

平成20年度  
厚生労働科学研究費補助金  
(第3次対がん総合研究戦略研究事業)

研究報告書

研究課題：新たな胃がん検診システムに必要な検診方法の  
開発とその有効性評価に関する研究

研究課題番号 (H19-3次がん-一般-020)

主任研究者 深 尾 彰

山形大学大学院医学系研究科  
公衆衛生学講座教授

平成21年(2009年)3月

# 目 次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告	
新たな胃がん検診システム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	3
深尾 彰 (資料) 山形県内市町村に対する研究協力・資料提供依頼	
III. 分担研究報告	
1. 鶴岡協立病院胃内視鏡検診の胃がん死亡率低下に果たす役割の研究計画	13
松田 徹	
2. ヘリコバクター・ピロリ感染検査と血清ペプシノゲン検査による、 胃がん検診の対象集約化と内視鏡検診の精度管理に関する研究	15
渋谷 大助	
3. 胃内視鏡検診に関する症例対照研究	21
濱島 ちさと	
4. 内視鏡検診の有効性評価に関する研究	25
芳野 純治	
5. 精検上部消化管内視鏡検査の胃がん肉眼診断精度に関する研究	28
山崎 秀男	
6. 鳥取県における胃内視鏡検診評価	31
岸本 拓治	
7. 沖縄県一離島における胃内視鏡検診に関する研究	34
金城 福則	
8. X線検診との比較における内視鏡検診有効性評価に関する研究	36
細川 治	
9. 新潟市住民に対する胃がん内視鏡検診の評価に関する研究	39
小越 和栄	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
V. 研究成果の刊行物・別刷	47

# I. 研究組織

## 主任研究者（班長）

深 尾 彰

## 所属施設名

山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学講座

## 分担研究者（班員）

松 田 徹

山形県庄内保健所

渋谷 大 助

宮城県対がん協会・がん検診センター

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

芳 野 純 治

藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院

山 崎 秀 男

大阪がん予防検診センター

岸 本 拓 治

鳥取大学医学部環境予防医学分野

## 研究協力者

坪 野 吉 孝

東北大学大学院法学研究科

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

祖父江 友 孝

国立がんセンターがん対策情報センター  
がん情報・統計部

金 城 福 則

琉球大学医学部光学医療診療部

門 馬 孝

もんま内科皮膚科医院

西 田 道 弘

さいたま市保健所

細 川 治

福井県立病院健康診断センター

小 越 和 栄

新潟県立がんセンター新潟病院

松 本 吏 弘

さいたま医療センター

岡 本 幹 三

鳥取大学医学部環境予防医学分野

岡 本 公 男

鳥取県健康対策協議会

謝 花 典 子

山陰労災病院第2 消化器内科

## II. 總括研究報告

新たな胃がん検診システム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

主任研究者 深尾 彰 山形大学大学院医学系研究科・教授

**研究要旨** 内視鏡検査による胃がん検診の妥当性を評価するために、死亡率減少効果の評価、精度の評価、検診情報の収集の3つの課題で研究を行い、以下の知見を得た。

1) 内視鏡検診の死亡率減少効果を吟味する症例対照研究が鳥取県の4つの市で進行中である。新潟市では、予備的なコホート研究で内視鏡検診の有意な死亡率減少効果が認められているが、X線検診との有意な差は認められていない。

2) 地域がん登録を用いた追跡法による精度の評価では、内視鏡検査がX線検査に比べて感度が高く特異度が低かった。ROC分析では両者の精度に統計学的に有意な差は認められなかった。

3) 内視鏡による胃がん検診を実施している諸施設における検診成績を含めた実施状況や評価研究の実施体制の整備状況を調査した。尿中ヘリコバクタピロリ抗体および血清ペプシノゲンの測定が対象集約として有効であり、今後ハイリスクアプローチを考える上で一定の示唆を与えた。

松田 徹 山形県庄内保健所  
洪谷 大助 宮城県対がん協会・  
がん検診センター  
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  
芳野 純治 藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院  
山崎 秀男 大阪がん予防検診センター  
岸本 拓治 鳥取大学医学部環境予防医学分野

#### A. 研究目的

がん対策推進基本計画の目標として、がん検診の受診率の向上とがん検診の質の向上があげられている。厚生労働省がん研究助成金による祖父江班の「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」によると、現状の胃がん検診のスクリーニング検査として有効性が認められているのは、胃X線検査のみであり、一部で実施されている胃内視鏡検査、ペプシノゲン検査、ヘリコバクタ・ピロリ抗体検査は「死亡率減少効果を判断する証拠が不十分」であることから住民検診など保健事業として行われる対策型検診としては推奨できないとしている。従って、上記の目標を達成

するためには、現状のX線検査による検診の拡大を図らざるを得ない。しかし、X線検査の読影を担当する医師の減少などにより、現体制の拡大には限界があることが危惧されていることから、より効果的で、かつ効率的な新たな胃がん検診システムの構築を検討する必要があると思われる。そこで、われわれは、有効性や精度に関して十分に評価されていない状況ですでに人間ドック等で普及し、また一部地域で住民を対象として実施されている内視鏡検査による胃がん検診について、死亡率減少効果や精度などの包括的な評価を行い、内視鏡検査を導入した胃がん検診システムの構築の可能性について検討することを目的とした研究を計画した。

#### B. 研究方法

本研究班では、目的を達成するために次の3つの課題を設けて研究を実施することとした。

1. 内視鏡検診の有効性の評価に関する研究  
すでに内視鏡検査による胃がん検診を実施している地域において、胃がん死亡者を症

例、生存者を対照とし、検診受診を暴露要因とした症例対照研究により、内視鏡検診の死亡率減少効果を評価する。本研究を実施するために必要な条件として、胃がん死亡者の氏名や生年月日の同定や、それらの診断日の同定のために地域がん登録が整備されていること、対照が症例の診断時点までに在住した当該地域住民のランダムサンプルであることを担保するために必要な住民基本台帳の閲覧作業に協力可能であること、検診受診者ファイルが整備されていることなどがあげられ、この条件を満たしている鳥取県米子市ですでに研究を進めているが、20年度から鳥取市、境港市、倉吉市でも準備が整い研究を開始した。

