

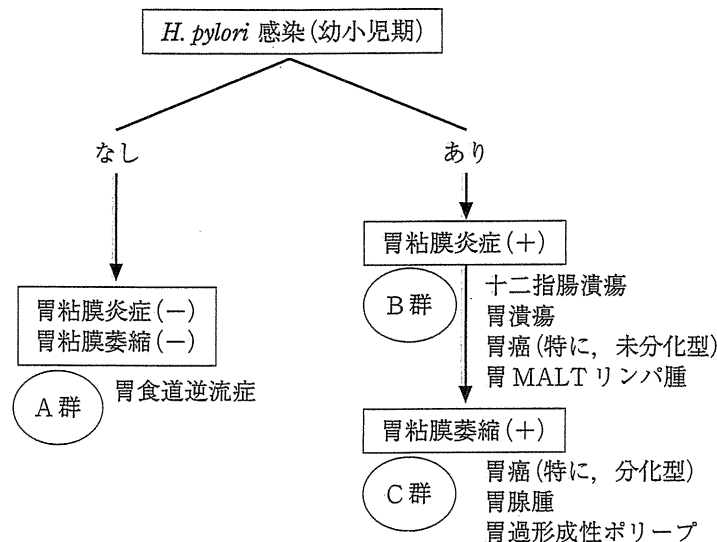


図1 *H. pylori* 感染, 胃粘膜状態, 代表的疾患とABC分類
(文献⁹⁾より改変)

背景胃粘膜の検討⁹⁾では, 分化型胃癌で137例中132例(96.4%)がopen typeの萎縮を呈していたのみならず, 未分化型胃癌でも45例中33例(73.3%)がopen typeの萎縮を呈していた。更に, 11年間にわたる内視鏡経過観察においても初年度の胃粘膜萎縮が強いグループからの胃癌発見率がより高く, Hp感染者の中でも胃粘膜萎縮の進展した人は胃癌リスクが高いことは明らかであろう。胃粘膜萎縮以外では, 鳥肌胃炎¹⁰⁾や皺襞腫大型胃炎¹¹⁾の胃癌リスクが高いことが指摘されており, 胃粘膜炎症にも注目すべきである。

2 ABC分類の基本と有用性

1) ABC分類とは

Mikiら¹⁾が提唱したPG法は, 胃癌高危険群である胃粘膜萎縮を簡便な血液検査で拾い上げるものである。人間ドック受診者を対象として同じ日の内視鏡検査を基準とした検討でも, open typeの胃粘膜萎縮に対して感度79.2%, 特異度90.2%と良好な精度であった¹²⁾。しかしながら, PG法陰性者の中にはHpに感染している胃癌中等度危険群とHp未感染の胃癌低危険群が混在していた。

ABC分類は, 胃の健康度評価として1995年

表1 ABC分類: 血液検査による胃の健康度評価, 胃癌リスク診断(文献^{2,3)}より改変)

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

に松江赤十字病院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り, Hp抗体(-)PG法(-)をA群, Hp抗体(+)PG法(-)をB群, PG法陽性をC群とする³⁾。理論的にはA群はHp未感染の人, B群はHp感染はあるが萎縮は高度でない人, C群はHp感染に伴う萎縮の高度の人とおおむね判断できる。PG法陽性をHp抗体(+)のC群とHp抗体(-)のD群に分けることもあるが²⁾, D群は萎縮の高度進展によりHp検出が困難になった人などが含まれる(表1)。

2) ABC分類と胃癌リスク

ABC分類と内視鏡を同じ日に行った人間ドック受診者8,286人を対象として各群における胃癌発見頻度を検討すると, C群で1.87%(39/2,089), B群で0.21%(7/3,395), A群で0%(0/2,802)であり, 各群間で有意差を認めた(表2)¹²⁾。

表2 ABC分類各群において同じ日の内視鏡検査で発見した胃癌の割合(文献¹²⁾より改変)

		<i>H. pylori</i> 抗体	
		(-)	(+)
PG 法	(-)	A 群 : 0 % (0/2,802)	B 群 : 0.21 % * (7/3,395)
	(+)	C 群 : 1.87 % ** (39/2,089)	

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

更に, 1996年度にPG法, Hp抗体価測定を行った受検者を対象とし, ABC分類別に1996年度およびその後11年間, 計12年間に発見した胃癌について検討すると, C群で5.77% (18/312), B群で2.10% (12/571), A群で0% (0/260)であり, C群はB群, A群に比べ, また, B群はA群に比べ有意に高い胃癌発見率であった¹³⁾. Ohataら¹⁴⁾は男性が大部分を占める職域検診で胃X線検査による経過観察を行い, また, Watabeら¹⁵⁾は人間ドック受診者を対象に内視鏡による経過観察を行い, 同様な結果を報告している. これらの結果から, C群(ABCD分類ではC群とD群)は胃癌高危険群であり, 一方, A群は胃癌低危険群といえる.

また, 著者らの経過観察発見胃癌の検討¹³⁾では, B群の中でPG IIが30 ng/mL以上の高値を示す群はC群と同様高い胃癌発見率であった(表3). PG II高値は胃粘膜炎症の強さを反映しており, Hp感染に伴う高度炎症は高度萎縮と同様に胃癌高危険群と考えられ, 他の複数の施設からの追加報告が待たれる.

3) ABC分類と胃癌以外の上部消化管疾患

同じ日の人間ドック内視鏡検査を基準として胃癌以外の疾患について検討すると, 隆起性病変では, 胃腺腫は全例C群であり, 胃過形成性ポリープもC群で最も高頻度であった. 一方, 胃底腺ポリープはA群で特徴的であった⁴⁾. 消化性潰瘍(癒痕を含む)の頻度はB群>C群>A群であり, 特に十二指腸潰瘍はB群で圧倒的に多かった⁴⁾. 一方, 逆流性食道炎の頻度はA群>B群>C群であった⁵⁾.

3 任意型検診(人間ドック)におけるABC分類

任意型検診では上部消化管検査として内視鏡あるいは胃X線が行われていることが大半である. それらの画像検査でHp感染の推測や胃粘膜萎縮の評価は可能である. しかし, すべての内視鏡施行医が同じレベルで判断できたり, 胃X線読影医が同じレベルで胃癌リスクを評価できるわけではない. ABC分類は血液検査であり, Hp感染スクリーニングを含め胃癌リスクを誰が判定しても同じ結果が得られるというメリットを有している. 1995年度にABC分類を最初に実践した松江赤十字病院人間ドックでは, ABC分類結果と内視鏡・胃X線の画像検査結果を記載し, 更に総合的に今後の方針について記載した報告書を用いてきた. ABC分類の説明としては, A群の人には‘健康的な胃であり, 胃の病気の危険性は低いです. しかし, 逆流性食道炎に注意しましょう.’, B群の人には‘少し弱った胃です. 胃潰瘍や十二指腸潰瘍に注意しましょう. また, 定期的に胃の検査を受けてください.’, C群の人には‘胃の病気になりやすい人です. 必ず毎年内視鏡(胃カメラ)を受けてください.’との記載を基本型としてきた¹⁶⁾. 人間ドックにおいては, 胃癌のみならず, 消化性潰瘍や逆流性食道炎への対応や予防, また, 機能性ディスペプシアや非びらん性胃食道逆流症への対応も求められる. ABC分類は胃癌のみならず, その他の上部消化管疾患のリスクも把握でき, 有効活用されることを期待している.

4 対策型検診におけるABC分類

胃癌発生にHp感染とそれに伴う胃粘膜萎縮が大きく関与していることに異論はないであろう. 対策型検診においても, まずABC分類によりリスク評価を行い, リスクに応じた画像検査の方法や間隔を決めることで, 効率的な検診システムとすることができよう. A群は画像検査なし, B群は1-2年に1回胃X線, C群は逐年内視鏡を行うことを基本システムとして, 検診

表3 ABC分類(B群細分類追加)と胃癌—当該年度および翌年度以降11年間、計12年間での発見胃癌—(文献¹³⁾より改変)

group 分類	A 群	B 群		C 群
		(B-1 群) PG II < 30 ng/mL	(B-2 群) PG II ≥ 30 ng/mL	
胃癌/各群 受診者数	0/260	4/448	8/123	18/312
各群における 胃癌発見率%	0	0.89	6.50	5.77
オッズ比 (95%CI)	1 と仮定	2.23 (0.26-20.99)	18.02 (2.23-145.74)	15.86 (2.10-119.61)

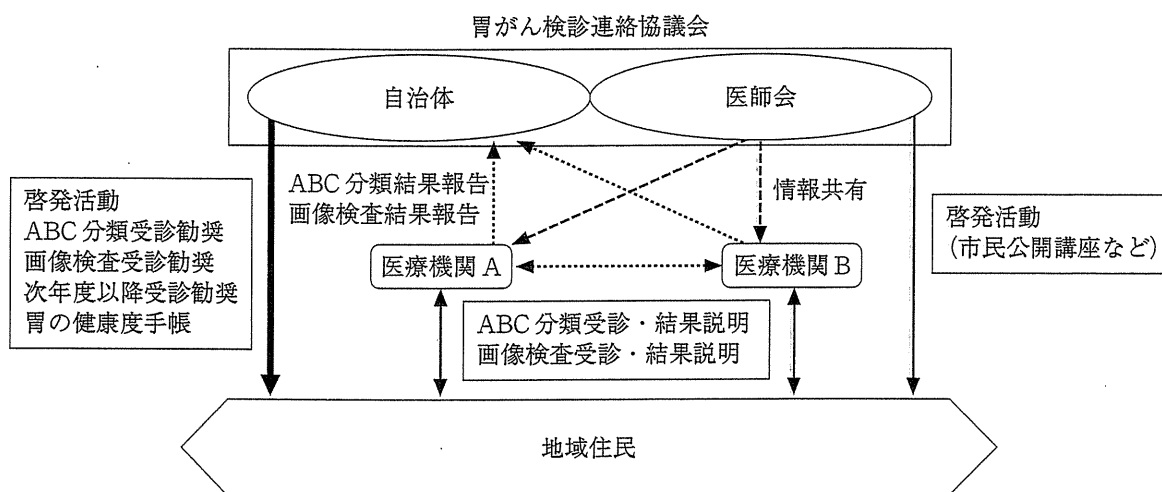


図2 ABC分類を用いた対策型胃がん検診システムの管理体制
(文献¹⁷⁾より改変)

