

## 胃がんスクリーニングの最前線

三 木 一 正

(キーワード：胃がんハイリスクスクリーニング, ペプシノゲン (PG) 法, *H.pylori* (Hp) IgG 抗体, CagA 抗体)

Frontier of Gastric Cancer Screening

Kazumasa Miki

(Key Words : gastric cancer high risk screening, pepsinogen (PG) test method, *H.pylori* (Hp) IgGAb, CagA)

### はじめに

疫学的に死亡率減少効果が明らかにされたわが国の間接胃X線検査による胃がん検診が全国で実施されてきたが、21世紀に入ってもなお胃がん死亡者数は毎年約5万人を数え、わが国のがん死亡の中でなお第2位を占めている。21世紀におけるわが国の国民健康づくり運動である健康日本21においても、胃がんを含む各がん検診の受診者の5割以上の増加が目標としてあげられている。しかし、地方分権の推進を背景とした国の予算編成において今後地方交付税の大幅な削減が予想され、単純な受診者数の増加ではなく、より効率的な胃がんスクリーニング体制の整備が急務である。地域における疾病対策の基本は、地域住民全体の疾病への罹患や死亡のリスクを減少させるポピュレーションストラテジーと、元々疾病への罹患や死亡のリスクの高いハイリスク集団（高危険群）への介入を行うハイリスクストラテジーの2つの方法があり、これまでの老人保健事業による胃がん検診は、40歳以上の地域住民を対象としたいわばポピュレーションストラテジーとして位置付けられる。

われわれは、これまで厚生省がん研究助成金<sup>1)</sup>や厚生労働科学研究費補助金<sup>2)</sup>による研究で胃がんのハイリスクである萎縮性胃炎の有無を血清学的にスクリーニングし、萎縮性胃炎保有者に胃内視鏡検査を実施するペプシノゲン (PG) 法を地域における胃がんに対する新たな

ポピュレーションストラテジーとして位置付け、その精度<sup>3)</sup>や胃がん死亡率減少効果について研究を行ってきた。その結果、PG法の精度は胃X線検査による胃がんスクリーニングとほぼ同等<sup>4)</sup>であり、PG法が胃がん死亡率を減少させることを示唆する結果はいくつか得られたものの、効果評価についてはまだ十分とは言えなかった。本稿ではPG法を用いた胃がんスクリーニングの最新のエビデンスを紹介する。

### 血清ペプシノゲン (PG)

萎縮性胃炎の血清マーカーであり、純粋な意味での腫瘍マーカーとはいえない。しかし萎縮性胃炎が胃がんの前がん病変であることから、PG法陽性者を胃がんハイリスク（高危険）群としてスクリーニングする手法が、胃がん検診として実用化されている<sup>1)-5)</sup>。

また、これまでに報告された胃がんおよび前がん病変に対するPG法の精度に関する国内外42編の主要文献（対象集団延べ約30万人）のメタアナリシスによる検討<sup>5)</sup>で、PG法基準値<sup>6)</sup> (PG I 70ng/ml かつ PG I / II 比3.0以下)の感度は77%、偽陽性率 (FPR) は27%、陽性反応的中率 (PPV) は0.77%-1.25%、陰性反応的中率 (NPV) は99.03%-99.9%であり、胃がん症例4,385例のPG法基準値の精度は感度57%、特異度80%、PPV15%、NPV83%であった。PG法は一貫性があり、日本人以外のハイリスク群の抽出にも有用と考えられた。近年、コ

東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）消化器内科  
別刷請求先：三木 一正 東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）消化器内科  
〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1  
(平成17年12月27日受付)  
(平成18年2月18日受理)

スタリカなどの中米諸国、ポルトガル、中国（東北部）などの胃がん多発地域において試用され始めた。わが国では、間接 X 線による胃がん検診は40年以上の歴史を持ち、その有効性も疫学的に証明されているが、近年受診者数の減少や固定化といった問題を抱えている。一方、血清 PG 値による胃がん検診、PG 法は簡便な検体検査であることから、徐々に広がりつつある<sup>4)5)7)</sup>。

### ペプシノゲン (PG) 法による胃がん検診

血清 PG 値は、幽門腺側から口側に進展する胃粘膜の萎縮性変化を反映して低下する。コンゴレッドを用いた色素内視鏡によって診断した胃粘膜萎縮の進展にともなう腺境界の上昇と、血清 PG I 値および PG I / II 比の低下には、高い相関が認められる<sup>8)</sup>。また近年、慢性萎縮性胃炎は分化型胃がんや胃腺腫の発生と密接な関連があることが、多数の疫学的調査や動物実験などの基礎研究によって明らかにされてきている。慢性萎縮性胃炎と胃がんと関連、PG 値と慢性萎縮性胃炎との相関を利用し、PG I 値および PG I / II 比を指標として胃がんハイリスク群である進展した萎縮性胃炎を同定し、胃がん検診に応用したのが PG 法である。胃がん患者群と健常対照群の血清 PG 値を比較検討したところ、PG I 70ng/ml かつ I / II 比3.0以下の組み合わせで両群の分離が良好であり、胃がんスクリーニングではこの値をカットオフ値の基準値<sup>9)</sup>に採用している。

1998 (平成10) 年、厚生省 (現厚生労働省) 三木班では、11,707人のボランティアに対して、内視鏡検査とこの基準値による PG 法を同時施行した。内視鏡検査をゴールドスタンダード (至適基準) とすると、基準値を用いた PG 法の精度は、胃がん発見率0.44% (発見胃がん51例)、偽陰性率20% (偽陰性胃がん13例)、陽性反応的

中度1.5%であった<sup>1)</sup> (表1)。

富山県下事業所において7検診機関による検診 (カバー率82.2%) で同意が得られ、3人の胃切除者を除いた従業員5,567名 (男性3,791名、女性1,776名、男女ともに平均年齢48歳) を対象として、X線 (間接または直接) 法と PG 法を同時に行い (同時併用法)、胃がん10例 (早期胃がん9例、進行胃がん1例) を発見した。X線法、PG 法の要精検率はそれぞれ12%、24%、精検受診率は55%、52%、胃がん発見率は0.05%、0.18%、陽性反応的中度は0.8%、1.4%であった<sup>7)</sup>。

三木班協力施設における605例の胃がん症例の術前 PG 値を検討したところ、PG 法陽性率は65%であった。このうち、人間ドックで発見された胃がん症例184例に限ってみると PG 法陽性率は85%であり、無症状者に対する胃がんスクリーニングにおいて、PG 法は有用であることが示唆された<sup>9)</sup>。しかしながら、PG 法が背景胃粘膜の萎縮を診断するマーカーであり、カットオフ値による診断であるため、陰性胃がん症例があることは免れない。陰性胃がんを落とさないために、厚生労働省三木班では、PG 法と X 線法を組み合わせることを推奨している (二段階同日判定法<sup>10)11)</sup>: 図1)。

### 内視鏡検診の一次スクリーニングとしてのペプシノゲン法の位置づけ

人間ドックの胃がん検診では、内視鏡検査が一般的になってきている。住民検診や職域検診でも、X線検査よりも、内視鏡検査を希望する受診者に対して、内視鏡の選択を可能にする自治体や職域も増えてきている。また、一般診療の場でスクリーニング的に行われている内視鏡検査は、かなりの件数に上るとと思われる。そこで、PG 法を用いて胃がんハイリスク群を集約し、リスクに応じた

表1 内視鏡をゴールドスタンダード (至適基準) としたペプシノゲン法の胃がん発見精度

報告者 (実施年度)	人数	陽性率	感度	特異度	陽性反応的中度	発見率 (数)
北原 (1995-96)	5,113	25%	85%	75%	0.9%	0.22 (11)
小松 (1996-97)	1,000	30%	83%	70%	1.7%	0.50 (5)
井上 (1995-96)	2,870	29%	86%	72%	1.5%	0.42 (12)
西澤 (1995-97)	2,724	40%	74%	60%	2.1%	0.84 (23)
	[中等度陽性値]	28%	61%	72%	2.5%	0.70 (19)
	[強陽性値]	14%	42%	86%	3.4%	0.48 (13)
(陽性値小計)	11,707	30%	80%	70%	1.5%	0.44 (51)

(厚生省がん研究助成金 三木班, 1998)

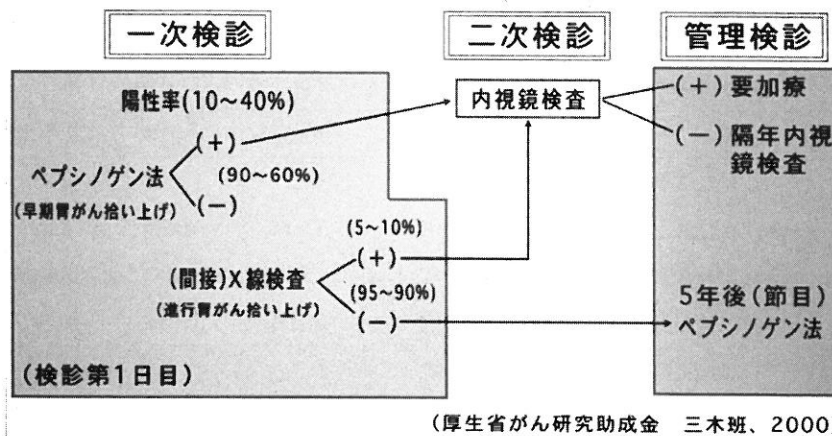


図1 胃がん検診二段階（同日判定）法

内視鏡検査を実施するという方法が考えられる<sup>11)</sup>。厚生労働省三木班が、PG法による胃がん検診を実施している5,000人規模の職域集団を1-5年間にわたり追跡を行ったところ、全対象者におけるPG陽性者(995例)の陰性者(4,173例)に対する胃がん発生の相対危険度は6.05(95%信頼区間(CI)1.80-20.30)、男性のPG陽性者(865例)の陰性者(3,494例)に対する胃がん発生の相対危険度は8.34(95%CI2.18-31.87)であった<sup>2)</sup>。

ヘリコバクター検査との併用による  
胃がんスクリーニングの可能性

血清PG値に血清HpIgG抗体価検査を併用し、同時に胃内視鏡検査を行った人間ドック受診者の検診実施翌年以降の胃がん発見頻度を比較したところ、PG法陽性者からの胃がん発見率は有意に高く、反対にPG法陰性かつHp抗体陰性の者からは胃がん発見が1例もなく、胃がんローリスク群(低危険群)といえることがわかった<sup>2)</sup>。血清PG値と血清Hp抗体価の組み合わせによって胃がんのハイリスク群を集約し、またローリスク群を設定することで、効果的に内視鏡検診を実施する方法を検討できる可能性がある<sup>13)14)</sup>。

ペプシノゲン法の有効性評価

2001年3月に公表されたわが国におけるがん検診の有効性に関する評価報告書において、PG法は、胃がん死亡率減少効果に関する研究がなされていないため、評価を保留されている。厚生労働省三木班ではPG法の胃がん死亡率減少効果を証明すべく研究を進めている。PG法による胃がん検診を節目検診の際に受診した約5,500人を受診日から5年間追跡し、基準人口を日本全体として胃がん死亡の標準化死亡比(SMR)を算出した。胃

がんのSMRは0.3を若干超える値であり、SMRの95%信頼区間は、1を含まないで1未満に分布しており、全国の胃がん死亡状況と比較して統計学的に有意に胃がん死亡率が低下していた。自己選択バイアス(self-selection bias)の影響は否定できないが、PG法による胃がん検診の胃がん死亡率減少効果を示唆する結果であった<sup>15)</sup>。

平成16年度厚生労働省三木班研究成果

- 1) 胃がん患者と性・年齢・人種をマッチさせた同一地域住民対照で①血清PG I, II値②血清抗HpIgG抗体価(HpAb)③血清抗Hp CagA蛋白抗体価(CagA)を測定し、胃がん罹患オッズ比を検討したところ、血清HpAbとCagA陽性で、かつPGI低値の組み合わせは、HpAbとCagAの両者が陰性で、かつPGIが正常の場合よりも41倍未分化型胃がんのリスクを高めていた<sup>16)17)</sup>(表2)。
- 2) 健常男性4,655人のコホートを10年間追跡した結果、胃がん発生がすべてHp感染陽性者から生じており、慢性胃炎進展にともなう胃がん発生リスクの上昇があり、とくに化生性胃炎で年率1.25%であった<sup>4)17)</sup>(図2)。
- 3) 人間ドックで直接胃X線検査とPG法を同時に受診した9,993人を地域がん登録により1年間追跡した。直接胃X線検査の胃がん診断の感度は55.6%、特異度は93.8%、陽性反応適中度は1.6%、要精検率は6.3%であった。同様に、基準値(カットオフ値:PG I 70ng/ml以下かつPG I / II 3.0以下)を要精検の判定基準とした場合のPG法の胃がん診断の感度は61.1%、特異度は85.3%、陽性反応適中度は0.7%、要精検率は14.8%であった<sup>17)</sup>。
- 4) 症例対照研究の手法によりPG法実施自治体におけ

表2 血清抗 *H.pylori* IgG 抗体価・CagA 蛋白抗体価・ペプシノゲン値3者組み合わせた胃癌オッズ比の検討

— *H.pylori* IgG抗体価・CagA蛋白抗体価・ペプシノゲン(PG)値の3者—

		全胃癌	分化型	未分化型
H.p. (-)・CagA (-)・PG I	正常	1	1	1
H.p. (-)・CagA (-)・PG I	低値	5.40*	5.06*	8.92
H.p. (+)かCagA (+)・PG I	正常	4.86*	3.64*	14.84*
H.p. (+)かCagA (+)・PG I	低値	9.21*	6.91*	40.74*
-----				
H.p. (-)・CagA (-)・PG I/II	正常	1	1	1
H.p. (-)・CagA (-)・PG I/II	低値	4.22*	3.54*	8.25
H.p. (+)かCagA (+)・PG I/II	正常	3.77*	2.57*	15.05*
H.p. (+)かCagA (+)・PG I/II	低値	6.88*	5.78*	12.58*

PG I 正常：≥30ng/ml, PG I/II 正常：≥2.0, \*：p<0.01

(Nomura AMY, Miki K et al : J Infect Dis 191 : 2075-2781, 2005)

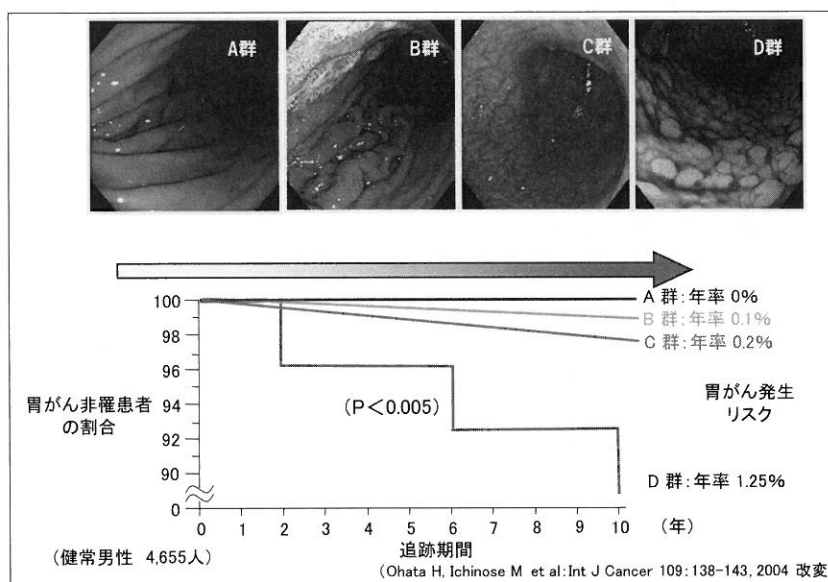


図2 *H.pylori* 感染（慢性萎縮性胃炎）の進展にともなう胃癌発生

る PG 法受診の胃癌死亡減少効果を評価した。胃癌死亡症例41名のそれぞれに対して、同性で年齢±3歳の同じ地域在住者3名を対照とした。過去1年未満のPG法受診歴は、症例41名中0名で、対照では123名中23名(18.7%)の受診率であった(p=0.0012)。過去2年未満のPG法受診歴は、症例41名中2名(4.9%)、対照123名中37名(30.1%)で、過去2年未満の受診オッズ比(95%信頼区間)は0.119(0.027-0.520)と有意に胃癌死亡の減少効果を認めた<sup>17)</sup>。

ま と め

著者の考えている胃癌検(健)診の近未来像(図3)を提示した。胃癌検診の一次スクリーニングは検体検査になり、二次スクリーニングが画像診断となる。この画像診断には内視鏡検査だけでなくX線(間接・直接)検査もあり、受診者のニーズおよび2次精検者のマンパワーに合わせて使い分けるという方策である。しかし、現在、ただちに胃癌検診現場で実行しうる方策としての胃癌検診方式としては、DDW2005神戸の学会期間

中(2005.9.22)に開催された,第2回学会胃がん検診精度管理委員会(委員長今村清子理事)に著者が答申した意見書(表3)のとおりである.なお主文は厚生省研究班(三木班)2000年度報告書として既に報告したものの<sup>10)11)18)</sup>である.今年度から新たに学会に設置された胃がん検診方式検討委員会で速やかに採択され,本学会推奨の方に(基準)となることを切望している.

文 献

1) 厚生省がん研究助成金による「血清ペプシノゲン値

による胃がんスクリーニングに関する研究(9-8)平成9-12年度研究報告」(主任研究者 三木一正)2001年10月

- 2) 厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「血清学的スクリーニングによる胃がん検診の効果と効率に関する研究平成13-15年度研究報告」(主任研究者 三木一正)2004年4月
- 3) 伊藤史子,鈴木裕子:葛飾区におけるペプシノゲン2段階法による住民胃がん検診3年間の評価,日本がん検診・診断学会誌 11:82-85,2004

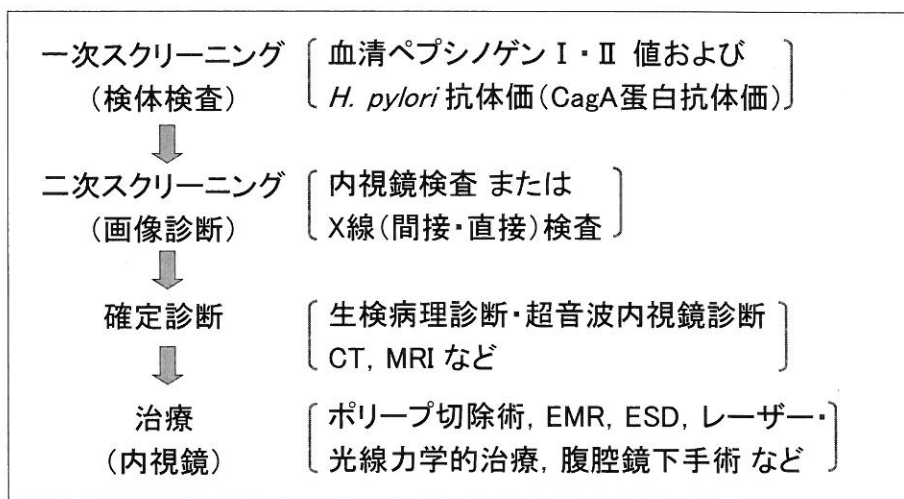


図3 胃がん検(健)診の近未来

表3 胃がん検診精度管理委員会 答申意見

- (主文) 胃がん検診方式は,ペプシノゲン(PG)法とX線(P)法併用法の一次検診とすることが望ましい.二次検診は内視鏡検査とする.
- (付) 1. PG(+)のカットオフ値は基準値(PGI70ng/ml以下かつI/II比3.0以下)とする.  
 2. PG(-)(受診者の約70%)だけにXP(直接・間接いずれでも可)を検診第1日目に施行する.(二段階同日判定法)  
 3. XP撮影法は新・胃X線撮影法(直接・間接)ガイドラインに準拠する.
- (副文) 1. ヘリコバクターピロリ(Hp)法を一次検診に用いる場合はPG(-),Hp(-)のA群(約30%)を二次検診から除くために使用する相応の根拠がある.  
 [将来,PG法・Hp法併用法一次検診が推奨される可能性はあるが,現時点では,Hp測定方法(UBTで統一するなど)や陽性者の二次検診方法など検証を要する問題点が多く今後の継続検討課題である.]  
 2. サイトカイン遺伝子多型(IL-10やTNF- $\alpha$ 等),CagA蛋白等の遺伝子マーカーの応用は現在,研究課題である.今後の研究進展を注視する.  
 3. 内視鏡単独検診は胃内視鏡検診標準化委員会の検討結果を参考にして推奨検診方式を呈示する.

(2005年9月22日)

- 4) Ohata H, Oka M, Yanaoka K et al: Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography. *Cancer Sci* 96 : 713-720, 2005
- 5) 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. *J Med Screen* 11 : 141-147, 2004
- 6) Miki K, Ichinose M, Kakei N et al: The clinical application of the serum pepsinogen I and II levels as mass screening method for gastric cancer. Takahashi K Ed, *Aspartic Proteinases: Structure, Function, Biology and Biomedical Implications*, Plenum Press, New York, 139-143, 1995
- 7) Miki K, Morita M, Sasajima M et al: Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 98 : 735-739, 2003
- 8) Miki K, Ichinose M, Shimizu A et al: Serum pepsinogen as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 22 : 133-141, 1987
- 9) 三木一正, 笹島雅彦, 清水靖仁ほか: ペプシノゲン法陽性および陰性胃癌の臨床病理学的検討. *日消集検誌* 38 : 292-304, 2000
- 10) 三木一正: ペプシノゲン法による胃がん検(健)診, *日本がん検診・診断学会誌* 10 : 1-5, 2003
- 11) 厚生労働省がん研究助成金による「血清ペプシノゲン値による胃がんスクリーニングに関する研究」班(主任研究者 三木一正): ペプシノゲン法ハンドブック-21世紀の胃がん検診のために, メディカルビュー社, 東京, 208-210, 2001
- 12) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N et al: Early detection of asymptomatic gastric cancers using serum pepsinogen levels to indicate endoscopic submucosal dissection for better quality of life. Kitajima M, Otani Y, eds *Proceeding of 6<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress, Yokohama 2005*, Monduzzi Editore, Bologna, 145-150, 2005
- 13) 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
- 14) Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y et al: Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status, a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 54 : 764-768, 2005
- 15) 渡瀬博俊, 稲垣智一, 吉川泉, 他: 足立区におけるペプシノゲン法の5年間の追跡調査による有効性の検討. *日本がん検診・診断学会誌* 11 : 77-81, 2004
- 16) Nomura AMY, Miki K et al: *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii. *J Infect Dis* 191 : 2075-2081, 2005
- 17) 三木一正: 厚生労働科学研究費補助金「胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究」班平成16年度総括・分担研究報告書(主任研究者 三木一正), 2005
- 18) 三木一正, 笹島雅彦: ペプシノゲン法, がん検診計画ハンドブック(三木一正, 渡邊能行編). 南江堂, 東京, 75-80, 2004