また、すでに内視鏡検診を実施している地域で、内視鏡検診受診者と未受診者を地域がん登録で追跡し、両者の胃がん死亡率を比較する研究も行われている。

## 2. 内視鏡検査の精度の評価に関する研究

現状で実施されている胃X線検査による胃がん検診受診者のファイルと地域がん登録胃がん罹患ファイルと姓名、生年月日、住所をキーとして記録照合をすることにより、精密検査として受診した内視鏡検査の偽陰性率を測定する、いわゆる「追跡法」による評価研究が実施されている。本研究を実施するためには、精密検査受診の有無や精密検査の結果などを含めた検診受診者ファイルが整備され、登録精度の高い地域がん登録が完備していることが必須条件であり、宮城県、大阪府、山形県で研究を開始している。また、新潟市からは、すでに実施している内視鏡検診の受診者ファイルを用いて精度を評価した研究が報告されている。

## 3. 内視鏡検診に関する情報の収集

すでに内視鏡検診を実施し、日本消化器がん検診学会等でその成果を発表している研究者に研究協力者として参加を要請し、内視鏡検診の発見症例の早期がんの割合や予後などの臨床上的情報、受診率や初回受診者の割合などマネジメントにかかわる情報、偶発症などの不利益や問題点に関する情報などの報告を依頼した。

(倫理面への配慮)

本研究班で実施された分担研究は、各種倫理指針に基づいて計画され、それぞれの研究者の所属する施設の倫理審査委員会で承認されている。研究のカウンターパートが行政機関の場合は、行政機関と協議の上、それぞれの個人情報保護に関する条例の諸規定を遵守して実施した。

## C. 研究結果

### 1. 内視鏡検診の有効性の評価に関する研究

分担研究者濱島は、研究協力者岸本、西田らと鳥取県米子市において症例対照研究を開始した。平成12年から18年における鳥取県地域がん登録胃がん登録例のうち、米子市における胃がん登録例は765人であった。このうち、米子市で内視鏡検診が開始された平成12年4月以降の胃がん診断例は616人であった。さらに胃がん診断時の年齢が40~79歳に該当したのは513人であった。胃がん死亡例の107人であり、このうち平成12年から胃がん診断日までの間に転出転入の記録がない98人を症例として確定した。これらの症例の診断日を地域がん登録で同定し、住民基本台帳を閲覧することにより、それより以前から当該地域に在住していた住民の中から、性、年齢、居住地域がマッチする対照(症例1人につき対照10人)を抽出する作業を進めている。また、鳥取市、境港市、倉吉市においても同様の作業を行っている。このうち、境港市では、すでに16例の症例を確定している。

分担研究者岸本は、米子市で実施しているX線検査、内視鏡検査の自由選択による胃がん検診で発見された胃がん症例314例を用いて生存分析を行っている。内視鏡検診群(86例)に対するX線検診群(35例)および非検診群(193例)の胃がん死亡をエンドポイントとしたハザード比はそれぞれ1.916(95%信頼区間0.806-4.554)および3.571(1.942-6.627)であった。内視鏡検診群はX線検診群では有意差はないものの、生存率が高まる傾向が見られた。

分担研究者松田は、山形県鶴岡市の医療協同組合が実施している胃がん検診受診者を対象として胃X線検査による検診受診者と内視鏡検査による検診受診者の胃がん死亡率を比較するコホート研究に着手している。

研究協力者細川は、人間ドックにおける内

視鏡検査受診者と地域における胃X線検査受診者で発見された胃癌症例の生存分析を行っている。内視鏡検査群（51例）およびX線検査群（245例）の5年生存率は、それぞれ90.2%および80.4%で前者が有意に高かった（一般化Wilcoxon test  $p < 0.05$ ）が、後者を1とした時の前者の死亡の相対危険度は0.4461（95%信頼区間0.1080-1.8438）で統計学的有意差は認められなかった。

研究協力者小越は、新潟市で平成15年より実施しているX線検査と内視鏡検査の選択受診による胃癌検査受診者と、検査未受診者を地域がん登録で追跡している。平成15年のX線検査受診者、内視鏡検査受診者、および検査未受診者の3年間の胃癌年齢調整死亡率は、男性ではそれぞれ人口10万対1.932、1.951、5.785、女性ではそれぞれ0.667、0.418、2.791であり、男女とも検査未受診者に比べて検査受診者の死亡率減少は認められたものの、X線検査と内視鏡検査で有意差は認められていない。

また、研究協力者細川は、内視鏡検査の有効性について内視鏡検査受診者を対象としたホスピタルベースの検討を行っている。1993年1月から12月までに内視鏡検査を受診した4,917人を対象として、その後2年間に再度内視鏡検査を受診した群（2,310人）と受診しなかった群（5,579人）に分け、それらを福井県がん登録と記録照合を行った結果、5年間の累積胃癌死亡率は、前者が5.1%、後者が24.7%で再度の内視鏡検査が有意に胃癌死亡率を減少させていた（相対危険度0.203、95%信頼区間0.0450-0.9149）と報告している。

## 2. 内視鏡検査の精度の評価に関する研究

分担研究者渋谷は、1989年から98年までの10年間に、宮城県対がん協会が実施した間接X線検査による胃癌検査受診者のうち、精密検査として内視鏡検査を受診した195,772人と検査後3年間の地域がん登録胃癌罹患患者ファイルと記録照合を行い、追跡期間を3年とした場合の内視鏡検査の偽陰性率を13.6%と報告している。また、この定義に従う偽陰性進行胃癌症例6例について臨床病理学的検討を行ったところ、スキルス胃癌、早期胃癌類似進行がん、噴門近傍がんなどの特徴があった。

