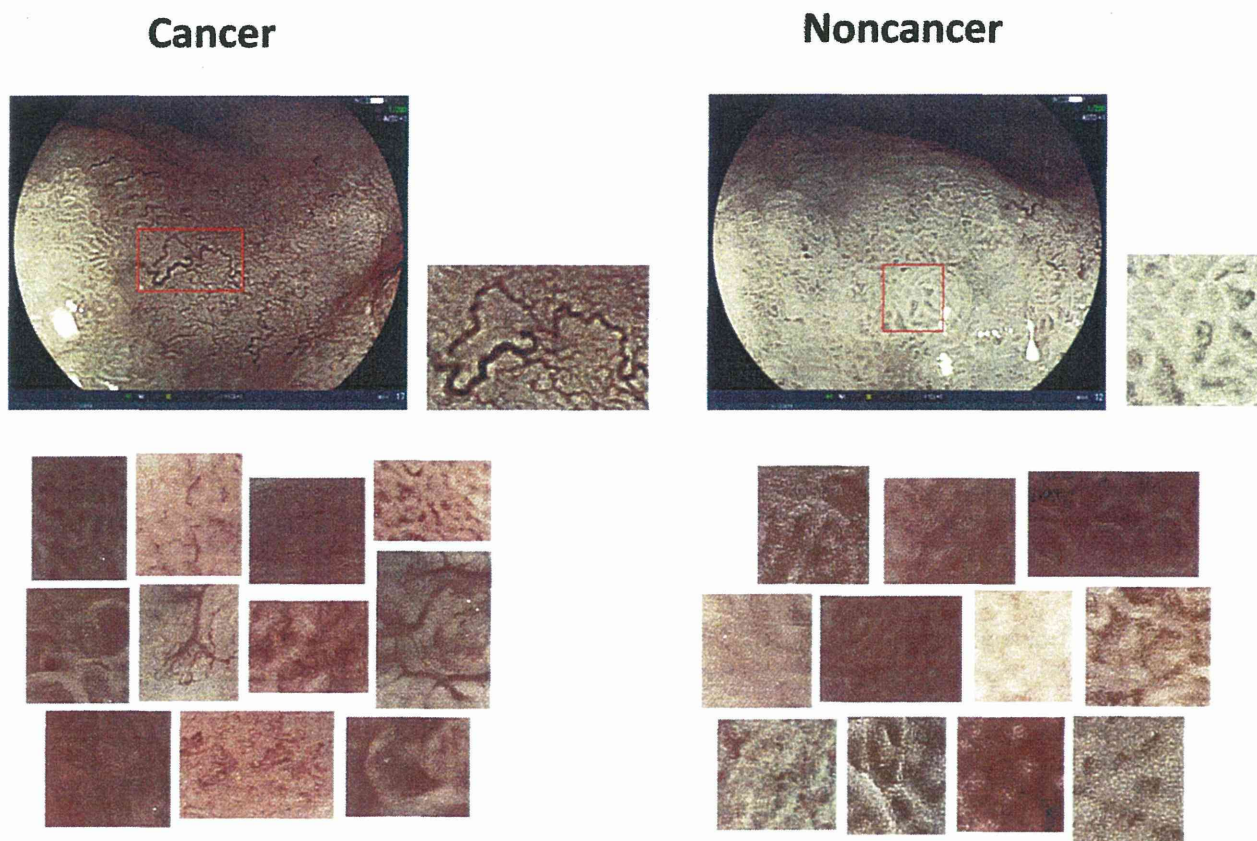
**Quantitative analysis system.** For quantitative analysis of mucosal gastric lesions, we developed a custom software program that can represent features of endoscopic images and quantify each image according to corresponding features on training images,<sup>20</sup> which were obtained as described later. We use a bag-of-features representation wherein an image is represented by a histogram of visual words, which are produced by a hierarchical k-means clustering of local features. Densely sampled scale-invariant feature transform (SIFT) descriptors are used as local features. Clustering was performed over all training images to generate  $k$  clusters (these clusters are called visual words). SIFT descriptors are then computed at points on a regular grid with dense spacing and also at three different scales of local patches centered at each grid point. All descriptors of 128 dimensions are used by the clustering. A regular grid is used because the texture in each FICE image fills the whole image. A support vector machine (SVM) with a linear kernel is used as the classifier (Fig. 1).

**Training images.** The training images were obtained from a different group of patients used as validation images examined at Hiroshima University Hospital with the use of a video endoscopy system (EG-590ZW optical magnifying endoscope and VP-4400 high-definition video processor; Fujifilm Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan). Lesions were first detected in the patients by conventional GI endoscopy and then observed by FICE at five sevenths of maximum magnification ( $\times 100$  magnification). The setting for FICE was RGB wavelengths of 525 (3), 495 (4), and 495 (3) nm, a setting suitable for magnifying observation. Thereafter, images were digitized and stored ( $1280 \times 1024$  pixels). After detailed observation by magnifying endoscopy with FICE, endoscopic resection or surgical resection was performed, and HE-stained sections were examined pathologically at Hiroshima University Hospital. Patients and/or family members provided informed consent for both endoscopic examination and pathologic examination of resected specimens. The study was conducted with full approval of the ethics committee of Hiroshima University and according to the guidelines of the Declaration of Helsinki.



**Figure 1** Flow diagram of classification by our system. The system uses densely sampled scale-invariant feature transform (SIFT) descriptors in a bag-of-features framework. Images are represented by bag-of-features and then classified by a support vector machine (SVM) classifier.





**Figure 2** Example images from a set of images. Flexible spectral imaging color enhancement-derived magnifying endoscopy images of cancer and noncancer tissues. A region of interest is cut out for analysis.

In gathering the training images of cancers, we selected images of histologically confirmed cancers with either an irregular microvascular pattern or an irregular microsurface pattern. In gathering the training images of noncancer tissues, we selected images of histologically confirmed noncancer tissues with a regular microvascular pattern and a regular microsurface pattern. The training set did not include images that were considered unsuitable for evaluation (exclusion criteria: out-of-focus images, images that were blurred, images with halation). On each FICE-derived magnifying image, a region of interest (ROI) was selected manually (Fig. 2) by two experienced endoscopists, one with 8 years and the other with more than 15 years of experience in the field of GI endoscopy. For cases in which there was a discrepancy in judgment, the two endoscopists were asked to discuss the image and reach a joint decision. The training set comprised 258 cut-out images of gastric cancer (173 images of differentiated-type cancer and 85 images of undifferentiated-type) and 235 cut-out images of noncancer tissues.

**Validation images.** We produced a set of validation images from 46 consecutive patients (32 men, 14 women; mean age, 67.0 years) with mucosal gastric cancer (18 superficial elevated type, 28 superficial depressed type; 37 differentiated-type, 9 undifferentiated-type) who were examined between January 2010

and January 2011. The validation images were gathered from among FICE-derived magnifying endoscopic images of the histologically confirmed mucosal gastric cancers. In the same manner, we obtained images of noncancer tissue from around the lesions. The validation set did not include images that were considered unsuitable for evaluation.

On each FICE-derived magnifying image, an ROI was selected. Validation images of both cancer and noncancer tissue were extracted from these ROIs. Thus, we obtained 46 images each of cancer and noncancer tissue from the 46 patients examined and treated at our hospital. The image analysis software was applied to the set of validation images. Results of computer-aided diagnosis were compared with histopathologic classifications.

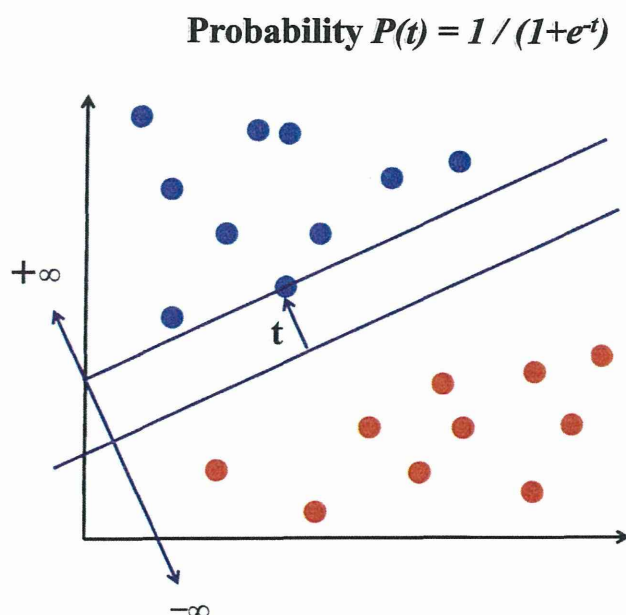
#### **Calculation of the probability of gastric cancer.**

We calculated, by means of logistic regression, the probability of gastric cancer on the validation images.

The simple logistic function was defined by the formula,

$$P(t) = 1/(1 + e^{-t})$$

where  $P$  denotes the probability of gastric cancer,  $t$  denotes the distance from the boundary line for a cancer or noncancer tissue



**Figure 3** Probability means the distance from the boundary line for cancer or noncancer tissue on training images. ● Data point (cancer image); ● Data point (noncancer image).

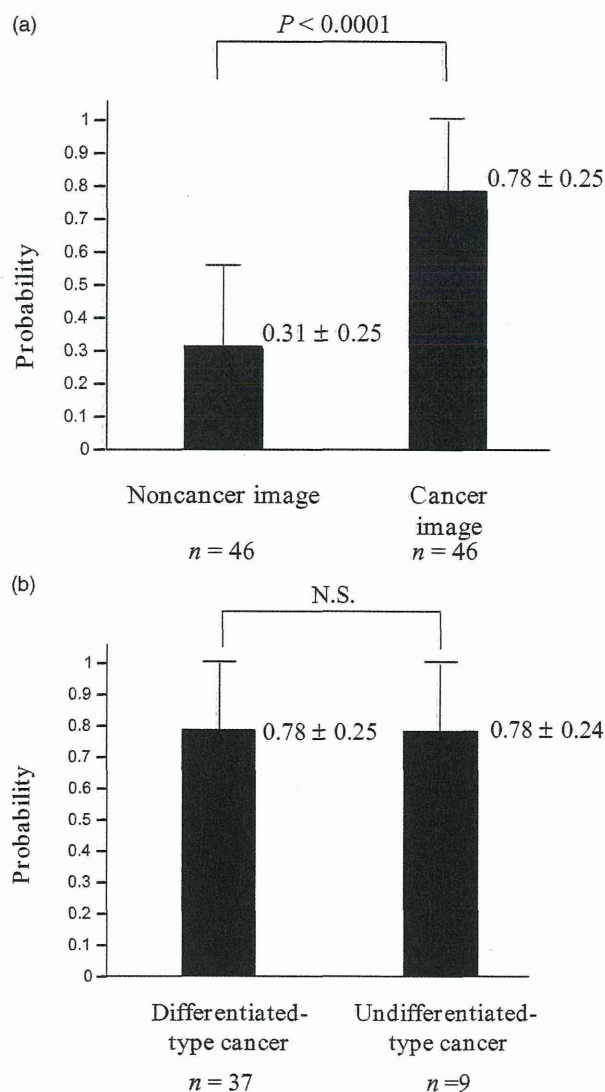
on the training images, and  $e$  is the exponential function. The SVM is used for discriminating two classes and generating the boundary line that maximizes the distance between the hyperplane and the nearest sample. We drew receiver operating characteristic (ROC) curves for the probabilities and determined the optimal cut-off point (Fig. 3).

**Statistical analysis.** Values are reported as mean  $\pm$  SD. Differences in probability values were analyzed by Mann-Whitney  $U$ -test, and association between computer-aided and histologic diagnoses of cancers and noncancer tissues was analyzed by Fisher's exact test. A  $P$  value of  $<0.05$  was considered statistically significant. Analyses were performed with JMP Statistical software version 9.02 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## Results

**Quantitative analysis by our system.** The average probability was  $0.78 \pm 0.25$  for images of cancer and  $0.31 \pm 0.25$  for images of noncancer tissue (Fig. 4a), with a significant difference ( $P < 0.0001$ ) between the two groups. The average probability for differentiated-type cancer was  $0.78 \pm 0.25$  and for undifferentiated-type cancer was  $0.78 \pm 0.24$  (Fig. 4b). An optimal cut-off point of 0.59 (Fig. 5) was determined on the basis of the ROC curves.

Diagnoses achieved with our system are shown in relation to histologic findings in Table 1. The computer-aided diagnosis system yielded a detection accuracy of 85.9% (79/92). Sensitivity for a diagnosis of cancer was 84.8% (39/46), specificity was 87.0%

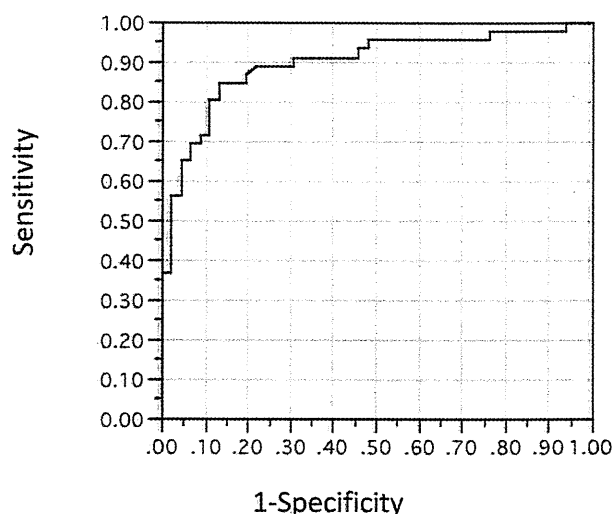


**Figure 4** (a) Probability for images of cancer and noncancer tissue ( $P < 0.0001$  by Mann-Whitney  $U$ -test). Values are mean  $\pm$  SD. (b) Probability for differentiated-type and undifferentiated-type cancers. Values are mean  $\pm$  SD. N.S., not significant.

(40/46), positive predictive value was 86.7% (39/45), and negative predictive value was 85.1% (40/47).

## Discussion

We applied a quantitative analysis system to images of early gastric cancer obtained by magnifying endoscopy with FICE and analyzed our results to determine the feasibility of predicting histologic diagnosis by means of the system. The FICE technology provides for reconstruction of an image with an optional wavelength selected via computer arithmetic processing. With a single touch to a button on the grip of the scope, we can select the optimal condition for observation of gastric lesions. Yao *et al.* reported



**Figure 5** Receiver operating characteristic curve showing sensitivity and specificity of our system and by which we determined the optimal cut-off point.

**Table 1** Results of computer-aided<sup>†</sup> diagnoses of cancer and noncancer in relation to pathologic diagnoses

Computer-aided diagnosis	Pathologic diagnosis	
	Cancer (%)	Noncancer (%)
Cancer ( <i>n</i> = 45)	39 (84.8)	6 (13.0)
Noncancer ( <i>n</i> = 47)	7 (15.2)	40 (87.0)
Total	46 (100)	46 (100)

The computer-aided diagnosis system yielded a detection accuracy of 85.9% (79/92).

<sup>†</sup>Using optimal cut-off point of 0.59.

differences in the microvascular architecture observed under magnifying endoscopy.<sup>21</sup> In particular, an irregular microvascular pattern is most useful for distinguishing between cancer and gastritis. Combining NBI and magnifying endoscopy clearly visualizes the microanatomy and is a reliable imaging technique for characterization and delineation of early gastric cancer,<sup>22</sup> and the presence of either an irregular microvascular pattern with a demarcation line or an irregular microsurface pattern with a demarcation line is associated with early gastric cancer. In this trial, we gathered images of cancers and noncancer tissues on the basis of magnifying observation.

The aim of computer-aided GI endoscopy-based diagnosis is to provide objectivity and allow non-expert endoscopists to achieve high diagnostic accuracy. Ohashi *et al.* attempted quantitative evaluation by image-based analysis of the microvascular architecture of gastric cancers observed under magnifying GI endoscopy.<sup>23</sup> Our system considers all features of the images including the vascular and surface patterns. Our previously reported software program, HuPAS ver. 3.1, can predict the histology of colorectal tumors on NBI magnifying colonoscopy images using a bag-of-features framework.<sup>24</sup> A bag-of-features (or bag-of-visual words,

bag-of-keypoints) is a representation of images mainly used for generic object recognition or category recognition. Bag-of-features for object recognition was proposed by Csurka *et al.*<sup>25</sup> in 2004 and has since been widely used for general object recognition and image retrieval.<sup>26,27</sup> The aim of our system is to differentiate cancer from noncancer tissue. This is the first step toward a computer-aided detection system to aid physicians in diagnosing early-stage cancers.

In this study, we calculated the probability of gastric cancer by logistic regression. A logistic function is a common sigmoid curve, given its name by Pierre François Verhulst who studied it in relation to population growth. It can model the “S-shaped” population growth curve. The initial stage of growth is approximately exponential; then, as saturation begins, growth slows, and at maturity, growth stops. In statistics, logistic regression is used for predicting the probability of occurrence of an event by fitting data to a logistic function. It is a generalized linear model used for binomial regression. Like other forms of regression analysis, it makes use of one or more predictor variables that may be either numerical or categorical. Logistic regression is used extensively in the medical and social sciences fields. In this study, there was a significant difference in the average probability between images of cancer and images of noncancer tissues.

Our study was limited in two respects. One is that we used images that were chosen by an endoscopic specialist. We are in the process of developing a computerized system that will allow automatic selection of ROIs. The other is that although we applied our system to mucosal gastric cancers with few morphologic changes, we identified the cancers and noncancer lesions on the basis of the microvascular and microsurface patterns, but we did not consider the demarcation lines. We are attempting to develop a system that will identify the tumor boundary lines automatically.

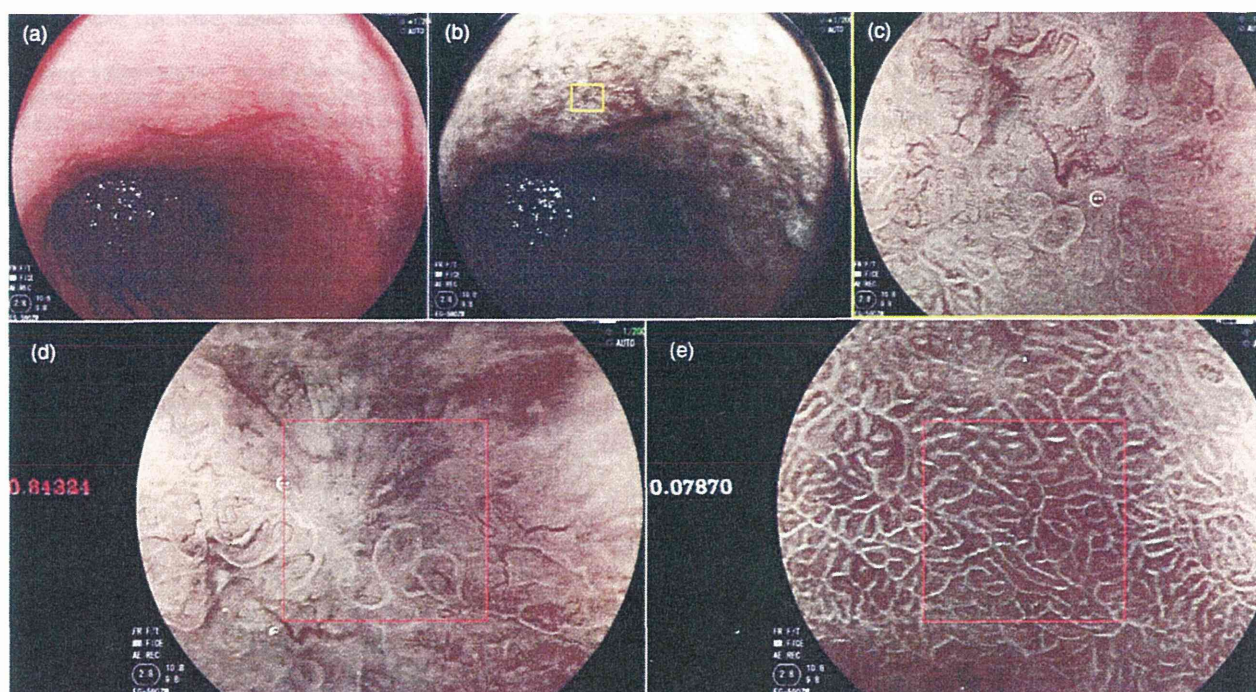
For real-time evaluation of GI endoscopic images, regardless of the condition, improvements are needed that will allow automatic selection of ROIs, identification of the tumor boundary line (i.e. the demarcation line), and real-time computerized assessment during GI endoscopic examination. We are developing a real-time computerized system for quantitative evaluation of gastric lesions under magnifying GI endoscopy with FICE (Fig. 6). Further development that will allow magnifying observation without a zoom lens by high-resolution charge-coupled device or complementary metal oxide semiconductor image sensors will permit novices to use the computer-aided system without needing to identify the discriminatory features of lesions. They will simply need to bring gastric lesions into clear focus when they believe a FICE image should be expressed numerically.

In conclusion, we developed a computer-aided system for identifying mucosal gastric cancers quantitatively on FICE-derived magnifying endoscopy images. Further development of our system will allow for more accurate and real-time diagnosis of gastric lesions.

## Acknowledgments

The authors thank Mr Jyunki Yoshimuta, Mr Takahishi Takeda, and Mr Tsubasa Hirakawa for the development of the algorithm and for programming our system.





**Figure 6** Observation of gastric cancer and real-time computerized system for quantitative evaluation of cancer and noncancer tissue under magnifying gastrointestinal endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement (FICE). The probabilities of cancer and noncancer tissues in the red squares are shown on the left. (a) White-light image of gastric cancer. (b) FICE image of gastric cancer. (c) FICE magnification image of gastric cancer. (d) Real-time computerized identification of cancer. (e) Real-time computerized identification of noncancer tissue.

## References

- World Health Organization Department of Health Statistics and Informatics. *Cancer Fact Sheet 2012*. Cited Jan 2013. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
- Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1993; **25**: 445–50.
- Ono H, Kondo H, Gotoda T *et al.* Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; **48**: 225–9.
- Ribeiro-Mourão F, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastric lesions: results of an European inquiry. *Endoscopy* 2010; **42**: 814–19.
- Kim SG. Endoscopic treatment for early gastric cancer. *J. Gastric Cancer* 2011; **11**: 146–54.
- Ida K, Hashimoto Y, Takeda S, Murakami K, Kawai K. Endoscopic diagnosis of gastric cancer with dye scattering. *Am. J. Gastroenterol.* 1975; **63**: 316–20.
- Yang HJ, Wang JT, Wang TH, Lin JT, Sun CT. Diagnosis of gastric polypoid lesions by magnifying endoscopy and dye endoscopy. *J. Formos. Med. Assoc.* 1991; **90**: 371–4.
- Yao K, Oishi T, Matsui T, Yao T, Iwashita A. Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer. *Gastrointest. Endosc.* 2002; **56**: 279–84.
- Tajiri H, Doi T, Endo H *et al.* Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy* 2002; **34**: 772–7.
- Otsuka Y, Niwa Y, Ohmiya N *et al.* Usefulness of magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer. *Endoscopy* 2004; **36**: 165–9.
- Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y *et al.* New diagnostic method based on color imaging using narrow-band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract [abstract]. *Gastrointest. Endosc.* 2001; **53**: AB125.
- Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004; **36**: 1080–4.
- Sano Y, Muto M, Tajiri H, Ohtsu A, Yoshida S. Optical/digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow-band imaging system. *Dig. Endosc.* 2005; **17**: S43–58.
- Uedo N, Ishihara R, Iishi H *et al.* A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006; **38**: 819–24.
- Kuznetsov K, Lambert R, Rey JF. Narrow-band imaging: potential and limitations. *Endoscopy* 2006; **38**: 76–81.
- dos Santos CE, Lima JC, Lopes CV *et al.* Computerized virtual chromoendoscopy versus indigo carmine chromoendoscopy combined with magnification for diagnosis of small colorectal lesions: a randomized and prospective study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; **22**: 1364–71.
- Parra-Blanco A, Jiménez A, Rembacken B *et al.* Validation of Fujinon intelligent chromoendoscopy with high definition endoscopes in colonoscopy. *World J. Gastroenterol.* 2009; **15**: 5266–73.
- Togashi K, Osawa H, Koinuma K *et al.* A comparison of conventional endoscopy, chromoendoscopy, and the optimal-band imaging system for the differentiation of neoplastic and

- non-neoplastic colonic polyps. *Gastrointest. Endosc.* 2009; **69**: 734–41.
- 19 Pohl J, Nguyen-Tat M, Pech O, May A, Rabenstein T, Ell C. Computed virtual chromoendoscopy for classification of small colorectal lesions: a prospective comparative study. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; **103**: 562–9.
- 20 Tamaki T, Yoshimuta J, Takeda T *et al.* A system for colorectal tumor classification in magnifying endoscopic NBI images. *Lect. Notes Comput. Sci.* 2011; **6493**: 452–63.
- 21 Yao K, Iwashita A, Tanabe H *et al.* Novel zoom endoscopy technique for diagnosis of small flat gastric cancer: a prospective, blind study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **5**: 869–78.
- 22 Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009; **41**: 462–7.
- 23 Ohashi A, Niwa Y, Ohmiya N *et al.* Quantitative analysis of the microvascular architecture observed on magnification endoscopy in cancerous and benign gastric lesions. *Endoscopy* 2005; **37**: 1215–19.
- 24 Takemura Y, Yoshida S, Tanaka S *et al.* Computer-aided system for predicting the histology of colorectal tumors by using narrow-band imaging magnifying colonoscopy (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2012; **75**: 179–85.
- 25 Csurka G, Dance CR, Fan L, Willamowski J, Bray C. Visual categorization with bags of keypoints. Proceedings of the European Conference on Computer Vision (ECCV2004) Workshop on Statistical Learning in Computer Vision, 2004; 59–74.
- 26 Nowak E, Jurie F, Triggs B. Sampling strategies for bag-of-features image classification. *Proceedings of the European Conference on Computer Vision (ECCV2006)*, 2004; **4**: 490–503.
- 27 Lazebnik S, Schmid C, Ponce J. Beyond bags of features: spatial pyramid matching for recognizing natural scene categories. *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR2006)*, 2006; **2**: 264–71.



特集 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

(3) *H. pylori* 未感染群の診断と  
*H. pylori* 陰性胃癌を巡って

伊藤 公訓\* 松尾 泰治\*\* 保田 智之\*  
松本 陽子\* 吉原 正治\*<sup>3</sup> 田中 信治\*\*  
茶山 一彰\*

Key words: *Helicobacter pylori*, 胃癌, 内視鏡検査, ABC リスク分類

要 旨

本邦における *H. pylori* 陰性胃癌の頻度は胃癌全体の1%未満であり, *H. pylori* 陰性胃癌はまれな疾患である. 今後, *H. pylori* 感染率の自然減少や, 除菌治療の普及により, 本邦の胃癌罹患は劇的に減少していくことが予想される. 一方, 胃癌内視鏡治療を受けた症例の1割程度はABCリスク診断においてA群に分類される. これらの症例の大部分は, 内視鏡的に体部萎縮を有しており, 相応の胃癌発生リスクを有していることが予想できる. これらの症例に正しいリスク診断を行っていくことは重要である.

表1 本検討における *H. pylori* 陰性症例の定義

- 1) 鏡検法・RUT・尿素呼吸試験・抗体法の二つ以上において陰性と判定
- 2) 内視鏡的萎縮を認めない.
- 3) 組織学的胃炎を認めない.

*H. pylori* 陰性胃癌の割合: 21/3, 161 (0.66%)

I. *Helicobacter pylori* 陰性胃癌の診断と頻度

この稿のポイント

- *H. pylori* 陰性胃癌はきわめてまれな疾患である

胃癌の主たる病因は *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染であることに疑いの余地がない. すなわち, 本邦における胃癌症例のほとんどは *H.*

*pylori* 陽性(既感染)症例である. Uemura らの前向き観察研究においても, *H. pylori* 陰性症例からは胃癌が発生しないことが報告されている<sup>1)</sup>. しかし, 実地臨床においては, きわめてまれながら *H. pylori* 未感染例に胃癌が発生することがある. *H. pylori* 陰性胃癌の頻度については, これまでにいくつかの報告があるが, 感染診断法が厳密ではなく, 真の頻度を報告したものではなかった.

*H. pylori* 陰性とは, 生来 *H. pylori* に遭遇, 感染していない未感染例を意味するべきであるが, 除菌治療により二次的に陰性化した例や, 他疾患の治療で抗菌薬を服用したため偶然 *H. pylori* が除菌された例も, 広義の *H. pylori* 陰性症例といえる. しかし, 同じ *H. pylori* 陰性状態でも, *H. pylori* 未感染状態と *H. pylori* 除菌後

\* 広島大学病院消化器・代謝内科 \*\* 同 内視鏡診療科  
(〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

\*<sup>3</sup> 広島大学保健管理センター

表2 *H. pylori* 陰性胃癌と陽性胃癌の比較

	Hp 陰性胃癌 (n=21)	Hp 陽性胃癌 (n=3, 140)	P 値
性別 (M/F)	11/10	2, 139/1, 001	0. 19
年齢(歳)	59. 9±17. 5	67. 5±12. 0	<0. 05
intestinal/diffuse	7/14	2, 479/661	<0. 05

〔文献 2)より改変・引用〕

状態では、胃発癌ポテンシャルは大きく異なる。そのため、われわれは可能なかぎり厳格に *H. pylori* 陰性(未感染)を定義し、広島大学病院で内視鏡的に胃癌と診断した 3, 161 例(1996～2010 年)を対象に *H. pylori* 陰性胃癌の頻度を検討した(表 1)。3, 161 症例のうち、*H. pylori* 感染診断(血清抗体法を含む 2 種以上)が陰性であり、内視鏡的萎縮所見、組織学的炎症所見を認めない例は、わずか 21 例であり、その頻度は 0. 66%と算出された<sup>2)</sup>。

ちなみに当院は内視鏡治療適応の胃癌症例が多い特性があり、癌症例に偏りが生じている可能性がある。そこで実際に内視鏡治療を行った症例に限定し、再度その頻度を検討したところ、*H. pylori* 陰性胃癌の頻度は 13/1, 642 (0. 79%)と算出された<sup>2)</sup>。

すなわち、本邦において *H. pylori* 陰性胃癌は 1%未満のまれな疾患であると考えられる。さらには、Ono らの検討においても、その頻度は同じく 1%未満と報告されている<sup>3)</sup>。

## Ⅱ. *Helicobacter pylori* 陰性胃癌の臨床像

### ① 序のオイン!

- *H. pylori* 陰性胃癌は性差が乏しく、未分化型癌が多い。

### 1. *H. pylori* 陽性胃癌との比較

*H. pylori* 陰性胃癌の臨床病理学的特徴を明らかにするため、通常の *H. pylori* 陽性胃癌と

の比較検討を行った。前述の胃癌 3, 161 例のうち、*H. pylori* 陰性癌 21 例と、*H. pylori* 陽性癌 3, 140 例の臨床像を比較した(表 2)。その結果、*H. pylori* 陰性胃癌症例の特徴は、① 性差がなく男性優位の傾向が乏しい、② 相対的に若年で発症している、③ 未分化型胃癌の頻度が相対的に高い、ことが挙げられた。また未分化型癌のうち、大多数は組織学的に印環細胞癌であった(図)。

### 2. 内視鏡的形態

さらに、*H. pylori* 陰性胃癌の内視鏡的形態の特徴を明らかにするため、両群より粘膜内癌のみを抽出し、内視鏡的肉眼型を比較したところ、*H. pylori* 陰性胃癌では表面陥凹型の症例が明らかに高頻度であった(表 3)。すなわち、表面陥凹型の印環細胞癌が *H. pylori* 陰性胃癌初期像の典型例の一つであると考えられる。内視鏡的に、同病変は明瞭な境界を有する褪色調の表面陥凹型病変として視認されることが多い。*H. pylori* 未感染例に内視鏡検査を施行する場合、上記所見を念頭におきつつ胃内観察を行うことが必要である。

### 3. 通常胃癌、除菌後発見胃癌との比較

加えて、*H. pylori* 陰性胃癌の腫瘍発生を考察するため、通常胃癌との比較に加え、*H. pylori* 除菌後発見胃癌との対比を行った。われわれの検討では、*H. pylori* 除菌後発見胃癌は、性別、



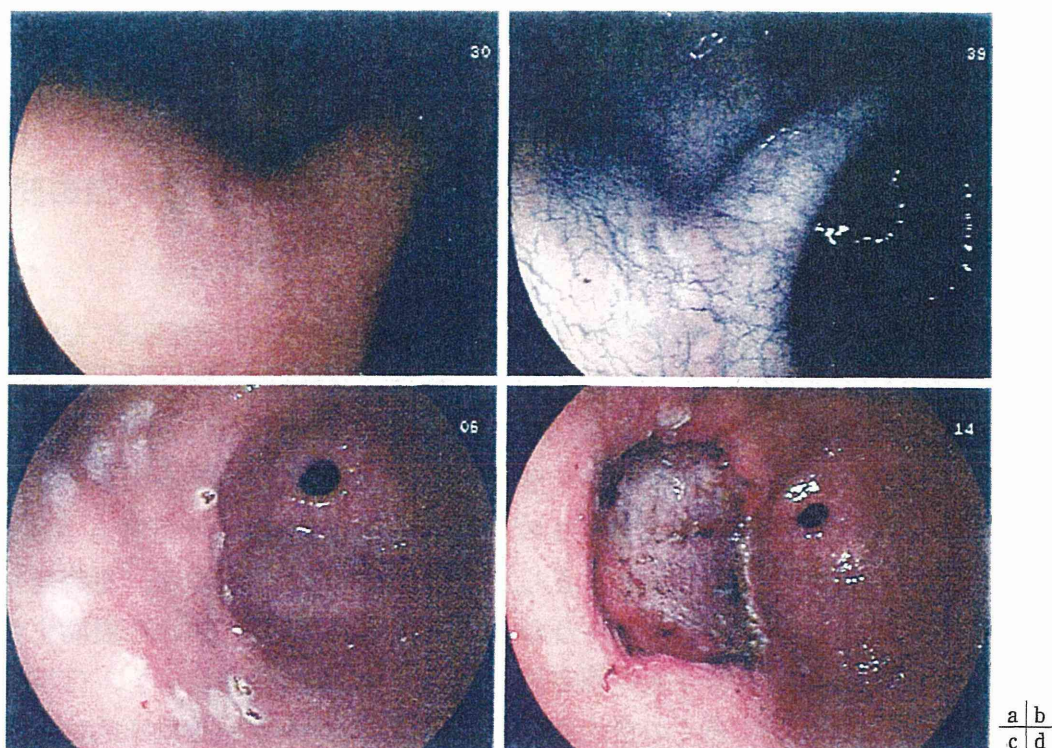


図 55 歳, 男性, 前庭部前壁の褪色调表面陥凹型病变 (10 mm)

- a : 白色光通常観察  
 b : インジゴカルミン散布像  
 c : 内視鏡治療前マーキング  
 d : 内視鏡治療後潰瘍. 組織学的には粘膜内に局限する印環細胞癌であった.

表 3 *H. pylori* 陰性胃癌と陽性胃癌の比較  
 (粘膜内癌における肉眼型の比較)

	Hp 陰性胃癌 (n=13)	Hp 陽性胃癌 (n=1,629)	P 値
隆起型/陥凹型	2/11	725/904	<0.05

[文献 2)より改変・引用]

年齢, 組織型において, 通常の *H. pylori* 陽性胃癌ときわめて類似しているのに対し, *H. pylori* 陰性胃癌は明らかにその傾向を異にしていた<sup>4)</sup>. このことは, *H. pylori* 除菌後発見胃癌の腫瘍発生は, 通常の *H. pylori* 陽性胃癌と同様であることを示唆している. *H. pylori* 陰性胃癌と除菌後発見胃癌は, ともに *H. pylori* 陰性胃粘膜を背景にもつ胃癌であるが, その腫瘍発生

は大きく異なることは明らかである. 一方, 腫瘍の肉眼型は, *H. pylori* 陰性胃癌, 除菌後発見胃癌ともに陥凹型優位であり, 通常胃癌と異なる<sup>4)</sup>. 以前われわれは, 既知の胃癌症例に除菌治療を行い, 腫瘍の平低化がみられることを報告しており<sup>5)</sup>, *H. pylori* 陰性症例での主要肉眼型の特徴は, その現象を反映している可能性がある.



### Ⅲ. ABC リスク分類の A 群から発生した胃癌は、*Helicobacter pylori* 陰性癌か？

#### この項のポイント

- ABC 分類における A 群から発生した胃癌症例の大多数は、真の *H. pylori* 陰性ではない。

胃癌の発生母地となる胃粘膜炎症、萎縮を血清学的検査で判定する方法として、Miki らはペプシノゲン (PG) 法を確立した<sup>6)</sup>。本法は、血清中の PG I、II 値を測定し、胃癌リスクを分類する方法であり、多くの疫学研究で胃癌リスク判定に有効であることが示されている。さらに PG 法を血清抗 *H. pylori* 抗体価と組み合わせた ABC リスク診断法は、胃癌リスク判定法として確立しつつあり、すでに多くの自治体で対策型検診に利用されている。血清抗 *H. pylori* 抗体陰性、かつ PG 法陰性 (PG I 値が 70 ng/ml 以上、または PG I/II 比が 3 以上) の症例は A 群とされ、胃癌リスクがきわめて低い群と考えられている。そのため A 群症例は、対策型検診の対象外とされている。

今回われわれは、当施設で早期胃癌と診断された症例について、ABC リスク分類を実施した。内視鏡的粘膜下層剥離術を受けた胃癌 271 例において、血清抗 *H. pylori* 抗体陽性率は 82.7% (224/271)、PG 法陽性率は 62.7% (170/271) であった。その結果、A 群に分類された症例は 30 例 (11.1%) であった (論文投稿中)。ところで、上述したごとく *H. pylori* 陰性胃癌の頻度は、全胃癌の 1% 程度であるはずであるが、胃癌症例での A 群頻度 (11.1%) はこれと明らかに乖離している。

そこで当該の 30 症例を詳細に検討したところ、真の *H. pylori* 陰性症例は 3 例のみで、27 症例には内視鏡的に体部萎縮が認められた (論文投稿中)。すなわち、これらの症例は *H. pylori* 既感染症例である可能性が高く、その胃癌

発生リスクは *H. pylori* 未感染症例のものとは異なることが明らかとなった。

### Ⅳ. ABC リスク分類の問題点と今後の展望

#### この項のポイント

- *H. pylori* 感染状態を正確に把握し、*H. pylori* 感染症を疾患として対応することが重要。

A 群と判定されたにもかかわらず胃癌発生リスクを有する症例がある、ということは重要な問題点である。そもそも ABC リスク分類は胃癌の診断法ではなく、胃癌発生リスクを判定する方法である。本法を展開することで、検診受診率の向上のみならず、内視鏡診療などに限られたマンパワーを効率的に活用できることが期待できる。しかしながら、誤ったリスク判定は、検診受診者に不利益を与えることに直結する。

実際、胃癌リスクを有する A 群症例 (偽 A 群) が、一般検診受診者のなかで、どの程度存在するかは明らかでない。*H. pylori* 除菌後には胃癌 (二次癌) 発生率が低下することが報告されている<sup>7)</sup>。偽 A 群症例が、本来の除菌治療以外のなんらかの要因による除菌症例と仮定した場合、胃癌症例における偽 A 群の割合 (11.1%) は、一般集団のそれより低率であるはずである。すなわち、一般検診受診群においては、*H. pylori* 感染者のうち偽 A 群症例は相当数存在していることが示唆され、これらの症例についてリスク判定を正しく実施することが今後の重要な課題となろう。

さらには、今後、*H. pylori* 感染胃炎が疾病として認知され、積極的な治療介入の対象疾患となった場合、すべての *H. pylori* 感染症例 (B、C 群) は治療対象となり、除菌の介入を受けることになる。今後の胃癌リスク診断には「正確な *H. pylori* 感染診断」が重要であり、さらには、

偽 A 群を含めた *H. pylori* 除菌後症例の胃癌スクリーニング法を確立することが重要な課題となる。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Matsuo, T., Ito, M., Takata, S., et al. : Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. Helicobacter 16 ; 415-419, 2011
- 3) Ono, S., Kato, M., Suzuki, M., et al. : Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. Digestion 86(1) ; 59-65, 2012
- 4) Matsuo, T., Ito, M., Tatsugami, M., et al. : Gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication therapy : a new form of gastric neoplasia. Digestion 85 ; 61-67, 2012
- 5) Ito, M., Tanaka, S., Takata, S., et al. : Morphological changes in human gastric tumours after eradication therapy of *Helicobacter pylori* in a short-term follow-up. Aliment. Pharmacol. Ther. 21 ; 559-566, 2005
- 6) Miki, K., Morita, M., Sasajima, M., et al. : Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Am. J. Gastroenterol. 98 ; 735-739, 2003

- 7) Fukase, K., Kato, M., Kikuchi, S., et al. : Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomised controlled trial. Lancet 372(9636) ; 392-397, 2008

## Summary

### Diagnosis and Clinical Characteristics Observed in Gastric Cancer Patients without *Helicobacter pylori* Infection

Masanori Ito\*, Taiji Matsuo\*\*,  
Tomoyuki Boda\*, Yoko Matsumoto\*,  
Masaharu Yoshihara\*<sup>3</sup>, Shiniji Tanaka\*\*  
and Kazuaki Chayama\*

The prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer is very low and the pathological characteristics are different from those observed with common gastric cancer. More than 10% of patients with early gastric cancer were sub-classified into group A in spite of the presence of corpus atrophy. Accurate evaluation of gastric cancer risk must be improved.

**Key words :** *Helicobacter pylori*, gastric cancer, endoscopy, ABC classification

\*Department of Gastroenterology and Metabolism, \*\*Department of Endoscopy, Hiroshima University Hospital, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 734-8551, Japan

\*<sup>3</sup>Health Service Center, Hiroshima University

## 消化器がん検診における利益・不利益

吉原 正治<sup>1)</sup>, 日山 亨<sup>1)</sup>, 横崎 恭之<sup>1)</sup>, 石原 令子<sup>1)</sup>  
杉原美由紀<sup>1)</sup>, 矢式 寿子<sup>1)</sup>, 古本 直子<sup>1)</sup>, 松山まり子<sup>1)</sup>  
玉田 美江<sup>1)</sup>, 高橋 涼子<sup>1)</sup>, 山手 紫緒<sup>1)</sup>

Benefit and harm of gastrointestinal cancer screening

Masaharu YOSHIHARA<sup>1)</sup>, Toru HIYAMA<sup>1)</sup>, Yasuyuki YOKOSAKI<sup>1)</sup>, Reiko ISHIHARA<sup>1)</sup>  
Miyuki SUGIHARA<sup>1)</sup>, Hisako YASHIKI<sup>1)</sup>, Naoko FURUMOTO<sup>1)</sup>, Mariko MATSUYAMA<sup>1)</sup>  
Yoshie TAMADA<sup>1)</sup>, Ryoko TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Shio YAMATE<sup>1)</sup>

### I. はじめに

日本人の死亡原因第一位のがんは、年間35万人の死亡者がある。がんの中の死亡数の多い順位を、平成23年度の人口動態統計でみると、男性では肺がん、胃がん、大腸がんの順であり、女性では大腸がん、肺がん、胃がんの順である。日本人の健康管理上、重要ながん対策の一つとして、がん検診による二次予防（早期発見・早期治療）があり、健康な症状のない者を対象にして検診のシステムがつくられている。

がん検診は診療と異なり、本来健康と思われる人を対象にして、がん死亡率を減少させる目的で行うが、死亡率を減少するというメリットのほかに、デメリットも存在する。検診では、これを利益 benefit と不利益 harm と言い、その定義を消化器がん検診学会用語集でみると<sup>1)</sup>、『がん検診の利益としては、集団に対する死亡率減少効果が第一であるが、このほか放置して進行がんで発見された場合に比べて、治療法や医療費が軽減される場合も利益の範疇に入る。一方、不利益として

は、見逃し、偽陽性となった人に必要でない精密検査が行われることや、精神的不安を与えること、放射線被曝を被ること、無駄な医療費が必要となることなどである。またたとえがんであっても、精密検査や治療の結果重篤な偶発症を被ることや過剰診断（overdiagnosis）も不利益の範疇に入る。』とされている。検診システムは、総合的にみて利益が大きいということで、形成されているが、実施時には不利益についても十分な説明が必要とされている。ここでは特に消化器がんを中心に、がん検診の目的、利益・不利益について考察したい。

### II. がん検診の種類と目的

#### 1. がん検診の種類

がん検診のシステムの基本は、健康と思われる人にスクリーニング（ふるい分け）検査を行い、所見のある者には精密検査を行い、所見のない者は次回検診受診となる。がん検診の種類をみると（表1）、臓器別に、胃がん検診、大腸がん検診、肺がん検診、子宮がん検診、乳がん検診、肝がん

1) 広島大学保健管理センター

1) Health Service Center, Hiroshima University

表1. 日本で行われている様々ながん検診の例

<ul style="list-style-type: none"> <li>胃がん検診(X線検診, 内視鏡検診, ヘリコバクターピロリ検査・ペプシノゲン検査)</li> <li>大腸がん検診(便潜血検査, 内視鏡検診, CTコロノグラフィ)</li> <li>肺がん検診(X線検査, CT検査)</li> <li>子宮頸がん検診(細胞診)</li> <li>乳がん検診(マンモグラフィ, 超音波検査, 視触診)</li> <li>肝がん検診, 肝炎検診(肝炎ウイルス検査, 超音波検査)</li> <li>子宮体がん検診</li> <li>前立腺がん検診(PSA検査)</li> <li>PET検診</li> </ul>
---

表2. 行政検診で行われる対策型がん検診とその方法

検診の種類	検診方法	対象年齢	受診間隔
胃がん検診	胃エックス線検査	40歳以上の男女	年1回
大腸がん検診	便潜血反応検査	40歳以上の男女	年1回
肺がん検診	胸部エックス線検査 主に多量喫煙者等を対象に、 喀痰細胞診検査を併用	40歳以上の男女	年1回
子宮がん検診	細胞診検査	20歳以上の女性	2年に1回
乳がん検診	マンモグラフィと 視触診の併用検査	40歳以上の女性	2年に1回

検診, 子宮体がん検診, 前立腺がん検診などがある。そのうち行政で行われている主ながん検診は表2である<sup>2)</sup>。行政で行われているがん検診は, 本邦に多いがんであるということで, かつては老人保健法の老人保健事業に基づいて行われていた5つのがん検診に相当し, 有効性がなんらかの研究で評価されているものである。

その他, 実施体制による分類では, 対策型検診と任意型検診の区分がある<sup>3,4)</sup>。対策型検診は住民検診型 (Population-based Screening) とも言われ, 対象とする集団全体の死亡率を下げるために行う公共的医療サービスの一つで, 市町村等が実施するがん検診 (住民検診, 地域検診) や, 職場や保険者が実施するがん検診 (職域検診など) がある<sup>3,4)</sup>。一方, 任意型検診 (Opportunistic Screening) は, 個人の死亡リスクを下げる為に行う, 医療機関・検診機関等が任意に提供する医療サービスであり, 個人が医療機関等で受診する (人間ドック等) がある。

## 2. がん検診の目的・評価

がん検診は, 健康と思われる人を対象に, がん死亡率を減少させるために行う。即ち, がん検診の目的は, がんによる死亡率を減少させることで

あり, がん検診を行った結果として, がん発見率が高いことや, 検診発見がんの生存期間が長いことなどは, 検診の効果の指標ではあるものの, 検診の有効性を直接に示す証拠ではない。死亡率減少効果を直接に証明する研究方法として, 無作為化比較対照試験 (Randomized Controlled Trial), コホート研究 (Cohort study), 症例対照研究 (Case Control study) などがあり, 死亡率減少効果が証明されて初めて, がん検診としての有効性があるといえる<sup>3,4)</sup>。がん検診による死亡率減少効果は, 個人個人にとってだけでなく, 特定集団や広く言えば我が国全体の健康状態に改善をもたらす, 先述のように, 行政検診では表2に示す5種のがん検診が行われている。

ただ, すべてのものには利益・不利益があり得, がん検診も例外ではない。

## III. がん検診の利益・不利益

いずれのがん検診も利益とともに, 様々な不利益が存在しうる。がん対策・予防として行う場合には, 公的施策であれ, 個人的な考えであれ, 利益・不利益のバランスを考慮し, 利益の方が高いことで受診することの意味がある。また, 検診を実施する側, 施策を決定する側は, 当該検診による不利益について, 十分説明する責任がある<sup>3,4)</sup>。

### 1. がん検診による利益 (表3)

がん検診の利益は何と言っても死亡率減少効果があることである。また, 単に死亡が避けられるだけでなく, 早期に治療することで, 治療による侵襲も小さく, その後の障害も小さい, また, 経費も安く, 治療日数も短く済む。例えば, 早期の粘膜内の胃がんであれば, 胃切除を行うことなく, 内視鏡治療で済み, 化学療法なども不要であり, 治療後のQOLもよい。検診受診者の期待もQOLの良さに及ぶこともある<sup>5)</sup>。また, がん検診で, 「異常なし」の判定を得た場合には, 「安心感」が得られる。

以上の利益は, 受診者にとって, 大変に大きい。ため, 検診を行う意味があると言える。

表3. がん検診による利益の例

1. 救命: 早期発見, 早期治療による救命。
2. 低侵襲; 軽い治療で済む。  
治療後障害少なくQOLがよい。  
治療日数, 経費が少ない。
3. 前がん病変の処置によるがん予防。
4. 「異常なし」の結果による「安心」。

## 2. がん検診による不利益 (表4)

がん検診の不利益は, ガイドライン<sup>3,4)</sup>でも詳細に検討されているが, ここでは, 不利益を, 検査の精度に関連するもの, 検査の安全性に関連するもの, 検診システムに伴うものの3つに分類して概説する。表4にはその例を示す。

### 1) 検査の精度に関連するもの

スクリーニング検査の感度・特異度とも100%ではない。胃がん検診では, 間接撮影の感度は概ね70-80%, 特異度は90%であり<sup>3)</sup>, 内視鏡検査では, 細川らによると<sup>6)</sup>, 胃内視鏡検査後3年以内に新たに胃がんが登録されたものを偽陰性とする, 感度は77.8%であった。大腸がん検診では<sup>4,7-9)</sup>, 便潜血検査でスクリーニングが行われ, 免疫便潜血検査法で, 感度55.6-92.9%, 特異度で93.9-97.6%であった。

感度が100%でないということは, がんが存在しても診断できないものがあり, それらを偽陰性という。偽陰性がんの定義は統一されたものではなく, 一般の検診では, 受診した年度に発見されず, 1年以内に発見されたものを偽陰性と定義することが多い。ただし, 受診率100%の理想的環境では, 初回発見がん以外のがんが, 全て逐年発見がんとなり, それらを全て偽陰性とすることは適当でなく, 進行がんのみを偽陰性とする場合や, 次回の健診が来るまでに発見されたがん (中間期がん interval cancers) のみを偽陰性とする場合もある。

スクリーニング検査の感度を上げるには, 便潜血検査のような検体検査であれば, カットオフ値を調整することで可能であるが, 感度を上げると同時に特異度が下がり, 両者はトレードオフの関係にある。特異度が低くなると, 偽陽性が増し, 本来がんがないのにスクリーニング検査で陽性になるものが増えてしまう。極端に言えば, 全ての

表4. がん検診による不利益の例

1. 検査の精度に関するもの
  - 1) 感度・偽陰性の問題  
偽陰性。誤った安心のリスク
  - 2) 特異度・偽陽性の問題  
不要な検査を行う可能性  
スクリーニング。偽陽性による精密検査
  - 3) 過剰診断によるもの  
過剰診断による治療, 不安  
不必要な治療の可能性  
治療の合併症
2. 検査の安全性に関するもの
  - 1) 検査の偶発症 (スクリーニング, 精密検査)  
前処置, 前投薬を受けること, その偶発症  
検査に伴う誤嚥, 出血, 穿孔, 転落等  
感染リスク
  - 2) 放射線被曝
3. 検診システムに伴うもの
  - 1) 事前の食事制限, 薬剤制限
  - 2) 心理的負担  
がんや検査への不安, 恐怖感  
検査の不快感, 恥ずかしさ  
偽陽性で「不要な不安」
  - 3) 長い闘病期間の可能性
  - 4) 経済的損失の可能性

がんを拾い上げる感度100%を実現するために, 健常者の大半も陽性になる検査では, スクリーニング検査としての意義がなくなる。そのため, 最も適当なカットオフを決めるには, 受信者動作特性分析 (receiver operating characteristic analysis, 略してROC分析)を行うことが多い。縦軸に感度, 横軸に偽陽性率をとってカットオフ値を動かして作成される曲線, ROC曲線を描き, 曲線が左上に位置するものを優位とする分析方法である<sup>10)</sup>。

全てのがんが発見できる感度でなくとも, 死亡率減少効果が認められる感度以上であれば, 用いることができる。実際に, 便潜血検査はがんの全てで陽性になることは考えにくく, 小さな早期がんが診断できなくとも, 死亡率減少効果があり, また, 小さな病変であれば次年度に発見されても, 完治できる程度であると言えるからである。

次に, 過剰診断について述べる。過剰診断とは, がん検診学会の用語集によると<sup>1)</sup>, 「がんによる死亡を防ぐことを目的に, がんによる症状が発現する前に発見し, 治療するために, がんの検診が行われる。この前提として, がんは放置すると進行し致死的となると一般的には考えられている



が、放置しても、致死的とはならないがんは、一定割合で存在する。すなわち、がんが進行して症状が発現する前に、他の原因で死亡してしまうようながんを早期に発見する場合である。こうした例は、成長速度が極めてゆるやかであったり、極めて早期にがんを発見した場合、あるいは、がんが発見された人が高齢者であったり重篤な合併症を有する場合に生じやすい。このようながんを診断し、治療することは、受診者にとっての不利益につながることから、過剰診断と呼ばれる。」要するに、無症状者にスクリーニングをすることで、たまたま寿命に関係のない程度の悪性度、進行度のものが発見されてしまい、本来検診を受けなければ不要であった検査や治療を受けるようになってしまうことで、過剰診断による不利益が生じうる可能性がある<sup>3,4)</sup>。

## 2) 検査の安全性に関連するもの

全ての検査は100%安全とは言えない。胃がん検診で、胃 X 線検査によるものでは<sup>3)</sup>、造影剤であるバリウム飲用による副作用（誤嚥、便秘、消化管の閉塞）、アレルギー、撮影装置からの落下・転倒があり得、前投薬を用いる場合は薬剤による副作用、また、放射線被曝の問題もありうる。

バリウム誤嚥に関しては、男性・高齢者で多く、65歳以上で男性0.17%、女性0.08%に誤嚥が発生したという報告がある<sup>3,11)</sup>。バリウムによるアレルギーならびに消化管の閉塞については、平成17年（2005年）に医薬品・医療機器等安全性情報が発出されている<sup>12)</sup>。硫酸バリウム製剤に対する過敏症、アナフィラキシー様症状の注意と、消化管の閉塞又は疑い患者における消化管内バリウム停留で、まれに消化管穿孔、腸閉塞等を引き起こすことの注意である。

厚生労働省ガイドラインによると<sup>3,4)</sup>、被曝については基準が明確でなく、測定方法や施設間格差も大きいことが指摘されている。以下ガイドラインによると<sup>3,4)</sup>、X 線検査の被曝は間接撮影・直接撮影の実効線量は各々 0.6, 3.7-4.9mSv である<sup>13,14)</sup>という報告があり、直接 X 線撮影の一回の被曝で生涯リスクの1,000分の1程度の増加の可

能性、間接 X 線一回の被曝で、10,000分の1程度の生涯リスクの増加につながる可能性がある。何れにしても、透視時間の短縮や照射野の狭量化に努め、被曝線量の軽減を図らなくてはならず、また、X 線被曝についても受診者の不安をあおることなく、適切な説明を心がけることに留意する、とされている<sup>3,4)</sup>。

上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査とも検診の精密検査として行われる、また、スクリーニングとしても行われる場合（内視鏡検診）も増えている<sup>15)</sup>。内視鏡検査による不利益は偽陰性の問題や前処置の負担、羞恥心などもあるが、やはり侵襲性の面で偶発症（前処置や手技に関係したもの）が問題である。

内視鏡検査に関係した偶発症については、日本消化器内視鏡学会が全国集計を定期的に行っている<sup>16)</sup>。検診に関係したものに限った集計ではないが、検査総数は12,563,287件で、偶発症数は前処置に関連するもの466件（0.0037%）が発生し、このうちの死亡数は11件（0.00009%）であった。死亡は腸管洗浄液8件、鎮静薬3件であった。生検を含む観察のみの検査における偶発症は、上部消化管で約740万件中372件0.05%で、うち死亡14例0.00019%であった。大腸では約250万件中313件0.012%、うち死亡21例0.00082%であった<sup>16)</sup>。内視鏡検査・治療は出来るだけ非侵襲的に、安全に行えるよう検討がされてきており、いずれも頻度的には低いものの、調査結果から、偶発症に対して十分に考慮して対処すべきと結んである。

## 3. 検診システムに伴うもの

消化管に關した検査では、上部消化管検査には事前の食事制限があり、内視鏡検査で生検を伴う場合には薬剤制限もありうる。検査の不快感や、とりわけ大腸の検査では、羞恥心もあり得る<sup>3,4,15)</sup>。

また、がんの検査という性質上、心理的負担、がんや検査への不安、恐怖感があり得、特に偽陰性でなにもなかった場合には「不要な不安」であったということになる。スクリーニングの特異度が悪いと、不要な検査が増え、無用な不安も多くみ