

SERUM PEPSIN AND TUBELESS GASTRIC ANALYSIS
AS PREDICTORS OF STOMACH CANCER

胃癌予知法としての血清ペプシン定量と無胃管胃液酸度検査

A 10-YEAR FOLLOW-UP STUDY, HIROSHIMA

10年の追跡調査，広島

JOHN O. PASTORE, M.D.

HIROO KATO, M.D., M.P.H. 加藤寛夫

JOSEPH L. BELSKY, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所—原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES
業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

SERUM PEPSIN AND TUBELESS GASTRIC ANALYSIS
AS PREDICTORS OF STOMACH CANCER

胃癌予知法としての血清ペプシン定量と無胃管胃液酸度検査

A 10-YEAR FOLLOW-UP STUDY, HIROSHIMA

10年の追跡調査，広島

JOHN O. PASTORE, M.D.

HIROO KATO, M.D., M.P.H. 加藤寛夫

JOSEPH L. BELSKY, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会 ， 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

SERUM PEP SIN AND TUBELESS GASTRIC ANALYSIS
AS PREDICTORS OF STOMACH CANCER

胃がん予知法としての血清ペプシンと無痛胃鏡検査

A 10-YEAR FOLLOW-UP STUDY, HIROSHIMA

広島市の10年追跡調査

JOHN O. PASTORE, M.D.

HIROO KATO, M.D., M.P.H. 加藤寛夫

JOSEPH I. BELSKY, M.D.

A paper based on this report was published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表された。

New England Journal of Medicine 286:279-84, 1972

ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HONOLULU AND WASHINGTON, D.C.

A Cooperative Research Project of

U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL

and

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by

U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原子爆弾被害調査委員会

共同研究プロジェクト

アメリカ合衆国科学アカデミー-国家研究評議会との共同研究プロジェクト

健康と福祉省の日本国立健康研究所からの資金提供

U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION, U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE, JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

CONTENTS

目 次

Summary	要 約	1
Introduction	緒 言	2
Sample and Method	サンプルおよび方法	3
Results	結 果	5
Discussion	考 察	17
References	参考文献	21
Table	1. Distribution of original sample by level of serum pepsin	
表	初回調査時の対象者の血清ペプシン値別分布	6
	2. Distribution of pepsin levels & stomach cancer among patients followed	
	追跡調査した対象者中のペプシン値および胃癌の分布	6
	3. Incidence of stomach cancer by initial serum pepsin level	
	胃癌の発生率：初回血清ペプシン値別	8
	4. Incidence of stomach cancer by years after test, initial serum pepsin level, and sex	
	胃癌の発生率：検査実施後の経年，初回血清ペプシン値，および性別	8
	5. Period prevalence of other diseases among pepsin tested patients	
	ペプシン値検査を受けた対象者に認められた他の疾患の期間有病率	9
	6. Distribution of Diagnex Blue Test results & stomach cancer incidence	
	Diagnex Blue 検査結果の分布および胃癌発生率	11
	7. Incidence of stomach cancer by results of Diagnex Blue Test	
	胃癌の発生率：Diagnex Blue 検査結果別	12
	8. Period prevalence of other diseases among Diagnex Blue Test result groups	
	Diagnex Blue 検査結果群別に認められる他の疾患の期間有病率	12
	9. Prevalence of low or high level of serum pepsin by radiation dose among A-bomb survivors	
	原爆被爆者における血清低値または高値者の頻度：被曝線量別	14
	10. Prevalence of achlorhydria or hypochlorhydria by radiation dose among A-bomb survivors	
	原爆被爆者における無酸症または減酸症の有病率：被曝線量別	14
	11. Prevalence of relevant symptoms, signs, or family history among all stomach cancer patients who had undergone pepsin &/or acid testing	
	ペプシン値定量ないし胃酸度検査を受けた全胃癌患者における症状，徴候，または家族歴の頻度	15
	12. Prevalence of Diagnex Blue achlorhydria or low serum pepsins among persons with differing levels of education	
	教育程度の異なった者の間の Diagnex Blue 検査による無酸症または低血清ペプシン値の頻度	17

CONTENTS

目 次

Figure 1. Cumulative probability of developing stomach cancer by year after testing and initial pepsin levels

図	胃癌の累積発生率：検査後の年数および初回ペプシン値別	7
	2. Cumulative probability of developing stomach cancer by pepsin levels & age	7
	胃癌の累積発生率：ペプシン値および年齢別	
	3. Survival rates by initial pepsin level, age & sex	10
	生存率：初回ペプシン値，年齢および性別	
	4. Survival rates by initial stomach acid level, age & sex	11
	生存率：初回胃酸度値，年齢および性別	
	5. Incidence of stomach cancer among 695 subjects in whom both serum pepsin & stomach acidity were tested	13
	血清ペプシンおよび胃酸度検査を受けた 695 名中の胃癌の発生率	

Approved 承認 1 July 1971

SERUM PEPSIN AND TUBELESS GASTRIC ANALYSIS AS PREDICTORS OF STOMACH CANCER

A 10-YEAR FOLLOW-UP STUDY, HIROSHIMA

胃癌予知法としての血清ペプシン定量と無胃管胃液酸度検査

10年の追跡調査, 広島

JOHN O. PASTORE, M.D.^{1*}; HIROO KATO, M.D., M.P.H. (加藤寛夫)^{2**}; JOSEPH L. BELSKY, M.D.¹Departments of Medicine¹ and Statistics²ABCC 臨床部¹ および統計部²

SUMMARY

From 1959 through 1962, 6859 ABCC-JNIH Adult Health Study members had serum pepsin assays. Follow-up information is available on 6665 of these persons. By 31 July 1969, 63 of the men (2.8%) and 49 of the women (1.1%) had developed definite or probable stomach cancer. There was a significant trend towards a higher incidence of stomach cancer among the men whose serum pepsin levels had been lower than 200 μ g/ml (tyrosine equivalents), but the same trend was not so clear among the low pepsin women.

In 1959, 1251 persons had Diagnex Blue tests of stomach acidity, and 553 (44.2%) were achlorhydric; 1213 of the 1251 have been followed at ABCC. By 31 July 1969, 18 of these had developed stomach cancer; 16 of the 18 had been achlorhydric in 1959. The finding of a higher incidence of stomach cancer among the achlorhydric patients is statistically significant.

A subgroup of 695 persons had both pepsin and Diagnex Blue testing. Those who had low pepsin levels and achlorhydria were found to have the highest risk of developing stomach cancer.

Low serum pepsin is a risk factor of great predictive value in screening for gastric cancer among

要 約

1959年から1962年にかけて、ABCC一予研成人健康調査対象者6859名について血清ペプシン定量を実施した。これら対象者中6665名については追跡調査資料が入手されている。1969年7月31日までの間に、男63名(2.8%)女49名(1.1%)に確実またはほぼ確実な胃癌の発生が認められた。血清ペプシン値が200 μ g/ml(チロジン当量)以下であった男に胃癌の発生率が比較的高いという有意な傾向が認められたが、女においてはこの傾向はさほど明確には認められなかった。

1959年に、1251名について無胃管胃液酸度検査(Diagnex Blue test)を実施し、553名(44.2%)に無酸症が認められた。1251名のうち1213名はABCCで追跡調査を受けた。1969年7月31日までに、これら対象者中18名に胃癌の発生が認められ、うち16名は1959年における検査では無酸症であったことが判明した。無酸症患者に胃癌の発生率が高かったということは統計的に有意である。

副調査群695名についてペプシン定量とDiagnex Blueの両検査を実施した。その結果、ペプシン値が低くかつ無酸症のものは、胃癌発生の危険が最も大であることが判明した。

低血清ペプシンは日本人の男において胃癌のスクリーニング検査を実施する際、大きな予知的価値を有する一つ

Keywords: Neoplasm; Blood pepsin; Tubeless gastric analysis; Stomach; Predictors

* Surgeon, U.S. Public Health Service, Bureau of Radiological Health, Division of Biological Effects, Epidemiological Studies Branch, assigned to ABCC
米国公衆衛生局保健物理部生物学的影響研究部門疫学的調査班所属医師, ABCCへ派遣

** Hiroshima Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare

厚生省国立予防衛生研究所広島支所

Japanese men. The value of pepsin screening in women is not as clear. The high percentage of abnormal Diagnex Blue test results among Japanese diminishes the value of that screening test. However, our data support the view that a program utilizing both pepsin and Diagnex Blue testing will identify a population at markedly increased risk of developing stomach cancer.

INTRODUCTION

It is well known that stomach cancer is the most common malignancy in Japan.¹ The annual age adjusted incidence of stomach cancer in Japan is 3 to 4 times higher than that in the United States.² In addition, mortality from stomach cancer is 5 times higher in Japan than in the United States.¹ These facts have been responsible for the deep interest shown in stomach cancer throughout Japan.

Stomach cancer has also been a prime concern of ABCC. The JNIIH-ABCC Adult Health Study population in Hiroshima comprises approximately 13,000 persons selected for long-range clinical follow-up. It is composed of four comparison groups, the latter three matched by age and sex to Group 1, those who were located 0-1999m from the hypocenter at the time of the bomb (ATB) and who reported radiation symptoms. Cooperating clinic subjects have been examined biennially since 1958, receiving a medical history, physical examination, and basic laboratory tests.³

Because of the known relationship between stomach cancer and achlorhydria,⁴ Knittle began in 1959 an investigation of the Adult Health Study population in Hiroshima to determine the prevalence of achlorhydria among Japanese. He administered a tubeless gastric analysis (Diagnex Blue-Squibb) to 1251 clinic subjects and found that 553 (44.2%) were achlorhydric. The prevalence of achlorhydria increased with age, but there did not seem to be a relationship between A-bomb radiation history and achlorhydria.⁵

Because of the association between stomach cancer and low serum pepsin levels,⁶⁻⁸ Knittle also surveyed 1330 of the 1800 persons examined at ABCC in Hiroshima during the 4-month period from September 1959 to January 1960. Those who were not tested included refusals and persons with known, preexisting renal disease or a history of a prior gastrectomy. Knittle's aim was to determine whether the higher prevalence of stomach cancer in Japan was associated with lower pepsin levels in the general population. However, he concluded that the distribution of pepsin levels among his patients

の因子である。女においてはペプシンのスクリーニング検査の価値はさほど明白ではない。日本人においては Diagnex Blue 検査に異常の認められる率が高いので、このスクリーニング検査の価値は減少する。しかしながら、本調査のデータは、ペプシン定量と Diagnex Blue 検査とを併用することによって胃癌発生の危険率の著しく高い人々を識別できるという見解を支持するものである。

緒言

日本では胃癌が最も高い頻度で認められている悪性腫瘍であることは周知の事実である。¹ 日本における胃癌の年齢訂正年間発生率は、米国のその3-4倍である。² さらに、胃癌による死亡率は、日本のほうが米国のそれよりも5倍高い。¹ 日本全国で胃癌に対して深い関心が持たれているのは、これらの事実によるものである。

胃癌は、また ABCC の主要な関心事でもある。広島における予研-ABCC 成人健康調査対象集団は、長期間にわたる臨牀的追跡調査を実施するため抽出された約13,000名の対象者から成っている。この対象集団は四つの比較群により構成されており、原爆時、爆心地から0-1999mで被曝し、放射線症状があったと報告されている第1群と年齢・性を対応させた三つの群から成っている。検診に協力している対象者は、1958年以降2年ごとに受診しており、病歴の間診、全身検査および通常臨牀諸検査を受けている。³

胃癌と無酸症との関係は知られていたもので、⁴ 1959年 Knittle は、日本人における無酸症の頻度を確認するため、成人健康調査対象集団について調査を開始した。受診対象者1251名に対し、無胃管胃液酸度検査 (Diagnex Blue-Squibb) を実施し、553名(44.2%)に無酸症が認められた。無酸症の頻度は、年齢とともに増加したが、原爆放射線の被曝と無酸症との間には、関係はないように思われた。⁵

胃癌と低血清ペプシン値との間に関係があるので、⁶⁻⁸ Knittle は、1959年9月から1960年1月までの4か月間に、広島 ABCC で受診した対象者1800名中1330名についても調査を行なった。検査を受けなかった者には、拒否した者および以前に腎疾患に罹患した者、または胃切除術の既往歴のあった者が含まれていた。Knittle の目的は、日本における胃癌の高い有病率が一般人口集団における低ペプシン値と関係があるかどうかを確かめることであった。しかし、結論としてはこの調査の対象集団におけるペプ

was no different than that reported for the United States population.⁹

Knittle also assayed pepsin levels in a small number of referral cases, some with gastric cancer, but the smallness of that series made definite conclusions impossible. It was subsequently recommended that all Adult Health Study members in Hiroshima should have serum pepsin assays as part of their routine biennial examinations. The assays on such a large scale were concluded in late 1962, but by that time nearly 7000 individuals (including Knittle's original cases) had been tested for serum pepsin levels at ABCC in Hiroshima.

No change traceable to the test results has been made in the subsequent examination or treatment of those who had been tested for stomach acid and/or pepsin level. The purpose of the present study has been to determine the fate of the large number of persons tested and to correlate the incidence of stomach cancer with the results of the tests.

SAMPLE AND METHOD

From the Adult Health Study computer tapes, a total of 6859 persons who had pepsin assays during the first two Adult Health Study cycles (June 1958 through June 1962) were identified. Follow-up data were not available on 194 (2.8%) of these. The remaining 6665 results were divided into three pepsin result categories: High - 500+ $\mu\text{g}/\text{ml}$ (tyrosine equivalents); Middle - 200-499 $\mu\text{g}/\text{ml}$; Low - less than 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Similarly, of the 1251 persons who had Diagnex Blue tests, 31 (2.5%) have not been subsequently followed at ABCC; an additional 7 persons were also excluded from analysis because their Diagnex Blue tests had been performed after a gastrectomy. Thus, the sample analysed includes 1213 clinic subjects.

A small number had pepsin assay and/or tubeless gastric testing on more than one occasion. For analysis, the first test result was used in each case, and the second (and third) test results were not included in the analysis.

Also from the computer tapes, it was possible to identify those who between pepsin and/or tubeless gastric testing and 31 July 1969 had been diagnosed as having stomach cancer. The modes of diagnosis included: clinical impression, X-ray impression, surgical biopsy examined at ABCC, autopsy done at ABCC, and death certification. In addition, the tumor registry contributed several cases in which

シン値の分布と、アメリカにおける人口集団について報告された分布との間には差はなかった。⁹

Knittle は、少数の紹介患者(胃癌を有する者若干を含む)におけるペプシン値を検査したが、例数が少なかったので明確な結論を下し得なかった。その後、広島の人健康調査対象者全員について2年ごとに通常検診の一部として血清ペプシン定量を実施する必要があるとの勧告がなされた。この大規模の定量検査は、1962年の後半に完了したが、それまでに広島ABCCで約7000名(Knittleの最初の症例を含む)について血清ペプシン値が検査された。

胃酸度ないしペプシン値の検査を受けた者に対しては検査の結果によってその後の検査または治療に、変更は加えられなかった。本調査の目的は、多数の受診者におけるその後の経過を確かめ、その検査の結果と胃癌の発生率との相関を調べることである。

サンプルおよび方法

成人健康調査に関するコンピューター・テープから、同調査のもとで行なわれた最初の2周期(1958年6月-1962年6月末)にペプシン検査を受けた者が計6859名あったことが確認された。これらのうち、194名(2.8%)については追跡調査の資料は入手されていなかった。残りの6665名の検査結果は、ペプシン値による次の三つの群に分けられた: 高値 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (チロジン当量)以上; 中値 200 - 499 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 低値 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下。

同様に、Diagnex Blue 検査を受けた1251名のうち、31名(2.5%)についてはその後ABCCで追跡調査が行なわれておらず、また別の7名は、胃切除術が実施された後にDiagnex Blue 検査を受けていたので、解析から除外した。したがって、解析の対象となった者は1213名である。

少数の者はペプシン定量ないし無胃管胃液酸度検査を1回以上受けた。解析では、これらのものについては第1回目の検査結果を用い、第2回目(および第3回目)の検査結果は含めなかった。

ペプシン定量ないし無胃管胃液酸度検査後から1969年7月31日までの間に胃癌と診断された者を確認することができた。診断の方法としては、ABCCでの臨床所見、X線所見、外科的生検、剖検、および死亡診断書が用いられ

the diagnosis had been made only at another medical facility.

One of the investigators (J.O.P.) next examined in detail the medical record of each patient indexed (according to one or more of the above modes) as a stomach cancer case. The information gathered included: certainty of diagnosis, dates of pepsin and/or Diagnex Blue testing, date and mode of earliest diagnosis of stomach cancer, associated clinical findings, and dates of gastrectomy and/or death, in relevant cases.

"Definite" cases were considered those in which the diagnosis had been verified histologically, either at ABCC or at another medical facility. Most of these cases were proven at autopsy, but in several cases the diagnosis was established by the examination of tissue removed at surgery. "Probable" cases included those in which no tissue diagnosis had been made but in which death certificate and/or strong clinical (including X-ray) evidence was available. It has been established that diagnoses of stomach cancer on death certificates received here are provable at autopsy in 84% of the cases so studied.¹⁰ "No cancer" was used to identify cases in which the diagnosis, made clinically here or elsewhere, was later disproven by the Department of Pathology at ABCC; these cases were excluded from analysis. Also excluded were the small number of patients who were indexed as having stomach cancer but in whom the Diagnex Blue and/or pepsin testing had been done only after gastrectomy.

Using the above data and the life table method,^{11,12} the rates of development of stomach cancer among those studied by tubeless gastric and/or pepsin assay were correlated with the results of those tests done earlier at ABCC. In addition, the prevalence of certain clinical findings (weight loss of 5 pounds over any 2-year period, hematocrit less than 35%, etc.) before diagnosis of stomach cancer was investigated. A-bomb radiation effects on the level of blood pepsin or prevalence of achlorhydria were reinvestigated using radiation dose estimates (T65D)¹³ which have recently become available. Finally, the results of an epidemiologic questionnaire (Stat-33) completed by all subjects surviving until 1963-65, when the questionnaire was used at ABCC, were correlated with the results of the stomach function tests done earlier, in order to identify any social factors related to abnormalities of pepsin or acid secretion in those who had been tested.

た。さらに、腫瘍登録から、他の医療機関においてのみ診断された者数例があった。

次に研究員の一人 (Pastore) は、上記診断方法の一つまたはそれ以上によって胃癌と診断された患者の医学記録を詳しく検討した。収集した資料は：診断の正確度、ペプシン検査ないし Diagnex Blue 検査実施の年月日、最初の胃癌診断年月日および方法、関連臨床所見および胃切除術の実施ないし死亡の年月日等に関するものであった。

診断が、ABCCまたは他の医療機関のいずれかにおいて組織学的に確認されたものを「確実」とした。これら症例の大部分は剖検で確認されたが、数例においては外科手術で切除された組織の検査によって診断がなされていた。組織検査による診断はないが死亡診断書ないし確かな臨床所見 (X線所見を含む) を呈した症例は「ほぼ確実」とした。当所で入手した死亡診断書で胃癌と診断されたものについての剖検で、その84%が確認できることが別の調査の結果でわかっている。¹⁰ 「癌なし」という分類は、ABCCまたは他の医療施設でなされた臨床診断がその後当所病理部の検査によって誤認であることが立証された場合に用いられた。これらの例は解析から除外された。また胃癌と診断されながらも胃切除術後に Diagnex Blue ないしペプシン検査の実施された少数の者も除外された。

上記資料および生命表^{11,12}を用いて無胃管胃液酸度検査ないしペプシン検査を受けた者における胃癌の発生率と以前ABCCで実施したこれらの検査の結果との関連について調べた。また胃癌の診断がなされる前における特定臨床所見 (2年間に5ポンドの体重減少、ヘマトクリット値が35%以下など) の頻度について調べた。最近入手できた被曝線量推定値 (T65D)¹³を用いて、血中ペプシン値または無酸症の頻度に対する原爆放射線の影響についても再調査した。最後に、受診者中ペプシンまたは胃酸分泌異常に関係のある社会的因子を決定するために、ABCCにおいて疫学的質問票調査が実施された1963-65年の間に、対象者全員によって記入された質問票 (Stat-33) の結果と、以前行なわれた胃機能検査の結果との関連が求められた。

RESULTS

Pepsin

Stomach Cancer. From September 1959 through June 1962, a total of 6859 persons had serum pepsin determinations (2289 men and 4570 women). The distribution of pepsin levels is shown in Table 1.

Follow-up data are available on 6665 persons from the original sample. By 31 July 1969, 46 of the men (2.1%) and 41 of the women (0.9%) had developed histologically proven stomach cancer (Table 2). An additional 17 men and 8 women had death certificate or strong clinical evidence of stomach cancer. When all cases are included, 2.8% of the men and 1.1% of the women tested and then followed at ABCC had developed stomach cancer. The mean follow-up period was 7.3 years, with persons surviving until July 1969 being followed nearly 10 years.

The age adjusted rate of stomach cancer was highest among men with pepsin levels lower than 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a finding which is significant at the 1% level (Table 3). Among older men, the incidence of stomach cancer was significantly higher for those with low pepsins than for those with middle or high pepsins. Rates among men younger than 60 years who had low pepsins were suggestively higher. There is no consistent trend among the women who had been tested.

A cumulative probability of developing stomach cancer was calculated by the life table method with reference to the length of time between pepsin testing and the diagnosis of stomach cancer (Figure 1). The observations were tabulated for age and sex specific groups in order to avoid bias due to the fact that the proportion of older persons in the low pepsin group is larger than that in the middle and high pepsin comparison groups. Among the men, the cumulative probability of developing stomach cancer was highest in the low pepsin group. This tendency was less apparent among the women. A cumulative probability of developing stomach cancer by age groups at risk was also calculated (Figure 2). Men with low pepsin levels tended to develop stomach cancer at a faster rate with age than did men with middle range or high pepsins. For the women, however, there were no differences in stomach cancer incidence among the three pepsin comparison groups.

It was considered possible that the pepsin tests would be of greater predictive value in the first few years after testing than later in the follow-up period. As Table 4 shows, the age adjusted rates

結 果

ペプシン

胃癌. 1959年9月から62年6月までに、男2289名、女4570名、計6859名について血清中のペプシン定量を行なった。ペプシン値の分布は表1に示す。

追跡調査資料は、最初の調査の対象群中6665名の者について入手されている。1969年7月31日までに、これらの男のうち46名(2.1%)および女のうち41名(0.9%)に組織学的に確認された胃癌が認められた(表2)。さらに、男17名および女8名に死亡診断書または有力な臨床検査所見による胃癌が認められた。全症例を合計した場合、ABCCにおいて検査を受け、その後、追跡調査の対象となった男2.8%と女1.1%に癌が発生したことになる。平均追跡調査期間は7.3年で、1969年7月までの生存者の場合は、10年近く追跡調査されたことになる。

胃癌の年齢訂正発生率は、200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (チロジン当量)以下の低ペプシン値を有する者において最高値を示し、その所見は1%水準で有意である(表3)。高齢者では、胃癌の罹患率は中および高ペプシン値の者よりも低ペプシン値の者に、有意に高かった。60歳未満の男で低ペプシン値の者では、罹患率が高いことが示唆された。女においては一定の傾向が認められない。

胃癌の累積発生率の計算は、ペプシン検査後から胃癌診断までの期間と生命表とによって行なわれた(図1)。低ペプシン値群における年長者の割合が、中および高ペプシン値の比較群のそれよりも大であるという事実からくる偏りをさけるため、年齢および性別に観察した。男では、胃癌の累積発生率は低ペプシン値群において最高であった。女では、この傾向がそれほど明白ではなかった。胃癌の累積発生率は年齢別にも計算された(図2)。低ペプシン値の男では年齢とともに中または高ペプシン値の男よりも早い速度で胃癌が発生する傾向があった。しかし、女では、三つのペプシン値比較群間に胃癌発生率の差はなかった。

予知法としての価値は、ペプシン検査後最初の2、3年間のほうがそれ以後よりも大きいであろうと考えられた。表4に示すように、ペプシン値の低い男における胃癌の

TABLE 1 DISTRIBUTION OF ORIGINAL SAMPLE BY LEVEL OF SERUM PEPSIN

表1 初回調査時の対象者の血清ペプシン値別分布

Serum Pepsin 血清ペプシン	Total 計		Men 男		Women 女	
	Number 例数	%	Number 例数	%	Number 例数	%
Total 合計	6859	100.0	2289	100.0	4570	100.0
<100	16	.2	6	.3	10	.2
100-199	379	5.5	135	5.9	244	5.3
200-	1522	22.2	406	17.7	1116	24.4
300-	2128	31.0	709	31.0	1419	31.1
400-	1640	23.9	585	25.6	1055	23.1
500-	784	11.4	299	13.1	485	10.6
600-	265	3.9	98	4.3	167	3.7
700-	84	1.2	30	1.3	54	1.2
800-	30	.4	16	.7	14	.3
900+	11	.2	5	.2	6	.1
Mean 平均値	358.3		371.4		351.8	
SD 標準偏差	135.4		139.5		132.8	

TABLE 2 DISTRIBUTION OF PEPSIN LEVELS AND STOMACH CANCER AMONG PATIENTS FOLLOWED

表2 追跡調査した対象者中のペプシン値および胃癌の分布

Sex 性	Serum Pepsin 血清ペプシン値	Subjects 対象者数	Stomach Cancer 胃癌			
			Total 計		Definite 診断確定	
			Number 例数	%	Number 例数	%
Total 合計	Total 計	6665	112	1.7	87	1.3
	Low 低い	391	19	4.9	17	4.3
	Middle 中位	5132	72	1.4	54	1.1
	High 高い	1142	21	1.8	16	1.4
Men 男	Total	2222	63	2.8	46	2.1
	Low	141	15	10.6	13	9.2
	Middle	1642	38	2.3	27	1.6
	High	439	10	2.3	6	1.4
Women 女	Total	4443	49	1.1	41	0.9
	Low	250	4	1.6	4	1.6
	Middle	3490	34	1.0	27	0.8
	High	703	11	1.6	10	1.4

of stomach cancer among men with low pepsin levels were very similar before and after 4 years from the date of pepsin testing, 11.3 and 12.4 per year per 1000, respectively. On the other hand, a middle or high pepsin level was predictive of an especially low stomach cancer rate during the first 4 years after the test. The relative risk associated with a low pepsin value was, therefore, much higher in the first 4 years than later for both men and women.

Among the women, a low pepsin level appeared to be of predictive value only during the first 4 years after the pepsin tests, but the rate of stomach cancer among the women was not great.

年齢訂正発生率は、ペプシン検査実施から4年前および4年後には、それぞれ1000名に対し1年当たり11.3および12.4であって、非常によく類似していた。他方、中および高ペプシン値では、ペプシン検査実施後最初の4か年の間は胃癌の発生率が特に低いという予知的な結果がでた。したがって、低いペプシン値と関係のある胃癌の相対的危険率は、男女ともペプシン検査実施後最初の4年におけるほうが、その後よりもはるかに高かった。

女では、低いペプシン値は、検査実施後最初の4か年においてのみ予知的な価値があったが、女の胃癌発生率は高くはなかった。

FIGURE 1 CUMULATIVE PROBABILITY OF DEVELOPING STOMACH CANCER BY YEAR AFTER TESTING AND INITIAL PEPSIN LEVELS

図1 胃癌の累積発生率：検査後の年数および初回ペプシン値別

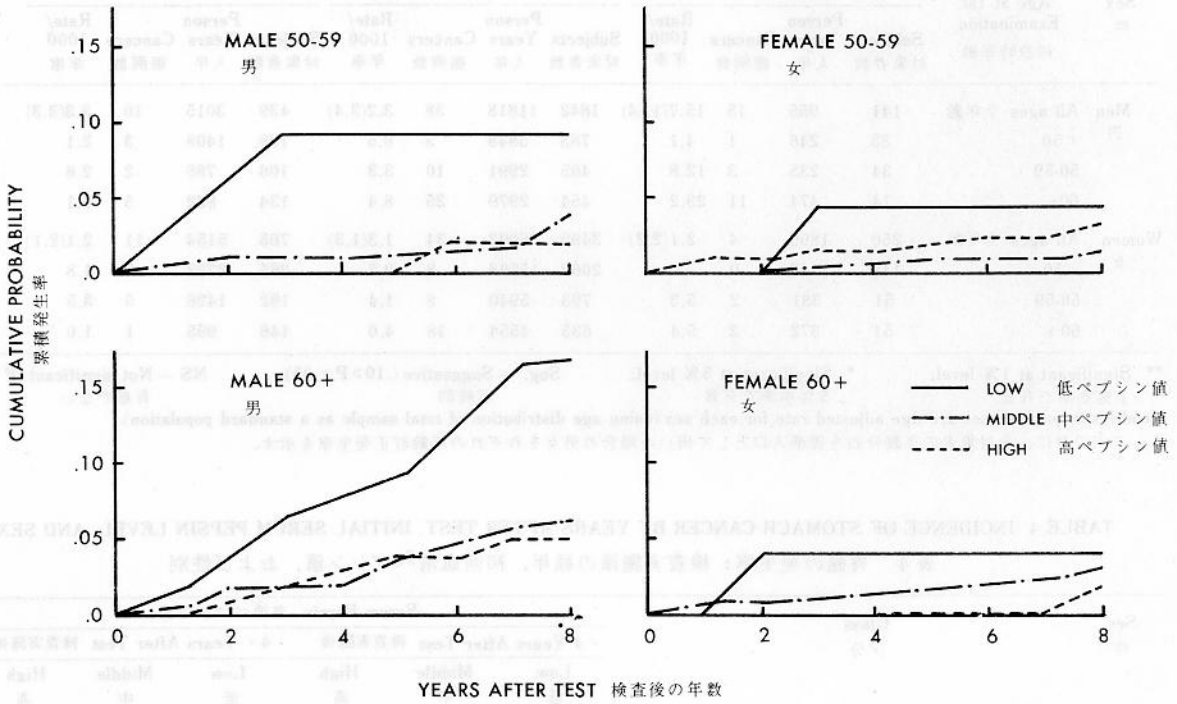


FIGURE 2 CUMULATIVE PROBABILITY OF DEVELOPING STOMACH CANCER BY PEPSIN LEVELS AND AGE

図2 胃癌の累積発生率：ペプシン値および年齢別

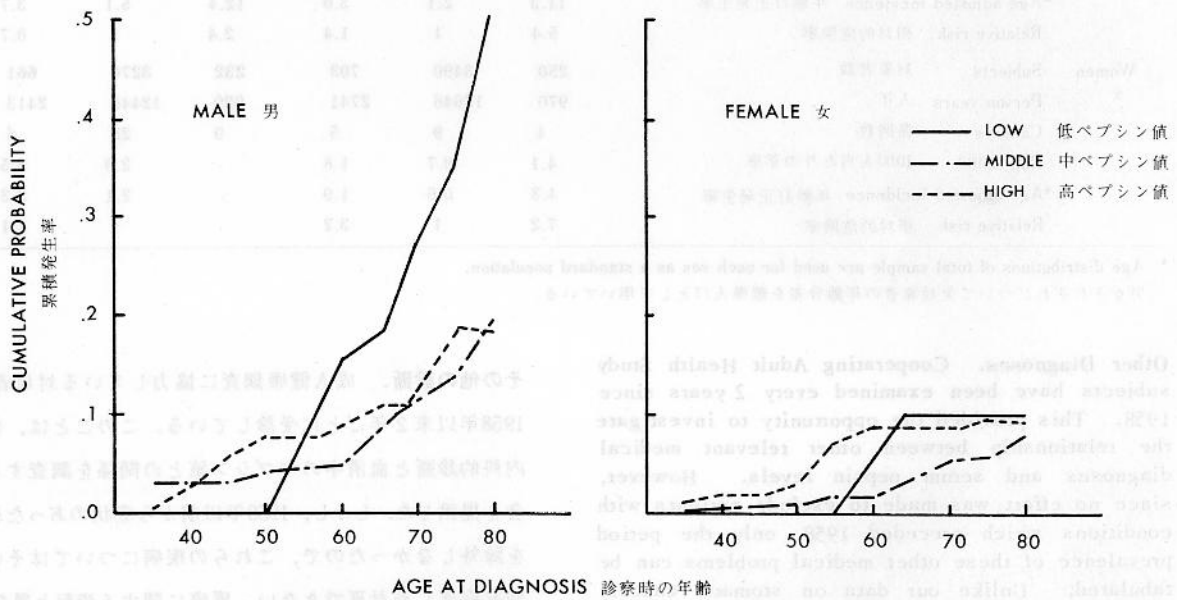


TABLE 3 INCIDENCE (RATE/YEAR/1000) OF STOMACH CANCER BY INITIAL SERUM PEPSIN LEVEL

表3 胃癌の発生率：初回血清ペプシン値別

Sex 性	Age at 1st Examination 初診時年齢	Low 低				Middle 中				High 高				Test 検定
		Subjects 対象者数	Person Years 人年	Cancers 癌例数	Rate/ 1000 年率	Subjects 対象者数	Person Years 人年	Cancers 癌例数	Rate/ 1000 年率	Subjects 対象者数	Person Years 人年	Cancers 癌例数	Rate/ 1000 年率	
Men 男	All ages 全年齢	141	955	15	15.7(11.4)	1642	11818	38	3.2(3.4)	439	3015	10	3.3(3.3)	**
	<50	33	246	1	4.1	783	5848	3	0.5	199	1408	3	2.1	Sug.
	50-59	34	235	3	12.8	405	2991	10	3.3	106	785	2	2.6	Sug.
	60+	74	474	11	23.2	454	2979	25	8.4	134	822	5	6.1	**
Women 女	All ages 全年齢	250	1899	4	2.1(2.2)	3490	26092	34	1.3(1.3)	703	5154	11	2.1(2.1)	NS
	<50	148	1146	0	-	2062	15598	8	0.5	365	2733	5	1.8	*
	50-59	51	381	2	5.3	793	5940	8	1.4	192	1426	5	3.5	Sug.
	60+	51	372	2	5.4	635	4554	18	4.0	146	995	1	1.0	NS

** Significant at 1% level;
1%水準で有意

* Significant at 5% level;
5%水準で有意

Sug. — Suggestive (.10 > P > .05);
示唆的

NS — Not significant (P > .10)
有意でない

Numbers in parentheses are age adjusted rate for each sex (using age distribution of total sample as a standard population).
カッコ内の数は、全対象者の年齢分布を標準人口として用いた場合の男女それぞれの年齢訂正発生率を示す。

TABLE 4 INCIDENCE OF STOMACH CANCER BY YEARS AFTER TEST, INITIAL SERUM PEPSIN LEVEL, AND SEX

表4 胃癌の発生率：検査実施後の経年、初回血清ペプシン値、および性別

Sex 性	Class 区分	Serum Pepsin 血清ペプシン値					
		<4 Years After Test 検査実施後			4+ Years After Test 検査実施後		
		Low 低	Middle 中	High 高	Low 低	Middle 中	High 高
Men 男	Subjects 対象者数	141	1642	439	119	1487	390
	Person years 人年	521	6331	1659	434	5487	1356
	Cancers 癌例数	8	13	5	7	25	5
	Rate/1000 1000人当たりの年率	15.3	2.1	3.0	16.1	4.6	3.7
	*Age adjusted incidence 年齢訂正発生率	11.3	2.1	3.0	12.4	5.1	3.7
	Relative risk 相対的危険率	5.4	1	1.4	2.4	1	0.7
Women 女	Subjects 対象者数	250	3490	703	232	3276	661
	Person years 人年	970	13646	2741	929	12446	2413
	Cancers 癌例数	4	9	5	0	25	6
	Rate/1000 1000人当たりの年率	4.1	0.7	1.8	-	2.0	2.5
	*Age adjusted incidence 年齢訂正発生率	4.3	0.6	1.9	-	2.1	2.3
	Relative risk 相対的危険率	7.2	1	3.2	-	1	1.1

* Age distributions of total sample are used for each sex as a standard population.

男女それぞれについて全対象者の年齢分布を標準人口として用いている。

Other Diagnoses. Cooperating Adult Health Study subjects have been examined every 2 years since 1958. This provided the opportunity to investigate the relationship between other relevant medical diagnoses and serum pepsin levels. However, since no effort was made to exclude patients with conditions which preceded 1958, only the period prevalence of these other medical problems can be tabulated. Unlike our data on stomach cancer, these figures do not reflect incidence. The prevalence of gastric ulcer, duodenal ulcer and

その他の診断。成人健康調査に協力している対象者は、1958年以来2年ごとに受診している。このことは、他の内科的診断と血清中のペプシン値との関係を調査する機会を提供した。しかし、1958年以前から症状のあった患者を除外しなかったため、これらの疾病についてはその期間有病率しか計算できない。胃癌に関する資料と異なり、これらの数字は発生率を示さない。胃潰瘍、十二指腸潰

TABLE 5 PERIOD PREVALENCE OF OTHER DISEASES AMONG PEPSIN TESTED PATIENTS

表5 ペプシン値検査を受けた対象者に認められた他の疾患，すなわち胃潰瘍，
十二指腸潰瘍および貧血の期間有病率

Class 区分		Men 男			Women 女		
		Low 低	Middle 中	High 高	Low 低	Middle 中	High 高
Subjects	対象者数	141	1642	439	250	3490	703
Person years	人年	955	11818	3015	1899	26092	5154
Gastric ulcer cases	胃潰瘍症例数	5	64	27	2	37	14
Prevalence/1000	1000人当たりの有病率	5.2	5.4	9.0	1.0	1.4	2.7
Duodenal ulcer cases	十二指腸潰瘍症例数	0	28	13	0	22	6
Prevalence/1000	1000人当たりの有病率	-	2.4	4.3	-	0.8	1.2
Anemia cases	貧血症例数	16	112	29	95	1222	236
Prevalence/1000	1000人当たりの有病率	16.8	9.5	9.6	50.0	46.8	45.8

anemia (hematocrit below 35%) is shown in Table 5.

There were no significant differences among the low, middle, and high pepsin patients regarding the prevalence of stomach ulcer. For the most part, data on gastric ulcer are gathered from clinical and radiographic reports and do not have the same degree of certainty as the diagnosis of definite or probable stomach cancer. The diagnosis of gastric ulcer was seldom confirmed histologically at ABCC or elsewhere.

No patient with low serum pepsin had a duodenal ulcer diagnosed at ABCC, either before or after pepsin testing. The prevalence of duodenal ulcer was higher among persons with high pepsin results than among those with middle pepsin results, but the finding is not statistically significant. No correlation between anemia and levels of serum pepsin was found.

Survival rates during the years after pepsin testing were calculated by the life table method (Figure 3). Among those with low, middle, or high pepsins, there were no significant differences. Thus, for this population of nearly 7000 Japanese clinic subjects, serum pepsin alone did not single out a sex or age group whose risk of death was, in general, higher than that of others.

Diagnex Blue

Stomach Cancer. Of the 1251 persons who had Diagnex Blue tests at ABCC in 1959, 1213 have been followed. The distribution of test results among these persons is shown in Table 6. Over 10 years, 18 patients developed stomach cancer; 16 of these had been achlorhydric in 1959.

瘍および貧血(ヘマトクリット35%以下)の頻度は表5に示す。

胃潰瘍の頻度については、低、中および高ペプシン値患者間に有意な差はなかった。胃潰瘍についての資料の大部分は臨床および放射線検査報告書から収集されたもので、診断確実またはほぼ確実な胃癌の診断と同程度の確実性はない。胃潰瘍の診断は、ABCCまたは他の医療施設で組織学的に確認されることはまれであった。

低血清ペプシン値患者で、ペプシン検査実施前または後に、ABCCで十二指腸潰瘍と診断された者はなかった。十二指腸潰瘍の頻度は、中ペプシン値の者よりも高ペプシン値の者のほうが大であるが、統計的には有意ではない。貧血と血清ペプシン値との間に相関関係は認められなかった。

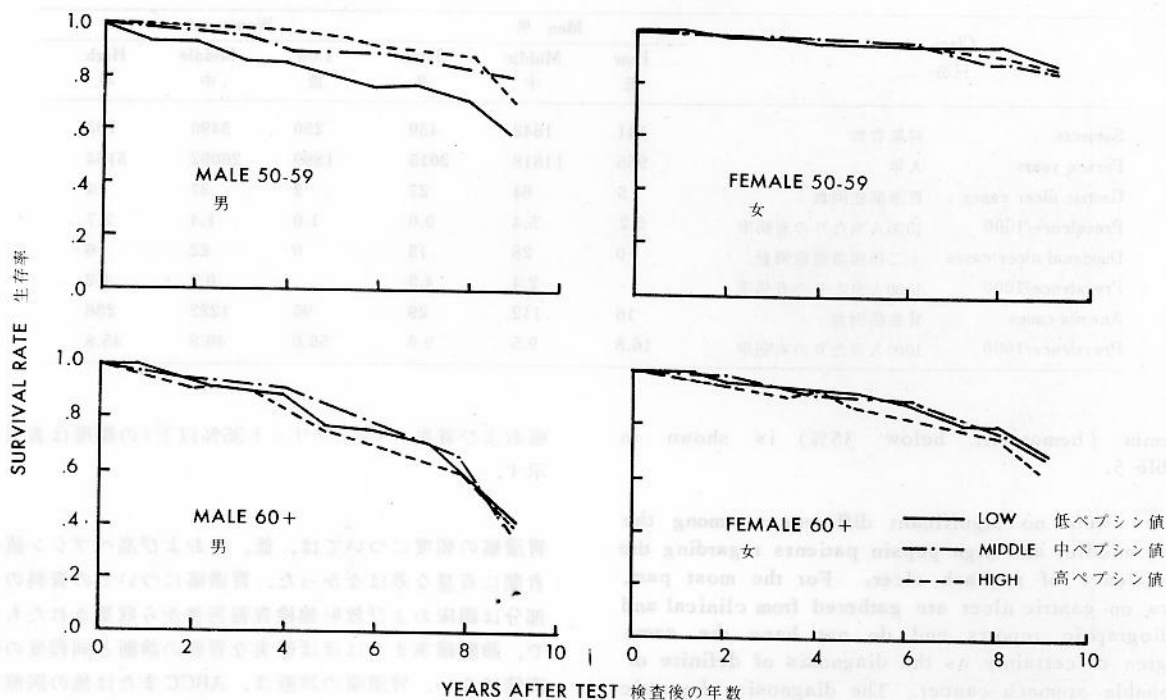
ペプシン検査実施後の種々の年間における生存率は、生命表により計算された(図3)。低、中または高ペプシン値の者の間において、有意な差はなかった。したがって、血清ペプシン量のみでは、この約7000名からなる日本人対象者集団において、特定の性または年齢群における死亡の危険率が、一般的にいうて他の群よりも高かったものはなかった。

Diagnex Blue

胃癌. 1959年ABCCにおいて Diagnex Blue 検査を受けた者1251名のうち、1213名について追跡調査を行なった。これら被検者の検査結果の分布は表6に示す。10年の間に18名の患者に胃癌が発生したが、このうち16名は1959年当時無酸症であった。

FIGURE 3 SURVIVAL RATES BY INITIAL PEPSIN LEVEL, AGE AND SEX AMONG PERSONS WHOSE SERUM PEPSIN LEVELS WERE DETERMINED, 1959-62

図3 生存率：初回ペプシン値，年齢および性別



The age-adjusted incidence of stomach cancer was significantly higher among men with achlorhydria than among men with normal stomach acid secretion measured by the Diagnex Blue test (Table 7). There was also a suggestive trend in the same direction among the women who had been tested. However, the numbers of cases within each age group are rather small.

One man and one woman who had normal stomach acid secretion on Diagnex Blue testing in 1959 later had tissue proof of stomach cancer. In the "normal" man, the diagnosis was made 2 years after Diagnex Blue testing, but in the "normal" woman, the diagnosis was not made until 9 years after her Diagnex Blue test. Among the achlorhydric patients with stomach cancer, the diagnosis was usually made about 4-6 years after testing, but there was wide variation from this general rule.

Other Diagnoses. A period prevalence of gastric ulcer, duodenal ulcer, anemia, and tuberculosis was calculated (Table 8). The prevalence of these conditions was unrelated to the results of the Diagnex Blue tests. Whereas 16 of the 18 stomach cancer patients had been achlorhydric, Diagnex Blue abnormalities were not related to the subsequent overall survival rates of tested persons (Figure 4).

胃癌の年齢訂正発生率は，Diagnex Blue 検査で胃酸分泌が正常であった男よりも無酸症の男に有意に高かった(表7)。また，検査を受けた女にも同じ傾向を示唆する所見が認められた。しかし，各年齢別群内の症例数は比較的少なかった。

1959年のDiagnex Blue 検査の結果，胃酸分泌が正常であった男女各1名に後日組織検査で胃癌が認められた。「正常」な結果を示したその男では，Diagnex Blue 検査実施2年後に胃癌の診断がなされたが，「正常」であった女では同検査実施9年後にその診断がなされた。胃癌のある無酸症患者における診断は一般に検査実施約4-6年後になされたが，これには相当の幅にわたる変動があった。

その他の診断。 胃潰瘍，十二指腸潰瘍，貧血および結核の期間有病率が計算された(表8)。これらの疾患の頻度は，Diagnex Blue 検査の結果とは無関係であった。胃癌患者18名中16名が無酸症状を呈していたにもかかわらずDiagnex Blue 検査で認められた異常は，被検者のその後の総体的な生存率に関係はなかった(図4)。

FIGURE 4 SURVIVAL RATES BY INITIAL STOMACH ACID LEVEL, AGE AND SEX

図4 生存率：初回胃酸度値，年齢および性別

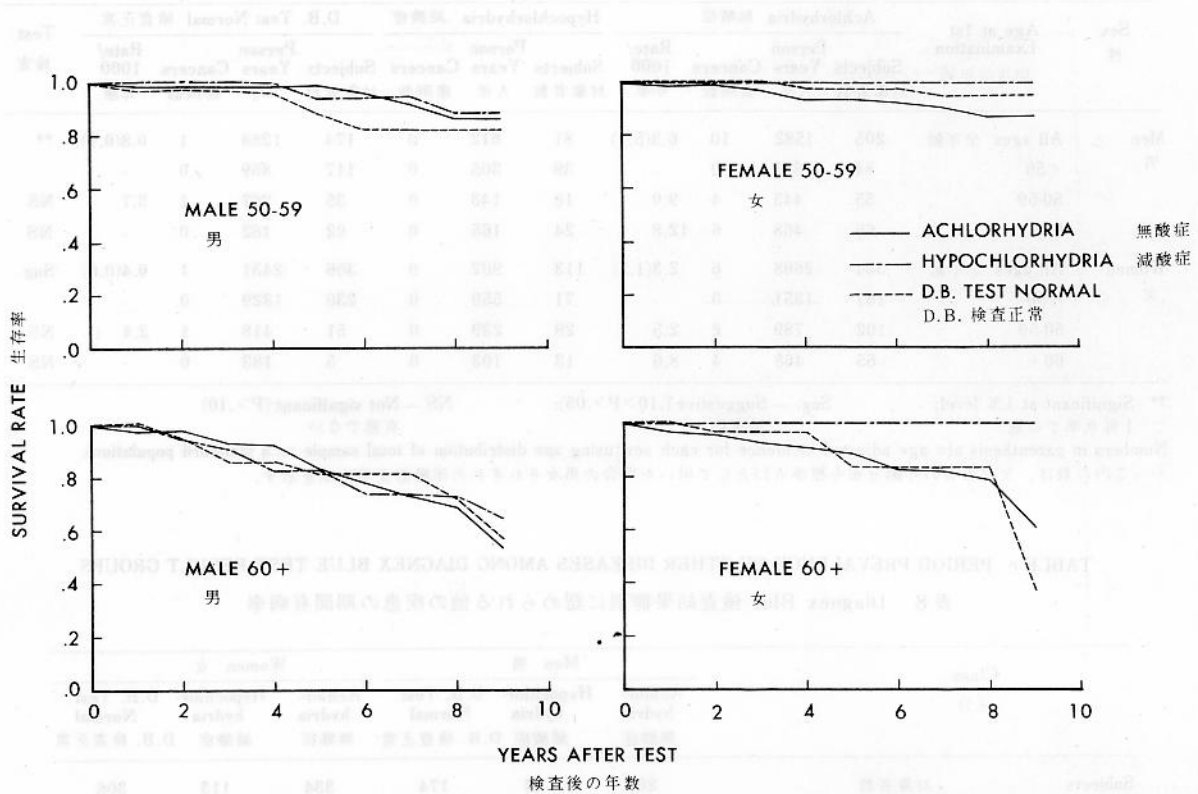


TABLE 6 DISTRIBUTION OF DIAGNEX BLUE TEST RESULTS AND STOMACH CANCER INCIDENCE

表6 Diagnex Blue 検査結果の分布および胃癌発生率

Sex 性	Diagnex Blue Test Diagnex Blue 検査		Subjects 対象者数	Stomach Cancer 胃癌			
				Total 計		Definite 診断確実	
				Number 例数	%	Number 例数	%
Total 合計	Total 計		1213	18	1.5	13	1.1
	Achlorhydria 無酸症		539	16	3.0	11	2.0
	Hypochlorhydria 減酸症		194	0	-	0	-
	D.B. Test normal D.B. 検査正常		480	2	0.4	2	0.4
Men 男	Total 計		460	11	2.4	7	1.5
	Achlorhydria 無酸症		205	10	4.9	6	2.9
	hypochlorhydria 減酸症		81	0	-	0	-
	D.B. Test normal D.B. 検査正常		174	1	0.6	1	0.6
Women 女	Total 計		753	7	0.9	6	0.8
	Achlorhydria 無酸症		334	6	1.8	5	1.5
	Hypochlorhydria 減酸症		113	0	-	0	-
	D.B. Test normal D.B. 検査正常		306	1	0.3	1	0.3

TABLE 7 INCIDENCE (RATE/YEAR/1000) OF STOMACH CANCER BY RESULTS OF DIAGNEX BLUE TEST

表7 胃癌の発生率: Diagnex Blue 検査結果別

Sex 性	Age at 1st Examination 初診時年齢	Achlorhydria 無酸症				Hypochlorhydria 減酸症			D.B. Test Normal 検査正常				Test 検定
		Subjects 対象者数	Person Years 人年	Cancers 癌例数	Rate/ 1000 年率	Subjects 対象者数	Person Years 人年	Cancers 癌例数	Subjects 対象者数	Person Years 人年	Cancers 癌例数	Rate/ 1000 年率	
Men 男	All ages 全年齢	205	1582	10	6.3(5.1)	81	612	0	174	1288	1	0.8(0.9)	**
	<50	84	671	0	-	39	305	0	117	859	0	-	
	50-59	55	443	4	9.0	18	143	0	35	267	1	3.7	NS
	60+	66	468	6	12.8	24	165	0	22	162	0	-	NS
Women 女	All ages 全年齢	334	2608	6	2.3(1.7)	113	902	0	306	2431	1	0.4(0.6)	Sug.
	<50	167	1351	0	-	71	559	0	230	1829	0	-	
	50-59	102	789	2	2.5	29	239	0	51	418	1	2.4	NS
	60+	65	468	4	8.6	13	103	0	5	183	0	-	NS

** Significant at 1% level;
1%水準で有意

Sug. — Suggestive (.10 > P > .05);
示唆的

NS — Not significant (P > .10)
有意でない

Numbers in parenthesis are age adjusted incidence for each sex (using age distribution of total sample as a standard population).
かっこ内の数は、全対象者の年齢分布を標準人口として用いた場合の男女それぞれの年齢訂正発生率を示す。

TABLE 8 PERIOD PREVALENCE OF OTHER DISEASES AMONG DIAGNEX BLUE TEST RESULT GROUPS

表8 Diagnex Blue 検査結果群別に認められる他の疾患の期間有病率

Class 区分		Men 男			Women 女		
		Achlor- hydria 無酸症	Hypochlor- hydria 減酸症	D.B. Test Normal D.B. 検査正常	Achlor- hydria 無酸症	Hypochlor- hydria 減酸症	D.B. Test Normal D.B. 検査正常
Subjects	対象者数	205	81	174	334	113	306
Person years	人年	1582	612	1288	2608	902	2431
Gastric ulcer cases	胃潰瘍症例数	9	4	5	6	1	4
Prevalence/1000	1000人当たりの有病率	5.7	6.5	3.9	2.3	1.1	1.6
Duodenal ulcer cases	十二指腸潰瘍症例数	4	1	11	3	1	6
Prevalence/1000	1000人当たりの有病率	2.5	1.6	8.5	1.2	1.1	2.5
Tuberculosis cases	結核症例数	47	17	37	57	16	44
Prevalence/1000	1000人当たりの有病率	29.7	27.8	28.7	21.9	17.7	18.1
Anemia cases	貧血症例数	17	3	7	103	42	68
Prevalence/1000	1000人当たりの有病率	10.7	4.9	5.4	39.5	46.6	28.0

Subjects who had Both Tests

A total of 695 subjects had been tested both with Diagnex Blue and for serum pepsin levels. Figure 5 shows the results of the two tests within this smaller group. The numbers within each box refer to the overlap of test results themselves. It can be seen, for example, that 24 of the 36 persons with low pepsins (67%) had also been achlorhydric. The dots within each box represent the incidence of stomach cancer, with each dot signifying one diagnosed case. Most cancer patients who had earlier been tested for both pepsin and acid had

両検査を受けた対象者

Diagnex Blue 検査および血清ペプシン値検査の両方を受けた者は 695 名であった。図5は、この小数群における検査の結果を示す。おのおののます内の数字は、両検査の結果を示している。たとえば低ペプシン値を示す者36名中24名(67%)は無酸症であったことがわかる。おのおののます内の丸は胃癌の発生を表わし、一つの丸は一つの診断例を示す。以前にペプシン検査および胃酸度検査を

FIGURE 5 INCIDENCE OF STOMACH CANCER AMONG 695 SUBJECTS IN WHOM BOTH SERUM PEPSIN AND STOMACH ACIDITY WERE TESTED (1959-62)

図5 血清ペプシンおよび胃酸度検査を受けた695名中の胃癌の発生率(1959-62年)

LOW PEPSIN 低ペプシン値	36	7	5	24	● DEFINITE 診断確実 ○ PROBABLE 診断ほぼ確実
MIDDLE PEPSIN 中ペプシン値	525	211	78	236	
HIGH PEPSIN 高ペプシン値	134	43	27	64	
		NORMAL 正常 261	HYPOCHLORHYDRIA 減酸症 110	ACHLORHYDRIA 無酸症 324	
		DIAGNEX BLUE RESULT Diagnex Blue 検査結果			

been achlorhydric, and only one patient's pepsin level had been higher than 500 tyrosine equivalents; his cancer was not confirmed histologically. It should also be noted that in most instances the interval from testing to diagnosis was several years.

It is clear that the incidence of stomach cancer was much higher in the group having both low pepsin and achlorhydria than in any other comparison group. Over the entire follow-up period, the achlorhydria-low pepsin subgroup, which comprised only 3.5% of the 695 persons who had both tests, developed 4 of the 13 stomach cancers (30.8%); in fact, the achlorhydria-low pepsin subgroup developed 3 of the 6 stomach cancers diagnosed among the entire test overlap sample during the first 4 years after testing.

Radiation Dose

To determine if there was an A-bomb radiation effect on the prevalence of low, middle or high serum pepsin levels, all exposed subjects were classified into 4 radiation dose groups (Table 9). The 1599 persons who had pepsin assays and who were known to have received no A-bomb radiation were excluded from this analysis. The expected numbers of persons with each of the three pepsin

受けた癌患者の大部分は無酸症であって、500チロジン当量以上のペプシン値を示した者は1名だけであって、その患者の癌は組織学的には確認されていなかった。また、大部分の患者においては、検査から診断までの期間が数年であったことにも留意する必要がある。

胃癌の発生率が、他のどの比較群よりも低ペプシン値と無酸症の両方を有する群において高かったことは明らかである。全追跡調査期間を通じて、両検査を受けた695名中、無酸症と低ペプシン値を示したのはその3.5%にすぎなかったが、この群に胃癌13例中4例が認められた(30.8%)。また、検査実施後最初の4年間に発生した胃癌6例中3例が、この無酸症-低ペプシン値群に発生した。

放射線被曝線量

低、中または高血清ペプシン値の頻度に原爆放射線の影響があったかどうかを調べるため、被爆者全員を四つの線量群に分類した(表9)。ペプシン検査を受けた者のうち原爆放射線を受けていない1599名はこの解析から除外した。各線量群(年齢および性について訂正)内における三つのペプシン値群別の期待人員数を計算した。この計

TABLE 9 PREVALENCE OF LOW OR HIGH LEVEL OF SERUM PEPSIN BY RADIATION DOSE (T65 TOTAL DOSE) AMONG A-BOMB SURVIVORS

表9 原爆被爆者における血清ペプシン低値または高値者の頻度：被曝線量（T65総線量）別

Class 区分	Total 計	Radiation Dose 被曝線量 (rad)					Test 検定
		<9	10-39	40-179	180+	Unknown 不明	
Subjects 対象者数	5260	2185	1030	1156	607	282	
Low serum pepsin observed 低血清ペプシン値観察数	315	130	57	69	45	14	
Expected 期待数		130.0	62.6	70.2	36.2	16.0	
O/E 観察数/期待数		1.00	0.91	0.98	1.24	0.88	NS
High serum pepsin observed 高血清ペプシン値観察数	882	351	179	214	99	39	
Expected 期待数		364.6	174.3	195.4	103.1	44.6	
O/E 観察数/期待数		0.96	1.03	1.10	0.96	0.87	NS

levels within each dose group (age and sex adjusted) were calculated. The basis for this calculation was the hypothesis that there existed no difference in the prevalence of low, middle, or high pepsin results among the four radiation dose groups. Thus, the ratio of observed to expected persons is similar to a measure of relative risk. As shown in Table 9, there were no differences in the prevalence of low, middle, or high serum pepsin levels among the 4 radiation dose groups.

Similarly, there was no significant correlation between radiation dose and the results of the Diagnex Blue tests, as shown in Table 10. Knittle came to the same conclusion more than 10 years ago,⁵ but at that time only distances from the hypocenter, and not doses of radiation, were available.

Time Intervals

A total of 112 patients of the 6859 who had serum pepsin levels determined at ABCC have since developed stomach cancer. Of the 112 patients,

算は、四つの線量群間で、低、中、または高ペプシン値の頻度に差がないという仮定のもとに行なわれた。したがって、期待数対観察数の比率は、相対的危険率の測定値に等しい。表9に示すように、低、中、高血清ペプシン値の頻度に四つの線量群間の差はなかった。

同様に、表10に示すように、線量と Diagnex Blue 検査結果との間には有意な相関関係はなかった。Knittle は10数年前に同じ結論に達した⁵が、その当時は線量は入手されておらず、爆心地からの距離のみをもとにしていた。

時間的間隔

ABCCにおいて血清ペプシン定量を受けた対象者6859名中計112名にその後胃癌が発生した。患者112名中58名

TABLE 10 PREVALENCE OF ACHLORHYDRIA OR HYPOCHLORHYDRIA BY RADIATION DOSE (T65 TOTAL DOSE) AMONG A-BOMB SURVIVORS

表10 原爆被爆者における無酸症または減酸症の有病率：被曝線量（T65総線量）別

Class 区分	Total 計	Radiation Dose 被曝線量 (rad)					Test 検定
		<9	10-39	40-179	180+	Unknown 不明	
Subjects 対象者数	948	399	235	194	76	44	
Achlorhydria observed 無酸症観察数	420	184	95	92	31	18	
Expected 期待数		175.1	105.4	87.1	34.3	18.1	
O/E 観察数/期待数		1.05	0.90	1.06	0.91	0.99	NS
Hypochlorhydria observed 減酸症観察数	148	60	45	25	14	4	
Expected 期待数		62.9	36.3	30.2	11.8	6.8	
O/E 観察数/期待数		0.95	1.24	0.83	1.18	0.59	NS

gastrectomy was done for 58, and a mean of 2.2 months elapsed from the date of earliest diagnosis of stomach cancer to gastrectomy.

Of these 112 pepsin patients who developed stomach cancer, 90 have died. Of the 90 deceased patients, 39 had had a gastrectomy, and they survived an average of 21.9 months after their diagnosis was made. The 51 patients who refused or were not offered surgery survived an average of only 5.5 months after the date of earliest diagnosis.

The results of the pepsin tests did not correlate with the time intervals mentioned above. Once the diagnosis of stomach cancer was made, low pepsin patients fared no better nor worse than did the patients in the comparison groups. However, testing and diagnosis were usually separated by many years, and in most cases the pepsin level at the time of earliest diagnosis is unknown.

Among the 18 Diagnex Blue patients who subsequently developed stomach cancer, the relevant time intervals were similar to those in the pepsin series.

Signs, Symptoms, and Family History

It was found that before the time of earliest diagnosis many persons with stomach cancer had signs and symptoms which are often associated with stomach cancer (Table 11). A positive stool for occult blood (benzidine test) preceded the diagnosis of stomach cancer in more than 2/3 of the cases, while just over half of the diagnosed patients complained of epigastric pain at some time before diagnosis. A 5 pound weight loss over a period of 2 years or less was reported in nearly half of the patients who were subsequently diagnosed as

に対し胃切除術が行なわれ、胃癌の診断が最初になされたから胃切除術実施までの経過期間は平均2.2か月であった。

胃癌の発生したこれらのペプシン検査を受けた患者112名中90名が死亡した。死亡した患者90名中39名が胃切除術を受けている。これらの患者は、診断を受けた後平均21.9か月生存した。外科的手術を拒み、または勧められなかった患者51名は、最初の診断日より平均わずか5.5か月生存した。

ペプシン検査の結果では、上述の時間的間隔との関連が認められなかった。胃癌と診断されてからは、低ペプシン値患者の状態は、比較群における患者に比べ、大同小異であった。しかし、検査と診断との間には、通常数年を経過しており、多くの場合最初の診断時のペプシン値は不明である。

Diagnex Blue 検査を受けた後に胃癌が発生した患者18名における時間的間隔は、ペプシン検査を受けた者のそれと類似していた。

徴候、症状および家族歴

胃癌の診断が初めてなされる以前に多くの者にしばしば胃癌と関連性があるとされている徴候および症状がすでにあったことがわかった(表11)。胃癌と診断される以前に、患者の%以上に便の潜血反応(Benzidine 試験)が陽性を呈していた。他方、胃癌と診断された半数をわずかに上回る患者では、診断前に上腹部痛の訴えがあった。後日、胃癌と診断された患者の約半数に、ほぼ2か年の間に5ポンドの体重減少が認められていたが、これらのほとんどの体重減少はABCCにおいて一定の条件のもと

TABLE 11 PREVALENCE OF RELEVANT SYMPTOMS, SIGNS, OR FAMILY HISTORY AMONG ALL STOMACH CANCER PATIENTS WHO HAD UNDERGONE PEPSIN AND/OR ACID TESTING

表11 ペプシン値定量ないし胃酸度検査を受けた全胃癌患者における症状、徴候、または家族歴の頻度

Class 区分	Yes あり	%	No なし	Unknown 不明	Total 計
Epigastric pain 上腹部痛	64	54.7	53	-	117
Early satiety 早期飽満感	18	15.4	19	-	
Occult blood in stool 便の潜血反応	80	68.4	37	-	
Anemia (Hct < 35) 貧血(ヘマトクリット<35%)	41	35.0	76	-	
Weight loss(5 pounds over 2 years) 体重減少(2か年間に5ポンド)	54	46.2	63	-	
Family history 家族歴	15	19.0*	64	38	117

(Only the clinical findings before a diagnosis of stomach cancer are tabulated)
(胃癌の診断される前における臨床所見のみをもとに計算)

* Percentage among only those persons with adequate family histories recorded
家族歴が十分に記述されている者のみの百分率

having stomach cancer; in nearly all of these cases, the weight loss was documented under standard conditions at ABCC. However, weight losses of as much as 10 pounds, even over a 2-year period, were unusual. Only about 1/3 of the stomach cancer patients had a hematocrit below 35% at any time before diagnosis, even though all patients had complete blood counts determined biennially at ABCC.

Early satiety, perhaps the most specific symptom of stomach cancer, was recorded in only 15.4% of the diagnosed patients' medical records, but it is uncertain how often the pertinent question was asked.

The time intervals between the development of these signs or symptoms and the diagnosis of stomach cancer varied greatly. In some cases the diagnosis was made on the same visit during which the first positive stool, low hematocrit, or 5 pound weight loss was documented. However, it was not uncommon to find that several years elapsed between the onset of suggestive signs and/or symptoms and the first diagnosis of stomach cancer.

Again, less than 1/5 of diagnosed patients gave a positive history of stomach cancer in their immediate families, but in 38 of the 117 medical records no adequate family history was recorded. We have not determined the percentage of positive family histories among Adult Health Study subjects who do not have stomach cancer themselves.

Environmental Factors

In 1963-65, information concerning socioeconomic conditions and such individual habits as smoking and drinking was obtained at ABCC by interviewing all Adult Health Study members examined. The data obtained are available on almost 80% of the present study sample.

To investigate the relationship between those environmental factors or habits and levels of blood pepsin or prevalence of achlorhydria, χ^2 tests were performed to determine whether or not such environmental variables are homogeneously distributed among the three blood pepsin groups or the three Diagnex Blue groups.

There were no environmental factors except education level which showed a significant and consistent relationship to the level of pepsin or prevalence of achlorhydria. It should be noted that educational level is considered to be the best single index of socioeconomic conditions among Japanese.

As shown in Table 12, the prevalences of low pepsin levels and achlorhydria were higher in the

で測定され記録されたものであった。しかし、2か年の間で10ポンドに及ぶ体重減少を示す者はまれであった。ABCCにおいて2年ごとに全対象者について完全血球計算を実施したが、胃癌と診断される前のどの時期においてもヘマトクリット値が35%以下になったのは、患者の約1/3のみである。

おそらく最も特異的な胃癌の症状であると思われる早期飽満感が、胃癌と診断された患者の診療記録のわずか15.4%のみに記録されていたが、患者に対してこの質問がどれほどの頻度でなされたかは明確でない。

これらの徴候ないし症状の発生と胃癌の診断との間の時間的間隔は種々であった。ある場合には、第1回目の陽性検便、低ヘマトクリット値、または5ポンドの体重減少が記録された患者では来所したその日に診断が行われたこともある。しかし、疑わしい徴候ないし症状の発現と最初の胃癌診断との間に数年の経過のあったことはまれではなかった。

また、胃癌と診断された患者で家族に胃癌の病歴があった者は1/5以下であったが、117例の診療記録中38例のものには家族歴について十分な記述がなされていなかった。成人健康調査対象者で胃癌のない者の家族における陽性率については確かめていない。

環境因子

1963-65年に、ABCCでは成人健康調査のもとに受診した対象者全員について、生活環境ならびに喫煙・飲酒などの個人習癖に関する資料が入手された。本調査対象者のほとんど80%についてこの資料が入手されている。

これらの環境因子または習癖と血中ペプシン値または無酸症の頻度との間の関係を調査するため、これらの環境変数が三つの血中ペプシン値群または三つの Diagnex Blue 検査結果群間で均等に分布されているかどうかを確かめるため、 χ^2 検定が行われた。

その結果、学歴を除いてはペプシン値または無酸症の頻度に対し有意かつ一貫した関係を示す因子はなかった。日本人の間では、生活環境状態を示す単一の指標としては学歴が最良のものであると考えられている。

表12に示すように、低ペプシン値および無酸症の頻度は、学歴程度の低い群において高かった。この事実は、胃癌

TABLE 12 PREVALENCE OF DIAGNEX BLUE ACHLORHYDRIA OR LOW SERUM PEPSINS
AMONG PERSONS WITH DIFFERING LEVELS OF EDUCATION

表12 教育程度の異なった者の間の Diagnex Blue 検査による無酸症または低血清ペプシン値の頻度

Class 区分		Total 計	Education 教育			No Information 資料なし
			Low 低	Middle 中	High 高	
Sample	対象者数	1017	516	418	83	234
Achlorhydria %	無酸症のある者の%		51.0	35.6	42.2	
Sample	対象者数	5121	2753	2009	359	1763
Low serum pepsin level %	低血清ペプシン値のある者の%	5.4	6.0	4.9	3.1	

low education level group. This fact is consistent, then, with previous studies which indicate that the incidence of stomach cancer is highest in low socioeconomic groups.¹⁴

DISCUSSION

Measurements of serum pepsin and stomach acid do not reflect the activity of the stomach lumen, but they estimate the potential of the gastric mucosa. According to Spiro,¹⁵ a low level of pepsin in the blood or urine reflects the absence of chief cells and, because acid disappears before pepsin, the absence also of parietal cells. Thus, low blood pepsins are an index of atrophic gastritis.¹⁶

When gastritis is superficial, the chief cells are functioning, but outflow into the stomach lumen is blocked. Backflow into the blood occurs, and serum pepsins are high. The coexistence of achlorhydria and a high or even normal serum pepsin in the same patient often indicates superficial gastritis.¹⁵ On the other hand, the finding of both achlorhydria and a low pepsin in the same patient correlates with gastric atrophy.¹⁷⁻¹⁹

There is general agreement that many patients with gastric atrophy tend to have low pepsin levels.^{15, 19-21} It has been recommended that the persons with this anatomic precursor of stomach cancer be identified through population studies and followed so that stomach cancer incidence in this higher risk group can be studied.⁶ However, we are unaware of previous studies in which a large population has been followed prospectively for several years to determine the predictive significance of a pepsin level below 200 tyrosine equivalents, which Spiro feels correlates with atrophic gastritis.

In 1952, Mirsky et al first described a practical method for the determination of serum pepsin

の発生率が生活環境の低い群において最も高い率を示している既往の調査結果と一致している。¹⁴

考 察

血清ペプシンおよび胃酸度の測定値は、胃内の酸度を示すものではなくて、胃粘膜の状態を推定させるものである。Spiro¹⁵によれば、血中または尿中の低ペプシン値は主細胞の欠如を示すものであり、ペプシンよりも酸が先に消失するので、胃壁細胞の欠如を示すものである。したがって、血中の低ペプシン値は萎縮性胃炎の存在を示す。¹⁶

胃炎が表在性である場合は、主細胞は機能を果たしているが、胃内への流出が阻止されている。血液への逆流が起こり、そのために血清ペプシン値は高い。同一患者に、無酸症と高い血清ペプシン値とが併存することまたはそれと正常の血清ペプシン値とが併存することさえも、しばしば表在性胃炎のあることを示すものである。¹⁵ 他方、同一患者に無酸症と低ペプシン値の認められる場合には、胃萎縮のあることを示す。¹⁷⁻¹⁹

胃萎縮のある多くの患者においては、低ペプシン値を示す傾向があることは一般に認められている。^{15, 19-21} この解剖学的胃癌前駆症状を有する者を集団調査によって識別し、危険率の比較的高いこの群における胃癌発生率について追跡調査することを勧められている。⁶ しかし、Spiroが萎縮性胃炎と相関があると考えているところの200チロジン当量以下のペプシン値における予知的有意性を確かめるために大きい人口集団を用いて発現数か年前から計画調査が実施されているという事実については知らない。

1952年、Mirskyらは、血清ペプシン活性の測定のための実用的方法について、初めて記述した。²² Spiroらは

activity.²² Spiro et al in 1955 modified Mirsky's method,⁸ and in 1960 Knittle reported that Spiro and co-workers had developed a microtechnique suitable for screening at ABCC, where the volume of blood collected from each person is small.⁹

We report here a follow-up of the nearly 7000 persons who had serum pepsin assays at ABCC between 1959 and 1962. The data show a definitely increased risk of stomach cancer among men whose serum pepsin levels had been below 200 tyrosine equivalents. A trend towards increased risk of stomach cancer among low pepsin women was not as apparent; the reason for this sex difference is not clear. We conclude that the pepsin test is a valuable screening test for stomach cancer in Japanese men, a population markedly susceptible to the disease. Its value as a screening tool in other countries will have to be proven through further studies. It is hoped that our data will interest investigators in studying the predictive value of the pepsin test in countries other than Japan.

Interest in the clinical and epidemiological value of the pepsin test is comparatively new. However, there has long been interest in stomach cancer screening with measurements of stomach acidity. Since 1879 when Van Der Velden first suggested an association between achlorhydria and stomach cancer,²³ it has been clear to most investigators that such a relationship is real.²⁴⁻³² Some have even postulated that the acidless stomach is "fertile soil" for the development and growth of cancer.³

In 1955, Segal et al published their results with Azure A (Diagnex Blue), a cation exchange resin.³³ In the presence of a pH of 3.5 or lower, the resin dye dissociates, and the dye is absorbed and eventually excreted in the urine, which it colors blue. Using caffeine as the pretest gastric stimulant, Segal was able to avoid any false positive reports of stomach acidity and to restrict false negative reports to 5% of the sample.

Two years later, Poliner et al³⁴ reported that in a small American series 15% were achlorhydric by Diagnex Blue. However, 75% of these supposed abnormals had ample stomach acid by intubation gastric analysis. The authors concluded that false reports of achlorhydria seriously hamper the role of an admittedly convenient test.

In the past decade, it has become clear that Poliner et al were correct in suspecting a high false positive rate when caffeine is used as the gastric stimulant in the Diagnex Blue test.³⁵⁻³⁸

1955年に Mirsky 法を改変し,⁸ さらに1960年に Knittle は Spiro らが各対象者からの採血量が少なく ABCC でのスクリーニングに利用できるような微量技法を開発したと報告した。⁹

1959年から1962年の間に、ABCCで血清ペプシン定量を受けた約7000名の追跡調査についてここに報告する。この資料では、血清ペプシン値が200チロジン当量以下であった男に、胃癌の危険率が明らかに高いことを示している。ペプシン値の低い女では、胃癌の危険率増加の傾向はさほど明確ではなかったが、この男女差の理由は明らかでない。ペプシン検査は、胃癌に著しく罹患しやすい集団である日本人男子において、価値あるスクリーニング検査法であるとの結論に達した。他の諸外国でのスクリーニング検査法としての価値は、さらに調査を実施して証明する必要がある。本資料が、日本以外の国々におけるペプシン検査の予知的価値を研究する研究者の関心をひくことを期待している。

ペプシン検査の臨床的および疫学的価値に対する関心は比較的新しい。しかし、胃酸度の測定による胃癌のスクリーニングには長い間関心が持たれてきた。Van Der Veldenが無酸症と胃癌との間の関連性を初めて示唆した1879年以後、²³ このような関係の実在することが多くの研究者によって明らかにされた。²⁴⁻³² 無胃酸は癌の発生進展に対する「肥土」であると提言した者さえあった。³

1955年、Segalらは、Azure A (Diagnex Blue)すなわち、陽イオン交換樹脂を用いての結果を報告した。³³ pHが3.5以下の場合、樹脂と染料は解離し、染料は吸収され、結局は尿を青く着色させて排出される。Segalは、カフェインを胃液分泌刺激剤として用いて胃酸度の偽陽性所見を避けるとともに、偽陰性所見を被検集団の5%におさえることができた。

2年後、Polinerら³⁴は、米国における小規模の調査で実施したDiagnex Blue検査の結果、15%が無酸症であったと報告した。しかし、挿管法による胃液検査では、胃液に異常な所見があったと考えられた症例のうち、75%に十分な胃酸が認められた。著者らは、無酸症の誤認が、明らかに便利な検査法であるところのこの検査法の利用を著しく阻害していると結論した。

Polinerらは、Diagnex Blue検査でカフェインを胃液分泌刺激剤として用いた場合、胃酸度の偽陽性所見が高率に認められるのではないかとの疑いをもったが、それが正しかったことが過去10年の間において明らかになった。³⁵⁻³⁸

Perhaps the most accurate and reproducible test of stomach acidity is still the augmented histamine test devised by Kay in 1953.³⁹ However, even premedication with antihistamines fails to prevent some of the annoying side effects of histamine, especially pain at the site of the subcutaneous injection, facial flushing and headache. These, along with the intubation itself render the augmented histamine test of Kay unsuitable for use as an initial screening procedure in population studies.

Ward⁴⁰ and, more recently in Japan, Tanoue⁴¹ have shown that oral Histalog produces fewer side effects than histamine (which cannot be given orally) and is as good a gastric stimulant. In the last 5 years, pentagastrin, a synthetic gastrin-like pentapeptide, has begun to replace histamine as a gastric stimulant. Minimal side effects and the resemblance to natural gastrin are its most attractive features.^{42,43}

However, despite its drawbacks, the Diagnex Blue test remains a popular tool in population studies, in Japan as elsewhere.⁴⁴ Attempts have been made to improve the reliability of the tubeless gastric analysis, concentrating on the inadequacy of the caffeine stimulant. Late in 1959, Segal recommended that oral Histalog be substituted for caffeine as the gastric stimulant.^{45,46} Spiro has suggested that patients initially "achlorhydric" by Diagnex Blue be retested with maximal doses of subcutaneous histamine being substituted for caffeine as the stimulant in the tubeless test.¹⁵

At the time Knittle began his studies at ABCC, however, the conventional caffeine-Diagnex Blue test was the most widely used clinic screening test of stomach acid secretion. The high rate of achlorhydria found here in 1959 was thought to render impractical the use of gastrointestinal series in the further study of all abnormal acid secretors.

However, our follow-up of Knittle's original cases indicates that the Diagnex Blue test, despite its shortcomings, might have a role to play as an initial screening tool. At the present time, the Knittle series is relatively small for incidence purposes, even in Japan where the attack rate of stomach cancer is high. However, the trend towards an age adjusted increased incidence of stomach cancer among the persons who had been achlorhydric in 1959 is striking.

The finding might take on additional statistical significance as Knittle's population becomes older. In the only studies which clarify the time relationships involved, Comfort has shown that achlorhydria can precede the development of stomach cancer by as long as 20 to 25 years in some patients.³

おそらく胃酸度の最も正確かつ再現性ある検査法は、今日でもなお、1953年 Kay が考案したヒスタミン増量検査法であろう。³⁹ しかしながら、抗ヒスタミン剤による準備処置を用いても、ヒスタミンの副作用のうち、特に皮下注射部位の疼痛、顔面の紅潮および頭痛を防止することはできない。このような副作用があり、しかも挿管をすることのために、Kay のヒスタミン増量検査を集団調査の最初のスクリーニング法として用いることは適当でない。

Ward⁴⁰ および日本で最近田上⁴¹ は経口用 Histalog の副作用はヒスタミン(非経口薬剤)によるものよりも少なく、胃酸分泌刺激剤としての効果は同じ程度であることを報告している。過去5年間に Pentagastrin、すなわち、合成ガストリン様のペントペプチドが胃液分泌刺激剤としてヒスタミンの代わりに用いられ始めた。副作用がごく軽微であることと天然ガストリンに類似していることが、その最も魅力的特長である。^{42,43}

しかしながら、欠点があるにもかかわらず、Diagnex Blue 検査は、日本はもちろん他国においても依然としてよく利用される検査法である。⁴⁴ カフェイン刺激剤が不适当であるという点を中心にして、無胃管胃液検査法の信頼度を高めるような企てがなされてきている。1959年の後半に Segal は、胃液分泌刺激剤としてカフェインの代わりに経口用 Histalog を用いることを提唱した。^{45,46} Spiro は最初の Diagnex Blue 検査が「無酸症」であった者について、無胃管胃液検査の刺激剤としてカフェインの代わりに最大量のヒスタミン剤皮下注射で再検査を行なうよう提言した。¹⁵

しかし、Knittle が ABCC で調査を開始した当時は、通常のカフェインを使用している Diagnex Blue 検査が最も広く用いられていた胃酸分泌の臨床スクリーニング検査法であった。1959年当所で発見された無酸症の頻度があまりに高かったため、胃酸の異常分泌者全員についてさらに胃腸管 X 線検査を実施することは実際的ではないと考えられた。

しかし、Knittle によって発見された症例についての追跡調査の結果、Diagnex Blue 検査は、欠点があるとしても、1回目のスクリーニング検査法としては有用であるようであった。Knittle の得た症例数は、胃癌の発生率が高い日本においてさえも、現在のところ発生率を求めるためにはやや少な過ぎる。しかし、1959年に無酸症であった者において、年齢の訂正をした胃癌発生率増加の傾向は顕著である。

Knittle の対象集団の年齢が増加するにつれて、この所見はさらに統計的に有意になるかもしれない。発癌と無酸症との時間的関係を研究した唯一の調査において、Comfort は胃癌発現の20-25年も前に無酸症が先行する例のある

While the Diagnex Blue test is not the most sensitive test of the acid secretory mechanism, the fact that a large number of our clinic subjects have had the test points up the need for future follow-up of Knittle's Diagnex Blue population.

An additional facet of Knittle's work which deserves further study is the unusually high rate of abnormals (by Diagnex Blue testing) found in the Adult Health Study in 1959. Although the estimate has been lowered as more accurate tests have evolved,³⁴ it was widely felt in 1959 that the rate of achlorhydria in the United States population over 40 was between 15% and 20%. Grinspoon and Dunn had recently shown that in spite of a 3-fold increased risk of stomach cancer when compared with Caucasian controls, Nisei and Issei Japanese living in Los Angeles had the same prevalence rates of achlorhydria by Diagnex Blue testing.⁴⁷ Mexican Americans, in the latter study, had rates of achlorhydria approaching those reported from here by Knittle. But even for Japan itself, Knittle's figures for Diagnex Blue achlorhydria prevalence are unusually high.⁴⁴ Realizing this, Knittle retested 75 of his patients with initial reports of achlorhydria; 20% were now "normal". Knittle concluded that even presuming a 20% false positive rate for the Diagnex Blue test, the prevalence of achlorhydria among the Japanese tested was high.

At the present time, we are conducting a stomach cancer screening program within the Adult Health Study which may shed considerable light on the prevalence of Diagnex Blue achlorhydria among Japanese.⁴⁸ We offer all nongastrectomized men and women examined at ABCC an outpatient Diagnex Blue test as the initial screen. However, unlike Knittle, we are collecting even this first urine at ABCC to reduce the false positives which occur when people misunderstand the test procedure. All those with an initial report of achlorhydria are offered a second Diagnex Blue test, with ABCC ward nurses controlling all test conditions. Those with persistently abnormal Diagnex Blue tests are offered an upper gastrointestinal X-ray, and abnormal X-rays lead to gastroscopy, an augmented histamine test, and when necessary, surgical consultation. We have recently added anti-parietal cell antibody testing^{49,50} to this routine, and in the near future will be measuring serum pepsins on all persons in the study.

The possibility that several tests used together may contribute significant predictive information is supported by our finding that among the 695 patients who have already had both the pepsin and Diagnex Blue tests, the incidence of stomach cancers in the

ことを認めた。³ Diagnex Blue 検査は胃酸分泌機序の最も敏感な検査法ではないが、当所の臨床調査対象者の多くがこの検査を受けたという事実は、将来においても Knittle の Diagnex Blue 検査集団の追跡調査を実施する必要性のあることを示すものである。

また、Knittle の調査でさらに研究を要する一面としては、1959年に成人健康調査対象者に認められた異常 (Diagnex Blue 検査において) が特に高率であったことである。より正確な検査が開発されるにつれて、この率は下がったが、³⁴ 1959年米国における40歳以上の人口の無酸症の率は15%—20%の間であると広く考えられている。最近、Grinspoon および Dunn は、ロサンゼルスに居住する日系二世や一世は白人対照者と比較した場合、胃癌危険率が3倍も高いにもかかわらず、Diagnex Blue 検査による無酸症の有病率は同じであったと報告した。⁴⁷ また、この後者の調査では、メキシコ系アメリカ人において、Knittle が当地で発表した無酸症率に近似したものがみられた。しかし、Knittle の入手した Diagnex Blue 検査法による無酸症の頻度は、日本における他の研究と比べても異常に高い。⁴⁴ この点に注目した Knittle は、第1回の検査で無酸症の認められた75名について再検査を行なった結果、20%が「正常」と認められた。Knittle は、Diagnex Blue 検査の偽陽性率が20%であると仮定してさえも、検査を受けた日本人における無酸症の頻度は高いと結論した。

現在、成人健康調査において胃癌のスクリーニング検査を実施しており、この結果により日本人における Diagnex Blue 検査による無酸症の頻度がかかなり明らかになると思われる。⁴⁸ 胃切除術を受けたことのない ABCC 被検者全員に対して、最初のスクリーニング検査は外来の形で Diagnex Blue 検査を実施した。しかしながら、Knittle の場合と違って、検査実施要領の誤解によって生ずる偽陽性所見を減少させる目的で、第1回目の排尿から ABCC で採取している。第1回目の検査結果において無酸症と報告された者全員に対して、ABCC 病室の看護婦の管理のもとに第2回目の Diagnex Blue 検査を受けることを勧めている。Diagnex Blue 検査の結果、重ねて異常所見が認められる者については、上部胃腸管 X 線検査が実施され、X 線検査の結果が異常の場合にはさらに胃鏡検査、ヒスタミン増量検査を行ない、必要に応じて外科専門医に相談を求めることにしている。最近これらの一連の検査に抗胃壁細胞抗体検査を加え、^{49,50} 近い将来本調査対象者全員に対して血清ペプシン定量を行なう予定である。

ペプシン定量と Diagnex Blue の両検査を受けた対象者 695名のうち、無酸症と低ペプシン値を示した少数のものにおいて、胃癌の発生率が他の比較小調査群におけるそれよりも有意に高かったという所見が認められたため、

achlorhydria-low pepsin subgroup has been significantly higher than in the comparison subgroups.

By greatly increasing the number of persons who have both tests and by adding the parietal cell immunological test to the program, we hope to better define the "risk factors" for stomach cancer.

Because of the possibility that radiation might itself be an additional risk factor in the already stomach cancer prone Japanese, there has long been concern with an interest in stomach cancer at ABCC. However, all ABCC studies of the problem have failed to show an A-bomb radiation effect on the prevalence of stomach cancer.⁵¹⁻⁵³

The data presented here which show no correlation between radiation dose and the results of the pepsin and Diagnex Blue tests are not surprising in view of Knittle's original conclusions.⁵ However, his statements were based on distances from the hypocenter ATB and are now corroborated by the more accurate dose data.

The term "pepsin", as used in this report, is less precise than "pepsinogen". Mirsky et al²² believed that pepsinogen is secreted into the circulation by gastric cells, but that with acidification of serum during testing, conversion to pepsin takes place. Spiro et al⁸ and Knittle⁵ used the term "pepsin" to mean the same peptic activity (measured in blood as tyrosine equivalents). Since we are using Dr. Knittle's data, the terms "pepsin" and "serum pepsin" are used in this report.

数種の検査を組み合わせ実施した場合には有意の予知的資料が得られる可能性のあることが裏づけられた。

両検査の被検者数を大いにふやし、胃壁細胞の免疫学的検査をこの一連の検査に加えることによって、胃癌の「危険因子」をよりはっきり定義づけることができると思われる。

胃癌になりやすい傾向のある日本人に、放射線が付加的危険因子となる可能性のあるため、ABCCでは長い間胃癌について関心を寄せていた。しかし、この問題についてのABCCのすべての調査からは、胃癌の有病率に対する原爆放射線の影響は認められなかった。⁵¹⁻⁵³

ここに提示された資料から、放射線量とペプシン値および Diagnex Blue 検査の諸結果との間に相関関係のないことが示されたが、Knittle の結論から考えて別に驚くに値しない。⁵ しかし、Knittle の記述は、原爆時の爆心地からの距離に基づいて得たものであったが、このたびはより正確な線量をもとにした資料によって立証されたものである。

本報に用いた「ペプシン」という用語は、「ペプシノーゲン」よりも不明確である。Mirsky ら²²によれば、ペプシノーゲンは胃細胞によって血中に分泌され、検査の過程において血清の酸性化によってペプシンになる。Spiro ら⁸と Knittle⁵は、同じペプシンの活性(血中におけるチロジン量として測定)を示すために「ペプシン」を用いている。本報では Knittle の資料を利用しているので、ここでは「ペプシン」と「血清ペプシン」という用語を用いた。

REFERENCES

参考文献

1. SEGI M, KURIHARA M, MATSUYAMA T: Cancer mortality for selected sites in 24 countries, No. 5 (1964-65). Sendai, Tohoku Univ Sch Med, 1969. pp 66-7
2. HARADA T, IDE M, ISHIDA M, TROUP G: Malignant neoplasms. ABCC TR 23-63
3. Research plan for joint ABCC-JNIH Adult Health Study in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 11-62
4. COMFORT MW: Gastric acidity before and after development of gastric cancer: its etiologic, diagnostic, and prognostic significance. Ann Intern Med 34:1331-48, 1951
5. KNITTLE JL: Achlorhydria in the ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima. ABCC TR 11-60
6. SPIRO HM, RYAN BA, JONES CM: The relation of blood pepsin to gastric secretion, with particular reference to anacidity and achylia. Gastroenterology 30:563-79, 1956
7. SIEVERS ML, FISCHER GL: Indirect gastric secretory studies. Am J Dig Dis 2:363-76, 1957
8. SPIRO HM, RYAN AE, JONES CM: The utility of the blood pepsin assay in clinical medicine. N Engl J Med 253:262-6, 1955
9. KNITTLE JL: Serum pepsin levels in the Hiroshima Adult Health Study. ABCC TR 12-60

10. STONE RS, ANDERSON PS: A comparison of death certificate and autopsy diagnoses, Hiroshima, ABCC TR 19-60
11. KINCH SH, GITTELSON AM, DOYLE JT: Application of a life table analysis in a prospective study of degenerative cardiovascular disease. *J Chronic Dis* 17:503-14, 1964
12. KAPLAN EL, MEIER P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:437-81, 1958
13. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors. ABCC TR 1-68
14. 平山 雄: 胃癌の疫学. *日本臨牀* 26: 1829-32, 1968年
(HIRAYAMA T: Epidemiology of gastric carcinoma. *Nihon Rinsho-Jap J Clin*)
15. SPIRO HM: *Clinical Gastroenterology*. London, Collier-MacMillan, 1970. p 133
16. CALLENDER ST, RETIEF FP, WITTS GL: The augmented histamine test with special reference to achlorhydria. *Gut* 1:326-36, 1960
17. SIURALA M, SEPPALA K: Atrophic gastritis as a possible precursor of gastric carcinoma and pernicious anemia. *Acta Med Scand* 166:455-74, 1960
18. GLASS GBJ, SPEER FD, NIEBURGS HE, ISHIMORI A, JONES EL, BAKER H, SCHWARTZ SA, SMITH R: Gastric atrophy, atrophic gastritis, and gastric secretory failure. *Gastroenterology* 39:429-53, 1960
19. SPIRO HM: Personal communication
20. CUBBERLY DA, DAGRADI AE, CARNE HO, STEMPIEN SJ: Uropepsin excretion in gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 28: 80, 1955
21. BADENOCH J, RICHARDS WCD: The gastric lesion in anemia, with particular reference to biopsy. *Gastroenterologia* 79:329, 1953
22. MIRSKY IA, FUTTERMAN P, KAPLAN S, BROH-KAHN RH: Blood plasma pepsinogen. *J Lab Clin Med* 40:17-26, 1952
23. VAN DER VELDEN P: Uber Vorkommen und Mangel der Freien Salzsäure in Magensaft Bei Gastrectasie. *Duetsch Arch Klin Med* 23: 369-82, 1879
24. BERKSON J, COMFORT M: The incidence of development of cancer in persons with achlorhydria. *J Nat Cancer Inst* 13:1087, 1953
25. HITCHCOCK CR, SULLIVAN WA, WANGENSTEEN OH: The value of achlorhydria as a screening test for gastric cancer. *Gastroenterology* 29:621-8, 1955
26. BERKSON J, COMFORT MW, BUTT HR: Occurrence of gastric cancer in persons with achlorhydria and with pernicious anemia. *Proc Mayo Clin* 31:583-96, 1956
27. SHAHON DB, WANGENSTEEN OH: Early diagnosis of cancer of the gastrointestinal tract. *Postgrad Med* 27:306-11, 1960
28. HITCHCOCK CR, SCHEINER SL: Early diagnosis of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 113:665-72, 1961
29. ROVELSTAD RA: Gastric analysis. *Gastroenterology* 45:90-107, 1963
30. ROSENBERG J: Present status of gastric analysis. *Am J Gastroenterol* 42:620-6, 1963
31. CHRISTIANSEN PM: The incidence of achlorhydria and hypochlorhydria in healthy subjects and patients with gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol* 3:497-508, 1968
32. GILBERTSEN VA, KNATTERUD GL: Gastric analysis as a screening measure for cancer of the stomach. *Cancer* 20:127-33, 1967
33. SEGAL HL, MILLER LL, PLUMB EJ: Tubeless gastric analysis with an Azure A ion exchange compound. *Gastroenterology* 28:402-8, 1955
34. POLINER IJ, HAYES MA, SPIRO HM: Detection of achlorhydria by indirect gastric analysis. *N Engl J Med* 256:1051-3, 1957
35. CHRISTIANSEN PM: The Azure A method as a screening test of gastric secretion. *Scand J Gastroenterol* 1:9-20, 1966
36. DENBOROUGH MA, RETIEF FP, WITTS SJ: Tubeless gastric analysis. *Br Med J* 1:1213-5, 1958
37. MARKS IN, SHAY H: Augmented histamine test, Ewald test meal, and Diagnex test. *Am J Dig Dis* 5:1-23, 1960
38. SCOBIE BA: Achlorhydria and Diagnex Blue. *NZ Med J* 61:611-2, 1962
39. KAY AW: Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCL. *Br Med J* 11:77-80, 1953

40. WARD S, GILLESPIE IE, PASSARO EP, GROSSMAN MI: Comparison of histalog and histamine as stimulants for maximal gastric secretion in human subjects and in dogs. *Gastroenterology* 44:620-6, 1963
41. TANOUE Y: Studies on gastric secretion in gastric diseases. *Med J Kagoshima Univ* 21:86-7, 1970
42. Multicentre Pilot Study. Pentagastrin as a stimulant of maximal gastric acid response in man. *Lancet* 1:291-5, 1967
43. JEPSON K, DUTHIE H, FAWCETT A, GUMPERT J, JOHNSTON D, LARI J, WORMSLEY K: Acid and pepsin responses to gastrin I, pentagastrin, tetragastrin, histamine, oral pentagastrin snuff. *Lancet* 2:139-41, 1968
44. WADA S, KATSUTA S, ISHIDA M, NISHIKI M, AMAKI M, YORITA K: Clinical evaluation of tubeless gastric analysis. *Hiroshima J Med Sci* 11:93-9, 1962
45. SEGAL HL, SHEPARDSON CR, PLAIN GL: Gastric hydrochloric acid secretory response to orally administered betazole hydrochloride. *N Engl J Med* 26:542-4, 1959
46. SEGAL HL, RUMBOLD JC, FRIEDMAN BL, FINIGAN MM: Detection of achlorhydria by tubeless gastric analysis with betazole hydrochloride as the gastric stimulant. *N Engl J Med* 261:544-6, 1959
47. GRINSPOON L, DUNN JÉ Jr: A study of the frequency of achlorhydria among Japanese in Los Angeles. *J Nat Cancer Inst* 22:617-31, 1959
48. PASTORE JO, BELSKY JL, OTAKE M, KAMOI I, WATANABE I, HAYASHI K, KAWAMOTO S, OKAWA T, HAMILTON HB, OMORI Y, YAMAKIDO M, KING RA, SHIMIZU K: Stomach cancer in the ABCC-JNIH Adult Health Study population. *ABCC RP* 4-71
49. FIXA B, KOMARKOVA O, VEJBORA O, PRIXOVA J, HEROUT V: Gastric antibodies in patients with histologically examined gastric mucosa. *Gastroenterologia* 106:25-32, 1966
50. MACKAY IR: Autoimmune serological studies in chronic gastritis and pernicious anemia. *Gut* 5:23, 1964
51. MURPHY ES, YASUDA A: Carcinoma of the stomach in Hiroshima, Japan. *Am J Pathol* 34:531-42, 1958
52. JOHNSON KG, ARCHER PG, JOHNSON M-LT, WANEBO CK: Gastric cancer in the ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima-Nagasaki. *ABCC TR* 14-67
53. YAMAMOTO T, KATO H, ISHIDA K, TAHARA E, MCGREGOR DH: Gastric carcinoma in a fixed population: Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 6-70