分担研究者山崎は、1996年から2002年まで

の大阪府における胃癌検査受診者191,140人を対象として同様の研究デザインにより解析を行い、大阪府がん登録による追跡期間を1年にした場合と2年にした場合の内視鏡検査の偽陰性率はそれぞれ4.1%、7.5%と報告した。大阪府では、精密検査の内視鏡検査の際、診断医が生検をオーダーする場合、次のような肉眼診断を記載することを義務付けている。

A：がん確定

B：がん積極疑い

C：がん否定できず

D：良性病変であるが念のため生検

この診断基準に従い、内視鏡検査の陽性の範囲をAのみ、A+B、A+B+C、A+B+C+Dとした場合の感度および特異度は、それぞれ33.6%および99.0%、53.6%および98.2%、79.0%および93.1%、94.3%および71.9%であった。同地区では、スクリーニング検査のX線検査の読影の際も、同様の診断基準を設けているが、X線検査についても同じように場合分けして感度・特異度を計算したものを比較すると、内視鏡検査はいずれの場合でも感度が高いものの、特異度は低いことが明らかになった。ROC分析では、内視鏡検査とX線検査では両者の間に有意な差が認められなかった。

研究協力者小越は、先に述べた、新潟市におけるX線検査と内視鏡検査の選択受診による胃癌検査受診者を地域がん登録で追跡した結果を報告している。それによると、検査受診後1年以内に発見されたがんを偽陰性とした場合の偽陰性率は、平成15年の検査では内視鏡検査で3.53%、X線検査で28.87%、平成16年の検査では内視鏡検査で3.23%、X線検査で18.18%であり、いずれの年でも内視鏡検査の感度が高かった。

主任研究者深尾は山形県において、上述の宮城県、大阪府と同様のデザインで検討に着手している。山形県においては、検査機関が複数に渡っているため、データ収集の過程が多少複雑になっている。

## 3. 内視鏡検査に関する情報の収集

内視鏡検査をすでに実施している地域における成績等についての情報を得た。

分担研究者芳野は、関連検査施設で1984年から2007年の24年間に実施した胃癌検査の成績を報告している。間接X線検査、直接X

線検査および内視鏡検査による発見がんの早期がんの割合は、それぞれ52%、55%および81%であり、内視鏡検査が格段に高かった。また、同氏が委員を務めている日本消化器内視鏡学会の偶発症対策委員会の第4回全国調査（1998年－2002年）の結果についても報告された。これによると、8,263,813件の内視鏡検査のうち、偶発症は997件（0.021%）、死亡例63件（0.76/10万件）であった。

分担研究者渋谷は、検診発見胃がん症例の尿中ヘリコバクタ抗体（イムノクロマト法およびELISA法）尿素呼気試験を測定し、すべてを測定しえた57例については、いずれかの検査で陽性であり、さらに血清ペプシノゲン値測定を加えることにより胃がん症例の99.7%は拾い上げることが可能と試算している。

主任研究者深尾は、自ら分担研究者を務める厚生労働省がん研究助成金による「がん検診の評価とあり方に関する研究」班（20－指9主任研究者垣添忠生）において、内視鏡検診を実施している施設における実施状況、評価研究の実施体制の整備状況について次のような情報を得ている。

#### 1) 新潟市医師会

**実施状況：**平成15年度より施設検診でX線検査と内視鏡検査の自由選択による胃がん検診を開始。平成19年度の成績では、内視鏡検診受診者およそ27,000名、X線検診受診者およそ17,000名で内視鏡検診受診者が増加している。医師会に内視鏡検診委員会を設置してダブルチェックや画像評価をするほか、新潟県がん登録との記録照合による偽陰性の把握など厳格な精度管理体制を敷いている。

**評価研究実施体制の整備状況：**評価研究はすでに実施され、がん登録との記録照合では、内視鏡検診およびX線検診の偽陰性率は、平成15年度ではそれぞれ3.5%および28.9%、平成16年度ではそれぞれ3.2%および18.2%であったと報告している。また、同じくがん登録との記録照合による追跡調査で、それぞれのがん検診で発見された症例の生存率の評価もなされている。これらのデータに加えて、新潟市当局の協力を得て転出調査を行うことにより、早い段階でコホート研究、症例対照研究による評価研究の実施が可能と考えられる。

#### 2) 熊本日赤病院（人間ドック）

**実施状況：**1992－2004年内視鏡検査受診者127,902名、直接X線検査受診者192,555名。それぞれの発見がん症例の追跡を行い生存率の検討をしている。

**評価研究実施体制の整備状況：**対象が人間ドックなので、非受診者をコントロールとしたコホート研究は困難。がん登録は完備していないが、県内市町村との協力体制が良好で、転出調査を含む追跡調査の実施の可能性は高いことから、内視鏡検診受診者と直接X線検査受診者の死亡率を比較するコホート研究を行うことは可能と考えられる。

#### 3) 福岡市医師会

**実施状況：**個別検診として平成4年から間接X線検査、平成12年より自由選択で内視鏡検診を導入、内視鏡検診の選択者が増加し、平成18年度では、およそ30,000名の胃がん検診受診者のうち、48%は内視鏡検診であった。陽性反応適中度は、内視鏡検診で9.6%、X線検診で3.1%と報告している。医師会に読影部会を設置しダブルチェックを行うなど、精度管理体制が充実している。なお、この機関の内視鏡検診では、精度向上のためにルーティンに色素散布を行っている。

**評価研究実施体制の整備状況：**福岡県では地域がん登録が整備されていないため、偽陰性の把握は困難である。本検診が福岡市から委託された事業であることから、死亡・転出調査の実施の可能性が高く、非受診者をコントロールとしたコホート研究を行うことは可能であると思われる。

