

胃がん検診 エビデンスレポート 2014年度版



胃がん検診文献レビュー委員会

胃がん検診エビデンス・レポート
2014 年度版

2015 年 3 月 31 日

胃がん検診文献レビュー委員会

目 次

要旨	1
I. 目的	4
II. 作成方法	5
1. 胃がん検診の対象	5
2. 検討課題	5
3. エビデンス・レポート作成	5
1) Analytic Framework(AF)の設定	5
2) 文献検索	6
3) 対象文献の選択のための系統的総括	8
4) 評価のまとめ	8
5) エビデンスの統合	8
III. 検索結果	10
IV. 胃がん検診の死亡率減少効果	11
1) 胃 X 線検査	11
2) 胃内視鏡検査	12
3) ペプシノゲン検査 (単独法)	14
4) ヘリコバクターピロリ抗体検査 (単独法)	15
5) ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法	16
V. 胃がん検診の不利益	17
1) 胃 X 線検査	17
2) 胃内視鏡検査	17
3) ペプシノゲン検査 (単独法)	18
4) ヘリコバクターピロリ抗体検査 (単独法)	18
5) ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法	19
VI. 胃がん検診関連のリスサーチクエスチョン	20
1) ペプシノゲン検査、ヘリコバクターピロリ抗体検査によるリスク層別化は可能か	20
2) 無症状者を対象とした除菌は胃がん発症を抑制できるか	22
3) 無症状者を対象とした除菌の不利益	24
VII. 先行症例対照研究の再検討	28
VIII. 考察	30
IX. 科学的根拠のまとめ	32

X. 結語	33
文献	34
胃がん検診文献レビュー委員会名簿	43
図表一覧.....	45
構造化要約.....	89
追補レポート.....	169

要旨

作成目的

2005(平成 17)年度の『有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン』(以下、ガイドライン 2005 年度版)公開から 10 年が経過し、新たな予防対策の科学的根拠を明確にすることが求められている。胃がん検診の有効性評価に関する科学的根拠の検討を目的として、『胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版』を作成した。

検討対象

本エビデンス・レポートでは、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)、ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法を対象とし、利益(胃がん死亡率減少効果)と不利益(過剰診断など)について検討した。

作成方法

胃がん検診文献レビュー委員会では、根拠となる文献を PubMed、医学中央雑誌を中心に、関連学会誌のハンド・サーチなどを加え、2000 年 1 月から 2013 年 12 月に至る関連文献を抽出し、胃がん検診の死亡率減少効果、検査精度(感度・特異度)、不利益、さらにリスク層別化による胃がん発症予測、無症状者対象のヘリコバクターピロリ除菌の効果と不利益について検討した。

死亡率減少効果

1) 胃 X 線検査

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。『ガイドライン 2005 年度版』公開以降に公表された 3 件のコホート研究は、死亡率減少効果について同様の結果を示していた。

2) 胃内視鏡検査

2012 年までに報告された 6 研究はいずれも研究の質に問題があり、確定的な結果は得られなかった。2013 年以降に報告された日韓の 2 件の症例対照研究では、胃がん死亡率減少効果が認められた。ただし、これらの研究にはそれぞれ問題点があり、証拠の質を高めるため、さらなる研究が必要である。

3) ペプシノゲン検査(単独法)

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、研究の質が低く、確定的な判断は得られなかった。

4) ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)

ヘリコバクターピロリ感染と胃癌発症に因果関係があることは証明されているが、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。

5) ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

ヘリコバクターピロリ感染と胃癌発症に因果関係があることは証明されているが、がん検診としてペプシノゲン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。

不利益

1) 胃 X 線検査

高濃度バリウムの普及により、誤嚥の報告が増加している。その他としては偽陽性、過剰診断、放射線被曝の可能性がある。

2) 胃内視鏡検査

偽陽性、過剰診断、穿孔や出血などの偶発症の可能性がある。

3) ペプシノゲン検査(単独法)

スクリーニング精度に記述したとおり、感度・特異度はともに低い。したがって、偽陰性率・偽陽性率が高い。

4) ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)

本来、胃癌を診断するためではなく、ヘリコバクターピロリ感染の診断に用いられる方法である。比較的初期に行われた先行研究により、胃癌については特異度が低いことから、偽陽性例が多くなることが示されていた。

5) ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

上記 3) および 4) 参照。

胃癌検診関連リサーチクエスト

1) ペプシノゲン検査、ヘリコバクターピロリ抗体検査によるリスク層別化は可能か

- ペプシノゲン検査(単独法) によるリスク層別化は可能である。
- ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法) によるリスク層別化は可能である。
- ペプシノゲンおよびヘリコバクターピロリ抗体検査による 4 群のリスク層別化のうち、3 群の層別化は可能である。

2) 無症状者を対象とした除菌は胃癌発症を抑制できるか

無症状者を対象とした 5 研究のメタ・アナリシスにより、34%の胃癌発症抑制が認められた。しかし、DerSimonian-Laird ランダム効果モデル以外の方法では有意な結果は得られなかった。

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にはばらつきがあるが、下痢、味覚障害が一般的である。逆流性食道炎については増加・減少の双方の報告が認められた。

I. 目的

胃がん検診の有効性評価に関する科学的根拠の検討を目的として、『胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版』を作成した。

2005(平成 17)年度の『ガイドライン 2005 年度版』¹⁾ 公開後、胃がん検診の有効性、特に胃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型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」の除菌治療が保険適用となったことから、除菌による胃がんの予防対策が期待されている。本レポートでは、胃がん検診の利益と不利益について、新たな証拠を抽出し検討した。

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. 2006.

II. 作成方法

1. 胃がん検診の対象

胃がん検診として行われている胃 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。胃 X 線検査、胃内視鏡検査は「従来型」、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)、ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法は「リスク層別型」に分類した。

2. 検討課題

- 1) 各検診方法について、2005(平成 17)年度公開の『有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン』¹⁾(以下、ガイドライン 2005 年度版)以降に公表された利益(胃がん死亡率減少効果)と不利益について検討した。
- 2) 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)、ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法を行った場合の胃がん発症リスク層別化の可能性を検討した。
- 3) 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について検討した。
上記 1)については、胃がん検診として行われた場合に限定したが、3)については臨床研究も含めて検討した。

3. エビデンス・レポート作成

1) Analytic Framework(AF)の設定

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)。間接的証拠として、検査精度(感度・特異度)、検査の不利益、精密検査精度、精密検査の不利益を検討した。また、検診発見がんの生存率解析は検討事項から除外した(AF6 および AF7)。

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)。これらの方法では、第 1 段階としてリスク層別化を行った後、内視鏡検査あるいは X 線検査による追跡を行う。さらにヘリコバクターピロリ除菌を追加する場合もある。こうした検診方法は、直接的に胃がん診断、死亡率減少を目標とする「従来型」検診とは異なることから、死亡率減少効果のみならず、リスク層別化の可能性、ヘリコバクターピロリ除菌

の効果も併せて検討した。「リスク層別型」においても、検診発見がんの生存率解析は検討事項から除外した(AF6 および AF7)。

2) 文献検索

胃 X 線検査、胃内視鏡検査について「従来型」の AF に基づき、AF1 から AF5 の課題に関する文献を抽出した。文献抽出には PubMed、Web of Science、Cochrane Central、医学中央雑誌を用いた。各検索エンジンの検索式は表 1~4 に示した。

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」の AF に基づき、AF1 から AF5 の課題に関する文献を抽出した。「従来型」と同様の検索エンジンを用い、各検索エンジンの検索式は表 1~4 に示した。

検索時期は 3 分類された。初回は 2000 年 1 月~2012 年 8 月、2 回目は 2012 年 1 月~2013 年 12 月、3 回目は 2013 年 1 月~2013 年 9 月である。ただし、この間にも補足的に検索を行った。文献の適応・除外基準は以下のとおりである。peer review を経て掲載された原著論文のみを対象とし、総説、レター、その他の報告や資料、私信などは除外した。ただし、メタ・アナリシスを含む系統的総括は検討対象とした。

適応基準

- ① 2000 年以降の公表論文を抽出した。
- ② 死亡率減少効果を検討した論文はすべて抽出し、その他の研究については研究の質・対象疾患などを勘案し、論文を抽出した。
- ③ 不利益に関する論文は、原則的に国内論文を優先的に抽出した。

除外基準

- ① 『ガイドライン 2005 年度版』と重複する抽出はしなかった。ただし、ペプシノゲン検査関連の死亡率減少効果の論文、ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法に関する論文は限定的であることから再度抽出した。
- ② 生存率をアウトカムとした論文は抽出しなかった。ただし、除外基準に相当した論文であっても、ほかに根拠となる論文がない場合などは採用することもありうる。その場合は、文献レビュー委員会で協議のうえ、採否を決定した。

リスク層別化後の胃がん発症予測に関する論文については、以下を適応・除外基準とした。ヘリコバクターピロリ感染および萎縮が、胃がんのリスクファクターであることは、すでに確認されている。しかし、胃がん検診として実施した場合の死亡率減少効果が示されているわけではない。従来型の胃がん検診とは異なるが、これらの検査の応用を検討するために、実際の

検診においてペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査によりリスク層別化が確認できるか否かを検証した。

適応基準

- ① 無症状者を対象とし、研究開始時にペプシノゲン検査(単独法)、ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)、ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法の結果に基づき、リスクを層別化している。
- ② 対象集団については、リスクの有無にかかわらず、研究開始時にはX線検査あるいは内視鏡検査を実施している。
- ③ 前向きに一定期間、追跡調査を行っている、あるいは定期的に胃がん検診を実施している。
- ④ 研究開始時に精密検査により発見された胃がんも含め、追跡期間内の胃がん罹患を把握している。

除外基準

- ① 前向きに一定期間、追跡調査を行っているが、対象集団全体の追跡率が不明な論文は除外した。
- ② 胃がん症例を症例群とし、遡及的にリスクを確認した症例対照研究。コホート内症例対照研究では、研究開始時に採取した血液検体を事後に検査し、胃がん発症リスクを検証している。これらの研究によって、ヘリコバクターピロリ感染および萎縮が、胃がんのリスクファクターであることは確認されている。今回は、実際の検診における検証を目的とし、胃がん検診に基づかない研究は除外した。
- ③ 検診時に内視鏡(X線)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同時に実施し、リスク別の発見率を報告して追跡は行わなかった研究。こうした研究は、胃がん診断時の背景要因は確認できるが、将来にわたる胃がん発症リスクを検討していないことから除外した。

ヘリコバクターピロリ除菌の検証については、消化性潰瘍、早期胃がん内視鏡切除後の患者を長期追跡し、胃がん発症を検討した報告は多数ある。しかし、ヘリコバクターピロリ抗体検査によりヘリコバクターピロリ感染者を検出し、除菌を行う対象者は無症状者である。したがって、無症状者を対象として一定期間の追跡を行い、胃がん発症率を検討した論文に限定した。除菌方法については、日本消化器病学会『消化性潰瘍診療ガイドライン』²⁾に定める標準的な除菌方法である、プロトンポンプ阻害薬(proton-pump inhibitor, PPI)、アモキシシリン(amoxicillin, AMPC)、クラリスロマイシン(clarithromycin, CAM)を参照した。ただし、標準レジメンを用いた除菌方法の場合、用量や投与期間について異なる場合にも採用とした。

一方、不利益については下痢、味覚障害、逆流性食道炎、偽膜性腸炎に関連する論文を抽出した。無症状者を対象としたヘリコバクターピロリ除菌効果を検討した論文は少なく、また個別研究のサンプル数も少ない。このため、ヘリコバクターピロリ除菌の副作用や耐性菌に関する検討は、無症状者または有症状者(主に non-ulcer dyspepsia と消化性潰瘍患者など)を限定せずに採用とした。ただし除菌方法は、無症状者の胃がん発症抑制効果を検討した基準と同一とした。

耐性菌については国内論文を中心に、1 次除菌の成功率、除菌成功率の経時的変化に関する論文を抽出した。

3) 対象文献の選択のための系統的総括

『有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順』³⁾として定められた方法に基づき、文献検索と個別研究の評価検討を行った。文献検索により抽出した候補文献の抄録について、胃がん検診文献レビュー委員会(以下、文献レビュー委員会)のメンバーが 2 人 1 組で検討し、両者の採否の評価を照合した。採否の判定や評価内容の不一致例は、文献レビュー委員会において最終的な採否決定を行った。

抄録レビューにより抽出した文献について、同様に 2 人 1 組で研究方法別チェックリストを用いて論文レビューを行い、証拠として採用可能なものを絞り込んだ。研究方法について、「コホート研究」に分類するのは対照群を置いた研究のみとし、対照群を置かない 1 群のみの研究は「ケースシリーズ」に分類した。

個別研究の評価は文献レビュー委員会で討議を行い、研究デザインや研究の質についての検討も行った。ただし、死亡率減少効果に関する研究が少ない場合には、研究の質にかかわらず採用とした。こうした検討の結果、最終的な採用文献を決定し、エビデンス・テーブルを作成した。

4) 評価のまとめ

がん検診の死亡率減少効果については、間接的証拠を参照し、検診方法別の直接的証拠に基づき証拠のレベルを判定した。さらに、がん検診の不利益について記述した。

5) エビデンスの統合

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、リスク集約について採用されたコホート研究のメタ・アナリシスを行った。また、無症状者を対象としたヘリコバクターピロリ除菌の胃がん発症抑制効果についてメタ・アナリシスを行った。メタ・アナリシスの詳細は追補レポート参照。

- 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)による胃がん発症予測を評価したコホート研究は、累積発症イベント数が少なく、検査陽性・陰性の2群間に不均衡が認められた。したがって、ハザード比については DerSimonian-Laird ランダム効果モデルを用いた。
- ② ペプシノゲン(PG)とヘリコバクターピロリ抗体(HP)検査の併用法については、採用されたすべてのコホート研究において、各検査の陽性・陰性により4群に胃がんリスクを層別化するモデルが採用されていた。4群間の比較可能な組み合わせは、理論的には6通り(つまり3の階乗)であるが、既報の研究ではPG陰性/HP陰性群を比較対象(A群)とし、残りの3群[PG陰性/HP陽性(B群)、PG陽性/HP陽性(C群)、PG陽性/HP陰性(D群)]とそれぞれ比較するなど、限定選択的な比較が検討されていた。主解析では固定効果モデルを使用した。
- ③ ヘリコバクターピロリ菌陽性の健常者における除菌の胃がん発症抑制効果に関しては、無作為化比較対照試験(RCT)に報告された累積発症イベントデータを DerSimonian-Laird ランダム効果モデルにて統合リスク比を算定した。

- 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. 2006.
- 2) 日本消化器病学会. 消化性潰瘍診療ガイドライン. 南江堂. 2009.
- 3) 平成16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がん検診ガイドライン作成手順. 2005.

III. 検索結果

PubMed および医学中央雑誌を用いて、2000 年 1 月から 2012 年 9 月に公表された 2,843 文献を抽出した。2 人 1 組で抄録チェックを行い、不一致例について協議のうえ、154 文献に絞り込んだ。さらに、個別研究のレビューにより 60 文献を抽出した。また、Web of Science、Cochrane Central も追加的に検索し、本委員会での協議などにより、最終的に 10 文献の追加となった。

2013 年 7 月に Web サイト「科学的根拠に基づくがん検診 推進のページ (<http://canscreen.ncc.go.jp/index.html>)」に「胃がん検診ガイドライン・ドラフト」を公開した。その後、公開フォーラムを開催、Web 上でパブリック・コメントを募集した。これらの意見をもとに、死亡率減少効果については検索期間を延長して 2013 年 12 月までとした。さらに、学会報告やその他報告書など、論文未公表の研究についても情報を収集した。

検診方法による証拠の重複を含め、各検診方法の Analytic Framework(AF) 別の証拠数は表 5 となった。胃 X 線検査、胃内視鏡検査、ペプシノゲン検査(単独法) については死亡率減少効果に関する証拠を認めたが、ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)、ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法については死亡率減少効果を検討した論文はなかった。

IV. 胃がん検診の死亡率減少効果

1) 胃 X 線検査

① 死亡率減少効果

国内 2 件^{4,5)}、国外 1 件⁶⁾のコホート研究を認めた(表 6)⁴⁻⁶⁾。国内研究はいずれも大規模コホート研究の一環として行われており、ベースラインのアンケート調査により、検診群と非検診群に分け、一定期間の追跡調査を行っている。検診は自己申告によることから、住民検診や診療の中で行われた同様の検査の受診も含まれている可能性がある。一方では、受診者名簿と照合したうえでの確認が行われておらず、recall bias の可能性がある。がん検診の有効性評価では、通常、受診者本人の申告ではなく、名簿による確認を基本としている。また、両群ともに追跡期間内の受診を把握していないので、クロスオーバーや不規則受診を含んだ評価となっている。胃がん死亡率ばかりでなく、胃がん発症率、全死因死亡率についても検討されており、2 研究とも検診群で 40%程度の胃がん死亡率減少効果を認めている。海外研究はコスタリカで行われており⁷⁾、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。これらのコホート研究は、追跡期間内での検診受診の影響については考慮されていないが、胃 X 線検査の胃がん死亡率減少効果を一貫して示している。

② スクリーニング精度

診断法と発生率法を用いた初回受診・継続受診における感度の報告⁷⁾があった(表 7)。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。初回受診における胃 X 線検査の感度は、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 X 線検査の感度は、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 精密検査の精度

胃 X 線検査の精密検査として行われている胃内視鏡検査の報告⁸⁾があり(表 8)、精密検査を担当する医療機関により、感度に差があることが報告されていた。

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 猪股芳文, 加藤勝章, 島田剛延, 渋谷大助. 偽陰性率から見た内視鏡検査の精度管理の問題点および対策についての検討. *日本消化器がん検診学会雑誌.* 2009; 47(5): 542-51.

2) 胃内視鏡検査

① 死亡率減少効果

A) 2007~2011 年公表の研究

2000~2012 年に胃がん死亡率減少効果を検討した 6 件^{9~14)}の国内研究を認めた(表 9)。いずれも 2005(平成 17)年度の『有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン』(以下、ガイドライン 2005 年度版)公表後に実施されている。胃がん死亡率減少効果は認められたが、個別の研究を検討した結果、研究の質については低いと判断した。

研究デザインは前後比較 1 件⁹⁾、コホート研究 5 件^{10~14)}である。比較対照は胃 X 線検診や未受診者であった。各研究のデザインは異なるが、共通する問題点を認めた。第一はサンプル数が少ない、あるいは追跡期間が短い点である。胃内視鏡検診対象者が限定されている、また検診導入から日が浅いこともあり、十分なサンプル数や追跡期間が得られていない。第二は背景要因の問題がある。研究対象者が病院受診例の場合には、地域ベースの無症状者よりもハイリスク者が含まれている。また、内視鏡検診、X 線検診の受診者では年齢分布が異なる場合があるが、年齢調整や年齢階級別の層別化解析が行われていない研究もあった。第三は比較対照である未受診者の中に、追跡開始時すでに胃がんと診断されていた prevalence case が含まれる可能性があったが、診断日調査が行われていなかった。第四はこれまで継続して行われてきた X 線検診の影響についての検討、特に検診受診歴を考慮した検討は行われていなかった。

B) 2013~2014 年公表の研究

2013 年に国内で行われた 2 件の症例対照研究を認めた(表 10)^{15, 16)}。長崎県上五島で行われた研究は、これまでも報告のある研究と同じ地域で行われている¹⁵⁾。症例群として抽出されたのは 54~91 歳の 13 人である。対照群は性・年齢をマッチした 130 人である。5 年以内の内視鏡検診受診により 79%の死亡率減少効果を認めた(オッズ比 0.206, 95%CI: 0.044-0.965)。一方、鳥取県と新潟市の症例対照研究は症例群 410 人、対照群 2,292 人であり、3 年以内の内視鏡検診受診により 30%の胃がん死亡率減少効果を認めた(オッズ比 0.695, 95%CI: 0.489-0.986)¹⁶⁾。両者共に、住民検診以外の検診受診歴は把握されておらず、また本来は検診の対象

外となる有症状者の受診が識別されていない。また、セクションバイアスを補正するなどの検討がされていなかった。したがって、証拠のレベルを高めるため、さらなる研究が必要である。

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^{12, 17~20)}、発生率法による算出を行った 1 件⁷⁾の研究を認めた(表 11)。内視鏡検診の精度評価の問題点として、偽陰性の定義が異なる点があげられる。韓国の報告²⁰⁾では内視鏡検診の感度は 69.0% (95%CI: 66.3-72.4)、特異度は 96.0% (95%CI: 95.8-96.2) であった。鳥取県の報告⁷⁾では、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 95~97% であった。発生率法による初回受診の感度は 88.6% (95%CI: 69.8-97.6)、継続受診の感度は 95.4% (95%CI: 84.2-99.4) であった。

国外からの報告としては、韓国の国家がん検診について、感度・特異度の報告がある。韓国では 2 年間隔で胃がん検診が行われているが、中間期がんは検診受診後 1 年以内の診断に限定されていた。国内報告では 1 年、3 年など、研究によりその設定は異なっていた。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。

- 7) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.

- 15) Matsumoto S, Yoshida Y. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: A case-control study. *Indian J Gastroenterol*. 2014; 33(1): 46-9.
- 16) 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.
- 17) 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. *日消集検誌*. 2004; 42(1): 33-9.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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― (日本語訳). ソウル大学医科大学. 2013.

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²²⁻²⁵⁾を認めた(表 12)。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』公表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が、個別の研究を検討した結果、研究の質にはいずれも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。

研究デザインは、ケースシリーズ 2 件^{22, 23)}、コホート研究が 1 件²⁴⁾、症例対照研究 1 件²⁵⁾である。各研究のデザインは異なるが、共通する問題点を認めた。第一は、サンプル数が少ない、あるいは追跡期間が短い点である。検診対象者が限定されていることや、導入後から日が浅いこともあり、十分なサンプル数や追跡期間が得られていない。第二は背景要因の問題がある。症例対照研究では診断・治療を十分に行うことが困難な 80 歳以上が研究対象の半数近くを占めており、検診を受診できる健康状態になかった者が症例群に多い self-selection bias の可能性がある。第三は、診断日の調査が不十分であり対象集団に追跡開始時にすでに胃がんと診断されている prevalence case が含まれている可能性がある。第四は、これまで継続して行われてきた胃 X 線検診の影響、特に検診受診歴を考慮した検討が行われていなかった。第五は、ケースシリーズの 2 論文では、標準化死亡比(standardized mortality ratio: SMR)と比較

して良好としているが、受診者の集団は「検査前に胃がんの診断がなされている例」はないのに対して、SMR で比較している一般集団には prevalence case (すでに胃がんと診断されている例) が含まれているので、胃がん死亡率については検診群に有利に働く。

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^{26, 27)}報告されていた(表 13)。ペプシノゲン検査の感度はいずれも 55%前後であった。Yanaoka らはカットオフポイントを変化させて感度・特異度を検討している。現在の基準である $PG\ I \leq 70$ かつ $PG\ I/II \leq 3.0$ では感度 58.7% (45.6-70.8)、特異度 73.4% (72.1-74.6) であるが、 $PG\ I \leq 30$ かつ $PG\ I/II \leq 2.0$ では感度 27.0% (16.9-39.9)、特異度 92.0% (91.3-92.8) となった。

22) 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.

23) 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 Science. 2005; 96(10): 713-20.

24) 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.

25) 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.

26) 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.

27) 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.

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 スクリーニング精度

ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)による報告はなかった。『ガイドライン 2005 年度版』で引用された山ノ井らの研究²⁸⁾では、感度 82.1%、特異度 40.8%と報告している。

28) 山ノ井昭, 林亨, 石原昭彦, 鳥巢隆資, 藤本小百合, 中本次郎, 松岡雅子, 堀北実, 手束一博, 大黒隆司, 鹿児島彰, 井上博之, 坂下修, 竹内義員. 胃癌スクリーニング検査の検討
ペプシノーゲン, HP 抗体測定による. 日消集検誌. 1997; 35(4): 485-94.

5) ペプシノーゲン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

胃癌死亡率減少効果を検討した研究は認められなかった。

② スクリーニング精度

ペプシノーゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法の感度・特異度の報告はなかった。

V. 胃がん検診の不利益

1) 胃 X 線検査

胃 X 線検査では高濃度バリウムの使用が一般的となったことから、誤嚥の報告²⁹⁻³¹⁾が最も多く、日本消化器がん検診学会精度管理委員会の 2013 年報告³¹⁾では X 線検診受診者の 0.038%に認められた。このほか、死亡 1 人も報告されている。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³⁰⁾ (表 14)。

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生率を推計した結果では 0.97~1.93%であり、偶発症による死亡率は 0.043~0.086%であった³²⁾。山本らはバリウム誤嚥の発生率は男性 0.084%、女性 0.014%であり、80 歳以上の男性で誤嚥頻度が高いと報告している³³⁾。検診対象の相違や誤嚥の定義の差もあり、誤嚥率について大波らの報告³⁴⁾では男性 0.53%、女性 0.22%、土亀らの報告³⁵⁾では男性 0.189%、女性 0.031%であった。

29) 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. 日消集検誌. 2006; 44(1): 5-11.

30) 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.

31) 胃がん検診精度管理委員会報告. 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.

32) 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) 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.

34) 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.

35) 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.

2) 胃内視鏡検査

胃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³⁸⁾、胃がん検診精度管理委員会報告³¹⁾からの報告があった。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る。

内視鏡検査に伴う偶発症の中で発生率が高かったのは、出血ついで穿孔であった(表 15)。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 740 万 8,688 件中、偶発症 372 件(0.005%)、死亡 14 件(0.00019%)であった。一方、日本消化器がん検診学会報告では、偶発症の

発生率は 0.087%であった。個別施設からの報告は経鼻内視鏡による鼻出血の報告^{12, 36, 38, 39)}を認めたが、いずれも 7%以下であった。

内視鏡検診による過剰診断の可能性はあるが、その報告は極めて少ない。Hamashima らの研究⁴⁰⁾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、1.8~1.9 倍と罹患の超過を報告している。ただし、この研究は精度の高い検診を提供した場合の超過罹患を示したもので、超過罹患がそのまま過剰診断につながるわけではないことに留意が必要である。

12) 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.

31) 胃がん検診精度管理委員会報告. 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.

36) 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.

38) 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; 日本消化器内視鏡学会医療安全委員会. 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.

39) 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.

40) 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.

3) ペプシノゲン検査 (単独法)

ペプシノゲン検査(単独法)のスクリーニング精度に記述したとおり、胃がんについては感度・特異度はともに低い。したがって、偽陰性率・偽陽性率が高い。

4) ヘリコバクターピロリ抗体検査 (単独法)

本来、胃がんを診断するためではなく、ヘリコバクターピロリ感染の診断に用いられる方法である。比較的初期に行われた山ノ井らの研究²⁸⁾より、胃がん診断の特異度が低いことから、偽陽性例が多くなる。

5) ペプシノーゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

上記 3) および 4) 参照。

28) 山ノ井昭, 林亨, 石原昭彦, 鳥巢隆資, 藤本小百合, 中本次郎, 松岡雅子, 堀北実, 手束一博, 大黒隆司, 鹿児島彰, 井上博之, 坂下修, 竹内義員. 胃癌スクリーニング検査の検討
ペプシノーゲン, HP 抗体測定による. 日消集検誌. 1997; 35(4): 485-94.

VI. 胃がん検診関連のリサーチクエスチョン

1) ペプシノゲン検査、ヘリコバクターピロリ抗体検査によるリスク層別化は可能か

① ペプシノゲン検査(単独法)

8件のコホート研究^{22-27, 41, 42)}がペプシノゲン検査の結果による胃がん発症リスクに関して検討しており、そのうち5件の研究がハザード比を報告していた(表16)^{22, 24, 27, 41, 42)}。メタ・アナリシスではペプシノゲン陰性に比べ、陽性の場合の胃がん発症リスクは有意に高く、統合ハザード比 3.5 (95%CI: 2.7-4.7, $p=0.419$ $I^2=0\%$) となった(図3)。詳細については追補レポート参照。

22) 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.

23) Ohata H, Oka M, Yanaoka K, Shimizu Y, Mukoubayashi C, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, Tamai H, Arie 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 Science*. 2005; 96(10): 713-20.

24) 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.

25) 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.

26) 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.

27) Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arie 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.

41) 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.

42) 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.

② ヘリコバクターピロリ抗体検査 (単独法)

6 件のコホート研究がヘリコバクターピロリ抗体検査の結果による胃がん発症リスクに関して検討しており、そのうち 3 件の研究^{41, 42, 44)}がハザード比を報告していた(表 17, 18)^{41~44)}。メタ・アナリシスではヘリコバクターピロリ抗体陰性に比べ、陽性の場合の胃がん発症リスクは有意に高く、統合ハザード比 3.2 (95%CI: 1.97-5.23, $p=0.75$, $I^2=0\%$) となった(図 4)。詳細については追補レポート参照。

41) 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.

42) 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.

43) Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, Kang HM, Lee HS, Jung HC, Song IS. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42(5): 448-54.

44) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, Yoshikawa A, Yanaoka K, Ariti 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.

③ ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

5 件のコホート研究^{41~45)}がペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査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ており(表 19)^{41, 42, 44, 45)}、このうち 3 件がハザード比、1 件がオッズ比を報告していた(表 20)。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 群より B 群の胃がん発症リスクが有意に高く、B 群より C 群の胃がん発症リスクが有意に高い結果が示されたが、C 群と D 群に関してはどちらがより胃がん発症リスクが高いかを示す結果が得られなかった(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受性分析では、

A 群より B 群が有意に高く、B 群より C+D 群が有意に高い胃癌発症リスクとなる結果が示された(図 6)。詳細については追補レポート参照。

- 41) 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.
- 42) 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.
- 44) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, Yoshikawa A, Yanaoka K, Ariti 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.
- 45) 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.

2) 無症状者を対象とした除菌は胃癌発症を抑制できるか

消化性潰瘍、早期胃癌の内視鏡切除後の患者を対象として一定期間追跡し、胃癌発症を検討した研究は国内外で多数認められた。しかし、無症状者を対象とした除菌効果を検討した研究は無作為化比較対照試験 (RCT) 7 件に限られた。RCT 6 件のうち 4 件は中国⁴⁶⁻⁴⁹⁾、1 件は日本⁵⁰⁾、1 件はコロンビア⁵²⁾で実施された(表 21)。国内はこの他 1 件のコホート研究があった⁵¹⁾。今回の解析ではピロリ菌を東アジア株に限定する目的でコロンビアの研究を除外し、5 件の RCT についてメタ・アナリシスを実施した。中国で実施された 1 つの RCT を除き、いずれの RCT もサンプル数が小さく、不十分な観察期間、低率な胃癌発症イベント数、少なくない参加者脱落、factorial デザインを用いたため、別介入による除菌療法への影響などの問題が認められた。

メタ・アナリシスの結果は、conventional な DerSimonian-Laird モデルでは統合リスク比 0.66(95%CI: 0.47-0.95, $P=0\%$)であり、約 34%の胃癌発症抑制が示唆された(図 7)。しかし、近年 DerSimonian-Laird ランダム効果モデルによる要約推定値は各研究間に含まれる不確実性を十分取り込めない可能性が指摘されている⁵³⁾。これらをより適切に解析に取り込めるモデルである Knapp-Hartung 法、profile likelihood 法、ランダム効果ベイズモデルによる検討では点

推定値はほぼ同様であったが、95%信頼区間はいずれの解析でも1を含み、統合リスク比の統計学的有意差は失われた。詳細については追補レポート参照。

- 46) 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.
- 47) Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut*. 2004; 53(9): 1244-9.
- 48) You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Gail MH. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(14): 974-83.
- 49) 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.
- 50) 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). 6th International Gastric Cancer Congress. 2005; 131-6.
- 51) Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Inoue I, Iguchi M, Maekita T, Ueda K, Utsunomiya H, Tamai H, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*. 2009; 125(11): 2697-703.
- 52) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(23): 1881-8.
- 53) 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.

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生は 5~54%^{54~65)}とばらつきがあるが、下痢、味覚障害が一般的であった(表 22)。下痢は最大でも 10%程度、味覚障害も最大でも 10%程度であった。福岡⁶³⁾から偽膜性腸炎の入院例が報告されていた。

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(表 23)。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^{66~75)}。

国内の除菌の 1 次除菌成功率は 80~90%であった^{60, 76~81)}。韓国の同一施設から 7 年間同一レジメンによる 1 次除菌率が 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⁸²⁾があった(表 24)。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。

54) 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.

55) 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.

56) 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.

57) 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.

58) 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.

59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 久保徳彦, 河内修司, 有山巖, 村田昌之, 古庄憲浩, 林純. *Helicobacter pylori* 除菌治療後に偽膜性腸炎を発症した 1 例. *感染症学雑誌*. 2006; 80(1): 51-5.
- 64) 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.
- 65) 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.
- 66) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2005; 40(11): 1024-8.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2005; 40(11): 1024-8.

- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) 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.
- 80) Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K. Polymorphism of interleukin-1 β affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(1): 22-30.

- 81) 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 Invest.* 2006; 26(7): 403-14.
- 82) Chung JW, Lee GH, Han JH, Jeong JY, Choi KS, Kim DH, 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. *Hepato-gastroenterology.* 2011; 58(105): 246-50.

VII. 先行症例対照研究の再検討

がん検診の対象は無症状者が原則であるが、実際には有症状者が紛れ込んでしまう。Saito ら⁸³⁾は問診票により出血の既往を確認しているが、特異的な症状に欠く胃がんでは検診時の症状を問診票から確認するのは困難である。この有症状者を除外する方法として、症例群の胃がん診断日から一定期間の胃がん検診受診歴を除外する方法がある。しかし、同方法では検診発見胃がんの受診歴を除外してしまう可能性が高く、検診結果陰性の受診歴のみが換算される可能性がある。よって、がん検診の過大評価につながる可能性が高いことから、Cronin らは適切な方法ではないとしている。また、一定期間の受診歴を除外する場合には、除外しない場合も併せて検討することを勧めている⁸⁴⁾。

2005 (平成 17) 年度公開の『ガイドライン 2005 年度版』¹⁾では、胃 X 線検査の症例対照研究を 5 件^{85~89)}採用している。このうち 4 件^{85~88)}は国内からの発表であるが、うち 1 件⁸⁸⁾は先行研究のメタ・アナリシスが主体の論文であり、コホート内症例対照研究の中間報告を提示している。これらについて、Cronin 論文⁸⁴⁾および症例対照研究のチェックリスト³⁾を用いて再評価した(表 25)。

胃 X 線検診に関する国内 2 研究^{85~86)}はいずれも、一定期間の受診歴を除外する方法を採っている。Oshima ら⁸⁵⁾は 12 か月間、Fukao ら⁸⁶⁾は 6 か月間の受診歴を除外している(表 25)。阿部ら⁸⁷⁾は Oshima らと同様の方法で解析しているとの記述があり、除外していない。このうち、Oshima らは 12 か月間の受診歴を除外した場合と除外しない場合の両者を検討しているが、Fukao らは 6 か月間の受診歴を除外した場合のみ検討した結果である。これらの受診歴の除外による検討については、『ガイドライン 2005 年度版』では指摘されていない。

2013 年度に公表された胃内視鏡検診に関する 2 件の症例対照研究^{15~16)}については、両者共に受診歴の除外は行っていなかった。

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. 2006.

3) 平成 16 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がん検診ガイドライン作成手順. 2005.

15) Matsumoto S, Yoshida Y. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: a case-control study. Indian J Gastroenterol. 2014; 33(1): 46-9.

- 16) 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.
- 25) 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.
- 83) Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T, Yoshida Y. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer*. 1995;61(4):465-9.
- 84) Cronin KA, Weed DL, Connor RJ, Prorok PC. Case-control studies of cancer screening: theory and practice. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(7): 498-504.
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) 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.
- 88) 坪野吉孝, 久道茂. 症例対照研究による胃がん検診の死亡率減少効果の評価. *日本消化器集団検診学会雑誌*. 1999; 37(2): 182-5.
- 89) 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.

VIII. 考察

1) 胃内視鏡検診の可能性

胃内視鏡検診の有効性については、2005 年度公開の『ガイドライン 2005 年度版』¹⁾以降、徐々にその有効性を検証する研究が増加した。個別研究にはそれぞれの限界もあるが、研究方法の改善などもみられている。これまでの評価研究過程を俯瞰する範囲では、今後、内視鏡検診の有効性を確立できる可能性が期待できる。

2014 年以降には韓国からの胃がん検診の評価報告書²⁾と新潟市で行われたコホート研究⁹⁾の再検討が行われた。新潟コホート研究は鳥取県・新潟市を対象とした症例対照研究と同一データを含むことから採用しなかった。

韓国のコホート内症例対照研究は論文公表されていないが、国内向けの韓国語報告書が作成されている²⁾。40,545 人の症例群(胃がんで死亡した 35,457 人、そのほか胃がんを除外した他の原因 5,088 人)と対照群 162,180 人を検討対象としている。この結果、7 年以内の内視鏡検診受診により 57%の死亡率減少効果を認めている(オッズ比 0.43, 95%CI: 0.40-0.46)。また 40~79 歳で、2~3 年前の受診により 50%の死亡率減少効果を認めている。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²⁾の公表に留まっている。この報告書では、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。

また、新潟研究⁹⁾については、仮想集団である未受診者を除外し、内視鏡検診受診者、直接 X 線検診受診者、間接 X 線検診受診者についての標準化死亡比(standardized mortality ratio: SMR)が 2014 年に報告された。新潟市を比較対照とした場合の SMR は内視鏡検診 0.43 (95%CI: 0.30-0.57)、直接 X 線検診 0.68 (95%CI: 0.55-0.79)、間接 X 線検診 0.85 (95%CI: 0.71-0.94) であった。ただし本研究においても、依然として検診開始前の胃がん診断や受診歴は確認されていなかった。

また、内視鏡検診と X 線検診の無作為化比較対照試験の研究計画も報告されている⁹⁾。しかしながら、論文公表時の対象者は 1,206 人に過ぎないことから、今後の引き続きのリクルートが必要と考えられる。

現段階では、ピア・レビューを経て公開されていないこれらの論文を、システマティック・レビューの結果と同等に扱うことはできないが、今後は採用の可能性もある。したがって、上記の研究成果 3 件も含め、内視鏡検診の有効性に関する論文の公表後には改めて評価を行う必要がある。

- 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. 2006.

21) 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— (日本語訳). ソウル大学医科大学. 2013.

90) 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.

91) Gotoda T, Ishikawa H, Ohnishi H, Sugano K, Kusano C, Yokoi C, Matsuyama Y, Moriyasu F. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for *Helicobacter pylori* and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy. *Gastric Cancer*. 2015; 18(3): 605-11.

2) リスク層別化検診の可能性

胃がん検診の新たな方法として、リスク層別化や除菌を組み込んだ方法が提唱されており、その導入が提案されている。2014年9月に公表されたIARCレポート⁹²⁾では胃がんのリスクとして、ヘリコバクターピロリ感染を主たる要因とし、胃がん罹患率の高い地域では、胃がんの予防対策として、除菌を考慮することは、許容されるとしている。ただし、ヘリコバクターピロリ感染についての検査と除菌を組み合わせた予防対策の効果が確認されているわけではなく、現在進行中の研究により、近い将来確認される可能性が高いことを指摘している。ただし、韓国や日本など、すでに胃がん検診を実施している国における既存の検診を否定するものではない。

台湾 Matsu Island は、台湾国内でも胃がん罹患率の高い地域として知られており、また台湾本土と比べて医療環境も十分ではない。こうした地域で行われた、ヘリコバクターピロリ感染の呼気テスト、内視鏡検査、除菌を組み合わせた *screen and treats* により、胃がん罹患率が減少したことが報告された⁹³⁾。わが国でも、リスク層別化、除菌を含めた胃がん予防対策が期待されているが、評価研究は進んでいない。

92) IARC. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. IARC Working Group Reports Volume 8. 2014.

93) 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.

IX. 科学的根拠のまとめ

1) 胃 X 線検査

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。2005(平成 17)年度の『ガイドライン 2005 年度版』¹⁾公開以降も、コホート研究により死亡率減少効果について一貫性のある結果が得られた。不利益については、高濃度バリウムの普及により誤嚥の報告が増加している。そのほかの不利益としては偽陽性、過剰診断、放射線被曝の可能性がある。

2) 胃内視鏡検査

2012 年までに報告された 6 研究はいずれも研究の質に問題があり、確定的な結果は得られなかった。2013 年以降に日韓の症例対照研究で胃がん死亡率減少効果を認めたが、未だ確定的な結果に至っていない。不利益については偽陽性、過剰診断、穿孔や出血などの偶発症の可能性はある。特に、経鼻内視鏡使用では鼻出血の報告がある。

3) ペプシノゲン検査(単独法)

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、研究の質が低く、確定的な判断は得られなかった。ペプシノゲン検査(単独法)によるリスク層別化は可能だが、胃がん検診として用いた場合の感度・特異度は低い。したがって、偽陰性率・偽陽性率が高い。

4) ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)

ヘリコバクターピロリ感染と胃がん発症に因果関係があることは証明されているが、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。ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)によるリスク層別化は可能だが、胃がん検診として用いた場合の感度・特異度は低い。したがって、偽陰性率・偽陽性率が高い。

5) ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

ヘリコバクターピロリ感染と胃がん発症に因果関係があることは証明されているが、がん検診としてペプシノゲン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。1 次スクリーニングとして用いた場合の感度・特異度に関する報告はない。ペプシノゲン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の可能性はある。

X. 結語

胃がん検診文献レビュー委員会は、2014 年 8 月に本エビデンス・レポート 第 1 稿を胃がん検診ガイドライン作成委員会へ提出した。以降、公開フォーラムでの意見および募集したパブリック・コメントを参考とし、胃がん検診ガイドライン作成委員会の要請を受け、再度、文献検索を行い、胃がん検診の利益と不利益について検討した。2013 年に公表された胃内視鏡検診に関する新たな研究報告についても、研究の質を吟味し、再検討した。これらの結果に基づき、最終改訂版として『胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版』を確定した。

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. 2006.
- 2) 日本消化器病学会. 消化性潰瘍診療ガイドライン. 南江堂. 2009.
- 3) 平成 16 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がん検診ガイドライン作成手順. 2005.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 猪股芳文, 加藤勝章, 島田剛延, 渋谷大助. 偽陰性率から見た内視鏡検査の精度管理の問題点および対策についての検討. *日本消化器がん検診学会雑誌*. 2009; 47(5): 542-51.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Matsumoto S, Yoshida Y. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: a case-control study. Indian J Gastroenterol. 2014; 33(1): 46-9.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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― (日本語訳). ソウル大学医科大学. 2013.
- 22) 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.
- 23) 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 Science. 2005; 96(10): 713-20.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.

- 27) Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arie 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.
- 28) 山ノ井昭, 林亨, 石原昭彦, 鳥巢隆資, 藤本小百合, 中本次郎, 松岡雅子, 堀北実, 手束一博, 大黒隆司, 鹿児島彰, 井上博之, 坂下修, 竹内義員. 胃癌スクリーニング検査の検討ペプシノーゲン, HP 抗体測定による. *日消集検誌.* 1997; 35(4): 485-94.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 胃がん検診精度管理委員会報告. 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.
- 32) 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) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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; 日本消化器内視鏡学会医療安全委員会. 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.
- 39) 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.
- 40) 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.

41) 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.

42) 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.

43) Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, Kang HM, Lee HS, Jung HC, Song IS. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42(5): 448-54.

44) 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.

45) 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.

46) 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.

47) Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut.* 2004; 53(9): 1244-9.

48) You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Gail MH. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(14): 974-83.

49) 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.

- 50) 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). 6th International Gastric Cancer Congress. 2005; 131-6.
- 51) Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Inoue I, Iguchi M, Maekita T, Ueda K, Utsunomiya H, Tamai H, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*. 2009; 125(11): 2697-703.
- 52) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(23): 1881-8.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.

59) 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.

60) 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. *新薬と臨牀.* 2003; 52(6): 740-6.

61) 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.

62) 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.

63) 久保徳彦, 河内修司, 有山巖, 村田昌之, 古庄憲浩, 林純. *Helicobacter pylori* 除菌治療後に偽膜性腸炎を発症した 1 例. *感染症学雑誌.* 2006; 80(1): 51-5.

64) 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.

65) 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.

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

67) 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.

68) 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.

- 69) 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.
- 70) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2005; 40(11): 1024-8.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) 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.
- 80) Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K. Polymorphism of interleukin-1 β affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(1): 22-30.
- 81) 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 Invest*. 2006; 26(7): 403-14.
- 82) Chung JW, Lee GH, Han JH, Jeong JY, Choi KS, Kim DH, 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. *Hepato-gastroenterology*. 2011; 58(105): 246-50.
- 83) Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T, Yoshida Y. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer*. 1995; 61(4):465-9.
- 84) Cronin KA, Weed DL, Connor RJ, Prorok PC. Case-control studies of cancer screening: theory and practice. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(7): 498-504.
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) 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.
- 88) 坪野吉孝, 久道茂. 症例対照研究による胃がん検診の死亡率減少効果の評価. *日本消化器集団検診学会雑誌*. 1999; 37(2): 182-5.
- 89) 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.

- 90) 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.
- 91) Gotoda T, Ishikawa H, Ohnishi H, Sugano K, Kusano C, Yokoi C, Matsuyama Y, Moriyasu F. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for *Helicobacter pylori* and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):605-11.
- 92) IARC. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. IARC Working Group Reports Volume 8. 2014
- 93) 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.

胃がん検診文献レビュー委員会名簿

『胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版』文献レビュー委員会は、平成 24~25 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）[H22-3 次がん-一般-022]「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」班（主任研究者 濱島ちさと）および平成 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）班により下記メンバーで構成された。

委員長

濱島ちさと（医療技術評価、がん検診）

国立研究開発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

委員

加藤勝章（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 消化器担当科長・研究局室長

高久玲音（医療経済学）

一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構 研究員

寺澤晃彦（総合内科診療、臨床疫学）

藤田保健衛生大学 医学部 救急総合内科 准教授

西田博（がん検診の疫学）

パナソニック健康保険組合 健康管理センター 副所長

宮代勲（がん対策、胃外科）

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

企画調査課課長 兼 消化器外科副部長

吉川貴己（消化器外科、腫瘍外科）

地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター 消化器外科 部長

*（ ）内は主たる専門分野

* 50 音順

胃がん検診文献レビュー委員会委員の利益相反

本エビデンス・レポートの作成に関わる委員は、胃がん検診に関与する研究について特定の企業からの研究費などの支援を受けていない。

『胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版』作成のための研究費

胃がん検診文献レビュー委員会

平成 24～25 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）[H22-3 次がん一般-022]「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」班（主任研究者 濱島ちさと）および平成 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。

謝辞

『胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版』作成にご協力いただいた方々

以下の方々には、『胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版』の装丁(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)

脇坂ふじ子	表紙	織物
宮下千代	表紙	デザイン
原田英子	校正	

以下の方々には、『胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版』作成に関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)

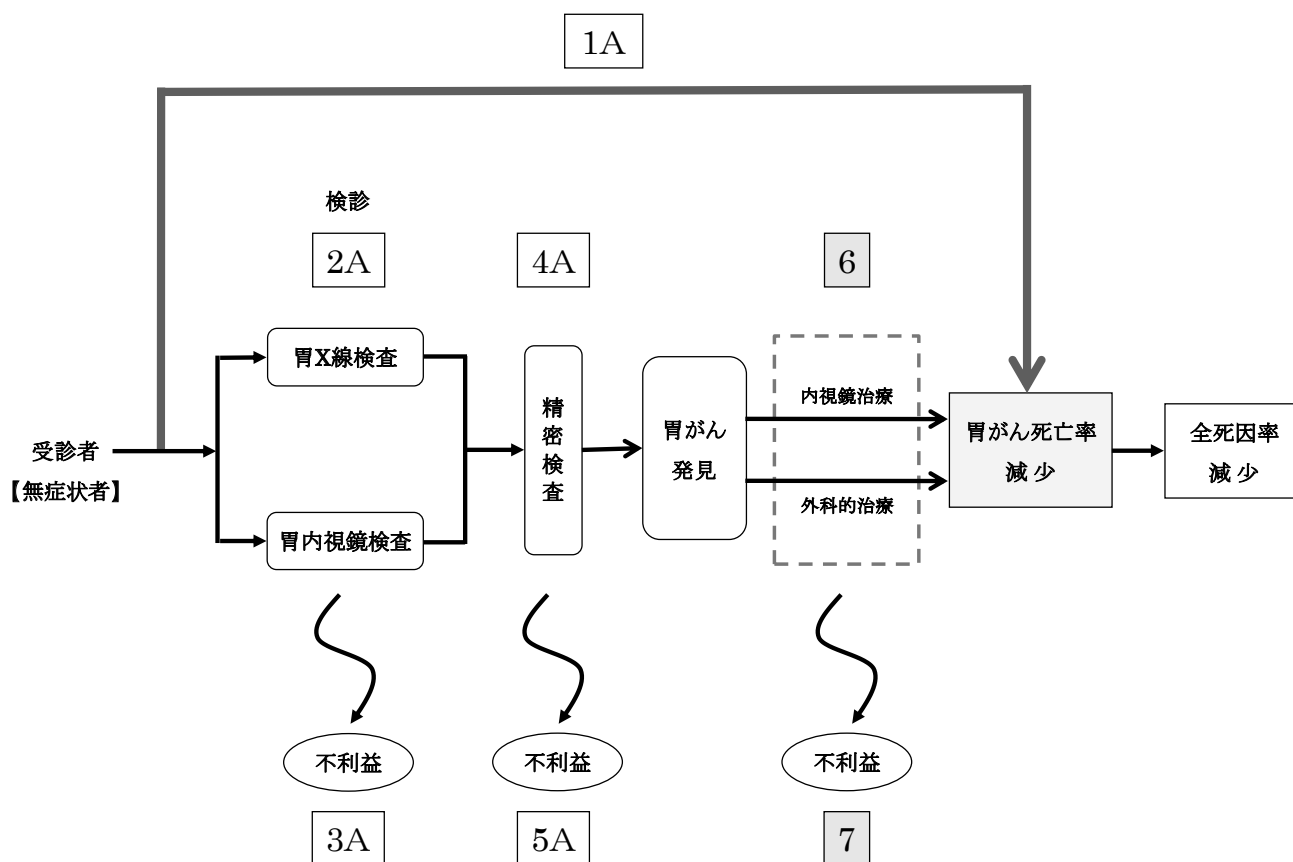
浅井淳子	国立研究開発法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部
岸知輝	慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科
杉山裕美	国立研究開発法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部
松島佳乃子	国立研究開発法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 検診研究部

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 ペプシノゲン検査（単独法）による胃がん発症予測のメタ・アナリシス
- 図 4 ヘリコバクターピロリ抗体検査（単独法）による胃がん発症予測のメタ・アナリシス
- 図 5 ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法のメタ・アナリシス（4 群）
- 図 6 ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法のメタ・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発症抑制効果のメタ・アナリシス

- 表 1 PubMed 検索式
- 表 2 Web of Science 検索式
- 表 3 Cochrane Central 検索式
- 表 4 医学中央雑誌検索式
- 表 5 胃がん検診 Analytic Framework (AF) 別証拠数
- 表 6 AF1_胃 X 線検査_エビデンス・テーブル
- 表 7 AF2A_胃 X 線検査_エビデンス・テーブル
- 表 8 AF4A_胃 X 線検査_エビデンス・テーブル
- 表 9 AF1_胃内視鏡検査_エビデンス・テーブル
- 表 10 胃内視鏡検診の症例対照研究
- 表 11 AF2A_胃内視鏡検査_エビデンス・テーブル
- 表 12 AF1_ペプシノゲン検査_エビデンス・テーブル
- 表 13 AF2C_ペプシノゲン検査_エビデンス・テーブル
- 表 14 AF3A_胃 X 線検査_エビデンス・テーブル（不利益）
- 表 15 AF3_胃内視鏡検査_エビデンス・テーブル（不利益）
- 表 16 ペプシノゲン検査（単独法）のリスク別胃がん発症率
- 表 17 ヘリコバクターピロリ抗体検査（単独法）のリスク別胃がん発症率
- 表 18 AF2C'_ヘリコバクターピロリ抗体検査_エビデンス・テーブル
- 表 19 AF2C'_ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査_エビデンス・テーブル
- 表 20 ペプシノゲン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発症率
- 表 21 AF4C_ヘリコバクターピロリ除菌_エビデンス・テーブル
- 表 22 AF5C_ヘリコバクターピロリ除菌（下痢など）_エビデンス・テーブル
- 表 23 AF5C_ヘリコバクターピロリ除菌（逆流性食道炎）_エビデンス・テーブル
- 表 24 AF5C_ヘリコバクターピロリ除菌（耐性菌）_エビデンス・テーブル
- 表 25 胃 X 線検査に関する症例対照研究の再評価

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・陽性反応適中率）

- 1) 精度（感度・特異度・陽性反応適中率）は、他の方法と比べて高いか ⇒ 原則
 - ・ 感度・特異度・陽性反応適中率ほどの程度か
 - ・ 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 放射線被曝

