

推定される。胃がん死亡率、生存率、そのほかに、得られた各種データを用いた、費用対効果分析<sup>9)</sup>も行う。血清PG値は胃粘膜萎縮の指標であり、低値は胃がんリスクと関連する。さらに、PG測定法とピロリ菌感染有無の両者を用いることは、現在、広く使用することができ、最もよい非侵襲的方法と考えられる。

生涯一度で済むピロリ菌除菌療法とPG法のような血清マーカーによる検査の組み合わせで、胃がん死亡率減少効果を検討するRCTでの報告はいまだなく、本研究が最初である。とくにバルト諸国や東欧諸国などの胃がん多発国では、住民への胃がん対策は公衆衛生上の主要な施策である。IARCは、2013年3月26日に研究プロトコル、2015年10月2日に関連プロトコルを認可し、ラトビア中央医学倫理委員会もこれを許可し、独立したデータ安全性モニタリング委員会 (DSMB) が設立された。

本研究の成果は学会で発表され、査読付きの学術雑誌にて出版される。その結論は、胃がん予防やピロリ菌管理のための欧州および国際ガイドラインの改訂を考慮する際に必要な情報を提供することになると予測される。

中間結果発表(第2報)が待たれる。

#### References

- 1) Working Group Report: IARC *Helicobacter pylori* Working Group (2014). *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8).
- 2) Leja M, et al: Multicentre randomized study of *Helicobacter pylori* eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality (Gastric cancer prevention study by predicting atrophic gastritis; GISTAR). IARC Working Reports 2014; 8: 147-153.
- 3) Leja M, et al: Multicentric randomized study of *Helicobacter pylori* eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study. BMJ Open 2017; 7 (8) : e016999.
- 4) Miki K: Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels- "ABC method". Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2011; 87 (7) : 405-414.
- 5) Dinis-Ribeiro M, et al: Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS) : guideline from the European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European Helicobacter study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012; 44 (1) : 74-94.
- 6) Leja M, et al: Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: A comparison of three assays. *Helicobacter* 2017; 22 (4) : e12393.
- 7) Malfertheiner P, et al: Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017; 66 (1) : 6-30.
- 8) Ferlay J, et al: GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBass No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. (<http://globocan.iarc.fr>)
- 9) Saito S, et al: Cost-effectiveness of combined serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen concentration for screening for gastric cancer risk in Japan. Eur J Health Econ 2018; 19 (4) : 545-555.

(三木一正)

Title: Report of a gastric cancer prevention RCT study by predicting atrophic gastritis; GISTAR conducted by WHO

Summary: The primary objective of gastric cancer prevention RCT study by predicting atrophic gastritis; GISTAR is to determine whether *H. pylori* eradication combined with pepsinogen testing reduces mortality from gastric cancer among 40-64-year-old individuals. A 35% difference in gastric cancer mortality between the groups of intervention and control is expected to be detectable at 90% power after 15 years if 30,000 individuals are recruited.

Author: Kazumasa Miki

Affiliations: Certified Non Profitable Organization President, Japan Research Foundation of Prediction, Diagnosis and Therapy for Gastric Center (JRF PDT GC) / Professor Emeritus, Toho University

## NIH主導フィンランド人男性における 大規模前向きコホート研究報告

**Summary** フィンランド人男性21,859人を対象に平均13.9年間、NIH主導で初めての大规模前向きコホート研究を行った結果、329人の胃がんを発見し、*H.pylori* IgG抗体価・血清ペプシノゲンI併用法の、胃がん発見予知指標としての有用性が示された。

2018年3月現在のインターネット上での調査によれば、わが国では、胃がんリスク個別化検査(ABC法)を採用している自治体数は307(全自治体数の17.7%；東京都13区および8中核都市、京都府京都市、大阪府堺市、福岡県福岡市、北海道札幌市の4政令指定都市を含む)、および200社を超える主要企業で、胃がんの一次スクリーニング法として、2種の血清マーカー(ペプシノゲン(PG)値と*H.pylori* IgG抗体価)を組み合わせる手法が使用されており、ABC法として知られている。2018年、NIH(アメリカ国立衛生研究所)のSongらによる報告<sup>1)</sup>は、筆者の報告<sup>2)</sup>の追試報告ともいえる内容であった。

欧州での対象住民は、肺がん一次予防のための $\alpha$ トコフェロール、 $\beta$ カロテンがん予防(ATBC)研究<sup>3)</sup>のなかで、一般住民の血清検体を対象検体として用いた。南フィンランドの白人・喫煙歴あり・男性、年齢50~59歳、1985~1988年の間に参加した29,133人が検討対象である。参加者全員から家族歴、既往歴、生活歴、食生活などに関する問診項目を聴取し、空腹時血清は3年間収集され、測定時まで-70℃で保存された。NIHとフィンランドヘルシンキ両者の国際レビュー委員会から許可され、3~5年間、最初のコホートの75%に相当する21,895人で測定され、血清PG I値低値者を上部消化管内視鏡検査対象者とした。

血清PG I値は胃がん発生との関連で用いて、*H.pylori*抗体価は各種消化器がんのコホート研究時に測定された値を使用した。3,555人の住民で胃がん発生リスクに関して、血清PG I値と*H.pylori*抗体価両者併用の有用性が評価され、胃がん発生の平均観察期間は13.9年(標準偏差6.8年)である。血清PG I値は2カ所の研究所で測定された。1989~1991年の間はアメリカカリフォルニアの研究所で測定されたが、サンフランシスコ地震による研究所倒壊のため、1992~1993年の間はフィンランドのヘルシンキの研究所で測定された。両研究所間での血清PG I値は調整され、血清PG I値低値は2mg/L以下と決定された。血清*H.pylori*抗体価は2つの測定法の間で調整され、低PG I値の胃がん発生のハザード値と95%信頼区間が、ハザードモデルを用いて測定された。ランダム化された日から、胃がん発生から死亡、あるいは2014年12月31日までの追跡期間が計算された。

3,555人では、研究開始時の血清PG I値と血清*H.pylori*(HP)抗体価が判明しており、オッズ比と4つの分類、A群(HP(-)・PG I(正常)；対照群)、B群(HP(+)-PG I(正常))、C群(HP(+)-PG I(低値))、D群(HP(-)-PG I(低値))で測定された。研究開始時と3年間追跡後、A、B、C、D各群それぞれの血清PG I値の変化が分析され、3,462人(約97.4%)の参加者で開始時血清PG I値と*H.pylori*抗体価の両者が使用された。5年、5~10年、および10年以上の潜在胃がんの発生と両指標との関連性が推定され、感度分析も行われた。各種の統計学的分析は、R3(SAS Institute Inc, Cary NC)を用いて行い、P値は両側で検討し、 $P<0.05$ を有意とした。

結果は、血清低PG I値は胃がんリスク因子(ハザード比2.68、95%信頼区間1.99~3.61)であり、血清PG I値とHP値と抗体価両者併用による4群(A,B,C,D)では、それぞれA群に対しB群1.79(1.21~2.64)、C群3.85(2.26~6.28)、D群6.35(2.20~18.34)と、胃がん発生のオッズ比がA→B→C→Dへと増加した。今回の分析は、日本のABC法で低PG I値が定義されたもの(PG I $\leq$ 70ng/mLかつPG I/I $\leq$ 3)と類似した4群に基づいた検討結果である。PG I値低値の定義が異なっているとはいえ、専門部胃がん(67人)発生数は非専門部胃がん(197人)より少なく、日本からの低値<sup>4)</sup>と類似していた。

本報告は、血清*H.pylori*抗体とPG I値との関連性を欧州一般住民で検討した最初の報告である。また、*H.pylori*抗体価と血清PG I値が研究開始時にすでに測定してあり、13.9年間という長期間前向きに検討し、その間に329人の胃がん発生をとらえ、欧州一般住民を対象としたこれまでで最も大きな集団での検討で、ABC法4群分類、発生部位別、および病理組織学的分類の検討などを可能とした。

結論として、*H.pylori*抗体価と血清PG I値は胃がん、とくに非専門部胃がん発生の予知因子として有用である。この非侵襲的で、比較的安価な方法であるABC法は、住民個人への内視鏡検査勧奨、あるいはピロリ菌除菌治療推奨の方法として用いることも可能である。

今後は、費用対効果<sup>5)</sup>に関する研究やリスク分類別検診期間の研究などが、いわゆるテラメイト検診の確立には必要となる。わが国でのABC法の有用性を示唆する報告<sup>6-8)</sup>、およびABC法に関する中国での大規模治験開始の報告<sup>9,10)</sup>などもあり、わが国でもABC法を使用した胃がんリスク個別化検診(ABC検診)の普及が期待される。

### References

- 1) Song M, et al: Serum pepsinogen I and anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody as predictors of gastric cancer risk in Finnish males. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(4): 497-503.
- 2) Miki K: Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels - "ABC method". *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011; 87(7): 405-414.
- 3) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330(15): 1029-1035.

- 4) Charvat H, et al: Prediction of the 10-year probability of gastric cancer occurrence in the Japanese population: the JPHC study cohort II. *Int J Cancer* 2016; 138 (2) : 320-331.
- 5) Saito S, et al: Cost-effectiveness of combined serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen concentration for screening for gastric cancer risk in Japan. *Eur J Health Econ* 2018; 19 (4) : 545-555.
- 6) Ikeda F, et al: Combination of *Helicobacter pylori* antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-year predictive data from the Hisayama study. *J Epidemiol* 2016; 26 (12) : 629-636.
- 7) Yamaguchi Y, et al: Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels--The ABC Method. *Digestion* 2016; 93 (1) : 13-18.
- 8) Taniyama Y, et al: Estimation of lifetime cumulative incidence and mortality risk of gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47 (11) : 1097-1102.
- 9) Chen XZ, et al: Gastric cancer screening by combined determination of serum *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen concentrations: ABC method for gastric cancer screening. *Chin Med J* 2018; 131 (10) : 1232-1239.
- 10) Cai Q, et al: Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. *Gut* 2019. [Epub ahead of print]

(三木一正)

**Title:** Report of a prospective cohort study with a large population of Finnish male conducted by NIH

**Summary:** A prospective cohort study with a large population of 21,895 Finnish male report conducted by NIH that there were 329 gastric cancers diagnosed an average of 13.9 years after baseline shows that joint consideration of serum pepsinogen 1 and anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies is potentially useful predictor for the development of gastric cancer risk.

**Author:** Kazumasa Miki

**Affiliations:** Certified Non Profitable Organization President, Japan Research Foundation of Prediction, Diagnosis and Therapy for Gastric Center (JRF PDT GC) / Professor Emeritus, Toho University

### 3

## 胃がん生涯累積発生および死亡リスクの推定

**Summary** 生涯累積リスクは、一生のうちにその病気に罹患する確率を表し、年齢階級別の罹患率と死亡率をもとに、生命表の手法を用いて算出することができる。*H.pylori* IgG抗体価とペプシノゲン値の組み合わせによるリスク層別化検査による胃がんの生涯累積罹患リスクは、男性でA群2.4%、B群10.8%、C群26.7%、D群35.5%であり、女性でそれぞれ1.2%、5.5%、13.5%、18.0%である。同様に生涯死亡リスクでは、男性でそれぞれ0.8%、3.6%、9.0%、12.0%、女性でそれぞれ0.4%、1.7%、4.2%、5.7%である。

### 2人に1人ががんになる

国立がん研究センター「がん情報サービス」では、生涯累積がん罹患リスクを算出して毎年公開している。累積リスクは、ある年齢までにある病気に罹患する(その病気と診断される)確率であり、生涯累積罹患リスクの場合は、一生のうちにある病気に罹患する確率を表す。がん情報サービスに掲載している累積罹患リスクの値は、年齢階級別の罹患率と死亡率をもとに、生命表の手法を用いて算出されている。この手法では、0歳の人100人からなる集団を想定し、その集団を高齢させて、発生したがん罹患者と死亡者を減らしていき、最終的に0人になった時点で、それまでのがん罹患者の数を合計する。それが生涯累積罹患リスク(100人中何人が、一生のうちにがんに罹患するか)に相当する。2014年のデータでは、がん全体の生涯累積罹患リスクは男性62%、女性47%であり、男女とも2人に1人が一生のうちにがんと診断されると解釈される。胃がんの場合は男性11%、女性5%で、それぞれ9人に1人、19人に1人である。

### リスク因子別の生涯累積リスク

上記の確率はあくまで男性なら日本人男性全体の値であり、リスク因子による違いを考慮していない。しかし、喫煙と肺がん、ピロリ菌と胃がんのように、大きなリスク因子の有無によって当然生涯リスクは異なるはずである。そこで、最近ではリスク因子別にがんの生涯累積リスクを算出する取り組みが始まっている。胃がんについては、*H.pylori* IgG抗体価とペプシノゲン値の組み合わせを用いたABCD群別に<sup>1)</sup>、生涯累積リスクを算出した結果が報告されている<sup>2)</sup>。

図4-2および図4-3に、男性および女性のABCD群別の胃がんの生涯累積罹患リスクを示す。A群、B群、C群、D群の生涯累積胃がん罹患リスクは、男性でそれぞれ2.4%、10.8%、26.7%、35.5%、女性でそれぞれ1.2%、5.5%、13.5%、18.0%である。