

厚生労働省研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

血清学的胃がんリスク分類の基準値の精度向上に係る検討

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、胃がん予防対策を構築するために、重要な役割を持つ。胃がんリスクを評価する方法の中でも、血清 *Helicobacter pylori* (*Hp*)抗体と血清 pepsinogen(PG)値を用いたリスク分類、いわゆる ABC 分類は、広く用いやすい方法である。この分類の中で *Hp* 抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群は *Hp* 未感染群であることを想定しているが、その中に *Hp* 既感染や現感染で胃がんリスクの高い群が混入するため、精度の評価と向上が必要である。そのために、本研究では 1) 内視鏡検査所見からみた胃がんリスク分類の基準値の検討、及び、2) 地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価についての検討を行った。さらに、1) については (1) 内視鏡所見を至適基準とした ABC 分類の精度評価、及び (2) A 群に混入する *Hp* 感染群減少のための *Hp* 抗体価と PG 値のカットオフ値の調整の検討を行った。その結果、(1) 内視鏡所見を至適基準とした場合の ABC 分類の精度評価では、血清学的に A 群であった 306 例のうち 170 例 (55.6%) が *Hp* 未感染群、136 例 (44.4%) が *Hp* 感染群で、全体での正診率は 74.8% (404/540) であった。正診率を年代別にみると、39 歳まで 93.1%、40 歳代 93.0% と高いが、50 歳代 77.8%、60 歳代 73%、70 歳代では 65.5% と年齢と共に低下した。胃がん罹患率の高い年代において正診率が低いことは、より注意が必要である。(2) *Hp* 抗体価、PG 値のカットオフ値の調整では、「*Hp* 陰性高値を陽性」と見做した場合の正診率は 80.8%、「PGII 15 以上を陽性」とした場合 73.7%、「PGI/II 比 4 以下を陽性」で 78.1%、「PGI 100 以上を陽性」で 72.4%、以上の 4 つのいずれかに該当した場合 77.4% となり、「*Hp* 陰性高値を陽性」とすることで、A 群に含まれる *Hp* 感染群の割合を 8% 減少できた。2) 地域がん登録とのデータリンケージによる ABC 分類の精度評価としては、血清 *Hp* 抗体、PG 値のデータセットについて地域がん登録データとの照合の承認を得、照合、検討を行った。

A. 研究目的

胃がん予防対策を構築する上で、胃がんのリスク評価を行うことは重要である。胃がんリスク評価の中でも、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、多くの対象で用いられている。この ABC 分類では、*Hp*

抗体陰性かつ PG 法陰性の A 群は、これまで *Hp* に全く感染したことがなく、胃がん罹患リスクも極めて低い健康な胃（*Hp* 未感染群）であることを想定している。しかし、実際には、この A 群の中には、*Hp* 既感染または現感染であって胃がんリスクの高い *Hp* 感染群が存在する。

本研究では、判定の精度向上を目的として、以下の2点を実施した。

まず、1)内視鏡検査所見からみた胃がんリスク分類の基準値の検討として、(1)内視鏡所見を至適基準とした場合のABC分類の精度評価と、(2)A群に混入するHp感染A群を減少させるために、Hp抗体価、PG値のカットオフ値の調整を検討した。

次に、2)地域がん登録とのデータリンクージュによるABC分類の精度評価の検討として、血清Hp抗体及び血清PG値測定例のデータと、地域がん登録のデータを照合して、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の上、胃がん罹患予測に最適な胃がんリスク分類の基準値を求め、精度評価を行うことを計画した。

B. 研究方法

1)内視鏡検査所見からみた胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

対象：2003～2012年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540例(男性、女性=375:165)を対象とした。男性平均年齢は 61.3 ± 13.9 (20-89)歳、女性平均年齢は 61.0 ± 16.1 (20-89)歳であった。

なお、除菌歴、胃手術歴、PPIの服用(2週間以内)、H2ブロッカーの服用(2週間以内)、NSAIDs・アスピリンの服用(2週間以内)、高度腎障害、Zollinger Ellison症候群は除外した。

方法：抗Hp抗体価(Eプレート、栄研)は10U/mL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、PGI70ng/ml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抗体(-)かつPG(-)、B群=Hp抗体(+)かつPG(-)、C群=Hp抗体(+)かつPG(+)、D群=Hp抗体(-)かつPG(+と分類し、全体をA群と非A群(BCD群)に二大別して検討を行った。

上部消化管内視鏡検査で胃粘膜の萎縮範囲を判定し、木村・竹本分類に準じて、萎縮のないC0から全体に高度萎縮のO3までをC0,C1,C2,C3,O1,O2,O3とした。この中でC0,C1を萎縮なしと判定した。

血清学的に判定したA群は、背景胃粘膜の状態により、炎症・萎縮が全くないHp未感染群と考えられるAN群(A群でHp感染Negative群の略)と、炎症・萎縮がありHp感染歴が考えられるAP群(A群でHp感染Positive群の略)に亜分類した。

対象は内視鏡所見を至適基準として正診率を計算した。

2)地域がん登録データとのレコードリンクージュ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、地域がん登録との照合を行った。