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】

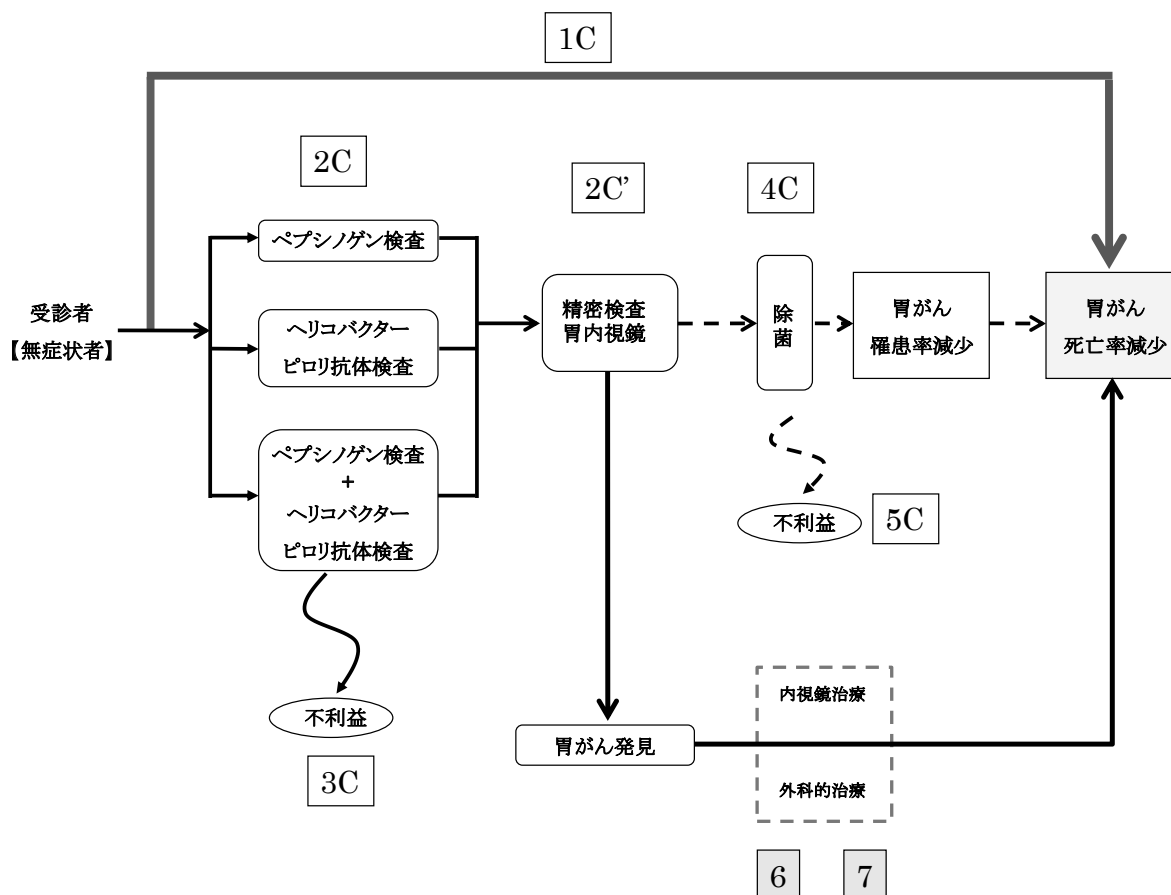
- ① 胃 X 線検査発見
- ② 胃内視鏡検査発見

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・陽性反応適中率）

- 1) 精度（感度・特異度・陽性反応適中率）は、他の方法と比べて高いか ⇒ 原則
 - ・ 感度・特異度・陽性反応適中率はどの程度か
 - ・ 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・対象疾患】無症状者、萎縮性胃炎、胃十二指腸潰瘍、dyspepsia、ESD 後

【エンドポイント】胃がん発症

* 原則として初回除菌の評価

AF5C 除菌治療の不利益

- 1) 下痢、味覚障害、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耐性菌

【Analytic Framework 共通事項】検討除外項目

AF7 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

AF8 治療の不利益：内視鏡治療の不利益

例）出血、穿孔

図3 ペプシノゲン検査（単独法）による胃がん発症予測のメタ・アナリシス

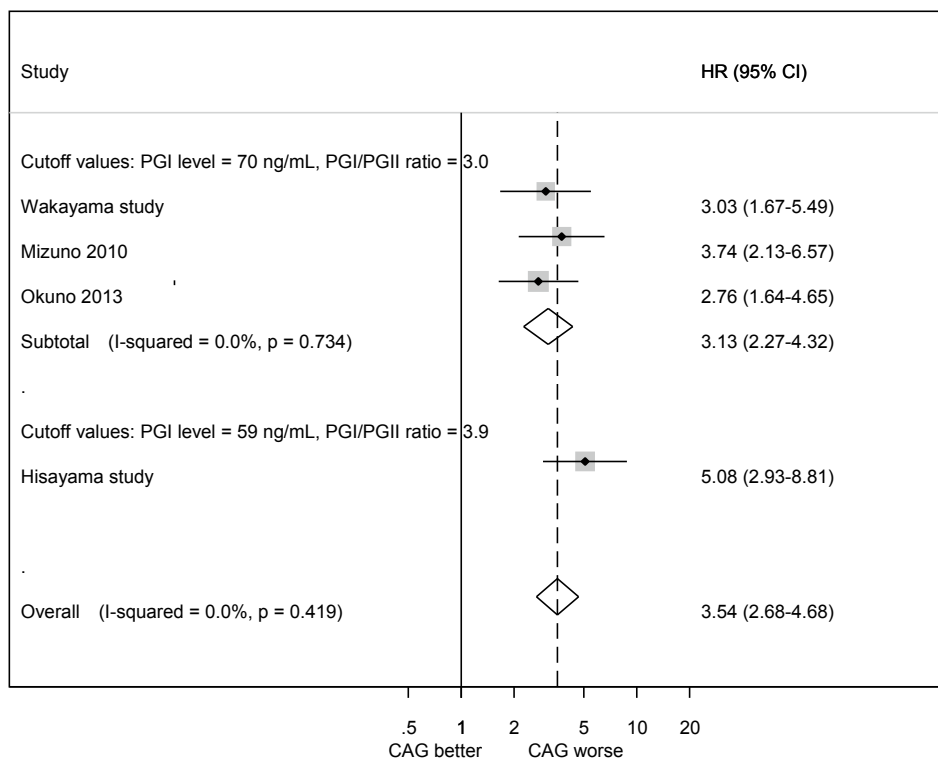


図4 ヘリコバクターピロリ抗体検査（単独法）による胃がん発症予測のメタ・アナリシス

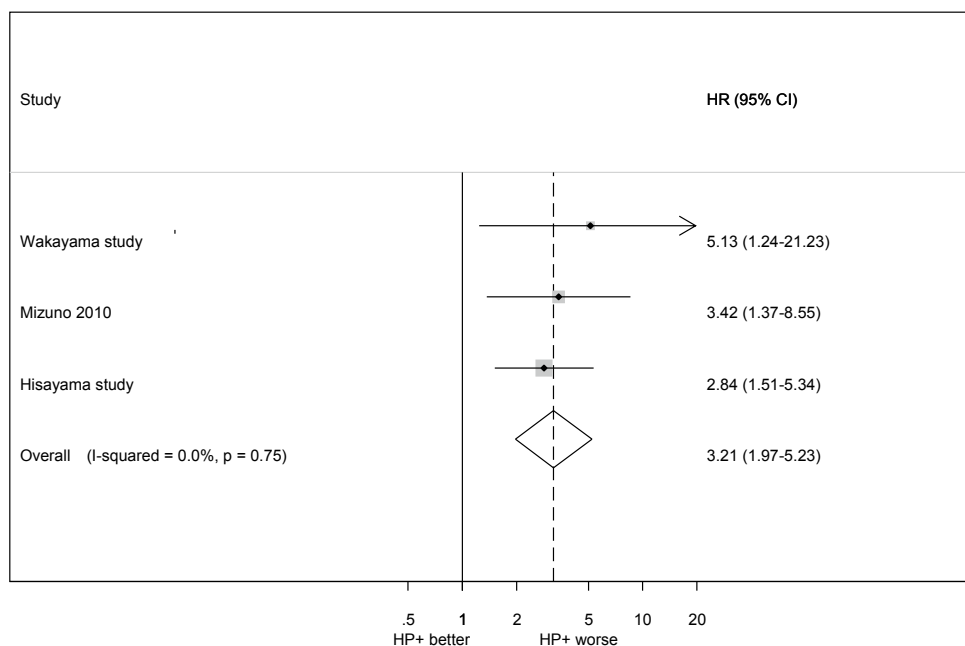


図5 ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法のメタ・アナリシス (4群)

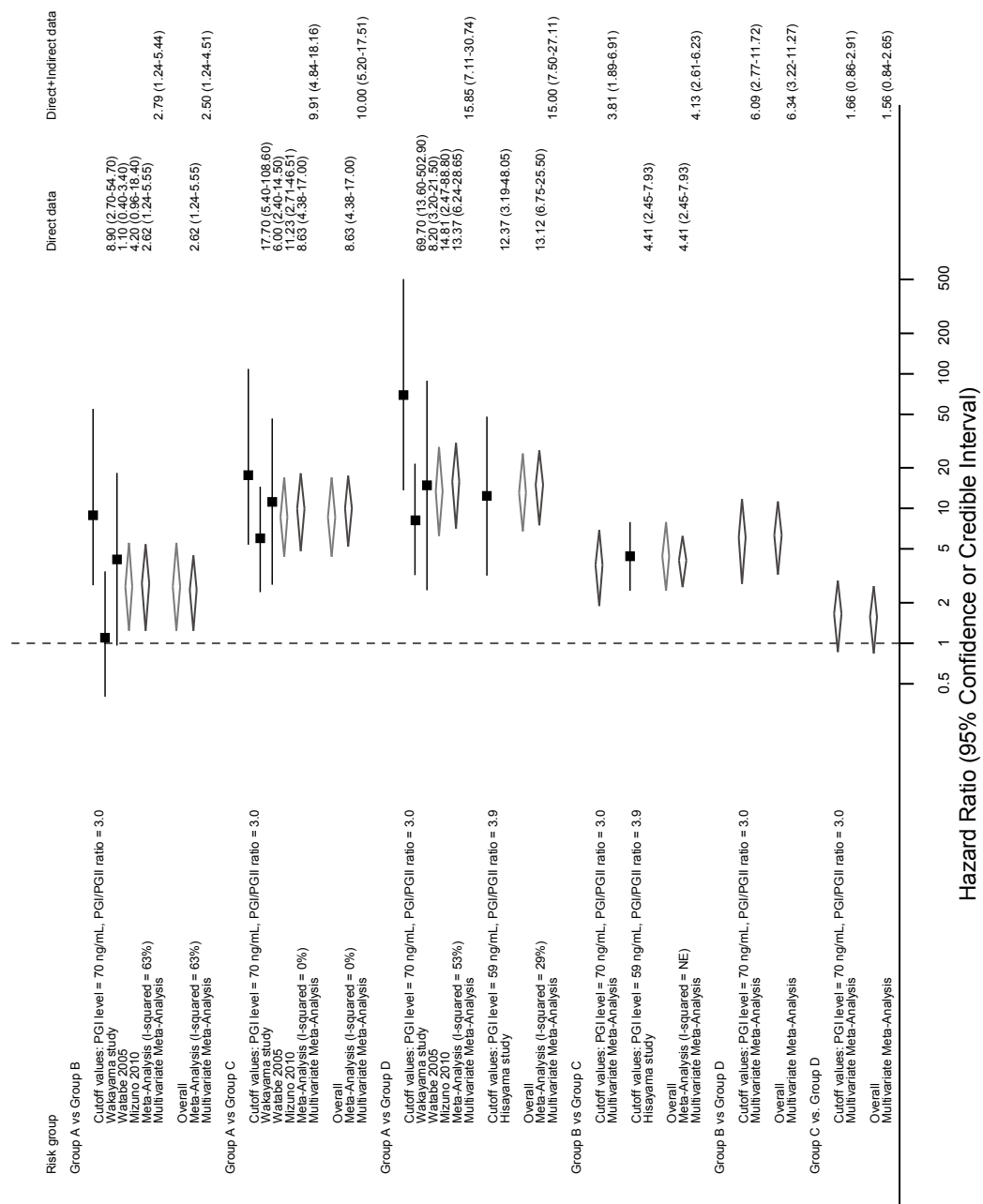


図6 ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法のメタ・アナリシス (3群)

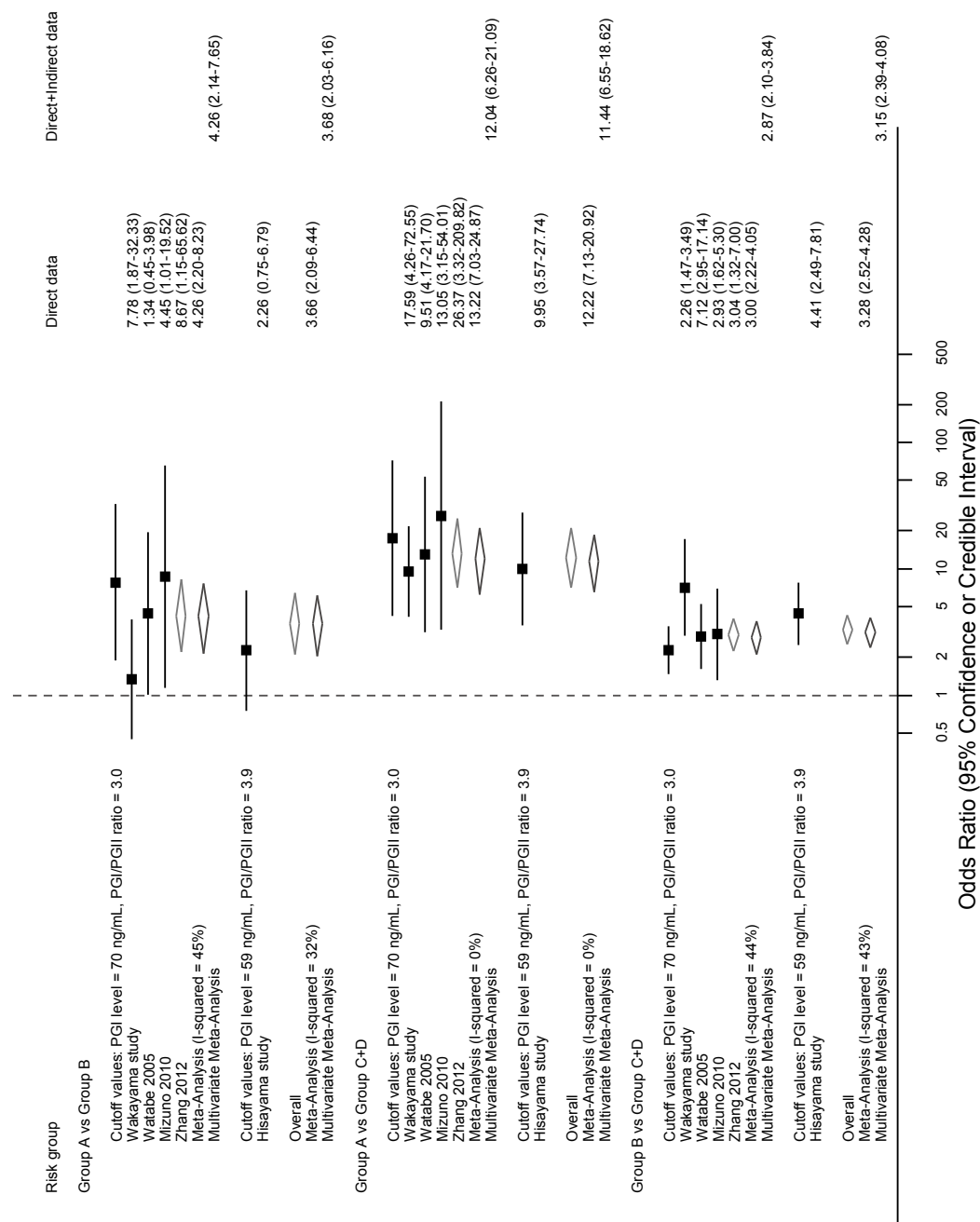


図 7 無症状者を対象とした除菌後の胃がん発症抑制効果のメタ・アナリシス

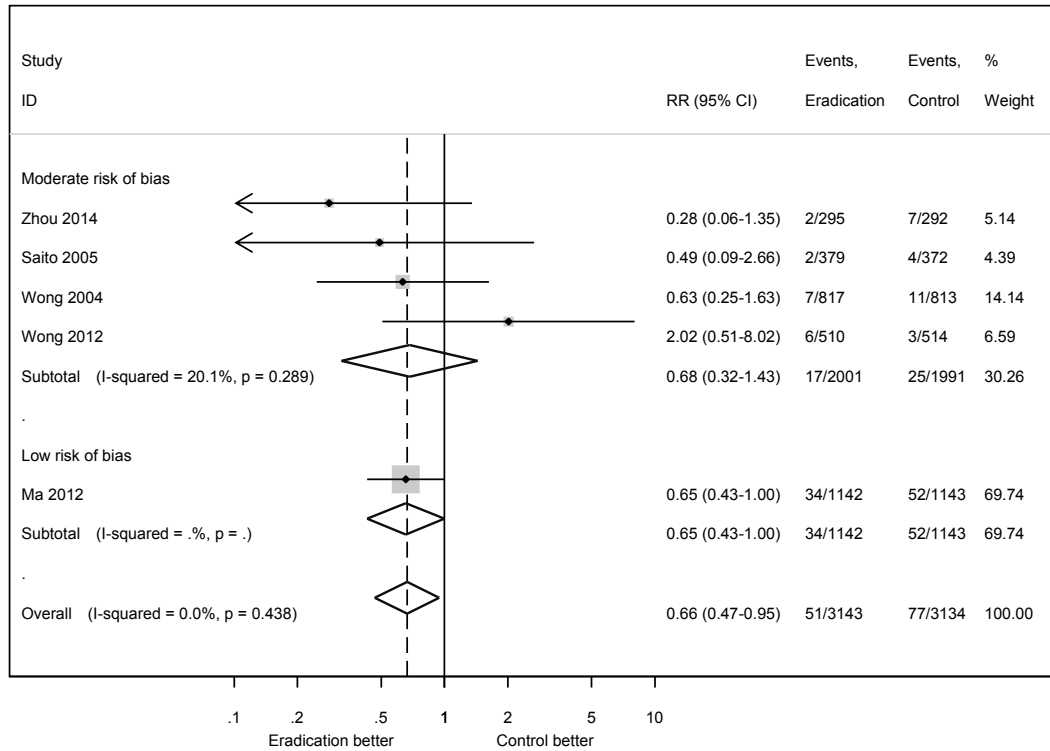


表1 PubMed検索式

[illegible]

表2 Web of Science 検索式

	検索式	検索日	総数	総数
Web of Science AF4C	タイトル=(helicobacter pylori) AND タイトル=(gastric cancer) AND タイトル=(eradication) 絞り込み: ドキュメントタイプ=(ARTICLE) タイムスパン=全範囲. データベース=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, BKCI-S.	2013/4/4	49 (重複18)	31
Web of Science AF1	タイトル=(cancer screening) AND タイトル=(pepsinogen) 絞り込み: ドキュメントタイプ=(ARTICLE) タイムスパン=全範囲. データベース=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, BKCI-S.	2013/4/4	15 (重複6)	9
	total		64	40

表3 Cochrane Central 検索式

	検索式		検索日	総数	総数
Cochrane A	endoscopy gastric cancer screening	Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 3 of 12, March 2013 There are 6 results from 687344 records for your search on 'endoscopy gastric cancer screening in title abstract keywords in Trials'	2013/4/5	6 (同一1) (重複1)	4
Cochrane B	pepsinogen	Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 1 of 4, January 2013 There are 2 results from 19708 records for your search on 'pepsinogen in title abstract keywords in Other Reviews'	2013/4/5	2 (重複1)	1
Cochrane C	helicobacter pylori eradication	Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 3 of 12, March 2013 There are 6 results from 687344 records for your search on 'helicobacter pylori eradication in title abstract keywords in Trials'	2013/4/5	6	6
	total			14	11

表4 医学中央雑誌検索式

項目	検索式	検索日	文献数
胃X線	(((((胃腫瘍/TH or 胃がん/AL or 胃癌/AL or 胃ガン/AL) or ((胃/TH or 胃/AL) and (腫瘍/TH or がん/AL)) and (集団検診/TH or がん検診/AL or 癌検診/AL or ガン検診/AL or がん健診/AL or 癌健診/AL or ガン健診/AL) and (AB=Y) and (DT=2004:2012) not (PT=症例報告 or PT=特集 or PT=総説 or PT=会議録 or PT=図説 or PT=講義 or PT=解説 or PT=一般) and (DT=2004:2012)))) and 胃X線/AL	2012/7/11	42
胃X線偶発症	(((((胃腫瘍/TH or 胃がん/AL or 胃癌/AL or 胃ガン/AL) or ((胃/TH or 胃/AL) and (腫瘍/TH or がん/AL)) and (集団検診/TH or がん検診/AL or 癌検診/AL or ガン検診/AL or がん健診/AL or 癌健診/AL or ガン健診/AL) and (AB=Y) and (DT=2004:2012) not (PT=症例報告 or PT=特集 or PT=総説 or PT=会議録 or PT=図説 or PT=講義 or PT=解説 or PT=一般) and (DT=2004:2012)))) and 胃X線/AL) and (((SH=毒性・副作用,化学的誘発,有害作用) or (副作用/TI)))	2012/7/11	0
胃内視鏡	(((((胃腫瘍/TH or 胃がん/AL or 胃癌/AL or 胃ガン/AL) or ((胃/TH or 胃/AL) and (腫瘍/TH or がん/AL)) and (集団検診/TH or がん検診/AL or 癌検診/AL or ガン検診/AL or がん健診/AL or 癌健診/AL or ガン健診/AL) and (AB=Y) and (DT=2004:2012) not (PT=症例報告 or PT=特集 or PT=総説 or PT=会議録 or PT=図説 or PT=講義 or PT=解説 or PT=一般) and (DT=2004:2012)))) and (内視鏡/TH or 内視鏡/AL)	2012/7/11	126
胃内視鏡偶発症	(((((胃腫瘍/TH or 胃がん/AL or 胃癌/AL or 胃ガン/AL) or ((胃/TH or 胃/AL) and (腫瘍/TH or がん/AL)) and (集団検診/TH or がん検診/AL or 癌検診/AL or ガン検診/AL or がん健診/AL or 癌健診/AL or ガン健診/AL) and (AB=Y) and (DT=2004:2012) not (PT=症例報告 or PT=特集 or PT=総説 or PT=会議録 or PT=図説 or PT=講義 or PT=解説 or PT=一般) and (DT=2004:2012)))) and (内視鏡/TH or 内視鏡/AL) and (((SH=毒性・副作用,化学的誘発,有害作用) OR (副作用/TI)))	2012/7/11	0
ペプシノゲン	(((((胃腫瘍/TH or 胃がん/AL or 胃癌/AL or 胃ガン/AL) or ((胃/TH or 胃/AL) and (腫瘍/TH or がん/AL)) and (集団検診/TH or がん検診/AL or 癌検診/AL or ガン検診/AL or がん健診/AL or 癌健診/AL or ガン健診/AL) and (AB=Y) and (DT=2004:2012) not (PT=症例報告 or PT=特集 or PT=総説 or PT=会議録 or PT=図説 or PT=講義 or PT=解説 or PT=一般) and (DT=2004:2012)))) and (Pepsinogens/TH or ペプシノゲン/AL)	2012/7/11	50
ペプシノゲン有害事象	(((((胃腫瘍/TH or 胃がん/AL or 胃癌/AL or 胃ガン/AL) or ((胃/TH or 胃/AL) and (腫瘍/TH or がん/AL)) and (集団検診/TH or がん検診/AL or 癌検診/AL or ガン検診/AL or がん健診/AL or 癌健診/AL or ガン健診/AL) and (AB=Y) and (DT=2004:2012) not (PT=症例報告 or PT=特集 or PT=総説 or PT=会議録 or PT=図説 or PT=講義 or PT=解説 or PT=一般) and (DT=2004:2012)))) and (Pepsinogens/TH or ペプシノゲン/AL))) and (((SH=毒性・副作用,化学的誘発,有害作用) or (副作用/TI)))	2012/7/11	0
ピロリスクリーニング	(((((胃腫瘍/TH or 胃がん/AL or 胃癌/AL or 胃ガン/AL) or ((胃/TH or 胃/AL) and (腫瘍/TH or がん/AL)) and (集団検診/TH or がん検診/AL or 癌検診/AL or ガン検診/AL or がん健診/AL or 癌健診/AL or ガン健診/AL) and (AB=Y) and (DT=2004:2012) not (PT=症例報告 or PT=特集 or PT=総説 or PT=会議録 or PT=図説 or PT=講義 or PT=解説 or PT=一般) and (DT=2004:2012)))) and ヘリコバクターピロリ抗体/AL	2012/7/11	4
ピロリ除菌	((((((("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクターピロリ/AL) and (除菌療法/TH or 除菌/AL)) and (PT=会議録除く) and (DT=1985:2012) not (PT=症例報告 or PT=特集 or PT=総説 or PT=会議録 or PT=図説 or PT=講義 or PT=解説 or PT=一般)) and (PT=原著論文))) and (CK=ヒト))) and (AB=Y)	2012/7/11	731
ピロリ除菌副作用	((((((((((("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクターピロリ/AL) and (除菌療法/TH or 除菌/AL)) and (PT=会議録除く) and (DT=1985:2012) not (PT=症例報告 or PT=特集 or PT=総説 or PT=会議録 or PT=図説 or PT=講義 or PT=解説 or PT=一般)) and (PT=原著論文))) and (CK=ヒト))) and (AB=Y) and (((SH=毒性・副作用,化学的誘発,有害作用) OR (副作用/TI))))	2012/7/11	20
計			973
逆流性食道炎	(ピロリ除菌/AL and (食道炎・逆流性/TH or 逆流性食道炎/AL)) and (PT=会議録除く)	2013/5/9	4
胃X線偶発症	(胃X線検査/AL and 偶発症/AL) and (PT=原著論文)		2
胃内視鏡偶発症	((胃鏡法/TH or 胃内視鏡検査/AL) and 偶発症/AL) and (PT=原著論文)		36
バリウム誤嚥	((Barium/TH or バリウム/AL) or ("Barium Sulfate"/TH or バリウム/AL)) and (誤嚥と誤飲/TH or 誤嚥/AL)) and (PT=原著論文)		58
バリウム偶発症	((Barium/TH or バリウム/AL) or ("Barium Sulfate"/TH or バリウム/AL)) and 偶発症/AL) and (PT=原著論文)		5
バリウム穿孔	((Barium/TH or バリウム/AL) or ("Barium Sulfate"/TH or バリウム/AL)) and 穿孔/AL) and (PT=原著論文)		100

表5 胃がん検診Analytic Framework (AF) 別証拠数

検診方法	死亡率減少	不利益	合計
胃X線検査	9	8	17
胃内視鏡検査	9	5	14
ペプシノゲン検査 (単独法)	5	0	5
ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)	0	0	0
ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法	0	0	0

表6 AF1_胃X線検査_エビデンス・テーブル

AF	No	検索 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
1A	4	1A_X 線_b72	Lee KJ	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。	記載なし	1) 初回アンケート調査により、検診受診群と非受診群に分類。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。
1A	5	1A_X 線_a23 to A	Miyamoto A	2007	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 男性: 11,916人 女性: 12,098人 対照群 男性: 8,177人 女性: 9,203人 [平均年齢] 検診群 男性: 52.33歳 女性: 53.2歳 対照群 男性: 50.33歳 女性: 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。検診群のほう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、フォローアップ期間中の検診受診の有無については考慮されていない。問診票のみの受診確認、受診名簿による受診確認なし。
1A	6	1A_X 線_a15	Rosero-Bixby L	2007	コスタリカ	コホート研究	X線	胃がん発症 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人	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 afterより検診受診者が増加した可能性があるかもしれない。介入後の検診受診状況についての言及がない。

表7 AF2A_胃X線検査_エビデンス・テーブル

AF	No	検索 No	著者	公表年	地域	検査方法	評価指標	方法	対象	結果	不利益	コメント
2A	7	追加 2013 0610	Hamashima C	2013	米子 市	内視鏡 vs X線	感度 特異度	鳥取県がん登録を用いて中間期がんを把握、初回受診・継続受診の感度を診断法・発生率法により算出。	[初回受診群] 内視鏡: 7,388人 X線: 5,410人 [継続受診群] 内視鏡: 18,021人 X線: 11,417人	初回受診の内視鏡検査の感度は、診断法0.955(95%CI: 0.875-0.991)、発生率法0.886(95%CI: 0.698-0.976)であった。 継続受診の内視鏡検査の感度は、診断法0.977(95%CI: 0.919-0.997)、発生率法0.954(95%CI: 0.842-0.994)であった。 X線検査では、初回受診の感度は、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X線検査の感度は、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。	記載なし	内視鏡検査の前臨床期の高さとX線のそれとは異なるので、これを2年とした仮説が妥当かが問題。

表8 AF4A_胃X線検査_エビデンス・テーブル

AF	No	検索No	著者	公表年	地域	検査方法	方法	対象	結果	コメント
4A	9	ichu胃内視鏡_47	猪股芳文	2009	宮城県	精密検査の内視鏡	内視鏡による精検。がん検診センターおよび精度管理をしているA市としていないB市での偽陰性率の比較。がん登録を利用して偽陰性例を発見。	精検を受けた195,772人、真陽性は3,090人、偽陰性は483人(3年以内)に発見されたがん症例を偽陰性とした。	3年以内発見を偽陰性とした場合、センターでは真陽性2,122人、偽陰性257人で偽陰性率は10.8%、地元医師会(A市+B市)では真陽性968人、偽陰性226人で偽陰性率は18.9%。1年以内、2年以内を偽陰性とした場合センターの偽陰性率は2.0%、7.1%、医師会は6.0%、12.0%で1年以内、2年以内、3年以内ともに両者に有意差があった。進行がんの割合もセンターでは1、2、3年以内で9,09、16,33、17,82%であるのに対し、医師会では27,03、22,22、24,12%と高値であった。A市とB市の比較では3年以内でA市で真陽性99人、偽陰性16人、B市で139人、50人であり、A市の偽陰性率は13.9%、B市は26.5%であった。1年以内、2年以内での偽陰性率はA市で2.9、6.6%、B市で10.9、16.3%であり、1~3年すべてで両者に有意差があった。	偽陰性率から見た精検内視鏡検査の精度管理の問題点および対策についての検討。

表9 AF1_胃内視鏡検査_エビデンス・テーブル

AF	No	検索 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について次項目参照)	結果に特に影響した 問題点
1A	9	1A_X 線_a17	Matsumoto S	2007	長崎県 上五島 町	前後比較	内視鏡 vs X線	胃がん 死亡率 (SMR)	検査方法の切り替え (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) 1990~1996 年と1997~2006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) 全がんに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、検診受診者であつ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) サンプルサイズが小さいため、ばらつきも大きく、有意差もない。 2) 内視鏡検診導入後すぐに胃がん死亡率が低下しているが、検診の効果がでてくる時期が早すぎる。内視鏡検診の効果というより、継続してきたX線の影響が大きい可能性あり。
1A	10	1A_X 線_a11	Hosokawa O	2008	福井県	コホート 研究	内視鏡 vs X線	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人と検 査を受けなかった群 (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 男性: 1,411 人、女性: 781人、平均 年齢51.9歳 対照群 男性: 4,500 人、女性: 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人、 対照群からは63人 の死亡者が把握さ れ、相対危険度は 0.3465(0.1396- 0.8604)。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人、対照 群で147人把握さ 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%であった。	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人年が明記されていない。 2) 全がんに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」の基準は記載ない。 7) 著者の述べる「death rate」はいわゆる致死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の、通常は段落を分けて解析しないと混乱を招く。	1) 人間ドック例を含んでいるが、主たる対象は病院受診者であり、本来の検診対象とは異なる。 2) 内視鏡検診と非検診群の平均年齢は3.6歳異なり、両群の胃がんリスクが異なる。 3) サンプル数が少ない。 4) 年齢など交絡因子による相対リスクの調整が行われていない。

AF	No	検索 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について次項目参照)	結果に特に影響した 問題点
1A	11	ichu胃 内視鏡 _72	細川治	2008	福井県	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 を受けて胃がんなしと 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、胃がん届け出精度 の高い福井県がん登 録と照合した。	再検査群 2,310人から 胃がん発見 40人、対照 群(非再検査 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主的な選択 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) 再検査群で観察 開始後に発見された 28人が除外されてい るが、開始後に発見 されたこれらの症例 を含めた解析を行う べきである。 2) 主たる対象は病 院受診者であり、本 来の検討対象者とは 異なる。 3) サンプル数が少 ない。
1A	12	ichu胃 内視鏡 → _48 → 更新版 AF2A および 3Aでも 採用	小越和栄	2010	新潟市	コホート 研究	内視鏡 vs X線 vs 未受診群	胃がん 死亡率	胃がん検査受診者と 未受診群をがん登録 と照合し、胃がん死亡 率、全がん死亡率を算 出。	平成15年: 内 視鏡検査受 診者8,118 人、胃がん85 人、X線検査 受診者 20,058人、胃 がん97人 平成16年: 内 視鏡検査受 診者11,679 人、胃がん 124人、X線 検査受診者 19,011人、胃 がん88人	胃がんによる年齢 調整死亡率は男性 で内視鏡検査群 2,528、X線検査群 3,492、未受診群 4,101、女性で内視 鏡検査群0,807、X 線検査群1,144、未 受診群2,051。全が んによる年齢調整 死亡率は男性で内 視鏡検査群 30,822、X線検査 群36,375、未受診 群29,571、女性で 内視鏡検査群 14,052、X線検査 群12,076、未受診 群15,669。	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) X線、内視鏡の選択は個人ベースで行われていること から、selection biasがある。このため、全がん死亡率も検討 している。内視鏡検査群と未受診群の全がん死亡は男 女とも同率だが、X線検査群では未受診群と比べると、男 性では死亡率が高く、女性では低い。 3) 未受診群の名簿は把握されておらず、40歳以上の全 市民から受診者を除いた仮想集団である。胃がん発症も 追跡期間内の全累積胃がん数から検査発見がんを除外 している。	1) 有意差検定なし。 2) 内視鏡検査開始 前の検査受診歴の 把握が不明である。 3) 未受診群は仮想 集団である。仮想集 団の未受診者を対 象として検討すべき ではない。対象者は X線受診者、SMR 算出の場合も、仮想 集団の未受診者は 除外すべき。

AF	No	検索 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について次項目参照)	結果に特に影響した 問題点
1	13	ichu胃 内視鏡 _34	松本吏弘	2010	長崎県 上五島	コホート 研究	内視鏡 vs X線 vs 未受診群	胃がん 死亡率	内視鏡検診受診者、X 線検診受診者と胃が ん検診未受診者を追 跡し、内視鏡検診によ る胃がん死亡率減少 効果について検討し た。X線検診のみを受 診した1,425人をX線 検診群、内視鏡検診 のみを受診した2,264 人を内視鏡検診群、 胃がん検診をまったく 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線検診 群で18人、内視鏡検 診群で12人、未受診 群で10人の胃がんが 発症した。	X線検診群 1,425人中胃 がん18人、死 亡1人 内視鏡検診 群1,425人中 胃がん12人、 死亡1人 未受診群 1,425人中胃 がん10人、死 亡8人	内視鏡検診群を1と したときの胃がん死 亡のハザード比は、 X線検診群 1.000(0.063- 15.992)、未受診群 8.000(1.000- 63.975)。	1) 内視鏡検診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率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。	1) サンプルサイズが 小さいため、イベント があまりにも少ない。 2) 確定診断日が把 握されていないので prevalence caseが 含まれている可能性 がある。 3) X線検診と内視鏡 検診の選択がどのよ うにされているの かが不明(合併前後 の各市町村の検診 方法に関する情報、 特にX線から内視鏡 に完全移行したか、 両者併用実施が、 あったかなど不明)。
1	14	ichu胃 内視鏡 _22	細川治	2011	福井県	コホート 研究	内視鏡 vs X線	胃がん 死亡率	多数例の任意型胃内 視鏡検診受診者を死 亡率減少効果の面か ら検討した。対策型胃 内視鏡検診受診者 36,876人と任意型内 視鏡検診受診者 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X線検 診受診者 36,876人 任意型内視 鏡検診受診 者18,011人	性と年齢を調整して 検討した場合、内 視鏡検診受診者中 の胃がん発見が多 く (0.56%vs0.14%)、 X線検診受診者に 対して内視鏡検診 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、性別・ 年齢・検診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) 対策型検診、任意型検診の受診者は、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高い。 4) 内視鏡群、X線群の抽出時期が著しく異なる。診断治 療の技術レベルが両群に差がある可能性あり。	1) 内視鏡検診、X線 検診の受診者の年 齢分布が異なり、X 線検診で60歳以上 の割合が高い。60歳 と75歳では胃がん死 亡率が全く異なるの で、高齢者の年齢分 布に基づく年齢調整 を行うべきである。 2) 内視鏡検診群の 再受診率はX線検 診群に比して高い が、その点に配慮し た解析は行われて いない。

表10 胃内視鏡検診の症例対照研究

AF	No	検索 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
1A	15	追加 20131 210_1 7	Matsumoto S	2014	長崎県 上五島	症例対 照研究	内視 鏡	胃がん死 亡	ケース群: 長崎県上五島において2000年から2008年に胃がんがんで死亡した13人。胃がん診断日において40歳以上。1996年以前に胃がんにかかっていた者を除く。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・胃がん初診時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診の受診者と非受診者で $0.206(95\%CI: 0.044-0.965; P=0.0449)$ となり、内視鏡検診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、セルブ・セレクションバイアスがある。
1A	16	追加 20131 210_6	Hamashima C	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か月前の内視鏡検診受診は死亡率を約30% $(odds\ ratio\ 0.695; 95\%CI: 0.489-0.986)$ 引き下げる。サブサンプルの分析結果では、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か月前以外の検診受診(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診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。

表11 AF2A_胃内視鏡検査_エビデンス・テーブル

A No	検索 No	著者	公表年	地域	検査方法	評価指標	方法	対象	結果	不利益	コメント
217A	ichu胃内視鏡_126	細川治	2004	福井県	内視鏡	偽陰性率	1984~1995年の胃内視鏡検査の被検者88,535人と1984~1998年までの福井県がん登録を照合した。内視鏡検査で胃がんと診断し、がん登録された被検者を真陽性とし、検診陰性後3年間に発見された胃がんを偽陰性例と定義した。	胃内視鏡検査の被検者88,535人	胃がんと診断されなかったが3年以内に胃がん登録された偽陰性は343人(22.2%)であった(感度77.8%)。	記載なし	がん登録を用いた内視鏡偽陰性率の検討。検査後3年以内に発見された胃がんを偽陰性とする偽陰性率は22.2%と高率であり、特に経験が少ない内視鏡医、U領域のがんで偽陰性が多かったというもの。ダブルチェックを実施しているとはいえ、スキルスが人或未分化がんも多い胃で3年間で偽陰性の定義として妥当かどうかは議論の余地がある。1~2年の場合のデータがなく、X線と比較して偽陰性率が高いか低いか不明。拾い上げ検査と書かれているが、対象集団の属性が不明。
218A	ichu胃内視鏡_113	後藤信雄	2005	関東山梨県静岡県	内視鏡	偽陰性率	検診受診後、独自の社内システムを用いて追跡調査を実施。	職域検診受診者、上部消化管内視鏡検査を受けた50,276人を対象とした。胃がんは77人発見。	3年以前までの見逃し(3年偽陰性率)を含めると偽陰性率は16/42=38.1%、2年偽陰性率は35.8%、1年偽陰性率は14.9%。	偽陰性例についての検討	偽陰性の定義もよくわからない。症例の把握方法、特に偽陰性例の把握方法が不明。網羅的に検索できているのかも確認がない。
219A	ichu胃内視鏡_71	満崎克彦	2008	熊本県	内視鏡	偽陰性率	人間ドック内視鏡検査で発見された胃がん症例を対象とし、逐年受診者すべてを偽陰性とみなした。	評価対象となる疾病の情報：全体では不明。逐年受診での発見例39人ではmががん37人、smががん2人、男性33人、女性6人。	逐年受診者すべてを偽陰性とみなした場合、偽陰性率は33.9%(39/115)。見直して病変を認識できるものだけに限ると、15.7%(18/115)。	偽陰性例についての検討	中間期がんを考慮していないので、少なくとも見積もつてこの程度の精度ということになる。逐年受診者すべてを偽陰性としてみているが、中間期がんとイコールではない。

A F	No	検 索 No	著 者	公 表 年	地 域	検 査 方 法	評 価 指 標	方 法	対 象	結 果	不 利 益	コ メ ン ト
2 A	12	ichu 胃内 視鏡 _48	小越 和栄	2010	新潟市	内視鏡 vs X線	偽陰性率	5年間の胃がん検診受 診者の受診成績。偽陰 性例、胃がん死亡の把 握はがん登録による。	平成15年: 内視鏡検診受診 者8,118人、胃がん85人、X 線検診受診者20,058人、胃 がん97人 平成16年: 内視鏡検診受診 者11,679人、胃がん124人、 X線検診受診者19,011人、 胃がん88人	平成15~16年2年間の 内視鏡 96.7%(202/209) X線 76.2%(141/185)	胃内視鏡検診の偶 発症は「経鼻鏡に よる鼻出血」が9施 設、約60人と最も 多かった。次いで マロリーワイス裂傷 が3施設、4人であ り、生検後の持続 出血が2施設、2人 であった。	偽陰性の定義は「異常なし」の判定後 1年以内に発見されたがんとしている。
2 A	20	1A_ X線 _a1	Cho i KS	2011	韓国	内視鏡	感度	2年毎の内視鏡検査受 診者をがん登録により 追跡。	765,813人における合計 928,822件の内視鏡検査受 診者。	(95%信頼区間) 初回検診: 感度0.694(0.664-0.724)、特異 度0.961(0.959-0.963) 2回目検診: 感度0.669(0.598-0.740)、特異 度0.963(0.958-0.968)	記載なし	がん登録、進展度、組織型において 診断精度の違いを統計学的に検討し ているが、感度のみで評価している。 韓国での検診対象者拡大についての レトロスペクティブな研究。所得を基準 に対象者を選択しており、受診率が 13.4%である。平均的な患者を対象に した研究とは言えない。特に、受診者 が有症状者か無症状者だったのか区 別できない。 受診間隔は2年だが中間期がんの把 握は1年としている。
2 A	7	追加 201 306 10 a C	Ha mas him a C	2013	米子市	内視鏡 vs X線	感度 特異度	鳥取県がん登録を用い て中間期がんを把握、 初回受診・継続受診の 感度を診断法・発生率 法により算出。	初回受診群の対象は内視鏡 7,388人、X線5,410人、継続 受診群は内視鏡18,021人、 X線11,417人であった。	初回受診の内視鏡検診の感度は、診断法 0.955(95%CI: 0.875-0.991)、発生率法 0.886(95%CI: 0.698-0.976)であった。 継続受診の内視鏡検診の感度は、診断法 0.977(95%CI: 0.919-0.997)、発生率法 0.954(95%CI: 0.842-0.994)であった。 X線検診では、初回受診の感度は、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。	記載なし	内視鏡検査の前臨床期の長さやX線 のそれとは異なるので、これを2年とし た仮説が妥当かが問題。

表12 AF1_ペプシノゲン検査_エビデンス・テーブル

AF	No	検索 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について次項目参照)	結果に特に影響した問題点
1C	22	ichu胃内視鏡_124	渡瀬博俊	2004	足立区	ケースシリーズ	ペプシノゲン	期待胃がん死亡者数(対象集団の胃がん死亡率予測数、標準化死亡比(SMR))	東京都足立区民検診。上部消化器症、胃手術後、プロトンポンプ阻害薬服用、腎不全の既往ある者を除外。平成8年から各年度5年間、全国・東京都・足立区それぞれの対象年齢層の人口および胃がん死亡者数を用いて、対象群での、性・年齢構成の影響を除去して、SMR算出。	男性: 2,040人 女性: 3,409人 年齢 40歳: 1,464人 50歳: 1,829人 60歳: 2,156人	【基準人口別の期待胃がん死亡者数】 全国8,91人、東京都8,98人、足立区9,57人 [5年後SMR(95%信頼区間)] 全国0.34(0.07-0.98) 東京都0.33(0.07-0.98) 足立区0.31(0.06-0.92) 全国を基準としたSMRは累積イベント数が増加してきた4年目以降統計学的に有意に減少していた。	1) 要精検率は30.3%と高いが、精検受診率は61.2%と低い。 2) 胃がん罹患率が正確に把握されていない(死亡小票と検診台帳による把握)。 3) 観察期間が短い。 4) サンプル数が小さい。 5) 検診開始初年度からSMRは大きく低下しており効果が出るのが早すぎる。 6) 全死因死亡のSMRを求めると、0.41と計算されることから、selection biasが混入していると考えられる。	
1C	23	ichuペプシノゲン_25	Ohata H	2005	和歌山市	ケースシリーズ	胃X線と血清ペプシノゲン	胃がんを診断する検査精度および標準化死亡比(SMR)	和歌山市内の工場に勤務する社員を対象としX線検査と血清ペプシノゲンの社員検診。胃切除、PPI、H2 blocker、NSAIDsの服用に加えて1年以内の胃がんの発症者を除外。追跡調査で胃がん発症を把握。	社員検診受診者: 17,647人 胃がん: 114人	本スクリーニングプログラム参加者のSMRは和歌山市の40~60歳男性を基準人口とした場合と比し、最初の4年間(1995~1998年)では2.74(1.20~5.92)と有意に高かったが、続く3年(1999~2001年)では統計学的に有意ではないものの、0.87(0.22~2.76)と減少傾向であった。	1) ペプシノゲン法単独の効果かどうかは不明。 2) 本文中に費用効果分析とあるが、平均発見費用の算出であり、費用効果分析ではない。 3) PG導入4年後からSMRは低下しているが、有意ではない。 4) 観察期間が短い。 5) サンプル数が小さい。 6) 最初の4年間にはSMRが上昇していることから、「低下している」こと自体が疑問である。	

AF	No	検索 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 題点について次項目参 照)	結果に特に影響した問題点
1C	24	ichuべ ブシノ ゲン _20	伊藤史 子	2007	葛飾区	コホート 研究	胃X線と 胃X線と 血清ペ ブシノ ゲン	胃がん死 亡率(受 診、非受 診のハ ザード比)	区民対象者(40 歳、45歳、50 歳、55歳) PG検査受診者: 4,490人 非受診者: 17,488人	胃がん死亡者は受診群1人・ 非受診群21人で、総観察期 間は82813.0人年であった。 がん発症が明らかかな者およ び1年以内の胃がん死亡を 除外した10人の場合の受診 ありのハザード比は 0.587(0.074-4.628)。	1) prevalence caseを除 くため非検査群胃がん死 亡21人のうち、追跡日か ら1年以内の死亡者10人 は除外している。しかし、 残りの11人の診断日は確 認していない。1~2年の 死亡者4人は追跡日以前 の診断の可能性が高い。 2) 精検査受診率は67.2%と 低く、胃がん罹患数が正 確に把握されていない(死 亡小票と検査台帳による 把握)。	1) 確定診断・治療日が部分的にしか把握されて おらず prevalence caseが含まれている可能性 がある。 2) 有意な結果は得られていない。 3) サンプル数は少なく、追跡期間が短く、信頼 区間は極めて広い。	
1C	25	1B_罹 患者34 人	Yoshih ara M	2007	広島県	症例対 照研究	胃X線と 胃X線と 血清ペ ブシノ ゲン	胃がん死 亡率	症例群: 41人 対照群: 123人	胃がん診断1年以内の受診 で76%(オッズ比 0.238:0.061-0.929)、2年以 内の受診で 62%(0.375:0.155-0.905)の 胃がん死亡率の減少を認め た。	1) 家族歴や喫煙などの 生活習慣等の影響などの 問題がある。 2) PG法のカットオフ値が 観察期間内で一定ではな い。	1) 症例群の対象年齢は44~92歳であり、41人中 14人は80歳以上。特に高齢者が多いことから、 検査受診不能者を対象に選出している可能性 がある。 2) 80歳未満の解析ではオッズ比が0.50で有意 差がなくなる。 3) 症例群と対照群のPG検査の受診機会が同等 か不明。症例群として選ばれた41人は、死亡日 前にペブシノゲン法が導入されていることは確認 されているが、診断日前であるかどうかが不明。 また、住民となった日を確認したかどうか記載が なく、不明。 4) 層別化解析で80歳以上の高齢者を加えると オッズ比は低下しており、PG受診者のself- selection biasが懸念される。 5) X線検査受診歴の有無が未把握。	

表13 AF2C_ペプシノゲン検査_エビデンス・テーブル

AF	No	検査 No	著者	公表年	地域	検査方法	評価指標	方法	対象	結果	不利益	コメント
2C	26	ichu胃 X線 _40	小林正夫	2004	関西	胃X線と血清 ペプシノゲン	がん発見 率、要精検 率、PPV→ 感度算出	X線(陽性基準記載なし)単独 とX線PG併用 [X線(陽性基準記載なし)陽 性またはペプシノゲン強陽性 (強陽性基準: PG I ≤ 30ng/mL かつPG I/II ≤ 2.0 以下)]	X線単独合計43,773人 (1998年度22,156人、1999 年度21,617人) X線PG併用合計42,851人 (2000年度21,411人、2001 年度21,440人) 同時実施の胃がん29人	X線単独は1998年度 0.97%、1999年度1.19%、X 線PG併用は2000年度 0.94%、2001年度0.64%で あった(検出率も報告あり、感 度・特異度は計算できるデー タの記載あり)。同時併用の 感度はX線89.7%(26/29)、 PG55.2%(16/29)。	記載なし	検査精度では reference standardが極めて 不明確。 追跡可能な範囲で の把握率を記載す べき。
2C	27	1B_罹 患率28	Yanaoka K	2008	和歌山市	胃X線	胃がん発症	社員検診受診者を毎年検診 で追跡。	5,209人	1) 胃がん発症はPG陽性 276/100,000人年、PG陰性 70/100,000人年。 2) 経過観察中の従来基準 (pepsinogen I, ≤70 ng/mL; pepsinogen I/II ratio, ≤ 3.0) の感度58.7%、特異度 73.4%、PPV2.6%。	記載なし	1) 追跡調査は毎年 の検診で把握し、が ん登録によらない。 脱落率は不明。 2) 感度・特異度・ PPVは観察期間内 の結果で、通常の 感度・特異度・PPV とは異なる。

表14 AF3A_胃X線検査_エビデンス・テーブル (不利益)

AF	No	検索No	著者	公表年	地域	検査方法	方法	対象	結果	コメント
3A	29	ichu胃X線_34	田中彰恵	2006	滋賀県	胃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線検査受診者平均53歳(35~80歳)	全期間を通じ、誤嚥発生率は0.024%(57,773人中14人で誤嚥対策改良前で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	30	追加20130408	渋谷大助	2006	宮城県	胃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1998~2002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人で発生した偶発症118人。	内訳はバリウムの誤嚥100人、嘔気・嘔吐8人、腸閉塞4人、便秘4人、めまい1人、上腕擦過傷1人であった。誤嚥100人(男性89人・平均年齢73.8歳、女性11人・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人、複数回誤嚥者18人、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人であった。検査中止10人、検査後発熱10人(うち入院3人)であった。誤嚥以外で重症化が懸念される腸閉塞4人(男性2人、女性2人・年齢69~80歳)中3人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	31	追加委員会報告	胃がん検診精度管理委員会報告	2013	全国	胃X線	日本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。 内視鏡学会報告より偶発症率が高い。
3A	32	追加X線偶発症1)	岸知輝	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生率を推計。	胃X線検査受検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、検診での偶発症死者数は122人、誤嚥死者数は2人、消化管穿孔発症者数は74人、偶発症死亡者数は35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は疑義がある。

AF	No	検索 No	著者	公表年	地域	検査方 法	方法	対象	結果	コメント
3A	33	追加 X線 偶発 症2)	山本兼右	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 [対象前] 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「出来るだけ早くお飲みください」から「あわてず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歳以上男性をハイレスク群とし、ハイレ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、ハイレ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年間と長く、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次対策はハイレスク群(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。
3A	34	追加 X線 偶発 症3)	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人(0.02%)。気管分岐部を越え左右底縁までの誤嚥例は20人(0.04%)あるが、気管分岐部を越えない誤嚥例は207人(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人(0.53%)、女性26人(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。女性はや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。
3A	35	追加 X線 偶発 症4)	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、肺野内にバリウムが認められた場合に「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15 AF3_胃内視鏡検査_エビデンス・テーブル(不利益)

AF	No	検索 No	著者	公表年	地域	検査方法	方法	対象	結果	コメント
3A	36	ichu 胃内 視鏡 _89	小林正夫	2006	関西	内視鏡 vs X線	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、293人中約4.1%(12人)に鼻出血を認め、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	37	ichu 胃内 視鏡 _86	安田貢	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人中、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、通常経鼻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人認めたが、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。	経鼻内視鏡検査受診者の帰宅後の状態について調査したものはない。
2A	13	ichu 胃内 視鏡 _4	小越和栄	2010	新潟県	内視鏡	偶発症例	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人の内視鏡検査が行われ、約70人の偶発症あり(0.057%)。18施設から偶発症70人の報告。経鼻内視鏡による鼻出血が9施設60人で最多、マロリー・ワイズ裂傷3施設4人、生検後の持続出血2施設2人であった。	回答率が76.8%で偶発症の発生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。

AF	No	検索 No	著者	公表年	地域	検査方法	方法	対象	結果	コメント	
3A	38	追加_2013 0107 0	芳野純治	2010	全国	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7408,688件。 観察(生検を含む)上部消化管検査件数7408,688人中、偶発症372人(0.005%)、死亡14人(0.00019%)。観察以外にも含むが、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	31	追加_胃がん検 診精度管 理委員会 報告	2013	全国	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468施設中194施設(41.5%)の回答の集計。	偶発症214人 発生率0.087%	内視鏡検査244,899人	検診機関限定の報告。 内視鏡学会報告より偶発症率が高い。		
3	39	追加_内視 鏡偶 発症 1)	田中志乃	2013	島根 県	経鼻内視 鏡検査	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島根県環境保健公社総合健診センターでの7年間の偶発症報告。	2004~2010年度の経鼻内視鏡検査受検者数は合計13,317人。 各年度の受検者数は下記の通り。 2004年度773人 2005年度1,017人 2006年度1,589人 2007年度2,033人 2008年度2,489人 2009年度2,591人 2010年度2,825人	1) 7年間の鼻出血発生割合は6.8%、経鼻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) 各年度の鼻出血発生割合は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) 経鼻内視鏡導入当初は鼻出血発生割合は高かったが、その後低下が認められた。その理由として、2004年は軟性部外径6.5mmのGIF・XP260を使用していたが、2005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16 ペプシノゲン検査(単独法)のリスク別胃癌発症率

	22 渡瀬	41 Watabe H	24 伊藤	27 Yanaoka K	42 Mizuno S
基本情報					
公表年	2004	2005	2007	2008	2010
対象地域	東京都足立区	千葉県	東京都葛飾区	和歌山県	京都府
対象数	5,449人	6,983人	4,490人	5,209人	2,859人
男性/女性	2,040人/3,409人	4,782人/2,201人	1,652人/2,838人	5,209人/0人	1,011人/1,848人
年齢	51歳(平均)	49歳(平均)	47歳(平均)	49歳(平均)	35歳以上
追跡期間	4.8(平均)	4.7年(平均)	3.9年(平均)	9.7年(平均)	10年(最長)
PG陽性率(%)	30.3	21.8	18.2	27.0	39.2
対象数	5,449	6,983	4,490	5,209	2,859
発見胃癌人数	15	43	8	63	61
胃癌罹患率(1,000)	2.75	6.16	1.78	12.09	21.34
検査結果					
PG-					
対象数	3,799	5,458	3,672	3,802	1,736
発見胃癌人数	5	13	2	26	17
胃癌罹患率(1,000)	1.32	2.38	0.54	6.84	9.79
PG+					
対象数	1,650	1,525	818	1,407	1,123
発見胃癌人数	10	30	6	37	44
胃癌罹患率(1,000)	6.06	19.67	7.33	26.30	39.18

表17 ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)のリスク別胃がん発症率

	44 Ohata H	41 Watabe H	43 Kim N	42 Mizuno S
基本情報				
公表年	2004	2005	2008	2010
対象地域	和歌山県	千葉県	韓国	京都府
対象数	4,655人	6,983人	975人	2,859人
男性/女性	4,655人/0人	4,782人/2,201人	-	1,011人/1,848人
年齢	48.3歳(平均)	49歳(平均)	45歳(平均)	35歳以上
追跡期間	7.7年(平均)	4.7年(平均)	9.9年(平均)	10年(最長)
HP陽性率(%)	78.6	46.0	77.6	75.1
対象数	4,655	6,983	975	2,859
発見胃がん数	45	43	2	61
胃がん罹患率(1,000)	9.67	6.16	2.05	21.34
検査結果				
HP-	対象数	998	218	711
	発見胃がん数	2	0	5
	胃がん罹患率(1,000)	2.00	0.00	7.03
HP+	対象数	3,657	757	2,148
	発見胃がん数	43	2	56
	胃がん罹患率(1,000)	11.76	2.64	26.07

表18 AF2C' _ヘリコバクターピロリ抗体検査_エビデンス・テーブル

AF	No	検索 No	著者	公表年	地域	検査方法	評価指標	追跡期間	方法	対象	結果	不利益	コメント
2C'	43	4C_胃 がんエ ンドポ イント _25	Kim N	2008	韓国	ピロリ菌 IgG抗体 (ELISA)	胃がん発症	7.8~10.4年	がん検診の内視鏡 検査で胃がん・潰瘍 がないことが確認さ れた被検者を追跡。	975人	7.8~10.4年の追跡期間で胃がん 発症はピロリ菌陽性群 0.26%(2/757)、ピロリ菌陰性群 0%(0/218)。	記載なし	コホート研究類似のデザイン。消 化性潰瘍で除菌を受けたコホート も報告されているが今回は対象 外。フォロー方法、脱落、生存時 間解析がどのように行われたか記 載なく不詳。

表19 AF2C' _ ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査_エビデンス・テーブル

AF	No	検索No	著者	公表年	地域	検査方法	評価指標	追跡期間	方法	対象	結果	不利益	コメント
2C'	44	1B_罹 患者50	Ohata H	2004	和歌山市	胃X線 H.pylori抗体 血清ペプシノゲン	胃がん発症	平均7.7年	社員検診受診 者を毎年検診で 追跡。	4,655人 (H.pylori抗 体と血清ペプ シノゲンによ る萎縮性変 化の有無で 群間比較)	HP陰性、PG陰性の群を referenceにしてハザード比を算 出。 HP+CAG-: 7.13(0.95-53.33) HP+CAG+: 14.51(1.96-107.70) HP-CAG+: 61.85(5.60-682.64)	倫理委員 会の承認 はあるが、 本人同意 の取得は 不明	1) 4群での背景因子のばらつきは無調 整。 2) 追跡調査は毎年の検診で把握し、が ん登録によらない。脱落率は不明。 3) HP陰性、PG陰性をreferenceにして ハザード比を算出しているが、HP陰性、 PG陰性の群からの胃がん発症はなく、1 人発症があったと仮定している。
2C'	41	72_40	Watabe H	2005	千葉県	IgGピロリ菌抗体 ペプシノゲン 内視鏡	胃がん発症	平均4.7年	人間ドック受診 の9,293人のう ち、継続受診し た6,983人を対 象とし、胃がん 発症を把握し た。	6,983人中43 人胃がん発 症。 1) ピロリ菌陽性/萎縮なし: HR=1.1(95%CI: 0.4-3.4); p=0.81 2) ピロリ菌陽性/萎縮あり: HR=6.0(95%CI: 2.4-14.5); P<0.0001 3) ピロリ菌陰性/萎縮あり: HR=8.2(95%CI: 3.2-21.5); P<0.0001	記載なし	1) 観察研究にともなう種々のバイアス、 多変量解析で一部のみ補正、記載不良 で詳細な確認バイアスなどは評価不能 などあり。 2) 追跡調査は継続受診で把握し、がん 登録によらない。追跡調査できたのは 75.1%で、当初のリクルートできた全員を 対象とした解析ではない。	
2C'	42	1B_罹 患者13	Mizuno S	2010	京都府	ピロリ菌抗体 血清ペプシノゲン	胃がん発症	中央値9.3年	検診受診後、が ん登録(基幹病 院からの報告、 がん検診結果、 保健師活動、死 亡登録に基づ く)による追跡調 査を実施。	ある地方都市 の全住民の 45%にあ る。男性 35%、35歳以 上、35~74歳 までが83%、 2,859人。	1) ピロリ菌感染は有意な危険因 子: HR=3.42(95%CI: 1.37- 8.56); P=0.008 2) ペプシノゲン値で定義される 萎縮性胃炎は有意な危険因子: HR=3.74(95%CI: 2.13-6.57); P<0.001 3) 複合解析では少なくとも萎縮 性胃炎があることがピロリ菌感染 にかかわらず有意な危険因子で あった。ピロリ菌感染かつ萎縮あ りHR=11.23(2.71-46.51) ピロリ 菌感染なし萎縮あり HR=14.81(2.47-88.80)	記載なし	1) 対象市町村の「がん登録」となってい るが、地域がん登録とは別で、独自の追 跡調査か？ 2) 詳細は記載が不十分で評価不能。補 正は性と年齢のみ、観察研究に伴う 種々のバイアスの可能性あり。

表20 ペプシノゲン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発症率

		44 Ohata H	41 Watabe H	42 Mizuno S	45 Zhang X
基本情報					
	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	4,655人/0人	4,782人/2,201人	1,011人/1,848人	554人/947人
	年齢	48.3歳(平均)	48.9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	39.2	11.1
	対象数	4,655	6,983	2,859	1,501
	発見胃癌数	45	43	61	26
	胃癌罹患率(1,000)	9.67	6.16	21.34	17.32
検査結果					
HP-/PG-	対象数	967	3324	647	464
	発見胃癌数	0	7	2	1
	胃癌罹患率(1,000)	-	2.11	3.09	2.16
HP+/PG-	対象数	2341	2134	1094	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
HP+/PG+	対象数	1316	1082	1054	125
	発見胃癌数	24	18	41	7
	胃癌罹患率(1,000)	18.24	16.64	38.90	56.00
HP-/PG+	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21 AF4C_ヘリコバクターピロリ除菌_エビデンス・テーブル

AF No	検索 No	著者	公表年	地域	研究デザイン	評価指標	追跡期間	方法	対象	ベースラインの病変	結果	不利益	コメント
4C 46	4C_萎縮性胃炎_44	Wong BC	2004	中国	RCT	胃がん発症	7.5年	2,423人をリクルート。除外規定を用いて1,630人に絞る。817人は除菌治療、813人は偽薬。内視鏡検査で追跡。	HP陽性の無症状者1,630人 除菌群817人 プラセボ群813人	除菌群: 慢性胃炎59.4%、萎縮形成0.5%、不明1.6% プラセボ群: 慢性胃炎61.9%、萎縮7.0%、腸上皮化生28.8%、異形成0.6%、不明1.7%	治療群と偽薬群で累積罹患に差なし。HR=0.63(0.24-1.62) 2次解析として試験開始時に萎縮などのない者で除菌治療を受けた者は偽薬群に比して累積罹患率が低い(p=0.02)。	記載なし	萎縮などがなく除菌治療を受けた群での胃癌症例数が明示されていない。
4C 48	1C_罹患率 149	You WC	2006	中国	RCT	胃がん発症	14.7年	割り付け後、HP+では抗生剤投与とプラセボ投与、ビタミン剤と偽薬、ニンニクと偽薬で計8通り、HP-群ではビタミン剤と偽薬、ニンニクと偽薬で4通りの割り付けを行い、ベースライン検査は1994年に実施、その後1999年と2003年に経過観察(内視鏡検査)を実施。ビタミンとニンニクは2003年まで投与。以降は定期的フォローとがん登録で追跡調査。	中国の13の村の住民。35~64歳4,010人からリクルート、適応外を除く3,411人を12グループに無作為割付した。そのうちHP陽性除菌1,142人、HP陽性非除菌1,143人。さらに除菌群1,110人、非除菌群1,123人を解析対象としている。	除菌群: 萎縮38.97%、腸上皮化生44.22%、異形成15.07%、他1.7% 非除菌群: 萎縮39.4%、腸上皮化生44.3%、異形成15.18%、他1.25%	HP除菌群で3.0%、非除菌群で4.6%の胃がん発症あり、OR0.61(95%CI: 0.38-0.96)。	記載なし	1次除菌不成功者には2次除菌を行うが、プラセボ群にも同数の偽薬を与えている。Study design上double blindになっていない。AMPC1g、omeprazole 20mgそれぞれ×2、2週間のレジメン。
4C 51	1B_死亡率 6	Yana oka K	2009	日本	コホート研究	胃がん発症	10年	和歌山市、職場健診受診者のうちHP陽性で除菌を行ったものと行わなかった者を毎年の検診で追跡した。	1994年度のHP陽性者5,776人のうち852人に除菌実施、成功した743人から再感染した48人など計169人を除いた473人と、除菌実施しなかった4,924人から自然治癒した例および後日除菌した例を除いた3,656人。	除菌群: 萎縮23.7% 対照群: 萎縮26.4%	除菌の有無は胃がん発症率に有意な差をもたらさなかった117対157/100,000人年(log-rank P=0.55)。サブ解析では未分化型の胃がん(diffuse type)とペプシノゲン検査陰性(PGI≤70ng/ml, PGI/II比≤3.0)では除菌群の胃がん発症が有意に減少した。	記載なし	「除菌群」と「除菌なし群」の比較ではなく「除菌成功群」と「除菌なし群」の比較。除菌の効果を検証するためには、途中脱落(退職・死亡)や再感染(除菌不成功)を除外するべきではない。

AF No	検索 No	著者	公表年	地域	研究デザイン	評価指標	追跡期間	方法	対象	ベースラインの病変	結果	不利益	コメント
4C 52	追加1	Correa P	2000	コロンビア	RCT	胃がん発症	72か月	萎縮性胃炎の852人を除菌・サブリメントの8群に無作為割り付け。	地域住民で内視鏡を実施した1,219人のうち、萎縮性胃炎のある852人。	萎縮性胃炎(腸上皮化生、異形成も含むがその割合は不明)	除菌群491人から胃がん発症3人、非除菌群485人から胃がん発症2人。 HR=1.48(95%CI: 0.25-8.83)	記載なし	エンドポイントを胃がんのみに限定しているのではないので、除菌群・非除菌群の情報がわかりにくい。サンプルサイズ小。
4C 47	追加2	Leung WK	2004	中国	RCT	胃がん発症	5年間	HP感染587人を2群に無作為割り付け。1年目と5年目に内視鏡検査を実施し、追跡。地域の病院診療録や死亡小票も確認。	HP感染587人	炎症40.4% 萎縮0.7% 腸上皮化生33.0%	除菌群295人から胃がん発症4人、非除菌群292人から胃がん発症6人。 HR=0.66(95%CI: 0.19-2.31)	記載なし	年齢や喫煙歴、飲酒歴なども含めた検討を行っているが、腸上皮化生、異形成、がんがマルメになっている。
4C 49	追加6/30	Wong BC	2012	中国	RCT	胃がん発症	5年間	HP感染がハイレスク進行胃病変1,024人を除菌・COX-2阻害薬の4群に無作為割り付け。	HP感染がハイレスク進行胃病変1,024人	重度慢性萎縮性胃炎22.2% 腸上皮化生23.4% 異形成54.4%	除菌群510人から胃がん発症6人、非除菌群514人から胃がん発症3人(統計学的解析なし)。	記載なし	ハイレスク集団での研究。約10%の脱落、短い観察期間、COX-2阻害薬と除菌治療の併用による影響は不明。
4C 50	追加6/30	D Saito	2005	日本	RCT	胃がん発症	最低4年間	HP感染751人を除菌と非除菌の2群に無作為割り付け。	HP感染751人	萎縮性胃炎(腸上皮化生、異形成については不明)	除菌群197人から胃がん発症2人、非除菌群218人から胃がん発症4人(統計学的解析なし)。	記載なし	オープンデザイン、約45%の脱落、短い観察期間。サンプルサイズ小。

表22 AF5C_ヘリコバクターピロリ除菌(下痢など)_エビデンス・テーブル

AF	No	検索 No	著者	公表年	地域	治療方法	対象	結果	コメント
5C	54	5C_副 作用 _277	Miwa H	2000	東京都	AMPC+LPZ+ CAM(400, 800)	全175人 (シラリスロマイシン/400mg: 88, 800mg: 87)	下痢・軟便11・14%, 味覚障害・舌炎5・15%、皮疹1・2%、 嘔気1%	短報のため記載不良が多い。
5C	55	5C_副 作用 _278	Adachi K	2000	島根県	病院症例150例を無作為に2群に分けて除菌率を比較。 SAC: sucralfate 1g tds, AMPC 500mg tds, CAM 400mg bd. LAC: lansoprazole 30mg om, 抗菌剤はSACと同様。 2週間の投与。治療完了後4-6週後に除菌評価。 BaselineでのHPの診断はurease test, histology、 culture, serology/UBTの2つ以上の検査で陽性であれ ば感染ありと判断。 除菌判定はUBTで実施。SAC群75人、LAC群75人に振 り分け。	介入群80人 対照群87人	ITTでSAC80%(71-89)、LAC87%(79-95)で両群に差な し。 副作用は下痢: SAC4人、LAC4人、軟便: SAC7人、 LAC8人、舌炎・味覚障害: SAC6人、LAC5人	短報のため記載不良が多い。
5C	56	5C_副 作用 _281	Nagah ara A	2000	静岡県	病院症例の無作為化比較対象試験 RACM: rabeprazole 10mg bid, AMPC 750mg bid, CAM 200mg bid, metronidazole 250mg bid 5日間 RAC: rabeprazole 10mg bid, AMPC 750mg bid, CAM 200mg bid 5日間 HPの感染はhistology、urease test、便中抗原検査で2 つ以上の検査で陽性であれば感染ありと判定。1つの陽性 は研究から除外。除菌判定は治療後1か月目に便中抗原 検査で判定。	105人 RACM: 55人 RAC: 50人	除菌率はITTでRACM94.5%(85-99)、RAC80.0%(66- 90)。副作用は24.4%に出現。両群で差なし。下痢・軟便 が12人、味覚障害・舌炎が10人。	記載不良
5C	57	5C_副 作用 _273	Kihira K	2000	栃木県	RAC400とRAC800の無作為割り付けによる除菌率の比 較。	OAC群117人 (別群に14日投与として 112人)	下痢が多い(18%)。RAC800で1例出血性腸炎ありと abstractに記載あり。	記載不良
5C	58	5C_副 作用 _261	Isomot o H	2000	長崎県	RPZ+CAM+AMPC	5日群70人 7日群69人	dyspepsia, GU, DU, GDUの139人のRCA5日間と7日 間のRCAの除菌率の比較、RCA7日群は69人、下痢・軟 便11.6%、逆流性食道炎4.3%、その他4.2%。	記載不良
5C	59	5C_副 作用 _236	Asaka M	2001	多施設	A群: Lansoprazole(LPZ)30mg × 2 B群: LPZ30mg, AMPC750mg, CAM200mg × 2 C群: LPZ30mg, AMPC750mg, CAM400mg × 2 3群にGU、DU患者を無作為に割り付け。GUとDUは別 個に割り付け。	介入群/対照群 A群GU54、DU47 B群GU112、DU96 C群GU107、DU106	primary endpointは除菌率の比較であるが、割り付けに 疑義があるので研究結果の信頼性が低下するため、それ には触れない。副作用の記述としては、何らかの副作用が A群39.6%、B群46.7%、C群54.2%(3群に差なし)。 頻度が高いのは下痢・軟便で下痢はA群6.6%、B群 7.5%、C群10.2%。	副作用の詳細な記載ある が、グレードの定義などは 記載なし。

AF	No	検索 No	著者	公表年	地域	治療方法	対象	結果	コメント
5C	60	ichu ² ロリ除 菌_284	間部克 裕	2003	山形県	CAM400mg、800mgの比較	除菌群2,676人 非除菌群308人	治療後の耐性化率はCAM400mgで83.9%、800mgで77.8%であるが、治療前のデータは不明。CAM400mgで副作用は14%に出現、内訳は下痢10.5%、味覚障害1.7%、その他3.5%。800mgではそれぞれ17.2%、12.4%、3.5%、3.9%で味覚障害は両群で差があった。	2次耐性化率は1次除菌失敗例の一部(CAM400mg31例、800mg9例)で検討されたのみ。副作用の評価法、グレード、観察期間は不明。
5C	61	ichu ² ロリ除 菌_241	間部克 裕	2004	山形県	記載なし	消化性潰瘍を中心とした除菌治療を受けた3,522人中、副作用評価が可能であった2,131人	全体で15.8%に副作用を認めた。内訳は下痢・軟便(229人)、味覚障害(47人)、軽度薬疹(16人)、舌のあれ・口内炎など(13人)、その他(39人)、重篤な副作用で中止した症例(9人、0.42%)[薬剤(抗生剤)アレルギー(4人)、出血性腸炎(3人)、水様便(1人)、肝機能障害(1人)]。	2,131/3,522(=61%)で評価、評価指標・重症度の基準は不明。
5C	62	ichu ² ロリ除 菌_176	坂本繁	2006	武田薬 品	レジメンはLPZ 60mg/day、AMPC 1500mg/day、CAM 400mg/day または 800mg/dayの1日2回分割投与。重篤な副作用=死亡、死亡につながる恐れ、永続的または顕著な障害、機能不全、入院を要するまたはその延長、上記の結果に至らぬような処置を要した。	男2,621人 女,1061人 65歳未満2,979人 65歳以上703人 体重50kg未満393人 50kg以上2,281人 胃潰瘍または十二指腸潰瘍による除菌治療対象者	副作用発現例は326人(8.85%)。主なものは下痢129人(3.50%)、軟便74人(2.01%)、味覚障害53人(1.44%)など。重篤な副作用は全身性皮疹、全身紅斑各2人、過敏性素因のある例での発現率は22.95%でそうでない例の8.35%より高率だった。副作用の内容、程度に差はなかった。CAM400mg・800mg投与での副作用出現率はそれぞれ7.38%・12.45%であり、有意差があったが、内容と程度には差がなかった。高齢者(65歳以上)での副作用発現率は9.67%で非高齢者の8.63%と差がなかった。体重50kg以上では8.46%、未満では10.18%の発現率であったが、有意差はなかった。	標本抽出ではなく全例調査。治療対象など、ある基準を決めて副作用を調査していない。網羅的調査。患者背景別に細かく副作用が記載されている。
5C	63	5C_副 作用 _145	久保徳 彦	2006	福岡市	AMPC+CAM+LPZ	1人(症例報告)	標準療法治療開始後20日目で中等症程度の下痢、下部内視鏡で所見は不明瞭だがクロストリジウム関連腸炎と診断、VCM内服開始したがコンブライアンス不良、約50日目に緊急入院となった。入院の内視鏡では偽膜が確認された。	入院治療を必要とするクロストリジウム関連腸炎。臨床的には中等症程度の可能性あるが偽膜が一部認められたため重症と判定。
5C	64	ichu ² ロリ除 菌_38	藤岡利 生	2010	全国	PPI RPZ(10mg)+AMPC(750mg)+CAM(200 or 400mg) 1日2回7日間	男1,217人/女813人 40未満: 247人 40以上75未満: 1,638人 75以上: 145人	副作用発現: 95人(3.9%)、109件 胃腸障害: 2.59%、うち下痢2.17%	除菌による不利益: 副作用情報として価値あり。
5C	65	5C_耐 性菌_9	Fujio a T	2012	多施設	PPI+AMPC+CAM、PRZ+AMPC+CAM	3,789人(ただし2次除菌患者を少なくとも97人含む)	副作用は4.4%(166/3,789)、重症副作用(高カリウム血症)は0.03%(1/3,789)、治療中止を要する副作用は1.3%(49/3,789)。	多施設前向き観察研究。記載不良で詳細が不明である。

表23 AF5C_ヘリコバクターピロリ除菌(逆流性食道炎)_エビデンス・テーブル

AF	No	検索No	著者	公表年	地域	治療方法	対象	結果	コメント
5C	66	5C_副作 用_151	Kawanishi M	2005	日本	除菌法詳細不明	326人(HP除菌済) HP陽性199人、HP陰性151人	6年間の追跡で除菌群の22.7%(74人)に逆流性食道炎が認められた。HP陽性では8.0%(16人)だが、HP陰性では19.2%(29人)であった。	除菌群のエントリーの条件が除菌後少なくとも3年間は除菌状態が継続していることであるが、コホートをいつの段階で開始したのか明確でない。除菌から観察開始までの期間にばらつきがある可能性がある。
5C	67	PM_逆流性食道炎_15	Yagi S	2009	日本	除菌法詳細不明	除菌前に食道炎のなかった526人、うち除菌成功群429人、失敗群97人	除菌成功群40人(9.3%)、失敗群3人(3.1%)の逆流性食道炎を認めた。	除菌により逆流性食道炎の有意な増加を認めた。除菌前から逆流性食道炎があった症例では前後で変化が無かったが、これは症例数が少ないためと思われる。除菌対象が胃潰瘍や十二指腸潰瘍症例であり、慢性萎縮性胃炎ではない。
5C	68	PM_逆流性食道炎_17	Take S	2009	日本	除菌法詳細不明	除菌後1,187人を10年間追跡(中央値は3.6年)	除菌成功例では279/1,000(27.9%) 不成功例では26/187(13.9%)に逆流性食道炎を認めた。	除菌後の逆流性食道炎の出現を長期にわたって観察。長期経過をみており、症例数も1,000人と多いが、除菌対象は胃潰瘍や十二指腸潰瘍で慢性胃炎患者ではない。除菌後の逆流性食道炎の多くは軽症例で薬物治療を要さない。
5C	69	PM_逆流性食道炎_31	Tsukada K	2006	日本	除菌法詳細不明	153人(除菌成功例119人、不成功例34人) 対象疾患は消化性潰瘍	除菌成功例では24/119(20.2%)、不成功例では9/34(26.5%)に逆流性食道炎を認めた。	十二指腸潰瘍と胃潰瘍では酸分泌状態が違いため、除菌後の逆流性食道炎の出現に差異が出る。除菌成功・失敗による逆流性食道炎の出現について他の論文との違いは十二指腸潰瘍症例が多かったためか。
5C	70	PM_逆流性食道炎_34	Kawanishi M	2005	日本	除菌法詳細不明	676人(除菌例326人、HP陽性非除菌例199人、Hp陰性例151人)を6年間追跡 対象疾患は不明	除菌成功例では16/199(8.0%)、不成功例では29/151(19.2%)に逆流性食道炎を認めた。	HP陽性例を除菌すると除菌後に逆流性食道炎が増加するが、その頻度はHP陰性例を超えるものではない。
5C	71	PM_逆流性食道炎_35	Tsukada K	2005	日本	1-week triple therapy	102人 対象疾患は消化性潰瘍	32人(31.4%)に逆流性食道炎を認めた。	前向き試験と記載はあるが、全体的に曖昧な印象。
5C	72	PM_逆流性食道炎_40	Inoue H	2004	日本	除菌法詳細不明	148人(除菌成功例122人、不成功例26人)を6年間追跡 対象疾患は不明	除菌成功例では25/122(20.5%)、不成功例では1/26(3.8%)に逆流性食道炎を認めた。	
5C	73	PM_逆流性食道炎_43	Takeuchi R	2004	日本	除菌法詳細不明	220人 対象疾患は胃炎あるいは潰瘍	除菌後の逆流性食道炎は、abnormal gastroesophageal flap valve (grades III and IV)があると54.5%、対照群(なし)では9.1%と有意に高い。	
5C	74	PM_逆流性食道炎_76	Koike T	2001	日本	除菌法詳細不明	105人	除菌成功例のうち7か月以内の逆流性食道炎は11人(10.5%)であった。	1) 除菌を行わなかったコントロール群が設定されておらず、除菌を行った群のみの結果が報告されている。 2) 分析に含まれた患者の多くは何らかの胃の疾患に罹患しており、サンプルの代表性が低い。
5C	75	PM_逆流性食道炎_83	Hamada H	2000	日本	除菌法詳細不明	除菌群286人、非除菌群286人 対象疾患は不明	3年以内の逆流性食道炎の発生は、除菌群18%、非除菌群0.3%。	介入群と対照群がランダムに設定されており、除菌が逆流性食道炎を増加させる証左になると考えられる。

表24 AF5C_ヘリコバクターピロリ除菌(耐性菌)_エビデンス・テーブル

AF	No	検索No	著者	公表年	地域	治療方法	対象	結果	コメント
5C	76	5C_耐性菌_258	Murakami K	2002	大分県	PPI+AMOX+CLA、PPI+CLA+MTR	540人	単施設14年540人 レゾメン混在 4年間でクラリスロマイシン耐性増加傾向 Amoxycillinでクラリスロマイシン耐性抑制	アモキシシリンは除菌不成功例のクラリスロマイシン耐性菌の出現を抑制する。役立つデータとしてはクラリスロマイシン耐性菌が日本で増加してきているという点か。しかし、10年以上も前のデータである。
5C	60	ichuピロリ除菌_284	間部克裕	2003	山形県	CAM400mg、800mgの比較	除菌群 2,676人 非除菌群 308人	治療後の耐性化率はCAM400mgで83.9%、800mgで77.8%であるが、治療前のデータは不明。	AF5C_下痢と重複
5C	82	5C_耐性菌_29	Chung JW	2011	韓国	first-line therapy (proton pump inhibitor, amoxicillin 1,000 mg b.i.d., and clarithromycin 500 mg b.i.d.) second-line therapy (proton pump inhibitor twelve hourly, metronidazole 500 mg tid., tetracycline 500 mg qid., and bismuth 300 mg qid.).	4,198人	2001年から2007年までの7年間の一次除菌の成功率は813.%から77.5%に低下(p<0.01)。二次除菌の成功率は77.3%から86.4%とほぼ同等であった(=0.26)。	各症例ごとのcomplianceが不明。副作用も不明。
5C	77	5C_耐性菌_239	Murakami K	2002	大分県	第1グループ: amoxicillin (A), clarithromycin (C) and rabeprazole (R) 第2グループ: R20C400 (10mg R + 750mg A + 200mg C, twice daily) 第3グループ: R20C400 (10mg R + 750mg A + 200mg C, twice daily), 48 cases with R40C400 (20mg R + 750mg A + 200mg C, twice daily) 第4グループ: R40C800 (20mg R + 750mg A + 400mg C, twice daily); 148 cases with treated with LAC (30mg L + 750 mg A + 200mg C, twice daily)	295人 ・LAC群: 148人 ・RAC群: 147人 R20C400: 49人 R40C400: 48人 R40C800: 50人	除菌成功率(ITT) ・LAC群: 77% ・RAC群: 88% R20C400: 94% R40C400: 81% R40C800: 86%	研究デザインはRCT
5C	81	5C_耐性菌_126	Higuchi K	2006	日本	the low-dose group (omeprazole 40mg/day + amoxicillin 1,500mg/day + clarithromycin 400mg/day) or the high-dose group (omeprazole 40mg/day + amoxicillin 1,500mg/day + clarithromycin 800mg/day)	low-dose group 143人 high-dose group 145人	除菌成功率(ITT) low-dose group 81.1% high-dose group 80.0%	研究デザインはRCT
5C	80	5C_耐性菌_207	Furuta T	2004	日本	triple therapy with a proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin, and clarithromycin	350人	除菌成功率 87.2% (293/336)	
5C	78	5C_耐性菌_228	Isomoto H	2003	日本	7-day course of either lafutidine (20 mg twice daily) or lansoprazole (30 mg twice daily), plus clarithromycin (200 mg twice daily) and amoxicillin (750 mg twice daily)	122人 lafutidine group 61人 lansoprazole 61人	除菌成功率(ITT) lafutidine group 85.2% lansoprazole group 80.3%	研究デザインはRCT
5C	79	5C_耐性菌_232	Miki I	2003	日本	30mg lansoprazole twice daily (LAC group), 10mg rabeprazole twice daily (RAC20 group), or 20mg rabeprazole twice daily (RAC40 group), with 1,000mg amoxicillin twice daily and 400mg clarithromycin twice daily for 1 week	145人	除菌成功率(ITT) LAC group 79.6% RAC20 group 85.4% RAC40 group 83.3%	研究デザインはRCT

表25 胃がん検診に関する症例対照研究の質評価

評価項目	大項目	小項目	85) Oshima A (1986)	86) Fukao A (1995)	87) 阿部陽介 (1995)	89) P.Pisani (1994)	17) Hamashima C (2013)	16) Matsumoto S (2014)	26) Yoshihara M (2007)
対象集団	対象集団	サンプル数	症例群: 男性54人、女性37人 対照群: 男性136人、女性105人	症例群: 198人 対照群: 577人	症例群: 820人 対照群: 2,413人	症例群: 241人 対照群: 2,410人	症例群: 410人 対照群: 2,292人	症例群: 13人 対照群: 130人	症例群: 41人 対照群: 123人
		対象年齢	40歳以上、上限なし	50歳以上、上限なし	1981~1989年の89歳以下の胃がん死亡者	35歳以上、上限なし	40歳以上、80歳以下	40歳以上、上限なし	40歳以上、上限なし
	症例群・対照群の抽出源	症例群と対照群が同じ対象集団に属しているか	大阪府能勢町住人	宮城県内61市町村の国保加入者	千葉県安房11市町村	Tachira State住民(Venezuela)	同じ(鳥取県鳥取市/米子市/倉吉市/境港市、新潟県新潟市)	長崎県上五島町住民	広島県のある地方町の居住者
		対象とする検診以外の受診を把握しているか	大阪府立成人病センター移動検診(胃X線)	住民検診のみ	安房医師会病院での集団検診のみ	胃X線検査のみ	検診での参加者リストの記載をチェック	住民検診のみ	不明
症例群と対照群の選択	症例群	対象となるがん死亡をエンドポイントしているか	胃がん死亡	胃がん死亡	胃がん死亡	胃がん死亡	胃がん死亡	胃がん死亡	胃がん死亡
		死因の特定方法	地域がん登録	地域がん登録	千葉県がん登録	死亡診断書	死亡診断書	地域がん登録	地域がん登録・死亡届から抽出し、「確認」できた人
		症例群と対照群の受診機会は均等か	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。ただし、全国で胃X線検診が実施されているという点からは均等。	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。	不明。近隣保健センターの住民名簿から地元看護師が連絡。有症状者が診断サービスとして受診している可能性も高い。	同じ(両群とも住民リストで移動していない)、アクセスが同じであるような同じ都市の同じエリアである)	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。ただし、1996年から40歳以上の全島民を対象に実施されているという点からは均等。70%が60歳以上で人口の流動性は低い可能性が大。	不明。住民台帳に記載されている住民であり、おそらく均等であろう。
		スクリーニング導入直後の死亡は除外しているか(導入後5年以内)	除外している。1962年から導入、症例群は1969~1981年の胃がん死亡。	除外している。1983年から導入、症例群の候補は1990~1991年の胃がん死亡者。	除外している。対象地区では1968年から胃集検を実施しており、症例群の候補は1981~1989年の胃がん死亡者。	除外している。1981年から導入、症例群の候補は1985~1989年の胃がん死亡者。	除外している。2000(鳥取/米子/境港)より/2001(倉吉)より/2003(新潟)より、導入、症例群の候補は2003~2006(鳥取)、2006~2010(新潟)の胃がん死亡者。	除外している。1996年から導入、症例群の候補は2000~2008年の胃がん死亡者。	不明。「導入前の死亡は除外した」と記載はあるので直後の死亡は入っている可能性あり。
		スクリーニング導入時に検診対象となっているか	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。ただし、全国で実施されているという点からは均等。	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。	不明	なっているとの記載あり。	不明。住基からの抽出は2000年だが転入日の確認が行われたか記載なし。受診歴は受診者名簿で確認。70%が60歳以上で人口の流動性は低い可能性が大。	具体的な記載はないが、年齢からは対象と考えられる。
		症例群はがん登録や死亡小票で確認されているか	がん登録から抽出	がん登録から抽出	千葉県がん登録から抽出	死亡診断書で抽出	がん登録と死亡診断書で確認	がん登録から抽出	がん登録および死亡届から抽出
		死因についてカルテ等の医療記録との照合を行っているか	いいえ	なし	記載なし	病院・メディカルセンターの記録で確認。74%は病理診断あり、8.3%は臨床診断のみ、残りは画像診断・細胞診など。	死亡診断書で確認、カルテとの照合なし	不明	上記で抽出した患者を何らかの方法で「確認した」と記載あり
		症例は該当者全員あるいは適切な方法でその代表的な者が偏りなく選ばれているか(consecutive or randomly selected)	はい	不明	がん登録から89歳以下の胃がん死亡者全員を抽出しており、特定の胃がん死を偏って選択されたことは認められなかった。	不明	consecutiveと思われる(CONSORTの記載あり)	参加者の70%が60歳以上	「確認ができた」患者全員となる(抽出者の94%)
	対照群	症例群の胃がん診断日に胃がんがないことを確認しているか	不明。対照群は症例群の死亡日の生存者であり、1983年住民基本台帳と1969~81年死亡診断書をもとに抽出されている。	不明。対照群の抽出は1992年4月であり、症例群抽出時期とずれがある。	記載なし	不明	確認しているとの記載あり	1996年以前の胃がん診断、他の胃悪性腫瘍は除外	不明。「生存していた」と記載あるのみで、胃がんの有無の確認はされていない可能性あり。
		スクリーニング導入時に検診対象となっているか	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。ただし、全国で実施されているという点からは均等。	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。	検診データベースで照合	不明	不明。住民基本台帳による転入日の確認なし。ただし、1996年から40歳以上の全島民を対象に実施されているという点からは均等。70%が60歳以上で人口の流動性は低い可能性が大。	具体的な記載はないが、年齢からは対象と考えられる。
		症例群の性・年齢とマッチさせているか	性・居住地・年齢(6歳以内)をマッチさせ、1:3(一部例外あり)で抽出。	性・年齢・居住地をマッチさせ、1:3で抽出	性・居住地をマッチさせ、1:3で抽出。年齢は生年月日が±3年以内でマッチさせた。	性・年齢・居住地をマッチさせ、1:10で抽出	性・年齢(±3年以内)・居住地をマッチさせ、原則として1:6で抽出	性・年齢・居住地をマッチさせ、1:10で抽出	性・年齢をマッチさせ、1:3で抽出
		対照群は対象となりうる該当者の中から適切な方法でその代表的な者が偏りなく選ばれているか	はい	不明	1981~1986年の住民基本台帳が得られず、1987年の台帳を用いてマッチングを行ったため、この間の偏りが認められる。	対照群は症例群抽出地区の選挙人名簿から抽出されている	詳細な記述はないが、選ばれていると思われる	参加者の70%が60歳以上	ランダムに選択された
	ブラインディング	曝露の有無にブラインドで症例群および対照群を選択しているか	はい	不明	ブラインドで選択されている。症例群は対象地域の89歳以下の胃がん死亡者全員を選択しており、対照群は無作為に抽出しマッチングを行った。	不明	している	不明	不明
	選択バイアスの危険性(高・低・不明)		高	高	高: 性・年齢・居住地以外の、胃がん発症のリスク因子は制御されていない	高: 有症状者が診断目的で検診を利用している可能性が高い。有症状受診者による選択バイアスを避けるためにがん診断日から1or6か月以内の初回受診者を除外して検診はしているが、実際は有症状者も含んでいる可能性あり。	高	高有病率が高い高齢者が多い	高
曝露の定義と評価	スクリーニングテストの定義	症状の有無を識別しているか	いいえ	なし	記載なし	なし	記述なく不明	なし	なし
		胃がん診断日以前一定期間も検査を除外しているか(除外は不適切)	診断日から12か月以内の検診例を除外した条件でもORを算出	1) スクリーニングにより発見された場合は、症例群から除外 2) 診断日から6か月以内に行われたスクリーニングは検診歴より除外	除外していない	診断日から6か月以内に行われたスクリーニングは検診歴より除外	していない	不明	不明
		除外基準の有無について感度分析を行っているか	いいえ	なし	記載なし	A)診断日と同日(除外なし)、B)1か月以内、C)6か月以内、D)12か月以内に発見 の4つの除外基準、6か月以内を除外したときの受診歴(0、1、2回以上)でサブ解析。	していない	なし	なし
	曝露の測定	検診受診歴は症例群の胃がん診断日を基準にして把握しているか	はい	不明。5年以内としているが、算定基準日は不明。	診断日を基準にしている	がん診断日を基準	している。12/24/36/48M以内の受診歴に分類	不明。5年以内としているが、算定基準日は不明。	診断から1あるいは2年以内
		ever/neverによる評価を最終結果としているか	ever/neverによる評価を結論としている	ever/neverによる評価を結論としている	ever/neverによる評価を結論としている	ever/neverによる評価を結論としている	ever/neverによる評価を結論としている	ever/neverによる評価を結論としている	ever/neverによる評価を結論としている
		exposure windowについて感度分析を行っているか	検診回数による分析あり	1~5年で感度分析あり	記載なし	1or6か月~3年末と3年以上(初回受診は除外)で感度分析あり	1~4年で感度分析あり	なし	<1、<2年で感度分析あり
	同一方法による評価	アウトカム(症例群あるいは対照群のどちらか)にかかわらず同じ方法で曝露の有無を検討しているか	はい	不明	同じ方法で検討している。偏った方法で検討を行った記載は、論文中には認められなかった。	検診データベースで確認	している	不明	検診登録で検討
	ブラインディング	アウトカム(症例群あるいは対照群のどちらか)にブラインドで曝露の有無を検討しているか	いいえ	不明	検討している。偏った方法で検討を行った記載は、論文中には認められなかった。	不明	記述なく不明	不明	不明
	曝露評価に対するバイアスの危険性(高・低・不明)		低	不明	低	低	不明	不明	不明
交絡	交絡因子の補正	性・年齢以外の重要ながん発症のリスク因子が症例・対照について適切に考慮されているか(例: マッチングの時点、あるいは解析の時点、さらにどのような方法で考慮されているか)	居住地	なし	なし	なし	居住地	なし	なし
		交絡によるバイアス(過大・過小評価)の危険性(高・低・不明)	不明	不明	過小評価の危険性が高い。性・年齢・居住地以外の胃がん発症のリスク因子は考慮されていない。	低	不明(記述ないため不明としたが、均一な日本人の集団でHPが両群で偏りがあるとは思えない)	不明	高
その他のバイアス	セルフ・セクションバイアス	セルフ・セクションバイアスを調整するためのサブ解析を行っているか	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし

構 造 化 要 約

文献No	4
著者	Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S; JPHC Study Group.
題名	Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan.
雑誌名	Int J Cancer
巻(号): ページ	118(9): 2315-21
発行年	2006
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃X線検査
AF	1A
年齢	年齢49.5±5.9歳(開始時年齢40~59歳)
対象数	42,150人(男性20,326人/女性21,824人)
追跡期間	13.1年
対象集団の特性	男性20,326人/女性21,824人、検診受診群15,189人/非受診群26,961人。検診受診群のほうが教育レベルが高く、アルコール常飲者も多い。喫煙は非受診群で多い。検診受診群では味噌汁・緑黄野菜・緑茶を好む者が多い一方で、胃がんの家族歴を持つ者も多く、塩辛い食品を好む者が多い。
対象集団の設定条件	Japan Public Health Center-based prospective study (JPHC Study) において実施されたコホート研究。JPHC Studyで対象とした5つのPHC(岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部、東京都葛飾)のうち、研究対象集団が他のPHCと異なっていて設定され、がん発見データの得られなかった葛飾は除外。対象PHC管轄地域に住む日本人で初回アンケート調査時に40~59歳にあり、がん既往例のある者を除き、自己記入式質問票に回答した42,150人を、初回アンケート調査により過去1年以内の検診受診の有無で検診受診群と非受診群に分類し、追跡調査。
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡、全がん死亡、全死亡、胃がん発症
評価指標の把握方法	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
結果	検診受診群の非受診群に対する胃がん特異的死亡の補正ハザード比(95%信頼区間)は、年齢・性・地域ならびに塩辛い食品・米飯・味噌汁・緑黄野菜・緑茶の摂取・胃がん家族歴で補正した場合、0.52(0.36-0.74)であり、検診受診群で48%の胃がん死亡率減少効果を認めた。検診受診群では胃がん死亡を除外した全がん死亡および全死亡とも有意な低下(RR=0.79; 95%CI: 0.69-0.91およびRR=0.71; 95%CI: 0.65-0.78)を認めたが、検診による胃がん死亡率減少効果のほうを上回っていた。過去の検診受診歴が少なくとも3年間はがん死亡に影響すると報告されているが、2つのコホート群において観察開始後3年以内に発見された胃がん死亡例を除外しても、検診受診群における有意な胃がん死亡率減少効果は保たれていた。また、40~49歳と50~59歳の2つの年齢群に分けたサブ解析でも、40~49歳では胃がん死亡の補正ハザード比(95%CI)は0.30(0.13-0.72)、50~59歳では0.60(0.40-0.88)で、40~49歳と50~59歳の2つの年齢群に分けても検診受診群における胃がん死亡率減少効果が認められた。他方、胃がん発症については、検診受診群と非受診群で有意差はなかった(RR=1.06; 95%CI: 0.90-1.25)。しかし、進行胃がんの発症は検診群で有意に低下していた(RR=0.75; 95%CI: 0.58-0.96)。検診受診群は観察期間内は検診を受けていること、非受診群は検診を受けていないことを前提としているが、初回調査後5年目で再度アンケート調査を実施し、検診群の60%が検診受診を維持、非受診群の75%が非受診を維持していた。
不利益	記載なし
コメント	大規模、長期間にわたる一般住民を対象としたコホート研究。初回アンケート調査で、1年以内の検診受診の有無をもって検診受診群と非受診群に分けているが、アンケート自体は自己記入方式であり選択バイアスや情報バイアスが入り込む余地がある。観察期間中の検診受診状況については、5年目で再アンケート調査しているが、実際の検診受診状況を確認しているわけではない。検診受診群ではすべての死因を含めた死亡率が有意に低く、胃がんの死亡率が低かったとしても検診の効果とは限らない。しかし、胃がんの死亡率の低下幅は顕著に大きく、さらに、観察開始早期の胃がん死亡や塩分摂取など他のリスク因子を補正してもこの傾向は保たれており、受診に起因した死亡率の低下がある程度あったとみなせる。

文献No	5
著者	Miyamoto A, Kuriyama S, Nishino Y, Tsubono Y, Nakaya N, Ohmori K, Kurashima K, Shibuya D, Tsuji I.
題名	Lower risk of death from gastric cancer among participants of gastric cancer screening in Japan: a population-based cohort study.
雑誌名	Prev Med
巻(号): ページ	44(1): 12-9
発行年	2007
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃X線検査
AF	1A
年齢	[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
対象数	41,394人 検診群: 男11,916/女12,098、対照群: 男8,177/女9,203
追跡期間	10.5年(1990年6月1日~2001年12月31日)
対象集団の特性	検診受診群のほうが非受診群に比して年齢が高く、喫煙者が少なく、胃がん家族歴が多く、教育レベルが高く、運動量が多い。BMIは2群で差異はない。
対象集団の設定条件	宮城県14自治体に在住する40~64歳の住民51,921人に自己記入アンケート調査票を送付、回答を得た47,605人のうち、がん既往・検診受診歴に記入のなかったものを除く41,394人を過去1年間の検診受診の有無で検診受診群と非受診群に分類し、追跡調査。
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡、全がん死亡、全死亡、胃がん発症
評価指標の把握方法	宮城県がん登録(2000年のDCO15%)、対象14自治体保健所の死亡小票
結果	検診受診群全体の胃がん死亡の補正ハザード比(95%信頼区間)は、年齢・胃がん家族歴・喫煙・飲酒・BMI・加入する健康保険・散歩・教育レベル・他の検診受診・緑茶、コーヒー、漬け物、塩干物、肉、にんじん、ほうれん草、オレンジ等の果物、牛乳の摂取で補正した場合、0.54(0.38-0.77)で有意に検診群で小さい。他の要因での死亡も0.83(0.77-0.90)で検診群で小さいが、胃がん死亡の減少効果より少ない。男女に分けたサブ解析でも検診受診群での死亡率減少効果は保たれていた。罹患率は0.94(0.79-1.13)で差はなかった。早期がん率は検診受診群で44.7%、非受診群で28.6%と検診受診群が高い。初回調査から3年以内の胃がん発症は検診受診群で22.3%、非受診群で25.2%で差異はなかった。胃がん死亡例の平均罹病期間は検診受診群で379.9日、非受診群で304.6日であった。
不利益	記載なし
コメント	大規模、長期間にわたる一般住民を対象としたコホート研究。初回アンケート調査で、1年以内の検診受診の有無をもって検診受診群と非受診群に分けているが、アンケート自体は自己記入方式であり選択バイアスや情報バイアスが入り込む余地がある。観察期間中の検診受診状況については検討されていないが、検診受診群に非受診者が交ざっても、逆に、非受診群に検診受診者が交ざっても検診の効果は過小評価されるはずである。検診受診群ではすべての死因を含めた死亡率が有意に低く、胃がんの死亡率が低かったとしても生活習慣や教育・経済事情などライフスタイルの違いなどによるバイアスの存在は否定できないが、これらを補正した場合でも、胃がんの死亡率の低下幅は顕著に大きく、受診に起因した死亡率の低下がある程度あったとみなせる。

文献No	6
著者	Rosero-Bixby L, Sierra R.
題名	X-ray screening seems to reduce gastric cancer mortality by half in a community-controlled trial in Costa Rica.
雑誌名	Br J Cancer
巻(号): ページ	97(7): 837-43
発行年	2007
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃X線検査
AF	1A
年齢	1921~1945年に生まれた住民 [平均年齢]検診介入群(Cartago after): 64.3歳、コントロール群①Cartago before: 57.9歳②Cartago ater: 64.3歳③Pérez Zeledón(PZ) before: 58歳④PZ after: 64.6歳
対象数	検診受診群(Cartago after): 6,206人、コントロール群①Cartago before: 20,030人②Cartago after: 11,190人③Pérez Zeledón(PZ) before: 11,915人④PZ after: 11,318人
追跡期間	検診受診群: 6~7年、介入前コントロール: 1991年1月~1997年5月、介入後コントロール: 1997年5月~2004年12月
対象集団の特性	1921~1945年に生まれたCartago住民。[平均年齢]検診受診群(Cartago After): 64.3歳、男性64%、高等教育7.8%、冷蔵庫所持86%
対象集団の設定条件	JICA協力のもと、コスタリカのCartagoとPérez Zeledónに1921~1945年に生まれたコスタリカ住民。Cartagoの対象地域住民に受診案内を送付し胃X線検査を1996年3月~1999年6月に実施、その2年後の1998年3月~2000年3月に同じ地域で2回目の胃X線検査を実施。胃X線検査実施前に胃がんと診断されたものは除外。検診受診者と同じ地区の非受診者に分類。対象地域から3,000人の女性をランダムに除外。更に、同地区の介入前の住人、Cartago studyと同時期の検診介入の影響を受けないと考えられる遠隔地域Pérez Zeledónの住人をコントロールに設定。基本情報は選挙人名簿から収集。
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症と死亡
評価指標の把握方法	コスタリカの死亡登録、がん登録
結果	検診受診後2~7年間の胃がん死亡は8/10,000人年で4つのコントロール群の0.41-0.52倍。検診受診2年以内の胃がん死亡を除いた検診受診群に対するコントロール群(非受診群)の胃がん死亡率のハザード比(95%信頼区間)は介入前で2.06(1.23-3.46)、介入後でも1.73(1.18-2.53)と有意に高かった。胃がん発見に対する胃X線検査の感度は88-91%、特異度は67-80%、陽性反応適中度は3%であり、早期がん発見は初回介入で55%、2年後の2回目介入では80%であった。発見がんの生存率も検診受診群で高い。
不利益	食道穿孔1人
コメント	胃X線検査を実施した群としなかった群を7年間にわたり観察し、コントロール群(非受診群)と比較し、胃X線検診受診群における胃がん発症および死亡を検討。胃X線検診受診群はボランティアではなく一般住人としているが、検診に応じた時点で選択バイアスが入り込む余地はある。また、胃X線検査を受けたことが、対象群におけるその後の検診受診動向に影響した可能性もある。胃がん発症率は2つのコントロール地域住民とも介入前の時期より介入後の時期で高くなっており、検診以外の要因の影響は否めない。しかし、胃がん死亡率は4つのコントロール群に比し、検診受診群で約50%に減少しており、検診による胃がん死亡率減少効果があったと判断できる。

文献No	7
著者	Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, Osaki Y, Kishimoto T.
題名	Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method.
雑誌名	Int J Cancer
巻(号): ページ	133(3): 653-9
発行年	2013
研究デザイン	診断精度評価のためのcross-sectional analysis
検査方法	胃内視鏡検査 vs 胃X線検査
AF	2A
年齢	40~79歳
対象数	prevalent screening群 12,798人、incidence screening群 29,438人
追跡期間	検診受診後1年、prevalence screening群では検診受診時2年前の受診歴を調査し受診歴がない者を確認。
対象集団の特性	鳥取県米子市の住民検診
対象集団の設定条件	prevalence screening群は2年以内に受診歴なし、または初めての検診受診者、incidence screening群は同一方法で毎年受診。検診は内視鏡検診とX線検診で受診者が自由に選択できる。 2002年4月~2007年3月までの受診者を対象に解析。false negativeは中間期がんで、検診陰性判定後1年以内に診断された症例。真陽性は検診発見がん。
評価指標(エンドポイント)	感度・特異度の推定
評価指標の把握方法	中間期がんについてはがん登録
結果	精度の推定は従来法であるdetection methodとincidence methodの2つの方法を用いている。 prevalence screening群での内視鏡検診の要精検率、がん発見率は15.6(14.8-16.5)、8.7(6.7-11.0)であり、X線では14.8(13.8-15.7)、4.6(3.0-6.8)であった。要精検率は同程度であるが、がん発見率は内視鏡のほうが2倍ほど大きかった。 incidence screening群での内視鏡検診の要精検率、がん発見率は11.2(10.8-11.7)、4.8(3.8-5.9)であり、X線では11.0(10.4-11.5)、2.0(1.3-3.0)で、要精検率は同程度であるのに対し、がん発見率は内視鏡検診が2倍程度大きかった。 中間期がんは内視鏡検診5人、X線検診6人であった。 prevalence screening群でのdetection methodを用いた精度の推定は内視鏡検診で感度0.995(0.875-0.991)、特異度0.851(0.843-0.859)、X線では感度0.893(0.718-0.997)、特異度0.856(0.846-0.865)で、感度、特異度とも内視鏡、X線に差はなかった(P=0.255、P=0.408)。 incidence methodでは内視鏡の感度は0.886(0.698-0.976)、X線は0.831(0.586-0.964)で両者に差をみなかった(P=0.626)。 incidence screening群でdetection methodを用いた場合、内視鏡検診で感度0.977(0.919-0.997)、特異度0.888(0.883-0.892)、X線は感度0.885(0.664-0.972)、特異度0.891(0.885-0.896)で、感度では差があった(p=0.043)が特異度では差がなかった(P=0.362)。 incidence methodでは内視鏡で感度は0.954(0.842-0.994)、X線で0.855(0.637-0.970)で両者に差をみなかった(P=0.177)。
不利益	記載なし
コメント	内視鏡検査の前臨床期の長さとX線のそれとは異なるので、これを2年とした仮説が妥当かが問題。

文献No	8
著者	猪股芳文, 加藤勝章, 島田剛延, 渋谷大助.
題名	偽陰性率から見た内視鏡検査の精度管理の問題点および対策についての検討.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	47(5): 542-51
発行年	2009
研究デザイン	検査精度
検査方法	胃内視鏡検査
AF	4A
年齢	NA
対象数	1989~1998年に当センターの間接X線検査による胃がん集団検診を受診し、要精検とされ上部消化管内視鏡検査による2次精検を受診した195,772人。
追跡期間	リクルートの期間: 1989~1998年
対象集団の特性	宮城県
対象集団の設定条件	間接X線検査による胃がん集団検診を受診し、要精検とされ上部消化管内視鏡検査による2次精検を受診した症例(がん検診センターおよび精度管理をしているA市としていないB市)。
評価指標(エンドポイント)	偽陰性率
評価指標の把握方法	胃集団検診の内視鏡による2次精検受診者を宮城県地域がん登録と照合(内視鏡検査時は胃がんと診断されず、その後3年以内に胃がんでがん登録された症例を偽陰性例と定義)。
結果	3年以内発見を偽陰性とした場合、センターでは真陽性2,122人、偽陰性257人で偽陰性率は10.8%、地元医師会(A市+B市)では真陽性968人、偽陰性226人で偽陰性率は18.9%。1年以内、2年以内を偽陰性とした場合は、センターの偽陰性率は2.0%、7.1%、医師会は6.0%、12.0%で、1~3年以内ともに両者に有意差があった。進行がんの割合もセンターでは1、2、3年以内で9.09、16.33、17.82%であるのに対し、医師会では27.03、22.22、24.12%と高値であった。A市とB市の比較では3年以内でA市で真陽性99人、偽陰性16人、B市で139人、50人であり、A市の偽陰性率は13.9%、B市は26.5%であった。1年以内、2年以内での偽陰性率はA市で2.9、6.6%、B市で10.9、16.3%であり、1~3年すべてで両者に有意差があった。
不利益	記載なし
コメント	偽陰性率から見た内視鏡検査の精度管理の問題点および対策についての検討。

文献No	9
著者	Matsumoto S, Yamasaki K, Tsuji K, Shirahama S.
題名	Results of mass endoscopic examination for gastric cancer in Kamigoto Hospital, Nagasaki Prefecture.
雑誌名	World J Gastroenterol
巻(号): ページ	13(32): 4316-20
発行年	2007
研究デザイン	前後比較
検査方法	胃内視鏡検査 vs 胃X線検査
AF	1A
年齢	記載なし
対象数	1991~1995年X線:4,261人、1996~2003年内視鏡:7,178人
追跡期間	記載なし
対象集団の特性	長崎県上五島町民(対象集団は7,400人、うち3,200人が検診歴ある)
対象集団の設定条件	40歳以上対象(検診対象者)
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡(SMR)
評価指標の把握方法	上五島町役場の協力を得て把握
結果	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)
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	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。 5)内視鏡導入後胃がん死亡率(SMR)は低下しているが、がん検診受診率はX線26.6%、内視鏡28.2%にすぎず、検診の寄与度は不明。 6)内視鏡検診導入後すぐに胃がん死亡率が低下しているが、検診の効果が出てくる時期が早すぎる。内視鏡検診の効果というより、継続してきたX線の影響が大きい可能性あり。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1)サンプルサイズが小さいため、ばらつきも大きく、有意差もない。 2)内視鏡検診導入後すぐに胃がん死亡率が低下しているが、検診の効果が出てくる時期が早すぎる。内視鏡検診の効果というより、継続してきたX線の影響が大きい可能性あり。
研究への提言	同様の検診を行っている他地区と併せて、サンプルサイズを増やしての検討が望まれる。
不利益	記載なし

文献No	10
著者	Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, Hattori M, Dohden K, Ohta K, Itou Y, Aoyagi H.
題名	Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry.
雑誌名	Scand J Gastroenterol
巻(号): ページ	43(9): 1112-5
発行年	2008
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査 vs 胃X線検査
AF	1A
年齢	検診群: 平均年齢51.9歳、対照群: 平均年齢55.5歳
対象数	検診群: 男1,411人/女781人、対照群: 男4,500人/女5,071人
追跡期間	記載なし
対象集団の特性	1) 福井県立病院(患者・検診センター)に1990~1992年に通院 2) 40~75歳
対象集団の設定条件	胃病変のある者を除く
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡率
評価指標の把握方法	がん登録から照合
結果	検診群からは5人、対照群からは63人の死亡者が把握され、相対危険度は0.3465(0.1396-0.8604)。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人、対照群で147人把握された。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%であった。
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	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)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)検診例が内視鏡検査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。 8)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。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、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。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。 9)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。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1)人間ドック例を含んでいるが、主たる対象は病院受診者であり、本来の検診対象者とは異なる。 2)内視鏡検査群と非検査群の平均年齢は3.6歳異なり、両群の胃がんリスクが異なる。 3)サンプル数が少ない。 4)年齢など交絡因子による相対リスクの調整が行われていない。
研究への提言	ドック例・検診例だけを対象にして数多く集め(おそらく多施設共同が必要)、交絡因子を十分に調整して解析するのが望ましい。
不利益	記載なし

文献No	11
著者	細川治, 服部昌和, 武田孝之.
題名	繰り返し内視鏡検査による胃がん死亡率減少効果.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	46(1): 14-9
発行年	2008
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	1A
年齢	50歳以上
対象数	胃内視鏡再検査群: 2,310人、非再検査群(対照群): 2,579人
追跡期間	対象抽出期間: 1993年1月~1996年12月 胃がん発症・死亡の追跡期間: 1997年1月~2006年8月
対象集団の特性	対象地域: 福井県 胃内視鏡再検査群: 男性55.6%/女性44.4%、平均年齢61.0歳 非再検査群: 男性54.5%/女性45.5%、平均年齢62.3歳
対象集団の設定条件	1993年に福井県立病院で胃内視鏡検査を実施し陰性であった者のうち、1994~1996年までに胃内視鏡検査を再受診し陰性であった者を内視鏡再検査群とし、胃内視鏡検査を再受診しなかった者を非再検査群とした。
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡率
評価指標の把握方法	福井県がん登録
結果	胃内視鏡再検査群では2人、非再検査群では11人が胃がんで死亡した。 胃がん死亡の相対危険度は、0.2030(95%CI: 0.0450-0.9149)であり、胃内視鏡再検査群が非再検査群より有意に低かった。
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	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主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。 7)2年続けて内視鏡検査を受けた群と、1年だけ内視鏡検査を受けた群の胃がん死亡率の比較。繰り返し内視鏡検査を受けることで死亡率を80%減少させることができたとしているが、2年連続受けただけであり、初回検査の偽陰性例が翌年発見された効果が大きい。内視鏡検査の選択やその後の受診歴などについてもバイアスが大きい。特に胃腺腫などの胃疾患が非再検査群で有意に高く、2群間でがん化のポテンシャルが違っている可能性がある。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1)再検査群で観察開始後に発見された28人が除外されているが、開始後に発見されたこれらの症例を含めた解析を行うべきである。 2)主たる対象は病院受診者であり、本来の検診対象者とは異なる。 3)サンプル数が少ない。
研究への提言	除外した28人を含め、全死亡などにも配慮した解析を行えば、対象者が病院受診者である欠点はあるものの、より信頼できる研究になるだろう。
不利益	記載なし

文献No	12
著者	小越和栄, 成澤林太郎, 加藤俊幸, 藤田一隆, 佐野正俊.
題名	新潟市住民に対する胃がん内視鏡検診.
雑誌名	ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease.
巻(号): ページ	26(1): 5-16
発行年	2010
研究デザイン	横断研究
検査方法	胃内視鏡検査、胃X線検査
AF	1A, 2A
年齢	40歳以上
対象数	2003年度の胃内視鏡検診受診者数は8,118人、胃X線検診受診者数は20,058人、検診なしは246,753人であった。2004年度の胃内視鏡検診受診者数は11,679人、胃X線検診受診者数は19,011人であった。胃内視鏡検診の偶発症については、新潟市胃がん検診を実施した138施設にアンケート調査を実施し、106施設より回答があった(回答率76.8%)。受診者数は記載されておらず。
追跡期間	死亡率について、2003年から3年間、5年間追跡を行った。 偽陰性率に関しては2003年、2004年に調査を行った。 胃内視鏡検診の偶発症調査期間は2003年4月～2008年3月であった。
対象集団の特性	2003年度検診受診者の男女比は、胃内視鏡検診受診者は男性40.2%、女性59.8%であった。胃X線検診受診者は男性:37.2%、女性:62.8%であった。検診なしは男性47.3%、女性52.7%であった。
対象集団の設定条件	新潟市の対策型胃がん検診による胃内視鏡検診受診者、または胃X線検診受診者。新潟市の対策型胃がん検診の受診歴がない者を“検診なし”と定義した。
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡率、偽陰性率。偽陰性は「胃がん検診で異常なしとされ、1年以内に胃がんと診断された例」と定義した。
評価指標の把握方法	新潟県がん登録
結果	2003年の胃がん検診受診者を3年間追跡したときの胃がん死亡率(人口千人対)は、胃内視鏡検診は男性1.932、女性0.667であった。胃X線検診は男性1.951、女性0.418であった。 2003年の胃がん検診受診者を5年間追跡したときの胃がん死亡率(人口千人対)は、胃内視鏡検診は男性2.528、女性0.807であった。胃X線検診は男性3.492、女性1.144であった。検診歴なしでは男性4.101、女性2.051であった。 偽陰性率は、胃内視鏡検査は2003年度3.53%、2004年度3.23%であった。胃X線検診は2003年度28.87%、2004年度18.18%であった。
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	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)X線、内視鏡の選択は個人ベースで行われていることから、selection biasがある。このため、全がん死亡率も検討している。内視鏡検診群と未受診群の全がん死亡は男女とも同等だが、X線検診群では未受診群と比べると、男性では死亡率が高く、女性では低い。 3)新潟市対策型胃がん検診の胃内視鏡検査と胃X線検査の比較。 4)2003年から3年間追跡した場合は、「胃内視鏡検診受診群」「胃X線検診受診群」の2群間で比較を行い、5年間追跡した場合は“検診なし”を加えた3群間で比較を行った。 5)胃内視鏡検診と胃X線検診の選択が自由なため、selection biasがかかっている可能性がある。 6)2003年の胃がん検診受診者を追跡し、死亡率の比較を行っているが、検診受診歴などの把握が不明である。死亡率や偽陰性率を比較する際、検定などの統計処理は行われていない。 7)各群とも個別の検討ではない。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1)有意差検定なし。 2)内視鏡検診開始前の検診受診歴の把握が不明である。
研究への提言	有意差検定を行うだけで、信頼性が向上すると思われる。
不利益	胃内視鏡検診の偶発症は「経鼻鏡による鼻出血」が9施設、約60人と最も多かった。次いで「マロリーワイス裂傷」が3施設、4人であり、「生検後の持続出血」が2施設、2人であった。

文献No	13
著者	松本吏弘.
題名	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.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	48(4): 436-41
発行年	2010
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査、胃X線検査
AF	1A
年齢	40歳以上
対象数	X線検診群は1,425人、胃内視鏡検診群は2,264人、未受診群は6,284人であり、この3群において性別・年齢をマッチングし、X線検診群は1,425人、胃内視鏡検診群は1,425人、未受診群は1,425人で分析を行った。
追跡期間	X線検診群、胃内視鏡検診群の対象抽出期間は、2000年4月~2004年3月まで行った。未受診群の受診歴把握期間は、1996年4月~2004年3月まで行った。胃がん発症・死亡の追跡期間は2000年4月~2008年12月まで行った。
対象集団の特性	対象地域は長崎県旧有川町、旧奈良尾町、旧若松町、旧上五島町。胃内視鏡検診群、X線検診群、未受診群の3群において性別・年齢をマッチングし分析を行った。男性31.6%、女性68.4%、平均年齢64±10歳であった。
対象集団の設定条件	X線検診群は旧有川町、旧奈良尾町、旧若松町において2000年4月~2004年3月の期間にX線検診のみを受診した者とした。胃内視鏡検診群は旧上五島町において2000年4月~2004年3月の期間に胃内視鏡検診のみを受診した者とした。未受診群は2000年3月31日の時点において旧上五島町、旧有川町に在住する40歳以上の住民で、1996年4月~2004年3月の期間に胃がん検診をまったく受診していない者とした。
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡率
評価指標の把握方法	長崎県新上五島町役場の検診受診者リストと住民リスト、長崎県がん登録
結果	9年間の観察期間において、X線検診群で1人、胃内視鏡検診群で1人、未受診群で8人が胃がんで死亡した。 胃内視鏡検診群と比較した胃がん死亡のハザード比は、X線検診群では1.000 (95%CI: 0.063-15.992, P>0.9999)であり、胃内視鏡検診群とX線検診群では有意な差は認められなかったが、未受診群では8.000 (95%CI: 1.000-63.975, P=0.0499)であり、未受診群が胃内視鏡検診群より有意に高かった。
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	1)内視鏡検診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か紛らわしい。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。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1)サンプルサイズが小さいため、イベントがあまりにも少ない。 2)確定診断日が把握されていないのでprevalence caseが含まれている可能性がある。 3)胃X線検診と内視鏡検診の選択がどのようになされているのかが不明(合併前後の各市町村の検診方法に関する情報、特にX線から内視鏡に完全移行したか、両者併用実施があったかなど不明)。 4)胃X線検診、胃内視鏡検診、胃がん検診未受診の死亡率減少効果を検討した研究。 5)未受診群に比して胃X線検診と内視鏡検診とも有意な死亡率減少効果を示したが、胃X線検診と内視鏡検診の間では有意差は認めなかった。 6)内視鏡検診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。 7)胃X線検診と内視鏡検診の選択がどのようになされているのかが不明で、selection biasが生じている可能性がある。
研究への提言	同様な他地区と併せて、サンプルサイズを増やしての検討が望まれる。
不利益	記載なし

文献No	14
著者	細川治, 新保卓郎, 松田一夫, 宮永太門.
題名	任意型内視鏡検診での胃がん死亡率減少効果.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	49(3): 401-7
発行年	2011
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査、胃X線検査
AF	1A
年齢	不明
対象数	X線検診群36,876人、胃内視鏡検診群18,011人
追跡期間	対象抽出期間は、X線検診群は1995年まで行った。胃内視鏡検診群は1986年から1999年まで行った。がん登録を用いて、対象者の検診受診後5年以内の胃がん発症・死亡の有無で分析を行った。
対象集団の特性	対象地域: 福井県 内視鏡検診群: 男性64.3%/女性35.7%、平均年齢50.0歳 X線検診群: 男性44.0%/女性56.0%、平均年齢53.8歳
対象集団の設定条件	X線検診群は、1995年に福井県健康管理協会が管理する対策型胃X線検診を受診した者とした。 胃内視鏡検診群は、1986年から1999年までの期間に福井県立病院健康診断センターの任意型胃内視鏡検診を受診した者とした。
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡率
評価指標の把握方法	福井県がん登録
結果	性と年齢を調整して検討した場合、内視鏡検診受診者中の胃がん発見が多く(0.56%vs0.14%)、X線検診受診者に対して内視鏡検診受診者の性・年齢調整ハザード比は0.23(0.07-0.76)であった。
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	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、性別・年齢・検診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)対策型検診、任意型検診の受診者は、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高い。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1)内視鏡検診、X線検診の受診者の年齢分布が異なり、X線検診で60歳以上の割合が高い。60歳と75歳では胃がん死亡率が全く異なるので、高齢者の年齢分布に基づく年齢調整を行うべきである。 2)内視鏡検診群の再受診率はX線検診群に比して高いが、その点に配慮した解析は行われていない。 3)抽出時期が異なる為、診断および治療に相違の可能性あり。 4)対策型胃X線検診と任意型内視鏡検診の死亡率減少効果を比較したものであるが、対策型と任意型を比較することに無理があり、対象集団の性比、年齢にも有意差がある。非常に大きなバイアスのかかったデータである。
研究への提言	60歳以上の年齢調整に関して厳格に行い、全死因死亡や全がん死亡に関する解析を加えれば信頼性が向上すると考えられる。
不利益	記載なし

文献No	15
著者	Matsumoto S, Yoshida Y.
題名	Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: A case-control study.
雑誌名	Indian J Gastroenterol
巻(号): ページ	33(1): 46-9
発行年	2014
研究デザイン	症例対照研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	1A
年齢	72歳(±10)
対象数	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)
追跡期間	胃がん診断から死亡まで平均で11.1か月(±8.7)
対象集団の特性	8/5(M/F)、5年以内の胃がん検診受診者は2人
対象集団の設定条件	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・胃がん初診時の年齢でランダムにマッチング。
評価指標(エンドポイント)	胃がんによる死亡
評価指標の把握方法	データは新上五島町役場と放射線影響研究所(長崎研究所)から把握している。
結果	胃がんによる死亡のオッズ比は内視鏡検診の受診者と非受診者で0.206(95%CI: 0.044-0.965, P=0.0449)となり、内視鏡検診によって有意に胃がんによる死亡が減少した。
不利益	特になし
コメント	1) 症例が13人と極めて少ない。 2) 観察研究であり、self selection biasがある。

文献No	16
著者	Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A.
題名	A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan.
雑誌名	PLoS One
巻(号): ページ	8(11): e79088
発行年	2013
研究デザイン	症例対照研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	1A
年齢	40歳~79歳 →23人(40代)、62人(50代)、146人(60代)、179人(70代)
対象数	ケース群: 410人 コントロール群: 2,292人(1ケースに対して約6人)
追跡期間	48か月
対象集団の特性	288/122(M/F)、146/264(鳥取県/新潟市)
対象集団の設定条件	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。
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡
評価指標の把握方法	死亡診断書(death certificates)、がん登録
結果	胃がん診断日より36か月前の内視鏡検診受診は死亡率を約30%(odds ratio 0.695, 95%CI: 0.489-0.986)引き下げる。サブサンプルの分析結果では、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。
不利益	特になし
コメント	1) 36か月前以外の検診受診(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、selection biasがある。 3) コントロール群は無病者なので検診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。

文献No	17
著者	細川治, 服部昌和, 武田孝之, 渡辺国重, 藤田学.
題名	胃がん拾い上げにおける内視鏡検査の精度.
雑誌名	日本消化器集団検診学会雑誌
巻(号): ページ	42(1): 33-9
発行年	2004
研究デザイン	検査精度
検査方法	胃内視鏡検査
AF	2A
年齢	NA
対象数	胃内視鏡検査の被検者88,535人
追跡期間	リクルートの期間: 1984~1995年
対象集団の特性	福井県
対象集団の設定条件	福井県立病院
評価指標(エンドポイント)	偽陰性率
評価指標の把握方法	1984~1995年の胃内視鏡検査の被検者88,535人と1984~1998年までの福井県がん登録を照合。
結果	胃がんと診断されなかったが3年以内に胃がんと診断された偽陰性は343人(22.2%)であった。
不利益	記載なし
コメント	がん登録を用いた内視鏡偽陰性率の検討。検査後3年以内に発見された胃がんを偽陰性とする偽陰性率は22.2%と高率であり、特に経験が少ない内視鏡医、U領域で偽陰性が多かったというもの。ダブルチェックを実施。偽陰性の定義として3年が妥当かは議論の余地あり。1~2年の場合のデータがなく、X線と比較して偽陰性率が高いか低いか不明。拾い上げ検査と書かれているが、対象集団の属性が不明。

文献No	18
著者	後藤信雄, 池上文詔, 桜井幸弘.
題名	職域胃内視鏡検診の検討.
雑誌名	日本消化器集団検診学会雑誌
巻(号): ページ	43(2): 197-205
発行年	2005
研究デザイン	検査精度
検査方法	胃内視鏡検査
AF	2A
年齢	社員ドック受診者の平均年齢は47.7±7.05歳であった。 胃内視鏡検査受診者の平均年齢は記載がなかった。
対象数	社員ドックを受診した50,894人のうち、胃内視鏡検査を受診した50,276人を対象とした。
追跡期間	1993~2003年度
対象集団の特性	社員ドック受診者の男女比は男性90.2%、女性9.8%であった。胃内視鏡検査受診者の男女比は記載がなかった。
対象集団の設定条件	1993~2003年度に職域(社員ドック)胃内視鏡検査を受診した茨城県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、山梨県、静岡県内に従事するNTT社員(特殊、東日本、西日本、グループ会社、関連会社)
評価指標(エンドポイント)	偽陰性率
評価指標の把握方法	社員ドックの検診記録
結果	追跡期間中に発見された胃がんは77人であった。そのうち早期がんは67人で、早期がん比率は87.0%であった。 「胃がんなしと診断された症例で、3年以内に胃がんの発症が確認された症例」を偽陰性例と定義すると、偽陰性率は38.1%であった。 「胃がんなしと診断された症例で、2年以内に胃がんの発症が確認された症例」を偽陰性例と定義すると、偽陰性率は35.8%であった。 「胃がんなしと診断された症例で、1年以内に胃がんの発症が確認された症例」を偽陰性例と定義すると、偽陰性率は14.9%であった。
不利益	偽陰性例
コメント	上記の3種類の偽陰性定義別に算出されている。 症例の把握方法が、網羅的に検索できているのか不明確である。

文献No	19
著者	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.
題名	胃内視鏡検診における偽陰性例の検討.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	46(2): 202-9
発行年	2008
研究デザイン	検査精度
検査方法	胃内視鏡検査
AF	2A
年齢	胃内視鏡検査受診者についての記載はなし
対象数	済生会熊本病院健診センターでの任意型検診による胃内視鏡検査を受診したのは70,061人。そのうち、逐年受診にて発見された胃がん症例は39人。
追跡期間	2003年4月~2007年4月
対象集団の特性	胃内視鏡検査受診者についての記載はなし。 逐年受診にて発見された胃がん症例について詳細な記載があり、39人中男性33人、女性6人であった。38~76歳、平均年齢は59.0歳であった。
対象集団の設定条件	2003年4月から2007年4月の済生会熊本病院健診センターでの任意型検診受診者
評価指標(エンドポイント)	偽陰性率
評価指標の把握方法	済生会熊本病院健診センターの検診記録
結果	追跡期間中に発見された胃がんは115人であり、そのうち逐年受診にて発見された胃がんは39人であった。 逐年発見胃がんをすべて偽陰性例と定義した場合、偽陰性率は33.9%(39人/115人)であった。 前年度画像を見直し、病変を認識できるもののみを見逃し例と定義した場合、偽陰性率は15.7%(18人/115人)であった。
不利益	偽陰性例についての検討
コメント	任意型検診での胃内視鏡検査の研究であり、検診受診者の詳細(年齢分布、男女比など)について記載がなく不明であった。 中間期がんの考慮がなされていない。

文献No	20
著者	Choi KS, Jun JK, Lee HY, Park S, Jung KW, Han MA, Choi IJ, Park EC.
題名	Performance of gastric cancer screening by endoscopy testing through the National Cancer Screening Program of Korea.
雑誌名	Cancer Sci
巻(号): ページ	102(8): 1559-64
発行年	2011
研究デザイン	検査精度
検査方法	胃内視鏡検査(2年毎)
AF	2A
年齢	40歳以上(88%は40~64歳)
対象数	765,813人における合計928,822件の内視鏡検査を実施。
追跡期間	リクルートの期間: 2002年1月1日~2005年12月31日
対象集団の特性	韓国、中位所得以下(2005年)の全国民。ただし受診率は13.4%、男性41%。
対象集団の設定条件	国民健康保険対象の低所得者
評価指標(エンドポイント)	感度
評価指標の把握方法	2年ごとの内視鏡検査受診者をがん登録により追跡
結果	初回検診(95%信頼区間): 感度0.694(0.664-0.724)、特異度0.961(0.959-0.963) 2回目検診: 感度0.669(0.598-0.740)、特異度0.963(0.958-0.968)
不利益	記載なし
コメント	1)がん登録進展度、組織型において診断精度の違いを統計学的に検討しているが、感度のみで評価している。韓国での検診対象者拡大についてのレトロスペクティブな研究。所得を基準に対象者を選択しており、受診率が13.4%である。平均的な患者を対象にした研究とは言えない。特に、受診者が有症状者か無症状者だったのか区別できない。 2)検診間隔は2年だが中間期がんの追跡は1年と独自設定しているが、2年とすべきである。

文献No	21
著者	Cho Biryong.
題名	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.
雑誌名	学術研究サービス課題 最終結果報告書
巻(号): ページ	
発行年	2013
研究デザイン	コホート内症例対照研究
検査方法	胃X線検査、胃内視鏡検査
AF	1
年齢	40歳以上
対象数	202,725人(症例群: 40,545人、対照群: 162,180人)
追跡期間	2002年1月1日から2011年12月31日までの10年間
対象集団の特性	対象の男女比、年齢分布は記載されておらず
対象集団の設定条件	国家がん検診事業および国民健康保険公団で実施する胃がん検診の対象者と受診者
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡率
評価指標の把握方法	中央がん登録資料、重症疾患登録資料
結果	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年では46.0%であった。 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。 検診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、両検査共に有意に減少した。 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た。 40~44歳:0.91(0.77-1.07)、45~49歳:0.80(0.68-0.94)、50~54歳:0.78(0.69-0.88)、55~59歳:0.82(0.73-0.92)、60~64歳:0.91(0.84-0.98)、65~69歳:0.87(0.80-0.95) 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。 40~44歳:0.57(0.46-0.69)、45~49歳:0.48(0.39-0.59)、50~54歳:0.42(0.35-0.50)、55~59歳:0.33(0.28-0.41)、60~64歳:0.35(0.30-0.40)、65~69歳:0.37(0.31-0.43)、70~74歳:0.53(0.45-0.62) 検診間隔については、胃X線検査では50~69歳で23か月まで有意に減少した。 50~59歳:0~11か月0.74(0.64-0.85)、12~23か月0.83(0.73-0.95) 60~69歳:0~11か月0.83(0.76-0.91)、12~23か月0.88(0.81-0.97) 胃内視鏡検査では40~49歳と70~79歳では35か月まで、50~69歳では48か月以上でも有意に減少した。 40~49歳:0~11か月0.44(0.34-0.56)、12~23か月0.55(0.43-0.69)、24~35か月0.55(0.40-0.76) 50~59歳:0~11か月0.32(0.25-0.40)、12~23か月0.36(0.29-0.44)、24~35か月0.46(0.35-0.61)、36~47か月0.46(0.30-0.72)、48か月以上0.57(0.35-0.92) 60~69歳:0~11か月0.27(0.22-0.33)、12~23か月0.36(0.30-0.42)、24~35か月0.44(0.35-0.55)、36~47か月0.54(0.40-0.74)、48か月以上0.40(0.25-0.65) 70~79歳:0~11か月0.52(0.40-0.67)、12~23か月0.55(0.44-0.70)、24~35か月0.60(0.44-0.82)
不利益	国家がん検診の偽陰性率は、2002年では1.30(検診1,000件当たり)であったのに対し、2007年では1.56と増加傾向であった。しかし、2007年以降、年々減少し2011年では0.78であった。
コメント	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、症例群・対照群の割り付けが特殊であることや、要精検率は2008年において2.38と極めて低い、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3.15-3.66%と3%前後程度であったが、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。ただし、2008年だけは6.42である。

文献No	22
著者	渡瀬博俊, 稲垣智一, 吉川泉, 降旗俊明, 渡邊能行, 三木一正.
題名	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.
雑誌名	日本がん検診・診断学会誌
巻(号): ページ	11(2): 77-81
発行年	2004
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	ペプシノゲン検査
AF	1C
年齢	40歳1,464人、50歳1,829人、60歳2,156人
対象数	男性2,040人、女性3,409人
追跡期間	5年
対象集団の特性	1996年に足立区のPG法の検診を受けた者
対象集団の設定条件	上部消化器症状、胃手術後、プロトンポンプ阻害薬服用、腎不全の既往ある者を除外。
評価指標(エンドポイント)	期待胃がん死亡者数(対象群の胃がん死亡予測数)、標準化死亡比(SMR)
評価指標の把握方法	全国・東京都・足立区それぞれの対象年齢層の人口および胃がん死亡者数を用いて、対象群での、性・年齢構成の影響を除去して、SMR算出。
結果	[基準人口別の期待胃がん死亡者数] 全国8.91人、東京都8.98人、足立区9.57人 [5年後SMR(95%信頼区間)] 全国0.34(0.07-0.98)、東京都0.33(0.07-0.98)、足立区0.31 (0.06-0.92) 全国を基準としたSMRは累積イベント数が増加してきた4年目以降統計学的に有意に減少していた。
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	1) 要精検率は30.3%と高いが、精検受診率は61.2%と低い。 2) 胃がん罹患数が正確に把握されていない(死亡小票と検診台帳による把握)。 3) SMR算出は全国、東京都、足立区の胃がん死亡データからモデル的に算出したもので純粋な「非検診群」ではない。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1) SMRによる比較なので、当該集団は検査前には胃がんの診断がなされている例はないのに対して、比較している一般集団にはprevalence case(すでに胃がんと診断されている例)が含まれていることになり、大きな偏りが生じている。 2) 胃がん死亡例3人のうち2人は受診後8か月、16か月で死亡している。これらはprevalence caseの可能性もある。 3) 観察期間が短い。 4) サンプル数が小さい。 5) 検診開始初年度からSMRは大きく低下しており効果が出るのが早すぎる。 6) 全死因死亡のSMRを求めると、0.41と計算されることから、selection biasが混入していると考えられる。
不利益	記載なし

文献No	23
著者	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.
題名	Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography.
雑誌名	Cancer Science
巻(号): ページ	96(10): 713-20
発行年	2005
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	胃X線検査と血清ペプシノゲン検査
AF	1C
年齢	40~60歳、平均年齢50.4歳
対象数	社員検診受診者17,647人、胃がん114人
追跡期間	7年
対象集団の特性	1995年4月から2002年3月までの期間において、和歌山市内の工場に勤務する社員を対象とし胃X線検査と血清ペプシノゲンの社員検診を実施。
対象集団の設定条件	胃切除、PPI、H ₂ blocker、NSAIDsの服用に加えて1年以内の胃がんの発症者を除外。
評価指標(エンドポイント)	胃がんを診断する検査精度および標準化死亡比(SMR)
評価指標の把握方法	追跡調査で胃がん発症を把握。
結果	本スクリーニングプログラム参加者のSMRは和歌山市の40~60歳男性を基準人口とした場合と比し、最初の4年間(1995~1998年)では2.74 (1.20-5.92)と有意に高かったが、続く3年(1999~2001年)では統計学的に有意ではないものの0.87(0.22-2.76)と減少傾向であった。
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	1) ペプシノゲン法単独の効果かどうかは不明。 2) 本文中に費用効果分析とあるが、平均発見費用の算出であり、費用効果分析ではない。 3) SMR算出は和歌山県の胃がん死亡データからモデル的に算出したもので純粋な「非検診群」ではない。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1) SMRによる胃がん死亡減少評価は非検診コントロールとの直接比較ではない。 2) 一般集団にはprevalence caseが含まれている。 3) PG導入4年後からSMRは低下しているが、有意ではない。 4) 観察期間が短い。 5) サンプル数が小さい。 6) 最初の4年間にはSMRが上昇していることから、「低下している」こと自体が疑問である。
不利益	記載なし

文献No	24
著者	伊藤史子, 渡邊能行, 三木一正.
題名	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.
雑誌名	日本がん検診・診断学会誌
巻(号): ページ	14(2): 156-60
発行年	2007
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃X線検査と血清ペプシノゲン検査
AF	1C
年齢	40歳、45歳、50歳、55歳
対象数	PG検診受診者4,490人、非受診者17,488人
追跡期間	4年
対象集団の特性	2000年1月1日から12月31日の間に40歳、45歳、50歳、55歳になる葛飾区民。
対象集団の設定条件	対象者全員に基本健診とPG法胃がん検診の同時実施に関する勧奨通知を送付し、PG法を受けた者を受診群、それ以外を非検診群とした。
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡率(受診、非受診のハザード比)
評価指標の把握方法	住民票の異動理由から死亡者を特定。
結果	胃がん死亡者は受診群1人・非受診群21人で、総観察期間は82,813.0人年であった。がん発症が明らかな者および1年以内の胃がん死亡を除外した10人の場合の受診ありのハザード比は0.587(0.074-4.628)。
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	1) prevalence caseを除くため非検診群胃がん死亡21人のうち、追跡日から1年以内の死亡者11人は除外している。しかし、残り10人の診断日は確認していない。1~2年の死亡者4人は追跡日以前の診断の可能性高い。 2) 精検受診率は67.4%と低く、胃がん罹患数が正確に把握されていない(死亡小票と検診台帳による把握)。 3) 非検診群胃がん死亡21人のうち、追跡日から1年以内の死亡者11人は除外している。しかし、残り10人の診断日は確認していない。1~2年の死亡者4人は追跡日以前の診断の可能性高い。 4) 追跡期間は4年間と短い。 5) サンプル数は少なく、追跡期間が短く、信頼区間は極めて広い。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1) 確定診断・治療日が部分的にしか把握されておらずprevalence caseが含まれている可能性がある。 2) 有意な結果は得られていない。 3) サンプル数は少なく、追跡期間が短く、信頼区間は極めて広い。
不利益	記載なし

文献No	25
著者	Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, Ito M, Tanaka S, Watanabe Y, Haruma K.
題名	Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study.
雑誌名	Scand J Gastroenterol
巻(号): ページ	42(6): 760-4
発行年	2007
研究デザイン	症例対照研究
検査方法	胃X線検査と血清ペプシノゲン検査
AF	1C
年齢	40~59歳: 13人、60~69歳: 46人、70~79歳: 61人、80歳以上: 44人
対象数	症例群41人、対照群123人
追跡期間	記載なし
対象集団の特性	症例群の適応・除外基準: 広島1989~2002年の胃がん死例 対照群抽出の基準日: 地域がん登録1989~2002年
対象集団の設定条件	対照群の適応・除外基準: 3 gender-matched control 受診歴把握の基準日: 胃がん診断前2年間 受診歴の把握方法: 検診受診台帳
評価指標(エンドポイント)	胃がん死亡率
評価指標の把握方法	記載なし
結果	胃がん診断1年以内の受診で76%(オッズ比0.238: 0.061-0.929)、2年以内の受診で62%(0.375: 0.155-0.905)の胃がん死亡率の減少を認めた。
全般的なコメント (positiveな結果に特に影響した点について次項目参照)	1) 家族歴や喫煙などの生活習慣等の影響などの問題がある。 2) PG法のカットオフ値が観察期間内で一定ではない。 3) PG法によるスクリーニングは胃がん死亡を1年以内で76%、2年以内で62%減少させるというcase-control studyで、規模が小さい、PG法の有効性が判断できる。しかし、家族歴や喫煙などの生活習慣等の影響、X線検診受診歴の有無が未把握などの問題がある。 4) 症例群の対象年齢は44~92歳であり、41人中14人は80歳以上。 5) 症例群と対照群でPG検診の受診機会が同等か不明。住民となった日を確認したかどうか不明。特に高齢者が多いことから、検診受診不能者を対象に選出している可能性がある。
評価の問題点(positiveな結果に特に影響した点)	1) 症例群の対象年齢は44~92歳であり、41人中14人は80歳以上。特に高齢者が多いことから、検診受診不能者を対象に選出している可能性がある。 2) 症例群と対照群でPG検診の受診機会が同等か不明。症例群として選ばれた41人は、死亡日前にペプシノゲン法が導入されていることは確認されているが、診断日前であるかどうかは不明。また、住民となった日を確認したかどうか記載がなく、不明。 3) 層別化解析で80歳以上の高齢者を加えるとオッズ比は低下しており、PG受診者のself-selection biasが懸念される。 4) X線検診受診歴の有無が未把握。 5) 80歳未満の解析ではオッズ比が0.50で有意差がなくなる。
不利益	記載なし

文献No	26
著者	小林正夫, 富田照見, 三崎文夫, 宮永實.
題名	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.
雑誌名	日本消化器集団検診学会雑誌
巻(号): ページ	42(2): 177-84
発行年	2004
研究デザイン	検査精度
検査方法	胃X線検査単独と胃X線検査、ペプシノゲン法併用の比較
AF	2C
年齢	胃X線検査のみを受診した群の平均年齢は49.3歳、胃X線検査とペプシノゲン法を併用した群の平均年齢は49.6歳であった。
対象数	胃X線検査のみを受診した群は43,773人(1998年度22,156人、1999年度21,617人) 胃X線検査とペプシノゲン法を併用した群は42,851人(2000年度21,411人、2001年度21,440人)
追跡期間	胃X線検査のみを受診した群は1998~1999年度、胃X線検査とペプシノゲン法を併用した群は2000~2001年度
対象集団の特性	胃X線検査のみを受診した群の男女比は1.9:1であった。 胃X線検査とペプシノゲン法を併用した群の男女比は1.9:1であった。
対象集団の設定条件	関西労働保健協会アクティ健診センターでの人間ドックの胃がん検診受診者を、胃X線検査のみを受診した群と、胃X線検査とペプシノゲン法を併用した群で比較した。 ペプシノゲン法のスクリーニング基準は、PG I $\leq$ 30ng/ml以下かつI/II比2.0以下の強陽性を用いた。
評価指標(エンドポイント)	要精検率、がん発見率、陽性反応適中度、感度
評価指標の把握方法	施設の検診記録
結果	要精検率は、胃X線検査単独では5.1%(1998年度)、5.8%(1999年度)、胃X線検査とペプシノゲン法の併用では9.4%(2000年度)、7.3%(2001年度)であった。 がん発見率は、胃X線検査単独では0.05%(1998年度)、0.07%(1999年度)、胃X線検査とペプシノゲン法の併用では0.09%(2000年度)、0.05%(2001年度)であった。 陽性反応適中度は、胃X線検査単独では0.97%(1998年度)、1.19%(1999年度)、胃X線検査とペプシノゲン法の併用では0.94%(2000年度)、0.64%(2001年度)であった。 早期がん比率は、胃X線検査のみでは90.9%(1998年度)、80.0%(1999年度)、胃X線検査とペプシノゲン法の併用では78.9%(2000年度)、50.0%(2001年度)であった。 胃X検査とペプシノゲン併用での胃X線検査の感度は89.7%(26/29)、ペプシノゲン法の感度は55.2%(16/29)であった。
不利益	記載なし
コメント	対象施設が2000年4月に以前より実施していた胃X線検査に加えてペプシノゲン法も導入し、導入前後2年間を比較した研究。 胃がん症例の胃X線検査、ペプシノゲン法それぞれの診断結果の内訳があり、これを使用し感度の算出が可能であった。

文献No	27
著者	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.
題名	Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males.
雑誌名	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev
巻(号): ページ	17(4): 838-45
発行年	2008
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃X線検査
AF	2C
年齢	平均49.2±4.7歳
対象数	5,209人
追跡期間	10年
対象集団の特性	職域男性
対象集団の設定条件	適応基準: 和歌山市 除外基準: 有症状、胃切除、投薬中
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症率
評価指標の把握方法	社員検診受診者を毎年検診で追跡
結果	1)胃がん発症はPG陽性276/100,000人年、PG陰性70/100,000人年。 2)経過観察中の従来基準(pepsinogen I, ≤70 ng/mL; pepsinogen I/II ratio, ≤3.0) の感度58.7%、特異度73.4%、PPV2.6%。
不利益	記載なし
コメント	1) 追跡調査は毎年の検診で把握し、がん登録によらない。脱落率は不明。 2) 感度・特異度・PPVは観察期間内の結果で、通常の感度・特異度・PPVとは異なる。

文献No	29
著者	田中彰恵, 高橋達夫, 吉川邦生, 藤山佳秀.
題名	胃X線検査におけるバリウム誤嚥対策について.
雑誌名	日本消化器集団検診学会雑誌
巻(号): ページ	44(1): 5-11
発行年	2006
研究デザイン	前後比較
検査方法	胃X線検査
AF	3A
年齢	年齢35~80歳、平均53歳
対象数	57,773人(誤嚥対策改良前28,143人・改良後29,630人)
追跡期間	2003年4月~2005年3月 誤嚥対策改良前: 2003年4月~2004年3月・改良後: 2004年4月~2005年3月
対象集団の特性	滋賀県滋賀保健研究センターのX線検査受診者
対象集団の設定条件	滋賀県滋賀保健研究センターのX線検査受診者のうちバリウム誤嚥を起こした14人 年齢(65歳以上と未満)・性別・高齢者・障害者施設の入所の有無についてサブクラス解析
評価指標(エンドポイント)	バリウム誤嚥対策後のバリウム誤嚥者の減少
評価指標の把握方法	記載なし
結果	誤嚥発生率の総計は0.024%(誤嚥対策改良前0.025%・改良後0.024%)、65歳以上0.050%(改良前0.069%・改良後0.032%)、65歳未満0.022%(改良前0.020%・改良後0.023%)、男性の誤嚥率は改良前0.029%・改良後0.023%、女性の誤嚥率は改良前0.018%・改良後0.027%、入所者の誤嚥率は改良前0.82%・改良後0.43%。誤嚥後の経過で14人中13人無症状、1人が肺炎で入院治療。
不利益	胃X線検査における不利益としてはバリウム誤嚥
コメント	バリウム誤嚥は胃X線検査の最も数多い偶発症。高濃度バリウムの使用、高齢受診者の増加に伴い誤嚥者の増加が危惧されているが、本研究からは誤嚥増加の実態は不明である。しかし、バリウム誤嚥があっても入院を要するような重症者は稀であると言える。大熊らの報告(リハビリテーション医学. 2002; 39: 180-5)では誤嚥者のうち87%が無症状、有症状者13%で病院を受診したのは1.2%。千葉ら(日消集検誌. 1997; 35: 204)は103人の誤嚥者のうち入院治療例は1人(0.97%)。今野ら(日消集検誌. 2003; 41(5): 481-2)は100人中3人(3%)が肺炎で入院。海外のケースリポートで死亡報告が3人(Gray C, et.al. Clin Radiol. 1989; 40: 397-400, Lareau DG, et.al. Radiology. 1976; 120: 317)あるも古い報告。

文献No	30
著者	渋谷大助, 今野豊, 相田重光, 加藤勝章, 島田剛延.
題名	間接X線検査による胃集検における偶発症.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	44(3): 251-8
発行年	2006
研究デザイン	横断研究
検査方法	胃X線検査
AF	3A
年齢	誤嚥者73.0歳
対象数	胃間接X線検査受診者数1,012,976人(男性436,205人、女性576,771人)
追跡期間	5年間
対象集団の特性	胃X線検査の偶発症例
対象集団の設定条件	1998~2002年度の宮城県対がん協会における胃がん検診受診者
評価指標(エンドポイント)	記載なし
評価指標の把握方法	記載なし
結果	バリウム誤嚥100人(0.0099%、入院3人)、吐気・嘔吐8人、腸閉塞4人、便秘4人、めまい1人、上腕擦過傷1人。誤嚥症例は男性・高齢者に多い(男性89%・70歳以上75%)。
不利益	高濃度バリウムによる偶発症の報告。高濃度バリウム使用により若干の偶発症の増加あり。
コメント	バリウム誤嚥は胃X線検査の最も数多い偶発症であり、バリウム誤嚥があっても入院を要するような重症者は3%と稀であるが、以前の報告(日消集検誌. 1992; 95(6): 184-6)より多い。誤嚥以外の偶発症として頻度が高く重症化が問題となるのが腸閉塞。バリウム製剤によるアナフィラキシーショックを含むアレルギーの報告もある。

文献No	31
著者	胃がん検診精度管理委員会報告.
題名	平成22年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	51(2): 250-5
発行年	2013
研究デザイン	横断研究
検査方法	胃X線検査、胃内視鏡検査
AF	3A
年齢	胃X線検診受診者は、平均年齢は地域検診では62.6歳(男性64.5歳、女性60.7歳)、職域検診では48.0歳(男性48.1歳、女性47.9歳)、人間ドックは50.1歳(男性50.5歳、女性49.6歳)であった。 胃内視鏡検診受診者については記載なし。
対象数	胃X線検診受診者は、合計3,130,477人(そのうち地域検診は41.7%、職域検診は45.5%、人間ドックは12.8%)であった。 胃内視鏡検診受診者は、合計244,899人(そのうち経口は87.1%、経鼻は12.9%)であった。
追跡期間	2010年度
対象集団の特性	胃X線検診受診者の男女比は、男性は52.6%、女性は42.1%、不明は5.3%であった。 胃内視鏡検診受診者の男女比については記載なし。
対象集団の設定条件	胃X線検診については、協力施設468施設中194施設から回答があった(回答率41.5%)。 胃内視鏡検診については、協力施設220施設中98施設から回答があった(回答率44.5%)。 回答のあった協力施設の、医療施設の種類の、地域特性などの詳細については記載なし。
評価指標(エンドポイント)	偶発症発生割合
評価指標の把握方法	協力施設に対するアンケート調査
結果	胃X線検診では、バリウム誤嚥が1,180人(0.038%)と最も多く、男性・高齢者に多かった(図での記載であり、数値の詳細な記載はなし)。腸管穿孔が5人(0.0002%)であり、そのうち1人に縫合閉鎖、4人に人工肛門造設が行われた。腸閉塞が1人(0.00003%)、過敏症が49人(0.002%)、その他90人(0.003%)であった。入院例は14人(0.00045%)、死亡例は1人(0.00003%)であり、死亡例の原因は腸管穿孔であった。 胃内視鏡検診では、粘膜裂創が204人(0.083%)と最も多く、そのうち192人が鼻腔であった。経鼻内視鏡の鼻腔出血の頻度は0.4~0.6%(機種不明の報告もあり、それらを経鼻内視鏡に含めるか否かで算出しているため、幅がみられた)であった。鎮痛剤による呼吸抑制が3人(0.0012%)、前処置薬剤によるアナフィラキシーショックが1人(0.0004%)であった。入院例は2人(0.0008%)であり、原因は生検後出血であり経口内視鏡によるものだった。死亡例はみられなかった。
不利益	胃X線検査、胃内視鏡検査の偶発症の報告
コメント	胃がん精度管理委員会が全国集計委員会と協力して実施する、胃がん検診偶発症調査の報告。 協力施設の医療施設種類、地域特性などは不明であり、検診以外の診察も含まれている可能性があるが、大規模な調査である。

文献No	32
著者	岸知輝, 濱島ちさと.
題名	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.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	52(4): 431-40
発行年	2014
研究デザイン	その他(ケースシリーズなど)
検査方法	胃X線検査
AF	3A
研究名(地域)	日本
年齢	医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) の報告より、高濃度バリウムによる偶発症報告を抽出する際の対象は全年齢としたが、報告があったのは30歳以上であった。
対象数	胃X線検査受検者数であるが、全数調査されていないため推計を行った。
追跡期間	2012年度
対象集団の特性	胃X線検査受検者数を保険診療と検診受診に分けた推計を行った。
対象集団の設定条件	保険診療: 社会医療診療行為別調査の実施件数を用いた推計を行った。 検診受診: 2010年度日消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、感度分析を行った。
評価指標(エンドポイント)	偶発症死亡率、誤嚥発症率、消化管穿孔発症率、偶発症発症率
評価指標の把握方法	PMDAがまとめている「副作用が疑われる症例報告ラインリスト」から把握。
結果	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数は122人、誤嚥発症者数は2人、消化管穿孔発症者数は74人、偶発症死亡者数は5人であった。 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%であった。 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であった。
不利益	胃X線検査偶発症に関する検討
コメント	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は疑義がある。

文献No	33
著者	山本兼右, 山崎秀男.
題名	胃がん検診における誤嚥事故防止策の検討.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	52(3): 380-6
発行年	2014
研究デザイン	その他(ケースシリーズなど)
検査方法	胃X線検査
AF	3A
研究名(地域)	大阪府
年齢	受診者は20歳以上、年齢分布は以下のとおり。 [対策前] 男性: 20歳代0.2%、30歳代10.1%、40歳代25.3%、50歳代30.2%、60歳代24.4%、70歳代9.1%、80歳以上0.9% 女性: 20歳代0.2%、30歳代4.9%、40歳代17.8%、50歳代33.7%、60歳代33.9%、70歳代8.9%、80歳以上0.7% [第1次対策期間中] 男性: 20歳代0.2%、30歳代8.5%、40歳代23.5%、50歳代27.5%、60歳代27.3%、70歳代11.8%、80歳以上1.2% 女性: 20歳代0.2%、30歳代4.4%、40歳代18.7%、50歳代28.9%、60歳代35.0%、70歳代11.9%、80歳以上0.9% [第2次対策期間中] 男性: 20歳代0.3%、30歳代8.0%、40歳代24.1%、50歳代20.7%、60歳代29.1%、70歳代16.0%、80歳以上1.8% 女性: 20歳代0.3%、30歳代5.0%、40歳代21.9%、50歳代22.0%、60歳代35.4%、70歳代14.2%、80歳以上1.1%
対象数	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
追跡期間	対象期間: 2001年度～2011年度 [対策前]2001年度～2003年度、[第1次対策期間]2004年度～2007年度、[第2次対策期間]2008年度～2011年度
対象集団の特性	男女比は、[対策前]1:0.99、[第1次対策期間中]1:1.03、[第2次対策期間中]1:1.16
対象集団の設定条件	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。
評価指標(エンドポイント)	バリウム誤嚥
評価指標の把握方法	診療記録
結果	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) であった。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%であった。女性の80歳以上の誤嚥発症者は認められなかった。(他の年齢階級については図の掲載のみ、数値の詳細な記載はなし) 2) 第1次対策として、バリウム服用上の注意書きを「出来るだけ早くお飲みください」から「あわてず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歳以上男性をハイリスク群とし、ハイリスク群のバリウムボト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%であった。(他の年齢階級については図の掲載のみ、数値の詳細な記載はなし) 3) 第2次対策として、ハイリ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。(他の年齢階級については図の掲載のみ、数値の詳細な記載はなし)
不利益	胃X線検査でのバリウム誤嚥に関する検討
コメント	対策型検診か任意型検診かは不明である。対象期間が11年間と長く、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次対策はハイリスク群 (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	34
著者	大波忠.
題名	上部消化管X線検査における誤嚥の検討.
雑誌名	日本消化器画像診断情報研究会誌
巻(号): ページ	26(1): 77-9
発行年	2012
研究デザイン	その他(ケースシリーズなど)
検査方法	胃X線検査
AF	3A
研究名(地域)	東京都
年齢	記載なし
対象数	のべ51,268人
追跡期間	6年間(2005~2010年)
対象集団の特性	男性39,648人、女性11,620人、男女比1:0.3
対象集団の設定条件	全国設計事務所健康保険組合健康管理センターで行われた、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の6年間の報告。
評価指標(エンドポイント)	バリウム誤嚥
評価指標の把握方法	診療記録
結果	1) バリウムが末梢気管支に入る誤嚥例は9人(0.02%)、気管分岐部を越え左右底幹までの誤嚥例は20人(0.04%)であるが、気管分岐部を越えない誤嚥例は207人(0.40%)であった。 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%であった。 3) 男女別に比較すると、男性210人(0.53%)、女性26人(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。女性は年齢による頻度の差は顕著ではなかった(図の掲載のみ、数値の詳細な記載はなし)。
不利益	胃X線検査でのバリウム誤嚥に関する検討。
コメント	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。

文献No	35
著者	土亀直俊.
題名	バリウム誤嚥は偶発症か.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	51(1): 28-35
発行年	2013
研究デザイン	その他(ケースシリーズなど)
検査方法	胃X線検査
AF	3A
研究名(地域)	熊本県
年齢	間接X線検査受診者: 30歳以上。年齢分布は、30歳代5.6%、40歳代18.4%、50歳代21.8%、60歳代29.3%、70歳代21.7%、80歳以上3.2%であった 直接X線検査受診者: 20歳以上。年齢分布は図の掲載のみで、詳細な数値は不明。男性は35~39歳、女性は40~44歳で最も受診者数が多かった。
対象数	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
追跡期間	間接X線検査は2002年度、直接X線検査は2011年度の報告
対象集団の特性	間接X線検査受診者の男女比は1:1.12
対象集団の設定条件	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
評価指標(エンドポイント)	バリウム誤嚥
評価指標の把握方法	診療記録
結果	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%であった。 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%であった。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。
不利益	胃X線検査でのバリウム誤嚥に関する検討
コメント	1) 撮影したフィルムを確認し、肺野内にバリウムが認められた場合に「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。

文献No	36
著者	小林正夫, 三崎文夫, 富田照見.
題名	胃癌検診における経鼻的胃内視鏡検査の現況.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	44(6): 623-30
発行年	2006
研究デザイン	検査精度
検査方法	胃内視鏡検査 vs 胃X線検査
AF	3A
年齢	平均年齢として記載あり(胃X線検査群48.7歳、胃内視鏡検査群51.9歳)
対象数	28,510人(胃X線検査22,106人、胃内視鏡検査6,404人、そのうち経鼻的胃内視鏡検査4,160人)
追跡期間	2004年5月~2005年7月に検診を受けた人
対象集団の特性	検診受診者
対象集団の設定条件	関西労働保険協会附属アクティ健診センター人間ドック胃がん検診
評価指標(エンドポイント)	胃がん発見率
評価指標の把握方法	内視鏡または胃X線での胃がん発見
結果	胃内視鏡検査の胃がん発見率(0.17%)は胃X線検査(0.11%)の約1.5倍。 アンケート調査から、経鼻的検査は72%が楽に受けることができていた(経口的検査は20%)。
不利益	経鼻的胃内視鏡検査の合併症としての鼻出血は4.1%。
コメント	経口の苦痛点については調査なし。

文献No	37
著者	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, 鹿兒島彰, 井上博之, 村岡直子.
題名	胃がん検診における経鼻内視鏡検査導入の試み.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	45(1): 27-34
発行年	2007
研究デザイン	ケースシリーズなど
検査方法	経鼻胃内視鏡検査
AF	3A
年齢	NA
対象数	経鼻内視鏡167人(内視鏡検査2,288件中)
追跡期間	2005年8月1日~2006年2月末
対象集団の特性	香川県
対象集団の設定条件	香川県立がん検診センター
評価指標(エンドポイント)	偶発症発生率ほか
評価指標の把握方法	検査時記録および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。
結果	挿入成功率は91%で女性で挿入率が低下した。また、通常径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人認めたが、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%に認めたが軽度であった。
不利益	鼻出血3人、帰宅後鼻出血9.5%
コメント	経鼻内視鏡検査受診者の帰宅後の状態について調査したものはない。

文献No	38
著者	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, 日本消化器内視鏡学会医療安全委員会.
題名	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.
雑誌名	Gastroenterological Endoscopy
巻(号): ページ	52(1): 95-103
発行年	2010
研究デザイン	横断研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	3A
年齢	NA
対象数	観察(生検を含む)上部消化管検査件数7,408,688人
追跡期間	2003年から2007年の5年間
対象集団の特性	日本全国
対象集団の設定条件	学会指導施設1,188施設
評価指標(エンドポイント)	偶発症発生率
評価指標の把握方法	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%)
結果	観察(生検を含む)上部消化管検査件数7,408,688人中偶発症372人(0.005%)、死亡14人(0.00019%)。観察以外も含むが、偶発症は経鼻0.017%、経口0.025%。
不利益	(結果の項を参照)
コメント	学会主導の報告、対象は2003年から2007年の5年間。

文献No	39
著者	田中志乃, 花田梢, 足立経一.
題名	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.
雑誌名	日本消化器がん検診学会雑誌
巻(号): ページ	51(3): 355-62
発行年	2013
研究デザイン	その他 (ケースシリーズなど)
検査方法	経鼻胃内視鏡検査
AF	3A
研究名(地域)	島根県
年齢	記載なし
対象数	2004~2010年度の経鼻胃内視鏡検査受検者数は合計13,317人であった。 各年度の受検者数は2004年度 773人、2005年度 1,017人、2006年度 1,589人、2007年度 2,033人、2008年度 2,489人、2009年度 2,591人、2010年度 2,825人であった。
追跡期間	2004~2010年度
対象集団の特性	受検者の男女比、年齢分布に関する記載はなし
対象集団の設定条件	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島根県環境保健公社総合健診センターでの7年間の偶発症報告
評価指標(エンドポイント)	経鼻胃内視鏡検査に伴う鼻出血
評価指標の把握方法	診療記録
結果	1) 7年間の鼻出血発生割合は6.8%、経鼻内視鏡検査断念割合は1.6%であった。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) 各年度の鼻出血発生割合は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%であった。
不利益	経鼻胃内視鏡検査偶発症に関する検討
コメント	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) 経鼻内視鏡導入当初は鼻出血発生割合は高かったが、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。

文献No	40
著者	Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T.
題名	Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer prevention and screening program.
雑誌名	Jpn J Clin Oncol
巻(号): ページ	36(5): 301-8
発行年	2006
研究デザイン	横断研究
検査方法	内視鏡
AF	4A
研究名(地域)	国立がん研究センター がん予防・検診研究センター(東京都)
年齢	40歳以上
対象数	1,712人
追跡期間	1年程度
対象集団の特性	2004年2月~2005年1月の総合がん検診受診者
対象集団の設定条件	記載なし
評価指標(エンドポイント)	がん発見数 (実測値/予測値)
評価指標の把握方法	検診プログラムの中での診断例のみ、中間期がんは含まれていない。
結果	O/E比は男女とも約2倍で発見率が期待値に比べて高かった。
不利益	過剰診断の可能性があるという意味での不利益
コメント	過剰診断割合を求めた定量的研究ではなく、単年度の検診の発見率が期待値よりも高いということを示した研究成績であることから、他の過剰診断に言及した研究とは区別する必要がある。用いた感度やsojourn timeが正しいかどうかは判断しがたい。感度を低めに設定すると期待値が小さくなり、O/E比を過大に評価する傾向にあるため、解釈は慎重に行う必要がある。

文献No	41
著者	Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, Doi H, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.
題名	Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study.
雑誌名	Gut
巻(号): ページ	54(6): 764-8
発行年	2005
研究デザイン	コホート研究
検査方法	IgGピロリ菌抗体検査、ペプシノゲン検査、胃内視鏡検査
AF	2C'
年齢	平均48.9歳
対象数	人間ドック受診の9,293人のうち、継続受診した6,983人を対象とし、胃がん発症を把握した。
追跡期間	平均4.7年
対象集団の特性	記載なし
対象集団の設定条件	対象集団の適応基準: 地域性・医療機関など、病院附属の検診プログラム 対象集団の除外基準: 胃がん・消化性潰瘍の既往、胃切除者
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症
評価指標の把握方法	経過観察と診断
結果	胃がん発症の補正ハザード比(ピロリ菌陰性かつ萎縮性胃炎なしをコントロールとして) 1) ピロリ菌陽性/萎縮なし: HR=1.1(95%CI: 0.4-3.4); p=0.81 2) ピロリ菌陽性/萎縮あり: HR=6.0 (95%CI: 2.4-14.5); P<0.0001 3) ピロリ菌陰性/萎縮あり: HR=8.2 (95%CI: 3.2-21.5); P<0.0001
不利益	記載なし
コメント	観察研究にともなう種々のバイアス、多変量解析で一部のみ補正、記載不良で詳細な確認バイアスなどは評価不能。

文献No	42
著者	Mizuno S, Miki I, Ishida T, Yoshida M, Onoyama M, Azuma T, Habu Y, Inokuchi H, Ozasa K, Miki K, Watanabe Y.
題名	Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis.
雑誌名	Dig Dis Sci
巻(号): ページ	55(11): 3132-7
発行年	2010
研究デザイン	コホート研究
検査方法	ピロリ菌抗体検査、ペプシノゲン検査
AF	2C'
年齢	35歳以上
対象数	2,859人 (男性1,011人、女性1,848人)
追跡期間	中央値9.3年
対象集団の特性	ある地方都市の全住民の45%にあたる。男性35%、35歳以上、35~74歳までが83%
対象集団の設定条件	京都府下の2つの町
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症
評価指標の把握方法	検診受診後、がん登録(基幹病院からの報告、がん検診結果、保健師活動、死亡登録に基づく)による追跡調査を実施。
結果	1) ピロリ菌感染は有意な危険因子: ハザード比3.42(95%CI: 1.37-8.56); P=0.008 2) ペプシノゲン値で定義される萎縮性胃炎は有意な危険因子: ハザード比3.74(2.13-6.57); P<0.001 3) 複合解析では少なくとも萎縮性胃炎があることがピロリ菌感染にかかわらず有意な危険因子であった。ピロリ菌感染かつ萎縮ありHR=11.23(2.71-46.51); ピロリ菌感染なし萎縮ありHR=14.81(2.47-88.80)
不利益	記載なし
コメント	1) 対象市町村の「がん登録」となっているが、地域がん登録とは別で、独自の追跡調査か? 2) 詳細は記載が不十分で評価不能。補正は性と年齢のみ。観察研究に伴う種々のバイアスの可能性あり。

文献No	43
著者	Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, Kang HM, Lee HS, Jung HC, Song IS.
題名	Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up.
雑誌名	J Clin Gastroenterol
巻(号): ページ	42(5): 448-54
発行年	2008
研究デザイン	コホート研究
検査方法	ピロリ菌IgG抗体検査(ELISA)
AF	2C'
年齢	平均年齢45歳
対象数	975人
追跡期間	7.8~10.4年
対象集団の特性	男性90%、病院症例
対象集団の設定条件	記載なし
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症
評価指標の把握方法	がん検診の胃内視鏡検査で胃がん・潰瘍がないことが確認された被検者を追跡。
結果	7.8~10.4年の追跡期間で胃がん発症はピロリ菌陽性群0.26%(2/757)、ピロリ菌陰性群0%(0/218)
不利益	記載なし
コメント	コホート研究類似のデザイン。消化性潰瘍で除菌を受けたコホートも報告されているが今回は対象外。フォロー方法、脱落、生存時間解析がどのように行われたか記載なく不詳。

文献No	44
著者	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.
題名	Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer.
雑誌名	Int J Cancer
巻(号): ページ	109(1): 138-43
発行年	2004
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃X線検査とヘリコバクターピロリ抗体検査と血清ペプシノゲン検査、社員検診受診者を毎年検診で追跡
AF	2C'
年齢	40~59歳の男性
対象数	4,655人（ヘリコバクターピロリ抗体検査と血清ペプシノゲン検査による萎縮性変化の有無で群間比較）
追跡期間	平均7.7年
対象集団の特性	40~59歳の男性
対象集団の設定条件	適応基準: 和歌山市内の工場に勤務する社員 除外基準: 胃切除、PPI、H ₂ blocker、NSAIDsの服用に加えて1年以内の胃がん発症者
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症
評価指標の把握方法	内視鏡による病理組織検査
結果	HP陰性、PG陰性の群をreferenceにしてハザード比を算出。HP+CAG-: 7.13(0.95-53.33)、HP+CAG+: 14.51(1.96-107.70)、HP-CAG+: 61.85(5.60-682.64)。
不利益	記載なし
コメント	1) 4群での背景因子のばらつきは無調整。 2) 追跡調査は毎年の検診で把握し、がん登録によらない。脱落率は不明。 3) HP陰性、PG陰性をreferenceにしてハザード比を算出しているが、HP陰性、PG陰性の群からの胃がん発症はなく、1人発症があったと仮定している。 4) 倫理委員会の承認はあるが、本人同意の取得は不明。

文献No	45
著者	Zhang X, Xue L, Xing L, Wang J, Cui J, Mi J, Xing X, Wang J, Du Z, Misumi J, Tian Q, Wang L.
題名	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.
雑誌名	Int J Cancer
巻(号): ページ	130(7): 1614-9
発行年	2012
研究デザイン	コホート研究
検査方法	ペプシノゲン検査とヘリコバクターピロリ抗体検査併用法
AF	2C'
研究名(地域)	中国河北省贊皇県
年齢	対象は30歳以上であった。 各群の平均年齢(標準偏差)は、HP- /PG- 群は46.0歳(12.3)、HP+ /PG- 群は44.2歳(11.7)、HP- /PG+ 群は50.9歳(13.2)、HP+ /PG+ 群は48.1歳(13.5)であった。
間隔	記載なし
方向	記載なし
対象数	1,501人(HP- /PG- 群: 464人、HP+ /PG- 群: 870人、HP- /PG+ 群: 42人、HP+ /PG+ 群: 125人)
追跡期間	1997~2010年の14年間
対象集団の特性	男女比(男性: 女性)は、HP- /PG- 群0.63:1、HP+ /PG- 群0.55:1、HP- /PG+ 群0.45:1、HP+ /PG+ 群0.79:1であった。
対象集団の設定条件	対象は30歳以上の無症状の住民
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症
評価指標の把握方法	診療記録
結果	対象全体(1,501人)のうち、ヘリコバクターピロリ抗体陽性率は66.3%、ペプシノゲン陽性率は11.1%であった。発見胃がん数は26人で、胃がん罹患率(/1,000)は17.32であった。 各群の発見胃がん数と罹患率(/1,000)は、HP- /PG- 群は1人、2.16、HP+ /PG- 群は16人、18.39、HP- /PG+ 群は2人、47.62、HP+ /PG+ 群は7人、56.00であった。 HP- /PG- 群と比較したハザード比(95%信頼区間)は、HP+ /PG- 群は8.67(1.15-65.62)、HP- /PG+ 群は23.15(2.05-260.89)、HP+ /PG+ 群は27.47(3.35-225.42)で有意差が認められた(P<0.05)。
不利益	記載なし
コメント	追跡調査はがん登録ではなく、毎年の家庭訪問といった独自の方法で行っていた。 4群での背景因子のばらつきは無調整であり、脱落率も不明であった。

文献No	46
著者	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.
題名	Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial.
雑誌名	JAMA
巻(号): ページ	291(2): 187-94
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験、封筒法でランダム化、ブラインド:内視鏡医/フォロー医/病理医/香港のCRFレビュー第三者
検査方法	5年後にGF、有症状/体重減少/貧血時/つかえ/腹部腫瘍でGF
AF	4C
年齢	mean±SD=除菌群42.1±9.0、プラセボ42.4±9.1
対象数	1,630人(除菌817人、プラセボ813人)
追跡期間	7.5年
対象集団の特性	中国ハイリスク地域
対象集団の設定条件	除外: 35歳以下および65歳以上、重症併存疾患、HP除菌の既往、胃潰瘍
評価指標(エンドポイント)	プライマリー: 胃癌発症率 セカンダリー: 前がん病変の有無別の胃癌発症率
評価指標の把握方法	KM法+log-rank、Cox
結果	【症例】2,423人→HP陰性を除外し1,630人→817人が除菌/813人がプラセボ。62%で前がん病変なし→偏りなし。 【除菌】成功率83.7% 【プライマリーの結果】p値 by log-rank=0.33、除菌群0.86%、プラセボ1.35% 【Cox】年齢、喫煙が有意。除菌はHR0.63、p=0.34 【前がん病変なし】p値 by log-rank=0.02 【前がん病変あり】p値 by log-rank=0.67 【HPの状態での胃癌発症】HP陰性: 除菌群82.5%/プラセボ8.2%、胃癌発症: p値=0.06、前がん病変なしでの胃癌発症: p値=0.01
不利益	記載なし
コメント	negative study、前がん病変なしではHP除菌で胃癌発症リスク低下の可能性あり。前がん病変ありではHP除菌効果なし。

文献No	47
著者	Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ.
題名	Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication.
雑誌名	Gut
巻(号): ページ	53(9): 1244-9
発行年	2004
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	1年後/5年後のGF
AF	4C
年齢	median age: 52.0±8.1歳
対象数	587人 (除菌群295人、対照群292人)
追跡期間	5年
対象集団の特性	胃癌high risk地域(山東省)、除菌OAC
対象集団の設定条件	詳細記述は、過去論文に記載
評価指標(エンドポイント)	腸上皮化生の進行 (胃癌も含む)
評価指標の把握方法	GF/組織
結果	【除菌率】74.5% vs 9.3% 【腸上皮化生の進行に対するOR】overallでの除菌群 vs 対照群: 0.63 (0.43-0.93), p=0.018、HP陰性除菌群 vs HP陽性対照群: 0.48 (0.32-0.74), p<0.001 【胃癌発症】除菌群4人、対照群6人
不利益	記載なし
コメント	腸上皮化生の進行は除菌により抑制。

文献No	48
著者	You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Gail MH.
題名	Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions.
雑誌名	J Natl Cancer Inst
巻(号): ページ	98(14): 974-83
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験、HP陽性→除菌(AM+OM)/ビタミン/ガーリックの有無で2×2×2、HP陰性→ビタミンとガーリックで2×2
検査方法	follow-GF: 1999年(3.3年後)/2003年(7.3年後)
AF	4C
年齢	平均年齢: 46.7~47.7歳
対象数	3,365→2,258HP陽性、1,107HP陰性
追跡期間	7.7年
対象集団の特性	中国胃がんハイリスク地域
対象集団の設定条件	除外: 年齢35~64以外、HP不明、HP除菌治療の既往、がんの既往、出血傾向、心不全、ぜんそく、腎臓病/肝臓病、ほか重篤な併存疾患
評価指標(エンドポイント)	プライマリー: 胃がんまたは前がん(severity score6以上)の発症率を5%減少
評価指標の把握方法	Categorical distributions were analyzed by omnibus chi-square and stratified Cochran –Armitage – Mantel trend tests.
結果	「プライマリー」 【1999GF】除菌vsプラセボp=0.009、ビタミンp=0.25、ガーリックp=0.54 【2003GF】除菌vsプラセボp<0.001、ビタミンp=0.69、ガーリックp=0.99 「Cox」 【1999GF】異形/胃がん: 除菌p=0.32/ほかもNP、重症萎縮性胃炎/腸上皮化生/異形/胃がん: 除菌p=0.016/ビタミンp=0.001/ガーリックp=0.94、平均severity score: 除菌p=0.22/ビタミンp=0.068/ガーリックp=0.84 【2003GF】異形/胃がん: 除菌p=0.49/ほかもNP、重症萎縮性胃炎/腸上皮化生/異形/胃がん: 除菌p<0.001/ビタミンp=0.14/ガーリックp=0.40、平均severity score: 除菌p=0.002/ビタミンp=0.38/ガーリックp=0.83
不利益	記載なし
コメント	HP除菌は、前がん病変を予防する。予防効果は3.3年後<7.3年後。ビタミン/ガーリックに効果なし。

文献No	49
著者	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.
題名	Effects of selective COX-2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions.
雑誌名	Gut
巻(号): ページ	61(6): 812-8
発行年	2012
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	ヘリコバクターピロリ除菌
AF	4C
研究名(地域)	中国臨朐県
年齢	35~64歳を研究対象とした。それぞれの群の平均年齢は、除菌・COX-2阻害薬群は53.0±6.5歳、除菌・プラセボ群は53.0±6.5歳、プラセボ・COX-2阻害薬群は52.9±6.5歳、プラセボ群は52.9±6.5歳であった(P=0.999)。
対象数	3,161人に呼気テスト・採血・胃内視鏡生検を行い、ピロリ菌陰性などを除外した1,024人を対象とした。 1,024人を除菌・COX-2阻害薬群(255人)、除菌・プラセボ群(255人)、プラセボ・COX-2阻害薬群(256人)、プラセボ群(258人)に無作為に割り付けた。
追跡期間	2004~2006年に呼気テスト・採血・胃内視鏡生検などの研究登録を行い、2007~2009年まで約5年間追跡を行った。
対象集団の特性	それぞれの群の男女比は、男性45.7~46.5%、女性53.5~54.3%で有意差は認めなかった(P=0.998)。
対象集団の設定条件	対象はピロリ菌陽性のがんハイリスク進行胃病変で、ベースラインの病変は重度慢性萎縮性胃炎が22.2%、腸上皮化生が23.4%、異形成が54.4%であった。 除菌はオメプラゾール40mg/day、クラリスロマイシン1,000mg/day、アモキシシリン2,000mg/dayの3剤7日投与を行った。COX-2阻害薬はセレコキシブ400mg/day 24か月投与を行った。
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症
評価指標の把握方法	診療記録
結果	1,024人のうち追跡できたのは919人であった(脱落10.3%)。ピロリ菌除菌成功割合は78.2%であった。 プラセボ群と比較した各群のオッズ比は、病変の改善については除菌・COX-2阻害薬群は1.50 (95%CI: 0.97-2.32, P=0.067)、除菌・プラセボ群は1.80 (95%CI: 1.16-22.78, P=0.009)、プラセボ・COX-2阻害薬群は1.55 (95%CI: 1.01-22.38, P=0.046)であり、除菌・プラセボ群、プラセボ・COX-2阻害薬群で有意に高かった。病変の進行については除菌・COX-2阻害薬群は1.06 (95%CI: 0.63-1.78, P=0.833)、除菌・プラセボ群は1.24 (95%CI: 0.74-2.09, P=0.411)、プラセボ・COX-2阻害薬群は1.13 (95%CI: 0.68-1.89, P=0.637)であり、すべての群で有意差は認められなかった。 胃がんを発症した者は、除菌群(除菌・COX-2阻害薬群と除菌・プラセボ群を合わせた群)510人のうち6人、非除菌群(プラセボ・COX-2阻害薬群とプラセボ群を合わせた群)514人のうち3人であった(統計学的解析なし)。
不利益	記載なし
コメント	胃がんのハイリスク地域である臨朐県での研究。 約10%の脱落がみられ、約5年間の追跡期間であり短い観察期間であった。 COX-2阻害薬と除菌治療の併用による影響が含まれている。

文献No	50
著者	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.
題名	Impact of H. pylori Eradication on Gastric Atrophy: Current Status of the Japanese Intervention Trial (JITHP Study).
雑誌名	6th International Gastric Cancer Congress.
巻(号): ページ	131-6
発行年	2005
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	ヘリコバクターピロリ除菌
AF	4C
研究名(地域)	Japanese Intervention Trial: JITHP Study (日本)
年齢	記載なし
対象数	8,322人に採血、胃内視鏡検査を行い、ピロリ菌陰性などを除外した751人を対象とした。 751人を除菌群・非除菌群に無作為に割り付けたが、4年以上観察できた415人(除菌群:197人、非除菌群:218人)を対象とした。 ベースラインの病変は萎縮性胃炎であり、木村・竹本分類でみると、除菌群はC-0が28人、C-1が25人、C-2が63人、C-3が64人、O-1が13人、O-2が4人、非除菌群はC-0が24人、C-1が33人、C-2が73人、C-3が60人、O-1が17人、O-2が11人であった。
追跡期間	1996年9月から追跡開始。 詳細な記載はないが、4年以上経過観察しえた症例を対象としているため最低4年間は追跡を行っている。
対象集団の特性	男女比は除菌群、非除菌群共に約 1:0.9であった。年齢分布の記載はなかった。
対象集団の設定条件	対象はピロリ菌陽性者で、ベースラインの病変は萎縮性胃炎であった(腸上皮化生、異形成については不明)。 除菌はランソプラゾール30mg/day、クラリスロマイシン400mg/day、アモキシシリン1,500mg/day の3剤7日投与を行った。
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症
評価指標の把握方法	診療記録
結果	萎縮性胃炎に改善がみられた者は、除菌群は19%(37/197)、非除菌群は15%(33/218)であり、有意差は認められなかった。進行がみられた者は、除菌群は46%(91/197)、非除菌群は39%(85/218)であり、有意差は認められなかった。 病期別で比較すると、O-1で改善がみられた者は、除菌群は77%(10/13)、非除菌群は18%(3/17)であり、有意差が認められた(P<0.01)。 年齢別で比較すると、40歳以上・40歳未満どちらにおいても、改善がみられた者・進行がみられた者は、有意差は認められなかった(人数などの詳細な記載はなし)。 胃がんを発症した者は、除菌群197人のうち2人、非除菌群218人のうち4人であった(統計学的解析なし)。
不利益	記載なし
コメント	751人が無作為化比較対照試験に参加したが、最終的な分析対象となったのは415人で、約45%が脱落しており、サンプルサイズが小さい。 約4年の追跡期間であり、短い観察期間であった。

文献No	51
著者	Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Inoue I, Iguchi M, Maekita T, Ueda K, Utsunomiya H, Tamai H, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M.
題名	Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels.
雑誌名	Int J Cancer
巻(号): ページ	125(11): 2697-703
発行年	2009
研究デザイン	longitudinal cohort study
検査方法	スクリーニングプログラム(interview、Xp、EKG、lab、尿、便潜血、バリウム)→胃がんスクリーニング: バリウム+ペプシノゲン→GF
AF	4C
年齢	持続感染49.8±4.6歳、HP除菌49.6±5.5歳
対象数	5,776人(持続感染4,924人→1,253人が脱落/除菌→3,656人を解析、除菌852人→成功743人→169人が脱落/再感染→473人を解析)
追跡期間	9.3±0.7年
対象集団の特性	和歌山市、1994~1997年: HP陽性例5,776人→HP陽性例852人が除菌(OM+AM or OMC)/4,924人が持続感染→2004年までfollow/スクリーニングプログラム
対象集団の設定条件	除外: 胃がんの既往/胃腺腫の既往/腎不全/機能に影響する薬剤投与(PPI/ステロイド/NSAIDs)
評価指標(エンドポイント)	胃がん発症
評価指標の把握方法	KM curve、log-rank
結果	【overall】持続 vs 除菌: $p<0.55$ 、4年までは発症なし。 【PGサブセット】PG陰性では持続($n=2,327$) vs HP除菌($n=318$)で有意差 $p=0.04$
不利益	記載なし
コメント	PG陰性例ではHP除菌で効果あり。

文献No	52
著者	Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R.
題名	Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy.
雑誌名	J Natl Cancer Inst
巻(号): ページ	92(23): 1881-8
発行年	2000
研究デザイン	RCT(層別因子: 萎縮、腸上皮化生、異形)、8arm:βカロテン/アスコルビン酸/Placebo/除菌(Am+Metron+Bismuth)によって、①Placebo ②除菌 ③βカロテン ④アスコルビン酸 ⑤除菌+βカロテン ⑥除菌+アスコルビン酸 ⑦アスコルビン酸+βカロテン ⑧all treatment
検査方法	GF生検での組織→粘膜タイプ、生検の妥当性、炎症細胞、多中心性発生の非腸上皮化生性の萎縮、異形、HP→萎縮なしの胃炎/多中心性発生の非腸上皮化生性の萎縮/腸上皮化生/異形/がんに分類
AF	4C
年齢	51.1±8.5歳
対象数	1,219人→適格852人
追跡期間	72か月
対象集団の特性	コロンビア、HP陽性97%
対象集団の設定条件	29~69歳、萎縮性胃炎(腸上皮化生/異形の有無別)
評価指標(エンドポイント)	プライマリー: 組織のprogression
評価指標の把握方法	GF: baseline、36か月、72か月
結果	【腸上皮化生なしの萎縮に対するRR】progression: ①Placebo 1.00 ②除菌0.8 (0.4-1.9) ③βカロテン 1.0 (0.5-2.3) ④アスコルビン酸 1.0 (0.5-2.3) ⑤除菌+βカロテン 1.8 (0.7-6.8) ⑥除菌+アスコルビン酸 1.1 (0.4-4.2) ⑦アスコルビン酸+βカロテン 0.9 (0.3-2.8) ⑧all treatment 1.3 (0.1-3.3) 【腸上皮化生に対するRR】progression: ①Placebo 1.00 ②除菌 0.4 (0.2-0.9) ③βカロテン 0.5 (0.2-1.1) ④アスコルビン酸 0.5 (0.2-1.1) ⑤除菌+βカロテン 0.9 (0.3-2.7) ⑥除菌+アスコルビン酸 0.5 (0.2-1.7) ⑦アスコルビン酸+βカロテン 0.4 (0.1-1.4) ⑧all treatment 0.6 (0.1-3.2)
不利益	記載なし
コメント	胃がん発症の数は、萎縮→0、腸上皮化生→4、異形→1の合計5人。除菌によるRRは不明。メタ・アナリシスでは、除菌群3人、対照群2人となっているが記述なし。

文献No	54
著者	Miwa H, Murai T, Sato K, Ohkura R, Yamada T, Nagahara A, Ohtaka K, Minowa T, Kurosawa A, Sato N.
題名	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.
雑誌名	J Gastroenterol
巻(号): ページ	35(7): 536-9
発行年	2000
研究デザイン	無作為化比較対照試験(標準療法のクラリスロマイシン400mg対800mgの比較)
検査方法	副作用の把握方法記載なし
AF	5C
年齢	両群ともに平均年齢51±0.9歳
対象数	全175人(クラリスロマイシン400mg: 88, 800mg: 87)
追跡期間	4~8週
対象集団の特性	男性73%、ピロリ菌陽性潰瘍またはnon-ulcer dyspepsia
対象集団の設定条件	適応基準: 日本の単施設(大学病院)で診療を受けた消化性潰瘍(瘢痕含む)またはnon-ulcer dyspepsia 除外基準: 記載なし
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	副作用の把握方法記載なし
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	評価可能症例の100%に何らかの副作用が発現した(グレードの定義など記載なし)。下痢・軟便11-14%、味覚障害・舌炎5-15%、皮疹1-2%、嘔気1%であった。
コメント	短報のため記載不良。副作用の評価方法、検討期間、グレードなど不明。

文献No	55
著者	Adachi K, Ishihara S, Hashimoto T, Hirakawa K, Niigaki M, Takashima T, Kaji T, Kawamura A, Sato H, Okuyama T, Watanabe M, Kinoshita Y.
題名	Efficacy of sucralfate for Helicobacter pylori eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole-based regimen.
雑誌名	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	14(7): 919-22
発行年	2000
研究デザイン	無作為化比較対照試験の標準治療群(副作用に関しては事実上ケースシリーズ)
検査方法	治療完了後の最初の来院時間診
AF	5C
年齢	標準治療群は平均年齢53歳
対象数	標準治療群は75人
追跡期間	副作用発現に関しては記載なし(プライマリーエンドポイントについては4~6週)
対象集団の特性	男性74.66%、消化性潰瘍88%、その他胃内視鏡手術後の早期がん、胃ポリープ、胃炎
対象集団の設定条件	適応基準: 日本の3医療機関で治療を受けた胃切除を受けていない未除菌患者、各施設適応がある連続50人。 除外基準: 悪性腫瘍、重度の心疾患、肝疾患、腎疾患、血液病、妊婦、授乳中 介入群における受診率: per-protocol baseでは139人、ただし両群の分布は不明
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	問診(副作用の具体的な評価方法、検討期間、グレードの定義など記載なし)
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	治療中止となる副作用(下痢と腹痛)5%(4/75)、治療は完了したが軽度の副作用は軟便11%(8/75)、舌炎・味覚障害7%(5/75)。
コメント	短報のため記載不良。

文献No	56
著者	Nagahara A, Miwa H, Ogawa K, Kurosawa A, Ohkura R, Iida N, Sato N.
題名	Addition of metronidazole to rabeprazole-amoxicillin-clarithromycin regimen for Helicobacter pylori infection provides an excellent cure rate with five-day therapy.
雑誌名	Helicobacter
巻(号): ページ	5(2): 88-93
発行年	2000
研究デザイン	無作為化比較対照試験の標準治療群(副作用に関しては事実上ケースシリーズ)
検査方法	治療完了後問診(全体の15%は脱落により評価不能)
AF	5C
年齢	標準治療群平均年齢53歳
対象数	105人 (RACM: 55人、RAC: 50人)
追跡期間	副作用に関しては「治療後」以外の詳細な記載なし(プライマリーエンドポイントは治療後1か月)
対象集団の特性	男性70%、消化性潰瘍86%、non-ulcer dyspepsia14%
対象集団の設定条件	適応基準: 順天堂大学医学部附属伊豆長岡病院にて治療を受けた連続する105人の患者 除外基準: 除菌治療歴あり、使用薬剤に対するアレルギー、妊娠、肝不全、腎不全、悪性腫瘍など全身状態不良
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	問診(副作用の具体的な評価方法、検討期間、グレードの定義など記載なし)
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	50人中9人は脱落により評価不能。治療中止・減量となる副作用はなかった。何らかの副作用あり22%(下痢・軟便12%、味覚障害・舌炎10%)。
コメント	記載不良。

文献No	57
著者	Kihira K, Satoh K, Saifuku K, Kawakami S, Fukazawa K, Ishino Y, Kimura K, Sugano K.
題名	Rabeprazole, amoxycillin and low- or high-dose clarithromycin for cure of Helicobacter pylori infection.
雑誌名	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	14(8): 1083-7
発行年	2000
研究デザイン	無作為化比較対照試験(標準療法のクラリスロマイシン400mg対800mgの比較)
検査方法	治療後に治験コーディネーターによる問診
AF	5C
年齢	平均年齢52歳(クラリスロマイシン400mg)、44歳(クラリスロマイシン800mg)
対象数	100人[50人(クラリスロマイシン400mg)、50人(クラリスロマイシン800mg)]
追跡期間	副作用に関しては「治療後」以外の詳細な記載なし(プライマリーエンドポイントは治療後4週間)
対象集団の特性	男性68%、消化性潰瘍66%、non-ulcer dyspepsia34%
対象集団の設定条件	適応基準: 試験開始後より1か月以内に診断された潰瘍またはnon-ulcer dyspepsia(内視鏡+病理確認例) 除外基準: 活動性の緊急治療を必要とする潰瘍、悪性病変、治療非適応・禁忌症例
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	治療後に治験コーディネーターによる問診
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	治療中止となった重篤な副作用: 出血性腸炎2.1%(1/48)、気胸2%(1/50) 下痢・軟便18~18.8%、味覚障害4.2~12%、頭痛2.1%
コメント	記載不良。

文献No	58
著者	Isomoto H, Furusu H, Morikawa T, Mizuta Y, Nishiyama T, Omagari K, Murase K, Inoue K, Murata I, Kohno S.
題名	5-day vs. 7-day triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for Helicobacter pylori eradication.
雑誌名	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	14(12): 1619-23
発行年	2000
研究デザイン	無作為化比較対照試験(標準療法5日間対7日間の比較)
検査方法	副作用に関しては記載なし
AF	5C
年齢	平均年齢46.9歳(標準療法5日間)、48.4歳(標準療法7日間)
対象数	全139人[70人(標準療法5日間)、69人(標準療法7日間)]
追跡期間	記載なし(プライマリーエンドポイントは治療後4週間)
対象集団の特性	男性68%、消化性潰瘍73%(活動性54%)、non-ulcer dyspepsia27%
対象集団の設定条件	適応条件: ピロリ菌陽性の外来患者 除外条件: 18歳未満、妊娠・授乳中、重篤な併存疾患、3か月以内ピロリ菌除菌作用がある薬剤の服用、アルコール依存症、薬物依存症、ステロイド・NSAIDs服用者、胃・十二指腸の手術既往
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	記載なし
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	何らかの副作用発現20.1% 詳細: 下痢・軟便12.9%、逆流性食道炎3.6%、吐気1.4%、味覚障害0.7%、皮疹0.7%、喉頭浮腫0.7%
コメント	記載不良のためグレード、観察期間、評価方法すべて不明。

文献No	59
著者	Asaka M, Sugiyama T, Kato M, Satoh K, Kuwayama H, Fukuda Y, Fujioka T, Takemoto T, Kimura K, Shimoyama T, Shimizu K, Kobayashi S.
題名	A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in Japanese peptic ulcer patients.
雑誌名	Helicobacter
巻(号): ページ	6(3): 254-61
発行年	2001
研究デザイン	無作為化比較対照試験[標準療法のクラリスロマイシン200mg対400mgの比較(非該当はランソプラゾールのみ服用群)]
検査方法	除菌治療開始から潰瘍治療終了後およびその1か月後まで副作用を評価した(具体的な方法は記載なし)
AF	5C
年齢	平均年齢50.8~53歳(胃潰瘍)、41.7~44.8歳(十二指腸潰瘍)
対象数	273人(胃潰瘍)、249人(十二指腸潰瘍)
追跡期間	除菌治療開始から潰瘍治療終了後(合計6~9週)、さらにその1か月後まで追跡
対象集団の特性	273人(胃潰瘍)、249人(十二指腸潰瘍)
対象集団の設定条件	適応条件: 20歳以上の胃内視鏡検査で潰瘍が確認された症例 除外条件: 急性潰瘍、消化管手術の既往、迷走神経切除術、重篤な合併症
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	記載なし
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	下痢6.6~10.2%、軟便10.4~13.9% 味覚障害0~6%、肝機能異常0~7.1%、重篤な副作用なし。治療関連死亡なし。胃がん、出血性潰瘍、大腸がんの合併があったが関連は認められなかった。
コメント	副作用の詳細な記載はあるが、グレードの定義などは記載なし。

文献No	60
著者	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.
題名	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 <i>Helicobacter pylori</i> 研究会登録制度による検討.
雑誌名	新薬と臨床
巻(号): ページ	52(6): 740-6
発行年	2003
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	記載なし
AF	5C
年齢	平均年齢53.2±12.6歳
対象数	2,984人
追跡期間	記載なし
対象集団の特性	男性72%、大多数は胃潰瘍(胃MALT、過形成性ポリープも含まれた)
対象集団の設定条件	山形県多施設共同研究。ピロリ菌陽性の消化性潰瘍を対象とし、その他ピロリ菌陽性の低悪性度MALTリンパ腫、過形成性ポリープなどについては各施設の判断で治療し登録可能。
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	記載なし
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	治療後の耐性化率はCAM400mgで83.9%、800mgで77.8%であるが、治療前のデータは不明。 CAM400mgで副作用は14%に出現、内訳は下痢10.5%、味覚障害1.7%、その他3.5%。800mgではそれぞれ17.2%、12.4%、3.5%、3.9%。
コメント	2次耐性化率は1次除菌失敗例の一部(CAM400mg31人、800mgで9人)で検討されたのみ。副作用の評価法、グレード、観察期間は不明。

文献No	61
著者	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.
題名	山形県におけるHelicobacter pylori除菌療法の現状と問題点.
雑誌名	Helicobacter Research
巻(号): ページ	8(2): 176-84
発行年	2004
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	記載なし
AF	5C
年齢	平均年齢53.2歳
対象数	2,131人(消化性潰瘍を中心とした除菌治療を受けた3,522人中、副作用評価が可能であった症例)
追跡期間	4年間
対象集団の特性	男性71.9%。大多数は潰瘍患者、その他胃がんEMR後、胃がん術後残胃、潰瘍術後残胃、MALTリンパ腫、GERD、過形成ポリープ、萎縮性胃炎、non-ulcer dyspepsiaを含む。
対象集団の設定条件	山形県多施設共同研究
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	記載なし
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	全体で15.8%に認めた。内訳は下痢・軟便(10.7%)、味覚障害(2.2%)、軽度薬疹(0.8%)、舌のあれ・口内炎など(0.6%)、その他(1.8%) 重篤な副作用で中止した症例(0.42%)[薬剤(抗生剤)アレルギー、出血性腸炎、水様便、肝機能障害]
コメント	2,131/3,522(=61%)で評価、評価指標・重症度の基準は不明。

文献No	62
著者	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.
題名	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.
雑誌名	臨床医薬
巻(号): ページ	22(1): 21-30
発行年	2006
研究デザイン	前向きコホート(無対照多施設共同無作為標本抽出法)
検査方法	治療中または治療終了後に発現した有害事象について症状、発現日、重篤性、処置、転帰および本剤との因果関係を評価した。回復するまで追跡調査を行った。
AF	5C
年齢	65歳未満81%
対象数	3,682人
追跡期間	治療中または治療終了後、副作用から回復するまで
対象集団の特性	男性71%、ピロリ菌陽性消化性潰瘍患者
対象集団の設定条件	全国の医療機関、消化性潰瘍の除菌を目的として標準療法(LAC療法)が実施される患者
評価指標(エンドポイント)	有害事象
評価指標の把握方法	調査票に記載して評価した。重篤性は「重篤」、「非重篤(軽微でない)」、「非重篤(軽微)」の3分類で評価した。「重篤」とは「①有害事象による死亡②死亡につながる恐れ③永続的または顕著な障害もしくは機能不全④有害事象のための入院または入院期間の延長⑤上記①～④の結果に至らぬように処置を必要とした重大な有害事象等⑥後世代における先天性の疾病または異常」とした。「軽微」とは「症状が軽くかつ容易に治癒すると判断されるもの」とした。
結果	何らかの副作用 326人(8.85%)、重篤な副作用は2人(0.05%: 全身性皮疹および全身紅斑が各1人)。詳細は、下痢129人(3.50%)、軟便74人(2.01%)、味覚異常53人(1.44%)、ALT(GPT)増加17人(0.46%)、発疹15人(0.41%)、口内炎11人(0.30%)、AST(GOT)増加11人(0.30%)、γ-GTP増加10人(0.27%)、消化不良7人(0.19%)、薬剤性皮膚炎7人(0.19%)、腹痛6人(0.16%)、掻痒症5人(0.14%)、逆流性食道炎5人(0.14%)、白血球数減少4人(0.11%)、蕁麻疹4人(0.11%)、口腔内不快感4人(0.11%)、血中LDH増加4人(0.11%)、悪心4人(0.11%)、血中ALP増加3人(0.08%)、舌炎3人(0.08%)、上腹部痛3人(0.08%)、全身性皮疹2人(0.05%)、湿疹2人(0.05%)、白血球数増加2人(0.05%)、全身紅斑2人(0.05%)、咽喉頭疼痛2人(0.05%)、潮紅2人(0.05%)、水様便2人(0.05%)、嘔吐2人(0.05%)、便秘2人(0.05%)、腹部膨満2人(0.05%)、傾眠2人(0.05%)、下腹部痛2人(0.05%)、倦怠感2人(0.05%)、肝機能異常2人(0.05%)、食欲不振2人(0.05%)、咽頭炎1人(0.03%)、好酸球数増加症1人(0.03%)、好中球減少症1人(0.03%)、食欲減退1人(0.03%)、浮動性めまい1人(0.03%)、味覚減退1人(0.03%)、動悸1人(0.03%)、血便排泄1人(0.03%)、出血性腸炎1人(0.03%)、食道炎1人(0.03%)、おくび1人(0.03%)、胃不快感1人(0.03%)、アフタ性口内炎1人(0.03%)、口の感覚鈍麻1人(0.03%)、舌痛1人(0.03%)、顔面浮腫1人(0.03%)、全身性掻痒症1人(0.03%)、乳房痛1人(0.03%)、熱感1人(0.03%)、浮腫1人(0.03%)、末梢性浮腫1人(0.03%)、ヘモグロビン減少1人(0.03%)、好中球数増加1人(0.03%)、血小板数減少1人(0.03%)、血中ビリルビン増加1人(0.03%)、BUN増加1人(0.03%)
不利益	上記
コメント	前向き試験で有害事象がプライマリーエンドポイントで評価してある。評価法、グレードの記載もあり。

文献No	63
著者	久保徳彦, 河内修司, 有山巖, 村田昌之, 古庄憲浩, 林純.
題名	Helicobacter pylori除菌治療後に偽膜性腸炎を発症した1例.
雑誌名	Kansenshogaku Zasshi
巻(号): ページ	80(1): 51-5
発行年	2006
研究デザイン	症例報告
検査方法	下部消化管内視鏡検査
AF	5C
年齢	69歳
対象数	1人
追跡期間	約2か月
評価指標(エンドポイント)	有害事象
評価指標の把握方法	下部内視鏡
結果	標準療法治療開始後20日目で中等症程度の下痢、下部消化管内視鏡検査で所見は不明瞭だがクロストリジウム関連腸炎と診断、VCM内服開始したがコンプライアンス不良、約50日目に緊急入院となった。入院の内視鏡検査では偽膜が確認された。バンコマイシンと乳酸菌製剤にて治癒した。
不利益	上記
コメント	入院治療を必要とするクロストリジウム関連腸炎。

文献No	64
著者	藤岡利生.
題名	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.
雑誌名	Helicobacter Research
巻(号): ページ	14(4): 319-26
発行年	2010
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	エーザイが厚労省に提出した「使用成績調査 実施計画書」に基づく解析
AF	5C
年齢	40~75歳が80%
対象数	2,437人
追跡期間	記載なし
対象集団の特性	61%が男性、消化性潰瘍患者
対象集団の設定条件	適応基準: ピロリ菌陽性の消化性潰瘍で標準療法(RAC療法)を開始した症例のうち2009年1月までに集計した症例 除外基準: 治療開始日以降来院せず、承認外薬剤の処方、登録違反
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	「使用成績調査 実施計画書」に記載
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	副作用発現は95人(3.9%)、109件にみられた。胃腸障害が最も多く(2.59%)、うち下痢が2.17%であった。詳細は頻度の高い順から①53人(2.17%): 下痢、②14人(0.57%): 味覚異常、③6人(0.25%): 発疹、④5人(0.21%): 肝機能異常、⑤4人(0.16%): 悪心、蕁麻疹、⑥3人(0.12%): 頭痛、⑦2人(0.08%): 低血圧、上腹部痛、嘔吐、薬疹、⑧1人(0.04%): 貧血、高カリウム血症、浮動性めまい、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、GERD、紅斑、掻痒症、顔面浮腫、倦怠感、ALP増加。
コメント	症例数が多いが、評価の詳細は記載不良。

文献No	65
著者	Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, Miwa Y, Kudo M, Kawashima J, Matsubara Y, Miwa J, Yakabi K.
題名	A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for Helicobacter pylori eradication in Japan.
雑誌名	J Gastroenterol
巻(号): ページ	47(3): 276-83
発行年	2012
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	記載なし
AF	5C
年齢	71%が15~65歳
対象数	3,789人 (ただし2次除菌患者を少なくとも97人含む)
追跡期間	記載なし(除菌成功率に関しては治療終了後最低4週以降に評価した)
対象集団の特性	男性62%、消化性潰瘍患者
対象集団の設定条件	適応基準: ピロリ菌除菌を受けた消化性潰瘍患者 除外基準: 除菌薬が禁忌患者
評価指標(エンドポイント)	副作用(プライマリーエンドポイントは除菌成功率)
評価指標の把握方法	記載なし
結果	プライマリーエンドポイントは除菌成功率のため非該当
不利益	副作用は4.4%(166/3,789)、重症副作用(高カリウム血症)は0.03%(1/3,789)、治療中止を要する副作用1.3%(49/3,789)
コメント	記載が不良では、グレードの定義も詳細不明。

文献No	66
著者	Kawanishi M.
題名	Development of reflux esophagitis following Helicobacter pylori eradication.
雑誌名	J Gastroenterol
巻(号): ページ	40(11): 1024-8
発行年	2005
研究デザイン	コホート研究
検査方法	HP感染はRUT、組織、培養のいずれかが陽性であればHP感染群、すべてが陰性の場合、HP陰性群あるいは除菌群と判断。
AF	5C
年齢	HP陽性群49.8歳、HP陰性群47.0歳、HP除菌群48.3歳
対象数	HP陽性群199人、HP陰性群151人、HP除菌群326人
追跡期間	8年(最長)
対象集団の特性	毎年胃内視鏡検診を受け、除菌前に食道炎の所見が内視鏡的になく、除菌後3年以上HP陰性状態が継続している者を除菌群とした。一方、同様の時期に同様の手法で検診を受け、食道炎がないことを内視鏡的に確認された者のうち、HP陽性の者を陽性群、陰性の者を陰性群とした。
対象集団の設定条件	内視鏡による経過観察を実施
評価指標(エンドポイント)	食道炎の発症
評価指標の把握方法	内視鏡検査
結果	除菌群では経過中央値6年で74人(22.7%)で食道炎が発症。HP感染群では5年で16人(8.0%)、HP陰性群では29人(19.2%)で発症をみた。KM解析、log-rank testではHP陽性群で有意に食道炎の発症が低かった ($p<0.01$)。性と年齢で調整し、HP感染群を基準とした除菌群の食道炎の発症リスクは2.43 ($p<0.01$)であったが、HP陰性群を基準とした場合除菌群のリスクは有意ではなかった(RR1.05, $p=0.85$)。除菌群だけのサブ解析では、裂孔ヘルニア(RR4.01, $p<0.01$)、喫煙歴(RR1.77, $p<0.05$)が食道炎発症のリスク因子となった。
不利益	上記
コメント	除菌群のエントリーの条件が除菌後少なくとも3年間は除菌状態が継続していることであるが、コホートをいつの段階で開始したのか明確でない。除菌から観察開始までの期間にばらつきがある可能性がある。

文献No	67
著者	Yagi S, Okada H, Takenaka R, Miyoshi M, Suzuki S, Toyokawa T, Kawahara Y, Yamamoto K.
題名	Influence of Helicobacter pylori eradication on reflux esophagitis in Japanese patients.
雑誌名	Dis Esophagus
巻(号): ページ	22(4): 361-7
発行年	2009
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	5C
年齢	除菌成功群55.7歳、除菌失敗群55.2歳
対象数	除菌前逆流性食道炎なし 除菌成功群429人(男:女=303:126)、除菌失敗群97人(76:21) 除菌前逆流性食道炎あり 除菌成功群27人(男:女=21:6)、除菌失敗群6人(5:1)
追跡期間	除菌前逆流性食道炎なし 除菌成功群249日(44~666)、除菌失敗群178日(44~670) 除菌前逆流性食道炎あり 除菌成功群175日(44~560)、除菌失敗群359日(49~484)
対象集団の特性	除菌治療を受けた胃潰瘍250人、十二指腸潰瘍156人、その他120人に除菌治療
対象集団の設定条件	1995~2005年に岡山大病院で除菌治療を受けた1,984人のうち、手術胃、除菌前から逆流性食道炎の治療を受けていた者、除菌前後のいずれかで内視鏡検査を受けていない者を除く559人のうち、除菌前に逆流性食道炎を認めない526人と除菌前に逆流性食道炎を認めた33人。
評価指標(エンドポイント)	除菌前後の内視鏡検査による逆流性食道炎の病像の変化
評価指標の把握方法	内視鏡検査
結果	除菌前に逆流性食道炎がなかった526人では、除菌成功429人のうち40人で除菌後に逆流性食道炎出現、除菌失敗例に比べて有意に多い($p=0.04$)。除菌前に逆流性食道炎を認めた33人では逆流性食道炎グレードに有意差なし。裂孔ヘルニアの存在がリスク因子である。
不利益	除菌後に有意に逆流性食道炎が増加
コメント	除菌により逆流性食道炎の有意な増加を認めた。除菌前から逆流性食道炎があった症例では前後で変化がなかったが、これは症例数が少ないためと思われる。除菌対象が胃潰瘍や十二指腸潰瘍症例であり、慢性萎縮性胃炎ではない。

文献No	68
著者	Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, Oguma K, Okada H, Yamamoto K.
題名	Helicobacter pylori eradication may induce de novo, but transient and mild, reflux esophagitis: Prospective endoscopic evaluation.
雑誌名	J Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	24(1): 107-13
発行年	2009
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	5C
年齢	49.4歳(17~84)
対象数	1,195人(男:女=1,046:149)のうち除菌失敗例187人、成功例1,000人、経観脱落例8人
追跡期間	平均3.6年(最長10年)
対象集団の特性	1,195人(男:女=1,046:149)のうち除菌失敗例187人、成功例1,000人、経観脱落例8人
対象集団の設定条件	1995~2003年に日本鋼管福山病院で胃潰瘍・十二指腸潰瘍で除菌治療を受けた1,484人のうち、除菌前の内視鏡検査で逆流性食道炎を認めなかった1,195人。
評価指標(エンドポイント)	逆流性食道炎の出現
評価指標の把握方法	内視鏡検査
結果	除菌成功1,000人中279人(27.9%)、除菌失敗187人中26人(13.9%)で逆流性食道炎の出現を認め、除菌症例で有意に逆流性食道炎の出現が高かった(HR=3.38、95%CI: 1.65-6.91)。除菌後、逆流性食道炎の70%は一過性で薬物治療を必要とせず、治療を要する者でも維持療法を必要とした者は4%と少数であった。
不利益	除菌後の逆流性食道炎の増加、しかし、軽症例が多い。
コメント	除菌後の逆流性食道炎の出現を長期にわたって観察。長期経過をみており、症例数も1,000人と多いが、除菌対象は胃潰瘍や十二指腸潰瘍で慢性胃炎患者ではない。除菌後の逆流性食道炎の多くは軽症例で薬物治療を要さない。

文献No	69
著者	Tsukada K, Katoh H, Miyazaki T, Fukuchi M, Kuwano H, Kimura H, Fukai Y, Inose T, Motojima T, Toda N, Yamada S.
題名	Factors associated with the development of reflux esophagitis after Helicobacter pylori eradication.
雑誌名	Dig Dis Sci
巻(号): ページ	51(3): 539-42
発行年	2006
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	5C
年齢	記載なし
対象数	153人
追跡期間	2001~2005年(平均20か月)
対象集団の特性	除菌成功例119人、除菌失敗例34人
対象集団の設定条件	群馬大学医学部附属病院、消化性潰瘍で除菌治療を受けた153人。除菌前逆流性食道炎合併例、手術例、NSAIDs・PPI・抗生剤・ビスマス製剤の使用例は除く。
評価指標(エンドポイント)	除菌後の逆流性食道炎の出現
評価指標の把握方法	内視鏡
結果	除菌成功例119人中24人(20.2%)、除菌失敗例34人中9人(26.5%)で逆流性食道炎を認めたが発生率に有意差はなかった($p=0.43$)。除菌後逆流性食道炎のORは胃潰瘍/十二指腸潰瘍で12.5(2.93-53.1)、裂孔ヘルニアあり/なしで5.75(1.81-18.2)、除菌成功/失敗で6.7(1.76-17.2)。
不利益	除菌後の逆流性食道炎の出現
コメント	十二指腸潰瘍と胃潰瘍では酸分泌状態が異なるため、除菌後の逆流性食道炎の出現に差異が出る。除菌成功・失敗による逆流性食道炎の出現について他の論文との違いは十二指腸潰瘍症例が多かったためか。

文献No	70
著者	Kawanishi M.
題名	Development of reflux esophagitis following Helicobacter pylori eradication.
雑誌名	J Gastroenterol
巻(号): ページ	40(11): 1024-8
発行年	2005
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	5C
年齢	除菌例48.3歳、HP陽性49.8歳、陰性47.0歳
対象数	676人
追跡期間	除菌例6年、HP陽性5年、HP陰性5.4年
対象集団の特性	除菌例326人、HP陽性例199人、HP陰性例151人
対象集団の設定条件	広島三菱病院の健診例。除菌前に逆流性食道炎がないと確認された326人。コントロールとして除菌をしていないHP陽性例199人とHP陰性例151人。
評価指標(エンドポイント)	除菌後の逆流性食道炎の発生
評価指標の把握方法	内視鏡
結果	観察期間内に除菌例326人中74人(22.7%)、HP陽性例199人中16人(8%)、HP陰性例151人中29人(19.2%)。HP陽性例に対する除菌例の逆流性食道炎のRRは2.43と有意に高くなった($p<0.01$)。しかし、HP陰性との差異はなかった。
不利益	除菌後の逆流性食道炎の発生の増加
コメント	HP陽性例を除菌すると除菌後に逆流性食道炎が増加するが、その頻度はHP陰性例を超えるものではない。

文献No	71
著者	Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, Fukuchi M, Fukai Y, Kimura H, Sohda M, Yamada S, Toda N, Motojima T, Kuwano H.
題名	The incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori.
雑誌名	Eur J Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	17(10): 1025-8
発行年	2005
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	5C
年齢	記載なし(逆流性食道炎の有無2群各々の平均年齢を表に記載)
対象数	102人
追跡期間	2年
対象集団の特性	群馬大学医学部附属病院単施設
対象集団の設定条件	消化性潰瘍のあるHP陽性者(逆流性食道炎のある者は除外)
評価指標(エンドポイント)	逆流性食道炎発生例数
評価指標の把握方法	内視鏡
結果	逆流性食道炎の発生は32/102(31.4%)。grade Aが27人、Bが5人。 除菌成功は77/102(75.5%)。 除菌前裂孔ヘルニア有無が唯一逆流性食道炎の発生に関係する(OR3.46, 95%CI: 1.64-7.30)。
不利益	HP除菌で逆流性食道炎は増えない。
コメント	前向き試験と記載はあるが、全体的に曖昧な印象。

文献No	72
著者	Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, Kuroda M, Nakamura M, Horiki N, Oka S, Gabazza EC, Adachi Y.
題名	Reflux esophagitis after eradication of Helicobacter pylori is associated with the degree of hiatal hernia.
雑誌名	Scand J Gastroenterol
巻(号): ページ	39(11): 1061-5
発行年	2004
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	胃内視鏡検査
AF	5C
年齢	平均52.3±12.5歳
対象数	148人
追跡期間	記載なし(除菌前に内視鏡検査をしているが、逆流性食道炎判定の内視鏡検査をいつ行っているかが明らかでない)
対象集団の特性	三重大学医学部附属病院単施設
対象集団の設定条件	除菌既往者(1998年4月から2002年3月に除菌)。逆流性食道炎のある例と裂孔ヘルニアの評価がない例は除外。
評価指標(エンドポイント)	逆流性食道炎の発生例数
評価指標の把握方法	内視鏡
結果	148人中、除菌成功122人(82.4%)、不成功26人(17.6%)。 逆流性食道炎は除菌成功者の20.5%(25/122; grade Aが12人とBが13人)、不成功者の3.8%(1/26)で有意差あり(p<0.05)。さらに、除菌成功122人中、裂孔ヘルニアがない例では5.3%(2/38)、ある例では27.4%(23/84)と有意差あり(p=0.0051)。 pHレベルは成功者で低下(p=0.0072)するが、逆流性食道炎発生の有無で有意な差はない。
不利益	除菌成功により逆流性食道炎は高頻度に生じ、裂孔ヘルニアの程度と胃酸pH低下に関係する。

文献No	73
著者	Takeuchi R, Kato K, Mizuno S, Kawamura Y, Kawamura F, Iwasaki A, Arakawa Y.
題名	Abnormal gastroesophageal flap valve is highly associated with endoscopic reflux esophagitis after Helicobacter pylori eradication.
雑誌名	Helicobacter
巻(号): ページ	9(1): 1-8
発行年	2004
研究デザイン	コホート研究
検査方法	胃内視鏡検査
AF	5C
年齢	20~79歳(平均51.2±11.4歳)
対象数	220人(と除菌を受けていない88人の年齢・性別・疾患をマッチさせたHP陽性者)
追跡期間	6~34か月
対象集団の特性	日本大学病院と2つの企業健康管理センター
対象集団の設定条件	除菌治療(成功割合91.5%)を受けた消化性潰瘍あるいは慢性胃炎の症例(1997年4月~2002年3月)。逆流性食道炎は除外基準ではない。
評価指標(エンドポイント)	逆流性食道炎の発生例数
評価指標の把握方法	内視鏡
結果	除菌群、非除菌群ともgastroesophageal flap valve異常のあるグループがないグループより有意に逆流性食道炎の頻度が高かった($p<0.01$)。除菌後の新たな逆流性食道炎の発生も同様であった(54.5% vs 9.1%, $p<0.01$)。除菌後の新たな逆流性食道炎はgrade AかBのmildなものであった。除菌によって逆流性食道炎は悪化しないし、胸やけなどのGERD症状も増悪しない。
不利益	gastroesophageal flap valve異常は除菌後の逆流性食道炎の発生に強く関連する。

文献No	74
著者	Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Kato K, Toyota T, Shimosegawa T.
題名	Increased gastric acid secretion after Helicobacter pylori eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis.
雑誌名	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	15(6): 813-20
発行年	2001
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	3剤7日投与による除菌(オメプラゾール20mg/day、メロニダゾール500mg/day、クラリスロマイシン200mg/day)
AF	5C
年齢	平均年齢51.5歳
対象数	105人
追跡期間	7か月
対象集団の特性	男性76人、女性29人 (うち39人に潰瘍、36人にduodenal ulcers、11人に萎縮、19人に初期胃がん)
対象集団の設定条件	胃内視鏡によって逆流性食道炎がないことを確認したヘリコバクターピロリ感染患者を除菌から7か月追跡した。対象は、除菌の4週間前以降にPPI、抗生剤、消炎剤の使用がなかった者に限定、すべての対象は、除菌の48時間前以降に H ₂ 受容体拮抗薬を用いないよう要請された。除菌が失敗したものは分析から除いた。
評価指標(エンドポイント)	逆流性食道炎、胃酸分泌
評価指標の把握方法	内視鏡(胃酸分泌はendoscopic gastrin test)を用いて除菌前と7か月後に把握
結果	逆流性食道炎を発症した患者としなかった患者の胃酸分泌を比較したところ、7か月時点において前者の胃酸分泌は有意に高かった(4.45±1.87 vs 3.85±2.58 mEq/10min; P 0.21 by the Mann-Whitney U-test)。しかし、除菌前には両群に違いはなかった。逆流性食道炎の発症は、胃酸が減少した患者群では4.3%、胃酸に変化のなかった患者群では0%しか観察されなかったが、胃酸が顕著に増加した患者群では23.5%で観察された。総じて、除菌後の逆流性食道炎の発生は、胃酸の増加と有意に関係していた(P < 0.01 by the Mann-Whitney U-test)。 また、逆流性食道炎の発生は、除菌前に 食道裂孔ヘルニアが観察された患者で20%(55人中11人)だったが、食道裂孔ヘルニアのなかった患者群では0%だった。
不利益	特になし
コメント	1) 除菌を行わなかったコントロール群が設定されておらず、除菌を行った群のみの結果が報告されている。 2) 分析に含まれた患者の多くは何らかの胃の疾患に罹患しており、サンプルの代表性が低い。

文献No	75
著者	Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Kawanishi M.
題名	High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for <i>Helicobacter pylori</i> : impacts of hiatal hernia and corpus gastritis.
雑誌名	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	14(6): 729-35
発行年	2000
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	介入群: 3剤7日による除菌(オメプラゾール20mg b.d.、アモキシシリン750mg b.d.、クラリスロマイシン200mg t.d.s.) 対照群: 除菌なし(ただし疾患状況によってオメプラゾールの投薬はあり)
AF	5C
年齢	49.8±0.7 歳
対象数	286人(男性223人、女性63人)
追跡期間	介入群: 485±20日 (16人のみ3年間追跡) 対照群: 508±27日
対象集団の特性	介入群: 75人で十二指腸潰瘍、55人で胃潰瘍、 対照群: 48人(64%)で十二指腸潰瘍、26人(47%)で胃潰瘍
対象集団の設定条件	広島三菱病院に通院する286人のヘリコバクターピロリに感染した潰瘍患者を1994年から1996年まで追跡。対照群は年齢・性・疾病でランダムにマッチし構成した。調査開始前4週間にPPI、H ₂ blocker等の服薬のある患者は除く。
評価指標(エンドポイント)	corpus gastritis、逆流性食道炎
評価指標の把握方法	内視鏡
結果	36人の患者で調査3年後に逆流性食道炎が観察されたが、対照群では1人のみだった。カプランマイヤー法により発生率を計算すると、介入群の3年後発生率は18%、対照群は0.3%であり、逆流性食道炎の発生に除菌は有意な効果を与えていた(p < 0.01)。逆流性食道炎は食道裂孔ヘルニアが観察された患者で28人(26%)だったが、食道裂孔ヘルニアがなかった患者では7.7%だった。またcorpus gastritisも除菌後の逆流性食道炎の発生と有意に相関していた。除菌後に発生した逆流性食道炎の97%は中軽度(mild)だった。
不利益	特になし
コメント	介入群と対照群がランダムに設定されており、除菌が逆流性食道炎を増加させる証左になると考えられる。

文献No	76
著者	Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M.
題名	Drug combinations with amoxycillin reduce selection of clarithromycin resistance during Helicobacter pylori eradication therapy.
雑誌名	Int J Antimicrob Agents
巻(号): ページ	19(1): 67-70
発行年	2002
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	ピロリ菌除菌
AF	5C
年齢	ピロリ菌除菌を行った540人の年齢については記載なし。 除菌が失敗し、かつ除菌前にクラリスロマイシン感受性であった55人の平均年齢は45.6歳であった。
対象数	540人
追跡期間	記載なし
対象集団の特性	ピロリ菌除菌を行った540人の男女比等については記載なし。 除菌が失敗し、かつ除菌前にクラリスロマイシン感受性であった55人の男女比は、男性56.4%(31人)、女性43.6%(24人)であった。
対象集団の設定条件	大分医科大学附属病院で消化性潰瘍または機能性胃腸症のためピロリ菌除菌を行った患者のうち、除菌が失敗し、かつ除菌前にクラリスロマイシン感受性であった患者の耐性率を調査した。 ピロリ菌除菌はすべての患者に対して2剤併用療法または3剤併用療法が行われた。2剤併用療法はプロトンポンプ阻害薬(2×20mgオメプラゾール、または2×30mgランソプラゾール、または2×10mgラベプラゾール)+2×400mgクラリスロマイシン2週間服用、または2×400mgクラリスロマイシン+2×750mgアモキシシリン2週間服用で行われた。3剤併用療法はプロトンポンプ阻害薬+2×200mgクラリスロマイシン+2×250mgメトロニダゾールまたは2×750mgアモキシシリン1週間服用で行われた。
評価指標(エンドポイント)	薬剤耐性菌の割合
評価指標の把握方法	病院の診療記録
結果	薬剤感受性試験にE testを用い、MIC値でクラリスロマイシン(CLA)は1mg/l以上、メトロニダゾール(MTR)は8mg/l以上、アモキシシリン(AMOX)は0.5mg/l以上を耐性株と定義した。 CLAに、AMOX、MTR、プロトンポンプ阻害薬(PPI)を併用し、除菌を行った540人のうち、除菌が失敗し、かつ除菌前にCLA感受性であったものは55人であった。この55人のうち、33人がCLAに対し2次耐性を獲得したため、CLAの2次耐性率は60.0%(33/55)であった。治療薬剤の組み合わせからみると、2次耐性率はPPI+CLA+MTRは90.0%(9/10)、PPI+CLAは88.9%(8/9)であったが、CLAにAMOXを組み合わせた、PPI+CLA+AMOXは38.7%(12/31)、CLA+AMOXは0.0%(0/5)と有意に減少した(p<0.01)。
不利益	薬剤耐性菌についての検討
コメント	アモキシシリンは、除菌不成功例のクラリスロマイシン耐性菌の出現を抑制する。クラリスロマイシンの耐性率の年次推移の記述もあり、1989~1991年の3年間では約1%であったが、1998~2000年の3年間では約18%と有意に増加している(グラフでの記述であり、数値の詳細は記述なし)。 各薬剤の1次耐性率、2次耐性率も記述されており、1次耐性率はCLAは12.9%(76/587)、AMOXは0.2%(1/587)、MTRは26.7%(157/587)であった。2次耐性率はCLAは60.0%(33/55)、AMOXは0.0%(0/56)、MTRは38.4%(10/26)でありクラリスロマイシンが高かった。

文献No	77
著者	Murakami K, Sato R, Okimoto T, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, Kagawa J, Sato S, Abe H, Arita T.
題名	Eradication rates of clarithromycin-resistant <i>Helicobacter pylori</i> using either rabeprazole or lansoprazole plus amoxicillin and clarithromycin.
雑誌名	Aliment Pharmacol Ther
巻(号): ページ	16(11): 1933-8
発行年	2002
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	HP感染: RUT 除菌判定: 培養(－)かつ検鏡(－)かつUBT(－)で除菌成功
AF	5C
年齢	49.5～51.5歳
対象数	295人
追跡期間	1週間の除菌治療後4週目に判定
対象集団の特性	1998年1月～2000年12月に大分医科大などで内視鏡検査により診断された胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎患者のうちHP陽性が上記方法にて確認された者。
対象集団の設定条件	LAC群(lansoprazole30mg, amoxicillin 750mg, CAM 200mg: ×2) 148人 RAC群(rabeprazole, amoxicillin, CAM) R20C400群(R 10mg, A 750mg, C 200mg: ×2) 49人 R40C400群(R 20mg, A 750mg, C 200mg: ×2) 48人 R40C800群(R 20mg, A 750mg, C 400mg: ×2) 50人
評価指標(エンドポイント)	各プロトコルでの除菌率
評価指標の把握方法	上記除菌判定
結果	intention-to-treatでLAC 78%に対しRAC 88%、per protocolで81%、91%で有意にRACで除菌率は高い。CAM感受性のある株の場合、per protocolでLAC89%、RAC98%でRACで有意に高い。しかし、CAM抵抗性のある株ではLAC0%、RAC8.1%の除菌率であった。また、R20C400、R40C400、R40C800での除菌率はCAM感受性株では95～98%で差がなく、抵抗株ではPPIやCAMを増量しても除菌率の改善はなかった [50%(1/2)、0%(0/6)、0%(0/4)]。
不利益	副作用として蕁麻疹1人、下痢4人。

文献No	78
著者	Isomoto H, Inoue K, Furusu H, Nishiyama H, Shikuwa S, Omagari K, Mizuta Y, Murase K, Murata I, Kohno S.
題名	Lafutidine, a novel histamine H ₂ -receptor antagonist, vs. lansoprazole in combination with amoxicillin and clarithromycin for eradication of <i>Helicobacter pylori</i> .
雑誌名	Helicobacter
巻(号): ページ	8(2): 111-9
発行年	2003
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	血清IgG検査、迅速ウレアーゼテスト、培養検査、組織検査
AF	5C
年齢	LFT群52.4歳、LPZ群51.8歳
対象数	122人
追跡期間	不明
対象集団の特性	LFT群(LF20mg/2日) vs LPZ群(30mg/2日) + CL200mg/2日 + AM750mg/2日
対象集団の設定条件	不明
評価指標(エンドポイント)	有効性、CYP2C19遺伝子多型ごとにも解析
評価指標の把握方法	除菌後4週間後に除菌判定
結果	ITT解析ではLFT群85.2% vs LPZ群80.3%、PP解析ではLFT群88.2% vs LPZ群84.5%、遺伝子多型は影響なし。耐性菌: CL:LFT群で4.9%/LPZ群で6.6%。
不利益	LFT群11.5% vs LPZ群11.5%
コメント	LFTは、LPZと同等の有効性。

文献No	79
著者	Miki I, Aoyama N, Sakai T, Shirasaka D, Wambura CM, Maekawa S, Kuroda K, Tamura T, Kita T, Sakaeda T, Okumura K, Kasuga M.
題名	Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of Helicobacter pylori infection with lansoprazole- or rabeprazole-based triple therapy in Japan.
雑誌名	Eur J Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	15(1): 27-33
発行年	2003
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	培養検査、迅速ウレアーゼテスト
AF	5C
年齢	48.9±17.3歳
対象数	145人
追跡期間	不明
対象集団の特性	胃潰瘍55人、十二指腸潰瘍57人、胃炎33人 除菌治療: gr1: LAC/gr2: RAC20/gr3: RAC40
対象集団の設定条件	記載なし
評価指標(エンドポイント)	除菌率、CYP2C19遺伝子多型別の解析
評価指標の把握方法	除菌後4週間後に除菌判定
結果	ITT解析/PP解析ではLAC79.6%/83.0% vs RAC20: 85.4%/89.1% vs RAC40: 83.3%/88.9%、CL感受性ありではCYP2C19遺伝子多型によらず除菌率97%以上。耐性菌: CL11.6%/Met8.0%/AM0%。
不利益	耐性菌出現
コメント	遺伝子多型が除菌成功を決めるのではない。

文献No	80
著者	Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K.
題名	Polymorphism of interleukin-1 β affects the eradication rates of Helicobacter pylori by triple therapy.
雑誌名	Clin Gastroenterol Hepatol
巻(号): ページ	2(1): 22-30
発行年	2004
研究デザイン	コホート研究
検査方法	迅速ウレアーゼテスト、培養検査、組織検査
AF	5C
年齢	胃炎51.4 $\pm$ 8.8歳、胃潰瘍48.7 $\pm$ 10.2歳、十二指腸潰瘍45.0 $\pm$ 10.2歳
対象数	350人
追跡期間	不明
対象集団の特性	胃炎153人、胃潰瘍110人、十二指腸潰瘍87人
対象集団の設定条件	OM20mg $\times$ 2回/日 or Lanso 30mg $\times$ 2回/日 & CL200mg $\times$ 3回/日 & Am 500mg $\times$ 3回/日
評価指標(エンドポイント)	除菌率
評価指標の把握方法	不明(診療記録?)
結果	除菌率: C/Cで77.3%、C/Tで89.6%、T/Tで94.7% 耐性菌: AM0%/CL14.3%(胃炎13%/GU14%/DU18%)
不利益	記載なし
コメント	IL-1 β の遺伝子多型が、PPI/Am/CL3剤併用HP除菌療法の除菌成功を決定する。

文献No	81
著者	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.
題名	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.
雑誌名	Clin Drug Invest
巻(号): ページ	26(7): 403-14
発行年	2006
研究デザイン	無作為化比較対照試験、double-blind
検査方法	HP感染は迅速ウレアーゼテスト、GF生検での細菌検査
AF	5C
年齢	low: 56.6±12.0歳、high: 52.9±13.2歳
対象数	288人 (low: 143人、high: 145人)
追跡期間	不明
対象集団の特性	不明
対象集団の設定条件	S1/S2潰瘍患者 & HP陽性、(AC+PPI除菌の既往例は除外)
評価指標(エンドポイント)	プライマリー: HP除菌率、探索的解析: 潰瘍の有無/CYP2C19遺伝子多型ごと/耐性について解析
評価指標の把握方法	GFによる生検での細菌検査で除菌率を算出。
結果	low dose: omeprazole40mg+AM1500mg+CL400mg/day for 1w, high dose: omeprazole40mg+AM1500mg+CL800mg/day) for 1w、除菌率はITTで low:81.1%/high:80.0%、PPでlow81.7%/high84.1%、耐性菌:AM: low20.3%/High19.3%、CL: low14.0%/high15.9%。耐性菌:AM: GU-low21.9%/high-22.9%、DU-low18.6%/high16.0%、耐性菌CL: GU-low4.1%/high-15.7%、DU-low24.3%/high16.0%
不利益	Low:46.9%/High:52.4%、治療後6w以内ではlow24.6%/high28.0%、6人に重度のAE(胃がん、食中毒、上腹部痛、大腿骨骨折×2、創哆開)。
コメント	low doseはhigh doseと同様に有効。

文献No	82
著者	Chung JW, Lee GH, Han JH, Jeong JY, Choi KS, Kim DH, Jung KW, Choi KD, Song HJ, Jung HY, Kim JH.
題名	The trends of one-week first-line and second-line eradication therapy for Helicobacter pylori infection in Korea.
雑誌名	Hepato-gastroenterology
巻(号): ページ	58(105): 246-50
発行年	2011
研究デザイン	コホート研究
検査方法	HP感染の診断はRUT、UBTのいずれかが陽性。除菌判定は4週後にUBT陰性で除菌成功。
AF	5C
年齢	first-line 51.3歳、second-line 54.2歳
対象数	first-line 4,198人、second-line 490人
追跡期間	7年間の除菌成功率のトレンド(2001~2007年)
対象集団の特性	除菌の対象者の疾患は消化性潰瘍、胃炎、腺腫・早期がんに対するEMR、MALT、胃がんの家族歴のある者、患者希望、過形成性ポリープ
対象集団の設定条件	4,198人にfirst-line治療(PPI、amoxicillin 1000mg bid、clarithromycin 500mg bid)を行い、不成功であった490人にsecond-line治療(PPI、metronidazole 500mg tid、tetracycline 500mg qid、bismuth 300mg qid)を実施。
評価指標(エンドポイント)	HP除菌成功率
評価指標の把握方法	診療録の見直し
結果	first-line therapyでは81.3, 83.7, 80.1, 80.7, 82.0, 75.9, 77.5%の除菌率の変化があり直近2年間では除菌成功率の低下をみた。 second-line therapyでは77.3, 86.2, 95.6, 95.9, 89.6, 83.2, 86.4%で除菌率の低下はなかった。
不利益	不明
コメント	各症例ごとのcomplianceが不明。副作用も不明。

文献No	83
著者	Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T, Yoshida Y.
題名	Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study.
雑誌名	Int J Cancer
巻(号): ページ	61(4): 465-9
発行年	1995
研究デザイン	症例対照研究
検査方法	免疫法による便潜血反応(1日法)
AF	1
年齢	40~79歳
対象数	ケース群: 大腸がん死亡者193人(結腸がん105人、直腸がん88人)、そのうち174人が組織学的に確認できたがんであった。 コントロール群: 性・年齢・住居地で個別にマッチした577人。
受診率	FOBT受検率(5年間) ケース群: 3.6~18.9(%) コントロール群: 8.1~22.8(%) 精検受診率は不明
対象集団の特性	40~79歳の地域住民
対象集団の設定条件	青森県内の1985年以前に大腸がん検診プログラムを実施していなかった26市町村
評価指標(エンドポイント)	大腸がん死亡
評価指標の把握方法	死亡小票とがん登録データにより把握。+診療録
結果	大腸がん診断の1年以内、2年以内、3年以内の受診ありのオッズ比0.40(95%CI: 0.17-0.92)、0.41(95%CI: 0.20-0.82)、0.48(95%CI: 0.25-0.92)。最終受診から0~1年、1~2年以内、2~3年以内の受診ありのオッズ比0.40(95%CI: 0.17-0.92)、0.39(95%CI: 0.12-1.33)、0.58(95%CI: 0.16-2.07)。
不利益	記載なし
コメント	免疫法による便潜血反応を用いた大腸がん検診の症例対照研究。要精検率が2.4%と化学法に比べ低値である。腹痛などの症状を持った症例、精検未受診者の死亡例などを除くと、1年以内の検診受診のオッズ比は0.16(95%CI: 0.05-0.54)と推定しており、免疫法の有効性を強く示唆する結果となっている。

追 補 レ ポ ー ト

追補レポート目次

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)、およびペプシノゲン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発症予測のメタ・アナリシス 173

方法 173

結果 174

まとめ 176

引用文献 176

ヘリコバクターピロリ菌に感染した無症状者に対する除菌療法による胃がん発症予防効果に関するメタ・アナリシス 214

方法 214

結果 215

まとめ 216

引用文献 216

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)、およびペプシノゲン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発症予測のメタ・アナリシス

胃がん検診エビデンス・レポート 2014 をサポートするエビデンスベースを構築する目的として、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)、およびペプシノゲン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発症予測能についての詳細なシステマティック・レビューとメタ・アナリシスを実施した(Terasawa et al, PLoS One 2014)。この胃がん検診エビデンス・レポート 2014 における追補レポートではエビデンス・レポート本体には引用されなかった項目も含め、本研究の結果を抽出して報告する。さらに詳細な方法、採用論文の詳細、感度分析を含む詳細な結果等については原著論文を参照されたい。

方法

文献検索

エビデンス・レポート作成のために実施した英語および日本語に限定した文献検索(1985~2013 年)に加え、ISI Web of Knowledge、Scopus、Google Scholar の citation-tracking 機能を利用して、該当論文を引用しているすべての文献をスクリーニングした。

文献の採用

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)、およびペプシノゲン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発症予測能を評価したコホート研究を採用とした。症例対照研究、コホート内症例対照研究、症例コホート研究は除外とした。

研究の質評価

ペプシノゲン検査(単独法)とヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)については Quality in Prognostic Studies (QUIPS-2) ¹⁾にてバイアスの危険性を検討した。さらにペプシノゲン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モデルについては Prediction Study Risk of Bias Assessment Tool (PROBAST) ²⁾にてバイアスの危険性と一般化における懸念を検討した。

エビデンスの統合

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)による胃がん発症予測を評価したコホート研究は累積発症イベント数が少なく、検査陽性・陰性の 2 群間にも不均衡が認められた。したがって、ハザード比については DerSimonian-Laird ランダム効果モデルを、累積イベントデータに基づくオッズ比に関しては Mantel-Haenszel 固定効果モデルおよび Peto 法を採用してメタ・アナリシスを実施した ³⁾。さらにリスク差について Mantel-Haenszel 法にて統合推定値を算定した。さらに累積イベントデータについてはこれらの相対メトリックを補足する目的で診断精度のメタ・アナリシスも実施した。標準的な 2 変量モデル ⁴⁾および階層統合 ROC モデル(いわゆるランダム効果モデル) ⁵⁾にて発症予測についての統合感

度・特異度と統合 ROC 曲線を算定した。

ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法については採用されたすべてのコホート研究において各検査の陽性・陰性により 4 群に胃癌リスクを層別化するモデルが採用されている。4 群間の比較可能な組み合わせは、理論的には 6 通り(つまり 3 の階乗)であるが、既報の研究では両検査陰性群を比較対照(A 群)とし、残りの 3 群(ペプシノゲン陰性・ヘリコバクターピロリ抗体陽性(B 群)、両検査陽性(C 群)、ペプシノゲン陽性・ヘリコバクターピロリ抗体陰性(D 群))それぞれを対照群と比較するなど選択的な比較が検討されていた。1 つの研究において 3 群以上の群間比較を実施した結果をメタ・アナリシスする場合、すべての研究からの結果と各研究内での比較結果の相関を同時にモデルに取り込んで検討する必要がある。さらに、既報では検討されていない比較対照群以外の 3 群間の比較データを間接比較として系統的・網羅的に検討する必要がある。これらに対処するため、ベイズ解析による多変量メタ・アナリシスを実施した^{6,7)}。主解析では固定効果モデルを使用し、ランダム効果モデルは感度分析として使用した。

リスク予測モデルの判別能を評価する標準的な指標はイベント判別能(discrimination)とリスク較正(calibration)である。しかし、既報の胃癌リスク 4 群層別化モデルではこれらの指標は検討されていなかった。このため、イベント判別能とリスク較正に関しては第 1 報である和歌山研究⁸⁾をベースラインとし、続報 4 件の累積イベントデータを利用して記述的メタ・アナリシスを実施した。イベント判別能については c 統計量を指標とし、リスク較正については予測された胃癌発症数を実際に観察された胃癌発症数を除した比率(以下、E/O 比)を指標として検討した⁹⁾。メタ・アナリシスはランダム効果モデルを採用した。

統計学的不均一性は I^2 で検討した¹⁰⁾。採用文献数が 10 編未満であったため、メタ回帰分析、サブグループ分析、出版バイアスの検定は実施しなかった¹¹⁾。解析は通常メタ・アナリシスのモデルについては Stata Ver. 12.1 を使用し、ベイズアンモデルによる多変量メタ・アナリシスについては WinBUGS 1.4.3 にて検討した。

結果

参加者 33,741 人を含む 9 件のコホート研究(日本から 7 件、韓国、中国からそれぞれ 1 件、合計 12 編の論文に報告)^{8, 12-22)}が採用となった。5 件は住民検診、2 件は医療機関で実施された任意検診、さらに 2 件は職域検診からのデータであった。検診受診者の平均年齢は 45~57 歳で、追跡調査は 4~14 年であった。胃癌発症率は人年法で 10 万人年当たり 21~260 と幅が認められ、胃癌発症の特定方法も多様であった。

ペプシノゲンを検討した 7 件の研究はすべて同一のアッセイを使用していた。カットオフ値は慢性萎縮性胃炎診断に推奨されている(ペプシノゲン I ≤ 70 ng/mL およびペプシノゲン I/II ≤ 3.0)を全研究が採用していたが、事後的な解析に基づき固有のカットオフ値を採用しているものも 2 件で認められた。一方、ヘリコバクターピロリ抗体を検討した 6 件の研究はそれぞれ異なるアッセイ(報告されているピロリ菌感染症の診断精度も異なる)を採用していた。

QUIPS-2 による評価では、ペプシノゲン検査(単独法)およびヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)を検討した研究はアウトカムである胃癌発症の確認方法、交絡因子の補正法、統計解析や結果報告の方法にバイアスの危険性が懸念される問題点が認められた。一方 PROBAST による評価では、ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法による 4 群リスクモデルを検討した研究は選択バイアスの危険性が懸念された。

1) ペプシノゲン検査(単独法)

8 件のコホート研究 (8, 13, 15~17, 20~22) がペプシノゲンによる胃癌発症リスクを検討しており、そのうち 4 件の研究(参加者 14,343 人)^{14, 18, 20, 22} がハザード比を報告、累積カウントデータは 8 件(参加者 32,766 人)^{8, 13, 15~17, 20~22} が報告していた。メタ・アナリシスではペプシノゲン陰性に比べ、陽性の場合の胃癌発症リスクは有意に高く、統合ハザード比 3.5 (95%CI: 2.7-4.7, $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$)、統合オッズ比 3.9 (95%CI: 3.2-4.8, $p < 0.001$, $I^2 = 37\%$)、統合感度 0.57 (95%CI: 0.49-0.65)、統合特異度 0.76 (95%CI: 0.69-0.81) となった(図 1)。感度分析の結果も同様の傾向が認められた。

2) ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)

6 件のコホート研究 (8, 16, 18~21) がヘリコバクターピロリ抗体の結果による胃癌発症リスクを検討していた。3 件の研究(参加者 9,960 人)^{14, 17, 20} がハザード比を報告しており、6 件(参加者 19,419 人)^{8, 16, 18~21} で累積カウントデータが検討されていた。メタ・アナリシスではヘリコバクターピロリ抗体陰性に比べ、陽性の場合の胃癌発症リスクは有意に高く、統合ハザード比 3.2 (95%CI: 2.0-5.2, $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$)、統合オッズ比 2.8 (95%CI: 2.0-3.8, $p < 0.001$, $I^2 = 10\%$)、統合感度 0.87 (95%CI: 0.76-0.94)、統合特異度 0.30 (95%CI: 0.23-0.39) となった(図 2)。感度分析の結果も同様の傾向が認められた。

3) ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法

5 件のコホート研究 (8, 16, 18, 20, 21) がペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法に基づいた 4 群リスクモデルによるリスク層別化を検討しており、このうち 4 件(参加者 16,943 人)^{8, 16, 18, 20} がハザード比を検討、5 件(参加者 18,444 人)^{8, 16, 18, 20, 21} が累積カウントデータを報告していた。ハザード比を使用した多変量メタ・アナリシスでは A 群より B 群の胃癌発症リスクが有意に高く、B 群より C 群の胃癌発症リスクが有意に高い結果が示されたが、C 群と D 群に関してはどちらがより胃癌発症リスクが高いかを示すエビデンスは得られなかった(図 3)。累積イベントデータを用いた解析でも同様の結果であった。メタ・アナリシスのモデルは固定効果モデルとランダム効果モデルの両者で実質的な違いは認められなかった。事後的に C 群と D 群を単一群(C+D 群)として検討した 3 群リスクモデルを累積イベントデータから検討した感度分析では、A 群より B 群が有意に高く、B 群より C+D 群が有意に高い胃癌発症リスクとなる結果が示された(図 4)。メタ・アナリシスのモデルを変更した感度分析の結果も同様の傾向が認められた。

累積イベントデータから算定した c 統計量は全体的に中等度のイベント判別能を示し、統計学的に均一な結果であった(統合 c 統計量 0.71, 95%CI: 0.68-0.73, $I^2 = 7\%$) (図 5)。一方、リス

ク校正についてはすべてのリスク群を単一群にまとめると 4 件中 2 件の研究でイベント過大予測(E/O 2.43, 95%CI: 1.86-3.12, $p < 0.001$)またはイベント過少予測(E/O 0.41, 95%CI: 0.30-0.55, $p < 0.001$)の結果が認められた(図 6)。

まとめ

今回のシステマティック・レビューでは東アジアから報告された 9 件の無症状者からなるコホート研究からペプシノゲン検査(単独法)、ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)、およびペプシノゲン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予測モデルの胃癌発症予測能を検討した。メタ・アナリシスの結果からはペプシノゲン検査(単独法)では陽性者は陰性者に比し約 4 倍の胃癌発症リスクがあること、ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)では約 3 倍の胃癌発症リスクがあることが示された。また、ペプシノゲン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予測モデルで 4 群にリスク層別化ができる可能性が示唆された。ただし、採用された研究全体に結果の信頼性を低下させるバイアスの危険性が懸念され、さらに 4 群リスクモデルはリスク校正の再現性に問題が認められた。

上記の研究成果は以下の論文として公表された。

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.

引用文献

1. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280-6.
2. PROBAST steering committee. Prediction risk of bias assessment tool (PROBAST). 2013.
3. AHRQ. Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD); 2013.
4. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(10):982-90.
5. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics.* 2007;8(2):239-51.
6. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-24.
7. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: a tutorial.

- BMC Med Res Methodol. 2010;10:54.
8. Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer*. 2014; 134(6): 1445-57.
 9. Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(2):365-77.
 10. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
 11. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rücker G, Harbord RM, Schmid CH, Tetzlaff J, Deeks JJ, Peters J, Macaskill P, Schwarzer G, Duval S, Altman DG, Moher D, Higgins JP. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
 12. Sugishita Y, Ito F, Seiko A. Evaluation of Two Steps Gastric Cancer Detection Program Using Serum Pepsinogen Test Applied for Urban Residents Living in Katsushika Ward of Tokyo from 2000 to 2001. *J Jpn Assoc Cancer Detect Diagn*. 2003;10(2):161-6.
 13. Ito F, Watanabe Y, Miki K. Effect of the Two-step Serum Pepsinogen Test Method on Reducing Stomach Cancer Mortality among the Urban Residents. *J Jpn Assoc Cancer Detect Diagn*. 2007;14(2):156-60.
 14. 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.
 15. Watase H, Inagaki T, Yoshikawa I, Furihata S, Watanabe Y, Miki K. Five years follow up study of gastric cancer screening using the pepsinogen test method in Adachi city. *J Jpn Assoc Cancer Detect Diagn*. 2004;11:77-81.
 16. 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.
 17. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y, Ninomiya T, Doi Y, Shikata K, Yonemoto K, Shirota T, Matsumoto T, Iida M. The serum pepsinogen test as a predictor

- of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(7):629-37.
18. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, Tanizaki Y, Doi Y, Tanaka K, Oishi Y, Matsumoto T, Iida M. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer.* 2006;119(1):196-201.
 19. Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, Kang HM, Lee HS, Jung HC, Song IS. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):448-54.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Okuno T, Kido T, Sakurai M, Nakamura K, Morikawa Y, Miura K, Ishizaki M, Naruse Y, Higashiyama M, Nakagawa H. A 15-year cohort study on the incidence of gastric cancer and the validity of testing based on serum pepsinogen screening test. *Journal of the Tsuruma Health Science Society, Kanazawa University.* 2012;36(2):15-23.

図 1. ペプシノゲン検査(単独法)の胃癌発症予測能
(Terasawa et al, PLoS One 2014 より引用)

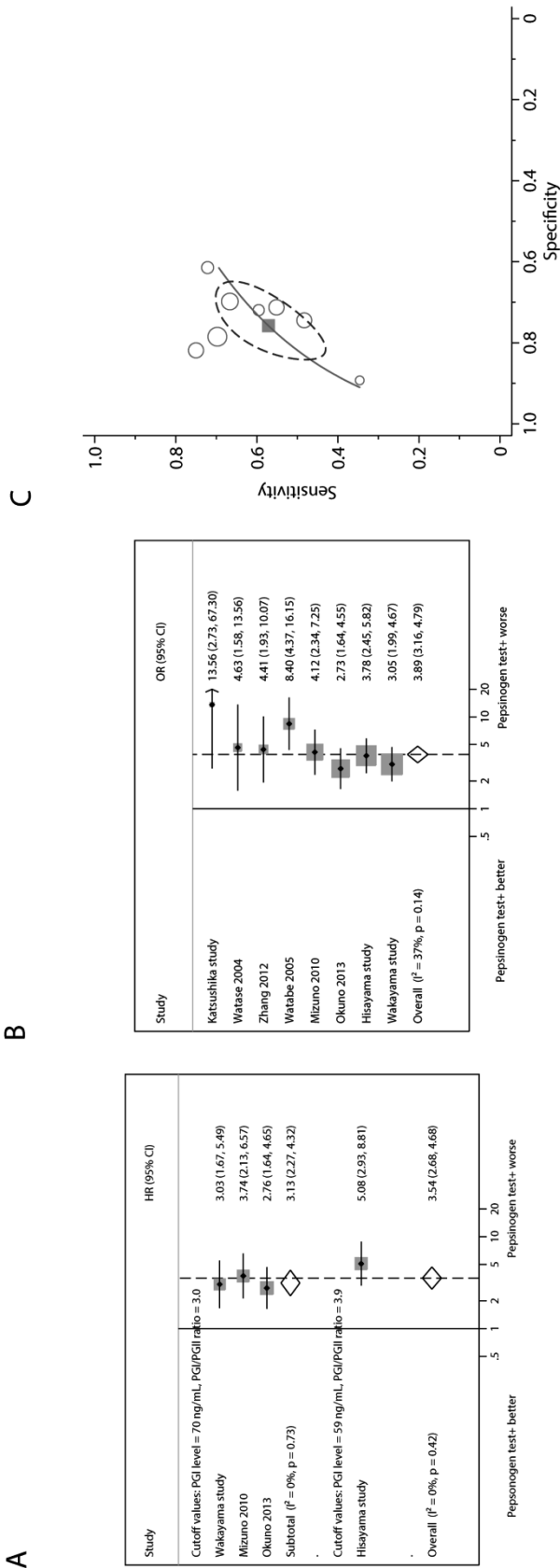


図 2. ヘリコバクターピロリ抗体検査(単独法)の胃がん発症予測能
(Terasawa et al, PLoS One 2014 より引用)

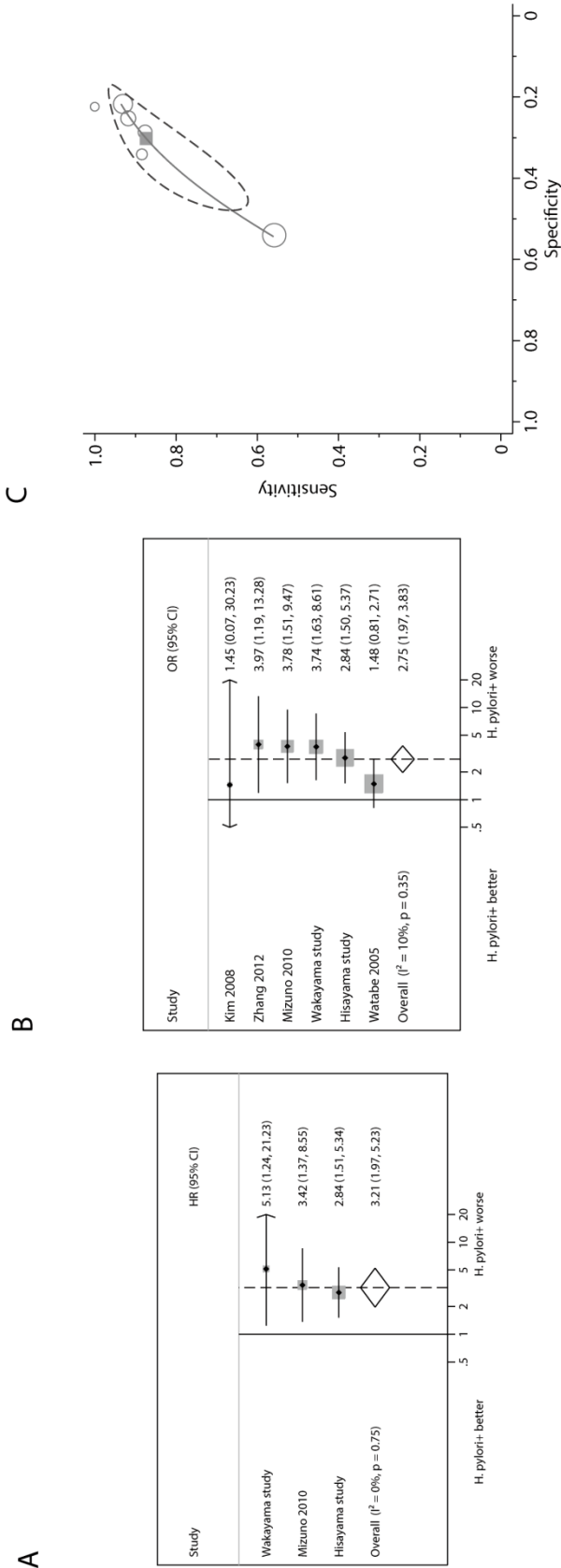


図 3. ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法に基づく 4 群リスクモデル
(Terasawa et al, PLoS One 2014 より引用)

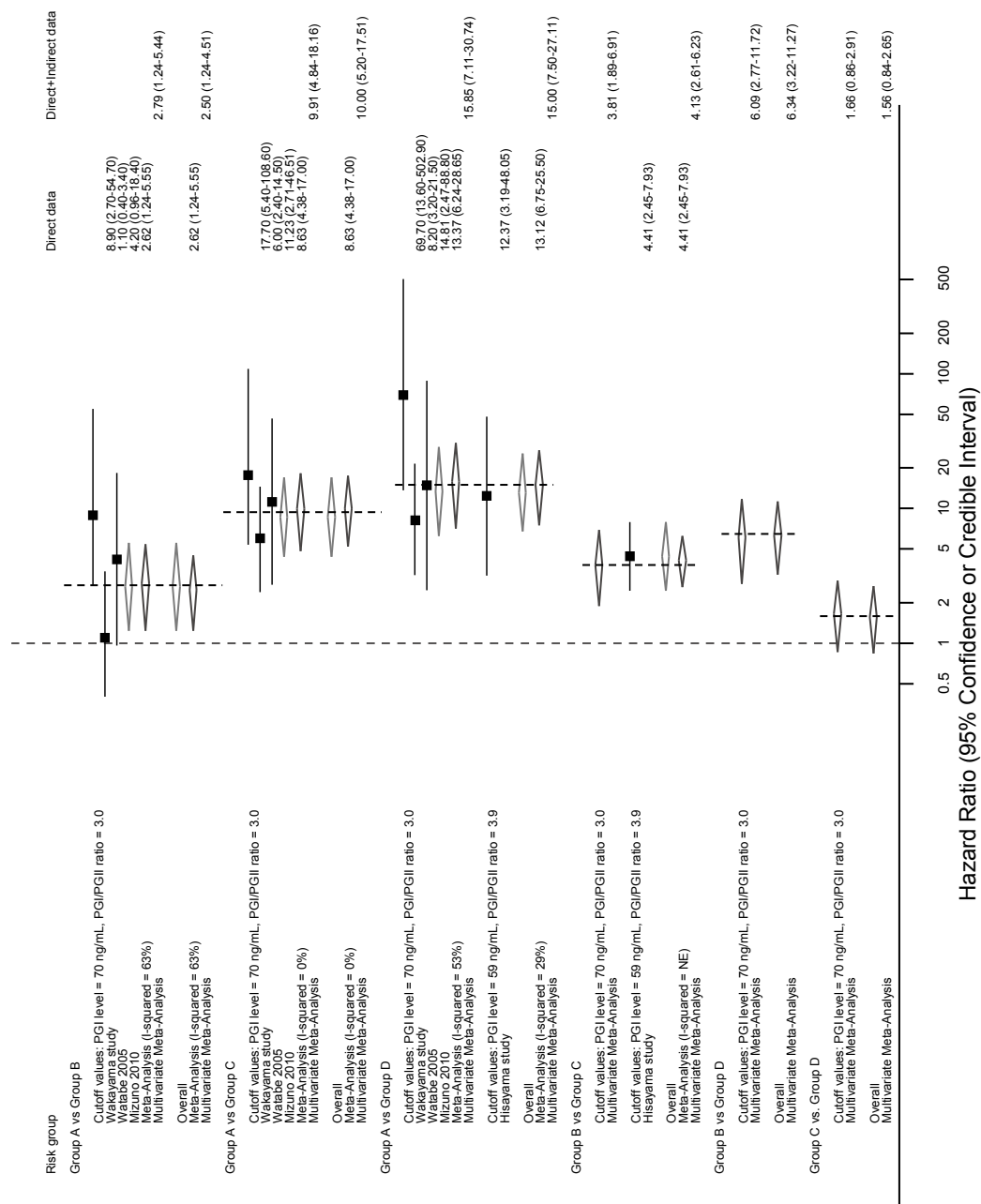


図 4. ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法に基づく 3 群リスクモデル
(Terasawa et al, PLoS One 2014 より引用)

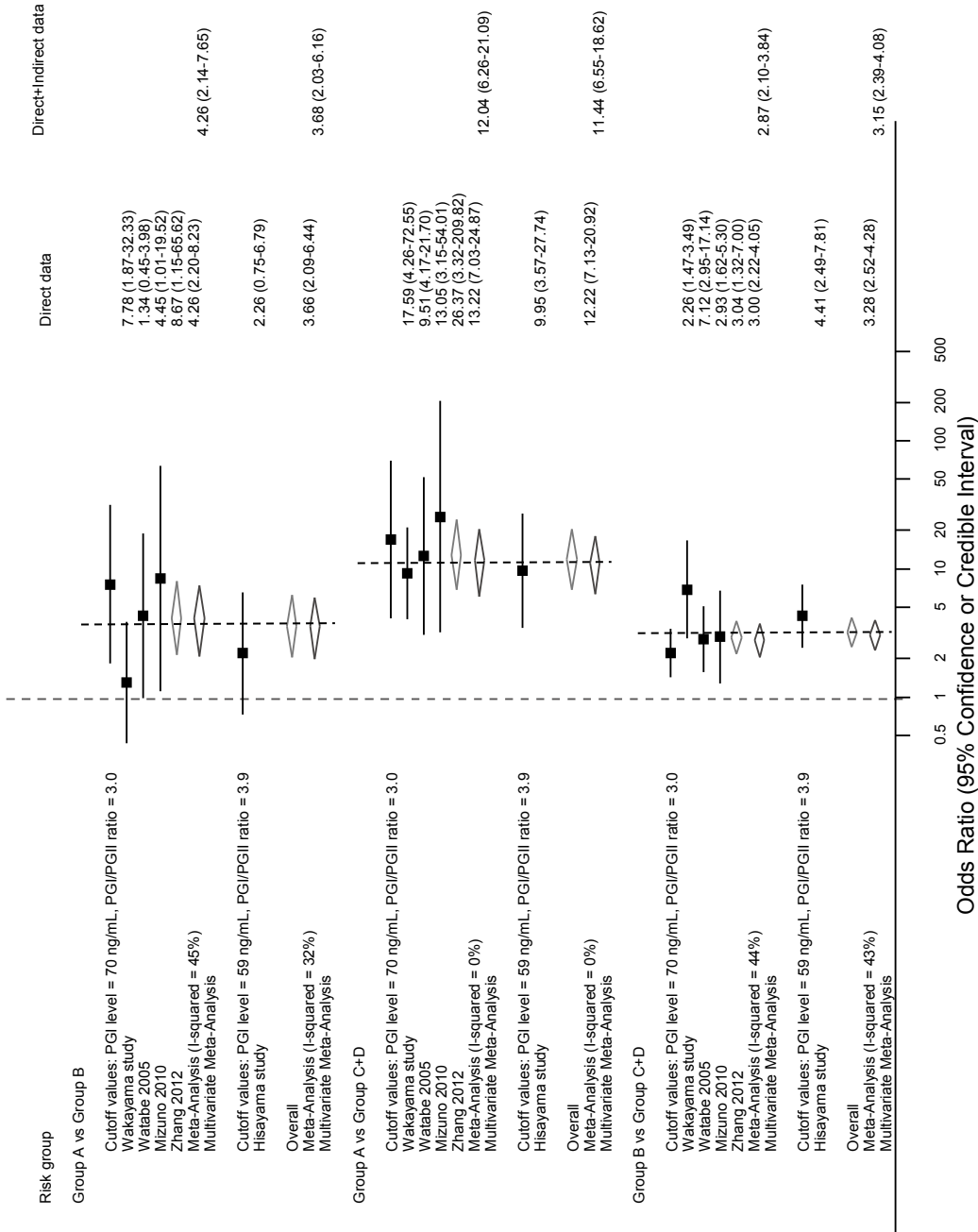


図 5. ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法に基づく 4 群リスクモデルのイベント判別能 (Terasawa et al, PLoS One 2014 より引用)

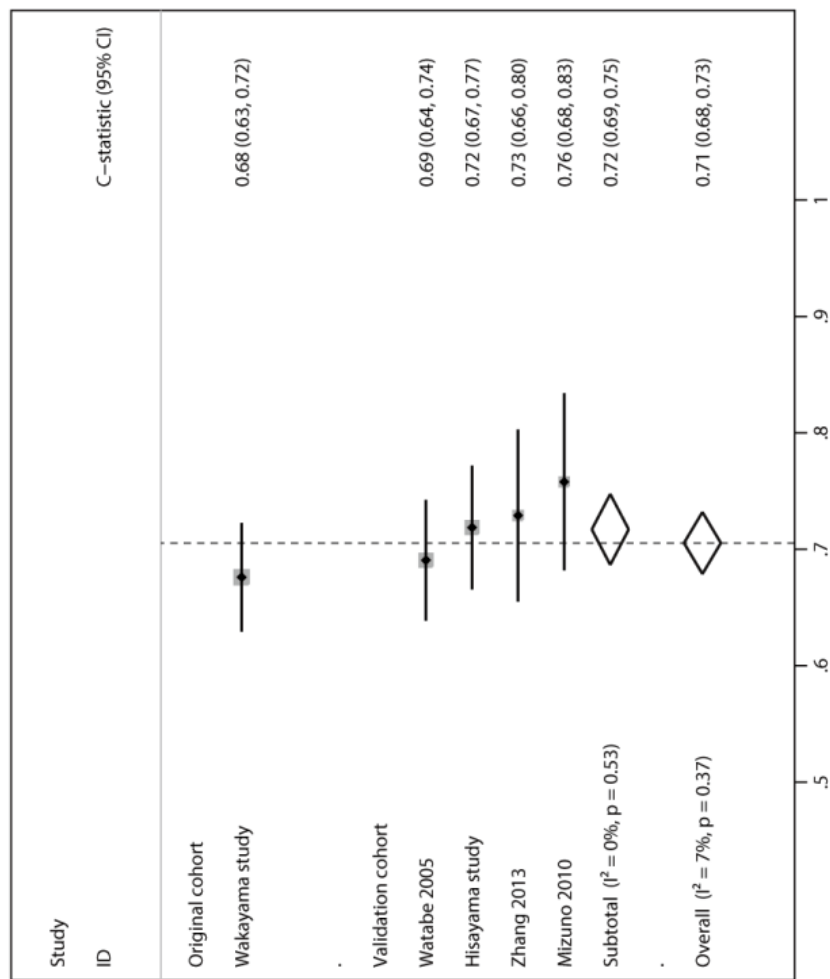
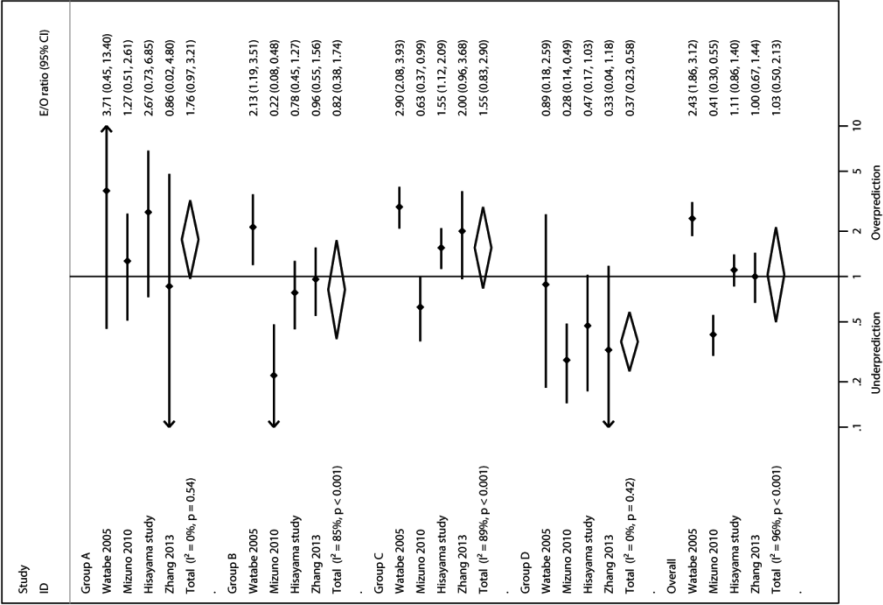


図 6. ペプシノゲンとヘリコバクターピロリ抗体検査の併用法に基づく 4 群リスクモデルのリスク校正
(Terasawa et al, PLoS One 2014 より引用)





Prediction of Gastric Cancer Development by Serum Pepsinogen Test and *Helicobacter pylori* Seropositivity in Eastern Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis

Teruhiko Terasawa^{1,2*}, Hiroshi Nishida³, Katsuaki Kato⁴, Isao Miyashiro⁵, Takaki Yoshikawa⁶, Reo Takaku⁷, Chisato Hamashima⁸

1 Section of General Internal Medicine, Department of Emergency and General Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan, **2** Center for Clinical Evidence Synthesis, Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, United States of America, **3** Department of Health Information and Statistics, Panasonic Health Care Center, Osaka, Japan, **4** Cancer Detection Center, Miyagi Cancer Society, Sendai, Miyagi, Japan, **5** Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan, **6** Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center, Kanagawa, Japan, **7** Institute for Health Economics and Policy, Tokyo, Japan, **8** Cancer Screening Assessment and Management Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan

Abstract

Background: To identify high-risk groups for gastric cancer in presumptively healthy populations, several studies have investigated the predictive ability of the pepsinogen test, *H. Pylori* antibodies, and a risk-prediction model based on these two tests. To investigate whether these tests accurately predict gastric cancer development, we conducted a systematic review and meta-analysis.

Methods: PubMed and other electronic databases were searched for cohort studies published in English or Japanese from January 1985 through December 2013. Six reviewers identified eligible studies, and at least two investigators extracted data on population and study-design characteristics, quality items, and outcomes of interest. Meta-analyses were performed on non-overlapping studies.

Results: Nine prospective cohorts from Eastern Asia reported in 12 publications, including 33,741 asymptomatic middle-aged participants of gastric cancer screening, were eligible. For discriminating between asymptomatic adults at high and low risk of gastric cancer, the pepsinogen test (summary hazard ratio [HR], 3.5; 95% confidence interval [CI], 2.7–4.7; $I^2 = 0\%$) and *H. pylori* antibodies (summary HR, 3.2; 95% CI, 2.0–5.2; $I^2 = 0\%$) were statistically significant predictors as standalone tests. Although the risk-prediction model was in general moderately accurate in separating asymptomatic adults into four risk groups (summary c-statistic, 0.71; 95% CI: 0.68–0.73; $I^2 = 7\%$), calibration seemed to be poor. The study validity was generally limited.

Conclusions: The serum pepsinogen test, *H. pylori* antibodies, and the four-risk-group model for predicting gastric cancer development seem to have the potential to stratify middle-aged presumptively healthy adults. Future research needs to focus on comparative studies to evaluate the impact of screening programs adopting these tests. Also, validation, preferably with model updating, is necessary to see whether the current model performance is transferable to different populations.

Citation: Terasawa T, Nishida H, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, et al. (2014) Prediction of Gastric Cancer Development by Serum Pepsinogen Test and *Helicobacter pylori* Seropositivity in Eastern Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 9(10): e109783. doi:10.1371/journal.pone.0109783

Editor: Hiromu Suzuki, Sapporo Medical University, Japan

Received: July 15, 2014; **Accepted:** September 3, 2014; **Published:** October 14, 2014

Copyright: © 2014 Terasawa et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are within the paper and its Supporting Information files except for the exact search strategies for the original health technology assessment, which are described in detail in Ref #3. The pertinent data (the interim results of a health technology assessment conducted by the literature review committee for the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening) has already been published online as Draft, the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening 2013, available at <http://canscreen.ncc.go.jp>.

Funding: This study was supported solely by the Grant-in-Aid for H22-Third Term, Comprehensive Control Research for Cancer 022 from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: All authors confirm that there are no conflicts of interest associated with this publication and there has been no significant financial support for this work that could have influenced its outcome. Dr. Hiroshi Nishida directs and performs endoscopic gastric cancer screening as a part of the annual workplace health checkup for the employers of Panasonic Corporation at Panasonic Healthcare Center. Dr. Nishida did not receive any financial support from the corporation for conducting the research and writing this paper. Panasonic Corporation and Panasonic Healthcare Center do not have a direct or indirect relationship with any of the medical tests assessed in this paper, or any other related healthcare products in developed or already marketed. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* Email: terasawa@fujita-hu.ac.jp

Introduction

Gastric cancer is the fourth most common cause of cancer death worldwide [1], and is the most prevalent cancer in Eastern Asia [2]. Because high cure rates can be expected for early stages of gastric cancer, and non-randomized evidence suggests that radiographic screening can decrease gastric-cancer-specific mortality [3], several Asian countries have initiated cancer-screening programs using upper gastrointestinal tract photofluorography or gastric endoscopy [4]. However, recent nationwide gastric cancer screening rates for the general population in Japan have been unsatisfactorily low [5]; therefore, a major current focus is on developing a risk-stratified screening program by efficiently identifying high-risk populations.

Infection with *Helicobacter pylori* and its associated chronic atrophic gastritis (CAG) are two major risk factors for gastric cancer [6,7]. In addition to several candidate oncogenic mechanisms [7,8], epidemiologic studies [9–12], have shown the associations between these factors and gastric cancer. To predict gastric cancer development in healthy populations, several cohort studies have assessed the serum pepsinogen test and *H. pylori* seropositivity, respectively, as surrogate markers for CAG and *H. pylori* infection, and a risk-prediction model based on the two tests. However, these studies have small sample sizes and use heterogeneous designs, making it difficult to interpret the published data. Also, those studies that have assessed the prediction model typically focus on relative risk estimates and fail to assess the performance of the model [13]. Therefore, we performed a systematic review to provide a comprehensive summary of the predictive ability of these tests in presumptively healthy adults. We also aimed to quantitatively explore the calibration and discrimination of the prediction model based on the reported data.

Materials and Methods

This work is an updated, in-depth systematic review and meta-analysis based on a broad health technology assessment conducted by the literature review committee for the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening [3], using a set of standardized systematic review methods [14] and following a prespecified protocol. There is no specific protocol for this focused, updated review. The aim of the health technology assessment was twofold: in an asymptomatic healthy population, to evaluate the existing evidence on benefits and harms of conventional screening strategies using photofluorography or gastrointestinal endoscopy, and to evaluate “risk-stratified” screening strategies incorporating the serum pepsinogen test, *H. pylori* antibodies, or a risk-prediction model based on the two tests as the primary screening modality before performing photofluorography or endoscopy. In this paper, we focus on the predictive ability of the serum

pepsinogen test, *H. pylori* serology, and the prediction model to predict gastric cancer development in asymptomatic populations.

Literature search

We searched PubMed, Web of Science, Cochrane Central, and the Japanese Medical Research Database (Igaku-Chuo-Zasshi) using search terms like “stomach neoplasms”, “gastric cancer”, “endoscopy”, “*Helicobacter pylori*”, “pepsinogens”, “atrophy”, “diagnosis”, “mass screening” and their synonyms. The searches were limited to English- or Japanese-language publications, and citations from Jan 1 1985 to July 10 2013. The exact search strategy is reported in the guidelines [3]. The search was updated to December 31 2013 to include only studies assessing the serum pepsinogen test and/or *H. pylori* serology. The updated search was then supplemented by examining the title and abstract of all articles that cited at least one of the already included publications found through the citation-tracking function of the ISI Web of Knowledge database, Scopus, and Google Scholar. We also perused the reference list of eligible studies and relevant review articles, and consulted with experts in gastric cancer screening.

Study eligibility

Six reviewers in three pairs independently screened non-overlapping sets of abstracts and independently examined the full text of each potentially eligible study. Studies that assessed the serum pepsinogen test and/or *H. pylori* seropositivity at enrollment as predictors of gastric cancer development in asymptomatic participants of gastric cancer screening programs were considered eligible. We included both prospective cohort studies and retrospective analyses of prospective cohorts of any sample size that followed up all participants. We did not prespecify a minimum follow-up period, how the studies followed up participants, or how they verified gastric cancer development. We accepted studies regardless of whether they included or excluded participants with gastric cancer diagnosed at enrollment or shortly after positive screening results for pepsinogen test and/or *H. pylori* antibodies (endoscopy and biopsy were typically performed). We excluded case-control studies and nested case-control or case-cohort studies. We also excluded studies that assessed the detection rates of gastric cancer based on the pepsinogen test and/or *H. pylori* antibodies without follow-up. Discrepancies regarding inclusion were resolved by consensus between the assessors including a third reviewer.

We took particular care to identify publications with at least partially overlapping populations by comparing authors, centers, recruitment periods, and patient demographic characteristics. In the case of multiple publications from one study, we included only the publication with the longest follow-up.

Table 1. Gastric cancer risk groups defined by the pepsinogen test and *H. pylori* antibody.

Pepsinogen test	Negative	Negative	Positive	Positive
<i>H. pylori</i> serology	Negative	Positive	Positive	Negative
4-risk group model ^a	Group A	Group B	Group C	Group D
3-risk group model ^b	Group A	Group B	Group C + Group D	

^aThe original model adopted in the primary studies.

^bAn alternative model used in our *post-hoc* sensitivity analysis.

doi:10.1371/journal.pone.0109783.t001

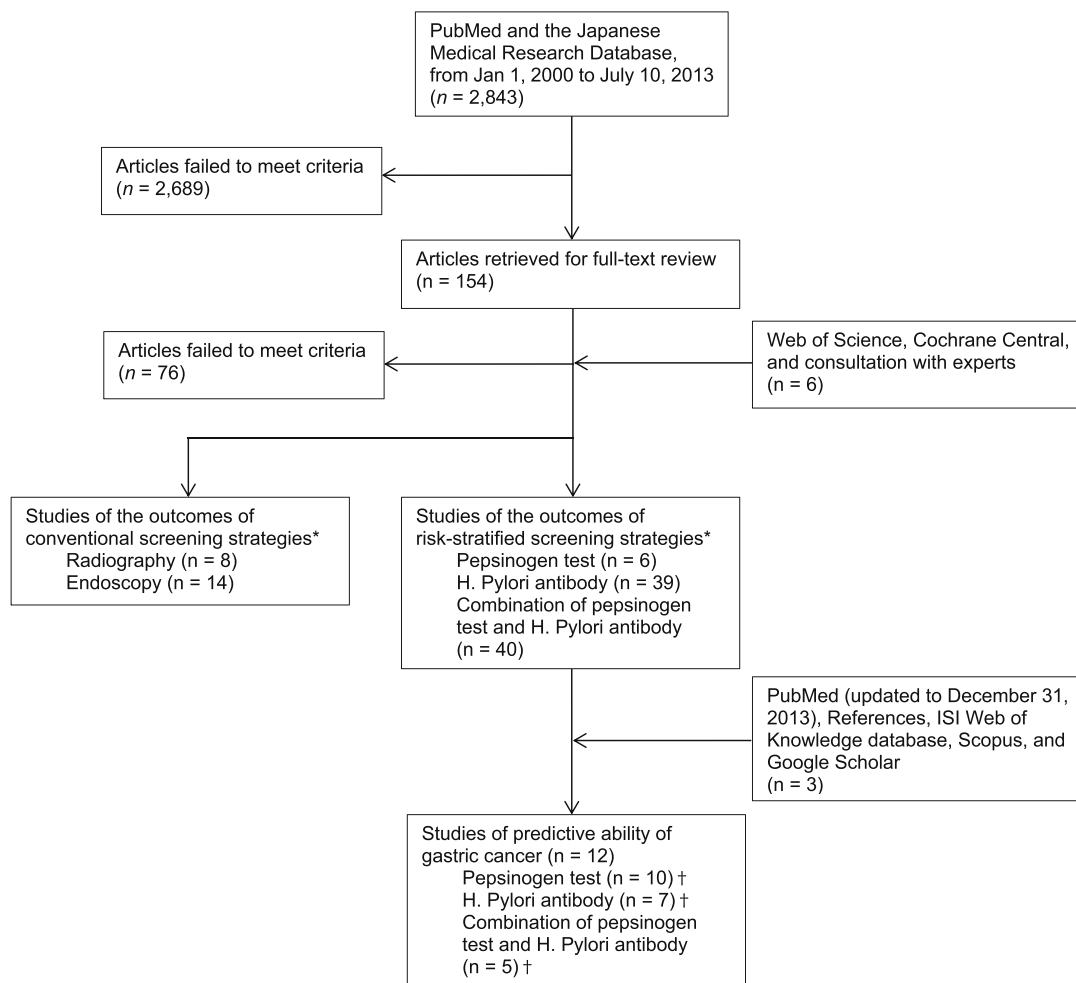


Figure 1. Study flow diagram. *, † These studies are not necessarily mutually exclusive; some met more than two research questions in the original health technology assessment.
doi:10.1371/journal.pone.0109783.g001

Data extraction

One reviewer extracted descriptive data from each eligible paper, which were confirmed by at least one other reviewer. We extracted the following information: first author, year of publication, study location, study design and setting, inclusion and exclusion criteria, baseline participant demographic characteristics, follow-up period, methods used to ascertain gastric cancer development, and technical specification of the pepsinogen test and *H. pylori* antibodies. We also recorded the reported performance of each test for diagnosing respective target clinical conditions and their reference standard, if any, in the literature (i.e., CAG by pepsinogen test and *H. pylori* infection status by seropositivity).

One reviewer extracted numerical data regarding test results and gastric cancer development from each study, which were confirmed by at least one other reviewer. Specifically, for each risk group defined we recorded the cumulative number of gastric cancer cases identified through follow-up, the total number at risk, and the hazard ratio (HR) estimates from the full statistical model that adjusted for the largest number of potential confounders. Two out of 150 (1%) extractions by the second reviewer for the numerical data were inconsistent.

Any disagreements were resolved by consensus. A third investigator adjudicated any unresolved discrepancies. We contacted by email authors of studies for additional information when it was not possible to extract numerical data from the publication.

Quality assessment

We abstracted information on aspects of the design and conduct of individual studies using a checklist specifically designed for assessing studies of prognostic tests [15]. Items included study design, selection of study participants, description of tested population, inclusion and exclusion criteria, start point of follow-up, description of test characteristics (assay methods and blinding of test assessors to clinical outcomes and *vice versa*), description of ascertainment of gastric cancer development, follow-up period, and methods of data analysis (internal and external validation, and whether appropriate statistical analyses including multivariable adjustment taking account of other established risk factors had been performed). We then judged the risk of bias for studies that assessed the pepsinogen test or *H. pylori* antibodies as a standalone test, using the Quality In Prognosis Studies (QUIPS-2) [16], and rated the risk of bias and concerns about applicability for studies of a risk-prediction model based on the two tests, using the Prediction

Table 2. Study characteristics.

Study ID (Study location)	Design: Recruitment period (y/m)	Setting	Exclusions	Subjects, n; (Male, %)	Mean age (range), y	Mean follow up, y	Cancer incidence rate, /100,000 person-year	Ascertainment of gastric cancer development
Katsushika study [31,32] (Katsushika, Tokyo, Japan)	Prospective; 2000	Population-based health checkup	ND	4,490 (37)	47 (40–55)	3.9	46	Gastric cancer screening program registry and hospital record. Endoscopy recommended if PG test positive ^a or barium X-ray if negative.
Wakayama study [27,33] (Wakayama, Wakayama, Japan)	Prospective; 1994/4–1995/3	Workplace health checkup	Women; symptomatic patients; previous gastric resection; users of H2RAs or NSAIDs; gastric cancer diagnosed <1 year after surveillance (n = 8)	4,655 ^b (100)	50 (40–59)	11.6 ^b	161	Annual double-contrast barium X-ray and PG test followed by endoscopy +/- biopsy if either test positive
Watase 2004 [34] (Adachi, Tokyo, Japan)	Prospective; 1996	Population-based health checkup	Symptomatic patients; previous gastric resection; users of PPIs, patients with renal failure	5,449 (37)	51 (40–60)	4.8	58	Review of health checkup database and gastric cancer screening program registry. Endoscopy recommended if positive for PG test ^c
Watabe 2005 [35] (Chiba, Japan)	Prospective; 1995/3–1997/2	Opportunistic health checkup	Gastric cancer; peptic ulcer; and past history of gastrectomy	6,983 (68)	49 (ND)	4.7	130	Annual endoscopy (mean 5.1 times during the follow-up period)
Hisayama study [36,37] (Hisayama, Fukuoka, Japan)	Retrospective analysis of a prospective cohort; 1988	Population-based health checkup	Previous gastrectomy or gastric cancer; unavailable serum sample	2,446 (42)	57 (40–)	14 ^d	260 ^e	Records on annual health checkup and screening barium radiography; contact by mail or telephone; use of a daily monitoring system; hospital or clinic records on barium radiography, upper endoscopy, and histologic diagnosis; autopsies of subjects who died during the study period ^f .
Kim 2008 [38] (Seoul, South Korea)	Prospective; 1992–1998	Opportunistic health checkup	ND	975 (90)	45 (ND)	9.9	21	Endoscopy every 1 to 3 years
Mizuno 2010 [39] (Kyoto, Japan)	Retrospective analysis of a prospective cohort; 1987	Population-based health checkup	ND	2,859 (35)	ND (35–) ^g	9.3 ^h	229 ⁱ	Cancer registry based on notification by local hospitals; gastric cancer screening, activities of public health nurses, and death certificates.
Zhang 2012 [40] (Zanhuang, Hebei, China)	Prospective; 1996–1997	Population-based health checkup	Gastric cancer; peptic ulcer; other severe diseases; and subjects with questionable <i>H. pylori</i> antibody results	1,501 (37)	45 (30–)	14	124 ^j	Annual home visits and review of histology and X-rays from the local clinics and hospitals.

Table 2. Cont.

Study ID (Study location)	Design; Recruitment period (y/m)	Setting	Exclusions	Subjects, n; (Male, %)	Mean age (range), y	Mean follow up, y	Cancer incidence rate, /100,000 person-year	Ascertainment of gastric cancer development
Okuno 2012 [41] (Kurobe, Toyama, Japan)	Prospective; 1995	Workplace health checkup	Age ≥ 60 ; Previous gastric cancer; gastric cancer < 6 months after PG test (n = 3); no PG test results	4,383 (65)	45 (35–60)	12.3	111	Annual screening x-ray gastrography and/or endoscopy ^k . Self-report or physicians' report of gastric cancer confirmed through the correspondences with the testing institutions.

^aRecommendation of endoscopy with biannual follow-up contact was offered if PG test positive.

^b5,209 subjects with a mean follow-up of 9.7 years for the analysis of PG test only.

^cRecommendation of endoscopy was offered annually for two years.

^d10 years for the analysis of a 4-group risk model based on both PG test and *H. pylori* infection status.

^eApproximately estimated based on 89 gastric cancer cases identified during the follow-up period of 14 years.

^fAutopsy was performed 75% of all deaths from any causes.

^g83% of participants were 74 years of age or younger.

^hMedian.

ⁱApproximately estimated based on 61 gastric cancer cases identified during the median follow-up period of 9.3 years.

^jApproximately estimated based on 26 gastric cancer cases identified during the followup period of 14 years.

^kTotal screening rates by x-ray gastrography and/or endoscopy were 78% in 1995, 71% in 1999, 75% in 2004, and 82% in 2009.

FY = fiscal year; H2RAs = histamine receptor 2 antagonist; ND = no data; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; PG = pepsinogen; PPI = proton pump inhibitor. doi:10.1371/journal.pone.0109783.t002

Study Risk of Bias Assessment tool (PROBAST) [17]. One reviewer assessed study quality, and the rating was confirmed by at least one other reviewer. Three out of 64 (5%) quality ratings by the second reviewer were inconsistent. Any discrepant results were resolved by consensus.

Data synthesis and analysis

The predictive ability of the pepsinogen test and *H. pylori* antibodies as standalone tests were analyzed using the DerSimonian-Laird random effects model meta-analysis to obtain summary HRs with their corresponding 95% confidence intervals (CIs) for studies that reported time-to-event data in the main analysis and the Mantel-Haenszel fixed-effects model meta-analysis for sensitivity analyses. For studies that reported cumulative count data, we performed the Mantel-Haenszel fixed-effects meta-analysis to obtain summary odds ratios (ORs) with their corresponding 95% CIs in the main analysis because studies in general reported the incidence rates of gastric cancer in the test-negative group to be less than 1% with substantial imbalances between the test-positive and -negative groups [18]. The Peto OR method and the Mantel-Haenszel fixed-effects model for combining summary risk differences were also used in sensitivity analyses. To supplement the measures of predictive ability, we also obtained summary estimates of sensitivity and specificity with their corresponding 95% CIs using bivariate random effects meta-analysis with the exact binomial likelihood [19] and constructed summary receiver-operating characteristic (ROC) curves and confidence regions for summary sensitivity and specificity [20].

Studies that assessed the risk prediction model based on the pepsinogen test and *H. pylori* serology consistently defined four risk groups (Table 1). Suboptimal methodology and reporting of model performance are common in prognostic model studies using time-to-event data [21,22]. After perusal of the reported measures of model performance, we determined to quantitatively synthesize HRs across risk groups; no studies reported the recommended standard measures of discrimination or calibration [22]. From four risk strata, it is possible to form six pairwise comparisons. None of the studies, however, assessed and reported all the logically comparable contrasts but typically reported only three HRs of gastric cancer development, comparing Groups B, C, and D with Group A only. Therefore, in addition to conventional meta-analysis of direct evidence on the reported contrasts, we performed multivariate meta-analysis for predictive tests with three or more risk strata with a Bayesian framework to combine the totality of direct and indirect evidence in a single analysis, taking correlations between the risk strata into account [23,24]. We calculated the summary HRs and ORs (for cumulative count data) with their corresponding 95% credible intervals (CrIs) using the fixed-effects model in the main analysis and the random-effect model in sensitivity analysis. Additionally, we calculated the probability for each risk group that it would be ranked from best to worst among the four risk strata. Finally, we repeated the multivariate meta-analysis in a *post-hoc* set of sensitivity analyses by combining Group C and Group D to form a 3-risk group model (Table 1).

To quantitatively explore model performance with reported cumulative count data, we performed “descriptive” meta-analysis of the discrimination and calibration using the DerSimonian-Laird random-effects model [25], acknowledging not taking account of potential effects of censoring. For each study, as the measure of discrimination, we estimated the *c*-statistic and its corresponding 95% CIs [26]. To assess the calibration of the model, for each study we calculated the expected over observed event ratio (E/O) and its Poisson exact 95% CIs for each risk group and for all the risk groups combined. Expected events were calculated by

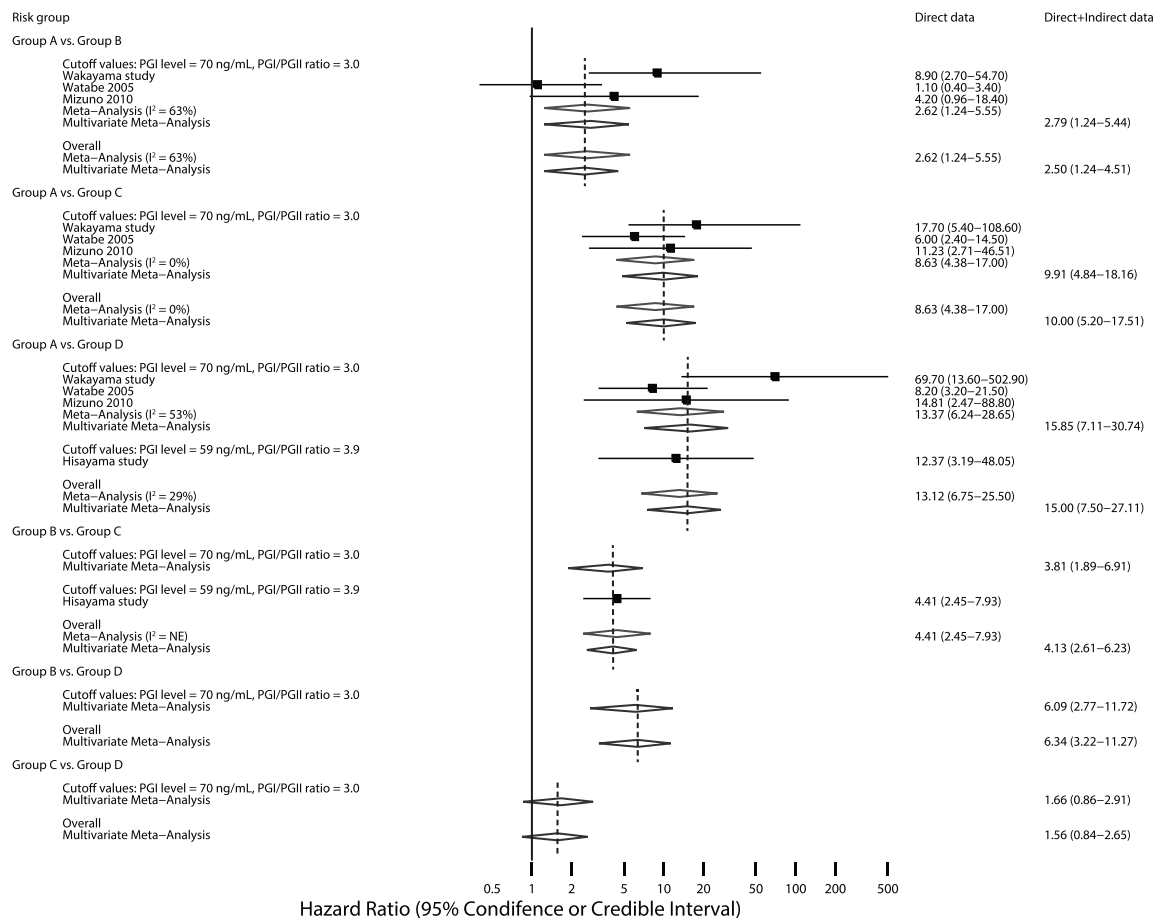


Figure 2. Meta-analysis of hazard ratio for four-risk-group prediction model to predict gastric cancer development. The red and blue diamonds depict a summary hazard ratio with extending 95% confidence interval (CI) or 95% credible interval (CrI), estimated from direct meta-analysis or multivariate meta-analysis, respectively. Each square and horizontal line indicates the hazard ratio and corresponding 95% CI, respectively, for each study. NE=not estimable.
doi:10.1371/journal.pone.0109783.g002

applying the proportionate cumulative gastric cancer incidence estimates from long-term follow-up results of the first reported study [27] to the corresponding four risk groups of the subsequent studies assuming a constant incidence rate as reported [27]. E/O statistics less than, equal to, and more than 1 respectively suggest an under-, perfect-, and over-prediction of the model.

We quantified between-study heterogeneity with the I^2 statistic and considered I^2 to be suggestive of intermediate or high heterogeneity when $>50\%$ or $>75\%$, respectively [28]. For each model in the Bayesian multivariate meta-analysis we based results on 3 different chains and 200,000 iterations after a burn-in of 10,000 iterations, and model convergence was assessed by Brooks-Gelman-Rubin criteria [29]. We did not perform tests for funnel plot asymmetry because there were fewer than ten eligible studies [30]. Also, we did not perform subgroup or meta-regression analyses due to the small number of studies. All analyses were conducted using Stata SE, version 12.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA) and WinBUGS 1.4.3 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK). P-values for all comparisons were 2-tailed, and statistical significance was defined as a p-value less than 0.05.

Results

Literature flow and eligible studies

Our main literature searches identified 2843 citations, of which 154 were considered potentially eligible and reviewed in full (Figure 1). Six additional citations were identified through supplementary searches. We excluded 76 studies that did not meet our inclusion criteria. The updated search found three additional eligible studies. In the end, 9 independent cohorts reported in 12 publications [27,31–41] were considered eligible.

Study and clinical characteristics

The 9 eligible cohort studies (7 from Japan, 1 from Korea, and 1 from China) included 33,741 asymptomatic participants of gastric cancer screening programs (Table 2). Five studies [32,34,37,39,40] were conducted in communities, whereas two [35,38] were opportunistic screening in clinical settings, and another two [27,41] were workplace health checkups. Although all studies prospectively enrolled participants, two studies [37,39] reported that data were analyzed retrospectively. The mean age at enrollment ranged between 45 and 57 years, and the mean follow-up ranged between 3.9 and 14 years. During the study period, only between 2 and 89 gastric cancer cases were detected per cohort,

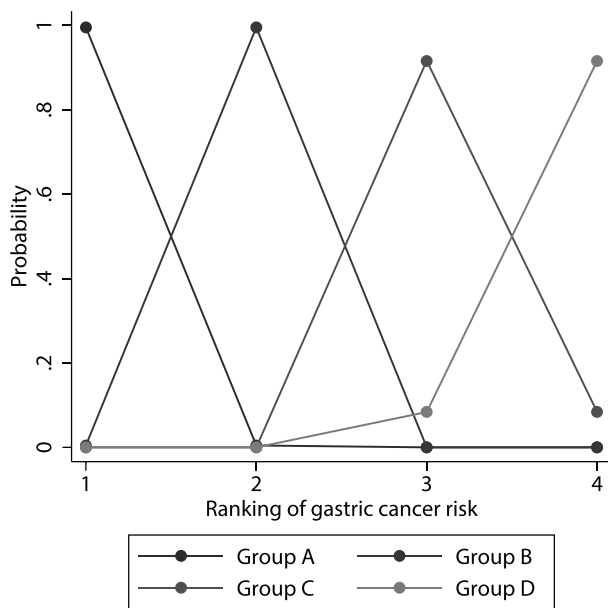


Figure 3. Rankogram of risk of gastric cancer development based on four-risk-group prediction model. Ranking probability of gastric cancer risk for each group, estimated from direct multivariate meta-analysis is shown. The 4 rankings show the risk of gastric cancer development: rank 1, lowest risk; rank 2, second lowest risk; rank 3, second highest risk; and rank 4, highest risk.
doi:10.1371/journal.pone.0109783.g003

which corresponded to heterogeneous cancer incidence rates of between 21 and 260 cases per 100,000 person-years. Only did 2 cohorts [27,35] analyze gastric cancer incidence by histological subtype (i.e., intestinal type or diffuse type). Two studies excluded from the analysis cases of gastric cancer diagnosed early after enrollment: 8 cases diagnosed within 1 year in one [27,33] and 3 cases diagnosed within 6 months in the other [41]. Review of the registry data on annual health checkups with radiographic screening and medical records was the most commonly adopted method to ascertain gastric cancer cases. Only in two studies [35,38] was periodic endoscopic screening performed to detect gastric cancer.

Three studies [32,34,41] evaluated the serum pepsinogen test alone, while a single study [38] exclusively assessed *H. pylori* antibodies as a standalone risk factor (Table S1). Five studies [27,35,37,39,40] evaluated both tests and the risk-prediction model, consisting of four risk strata based on the two tests. Of the seven studies that reported when samples were assayed, two analyzed the stored serum 7 to 14 years after blood collection. All seven studies that reported the method used to measure pepsinogen concentrations used an identical assay with a set of recommended cutoff values to diagnose CAG (pepsinogen I $\leq$ 70 ng/mL and pepsinogen I/II $\leq$ 3.0) [42]. Two studies adopted additional sets of cutoffs (Table S1). Various assays were used for *H. pylori* antibodies and heterogeneous estimates of sensitivity and specificity were reported (Table S1).

Assessment of study quality

Figure S1 shows the results of validity rating. No study adequately reported all seven items relevant to study validity that we assessed, that is, study design, selection of participants, participant characteristics, start of follow-up, test characteristics, methods of ascertainment of gastric cancer development, and

methods of data analysis (Table S2). Reporting was particularly poor regarding blinding of interpreters of the two tests to clinical outcomes, and blinding of outcome assessors to the test results. Three studies [31,32,34,39] excluded more than 50% of all potentially eligible participants, and a retrospective design was adopted in 2 studies [36,37,39]. The follow-up period is shorter than 5 years in three studies [31,32,34,35]. Four studies [31,32,34,38,40] failed to adjust for any potential confounders in analyzing risk estimates.

Pepsinogen test and *H. pylori* antibodies

Four studies, including 14,343 subjects [33,37,39,41], reported HRs for the pepsinogen test to predict gastric cancer development. All studies but one [37] adopted the recommended cutoff values for this analysis. The random-effects meta-analysis showed that subjects with a positive test had a higher risk of gastric cancer than those with a negative test (summary HR, 3.5; 95% CI, 2.7–4.7; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$) (Figure S2-A). Cumulative count data were available in 8 studies including 32,766 subjects [27,32,34–36,39–41]; a positive test result was similarly significantly associated with a higher risk of gastric cancer compared with a negative result (fixed-effects OR, 3.9; 95% CI, 3.2–4.8; $p < 0.001$; $I^2 = 37\%$) (Figure S2-B). These studies had a summary sensitivity of 0.57 (95% CI, 0.49–0.65) and a summary specificity of 0.76 (95% CI, 0.69–0.81) (Figure S2-C).

For *H. pylori* antibodies, HR estimates were available from 3 studies including 9960 subjects [33,36,39]. The random-effects meta-analysis showed that subjects positive for *H. pylori* antibodies had a higher risk of gastric cancer than those with a negative test (summary HR, 3.2; 95% CI, 2.0–5.2; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$) (Figure S3-A). Six studies including 19,419 subjects [27,35,37–40] reported cumulative count data for OR estimation, and the fixed-effects meta-analysis found a similarly significant association between positive *H. pylori* antibodies and a higher incidence of gastric cancer (summary OR, 2.7; 95% CI, 2.0–3.8; $p < 0.001$; $I^2 = 10\%$) (Figure S3-B). Summary estimates of prognostic accuracy were 0.87 (95% CI, 0.76–0.94) for sensitivity and 0.30 (95% CI, 0.23–0.39) for specificity (Figure S3-C).

In the preplanned sensitivity analyses for these two tests, the summary estimates of the alternative models were not materially different from those in the main analysis (data not shown).

Risk prediction model

Predictive ability of the risk-prediction model based on the pepsinogen test and *H. pylori* antibodies was first reported in the Wakayama study of 2004 [33], where the baseline gastric cancer risk was estimated in a male population from a workplace health checkup. Four subsequent studies evaluated the model in three community-dwelling populations [35,37,40] and in a cohort of participants in opportunistic health checkups [39], which we considered validation cohorts.

Four studies (a total of 16,943 subjects) that reported HRs [27,35,37,39] were included in the meta-analysis of predictive ability. For predicting gastric cancer development, the 95% CrI of the summary HRs for 5 out of 6 possible contrasts did not include 1, suggesting that in the pairwise contrasts, other than the comparison between Group C and Group D, there was more than 95% probability that one of the two comparators had a higher risk of gastric cancer than the other (Figure 2). Specifically, multivariate meta-analyses suggested that Group A had a lower risk than Group B and Group C, and that compared with Group C and Group D, Group B had a lower risk. There was no significant difference in the risk of gastric cancer between Group C and Group D (summary HR, 1.49; 95% CrI: 0.84–2.65). The ranking

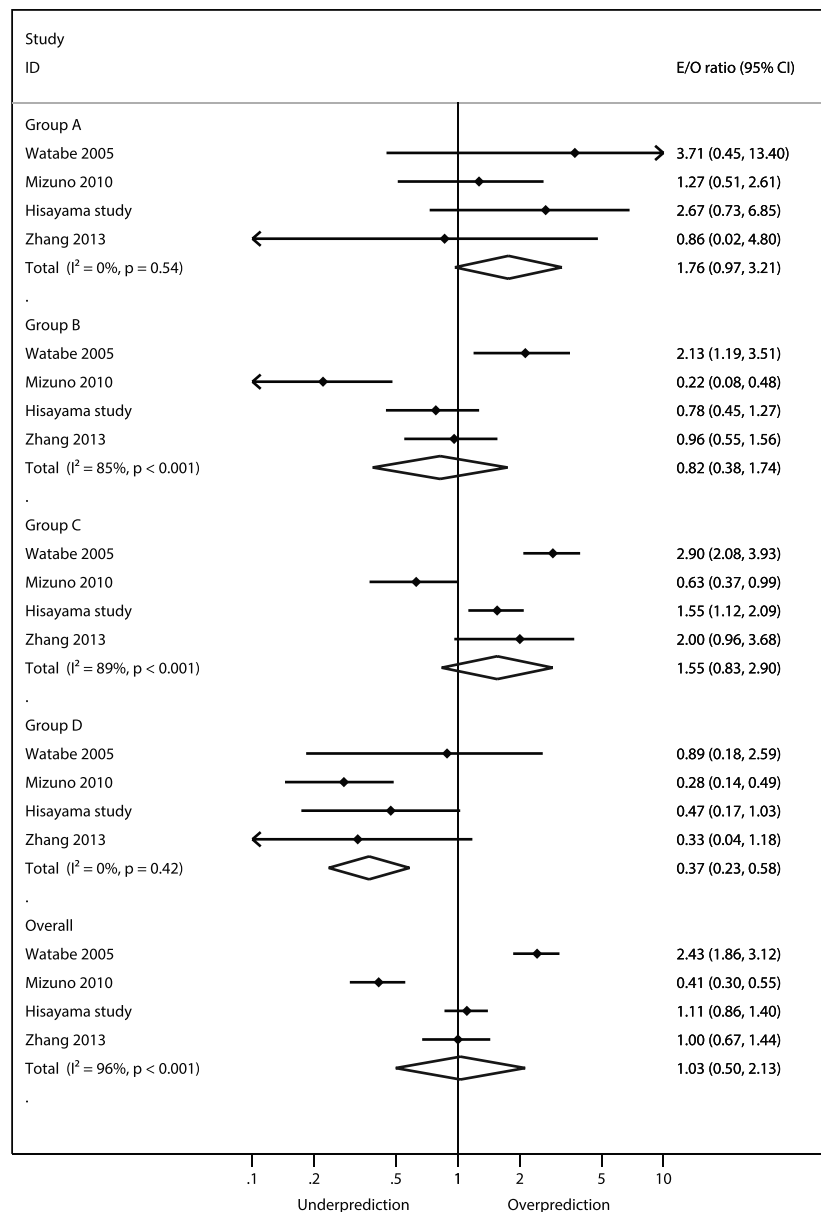


Figure 4. Meta-analysis of the expected over observed (E/O) ratios. The diamonds depict a summary E/O ratio and extending 95% confidence interval (CI). Each closed circle and horizontal line indicates the hazard ratio and corresponding 95% CI, respectively, for each study. Studies are ordered by publication year.
doi:10.1371/journal.pone.0109783.g004

analysis showed that Groups A and B, respectively, had the lowest and second-lowest risk of gastric cancer development (posterior cumulative probability to rank the lowest and the second-lowest risk groups was both $>99\%$), whereas Groups C and D could be the highest or second-highest risk groups (92% and 8%, respectively, for being ranked as the second-highest group, and 8% and 92%, respectively, for the highest risk group) (Figure 3). In sensitivity analyses using alternative models, and subgroup analyses of only studies that adopted the recommended cutoff values for the pepsinogen test, the summary HR estimates as well as the results of the ranking analysis were similar to those of the main analysis (Figure S4).

Five studies (a total of 18,444 subjects) with cumulative count data [27,35,37,39,40] were included in the multivariate meta-analysis of OR. The summary estimates were similar to the findings in the meta-analysis of HR, and again, there was no evidence of difference between Group C and Group D (summary OR, 1.64; 95% CrI: 0.84–2.88) (Figure S5). The summary estimates for sensitivity analyses were stable and the results were not materially different from the main analysis (Figure S6). In the *post-hoc* sensitivity analysis of 3-risk-strata model, the multivariate meta-analysis and the ranking analysis showed that Group A had a lower risk than Group B and combined Group C and Group D, and compared with combined Group C and Group D, Group B had a lower risk (Fig. S7–S9).

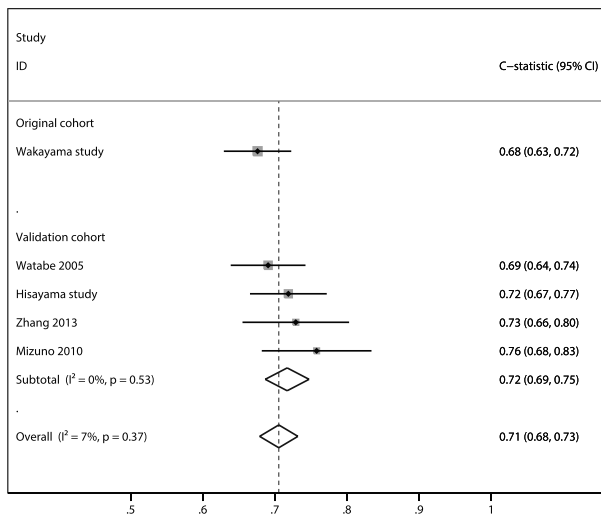


Figure 5. Meta-analysis of c-statistics. The diamonds depict a summary c-statistic and extending 95% confidence interval (CI). Each square and horizontal line indicates the hazard ratio and corresponding 95% CI, respectively, for each study. The size of each square is proportional to the weight of each study in the meta-analysis. Studies are ordered by sample size.
doi:10.1371/journal.pone.0109783.g005

While two studies presented Kaplan-Meier plots of cumulative gastric cancer incidence by risk group [27,35] and four studies calculated p-values for differences in gastric cancer incidence between the risk strata by Log-rank test [27,35,39] or Chi-squared test [40], none reported recommended statistical measures or graphical displays for assessing model performance of time-to-event data [22]. Although the meta-analysis for overall study population suggested that the calibration was generally good across all risk strata (summary E/O ratio, 1.03; 95% CI: 0.50–2.13; $p = 0.94$), high between-study heterogeneity was found ($I^2 = 96\%$), suggesting that there were variations in the populations assessed in the validation studies (Figure 4). Specifically, the E/O ratio of one study showed an over-prediction (E/O, 2.43; 95% CI: 1.86–3.12; $p < 0.001$), whereas an under-prediction was suggested for another study (E/O, 0.41; 95% CI: 0.30–0.55; $p < 0.001$). In contrast, meta-analyses of the c-statistic suggested that the discrimination was in general fair with low evidence of between-study heterogeneity (summary c-statistic, 0.71; 95% CI: 0.68–0.73; $I^2 = 7\%$) (Figure 5).

Discussion

In this meta-analysis based on 9 prospective cohorts from Eastern Asia, we found that adults with a positive pepsinogen test, as a standalone test, had an approximately fourfold higher risk of gastric cancer than those with a negative test. Likewise, the risk of gastric cancer for those with positive *H. pylori* antibodies was about threefold higher than for those with a negative result. The performance of these tests did not seem to be different across the cohorts regardless of country or gastric cancer incidence. These findings are in general agreement with previous meta-analyses [9,10,43–46] based mostly on case-control and nested case-control studies, or cross-sectional studies.

In our multivariate meta-analysis, the prediction model seemed to be moderately accurate in separating asymptomatic adults into four risk groups. Although our results failed to show a significant difference between Group C and Group D, this should not be

viewed as evidence that the risk of the two groups is equal because the lack of statistical significance may be due to small number of subjects categorized as Group D or events thereof.

Regarding the model performance, our descriptive meta-analysis found that the fair discriminatory performance reported from the first cohort seemed to be retained across the subsequent studies, whereas the calibration was not consistently validated, suggesting clinical heterogeneity across studies. One explanation could be that different screening settings enrolled different populations. Another might be variability in study design including different methodologies for diagnosing gastric cancer, follow-up time, and exclusion criteria adopted in the original studies.

Our study has several limitations. First, our meta-analysis is based on a small number of studies exclusively from Eastern Asia. Thus, our findings may not be generalizable to the populations in other regions. Second, our descriptive assessment of model performance is exploratory, based on the available cumulative count data with inconsistent follow-up periods and heterogeneous methods adopted to verify gastric cancer cases. Assessing how these affect the model performance would need data at the level of the individual. Third, the small number of eligible studies precluded subgroup analyses or meta-regression for *H. pylori* antibody assays. Therefore, how each different assay affects the results is unclear. Fourth, *H. pylori* and gastric atrophy are generally believed to be more relevant in the pathogenesis of intestinal type gastric cancer [7]. Few studies with the pertinent information precluded the subgroup analyses by histological subtype. Lastly, publication bias is still of concern because our searches were limited to the English- and Japanese-language literature.

Despite its development without formal statistical modeling and the paucity of rigorous external validation, the four-risk-group model has already been implemented in several screening programs including both private and public organizations in Japan. Given that the model is simple and both tests are easy to administer with minimal discomfort, the rapid acceptance is not surprising. A risk-stratified two-stage screening program incorporating the four-risk-group model may hold the promise of remedying the current low cancer screening rates; the risk model could efficiently select “high-risk” populations that would need a conventional screening modality while allowing those identified with a lower risk to omit the painful conventional tests. Notwithstanding these theoretical advantages, comparative evidence on clinically important outcomes such as improvements in gastric-cancer-specific mortality regarding the model-incorporated “stepwise” screening strategy compared with conventional strategies is still lacking and the consequences of withholding conventional screening tests from those labeled “low risk” by the model are unclear.

In summary, the serum pepsinogen test, *H. pylori* antibodies, and the four-risk-group prediction model seem to have the potential to stratify middle-aged presumptively healthy adults in Eastern Asia for predicting the risk of gastric cancer. Before wider implementation in daily practice, to understand how these two tests and the risk model in particular will affect clinically important outcomes of screened populations, future research needs to focus on comparative studies to evaluate the impact of screening programs adopting the risk model. Given the challenges in conducting randomized trials, a decision modeling analysis incorporating information on the risk model as well as data on effectiveness of therapeutic interventions would be a realistic first step to take [47]. However, even if the modeling analysis is positive, we should not automatically discard the possibility of generating randomized comparative evidence as in other cancer

screening fields [48]. In addition, given the variable prevalence of *H. pylori* infection across different generations and different countries [49], and also the recent introduction of eradication therapies, both of which are expected to affect the test results, validation of the current model performance is still necessary [47].

Supporting Information

Figure S1 Quality assessment of studies included in the meta-analysis. The stacked bar charts illustrate quality rating for risk of bias for predictive factor studies by the Quality In Prognosis Studies (QUIPS-2) tool (A) [16], and risk of bias (B) and concerns about applicability (C) for studies of both predictive factor and risk prediction model by the Prediction Study Risk of Bias Assessment tool (PROBAST) [17]. The percentages of studies that met the given ratings for each domain are shown. (EPS)

Figure S2 Meta-analysis of hazard ratio (A), odds ratio (B), and sensitivity and specificity (C) for the pepsinogen test to predict gastric cancer development. The diamonds depict the summary hazard ratio (A) or odds ratio (B) and extending 95% confidence interval (CI). Each square and horizontal line indicates the hazard ratio and corresponding 95% CI, respectively, for each study. The size of the square is proportional to the weight of each study in the meta-analysis. Studies are ordered by sample size. Individual study estimates of sensitivity and specificity are plotted in the receiver operating characteristic (ROC) space (C). The size of each circle is proportional to the sample size for each study (all study participants). The dashed crescent boundary represents the 95% confidence region for the summary sensitivity and specificity (shown as the square). The solid line represents the summary ROC curve. (EPS)

Figure S3 Meta-analysis of hazard ratio (A), odds ratio (B), and sensitivity and specificity (C) for *H. pylori* antibodies to predict gastric cancer development. The diamonds depict the summary hazard ratio (A) or odds ratio (B) and extending 95% confidence interval (CI). Each square and horizontal line indicates the hazard ratio and corresponding 95% CI, respectively, for each study. The size of the square is proportional to the weight of each study in the meta-analysis. Studies are ordered by sample size. Individual study estimates of sensitivity and specificity are plotted in the receiver operating characteristic (ROC) space (C). The size of each circle is proportional to the sample size for each study (all study participants). The dashed crescent boundary represents the 95% confidence region for the summary sensitivity and specificity (shown as the square). The solid line represents the summary ROC curve. (EPS)

Figure S4 Sensitivity analysis for multivariate meta-analysis of hazard ratio for the four-risk-group prediction model. The red and blue diamonds and horizontal lines depict a summary hazard ratio and corresponding 95% credible interval (CrI), estimated from the fixed- or random-effects multivariate meta-analysis, respectively. Subgroup results for studies that adopted the conventional cutoff for pepsinogen levels are also shown. (EPS)

Figure S5 Meta-analysis of odds ratio for four-risk-group prediction model to predict gastric cancer

development. The red and blue diamonds depict a summary odds ratio with extending 95% confidence interval (CI) or 95% credible interval (CrI), estimated from direct meta-analysis or multivariate meta-analysis, respectively. Each square and horizontal line indicates the odds ratio and corresponding 95% CI, respectively, for each study. (EPS)

Figure S6 Sensitivity analysis for multivariate meta-analysis of odds ratio for the four-risk-group prediction model. The red and blue diamonds and horizontal lines depict a summary odds ratio and corresponding 95% credible interval (CrI), estimated from the fixed- or random-effects multivariate meta-analysis, respectively. Subgroup results for studies that adopted the conventional cutoff for pepsinogen levels are also shown. (EPS)

Figure S7 Meta-analysis of odds ratio for three-risk-group prediction model to predict gastric cancer development. The red and blue diamonds depict a summary odds ratio with extending 95% confidence interval (CI) or 95% credible interval (CrI), estimated from direct meta-analysis or multivariate meta-analysis, respectively. Each square and horizontal line indicates the hazard ratio and corresponding 95% CI, respectively, for each study. (EPS)

Figure S8 Sensitivity analysis for multivariate meta-analysis of odds ratio for the three-risk-group prediction model. The red and blue diamonds and horizontal lines depict a summary odds ratio and corresponding 95% credible interval (CrI), estimated from the fixed- or random-effects multivariate meta-analysis, respectively. Subgroup results for studies that adopted the conventional cutoff for pepsinogen levels are also shown. (EPS)

Figure S9 Rankogram of risk of gastric cancer development based on three-risk-group prediction model. Ranking probability of gastric cancer risk for each group, estimated from direct multivariate meta-analysis is shown. The 3 rankings show the risk of gastric cancer development: rank 1, lowest risk; rank 2, second lowest risk; rank 3, highest risk. (EPS)

Table S1 Test characteristics. (DOCX)

Table S2 Quality assessment of included studies. (DOCX)

Checklist S1 PRISMA Checklist. (DOC)

Acknowledgments

We thank Drs. Fumiko Ito and Yoshiyuki Watanabe for providing unpublished data on their original work, and Dr. Robert Wolff of the PROBAST steering group for providing an earlier version of the recently developed PROBAST tool.

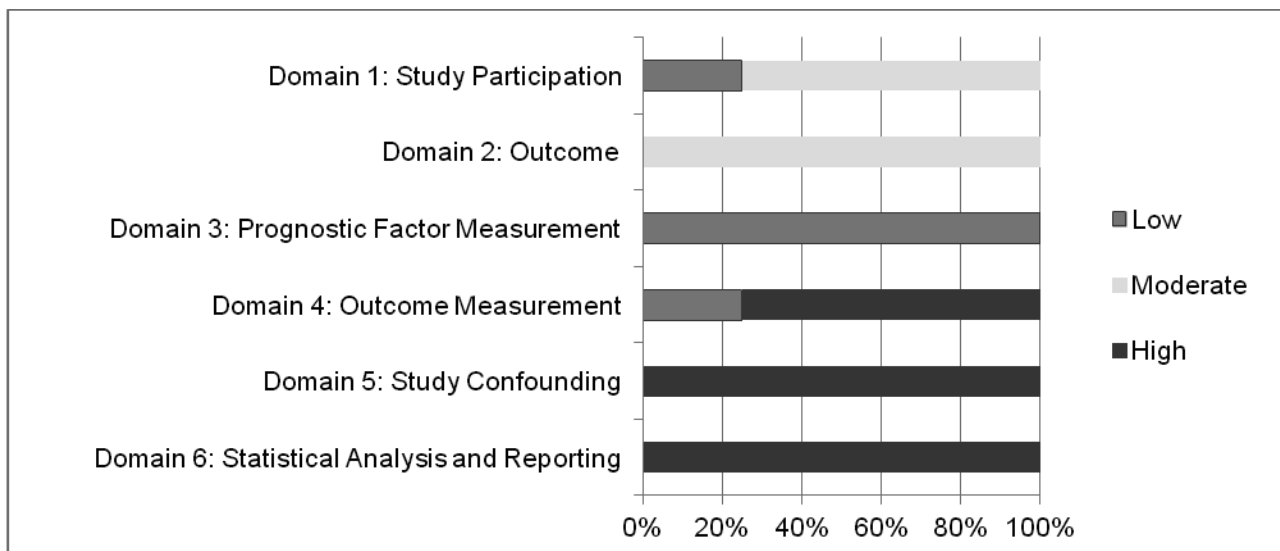
Author Contributions

Conceived and designed the experiments: TT CH. Performed the experiments: TT HN KK IM TY RT CH. Analyzed the data: TT HN KK CH. Contributed reagents/materials/analysis tools: TT. Contributed to the writing of the manuscript: TT HN KK IM TY RT CH. Collection of data: TT HN KK IM TY RT CH.

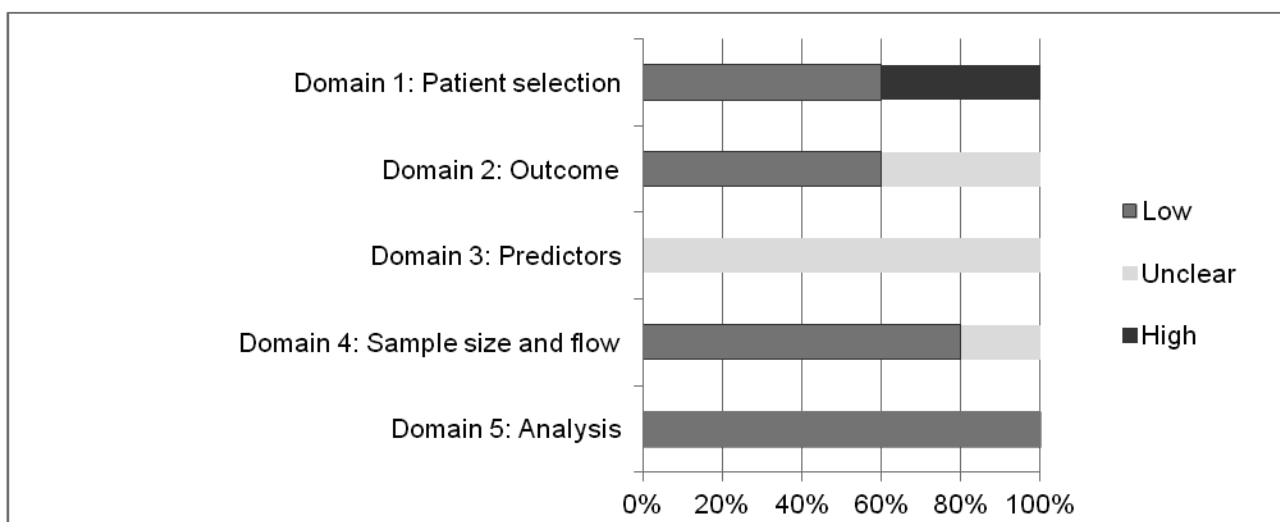
References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, et al. (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accessed 2013 Dec 29.
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2013) Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 132: 1133–1145.
3. The Steering Committee for the Development of Gastric Cancer Screening Guidelines (2013) The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. Available: <http://canscreen.ncc.go.jp/>. Accessed 2013 Dec 29.
4. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, et al. (2008) Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 9: 279–287.
5. Foundation for Promotion of Cancer Research. Cancer Statistics in Japan - 2013. Available: http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/vol13/cancer_statistics_2013.pdf. Accessed 2013 Dec 29.
6. World Health Organization (2012) Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans/World Health Organization, International Agency for Research on Cancer 100: 1–441. Available: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-1.pdf>. Accessed 2013 Dec 29.
7. Correa P, Piazuelo MB (2012) The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 13: 2–9.
8. Polk DB, Peek RM Jr (2010) *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 10: 403–414.
9. Islami F, Sheikhhattari P, Ren JS, Kamangar F (2011) Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma—a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 22: 754–760.
10. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, et al. (2004) Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 11: 141–147.
11. Weck MN, Brenner H (2008) Association of *Helicobacter pylori* infection with chronic atrophic gastritis: Meta-analyses according to type of disease definition. *Int J Cancer* 123: 874–881.
12. Adamu MA, Weck MN, Gao L, Brenner H (2010) Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol* 25: 439–448.
13. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG (2009) Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 338: b375.
14. Hamashima C, Saito H, Nakayama T, Sobue T (2008) The standardized development method of the Japanese guidelines for cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 38: 288–295.
15. Rector TS, Taylor BC, Wilt TJ (2012) Chapter 12: systematic review of prognostic tests. *J Gen Intern Med* 27 Suppl 1: S94–101.
16. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C (2013) Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 158: 280–286.
17. PROBAST steering committee (2013) Prediction risk of bias assessment tool (PROBAST). Available: <http://colloquium.cochrane.org/fr/abstracts/prediction-study-risk-bias-assessment-tool-probast>. Accessed 2013 Dec 29.
18. The Agency for Healthcare Research and Quality (2013) Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD). Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21433403>. Accessed 2013 Dec 29.
19. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, et al. (2005) Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 58: 982–990.
20. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA (2007) A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics* 8: 239–251.
21. Mallett S, Royston P, Waters R, Dutton S, Altman DG (2010) Reporting performance of prognostic models in cancer: a review. *BMC Med* 8: 21.
22. Royston P, Altman DG (2013) External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol* 13: 33.
23. Lu G, Ades AE (2004) Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 23: 3105–3124.
24. Woods BS, Hawkins N, Scott DA (2010) Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: a tutorial. *BMC Med Res Methodol* 10: 54.
25. Meads C, Ahmed I, Riley RD (2012) A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat* 132: 365–377.
26. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44: 837–845.
27. Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, et al. (2013) Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer* 134: 1445–1457.
28. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327: 557–560.
29. Brooks SP, Gelman A (1998) General methods for monitoring convergence of iterative simulations. *J Comput Graph Stat* 7: 434–455.
30. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, et al. (2011) Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 343: d4002.
31. Sugishita Y, Ito F, Seiko A (2003) [Evaluation of Two Steps Gastric Cancer Detection Program Using Serum Pepsinogen Test Applied for Urban Residents Living in Katsushika Ward of Tokyo from 2000 to 2001]. *Nihon Gan Kenshin Shindan Gakkaishi* 10: 161–166. Japanese.
32. Ito F, Watanabe Y, Miki K (2007) [Effect of the Two-step Serum Pepsinogen Test Method on Reducing Stomach Cancer Mortality among the Urban Residents]. *Nihon Gan Kenshin Shindan Gakkaishi* 14: 156–160. Japanese.
33. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, et al. (2004) Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 109: 138–143.
34. Watake H, Inagaki T, Yoshikawa I, Furihata S, Watanabe Y, et al. (2004) [Five years follow up study of gastric cancer screening using the pepsinogen test method in Adachi city]. *Nihon Gan Kenshin Shindan Gakkaishi* 11: 77–81. Japanese.
35. Watake H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, et al. (2005) Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 54: 764–768.
36. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y, et al. (2006) The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 163: 629–637.
37. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, et al. (2006) A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 119: 196–201.
38. Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, et al. (2008) *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 42: 448–454.
39. Mizuno S, Miki I, Ishida T, Yoshida M, Onoyama M, et al. (2010) Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 55: 3132–3137.
40. Zhang X, Xue L, Xing L, Wang J, Cui J, et al. (2012) 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* 130: 1614–1619.
41. Okuno T, Kido T, Sakurai M, Nakamura K, Morikawa Y, et al. (2012) A 15-year cohort study on the incidence of gastric cancer and the validity of testing based on serum pepsinogen screening test. *Journal of the Tsuruma Health Science Society Kanazawa University* 36: 15–23.
42. Miki K (2006) Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 9: 245–253.
43. Xue FB, Xu YY, Wan Y, Pan BR, Ren J, et al. (2001) Association of *H. pylori* infection with gastric carcinoma: a Meta analysis. *World J Gastroenterol* 7: 801–804.
44. *Helicobacter and Cancer Collaborative Group* (2001) Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 49: 347–353.
45. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ (1999) Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J - Gastroenterol* 94: 2373–2379.
46. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH (1998) Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterol* 114: 1169–1179.
47. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, et al. (2012) Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart* 98: 691–698.
48. Brethauer M, Hoff G (2012) Comparative effectiveness research in cancer screening programmes. *BMJ* 344: e2864.
49. Brown LM (2000) *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 22: 283–297.

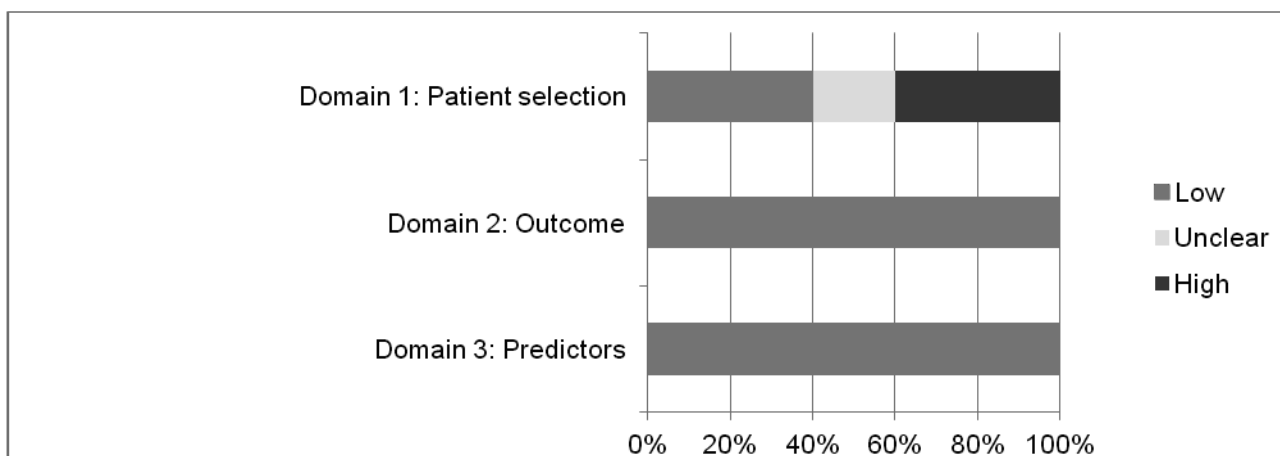
A



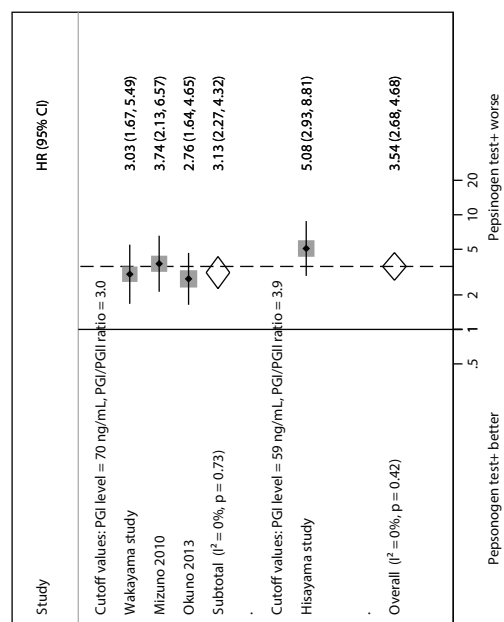
B



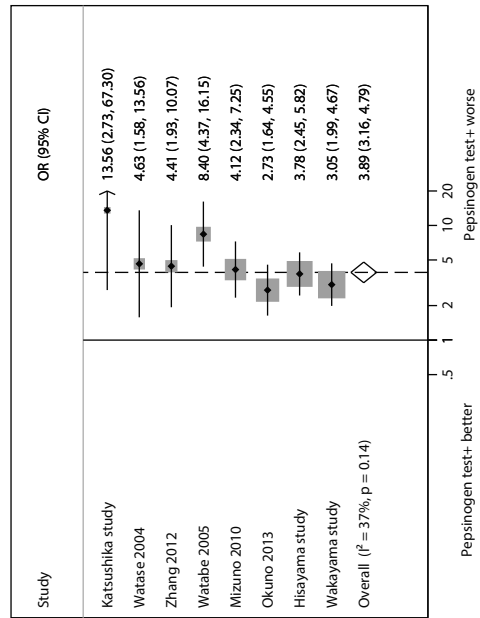
C



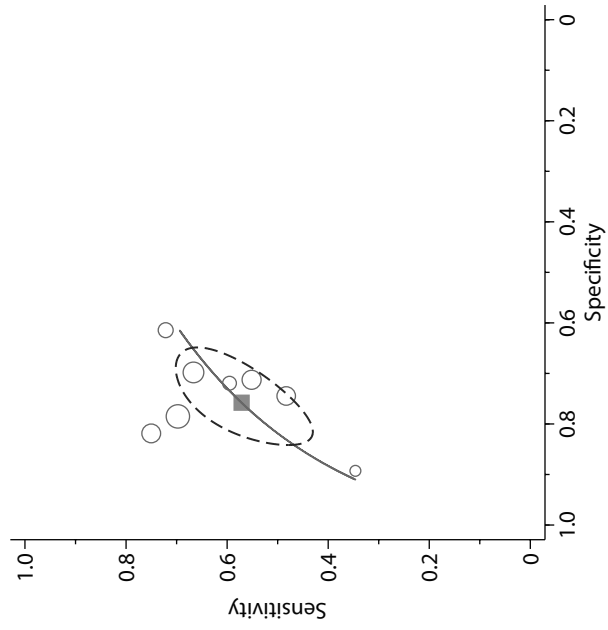
A



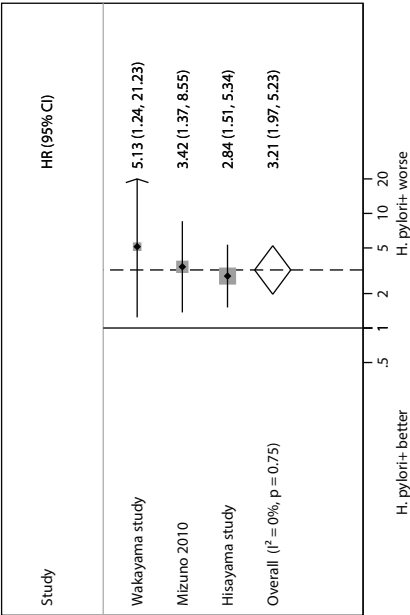
B



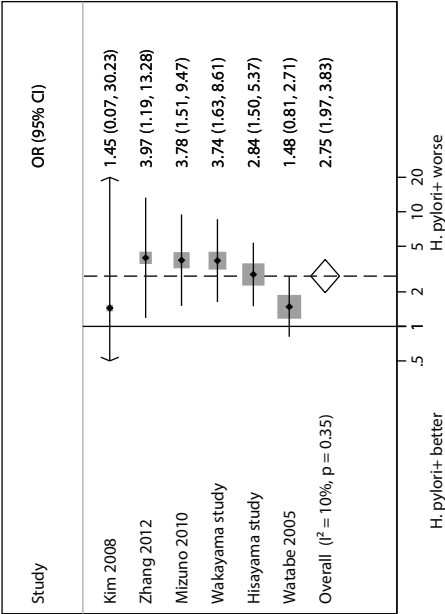
C



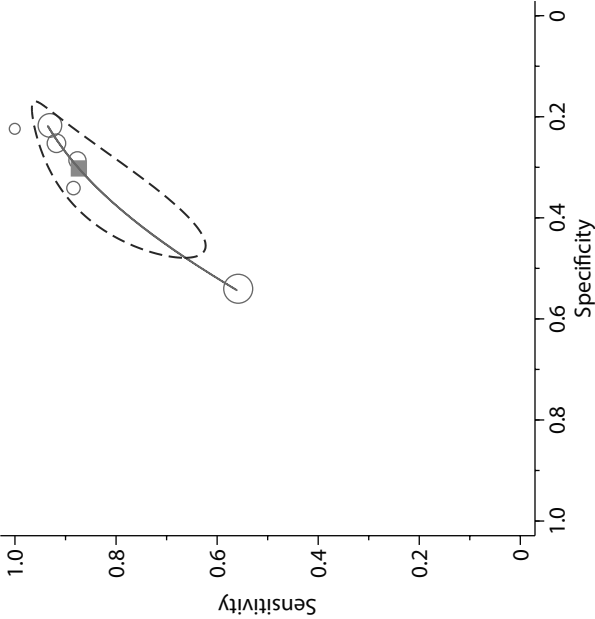
A

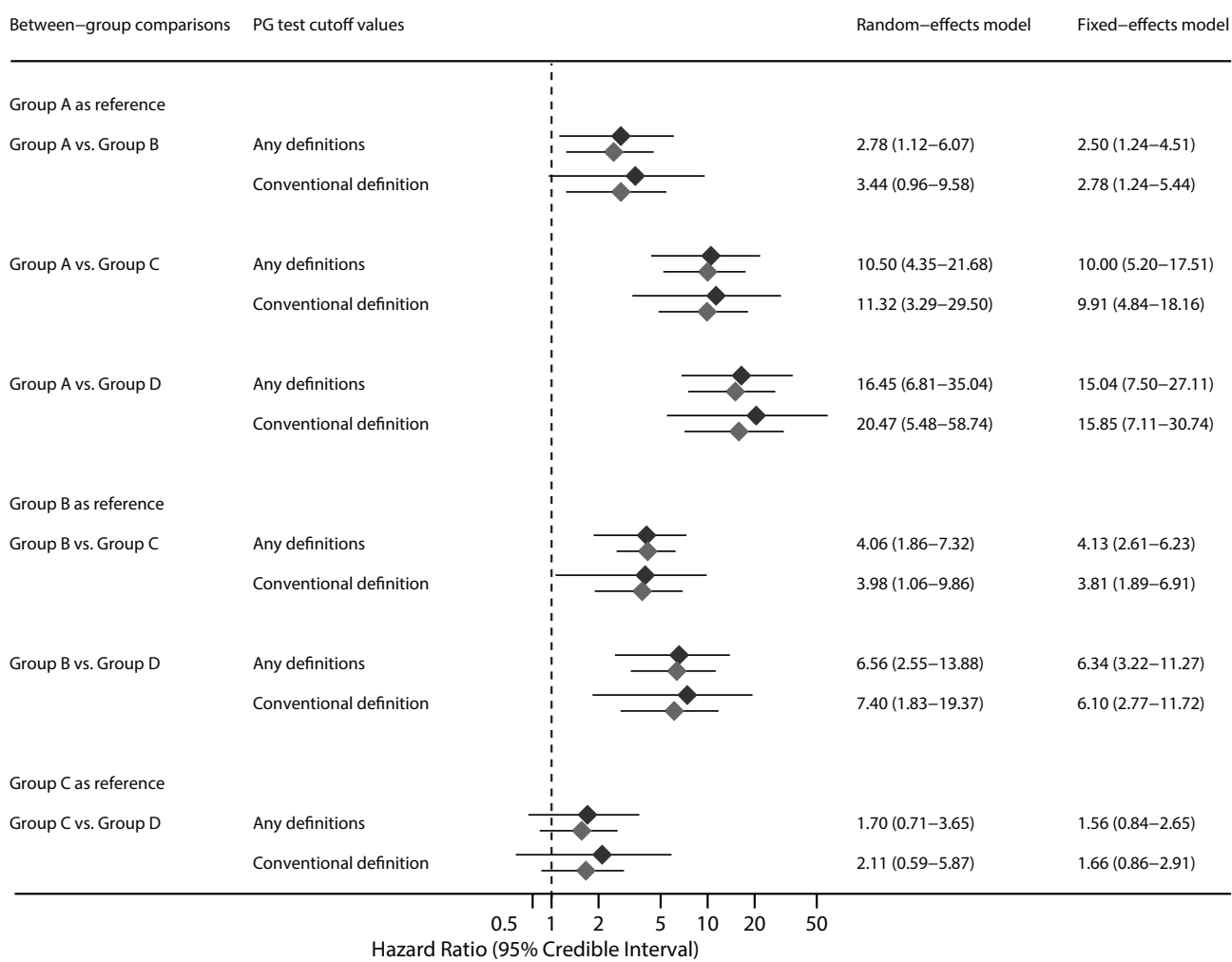


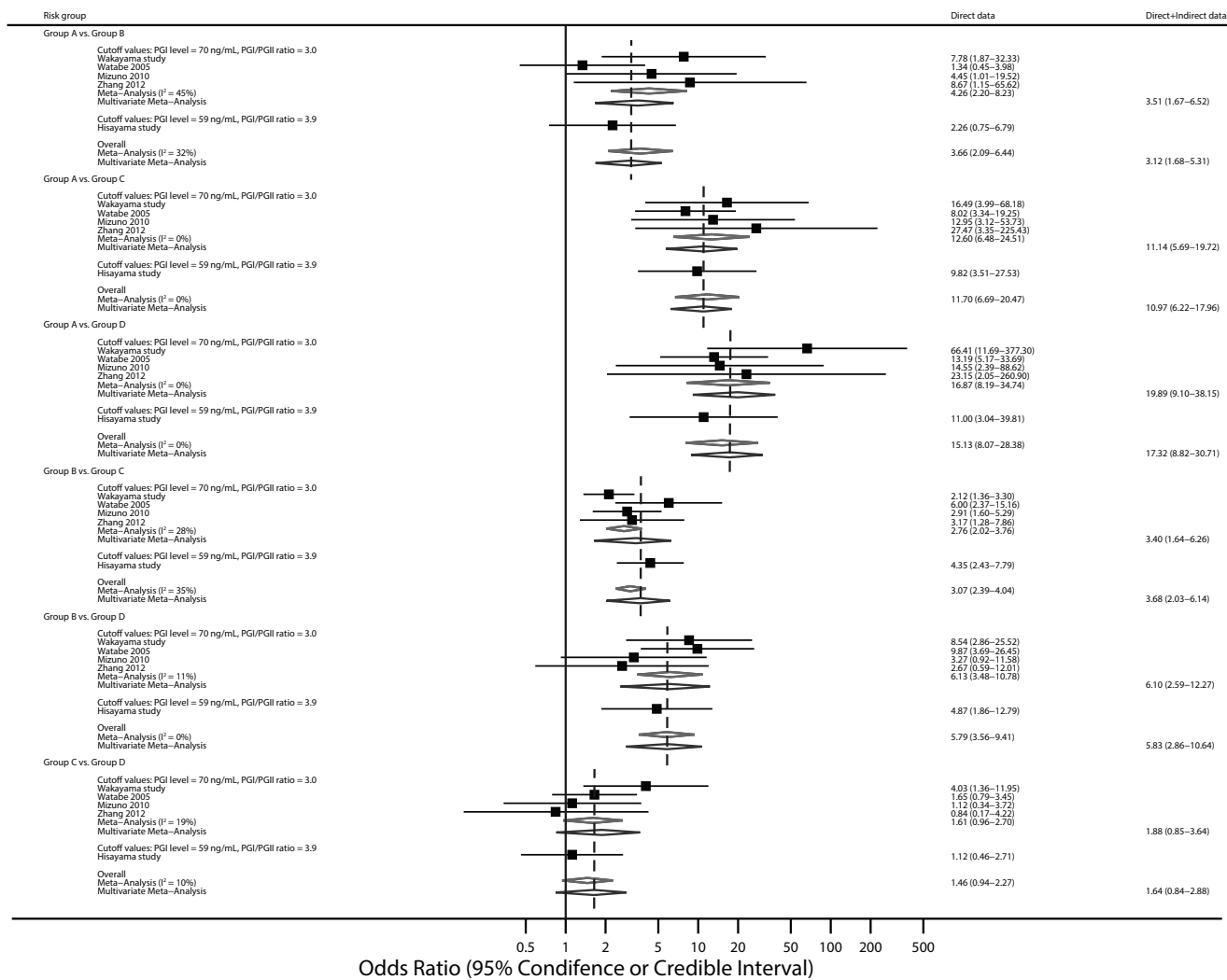
B

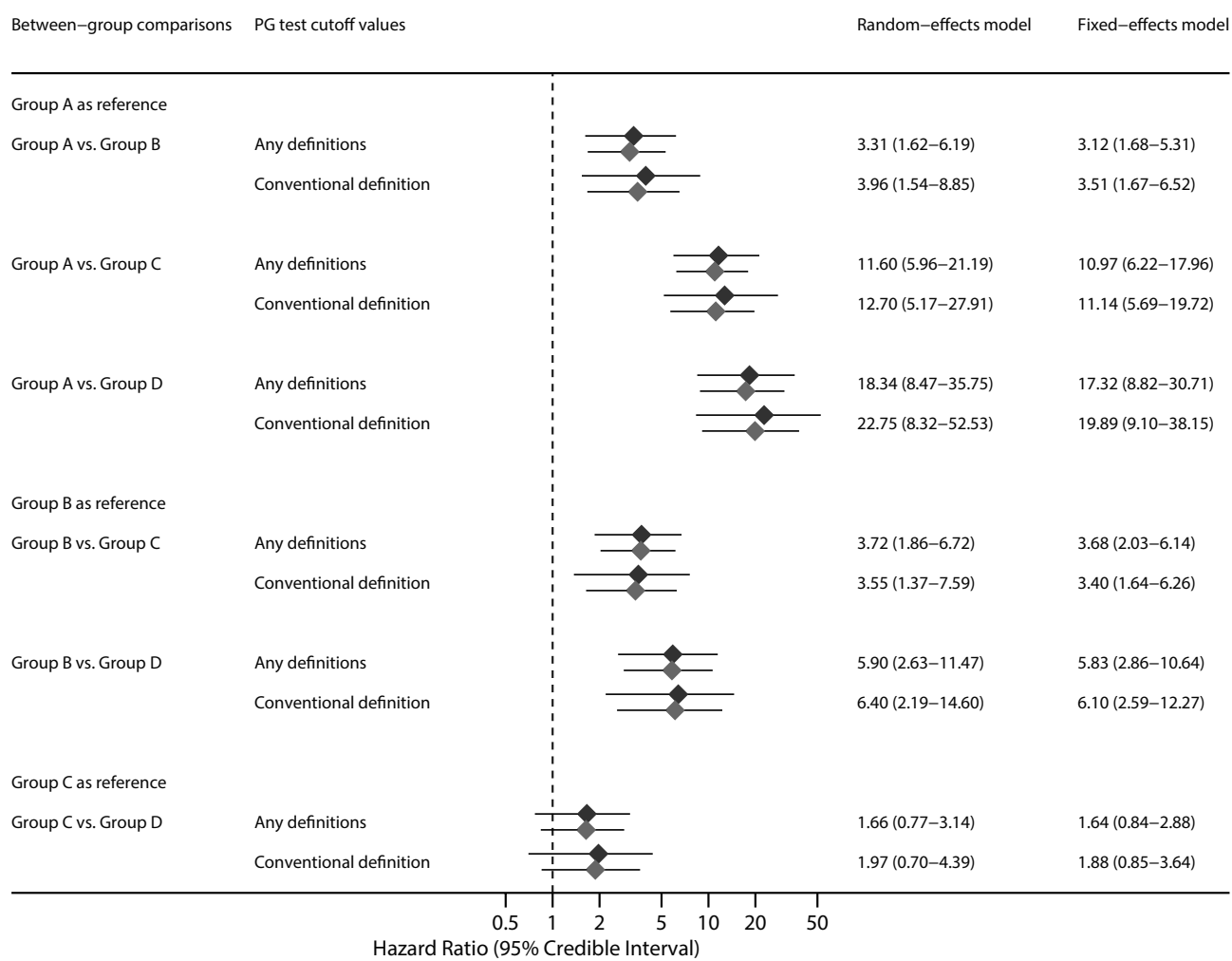


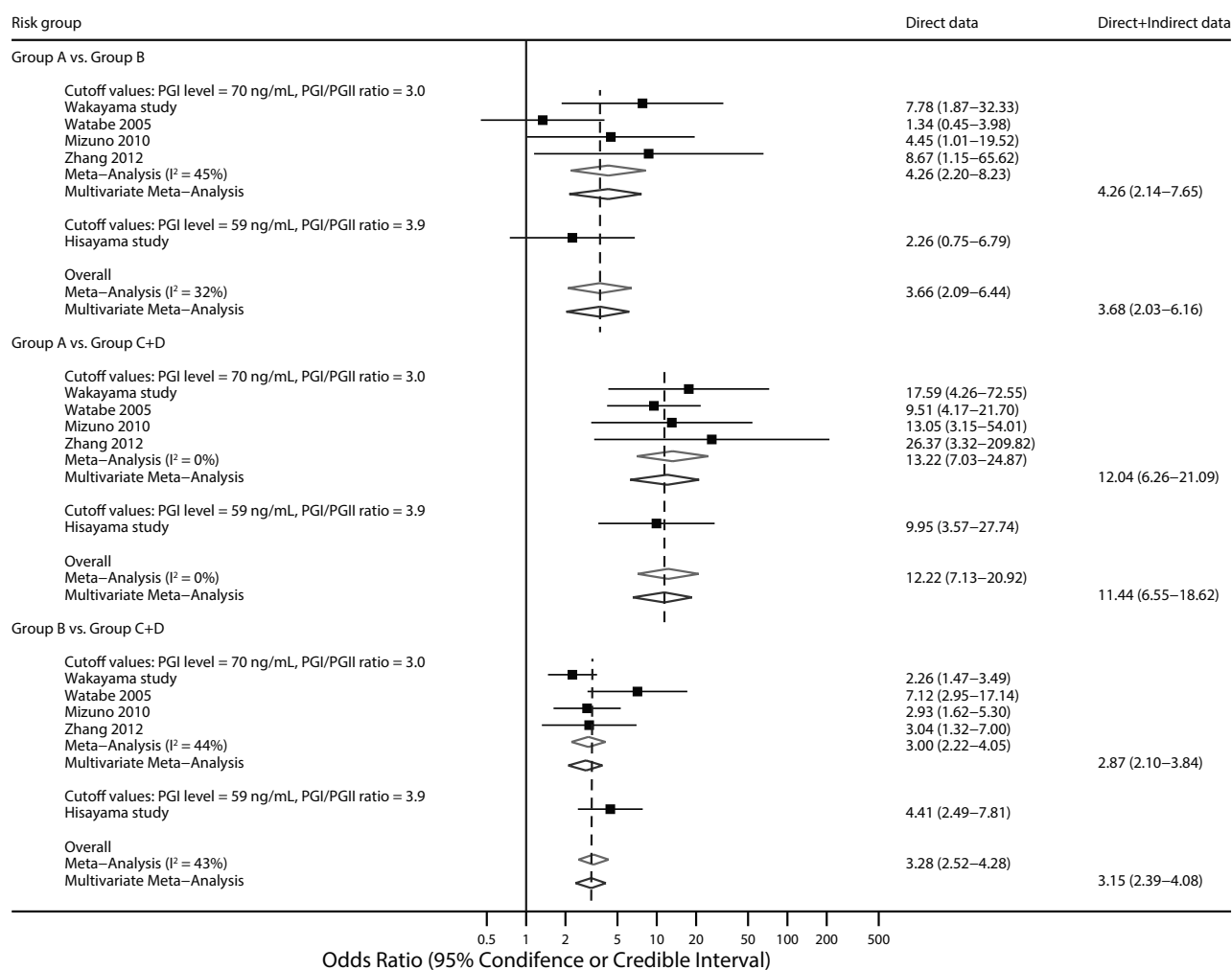
C

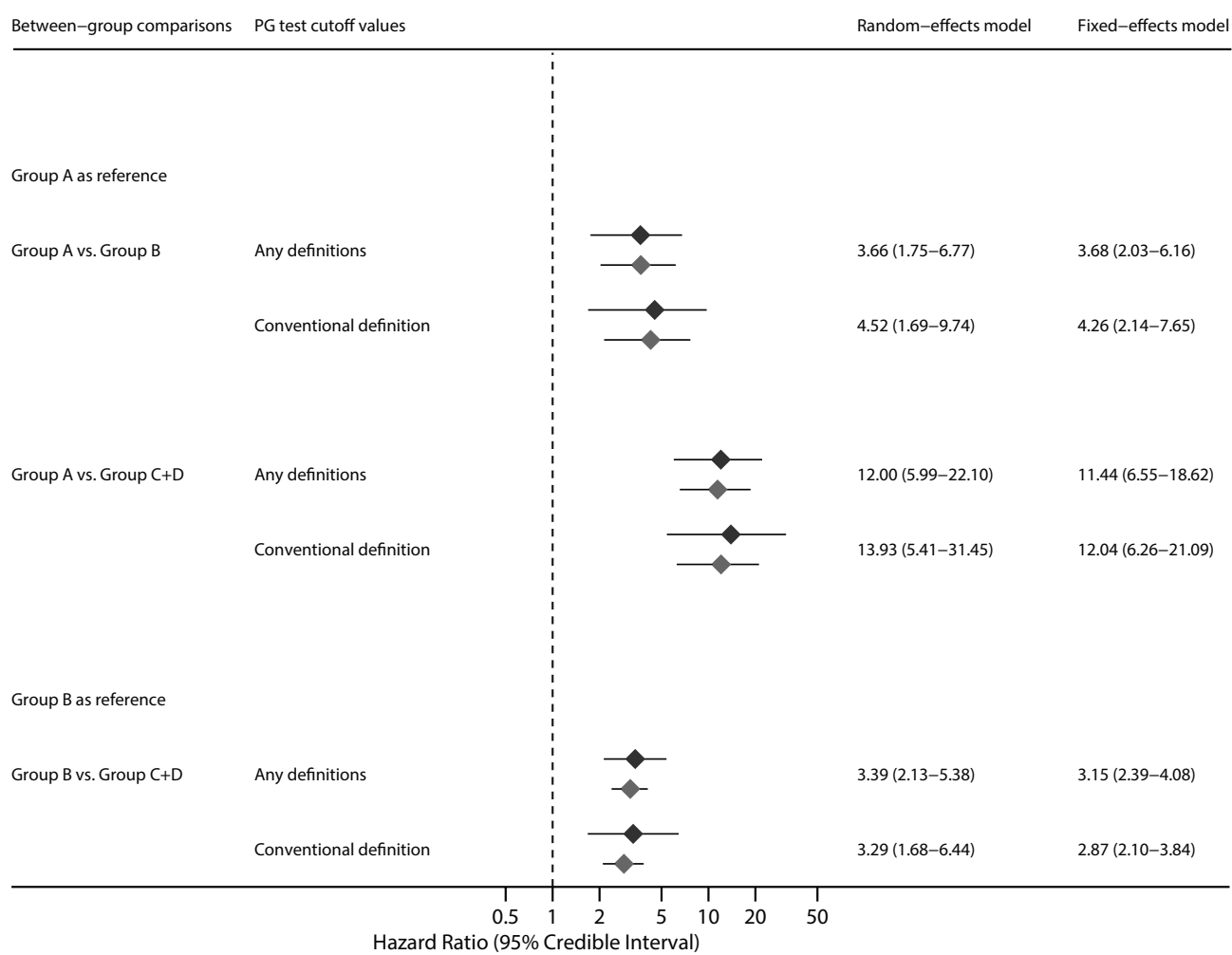


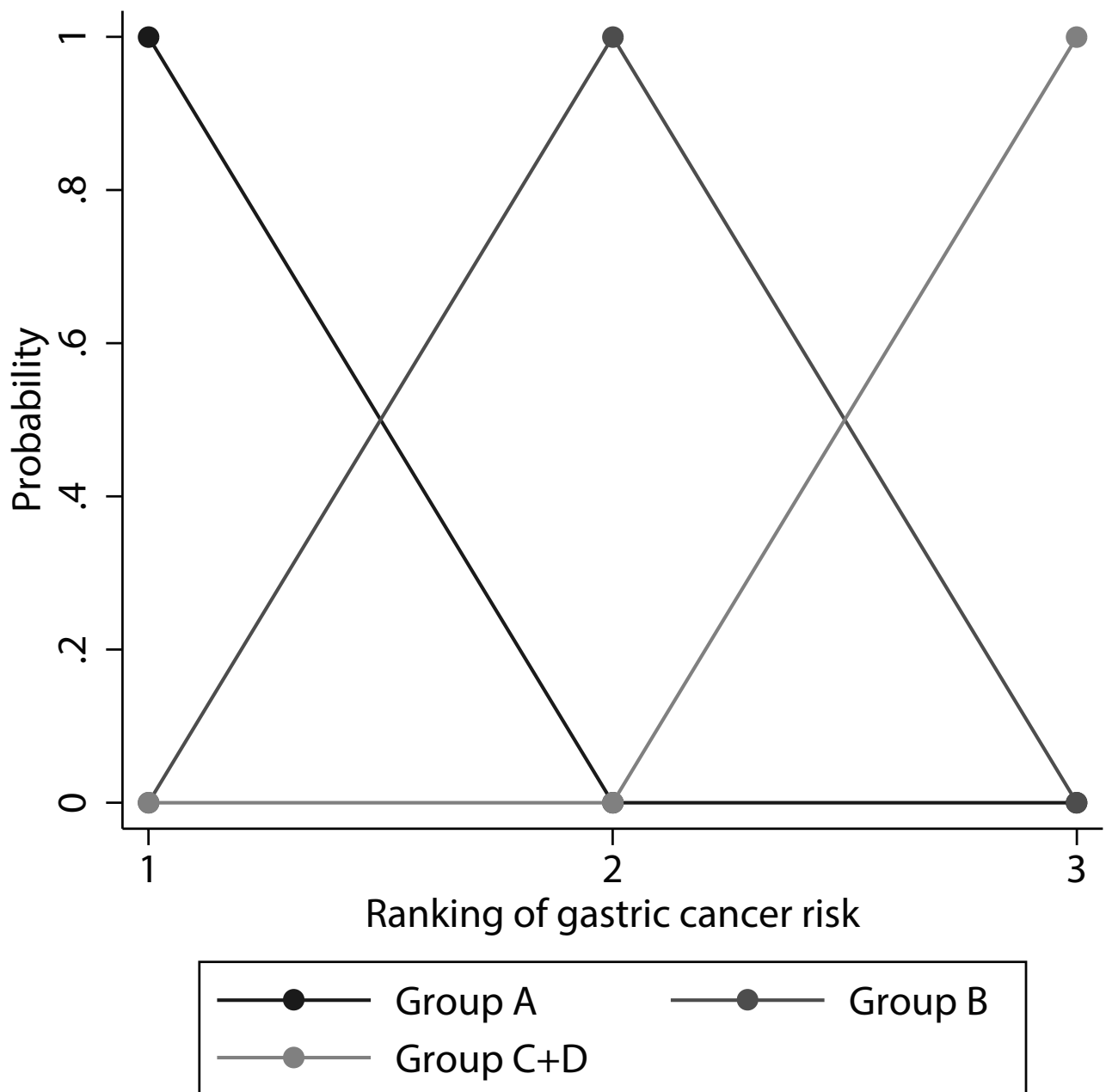












Supplementary Table S1. Test characteristics.^a

Study ID	Timing of sample analysis	Antibody for diagnosing <i>H. pylori</i> infection		
		Assay	Positive criteria	Reported sensitivity/specificity, % (reference standard)
Katsushika study [31,32]	At enrollment	NE	NE	NA
Wakayama study [27,33] ^b	At enrollment	Anti- <i>H. pylori</i> IgG antibody ELISA (MBL, Nagoya, Japan)	>50 U/mL for positive*	94/93 (ND)
Watase 2004 [34]	At enrollment	NE	NE	NA
Watabe 2005 [35]	ND	ELISA GAP-IgG kit (Biomerica, CA, USA)	Per manufacture's protocol	95/83 (culture)
Hisayama study [36,37] ^c	14 years after enrollment	HM-CAP EIA kit (Enteric Products, NY, USA)	Per manufacture's instructions	ND
Kim 2008 [38]	ND	Genedia <i>H. Pylori</i> ELISA (Green Cross Medical Science, Gyeonggi, South Korea)	Per manufacture's instructions	98/92 (ND)
Mizuno 2010 [39]	7 years after enrollment	Pirikapalle G Helicobacter EIA (Biomerica, CA, USA)	1+, 2+, and 3+ for positive	100/95 (13C-urea breath test)
Zhang 2012 [40]	ND	Determiner <i>H. pylori</i> IgG antibody EIA kit (Enteric Products, Westbury, NJ, USA or Scimedix Corp., Denville, NJ, USA)	<1.8 for negative; 1.8-2.3 for questionable; >2.3 for positive	ND
Okuno 2012 [41]	At enrollment	NE	NE	NA

^a All studies that reported the method used to measure pepsinogen concentrations [27,33,35-41] used an identical assay (RIA-Bead Kits (Dinabbot, Tokyo, Japan)) with a set of recommended cutoff values (pepsinogen I ≤ 70 ng/mL and pepsinogen I/II ≤ 3.0) to diagnose chronic atrophic gastritis. Compared with histologic assessment as the reference standard, a sensitivity of 71% and a specificity of 97% are reported with this criterion.

^b A criterion of PG I ≤ 70 ng/mL and PG I/II ≤ 3.0 as positive PG test, and >50 U/mL as positive *H. pylori* antibody was used as the main analysis. Additional criteria for subcategorization, PG I ≤ 70 ng/mL and PG I/II > 3.0, PG I > 70 ng/mL and PG I/II ≤ 3.0 for subcategorizing Group B, PG I/II > 3.0 vs. PG I/II ≤ 3.0 for subcategorizing Group B and Group C; *H. pylori* antibody ≤500 U/mL vs. >500 U/mL for subcategorizing Group B and Group C; and PG I ≤ 30 ng/mL, 30 ng/mL < PG I ≤ 50 ng/mL,

and PG I > 50 ng/mL for subcategorizing Group C were also used.

^c PG I ≤ 30 ng/mL and PG I/II ≤ 2.0 was also used as a “strong-positive” subgroup. Another cut-off values, PG I ≤ 59 ng/mL and PG I/II ≤ 3.9, estimated as the values for the maximum Youden’s index, were also estimated through an exploratory ROC analysis (sensitivity of 70% and specificity of 69% for predicting gastric cancer development, not for chronic atrophic gastritis) and used for the analysis of a 4-group risk model based on both PG test and *H. pylori* infection status.

EIA = enzyme immunoassay; ELIZA = enzyme-linked immunosorbent assay; Ig = Immunoglobulin; NA = not applicable; ND = no data; NE = not evaluated; PG = pepsinogen; RIA = radioimmunoassay;

Supplementary Table S2. Quality assessment of included studies.

Study ID	1. Primary vs. secondary analysis	2. Selection of participants	3. Description of tested population and inclusion and exclusion criteria	4. Start of follow-up	5. Test characteristics
					a. Assay and positive criteria b. blinding of test assessors to clinical outcomes c. blinding of outcome assessors to test results d. Consideration of other standard risk factors
Katsushika study [31,32]	Primary	20% (4490/21978) of all potentially eligible subjects	Population-based health checkup; no exclusion criteria	The date of the baseline health checkups (inferred)	Standard (inferred) Unclear None
Wakayama study [27,33]	Primary	81% (4655/5706) of all potentially eligible participants	Workplace health checkup; exclusion criteria described	The date of the baseline health checkups	Standard Unclear Age, alcohol drinking, smoking
Watae [34]	2004 Primary	22% of all potentially eligible subjects	Population-based health checkup; exclusion criteria described	The date of the baseline health checkups	Standard (inferred) Unclear None
Watabe [35]	2005 Primary	75% (6983/9293) of all potentially eligible subjects	Opportunistic health checkup; exclusion criteria described	The date of the baseline screening (inferred)	Standard Unclear Blinded Age, gender
Hisayama study [36,37]	Secondary	89% (2446/2742) of all potentially eligible subjects	Population-based health checkup; exclusion criteria described	The date of the health checkups (inferred)	Standard Unclear Age, <i>H. Pylori</i> status, serum cholesterol levels,

									smoking, total
									intake energy, salt
									intake, vitamin B1
									intake ^a
Kim 2008 [38]	Primary	Unclear	Opportunistic; no exclusion criteria	The date of the baseline screening (inferred)	Standard	Unclear	Unclear	None	
Mizuno [39]	2010	Secondary	"Nearly 45%"	Population-based health checkup; no exclusion criteria	The date of the baseline health checkups (inferred)	Standard	Unclear	Blinded	Age, gender
Zhang [40]	2012	Primary	86% (1501/1741) of all potentially eligible subjects	Population-based health checkup; exclusion criteria described	The date of the baseline health checkups (inferred)	Standard	Unclear	Unclear	None
Okuno [41]	2012	Primary	97% (4383/4531) of all potentially eligible subjects	Workplace health checkup; exclusion criteria described	The date of the baseline health checkups (inferred)	Standard	Unclear	Unclear	Age, gender

^a These factors were determined based on a stepwise selection.

Supplementary Table S2- continued.

Study ID	6.	Outcome ascertainment	7.	Data analysis				
	a.	Protocol b. (completeness) of follow-up	Fol b. low-up duration	a. redefined risk groups	P b. xternal and/or internal validation	c. ideration of established risk model	d. stment with other risk factors	Adju
Katsushika study [31,32]	Registry-based, not protocol-driven	<5 y	Predefined	None	NA	None	None	
Wakayama study [27,33]	Annual barium radiography and PG test (ND)	10-15 y	Predefined	None	NA	Age, alcohol drinking, smoking		
Watase [34]	2004 Registry-based, not protocol-driven	<5 y	Predefined	None	NA	None	None	
Watabe [35]	2005 Annual endoscopy (mean 5.1 times per follow-up (mean 4.7 y))	<5 y	Predefined	None	NA	Age, gender		
Hisayama study [36,37]	Registry-based, not protocol-driven; strict follow-up with fewer than 1% lost	10-15 y	Predefined ^a	None	NA	Age, <i>H. Pylori</i> status, serum cholesterol levels, smoking, total		

to follow-up					intake energy, salt intake, vitamin B1 intake ^b
Kim 2008 [38]	Annual to triennial endoscopy (ND)	5-10 y	Predefined	None	NA
Mizuno 2010 [39]	Registry-based, not protocol-driven	5-10 y	Unclear	None	NA
Zhang 2012 [40]	Annual home visit	10-15 y	Predefined	None	NA
Okuno 2012 [41]	Self-report or physicians' report confirmed with the information from the testing institutions, not protocol-driven	10-15 y	Predefined	None	NA

^a An exploratory analysis based on a best-case cutoff threshold was also performed.

^b These factors were determined based on a stepwise selection, not predetermined.

NA = not applicable.



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants; and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4-5
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	7
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	6, citing Ref. #3 (p.66-69)
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	7-8
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	8-9
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	8
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	9-10
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	10-13



PRISMA 2009 Checklist

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	10-13
----------------------	----	---	-------

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	13
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	13
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	13-14; Figure 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	14-15
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	15-16; Table S1; Figure S1
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Figure 2, S2, S3, S5, S7
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	16-20; Figure 2-5; S2-S3
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	15-16; Table S1; Figure S1
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	16-20; Figure S2-S9
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	20-21



PRISMA 2009 Checklist

Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	21-22
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	23-24
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Described in the submission system

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

ヘリコバクターピロリ菌に感染した無症状者に対する除菌療法による胃がん発症予防効果に関するメタ・アナリシス

既報のメタ・アナリシス^{23, 24)}は胃がん発症リスクが異なる東アジア以外の研究を同時に採用しており、さらに古いメタ・アナリシスの統計モデルを使用して統合推定値を算定しているなど、東アジア地域における結果の一般化についての懸念があった。今回我々は、胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版をサポートするエビデンスベースを構築する目的として、ヘリコバクターピロリ菌に感染した東アジア人無症状者に対して除菌療法を行った場合の胃がん発症予防効果について詳細なシステマティック・レビューとメタ・アナリシスを実施した。この胃がん検診エビデンス・レポート 2014 年度版における追補レポートではエビデンス・レポート本体には引用されなかった項目も含め、本研究の結果を抽出して報告する。さらに詳細な方法、採用論文の詳細、感受性分析を含む詳細な結果等については原著論文(現在英文専門誌に投稿中)を参照されたい。

方法

文献検索

エビデンス・レポート作成のために実施した英語および日本語に限定した文献検索(1985~2013 年)に加え、ISI Web of Knowledge、Scopus、Google Scholar の citation-tracking 機能を利用して、該当論文を引用しているすべての文献を言語制限なくスクリーニングした。

文献の採用

ヘリコバクターピロリ菌に感染した無症状成人に対して無治療あるいはプラセボと除菌療法を比較し、胃がん発症予防効果を評価した東アジアで実施された無作為化比較対照試験で、フルレポートとして出版されている 1 次文献を採用とした。胃がん発症が 1 人も観察されなかった研究(0 イベント研究)は除外とした。また、学会抄録のみで公表されている研究については除外とした。さらに、同一コホートからメタ・アナリシスへの重複採用を避けるよう、最も新しい追跡結果を採用した。分析に必要なカウントデータが論文の記載から不明の場合は著者に問い合わせた。

研究の質評価

2 人の評価者が Cochrane 共同体が無作為化比較対照試験を評価する目的で考案した最新版の risk of bias tool²⁵⁾にてバイアスの危険性を検討した。

エビデンスの統合

研究ごとに無治療またはプラセボ投与群および除菌群における累積イベントデータから胃がん発症抑制効果を算定し、メタ・アナリシスを実施した。近年 DerSimonian-Laird 法を用いたランダム効果メタ・アナリシスの信頼区間は実際より狭く算定される事実が問題視されており、主解析ではベイジアンランダム効果モデルを使用し、感度分析で

DerSimonian-Laird 法を含む非ベジアン（古典的）ランダム効果モデルにて統合オッズ比を算定した^{3,26)}。さらに、ランダム効果モデルで推定した統合結果の解釈を補足する目的で推奨されている 95%予測区間も算定した²⁷⁾。

参加者脱落については主解析では intention-to-treat (ITT) 解析を採用し²⁸⁾、感受性分析として complete case 解析を実施した²⁹⁾。factorial デザインを用いた研究については主解析では共介入による各治療への影響はないものと仮定し、共介入の有無にかかわらず除菌治療の有無のみで胃がん発症抑制効果を解析した。感受性分析では共介入が実施された参加者を除外し、純粋な無治療またはプラセボ投与群と除菌群のみに限定して解析を実施した。最後に、研究途中での脱落者の影響を考慮する目的でハザード比を概算し、統合ハザード比算定を感度分析として実施した。

統計学的不均一性は I^2 で検討した¹⁰⁾。採用文献数が 10 編未満であったため、メタ回帰分析、サブグループ分析、出版バイアスの検定は実施しなかった¹¹⁾。解析は古典的メタ・アナリシスのモデルについては Stata Ver. 13.1 を使用し、ベジアンモデルによるメタ・アナリシスについては WinBUGS 1.4.3 にて検討した。

結果

ヘリコバクターピロリ菌に感染した無症状者を対象として除菌による胃がん発症抑制効果を検討している無作為化比較対照試験は 5 件(全 6,277 人(除菌群 3,143 人、非除菌群 3,134 人))が採用基準を満たした³⁰⁻⁴¹⁾。5 件のうち 4 件は中国、1 件は日本で実施された。1 件の研究には一部有症状者が含まれていた。経過観察期間は 4 年から約 15 年と幅があった。3 件では factorial デザインが採用され、除菌療法以外にビタミン、セレンウム、COX-2 阻害剤などの共介入が実施されていた。サンプルサイズは 751~2,285 人と幅があり、主に中年成人(平均年齢 42~53 歳)が参加していた。除菌治療前に上部消化管内視鏡検査にてベースラインの前がん病変の評価が行われていたが、前がん病変の定義は多様であり、それぞれの研究で定義された前がん病変の観察頻度も不均一であった。1 件の研究では異形成を 5 割以上有する参加者を対象に実施されていた。

Cochrane 共同体の risk of bias tool での研究の質評価では、中国で実施された 1 つの RCT を除きいずれもサンプル数が小さく、不十分な観察期間、低率な胃がん発症イベント数、少なくない参加者脱落、factorial デザインを用いたため別介入による除菌療法への影響などバイアスの危険性の懸念が認められた。

主解析のメタ・アナリシスでは、 I^2 の信頼区間は広く($I^2=0\%$, 95%CI: 0-79%)、統計学的不均一性の評価は十分に検討できなかった。ベジアンランダム効果モデルで算定された統合オッズ比の点推定値は 35%の胃がん発症リスク抑制を示したが、95%ベイズ信頼区間は事前分布の選択法にかかわらず 1 を含み、除菌療法の無治療またはプラセボに対して統計学的に有意な優位性は示されなかった(統合 OR=0.65, 95%CI: 0.40-1.07) (図 1)。感度分

析では DerSimonian-Laird 法を除き、すべてのモデルで同様の結果であり、点推定値では胃がん発症リスクの低下が示されたが、統計学的には有意ではなかった。統合オッズ比の 95% 予測区間はすべてのモデルにおいて 1 が含まれ、除菌療法により胃がん発症抑制効果が認められない一群の存在が示唆された。種々の感度分析では各メタ・アナリシスモデル、概算ハザード比による統合、研究デザインの違い (ITT 解析対 complete case 解析、factorial デザイン) について検討したが、古典的ランダム効果モデルを用いた一部の解析を除き、95% ベイズ信頼区間は常に 1 を含み、統計学的に有意な差は認められなかった。また、統合オッズ比の予測区間は感度分析のすべての解析において 1 が含まれ、除菌療法により胃がん発症抑制効果が認められない一群の存在が示唆された。

まとめ

今回のシステマティック・レビューでは東アジアで実施された 5 件のヘリコバクターピロリ菌に感染した無症状者 (高リスク群) に対する除菌治療の胃がん発症抑制効果を検討した。メタ・アナリシスの結果からは胃がん発症抑制効果の傾向は示唆されるが、強固なエビデンスが確立されているとは言い難く、除菌療法により胃がん発症抑制効果が認められない一群の存在も示唆された。若年者および高齢者についての無作為化比較対照試験はなく、エビデンスは得られなかった。

引用文献

1. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280-6.
2. PROBAST steering committee. Prediction risk of bias assessment tool (PROBAST). 2013.
3. AHRQ. Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD); 2013.
4. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(10):982-90.
5. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics.* 2007;8(2):239-51.
6. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-24.
7. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: a tutorial. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:54.
8. Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N,

- Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer*. 2014 Mar 15;134(6):1445-57.
9. Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(2):365-77.
 10. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
 11. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rücker G, Harbord RM, Schmid CH, Tetzlaff J, Deeks JJ, Peters J, Macaskill P, Schwarzer G, Duval S, Altman DG, Moher D, Higgins JP. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
 12. Sugishita Y, Ito F, Seiko A. Evaluation of Two Steps Gastric Cancer Detection Program Using Serum Pepsinogen Test Applied for Urban Residents Living in Katsushika Ward of Tokyo from 2000 to 2001. *J Jpn Assoc Cancer Detect Diagn*. 2003;10(2):161-6.
 13. Ito F, Watanabe Y, Miki K. Effect of the Two-step Serum Pepsinogen Test Method on Reducing Stomach Cancer Mortality among the Urban Residents. *J Jpn Assoc Cancer Detect Diagn*. 2007;14(2):156-60.
 14. 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.
 15. Watase H, Inagaki T, Yoshikawa I, Furihata S, Watanabe Y, Miki K. Five years follow up study of gastric cancer screening using the pepsinogen test method in Adachi city. *J Jpn Assoc Cancer Detect Diagn*. 2004;11:77-81.
 16. 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.
 17. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y, Ninomiya T, Doi Y, Shikata K, Yonemoto K, Shiota T, Matsumoto T, Iida M. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol*. 2006;163(7):629-37.
 18. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shiota T, Tanizaki Y, Doi Y, Tanaka K, Oishi Y, Matsumoto T, Iida M. A prospective study of dietary salt intake and

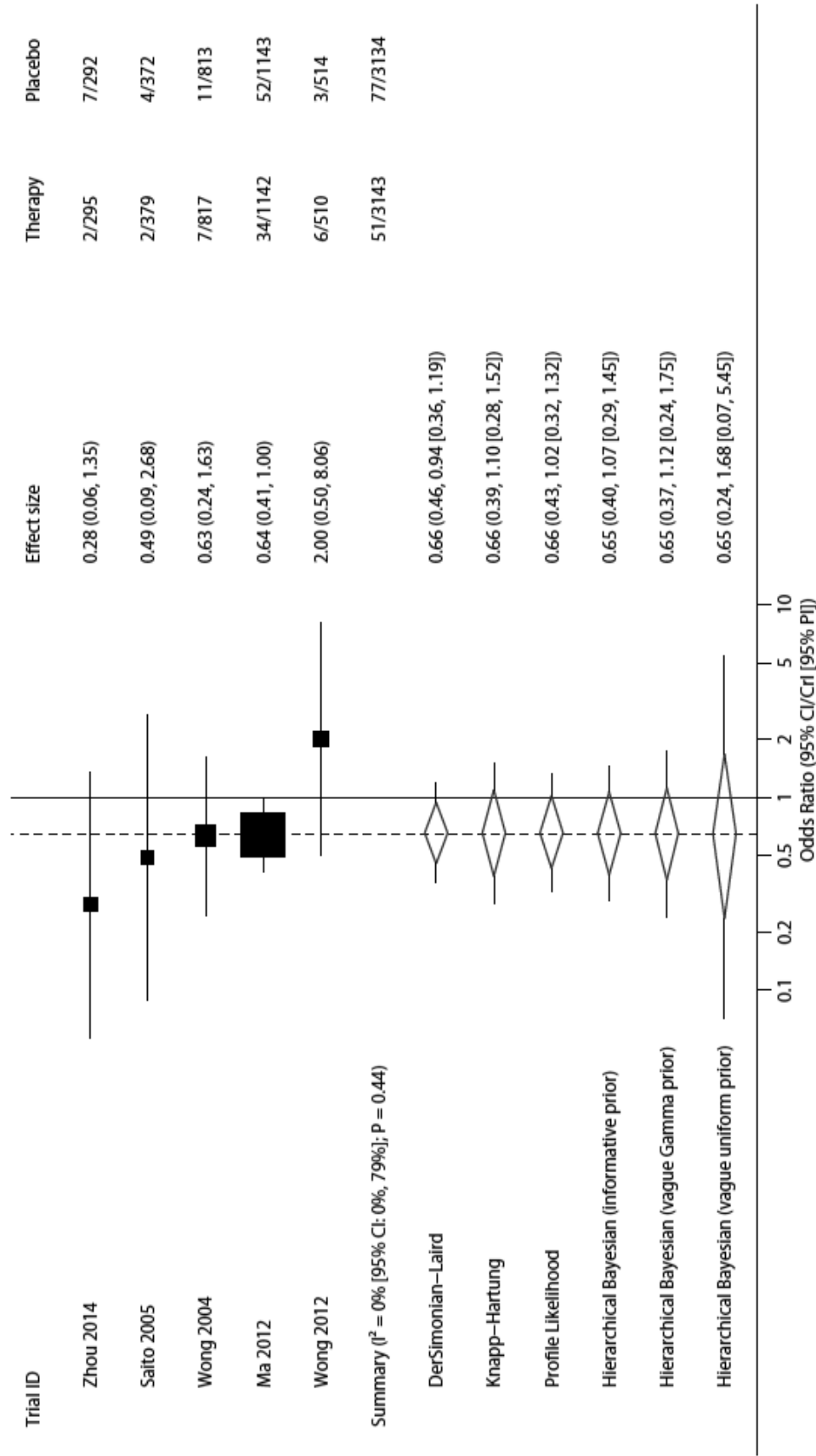
- gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006;119(1):196-201.
19. Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, Kang HM, Lee HS, Jung HC, Song IS. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):448-54.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Okuno T, Kido T, Sakurai M, Nakamura K, Morikawa Y, Miura K, Ishizaki M, Naruse Y, Higashiyama M, Nakagawa H. A 15-year cohort study on the incidence of gastric cancer and the validity of testing based on serum pepsinogen screening test. *Journal of the Tsuruma Health Science Society, Kanazawa University*. 2012;36(2):15-23.
 23. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, Grilli D, Bazzoli F. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*. 2009;151(2):121-8.
 24. 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.
 25. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
 26. 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.
 27. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:d549.
 28. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7211):670-4.
 29. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-

- analysis of clinical trials. *Clin Trials*. 2008;5(3):225-39.
30. 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.
 31. Gail MH, Brown LM, You WC. Re: Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and Anti-Helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(7):559-60.
 32. Gail MH, You WC, Chang YS, Zhang L, Blot WJ, Brown LM, Groves FD, Heinrich JP, Hu J, Jin ML, Li JY, Liu WD, Ma JL, Mark SD, Rabkin CS, Fraumeni JF Jr, Xu GW. Factorial trial of three interventions to reduce the progression of precancerous gastric lesions in Shandong, China: design issues and initial data. *Control Clin Trials*. 1998;19(4):352-69.
 33. 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.
 34. You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Gail MH. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(14):974-83.
 35. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, Leung WK, Ng EK, Lau JY, Lee YT, Yeung CK, Chao W, Chung SC. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology*. 2000;119(1):7-14.
 36. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut*. 2004;53(9):1244-9.
 37. Zhou L, Sung JJ, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, Xia Z, Guo H, Liu J, Chao W. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after H. pylori eradication. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(1):11-4.
 38. Zhou L, Lin S, Ding S. Eight-year follow-up study on prevalence of gastric cancer and the histopathological changes of gastric mucosa after H. Pylori eradication. *Chinese Journal of Digestion*. 2005;25(6):324-7.
 39. Zhou L, Lin S, Ding S, Huang X, Jin Z, Cui R, Meng L, Li Y, Zhang L, Guo C, Xue Y, Yan X, Zhang J. Relationship of Helicobacter pylori eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: A 10-year follow-up study. *Chin Med J (Engl)*.

2014;127(8):1454-8.

40. 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.
41. Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y, Matsushima Y, Sakaki N, et al. 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. Yokohama, Japan. May 4-7. 2005.

図 1. ヘリコバクターピロリ菌に感染した無症状者に対する除菌療法による胃がん発症予防効果に関するメタ・アナリシス



胃がん検診エビデンス・レポート

胃がん検診文献レビュー委員会

発 行 日 平成 27 年 3 月 31 日

委 員 長 濱島 ちさと

表紙デザイン 脇坂 ふじ子

宮下 千代

印刷・製本 株式会社 三田村印刷所
