

厚生労働省がん検診のあり方検討会(2015.2.5)資料

# 有効性評価に基づく 胃がん検診ガイドライン

濱島 ちさと

(国立がん研究センター がん予防・検診研究センター)

## 新ガイドライン作成の背景

- 2005年に公表された胃がん検診ガイドラインでは、胃X線検査による胃がん検診推奨、以来9年が経過している
- 40歳以上を対象とした胃X線検査による胃がん検診が標準的な方法として全国の市区町村で実施されているが、検診受診率が低迷している
- 内視鏡検診、ペプシノゲン、ヘリコバクター・ピロリ抗体を用いた検診が増加している  
→対策型検診導入への期待

# 胃がん検診の死亡率減少効果

研究手法	X線	内視鏡	PG	HP	PG+HP
RCT	0	0	0	0	0
コホート	3	5	1	0	0
症例対照	0	<b>3</b>	1	0	0
時系列(前後比較含)	0	1	0	0	0
地域相関・その他	0	0	2	0	0
結果	Positive	Positive	Positive	-	-

死亡率減少効果を示す証拠有

死亡率減少効果を示す証拠不十分

死亡率減少効果が検討されていない

## 胃がん検診ガイドライン・ドラフト版の推奨グレード

方法	推奨グレード	推奨の判断基準	対策型検診	任意型検診
胃X線	<b>B</b>	死亡率減少効果を示す相応の証拠あり 利益 > 不利益	推奨	推奨
内視鏡	<b>B</b>	死亡率減少効果を示す相応の証拠あり 利益 > 不利益	推奨	推奨
ペプシノゲン(単独法)	<b>I</b>	死亡率減少効果を示す証拠は不十分	推奨しない	個人の判断で受診可
ヘリコバクター・ピロリ抗体(単独法)	<b>I</b>	死亡率減少効果を示す証拠はない	推奨しない	個人の判断で受診可
ペプシノゲンとヘリコバクター・ピロリ抗体の併用法	<b>I</b>	死亡率減少効果を示す証拠はない	推奨しない	個人の判断で受診可





## 死亡率減少効果

### 胃X線検査の症例対照研究

報告者	報告年	研究地域	対象症例数 症例/対照	胃がん死亡率の抑制効果 (95%信頼区間)
Oshima A, et al	1986年	大阪府	男性: 54人/ 156人 女性: 37人/ 105人	男性: 0.595 (0.338-1.045) 女性: 0.382 (0.185-0.785)
Pisani P, et al	1994年	ベネズエラ	総数: 241人/ 2,410人	男性: 1.52 (0.94-2.47) 女性: 0.77 (0.33-1.91)
Pisani P, et al	1994年	ベネズエラ	総数: 85人/ 375人	総数: 0.47 (0.24-0.98) 総数: 0.25 (0.12-0.51)
Fukao A, et al	1995年	宮城県	男性: 126人/ 364人 女性: 72人/ 213人	男性: 0.32 (0.19-0.53) 女性: 0.63 (0.34-1.16)
阿部陽介, 他	1995年	千葉県	男性: 527人/ 1,552人 女性: 293人/ 861人	男性: 0.371 (0.242-0.568) 女性: 0.458 (0.263-0.797)
坪野吉孝, 他	1999年	メタアナリシス	男性: 706人/ 2,072人 女性: 402人/ 1,179人	男性: 0.39 (0.29-0.52) 女性: 0.50 (0.34-0.71)
坪野吉孝, 他	1999年	宮城県	総数: 27人/ 270人	補正オッズ比: 0.20 (0.04-0.96)

# 胃X線検査のコホート研究

報告者	報告年	研究地域	対象症例数 (検診群/対照群)	追跡期間	相対リスク (95%信頼区間)
Inaba S	1999年	岐阜県	男性: 4,934人 / 6,536人 女性: 4,208人 / 8,456人	40ヶ月	男性: 0.72(0.31-1.66) 女性: 1.46(0.4-4.90)
Mizoue T	2003年	多施設共同	男性: 12,999人 / 23,156人 女性: 17,772人 / 33,385人	8年間	男性: 0.54(0.41-0.70) 女性: 0.74(0.51-1.07)

## X線検診の新証拠

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
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	胃がん検診受診歴なしを基準とした受診ありの胃がん死亡ハザード比 年齢・性・地域調整 <b>0.60 (95%CI: 0.43-0.83)</b> 前記3項目+その他のリスク因子調整 <b>0.52 (95%CI: 0.36-0.74)</b> 年齢別の層別化解析、観察開始3年以内の早期がん死亡・発症者を除外した感度分析でも傾向は保たれた。
Miyamoto A	2006	日本	コホート研究	X線	胃がん死亡率 全死因死亡率	宮城県の14市町村を対象としたコホート研究。住民検診(胃透視)の受診歴を確認し、その後の転帰を死亡個票・癌登録で追跡した。	検診群 男11,916 女12,098 対照群 男8,177 女9,203 平均年齢 検診群 男52.33歳 女53.2歳 対照群 男50.33歳 女50.43歳	胃がん検診受診歴なしを基準とした受診ありの胃がん死亡ハザード比 <b>0.54 (95%CI: 0.38-0.77)</b> 胃がん罹患率は 0.94 (0.79-1.13) 他の要因での死亡は <b>0.83 (0.77-0.90)</b> で検診受診群が死亡しにくいという偏りは少し存在する。
Rosero-Bixby L	2007	Costa Rica	コホート研究	X線	胃がん死亡率	コスタリカ指定1医療機関でX線検診を実施、対象からは胃癌既往者を除外した。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 8 / 10,000人年 4つの対照群と比較したRRは 0.41~0.52 で、有意差あり。





# 胃内視鏡検診のエビデンス

## 死亡率減少効果

### 内視鏡検診の死亡率減少効果

著者	公表年	地域	研究デザイン	検査方法	評価指標
Matsumoto S	2007	長崎上五島	前後比較	内視鏡 vs X線	胃がん死亡率 (SMR)
Hosokawa O	2008	福井県	コホート研究	内視鏡 vs 非検査群	胃がん死亡率
細川治	2008	福井市	コホート研究	内視鏡	胃がん死亡率
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
松本吏弘	2010	長崎上五島	コホート研究	内視鏡 vs X線 vs 未受診群	胃がん死亡率
細川治	2011	福井市	コホート研究	内視鏡 vs X線	胃がん死亡率

# 症例対照研究：長崎県五島列島

	症例群 (N=13)		対照群 (N=130)		オッズ比
	受診あり	%	受診あり	%	(95% C I)
5年以内の内視鏡検診受診	2	15.4	61	46.9	0.206 (0.044-0.965)

(Matsumoto S, Indian J Gastroenterol:2013)

- 長崎県上五島の症例対照研究
- 胃がん死亡者13人を症例群とし、胃がん死亡者の胃がん診断日の生存者の性、年齢、居住地をマッチさせた130人
- 5年以内の内視鏡検診受診により、80%の胃がん死亡率減少効果を認めた。

## 内視鏡検診の死亡率減少効果

著者	公表年	地域	研究デザイン	検査方法	評価指標
Matsumoto S	2007	長崎上五島	前後比較	内視鏡 vs X線	胃がん死亡率 (SMR)
Hosokawa O	2008	福井県	コホート研究	内視鏡 vs 非検査群	胃がん死亡率
細川治	2008	福井市	コホート研究	内視鏡	胃がん死亡率
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
松本吏弘	2010	長崎上五島	コホート研究	内視鏡 vs X線 vs 未受診群	胃がん死亡率
細川治	2011	福井市	コホート研究	内視鏡 vs X線	胃がん死亡率



# 新潟市コホート研究

参照人口	検診群	胃がん死亡			胃がん死亡を除く全がん死亡			
		観察値	期待値	SMR (95%CI)	観察値	期待値	SMR (95%CI)	
新潟市	内視鏡	計	24	56	0.43 (0.30-0.57)	216	349	0.62 (0.57-0.67)
		男性	18	37	0.49 (0.32-0.66)	154	220	0.70 (0.64-0.76)
		女性	6	20	0.31 (0.12-0.54)	62	129	0.48 (0.39-0.57)
	直接X線	計	43	63	0.68 (0.55-0.79)	266	393	0.68 (0.63-0.73)
		男性	29	40	0.72 (0.56-0.85)	173	244	0.71 (0.65-0.77)
		女性	14	23	0.62 (0.39-0.80)	93	149	0.62 (0.53-0.70)
	間接X線	計	38	45	0.85 (0.71-0.94)	208	281	0.74 (0.68-0.79)
		男性	31	27	1.13 (1.04-1.43)	130	169	0.77 (0.70-0.83)
		女性	7	17	0.41 (0.18-0.67)	78	112	0.69 (0.59-0.77)

(Hamashima C, World J Gastroenterol.: 2015)

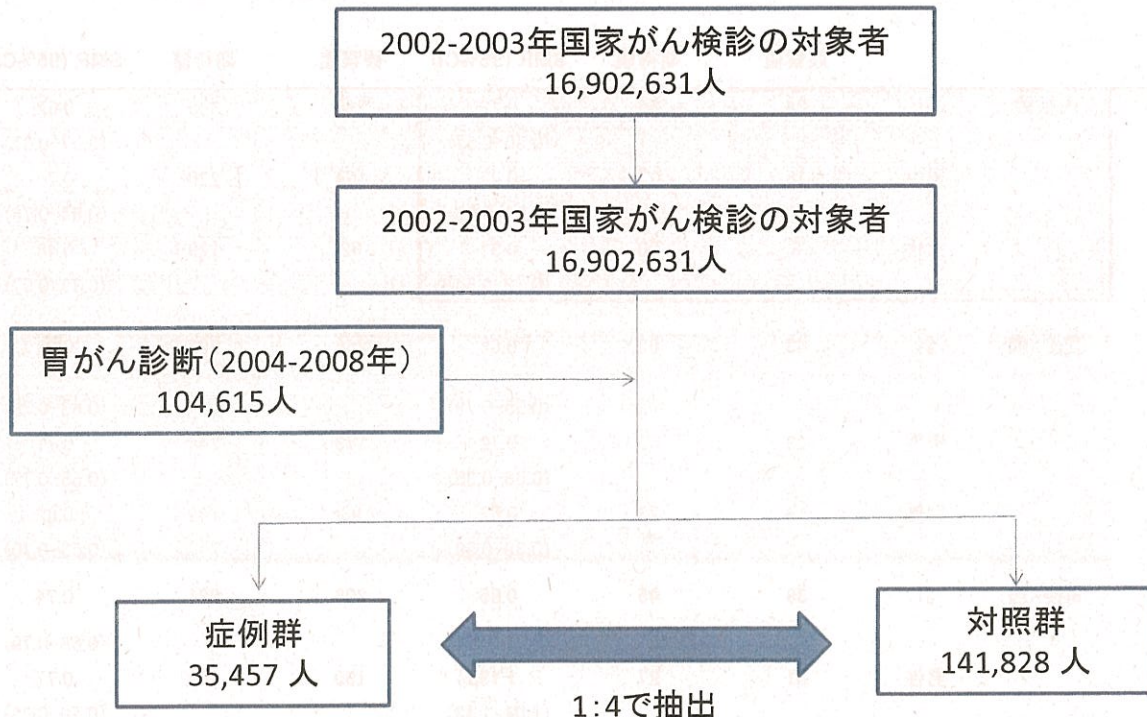
## 死亡率減少効果：鳥取・新潟症例対照研究

診断日までの 受診観察期間	対象数		内視鏡検診				オッズ比 (95%CI)	X線検診群				オッズ比 (95%CI)
	症例群	対照群	症例群 (%)	対照群 (%)	症例群 (%)	対照群 (%)	症例群 (%)	対照群 (%)	症例群 (%)	対照群 (%)		
12か月	410	2292	38	9.3	207	9.0	0.964 (0.660-1.407)	35	8.5	219	9.6	0.837 (0.565-1.240)
24か月	410	2292	41	10.0	301	13.1	0.702 (0.490-1.006)	50	12.2	312	13.6	0.843 (0.601-1.182)
36か月	407	2275	44	10.8	326	14.3	0.695 (0.489-0.986)	60	14.7	363	16.0	0.865 (0.631-1.185)
48か月	387	2167	46	11.9	332	15.3	0.714 (0.507-1.007)	64	16.5	398	18.4	0.843 (0.621-1.146)

(Hamashima C, PLoS ONE:2013)



# 韓国：コホート内症例対照研究(1)



(Cho B, 2013)

# 韓国：コホート内症例対照研究(2)

	オッズ比	95%CI
全体(内視鏡検診・X線検診)	0.72	(0.69-0.74)
方法		
X線	0.93	(0.80-0.96)
内視鏡	0.43	(0.40-0.46)
性別		
男性	0.72	(0.69-0.74)
女性	0.72	(0.68-0.77)

(Cho B, 2013)





## 感度・特異度

### 内視鏡検診の精度

著者	公表年	地域	方法	結果
細川治	2004	福井県	地域がん登録	胃癌と診断されなかったが3年以内に胃癌登録された偽陰性は343件22.2%であった(感度78.8%)。
後藤信雄	2005	関東	院内システム	3年以前までの見逃し(3年偽陰性)を含めると偽陰性率は38.1%(16/42)、2年偽陰性率は35.8%、1年偽陰性率は14.9%。
満崎克彦	2008	熊本	継続受診	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)。
小越和栄	2010	新潟	地域がん登録	平成15年、16年2年間の感度は 内視鏡 96.7%(202 / 209)、X線 76.2%(141 / 185)
Choi KS	2011	韓国	地域がん登録	初回検診(95%信頼区間): 感度0.69(0.66-0.72)、特異度0.96(0.96-0.96) 2回目検診: 感度0.67(0.60-0.74)、特異度0.96(0.96-0.97)
Hamashima C	2013	米子	地域がん登録	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) 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) X線検診では、初回検診の感度は、 診断法0.893(95%CI: 0.718-0.977)、発生率法0.83(95%CI: 0.586-0.964) 継続受診における内視鏡検診の感度は、 診断法0.885(95%CI: 0.664-0.972)、発生率法0.855(95%CI: 0.637-0.970)

# 胃がん検診方法別感度の比較

算出方法	検診方法	感度 (95%信頼区間)	
		初回検診	継続検診
診断法	内視鏡	0.955 (0.875-0.991)	0.977 (0.919-0.997)
	X線	0.893 (0.718-0.977)	0.885 (0.664-0.972)
		P=0.255	
		P=0.043	
発生率法	内視鏡	0.886 (0.698-0.976)	0.954 (0.842-0.994)
	X線	0.831 (0.586-0.865)	0.855 (0.637-0.970)
		P=0.626	
		P=0.117	

- 内視鏡検診の感度は、初回検診・継続検診のいずれにおいても、X線検診より高い。
- 過剰診断バイアスを除外した発生率法によっても、内視鏡検診の感度はX線検診より高かった。  
(Hamashima C, et al. Int J Cancer: 2013)



## 内視鏡検診

## 検診間隔



# 死亡率減少効果：鳥取・新潟症例対照研究

診断日までの 受診観察期間	対象数		内視鏡検診				オッズ比	X線検診群				オッズ比
	症例群	対照群	症例群	(%)	対照群	(%)	(95%CI)	症例群	(%)	対照群	(%)	(95%CI)
12か月	410	2292	38	9.3	207	9.0	0.964 (0.660-1.407)	35	8.5	219	9.6	0.837 (0.565-1.240)
24か月	410	2292	41	10.0	301	13.1	0.702 (0.490-1.006)	50	12.2	312	13.6	0.843 (0.601-1.182)
36か月	407	2275	44	10.8	326	14.3	0.695 (0.489-0.986)	60	14.7	363	16.0	0.865 (0.631-1.185)
48か月	387	2167	46	11.9	332	15.3	0.714 (0.507-1.007)	64	16.5	398	18.4	0.843 (0.621-1.146)

(Hamashima C, PLoS ONE:2013)

## 韓国症例対照研究：効果の期待できる対象年齢

(Cho B, 2013)

症例群胃がん診断日からの 検診受診歴 (月)	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-79 歳	80 歳≤
0-11	0.44 (0.34-0.56)	0.32 (0.25-0.40)	0.27 (0.22-0.33)	0.52 (0.40-0.67)	0.48 (0.19-1.22)
12-23	0.55 (0.43-0.69)	0.36 (0.29-0.44)	0.36 (0.30-0.42)	0.55 (0.44-0.70)	0.68 (0.30-1.52)
24-35	0.55 (0.40-0.76)	0.46 (0.35-0.61)	0.44 (0.35-0.55)	0.60 (0.44-0.82)	0.62 (0.22-1.79)
36-47	0.66 (0.40-1.07)	0.46 (0.30-0.72)	0.54 (0.40-0.74)	0.75 (0.51-1.11)	-
48-	0.66 (0.39-1.11)	0.57 (0.35-0.92)	0.40 (0.25-0.65)	0.76- (0.47-1.21)	1.01 (0.38-2.70)

- 40～79歳では少なくとも3年以内の1回内視鏡検診を受診することで、胃がん死亡率減少が期待できる
- 80歳以上は検診間隔に関わらず、有意な胃がん死亡率減少は認められない





# X線検診・内視鏡検診

## 不利益

## 偶発症の比較

	日本消化器がん検診学会 (2013)		日本消化器内視鏡学会 (2010)
検査方法	X線検診	内視鏡検診	生検を含む観察の内視鏡検査
対象者	検診受診者	検診受診者	患者・検診受診者
受診者数(人)	3,130,477	244,899	7,408,688
偶発症(人)	1325	214	372
主たる偶発症	腸閉塞、腸管穿孔、 過敏症	粘膜裂創、鼻腔出血、 アナフィラキシーショック、 鎮静剤による呼吸抑制	詳細不明
死亡(人)	1	0	14
偶発症率 (/100,000)	42.3	87.4	5.0
死亡率(/100,000)	0.03	0.00	0.19



# がん発見数と予測数に関する比較

がん検診	検診方法	男性			女性		
		発見数	予測数	発見数/予測数	発見数	予測数	発見数/予測数
胃がん	胃内視鏡	28	15.31	1.83	7	3.69	1.9
大腸がん	大腸X線	4	2.25	1.78	4	1.08	3.7
	大腸内視鏡	26	21.9	1.19	15	7.64	1.96
肺がん	CT	14	10.86	1.29	18	2.38	7.56
前立腺がん	PSA	24	7	3.43	-	-	-
乳がん	マンモグラフィ +超音波 +視触診	-	-	-	15	6.22	2.41

P<0.05

(Hamashima C, JJCO: 2006)



## X線検診・内視鏡検診

# 対象年齢の検討



# 症例対照研究：内視鏡検診

サブ・グループ	対象数		内視鏡検診受診者				オッズ比 (95%CI)	
	症例	対照	症例	(%)	対照	(%)		
性別	男性	286	1593	26	9.1	236	14.8	0.560 (0.359-0.873)
	女性	121	682	18	14.9	90	13.2	1.075 (0.601-1.922)
年齢	40-69 歳	229	1291	20	8.7	128	9.9	0.852 (0.504-1.440)
	≥ 70 歳	178	984	24	13.5	198	20.1	0.593 (0.371-0.948)
県	新潟	264	1498	33	12.5	218	14.6	0.829 (0.550-1.247)
	鳥取	143	777	11	7.7	108	13.9	0.451 (0.228-0.895)

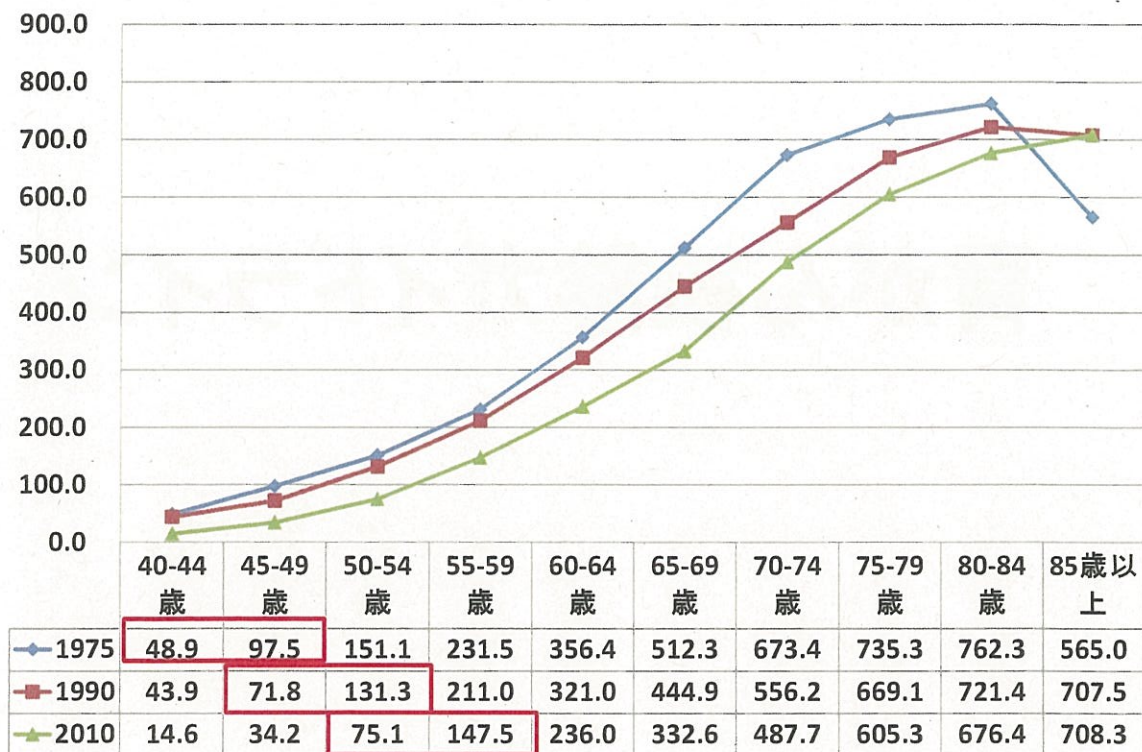
(Hamashima et al. PLOS ONE 2013)

## 利益と不利益のバランス

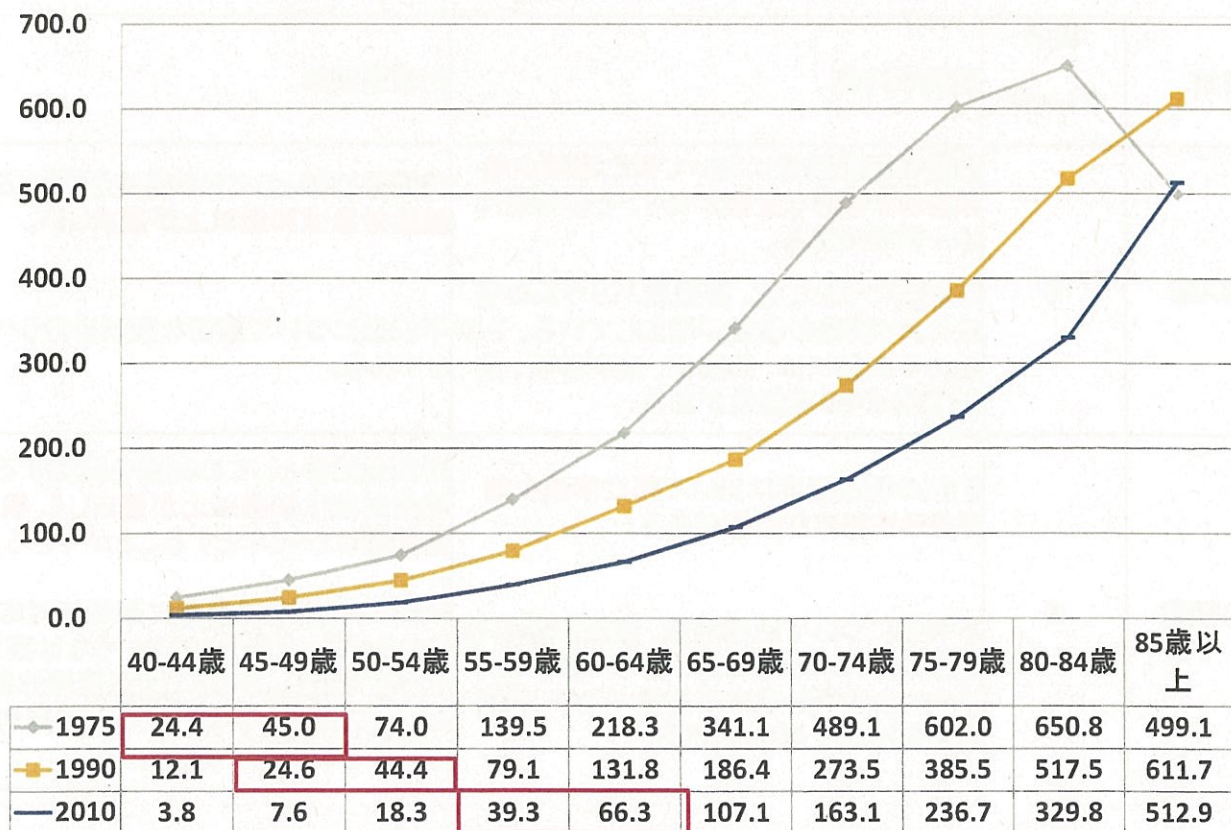
男性	40	45	50	55	60	65	70
15年間の胃がん死亡リスク(%)	0.12954	0.27859	0.54659	0.91999	1.39785	1.97225	2.61266
相対リスク	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695	0.695
内視鏡検診導入後の胃がん死亡リスク	0.09003	0.19362	0.37988	0.63939	0.97151	1.37071	1.8158
リスク差	0.03951	0.08497	0.16671	0.2806	0.42634	0.60154	0.79686
NNS	2531	1177	600	356	235	166	125
要精検率(%)	2.86	8.89	11.56	9.71	11.46	10.99	11.21
要精検者数(/NNS)	72	105	69	35	27	18	14



# 年齢別胃がん罹患率(男性)



# 胃がん死亡率(男性)







## X線検診・内視鏡検診

# 胃がん検診ガイドライン

## 胃がん検診の推奨グレード

方法	推奨 グレード	推奨の内容	対策型検診
胃X線	B	複数の観察研究において <b>死亡率減少効果を示す相応な証拠</b> があり、その結果には一貫性がある。 不利益については、高濃度バリウムの普及により誤嚥の報告が増加している。その他の不利益には、偽陽性、過剰診断、放射線被ばくの可能性がある。	対策型検診としての実施を推奨する。 <b>検診対象は50歳以上が望ましい。</b> 不利益について適切な説明を行うべきである。
内視鏡	B	複数の観察研究において <b>死亡率減少効果を示す相応な証拠</b> がある。 不利益については偽陽性、過剰診断の他、咽頭麻酔による前処置や穿孔・出血など検査による偶発症の可能性があり、重篤な場合は死亡例もありうる。	対策型検診としての実施を推奨する。 <b>検診対象は50歳以上が望ましく、検診間隔は2～3年とすることができる。</b> ただし、重篤な偶発症に適切に対応できる体制が整備できないうちは実施すべきでない。さらに、精度管理体制の整備と共に、不利益について適切な説明を行うべきである。



# 研究の提言

方法	推奨グレード	研究への提言
胃X線	B	偶発症に関する関連学会の調査が行われているが、過剰診断や放射線被ばくなどの不利益についての検討が必要である。 40歳代を対象とする妥当性について、ピロリ菌感染リスクをもとに再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。
内視鏡	B	国内・国外での研究が進みつつあるが十全ではないことから、死亡率減少効果について評価研究を引き続き行うべきである。また、偽陽性、過剰診断、偶発症などの不利益に関する検討が必要である。 40歳代を対象とする妥当性について、ピロリ菌感染リスクをもとに再検討するための基礎資料を蓄積すべきである。
ペプシノゲンとヘリコバクター・ピロリ抗体の併用法	I	リスク層別化と内視鏡あるいはX線を組み合わせた検診システムの評価研究が必要である。 また、除菌と組み合わせた予防対策について、長期追跡による死亡率減少効果に関する評価研究を行うべきである。



## X線検診・内視鏡検診

(参考)



# 韓国胃がん検診ガイドライン・ドラフト (2014)

- ◆40-74歳を対象とした、2年に1回の内視鏡検診の実施を推奨する【推奨グレードB】
- ◆X線検診については組織型検診として推奨しない。受診については、個人のレベルで判断する【推奨グレードC】
- ◆75～84歳の胃がん検診の証拠は不十分
- ◆85歳以上では検診を行うべきではない