

データベース：真の貢献のための課題を探る」
「届け出精度の高い地域がん登録と連携した院内がん登録の活用と問題点」
3. 2008年10月第46回日本消化器がん検診学会
特別企画「消化器がん検診・精度管理体制の構築」
「胃内視鏡検診の精度管理」

H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許所得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究協力者 小越 和栄 県立がんセンター新潟病院参与

研究要旨 新潟市の内視鏡住民検診は、平成15年度より従来のX線による施設検診に加え、内視鏡検診も選択性として実施した。過去5年間で90,041件の内視鏡検診を行い、胃がん発見は0.91%（821/90,041）でありX線検診の0.33%を大きく上回っていた。また、地域がん登録都の照合後の発見率は平成15年、16年とも内視鏡検診では1.0%を超えていた。診データと新潟県地域がん登録と照合し検診の評価を行った。偽陰性率は照合が可能な2003年と2004年の2年間で内視鏡検診では3.35%（7/209）であった。これは同時期のX線検診の偽陰性率23.9%に比し著しく低い値であった。胃がん死亡率減少効果については、2003年の内視鏡検診症例では3年以内の死亡率は男0.21%、女0.067%でX線検診とほぼ同じであったが、検診を受けない群では0.77%、0.315%と高値を示した。2004年と2005年の逐年検診者では内視鏡群は3年以内の死亡者は皆無で、X線検診の0.23%に比し、より長期間の死亡率減少効果が推測された。

A. 研究目的

日本に於ける内視鏡を使用した胃がん検診の有効性については、今までは明らかなエビデンスに乏しく、対策型検診には推奨出来ないとされている。しかし、臨床的には内視鏡は胃・食道がんの発見には優れた検査方法であることが確立している。内視鏡による胃がん検診は単にエビデンスが乏しいのみとの考えで、新潟市の胃がん住民検診での施設検診に平成15年度よりX線検診に加え内視鏡検診を導入した。その結果については新潟県地域がん登録データと照合することにより、内視鏡検診群とX線検診群間の癌発見率、偽陰性率などの検診の評価を行うとともに、検診の最終目標である胃がん死亡率の減少効果をコホートで求め、内視鏡検診の有効性の確立も目的とした。

B. 研究方法

新潟市の胃がん住民検診は、従来一部の郊外地域を除き殆どの地域で施設検診を主体に行っている。今まではX線直接撮影を行っていたが、平成15年度より希望の検診施設で内視鏡検診も取り入れ、受診者の任意でどち

らかの検診を受けられることとした。また、検診の内視鏡像は日本消化器内視鏡学会専門医によるダブルチェックを行なう事とした。対象者は新潟市在住で社会保険による任意型検診受診可能者を除いた40歳以上の住民が対象である。その検診実施者は表1に示したが、40歳台は40歳と45歳の節目検診とした。

照合を行なった新潟県地域がん登録データは集計の完了の都合で、平成15年度と16年度の検診データについて行なった。また、地域がん登録での新潟市のDCO（Death Certificate Only）率は平成15年度10.98%、平成16年度は5.0%であった。

倫理面への配慮は新潟県がん登録事業実施要項および地域がん登録における機密保持に関するガイドラインに沿った所定の手続きで行い、特に個人情報保護に配慮した。

C. 研究結果

1) がん発見率（表1、2）

表1に検診受診者数及び内視鏡検診とX線検診での胃がんの発見率を示した。内視鏡検診では胃がん発見率は0.8%以上を示しておりX線検診の約0.3%に比し著しく高い発見

率を示した。

また、地域がん登録データと照合し、報告漏れのあった発見がんを追加収録すると表2のように平成15年度は10.1%、16年度は1.03%といずれも1%を超える高いがん発見率であった。また、早期胃癌率は平成15年度89.09%、16年度は80.21%であった。

2) 偽陰性率(表3)

検診の有効性の判定には感度と特異度の算定が求められる。内視鏡検査では発見潰瘍は活動期では良性、悪性の鑑別は困難なこと多いため、加療目的も含め癒痕期の観察で良悪判定を行なうことが多い。従って、活動性潰瘍は全てがん疑いとすれば、感度は著しく低下する。従って内視鏡検診では感度よりも特異度すなわち偽陰性率が特に重要となる。偽陰性の定義は一年以内に他施設でがんと診断された症例でとし、逐年発見がんは除いた。

地域がん登録データと照合した偽陰性率は表3特に示したが平成15年度3.53%、16年度3.23%で、全く同様に集計したX線；検診に比し、著しく低い値を示した。平成15年と16年度の偽陰性症例の内訳は表在型早期胃がんの見逃し3例、胃潰瘍癒痕との診断2例(内一例は生検でも陰性)、胃腺腫診断1例(生検陰性)、ポリープと診断(生検陰性)1例であり、生検偽陰性がクローズアップされた。

3) 内視鏡検診の死亡率減少に及ぼす効果(表4、表5)

平成15年度の受診者のうち内視鏡検診受診者8,118名、X線施設検診20,058名の検診受診後3年以内の胃がん原病死率の比較を行った。さらにこの内視鏡とX線による住民施設検診を受けなかった40歳以上の新潟市の15年1月1日在住の246,753名の3年以内の胃がん原病死率の比較も行った。その結果、年齢調整死亡率では表3に示すように、対千人の胃がん死亡率は男性では内視鏡1.932、X線1.951、住民検診非受診者5.785、女性では内視鏡0.667、X線0.416、住民検診非受診者0.791であり、男女共に内視鏡検診とX線検診受診群間の3年以内の胃がん死亡率に差異は見られなかった。しかし、この両群に比較して、住民検診非受診者では明らかに高い死亡率が見られた。また、食道がんの原病死を加えた死亡率でも、両者間には死亡率に差は見られなかった。

初回受診者の3年以内の死亡率は治療を行っても検診発見がんを3年以上治療しても生存不可能な症例の頻度であり、胃がんによる現病死者の減少効果はさらに逐年検診を行なった群での死亡率が少なければ、初回検診でのスクリーニング効果が更に明確となる筈である。その目的で平成15年と16年度の逐年検診受診者と16年度のみ受診者との間に於ける3年以内の死亡率を内視鏡検診とX線検診とで比較した。

その結果、表5のように平成16年度の内視鏡逐年検診受診者は4,765名であり、男女共に3年以内の死亡者は零であった。また平成15年の内視鏡検診がなく16年度に初めての内視鏡検診受診者では男性2,788名中胃癌4名、女性では4,226名中1名の胃癌死亡者が見られた。一方、同様に算出したX線検診者では逐年検診者で男性19/4,485名、女性8/7,270名と内視鏡検診とは明らかな差が見られていた。

D. 考察

対策型検診としての胃がん内視鏡検診は、検診を推奨するに足りるエビデンスが少ないとされているが、過去の臨床報告等から我々は単に検診の有効性を示すエビデンスに乏しいのみと考え、この有効性のエビデンスを示すことを目的として新潟市の住民検診での胃がん内視鏡検診が開始された。

その発見率は5年間の平均で0.91%であり、X線間接写真による0.33%を大きく上回っている。地域がん登録と照合の結果平成15年度、16年度共に未登録がんを拾い上げた結果いずれも1%を超えており、今までに報告例のない高い発見率と有った。

また発見胃がんの進行度もいずれの年度に置いても80%を超えており、その発見の大部分は早期胃癌であった。

通常検診等の精度を判定する場合には感度と特異度が取り上げられる。がん検診のがん検診の感度は、がんを疑った症例中がん的中率を示すものであるが、内視鏡検査の場合にはすべての扁平隆起、活動性の潰瘍はがんを否定することはできず、潰瘍であれば治療により再生上皮の出現を待って数ヶ月後の再検査でがんの有無を判定することになる。したがって活動性潰瘍も含め感度を算定するならば、内視鏡検診の感度は著しく低下する。

また悪性所見がみられない活動性潰瘍すべてをがんの疑いから除外すれば特異度すなわち見逃し率は著しく上昇する。従って我々は感度の算定はせずに得意度を重視した。この偽陰性例を検討することにより、検診による死亡率減少効果を考える上にも間接的な参考所見となりうる。

すなわち、検診で見逃した症例の詳細が判明すれば、所謂死に至るがんは見逃さないと云う検診の最小限の目的が果たされるかどうかの判断材料ともなろう。

偽陰性率の定義種々の算出方法があるが、久道らはX線検診での定義として「一年以内に他の手段で胃がんと診断された症例」としており、さらに逐年検診で発見された進行を含めて算定される場合もある。内視鏡診断に関しての偽陰性は、第19回日本消化器内視鏡学会で討議された、「内視鏡検査で胃がんを見逃さない為の観察期間は一年」報告されており、一年後に内視鏡で発見された胃がんは特殊例を除き早期胃がんであったことにより、我々は逐年検診発見がんはX線検診とは異なって偽陰性とはしなかった。

がん登録データとの照合では表3に示すように、平成15年度は3例3.53%、平成16年度は4例3.23%でありX線検診の偽陰性率をはるかに下回っていた。この偽陰性の7症例は平坦型早期胃がんの見逃し3例と粘膜隆起2例と潰瘍瘢痕と診断した2例であり、病変を認識している4例中、生検を行わなかった潰瘍瘢痕の一例を除いた3例はいずれも生検陰性であり、生検の偽陰性も大きな問題となる。

地域がん登録データと照合しての偽陰性率を算定する際の問題点は、地域がん登録の登録率と一般的な地域住民の病院等への受診率であろう。登録率の低いがん登録と照合すれば偽陰性率は低下する。新潟県がん登録での新潟市のDCO率は平成15年度10.98%、16年度は5.00%と日本での現状では高い登録率といえる。また、検診後の病院受診率は算定することは不可能であるが、新潟市の施設検診受診者には受診できる医療施設には比較的恵まれていると考えられ、偽陰性率を特に低下させる要因は特に見られない。したがって我々の偽陰性率算定には、大きな影響を与える要因はないと考えられる。食道がんの偽陰性率は胃がんに比して高く、食道がんを見逃

さない注意が今後必要であろう。しかし、食道がんはX線検診では殆ど発見されないことより、内視鏡検診は食道がん発見には非常に重要である。

内視鏡検診による死亡率減少効果について、特に重要な直接的証拠を求めるために新潟市の住民検診では平成15年度の住民検診の3年以内の原病死率を検討した。その結果はX線検診と内視鏡検診との差については殆ど同等であるが、住民検診を受けない群との間の胃がん死亡率には大きな差が見られている。すでに直接的証拠があるとされているX線検診と3年以内の死亡率減少効果が同等であることは、内視鏡検診も直接的な死亡率減少効果を持つ事が推定される。しかし、X線検診に比較して内視鏡検診は偽陰性例も低く、その症例も全例早期がんであったため、検診で正常とされた群では3年以内の死亡者は皆無である可能性が高い。従って逐年検診受診者は前年度にはがんと診断れなかった群であり平成16年度での逐年検診者の3年以内死亡率を内視鏡検診群とX線検診群と比較した。その結果は予想したとおり平成16年度の逐年内視鏡検診受診者の3年以内の胃がん死亡者は男女共に零であり、なかった群であり平成16年度での逐年検診者の3年以内死亡率を内視鏡検診群とX線検診群と比較した。その結果は予想したとおり平成16年度の逐年内視鏡検診受診者の3年以内の胃がん死亡者は男女共に零であり、X線検診群の死亡率（対人口千人）男性4.23、女性1.10とは明らかな差が見られた

これらの結果、胃がん内視鏡検診の死亡率減少効果は明らかと云える。

E. 結論

平成15年より開始した内視鏡による新潟市の胃がん住民健診は、高い発見率のままで年々受診者が増加している。検診の精度を表す偽陰性率も地域がん登録データとの照合で著しく低いことが判明した。また、検診の有効性を判定する死亡率減少に対する直接的なエビデンスも、确实とされる5年以内の死亡率はまだ出ないが、3年以内の死亡率および逐年検診によるX線工検診群と比して3年以内死亡率の減少は明らかであり、内視鏡検診による住民検診の死亡率減少効果は明らかと考えられる。

G. 論文発表

1. 加藤俊幸、小越和栄、成澤林太郎、他.
胃がんの内視鏡スクリーニングの死亡率減少効果、検診の立場から. 胃と腸 43:1197-1202. 2008
2. 小越和栄、成澤林太郎、加藤俊幸、他.
新潟市住民に対する胃がん内視鏡検診
日本消化器がん検診学会誌に投稿

H. 学会発表

1. 小越和栄、成澤林太郎. 第17回日本消化器がん検診学会総会、内視鏡胃検診標準化研究会. 胃内視鏡検診標準化の問題点と今後の対策－内視鏡による胃がん住民検診の実際－. 2008年5月30日. 於福岡市

表1. 年度別胃がん発見率（届け出集計）

検査術式	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	合計
内視鏡検査	66/8,118 (0.81%)	102/1,1679 (0.87%)	131/17,647 (0.74%)	255/23,882 (1.07%)	267/28,715 (0.93%) <small>集計途中</small>	821/90,041 (0.91%)
X線検査	62/20,058 (0.31%)	61/19,011 (0.32%)	75/19,916 (0.38%)	64/19,335 (0.33%)	61/18,601 (0.33%)	323/96,921 (0.33%)

表2. がん登録データと照合後の胃がん発見率

(除偽陰性例)

検査術式	平成15年度	平成16年度
内視鏡検査	82/8,118 (1.01%)	120/11,679 (1.03%)
X線直接撮影	69/20,058 (0.34%)	72/19,011 (0.38%)

表3. 内視鏡検診偽陰性率（同一検診の逐年検診発見例は除く）

		平成15年度		平成16年度	
		偽陰性	率	偽陰性	率
胃がん	内視鏡検診	3/85	3.53%	4/124	3.23%
	X線検診	28/97	28.87%	16/88	18.18%
食道がん	内視鏡検診	2/11	18.18%	2/19	10.53%
	X線検診	5/8	62.50%	5/7	71.43%

表4. 内視鏡検診とX線検診症例の3年以内年齢調整死亡率（人口千人対）

男性

	検診数	胃がん死亡率(数)		食道がん死亡率(数)		合計死亡率	
		粗死亡率	訂正死亡率	粗死亡率	訂正死亡率	粗死亡率	訂正死亡率
内視鏡検診	3,263	2.145(7)	1.932	0.306(1)	0.223	2.452	2.155
X線検診	7,463	2.412(18)	1.951	0.134(1)	0.101	2.546	2.052
検診なし	116,753	5.370(627)	5.785	1.816(24)	1.968	7.195	7.761

胃がん訂正死亡率オッズ比、内視鏡検診:X線検診=1.01、内視鏡検診:検診なし=3.01

女性

	検診数	胃がん死亡率(数)		胃がん死亡率(数)		胃がん死亡率(数)	
		粗死亡率	訂正死亡率	粗死亡率	訂正死亡率	粗死亡率	訂正死亡率
内視鏡検診	4,855	0.412(2)	0.667	0	0	0.412	0.667
X線検診	12,595	0.556(7)	0.418	0.238(3)	0.14	0.794	0.673
検診なし	130,000	2.723(354)	2.791	0.338(10)	0.348	3.069	3.15

表5. 平成16年度逐年検診者3年以内死亡数（対千人）

内視鏡検診

	内視鏡検診(男)		内視鏡検診(女)	
	例数	胃がん	例数	胃がん
逐年検診	1,947	0	2,718	0
初回検診	2,788	4(1.43)	4,226	1(0.24)
計	4,735	4(0.84)	6,944	1(0.14)

X線検診

	X線検診(男)		X線検診(女)	
	例数	胃がん	例数	胃がん
逐年検診	4,485	19(4.23)	7,270	8(1.10)
初回検診	2,755	18(6.53)	4,501	16(3.55)
計	7,240	37(5.11)	11,771	24(2.05)

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	臨床消化器内科	23(2)	175-181	2008
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
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	2008
Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, Sobue	The Japanese guidelines for gastric cancer screening	Jpn J Clin Oncol	38(4)	259-267	2008
Hamashima C, Saito H, Nakayama T, Nakayama T, Sobue T	The Standardized development method of the Japanese guidelines for cancer screening	Jpn J Clin Oncol	38(4)	288-295	2008
濱島ちさと	がん診断と治療：がん検診の現状と課題、診療研究	診療研究	437	5-10	2008
濱島ちさと	がん検診	がん分子標的治療	6(3)	42-47	2008
濱島ちさと	がん検診の重要性と限界	メディチーナ	45(8)	1402-1404	2008
濱島ちさと	正しい情報に基づくがん検診の受け方	診療と新薬	45(11)	55-73	2008

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
岡本幹三、鈴木康江、西田道弘、尾崎米厚、岸本拓治	血清脂質とがん罹患の関連性に関する後ろ向きコホート研究	米子医学雑誌	59(4)	113-121	2008
岡本幹三、鈴木康江、西田道弘、尾崎米厚、岸本拓治	鳥取県における多重がんの発生要因に関する研究	米子医学雑誌	59(3)	73-80	2008
細川 治、他	linitis plastica型胃癌初期病変の内視鏡診断	胃と腸	43	799-809	2008
細川 治、他	X線検診との比較における胃内視鏡検診有効性評価	胃と腸	43	1203-1210	2008
又野 豊、細川 治、他	病理組織学的にpseudosarcinomatous granulationの像を呈した食道胃粘膜接合部炎症性ポリープの1例	Gastroenterological Endoscopy	50	2834-2839	2008
大槻忠良、細川 治、他	11年6ヶ月間粘膜内にとどまったⅡc型胃癌の1例	胃と腸	43	1820-1825	2008

V. 研究成果の刊行物・別刷

この症例に学ぶ

経年変化が追えた集検発見胃癌の1例

相田 重光¹⁾, 猪股 芳文, 加藤 勝章, 島田 剛延, 渋谷 大助²⁾,
今野 豊³⁾

1) 仙台市立病院 消化器科

2) 宮城県対がん協会 がん検診センター

3) 今野医院

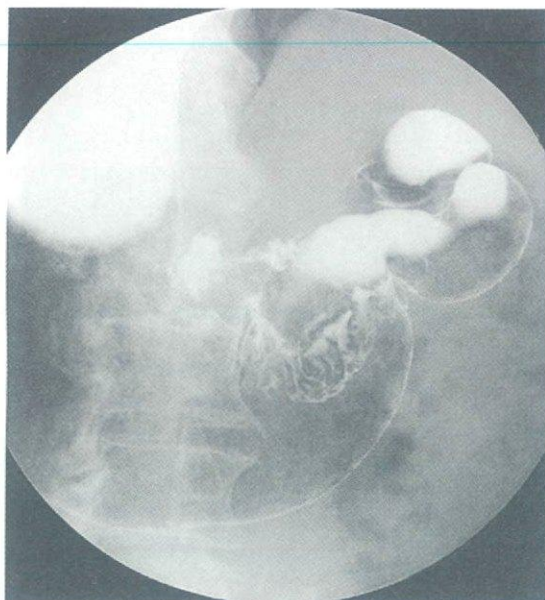


図1 発見年度 腹臥位前壁二重造影像

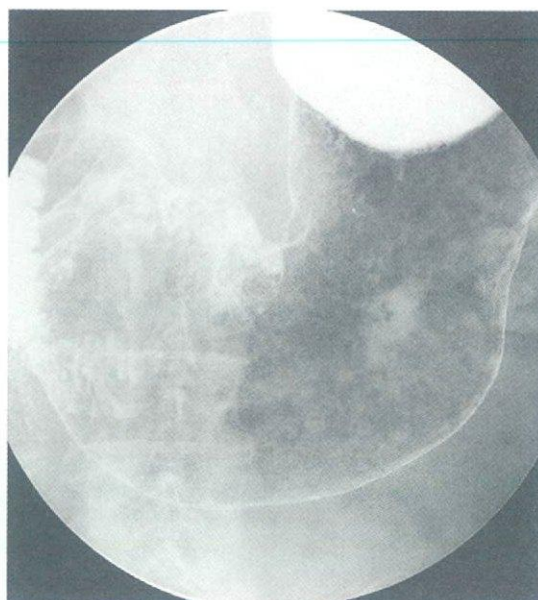


図2 発見年度 背臥位二重造影正面像

はじめに

胃X線撮影法の新・撮影法は、高濃度バリウムを用いた二重造影法を主体とした撮影法である。粘膜面の微細な情報が増えて精度向上に大きく貢献している一方、従来法にあった充満像がなくなり胃角変形や辺縁の異常が拾い上げにくくなったといった意見が聞かれる。今回、経年変化が追えた胃体下部小弯に存在する辺縁病変を経験したので読影のポイントをふまえて症例を呈示する。