方法は、昨年度の継続であるが、改めて記載する。血清Hp抗体、PG値の受検者について照合用のデータセットを作成する。データセットは血清Hp抗体、PG値及び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して行う。次に、地域がん登録のデータをレコードリンクージュさせて、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。このデータセットによって胃がん罹患予測に最適な胃がんリスク分類の基準値を求める。なお、以上については、本学の倫理委員会の承認を受けている。(第疫-1034号,平成26年9月2日許可)

(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) 内視鏡検査所見からみた胃がんリスク分類の基準値の検討と評価

(1) 内視鏡所見を至適基準とした場合のABC分類の精度評価

対象567例の血清学的判定ではA群306例(56.7%)、非A群234例(43.3%) (B群71例、C群146例、D1群7例)であった。A群306例のうちAN群は170例(55.6%)、AP群は136例(44.4%)であった。非A群ではいずれもC2以上であった。全体では540例中404例(170例+234例)が正しく診断され、正診率74.8%であった。

正診率を年代別にみると、39歳まででは93.1%、40歳代93.0%と高いが、50歳代から77.8%、60歳代73%と低下し、70歳代では65.5%と年齢と共に低下した。

2) A群に混入するHp感染A群を減少させるためのHp抗体価、PG値による調整

ABC分類を以下の条件を非A群と見做し、再度判定を試みた。

その結果、正診率は、74.8%であったものが、(a)Hp陰性高値を陽性とする80.8%、(b)PGII 15以上を陽性とする73.7%、(c)PGI/II比4以下を陽性とする

78.1%、(d)PGI 100以上を陽性とする72.4%、以上の4つのいずれか該当した場合で77.4%であった。

Hp陰性高値を陽性で見做すことで、A群に含まれるHp感染群の割合を8%減少できた。

2) 地域がん登録とのデータリンクageによるABC分類の精度評価

血清Hp抗体、PG値のデータから、重複例、診断名不明例等を除外し、A)記号番号、氏名、性、生年月日、住所、B)記号番号、検査日、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した。1人1件のユニークデータとしたデータセットは8,448件分となった。

その後、地域がん登録データの照合について承認を受け、広島県腫瘍登録担当課に対象者リストを提出し、地域がん登録データとの照合作業を進めた。なお、登録資料の「診断年」について、2005年以降で腫瘍登録資料にある範囲の中での照合を行った。照合により、胃がんに対する罹患日(胃がん罹患歴)を追記し、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し、このデータとB)を結合し、検査値とその後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し、検討を進めた。

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、胃がんのほとんどはHp感染のあるものから発生している。Hp未感染胃における胃がんは、Matsuoら(Helicobacter 2011)によると胃がん全

体の0.66%と見做され、極めて少ないことが推定される。

*Hp*感染者の頻度が減少している中、胃癌予防対策のシステム構築には胃癌罹患リスクを評価することが重要である。

胃癌リスクの評価方法の中では、血清*Hp*抗体と血清PG値を用いた胃癌リスク評価（いわゆるABC分類）が、広く用いやすい方法として知られる。

ABC分類では、*Hp*抗体陰性かつPG法陰性であるA群は、これまで*Hp*に感染したことの無い健全な胃粘膜状態（*Hp*未感染群）と想定しているが、実際には、*Hp*既感染や現感染の状態であって、胃癌リスクの高い群が含まれることが問題であり、このことについて昨年度からも引き続き検討を行ってきた。

A群の中に*Hp*感染者が混入する原因は、一つには*Hp*抗体測定及びPG法の感度の問題があり、また、受診者の状態として、*Hp*除菌例・自然除菌例・PPI使用例等の混在が考えられる。後者の受診者の状態については問診を十分にすることが必要であるが、受診者の記憶の不確かさもあり、客観的な判定の可能な基準値を再検討することも含めて、精度向上が必要である。

内視鏡所見を至適基準とした場合のABC分類の精度評価では、全体での正診率74.8%であった。年代別正診率は40歳代までは90%以上と高いが、50歳代77.8%、60歳代73%、70歳代65.5%と低下し、年代が高いほど感染群の混入が多くみられた。A群への*Hp*感染者の混入の要因である*Hp*除菌例・自然除菌例等の混在が年齢とともに増すことが考えられた。胃癌罹患率も高くなる高年代において*Hp*感染

A群の存在が多いことは、胃癌リスク評価の点で、より注意が必要である。

次に、A群に混入する*Hp*感染A群を減少させるための*Hp*抗体価、PG値による調整として、*Hp*抗体価、PG値の条件を変化させた場合の判定をみた。その結果、*Hp*抗体価3以上10未満（陰性高値）を陽性とした場合、正診率80.8%で最も高い結果であった。胃癌リスク評価を行う観点からは、*Hp*抗体が陰性高値の場合は、陽性を疑っての対応が望まれる。

第2の検討である地域がん登録とのデータリンケージによるABC分類の精度評価は、作成した血清*Hp*抗体、PG値のデータセットと地域がん登録との照合作業の承認を得、作業を進めた。今後データリンケージにより、胃癌罹患の有無のデータセットを作成し、胃癌罹患予測に最適な胃癌リスク分類の基準値を求め、その精度評価を行う。

