

がん検診に関する検討会	
平成18年7月28日	資料2

資料2：

有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン

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の確立に関する研究」
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年3月31日

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

目次

研究班構成	1
謝辞	3
要旨	4
I. はじめに	6
II. 目的	7
III. 方法	9
1. 対象となる検診方法	9
2. ANALYTIC FRAMEWORK の設定	9
3. 文献検索	10
4. 対象文献の選択	10
5. 検診方法別の評価	11
6. 外部評価	12
IV. 結果	13
1. 対象文献の集約	13
2. 検診方法の証拠	13
1) 胃 X 線検査	14
2) 胃内視鏡検査	16
3) ペプシノゲン法	18
4) ヘリコバクターピロリ抗体	19
3. 検診方法の不利益	20
V. 推奨レベル	21
VI. 考察	23
1. 有効性評価	23
2. 不利益に関する評価	24
3. 他のガイドライン等における評価との比較	25
4. 対策型検診と任意型検診	26
5. がん検診におけるインフォームド・コンセント	27
6. 精度管理	28
7. 今後の研究課題	28
VII. おわりに	31
文献	32

図表

図1	胃がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題	41
図2	胃がん検診評価文献の選択過程	43
図3	ヘリコバクターピロリ抗体文献の追加検索	44
表1	対策型検診と任意型検診の比較	45
表2	証拠のレベル	46
表3	推奨のレベル	47
表4	文献検索式 (MEDLINE・CINHAL・医学中央雑誌)	48
表5	胃がん検診の証拠のレベルと根拠となる研究	49
表6	胃X線検査による症例対照研究	50
表7	胃X線検査によるコホート研究	51
表8	胃X線検査の感度・特異度	52
表9	発見契機別の予後	53
表10	胃X線検査における不利益	54
表11	ペプシノゲン法の感度・特異度	55
表12	胃がん検診における受診者の負担と不利益	56
表13	各種胃がん検診の推奨レベル	57
表14	実施体制別胃がん検診の推奨レベル	58

添付書類

添付書類1	非採用文献リスト	61
添付書類2	最終追加論文リスト	69
添付書類3	胃がん検診のエビデンス・テーブル	73
添付書類4	胃がん検診検査方法別文献の構造化要約	79
添付書類5	用語の解説	147

研究班構成

平成 17 年度 厚生労働省がん研究助成金 (15-3)

「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 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 情報研究部 部長

分担研究者

深尾 彰 山形大学大学院医学系研究科生命環境医科学専攻公衆衛生学講座 教授

辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻社会医学講座公衆衛生学分野 教授

大貫幸二 岩手県立中央病院 乳腺外科 科長

佐川元保 金沢医科大学呼吸器外科 教授

青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

齋藤 博 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 検診技術開発部 部長

中山富雄 大阪府立成人病センター調査部疫学課 参事

渡邊能行 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学 教授

田中純子 広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態情報医科学講座
疫学・疾病制御学 助教授

研究協力者

坪野吉孝 東北大学大学院法学研究科公共法政策 教授

渋谷大助 宮城県対がん協会がん検診センター 所長

島田剛延 宮城県対がん協会がん検診センター 副所長

本荘 哲 栃木県立がんセンター研究所疫学研究室 室長

中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 助教授

松田一夫 財団法人福井県健康管理協会県民健康センター 所長

伊藤一人 群馬大学大学院医学系研究科泌尿器病態学 助教授

西田 博 松下健康管理センター 副所長

山崎秀男 大阪がん予防検診センター 副所長

井上和彦 松江赤十字病院第3内科 副部長

佐々木清寿 聖路加国際病院予防医療センター 副医長

班友

池田 洋 国立病院機構福山医療センター泌尿器科 医師

顧問

久道 茂 宮城県病院管理者

大島 明 大阪府立成人病センター調査部 部長

事務局

濱島ちさと 国立がんセンター がん予防・検診研究センター情報研究部 室長

佐野洋史 国立がんセンター がん予防・検診研究センター情報研究部リサーチ・レジデント

胃がん検診ガイドライン作成委員会

深尾 彰	山形大学医学部環境病態統御学講座公衆衛生・予防医学分野
祖父江友孝	国立がんセンター がん予防・検診研究センター 情報研究部
濱島ちさと	国立がんセンター がん予防・検診研究センター 情報研究部
齋藤 博	国立がんセンター がん予防・検診研究センター 検診技術開発部
渋谷大助	宮城県対がん協会がん検診センター
山崎秀男	大阪がん予防検診センター
井上和彦	松江赤十字病院第3内科

胃がん検診レビュー委員会

齋藤 博	国立がんセンター がん予防・検診研究センター 検診技術開発部
田中純子	広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態情報医科学講座
本荘 哲	栃木県立がんセンター研究所疫学研究室
松田一夫	財団法人福井県健康管理協会県民健康センター
西田 博	松下健康管理センター
濱島ちさと	国立がんセンター がん予防・検診研究センター情報研究部
佐野洋史	国立がんセンター がん予防・検診研究センター情報研究部
渋谷大助	宮城県対がん協会がん検診センター
山崎秀男	大阪がん予防検診センター
井上和彦	松江赤十字病院第3内科
佐々木清寿	聖路加国際病院予防医療センター

胃がん検診ガイドライン作成委員会及び胃がん検診レビュー委員会の以下の委員は、証拠として採用した以下の文献（文献番号16～71）の著者である

深尾 彰	文献 17) 27) 37) 46) (胃 X 線検査)
渋谷大助	文献 30) (胃 X 線検査)
山崎秀男	文献 31) 45) (胃 X 線検査)
井上和彦	文献 57) (ペプシノゲン法)

関連分野における研究費の支援

- ・本ガイドライン作成は、平成16-17年度 厚生労働省がん研究助成金（15-3）に基づく。
- ・胃がん検診ガイドライン作成委員会及び胃がん検診レビュー委員会のすべての構成員は、胃がん検診に要する医療機器・医薬品・検査試薬に関わる民間団体の研究費の支援は受けていない。
- ・胃がん検診ガイドライン作成委員会及び胃がん検診レビュー委員会の以下の構成員は、胃がん検診に関与する下記の研究費の支援を受けている。

井上和彦・濱島ちさと 平成16-17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）胃がんスクリーニングのハイリスクストラテジーに関する研究（主任研究者三木一正）

謝辞

以下の方々には、胃がん検診ガイドラインの評価に外部委員としてご協力いただきました。貴重なご意見を頂きましたことに感謝いたします（括弧内は主な専門分野、敬称略）。

小泉俊三（総合診療）	佐賀大学医学部附属病院総合診療部 教授
石川 勉（画像診断）	栃木県立がんセンター画像診断部 部長
今村清子（胃がん検診）	横浜市民病院がん検診センター 所長
須古博信（胃がん検診）	済生会熊本病院 院長
芳野純治（消化器内視鏡）	藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院内科 教授
武藤香織（医療倫理）	信州大学医学部保健学科 講師
柿原浩明（医療経済）	立命館大学経済学部 教授
佐藤友子（地域保健）	山形県結核成人病予防協会 保健師
衣袋千枝子（地域保健）	山形県結核成人病予防協会 保健師

放射線被爆に関する記載について、ご協力いただきましたことに感謝いたします（敬称略）。

吉永信治 放射線医学総合研究所 放射線安全研究センター 研究員

要旨 背景

わが国における、胃がんの罹患数は103,685人(1999年推定数)、死亡数が49,535人(2003年確定数)であり、罹患数では第1位、死亡数では肺がんに次いで2番目に多いがんである。現在、市区町村による老人保健事業では、主として胃X線検査を用いた胃がん検診が行われているが、職域、人間ドックなどでは、胃内視鏡検査を含め、多様な検診が行われている。

目的

本ガイドラインは、検診に関与するすべての人々へ胃がん検診の有効性評価に関する情報を提供することを目的としている。胃がん検診による死亡率減少効果を明らかにするため、関連文献の系統的総括を行い、各検診方法の死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括する。

対象及び方法

検診の対象は、無症状である者が該当し、有症状者や診療の対象となる者は含まない。胃がん検診の方法として、胃X線検査、胃内視鏡検査、ペプシノゲン法、ヘリコバクターピロリ抗体について、死亡率減少効果を証明する直接的証拠及び間接的証拠を検討した。

科学的根拠となる文献は、MEDLINE、CINHAL、医学中央雑誌を中心に、1985年1月から2005年2月に至る関連文献を抽出した。さらに、久道班報告書第3版、PDQ、日本消化器集団検診学会誌、日本消化器内視鏡学会誌を参考にし、委員会の検討を経て、文献を補足した。各検診方法別の直接的及び間接的証拠に基づき、証拠のレベルを判定した。不利益は、受診者の負担や偶発症について、検査方法間の対比を行った。最終的に、証拠のレベル及び不利益の評価から、推奨のレベルを決定した。

証拠のレベル

- 1) 胃X線検査には死亡率減少効果を示す直接的証拠を認めた。
- 2) 胃内視鏡検査及びペプシノゲン法には検査精度に関する間接的証拠を認めたが、死亡率減少効果を示す直接的証拠として、評価判定が可能な研究はなかった。
- 3) ヘリコバクターピロリ抗体については、検診としての有効性評価を行うための根拠となる研究はなく、また間接的証拠も、検査精度や除菌の効果など限定的であった。

推奨のレベル

胃X線検査については、死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型及び任意型検診として、胃がん検診を実施することを勧める。胃内視鏡検査、ペプシノゲン法及びヘリコバクターピロリ抗体については、胃がん検診として死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診としては勧められない。任意型検診として実施する場合、がん検診の提供者は、死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について十分説明する責任を有する。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。ただし、死亡率減少効果が不明である方法については、有効性評価を目的とした研究の範囲内で行われることが望ましく、一定の評価を得るまで対策型検診として取り上げるべきではない。

総括表 胃がん検診の推奨レベル

検査方法	証拠	推奨	表現
胃 X 線検査	2++	B	死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診及び任意型検診として、胃 X 線検査による胃がん検診を実施することを勧める。ただし、間接撮影と直接撮影では、不利益の大きさが異なることから、事前に不利益に関する十分な説明が必要である。
胃内視鏡検査	2-	I	臨床診断及びその範疇で行われる胃 X 線検査後の精密検査としては標準的方法として行われている。しかし、胃がん検診として行うための死亡率減少効果を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることについて適切に説明する必要がある。
ペプシノゲン法	2-	I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることについて適切に説明する必要がある。
ヘリコバクターピロリ抗体	2-	I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることについて適切に説明する必要がある。

* 証拠・推奨のレベルについては、表 2 及び表 3 参照

I. はじめに

胃がんの頻度と予後

胃がんは、わが国における罹患数が103,685人(1999年推定数)、死亡数が49,535人(2003年推定数)であり、罹患数では第1位、死亡数では肺がんに次いで2番目に多いがんである¹⁾²⁾。罹患数は、過去20年間で男女ともやや増加傾向にあるものの、死亡数は、男ではほぼ不変、女では減少している。年齢層ごとの1年間の罹患率(人口10万人あたり)は、85歳以上を除いて明らかに減少傾向にあり、人口の高齢化の影響を強く受けている。1年間の罹患率(人口10万人あたり)は、男性40歳代、50歳代、60歳代、70歳代でそれぞれ47.1、126.1、308.2、532.9、女性40歳代、50歳代、60歳代、70歳代でそれぞれ29.2、46.2、98.7、182.2、であり(1999年の全国推計値に基づく)、年齢とともに増加する。50歳以上では、男性は女性に比べて2~3倍罹患率が高いが、40歳未満では女性の方が高い。1年あたりの罹患率が男性では50歳代で793人に1人以上、女性では60歳代で1,013人に1人以上となる。0~50歳までに胃がんにより1度でも罹患する確率(累積罹患率)は男性0.56%、女性0.39%で、死亡する確率(累積死亡率)は男性0.12%、女性0.12%である。

大阪府地域がん登録(1993-95年)によると¹⁾²⁾、胃がんと診断された時点での病巣の広がり、限局が42%、領域リンパ節転移ありが31%、遠隔転移ありが18%、不明が9%、また、各ステージでの5年相対生存率は、限局が89%、領域リンパ節転移ありが30%、遠隔転移ありが1%と報告されている。早期に診断されるほど、高い5年生存率が期待できる。

胃がんのリスク要因

生活習慣にかかわる胃がんのリスク要因としては、高塩食品(塩干魚、漬物などの塩蔵品)の摂取、野菜や果物の摂取不足、喫煙、多量飲酒、焼肉・焼魚の多食などがあげられ³⁻⁵⁾、近年の胃がんの減少には、冷蔵庫の普及にともなって塩蔵品摂取が減少したことが関与していると考えられる。また、ヘリコバクターピロリ菌の感染が胃がんに関与しており⁶⁾、最近の研究では、非感染者に比べて感染者の胃がんリスクは約6倍高いと推定されている⁷⁾。幼少時の生活環境の改善に伴って、若い世代ほどヘリコバクターピロリ菌の感染率は減少しており、今後も胃がん罹患率は減少することが予想される。

久道班報告書第3版における評価

平成13年3月に公表された、平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金 がん検診の適正化に関する調査研究事業 新たながん検診手法の有効性評価報告書(以下、久道班報告書第3版)⁸⁾において、胃がん検診については、胃X線検査が「死亡率減少効果があるとする相応の根拠がある」、ペプシノゲン法が「死亡率減少効果を判定する適切な根拠がない」、ヘリコバクターピロリ抗体は「死亡率減少効果がないとする相応の根拠がある」と判定している。現在、市区町村を実施主体とした老人保健事業では、主として胃X線検査によるがん検診が行われているが、一部の市区町村、職域、人間ドックなどでは、内視鏡検査やペプシノゲン法、ヘリコバクターピロリ抗体などを組み合わせた検診が行われている。

基本である^{81) 82)}。その上でなお、どのような検診を受診するかは、受診者の最終的な判断によるものであり、医療従事者が強要や誘導を行うことは厳に慎むべきである。すなわち、医療従事者の役割は、正しい判断を導くための支援を行うことにある。しかしながら、本来、評価の定まらない判定保留となった推奨Ⅰの検診については、対策型・任意型のいずれの検診であっても、単なる発見率の報告などではなく、有効性評価を目的とした研究に限定して実施されることが望ましい。

6. 精度管理

有効性の確立したがん検診を正しく運用するためには、適切な実施マネジメントが必要となる。近年、高濃度低粘性バリウムが開発され、二重造影法を主体とした「新・胃 X 線撮影法(間接・直接)の基準」が日本消化器集団検診学会より発表された¹⁵⁾。しかし、同ガイドラインでは高濃度低粘性バリウムによる新撮影法についての検討は十分とはいえず、科学的根拠も明確ではない⁸³⁾。胃 X 線検査による胃がん検診の有効性を保証するためには撮影法についても適切な評価を行うべきであり、その結果に基づいた精度管理が望まれる。

胃 X 線によるがん検診は、市区町村で広く行われているが、その方法は、間接撮影による集団検診と、直接撮影による個別検診に大別される。日本消化器集団検診学会が、1974 年、1984 年に公表した撮影法の基準は間接撮影を対象としたものであり^{84) 14)}、直接撮影を対象としていない。このため、「新・胃 X 線撮影法(間接・直接)の基準」が公表されるまで、検診における直接撮影の撮影法は標準化されていなかった。また、個別検診が各地域の医師会を主体として行われていることから、対象の選定(有症状者)・撮影・読影についての問題点が指摘されてきた。集団検診と個別検診を比較すると、各々、がん発見率 0.14%、0.18%、要精検率は 10.7%、13.6%、精検未受診率 14.2%、15.5%、未把握率 6.8%、16.4%となっている⁸⁵⁾。個別検診では要精検率や未把握率が高く、精度管理が適切に行われていない可能性が高い。有効性の確立した方法であっても、その成果を達成するためには、適切な精度管理が必要である。今後は、集団検診だけでなく、個別検診についても精度管理を推進しなくてはならない。

胃がん検診の精度管理を推進するためには、その要となる撮影法の基準を明確にし、標準化することは必須である。しかし、精度管理は、単に可能性のある方法を示し、普及させるだけでは運用できない。新たな方法については、従来法と比較した感度・特異度を検討した上で、不利益については定期的なモニタリングを行い、対策を講じる必要がある⁸⁶⁾。EC においては乳がん検診について、精度管理のためのガイドラインが作成されており、その管理体制が整えられている。わが国においても、精度管理のための運用ガイドラインや目標値を設定し、目標に到達するための条件を明確にした上でモニタリングも含めた管理体制の早急な整備が必要である。

7. 今後の研究課題

1950 年代に開始された胃 X 線検査による胃がん検診の評価は、ほとんどがわが国において実施され、諸外国では評価研究そのものが実施されていない。しかも、わが国で実施された研究も、症例対照研究を中心とする観察的な研究のみであり、無作為化比較対照試験による評価は実施さ

れていない。このため、新たな手法として胃内視鏡検査やペプシノゲン法などの有効性評価に関する研究を行う場合には、胃 X 線検査との感度の比較だけでなく、死亡率を指標とした質の高い研究を実施する必要がある。その際、胃 X 線検査が広く行われている現状を踏まえ、過去の検診歴を適切に考慮しなければならない。

がん検診の共通の課題として過剰診断の問題がある。Tsukuma らは、内視鏡により診断された早期胃がん 56 人について 10 年以上にわたる追跡を行った結果、早期に留まる期間は平均 44 か月であった⁸⁷⁾。手術が行われたかどうかなどの詳細な情報の把握が不明である 38 人の胃がん死亡率は、検診発見群と外来発見群で有意差はなかった（ハザード比:0.65 95%CI:0.28-1.55）。この結果から、多くの早期胃がんは進行がんに進展するものの、検診のもたらすレンジス・バイアスや過剰診断の可能性が示唆された。過剰診断は、がん検診に共通の課題であり、胃がん検診のみが例外ではなく、評価についてはこの点を配慮しなくてはならない。

また、胃 X 線検査による胃がん検診についても、評価研究の対象となった時代における標準的な方法から、機器・撮影法・造影剤などが変化している。こうした変化により有効性の大きさが変わってくる可能性もあるので、検査方法の変化に対応して有効性に関しても、定期的な再評価を行うべきである。

今回検討対象とした胃内視鏡検査、ペプシノゲン法は、がん検診としての有効性評価を行う上での研究が不十分であった。今回の死亡率減少効果の評価には用いていないが、胃内視鏡検査、ペプシノゲン法については胃がん発見率に関する論文は数多く存在する。しかし、がん検診としての有効性評価の指標はあくまでも死亡率であり、代替指標として発見率を用いた評価は適切ではない。一方、間接的証拠の中でも、感度を含む検査精度に関する研究は重要である。しかし、大腸がん検診とは異なり、無作為化比較対照試験が行われていない胃 X 線検査と他の検査方法との感度の比較だけでは、有効性を証明することは適切ではない。がん検診の評価について系統的アプローチを行う上では、胃 X 線検査との相対感度の比較、検診対象となりうる集団における感度・特異度、発見がんの病期分布など、間接的証拠ともなりうる基礎情報の収集が重要となり、こうした基礎研究を踏まえ、死亡率を評価指標とした研究が必要である。無作為化比較対照試験による評価が望ましいが、現状では、症例対照研究やコホート研究による評価が現実的である。ただし、可能なかぎりバイアスの制御について配慮し、質の高い研究を行うように努めるべきである。

胃内視鏡検査は胃 X 線検査に比べ胃がん発見率が高いことから、胃 X 線検査と同等以上の効果が期待される。しかし、発見率や早期がん割合が高いという点は、内視鏡検診の有効性を示唆する証拠であると同様に、検診の不利益となる過剰診断を示唆する証拠とも考えられる。こうした問題に的確に対処するためにも、胃内視鏡検査の有効性の評価には胃がん死亡率をエンドポイントとした研究が必須である。間接的証拠として、胃 X 線検査結果をマスクして胃内視鏡検査の結果を判定する厳密な診断精度の比較研究が求められている。

一方、ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体により、検診対象の集約を行った Watabe らの研究⁸⁸⁾は死亡率をエンドポイントとするものではないが、今後の胃がん検診における対象集約の可能性を示唆するものである。ヘリコバクターピロリ抗体やペプシノゲン法については、ハ

イリスク群の対象集約としての利用が期待されるが、その評価のための研究が不十分である。ペプシノゲン法では、従来の胃がん検診と同様に、無症状者を対象とした単独あるいは併用法による検診が期待される一方、対象集約を目標とした研究が同時にすすめられている。ハイリスク群の集約は、従来の胃 X 線検査と競合ではなく、むしろ効果を増大する可能性が高い。評価の確立した胃 X 線検査との併用を含め、今後は、評価方針を明確化し、目的に適応した評価が可能な研究デザインを計画すべきである。