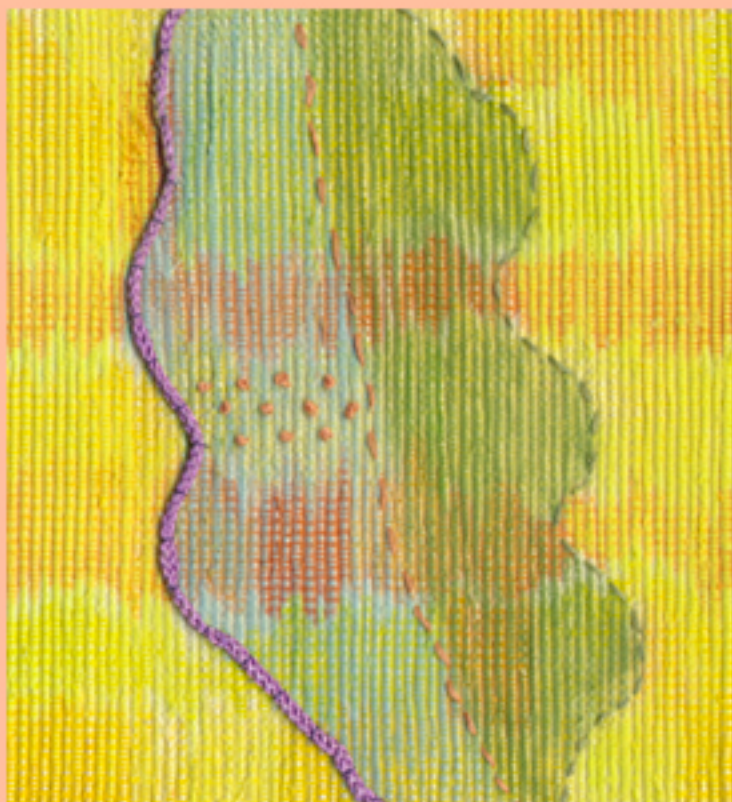


有効性評価に基づく 胃がん検診ガイドライン 2014年度版



国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター

有効性評価に基づく
胃がん検診ガイドライン 2014 年度版

2015 年 3 月 31 日

国立がん研究センター がん予防・検診研究センター

目次

要旨	1
総括表 胃がん検診の推奨グレード.....	4
図表一覧.....	5
I. 胃がん検診ガイドライン 2005 年度版の概要.....	6
II. 更新版の作成目的	7
III. 作成方法	8
IV. 胃がん検診のエビデンス	13
V. リサーチ・クエスチョンに関する検討	17
VI. 死亡率減少効果の証拠のレベル	19
VII. 利益と不利益の比較検討	21
VIII. 対象年齢の検討	23
IX. 検診間隔の検討	25
X. 推奨グレード	26
XI. 胃がん検診の国際的評価.....	27
XII. 考察.....	28
XIII. 研究への提言.....	31
XIV. おわりに.....	32
文献	33
図表	45
ガイドライン作成委員会名簿.....	76
謝辞	79

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」は、2012~2013 年度がん研究開発費の研究班「科学的根拠に基づくがん検診法の有効性評価とがん対策計画立案に関する研究」および 2014 年度国立がん研究センター研究開発費の研究班「検診ガイドライン作成と検診提供体制の政策提言のための研究」が研究成果として取りまとめた。

本ガイドラインは 国立がん研究センターによる政策提言であり、厚生労働省の見解や政策を示すものではない。

要旨

作成目的

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005年度版公開後、9年を経過しており、がん検診の新たな科学的根拠を明確にすることが求められていた。胃がん検診の有効性評価に関する適正な情報を提供することを目的として、ガイドラインを作成した。

検討対象

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2014年度版では、胃X線検査、胃内視鏡検査、ペプシノゲン検査(単独法)、ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)、ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法について、利益(胃がん死亡率減少効果)と不利益を検討した。

作成方法

胃がん検診の方法について、ガイドライン作成委員会は、エビデンス・レポートを再検討し、胃がん検診として採用するための科学的根拠を検討した。さらに、胃がん罹患率および死亡率、各方法の利益と不利益を勘案し、推奨グレードを決定し、ガイドラインを作成した。

推奨グレード

1) 胃X線検査(証拠のレベル2+、推奨グレードB)

複数の観察研究において死亡率減少効果を示す相応な証拠があり、その結果には一貫性がある。不利益については、高濃度バリウムの普及後、誤嚥の報告が増加している。その他の不利益には、偽陽性、過剰診断、放射線被ばくがある。対策型検診・任意型検診としての実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましい。ただし、不利益について適切な説明を行うべきである。

2) 胃内視鏡検査(証拠のレベル2+、推奨グレードB)

複数の観察研究において死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断のほか、前処置の咽頭麻酔によるショックや穿孔・出血などの偶発症があり、重篤な場合は緊急性を要する。対策型検診・任意型検診としての実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましく、検診間隔は2~3年とすることが可能である。ただし、重篤な偶発症に迅速かつ適切に対応できる体制が整備できないうちは実施すべきでない。さらに、精度管理体制の整備とともに、不利益について適切な説明を行うべきである。

3) ペプシノゲン検査(単独法)(証拠のレベル2-、推奨グレードI)

複数の観察研究において死亡率減少効果が示唆されたが、研究の質が低いため、確定的な判断は得られなかった。不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。この結果、対策型検診としての実施は推奨しない。任意型検診として実施する場合には、死亡率

減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。

4) ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法) (証拠のレベル 3、推奨グレード I)

死亡率減少効果を検討した研究はなかった。不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性はある。この結果、対策型検診としての実施は推奨しない。任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。

5) ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法 (証拠のレベル 3、推奨グレード I)

死亡率減少効果を検討した研究はなかった。不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性はある。この結果、対策型検診としての実施は推奨しない。任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。

リサーチ・クエスション

1) リスク層別化による胃がん罹患予測

ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法によるリスク層別化は可能である。しかしながら、メタ・アナリシスの対象となった 4 研究のヘリコバクターピロリ抗体検査の測定キットや測定方法が異なることから、リスク層別化の結果の解釈には慎重を期すべきであり、今後は測定方法の相違点を加味し検証する必要がある。

2) 無症状者を対象としたヘリコバクターピロリ除菌の効果と不利益

日本を含む胃がん高罹患地域のヘリコバクターピロリ菌東アジア株に限定した場合、無症状者への除菌により胃がん罹患抑制効果の傾向はあるが、確定的ではなかった。

3) ヘリコバクターピロリ除菌の不利益

除菌の不利益としては、下痢、味覚異常、逆流性食道炎、薬剤耐性菌増加が認められる。

研究への提言

1) 胃 X 線検査

今後の継続には、死亡率減少効果の大きさを再検証すべきである。偶発症に関する関連学会の調査が行われているが、過剰診断や放射線被ばくなどの不利益についての検討が必要である。40 歳代に対する推奨について、ピロリ菌感染率をもとに再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。

2) 胃内視鏡検査

国内・国外での研究が進みつつあるが十全ではないことから、死亡率減少効果について引き続き評価研究を行うべきである。また、偽陽性、過剰診断、偶発症などの不利益に関する検討が必要である。40 歳代に対する推奨について、ピロリ菌感染率をもとに再検討するた

めの基礎資料を蓄積すべきである。

3) ペプシノゲン検査(単独法)

リスク層別化と内視鏡あるいは X 線を組み合わせた検診システムの死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。

4) ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)

リスク層別化と内視鏡あるいは X 線を組み合わせた検診システムの死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。また、リスク層別化、内視鏡検診、除菌と組み合わせた予防方法について、長期追跡に基づく評価研究が必要である。

5) ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

リスク層別化と内視鏡あるいは X 線を組み合わせた検診システムの死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。また、リスク層別化、内視鏡検診、除菌と組み合わせた予防方法について、長期追跡に基づく評価研究が必要である。

今後の予定

本ガイドラインは、公表後 5 年以内に新たに得られた研究成果を加え、死亡率減少効果および不利益に関する証拠を再検討し、更新ガイドラインを作成する予定である。ただし、韓国の症例対照研究は報告書での公表に留まっており、ピア・レビューを経た論文が公表された場合、再度精査する。

総括表 胃がん検診の推奨グレード

方法	推奨 グレード	証拠のレベル (死亡率減少効果)	推奨の内容	対策型検診	任意型検診	研究への提言
胃 X 線検査	B	2+	複数の観察研究において死亡率減少効果を示す相応な証拠があり、その結果には一貫性がある。 不利益については、高濃度バリウムの普及後、誤嚥の報告が増加している。その他の不利益には、偽陽性、過剰診断、放射線被ばくがある。	対策型検診としての実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましい。 不利益について適切な説明を行うべきである。	任意型検診としての実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましく、検診間隔は2~3年とすることが可能である。 ただし、重篤な偶発症に迅速かつ適切に対応できる体制が整備できないというちは実施すべきでない。さらに、精度管理体制の整備とともに、不利益について適切な説明を行うべきである。	今後の継続には、死亡率減少効果の大きさを再検証すべきである。偶発症に関する関連学会の調査が行われているが、過剰診断や放射線被ばくなどの不利益についての検討が必要である。40歳代に対する推奨について、ピロリ菌感染率をもとに再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。
胃内視鏡検査	B	2+	複数の観察研究において死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。 不利益については偽陽性、過剰診断のほか、前処置の咽頭麻酔によるショックや穿孔・出血などの偶発症があり、重篤な場合は緊急性を要する。	対策型検診としての実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましく、検診間隔は2~3年とすることが可能である。 ただし、重篤な偶発症に迅速かつ適切に対応できる体制が整備できないというちは実施すべきでない。さらに、精度管理体制の整備とともに、不利益について適切な説明を行うべきである。	任意型検診としての実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましく、検診間隔は2~3年とすることが可能である。 ただし、重篤な偶発症に迅速かつ適切に対応できる体制が整備できないというちは実施すべきでない。さらに、精度管理体制の整備とともに不利益について適切な説明を行うべきである。	国内・国外での研究が進みつつあるが十全ではないことから、死亡率減少効果について評価研究をさらに進める必要がある。また、韓国の症例対照研究は報告書での公表に留まっており、ピア・レビューを越えた論文の公表後、再度精査する。偽陽性、過剰診断、前処置や検査による偶発症などの不利益に関する検討が必要である。40歳代に対する推奨について、ピロリ菌感染率をもとに再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。
ペプシノゲン検査(単独法)	I	2-	複数の観察研究において死亡率減少効果が示されたが、研究の質が低いため、確定的な判断は得られなかった。 不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。 適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。	リスク層別化と内視鏡あるいはX線を組み合わせた検診の死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。
ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)	I	3	死亡率減少効果を検討した研究はなかった。 不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。 適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。	リスク層別化と内視鏡あるいはX線を組み合わせた検診の死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。また、リスク層別化、内視鏡検診、除菌を組み合わせた予防方法について、長期追跡に基づく評価研究が必要である。
ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法	I	3	死亡率減少効果を検討した研究はなかった。 不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。 適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。	リスク層別化と内視鏡あるいはX線を組み合わせた検診の死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。また、リスク層別化、内視鏡検診、除菌を組み合わせた予防方法について、長期追跡に基づく評価研究が必要である。

- 1) 各方法を胃がん検診の1次スクリーニング方法として実施した場合の評価である。
- 2) 証拠のレベル、推奨グレードは別表参照。
- 3) 推奨グレードIは、現段階においてがん検診として実施するための証拠が不十分であることを意味するが、今後の研究成果によって将来的に判定が変更になる可能性がある。

図表一覧

- 図 1 【従来型】胃がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題
- 図 2 【リスク層別型】胃がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題
- 図 3 「がん検診」と「リスク層別化」の相違点
- 図 4 胃 X 線検診のメタ・アナリシス
- 図 5 ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法による胃がん罹患予測のメタ・アナリシス (4 群)
- 図 6 ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法による胃がん罹患予測のメタ・アナリシス (3 群)
- 図 7 無症状者を対象とした除菌後の胃がん罹患抑制効果のメタ・アナリシス
- 図 8 胃がん罹患率の推移
- 図 9 胃がん死亡率の推移

- 表 1 証拠のレベル
- 表 2 推奨グレード
- 表 3 胃 X 線検診の死亡率減少効果
- 表 4 胃 X 線検査の偶発症
- 表 5 胃内視鏡検診の観察研究 (死亡率減少効果)
- 表 6 胃内視鏡検診の症例対照研究 (死亡率減少効果)
- 表 7 胃内視鏡検査の偶発症
- 表 8 ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法のリスク別胃がん罹患率
- 表 9 胃 X 線検診の利益と不利益
- 表 10 胃内視鏡検診の利益と不利益
- 表 11 胃がん検診の推奨グレード

I. 胃がん検診ガイドライン 2005 年度版の概要

2005 年度に公開した「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」¹⁾では、1985 年 1 月から 2005 年 2 月までに公表された胃がん検診関連論文を収集し、以下の検診方法について、死亡率減少効果、不利益、検診精度などを検討した。検診方法は、胃 X 線検査、胃内視鏡検査、ペプシノゲン検査、ヘリコバクターピロリ抗体検査を対象とした。近年話題となっているペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法については、当時是一般的ではなく、検討対象とはしなかった。

胃 X 線検査については、国内外で症例対照研究およびコホート研究が行われており、一部有意差が認められない研究はあるが、死亡率減少効果が認められる点は一致していた。また精度や不利益、発見がんの生存率解析などの間接的証拠も認められた。その結果、死亡率減少効果には相応の証拠があることから、対策型検診・任意型検診における実施を推奨した**(推奨グレード B)**。

胃内視鏡検査については、国内で地域がん登録との照合による感度の報告は認めるものの、胃がん死亡率をアウトカム指標とした研究はなかった。一方、中国からの報告²⁾では内視鏡検診による死亡率減少効果は認められなかった。このため、死亡率減少効果を判断する証拠が不十分であることから、対策型検診としては推奨せず、任意型検診では個人の判断で検診受診を決定するための情報提供を行うべきであると判断した**(推奨グレード D)**。

ペプシノゲン検査では、死亡率減少効果に関する報告は足立区のケース・シリーズ³⁾のみであった。精度に関する報告はあったが、要精検率が高いことを不利益として特筆すべきであった。死亡率減少効果を判断する証拠が不十分であることから、対策型検診としては推奨せず、任意型検診では個人の判断で検診受診を決定するための情報提供を行うべきであると判断した**(推奨グレード D)**。

ヘリコバクターピロリ抗体検査については精度に関する報告はあったが、死亡率減少効果に関する検討はなかった。このため、死亡率減少効果を判断する証拠が不十分であることから、対策型検診としては推奨せず、任意型検診では個人の判断で検診受診を決定するための情報提供を行うべきであると判断した**(推奨グレード D)**。

従って、対策型検診としての実施が推奨されたのは胃 X 線検査のみであった。ただし、胃内視鏡検査、ペプシノゲン検査については胃がん死亡率をアウトカム指標とした有効性評価を行うこと、また、ペプシノゲン検査、ヘリコバクターピロリ抗体検査についてはリスク層別化に関する検討が必要であることを提言した。

Ⅱ. 更新版の作成目的

胃がん検診の有効性評価に関する適正な情報を国民に提供することを目的として、本ガイドラインの作成を行う。「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005年度版公開後、胃がん検診の有効性、特に内視鏡検診に関する議論が活発化し、関連学会でも専門委員会などが設置され、検討されてきた。また、ペプシノゲン検査やヘリコバクターピロリ抗体検査によるリスク層別化の検診方法が普及しつつある。一方、2013年2月から「ヘリコバクターピロリ感染胃炎」に対する除菌が保険適応となったことから、ヘリコバクターピロリ除菌による胃がん罹患抑制効果が期待されている。ガイドライン公開から9年が経過しており、胃がん検診の新たな科学的根拠を明確にすることが求められている。

「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」の作成は2003年に開始し、大腸がん、胃がん、肺がん、子宮頸がん、乳がん、前立腺がんの検診ガイドラインを作成した。これらのガイドラインはいずれも国際的に標準とされる、文献を系統的に検索し、抽出された文献を吟味し、各検診方法についての証拠に関する評価を行う、という手順に基づいたものである。さらに、各検診方法の死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括した。しかし、利益と不利益の両者を勘案した推奨グレードの決定については十分な対応ができておらず、不利益は抽出された証拠の記述に留まっていた。

2011年に米国 Institute of Medicine(IOM)では診療ガイドラインの定義を更新し、「科学的根拠の系統的な評価と利益と不利益の評価に基づき、適切な医療を提供するための推奨を含んだステートメント」とした⁴⁾。IOMの声明公表後2年間で、米国のガイドライン作成団体や学会でも作成方法の更新を行っており、今後は「利益と不利益の評価」を行うことが必須となる。こうした国際情勢にも考慮しつつ、作成方法の更新を踏まえ、新たな胃がん検診の方法について、死亡率減少効果と不利益を検討することが、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2014年度版の作成目的である。

Ⅲ. 作成方法

1. ガイドライン作成の役割分担

2011年に米国 IOM では診療ガイドラインの定義を更新するとともに、ガイドラインの作成要件を提示した。その中で、ガイドライン作成委員会と文献レビュー委員会の分離を勧めている。U.S. Preventive Services Task Force (以下 USPSTF) は Evidence-based Practice Center (以下 EPC) との連携を図りながら、EPC の提出するエビデンス・レポートをもとに予防対策ガイドラインを作成している。また National Institute for Health and Care Excellence (以下 NICE) も同様に国内の王立大学との連携を図っている。

2003 年度から作成している「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」は文献検索からガイドライン作成に至る一連の過程を同一の委員会が担っていた。本ガイドライン作成開始当初は、その必要性も十分に認識されておらず、文献レビューやガイドライン作成を担える人材も不足していた。このため、同一の委員会が文献レビューとガイドライン作成を担当したことは、必要な人材を確保し、基本概念を共有しながらガイドラインを作成するうえでは合理的であった。しかし、当該検診の専門家の参画は必須だが、文献評価に偏りが生じる可能性があり、ガイドライン作成段階では公正な議論の妨げになることがあるため、ガイドライン作成委員会と文献レビュー委員会を分離した。

わが国では、予算や人材の不足から、現段階ですぐに USPSTF にならない EPC を創設することは困難であるため、研究班がその役割を担うこととした。「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」は 2012 年度厚生労働科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略研究事業「内視鏡による新たな胃がん検診システム構築に必要な検診方法の開発とその有効性評価に関する研究」(研究代表者 濱島ちさと)班内に文献レビュー委員会を設置し、胃がん検診のエビデンス・レポートを作成した。ガイドライン作成委員会は 2012~2013 年度がん研究開発費「科学的根拠に基づくがん検診法の有効性評価とがん対策計画立案に関する研究」(研究代表者 齋藤博)班内および 2014 年度国立がん研究センター研究開発費「検診ガイドライン作成と検診提供体制の政策提言のための研究」(研究代表者 齋藤博)班内に設置した。

胃がん検診のエビデンス・レポート作成に先立ち、対象となる検診方法の検討と Analytic Framework(AF)の作成については、文献レビュー委員会とガイドライン作成委員会で協議した。エビデンス・レポートはガイドライン作成委員会に提出され、その内容を再検討するとともに、死亡率減少効果に関する「証拠のレベル」(表 1)を確定し、さらに各検診方法の利益と不利益を勘案したうえで「推奨グレード」(表 2)を決定した。ガイドライン作成委員会は外部評価、公開フォーラム開催により関係者からの意見聴取を行い、これらの意見を考慮したうえで、最終的なガイドラインを作成した。

2. 対象となる検診方法と検討課題の決定

1) 胃がん検診の死亡率減少効果

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2014年度版では、胃 X 線検査、胃内視鏡検査、ペプシノゲン検査(単独法)、ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)、ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法を検討対象とした。各方法について、利益(胃がん死亡率減少効果)と不利益について検討した。

胃 X 線検査、胃内視鏡検査については、同検査を行うことが胃がん死亡率減少に直接結びつくことから「従来型」の AF を作成した(図 1)。ペプシノゲン検査(単独法)、ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)、ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法については「リスク層別型」とし、「従来型」とは異なる AF を作成した(図 2)。

「リスク層別型」として行われている検診には、初回の検診をバイオマーカーで行い、リスクを層別化したうえで精密検査として内視鏡検査を行う「従来型」の検診に類似した方法と、リスク層別化後除菌を行う方法、両者を組み合わせた方法が混在し、定型的な方法が確立していない。このため、精密検査の内視鏡検査後は 2 つのルートを組み合わせて AF を作成した。バイオマーカーの死亡率減少効果については、いずれのルートをたどったかにかかわらず死亡率減少効果に関する研究の有無を検討した。一方、間接的証拠となるリスク層別化と除菌の効果については、別途、リサーチ・クエスチョンとして検討した。

2) 胃がん検診に関するリサーチ・クエスチョン

胃がん検診の死亡率減少効果とは別途、以下のリサーチ・クエスチョンを検討した。

- ① ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査による胃がんリスク層別化は可能か。

ペプシノゲン検査、ヘリコバクターピロリ抗体検査、両者の組み合わせによるリスク層別化について、胃がん罹患率をアウトカム指標として検討する。

がん検診法には、がんを直接扱う画像検査や検体検査がある。画像検査には、胃 X 線やマンモグラフィが該当し、検体検査には子宮頸部細胞診がある。これらの検査をがん検診法として評価する場合には、死亡率を指標とする必要がある。一方、がんを扱わない検査には、問診、感染症検査、バイオマーカー検査がある。感染症検査である HPV 検査やバイオマーカー検査である PSA はがん検診に用いられ、死亡率を指標として評価されている。しかし、ヘリコバクターピロリ抗体検査やペプシノゲン検査にはがん検診法とリスク層別化法の二面性がある。このため、がん検診法として評価する場合にはがん死亡率を、リスク層別化法として評価する場合にはがん罹患率を指標として用いる必要がある(図 3)。

- ② 無症状者を対象とした除菌は、胃がん罹患を抑制するか。
- ③ 除菌にはどのような不利益があるか。

3. ガイドライン作成

1) エビデンス・レポートの評価

エビデンス・レポートのシステマティック・レビューの結果をもとに、胃 X 線検査、胃内視鏡検査、ペプシノゲン検査(単独法)、ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)、ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法の利益(死亡率減少効果)と不利益を再検討した。

エビデンス・レポートでは、システマティック・レビューの結果、胃 X 線検査に関する死亡率減少効果は相応の証拠があるが、その他の方法の死亡率減少効果は不十分と判断されている。

2) 評価対象文献とグレー・ペーパー

近年では、レポーティング・バイアスを最小化すべきという観点から、ガイドライン作成ではグレー・ペーパーを含めた検討を行うことが推奨されている^{5,6)}。介入試験について登録の確認、学会抄録、グレー・ペーパー公開ホームページ(The New York Academy of Medicine: The Grey Literature Report in Public Health など)も含めた検索が望ましいとされている。The New York Academy of Medicine: The Grey Literature Report in Public Health⁷⁾からは‘cancer screening’をキーワードに 6 件抽出したが、乳がん検診・子宮頸がん検診に関する情報であった。Clinical Trials.gov⁸⁾では‘gastric cancer screening’をキーワードに 70 件抽出したが、胃がん検診の評価を目的とした研究としては便中ヘリコバクターピロリ抗原検査を用いた台湾研究が 1 件完了していた。ただし、便中ヘリコバクターピロリ抗原検査を用いた検診は国内ではほとんど行われていないことから、本ガイドラインの検診方法の評価からは除外している。従って、更なる追加の情報収集は行わなかった。

胃内視鏡検診については、システマティック・レビュー以外に、エビデンス・レポート作成時にはパーソナル・コミュニケーションに留まっていた韓国症例対照研究や新潟コホート研究についても追加して検討した。

韓国症例対照研究はピア・レビューによるチェックを経ていない研究報告書であることから、いわゆるグレー・ペーパーに相当する。しかしながら、現行の国家検診プログラムの評価を目的とした学術研究の最終報告書として、韓国疾病管理本部に提出したものであり、政府刊行物に準じるものと判断した。また、内容について不明な点を韓国国立がんセンターに直接問い合わせ、相応の回答を得たため、証拠として採用した。新潟コホート研究もガイドライン作成時には英文誌掲載を確認できたので、採用とした。

3) 死亡率減少効果の証拠のレベル

エビデンス・レポートを基本として、胃がん検診の各方法の死亡率減少効果について、証拠のレベルを判定した。

4) 不利益の評価

エビデンス・レポートで検討された各検診方法の不利益に加え、薬剤耐性について、追加して検討した。

5) 推奨グレードの決定

エビデンス・レポートの内容を吟味し、評価コメントの追加修正を行い、最終的に得られた胃がん検診の利益と不利益を評価した。不利益は、偶発症、偽陽性、過剰診断について検討した。評価に必要な研究が不十分な場合には、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005年度版も参照した。

胃がん検診について、現段階で十分な証拠が得られない場合には、推奨グレード「I」と判断した。この場合、利益と不利益のバランスに関する判断は行わず、不利益について記述するに留めた。

すでに「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005年度版で推奨と判断された検診方法については、追加された結果により評価の変更が必要か否かの判断を優先した。追加された研究により、これまでの評価と異なる場合には、「証拠のレベル」の妥当性を再検証するだけでなく、利益と不利益のバランスに関する検討を行うこととした。モデル評価、経済評価などの方法を今後検討する予定である。

推奨グレード A あるいは B と判断された方法については、NNS (number needed to screen)や罹患率・死亡率などの観点から対象年齢を検討した。また、採用された評価研究をもとに、対象年齢および検診間隔を検討した。

4. 外部評価

外部評価は胃がん検診従事者とガイドライン関連研究の専門家や作成経験者などを対象とし、2段階で実施した。

ガイドライン・ドラフト第1版を「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ」(<http://canscreen.ncc.go.jp/>)に公開するとともに、意見を募った。同時に、第1回の外部評価として、胃X線、内視鏡、ペプシノゲン検査などの各検診に従事する専門家各1人合計3人に外部評価を依頼した。外部評価の項目は、採用された証拠の過不足や、証拠のレベルや推奨グレードの判断の妥当性を問うものである。

ガイドライン・ドラフト第1版公開後には、公開フォーラムを開催し、検診従事者や患者団体などに広くパブリック・コメントを求めた。

これらの意見をもとに、ガイドライン作成委員会でドラフト修正の検討を行い、ガイドライン・ドラフト第2版を作成した。第2版公開後も、公開フォーラムを開催し、検診従事者や関連団体などにパブリック・コメントを広く求め、最終的な追加修正を行った。

5. ガイドラインの公表

第1回公開フォーラムとパブリック・コメントをもとに、再度追加検索を行い、内視鏡検診の科学的根拠について再検証した。その結果に基づき作成されたエビデンス・レポート2014年度版をもとに、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版・ドラフト」を作成し、第2回公開フォーラムを開催するとともに、パブリック・コメントを募集した。これらの意見をもとに、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版」を完成し、国立がん研究センターがん予防・検診研究センター運営会議の審査を経て、「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ」に公開した。今後は、これまでのガイドラインと同様に、普及版・英文版・市民版の作成を予定している。

IV. 胃がん検診のエビデンス

1. 胃 X 線検査

① 死亡率減少効果

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005 年度版では、4 件の症例対照研究^{9~12)}と 2 件のコホート研究^{13, 14)}を死亡率減少効果の証拠として採用した。国内で公表された研究のうち、Oshima らによる症例対照研究では有意な死亡率減少効果は認められなかったが、他の 2 件では有意な結果を得ている。Inaba らのコホート研究では有意な結果は認められなかったが、Mizoue らの研究では男性のみ有意な死亡率減少効果を認めた。

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005 年度版の公開以降に国内から 2 件、国外から 1 件のコホート研究が公表された。これまで公表された国内コホート研究は受診歴の確認を問診票により識別しており、検診提供機関に限定しない網羅的な情報である反面、正確さに欠ける可能性がある。また、追跡期間内の受診歴についても、受診者名簿ではなく問診票による確認しか行われていない。

国内 2 研究では検診群で 40%程度の胃がん死亡率減少効果を認めている^{15, 16)} (表 3)。海外研究はコスタリカで行われており¹⁷⁾、複数の対照群と比較し、検診群で 40~50%の胃がん死亡率減少効果を認めている。「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2005 年度版」に採用された評価研究と同様に、胃 X 線検査の胃がん死亡率減少効果を示している。

2013 年以降、X 線検査と内視鏡検査に関する症例対照研究が公表された¹⁸⁾。本研究では 1~4 年以内の X 線検査受診で 15%前後の死亡率減少効果の傾向はみられるものの、有意ではなかった。

国内で行われた 4 件の症例対照研究メタ・アナリシスのオッズ比は 0.52 (95%CI:0.35-0.76)であった(図 4 A, B)。国内で行われた 4 件のコホート研究メタ・アナリシスの相対危険度は 0.60 (95%CI:0.50-0.73)であった(図 4 C)。

② スクリーニング精度

胃 X 線検査の精度について、診断法と発生率法を用いて、初回受診・継続受診における感度の報告¹⁹⁾があった。発生率法はがん検診の過剰診断を排除した感度を推定する方法である。胃 X 線検診では、初回検診の感度は、診断法 0.893(95%CI:0.718-0.977)、発生率法 0.831(95%CI:0.586-0.964)であった。継続受診における胃 X 線検診の感度は、診断法 0.885(95%CI:0.664-0.972)、発生率法 0.855(95%CI:0.637-0.970)であった。

③ 不利益

胃 X 線検査については、学会や個別の施設から偶発症報告がある^{20~26)} (表 4)。胃 X 線検査では高濃度バリウムの使用が一般的となり、誤嚥の報告^{20~22)}が近年増加し、胃がん検診精度管理委員会の平成 22 年度報告²²⁾では胃 X 線検診受診者の 37.7(10 万)に認められた。このほか、死亡 1 件(0.03/10 万)も報告されている。偶発症の発症頻度は偶発症の定義によ

り大きく異なり、比較する場合は注意が必要である。日本消化器がん検診学会の報告では軽微な偶発症まで報告しており発症頻度は高い。平成 22 年度²²⁾、平成 23 年度²⁷⁾の報告をまとめると、胃 X 線検診の偶発症の発症率(誤嚥も含む)は、2,488 人/6,602,371 人=37.7/(10 万)、死亡率は 1 人/6,602,371 人=0.015/(10 万)であった。個別施設から誤嚥以外の重症例として、腸閉塞が報告されていた²¹⁾。岸らが医薬品医療機器総合機構のデータベースを用いて、高濃度バリウムによる偶発症発症率を推計した結果では 0.88~1.93/(10 万)であり、偶発症による死亡率は 0.036~0.086/(10 万)であった²³⁾。高濃度バリウムの使用により、検診施設からの誤嚥に関する報告も増加している^{24~26)}。

2. 胃内視鏡検査

①死亡率減少効果

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005 年度版で採用した中国からのコホート研究では、内視鏡検診による有意な死亡率減少効果はなかった²⁾。

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005 年度版公開後から 2012 年までに、長崎県、福井県、新潟県から内視鏡検診に関する報告があった^{28~33)}(表 5)。長崎県、新潟県はすでに内視鏡検診を導入している地域からの報告であり、福井県は人間ドックや病院受診例を内視鏡検診群とみなした研究であった。これらの研究は、サンプルサイズや追跡期間が短いなどの共通の問題点があった。

新潟県の研究については、未受診群の設定が不適切であったことから、検討対象を検診受診群に限定した 5 年間の追跡結果の再解析が 2014 年に報告された³³⁾。新潟市民を比較対照とした場合、内視鏡検診群の SMR(standard mortality ratio)は 0.43(95%CI: 0.30-0.57)、直接 X 線群 0.68(95%CI: 0.55-0.79)、間接 X 線群 0.85(95%CI: 0.71-0.94)であった。ただし同研究は、後述する鳥取県と新潟市で行われた症例対照研究¹⁸⁾のデータと重複している。

2013 年以降、さらに 3 件の症例対照研究が報告され^{18,34,35)}、このうち 2 件は国内の報告である^{18,34)}(表 6)。長崎県上五島町で行われた研究の症例群は 13 人と極めて小規模の研究である。国内の症例対照研究は新潟県・鳥取県で実施されており、3 年以内の内視鏡検診受診により 30%の死亡率減少効果を認めている。一方、韓国からは国家がん検診の結果が報告書として公表され³⁵⁾、この報告書の中で、胃内視鏡検診と胃 X 線検診のコホート内症例対照研究の結果が報告されている。韓国の研究では、内視鏡検診により 57%の死亡率減少効果を認め、40~79 歳までは 1~3 年以内の死亡率減少効果はほぼ同等であった。韓国研究は、国家がん検診データベースに基づく大規模研究ではあるが、現段階では国内向けの報告書に留まっており、ピア・レビューを経た専門誌への報告はなかった。

②スクリーニング精度

診断法による感度を算出した研究 5 件^{36~40)}、発生率法による算出を行った研究 1 件¹⁹⁾を認めた。1 年以内の胃がん発見を偽陰性例とした場合の、診断法による感度は 85~97%であ

った。発生率法による初回検診の感度は 0.886(95%CI:0.698-0.976)、継続受診の感度は 0.954(95%CI:0.842-0.994)であった。

内視鏡検診の精度評価の問題点は、偽陰性例の定義が異なることである。韓国では 2 年間隔で胃がん検診を行っているが、中間期がんは検診受診後 1 年以内の診断に限定している。国内報告では、中間期がんを把握する期間が 1 年、3 年など研究によりその設定は異なる。また中間期がんの把握方法としては地域がん登録のほか、翌年度の検診成績や社員システムなどが用いられていた。

③不利益

わが国における過剰診断の報告はなかった。しかし、国立がん研究センターのがん総合検診受診者の成績を用いた Hamashima らの研究⁴¹⁾では、実測罹患数と受診者集団の年齢構成から求めた期待罹患数との比である O/E 比を求めた結果、男女とも約 2 倍となり、100% の罹患の超過を報告している。ただしこの罹患超過は、将来進行がんとなるがんを先行して発見したものと過剰診断の両者を含むため、超過罹患がそのまま過剰診断となるわけではないことに留意が必要である。

内視鏡検査に関する偶発症については、日本消化器内視鏡学会⁴²⁾、日本消化器がん検診学会²²⁾からの報告や個別施設からの報告があった^{36,43~45)}(表 7)。日本消化器内視鏡学会では診療例を含んでおり、日本消化器がん検診学会は検診例に特化したものであった。日本消化器内視鏡学会報告では、観察(生検を含む)上部消化管検査件数 7,408,688 件中偶発症 372 件(5.0/10 万)、死亡 14 件(0.19/10 万)であった。ただし、内視鏡検査については前処置の偶発症は含まれておらず、別途集計されている。この報告では大腸内視鏡検査と合わせ、前処置による偶発症率は 3.7/(10 万)、死亡率は 0.09/(10 万)と報告している。死亡理由の 72.7% は大腸内視鏡の腸管洗浄液によるもので、鎮静薬は 27.3%を占めていた。しかし、内視鏡検診として実施する場合には、鎮静薬を用いない場合が多い。一方、日本消化器がん検診学会の報告では偶発症の発症率は 87.4/(10 万)であった。日本消化器がん検診学会の報告では軽微な偶発症まで報告しており発症頻度は高い。平成 22 年度²²⁾、平成 23 年度²⁷⁾の報告をまとめると、胃内視鏡検診の偶発症の発症率(鼻出血も含む)は、400 人/515,919 人=77.5/(10 万)、死亡率は 0 であった。新潟市では 9 年間で 234,603 件の内視鏡検診が行われたが、死亡例の報告はない⁴⁶⁾。

個別施設からの報告は経鼻内視鏡による鼻出血の報告^{36,43,44)}を認めたが、いずれも 5%以下であった。

3. ペプシノゲン検査(単独法)

①死亡率減少効果

胃がん死亡率減少効果を検討した 4 件の国内研究^{3, 47~49)}を認めた。これらの研究のうち 3 件は、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005 年度版公開後に実施されたも

のである。これらの研究はいずれも胃がん死亡率減少効果を認めていた。そのうち、症例対照研究は対象数も少なく、90 歳以上の患者も症例群としていた。また 2 件のコホート研究はいずれも対象数が少なく、追跡期間も 5 年以内であった。これらの研究は研究の質に問題があることから、胃がん死亡率減少効果について確定的な判断には至らなかった。

②スクリーニング精度

胃 X 線検査との同日検査による感度が 2 件^{50,51)}報告されていた。ペプシノゲン検査の感度はいずれも 55%前後であった。

③不利益

不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性はあるが、検討されていない。

4. ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)

①死亡率減少効果

胃がん死亡率減少効果を検討した研究は認められなかった。

②不利益

不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性はあるが、検討されていない。

5. ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

①死亡率減少効果

胃がん死亡率減少効果を検討した研究は認められなかった。

②不利益

不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性はあるが、検討されていない。

V. リサーチ・クエスチョンに関する検討

1. リスク層別化による胃がん罹患予測

ヘリコバクターピロリ感染および胃粘膜萎縮によるリスク層別化が検討されている。ヘリコバクターピロリ感染については、血清抗体、呼気テスト、便中抗原検査などが用いられるが、スクリーニング方法としては、胃粘膜萎縮の検査であるペプシノゲン検査との併用で行う血清抗体検査が一般的である。

ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査によるリスク層別化は、Sasazuki らによるコホート内症例対照研究で評価されている⁵²⁾。国外でも大規模コホート研究では同様の研究が行われている⁵³⁾。これらの研究はヘリコバクターピロリ感染および萎縮と胃がん罹患リスクとの関連を評価している。これらの研究で行われた方法と、検査自体の方法は同じだが、胃がん検診での応用を考えるうえでは、検診を実際に行った場合に同様の効果(effectiveness)が得られることを確認する必要がある。このため、実際の検診としてペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査を胃がん検診の方法として実施した研究に限定したメタ・アナリシス⁵⁴⁾を採用した。

4 件のコホート研究が、ペプシノゲン検査(PG)とヘリコバクターピロリ抗体検査(HP)の併用法に基づいた 4 群層別化モデルによるリスク層別化を検討しハザード比を報告していた⁵⁵⁻⁵⁸⁾(表 8)。ハザード比および累積イベントデータを使用した多変量メタ・アナリシスでは、ともに A 群(PG 陰性、HP 陰性)より B 群(PG 陰性、HP 陽性)の胃がん罹患リスクが有意に高く、B 群より C 群(PG 陽性、HP 陽性)の胃がん罹患リスクが有意に高い結果が示されたが、C 群と D 群(PG 陽性、HP 陰性)に関してはどちらがより胃がん罹患リスクが高いかを示すエビデンスが得られなかった(図 5)。

C 群と D 群を単一群 (C+D 群) とした 3 群層別化モデルを累積イベントデータから検討した事後的な感度分析では、A 群より B 群が有意に高く、B 群より C+D 群が有意に高い胃がん罹患リスクとなる結果が示された(図 6)。カットオフ値については、PG I =70ng/mL 及び PG I /II=3.0 から PG I =59ng/mL 及び PG I /II=3.9 と変化させた場合でも、A 群と B 群、C+D 群及び B 群と C+D 群の識別は可能であった。

ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法によるリスク層別化は可能である。しかしながら、メタ・アナリシスの対象となった 4 研究のヘリコバクターピロリ抗体検査の測定キットが異なり測定方法も同一ではないことから、リスク層別化の結果の解釈には慎重を期すべきであり、今後もその妥当性を検証する必要がある。

2. 無症状者を対象としたヘリコバクターピロリ除菌の効果

日本、中国などで実施された RCT は 5 件⁵⁹⁻⁶³⁾あり、ランダム効果モデルによるメタ・アナリシスにより検証した。いずれも除菌により約 40%の胃がん罹患抑制効果は示唆される

ものの、有意な結果は得られなかった(図 7)。これまで行われたメタ・アナリシスは DerSimonian-Laird(DL)法に基づくものであるが、近年、メタ・アナリシスの方法として、DL 法については信頼区間が狭く算定されるため避けるよう推奨されている⁶⁴⁾。

日本を含む胃がん高罹患地域のヘリコバクターピロリ菌東アジア株に限定し、文献レビュー委員会が行ったメタ・アナリシスでは、無症状者への除菌により胃がん罹患抑制効果の傾向は認められるものの、DL 法以外では有意ではなかった(図 7)。現在、韓国では国家胃がん検診の内視鏡検診受診者を対象とした介入試験が行われている⁶⁵⁾。また、台湾では、馬祖島と台中において介入試験が継続中である⁶⁵⁾。

従って、日本を含む胃がん高罹患地域のヘリコバクターピロリ菌東アジア株に限定した場合、無症状者への除菌により胃がん罹患抑制効果の傾向はあるが、確定的ではないと判断した。

3. 無症状者を対象とした除菌の不利益

除菌による副作用の発症は 5~50%^{66~77)}とばらつきがあるが、下痢、味覚異常が一般的であった。下痢は最大でも 18%程度、味覚異常は最大でも 10%程度であった。福岡から偽膜性腸炎の入院例が報告されていた⁷⁵⁾。

逆流性食道炎については、追跡期間は異なるが、除菌後増加したとするものでは 8~30%増加していた。ただし、除菌成功例と不成功例を比較すると、成功例の増加と不成功例の増加の両者の報告を認めた^{78~87)}。

国内の除菌の 1 次除菌成功率は 80~90%であった^{72,88~93)}。韓国の同一施設から、7 年間同一レジメンによる 1 次除菌率は 81.3%から 77.5%に低下したが、2 次除菌の成功率はほぼ同等であったとの報告⁹⁴⁾があった。国内で同一レジメンではないが、同一施設からのクラリスロマイシン耐性菌が増加していた。

ヨーロッパ 18 か国における、マクロライド系、フルオロキノロン系抗生剤を用いた除菌治療と耐性菌に関する調査が行われた⁹⁵⁾。フルオロキノロン系抗生剤では使用量と耐性菌出現に有意な相関を認めたが、マクロライド系では有意な相関はみられなかった。フィンランドではマクロライド系抗生剤耐性菌が増加し、1990 年代前半に国全体で、呼吸器・皮膚感染症のマクロライド系抗生剤使用を制限した結果、耐性菌は 50%減少した⁹⁶⁾。

近年、除菌治療による糞便細菌叢耐性菌の増加が報告されている。スウェーデンで 85 人にクラリスロマイシン、メトロニダゾール、オメプラゾールの 3 剤療法を 1 週間行ったところ、2 週間後に耐性菌増加が報告されている⁹⁷⁾。なかには耐性菌検出が 1 年以上長期継続したことも報告されている^{98,99)}。これらの結果から、除菌治療の普及により、長期間にわたる常在菌の耐性獲得が示唆されている。

以上の結果から、除菌の不利益としては、下痢、味覚異常、逆流性食道炎、薬剤耐性菌増加が認められる。

VI. 死亡率減少効果の証拠のレベル

1) 胃 X 線検査

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2005 年度版において、胃 X 線検査の死亡率減少効果について相応な証拠があると判定している。新たに、胃 X 線検査に関する国内 2 件、国外 1 件のコホート研究は死亡率減少効果を示した中等度以上の質であることを確認した。従って、利益(死亡率減少効果)についての証拠のレベルを「2+」と判定した。

2) 胃内視鏡検査

国内からは 2 件の症例対照研究が報告されているが、このうち長崎県上五島町で行われた研究の症例群は 13 人と極めて小規模な研究である。また、新潟市でコホート研究も実施されているが、追跡期間が 5 年と短い。また、鳥取県と新潟市で行われた症例対照研究のデータと重複している。

韓国における症例対照研究は、現段階ではピア・レビューを受けた原著論文として公表されてはおらず、韓国語の報告書の公表に留まっている。報告書では韓国のがん検診やデータベースに関する説明がなく、データソースに関する情報が不十分な部分がある。しかし、韓国の症例対照研究の利点は、1)全国データを用い信頼性の高いがん登録とリンクされている、2)韓国在住であれば検診受診機会は均等であり、検診対象者は医療保険ベースで把握されている、3)サンプルサイズは極めて大きく、年齢別、所得水準別などのサブ解析が可能となっている、などである。報告書という点で情報が不足している部分もあるが、主たる結果は胃がん死亡によること、有症状者を除外する方法については、わが国で実施された胃 X 線検診の症例対照研究でも行われていることを考えれば、内視鏡検診の証拠として採用することについては、許容範囲と考えられる。

鳥取県と新潟市の症例対照研究および韓国のコホート内症例対照研究の質は中等度以上であり、死亡率減少効果の科学的根拠として採用できると判断した。国内外の症例対照研究で、内視鏡検診による死亡率減少効果が認められたことから、利益(死亡率減少効果)についての証拠のレベルを「2+」と判定した。

3) ペプシノゲン検査(単独法)

胃がん死亡率減少効果を検討したケース・シリーズ 1 件、コホート研究 1 件、症例対照研究 1 件の国内研究を認めた。これらの研究はいずれもペプシノゲン検査(単独法)の死亡率減少効果を示唆する研究であったが、研究の質が低いと判断した。従って、利益(死亡率減少効果)についての証拠のレベルを「2-」と判定した。

4) ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)

がん検診としてヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)を用いた場合の死亡率減少効果を検討した研究はなかった。従って、利益(死亡率減少効果)についての証拠のレベルを「3」と判定した。

5) ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

がん検診としてペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法を用いた場合の死亡率減少効果を検討した研究はなかった。従って、利益(死亡率減少効果)についての証拠のレベルを「3」と判定した。

VII. 利益と不利益の比較検討

死亡率減少効果を認めた胃 X 線検診と胃内視鏡検診について、利益と不利益を比較検討した。

利益は死亡率減少効果の大きさを指標として、NNS (number needed to screen)を用いた。NNS はがんによる死亡者 1 人を救命するために必要となるがん検診受診者数を示したものであり、利益の大きさを示している。NNS は、がん死亡率とがん検診の死亡率減少効果の大きさから算出される。検診による死亡率減少効果が大きければ NNS は小さく、死亡率減少効果が小さければ NNS は大きくなる。その値が大きいことは、本来はがんで死亡する可能性の低い多くの人が不要な検診を受診することを意味する。一方、不利益は要精検率とした。要精検率はその値が大きいほど不必要な検査が増加することから、不利益の指標となる。

死亡率減少効果については国内の症例対照研究の結果を用いた。40~74 歳まで、各年代の 10 年間の胃がん死亡リスクから、胃がん検診実施により減少するリスク¹⁰⁾を算出し、両者のリスク差により胃がん死亡 1 人を回避するために必要な検診受診者数 NNS を算出した。また、要精検率は、胃 X 線検査については平成 23 年度消化器がん検診全国集計¹⁰⁾、胃内視鏡検査については平成 24 年度新潟市内視鏡検診成績⁴⁶⁾を用いた。胃がん死亡 1 人回避のために必要な要精検者数は、NNS と各方法の要精検率を乗じた。

1) 胃 X 線検診

年齢別の死亡率減少効果が示されている阿部らの胃 X 線検診の症例対照研究¹⁰⁾を用いて、利益と不利益のバランスについて検討した (表 9)。男性 40 歳前半では 1 人の死亡を避けるのに必要な人数(NNS)は 2,129 人であるが、女性で同等以下の NNS が得られるのは 50 歳以上である。この傾向は、Fukao らの研究¹¹⁾を用いた場合でも同様の傾向があり、男性 50 歳代の NNS が女性で得られるのは 60 歳以上であった。近年実施された Hamashima らの研究¹⁸⁾では年齢別の結果は得られなかったが、いずれの年齢でも同一の死亡率減少効果が得られると仮定した場合、NNS が 1,000 人以下となるのは男性では 60 歳、女性は 75 歳でも 1,019 人であった。

要精検率は加齢とともに増加するが、死亡率減少効果が大きければ、不利益の増加を抑制することは可能である。1 人の胃がん死亡を避けるために必要な要精検者数が 100 人以下となるのは、阿部の研究¹⁰⁾を用いた場合は男性 45 歳以上、女性 50 歳以上であった。Fukao らの研究¹¹⁾を用いた場合は男性 50 歳以上、女性 60 歳以上であった。一方、Hamashima らの研究¹⁸⁾を用いた場合には男性 65 歳以上、女性 75 歳以上であった。

2) 胃内視鏡検診

内視鏡検診で1人の胃がん死亡を避けるのに必要な人数(NNS)が1,000人以下となるのは男性55歳以上、女性65歳以上であった(表10)。1人の胃がん死亡を避けるために必要な要精検者数が100人以下となるのは、男性55歳以上、女性60歳以上であった。

VIII. 対象年齢の検討

胃 X 線検診と胃内視鏡検診について、胃がん罹患率・死亡率と NNS の観点から対象年齢を検討した。

1) 胃がん罹患率・死亡率の推移

2010 年の胃がん罹患率は、1975 年に比べ 40~49 歳では男女ともに 1/3 から 1/2 に減少した¹⁰²⁾(図 8)。50 歳以上でも男女ともに胃がん罹患率は減少傾向にあり、加齢に伴い減少割合は縮小している。1975 年当時の 40 歳代前半の胃がん罹患率を上回るのは、男性では 50 歳代前半、女性では 50 歳代後半である。胃がん死亡率の減少は顕著であり、2010 年の胃がん死亡率は、40~49 歳では男女ともに 1/6 から 1/7 に減少した(図 9)。胃がん死亡率の低下は加齢に伴い減少しているが、75~79 歳であっても男性で 1/3、女性で 1/4 に減少している。

2) NNS の検討

胃 X 線検診では、阿部、Fukao の研究^{10, 11)}を用いた場合、1 人の胃がん死亡を避けるのに必要な人数(NNS)が 1,000 人以下となるのは男性 50 歳以上、1 人の胃がん死亡を避けるために必要な要精検者数が 100 人以下となるのは、男性 50 歳以上であった。女性については、阿部の研究¹⁰⁾では 1 人の胃がん死亡を避けるのに必要な人数(NNS)が 1,000 人以下となるのは 55 歳以上、1 人の胃がん死亡を避けるために必要な要精検者数が 100 人以下となるのは 50 歳以上であった。

胃内視鏡検診については、1 人の胃がん死亡を避けるのに必要な人数(NNS)が 1,000 人以下となるのは男性 55 歳以上、女性 65 歳以上であった。一方、1 人の胃がん死亡を避けるために必要な要精検者数が 100 人以下となるのは男性 55 歳以上、女性 60 歳以上であった。

3) 胃がん検診の対象年齢

近年、胃がん罹患率・死亡率は減少傾向にあるが、その傾向は 40~49 歳で著しい。

胃 X 線検診、胃内視鏡検診のいずれも、仮に 1 人の胃がん死亡を避けるのに必要な人数(NNS)を 1,000 人とした場合、40 歳代では男女ともにこの基準を上回り、50 歳代に比べて利益は小さい。一方、1 人の胃がん死亡を避けるために必要な要精検者数が 100 人を基準とした場合には、40 歳代では男女ともにこの基準を上回り、50 歳代に比べて不利益が大きい。ただし、NNS1,000 人、1 人の胃がん死亡を避けるために必要な要精検者数 100 人という基準は、異なる臓器を対象とした検討では同様の基準を用いることができず、今後、その妥当性について検討すべきである。

40 歳代については、罹患率・死亡率の低下が著しいこと、胃 X 線検診、胃内視鏡検診の

いずれの方法であっても 50 歳以上に比べて確実に不利益が大きいことが確認できた。従って、胃がん検診の対象として 50 歳以上が望ましいと判断した。ただし、40 歳代を対象とする妥当性について、ピロリ菌感染率を含め再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。

IX. 検診間隔の検討

死亡率減少効果を認めた胃 X 線検診と胃内視鏡検診について、症例対照研究の結果から検診間隔を検討した。

1) 胃 X 線検査

現行の胃 X 線検診は逐年で実施されているが、阿部、Fukao の研究では 1~3 年以内の胃 X 線検診受診により、有意な死亡率減少効果を認めている^{10,11)}。

2) 胃内視鏡検査

国内の症例対照研究では、2~4 年以内の内視鏡検診受診により 30%の死亡率減少効果を認めたが、3 年以内の受診のみ有意であった¹⁸⁾。一方、韓国の研究では、内視鏡検診により 57%の死亡率減少効果を認め、40~79 歳では 1~4 年以内で 20~40%の死亡率減少効果を認めた³⁵⁾。両者ともに、内視鏡検診による死亡率減少効果は X 線検診を上回っている。従って、検診間隔を 2~3 年に延長した場合でも死亡率減少効果が認められると判断した。

一方、内視鏡検査による偶発症の頻度は X 線検査に比べて高い。逐年検診を実施することで、X 線検診よりも偶発症が増加する可能性が高い。毎年検診を実施することで、累積偽陽性が増加するばかりでなく、生検の増加に伴い偶発症も増加する。従って、内視鏡検診では検診間隔を 2~3 年に延長した場合でも死亡率減少効果が期待できるが、偶発症の発症を減少させることができる利点がある。このため、内視鏡検診では 2~3 年まで延長することが可能であると判断した。ただし、検診間隔の妥当性については、引き続き検討が必要である。

X. 推奨グレード (表 11)

1) 胃 X 線検査 (証拠のレベル 2+、推奨グレード B)

複数の観察研究において死亡率減少効果を示す相応な証拠があり、その結果には一貫性がある。高濃度バリウムの普及後、誤嚥の報告が増加している。その他の不利益には、偽陽性、過剰診断、放射線被ばくがある。対策型検診・任意型検診として実施を推奨する。検診対象は 50 歳以上が望ましい。ただし、不利益について適切な説明を行うべきである。

2) 胃内視鏡検査 (証拠のレベル 2+、推奨グレード B)

複数の観察研究において死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。不利益については偽陽性、過剰診断のほか、前処置の咽頭麻酔によるショックや穿孔・出血などの偶発症があり、重篤な場合は緊急性を要する。対策型検診・任意型検診としての実施を推奨する。検診対象は 50 歳以上が望ましく、検診間隔は 2~3 年とすることが可能である。ただし、重篤な偶発症に迅速かつ適切に対応できる体制が整備できないうちは実施すべきでない。さらに、精度管理体制の整備とともに、不利益について適切な説明を行うべきである。

3) ペプシノゲン検査(単独法) (証拠のレベル 2+、推奨グレード I)

複数の観察研究において死亡率減少効果が示唆されたが、研究の質が低いため、確定的な判断は得られなかった。不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。この結果、対策型検診の実施は推奨しない。任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。

4) ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法) (証拠のレベル 3、推奨グレード I)

死亡率減少効果を検討した研究はなかった。不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。この結果、対策型検診としての実施は推奨しない。任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。

5) ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法 (証拠のレベル 3、推奨グレード I)

死亡率減少効果を検討した研究はなかった。不利益には偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。この結果、対策型検診としての実施は推奨しない。任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。

XI. 胃がん検診の国際的評価

米国 National Cancer Institute (NCI)による Physician Data Query(PDQ®)¹⁰³⁾では胃がん検診の方法として、X線、内視鏡、ペプシノゲン検査が評価されている。X線、内視鏡の死亡率減少効果を検討した観察研究は複数あったが、ペプシノゲン検査の死亡率減少効果に関する研究はなしとしている。いずれの方法も、アジアを中心とした胃がんリスクが高い地域の観察研究結果であり、胃がん罹患率の比較的低い米国などでの死亡率減少効果はないとする相応の証拠があると判断している。一方、不利益については偽陽性、内視鏡による偶発症(穿孔、出血など)などに関する確かな証拠があるが重篤な例は稀であるとしている。

近年、アジア、アメリカ、ヨーロッパなどで、胃がん検診に関するレポートが公表されている^{103~108)}。このなかでは、無症状者に内視鏡検診を推奨したものはない。2008年のAsia-Pacific Gastric Cancer Consensus Conference¹⁰⁴⁾では、ハイリスク集団におけるヘリコバクターピロリ抗体検査によるスクリーニングを推奨しているが、胃がん死亡率減少効果に基づく判断ではなく、専門家のコンセンサスに留まっている。

一方、Maastricht IV/Florence Consensus Report¹⁰⁵⁾では、胃がんによる疾病負担の大きい地域では、ヘリコバクターピロリ抗体検査スクリーニングと除菌による検診が最良の選択肢としている。その前提として、ヘリコバクターピロリ除菌により、胃がん罹患を抑制できるとしている。ただし、除菌の対象は健常集団を対象とした無症状者に限定しているわけではなく、消化性潰瘍や早期胃がん内視鏡的切除後の患者を対象とした研究を含めての評価となっている。また、ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法は、胃がんハイリスク・グループを診断する最良の方法としているが、胃がん検診の方法として推奨しているわけではない。さらに、同法は、内視鏡による経過観察を考慮し、胃がん罹患の低い地域に適しているとしている。

国内では、*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版¹⁰⁶⁾のなかで、*H.pylori* 感染症について、「予防医学の観点からは原則感染者全員が治療対象になりうる」としているが、除菌成功後でも経過観察は必要としている。

2014年に公開された International Agency for Research on Cancer(IARC)によるワーキンググループ・レポートでは、除菌を含めた予防について、科学的根拠が確立した状況とは言えないが疾病負担の大きい地域では導入を許容している⁶⁵⁾。その前提として、英国、ラトビア、台湾、韓国などで評価研究が進んでおり、近い将来にその成果が期待している。

2014年、韓国国立がんセンターでは胃がん検診ガイドライン・ドラフトを公開し、関係団体を招き、公開シンポジウムを開催した¹⁰⁹⁾。ドラフト版では、40~74歳を対象とした、2年に1回の内視鏡検診の実施を推奨した(推奨グレードB)。また、X線検診は組織型検診として推奨せず、受診は個人のレベルで判断するものとした(推奨グレードC)。さらに、75~84歳の胃がん検診の証拠は不十分、85歳以上では検診を行うべきではないと判断した。

XII. 考察

1. 胃がん検診評価の問題点

現在行われている胃 X 線検診については、受診率の低迷だけではなく、検診システムの維持が困難になることが予想されることから、新たな検診方法への転換が求められている。胃 X 線検診の有効性について症例対照研究、コホート研究により死亡率減少効果が証明されている。しかし、2013 年に公表された韓国とわが国で行われた症例対照研究では、胃 X 線検診のオッズ比は内視鏡検診に比べて大きく、同等の死亡率減少効果を期待できなかった。胃 X 線検診の症例対照研究が実施された 1980~1990 年は、現在のように日常診療、特に診療所レベルでは胃内視鏡検査はそれほど普及していなかった。比較対照となる医療、特に内視鏡検査が日常診療に浸透している現在の状況とは異なる先行研究と近年の研究を同一に比較することは困難である。

胃内視鏡検診については、精度比較や胃がん死亡率減少効果を検討した論文も公表されつつある。今回、胃内視鏡検診については、わが国と韓国の症例対照研究の結果に基づき推奨グレード B という判断に至ったが、科学的根拠を確固たるものにするため、引き続き評価研究を継続するとともに、運用上の問題点として、精度管理やリスク・マネジメントに取り組むべきである。胃内視鏡検診の実施方法については、日本消化器がん検診学会から「胃内視鏡検診マニュアル」¹¹⁰⁾が公開されている。検査手順や偶発症のリスク・マネジメントについて具体的な記載があるが、今後は内視鏡検診の判定基準の標準化が課題である。

2011 年に公表された IOM による新たなガイドラインの定義では、系統的総括を行うとともに、利益と不利益のバランスを考慮することが基本条件として提示されている⁴⁾。今後、新たな胃がん検診の評価については、いずれの方法でも、利益のみならず不利益も含めた検討が必要である。

2. リスク層別化を組み入れた検診の評価

ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査によるリスク層別化は、Sasazuki らによるコホート内症例対照研究で評価されている⁵²⁾が、今回の検診の場での再現性を検討した 4 研究においても同様の結果が得られた^{55~58)}。

ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査によるリスク層別化を行い、リスクに応じた検査を実施する検診が期待されている。リスク層別化を検診に組み込むとすれば、死亡率減少効果ありと判断された胃 X 線検査または胃内視鏡検査を用いるべきである。

ただし、リスク層別化された集団における胃 X 線検査または胃内視鏡検査の死亡率減少効果については、異なるリスクを有する集団では一般的な集団で想定できる効果と同等の成果が得られない可能性もある。たとえば、「感染なし」かつ「萎縮なし」群における死亡率減少効果が大きく、「感染あり」または「萎縮あり」群における効果は小さいような場合

には、リスクに応じた検査の内容(検査方法、検査の間隔など)を再検討する必要がある。

近年、シミュレーション・モデルによる評価が期待されているが、その応用範囲については議論がある。今後は、シミュレーション・モデルによる評価とともに、ヘリコバクターピロリ抗体検査とペプシノゲン検査によるリスク層別化を組み入れた検診の死亡率減少効果に関する実証的な評価研究も実施すべきであろう。

3. 診療におけるヘリコバクターピロリ除菌効果との関連

胃内視鏡検査で確定診断した胃炎が、「ヘリコバクターピロリ感染胃炎」として保険適応が承認された。今後、ヘリコバクターピロリ抗体検査陽性の無症状者への除菌が拡大することが予想される。しかし、除菌後のフォローについては明確な方針が示されていないことから様々な問題が生じる。除菌成功後、胃がん罹患リスクはある程度減少するもののゼロにはならないので、適切に経過観察が行われない場合には将来発症する胃がんが見逃される可能性がある。こうした状況を回避するため、除菌後のフォローの必要性を明確化し、正しい情報提供を考慮すべきである。また、除菌後に、胃がん検診を受診する可能性もある。診療でのフォローの機会がない場合には、住民検診を定期的に受診することにより、胃がんの見逃しを回避できる可能性がある。しかし、除菌後のフォローは長期にわたることから、この間の診療と検診の役割分担が考慮されなくてはならない。除菌後の患者が胃がん検診を受診する可能性は高く、また問診票で除菌の既往歴を明確にできるかどうかについては現段階では不明である。一方、仮に、リスク層別化検診を導入した場合には、これらの除菌既往のある者は低リスク群として誤分類され、診断の機会を失う可能性がある。今後、除菌の普及により、真の低リスク群である未感染者の除外が不可能となることも危惧され、除菌既往のある者と未感染者を明確に識別化する方法を検討するとともに、リスク層別化検診の在り方についても見直しが求められる。

4. 胃がん罹患予防としてのヘリコバクターピロリ除菌

IARC Working Group Report Volume 8⁶⁵⁾、Maastricht IV/Florence Consensus Report¹⁰⁵⁾や *H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版¹⁰⁶⁾では胃がん罹患予防として、ヘリコバクターピロリ除菌の効果を高く評価している。しかし、この根拠として採用された論文には、無症状者だけではなく、消化性潰瘍や早期胃がん内視鏡的切除後の患者に対するヘリコバクターピロリ除菌例が含まれている。特に、早期胃がん内視鏡的切除後の患者に対する除菌について、わが国から報告された多施設共同の無作為化比較対照試験¹¹⁰⁾で胃がん罹患抑制効果を認めたという報告があり、保険適応拡大の根拠となった。早期胃がん内視鏡的切除後の患者というハイリスク・グループを対象としているが、除菌後の追跡期間が3年と短いにもかかわらず、3年以内の胃がん罹患率が高いことは研究開始時にすでに存在する胃がんが見逃されていた可能性がある。両群には内視鏡切除後の1~3か月以内に内視鏡検

査を行って胃がんのないことを確認した群と割付直前に内視鏡検査を行って胃がんのないことを確認した群が含まれているが、その割合は両群でほぼ同等である。しかし、内視鏡的切除から割付までの期間が 0 年から最大 15.3 年にわたり、各々平均 1.2 年、1.6 年と異なる。また、早期胃がん内視鏡的切除後の患者は胃がんのハイリスク・グループであることから、この結果をリスクの低い無症状者へ外挿することは困難である。その後、早期がん内視鏡切除後の患者を対象とした胃がん罹患率をアウトカム指標とした観察研究が国内外で行われている。上記研究と同一設定ではないが、国内の多施設共同コホート研究では除菌成功群と不成功群を比較すると、両者の胃がん罹患率に差がなかったとする報告もある¹¹²⁾。台湾の馬祖島¹¹³⁾では、ヘリコバクターピロリ抗体検査スクリーニングに除菌を組み合わせた予防の評価研究が行われているが、死亡率減少効果は未だ確定していない。

これまで、無症状者を対象とした研究が中国、南米から報告されている。これらの結果のメタ・アナリシスからも、無症状者除菌の効果が示されている^{114,115)}。しかしながら、わが国における除菌効果を検討するために、ヘリコバクターピロリ菌東アジア株に限定したメタ・アナリシスを行った。複数の方法で検討した結果、除菌により胃がん罹患抑制効果はみられたものの、有意ではなかった。IARC Workig Group Report Volume 8 では胃がん高罹患地域への除菌の導入は許容している⁶⁵⁾が、わが国においては独自の検証が必要であろう。

無症状者を対象とした除菌については胃がん罹患抑制を目指して積極的推進が活発化する¹¹⁶⁾一方で、抗生剤の乱用についても警告がある¹¹⁷⁾。疾病負担は依然大きい胃がんは減少傾向にあることから、現在進行中の評価研究を待つべきという慎重な意見もある¹¹⁸⁾。わが国ではともすれば除菌による利益を過大評価する傾向があるが、利益と不利益を勘案しつつ、わが国における胃がん検診の方向性を検討すべきである。

XIII. 研究への提言

内視鏡検査をはじめとする新たな検診方法が期待されているが、死亡率減少効果については真に確定的な結果が得られていない。ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査による検診であっても、リスク集約後は内視鏡検査をはじめとする画像検査が行われる。従って、内視鏡検診による胃がん死亡率減少効果に関する研究を優先的に進め、わが国における科学的根拠を確立する必要がある。そのうえで、さらなる可能性として、リスク層別化の評価研究を行うべきである。

1) 胃 X 線検査

今後の継続には、死亡率減少効果の大きさを再検証すべきである。偶発症に関する関連学会の調査が行われているが、過剰診断や放射線被ばくなどの不利益についての検討が必要である。40 歳代に対する推奨について、ピロリ菌感染率をもとに再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。

2) 胃内視鏡検査

国内・国外での研究が進みつつあるが十全ではないことから、死亡率減少効果について評価研究をさらに進める必要がある。また、韓国の症例対照研究は報告書での公表に留まっており、ピア・レビューを経た論文が公表された場合、再度精査する。偽陽性、過剰診断、前処置や検査による偶発症などの不利益に関する検討が必要である。40 歳代に対する推奨について、ピロリ菌感染率をもとに再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。

3) ペプシノゲン検査(単独法)

リスク層別化と内視鏡あるいは X 線を組み合わせた検診の死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。

4) ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)

リスク層別化と内視鏡あるいは X 線を組み合わせた検診の死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。また、リスク層別化、内視鏡検診、除菌と組み合わせた予防方法について、長期追跡に基づく評価研究が必要である。

5) ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

リスク層別化と内視鏡あるいは X 線を組み合わせた検診の死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。また、リスク層別化、内視鏡検診、除菌と組み合わせた予防方法について、長期追跡に基づく評価研究が必要である。

XIV. おわりに

医療技術の進歩に伴い、胃がん検診の新たな方法が期待されている。X線検診の受診率低迷には、X線の撮影や読影を担当する医療従事者の高齢化や減少なども影響していることから、新たな胃がん検診の在り方に速やかに取り組むべきであろう。胃X線検査ががん検診として導入され始めた1960年代とは異なり、保健政策に科学的根拠が求められるのが国際標準となった現在、利益だけでなく、不利益とのバランスを考慮することが必要とされている。わが国における胃がん検診が国内的には一定の評価を受けながらも、国際的には未だ特殊な位置づけしか得られていない状況を考えれば、新たな方法の根幹をなす内視鏡検診の評価研究をさらに推進すべきである。

今回の推奨には、検診対象年齢と検診間隔について、従来のガイドラインよりも一歩踏み込んだ内容を取り入れた。その根拠としては、USPSTFを含む諸外国のがん検診ガイドラインにおいても、検診対象年齢と検診間隔について、科学的根拠だけでは判断が難しいことから専門家のコンセンサスに基づき判断をする傾向がある。根拠の確かさと実行の可能性とのバランスを、今後とも検討していく必要がある。

また、リスク層別化やヘリコバクターピロリ除菌の科学的根拠が不十分ではあるが、今後モデル評価などの新たな方法を用いた検討が必要であろう。モデル評価については、2010年にISPOR(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)がモデル評価のガイドラインを公表しており^{119,120)}、この中でも検診はモデルの利用可能性が高い分野とされている。国際標準に基づくモデル評価を行う場合でも、モデルの精緻化にはわが国固有の疫学データを集積することが必須である。

また、胃がん検診については従来の2次予防に限定した検討だけでなく、1次予防や診療における予防的な介入を見据えた新たな評価方法やシステム構築を考慮しなくてはならない。新たな胃がん検診システム構築に向けてのロードマップを描くには、検診に従事する関係者との意見調整を図り、エビデンス・プラクティスギャップを埋めていくことが次なる課題である。

文献

- 1) 平成 17 年度厚生労働省「がん研究助成金がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝). 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン. 2005.
- 2) Riecken B, Pfeiffer R, Ma JL, Jin ML, Li JY, Liu WD, Zhang L, Chang YS, Gail MH, You WC. No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk. *Prev Med.* 2002; 34(1): 22-8.
- 3) 渡瀬博俊, 稲垣智一, 吉川泉, 降旗俊明, 渡邊能行, 三木一正. 足立区におけるペプシノゲン法による胃検診の 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.* 2004; 11(2): 77-81.
- 4) Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, D.C. National Academy Press. 2011.
- 5) Institute of Medicine. Finding what works in health care: Standards for systematic reviews. The National Academies Press. 2011; 81-151.
- 6) Agency for Healthcare Research and Quality. Finding grey literature evidence and assessing for outcome and analysis reporting biases when comparing medical interventions: AHRQ and the effective health care program. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews, USA. 2013.
- 7) The New York Academy of Medicine. The Grey Literature Report in Public Health. URL: <http://www.greylit.org/>. (アクセス : 2015 年 2 月 3 日)
- 8) A service of the U.S. National Institutes of Health. Clinical Trials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/>. (アクセス : 2015 年 2 月 3 日)
- 9) Oshima A, Hirata N, Ubukata T, Umeda K, Fujimoto I. Evaluation of a mass screening program for stomach cancer with a case-control study design. *Int J Cancer.* 1986; 38(6): 829-33.
- 10) 阿部陽介, 光島徹, 永谷京平, 井熊仁, 南原好和. case-control study の手法を用いた胃癌死亡減少に対する胃癌集団検診の効果の疫学的評価 胃集検の効率化の検討. *日本消化器病学会雑誌.* 1995; 92(5): 836-45.
- 11) Fukao A, Tsubono Y, Tsuji I, Hisamichi S, Sugahara N, Takano A. The evaluation of screening for gastric cancer in Miyagi Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 1995; 60(1): 45-8.
- 12) Pisani P, Oliver WE, Parkin DM, Alvarez N, Vivas J. Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela. *Br J Cancer.* 1994; 69(6): 1102-5.
- 13) Inaba S, Hirayama H, Nagata C, Kurisu Y, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H.

Evaluation of a screening program on reduction of gastric cancer mortality in Japan: preliminary results from a cohort study. *Prev Med.* 1999; 29(2): 102-6.

14) Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, Hoshiyama Y, Yatsuya H, Sakata K, Kondo T, Kikuchi S, Toyoshima H, Hayakawa N, Tamakoshi A, Ohno Y, Fujino Y, Kaneko S; the Japan Collaborative Cohort Study Group. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer.* 2003; 106(1): 103-7.

15) Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S; JPHC Study Group. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer.* 2006; 118(9): 2315-21.

16) Miyamoto A, Kuriyama S, Nishino Y, Tsubono Y, Nakaya N, Ohmori K, Kurashima K, Shibuya D, Tsuji I. Lower risk of death from gastric cancer among participants of gastric cancer screening in Japan: a population-based cohort study. *Prev Med.* 2007; 44(1): 12-9.

17) Rosero-Bixby L, Sierra R. X-ray screening seems to reduce gastric cancer mortality by half in a community-controlled trial in Costa Rica. *Br J Cancer.* 2007; 97(7): 837-43.

18) Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One.* 2013; 8(11): e79088.

19) Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, Osaki Y, Kishimoto T. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. *Int J Cancer.* 2013; 133(3): 653-9.

20) 田中彰恵, 高橋達夫, 吉川邦生, 藤山佳秀. 胃 X 線検査におけるバリウム誤嚥対策について. *日本消化器集団検診学会雑誌.* 2006; 44(1): 5-11.

21) 渋谷大助, 今野豊, 相田重光, 加藤勝章, 島田剛延. 間接 X 線検査による胃集検における偶発症. *日本消化器がん検診学会雑誌.* 2006; 44(3): 251-8.

22) 日本消化器がん検診学会 胃がん検診精度管理委員会. 委員会報告 平成 22 年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告. *日本消化器がん検診学会雑誌.* 2013; 51(2): 250-5.

23) 岸知輝, 濱島ちさと. 高濃度バリウムによる胃 X 線検査偶発症推計方法の検討. *日本消化器がん検診学会雑誌.* 2014; 52(4): 431-40.

24) 山本兼右, 山崎秀男. 胃がん検診における誤嚥事故防止策の検討. *日本消化器がん検診学会雑誌.* 2014; 52(3): 380-6.

25) 大波忠. 上部消化管 X 線検査における誤嚥の検討. *日本消化器画像診断情報研究会誌.* 2012; 26(1): 77-9.

26) 土亀直俊. バリウム誤嚥は偶発症か. *日本消化器がん検診学会雑誌.* 2013; 51(1): 28-35.

- 27) 日本消化器がん検診学会 胃がん検診精度管理委員会. 委員会報告 平成 23 年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2014; 52(2): 253-8.
- 28) Matsumoto S, Yamasaki K, Tsuji K, Shirahama S. Results of mass endoscopic examination for gastric cancer in Kamigoto Hospital, Nagasaki Prefecture. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(32): 4316-20.
- 29) Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, Hattori M, Dohden K, Ohta K, Itou Y, Aoyagi H. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(9): 1112-5.
- 30) 細川治, 服部昌和, 武田孝之. 繰り返し内視鏡検査による胃がん死亡率減少効果. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2008; 46(1): 14-9.
- 31) 松本吏弘. X 線検診, 検診未受診と対比した胃内視鏡検診による死亡率減少効果. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2010; 48(4): 436-41.
- 32) 細川治, 新保卓郎, 松田一夫, 宮永太門. 任意型内視鏡検診での胃がん死亡率減少効果. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2011; 49(3): 401-7.
- 33) Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, Kishi T, Kato T, Fujita K, Sano M, Tsukioka S. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(8): 2460-6.
- 34) Matsumoto S, Yoshida Y. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: a case-control study. *Indian J Gastroenterol*. 2014; 33(1): 46-9.
- 35) Cho B, ほか. 学術研究サービス課題 最終結果報告書「現行の国家健康検診プログラム全般に対する妥当性の評価および制度改善方案の提示 ―検診対象、検診間隔、標的疾患、検査項目、費用効果などを中心に―」. ソウル大学医科大学. 2013.
- 36) 小越和栄, 成澤林太郎, 加藤俊幸, 藤田一隆, 佐野正俊. 新潟市住民に対する胃がん内視鏡検診. *ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease*. 2010; 26(1): 5-16.
- 37) 細川治, 服部昌和, 武田孝之, 渡辺国重, 藤田学. 胃がん拾い上げにおける内視鏡検査の精度. 日本消化器集団検診学会雑誌. 2004; 42(1): 33-9.
- 38) 後藤信雄, 池上文詔, 桜井幸弘. 職域胃内視鏡検診の検討. 日本消化器集団検診学会雑誌. 2005; 43(2): 197-205.
- 39) 満崎克彦, 福永久美, 采田憲昭, 藤本貴久, 工藤康一, 多田修治, 須古博信, 浦田譲治. 胃内視鏡検診における偽陰性例の検討. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2008; 46(2): 202-9.
- 40) Choi KS, Jun JK, Lee HY, Park S, Jung KW, Han MA, Choi IJ, Park EC. Performance of gastric cancer screening by endoscopy testing through the National Cancer Screening Program of Korea. *Cancer Sci*. 2011; 102(8): 1559-64.
- 41) Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer

prevention and screening program. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(5): 301-8.

42) 芳野純治, 五十嵐良典, 大原弘隆, 小村伸朗, 加藤元嗣, 清水誠治, 鈴木武志, 鶴田修, 日山亨, 吉田智治, 上西紀夫. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 5 回全国調査報告 2003 年より 2007 年までの 5 年間. *Gastroenterological Endoscopy*. 2010; 52(1): 95-103.

43) 小林正夫, 三崎文夫, 富田照見. 胃癌検診における経鼻的胃内視鏡検査の現況. *日本消化器がん検診学会雑誌*. 2006; 44(6): 623-30.

44) 安田貢, 青木利佳, 鳥巢隆資, 北村晋志, 林亨, 村田昌彦, 山ノ井昭, 鹿児島彰, 井上博之, 村岡直子. 胃がん検診における経鼻内視鏡検査導入の試み. *日本消化器がん検診学会雑誌*. 2007; 45(1): 27-34.

45) 田中志乃, 花田梢, 足立経一. 人間ドックへの経鼻内視鏡検査導入後の胃癌発見率に関する検討. *日本消化器がん検診学会雑誌*. 2013; 51(3): 355-62.

46) 一般社団法人新潟市医師会. 第 3 章. 6. 検診の不利益. *新潟市胃がん内視鏡検診 10 年のあゆみ*. 2014; 81-4.

47) Ohata H, Oka M, Yanaoka K, Shimizu Y, Mukoubayashi C, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, Tamai H, Arii K, Nakata H, Yoshimura N, Takeshita T, Miki K, Mohara O, Ichinose M. Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography. *Cancer Sci*. 2005; 96(10): 713-20.

48) 伊藤史子, 渡邊能行, 三木一正. 地域住民を対象とした 2 段階ペプシノゲン法胃がん検診の死亡減少効果の検討. *日本がん検診・診断学会誌*. 2007; 14(2): 156-60.

49) Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, Ito M, Tanaka S, Watanabe Y, Haruma K. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42(6): 760-4.

50) 小林正夫, 富田照見, 三崎文夫, 宮永實. 胃癌検診における胃 X 線法とペプシノゲン法の併用に関する有用性の検討. *日本消化器集団検診学会雑誌*. 2004; 42(2): 177-84.

51) Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Ohata H, Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(4): 838-45.

52) Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Yamamoto S, Ikeda S, Hanaoka T, Tsugane S; Japan Public Health Center Study Group. Effect of *Helicobacter pylori* infection combined with CagA and pepsinogen status on gastric cancer development among Japanese men and women: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(7): 1341-7.

53) *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter*

pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001; 49(3): 347-53.

54) Terasawa T, Nishida H, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, Takaku R, Hamashima C. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(10): e109783.

55) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, Yoshikawa A, Yanaoka K, Arii K, Tamai H, Shimizu Y, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2004; 109(1): 138-43.

56) Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, Doi H, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut*. 2005; 54(6): 764-8.

57) Mizuno S, Miki I, Ishida T, Yoshida M, Onoyama M, Azuma T, Habu Y, Inokuchi H, Ozasa K, Miki K, Watanabe Y. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(11): 3132-7.

58) Zhang X, Xue L, Xing L, Wang J, Cui J, Mi J, Xing X, Wang J, Du Z, Misumi J, Tian Q, Wang L. Low serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio and *Helicobacter pylori* infection are associated with increased risk of gastric cancer: 14-year follow up result in a rural Chinese community. *Int J Cancer*. 2012; 130(7): 1614-9.

59) Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS; China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(2): 187-94.

60) Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, You WC, Gail MH. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(6): 488-92.

61) Zhou LY, Lin SR, Ding SG, Huang XB, Jin Z, Cui RL, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: A 10-year follow-up study. *Chin Med J*. 2014; 127(8): 1454-8.

62) Wong BC, Zhang L, Ma JL, Pan KF, Li JY, Shen L, Liu WD, Feng GS, Zhang XD, Li J, Lu AP, Xia HH, Lam S, You WC. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter*

pylori eradication on precancerous gastric lesions. *Gut*. 2012; 61(6): 812-8.

63) Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y, Matsushima Y, Sakaki N, Satoh K, Sugiyama T, Takahashi S, Sato T, Hinotsu S, Shimoda T, Ochiai A, Emura F, Gotoda T, Wakabayashi K, Kakizoe T. Impact of *H. pylori* eradication on gastric atrophy: current status of the Japanese Intervention Trial (JITHP Study). *Proceedings of the 6th International Gastric Cancer Congress*. 2005; 131-6.

64) Cornell JE, Mulrow CD, Localio R, Stack CB, Meibohm AR, Guallar E, Goodman SN. Random-effects meta-analysis of inconsistent effects: a time for change. *Ann Intern Med*. 2014; 160(4): 267-70.

65) International Agency for Research on Cancer. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. IARC Working Group Report Volume 8. Lyon. 2014.

66) Miwa H, Murai T, Sato K, Ohkura R, Yamada T, Nagahara A, Ohtaka K, Minowa T, Kurosawa A, Sato N. Comparison of the efficacy of 400mg and 800mg of clarithromycin used with lansoprazole and amoxicillin in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol*. 2000; 35(7): 536-9.

67) Adachi K, Ishihara S, Hashimoto T, Hirakawa K, Niigaki M, Takashima T, Kaji T, Kawamura A, Sato H, Okuyama T, Watanabe M, Kinoshita Y. Efficacy of sucralfate for *Helicobacter pylori* eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole-based regimen. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(7): 919-22.

68) Nagahara A, Miwa H, Ogawa K, Kurosawa A, Ohkura R, Iida N, Sato N. Addition of metronidazole to rabeprazole-amoxicillin-clarithromycin regimen for *Helicobacter pylori* infection provides an excellent cure rate with five-day therapy. *Helicobacter*. 2000; 5(2): 88-93.

69) Kihira K, Satoh K, Saifuku K, Kawakami S, Fukazawa K, Ishino Y, Kimura K, Sugano K. Rabeprazole, amoxycillin and low- or high-dose clarithromycin for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(8): 1083-7.

70) Isomoto H, Furusu H, Morikawa T, Mizuta Y, Nishiyama T, Omagari K, Murase K, Inoue K, Murata I, Kohno S. 5-day vs. 7-day triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(12): 1619-23.

71) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, Satoh K, Kuwayama H, Fukuda Y, Fujioka T, Takemoto T, Kimura K, Shimoyama T, Shimizu K, Kobayashi S. A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter*. 2001;

6(3): 254-61.

72) 間部克裕, 高橋美香子, 深瀬洋子, 齋藤秀樹, 加藤智恵子, 深瀬和利, 松田徹, 大泉晴史, 武田弘明, 本山悌一, 河田純男. クラリスロマイシンの用量が除菌率および副作用に及ぼす影響 山形県臨床 *Helicobacter pylori* 研究会登録制度による検討. 新薬と臨床. 2003; 52(6): 740-6.

73) 間部克裕, 高橋美香子, 大泉晴史, 深瀬洋子, 渡部健一, 高橋邦弘, 門馬孝, 小内信也, 藤倉益雄, 阿部正和, 加藤智恵子, 深瀬和利, 松田徹, 河田純男. 山形県における *Helicobacter pylori* 除菌療法の現状と問題点. *Helicobacter Research*. 2004; 8(2): 176-84.

74) 坂本繁, 千野文雄, 大窪久夫, 高橋陽子, 青木寛, 森田敬, 井野嘉明, 藤原芳廣. ヘリコバクター・ピロリ陽性消化性潰瘍に対するランソプラゾール, アモキシシリン, クラリスロマイシン併用による除菌療法の検討 使用成績調査による安全性および有効性の検討. 臨床医薬. 2006; 22(1): 21-30.

75) Kubo N, Kochi S, Ariyama I, Murata M, Furusyo N, Hayashi J. Pseudomembranous colitis after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Kansenshogaku Zasshi*. 2006; 80(1): 51-5.

76) 藤岡利生. ラベプラゾールナトリウム (パリエット®錠) による *H. pylori* 一次除菌療法の大規模調査の中間成績. *Helicobacter Research*. 2010; 14(4): 319-26.

77) Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, Miwa Y, Kudo M, Kawashima J, Matsubara Y, Miwa J, Yakabi K. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol*. 2012; 47(3): 276-83.

78) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2005; 40(11): 1024-8.

79) Yagi S, Okada H, Takenaka R, Miyoshi M, Suzuki S, Toyokawa T, Kawahara Y, Yamamoto K. Influence of *Helicobacter pylori* eradication on reflux esophagitis in Japanese patients. *Dis Esophagus*. 2009; 22(4): 361-7.

80) Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, Oguma K, Okada H, Yamamoto K. *Helicobacter pylori* eradication may induce de novo, but transient and mild, reflux esophagitis: prospective endoscopic evaluation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(1): 107-13.

81) Tsukada K, Katoh H, Miyazaki T, Fukuchi M, Kuwano H, Kimura H, Fukai Y, Inose T, Motojima T, Toda N, Yamada S. Factors associated with the development of reflux esophagitis after *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Dis Sci*. 2006; 51(3): 539-42.

82) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2005; 40(11): 1024-8.

- 83) Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, Fukuchi M, Fukai Y, Kimura H, Sohda M, Yamada S, Toda N, Motojima T, Kuwano H. The incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17(10): 1025-8.
- 84) Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, Kuroda M, Nakamura M, Horiki N, Oka S, Gabazza EC, Adachi Y. Reflux esophagitis after eradication of *Helicobacter pylori* is associated with the degree of hiatal hernia. *Scand J Gastroenterol*. 2004; 39(11): 1061-5.
- 85) Takeuchi R, Kato K, Mizuno S, Kawamura Y, Kawamura F, Iwasaki A, Arakawa Y. Abnormal gastroesophageal flap valve is highly associated with endoscopic reflux esophagitis after *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2004; 9(1): 1-8.
- 86) Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Kato K, Toyota T, Shimosegawa T. Increased gastric acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15(6): 813-20.
- 87) Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Kawanishi M. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(6): 729-35.
- 88) Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 19(1): 67-70.
- 89) Murakami K, Sato R, Okimoto T, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, Kagawa J, Sato S, Abe H, Arita T. Eradication rates of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* using either rabeprazole or lansoprazole plus amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(11): 1933-8.
- 90) Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, Chouno S, Hayakumo T, Tomono N, Orino A, Tanimura H, Asahina K, Matsuura N, Endo M, Hirano M, Sakamoto C, Inomoto T, Arakawa T. Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients: a randomised, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Investig*. 2006; 26(7): 403-14.
- 91) Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K. Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(1): 22-30.
- 92) Isomoto H, Inoue K, Furusu H, Nishiyama H, Shikuwa S, Omagari K, Mizuta Y, Murase K, Murata I, Kohno S. Lafutidine, a novel histamine H₂-receptor antagonist, vs lansoprazole in combination with amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2003; 8(2): 111-9.

- 93) Miki I, Aoyama N, Sakai T, Shirasaka D, Wambura CM, Maekawa S, Kuroda K, Tamura T, Kita T, Sakaeda T, Okumura K, Kasuga M. Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of *Helicobacter pylori* infection with lansoprazole- or rabeprazole-based triple therapy in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(1): 27-33.
- 94) Chung JW, Lee GH, Han JH, Jeong JY, Choi KS, Kim do H, Jung KW, Choi KD, Song HJ, Jung HY, Kim JH. The trends of one-week first-line and second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Hepatogastroenterology*. 2011; 58(105): 246-50.
- 95) Mégraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al.; Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013; 62(1): 34-42.
- 96) Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med*. 1997; 337(7): 441-6.
- 97) Jakobsson H, Wreiber K, Fall K, Fjellstad B, Nyrén O, Engstrand L. Macrolide resistance in the normal microbiota after *Helicobacter pylori* treatment. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39(9): 757-63.
- 98) Jönsson M, Qvarnström Y, Engstrand L, Swedberg G. Clarithromycin treatment selects for persistent macrolide-resistant bacteria in throat commensal flora. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 25(1): 68-74.
- 99) Sjölund M, Wreiber K, Andersson DI, Blaser MJ, Engstrand L. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*. 2003; 139(6): 483-7.
- 100) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス. がんの統計 '12. http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2012/cancer_statistics_2012.pdf
- 101) 一般社団法人日本消化器がん検診学会. 全国集計委員会. 委員会報告 平成 23 年度消化器がん検診全国集計. 2013.
- 102) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス. 集計表のダウンロード. <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>. (アクセス: 2014 年 12 月 25 日)
- 103) National Cancer Institute: Stomach (Gastric) Cancer Screening (PDQ®). (アクセス: 2014 年 12 月 25 日)

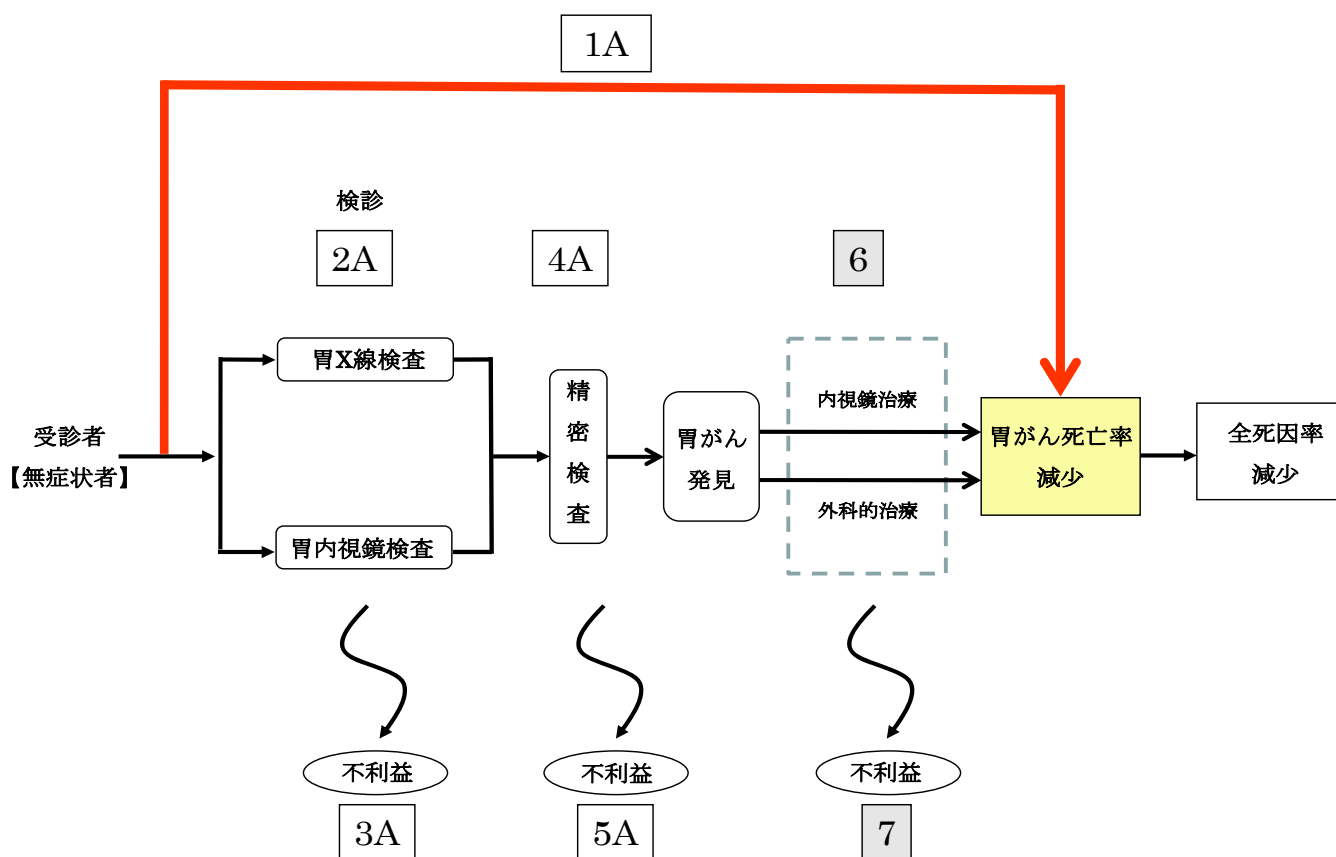
- 104) Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Sollano J; Asia-Pacific Gastric Cancer Consensus Conference. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(3): 351-65.
- 105) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence consensus report. *Gut*. 2012; 61(5): 646-64.
- 106) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌. 2009; 10(2): 104-28.
- 107) Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, Wu KC, Wu DC, Sollano J, Kachintorn U, Gotoda T, Lin JT, You WC, Ng EK, Sung JJ; Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008; 9(3): 279-87.
- 108) Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. 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.
- 109) Korean National Cancer Center. The symposium on stomach cancer screening revised guideline. Seoul. (2014.12.10)
- 110) 日本消化器がん検診学会 胃内視鏡検診標準化研究会編集. 胃内視鏡検診マニュアル. 医学書院. 東京. 2010.
- 111) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9636): 392-7.
- 112) Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K, Fuyuno Y,

- Yamaguchi K, Egashira I, Kim H, Kanda M, Hirahashi M, Matsumoto T. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2012; 75(1): 39-46.
- 113) Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013; 62(5):676-82.
- 114) Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014; 348: g3174.
- 115) Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med.* 2007; 147(8): 553-62.
- 116) Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut.* 2005; 54(6): 735-8.
- 117) Blaser M. Antibiotic overuse: Stop the killing of beneficial bacteria. *Nature.* 2011; 476(7361): 393-4.
- 118) Park JY, Forman D, Greenberg ER, Herrero R. *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer: are more trials needed? *Curr Oncol Rep.* 2013; 15(6): 517-25.
- 119) Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices—overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health.* 2012; 15(6): 796-803.
- 120) Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahm M; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Value Health.* 2012; 15(6): 804-11.

図表一覧

- 図 1 【従来型】胃がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題
- 図 2 【リスク層別型】胃がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題
- 図 3 「がん検診」と「リスク層別化」の相違点
- 図 4 胃 X 線検診のメタ・アナリシス
- 図 5 ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法による胃がん罹患予測のメタ・アナリシス (4 群)
- 図 6 ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法による胃がん罹患予測のメタ・アナリシス (3 群)
- 図 7 無症状者を対象とした除菌後の胃がん罹患抑制効果のメタ・アナリシス
- 図 8 胃がん罹患率の推移
- 図 9 胃がん死亡率の推移
-
- 表 1 証拠のレベル
- 表 2 推奨グレード
- 表 3 胃 X 線検診の死亡率減少効果
- 表 4 胃 X 線検査の偶発症
- 表 5 胃内視鏡検診の観察研究 (死亡率減少効果)
- 表 6 胃内視鏡検診の症例対照研究 (死亡率減少効果)
- 表 7 胃内視鏡検査の偶発症
- 表 8 ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法のリスク別胃がん罹患率
- 表 9 胃 X 線検診の利益と不利益
- 表 10 胃内視鏡検診の利益と不利益
- 表 11 胃がん検診の推奨グレード

図1 【従来型】胃がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題



AF1A 無症状で平均的な集団に対して、がん検診を行うことにより、がん検診を行わない場合に比べて、胃がん死亡率が減少するか

【検診方法】

- ① 胃 X 線検査
- ② 胃内視鏡検査

AF2A 検診の精度（感度・特異度・陽性反応適中度）

- 1) 精度（感度・特異度・陽性反応適中度）は、他の方法と比べて高いか ⇒ 原則
 - ・ 感度・特異度・陽性反応適中度はどの程度か
 - ・ 病期別（早期がん・進行がん）の感度
 - ・ 中間期がん
- 2) 発見がんの病期分布は、他の方法と比べて異なるか ⇒ 上記 1) がない場合（代替）
 - ・ 早期がんと進行がんの割合
 - ・ 発見がんの特性（病期・腫瘍径など）

AF3A 検診の不利益

- ① 偽陽性率
- ② 偶発症の種類や発症率（国内）
- ③ 過剰診断・過剰治療 ⇒モデル解析を含む。検討方法による差、妥当性要検討
- ④ 放射線被ばく

AF4A 精密検査の精度

【方法】内視鏡検査に伴う生検

診療における内視鏡検査の感度・特異度に関する報告はあるか

AF5A 精密検査の不利益

例) 出血、穿孔など

【Analytic Framework 共通事項】 検討除外項目

AF6 検診発見がんに対して、適切な治療法を行うことにより、検診外（外来）発見がん比べて、生存率が高いか

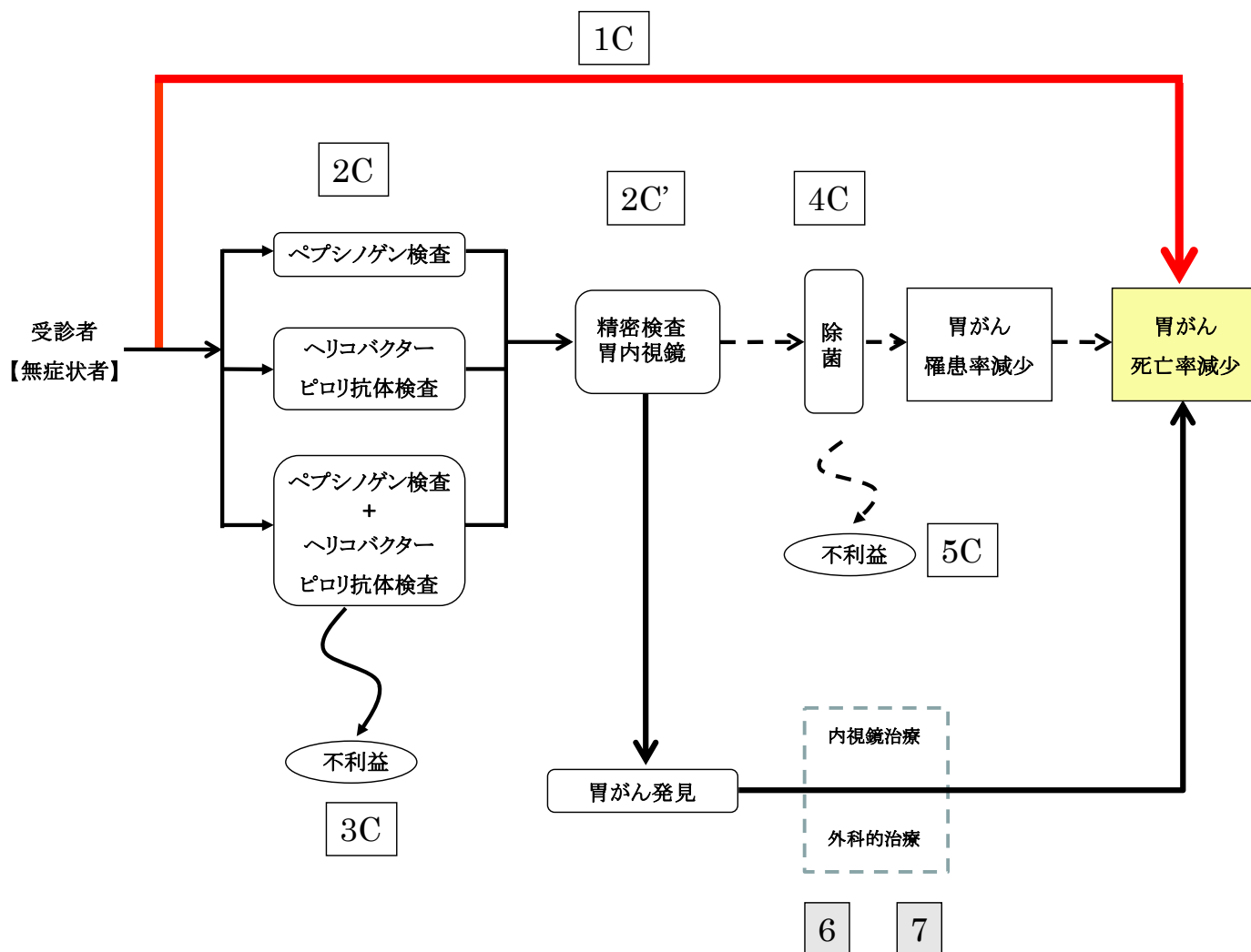
【検診方法別】

- ① 胃 X 線検査発見
- ② 胃内視鏡検査発見

AF7 治療の不利益：内視鏡治療の不利益

例) 出血、穿孔など

図2 【リスク層別型】胃がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題



AF1C 無症状で平均的な集団に対して、がん検診を行うことにより、がん検診を行わない場合に比べて、胃がん死亡率（胃がん罹患率）が減少するか

【検診方法】

- ① ペプシノゲン検査（単独法）
- ② ヘリコバクターピロリ抗体検査（単独法）
- ③ ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

AF2C 検診の精度（感度・特異度・陽性反応適中度）

- 1) 精度（感度・特異度・陽性反応適中度）は、他の方法と比べて高いか ⇒ 原則
 - ・ 感度・特異度・陽性反応適中度はどの程度か
 - ・ 病期別（早期がん・進行がん）の感度
 - ・ 中間期がん

- 2) 発見がんの病期分布は、他の方法と比べて異なるか ⇒上記 1) がない場合 (代替)
- 早期がんと進行がんの割合
 - 発見がんの特性 (病期・腫瘍径など)

AF2C' リスク予測

ヘリコバクターピロリ抗体検査 (+ペプシノゲン検査) により、胃がんハイリスク・グループの集約は可能か

- ヘリコバクターピロリ抗体検査 (+ペプシノゲン検査) の結果別胃がん発見率の比較

【エンドポイント】 胃がん発症

AF3C 検診の不利益

- ① 偽陽性率
- ② 偶発症の種類や発症率 (国内)
- ③ 過剰診断・過剰治療 ⇒モデル解析を含む。検討方法による差、妥当性要検討

AF4C 除菌治療の効果

【対象集団】 無症状者、萎縮性胃炎

【エンドポイント】 胃がん罹患

* 原則として初回除菌の評価

AF5C 除菌治療の不利益

- 1) 下痢、味覚異常、舌炎、口内炎、皮疹、腹痛、めまいなど
- 2) 除菌失敗による精神的負担 (不安など)
- 3) 抗生剤使用増加に伴う薬剤耐性菌の増加

【Analytic Framework 共通事項】 検討除外項目

AF6 検診発見がんに対して、適切な治療法を行うことにより、検診外 (外来) 発見がんに比べて、生存率が高いか

【検診方法別】

- ① 胃 X 線検査発見
- ② 胃内視鏡検査発見

AF7 治療の不利益：内視鏡治療の不利益

例) 出血、穿孔

図3 「がん検診」と「リスク層別化」の相違点

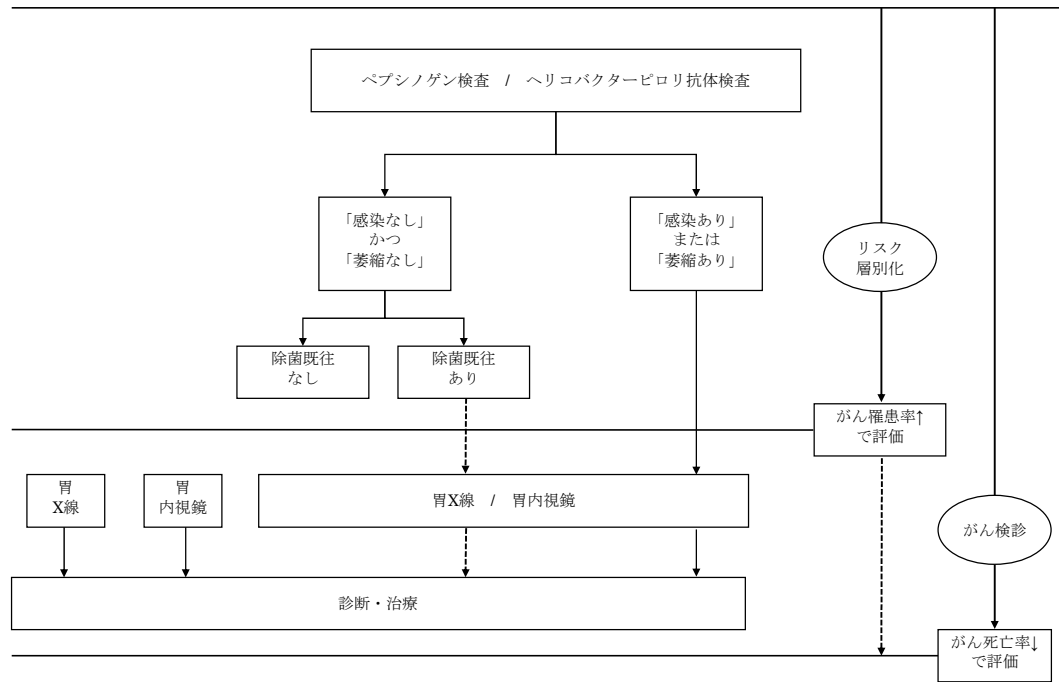


図4 胃X線検診のメタ・アナリシス

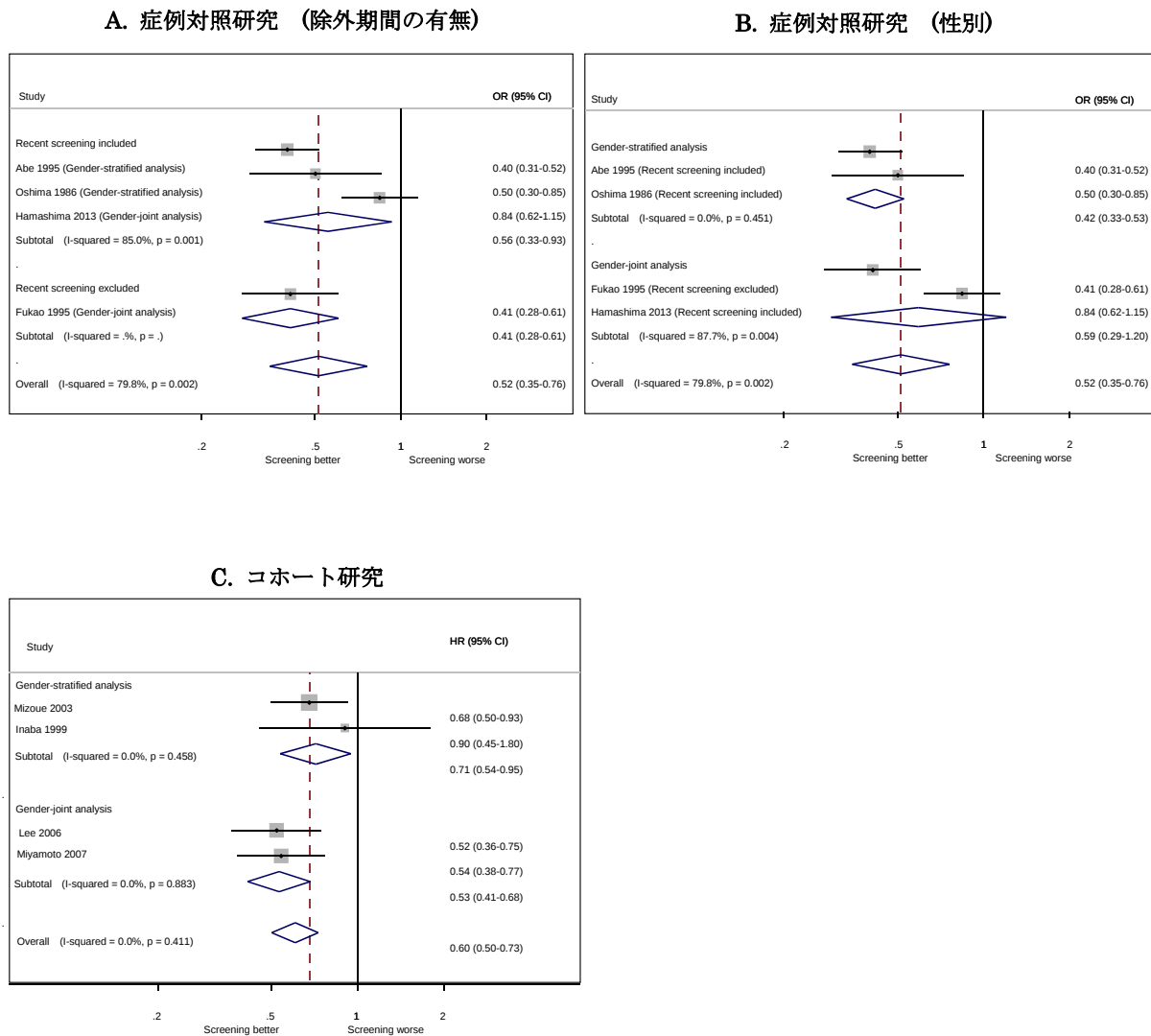


図5 ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法による胃がん罹患予測のメタ・アナリシス (4群)

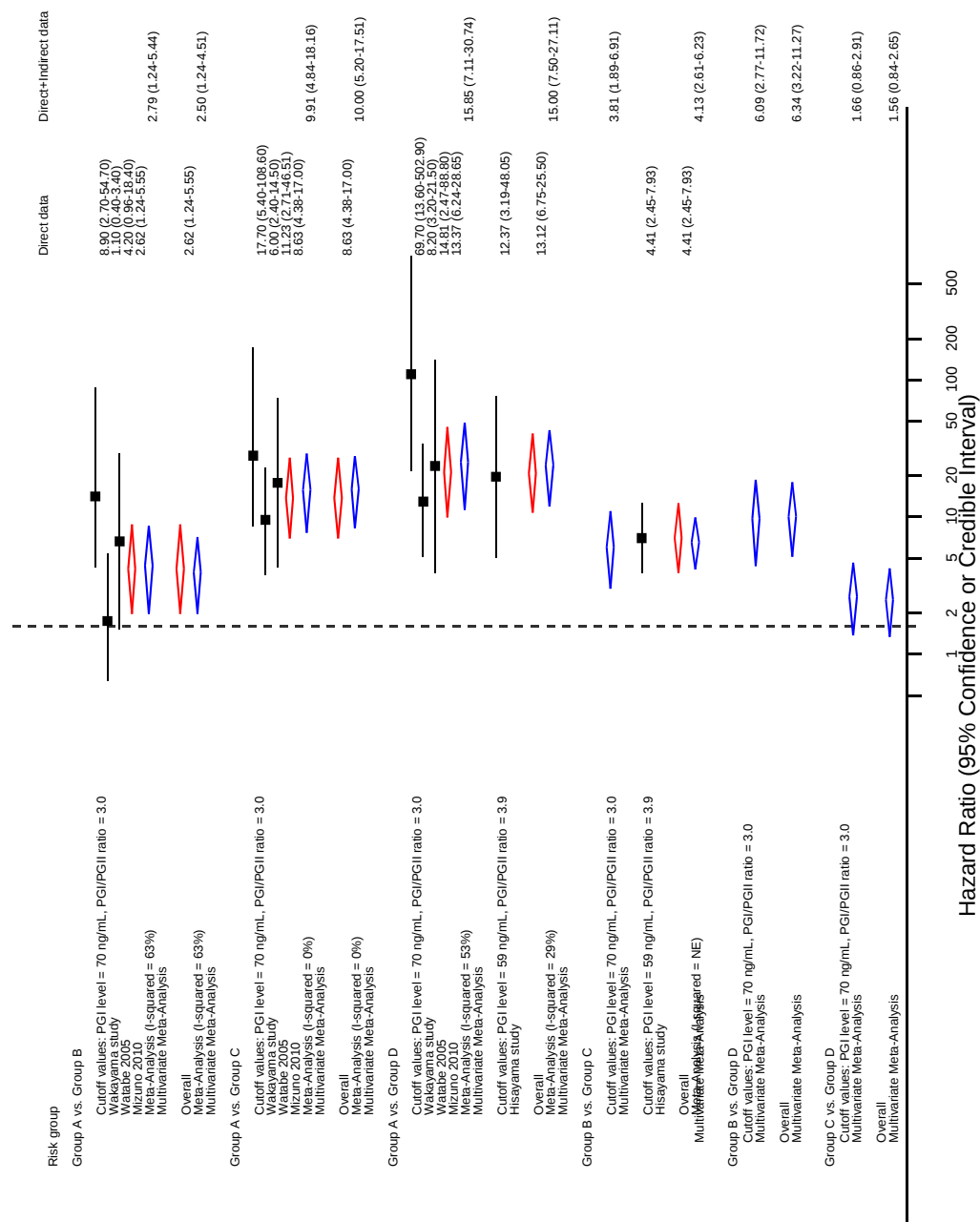


図6 ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法による胃がん罹患予測のメタ・アナリシス (3群)

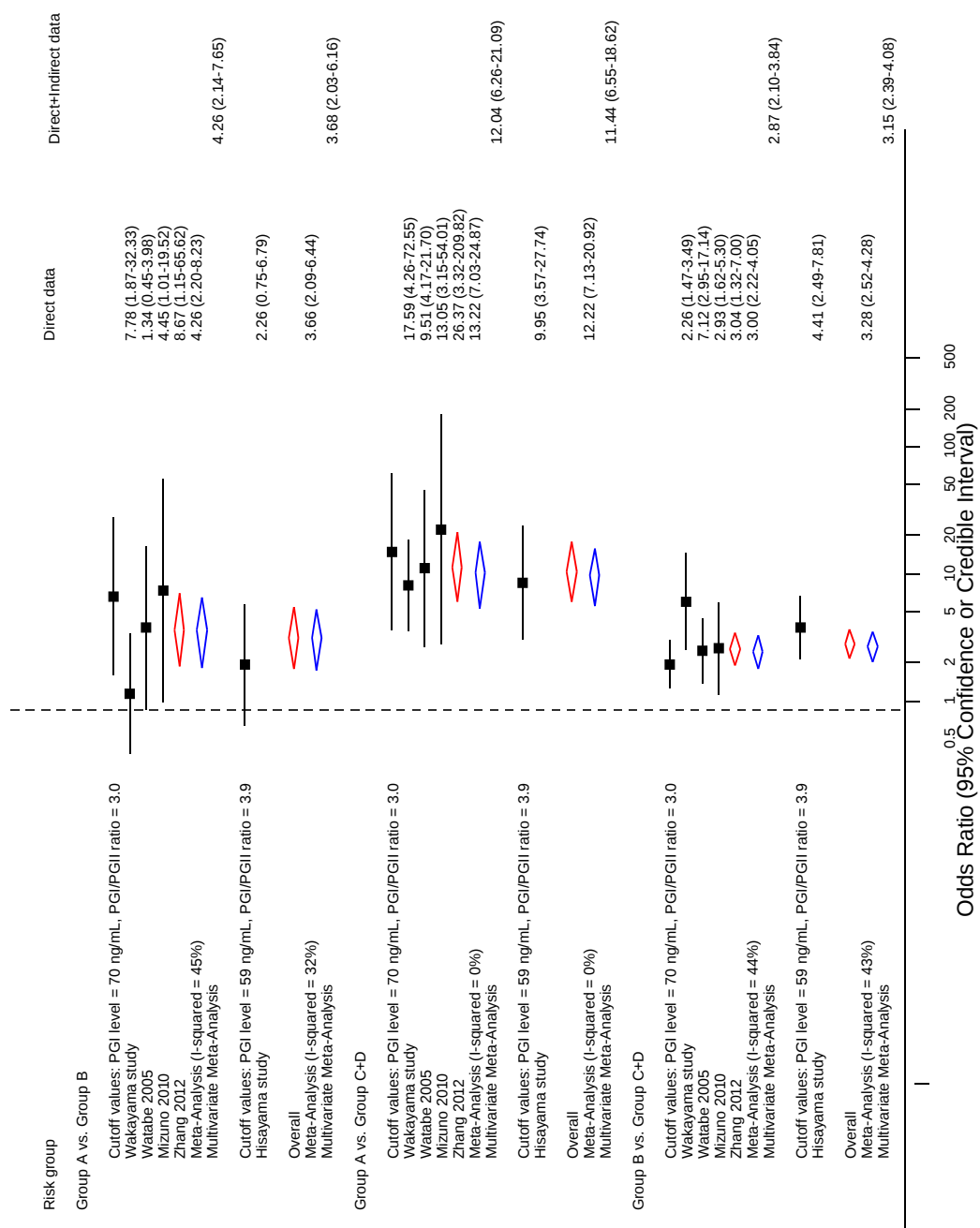
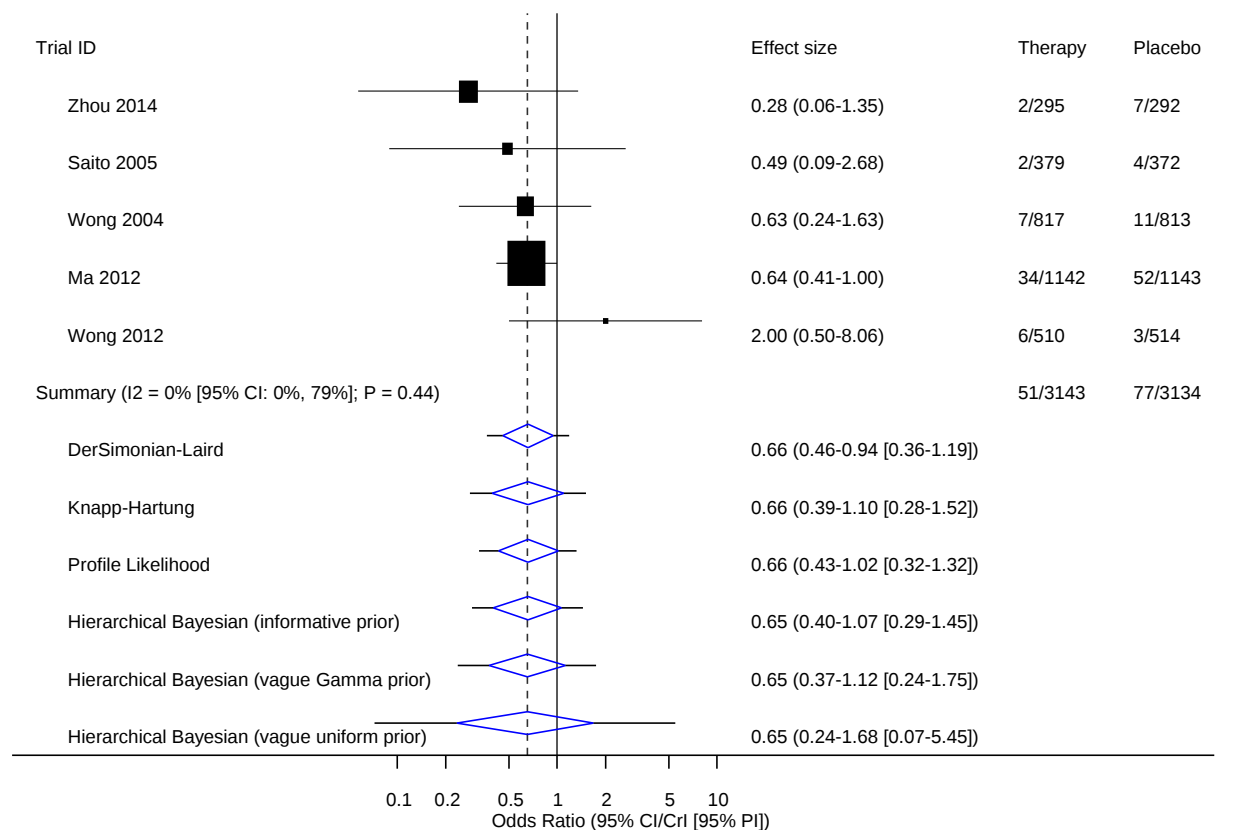


図 7 無症状者を対象とした除菌後の胃がん罹患抑制効果のメタ・アナリシス

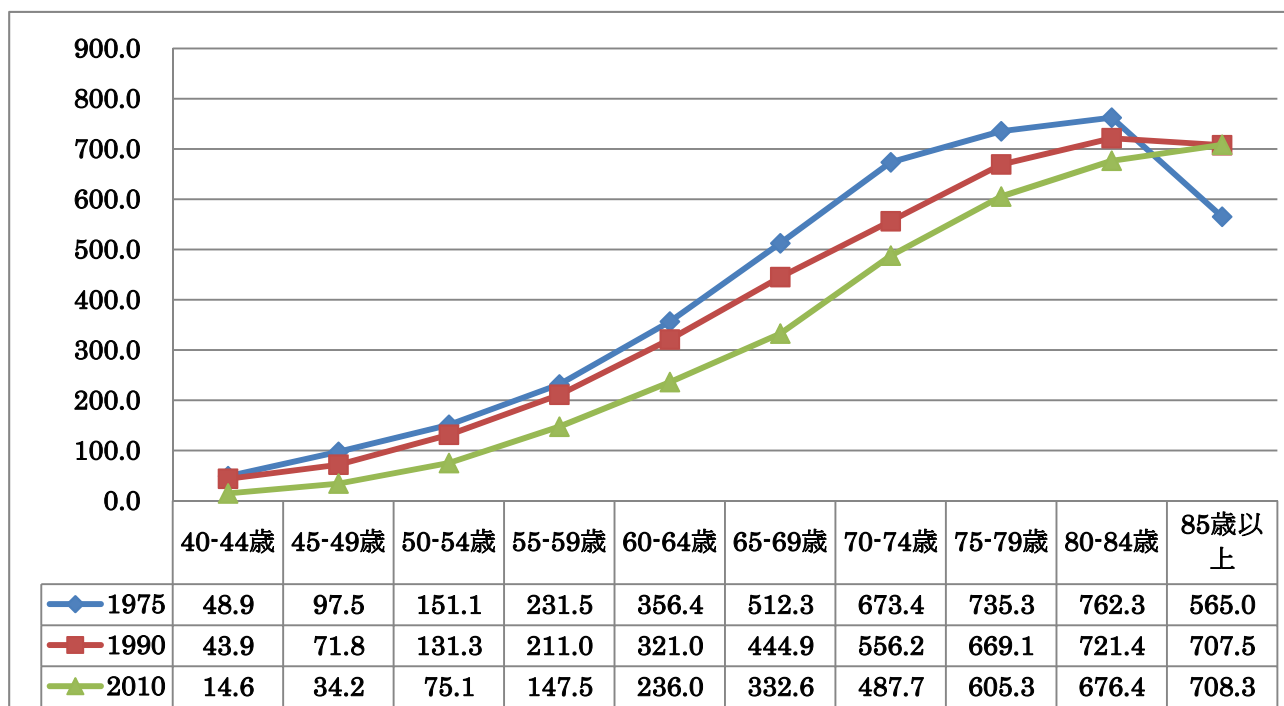


注：

各 1 次研究の治療効果の点推定値は黒塗りの四角(■：サイズは結果の分散の逆数で表示)。治療効果の 95% 信頼区間(Woolf の logit 法で概算)は延長する直線で表示。ダイヤモンド(白色)は中央が治療効果の要約推定値と 95%信頼区間(あるいはベイズ信用区間)を表示。治療効果の要約推定値の 95%予測区間(あるいはベイズ予測区間)はダイヤモンドから延長する直線で表示。

図8 胃がん罹患率の推移

A. 年齢別胃がん罹患率（男性）



B. 年齢別胃がん罹患率（女性）

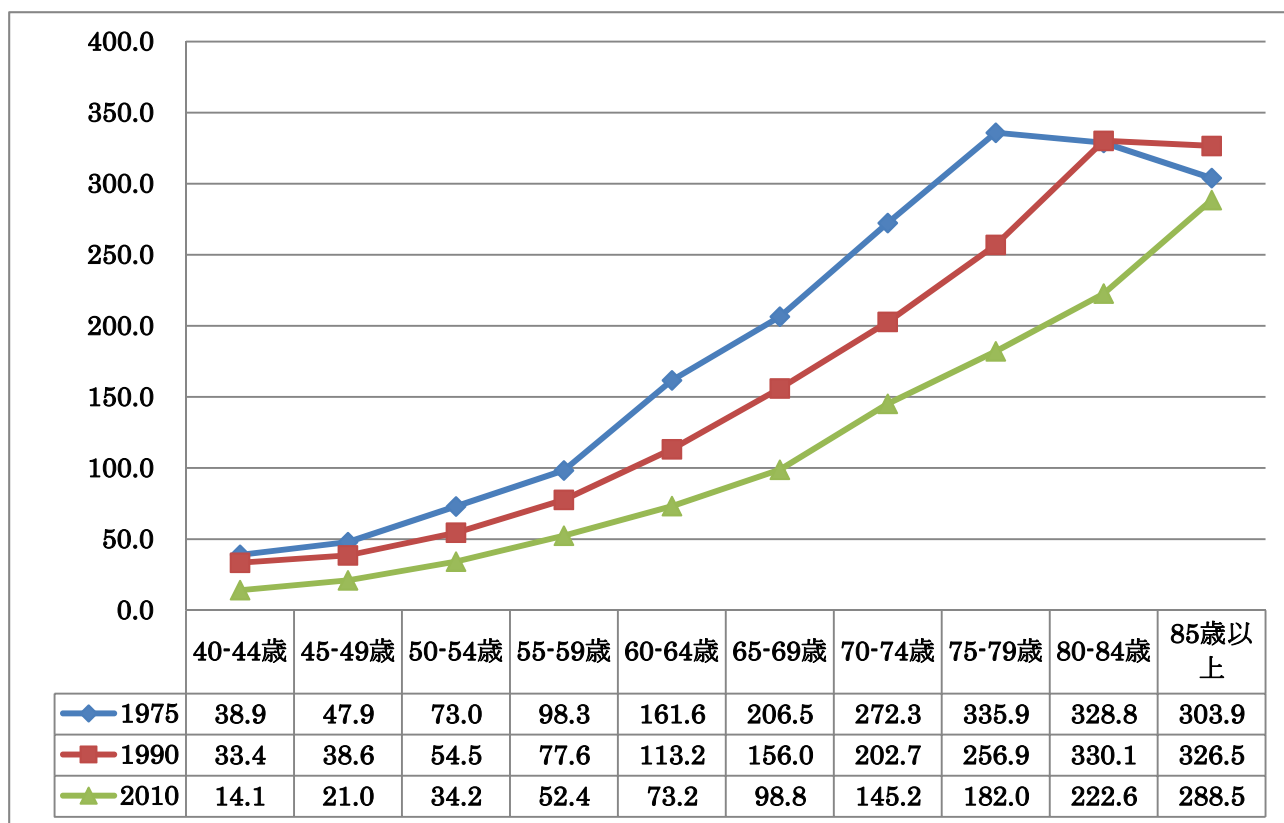
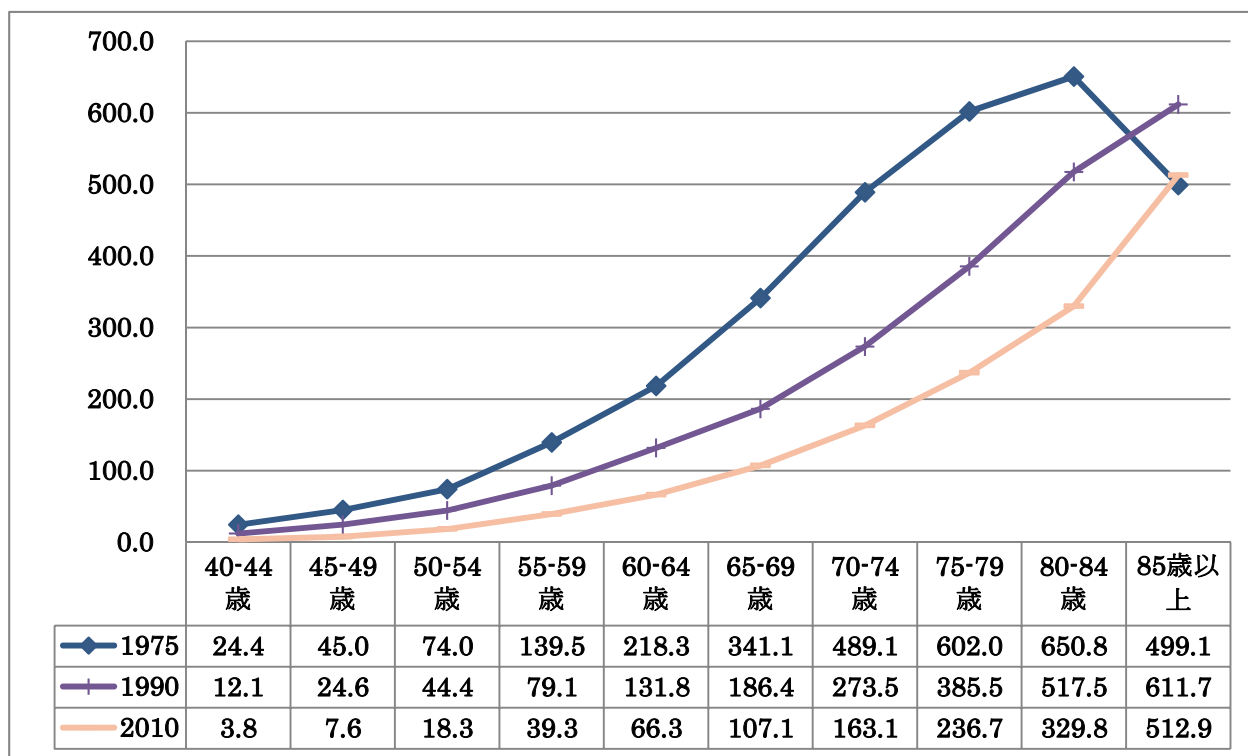


図9 胃がん死亡率の推移

A. 年齢別胃がん死亡率（男性）



B. 年齢別胃がん死亡率（女性）

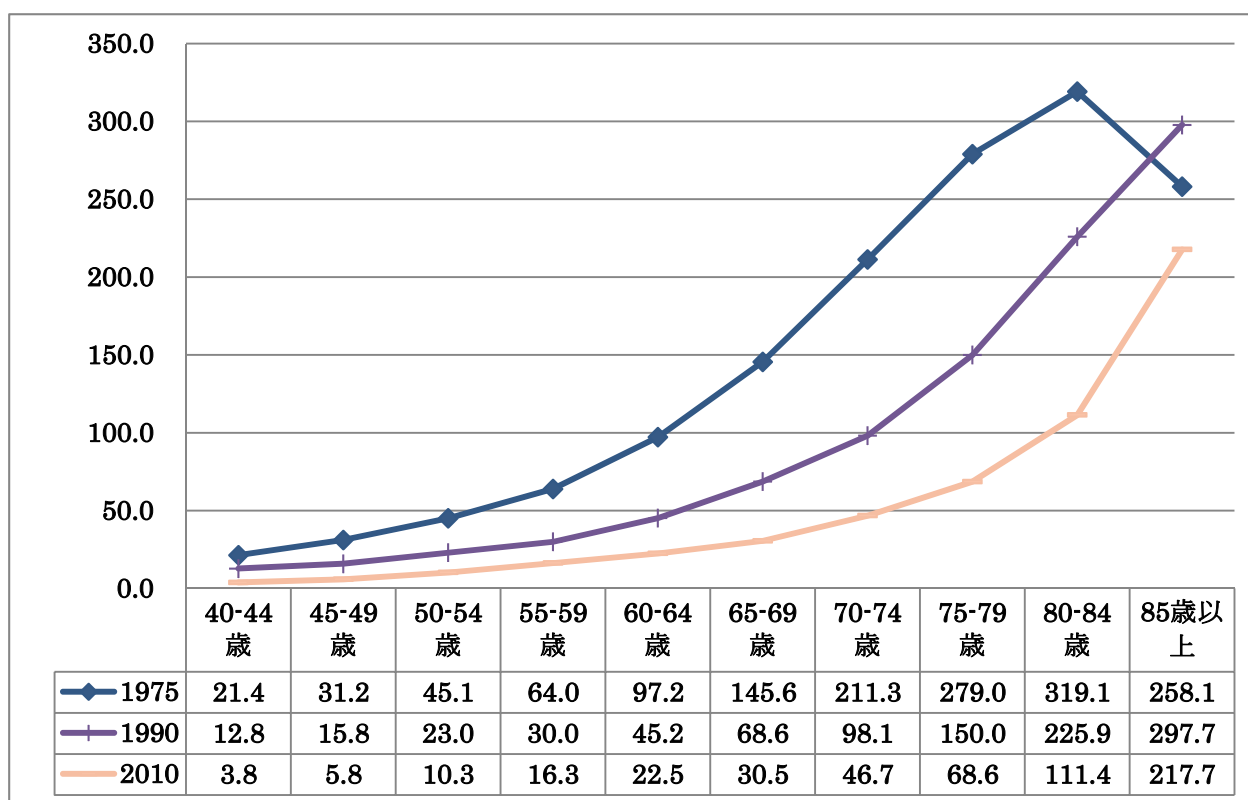


表1 証拠のレベル

証拠レベル	主たる研究方法	内容
1+	無作為化比較対照試験	死亡率減少効果について一貫性を認める、中等度以上の質の無作為化比較対照試験が複数行われている。
1-	無作為化比較対照試験	死亡率減少効果について質の低い無作為化比較対照試験が行われている。 死亡率減少効果に関する無作為化比較対照試験が複数行われているが、結果が一貫しない。
2+	症例対照研究 / コホート研究	死亡率減少効果について中等度以上の質の無作為化比較対照試験が少なくとも1件行われており、かつ死亡率減少効果について中等度以上の質の症例対照研究・コホート研究が少なくとも1件行われている。両者の結果に一貫性がある。 死亡率減少効果について一貫性を認める、中等度以上の質の症例対照研究・コホート研究が複数行われている。 死亡率減少効果について中等度以上の質の症例対照研究・コホート研究や質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われ、これらの結果に一貫性がある。
2-	AF組み合わせ 症例対照研究 / コホート研究	先行する類似の検診方法の死亡率減少効果について中等度以上の質の無作為化比較対照試験・症例対照研究・コホート研究や質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われ、これらの結果に一貫性がある。さらに、先行する類似の検診方法と感度および特異度が同等以上である。 死亡率減少効果について、質の低い症例対照研究・コホート研究が行われている。 死亡率減少効果について中等度以上の質の症例対照研究・コホート研究や質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われているが、これらの結果に一貫性がない。
3	地域相関研究 / 時系列研究 その他の研究	死亡率減少効果について、地域相関研究・時系列研究のみ行われている。 横断的な研究・発見率の報告・症例報告など、散発的な報告のみでAnalytic Frameworkを構成する評価が不可能である。
4	専門家の意見	専門家の意見。

表2 推奨グレード

推奨	表現	対策型検診 (住民検診型)	任意型検診 (人間ドック型)	証拠のレベル 利益 (死亡率減少効果)
A	利益(死亡率減少効果)が不利益を確実に上回り、その差が十分に大きいことから、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。	推奨する。	推奨する。	1+ / 2+
B	利益(死亡率減少効果)が不利益を上回るがその差は推奨Aに比し小さく、中等度である。 利益(死亡率減少効果)が不利益を上回ることから、対策型検診・任意型検診の実施を勧める。	推奨する。	推奨する。	1+ / 2+
C	利益(死亡率減少効果)を示す証拠があるが、利益が不利益とほぼ同等か、その差は極めて小さいことから、対策型検診として勧めない。 任意型検診として実施する場合には、安全性を確保し、不利益に関する説明を十分に行う必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。	推奨しない。	個人の判断に基づく受診は妨げない。	1+ / 2+
D	利益(死亡率減少効果)のないことを示す科学的根拠があることから、対策型検診・任意型検診の実施を勧めない。 不利益が利益(死亡率減少効果)を上回ることから、対策型検診・任意型検診の実施を勧めない。	推奨しない。	推奨しない。	1+ / 2+
I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、利益と不利益のバランスが判断できない。このため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について十分説明する必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。	推奨しない。	個人の判断に基づく受診は妨げない。	1- / 2- / 3 / 4

表3 胃X線検診の死亡率減少効果

AF	文献 No	著者	公表年	国	研究デザイン	検査方法	評価指標	方法	対象	結果	不利益	コメント
1	15	Lee KJ, et al.	2006	日本	コホート研究	X線	胃がん死亡率 全死因死亡率	JPHC studyコホート研究。がん死亡: 住民・死亡登録、が ん発症: 関連病院か らの報告、がん登 録。追跡期間は平均 13.1年。	男性20,326人 女性21,824人 年齢49.5±5.9歳	胃がん特異的死亡(補正ハザード比 (95%信頼区間)年齢・性・地域のみで 補正、前記3項目およびその他のリスク 因子で補正): 0.60 (0.43-0.83), 0.52 (0.36-0.74)、胃がん発症: 1.13 (0.96- 1.32)、1.06 (0.90-1.25)。この傾向は 年齢群によるサブ解析でも保たれた。 また、観察開始3年以内の早期がん死 亡・発症者を除外した感受性分析でも 傾向は保たれた(0.73, 95%CI: 0.55- 0.97)。	記載なし	1)初回アンケート調査により、検 診受診群と未受診群に分類。追 跡期間内の胃がん検診受診歴は 考慮されていない。 2)選択バイアスの可能性(母集団 より>20%の除外)、さらに確認バ イアスや磨耗バイアスなどの可能 性も残る。
1	16	Miyamo to A, et al.	2006	日本	コホート研究	X線	胃がん死亡率 全死因死亡率	宮城県の14市町村を 対象としたコホート研 究。住民検診(胃透視) の受診歴を確認し、そ の後の転帰を死亡小 票・がん登録で追跡し た。	検診群 男11,916 女12,098 対照群 男8,177 女9,203 平均年齢 検診群 男52.33歳 女53.2歳 対照群 男50.33歳 女50.43歳	胃がん死亡リスクは0.54(0.38-0.77) で有意に検診群で小さい。罹患率 は0.94(0.79-1.13)で差なし。他の要 因での死亡は0.83(0.77-0.90)で検診 群で小さい。	記載なし	コホートなので避けられないバイ アスが含まれている可能性があ る。検診群の方がより健康に関心 を持つグループであった可能性 は高い。また、ベースラインまでの 検診の曝露の程度や、フォロー期 間中の検診受診の有無について は考慮されていない。
1	17	Rosero- Bixby L, et al.	2007	コスタリ カ	コホート研究	X線	胃がん死亡率	コスタリカ指定1医療 機関でX線検診を実 施。対象からは胃がん 既往者を除外した。検 診後2~7年間追跡。	検診群: 6,206人 対照群: 54,453人	検診受診後2~7年間の胃がん死亡率 は8/10,000人年。4つの対照群を比較 したRRは0.41-0.52で、有意差を認め た。	食道穿孔1 例	1)死亡率減少効果についての具 体的な記載が少ない。 2)感度・特異度、生存率の解析も 行っている。 3)quasi-experimental design であるが、community-baseで胃 X線検診による死亡率減少効果 があると判定できる。しかし、介入 後にScreened groupでCartago で検診受診者が増加した可能性 があるかもしれない。介入後の検 査受診状況についての言及がな い。

表4 胃X線検査の偶発症

AF	文献 No	著者	公表年	地域	検査方法	方法	対象	結果	コメント
3A	20	田中彰 恵、ほか、	2006	滋賀県	X線	滋賀県滋賀保健研究センターのX線検査受診者の誤嚥の調査。	X線検査受診者	誤嚥発症者の年齢は、平均53歳(35~80歳)であった。全期間を通じ、誤嚥発症率は0.024%(57,773人中14人で誤嚥対策改良前0.025%、誤嚥対策改良後0.024%と著変なし)。年齢別では誤嚥対策改良前後で65歳未満は0.020%が0.023%と著変なく、65歳以上では0.069%が0.032%と減少した(統計学的な検討は記載なし)。	誤嚥性肺炎などの誤嚥関連症候群がどの程度に生じたか、重症度など臨床的に重要なアウトカムは全く不明。
3A	21	渋谷大 助、ほか、	2006	宮城県	X線	間接X線検査による胃集団検診における偶発症について検討した。	対象は平成10~14年度の5年間に高濃度低粘性バリウムを用いた間接X線による胃がん検診(受診者1,012,976人)で発症した偶発症118例。	内訳はバリウムの誤嚥100例、吐気・嘔吐8例、腸閉塞4例、便秘4例、めまい1例、上腕擦過傷1例であった。誤嚥100例(男性89例・平均年齢73.8歳、女性11例・平均年齢67.4歳)では、男性が圧倒的に多く、65歳以上が84%、70歳以上で75%を占めていた。他の要因は施設入所者等の知的障害者6例、複数回誤嚥者18例、咽頭手術後・脳梗塞・パーキンソン病などの基礎疾患あり14例であった。検査中に咳き込みなどの有症状12例、検査中止10例、検査後発熱10例(うち入院3例)であった。誤嚥以外で重症化が懸念される腸閉塞4例(男性2例、女性2例・年齢69~80歳)中3例で腸管穿孔をきたしていた。	高濃度バリウム導入後の偶発症調査。
3A	22	胃がん検 診精度管 理委員会	2013	日本	X線	消化器がん検診学会による胃がん検診偶発症調査・協力施設468施設中194施設(41.5%)の回答の集計。	X線検査3,130,477人	バリウム誤嚥1,180人(0.038%) 死亡例1人(0.00003%)	検診機関限定の報告。 日本消化器内視鏡学会報告より偶発症率が高い。

AF	文献 No	著者	公表年	地域	検査方法	方法	対象	結果	コメント
3A	23	岸知輝, ほか,	2014	日本	胃X線	医薬品医療機器総合機構(PMDA)のデータベースを用いて、高濃度バリウムによる偶発症発症率を推計。	胃X線検査受診者数を保険診療と検診受診に分けて推計。保険診療：社会医療診療行為別調査の実施件数を用いて推計。 検診受診：2010年度日本消化器がん検診学会全国集計委員会報告を用い、受診者数の実数をベースラインとし、1.5倍、2倍にしたシナリオを設定し、感度分析。	1) PMDA報告で「原疾患なし」を検診受診と仮定した場合、検診での偶発症発症者は122人、誤嚥発症者は2人、消化管穿孔発症者は74人、偶発症死亡者は5人。 2) 発症者の年齢分布は、誤嚥発症者は全員80歳以上、消化管穿孔発症者は30歳代 6.8%、40歳代 31.1%、50歳代 24.3%、60歳代 16.2%、70歳代 21.6%、偶発症死亡は50歳代 20.0%、70歳代 40.0%、80歳以上 40.0%。 3) 全国集計委員会報告が検診受診者の半数を把握しているとは仮定した場合、検診での偶発症死亡率 (10万人対) は0.036、消化管穿孔発症率 (10万人対) は0.53、誤嚥発症率 (10万人対) は0.01、偶発症発症率 (10万人対) は0.88。	PMDA報告は、原疾患による症状を副作用として把握されている可能性や、大部分が企業からの報告で医療関係者からの報告が少ないことから、国内の副作用をすべて正確に把握できているかどうかは疑義がある。
3A	24	山本兼 右、ほか,	2014	大阪府	胃X線	大阪がん循環器病予防センターで行われた胃X線検査による胃がん検診受診者の誤嚥発症報告。	11年間の受診者数は578,570人。 【対策前】187,120人 【第1次対策期間中】214,592人 【第2次対策期間中】176,858人	1) 対策前の誤嚥発症割合は、全年齢では男性0.084% (受診者93,705人のうち79人で発症)、女性0.014% (受診者93,415人のうち13人で発症)。有意に男性のほうが高かった (P<0.05)。男性は加齢とともに誤嚥発症頻度が高くなる傾向にあり、80歳以上の誤嚥発症割合は1.506%。女性の80歳以上の誤嚥発症者は認められなかった。 2) 第1次対策として、バリウム服用上の注意書きを「出来るだけ速くお飲みください」から「あわてずに、ゆっくりお飲みください」と修正した。また、誤嚥経験者と80歳以上男性をハイルスク群とし、ハイルスク群のバリウムボウルを紙コップにした。その結果、第1次対策期間中の80歳以上の誤嚥発症割合は男性1.400%、女性0.636%。 3) 第2次対策として、ハイルスク群に対し高粘度 (粘度: 280mPa・s) の高濃度バリウムを用いた。その結果、第2次対策期間中の80歳以上の誤嚥発症割合は男性0.333%、女性では誤嚥発症者は認められなかった。	対策型検診か任意型検診かは不明である。対象期間が11年間で長く、検診受診者数も多い。 第1次対策は効果がなかったが、第2次対策はハイルスク群 (誤嚥経験者と80歳以上男性) の誤嚥発症割合が有意に低下し、誤嚥防止に成果があったと論じている。

文献 No	著者	公表年	地域	検査方法	方法	対象	結果	コメント
25	大波忠	2012	東京都	胃X線	全国設計事務所健康保険組合の本人および家族を対象とした職域検診における胃X線検査でのバリウム誤嚥に関する報告。	のべ51,268人 追跡期間: 6年間 (2005~2010年)	1) バリウムが末梢気管支に入る誤嚥例は9例 (0.02%)、気管分岐部を越え左右底幹までの誤嚥例は20例 (0.04%) であるが、気管分岐部を越えない誤嚥例は207例 (0.40%)。 2) 年齢別の誤嚥発症割合は、35~39歳 0.35%、40~44歳 0.18%、45~49歳 0.30%、50~54歳 0.37%、55~59歳 0.60%、60~64歳 0.89%、65~69歳 1.28%、70~74歳 2.60%、75歳以上 1.52%。 3) 男女別に比較すると、男性210例 (0.53%)、女性26例 (0.22%) であり、男性に高い傾向を認めた。男性は加齢とともに誤嚥の頻度は増加し、55歳以上の年齢層では急増した。女性には年齢による頻度の差は顕著ではなかった。	職域検診として、胃X線検査を胃がん検診として実施していた施設の報告。対象期間が6年間と長く、対象数も51,268人と多い。
26	土亀直俊	2013	熊本県	胃X線	地域と職域を対象として、熊本県総合保健センターで行われた胃X線検査による胃がん検診受診者の誤嚥発症報告。	間接X線検査 (対象: 地域) 受診者 48,226人 直接X線検査 (対象: 職域) 受診者 8,177人	1) 間接X線検査の誤嚥発症者割合は、全年齢では男性0.189%、女性0.031%。 2) 年齢階級別の誤嚥発症者割合は、男性では45~49歳 0.082%、50~54歳 0.107%、55~59歳 0.044%、60~64歳 0.043%、65~69歳 0.182%、70~74歳 0.315%、75~79歳 0.635%、80歳以上 1.282%。女性では45~49歳 0.045%、50~59歳 発症者なし、60~64歳 0.077%、65~69歳 0.022%、70~74歳 0.026%、75~79歳 0.048%、80歳以上 0.133%。 3) 直接X線検査を受診した8,177人では、誤嚥は認められなかった。	1) 撮影したフィルムを確認し、肺野内に認められた場合に「誤嚥」とした。 2) 直接X線検査で誤嚥が認められなかった理由として、職域での検診であり、若年層の受診が多かったためではないかと考察している。

表5 胃内視鏡検診の観察研究(死亡率減少効果)

AF	文献 No	著者	公表年	地域	研究デザイン	検査方法	評価指標	方法	対象	結果	全般的なコメント(結果に特に影響した問題点)
1	28	Matsumoto S, et al.	2007	長崎県上五島町	前後比較	内視鏡vsX線	胃がん死亡率 (SMR)	検診方法の切り替え (1991~1995年X線、 1996~2003年内視鏡)前 後の胃がん死亡率を調査。 検診受診者は40歳以上 対象。X線受診者 (前)4,261人、内視鏡受 診者(後)7,178人。長崎 県上五島町の胃がん死 亡(SMR)1991~1995年 と1996~2003年を長崎 県全体と比較した。	長崎県上五島町民 (対象集団は7,400 人、うち3,200人が 検診歴あり)。	1990-1996年胃がん死亡 (SMR)男性1.04(0.50-1.58)女 性1.54(0.71-2.38)。 1997~2006年胃がん死亡 (SMR)男性0.71(0.33-1.10)女 性0.62(0.19-1.05)。	1)全がん死亡や全死因死亡に関する検討がなく、他の要因が 影響している可能性について配慮がされていない。 2)がん検診受診率はX線26.6%、内視鏡28.2%であり、胃が ん死亡率減少に対する検診の寄与度はそれほど大きくはない 可能性がある。病院における診療の変化(内視鏡検査数や内 視鏡治療の増加など)の影響も考えられるが、関連に記載は ない。 3)当該地域の病院が検診を担当し、予後情報の収集は対象 地域の役場による。地域がん登録や死亡小票、保健所情報と 照合したという記載はないので、検診受診者であっても島外 で診断された例を把握しているかどうかは不明である。 4)本文中でcost-benefit ratioとしているのは平均発見費用 であり、費用便益比ではない。
1	29	Hosokawa O, et al.	2008	福井県	コホート研 究	内視鏡vs 非検査群	胃がん死 亡率	福井県立病院受診例(患 者・検診センター)を対象 に、内視鏡を用いた検診 を受けた群(検診群) 2,192人と受けなかった 群(対照群)9,571人に分 けて、福井県がん登録で 追跡調査を行った。	検診群(男1,411 人、女781人、平均 年齢51.9歳)。 対照群(男4,500 人、女5,071人、平 均年齢55.5歳)。 これらの差異は有 意差あり。	検診群からは5例、対照群から は63例の死亡者が把握され、 相対危険度は0.3465(0.1396- 0.8605)。また男性で 0.2174(0.0676-0.6992) 女性 や年齢階級別では有意差なし。 病変は検診群で63例、対照群 で147例把握された。病変の比 較では胃に病変が限局してい た症例の割合は検診群で 79%、対照群で53%。遠隔転移 例はそれぞれ3%、15%であつ た。	1)追跡率が不明であり、相対危険度を計算するうえで両群の 分母となる観察年が明記されていない。 2)全がん死亡や全死因死亡に関する検討がなく、他の要因が 影響している可能性について配慮がされていない。 3)経過観察の初回に内視鏡検査を受けたか、何も検査を受 けなかったかで曝露、非曝露を定義しており、それ以降の検 診受診歴は考慮されていない。 4)検診群で若く、男性が多いなどの比較集団の不均衡が認め られる。また、(無症状である)検診例が内視鏡検診群に含まれ ているのに対して、検診で胃X線検査を受けた例は対照群か ら除外されているので、対照群には無症状例はあまり含まれ ていないことが推定される。 5)検診受診群で健康志向が高い可能性もあり、検診効果が 過大評価される可能性があるとともにselection biasの可能性 も存在する。 6)対照群からはX線検査の受診者や何らかの胃病変がある患 者は除外している。「胃病変」の基準は記載がない。 7)著者の述べる「death rate」はいわゆる致命率であり胃がん 診断例ベースの指標、「relative risk」は受診者ベースの指 標であり、これらの指標は全く異なるものなので、通常は段落 を分けて解析しないと混乱を招く。

AF	文献 No	著者	公表年	地域	研究デザイン	検査方法	評価指標	方法	対象	結果	全般的なコメント(結果に特に影響した問題点)
1	30	細川治, ほか,	2008	福井市	コホート研究	内視鏡	胃がん死亡率	1993年の初回内視鏡検査陰性後に再検査を受けて胃がんがなしたとされた2,310人、再検査を受けなかった2,579人の胃がん罹患を、胃がん死亡を届け出精度の高い福井県がん登録と照合した。	検査群2,310人から胃がん発見40人、対照群(非検査群)2,579人から胃がん発見49人。	再検査群の発見胃がん死亡の相対危険度は0.20(0.04-0.91)。	1)追跡率が不明であり、相対危険度を計算するうえで両群の分母となる観察人年が明記されていない。 2)全がん死亡や全死因死亡に関する検討がなく、他の要因が影響している可能性について配慮がされていない。 3)生存率解析における「5年死亡率」と述べているのは「5年致命率」で胃がん診断例ベースの指標であり、「死亡率」ではない。 4)「胃がん相対危険度」と述べているのは「胃がん死亡の相対危険度」で受診者ベースの指標である。前項の「5年致命率」とは全く異なる解析なので、段落を変えて解析するのが普通である。 5)観察開始後の検査について、両群に検査率(再検査群145人、非再検査群94人)が示されているが、解析には考慮されていない。 6)再検査群、非再検査群の分類は本研究のための分類であり、再検査の必要性は診療目的なのか自立的な選択かは不明である。有症状者や経過観察の必要な例が再検査群に振り当てられている可能性が高い。
1	31	松本吏弘	2010	長崎県上五島	コホート研究	内視鏡vsX線vs未受診群	胃がん死亡率	内視鏡検査受診者、X線検査受診者と胃がん検査未受診者を追跡し、胃内視鏡検査による胃がん死亡率減少効果について検討した。X線検査のみを受診した1,425人を内視鏡検査群、内視鏡検査のみを受診した2,264人を内視鏡検査群、胃がん検査をまったく受診していない6,284人を未受診群とした。およそ9年間の観察期間において、X線検査群で18人、内視鏡検査群で12人、未受診群で10人に胃がんが発症した。	X線検査群1,425人中胃がん18人、死亡1人。内視鏡検査群2,264人うち胃がん12人、死亡1人。未受診群6,284人中胃がん10人、死亡8人。	内視鏡検査群を1としたときの胃がん死亡のハザード比は、X線検査群1.000(0.063-15.992)、未受診群8.000(1.000-63.975)。	1)内視鏡検査群で初回受診者が多く、また、各群とも男性に比して胃がん罹患が少ない女性が多い。 2)3群の累積生存率が図示されているが、研究対象群全例の累積生存率か、各群の発見胃がんの生存率が紛らわしい。通常は死亡の相対危険度で解析することが多い。 3)全がん死亡や全死因死亡に関する検討がなく、他の要因が影響している可能性について配慮がされていない。 4)観察開始前の検診既往について、解析では考慮されていない。

AF	文献 No	著者	公表年	地域	研究デザイン	検査方法	評価指標	方法	対象	結果	全般的なコメント(結果に特に影響した問題点)
1	32	細川治, ほか.	2011	福井市	コホート研究	内視鏡vsX線	胃がん死亡率	多数例の任意型胃内視鏡検査受診者を死亡率減少効果の面から検討した。対策型胃X線検査受診者36,876人と任意型内視鏡検査受診者18,011人を、わが国で最も届け出精度の高い福井県がん登録と照合した。	対策型胃X線検査受診者36,876人 任意型内視鏡検査受診者18,011人	性と年齢を調整して検討した場合、内視鏡検査受診者中の胃がん発見が多く (0.56%vs0.14%) X線検査受診者に対しての内視鏡検査受診者の性年齢調整ハザード比は0.23(0.07-0.76)であった。	1) 追防率が不明であり、相対危険度を計算するうえで両群の分母となる観察人年が明記されていない。 2) 全がん死亡や全死因死亡に関する検討がなく、性別・年齢・検査受診以外の要因が影響している可能性について配慮がされていない。 3) 対策型検査、任意型検査の受診者は、性・年齢以外にも加入保険、経済状況などが異なる可能性がある。
1	33	Hamashima C, et al.	2015	新潟市	コホート研究	胃内視鏡、胃X線(直接X線、間接X線)	胃がん死亡、胃がんと胃がんを除いた全がん死亡。	内視鏡検査、直接X線検査、間接X線検査の各受診者についての標準化死亡率(SMR)の報告。	50,521人(内視鏡検査16,373人、直接X線検査18,221人、間接X線検査15,927人)	1) 基準集団を新潟市とした場合の胃がんSMRは、内視鏡検査 0.43 (95%CI: 0.30-0.57)、直接X線検査 0.68 (95%CI: 0.55-0.79)、間接X線検査 0.85 (95%CI: 0.71-0.94)。胃がんを除いた全がんSMRは、内視鏡検査 0.62 (95%CI: 0.57-0.67)、直接X線検査 0.68 (95%CI: 0.63-0.73)、間接X線検査 0.74 (95%CI: 0.68-0.79)。 2) 基準集団を新潟県とした場合の胃がんSMRは、内視鏡検査 0.41 (95%CI: 0.29-0.55)、直接X線検査 0.66 (95%CI: 0.52-0.76)、間接X線検査 0.83 (95%CI: 0.69-0.92)。 3) 基準集団を日本全国とした場合の胃がんSMRは、内視鏡検査 0.45 (95%CI: 0.31-0.59)、直接X線検査 0.71 (95%CI: 0.59-0.83)、間接X線検査 0.90 (95%CI: 0.77-0.97)。	1) 新潟市の転入出、がん以外の死亡の把握が不可能であったため、推計により対応している。 2) 新潟市の胃がん検査は、3種類の検査から受診者の希望による選択が可能のため、内視鏡検査にセルフセレクション・バイアスが生じている可能性がある。

表6 胃内視鏡検査の症例対照研究(死亡率減少効果)

AF	文献 No	著者	公表 年	地域	研究デザイン	検査 方法	評価 指標	方法	対象	結果	不利益	コメント
1C	Hamashi 18 C, et al.	Hamashi 2013	鳥取 県、新潟 市	症例対 照研究	内視 鏡	胃がん死 亡	ケース群: 2003年1月から2006年12月(鳥取県)、および2006年4月から2010年10月(新潟市)に胃がんで死亡した男女。胃がん診断時点で40歳から79歳の者。診断日不詳、胃がん以外の胃病変での死亡者は除く。 コントロール群: 無病生存者からケース群における胃がん診断時点での年齢、性別、居住地区でマッチング。	40歳~79歳 → 23人(40代)、62人(50代)、146人(60代)、179人(70代) ケース群: 2003年1月から2006年12月(鳥取県)、および2006年4月から2010年10月(新潟市)に胃がんで死亡した男女。胃がん診断時点で40歳から79歳の者。診断日不詳、胃がん以外の胃病変での死亡者は除く。 コントロール群: 無病生存者からケース群における胃がん診断時点での年齢、性別、居住地区でマッチング。	胃がん診断日より36か月前の内視鏡検査受診は死亡率を約30%(odds ratio 0.695; 95%CI, 0.489-0.986)引き下げる。サブサンプリの分析結果では、男性の場合オッズ比は0.56(95%CI, 0.359-0.873)となり有意な死亡率の低下を確認している。	特になし	1)36か月以前以外の検査受診(12か月、24か月、48か月)では効果が有意に推定されていない。また地区別では鳥取のみ有意、年齢別推定では70歳以上のみ有意であり、観察された効果には異質性がある。 2)観察研究であり、セレクションバイアスがある。 3)コントロール群は無病者なので検査の受診時には自覚症状はないと想定できるが、ケース群については自覚症状の有無は不明。	
1C	Matsumoto 34 S, et al.	Matsumoto 2013	長崎県 上五島 町	症例対 照研究	内視 鏡	胃がん死 亡	ケース群: 長崎県上五島町において2000年から2008年に胃がんで死亡した13人。胃がん診断日において40歳以上。1996年以前に胃がん罹患していた者を除く。胃がん以外の死亡を除く。 コントロール群: 2000年3月31日時点の居住地、性別、胃がん初診の年齢でランダムにマッチング。	72歳(±10) ケース群: 13人 コントロール群: 130人(ケース1人に対し10人をコントロール)	胃がんによる死亡のオッズ比は内視鏡検査の受診者と非受診者で0.206(95%CI, 0.044-0.965; P=0.0449)となり、内視鏡検査によって有意に胃がんによる死亡が減少した。	特になし	1)症例が13人と極めて少ない。 2)観察研究であり、セルフ・セレクションバイアスがある。	
1	Choburyong, et al.	Choburyong, 2013	韓国	コホート 内症例 対照研究	胃X 線、 胃内 視鏡	胃がん死 亡率	国家がん検診事業および国民健康保険会社で実施する胃がん検診の対象者と受診者を中央がん登録資料、重症疾患登録資料で把握。	40歳以上 202,725人(症例群: 40,545人、対照群: 162,180人) 2002年1月1日から2011年12月31日までの10年間	国家がん検診事業(胃X線検査、胃内視鏡検査どちらも含めたもの)の受診率は2002年では7.7%であったが、年々増加し、2011年には46.0%であり、胃がん死亡率のオッズ比は0.72(95%CI: 0.69-0.74)で有意に減少した。検査方法別に比較すると、胃X線検査の胃がん死亡率のオッズ比は0.93(0.89-0.96)、胃内視鏡検査では0.43(0.40-0.46)と両検査ともに有意に減少した。 各検査を年齢別に比較すると、胃X線検査では45~69歳で有意に死亡率減少効果が認められ、胃内視鏡検査では40~74歳で有意に死亡率減少効果が認められた。 検診間隔については胃X線検査では50~69歳で0~23か月以内で有意に減少を認めた。胃内視鏡検査では40~79歳で0~35か月以内で有意に減少を認めた。	国家がん検診の偽陰性率は、2002年では1.30(検診1,000件あたりであったの)であり、2007年では1.56と増加傾向であった。しかし、2007年以降、30%以上に増加し、2011年では50.57%と、わが国とはかけ離れた成績であった。	ナショナルデータベースであるため対象数が極めて多く、検診間隔、対象年齢などの検討も行っている。 しかし、要精検率は2008年において2.38と極めて低いが、2011年になると0.32まで更に激減していたり、陽性反応適中度は2002~2006年には3.18、3.66%と、3%程度であったが、2007年以後、30%以上に増加し、2011年では50.57%と、わが国とはかけ離れた成績であった。	

表7 胃内視鏡検査の偶発症

文献 No	著者	公表 年	地域	検査方法	方法	対象	結果	コメント
AF								
3A	小林正夫,ほか	2006	関西	内視鏡	経鼻的胃内視鏡検査受診者のアンケート調査。	胃内視鏡検査受診者の65%(4,160人)には経鼻的胃内視鏡検査を行った。	経鼻的胃内視鏡検査受診者のアンケート調査から、検査後、383人中72%は「大変楽だった」「おおおむね楽だった」と答え、次回胃内視鏡検査を受ける場合、85%が「鼻から」を選んだ。また、475人中38%が鼻の痛みを訴えた。合併症として、鼻出血を約4.1%(12人)に認め、女性に多くみられた。	経口の苦痛点については調査なし。
3A	安田貢,ほか	2007	香川県	経鼻内視鏡	胃がん内視鏡検診における経鼻内視鏡検査の導入方法として、主として過去の内視鏡検査で嘔吐反射が高度で苦痛が強かったと思われる受診者を選択してアンケート調査した。	内視鏡検査2,288件中、経鼻内視鏡は167人。	挿入成功率は91%で女性で挿入率が低下した。また、通常経内視鏡に比較して検査時間が有意に長かった。鼻出血例を3例認めたが、止血可能であった。経鼻内視鏡検査は有意に嘔吐反射を改善し、苦痛軽減効果が示された。鼻腔の違和感も持続せず、帰宅後の鼻出血は9.5%に認められたが軽度であった。	経鼻内視鏡検診受診者の帰宅後の状態について調査したものはない。
2A	小越和栄,ほか	2010	新潟	内視鏡	5年間の胃がん検診受診者の受診成績。検診実施138施設へのアンケート調査。回答率76.8%、106施設からの回答。	5年間122,966件の内視鏡検査が行われ、18施設から約70件の偶発症(0.0569)の報告。経鼻内視鏡による鼻出血が9施設60件で最多、マロリーワイス症候群3施設4件、生検後の持続出血2施設2件であった。	回答率が76.8%で偶発症の発症率が過小評価されている可能性がある。主たる偶発症は経鼻内視鏡による鼻出血であるが、入院加療を要した例数は不明。	
3A	芳野純治,ほか	2010	日本	内視鏡	学会指導施設1,188施設へのアンケート調査。回答518施設(回答率43.6%)。	観察(生検を含む)上部消化管検査件数7,408,688件 発症372件(0.005%)、死亡14件(0.00019%)。観察以外も含むが、偶発症は経鼻0.017%、経口0.025%。	学会主導の報告、対象は2003-2007年の5年間。	
3A	胃がん検診精進管理委員会	2013	日本	内視鏡	消化器がん検診学会による胃がん検診偶発症調査・協力施設220施設中98施設(44.6%)の回答の集計。	内視鏡検査244,899人 偶発症214人、発症率0.087%	検診機関限定の報告。 日本消化器内視鏡学会報告より偶発症率が高い。	
3	田中志乃,ほか	2013	島根県	経鼻胃内視鏡	2004-2010年度の経鼻胃内視鏡検査受診者数は合計13,317件。各年度の受診者数は2004年度773件、2005年度1,017件、2006年度1,589件、2007年度2,033件、2008年度2,489件、2009年度2,591件、2010年度2,825件。	1) 7年間の鼻出血発症割合は6.8%。経鼻胃内視鏡検査断念割合は1.6%。鼻出血はほとんどの例で自然止血が得られ、その他入院加療を必要とするような重篤な偶発症は認めなかった。 2) 各年度の鼻出血発症割合は2004年度15.6%、2005年度11.9%、2006年度7.4%、2007年度4.2%、2008年度5.2%、2009年度6.7%、2010年度6.5%。	1) 経鼻胃内視鏡検査を任意型胃がん検診として実施していた施設の報告。 2) 経鼻胃内視鏡検査導入当初は鼻出血発症割合が高かったが、その後低下が認められた。その理由として、2004-2005年は軟性部外径6.5mmのGIF-XP260を使用していたが、2006年以降、より細い軟性部外径5.2mmのGIF-N260を使用したことと考察している。	

表8 ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法のリスク別胃癌罹患率

基本情報		55 Ohata H	56 Watabe H	57 Mizuno S	58 Zhang X
検査結果 HP-/PG-	公表年	2004	2005	2010	2012
	対象地域	和歌山県	千葉県	京都府	中国河北省贊皇県
	対象数	4,655人	6,983人	2,859人	1,501人
	男性/女性	4655人/0人	4,782人/2,201人	1,011人/1,848人	554人/947人
	年齢	49.5歳(平均)	49歳(平均)	35歳以上	45歳(平均)
	追跡期間	7.7年(平均)	4.7年(平均)	9.5年(最長)	14年(詳細不明)
	HP陽性率(%)	78.6	46.1	75.1	66.3
	PG陽性率(%)	28.9	21.8	39.3	11.1
	対象数	4,655	6,983	2,859	1,501
	発見胃癌数	45	43	61	26
HP+/PG-	胃癌罹患率(1,000)	9.67	6.16	21.33	17.32
	対象数	967	3,324	642	464
	発見胃癌数	0	7	2	1
	胃癌罹患率(1,000)	-	2.11	3.12	2.16
HP+/PG+	対象数	2,341	2,134	1,094	870
	発見胃癌数	19	6	15	16
	胃癌罹患率(1,000)	8.12	2.81	13.71	18.39
	対象数	1,316	1,082	1,054	125
HP-/PG+	発見胃癌数	24	18	41	7
	胃癌罹患率(1,000)	18.24	16.64	38.90	56.00
	対象数	31	443	69	42
	発見胃癌数	2	12	3	2
	胃癌罹患率(1,000)	64.52	27.09	43.48	47.62

表9 胃X線検診の利益と不利益

A. 阿部による症例対照研究引用

男性X線	出典	対象年齢							
		40歳	45歳	50歳	55歳	60歳	65歳	70歳	75歳
10年間の胃がん死亡リスク(%)	100) 国立がん研究センター がん情報サービス・がんの統計 '12	0.052488	0.111114	0.24778	0.476596	0.769508	1.137256	1.603605	2.12427
検診による死亡率のオッズ比	10) 阿部 (1995)	0.105	0.105	0.25	0.25	0.271	0.271	0.429	0.826
検診導入後の胃がん死亡リスク		0.005511	0.01167	0.061945	0.119149	0.208537	0.308196	0.687946	1.754647
リスク差		0.046976	0.099471	0.185835	0.357447	0.560971	0.829059	0.915658	0.369623
1人の死亡を避けるために必要な受診者数 (NNS)		2,129	1,005	538	280	178	121	109	271
要精検率(%)	101) H23消化器がん検診学会全国集計	4.75	6.03	7.94	9.84	11.25	11.91	12.24	12.79
1人の死亡を避けるために必要な要精検者数		101	61	43	28	20	14	13	35

女性X線	出典	対象年齢							
		40歳	45歳	50歳	55歳	60歳	65歳	70歳	75歳
110年間の胃がん死亡リスク(%)	100) 国立がん研究センター がん情報サービス・がんの統計 '12	0.047082	0.073809	0.117525	0.180811	0.248491	0.34347	0.495831	0.72675
検診による死亡率のオッズ比	10) 阿部 (1995)	0.778	0.778	0.2	0.2	0.385	0.385	0.882	0.435
検診導入後の胃がん死亡リスク		0.03663	0.057424	0.023505	0.036162	0.095669	0.132236	0.437323	0.316136
リスク差		0.010452	0.016386	0.09402	0.144649	0.152822	0.211234	0.058508	0.410614
1人の死亡を避けるために必要な受診者数 (NNS)		9,567	6,103	1,064	691	654	473	1,709	244
要精検率(%)	101) H23消化器がん検診学会全国集計	4.14	4.72	5.69	6.54	7.26	7.92	8.46	9.26
1人の死亡を避けるために必要な要精検者数		396	288	61	45	48	37	145	23

B. 深尾による症例対照研究引用

男性X線	出典	対象年齢					
		50歳	55歳	60歳	65歳	70歳	75歳
10年間の胃がん死亡リスク(%)	100) 国立がん研究センター がん情報サービス・がんの統計 '12	0.24778	0.476596	0.769508	1.137256	1.603605	2.12427
検診による死亡率のオッズ比	11) 深尾 (1995)	0.46	0.46	0.34	0.34	0.25	0.25
検診導入後の胃がん死亡リスク		0.113979	0.219234	0.261633	0.386667	0.400901	0.531067
リスク差		0.133801	0.257362	0.507875	0.750589	1.202703	1.593202
1人の死亡を避けるために必要な受診者数 (NNS)		747	389	197	133	83	63
要精検率(%)	101) H23消化器がん検診学会全国集計	7.94	9.84	11.25	11.91	12.24	12.79
1人の死亡を避けるために必要な要精検者数		59	38	22	16	10	8

女性X線	出典	対象年齢					
		50歳	55歳	60歳	65歳	70歳	75歳
10年間の胃がん死亡リスク(%)	100) 国立がん研究センター がん情報サービス・がんの統計 '12	0.117525	0.180811	0.248491	0.34347	0.495831	0.72675
検診による死亡率のオッズ比	11) 深尾 (1995)	1.07	1.07	0.45	0.45	0.63	0.63
検診導入後の胃がん死亡リスク		0.125751	0.193468	0.111821	0.154561	0.312374	0.457853
リスク差		-0.00823	-0.01266	0.13667	0.188908	0.183457	0.268898
1人の死亡を避けるために必要な受診者数 (NNS)				732	529	545	372
要精検率(%)	101) H23消化器がん検診学会全国集計			7.26	7.92	8.46	9.26
1人の死亡を避けるために必要な要精検者数				53	42	46	34

C. Hamashimaによる症例対照研究引用

男性X線	出典	対象年齢							
		40歳	45歳	50歳	55歳	60歳	65歳	70歳	75歳
10年間の胃がん死亡リスク(%)	100) 国立がん研究センター がん情報サービス・がんの統計 '12	0.052488	0.11114	0.24778	0.476596	0.769508	1.137256	1.603605	2.12427
検診による死亡率のオッズ比	18) Hamashima (2013)	0.865	0.865	0.865	0.865	0.865	0.865	0.865	0.865
検診導入後の胃がん死亡リスク		0.045402	0.096136	0.21433	0.412256	0.665624	0.983726	1.387118	1.837493
リスク差		0.007086	0.015004	0.03345	0.064341	0.103884	0.15353	0.216487	0.286776
1人の死亡を避けるために必要な受診者数 (NNS)		14,113	6,665	2,990	1,554	963	651	462	349
要精検率(%)	101) H23消化器がん検診学会全国集計	4.75	6.03	7.94	9.84	11.25	11.91	12.24	12.79
1人の死亡を避けるために必要な要精検者数		670	402	237	153	108	78	57	45

女性X線	出典	対象年齢							
		40歳	45歳	50歳	55歳	60歳	65歳	70歳	75歳
10年間の胃がん死亡リスク(%)	100) 国立がん研究センター がん情報サービス・がんの統計 '12	0.047082	0.073809	0.117525	0.180811	0.248491	0.34347	0.495831	0.72675
検診による死亡率のオッズ比	18) Hamashima (2013)	0.865	0.865	0.865	0.865	0.865	0.865	0.865	0.865
検診導入後の胃がん死亡リスク		0.040726	0.063845	0.101659	0.156402	0.214945	0.297101	0.428894	0.628639
リスク差		0.006356	0.009964	0.015866	0.02441	0.033546	0.046368	0.066937	0.098111
1人の死亡を避けるために必要な受診者数 (NNS)		15,733	10,036	6,303	4,097	2,981	2,157	1,494	1,019
要精検率(%)	101) H23消化器がん検診学会全国集計	4.14	4.72	5.69	6.54	7.26	7.92	8.46	9.26
1人の死亡を避けるために必要な要精検者数		651	474	359	268	216	171	126	94

注)

10年間の胃がん死亡リスク: 胃がん検診を実施しなかった場合の死亡リスク(例: 40歳の人が今後10年間に胃がん で死亡する可能性を示す)

オッズ比: 症例対照研究により得られた死亡率減少効果

検診導入後の胃がん死亡リスク: 対象者が胃がん検診を受診した場合の胃がん死亡リスク(= (10年間の胃がん死亡リスク) × (オッズ比))

リスク差: 10年間の胃がんリスクと検診導入後の胃がん死亡リスクの差

1人の死亡を避けるために必要な受診者数(NNS): 1/リスク差により算出

1人の死亡を避けるために必要な要精検者数: 1人の死亡を避けるために必要な受診者数(NNS)のうち、精密検査が必要と判断される人数

表10 胃内視鏡検診の利益と不利益

男性内視鏡	出典	対象年齢							
		40歳	45歳	50歳	55歳	60歳	65歳	70歳	75歳
10年間の胃がん死亡リスク(%)	100) 国立がん研究センター がん情報データベース・がんの統計 112	0.052488	0.11114	0.24778	0.476596	0.769508	1.137256	1.603605	2.12427
検診による死亡率のオッズ比	18) Hamashima (2013)	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695
検診導入後の胃がん死亡リスク		0.036479	0.077243	0.172207	0.331235	0.534808	0.790393	1.114505	1.476368
リスク差		0.016009	0.033898	0.075573	0.145362	0.2347	0.346863	0.489099	0.647902
1人の死亡を避けるために必要な受診者数(NNS)		6,247	2,950	1,323	688	426	288	204	154
要精検率(%)	46) 新潟市H24成績	2.86	8.89	11.56	9.71	11.46	10.99	11.21	11.21
1人の死亡を避けるために必要な要精検者数		179	262	153	67	49	32	23	17

女性内視鏡	出典	対象年齢							
		40歳	45歳	50歳	55歳	60歳	65歳	70歳	75歳
10年間の胃がん死亡リスク(%)	100) 国立がん研究センター がん情報データベース・がんの統計 112	0.047082	0.073809	0.117525	0.180811	0.248491	0.34347	0.495831	0.72675
検診による死亡率のオッズ比	18) Hamashima (2013)	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695
検診導入後の胃がん死亡リスク		0.032722	0.051298	0.08168	0.125664	0.172701	0.238712	0.344603	0.505091
リスク差		0.01436	0.022512	0.035845	0.055147	0.07579	0.104758	0.151228	0.221659
1人の死亡を避けるために必要な受診者数(NNS)		6,964	4,442	2,790	1,813	1,319	955	661	451
要精検率(%)	46) 新潟市H24成績	5.79	5.38	6.40	6.68	7.46	7.30	7.28	7.28
1人の死亡を避けるために必要な要精検者数		403	239	179	121	98	70	48	33

注)

10年間の胃がん死亡リスク: 胃がん検診を実施しなかった場合の死亡リスク (例: 40歳の人在今后10年間に胃がんて死亡する可能性を示す)

オッズ比: 症例対照研究により得られた死亡率減少効果

検診導入後の胃がん死亡リスク: 対象者が胃がん検診を受診した場合の胃がん死亡リスク (= (10年間の胃がん死亡リスク) × (オッズ比))

リスク差: 10年間の胃がんリスクと検診導入後の胃がん死亡リスクの差

1人の死亡を避けるために必要な受診者数(NNS): 1リスク差により算出

1人の死亡を避けるために必要な要精検者数: 1人の死亡を避けるために必要な受診者数(NNS)のうち、精密検査が必要と判断される人数

表11 胃がん検診の推奨グレード

方法	推奨 グレード	証拠のレベル (死亡率減少効果)	推奨の内容	対策型検診	任意型検診	研究への提言
胃X線検査	B	2+	複数の観察研究において死亡率減少効果を示す相応な証拠があり、その結果には一貫性がある。 不利益については、高濃度バリウムの普及後、誤嚥の報告が増加している。その他の不利益には、偽陽性、過剰診断、放射線被ばくがある。	対策型検診としての実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましい。 不利益について適切な説明を行うべきである。	任意型検診としての実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましい。 不利益について適切な説明を行うべきである。	今後の継続には、死亡率減少効果の大きさを再検証すべきである。偶発症に関する関連学会の調査が行われているが、過剰診断や放射線被ばくなどの不利益についての検討が必要である。40歳代に対する推奨について、ピロリ菌感染率をもとに再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。
胃内視鏡検査	B	2+	複数の観察研究において死亡率減少効果を示す相応な証拠がある。 不利益については偽陽性、過剰診断のほか、前処置の咽頭麻酔によるショックや穿孔、出血などの偶発症があり、重篤な場合は緊急性を要する。	対策型検診としての実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましく、検診間隔は2～3年とすることが可能である。 ただし、重篤な偶発症に迅速かつ適切に対応できる体制が整備できないうちは実施すべきでない。さらに、精度管理体制の整備とともに、不利益について適切な説明を行うべきである。	任意型検診として実施を推奨する。検診対象は50歳以上が望ましく、検診間隔は2～3年とすることが可能である。 ただし、重篤な偶発症に迅速かつ適切に対応できる体制が整備できないうちは実施すべきでない。さらに、精度管理体制の整備とともに不利益について適切な説明を行うべきである。	国内・国外での研究が進みつつあるが十全ではないことから、死亡率減少効果について評価研究をさらに進める必要がある。また、韓国の症例対照研究は報告書での公表に留まっており、ピア・レビューを経た論文の公表後、再度精査する。偽陽性、過剰診断、前処置や検査による偶発症などの不利益に関する検討が必要である。40歳代に対する推奨について、ピロリ菌感染率をもとに再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。
ペプシノゲン検査(単独法)	I	2-	複数の観察研究において死亡率減少効果が示唆されたが、研究の質が低いため、確定的な判断は得られなかった。 不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。	リスク層別化と内視鏡あるいはX線を組み合わせた検診の死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。
ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)	I	3	死亡率減少効果を検討した研究はなかった。不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。	リスク層別化と内視鏡あるいはX線を組み合わせた検診の死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。また、リスク層別化、内視鏡検診、除菌を組み合わせた予防方法について、長期追跡に基づく評価研究が必要である。
ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法	I	3	死亡率減少効果を検討した研究はなかった。不利益については偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性がある。	対策型検診としての実施を推奨しない。	任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきである。適切な説明に基づく個人の受診は妨げない。	リスク層別化と内視鏡あるいはX線を組み合わせた検診の死亡率減少効果に関する評価研究が必要である。また、リスク層別化、内視鏡検診、除菌を組み合わせた予防方法について、長期追跡に基づく評価研究が必要である。

1) 各方法を胃がん検診の1次スクリーニング方法として実施した場合の評価である。

2) 証拠のレベル、推奨グレードは別表参照。

3) 推奨グレードIIは、現段階においてがん検診として実施するための証拠が不十分であることを意味するが、今後の研究成果によって将来的に判定を変更する可能性がある。

ガイドライン作成委員会名簿

委員長

祖父江友孝 (疫学、がん検診、がん登録)

大阪大学大学院 医学系研究科 社会環境医学講座 環境医学教室 教授

委員

井上和彦 (消化器内科)

川崎医科大学総合臨床医学 准教授

齋藤 博 (消化器内科、大腸がん検診)

独立行政法人 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部 部長

佐川元保 (呼吸器外科、肺がん検診)

金沢医科大学医学部 呼吸器外科学 教授

渋谷大助 (消化器がん検診、消化器内視鏡、消化器内科)

公益財団法人 宮城県対がん協会 がん検診センター 所長

中山健夫 (疫学、公衆衛生学)

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授

中山富雄 (疫学、肺がん検診)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学
予防課 課長

成澤林太郎 (消化器内科)

新潟県立がんセンター新潟病院内科 臨床部長

濱島ちさと (医療技術評価、がん検診)

独立行政法人 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 検診研究部 室長
胃がん検診文献レビュー委員会 委員長

*() 内は主たる専門分野

*50 音順

ガイドライン作成委員会メンバーの利益相反

特になし

ガイドライン作成のための研究費

平成 24~25 年度がん研究開発費「科学的根拠に基づくがん検診法の有効性評価とがん対策計画立案に関する研究」(主任研究者 齋藤博)班および平成 26 年度国立がん研究センター研究開発費の研究班「検診ガイドライン作成と検診提供体制の政策提言のための研究」(主任研究者 齋藤博)班に基づく。

ガイドライン作成メンバーが関与した研究（証拠として採用した研究）

祖父江友孝

41) Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer prevention and screening program. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(5)301-8.

井上和彦

なし

齋藤博

41) Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer prevention and screening program. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(5)301-8.

佐川元保

なし

渋谷大助

16) Miyamoto A, Kuriyama S, Nishino Y, Tsubono Y, Nakaya N, Ohmori K, Kurashima K, Shibuya D, Tsuji I. Lower risk of death from gastric cancer among participants of gastric cancer screening in Japan: a population-based cohort study. Prev Med. 2007; 44(1): 12-9.

21) 渋谷大助, 今野豊, 相田重光, 加藤勝章, 島田剛延. 間接 X 線検査による胃集検における偶発症. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2006; 44(3): 251-8.

22) 日本消化器がん検診学会 胃がん検診精度管理委員会. 委員会報告 平成 22 年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2013; 51(2): 250-5. (日本消化器がん検診学会胃がん検診精度管理委員長)

27) 日本消化器がん検診学会 胃がん検診精度管理委員会. 委員会報告 平成 23 年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告. 日本消化器がん検診学会雑誌. 2014; 52(2): 253-8. (日本消化器がん検診学会胃がん検診精度管理委員長)

中山健夫

なし

中山富雄

なし

成澤林太郎

33) Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, Kishi T, Kato T, Fujita K, Sano M, Tsukioka S. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(8): 2460-6.

36) 小越和栄, 成澤林太郎, 加藤俊幸, 藤田一隆, 佐野正俊. 新潟市住民に対する胃がん内視鏡検診. *ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease*. 2010; 26(1): 5-16.

濱島ちさと

18) Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79088.

19) Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, Osaki Y, Kishimoto T. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. *Int J Cancer*. 2013; 133(3): 653-9.

23) 岸知輝, 濱島ちさと. 高濃度バリウムによる胃 X 線検査偶発症推計方法の検討. *日本消化器がん検診学会雑誌*. 2014; 52(4): 431-40.

33) Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, Kishi T, Kato T, Fujita K, Sano M, Tsukioka S. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(8): 2460-6.

41) Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer prevention and screening program. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(5):301-8.

54) Terasawa T, Nishida H, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, Takaku R, Hamashima C. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(10): e109783.

謝辞

胃がん検診ガイドライン作成にご協力いただいた方々

外部評価委員

石川勉（放射線科）

獨協医科大学病院放射線医学講座 教授

河合隆（消化器内科、内視鏡診断）

東京医科大学病院内視鏡センター 教授

吉原正治（消化器内科）

広島大学保健管理センター 教授

ガイドライン・ドラフト第1版、第2版にコメントをお寄せいただいた方々に感謝いたします。

胃がん検診ガイドライン装丁(デザイン・織物)・校正を担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

原田英子 校正

宮下千代 表紙 デザイン

脇坂ふじ子 表紙 織物

胃がん検診ガイドライン作成にかかわる関連業務などを担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

浅井淳子 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター検診研究部

岸知輝 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

杉山裕美 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター検診研究部

松島佳乃子 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター検診研究部