症例

症例は75歳女性。平成11年から毎年住民検診の

胃がん検診を受けて異常なしとされていた。平成16年度の胃がん検診にて異常を指摘され病変が発見された。検診方法は、180w/v%のバリウムHD120mlを用いた間接X線撮影法の新撮影法・変法¹⁾にて行った。図1は発見年度の間接撮影法・腹臥位前壁二重造影像である。十二指腸と一部重なり読みにくいだが、胃体下部小弯の壁変形と硬化を認める。図2は発見年度の背臥位二重造影正面像である。胃体下部小弯に壁変形と透亮像を認める。図3は直接撮影法・背臥位二重造影正面像である。間接撮影時より空気量が少ないが、胃体下部小弯を中心とした壁変形と透亮像がより明瞭に

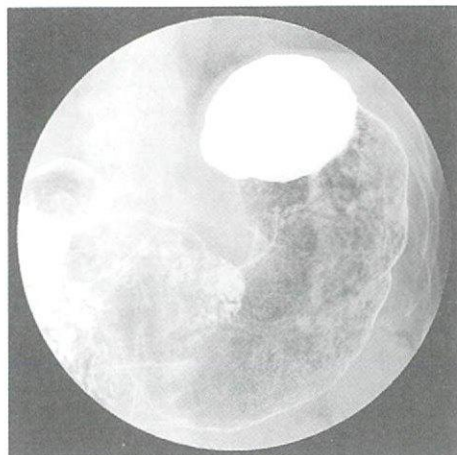


図3 直接撮影法 背臥位二重造影正面像

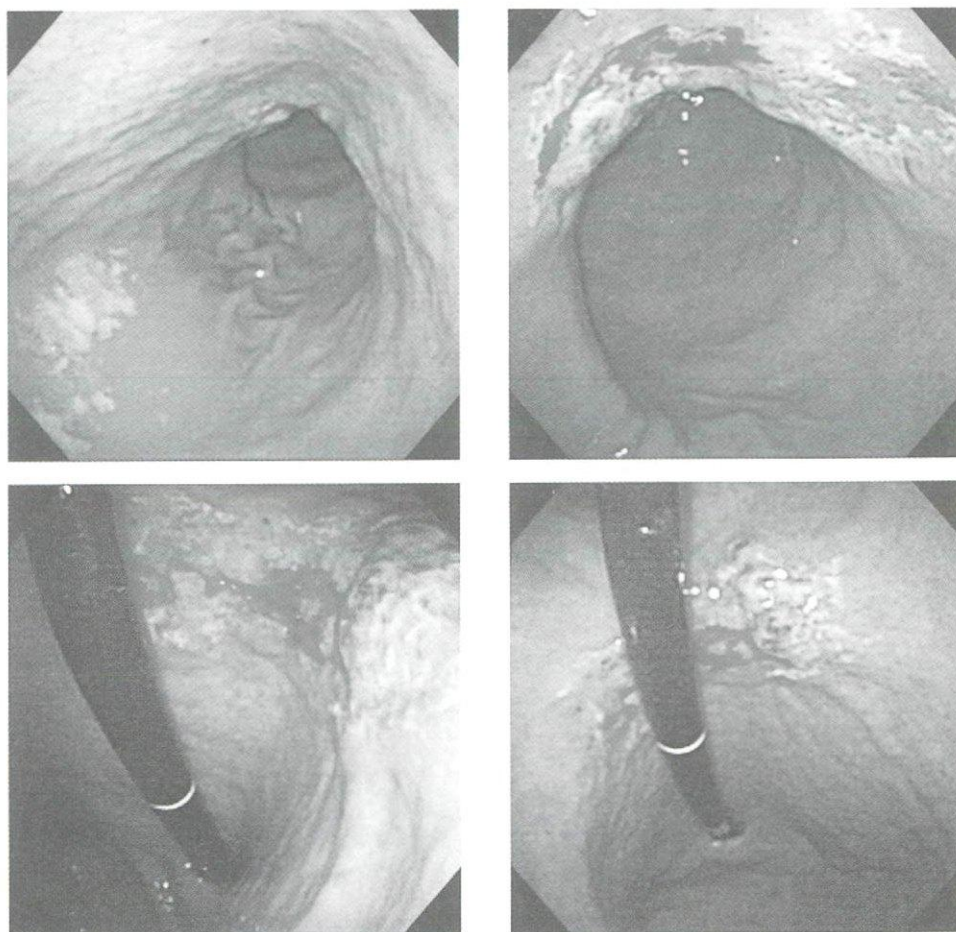


図4 上部内視鏡写真

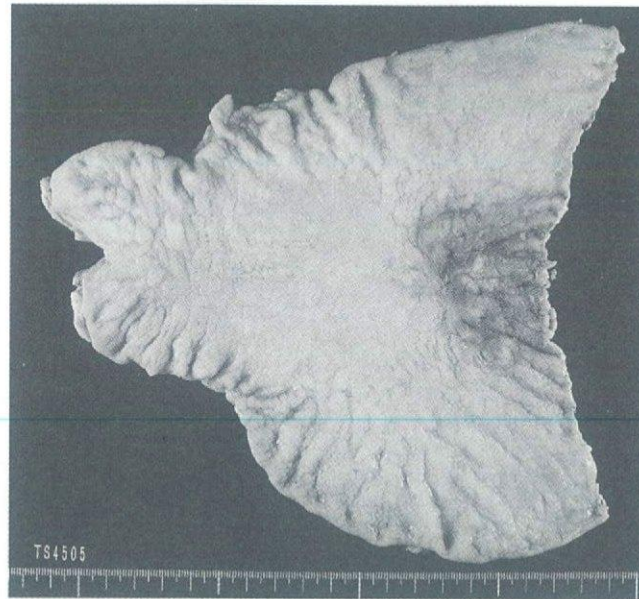


図5 切除標本肉眼像 幽門側胃切除

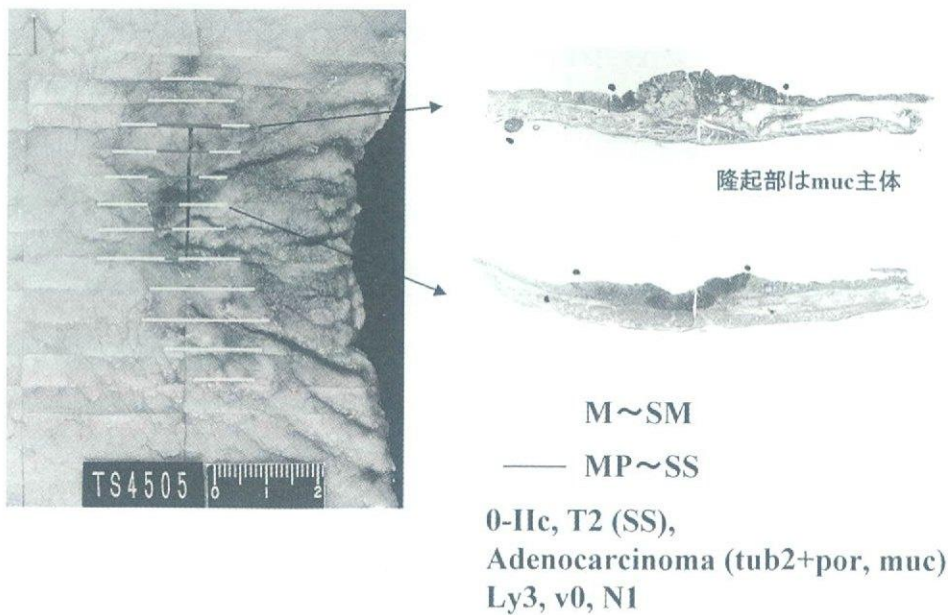


図6

認められる。図4は精検時の上部内視鏡像である。胃体下部小弯を中心に前後壁にわたり易出血性の不整粘膜が広がっており、一部に厚い白苔が附着している。全体的に厚みをもった陥凹性病変であ

り、いわゆるIIc類似進行癌と診断された。図5は切除標本肉眼像である。手術は幽門側胃切除がなされた。図6は病変範囲と深達度をマッピングしたものだが、癌は一部でSSに達しており、脈

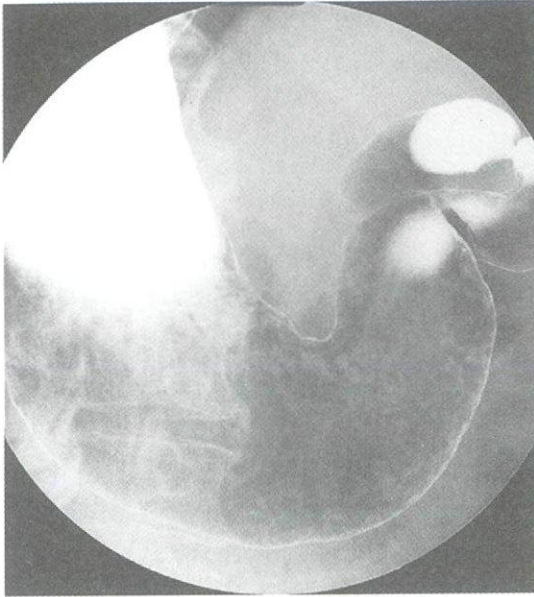


図7 発見前年度 腹臥位前壁二重造影像

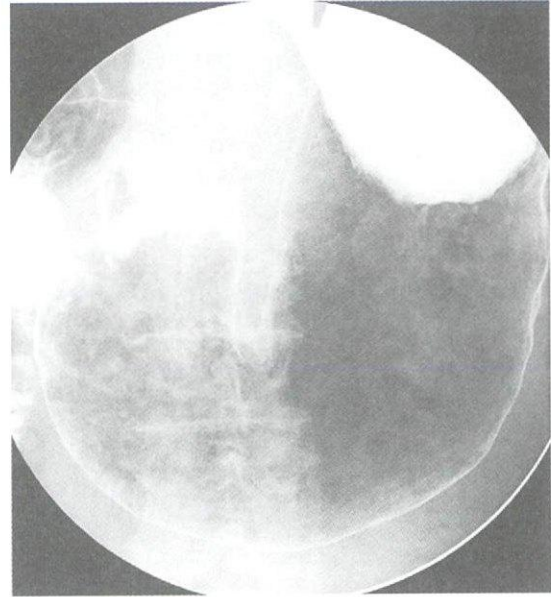