#### 4) 北陸中央病院（人間ドック）

**実施状況：**富山、石川、福井の3県の公立学校教職員を対象として年間7,000－8,000名が受診。胃がん検診については、X線検査と内視鏡検査の自由選択性であり、受診者の40%が内視鏡検査を選択している。

**評価研究実施体制の整備状況：**現職者、退職者の死亡の確認は共済組合のファイルから確認可能（死亡見舞金を拠出するため）であるが、死因については地域がん登録との照合等が必要である。当該地域の地域がん登録は充実していることから、今後地域がん登録との共同で、内視鏡検診とX線検診の有効性を比較するコホート研究を実施することは可能である。この人間ドックを受診せずに職域検診などを受診している者も多いことから、非



受診者をコントロールとしたデザインは困難であろう。

#### 5) 関西労働保健協会（人間ドック）

実施状況：2004年から内視鏡検診を実施、毎年ドック受診者約24,000名のうち、5,000～7,000名がこの検診を受診している（それ以外はX線検診）。通常の内視鏡のほか経鼻内視鏡を採用しており、その2者の精度の比較を検討している。

評価研究実施体制の整備状況：死亡率をエンドポイントとした有効性の評価は実質上実施不可能であるが、今後普及が見込まれる経鼻内視鏡を用いた内視鏡検診の精度についての評価が可能である。

### D. 考察

本研究の眼目は、胃がん検診のスクリーニング検査として内視鏡検査を導入した場合の妥当性について、死亡率減少効果の評価、精度の評価を行い、実施上の諸問題を考慮に入れて総合的な提言を行うことにある。

死亡率減少効果の評価については、鳥取県医師会が進めている内視鏡検診の死亡率減少効果を評価するために、米子市で19年度から症例対照研究を進めているが、20年度からは鳥取市、境港市、倉吉市でも開始した。過去にさかのぼって対照を抽出する作業が、住民基本台帳の閲覧等についての行政との折衝にことのほか難渋しているが、最終的には、百数十例の症例およびおよそその10倍の対照の確定を行い、解析を進める予定である。新潟市では、内視鏡検診受診者、X線検診受診者および非受診者の生存率を比較するコホート研究（他死亡、転出等が考慮されていない）が行われ、内視鏡検診の受診者の胃がん死亡のリスクは非受診者に比べおよそ72%低減することが示されている（内視鏡検診を1とした場合の非受診者の胃がん死亡のハザード比が3.571）。しかし、現在までの解析では、内視鏡検診受診者とX線検診受診者の間には統計学的に有意な死亡率の差は認められていない。今後、死亡、転出データを入手し、さらに観察期間を延長することが必要と考えられる。

内視鏡検査の精度に関する研究は、宮城県、大阪府ではX線による検診受診者を対象に、新潟市では実際の内視鏡検診受診者を対象として、いずれも地域がん登録との記録照合に

よる追跡法で評価している。偽陰性率は、宮城県で13.6%（追跡期間3年）、大阪府で4.1%（追跡期間1年）、新潟市で3.5%（追跡期間1年）と見積もられた。祖父江班報告書（有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン）に掲載された地域がん登録による追跡法で見積もられたX線検診の偽陰性率は、10%～44%（追跡期間1年）であることから、内視鏡検査の感度はX線検査に比べて高いことが示された。今回、内視鏡の肉眼診断基準を用いた検討（山崎）では、内視鏡検査はX線検査に比べて感度は高いが特異度は低いことが示されたが、ROC分析では両者の間に有意な差が認められなかった。このことは両者を複合した検診体制を考える上で貴重な情報と思われる。

内視鏡検診を実施している地域については、新潟市医師会や福岡市医師会など、住民ベースの検診では、コホート研究や症例対照研究による評価研究を実施するため、自治体や地域がん登録と連携した研究体制を整備することを要請した。新潟市医師会については、地域がん登録の平成18年分の登録が確定した時点で、3年間追跡のコホート解析を行うことを計画している。また、人間ドック受診者を対象にしている場合は、非受診者をコントロールとしたコホート研究、症例対照研究による有効性評価は困難と思われるので、胃がん死亡率をX線検診と比較するコホート研究のデザインを進めるべきと考える。そのためには、死因を含めた死亡情報、転出情報が必要なので、自治体、保健組合、地域がん登録に協力を要請して研究実施体制を整備する必要がある。熊本日赤や北陸中央病院の場合は、体制が整備されれば早い時期に有益な情報を得ることが期待できる。以上各地域で実施する研究に関しては、将来pooled analysisが容易に実施できるよう、研究対象者の設定基準や追跡調査の方法等をできるだけ統一したものにしていける必要があると考えられた。

今後の胃がん検診のシステムを考える上で、検診効率の観点から、対象を集約するいわゆるハイリスクアプローチの方法論も議論する必要がある。渋谷の報告では、検診発見胃がん症例では、イムノクロマト法、ELISA法のいずれかで尿中ヘリコバクタピロリ抗体が陽性であり、さらに血清ペプシノゲン検査

を加えることにより99.7%の胃がんを拾い上げることが可能と推計している。このような検診システムを導入するためには、尿や血清を用いた検体検査を実施することの実現可能性やハイリスクグループと判断された人々に対する倫理社会的配慮を含めた管理体制の問題など、実現に向けての課題について議論しなければならない。

#### E. 結論

内視鏡検査による胃がん検診の妥当性を評価するために、死亡率減少効果の評価、精度の評価、検診情報の収集の3つの課題で研究を行い、以下の知見を得た。

- 1) 内視鏡検診の死亡率減少効果を吟味する症例対照研究が鳥取県の4つの市で進行中である。新潟市では、予備的なコホート研究で内視鏡検診の有意な死亡率減少効果が認められているが、X線検診との有意な差は認められていない。
- 2) 地域がん登録を用いた追跡法による精度の評価では、内視鏡検査がX線検査に比べて感度が高く特異度が低かった。ROC分析では両者の精度に統計学的に有意な差は認められなかった。
- 3) 内視鏡による胃がん検診を実施している諸施設における検診成績を含めた実施状況や評価研究の実施体制の整備状況を調査した。尿中ヘリコバクタピロリ抗体および血清ペプシノゲンの測定が対象集約として有