機関や地域の特徴に応じてvariationがあってもよいであろう¹⁷⁾。胃癌発生リスクが極めて低い人に胃X線であろうと内視鏡であろうと、毎年検査を強いるようなことは避けなければならない。なお、このABC分類を用いた胃がん検診システムは複数年度にわたるものであり、過去の単年度完結型のがん検診から発想を転換したうえで、ABC分類結果の把握のみならず、内視鏡や胃X線の勧奨ならびにその検査結果の管理も重要である。

地域検診に導入する場合の留意点を列記する。
①行政(自治体)と医師会との綿密な連携が必須である。②ABC分類を実施する前に、あらかじめリスク分類後の画像検査の方法とその検査間隔を設定する。③医師会で行ったABC分類

結果はすべて行政で中央管理を行う。その際、ABC分類結果のみならず、血清Hp抗体価と血清PG値も記載する。④必要な画像検査を医師会および行政から説明し、画像検査を受けていない場合は行政から再度勧奨する。⑤画像検査結果もすべて行政で中央管理する。⑥翌年度以降の画像検査についても行政から勧奨し、その結果も中央管理する。⑦PG値からA群の中でHp既感染を否定できない受検者に対しては、一度画像検査を行うように勧奨する。⑧地域住民がABC分類やHp、胃癌について正しく理解できるように市民公開講座などの啓発活動を行う。

岡山県真庭市では図2に示すように医師会と行政の綿密な連携のもと、中央管理システムを

構築し運営している¹⁷⁾。また、市民公開講座による啓発活動を行い、更に、住民個人の記録として「胃の健康度」手帳を作成し、健康管理にも取り組んでいる¹⁸⁾。新たにABC分類の導入を考えている自治体や職域においては、システム構築をきちんと行うことが前提であることを理解し、実践することが望まれる。

5 消化器プライマリケアにおけるABC分類

ABC分類により、胃癌や消化性潰瘍など上部消化管疾患のリスク評価が可能であり、検診のみならず、消化器プライマリケアにおいても活用できると考えられる。すなわち、上腹部症状の患者全員にすぐに内視鏡を行うのではなく、吐血や体重減少などの警告症状がなければ、まず、血液検査でABC分類を行う。そして、A群ならば酸分泌抑制薬などで対症療法を行い、B群・C群ならば内視鏡を行い、その結果で必要な治療を行う。また、内視鏡でHp感染胃炎を確認し除菌治療を提案する。若年者では尿中Hp抗体単独によるスクリーニングが簡便で利便性が高いと考えられるが、高齢者では尿中Hp抗体偽陰性や高度萎縮に伴うHp自然消退例もあり、ABC分類でスクリーニングすべきであろう¹⁹⁾。ただし、Hp診療の保険適用が拡大された今でも、この診療フローチャートの保険適用は認められておらず、証拠を積み重ねて更なる適用拡大を目指さなければならない。胃粘膜の炎症と萎縮を反映する血清マーカーであるPG値の保険収載も望まれる。

6 ABC分類の注意点とその解決策

ABC分類は、胃癌高危険群(C群)のみならず、胃癌低危険群(A群)を抽出できることが最大の特徴である。A群は理論的にはおおむねHp未感染者と考えられるが、Hp感染持続者や感染既往者がこの中に多く混入するようになれば、ABC分類自体が意味をなくしてしまう。それを防ぐためには除菌既往の問診を徹底し、除菌後

例はE群(eradication群)として別扱いするべきである²⁰⁾。除菌により胃癌発生リスクは1/3程度に減じると期待されているが、除菌後に発見される胃癌もまれではない。Hp未感染例と除菌後例では胃癌リスクは異なることを忘れてはならない。A群でも一度は内視鏡などの画像検査でHp未感染を確認することが理想であるが、現実的には難しい。著者らは血清PG値による評価を検討し、PG I/II比 <4.0 、あるいは、PG II ≥ 15 ng/mLでは、Hp抗体偽陰性などを考慮し画像による確認をするように勧めている。また、血清Hp抗体価のカットオフ値により見極めようとする考えもあるが、その場合、感度と特異度はトレードオフの関係にあり、偽陰性が減る一方、偽陽性が増えることが懸念される。A群の中にHp感染持続者や感染既往者が混入するのを避ける方法について、早急にコンセンサスを得て啓発しなければならない。

また、ABC分類は胃癌リスク、胃の健康度を評価する方法であり、胃癌を直接診断する方法ではないことを忘れてはならない。すなわち、ABC分類だけでは胃がん検診は成立せず、画像検査との適切な組み合わせが必須である。

更に、ABC分類の科学的根拠はまだ十分ではなく、多施設共同研究を含め証拠を示さなければならない。その科学的検証においても、ABC分類単独ではなく、ABC分類と画像検査を組み合わせたシステムについての評価が必要であろう。

おわりに

病気の発生には背景や危険因子が存在する。胃癌発生にはHp感染が必要条件であり、その中で進展した胃粘膜萎縮は高危険群である。ABC分類で胃癌発生リスクの評価が可能であり、今後20-30年間対策型胃がん検診に貢献できると思われる。また、胃の健康度評価ができるABC分類は消化器プライマリケアにおいて有用であろう。正しく理解したうえで、受検者や患者に不利益を与えないように有効活用されることを期待している。

文献

- 1) Miki K, et al: Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 22: 133-141, 1987.
- 2) 井上和彦: ペプシノゲン法の近年の研究動向・ヘリコバクターピロリ菌とペプシノゲン法—総合健診での検討—。ペプシノゲン法(三木一正編), p196-200, 医学書院, 1998.
- 3) 井上和彦: ペプシノゲン法と *Helicobacter pylori* 検査併用の可能性. *臨床消化器内科* 17: 1591-1598, 2002.
- 4) 井上和彦ほか: 血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の‘健康度’評価—同日に行った内視鏡検査を基準として—。日消集検誌 43: 332-339, 2005.
- 5) Inoue K, et al: Assessment of degree of health of the stomach by concomitant measurement of serum pepsinogen and serum *Helicobacter pylori* antibodies. *Int J Biol Markers* 25: 207-212, 2010.
- 6) 井上和彦: ABC分類(胃の‘健康度’評価, 胃がんリスク診断)の基本と問題点. 日ヘリコバクター会誌 13: 64-68, 2012.
- 7) Uemura N, et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345: 784-789, 2001.
- 8) Matsuo T, et al: Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 16: 415-419, 2011.
- 9) 井上和彦ほか: 胃癌発生の胃粘膜—人間ドックにおける内視鏡検査からの検討—。胃と腸 44: 1367-1373, 2009.
- 10) Kamada T, et al: Nodular gastritis and gastric cancer. *Dig Endosc* 18: 79-83, 2006.
- 11) Nishibayashi H, et al: *Helicobacter pylori*-induced enlarged-fold gastritis is associated with increased mutagenicity of gastric juice, increased oxidative DNA damage, and an increased risk of gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 18: 1384-1391, 2003.
- 12) 井上和彦ほか: ABC分類の有用性と問題点—ペプシノゲンの正常値の検討も含めて—。Helicobacter Research 15: 422-427, 2011.
- 13) 井上和彦, 藤澤智雄: 血液検査による胃癌危険度評価を基盤とした検診システムの提案. 消化器科 49: 320-325, 2009.
- 14) Ohata H, et al: Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 109: 138-143, 2004.
- 15) Watabe H, et al: Predicting the development of gastric cancer from *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 54: 764-768, 2005.
- 16) 井上和彦: 人間ドックにおける *Helicobacter pylori* 検査の実際. *Helicobacter Research* 11: 562-567, 2007.
- 17) 井上和彦: ABC分類を用いた胃がん検診. 日本臨牀 70: 1790-1794, 2012.
- 18) 近藤秀則ほか: 真庭市における新ABC分類を用いた胃がん検診の取り組み—「胃の健康度」手帳の作成—。Helicobacter Research 17: 66-71, 2013.
- 19) 井上和彦: *Helicobacter pylori* とABC分類. 成人病と生活習慣病 42: 1178-1182, 2012.
- 20) 井上和彦ほか: 胃の‘健康度’評価(ABC(D))分類における *Helicobacter pylori* 除菌後例の表記に関する提案. 日ヘリコバクター会誌 14: 18-23, 2012.

胃X線検査による血清ペプシノゲン法の再評価

Re-evaluation of serum pepsinogen test by barium X-ray examination of stomach

中島 滋美、山岡 水容子、土井 馨、山本 和雄

Shigemi Nakajima, Miyoko Yamaoka, Kaoru Doi, Kazuo Yamamoto

索引用語

ペプシノゲン、胃X線検査、胃粘膜萎縮、ヘリコバクター・ピロリ、胃がんリスク

Key Words

pepsinogen, barium X-ray examination, gastric atrophy, *Helicobacter pylori*, gastric cancer risk

要 旨

胃X線検査によりペプシノゲン (PG) 法の妥当性を検討した。2004～2005年度に健診で胃X線検査とPG検査を受けた213例を対象とした。胃X線検査で胃粘膜の萎縮をひだの分布よりA型 (萎縮なし)、B型 (軽度萎縮)、C型 (中等度萎縮)、D型 (高度萎縮) に分類した。PG検査は、PGI値70ng/ml以下かつPGI/II比が3以下のものをPG+とし、うちPGI値50ng/ml以下をPG2+とした。分類不能の1例を除き、萎縮A型44例中4例 (9.1%)、B型43例中5例 (11.6%)、C型56例中18例 (32.1%)、D型69例中34例 (49.3%) がPG陽性であった。胃X線検査で中等度以上の萎縮 (CとD型) に対して、PG法の感度は41.6%、特異度は89.7%であった。PG法による胃粘膜萎縮診断は絶対ではない。われわれはその精度を知らながら利用すべきで、今後は新たなPG法の判定基準も模索すべきである。

Abstract

We re-evaluated the appropriateness of serum pepsinogen (PG) method for the evaluation of gastric

atrophy compared with X-ray evaluation. We enrolled 213 subjects who underwent barium X-ray examination and PG tests in the Department of Healthcare, Social Insurance Shiga Hospital between 2004 and 2005. Gastric atrophy was graded into 4 types by the distribution of gastric folds on X-ray diagnosis: A (none), B (mild), C (moderate), D (severe). PG was classified positive with PGI 70ng/ml or lower, and the ratio of PGI/II 3 or smaller. PG2+ was graded for those who had PGI 50 ng/ml or lower in PG-positive subjects. PG-positive rate increased with the severity of gastric atrophy by X-ray evaluation: A9.1%, B11.6%, C32.1%, D49.3%. The sensitivity and the specificity of PG test were 41.6% and 89.7%, respectively, for the moderate (C) to severe (D) atrophy evaluated by barium X-ray examination. Although PG test is a useful method to evaluate gastric atrophy without invasive tests, we should know the diagnostic power of the test. Because PG test is not the definite diagnosis of gastric atrophy, and because PG-negative gastric cancer is also important, we may better search for the other usage of PG test for gastric cancer risk as well as serum atrophy by PG test.

はじめに

血清ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 抗体検査とペプシノゲン (PG) 検査を併用したいわゆるABC分類は、*H. pylori* 抗体の有無とPG法の結果により胃がんリ

スク評価を行う簡便な検査法である^{1,2)}。しかし、その判定基準の妥当性に関しては問題点も指摘されている^{3~5)}。一方、胃X線検査は*H. pylori*感染診断が可能であり、切除胃との比較研究により胃粘膜萎縮の有無や程度も診断できることがわかっている⁶⁾。そこで、本研究では胃X線診断を対照としてPG法の胃粘膜萎縮度判定の妥当性を検討した。

方 法

社会保険滋賀病院の健康診断で2004～2005年に胃X線検査、血清*H. pylori*抗体およびPG検査を受けた213人を対象とした。胃X線検査の方法は、既報のと

おりである⁷⁾。胃X線画像により、胃粘膜像を以下のように分類した。すなわち、*H. pylori*感染の評価として、胃粘膜表面像を既報にしたがい⁸⁾、平滑型(*H. pylori*未感染型)、粗糙型(*H. pylori*感染型)、および中間型(過去の*H. pylori*感染型)の3つに分類した(図1)。また、胃粘膜の萎縮度を体部ひだの広がりにより、既報のごとく⁹⁾(A)萎縮なし、(B)軽度萎縮、(C)中等度萎縮、(D)高度萎縮、(E)分類不能の5つに分類した(図2、3)。血清*H. pylori*抗体は、Eプレート栄研*H. pylori*抗体(栄研化学)にて測定し、抗体価10.0U/ml以上を陽性とした。血清PGはペプシノーゲンRIAビーズIおよびII(アボットジャパン)を使用し、PGI

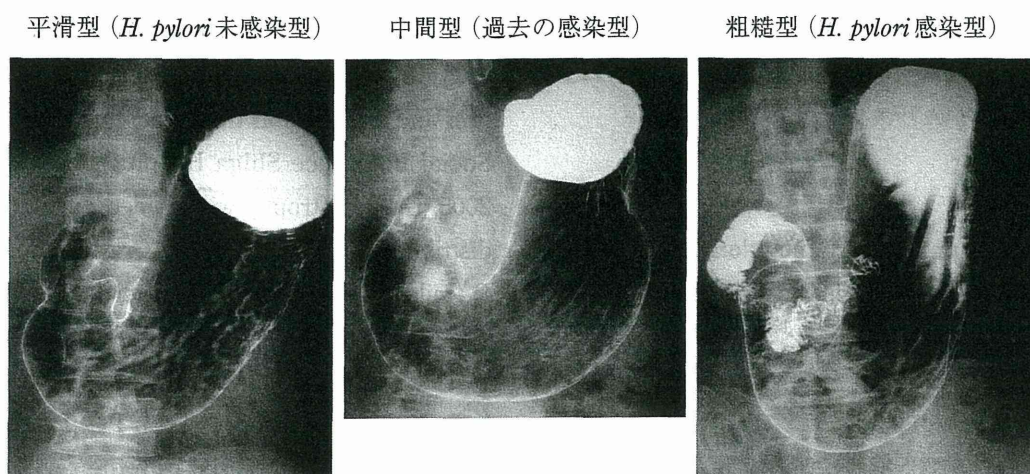


図1 胃X線画像によるヘリコバクター・ピロリ感染診断

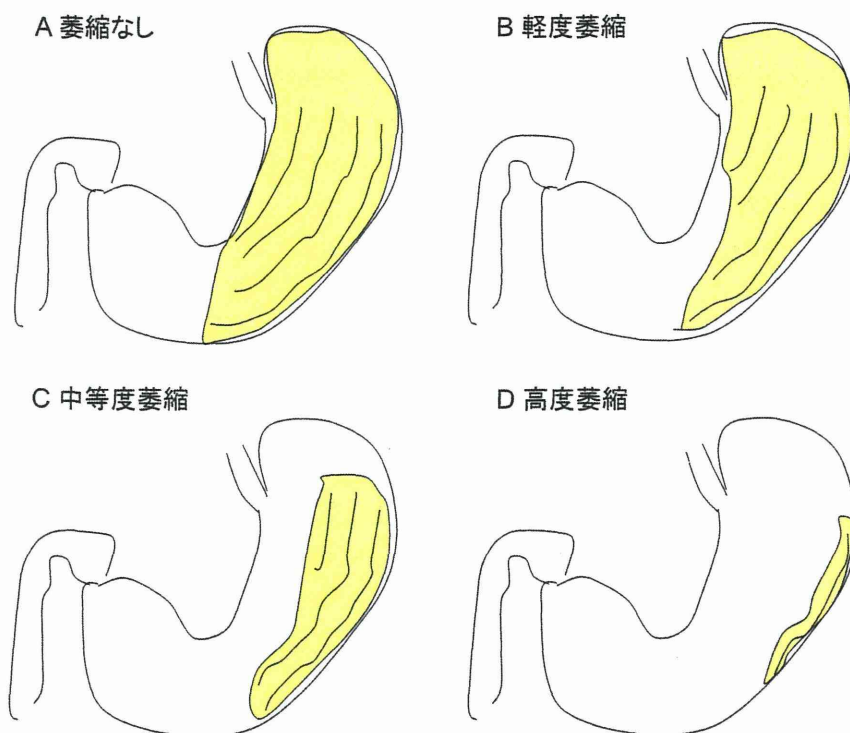


図2 胃粘膜ひだの分布パターンによる萎縮の分類

値70.0ng/ml以下かつPGI/II比が3.0以下のものをPG陽性とし、うちPGI値50.1ng/ml以上のものをPG+、50.0ng/ml以下をPG2+とした。

結 果

PG法とX線的*H. pylori*感染診断との関係

PG法の結果は、胃粘膜表面像により有意に異なっていた(表1)。すなわち、平滑型ではPG陽性率が5.5%であったが、中間型、粗糙型になるにつれてPG陽性率が上昇し、粗糙型では45.0%になっていた。PG2+はほとんどが粗糙型の症例であった。

PG法とX線的胃粘膜萎縮との関係

PG法の結果は、萎縮の程度により有意に異なっていた(表2)。すなわち、萎縮のないAではPG陽性率は9.1%であったが、萎縮の広がりにつれPG陽性率は上昇し、高度萎縮のDでは49.3%がPG陽性であった。PG2+は、ほとんどが萎縮Dの症例であった。萎縮の

広がりが中等度以上のCまたはD型(以下C+D)のPG陽性率は41.6%であった。

胃X線検査で中等度以上の萎縮のあるC+Dを対照としてPG法の萎縮診断精度を検討すると、PG法は感度41.6%、特異度89.7%、陽性的中率85.2%、陰性的中率51.7%であった(表3)。

考 察

PG法は胃X線検査で診断した中等度以上の胃粘膜萎縮に対して特異度と陽性的中率は高かったが、感度と陰性的中率は高いとは言えなかった。今後PG法の判定基準を再検討する場合、胃X線画像も参考にする必要があると思われる。PG法は胃粘膜萎縮を非侵襲的に評価する有用な方法であり、胃がんリスク評価にたいへん有用なものである。しかし、この方法を使用する場合には、その精度をよく知っておく必要がある。PG法は絶対的な萎縮診断ではなく、またPG陰性胃が

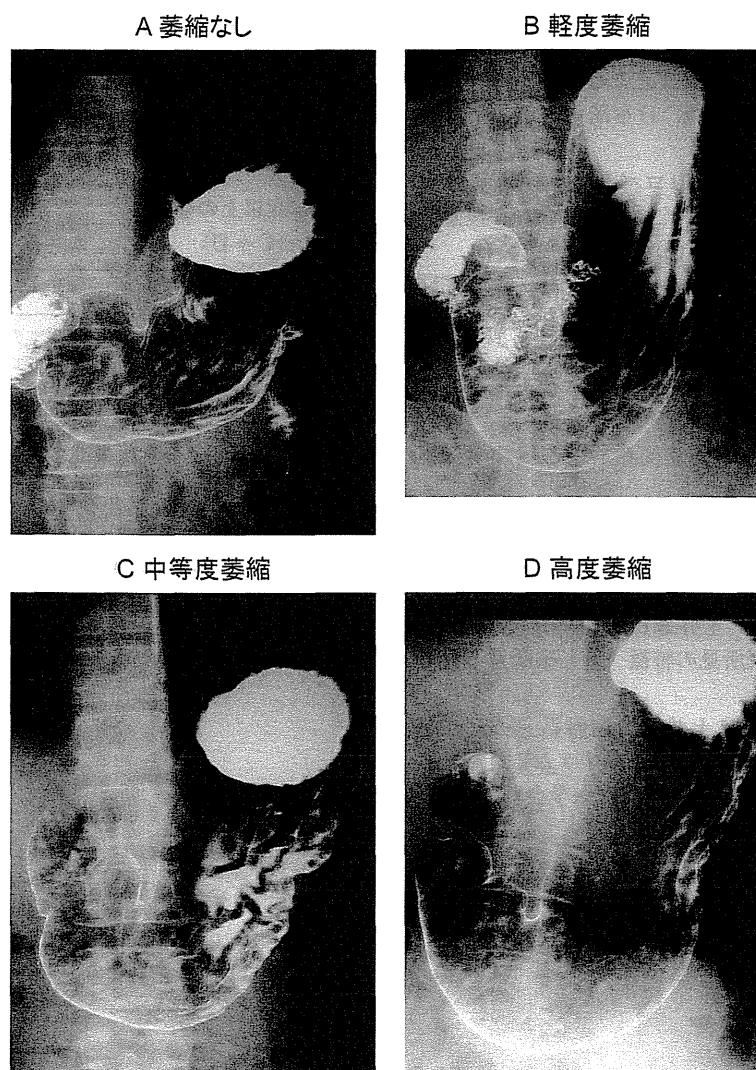


図3 胃粘膜ひだの分布による萎縮の評価(典型例)

んも重要なので、PG法による血清学的萎縮にこだわりすぎることなく、新たな胃がんリスク評価にPG検査を利用することを考えるべきであろう。例えば、現在のPG法の判定基準の見直しや、PGI/II比を用いずにPGIやII値単独での判定基準も確立していくべきであろう。また、PG法に頼りすぎるのではなく、*H. pylori* 抗体検査と胃X線検査（または内視鏡検査）による胃がんリスク評価なども考慮されるべきである。

お断り

本論文の内容は、既報⁹⁾の内容と一部重複していることをお断りいたします。

参考文献

- 1) 井上和彦：ペプシノゲン法と*Helicobacter pylori* 検査併用の可能性. 臨床消化器内科 17: 1591-1598, 2002.
- 2) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N et al: Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer. 109: 138-143, 2004.
- 3) 加藤勝章、猪股芳文、菊地亮介、島田剛延、渋谷大助： *Helicobacter pylori* 感染検査によるペプシノゲン法陰性胃がん拾い上げの問題点. 日本消化器がん検診学会雑誌 49: 12-19, 2011.
- 4) 井上和彦、中島滋美：日本ヘリコバクター学会 第17回学術集会報告. ワークショップ1「効果的ながん検診」. 日本ヘリコバクター学会誌 13(2): 30, 2012.
- 5) 山岡水容子、中島滋美：胃癌危険群スクリーニングにおける胃X線検査の有用性. 日本消化器がん検診学会雑誌 49: 20-31, 2011.
- 6) 宮本彰俊、長浜隆司、中島寛隆：レントゲンによる胃粘膜萎縮度評価と胃癌検診導入への可能性 - ペプシノゲン法との比較より - 日本消化器がん検診学会雑誌 2009; 47: 55-62.
- 7) 中島滋美、山岡水容子、土井 馨、他. *Helicobacter pylori* 感染を考慮した新しい胃X線検診の提案. 日本消化器がん検診学会雑誌 2008; 46: 461-471.
- 8) 中島滋美、山岡水容子、土井馨ほか： *Helicobacter pylori* 陽性と陰性の胃粘膜所見の特徴 胃X線所見 胃と腸 2006, 41: 1001-1008.
- 9) 中島滋美、山岡水容子、土井馨、西村政彦. *Helicobacter pylori* 感染の有無による胃のバリウムX線画像の特徴と診断的価値. 日本ヘリコバクター学会誌 2007; 8: 18-21.

表1 胃粘膜像とPG法

PG	平滑型	中間型	粗糙型	合計
－	69	17	66	152
＋	3	3	42	48
2＋	1	0	12	13
合計	73	20	120	213
PG陽性率	5.5%	15.0%	45.0%	28.6%

P<0.0001、カイ二乗検定

表2 胃X線検査による萎縮診断とPG法

PG	A	B	C	D	E	合計
－	40	38	38	35	1	152
＋	3	5	17	23	0	48
2＋	1	0	1	11	0	13
合計	44	43	56	69	1	213
PG陽性率	9.1%	11.6%	32.1%	49.3%	0.0%	28.6%

P<0.0001、カイ二乗検定

A：萎縮なし、B：軽度萎、C：中等度萎縮、D：高度萎縮、E：判定不能

萎縮度の強いほどPG法陽性率が高かった。

中等度異常の萎縮（C＋D）のPG陽性率：41.6%（52/125）

表3 胃X線検査を対照としたPG法の萎縮診断能

中等度以上の萎縮 (C＋D)	PG法		合計
	＋	－	
＋	52	73	125
－	9	78	87
合計	61	151	212

感度	41.6%
特異度	89.7%
陽性的中率	85.2%
陰性的中率	51.7%

C＋D：萎縮がC型またはD型のもの

今月のテーマ ペプシノゲンの過去・現在・未来

胃がん検診におけるペプシノゲン法, ABC 分類, および胃 X 線検査の位置づけ

中 島 滋 美¹⁾

要旨: ペプシノゲン (PG) 法, ABC 分類および胃 X 線検査の現状と問題点, および胃がん検診における位置づけを考察した. PG 法は血清学的胃粘膜萎縮診断法で, 効率よく胃がん危険群を囲い込むことができるが, PG 陰性胃がんが存在するため胃がんを見落とす可能性がある. PG 法と血清ヘリコバクター・ピロリ (Hp) 抗体検査を併用した ABC 分類は, 両者の弱点を補い合う組み合わせで, 血液検査で簡便に実施できる胃がんリスク評価法である. 胃 X 線検査は対策型検診として唯一認められている検査法で, 画像による Hp 感染診断も可能である. ABC 分類と胃 X 線検査を相補的に利用すると, 効率のよい「リスク別胃がん予防&検診」が構築できる.

索引用語: ペプシノゲン, ヘリコバクター・ピロリ, 胃 X 線検査, 胃がん検診, 胃がんリスク評価

はじめに

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*; Hp) の感染が胃がんの大きなリスクファクターであることが判明し¹⁾, 除菌により胃がんの発生が約3分の1に減少することも明らかになった²⁾. したがって, 当然これからの胃がん対策や胃がん検診は Hp 感染を考慮したものになっていかなければならない. 一方, 胃がんのリスクとして古くから胃粘膜萎縮が重要視されてきた³⁾. この萎縮を血清学的に診断できるということで利用されてきた検査法にペプシノゲン (pepsinogen; PG) 法がある⁴⁾. 最近ではこの PG 法と血清 Hp 抗体検査を同時に行う, いわゆる ABC 分類が脚光を浴びるようになってきた⁵⁾. これは, Hp 感染と胃粘膜萎縮という2つの胃がんリスクを同時に評価するものである. これに対し, 現在厚生労働省 (厚労省) が対策型胃がん検診として推奨し

ている検査法は胃 X 線検査のみである (<http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/igan.html>)⁶⁾. はたして現在の胃がん検診は Hp 感染や萎縮を考慮したものになっているのだろうか. 本稿では胃がん検診における PG 法, ABC 分類および胃 X 線検査の位置づけを再確認し, これからの胃がん対策における両者の活用法について概説する.

1 胃がん検診における各検査法の位置づけ

厚労省が胃 X 線検査を唯一対策型検診の検査法として認めている根拠は, 胃 X 線検診のみに死亡率減少効果が報告されているという理由からである⁶⁾. なぜなら, 胃がん検診は対象集団 (個人を含む) の胃がん発見率を上げるために行うのではなく, 死亡率減少を目的としているからだという⁶⁾. しかし, 厚労省の発表 (2006 年)⁶⁾ ののち, 内視鏡検診または PG 法による検診でも死亡率減少効果があるという報告がなされ⁷⁾⁸⁾, また ABC

1) 社会保険滋賀病院総合診療科・消化器科

Roles of pepsinogen test, ABC method and barium X-ray examination on gastric cancer screening
Shigemi NAKAJIMA¹⁾

1) Departments of General Medicine/Gastroenterology, Social Insurance Shiga Hospital

Corresponding author: 中島 滋美 (shigemin@rainbow.plala.or.jp)

Table 1. 胃 X 線検査による Hp 感染診断

Hp 感染	粘膜像	ひだの形	ひだの太さ
-	平滑型	正常型 or 中間型	<4.5mm
+	粗糙型	異常型 or 消失型	>=4.5mm

文献 12, 13 から著者作成.

ひだの消失していないものは, ひだの太さを判定に用いる. ひだの太さは発泡剤 3.5g 使用の基準なので, 発泡剤を多くするとひだの基準は細くなる.

分類でも胃がん登録を用いた前向き研究で胃がんリスク評価における有効性が示された⁹⁾. 次回の厚労省の改訂でこれらが有効な胃がん検診の方法として認められる可能性もあるが, 対策型胃がん検診として推奨されるかどうかは不明である.

II 胃 X 線検診の現状と問題点

厚労省が推奨している胃 X 線検診は, 現時点では Hp 感染を考慮した胃がん検診になっていない. これは, 胃 X 線診断に Hp 感染という概念が反映されていないからである. というのは, 胃 X 線検診における読影基準と管理区分が, Hp と胃がんとの関係がわかるはるか前から行われていたもの¹⁰⁾を踏襲して現在に至っているからである. つまり, 30 年前に作成された診断基準がまだ使用されているので, Hp 感染の概念が含まれていないのである.

そのほか, 日本の胃 X 線検診の現状と問題点に関しては, 既報に詳述しているように¹¹⁾, 受診率の不確かさ, 住民検診受診率の低下, 受診者の固定化, 健康保険の種類や被保険者・被扶養者による受診率の違い, 胃 X 線検診離れ, 読影医の減少, 被曝や偶発症の問題, 成人における Hp 感染率の低下による胃がんの減少と高齢化による高齢者での胃がんの増加などがある.

III 胃 X 線検査による Hp 感染診断

胃 X 線写真の読影をしていると, 明らかに「きれいな胃」と「きたない胃」があることに気がつくであろう. これが Hp 感染と関係があるのではないかと考え, 著者らは胃 X 線検査で Hp 感染診断ができることを発見した¹²⁾. つまり, 「きれいな胃 (平滑型)」は Hp 未感染で「きたない胃 (粗糙型)」は Hp 感染胃である. また, 胃の粘膜

表面像だけでなく, 胃のひだにも Hp 陰性と陽性で異なる特徴があることもわかった^{12)~14)}. これらをまとめると Table 1 のようになる. 血清 Hp 抗体と便中 Hp 抗原の結果が一致した症例を対照として胃 X 線検査の Hp 感染診断精度を調べると, 感度 98.0%, 特異度 95.8% と, 胃 X 線検査は Hp 検査に匹敵する感染診断能があることが判明した¹⁵⁾. また, 「きれいな胃 (平滑型)」と「きたない胃 (粗糙型)」の中間型があり, 中間型を診断すると過去の Hp 感染も拾い上げることができるとわかってきた¹⁴⁾¹⁵⁾. したがって, 胃 X 線検査に Hp 感染診断を採用すると, Hp 感染を考慮した胃がん検診システムを構築することが可能である¹⁶⁾.

IV Hp 感染診断を考慮した胃 X 線検診の現状

地域検診で胃 X 線検診の読影に Hp 感染診断をいち早く (2000 年ごろ) 導入したのは大津市だと思われるが, 委員や読影医の入れ替えなどによる認識不足や自治体職員の考え方の違いなどにより, うまく機能していないのが実情である. これには, 学会や厚労省が「Hp 感染を考慮した胃がん検診をすべきだ」という方針を出していないことの影響も大きいと思われる. しかし, 県をあげて Hp 感染診断を取り入れている奈良県のような例もあり¹⁷⁾, 模範とすべきである.

職域検診や人間ドックに関しては, 筆者の勤務する社会保険滋賀病院の健康管理センターで 1999 年ごろから Hp 感染診断を考慮した読影と事後処理を実施している¹²⁾¹⁶⁾. しかし, この方法は厳密にいうと学会の基準と異なるので, やはり職域検診や人間ドックにおいても学会や厚労省の方針決定がある方がやりやすい.

V 最近の学会の動き

現在日本消化器がん検診学会では胃 X 線読影基準・管理区分附置研究会を作り, 新しい胃 X 線検診の読影と管理区分などの基準を検討しているところであるが, 2012 年 6 月の総会では Hp 感染を考慮しないという意見が委員会の中に根強く, Hp 感染が新しい読影基準に考慮されないままになる可能性があった. しかし, 同年同月の同

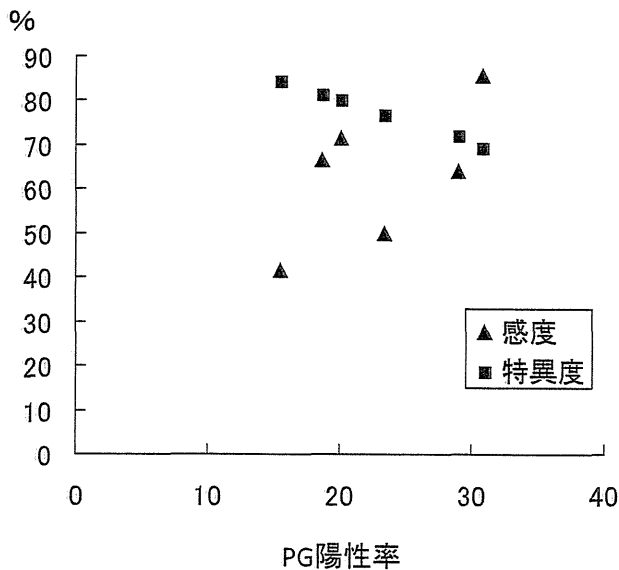


Figure 1. 対象集団のPG陽性率による精度の違い：文献6に引用された8つの研究のうち、PG陽性率が記載されていた6つの研究から感度と特異度をプロットした。PG陽性の判定基準は、PG I値70ng/ml以下かつPG I/II比3.0以下の基準値を採用したもの2研究と、PG I値50ng/ml以下かつPG I/II比3.0以下の中等度陽性の基準を採用した4研究である。採用した基準にかかわらず、PG陽性率が高い集団ほど感度が高く、特異度が低い傾向となっていた。

学会近畿地方会では、Hp感染を考慮した胃がん検診を行うべきだという意見が圧倒的多数であった¹⁸⁾。さらに同学会の胃がんリスク評価に関する附置研究会の意見交換会でも、Hp感染を考慮した胃がん検診をすべきというコンセンサスが得られており（以下附置研コンセンサスまたは意見交換会）、これらの報告が胃X線読影基準・管理区分附置研究会の新しい基準作りに影響を及ぼしつつある。近いうちに同附置研究会がHp感染を考慮した新しい胃X線検診案を検討するのではないかと期待される。

VI PG法と胃がん検診

PG法は、血清中のPG IとII値を測定し、PG I値 $\leq 70\text{ng/ml}$ かつPG I/II比 ≤ 3.0 を陽性と判定する検査法である⁴⁾¹⁹⁾。この基準値は、もともとはPG I値とPG I/II比がコンゴ-レッド色素内視鏡検査による胃粘膜萎縮診断とよく相関する事実に基づいて決められたもので⁴⁾、PG法は血清学的萎縮診断法とも呼ばれている。そして、この基

準により効率的に胃がん症例を囲い込むことができるため（感度80%）^{19)~21)}、この方法を用いた胃がん検診が検討されてきた。しかし胃がんの2~5割がPG陰性なので⁶⁾²⁰⁾、PG法のみでは胃がんスクリーニング検査としては十分でない。そこで、PG法の欠点を補うために、PG法と画像検査をさまざまに組み合わせて効率的な胃がん検診をしようという試みが検討された。それらによると、PG法の導入により胃がん発見率が上昇したと報告しているものが多い⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾。

PG法と画像検査を組み合わせる方法は胃がん発見数を増加させるという目的ではよいが、同時に精査内視鏡検査数が増加し、偽陰性も多くなる。Figure 1は文献6で採用されたPG法に関する6つの研究から、胃がんリスク検診としてのPG法の感度と特異度をプロットしたものである。これによると、対象集団のPG陽性率が増加すると、PG法による胃がん発見感度は上昇するが、特異度が低下する。これに関しては、モデルを作って比較するとわかりやすい（Table 2）。すなわちPG陽性率の高い集団では要精査率が増えるので内視鏡検査数が増加し胃がんはたくさん見つかるが、胃がんでない人の内視鏡検査数も増加するので特異度が低下するのである。この考え方は内視鏡単独の検診やABC分類でも同様で、内視鏡検査数を増やせば胃がんはたくさん見つかるが、胃がんでない人の内視鏡検査数が圧倒的に増加し、偽陰性が増える。内視鏡検査のcapacityが十分あって検査のコストや不利益が利益を下回るならそれでもよいが、残念ながら現状ではcapacityが十分ではなくコストもかかる。Figure 1によると、PG法は陽性率が20~30%の集団で最も効率が良いと推定される。いい換えれば陽性率が20~30%になるように判定基準を操作すればよいのである。したがって、胃がん罹患率の高い60歳以上の集団を対象とする場合はPG陽性率が50%以上になるので²²⁾、スクリーニング検査としては効率が悪い。そこで陽性率を20~30%になるように判定基準を厳しくしたり、精査内視鏡検査間隔を延ばすなどにより要精査率を調整する方法が考えられる。これに対し、職域検診では

Table 2. PG 陽性率による胃がん発見精度の違いに関するモデル

対象者数	1000 人			
PG 陽性率	20%			
胃がん発見率	0.5%			
PG 陽性がん	80%			
		PG 法		
		+	-	計
胃がん	+	4	1	5
	-	196	799	995
	計	200	800	1000
		感度	80.0%	
		特異度	80.3%	

A

対象者数	1000 人			
PG 陽性率	50%			
胃がん発見率	1%			
PG 陽性がん	90%			
		PG 法		
		+	-	計
胃がん	+	9	1	10
	-	491	499	990
	計	500	500	1000
		感度	90.0%	
		特異度	50.4%	

B

A : PG 陽性率 20% の集団.

B : PG 陽性率 50% の集団.

B では年齢が高いと想定し, 胃がん発見率と PG 陽性がんの割合を上げている. B では A より感度は高いが特異度は低い.

対象年齢が 40~60 歳代が主体なので PG 陽性率がちょうど 20~30% になり²²⁾, 効率がよいと考えられる. また, 今後 Hp 感染率の低下とともに PG 陽性率も低下することが予想され, 60 歳以上でも PG 法によるスクリーニング効率がよくなる可能性がある.

VII ABC 分類

Hp と胃がんとの関係が明らかになると, PG 陰性の胃がんが Hp 抗体検査でスクリーニングできる可能性が期待された. そこで考案されたのが ABC 分類である. ABC 分類とは, 血清 Hp 抗体

Table 3. ABC 分類の判定表

		血清ペプシノゲン検査	
		陰性	陽性
ピロリ菌抗体	陰性	A	D
	陽性	B	C

検査と血清 PG 法との併用による胃がんリスク評価 (胃の健康度評価) のことをいう⁵⁾. 2 種類の検査結果の組み合わせにより, Table 3 のように A, B, C, D と分類するので ABC 分類と呼ばれるようになった. 「ABC 検診」という呼び方をされている場合もあるが¹⁹⁾, 胃がん検診ではないので, 「検診」と呼ぶべきでないという意見が強い¹⁸⁾ (附置研意見交換会). しかし, 一般の人や行政には「検診」の方がわかりやすいであろう. 学術的な場面では, 「検診」を使わないというおおかたのコンセンサスが得られているので (附置研意見交換会), 本稿では「ABC 分類」と記載している¹⁸⁾. D 群を C 群と区別して ABCD 分類と呼ぶ場合もある.

PG 法を ABC 分類に利用することで, PG 法が見逃してしまう PG 陰性胃がんを Hp 抗体検査でスクリーニングできる. また, 逆に Hp 抗体陰性で胃粘膜萎縮の強い胃がん高リスク群 (D 群) を PG 法でカバーすることができるので, この 2 つの検査法の併用は相補的である.

ABC 分類で検診受診者の胃がんリスクを調べると, $A < B < C < D$ の順に胃がんリスクが高くなることが判明した²³⁾. これにより, ABC 分類を胃がんリスク評価として利用し胃がん検診対象者を振り分けるとリスクに応じた検診間隔や検診方法が設定でき, 効率的な胃がん検診が構築できるのではないかと期待されている¹⁹⁾.

VIII PG 法および ABC 法の問題点

PG 法の問題点の 1 つとして, 画像検査による萎縮診断と乖離があるという指摘がある. PG 法はコンゴレッド色素内視鏡検査で診断した胃粘膜萎縮と相関があり⁴⁾, その後の検討でも PG 法は内視鏡的萎縮とよく相関し, 感度 85.5%, 特異度 82.3% であったという²⁴⁾. しかし, 胃 X 線検

査による中等度以上の萎縮を対照とするとPG法の感度は41.6%, 特異度は89.7%となり, PG法の感度は高くなかった²⁵⁾。もちろん何をもって萎縮と診断するかによって精度が異なるが, PG法はあくまでも血清学的萎縮診断なので, 画像や組織所見と完全には一致しないということを知っておく必要がある。

ところで, 萎縮ばかりが胃がんのリスクではない。最近, ABC分類でB群(Hp抗体陽性, PG陰性)の中に胃がんリスクの高い亜群のあることが判明した²⁶⁾。これらはPG II値が高値(PG II>30ng/ml)であり, 胃の炎症が強い亜群と考えられている。また, ABC分類でD群(Hp抗体陰性, PG陽性)は, 従来, 萎縮が高度になりHpが自然除菌された胃粘膜と解釈されていたが¹⁹⁾, Hpの現在の感染, 自己免疫性胃炎, Hp未感染正常胃のいずれの可能性もあり, 一様のものではないことがわかった²⁷⁾。

以上より, PG法は血清学的萎縮を診断するのに有用な検査法であるが, PG法による萎縮診断が絶対というわけではなく, また萎縮のみが胃がんのリスクでもないのので, 従来のPG法の判定基準のみならず, 新しいPG法の判定基準も模索すべきである²⁶⁾²⁸⁾。

そのほかのABC分類の問題点として, 二次検査の必要な人の割合が高い, 二次検査の方法と間隔をどうするか, 二次検査を内視鏡で行った場合に内視鏡検査のcapacityが足りない, 二次検査受診率が低い(とくに2年目以降の内視鏡検査受診率が低下する), A群に現在または過去のHp感染者が含まれる, 除菌後の人をどのように扱うか, Hp抗体検査の判定基準を変更すべきではないかなどの問題がある。これに関しては別稿¹⁹⁾²⁸⁾²⁹⁾を参照されたい。

IX 画像検査とABC分類の相補性

胃X線検診の問題点の1つとして地域検診における受診率の低下がある¹¹⁾。国民生活基礎調査によると内視鏡検査を含めた胃の検診の受診率は3~4割程度なので, 胃の検診を受けていない人が6~7割いるということになる。血液検査で実施できるABC分類は簡便さと苦痛が少ないなど

の理由で受け入れられやすいと考えられるので, ABC分類を導入すると胃の検診を受けない人たちを検診に向けさせることができると期待されている。ただし, ABC分類はあくまでも対象者の振り分けなので, ABC分類をただで胃がん検診の代用としたとするべきではない¹⁸⁾(附置研意見交換会)。

ABC分類を行った場合, B, C, D群の人たちには二次検査として胃X線検査よりも内視鏡検査を勧めるべきである。なぜなら, 内視鏡の方が高率に胃がん, とくに早期胃がんを発見できているからである¹⁹⁾²⁰⁾。内視鏡検査の間隔に関してはB群3年ごと, C群2年ごとなどという方法が提案されているが¹⁹⁾²⁸⁾, まだ十分なエビデンスのあるものではない¹⁸⁾。ただ, いくら内視鏡検査がよいといっても, Hp陽性率やPG陽性率が高かったり, 内視鏡検査のcapacityが小さい場合には二次検査の一部を胃X線検査で行うしかない。したがって, 対象集団の特性や地域の内視鏡capacityなどを考慮して要精査の基準や二次検査の方法と検査間隔を決めるべきである³⁰⁾。

ABC分類でA群になった人たちを胃がん検診からはずすべきかに関しては, 議論がある²⁹⁾。A群の人たちは, 集団としてはリスクが低い, 10~20%に過去の感染者とわずかに現在の感染者が含まれている¹⁵⁾²⁸⁾²⁹⁾。すなわち, A群だからといって必ずしも低リスクとは限らないので, 画像検査で真の低リスク者(Hp未感染者)であることを確かめるべきである。このようにして真の低リスク者と確認できれば, 胃がん検診の間隔を延ばしたり, 対象者からはずすことも可能と考えられる。そうすると胃がん検診による不利益の機会を減らし, 検診費用も節約できる¹⁶⁾³⁰⁾。

このように, ABC分類と画像検査(胃X線検査や内視鏡検査)は相補的で, 両者をうまく組み合わせることによって, 効率のよい胃がん検診システムが構築できると考えられる³⁰⁾。個人の胃がんリスクに応じて二次検査やその後のフォローが異なるので, テーラーメイド(またはリスク別)胃がん検診と呼べるであろう(Figure 2)³⁰⁾。

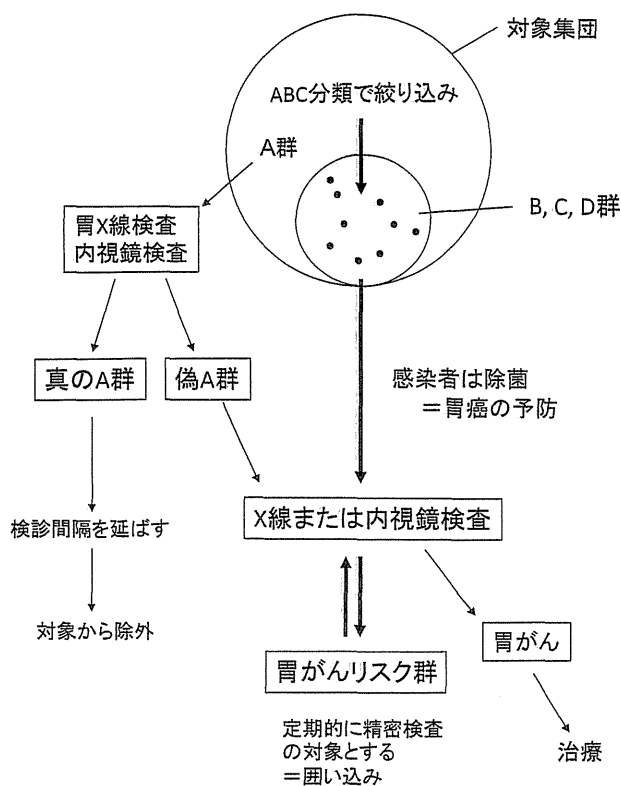


Figure 2. テーラーメイド (リスク別) 胃癌予防&検診. ●は胃癌の人を表している.

X 被用者健康保険の被保険者の場合

今まで述べたことは、どちらかという受診率の低い地域検診をおもに想定したものである。しかし、実際には職域検診というものがある。職域、とくに被用者健康保険の被保険者に関しては、生活習慣病予防健診という手厚い健診が行われており、一次検診として胃X線検査または内視鏡検査が実施され、受診率が非常に高い³¹⁾。一方、職域検診を受ける対象者の主体は年齢が住民検診より低く、最近Hp感染率が低下してきた年代である¹⁵⁾¹⁹⁾³²⁾。このような集団は胃癌リスク群が減少しており、今後もますます減少する³²⁾。したがって、職域検診で一律に胃癌検診を行う意義は減少し、むしろ検診による不利益が利益を上回る可能性がある。そこで、このような集団でABC分類を行い、胃癌リスクの低い人には検診間隔を延ばしたり、対象者からはずすことも積極的に考慮すべきである³⁰⁾。ただ、偽A群(A群の基準を満たすが、Hpの現在または過去の感染が疑われるもの≡未感染者と断定できないもの)の問題

があるので、一度は画像検査を行い、真のA群であることを確認してから検診機会を減らすべきである³⁰⁾。職域検診では、対象者数や入れ替わりの多い住民検診と異なり、ABC分類と画像検査の結果を統合して真のA群を確定しやすいであろう。また、職域検診ではリスクのある対象者にきめ細かい事後指導が可能であろう。

XI 画像検査を先に行う場合

ABC分類を最初に行う方法を上述したが、現時点では一次検診として画像検査を先に行うことが多い。したがって、画像検査を担当する医師は、画像を見てHp感染歴を診断できるようになるべきである。画像検査でHp感染歴が疑われる人を「異常なし」とせず¹⁶⁾、慢性胃炎と診断し、ABC分類(またはHp検査)を勧めるべきである。そして各自の胃癌リスクを知ってもらい、感染者には除菌を、感染歴のある人には定期的な画像検診を勧めるべきである³⁰⁾。一方、Hp未感染が疑われる人に対しても、画像診断が絶対ではないのでABC分類を一度は行い、真のA群と偽A群を区別すべきである。真のA群と確定すれば、検診間隔を延ばすか対象者から除外すべきである³⁰⁾。いずれにしろ、画像検査とABC分類の結果を総合的に判断し、リスクに応じた対応をすることが求められる³⁰⁾。

XII PG法は必要か、あるいはHp検査の併用だけでもよいのか?

ABC分類と画像検査の相補的利用による胃癌検診の効率化のことを述べたが、画像検査で胃癌リスク(Hp感染歴や萎縮)を診断できるなら、画像検査のみ、またはHp抗体検査と画像検査の組み合わせだけでもよいはずである。画像診断は絶対ではないのでHp抗体検査は併用すべきであろう。そうするとPG法は不要ということになる。このためには、画像検査をする医師の診断レベルを「画像で胃癌リスクを評価できるレベル」以上まで上げるシステムを全国的に構築する必要がある。そうでなければPG法が必要であろう。PG法は画像検査医の能力に関係なく一定レベルの客観的なリスク評価ができるからである。

XIII 胃がん対策における検診と除菌

ABC分類でHp感染が疑われた人の多くは除菌を希望するに違いない。除菌によって胃がんの発生が抑えられることがわかっており²⁾、日本ヘリコバクター学会の2009年ガイドライン (http://www.jshr.jp/pdf/journal/guideline2009_2.pdf) も胃がん予防のためにHp感染者を除菌することを強く勧めている。したがって、保険適用がないからといって、検査だけして除菌をしないのは問題がある。

真の胃がん対策は、明らかな既知の外因性胃がんリスク因子を排除して、胃がんの一次予防をすることである。ABC分類でHp感染が疑われた人には何らかの方法で感染の確定診断をし、十分な説明と同意の後、除菌すべきである。すなわち、これからの胃がん対策は、①個人の胃がんリスクを評価すること、②Hp感染者に除菌をして胃がんを予防すること、そして③胃がんのリスク群(現在または過去のHp感染者)を囲い込んで定期的に胃がん検診を受けてもらうことである。ABC分類と除菌、そしてその後の定期検査を含め、「テーラーメイド(リスク別)胃がん予防&検診」といえるであろう。つまり、胃がん検診が先ではなく、まず個人のリスク評価、次に除菌、そして最後に定期的検診が来るのである。胃がんリスクの個別化、予防、検診の順番なので、「テーラーメイド(リスク別)胃がん予防&検診」なのである (Figure 2)¹⁴⁾³⁰⁾。

XIV Hp感染者全員除菌時代のABC分類と胃がん検診

2012年8月に製薬会社がHp感染慢性胃炎の除菌療法の保険適用拡大を公知申請した。順調にいけば近々Hp感染者全員に検査と除菌が健康保険で行える可能性がある(本稿が出るころにはそうなっているかもしれない)。もし実現すれば、今後の胃がん検診はどうしたらよいかという大問題が生じる。極端な意見として、胃がん検診(とくに胃X線検診)をやめるという考えもあるであろう³⁾。しかし、胃がん検診を今やめてよいのだろうか。除菌後にもまだ胃がんのリスクが3分の1残っているのである²⁾。また、たとえ胃がん

検診を続けるにしても、除菌後は胃がんになる可能性が減ったことを過信し、胃の画像検査を受ける人が減少することが予想される。そうすると、今度は症状が出て進行した胃がんが多く見つかるようになるかもしれない。つまり、胃がんの罹患率は減少するが死亡率が下がらないということになる可能性がある。

Hp感染者全員除菌時代に胃がん検診をなくすのは急がない方がよいのではないかと著者は思う。なくすのはいつでもできるので、胃がんの死亡率が減少したことを確認してから胃がん検診をやめればよいと思う。これは私見である。

なお、全員除菌時代に胃X線または内視鏡検診を行う場合、読影医または検査医は、画像を見ただけでHp感染診断ができるべきである。なぜならば、画像検査でHpの感染歴が推定できるので、感染の疑われる受診者、すなわち慢性胃炎の所見のある人に、感染の可能性を伝えずHp検査や除菌を勧めないのは道義的に問題が生じるからである。従来のように胃がんの有無を見つけるだけでは不十分で、Hp感染の有無、できれば過去の感染の有無も診断できるようになる方が望ましい。学会としても、そのための教育や認定制度を充実させるべきではないかと著者は考える。

おわりに

PG法、ABC分類および胃X線検診の現状と問題点を指摘し、胃がん検診におけるこれら検査法の位置づけを考察した。胃がん検診に関する世の中の流れは急速に変化しており、この原稿が世に出た時にはすでに一部変更が必要になっているかもしれない。ともすれば学会が世の中の変化についていけないような状況がおきつつあるのではないかと思うようなこともあり、学会の決定の前に各自で判断しなければならない場面が出てくるかもしれない。本稿では理想的な胃がん対策としての「テーラーメイド(リスク別)胃がん予防&検診」を提唱し、解説した。さらに、Hp感染者全員除菌時代の胃がん検診に関しても言及した。感染者全員除菌、すなわち一次予防を含んだ検診が胃がん対策の核となって行われ、リスクに応じた効率的な検診により胃がん死亡者がゼロになる

ことを祈っている。

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

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) 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; 392-397: 2008
- 3) Correa P: A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 48; 3554-3560: 1988
- 4) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al: Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 22; 133-141: 1987
- 5) 井上和彦: ペプシノゲン法と *Helicobacter pylori* 検査併用の可能性. *臨床消化器内科* 17; 1591-1598: 2002
- 6) 平成17年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班 (主任研究者 祖父江友孝): 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン, 2006
- 7) Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, et al: Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol* 43; 1112-1115: 2008
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 洲上在弥, 宮下美生, 手島 一, 他: 胃集検の精度管理に関する研究. *日本消化器集団検診学会雑誌* 61; 104-118: 1983
- 11) 中島滋美: 胃がん検診の現状と展望. *日本臨牀* 70; 1686-1693: 2012
- 12) 中島滋美, 山岡水容子, 土井 馨, 他: *Helicobacter pylori* 陽性と陰性の胃粘膜所見の特徴. *胃 X 線所見. 胃と腸* 41; 1001-1008: 2006
- 13) 中島滋美, 山岡水容子, 土井 馨, 他: *Helicobacter pylori* 感染の有無による胃のバリウム X 線画像の特徴と診断的価値. *日本ヘリコバクター学会誌* 8; 18-21: 2007
- 14) 中島滋美: バリウム胃 X 線検査における *Helicobacter pylori* 感染診断. *Helicobacter Research* 16; 478-486: 2012
- 15) 山岡水容子, 中島滋美: 胃癌危険群スクリーニングにおける胃 X 線検査の有用性. *日本消化器がん検診学会雑誌* 49; 20-31: 2011
- 16) 中島滋美, 山岡水容子, 土井 馨, 他: *Helicobacter pylori* 感染を考慮した新しい胃 X 線検診の提案. *日本消化器がん検診学会雑誌* 46; 461-471: 2008
- 17) 伊藤高弘, 吉川公彦, 平井都始子, 他: 胃がん X 線検診における新しい診断基準・指示区分導入の試み. *日本消化器がん検診学会雑誌* 49; 493-502: 2011
- 18) 中島滋美, 渡邊能行, 井上和彦, 他: 日本消化器がん検診学会第41回近畿地方会主題「ヘリコバクター・ピロリ感染を考慮したこれからの胃がん検診」総合討論要旨. *日本消化器がん検診学会雑誌* 50; 567-570: 2012
- 19) NPO 法人日本胃がん予知・診断・治療研究機構: 胃がんリスク検診 (ABC 検診) マニュアル. 胃がん撲滅のための手引き, 南山堂, 東京, 2009
- 20) 笹島雅彦, 大塚隆文, 保科玲子, 他: 胃癌検診における血清診断の役割. *日本内科学会雑誌* 94; 37-42: 2005
- 21) Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, et al: Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 11; 141-147: 2004
- 22) Yamaoka M, Nakajima S: Prevalence of subjects at a high or very high risk of gastric cancer in Japan. *Gut Liver* 3; 95-100: 2009
- 23) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al: Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 109; 138-143: 2004
- 24) 井上和彦, 三好栄司, 青木信也, 他: 血清ペプシノゲンのカットオフ値の精度に関する検討—人間ドックにおける内視鏡検査との同時検討から—, *消化器集団検診* 35; 495-500: 1997
- 25) 中島滋美, 山岡水容子, 土井 馨, 他: 胃 X 線検査による血清ペプシノゲン法の再評価. *日本ヘリコバクター学会誌* 14; 2013 (掲載予定)
- 26) 井上和彦: 血液検査による胃癌危険度評価を基盤とした検診システムの提案. *消化器科* 49; 320-325: 2009
- 27) 寺尾秀一, 當銘正友, 久禮 泉, 他: D 群のほとんどは, 「高度の萎縮と IM. のために Hp が駆

