

厚生労働科学研究費補助金（がん政策研究事業）
分担研究報告書

効率的な予防・検診に資する研究

研究分担者 濱島ちさと 独立行政法人国立がん研究センター検診研究部室長

研究要旨

ヘリコバクター・ピロリ感染の診断能はPG1/ PG2 が最適であり、最適カットオフポイントは4.0であり、感度95.0%、特異度54.8%であった。

胃がんの予測診断能について、単独法としてHP、PG1、PG2、PG1/ PG2を比較した場合、PG1/ PG2 が最適であった。PG1/ PG2の胃がん予測診断能が最も高く、最適カットオフポイントは3.0あるいは2.5であった。カットオフポイントを3.0とした場合、感度86.9%、特異度39.8%であった。カットオフポイントを2.5とした場合、感度71.2%、特異度52.5%であった。胃がん予測診断について、PG1/ PG2と3者併用法を用いた場合の、最適カットオフポイントはPG1 70、PG1/ PG2 3.0、HP抗体価40.0であった。HP抗体価を40とした場合、感度は89.1%、特異度は32.6%であった。PG1/ PG2と3者併用法（PG1 70、PG1/ PG2 3.0、HP抗体価40.0）の胃がん診断能に有意差はなかった。カットオフについては科学的根拠に基づいた検討が必要である。

A．研究目的

ヘリコバクター・ピロリ感染は胃がん罹患の原因であることが確認され、ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法によるリスク層別化が期待されている。しかし、一次スクリーニング時の胃がん診断の精度の報告はあるが、長期追跡に基づく胃がんの予測感度・特異度の報告はない。ヘリコバクター・ピロリ感染及び萎縮のリスクを検証した先行研究(Sasazuki S, 2006)のデータセットを用いて、ヘリコバクター・ピロリ抗体及びペプシノゲン法の予測感度を検討し、リスク層別化を行う上で最適の検査を検討する。

B．研究方法

対象： JPHC study から抽出した、胃がんリスク検討のための症例対照研究のデータセット（症例群511人、対照群511人）から、採血時にすでに胃がんと診断されていた症例群14人と対応する対照群14人を除外した。その結果、胃がん症例497人、非胃がん症例497人を対象とした。検討対象例は、コホート加入時の保存検体よりヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法が測定済みである。

検討対象の検査は、ヘリコバクター・ピロリ感染については血清抗体価(HP)、ペプシノゲン法（PG1、PG2、PG1/ PG2）とし

た。

HP 抗体価 10 以上をヘリコバクター・ピロリ感染として、PG1、PG2、PG1/PG2 の ROC 分析を行った。

胃がんをアウトカムとして、単独法として HP、PG1、PG2、PG1/PG2 の ROC 分析を行った。

リスク層別化として汎用されているヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法について、萎縮の基準として PG1 70 以下、PG1/PG2 3.0 以下とし、HP 抗体価のカットオフポイントを 5.0 から 100 まで変化させ、ROC 分析を行った。

(倫理面での配慮)

既存資料の解析計画として現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

C . 研究結果

ヘリコバクター・ピロリ感染の ROC area は、PG1 0.455 ± 0.022 (95%CI: 0.411-0.499)、PG2 0.1864 ± 0.0158 (95%CI: 0.153-0.217)、PG1/PG2 0.820 ± 0.023 (95%CI: 0.774-0.865) であった。PG1/PG2 のヘリコバクター・ピロリ感染の診断能が最も高く、最適カットオフポイントは 4.0 であり、感度 95.0%、特異度 54.8% であった。

胃がん予測診断の ROC area は、PG1 0.561 ± 0.018 (95%CI: 0.526-0.597)、PG2 0.434 ± 0.018 (95%CI: 0.400-0.468)、PG1/PG2 0.649 ± 0.017 (95%CI: 0.615-0.683)、HP 0.574 ± 0.018 (95%CI: 0.538-0.610) であった。PG1/PG2 の胃が

ん予測診断能が最も高く、最適カットオフポイントは 3.0 あるいは 2.5 であった。カットオフポイントを 3.0 とした場合、感度 86.9%、特異度 39.8% であった。カットオフポイントを 2.5 とした場合、感度 71.2%、特異度 52.5% であった。

現在汎用されているヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法の基準 (PG1 70、PG1/PG2 3.0、HP 抗体価 10.0) の ROC area は、 0.635 ± 0.017 (95%CI: 0.603-0.669) であった。HP 抗体価の 5.0 以上とした場合の ROC area は、 0.635 ± 0.017 (95%CI: 0.602-0.668) であった。HP 抗体価のカットオフポイントを 5.0 から 100 まで変化させた場合の最適値は 40.0 であり、ROC area は、 0.648 ± 0.017 (95%CI: 0.615-0.681) であった。

ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法では、基準 (PG1 70、PG1/PG2 3.0、HP 抗体価 10.0) を用いて、PG1 70 以下、PG1/PG2 3.0 以下、HP 抗体価 10.0 未満を A 群 (PG 陰性、HP 陰性) として規定し、それ以外の B 群 (PG 陰性、HP 陽性)、C 群 (PG 陽性、HP 陽性)、D 群 (PG 陽性、HP 陰性) に比べ、低リスク群と規定している。この基準を用いた場合、感度 97.2%、特異度は 21.1% であった。一方、HP 抗体価を 40 以上とした場合でも、感度は 89.1%、特異度は 32.6% であった。

胃がん予測診断について、PG1/PG2 と 3 者併用法 (PG1 70、PG1/PG2 3.0 以下、HP 抗体価 40.0) の ROC area には有意差はなかった ($P=0.923$)。また、現在汎用されている方法 (PG1 70、PG1/PG2 3.0、HP 抗体価 10.0) と比較した場合にも有意差はなかった ($P=0.054$)。

D．考察

現在、リスク層別化として汎用されているヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法(いわゆるABC法)のカットオフポイントは長期追跡による結果に基づく設定ではなく、1次スクリーニングとして胃癌診断を行う場合のカットオフ値が転用されたものである。ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法をリスク層別化として用いる場合には、1次スクリーニングとは異なるカットオフポイントの設定を検討する必要がある。本研究のデータセットは大規模コホートからの抽出データであり、10年以上の追跡調査に基づくことから、胃癌の予測診断の精度評価を行った。

その結果、現在用いられている3者併用法(PG1 70、PG1/PG2 3.0、HP抗体価10.0)ではHP抗体価を変化させても胃癌予測診断能は改善しなかった。ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法では、基準(PG1 70、PG1/PG2 3.0、HP抗体価10.0)を用いて、PG1 70以下、PG1/PG2 3.0以下、HP抗体価10.0未満をA群をとしているが、このうち、がんになる可能性のない人を20%程度でしか低リスク群と判断できないことになる。

PG1/PG2を単独で用いた場合でも、ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法と同等の診断能が得られることが判明した。このため、検査の種類をPG1/PG2に限定することにより効率化が示唆された。しかしながら、PG1/PG2を単独で用いた場合でもカットオフポイントを3.0とした場合、感度86.9%、特異度39.8%であった。カットオフポイントを2.5とした場合、感度71.2%、特異度52.5%であった。すなわち、検診時に胃が

んの発症予測はある程度可能であっても、胃癌を発症しないと判断できる可能性は50%以下となった。従って、PG1/PG2の陰性者を安易に低リスク群と判断できないことになる。

E．結論

ヘリコバクター・ピロリ感染の診断能はPG1/PG2が最適であり、最適カットオフポイントは4.0であり、感度95.0%、特異度54.8%であった。

胃癌の予測診断能について、単独法としてHP、PG1、PG2、PG1/PG2を比較した場合、PG1/PG2が最適であった。PG1/PG2の胃癌予測診断能が最も高く、最適カットオフポイントは3.0あるいは2.5であった。カットオフポイントを3.0とした場合、感度86.9%、特異度39.8%であった。カットオフポイントを2.5とした場合、感度71.2%、特異度52.5%であった。

胃癌予測診断について、PG1/PG2と3者併用法を用いた場合の、最適カットオフポイントはPG1 70、PG1/PG2 3.0、HP抗体価40.0であった。HP抗体価を40とした場合、感度は89.1%、特異度は32.6%であった。