効であり、今後ハイリスクアプローチを考える上で一定の示唆を与えた。

#### F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

#### G. 研究成果発表

1. 著書
2. 論文発表
  - 1) Hamashima C, Shibuya D, Ymazaki H, Fukao A, Saito H, Sobue T : The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn Clin Oncol*, 38(4), 259-67 (2008. 4)
  - 2) Arai S, Nakaya N, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Shimizu T, Kuriyama S, Fukao A, Tsuji I : Personality and gastric cancer screening attendance : a cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol*, 19(1), 34-40(2009. 1)
3. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願登録情報

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

平成 20 年 11 月 日

〇〇〇〇〇〇市長殿

山形大学大学院医学系研究科  
公衆衛生学講座  
教授 深尾 彰

研究のご協力ならびに資料ご提供のお願い

謹啓

時下、貴職におかれましてはますますご健勝のこととお慶び申し上げます。日ごろから本学の教育研究活動に関しては格別のご支援を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、今般、厚生労働省厚生科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）による「新たな胃がん検診システム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」班が組織され、私とその主任研究者を務めることになりました。本研究班は、がん対策基本法およびがん対策推進基本計画に盛り込まれているがん検診の充実強化対策を推進するための重要な研究事業として位置づけられております。本研究では、胃がん検診の有効性の評価を眼目として種々の研究課題を設定しておりますが、その一つとして胃がん検診の精度の評価をあげ、別紙のような研究計画を立てております。本研究の遂行に当たっては、姓名、生年月日、現住所、検査の結果が記録された貴市町村の胃がん検診受診者ファイル、精密検査受診者ファイル(研究計画のフローチャートのファイル(A)とファイル(C))のご提供が不可欠となります。つきましては、本研究事業の趣旨および意義等をご勘案の上、同封の回答用紙に可否をご記入の上ご返送くださるようお願い申し上げます。

なお、本研究事業で用いる個人情報に関しては、研究計画の「倫理面での配慮」に記載してあり、個人情報保護法に定めた第三者提供の制限の除外項目に当たると判断しておりますが、貴市町村の条例等との兼ね合いからのご検討のほどよろしくお願いいたします。また、その利用に当たっては、万全の体制で臨むことをお約束いたします。

この件に関してのご質問等がございましたら下記までご連絡くださるようお願いいたします。

謹白

連絡先(深尾)

TEL : 直通 023-628-5258 携帯 090-3360-3221

E-mail : afukao@med.id.yamagata-u.ac.jp

## 返信用紙

お忙しいところ申し訳ありませんが、11月14日までにご回答くださるようお願いいたします。

1 貴市町村名：

2 資料のご提供の可否（平成15～17年度ごろの分を想定しています）

可 （3、4にお答えください）

否 理由についてお教えてください

3 「可」の場合、該当するものをチェックしてください。

胃がん検診受診者ファイル(フローチャートの(A))も精密検査受診者ファイル(同ファイル(C))ともに貴市町村から提供する。

どちらのファイルも検診委託機関(機関名: \_\_\_\_\_)を通じて提供する。

2つのファイルで提供もとが異なる。

胃がん検診受診者ファイルの提供もと: \_\_\_\_\_

精密検査受診者ファイルの提供もと: \_\_\_\_\_

4 「可」の場合、今後ご協力いただく職員のお名前、連絡先をお知らせください。

お名前: \_\_\_\_\_

連絡先: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## がん登録との記録照合による胃がん検診の精度の評価に関する研究

研究代表者 深尾 彰 山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学教授

### 研究目的

がん対策基本法に基づき策定されたがん対策推進基本計画に掲げられているがん検診の受診率向上事業の円滑な実施に当たっては、がん検診の精度管理が十分に行き届いていることが確認されていなければならない。本研究は、本県における胃がん検診の精度について、山形県がん登録を用いて評価することを目的としている。

### 研究方法

研究の概略については、フローチャートにして別紙に図示した。ある年（具体的な年次に関しては、今後の検討により決定する）の胃がん検診の受診者の、姓名、性、生年月日、居住地（市町村および行政地区名）が明記されたファイル（図の（A））と、当該年の山形

県がん登録の胃がん罹患者ファイルと姓名、生年月日をキーとして記録照合を行う。これにより、次の指標の数値が確定する。

- ・がん検診により発見された胃がん症例：真陽性(a)
- ・がん検診で発見されなかったが1年以内に罹患が確認された胃がん症例：偽陰性(b)
- ・がん検診で要精検となったが1年以内に胃がんと診断されなかった者：偽陽性(c)
- ・がん検診で精検不要であり1年以内に胃がんの罹患が認められなかった者：真陽性(d)

これらの数値をもとにして、次のような表を作成し精度指標を算出する。

	検診から1年以内の胃がん罹患あり	検診から1年以内に胃がん罹患なし	計
胃がん検診で要精検	a	c	a+c
胃がん検診で精検不要	b	d	b+d
	a+b	c+d	a+b+c+d

### 〈精度指標〉

- ・感度 =  $a / (a + b)$
- ・特異度 =  $d / (c + d)$
- ・偽陰性率 =  $b / (a + b)$
- ・偽陽性率 =  $c / (c + d)$
- ・陽性反応適中度 =  $c / (a + c)$

また、本研究では、胃がん検診で要精検とされた者（図の（B））のうち、実際に精検を受診した者のファイル（図（C））を同様にしてがん登録と記録照合を行い、精検として受診した内視鏡検査の精度も算定する。

### 倫理面での配慮

本研究は、個人情報扱うため、本学の倫理委員会で承認を得ることはもちろん、文部科学省、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に基づいた厳格な情報管理体制の下

で実施する。なお、検診実施機関からの胃がん検診受診者ファイルおよび自治体が保有する精検受診者ファイルの提供に関しては、本研究が個人情報法保護法第二十三条の第三者提供の制限から除外されている「公衆衛生上のために特に必要な場合」に該当し、本人の同意を得る必要がないものと判断している。

### 研究経費等

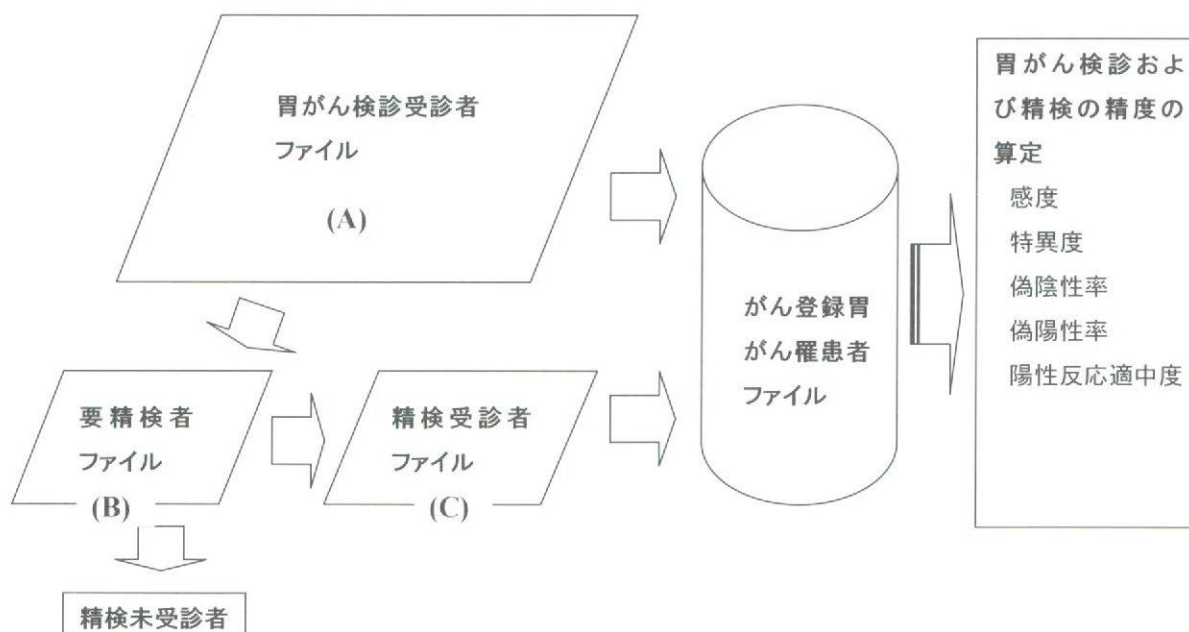
本研究は、厚生科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）による「新たな胃がん検診システムに必要な検診方法の開発とその有効性評価に関する研究」（主任研究者：深尾彰）の一環として実施するものであり、研究遂行上必要な経費の一切はこの事業費を当てる。

### 研究成果の公表

研究成果については、上記の研究の報告書および関連学会の学術雑誌等で公表する。ま

た、山形県におけるがん対策推進基本計画の適正な実施に向けての資料として活用する。

## がん登録との記録照合による胃がん検診の精度評価のフローチャート



### Ⅲ. 分担研究報告

---

鶴岡協立病院胃内視鏡検診の胃がん死亡率低下に果たす役割の研究計画

分担研究者 松田 徹 山形県庄内保健所 所長

**研究要旨** 胃内視鏡検診による胃がん死亡率低下の効果を明確に証明した研究はないことから「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」では、死亡率低下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とされている。しかし、胃内視鏡による胃がん発見率は高く、死亡率低下効果は大きいものと期待される。本研究では平成11年度から平成20年度まで鶴岡市に居住し、庄内医療生活協同組合員登録を行った約36,000名を対象とし、同期間の鶴岡協立病院で実施した年間約5,000名の胃内視鏡検診受診者の名簿と、同病院と市内の庄内地区健康管理センターで実施したレントゲンによる胃がん検診リストから庄内医療生活協同組合員のレントゲン検診受診者名簿を作成し、内視鏡検診の胃がん死亡率減少効果についてコホート研究を行う予定である。

#### A. 研究目的

胃がん死亡減少に関する胃内視鏡検診の効果を証明することが必要である。しかし、十分な研究成果は少ない。鶴岡地区では鶴岡協立病院ドックで胃内視鏡検診が行われており、内視鏡検診の胃がん死亡率減少効果についてコホート研究を行う。

#### B. 研究方法

平成11年度から平成20年度まで鶴岡市に居住し、庄内医療生活協同組合員登録を行っている人を対象者とし、コホート研究を行う。研究に必要な資料等は平成11年度から平成20年度までの期間とし、庄内医療生活協同組合員登録を行っている人の名簿、胃内視鏡検診受診者名簿、同病院と庄内地区健康管理センターで行った胃レントゲン検診受診者名簿を作成する。さらに、同期間の同対象者で胃がんによる死亡例を山形県がん登録との照合により収集し、同期間の庄内医療生活協同組合員からの転出者の確認や対象者の死亡日の確認なども行う。これらから以下の検討を行う。