- 逐された」群ではない. 日本ヘリコバクター学会誌 14;2013 (掲載予定)
- 28) 井上和彦: ABC 分類を用いた胃がん検診. 日本臨牀 70;1790-1794:2012
- 29) 井上和彦, 乾 純和, 萩原 聡, 他: ABC 分類, A 群をめぐる問題. Gastro-Health Now 22;1-5:2012
- 30) 中島滋美: 胃がん検診における ABC 検診と胃 X 線検査の新しい位置づけ. Helicobacter Research 15;448-457:2011
- 31) 中島滋美: 生活習慣病健診の実際. Helicobacter pylori 感染との関連を含め. Helicobacter Research 16;46-51:2012

- 32) 中島滋美: ピロリ菌と胃癌—胃癌は今後減るのか, 増えるのか? そしてその対策は?—. 大津市医師会誌 30;371-376:2007
- 33) 乾 純和, 大和田進, 乾 正幸: わが国の胃癌対策について—その現状と将来展望—. The GI Forefront 7;107-109:2012

(論文受領, 2012 年 11 月 15 日)
受理, 2012 年 11 月 20 日)



Helicobacter pylori 除菌判定の問題点

尿素呼気試験における *Helicobacter pylori* 除菌判定の問題点

中島滋美* 駒井貴美子** 畑中英子**
植松耕平** 瀬戸幸男**

除菌判定における尿素呼気試験 (UBT) の問題点と解決法、および注意点と長期経過観察に関して概説した。筆者らの推奨は除菌前の感染診断に血清 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 抗体検査と他の検査法の組み合わせをしておく。除菌 2 ヶ月後の判定には UBT をおこない、陰性または判定保留なら 1 年後に血清抗体価が低下していることを確認する。抗体価が低下していれば除菌成功と確定し、低下していなかったら感染が継続している可能性が高いと判断する。UBT は最も精度の高い *H. pylori* 検査法であるが、UBT の結果が 100%正しいわけではないことを常に意識し、患者にもそのように伝え、1 年後の抗体検査と定期的内視鏡検査を勧めるべきである。

KEY WORDS

Helicobacter pylori (*H. pylori*)、尿素呼気試験、除菌判定、血清抗体、ウレアーゼ

はじめに

尿素呼気試験 (urea breath test: UBT) は、非侵襲的かつ簡便で精度も高く、除菌判定では最も推奨されている検査法である¹⁾。しかし、いくら精度が高いといっても 100%正しいというわけではない。本稿では、筆者の勤務している病院のデータも交えて、除菌判定における本法の問題点と解決法、および注意点と長期経過観察に関して概説する。

1. UBT の精度

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染診断における UBT

の精度は、UBT 試薬の製品説明書によると感度 97.7~100%、特異度 97.6~100%となっている²⁾。日本ヘリコバクター学会のガイドラインでは、除菌前でも後でも感度 95%、特異度 95%と紹介されている¹⁾。UBT は、*H. pylori* 検査のなかで最も精度が高い¹⁾²⁾。

2. UBT の偽陽性の原因

UBT 値がカットオフ値近傍の弱陽性になる場合、偽陽性のことがある。その原因として、①口腔・咽頭内細菌の影響³⁾、②*H. pylori* 以外の胃または腸内細菌の影響³⁾、③採取呼気中の二酸化炭素濃度が低いための誤差などがある⁴⁾⁵⁾。①に関しては、以前は UBT 前に歯磨きをした

* NAKAJIMA Shigemi/社会保険滋賀病院総合診療科・消化器科

** KOMAI Kimiko, HATANAKA Hideko, UEMATSU Kouhei, SETO Yukio/社会保険滋賀病院検査部

り、試薬服用後にうがいをする必要があったが、フィルムコーティングされた¹³C 尿素試薬（ユービット錠®100 mg, 大塚製薬）が登場してからは、その必要性がなくなった。ただし、試薬を口に含んでから飲み込むまでに時間がかかるとフィルムが溶けるので、その場合は偽陽性の原因になる。②に関しては、胃内に *H. pylori* がいない場合に、胃や腸内の細菌がもつわずかなウレアーゼにより尿素が加水分解されて¹³CO₂が血液中に吸収され呼気に検出されるのである。胃粘膜萎縮が強い場合や胃酸分泌抑制薬を使用している場合に胃内の pH が上昇し、雑菌が生息しやすくなるので偽陽性になると考えられている。また、胃排泄や消化管運動が亢進して¹³C 尿素が腸に流れた場合にも腸内細菌のウレアーゼで偽陽性が起こると考えられる。③に関しては、呼気採取時に死腔気または死腔気の混入した混合気を採取したために起こる⁴⁾。つまり、CO₂濃度の低い呼気を採取すると誤差が大きくなるのである。呼気採取前に混合気を捨て、呼気終末の CO₂濃度の高い呼気を採取する必要がある⁴⁾。

3. UBT の偽陰性の原因

偽陰性の原因として考えられるのは、①胃粘膜または胃粘液への¹³C 尿素付着不足、②胃粘膜の高度萎縮などのため *H. pylori* 菌数が少ない、③*H. pylori* の活動性やウレアーゼ活性を低下させるような薬剤の影響、④ウレアーゼ活性の弱い *H. pylori* 菌株の感染、⑤死腔気の混入の5つが考えられる。①に関しては、試薬が錠剤の場合にはとくにそうであるが、試薬が胃内で溶けても座位または立位のままだと試薬が胃液や胃壁と十分に接触できず、¹³C 尿素がウレアーゼで十分加水分解されない可能性が考えられる。とくに②のように胃粘膜に高度の萎縮がある場合や *H. pylori* が小範囲に生息している場合に試薬が十分 *H. pylori* と接触できない可能性が想定される。また、検査前に飲食をすると胃内容物のために試薬が *H. pylori* と十分接触できずに偽陰性となる可能性がある。UBT 前に飲食をしてよいという報告もあるが、陽性を確認する目的であれば悪くはない。しかし、陰性を確認したい除菌判定では非常に微妙な値を判断するので絶飲食が望ましい³⁾。②のように胃粘膜に高度の萎縮が

あると *H. pylori* 菌数が非常に少ないので、菌と試薬が十分接触していたとしても偽陰性になる可能性がある。③に関しては、ガイドラインにも示されているように、プロトンポンプ阻害薬（PPI）や抗生物質、あるいは一部の粘膜防御因子製剤（エカベトナトリウム）などの抗菌活性のため、偽陰性になることがある¹⁾。PPI に関しては、それ自体の抗菌活性のみならず、胃内 pH が上昇することで *H. pylori* のウレアーゼ活性を落としていることが偽陰性の原因になっている⁶⁾⁷⁾。最近は消化器科以外の診療科でも PPI を処方することが多いので、併用薬に注意が必要である⁸⁾。そのほかに H₂受容体拮抗薬（H₂RA）でも偽陰性が出るのがわかってきた⁷⁾。これは、H₂RA により胃内 pH が上昇し、*H. pylori* のウレアーゼ活性が低下することによって考えられている⁷⁾。④に関しては、村岡らが消化性潰瘍患者から分離した *H. pylori* 1,602 株中 7 株（0.4%）がウレアーゼ陰性株であったと報告していることから⁹⁾、ウレアーゼ陰性菌の感染であれば UBT で偽陰性となる可能性がある。ただし、ウレアーゼ活性のない *H. pylori* は胃酸の強い環境では生存しにくいので、胃酸の影響の少ない胃粘液の下層にいるか、胃酸の弱いプロトンポンプ阻害薬（PPI）長期使用者や高度萎縮の胃粘膜に生息している可能性がある。⑤に関しては偽陽性の場合と同じで、死腔気（混合気）の混入は誤差の原因となり、偽陽性と偽陰性の両方の可能性を生じ得る⁴⁾⁵⁾。

4. 偽陽性・偽陰性を減らすには？

まず、検査の日程であるが、PPI や抗生物質などの抗菌活性のある薬剤を少なくとも最近 2 週間以内に使用していない日を選定する¹⁾。除菌終了直後も同様の理由でおこなえない。酸分泌を抑制する必要がある場合には PPI を H₂RA に変更しておく。偽陰性を減らすには、なるべく除菌後、あるいは抗菌活性のある薬剤を中止後長期間経っているほうが正確な判定を得やすいので¹⁰⁾、筆者は通常除菌 8 週以後に UBT をおこなっている。つぎに前処置であるが、検査前には絶飲食にしておくべきである。ただし、検査前にクエン酸やオレンジジュースを飲むとよいという報告がある³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾。これはクエン酸に