図8 発見前年度 背臥位二重造影正面像

管浸潤・リンパ節転移を認める進行癌であった。

考案

本症例は逐年検診にて進行癌で発見された症例である。手術根治度はAであり、救命可能な状態での癌発見という集検の目的はクリアされているのではないかと考えられる。しかし、集検の現場でもより早期での発見が望まれてきており、内視鏡治療ができる段階での拾い上げも模索されている²⁾。図7は発見前年度の間接撮影法・腹臥位前壁二重造影像である。胃体下部小弯に軽度の壁変形を認める。わずかに粘膜面の変化を伴っているようでもある。図8は発見前年度の背臥位二重造影正面像であるが、同部位は直線化のみの変化である。図7・8いずれも明らかな粘膜面の変化は認められず一枚のみでの拾い上げは困難である。しかし合わせて前年度の時点で拾い上げるべきであったと考えられる。なお前年度の背臥位二重造影第二斜位像は十二指腸の流出と重なってしまっていた。

辺縁の病変を二重造影像でチェックする場合、辺縁の不整や変形と言った所見のみでの拾い上げ

は擬陽性が多くなってしまうため、粘膜面の異常を伴うか否かも考慮するべきである。しかし、本症例のように辺縁所見が複数で示現されている場合（恒常性がある場合）には、粘膜面の異常が明らかでなくても拾い上げる必要があると考えられる。そのポイントを念頭において特に椎体や十二指腸と重なる部分などを注意深く読影していくことが必要であろう。最後に図9・10は平成14年・15年・16年（発見年）と病変部を拡大して並べたものである。平成14年度は腹臥位前壁二重造影像で病変部に一致して壁の硬化が疑われるが、背臥位二重造影正面像では明らかではなく、拾い上げは困難であったと思われる。ただしこのようなわずかな変化が約2年で進行癌に進行しており、逐年検診の重要性が強く実感されるとともに、読影の際には常に慎重でかつ注意深い読み込みが求められる。

発見癌について可能であれば過去にさかのぼって比較検討を行うことで、読影の質を向上させていくことが可能と考えられる。

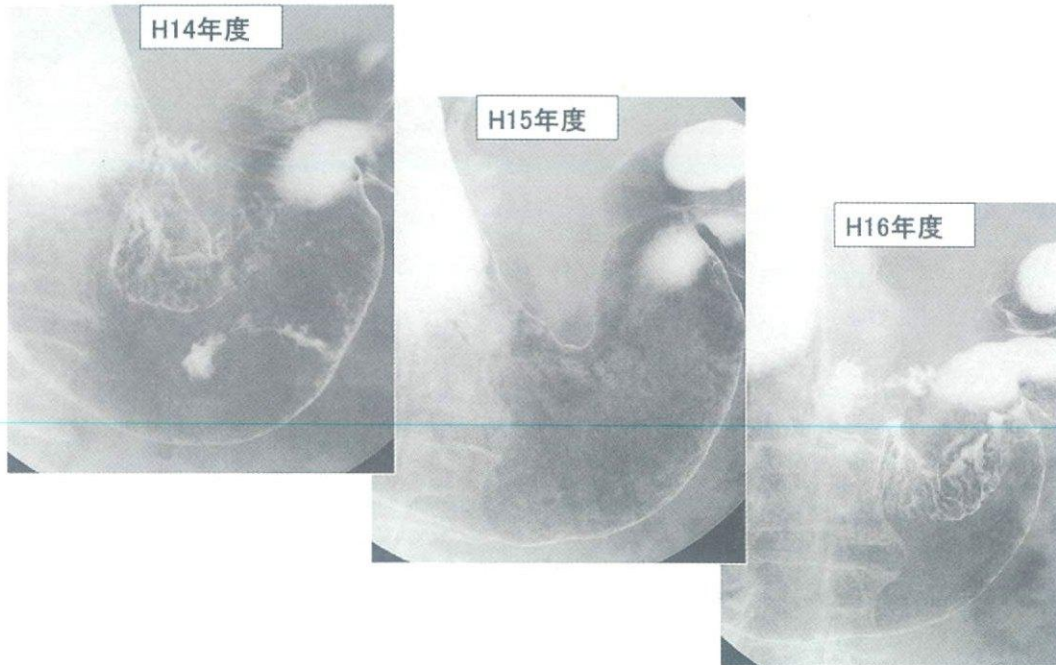


図9

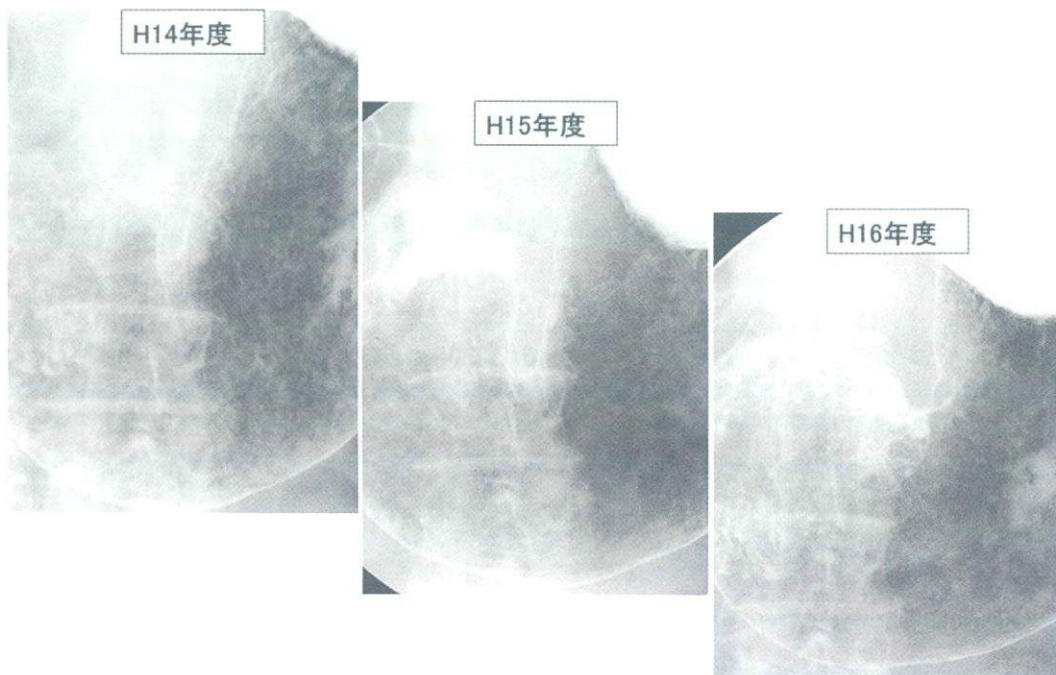


図10

文 献

- 1) 日本消化器集団検診学会 胃X線撮影標準化委員会編：新・胃X線撮影法（間接・直接）ガイドライン，第1版，メディカルビュー社，東京，2005.
- 2) 相田重光,加藤勝章,鳥田剛延,他.胃集団検診における間接X線検査法およびペプシノゲン法の比較検討.日消集検誌 2005；43：430・441.

The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening

Chisato Hamashima¹, Daisuke Shibuya², Hideo Yamazaki³, Kazuhiko Inoue⁴, Akira Fukao⁵, Hiroshi Saito¹ and Tomotaka Sobue⁶

¹Cancer Screening Technology Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, ²Cancer Screening Center, Miyagi Cancer Society, Miyagi, ³Osaka Cancer Prevention and Detection Center, Osaka, ⁴Matsue Red Cross Hospital, Matsue, ⁵Department of Public Health, Yamagata University School of Medicine, Yamagata and ⁶Cancer Information Services and Cancer Surveillance Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, Japan

Received November 13, 2007; accepted February 10, 2008; published online March 14, 2008

Background: Gastric cancer is the leading cause of death from cancer in Japan. In 2004, there were 50 562 deaths from gastric cancer; they accounted for 15.8% of the total number of cancer deaths. Since 1983, under the Health Service Law for the Aged, gastric cancer screening has been conducted nationwide for all residents aged 40 years and over.

Methods: On the basis of the standardized method developed for the Japanese Guidelines for Cancer Screening, the efficacies of various methods for gastric cancer screening were evaluated and the guideline was developed.

Results: Four methods for gastric cancer screening were evaluated: photofluorography, endoscopy, serum pepsinogen testing and *Helicobacter pylori* antibody testing. On the basis of the analytic framework involving key questions, 1715 articles, published from January 1985 to February 2005, were selected using MEDLINE, the Japanese Medical Research Database and other methods. After the systematic literature review, 10 articles were identified as direct evidence and 49 articles as indirect evidence. The studies that evaluated mortality reduction from gastric cancer included five case–control and two cohort studies for radiographic screening. On the basis of the balance of benefits and harms, the recommendations for population-based and opportunistic screening were formulated. Gastric cancer screening using photofluorography was recommended for both screening programs. The other methods were not recommended for population-based screening due to insufficient evidence.

Conclusions: The guideline for gastric cancer screening guideline was developed based on the previously established method. Gastric cancer screening using photofluorography is recommended for population-based and opportunistic screening in Japan.

Key words: gastric cancer – cancer screening – guideline – recommendation – photofluorography

INTRODUCTION

Gastric cancer is the leading cause of death from cancer in Japan. However, between 1980 and 2003, the age-adjusted mortality has decreased from 69.9 to 34.5 per 100 000 in males and from 34.1 to 13.2 per 100 000 in females (1). There were 50 562 deaths from gastric cancer in 2004; they accounted for 15.8% of all cancer deaths (2). Gastric cancer is the third cause of death from cancer in males and the second cause of death from cancer in females. Around 1960, gastric cancer screening using photofluorography was started

in Miyagi prefecture, and this approach has been adopted nationwide. In 1983, under the Health Service Law for the Aged, gastric cancer screening was introduced for all residents aged 40 years and over. In 2004, 4.4 million inhabitants participated in gastric cancer screening; the screening rate has been around 13% (3).

In Japan, the research group for cancer screening recommended six cancer screening programs in 2001 (4). Photofluorography was recommended for gastric cancer screening based on the results of several case–control and cohort studies. Although photofluorography screening has been mandated in population-based screening as public policy, other methods including endoscopy, serum pepsinogen testing and *Helicobacter pylori* antibody testing have been used mainly in the clinical setting for opportunistic

For reprints and all correspondence: Chisato Hamashima, Cancer Screening Technology Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan.
E-mail: chamashi@ncc.go.jp

screening. However, based on previous reports, the efficacy of these methods remains unclear.

A new research group established a standardized method for developing the Japanese Guidelines for Cancer Screening (5). On the basis of this methodology, we evaluated the efficacy of various methods for gastric cancer screening and developed the new guidelines.

METHODS

The target audience for the gastric cancer screening guideline includes the public, health professionals working in cancer screening programs, providers of cancer screening programs and policy makers. The gastric cancer screening guideline was developed using the standardized methods (4). The members of the guideline development group for gastric cancer screening (Panel) were selected from various specialties, including gastroenterologists, endoscopists, epidemiologists and researchers involved in public health and the gastric cancer screening program. A systematic literature review was conducted by the members of the review committees for gastric cancer screening, including the Panel members. The recommendations were assessed in conjunction with the board members of the Japanese Research Group for Cancer Screening Guidelines.

ANALYTIC FRAMEWORK

The target population for gastric cancer screening was defined to be asymptomatic people with an average risk of gastric cancer. Four methods were evaluated: photofluorography, endoscopy, serum pepsinogen testing and *H. pylori* antibody testing. To select appropriate evidence, an analytic framework for gastric cancer screening was developed (Fig. 1). For each stage of the analytic framework, key questions based on the PICO (population, intervention, comparison and outcome) format were prepared. Direct evidence was defined as evidence provided by a study that evaluated the efficacy of cancer screening in reducing gastric cancer mortality (Fig. 1, arrow 1). Other studies that provided indirect evidences were selected based on the key questions related to other stages of the analytic framework (Fig. 1, arrows 2–9). *Helicobacter pylori* antibody screening is not intended to detect gastric cancer directly, but it is done to identify a high-risk group. It is possible to prevent gastric cancer by eradication of *H. pylori*. Thus, another route was prepared to evaluate the efficacy of *H. pylori* antibody screening (Fig. 1, arrows 10–12).

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

A search of literature published from January 1985 to February 2005 was performed using MEDLINE, CINAHL and the Japanese Medical Research Database (Igaku-Cyuo-Zasshi). Key journals were searched

manually, including the *Journal of Gastroenterological Cancer Screening* and the *Journal of the Japanese Association for Cancer Detection and Diagnosis*. In addition, the reference lists of the NCI-PDQ (6) and the previous report (4) dealing with the evaluation of gastric cancer screening were checked, and appropriate articles were included. To select appropriate evidence, a systematic review of the retrieved articles was conducted using the standardized method (5).

TRANSLATION INTO RECOMMENDATIONS

The body of evidences for each screening method was summarized in an evidence table based on the analytic framework's key questions. The benefit of each screening modality was determined based on the level of evidence (5). The evidence is divided into eight levels based on study design and quality. The harms, including the false-negative rate, the false-positive rate and the burden of screening, were compared among the methods. Considering the balance of the benefits and harms, five grades of recommendations were determined for population-based and opportunistic screening (5).

FORMULATING THE GUIDELINE

After the consultations were completed, three types of guidelines were published and posted on two websites: Promoting Evidence-based Cancer Screening (<http://canscreen.ncc.go.jp/>) and the Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center (<http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/index.html>).

RESULTS

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

On the basis of the literature search using MEDLINE and other databases, 1715 articles published from January 1985 to February 2005 were identified. The abstracts were reviewed, and 149 articles were selected for full text review. After the full text review, 10 articles were identified as providing direct evidence and 49 articles were identified as providing indirect evidence. To facilitate judging the evidence provided by the selected articles, an evidence table for each stage of the analytic framework was created for the screening methods. The numbers of articles selected as providing evidence for each screening method is shown in Table 1.

LEVEL OF EVIDENCE

PHOTOFLUOROGRAPHY (LEVEL OF EVIDENCE: 2++)

No RCT dealing with the use of photofluorography in gastric cancer screening has been published. Five case-control

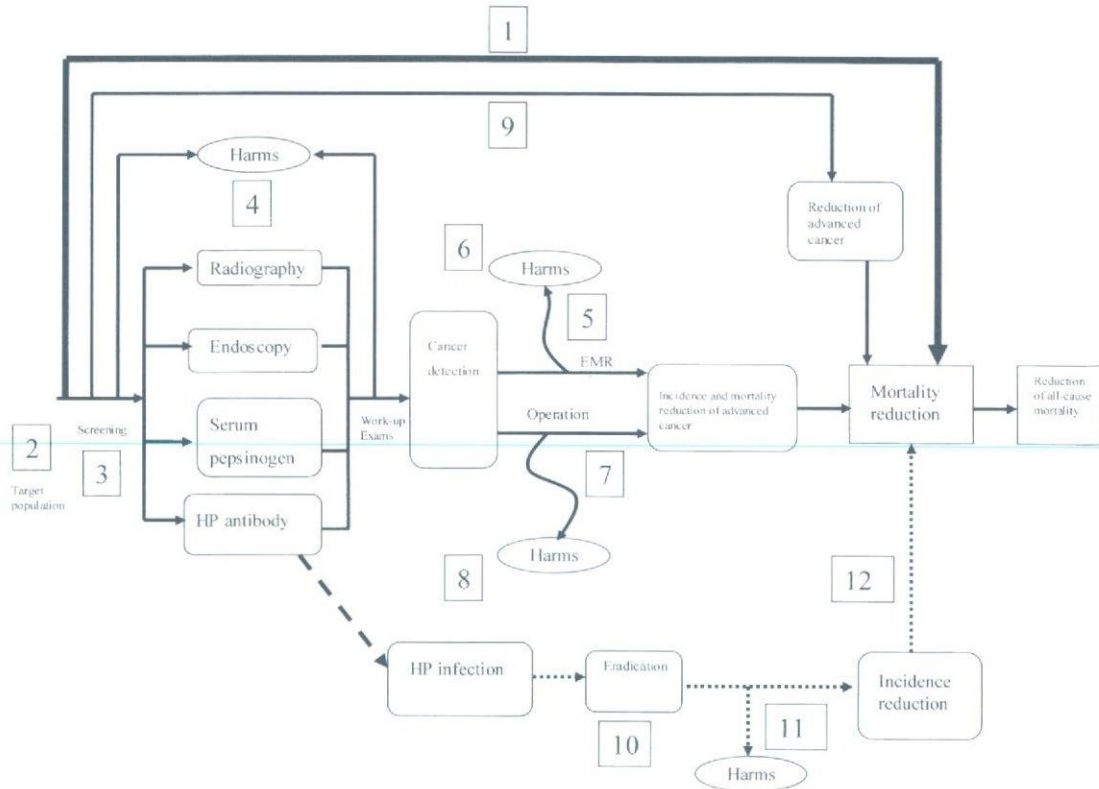


Figure 1. Analytic framework and key question. HP, *Helicobacter pylori*.

studies and two cohort studies dealing with photofluorography were identified (Table 2) (7–13). Although as observational studies these studies had limitations, the main potential confounders were identified and taken into account during the evaluation of most the studies. Therefore, these studies were graded as providing a 2++ level of evidence. One of the case–control studies was conducted in

Venezuela, and the others were conducted in Japan. Most of the case–control studies suggested a 40–60% decrease in gastric cancer mortality with photofluorography screening. Tsubono et al. performed a meta-analysis of three case–control studies conducted in Japan. Their results showed that gastric cancer screening using photofluorography resulted in a mortality reduction from gastric cancer (male OR: 0.47,

Table 1. Evidence for gastric cancer screening

Methods	Level of evidence	Direct evidence (AF)		Indirect evidence (AF2-12)							
		All	Effective (significant)	Others	All Target AF2	Accuracy AF3	Harms AF4	Survival rate AF7,8	HP eradication AF10,11,12	Target age/ Interval others	
Gastroglurography	2++	8	7	1 (effective—not significant)	24	0	8	9	4	0	3
Gastroendoscopy	2–	1	0	1 (low quality)	4	0	3	2 ^a	0	0	0
Serum pepsinogen	2–	1	0	1 (low quality)	13	0	7	9 ^b	0	0	0
<i>Helicobacter pylori</i> antibody	2–	0	0	0	6	1 ^c	1	0	0	4	0

^aOne article provides evidence of test accuracy.

^bThree articles provide evidence of test accuracy.

^cOne article provides evidence of test accuracy for serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody.

HP, *Helicobacter pylori*.

Table 2. Observational studies dealing with gastric cancer screening

Author	Year reported	Study design	Study population	Age (year)	No of subjects	Follow-up	Results
Oshima et al.	1986	Case-control	Osaka, Japan	40+	Males: 54 cases/156 controls Females: 37 cases/105 controls	—	Odds ratio (95% CI) Males: 0.595 (0.338–1.045) ^a Females: 0.382 (0.185–0.785) ^a
Pisani et al.	1994	Case-control	Tachira, Venezuela	35+	All: 241 cases/2410 controls	—	Odds ratio (95% CI) Males: 1.52 (0.94–2.47) Females: 0.77 (0.33–1.91)
				35+	All: 85 cases/375 controls	—	Odds ratio (95% CI) All: 0.47 (0.24–0.98) ^b All: 0.25 (0.12–0.51) ^c
Fukao et al.	1995	Case-control	Miyagi, Japan	50+	Males: 126 cases/364 controls	—	Odds ratio (95% CI) Males: 0.32 (0.19–0.53) Females: 0.63 (0.34–1.16)
					Females: 72 cases/213 controls		
Abe et al.	1995	Case-control	Chiba, Japan	30–89	Males: 527 cases/1552 controls Females: 293 cases/861 controls	—	Odds ratio (99% CI) Males: 0.371 (0.242–0.568) ^d Females: 0.458 (0.263–0.797) ^d
Tsubono et al.	1999	Case-control	Miyagi, Japan	40–64	All: 27 cases/270 controls	—	Odds ratio (95% CI) All: 0.20 (0.04–0.96) ^e
Inaba et al.	1999	Cohort	Gifu, Japan	35+	Screened: male 4934, female 4208 Unscreened: male 6536, female 8456	40 months	Relative risk (95% CI) Males: 0.72 (0.31–1.66) Females: 1.46 (0.4–4.90)
Mizoue et al.	2003	Cohort	Japan Collaborative Cohort Study	40–79	Screened: male 12 999, female 17 772 Unscreened: male 23 156; female 33 385	8 years	Relative risk (95% CI) Males: 0.54 (0.41–0.70) Females: 0.74 (0.51–1.07)
Tsubono et al.	1999	Meta-analysis (3 Japanese CCS)	Osaka, Miyagi Chiba	—	Males: 706 cases/2072 controls Females: 402 cases/1179 controls	1 year	Odds ratio (95% CI) Males: 0.39 (0.29–0.52) Females: 0.50 (0.34–0.71)

^a90% confidence interval.^bExcluded cases within one month before diagnosis.^cExcluded cases within six months before diagnosis.^d99% confidence interval.^eObservation period was limited within 1 year.

95% CI: 0.29–0.52; female OR: 0.50, 95% CI: 0.34–0.72) (10). One of the cohort studies lacked power and did not show a significant difference for the relative risk of mortality (12). The other cohort study showed a significantly decreased mortality in males (RR: 0.54, 95% CI: 0.41–0.70); the reduction in mortality was not significant in females (RR: 0.74, 95% CI: 0.52–1.04) (13). However, in this study, there was selection bias, since both all-causes and gastric cancer mortalities were reduced.

Sensitivity was estimated based mainly on the data obtained from the cancer registry (Table 3) (14–28). The sensitivity of photofluorography ranged from 60% to 80%, whereas the specificity ranged from 80% to 90%. The survival rate of the screened group was compared with that of a

non-screened group in whom cancer was detected in the clinical setting. The 5-year survival rate was 74–80% for the screened group and 46–56% for the non-screened group (29–32).

ENDOSCOPY (LEVEL OF EVIDENCE: 2 –)

Although no published studies have evaluated the efficacy of endoscopic screening in terms of mortality reduction in Japan, one cohort study was conducted in an area with a high incidence of gastric cancer in Linqu County, China (33). From 1989 to 1999, endoscopic screening was conducted for 4394 residents. Both the incidence and mortality of gastric cancer were monitored until 2000. In this period,