PG1/PG2と3者併用法(PG1 70、PG1/PG2 3.0、HP抗体価40.0)の胃癌診断能に有意差はなかった。

カットオフについては科学的根拠に基づいた検討が必要である。

F．健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G．研究発表

1．論文発表

分担研究者 濱島ちさと

- 1) Sano H, Goto R, Hamashima C : What is the most effective strategy for improving the cancer screening rate in Japan? Asian Pac J Cancer Prev. 15(6): 2607-2612 (2014.5)
- 2) 岸知輝、濱島ちさと : 高濃度バリウムによる胃X線検査偶発症推計方法の検討、日本消化器がん検診学会雑誌、52(4):431-440 (2014.7)
- 3) Hamashima C : Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. World J Gastroenterol. 20(38): 13767-13774 (2014.10)
- 4) Terasawa T, Nishida H, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, Takaku R, Hamashima C : Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 9(10).2014. (2014.10.14)
doi: 10.1371/journal.pone.0109783.
- 5) 新井康平・謝花典子・後藤励・濱島ちさと : 内視鏡胃がん検診プログラムへの参加要因、厚生学の指標、62(2):30-35 (2015.2)
- 6) Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, Kishi T, Kato T, Fujita K, Sano M, Tsukioka S : Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. World J Gastroenterol. 21(8): 2460-2466 (2015.2)
- 7) Goto R, Hamashima C, Sunghyun Mun, Won-Chul Lee : Why screening rates vary between Korea and Japan - Differences between two national healthcare systems. Asian Pac. J. Cancer Prev. 21(8):

2460-2466 (2015.2)

- 8) 濱島ちさと : [がん検診の最新事情] 40歳代の乳がん検診の可能性：日本と海外の比較、乳癌BOOK2014 [Rad Fan (7月臨時増刊号)]、12(8):23-26 (2014.6)
- 9) 濱島ちさと、斎藤博 : 内視鏡検診の可能性、Frontiers in Gastroenterology、19(3):20-21 (2014.7)

2. 学会発表

分担研究者 濱島ちさと

- 1) 濱島ちさと : 特別講演「胃がん内視鏡検査のエビデンス」、第43回日本消化器がん検診学会近畿地方会(2014.7.5)、和歌山
- 2) Hamashima C: Stomach cancer screening guideline development in Japan. The Symposium on Stomach Cancer Screening Revised Guideline. (2014.12.10) Seoul, South Korea.
- 3) 謝花典子、濱島ちさと、吉中正人 : 鳥取県、米子市における胃内視鏡検診の現状と問題点 [パネルディスカッション10対策型内視鏡検診の現状と問題点] 第52回日本消化器がん検診学会大会 (JDDW 2014 Kobe)(2014.10.24)、兵庫
- 4) Hamashima C: Survival analysis for gastric cancer detected by endoscopic screening. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. (2014.6.3) Montreal, Canada.
- 5) Hamashima C, Paolo Giorgi Rossi : Types of outcomes (Intermediate / Disease-oriented vs. Patient-oriented) used in guideline development by various

- guideline-making bodies around the world various guideline-making bodies around the world. Health Technology Assessment International 11th Annual Meeting. (2014.6.16).Washington DC, USA.
- 6) Hamashima C, Shabana M, Okamoto M, Osaki Y, Kishimoto T:Comparison of survival between patients with screen-detected and interval gastric cancer related to endoscopic screening. Health Technology Assessment International 11th Annual Meeting. (2014.6.16).Washington DC, USA.
- 7) Hamashima C :How should we resolve local problems in the guidelines for cancer screening programs. Guidelines International Network Conference 2014 (2014.8.20-23). Melbourne, Canada.
- 8) Hamashima C : Sensitivities of endoscopic Screening for gastric cancer by the incidence method. The 2014 Preventing Overdiagnosis Conference. (2014.9.15-17).Oxford, UK.
- 9) 岸知輝、濱島ちさと : がん検診における女性高齢者高受診率への影響要因に関する検討、第73回日本公衆衛生学会総会 (2014.11.7)、栃木
- 10) 岸知輝、濱島ちさと : 胃がん・大腸がん・肺がん検診における高齢者高受診率への影響要因に関する検討、第52回日本医療・病院管理学会学術総会 (2014.9.13)、東京
- H . 知的財産権の出願・登録状況
なし
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし