

厚生労働省研究費補助金（がん政策研究事業）
分担研究報告書

血清学的胃がんリスク分類の精度向上に関する検討

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

胃がんリスク分類は、成人における胃がん予防システムの構築に、重要な役割を持つ。胃がんリスク分類として、血清 *Helicobacter pylori* (*Hp*)抗体と血清 pepsinogen(PG)値によるいわゆる ABC 分類では、*Hp* 抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群は *Hp* 未感染群「真 A 群」を想定しているが、A 群の中には、*Hp* 既感染または現感染で胃がんリスクの高い「偽 A 群」が存在しうするため、本研究では、判定基準値・方法の再検討ならびに判定精度向上を目的として、以下の 2 点を実施した。1) A 群中の偽 A 群の判別のため、血清 PG 値による判別関数等を用いた精度向上を検討した。対象を *Hp* 未感染群（真 A 群， $n=167$ ）と *Hp* 感染群（偽 A 群， $n = 157$ ）を用いた。その結果(1)Logistic 回帰による判別式では、感度，特異度，正診率はそれぞれ 81.5%，76.6%，79.0%であった。(2)*Hp* 抗体価と判別式の組み合わせで、*Hp* 抗体価が陰性高値（3 以上 10 未満），または、判別式で陽性の場合，偽 A 群を診断する感度 87.3%，特異 72.5%，正診率 79.6%であった。(3)*Hp* 抗体価が陰性高値，または、PG 値で($PGII \geq 12$ または PGI/III 比 ≤ 4.5)の場合，偽 A 群を診断するための感度 70.7%，特異度 59.3%，正診率 64.8%であった。判別式と *Hp* 抗体価の組合せで偽 A 群診断感度，正診率の向上が図れた。2) 地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価として、血清 *Hp* 抗体，PG 値のデータセットを作成し，リンケージにより，その後の胃がん罹患の有無のデータセットを作成し，胃がん罹患予測，胃がん死予防に最適な胃がんリスク分類の基準値を求め，その精度評価を行うための検討作業を行った。本年度は倫理委員会承認のもと，地域がん登録のデータにレコードリンケージさせるための，血清 *Hp* 抗体，PG 値のデータセットを作成した。

A . 研究目的

胃がん予防対策のシステム構築に重要な胃がんリスク評価法として、血清 *Hp* 抗体と血清 PG 値を用いた胃がんリスク評価(いわゆる ABC 分類)は客観的な結果で表せることで、多くの対象で用いられている。ABC 分類では、*Hp* 抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群は *Hp* 未感染群「真 A 群」を想定しているが、血清学的 A 群の中には、*Hp* 既感染また

は現感染で胃がんリスクの高い「偽 A 群」が存在するため、本研究では、判定基準値・方法の再検討ならびに判定精度向上を目的として、以下の 2 点を実施する。

1)血清 PG 値による A 群診断精度向上：A 群における真 A 群と偽 A 群のより精度の高い鑑別法として、PG 値による判別関数を用いた精度向上を検討する。

2)地域がん登録とのデータリンケージによ

るABC分類の精度評価：血清Hp抗体，PG値のデータと地域がん登録のデータをレコードリンケージさせて，検査値とその後の胃がん罹患の有無のデータセットを作成し，胃がん罹患予測，胃がん死予防に最適な胃がんリスク分類の基準値を求め，精度評価を行う。

B．研究方法

1) 血清PG値によるA群診断精度向上：2010年6月から2012年12月までに広島大学病院内視鏡診療科を受診し，抗Hp抗体価及び血清PG値を測定でき，ABC分類可能であった1649例（男性1096例，平均年齢62.9歳）のうちA群829例（50.3%）から，Hp除菌症例，PPI内服症例，胃術後，ガストリノーマ，高度腎障害，上部消化管内視鏡未施行例を除外した324例を対象とした。抗Hp抗体価（Eプレート，栄研）は10IU/L以上を陽性とし，陰性の中でも3以上10未満を「陰性高値」とした。血清PG値（LZテスト，栄研）は，PGI 70以下かつPGI/II比3以下をPG法陽性とした。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，血清学的A群を，背景胃粘膜の状態により，炎症・萎縮が全くない真のHp未感染例である真A群と，炎症・萎縮がありHp感染歴が疑われる偽A群に分類した。

本対象をもとに，血清学的A群から，偽A群を診断するためのLogistic回帰による判別式を作成し，感度，特異度等を検討した。

2) 地域がん登録データとのレコードリンケージによる胃がんリスク分類の評価：ABC分類の精度評価のため，血清Hp抗

体，PG値のデータセットを作成し，地域がん登録のデータをレコードリンケージさせて，検査値とその後の胃がん罹患の有無のデータセットを作成する。このデータセットを用いて胃がん罹患予測，胃がん死予防に最適な胃がんリスク分類の基準値を求め，その精度評価を行う。照合用のデータセットは，血清Hp抗体，PG値のデータ，診療録から抜き出した項目に，新たな記号番号をふり，A) 記号番号，氏名，性，生年月日，（住所），B) 記号番号，検査日，血清Hp抗体価，PG値，除菌歴，上部消化管内視鏡検査結果という2種類のデータを作成する。以上については，本学の倫理委員会の承認を受けて行うものである。

（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) 血清PG値によるA群診断精度向上：対象をHp未感染群（真A群）とHp感染群（偽A群）に分け，それぞれの性年齢，血清マーカーをみた。真A群（n = 167）では，年齢49.6，男/女101/66，PGI 64.0，PGII 11.1，PGI/II比6.0，Hp抗体価3未満/陰性高値 = 155/12であった。一方偽A群（n = 157）では，年齢66.3（p < .0001，p値は真A群との比較，以下同），男女比118/39（p = 0.005），PGI 51.3（p < .0001），PGII 10.7（p = 0.07），PGI/II比5.3（p < .0001），Hp抗体価3未満/陰性高値 = 93/64（p < .0001）であった。この対象をもとに，真A群と偽A群の判別法を検討した。

（1）Logistic回帰により真A群と偽A群

を判別する式を作成した。判別式は、 $p = 1 / (1 + \exp(-S))$ とし、係数 S は、性・年齢・PGI・PGII を用いた場合、

$S = -3.7 + 0.084 \text{age} - 0.88 \text{sex} - 0.035 \text{PGI} + 0.086 \text{PGII}$ である。cut off を 0.5 とし、感度、特異度、正診率はそれぞれ 81.5%、76.6%、79.0%であった、

(2) Hp 抗体価と判別式の組み合わせ: Hp 抗体価で陰性高値 (3 以上 10 未満)、または、判別式で陽性を偽 A 群とした場合、偽 A 群は感度 87.3%、特異 72.5%、正診率 79.6% で診断できた。

(3) Hp 抗体価と PG 値 (PGII, PGI/II 比) 判定の組み合わせ: Hp 抗体価が陰性高値、または、PG 値 (PGII \geq 12 または PGI/II 比 \leq 4.5) を偽 A 群と判定すると、偽 A 群は、感度 70.7%、特異度 59.3%、正診率 64.8% で診断できた。

2) 地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価: 本学で測定した血清 Hp 抗体、PG 値のデータを診療録から抜き出し、新たな記号番号をふり、A) 記号番号、氏名、性、生年月日、(住所)、B) 記号番号、検査日、血清 *H. pylori* 抗体価、PG 値、除菌歴、上部消化管内視鏡検査結果という 2 種類のデータを作成した。Hp 抗体、PG 値の結果のある例は 14,788 件であり、そこから、重複例、診断名不明例等を除外し、1 人 1 件のユニークデータとしたデータセット 8,448 件分を作成した。

この後は、広島県腫瘍登録担当課に資料利用対象者リスト (A) のデータ (氏名、性別、生年月日、住所) を提出し、地域がん登録データより胃がんに対する罹患日 (胃がん罹患歴) を追記してもらい、記号番号と検査日、胃がん罹患歴だけを残し、他のデータは消去することで連結可能匿名化す

る。このデータと B) を結合し、検査値とその後 3-7 年間の胃がん罹患の有無の匿名化されたデータセットを作成する。なお、地域がん登録データは「予後情報提供申請書」を広島県担当課に提出、承認の後、提供を受け研究に利用する。そのうち愛知医科大学で集積の上、リスク分類に最適な基準値、分類の精度の検討を行う。

D. 考察

胃がんの主たる病因が Hp 感染であることが知られ、Jemura ら (N Engl J Med, 2001) の前向き観察研究でも、Hp 陰性例からは胃がん発生がなく、Hp 陽性者からのみ発生したことが報告された。Hp 未感染胃のがんはゼロではないが、Matsuo ら (*Helicobacter* 2011) によると胃がん全体の 0.66% と見做され、稀な疾患と考えられる。

成人における胃がん予防対策のシステム構築には胃がんリスク評価が重要であるが、血清 Hp 抗体と血清 PG 値を用いた胃がんリスク評価 (いわゆる ABC 分類) では、精度評価並びに基準値の再検討も必要である。

現在の ABC 分類でのまず一番の課題は、Hp 抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群に、Hp 未感染群 (真 A 群) だけでなく、Hp 既感染または現感染で胃がんリスクの高い「偽 A 群」が混在することがあげられる。その原因には、検体検査の感度の問題、Hp 除菌例・自然排菌例・PPI 使用例等の混在が考えられる。そのため、基準値の再検討も含めて、精度向上が必要である。

そこで本研究では、血清 PG 値による診断精度向上として、A 群における真 A 群と偽 A 群のより精度の高い鑑別法として、PG 値による判別関数を用いた精度向上を検討した。われわれの前研究 (Boda T, Ito M,

Yoshihara M, et al: *Helicobacter* 2014; 19(1):1-8) では、血清学的鑑別法として、抗 Hp 抗体、PG 値、Gastrin 値を用いて判別式を作成した。その結果、性・年齢・Gastrin・PGI・PGII をパラメータとした場合、偽 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。ただし、この検討では、対象に用いた偽 A 群が ESD 対象の胃腫瘍であったため、この度の検討では、対象に非腫瘍を用い、例数を増やし、また、Gastrin 値の測定があまり一般的でないため、判別式から外して検討を行った。その結果 A 群の中から偽 A 群を診断する感度、特異度、正診率は、(1)判別式単独で 81.5%、76.6%、79.0% であり、(2) Hp 抗体価陰性高値または判別式で陽性の組み合わせでは、87.3%、72.5%、79.6%、(3) Hp 抗体価陰性高値または (PGII ≥ 12 または PGI/II 比 ≤ 4.5) を偽 A 群とした場合、70.7%、59.3%、64.8% であった。以上より判別式と Hp 抗体価を組み合わせることで、感度、正診率は改善した。ただし、今回も対象は病院受診例であるため、一般の健常者を対象にした場合の混入の程度を見るなど、今後もより多数例の分析が必要であると考えられた。

次に、地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価についての検討を行った。本年度は、倫理委員会での承認を得、地域がん登録のデータにレコードリンケージさせるための、血清 Hp 抗体、PG 値のデータセットを作成した。今後、地域がん登録データとの照合の作業行程等の調整ができ次第、検討を進めていく予定である。

E . 結論

Hp 抗体、血清 PG で判定した A 群の中か

ら Hp 感染群である偽 A 群を判別するための方法として、判別関数、Hp 抗体価陰性高値を用い、正診率を高めることができた。また、ABC 分類の精度評価のための地域がん登録との照合については、倫理委員会の許可ならびに Hp 抗体、PG 値データセットの作成について終了した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, Manabe N, Matsumoto H, Kusunoki H, Hata J, Yoshihara M, Sumii K, Akiyama T, Tanaka S, Shiotani A, Graham DY.: Time Trends in *Helicobacter pylori* Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan. *Helicobacter*. 2015; doi: 10.1111/hel.12193. [Epub ahead of print]
- 2) Quach DT, Hiyama T, Shimamoto F, Le QD, Ho LX, Vu NH, Yoshihara M, Uemura N.: Value of a new stick-type rapid urine test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the Vietnamese population. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(17):5087-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.5087.
- 3) Kitamura Y, Ito M, Matsuo T, Boda T, Oka S, Yoshihara M, Tanaka S, Chayama K.: Characteristic epithelium with low-grade atypia appears on the surface of gastric cancer after successful *Helicobacter pylori*

- eradication therapy. *Helicobacter* 2014;19(4):289-95. doi: 10.1111/hel.12132. Epub 2014 Apr 28.
- 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.: A computer system to be used with laser-based endoscopy for quantitative diagnosis of early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(2):108-15. doi: 10.1097/MCG.0000000000000104.
 - 5) 吉原正治, 伊藤公訓, 日山亨, 田中信治: 胃がん検診-現状と今後の展望. 成人病と生活習慣病 2014;44(6): 641-646.
 - 6) 伊藤公訓, 松尾泰治, 保田智之, 小刀崇弘, 北村陽子, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰: *Helicobacter pylori* 除菌後のフォローアップ. *Helicobacter Research* 2014;18(6): 544-546.
 - 7) 伊藤 公訓, 小刀崇弘, 北村 陽子, 松尾 泰治, 保田 智之, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰: 除菌による胃癌の形態変化. *G.I. Research* 2014; 22(6): 511-514.
 - 8) 松尾泰治, 伊藤公訓, 小刀嵩弘, 松本陽子, 保田智之, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰. *Helicobacter pylori* 未感染胃癌の臨床病理学的特徴. *Helicobacter Research* 2015;19(1): 17-20.
 - 9) 保田智之, 伊藤公訓, 小刀崇弘, 松尾泰治, 北村陽子, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰: *Helicobacter pylori* 陰性胃癌(未感染胃癌)と除菌後胃癌(既感染胃癌)の診断. 日本ヘリコバクター学会誌 2015;16(2):74-79.
 - 10) 吉原正治, 伊藤公訓: ABC分類に影響を与える要因 薬剤, 腎機能, 手術など. ABC 胃がんリスク検診(ABC 検診)マニュアル第2版. 認定NPO 法人日本胃がん予知・診断・治療研究機構 編, 南山堂, 東京, 25-26, 2014.
 - 11) 伊藤公訓, 吉原正治: ピロリ菌未感染群からの胃がん発生. ABC 胃がんリスク検診(ABC 検診)マニュアル第2版. 認定NPO 法人日本胃がん予知・診断・治療研究機構編, 南山堂, 東京, 36-37, 2014
 - 12) 吉原正治, 伊藤 公訓: ペプシノーゲン法の疫学的評価. ABC 胃がんリスク検診(ABC 検診)マニュアル第2版. 認定NPO 法人日本胃がん予知・診断・治療研究機構編, 南山堂, 東京, 151-152, 2014.

2. 学会発表

- 1) 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.: 血清ガストリン, ペプシノーゲン値を用いた判別関数によるA群に混入する胃癌高危険群症例の拾い上げの可能性. 第53回日本消化器がん検診学会総会, 福井市, 2014.6.6-6.7, 2014.
- 2) 日山 亨, Quach Trong Duc, 田中信治, 伊藤公訓, 上村直実, 嶋本文雄, 茶山一彰, 吉原正治.: ベトナムにおける胃癌検診導入に向けての予備的研究-最終報告-. 第53回日本消化器がん検診学会総会, 福井市, 2014.6.6-6.7, 2014.
- 3) 保田智之, 吉原正治, 伊藤公訓, 小刀嵩弘, 松本陽子, 松尾泰治, 岡志郎, 吉田成人, 田中信治, 茶山一彰.: 血清ガストリン, ペプシノーゲン値を用いた*Helicobacter pylori*未

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <p>感染者同定の可能性．第20回日本ヘリコバクター学会学術集会，東京都，2014.6.28-6.29，2014.</p> <p>4) 松尾泰治，伊藤公訓，小刀嵩弘，保田智之，松本陽子，岡 志郎，<u>吉原正治</u>，田中信治，茶山一彰．：
<i>Helicobacter pylori</i>陰性症例に発生した胃癌の特徴．第20回日本ヘリコバクター学会学術集会，東京都，2014.6.28-6.29，2014.</p> <p>5) 保田智之，<u>吉原正治</u>，茶山一彰．：血清診断による<i>Helicobacter pylori</i>未感染群と既感染偽陰性群の鑑別方法の検討．第52回日本消化器がん検診学会大会，第56回日本消化器病学会大会，第88回日本消化器内視鏡学会総会，神戸市，2014.10.23-26，2014.</p> <p>6) 小刀嵩弘，伊藤公訓，松本陽子，保田智之，松尾泰治，岡 志郎，田中信治，<u>吉原正治</u>，茶山一彰．：診断に苦慮した除菌後発見胃癌の一例．第102回日本消化器病学会中国支部例会，広島市，2014.11.29-30，2014.</p> <p>7) 保田智之，伊藤公訓，<u>吉原正治</u>，小刀嵩弘，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）におけるA群発生胃腫瘍の特性．第102回日本消化器病学会中国支部例会，第113回日本消化器内視鏡学会中国支部例会，広島市，2014.11.30，2014.</p> | <p>なし</p> <p>3．その他</p> <p>なし</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|

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