1) 鶴岡協立病院の胃がん検診者および庄内地区健康管理センターでの胃レントゲン検診受診者名簿から内視鏡検診、レントゲン検診の受診者、両検診受診者等を選別し、

併せて胃がん検診非受診者名簿も作成する。

- 2) これらの受診者、非受診者を山形県がん登録と照合し、胃がん死亡例と照合する。
- 3) 両群の胃がん死亡率を比較し、内視鏡検診の効果を検討する。

（倫理面への配慮：鶴岡協立病院倫理委員会に計画を提出し倫理面の許可を得ると共に、研究の実施状況に関する情報は庄内医療生活協同組合機関紙とHPに公開し、研究対象者となりうる者が拒否できることを明示する。個人情報の管理に関しては鶴岡協立病院倫理委員会に計画を提出し、許可を得ることとする。また、県がん登録資料の利用に関しては山形県地域がん登録要綱に従う予定である。）

#### C. 期待される研究結果

現在のところ胃内視鏡検診による胃がん死亡率低下の効果を明確に証明した研究はない。そのため「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」での扱いは、死亡率低下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とされている。しかし、胃内視鏡による胃がん発見率はレントゲンに較べて高く、その効果は大きいものと期待される。そのため本研究



により胃がん死亡率の減少が証明されれば、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」の扱いも変化することが期待される。

#### D. 考察

現時点で全国的に諸地域で胃内視鏡による胃がん検診が行われているが、胃がん死亡率低下の効果を明確に証明した研究はない。

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」では、死亡率低下効果を判断する証拠が不十分であるとされている。しかし、胃内視鏡による胃がん発見率は約3倍の発見率を示し、死亡率低下効果は大きいものと期待されており、前向きな研究計画もある。一方、現存する胃内視鏡による胃がん検診の結果の検討によりある一定の成果が求められよう。

本研究では平成11年度から平成20年度まで鶴岡市に居住し、庄内医療生活協同組合員登録を行った約36,000名を対象とし、同期間の

鶴岡協立病院で実施した年間約5,000名の胃内視鏡検診受診者の名簿と、同病院と市内の荘内地区健康管理センターで実施したレントゲンによる胃がん検診リストから、庄内医療生活協同組合員のレントゲン検診受診者名簿を作成し、内視鏡検診の胃がん死亡率減少効果についてコホート研究を計画した。対象者の数が少ないことは危惧されるが、緊急の社会的な要請もあり、実施を計画した。倫理的配慮、個人情報取り扱い等に十分配慮し、研究を進める予定である。

#### E. 結論

平成11年度から平成20年度まで鶴岡市に居住し、庄内医療生活協同組合員登録を行った約36,000名を対象とし、鶴岡協立病院で実施した年間約5,000名の胃内視鏡検診受診者の胃がん死亡率減少効果についてコホート研究を行う研究計画を示した。

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合研究戦略研究事業）  
分担研究報告書

ヘリコバクター・ピロリ感染検査と血清ペプシノゲン検査による、  
胃がん検診の対象集約化と内視鏡検診の精度管理に関する研究

研究分担者 渋谷 大助（勸宮城県対がん協会 がん検診センター 所長）

**研究要旨** 胃がん内視鏡検診の導入にあたっては、まず、その有効性が証明されなければならないが、標準的な実施方法、実施可能性、精度管理についても同時に議論する必要がある。そこで、胃がん検診の対象集約化として集検発見胃がんにおけるHp未感染例の検討を行い、内視鏡検査の精度管理として内視鏡による二次精検における、偽陰性進行胃がん例の臨床病理学的検討を行った。

結果は、集検発見胃がんの約6%にHp陰性・PG陰性胃がんが認められ、Hp陰性・PG陰性胃がん23例中22例（95.7%）が何らかの検査でHp陽性であり、Hp陰性・PG陰性が即ちHp未感染とは限らないこと、Hp未感染胃がんと考えられる症例は392例中1例（0.26%）のみであり、極めて少ないことが分かった。これらのことから、Hp未感染者は胃がん検診の対象者から除外できると考えられ、PG I値70ng/ml以上をPG陰性と判定する等、PG I値を重視した判定法により、Hp陰性・PG陰性例を胃がん検診の対象から除外しても、99.7%の集検発見胃がんは拾い上げることは可能であった。偽陰性進行胃がんは、スキルス胃がん、早期胃がん類似進行がん、噴門近傍胃がんが多く認められた。

#### A. 研究目的

胃がん内視鏡検診の導入にあたっては、まず、その有効性が証明されなければならないが、標準的な実施方法、実施可能性、精度管理についても同時に議論する必要がある。ここでは、ヘリコバクター・ピロリ（Hp）感染検査と血清ペプシノゲン検査（PG法）による胃がん検診の対象集約化と内視鏡検査の精度管理について検討した。

#### B. 研究方法

研究1：集検発見胃がんにおけるHp未感染例の検討

平成15年7月より当協会の胃がん検診で発見された、残胃癌及び重複がんを除き、文書による同意が得られた392例を対象とした。

Hp感染検査法：尿中Hp抗体検査（ラピラン<sup>®</sup>（イムノクロマト法）大塚製薬、ウリネリザ<sup>®</sup>（ELISA法）大塚製薬）。尿素呼気試験。

胃粘膜萎縮度検査：PG法；RIA法、陽性判

定：PG I  $\leq$  70ng/mlかつPG I / II  $\leq$  3.0。内視鏡所見による胃粘膜萎縮度判定（木村・竹本分類）。

研究2：内視鏡検査の精度

1989年～1998年に当センターで施行され内視鏡による二次精検における、偽陰性進行胃がん例の臨床病理学的検討を行った。偽陰性の把握は地域がん登録によった。内視鏡検査でがん以外の診断がなされ、施行後3年以内に進行胃がんとされたものを偽陰性と定義した。

（倫理面への配慮）

当施設の倫理審査委員会の承認を得ると共に、宮城県新生物レジストリー委員会の承認を得た。また、疫学研究に関する倫理指針等関連指針、個人情報保護に関する各種ガイドラインを遵守する。

### C. 研究結果

研究1：尿中Hp抗体と血清PG値を両方測定出来た集検発見胃癌392例中、23例(5.9%)が両者とも陰性であった(表1)。

図1はHp/Pg群別にみた集検発見胃癌のPG値動態と内視鏡所見による胃粘膜萎縮の評価をみたものである。内視鏡所見によるHP-/PG-群の胃粘膜萎縮の評価では、萎縮が無いと思われる症例は23例中3例のみであった。

集検発見がん症例のうち、イムノクロマト法、ELISA法による尿中Hp抗体検査、尿素呼気試験の3種類のHp感染検査とPG法をすべて同時に施行し得た57例を対象とした結果では、陽性率はそれぞれ、84.2%、94.7%、96.5%であった。この57例ではHp未感染例は1例も無かった(表2)。

各種Hp感染検査陰性例の内訳とPG法の結果を表3に示す。

研究2：当センターで内視鏡による二次精検を施行された偽陰性進行胃癌例を表4に示す。1例目と2例目は1年以内の偽陰性例である。

### D. 考察

胃癌内視鏡検診の導入にあたっては、まず、その有効性が証明されなければならないが、標準的な実施方法、実施可能性、精度管理についても同時に議論する必要がある。

標準的な実施方法については日本消化器がん検診学会において検討中であり、近々報告される予定である。実施可能性(処理能力)に関しては、現在のX線によるスクリーニングを全て内視鏡に変える事は物理的に不可能であろう。しかし、PG法によって胃癌検診の対象集約が図れれば、実現可能と思われる。ところがPG法には未分化型がんや進行がんの偽陰性が30~40%存在するとされ、X線との併用が勧められている。一方、Hp未感染例からの発見がん例は極めて少なく、Hp陰性・PG陰性例は胃癌検診の対象から外せるとの議論がある。そこで、Hp陰性・PG陰性例は本当にHp未感染例なのかについて検討した。

Hp陰性・PG陰性例は集検発見胃癌においても約6%ほど存在するが、内視鏡所見からは90%近くに胃粘膜の萎縮像を認め、殆どはHp既感染例と思われた(表1、図1)。こ

の群は平均年齢が70.3歳と他の群より高く、腸上皮化生の進行などにより尿中Hp抗体が陰性になったり、PG I値の低下よりPG II値の低下が大きいために見かけ上PG法陰性になってしまう群と考えられた。

また、内視鏡所見上、Hp陰性・PG陰性例の8.7%に胃粘膜の萎縮は認められなかったが、高感度の抗体検査、尿素呼気試験を併用することにより、殆どの胃癌例はHp陽性となり(表2、表3)、表1のHp陰性・PG陰性例23例中、Hp未感染と考えられる症例は1例のみであった。尿素呼気試験は菌株の違いや宿主側の要因に関わらず、ある程度菌量があれば陽性になり、抗体法は菌量が少なくなっても陽性になるが、宿主側の要因や菌株によっては偽陰性となることもあり、両者の併用によってHp未感染診断の偽陰性例が減少するものと思われる。しかし、実際のスクリーニングでの費用効果を考えると、Hp未感染者をスクリーニングするためには、PG I値に重点を置いた判定法が有用と思われた(図2)。

胃癌検診の精密検査としての内視鏡検査の精度は、施設間で有意差があり、内視鏡検診の標準化に向けて、ダブルチェックや、症例検討会等による検査医の技術・診断能力向上といった精度管理対策が必要不可欠であると既に報告しているが、偽陰性進行胃癌の臨床病理学的検討によると、スキルス胃癌、早期胃癌類似進行がん、噴門近傍の胃癌が多く認められた。今後の精度管理対策に参考になると思われる。

### E. 結論

1. 集検発見胃癌の約6%にHp陰性・PG陰性胃癌が認められた。
2. Hp陰性・PG陰性胃癌23例中22例(95.7%)が何らかの検査でHp陽性であり、Hp陰性・PG陰性が即ちHp未感染とは限らない。
3. Hp未感染胃癌と考えられる症例は392例中1例(0.26%)のみであり、極めて少ないと考えられる。
4. Hp未感染者は胃癌検診の対象者から除外出来ると考えられ、PG I値70ng/ml以上をPG陰性と判定するなど、PG I値を重視した判定法により、Hp陰性・PG陰性例を胃癌検診の対象から除外しても、

99.7%の集検発見胃がんは拾い上げることは可能である。

5. 偽陰性進行胃がんは、スキルス胃がん、早期胃がん類似進行がん、噴門近傍の胃がんが多く認められた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 島田剛延、渋谷大助 他:「便潜血検査の感度と要精検率に対する考え方」臨牀消化器内科 23(2):175-181, 2008.
- 2) 相田重光、渋谷大助 他:「経年変化が追えた集検発見胃癌の1例」日本消化器がん検診学会誌 46(4):494-499, 2008.
- 3) 島田剛延、渋谷大助 他:「大腸がん検診で発見された前立腺癌の直腸浸潤例」日本消化器がん検診学会誌 47(1):63-68, 2009.

### 2. 学会発表

- 1) 加藤勝章、渋谷大助:「当センターにおける胃集検デジタルラジオグラフィ読影システムの構築と問題点」第47回日本消化器がん検診学会総会, 2008. 5.
- 2) 島田剛延、渋谷大助:「当施設における精

検結果把握の現状」第47回日本消化器がん検診学会総会, 2008. 5.

- 3) 加藤勝章、渋谷大助:「胃癌スクリーニング法としてのHelicobacter pylori感染検査とペプシノゲン法における偽陰性の問題」第47回日本消化器がん検診学会総会, 2008. 5.
- 4) 渋谷大助:「当施設における精検結果把握の問題点」第16回日本がん検診・診断学会, 2008. 10.
- 5) 渋谷大助:「P G法・胃X線法併用検診の精度管理」第46回日本消化器がん検診学会大会, 2008. 10.
- 6) 猪股芳文、渋谷大助:「胃がん内視鏡検診における精度管理の問題点および対策についての検討」第46回日本消化器がん検診学会大会, 2008. 10.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし