

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

効率的な予防・検診に資する研究

研究分担者 濱島ちさと 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 検診研究部室長

研究要旨

- 1) ABC法ではHP抗体のカットオフ値を10.0から1.0まで減少させ、感度の増加はわずかであり、特異度の減少が大きい。
- 2) ABC法の標準カットオフ値（HP抗体 = 10、PG / = 3.0、PG = 70）とPG / を用いた場合にAUCは同等であった。
- 3) HP抗体、PG法は単独、併用に関わらず、AUCは標準とされる0.7以下であり、1次スクリーニングとして用いることは必ずしも適切ではなかった。

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した。

B．研究方法

1) 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。

- 2) 10年間に発症する胃がん罹患をアウトカムとして、ABC法（HP抗体・PG法の併用法）のROC分析を行い、ROC曲線下の面積(AUC)を算出し、ABC法（HP抗体・PG法の併用法）を1次スクリーニングあるいは胃がん発症予測の方法として用いるために最適カットオフポイントとなるHP抗体価について検討した。
- 3) 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PG 70以下、PG / 3.0以下とし、HP抗体価のカットオフポイントを1.0から10.0まで変化させ、ROC分析

を行った。

- 4) さらに、平成26年度の研究成果において、胃がん発症予測に最適としたPG1/PG2との比較を行った。

(倫理面への配慮)

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

本検討は2016年3月現在、論文投稿中であり、数値などの結果の詳細についての記載を控え、要点のみ報告する。

ROC曲線下の面積(AUC)を算出し、ABC法(HP抗体・PG法の併用法)を1次スクリーニングあるいは胃がん発症予測の方法として用いるために、最適カットオフポイントとなるHP抗体価について検討した。

ABC法(HP抗体、PG / 、PG の3者併用)では、HP抗体のカットオフ値が増加することにより、AUCは増加する。

ABC法ではHP抗体のカットオフ値を10.0から1.0まで減少させ、感度の増加はわずかであり、特異度の減少が大きい。現状カットオフ値HP抗体10.0が3.0に減少すると、感度は増加したが、特異度は減少する。ABC法の標準カットオフ値(HP抗体=10、PG / =3.0、PG =70)とPG / を用いた場合にAUCは同等であった。

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がん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、胃がん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(PG 70、PG / 3.0、HP抗体価10.0)ではHP抗体価を変化させても胃がん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(PG 70、PG / 3.0、HP抗体価10.0)を用いて、PG 70以下、PG / 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。

PG / 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PG / に限定することにより効率化が示唆された。

本研究では、研究開始時に画像診断は行われていない。しかし、近年、バイオマーカー検査の限界を補う方法として、内視鏡検査あるいはX線検査との併用が期待されている。画像診断の併用により、とりわけA群に分類される可能性の高い萎縮性胃炎や除菌後の適正な分類の可能性に期待が高まっている。バイオマーカーのみならず、画像診断を組み合わせることにより、高リス

ク群・低リスク群の識別がより確実になることにより、従来の胃がん検診についても、低リスク群の検診間隔延長の可能性もでてくる。また、胃がん発症リスクの予測の感度は高いので、リスクアセスメントに基づく勧奨ツールなどの方法として利用できる可能性はあり、除菌プログラムとの関連も含め、今後は適切な活用法を検討すべきである。

E . 結論

- 1) ABC法ではHP抗体のカットオフ値を10.0から1.0まで減少させ、感度の増加はわずかであり、特異度の減少が大きい。
- 2) ABC法の標準カットオフ値 (HP抗体 = 10、PG / = 3.0、PG = 70)とPG / を用いた場合にAUCは同等であった。
- 3) HP抗体、PG法は単独、併用に関わらず、AUCは標準とされる0.7以下であり、1次スクリーニングとして用いることは必ずしも適切ではなかった。

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) [Hamashima C](#) : Have we comprehensively evaluated the effectiveness of endoscopic screening for gastric cancer? Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 16(8): 3591-3592 (2015.4)
- 2) [Hamashima C](#), Shabana M, Okamoto M, Osaki Y, Kishimoto T : Survival analysis of patients with interval cancer undergoing gastric cancer screening by endoscopy.

PLoS ONE. 10(5):e0126796, 2014.
(2015.5.29)

doi: 10.1371/journal.pone.0126796.

- 3) Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K, for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group: [Armstrong B, Anttila A, de Koning HJ, Smith RA, Thomas DB, Weiderpass E, Anderson BO, Badwe RA, da Silva TCF, de Bock GH, Duffy SW, Ellis I, [Hamashima C](#), Houssami N, Kristensen V, Miller AB, Murillo R, Paci E, Patnick J, Qiao YL, Rogel A, Segnan N, Shastri SS, Solbjor M, Heyyang-Kobrunner SH, Yaffe MJ, Forman D, von Karsa Lawrence, Sankaranarayanan R] : Breast-Cancer Screening - Viewpoint of the IARC Working Group. The New England Journal of Medicine, 372(24):2353-2358, 2015.
doi: 10.1056/NEJMSr1504363
- 4) [Hamashima C](#), Ohta K, Kasahara Y, Katayama T, Nakayama T, Honjo S, Ohnuki K : A meta-analysis of mammographic screening with and without clinical breast examination. Cancer Sci. 106(7): 812-818, 2015.
- 5) [Hamashima C](#), Shabana M, Okada K, Okamoto M, Osaki Y : Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening. Cancer Science. 106(12): 1744-1749 (2015.12)
doi: 10.1111/cas.12829
- 6) [Hamashima C](#) : The Japanese guideline for

breast cancer screening. Jpn J Clin Oncol.
doi:10.1093/jjco/hyw008

2. 学会発表

分担研究者 濱島ちさと

- 1) Hamashima C, Kim Y, Choi KS:
Comparison of guidelines and
management for gastric cancer screening
between Korea and Japan. International
Society for Pharmacoeconomics and
Outcomes Research 20th Annual
International Meeting. (2015.5.20)
Philadelphia, USA.
- 2) 濱島ちさと：講演「胃内視鏡検診の有
効性評価と実効性」、第89回日本消化
器内視鏡学会総会 附置研究会 第3回
上部消化管内視鏡検診の科学的検証と
標準化に関する研究会 モーニングセ
ミナー（2015.5.31）、名古屋
- 3) Hamashima C: Breast cancer screening
systems in Asian countries. International
Cancer Screening Network Meeting 2015.
(2015.6.2) Rotterdam, Netherlands.
- 4) Hamashima C: Basic concept of cancer
screening. Society of Nuclear Medicine
and Molecular Imaging 2015. (2015.6.8)
Baltimore, USA.
- 5) Hamashima C, Kim Y, Choi KS:
Comparison of guidelines and
management for breast cancer screening
between Korea and Japan. Health
Technology Assessment International 12th
Annual Meeting 2015. (2015.6.15-16)
Oslo, Norway.
- 6) Hamashima C, Goto R, Kato H:
Willingness to pay for HPV testing as
cervical cancer screening. International
Health Economics Association 11th World
Congress. (2015.7.14) Milan, Italy.
- 7) Hamashima C: Submission Oversupply of
CT and MRI equipment, but undersupply
of mammography equipment in Japan.
Preventing Overdiagnosis Conference.
(2015.9.1-3) Bethesda, USA.
- 8) Hamashima C : Comparison of revised
guidelines for breast and gastric cancer
screening between Korea and Japan.
Guidelines International Network
Conference 2015 (2015.10.9). Amsterdam,
Netherlands.
- 9) 濱島ちさと：「過剰診断の基本概念」、
シンポジウム2「過剰診断について考
える」、第25回日本乳癌検診学会学術
総会（2015.10.30）、つくば
- 10) 濱島ちさと：「がんのリスクを考慮し
たがん検診の在り方」、教育シンポジ
ウム6「がんのリスク評価からがん予
防と検診を展望する」、第53回日本癌
治療学会学術集会（2015.10.31）、京都
- 11) Hamashima C: Mortality reduction from
gastric cancer by endoscopic screening:
6-years follow-up of a population-based
cohort study. International Society for
Pharmacoeconomics and Outcomes
Research 18th Annual European Congress.
(2015.11.9) Milan, Italy.
- 12) 濱島ちさと：基調講演「内視鏡による
胃がん検診のエビデンス」、第22回大
阪がん検診治療研究会（2016.2.20）、
大阪

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