E．結論

*Hp*抗体、血清PGで判定したA群の診断精度を検討した。A群の中から*Hp*感染群を除外するためには、*Hp*陰性高値を感染群として疑って対応することが望ましい。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、*Hp*抗体、PG値データセットとがん登録の照合作業を行った。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

- 1) Kitamura Y, Yoshihara M, Ito M, Boda T, Matsuo T, Kotachi T, Tanaka S, Chayama K.: Diagnosis of *Helicobacter pylori*-induced gastritis by serum pepsinogen levels. J Gastroenterol Hepatol. 2015; 30(10):1473-7. doi: 10.1111/jgh.12987.
 - 2) Hiyama T, Quach DT, Le QD, Ho LX, Vu NH, Shimamoto F, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Uemura N, Chayama K.: Rate of unintended *Helicobacter pylori* eradication in the Vietnamese. Helicobacter. 2015; 20(2): 156-7. doi: 10.1111/hel.12210. Epub 2015 Feb 8.
 - 3) 吉原正治, 伊藤公訓, 保田智之. 偽 A 群問題について-A 群の中の Hp 感染群の問題. 血清 ABC 検診で内視鏡で X 線で胃炎をどうする?, 三木一正編, 日本医事新報社, 東京, 2015, 9-14, 2015.
 - 4) 伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治. Hp 未感染胃がん. 血清 ABC 検診で内視鏡で X 線で胃炎をどうする?, 三木一正編, 日本医事新報社, 東京, 2015, 27-30, 2015.
 - 5) 伊藤公訓, 吉原正治. 血清 PG 値を用いた Hp 感染胃炎の診断. 血清 ABC 検診で内視鏡で X 線で胃炎をどうする?, 三木一正編, 日本医事新報社, 東京, 2015, 31-34, 2015.
 - 6) 鎌田智有, 春間 賢, 井上和彦, 伊藤公訓, 吉原正治, 塩谷昭子. 本邦における 40 年間の Hpylori 感染率および組織学的胃炎の推移. 日本ヘリコバクター学会誌 2016 ; 17(2):6-9.
2. 学会発表
 - 1) 日山 亨, 松尾泰治, 岡 志郎, 吉田成人, 伊藤公訓, 田中信治, 茶山一彰, 吉原正治, 青木利佳. 日本およびベトナムの内視鏡医による胃粘膜萎縮判定の interobserver および intraobserver agreement に関する検討, 第 54 回日本消化器がん検診学会総会, 大阪市, 2015.6.5-6.
 - 2) 小刀崇弘, 北村陽子, 保田智之, 松尾泰治, 岡 志郎, 吉田成人, 日山亨, 伊藤公訓, 田中信治, 吉原正治, 茶山一彰. 胃内視鏡検査による萎縮判定からみた胃癌リスク(ABC)分類の検討, 第 54 回日本消化器がん検診学会総会, 大阪市, 2015.6.5.
 - 3) 小刀崇弘, 伊藤公訓, 保田智之, 松尾泰治, 北村陽子, 木曾まり子, 益田和彦, 田中信治, 吉原正治, 茶山一彰. *Helicobacter pylori* 除菌後胃粘膜に認められる発赤陥凹病変の臨床的意義, 第 21 回日本ヘリコバクター学会学術集会, 神戸市, 2015.6.26-27.
 - 4) 保田智之, 伊藤公訓, 吉原正治, 松尾泰治, 小刀崇弘, 北村陽子, 木曾まり子, 益田和彦, 田中信治, 茶山一彰. 血清抗 *Helicobacter pylori* 抗体価実測値による未感染者同定法の検証, 第 21 回日本ヘリコバクター学会学術集会, 神戸市, 2015.6.26.
 - 5) 小刀崇弘, 伊藤公訓, 保田智之, 松尾泰治, 北村陽子, 木曾まり子, 益田和彦, 吉原正治, 田中信治, 茶山一彰. Hpylori 除菌治療により範囲

診断が困難となった胃腺腫の 1 例，
第 114 回日本消化器内視鏡学会中国
支部例会，広島市，2015.6.28.

- 6) 保田智之，伊藤公訓，吉原正治，松尾泰治，小刀崇弘，北村陽子，木曾まり子，益田和彦，田中信治，茶山一彰.血清抗 *Helicobacter pylori* 抗体と血清 Pepsinogen 値による偽 A 群抽出の可能性，JDDW2015 第 53 回日本消化器がん検診学会大会，東京都，2015.10.8.
- 7) 日山 亨，Quach Trong Duc，岡 志郎，伊藤公訓，北台靖彦，田中信治，茶山一彰，吉原正治.ベトナムにおける大腸がん検診を考える，JDDW2015 第 53 回日本消化器がん検診学会大会，東京都，2015.10.8-11.
- 8) Hiyama T, Oka S, Ueno Y, Ito M, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K.Present state of malpractice litigations pertaining to gastroenterological practice in Japan,Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2015,Taipei,2015.12.3-6.

H . 知的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許の取得
なし
- 2 . 実用新案登録
なし
- 3 . その他
なし