

- [14] Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Funka K, Kikuste I, et al. The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:510–3.
- [15] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161–81.
- [16] Leja M, Kupcinskas L, Funka K, Sudraba A, Jonaitis L, Ivanauskas A, et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology. *Dig Dis Sci* 2009;54:2377–84.
- [17] Hattori Y, Tashiro H, Kawamoto T, Kodama Y. Sensitivity and specificity of mass screening for gastric cancer using the measurement of serum pepsinogens. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:1210–5.
- [18] Kikuchi S, Kato M, Katsuyama T, Tominaga S, Asaka M. Design and planned analyses of an ongoing randomized trial assessing the preventive effect of *Helicobacter pylori* eradication on occurrence of new gastric carcinomas after endoscopic resection. *Helicobacter* 2006;11:147–51.
- [19] Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999;44:693–7.
- [20] Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y, Ninomiya T, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 2006;163:629–37.
- [21] Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, et al. 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;17:838–45.
- \*[22] Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005;54:764–8.
- [23] Mizuno S, Miki I, Ishida T, Yoshida M, Onoyama M, Azuma T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 2010;55:3132–7.
- [24] Mizuno S, Kobayashi M, Tomita S, Miki I, Masuda A, Onoyama M, et al. Validation of the pepsinogen test method for gastric cancer screening using a follow-up study. *Gastric Cancer* 2009;12:158–63.
- [25] Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, et al. 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;17:838–45.
- [26] Kang JM, Kim N, Yoo JY, Park YS, Lee DH, Kim HY, et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea. *Helicobacter* 2008;13:146–56.
- \*[27] Miki K, Fujishiro M. Cautious comparison between east and west is necessary in terms of the serum pepsinogen test. *Dig Endosc* 2009;21:134–5.
- [28] Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels - "ABC method". *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011;87:405–14.
- [29] Formichella L, Romberg L, Bolz C, Vieth M, Geppert M, Gottner G, et al. A novel line immunoassay based on recombinant virulence factors enables highly specific and sensitive serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Vaccine Immunol* : CVI 2013;20:1703–10.
- [30] Michel A, Waterboer T, Kist M, Pawlita M. *Helicobacter pylori* multiplex serology. *Helicobacter* 2009;14:525–35.
- [31] Gao L, Weck MN, Nieters A, Brenner H. Inverse association between a pro-inflammatory genetic profile and *Helicobacter pylori* seropositivity among patients with chronic atrophic gastritis: enhanced elimination of the infection during disease progression? *Eur J Cancer* 2009;45:2860–6.
- [32] Pan KF, Formichella L, Zhang L, Zhang Y, Ma JL, Li ZX, et al. *Helicobacter pylori* antibody responses and evolution of precancerous gastric lesions in a Chinese population. *Int J Cancer* 2014;134:2118–25.
- [33] Epplein M, Zheng W, Xiang YB, Peek Jr RM, Li H, Correa P, et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* biomarkers for gastric cancer risk among Chinese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:2185–92.
- [34] Song H, Michel A, Nyren O, Ekstrom AM, Pawlita M, Ye W. A CagA-independent cluster of antigens related to the risk of noncardia gastric cancer: associations between *Helicobacter pylori* antibodies and gastric adenocarcinoma explored by multiplex serology. *Int J Cancer* 2014;134:2942–50.
- [35] Agreus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, Malfetherneier P, Di Mario F, Leja M, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:136–47.
- [36] Leja M, Kupcinskas L, Funka K, Sudraba A, Jonaitis L, Ivanauskas A, et al. Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy. *Adv Med Sci* 2011;56:145–50.
- [37] Murphy G, Kamangar F, Dawsey SM, Stanczyk FZ, Weinstein SJ, Taylor PR, et al. The relationship between serum ghrelin and the risk of gastric and esophagogastric junctional adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1123–9.
- [38] Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T, Matsuhashi N, Ohtsu H, Miura H, et al. Tests for serum levels of trefoil factor family proteins can improve gastric cancer screening. *Gastroenterology* 2011;141:837–45. e1–7.
- [39] Huang Z, Zhang X, Lu H, Wu L, Wang D, Zhang Q, et al. Serum trefoil factor 3 is a promising non-invasive biomarker for gastric cancer screening: a monocentric cohort study in China. *BMC Gastroenterol* 2014;14:74.
- [40] Zhang Y, Weck MN, Schottker B, Rothenbacher D, Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:821–6.
- [41] Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1054–61.
- [42] Pepe MS, Feng Z, Janes H, Bossuyt PM, Potter JD. Pivotal evaluation of the accuracy of a biomarker used for classification or prediction: standards for study design. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1432–8.
- [43] Lam KW, Lo SC. Discovery of diagnostic serum biomarkers of gastric cancer using proteomics. *Proteomics Clin Appl* 2008;2:219–28.
- [44] Huang Q, Huang Q, Chen W, Wang L, Lin W, Lin J, et al. Identification of transgelin as a potential novel biomarker for gastric adenocarcinoma based on proteomics technology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1219–27.

- [45] Ahn HS, Shin YS, Park PJ, Kang KN, Kim Y, Lee HJ, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2012;106:733–9.
- [46] Wu W, Chung MC. The gastric fluid proteome as a potential source of gastric cancer biomarkers. *J proteomics* 2013;90:3–13.
- [47] Wu JY, Cheng CC, Wang JY, Wu DC, Hsieh JS, Lee SC, et al. Discovery of tumor markers for gastric cancer by proteomics. *PLoS One* 2014;9:e84158.
- [48] Zhang Y, Ren H, Jiang Y, Gao YF, Liu SY. Urinary metabonomics of stomach cancer assessed by rapid resolution liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry. *Chin Med J* 2013;126:1930–3.
- \*[49] Cooke CL, Torres J, Solnick JV. Biomarkers of *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer. *Gut microbes* 2013;4:532–40.
- [50] Sapari NS, Loh M, Vaithilingam A, Soong R. Clinical potential of DNA methylation in gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e36275.
- [51] Link A, Kupcinskis J, Wex T, Malfertheiner P. Macro-role of microRNA in gastric cancer. *Dig Dis* 2012;30:255–67.
- [52] Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Hamajima N. Genetic predisposition to *Helicobacter pylori*-induced gastric precancerous conditions. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:369–79.
- [53] Camargo MC, Mera R, Correa P, Peek Jr RM, Fontham ET, Goodman KJ, et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1674–87.
- [54] Kamangar F, Cheng C, Abnet CC, Rabkin CS. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk—a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1920–8.
- [55] Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, Duraes C, Machado JC, La Vecchia C, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:762–76.
- \*[56] The Cancer Genome Atlas Research, Network Analysis Working Group. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–9.
- [57] Zhang L, Ren J, Pan K, Ma J, Li J, Shen L, et al. Detection of gastric carcinoma-associated MG7-Ag by serum immuno-PCR assay in a high-risk Chinese population, with implication for screening. *Int J Cancer* 2010;126:469–73.
- [58] Zayakin P, Ancans G, Silina K, Meistere I, Kalnina Z, Andrejeva D, et al. Tumor-associated autoantibody signature for the early detection of gastric cancer. *Int J Cancer* 2013;132:137–47.
- [59] Xu ZQ, Broza YY, Ionsecu R, Tisch U, Ding L, Liu H, et al. A nanomaterial-based breath test for distinguishing gastric cancer from benign gastric conditions. *Br J Cancer* 2013;108:941–50.
- [60] Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl. 1):3–11.
- [61] 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.
- [62] Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:933–47.
- [63] Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Goncalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter* 2013;18:325–37.
- [64] Moayyedi P. 2014. Feasibility and cost-effectiveness of population-based *Helicobacter pylori* eradication. In: *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. IARC *Helicobacter pylori* Working Group. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8), Ch 3.3, pp. 111–121. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.
- \*[65] Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;62:676–82.
- [66] Lee YC, Chiu HM, Chiang TH, Yen AM, Chiu SY, Chen SL, et al. Accuracy of faecal occult blood test and *Helicobacter pylori* stool antigen test for detection of upper gastrointestinal lesions. *BMJ open* 2013;3:e003989.
- [67] Park JY, Forman D, Greenberg ER, Herrero R. *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer: are more trials needed? *Curr Oncol reports* 2013;15:517–25.
- \*[68] Ford AC, Moayyedi P. Whom should we “test and treat” for *Helicobacter pylori*? *BMJ* 2014;348:g3320.
- [69] Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo. [accessed 28.05.10]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/s0427-2.html2004>.
- [70] Health statistics in Japan. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; 2007 [accessed 28.05.10]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/s0427-2.html2007>.
- [71] Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo. [accessed 28.05.10]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/06/r8.html2010>.
- [72] Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo. Report on regional public health services and health Promotion services 1999–2012. [accessed 01.04.13]. Available from: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=0000010308842013>.
- [73] Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo. [accessed 29.07.14]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/index.html2014>.
- [74] 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;38:829–33.
- [75] Fukao A, Tsubono Y, Tsuji I, Hi 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;60:45–8.
- [76] Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, Hoshiyama Y, Yatsuya H, Sakata K, et al. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 2003;106:103–7.
- [77] Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S, et al. 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;118:2315–21.

- [78] Suzuki H, Gotoda T, Sasako M, Saito D. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening. *Gastric Cancer* 2006;9:315–9.
- [79] Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer* 2013;132:1272–6.
- \*[80] Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:250–60.
- [81] Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol* 2014;49:1–8.
- [82] Lee KS, Oh DK, Han MA, Lee HY, Jun JK, Choi KS, et al. Gastric cancer screening in Korea: report on the national cancer screening program in 2008. *Cancer Res Treat : official J Korean Cancer Assoc* 2011;43:83–8.
- [83] Lee YY, Oh DK, Choi KS, Jung KW, Lee HY, Jun JK. The current status of gastric cancer screening in Korea: report on the National Cancer Screening Programme, 2009. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:3495–500.
- [84] Ministry of Health & Welfare. National Cancer Center. Cancer facts & figures 2013. Goyang, Korea. [accessed 31.07.14]. Available from: <http://ncc.re.kr/english/infor/cff.jsp2014>.
- [85] Choi KS, Jun JK, Lee HY, Park S, Jung KW, Han MA, et al. Performance of gastric cancer screening by endoscopy testing through the National Cancer Screening Program of Korea. *Cancer Sci* 2011;102:1559–64.
- [86] Cho E, Kang MH, Choi KS, Suh M, Jun JK, Park EC. Cost-effectiveness outcomes of the national gastric cancer screening program in South Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2533–40.
- [87] You WC, Blot WJ, Li JY, Chang YS, Jin ML, Kneller R, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993;53:1317–21.
- [88] You WC, Blot WJ, Zhang L, Kneller RW, Li JY, Jin ML, et al. Serum pepsinogens in relation to precancerous gastric lesions in a population at high risk for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:113–7.
- [89] Lu YL, Lui LY, Wu Q, Lui WD, Li SJ, Cao CQ, et al. Comparison of two cancer screening schemes in a high-risk population. *Chin J Oncol* 2012;35:394–7.
- [90] Guideline for upper gastroenterological cancer screening. China: Expert Panel: Ministry of Health; 2014. 2014–8–4. Available from: <http://onco.kz/node/142014>.
- [91] Annual report of upper gastroenterological cancer screening 2012/2013. China: Expert Panel: Ministry of Health; 2014.
- [92] You W. 2014. Current gastric cancer prevention strategies in Linq County, a high-risk area in Shandong Province, China, In: *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. IARC *Helicobacter pylori* Working Group. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8), Ch 4.1., pp. 143–146. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.
- [93] Torres J, Correa P, Ferreccio C, Hernandez-Suarez G, Herrero R, Cavazza-Porro M, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control* 2013;24:249–56.
- [94] Pisani P, Oliver WE, Parkin DM, Alvarez N, Vivas J. Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela. *Br J Cancer* 1994;69:1102–5.
- [95] 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;97:837–43.
- [96] Malfertheiner P, Selgrad M. Gastric cancer screening in conjunction with colorectal cancer screening in Europe (GACSE). Clinical study Protocol, Version 1. 2013.
- [97] Leja M. 2014. The regional status of current or planned gastric cancer prevention strategies in Europe, In: *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. IARC *Helicobacter pylori* Working Group. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8), Ch 1.5., pp. 44–54. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.
- [98] Leja M, Herrero R, Park J.Y, Plummer M. 2014. Multicentric randomized study of *Helicobacter pylori* eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality (Gastric cancer prevention study by predicting atrophic gastritis; GISTAR), In: *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. IARC *Helicobacter pylori* Working Group. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8), Ch 4.2., pp. 1474–1153. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.
- [99] Kazakhstan Research Institute of Oncology and Radiology. Screening. [accessed 03.08.14]. Available from: <http://onco.kz/node/142014>.
- [100] Lee YC, Wu HM, Chen TH, Liu TY, Chiu HM, Chang CC, et al. A community-based study of *Helicobacter pylori* therapy using the strategy of test, treat, retest, and re-treat initial treatment failures. *Helicobacter* 2006;11:418–24.

# Grand Rounds

## 大腸がん検診の実際と 課題克服のための対策

齋藤 博\*

### Summary

大腸がん検診は、便潜血検査による検診の有効性に関して、複数の結果の一致したランダム化比較試験をはじめ、その科学的根拠はがん検診のなかでも最も明確に示されている。がん検診で死亡率減少を実現するための原則は、有効性の確立した検診を徹底的に精度管理して検診の質と受診率を高く維持する Organized screening (組織型検診) の体制で行うことである。日本の現状は科学的根拠の確立していない検診が8割近い自治体で行われるなど、組織型検診としては水準の低い不全型に分類され、成果は期待できない。課題の克服には、まずがん検診の原則・方法を理解することが不可欠である。組織型検診により大腸がん検診では大きな成果が期待できる。

### Key Words

大腸がん検診/死亡率減少効果/組織型検診/エビデンス/過剰診断

### はじめに

大腸がんの死亡率はわが国では全がん中、女性ではすでに2003年から第1位であり、男性でも第3位と高く、がんのなかでもその対策が急務である。その死亡率は全がん死亡のうち男女でそれぞれ11%、15%を占める<sup>1)</sup>。

がん検診は国のがん死亡率を低下させうる方法として、乳がん、子宮がんに次いで、最近、大腸がん検診が3番目のがん検診として

多くの国で行われている<sup>2)</sup>。それらの国々では先行する2がんについては成果をすでに上げ、近い将来大腸がんについても死亡率減少が予想されている。しかし、わが国ではそのような成果の見通しはない。大腸がん検診で成果を上げるためには、まず国際標準のがん検診の原則<sup>3)</sup> (ノート参照→p.294)を踏まえ、わが国のがん検診が海外諸国のやり方とどこが違うのかを明らかにする必要がある。この原則を踏まえながら稿を進めていくことにする。

\* 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 部長

## がん対策として成果を上げる ための条件

乳がん、子宮がんの国レベルでの死亡率低下という大きな成果が多くヨーロッパ諸国で達成されている一方で、成果の上がない国も多く存在する。この違いはがん検診の体制整備の水準の違いに帰着できる。成果の上がっている国の体制は Organized screening (組織型検診) と呼ばれるもので、検診の有効性を前提に、厳格な精度管理体制で検診および、その後の診断・治療の質を高く維持して行うものである<sup>2,3)</sup>。つまり、科学的根拠の確立した検診を行うことと、その質を高く保つ徹底した精度管理の仕組みという2本の柱が死亡率減少を達成するための条件であり、いわば「正しい検診」を「正しく行う」というものである。成果の上がない国はそのいずれかあるいは両方に不備があることが明確に示されている。わが国もその例に漏れない。本稿のテーマとして与えられた「課題の克服」とは、組織型検診とのギャップを埋めることである。がん対策推進基本計画の第2期計画(平成24年6月)でも上記の2本の柱を整備すべく、すべての市町村における「科学的根拠に基づく検診の実施」および「精度管理の実施」が個別目標として掲げられている<sup>4)</sup>。

### 組織型検診からみた 検診の実施状況

#### 1. 科学的根拠に基づくがん検診の 実施状況

世界的に見ると、上記のように施策で行われているがん検診は3がんのみである。一方

わが国では8割近い自治体において、推奨されている5つのがん検診以外の科学的根拠のない、しかも多くの種類の検診が施策として行われている<sup>5)</sup>。このような科学的根拠のない検診の実施は欧米の先進国には例がなく、組織型検診の標榜を最初から捨て去ることである。がん検診はきちんとした共通の原則で行わなければいずれの検診においても成果は望むべくもない。その認識がないまま、わが国では多くの対象者に成果の期待できない検診が実施されており、本来目指すべき組織型検診はごく一部の地域でしか行われていないのが現状と言える(表1)。

大腸がん検診に関してはエビデンスの確立した便潜血検査がもっぱら行われており、また内視鏡検診についても科学的根拠が示されている<sup>6)</sup>ことから、他のがん検診のような問題点はいまのところ明らかではない。しかし、原則がきちんと踏まえられない現状では組織型検診の体制への向上は期待できない。

#### 2. 精度管理の状況

組織型検診における精度管理の手法は品質保証/管理(Quality assurance: QA)によるもので、その骨子は、①検診の質を測る指標の設定、②指標によるモニタリング、③モニタリング結果の評価と還元による改善策の実施一からなり、このサイクルを回すことでボトムアップが図られ、全体が向上していくという仕組みである。この仕組みに必要な指標(がん検診チェックリスト、プロセス指標の数値目標)やツールを用いた精度管理方法が平成20年に厚生労働省から全国自治体に通達され、全国で利用できるようになった。都道府県で活用促進を図るとともに、その都道府県の精度管理水準の評価やその結果の公表も開始されている。こうしてQAの基盤がようやく構築され、わずかながら全国における精

表1 日本のがん検診の概要

定義	具体的な概要	該当する検診
1. 個人にある時に任意に勧められるスクリーニング検査	任意型検診。プログラムではなく、1回のスクリーニング。通常、精度管理の仕組み、検診法の有効性の要件を欠く。	多くの職域の検診、人間ドック
2. スクリーニング検査から治療までゆるい一連の流れからなる大雑把なスクリーニングプログラム	精度管理のきちんとした仕組みがないプログラム。検診法の有効性の要件が不十分。	多くの自治体の検診
3. リスク低減の達成のために、必要な全段階において質が厳密に保証され、かつ科学的根拠に基づいて行うスクリーニングプログラム	組織型検診	ごく一部の自治体の検診

注) 定義の原表記

1. A screening test offered opportunistically to one person.
2. A set of loosely linked activities encompassing screening tests and interventions that roughly comprise a screening programme.
3. A rigorously quality-assured and evidence-based screening programme encompassing all necessary steps for achievement of risk reduction.

(Raffle A & Gray M : Screening Evidence and Practice Oxford 2007を基に作成)

度管理の向上も認められている。

### 3. 今後の目標

上記のがん対策推進基本計画の個別目標について、現状では科学的根拠に基づいた検診のみを行っている自治体は約23%<sup>5)</sup>、最低限の精度管理体制の自治体は約60数%である<sup>4)</sup>。組織型検診ではこのいずれもが100%であり、まずはその達成が目標となる。難度の高い目標ではないが、検診の原則が理解されていないことと制度上の問題点の実現を困難にしている。平成12年のいわゆるがん検診に関する一般財源化により自治体が実施主体になったことで科学的根拠のない検診の実施がコントロールできなくなっている。

## 大腸がん検診のエビデンス

大腸がん検診は他のがん比べて最もその科学的根拠が確立しており、便潜血検査のほか、内視鏡、特にSigmoidoscopyについてもエビデンスが示されている。

### 1. 便潜血検査 (FOBT)

FOBTは化学法について複数のランダム化比較試験(RCT)が一致して有効性を示している<sup>6-10)</sup>。わが国からはじまった免疫法FOBTの検診は、観察研究ながら46~80%の大腸がん死亡リスクの低下が全研究で一致して示されている<sup>11-14)</sup>。さらに、FOBTスクリーニングにより浸潤がんあるいは進行がん罹患率が減少することも示されている<sup>6)</sup>。免疫法の感度、陽性反応適中度は化学法より高いことがRCTで示され、世界の標準法となっている。FOBTの感度が低いという懸念がしばしば示されるが、RCTによって中間期がんによる効果のロスの問題にならないことがRCTで示されている<sup>9)</sup>。

### 2. 内視鏡

最近Sigmoidoscopyについては3件のRCTが報告され、複数の研究で罹患率、死亡率の減少が報告され、他の観察研究も考慮すると有効性はほぼ確立したと言える<sup>15-17)</sup>。

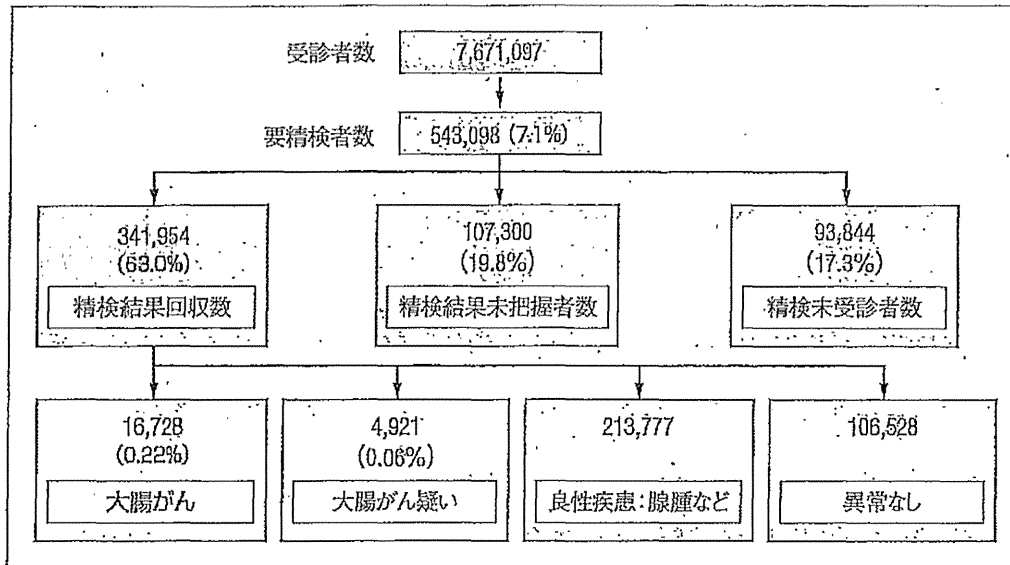


図1 大腸がん検診（住民検診）の成績—2011年度  
(地域保健・健康増進事業報告より集計)

Colonoscopyはその有効性が示されつつある<sup>18,19)</sup>が、まだ不十分である。また Sigmoidoscopy に比べ果してどのくらい効果の上乗せがあるかは明らかではなく、右側結腸がんに対するリスク低下の効果がまだ不明である。Colonoscopyによる検診の導入には、対策型検診として行う場合の不利益に関する質の高い研究からのデータが必要である。

### 3. それ以外のテスト

糞便中遺伝子などのバイオマーカーや CT-colonography のほか、他の画像診断検査についても検診の有効性については研究がない<sup>6)</sup>。

## 大腸がん検診の成績と 精度管理状況

### 1. 健康増進事業による大腸がん 検診の成績と精度管理

わが国では1992年から大腸がん検診が行われてきた。大腸がん検診はわが国のがん検診

のなかでは導入時に死亡率減少の科学的根拠が示されていた唯一の検診である。2011年には約770万人の受診者（健康増進事業対象者の18%）から要精検率7%、精検受診率は63%でがんは0.22%に発見されている（図1）<sup>20)</sup>。しかし受診率のみならず、成果である死亡率の減少を目指すには、他のがん検診同様、きわめて不十分な水準に低迷してきた。がん検診の先進的な成果を上げてきた EU 諸国で作成された大腸がん検診精度管理ガイドラインでの数値目標と比較すればそれは明らかである（表2）。これら数値目標は死亡率減少が示された RCT での各指標値が基準となっている。それらを同時に満足すれば、実際の施策としての検診においても研究の状況が再現され、死亡率減少が達成されるというものである。最も高度な根拠により作成された目標である。以下、2指標についてだけ述べる。

#### a) 精密検査の受診率<sup>2)</sup>

大腸がん検診の精度管理上の問題点は精検の受診率が低いらしいことである。確認されている受診率は60%程度しかなく、他の検診

表2 大腸がん検診の達成基準(抜粋)—EUガイドライン2010

	許容値	目標値
1. 受診勧奨の対象者カバー率	95%	>95%
2. 受診率	>45%	>65%
3. 不十分な FOBT の割合	<3%	<1%
4. 検診から結果通知(受理)まで15日以内	>90%	
5. 精検受診率	90%	>95%
6. 精検まで通知から31日以内	>90%	>95%
7. 大腸内視鏡検査の完遂率	>90%	>95%
8. プログラム参加内視鏡医の年間実施	300	>300

と比べても10~20%低く深刻である。精検を受けない群のがん症例は受けた群に比べ、大腸がん死亡のリスクが高いことが示唆されており、早急な改善が必要である。ただ注意が必要なのは、この精検受診率のデータの信頼度が不明なことである。精検受診者以外の未把握、未受診者はそれぞれ約18.5%であるが、これらのなかに、実際受診しているが把握されていないものや、未受診とされているものなど誤分類があることがわかっている。この指標についてはまず精検結果の回収を向上させる必要があり、精度管理体制の基盤整備が必要である。

#### b) 検診受診率<sup>4)</sup>

わが国では真の受診率が把握できないことが最大の問題点である。つまり受診率はあまり高くないと推定されるが、実は実態が全く不明である。がん対策の対象者の半数近い人口が職域で検診を受ける環境にあるが、職域ではがん検診の制度化はされておらず、実態が把握できないからである。またそれが受診率低迷の一要因である。組織型検診での高い受診率は対象人口に100%近い勧奨が行き届く仕組みが基本となっている。この仕組みはわが国では5%未満の自治体でしか整備されておらず、相当な割合の人口が何ら受診勧奨をされていないと推定される。人々が検診を

受けない理由は健常者が対象であることを知らないことや、大腸がん検診の認知率がとりわけ他より低いことで、受診者でさえ FOBT が大腸がんの検診法であることを認識していない場合が少なくない。

どのように受診勧奨をしても受診行動を起こしにくい心理背景の人々が存在し、そのような対象者にも心理特性を踏まえた受診勧奨が効果があることが示されている<sup>21,22)</sup>。

## 今後の課題

### 1. 組織型検診のための体制整備<sup>2,4)</sup>

死亡率減少の成果が上がるポテンシャルは大腸がん検診についてはすでに十分なエビデンスがある。理論的にはRCT研究での状況を再現すればそれは実現できる。実際には組織型検診によってマネジメントすべきであるが、そのような体制はごく一部の地域で構築されているにすぎない。都道府県が自治体の精度管理を行うべきとされているが、その主体とされる生活習慣病管理指導協議会の活性化が、一部の府県を除けば緒についたばかりである。また、がん検診の実施主体は自治体であり、行政のルール上、都道府県の指導には限界がある。組織型検診の体制整備のうえで制度上、障害になるのは、職域にはがん検



診の実施義務のない労働安全衛生法が適用されていることで、全対象者に組織型検診を行う体制構築が現状では困難である。何らかの制度変更や新しい仕組みの構築が必要である。

## 2. より効果の大きい検診プログラムの開発

大腸がん検診は内視鏡に関するエビデンス

が示されつつあり、今後偶発症など不利益のマネジメントが可能と判断されるなど検診法の条件を満たせば、現在の FOBT に組み合わせることで対策型検診として死亡率減少効果の向上が期待できる。

### ノ ー ト

#### がん検診の条件と有効性評価<sup>3,6)</sup>

##### ① 検診法の条件

健常者を対象とするがん検診では、臨床における診断とは別の条件が必要であり、Classic criteria として有名な Wilson & Junger 基準の骨子は対象とする疾患（がん）の疾病負担が大きい（そのがんの死亡率が高い）こと、適切な検診法が存在すること、負担が少ない方法であること、繰り返しのスクリーニングを前提としていることなどである<sup>29)</sup>。これに対し、診断においては希少ながんも対象であることをはじめ、これら検診の諸条件とは全く条件が異なる。現在のがん検診導入の国際標準たる条件は、①死亡率減少効果について科学的根拠があること、②不利益が利益に比べて十分小さいことと要約できる。

##### ② 検診のエンドポイント

当該がん死亡率が検診の有効性の指標（エンドポイント）である。がん検診ではがん発見率が高いことは決して指標にならない。一方、診断検査では既存の標準的方法に比べて

精度、特に感度が優れていることが主な条件とされるのでがん発見率はエンドポイントになりうる。

がん発見率がエンドポイントになりえない理由は過剰診断がんの存在である。検診発見がんには寿命に影響しない発育の遅いがん、つまり過剰診断がんが多かれ少なかれ、必ず含まれる。その発見は無意味なばかりか、無駄な検査・治療と場合によってはそれらによる偶発症を惹起し、検診における最大の不利益とされる。がん発見率はこのようながんを含み、必然的に効果の過大評価になる。前立腺がんなど一部のがんでは発見がんの大多数がこのような過剰診断がんである。

##### ③ 評価方法の違い

診断法では100～数百例の臨床診断がんがあれば容易に感度が測定可能であるのに対し、検診法では通常数千人の健常者全例に検診法と内視鏡検査など精密検査を行う必要がある。最終的な死亡率減少効果の検証は数万例を10年かそれ以上観察してはじめて可能となる。検診法の科学的根拠を示すのは診断法に比べ、はるかに困難なのである。

## 文 献

- 1) がん研究振興財団：がんの統計 2013.
- 2) 斎藤 博, 町井涼子, 高橋則晃：死亡率低下を目指した大腸がん検診の将来像, 日本臨牀 72 : 15-21 (2014)
- 3) 斎藤 博, 町井涼子, 高橋則晃ほか：がん治療エッセンシャルガイド. 南山堂 (2012) pp. 190-197.
- 4) 斎藤 博：がん検診の進捗と第二期への展望. 保健医療科学 61(6) : 569-577 (2012)
- 5) 厚生労働省：平成25年度 市区町村におけるがん検診の実施状況調査.
- 6) 斎藤 博, 町井涼子, 高橋則晃ほか：大腸がん検診のエビデンスと今後の研究の展望. 日本消化器病学会雑誌 111 : 453-463 (2014)
- 7) Mandel JS, Bond JH, Church TR *et al* : Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 328 : 1365-1371 (1993)
- 8) Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH *et al* : Randomized controlled trial of fecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348 : 1472-1477 (1996)
- 9) Krönborg O, Fenger C, Olsen J *et al* : Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 348 : 1467-1471 (1996)
- 10) Faivre J, Dancourt V, Lejeune C *et al* : Reduction in Colorectal Cancer Mortality by Fecal Occult Blood Screening in a French Controlled Study. *Gastroenterology* 126 : 1674-1680 (2004)
- 11) Saito H, Soma Y, Koeda J *et al* : Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer* 61 : 465-469 (1995)
- 12) Hiwatashi N, Morimoto T, Fukao A *et al* : An evaluation of mass screening using fecal occult blood test for colorectal cancer in Japan : A case-control study. *Jpn J Cancer Res* 84 : 1110-1112 (1993)
- 13) Zappa M, Castiglione G, Grazzini G *et al* : Effect of fecal occult blood testing on colorectal mortality : results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. *Int J Cancer* 73 : 208-210 (1997)
- 14) Saito H, Soma Y, Nakajima M *et al* : A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with Hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep* 7 : 815-819 (2000)
- 15) Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I *et al* : Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375 (9726) : 1624-1633 (2010)
- 16) Segnan N, Armaroli P, Bonelli L *et al* : Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening : follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 103(17) : 1310-1322 (2011)
- 17) Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL *et al* : Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 366(25) : 2345-2357 (2012)
- 18) Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF *et al* : Association of Colonoscopy and Death From Colorectal Cancer. *Ann Intern Med* 150 : 1-8 (2009)
- 19) Nishihara R, Wu K, Lochhead P *et al* : Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 369(12) : 1095-1105 (2013)
- 20) 厚生労働省：平成23年度地域保健健康増進事業報告.
- 21) Ishikawa Y, Saito H, Zheng YF *et al* : Classification tree analysis to enhance targeting for follow-up exam of colorectal cancer screening. *BMC Cancer* (in press)
- 22) Ishikawa Y, Hirai K, Saito H *et al* : Cost-effectiveness of a tailored intervention designed to increase breast cancer screening among a non-adherent population : a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 12 : 760 (2012)
- 23) Wilson JMG, Jungner G : Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers 34. World Health Organization : Geneva, Switzerland, 1968.

# 大腸がん検診：成果を上げるには

齋藤 博\*

## 要旨

- ・大腸がん検診は、便潜血検査について、ランダム化比較試験(RCT)をはじめ、がん検診の中でももっともよくエビデンスが確立している。
- ・免疫法便潜血検査は化学法より上位に位置づけられ、導入する国が増えつつある。
- ・内視鏡検診は sigmoidoscopy の有効性が示されている (RCT)。
- ・大腸がん検診が成果を実現するには、海外の組織型検診と比べると精度管理の仕組みが極めて弱く、現状のままでは可能ではない。
- ・受診率向上にはその仕組みを組織型検診に倣い、精度管理の枠組みで構築する必要があるが、わが国ではその理解が乏しく基盤が未整備で、成果につながらない。
- ・死亡率減少の実現には、個別検診の精度管理と、現在、指針や精度管理体制もない職域の検診のきちんとした体制構築が必要である。
- ・新しい診断技術を検診法として成立させるには健常者集団で臨床診断法とは別の評価手法が必要である。



## はじめに

大腸がんの死亡率は全がん中、がん死亡の第2位であり、女性ではすでに2003年から第1位である<sup>1)</sup>。わが国のがんの中でもその対策の優先度が高いことは明らかである。がん検診は喫煙対策とともに国家的がん対策に位置づけられ<sup>2)</sup>、わが国のがん対策推進基本計画でもその柱に位置づけられている。世界的にも多くの国々で子宮がんおよび乳がんの死亡率を低下させた実績があり、次は大腸がんでの成果が期待されている<sup>2)</sup>。わが国においても、その対策は検診を推進することが柱であることには疑いがない。ただ、わが国ではまだ

がん検診はいずれもその成果が得られていない。大腸がん検診で成果を上げるための要点と今後の大腸がん検診法の研究に求められる条件について簡単に述べる。



## 成果を上げるがん検診の条件

がん検診の目的はその死亡率減少である。がん検診によって国レベルでの死亡率低下を実現する手法としてヨーロッパにおける organized screening (組織型検診) がそのモデルであり、成果を上げるための検診の必要条件が明らかになってい

\*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 [〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1] SAITO Hiroshi

表1 Organized screening(組織型検診)の定義

枠組み	条件
受診率 Call-recall system	対象となる集団が明確に定義・把握されている。 対象となる個人が特定できる。 高い受診率が保証できる個人宛の受診勧奨通知などの手段が確保されている。
精度管理	スクリーニング検査の精度管理体制が確立されている。 診断・治療体制が整備されている。 受診者の検診, 診断, 治療の結果の把握や情報提供の体制が確立されている。 対象集団全体の罹患率と死亡率の評価体制と疫学的データの精度管理体制が確立されている。

以上のすべてを必須条件として組織された検診プログラム。ただし、検診に有効性(死亡率減少効果の科学的根拠)が認められていることが前提となる。

(Hakama M, et al : Br J Cancer, 1985)

る<sup>2,3)</sup>(表1)。

条件は、まず死亡率減少が可能であるという科学的根拠のある検診を行うことである。そのうえで検診の各段階を通じて高い質を維持して行うことである。このようなスクリーニングから治療の全段階を通じて質を高く維持し成果に結びつける検診の手法が組織型検診である<sup>2,3)</sup>。検診の有効性を前提に、品質管理/保証(quality assurance)の手法を用いて、検診とその後の診断・治療を含めた精度管理によって成果が目指されている。大腸がん検診はその有効性の科学的根拠が確保されており、成果を実現する期待は大きい。わが国では組織型検診と比べると精度管理の仕組みが極めて弱く、現状のままでは死亡率減少が可能ではない<sup>2)</sup>。

## 大腸がん検診のエビデンス

大腸がん検診は、化学法便潜血検査(化学法FOBT)について、がん検診の中でも唯一複数のランダム化比較試験(RCT)が一致して有効性を示し、もっともよくエビデンスが確立しているといえる<sup>4~8)</sup>。わが国の免疫法FOBTは、RCTは

ないがいくつかの症例対照研究が報告され、免疫法単独に複数の研究が一致して効果を示唆しており、しかも、免疫法の感度は化学法より高いことが示されている<sup>9~13)</sup>。現在では、欧米でも免疫法FOBTは化学法FOBTより上位に位置づけられ、導入する国が増えつつある。

FOBTの感度が低いという懸念がしばしば示されるが、それは検診の感度に関する誤解が元になっている。有効性とは必ずしも連続性がない1回のみスクリーニングの感度(スクリーン感度)による判断に原因がある<sup>3,13)</sup>。そもそも健常者である検診対象者には、その時点ではほとんどがんがない。その後長い期間の中で対象者にいつかの時点で発生したがんを捕捉するためには、どんなに感度が高い検査でも1回では無理であり、そのため定期的な繰り返しを条件としている。一方、患者は症状があり、受診時にがんのある確率が健常者よりもはるかに高く、その時点で1回あるいは一連の検査で診断する必要がある。検診と臨床診断とはまったく異なるプロセスなのである。このため、検診の有効性と密接に関連するプログラム感度(定期的なスクリーニングの感度)が検診の本来の感度である<sup>3,13)</sup>。FOBTのプログラム感度は化学法でさえ十分高く、RCTで示された有効性

を裏付ける。また、RCTによって中間期がんによる検診の効果への影響は問題にならないことも示されている<sup>14)</sup>。

内視鏡に関するエビデンスに関しては、最近 sigmoidoscopy についてはすでに複数のRCTで有効性が示された<sup>15-17)</sup>。Colonoscopy のエビデンスも提示され始めてはいるが<sup>18,19)</sup>、将来、便潜血検査への併用などによる導入のためには不利益を含めた質の高いエビデンスが必要であり、RCTが進行中である。

エビデンスの詳しい記述については他稿に譲るが、このように大腸がん検診については、成果を上げるための科学的根拠については他のがんよりも確実な根拠があるばかりでなく、診断法である内視鏡に関してもエビデンスが示されている点も特色がある。

## わが国で成果を上げるには —精度管理

検診とはスクリーニングにより、その後の診断・治療の対象を絞りこみ、これらを適切に治療まで行うことによって死亡率低減を可能とするプロセスである。受診率を上げれば成果が上がると信じられているが、これは短絡である。受診率を上げることが成果に必ずしもつながる保証はなく、また受診率向上策を精度管理の枠組みでとらえないと、受診率の向上も死亡率減少の成果も実現することは困難であることを知る必要がある<sup>2)</sup>。実際、ヨーロッパの諸国では、乳がん検診の精度管理体制の水準の高い国でのみ乳がん死亡率減少が達成されている<sup>2)</sup>。

まず、受診率が、目標とされる50%まで上がったとしても、精検受診率が現状の60%に過ぎなければ、その死亡率減少効果は受診率が30%台(現状)のままでも精検受診率が100%近くまで向上した場合と同等か、それ以下と推計される。なお、受診率の向上にエビデンスがある方法は、組織型検診を定義する条件である「対象者の網羅的な名簿に

基づく受診勧奨体制」がその基盤となる。つまり、成果を上げている海外では、精度管理体制の一部として受診率向上のしくみが整備されている。この理解なしには受診率向上の基盤整備につながらず、それがわが国で成果が上がらない現状に反映されているといえる。このような基盤整備ができていない自治体は7%に満たないことが判明している。受診勧奨を行っている自治体は少なくないが、基盤のない勧奨は効果がないのである。

組織型検診での精度管理では、上記の診療まで含めた質の向上が達成され、有効性が精度の低下で希釈される度合いが最小化され、効果が発現されるのである。同時に受診率向上の効果も加わって効果は最大化されることになり、それが組織型検診が成果をもたらす理由である。つまり、基盤整備なしに受診勧奨や無料クーポンのような対策だけを行っていたのでは受診率も上がらず、精度管理の不備による効果のロスも軽減されないので死亡率減少効果が希釈され、成果に結びつかない可能性が高い。

組織型検診では、質を高く維持するために品質管理・保証の手法をとっている。これは検診の実施体制に関する質の指標を設定し、高い質で実施できる体制かどうか、および検診のプロセスの各段階においてその質が保てる状態で実施されているかパフォーマンスを評価し、それらが悪ければ改善策を指示するというものである(表2)<sup>2)</sup>。この仕組みは最近までわが国にはなく、最近、体制に関する指標であるがん検診チェックリストの策定とそれによる評価、プロセス指標による具体的な実施状況の評価が可能となるとともに、改善策にもつながっている。実際、上記取り組み開始後、全国の実施状況は若干ながら改善に向いていることが示されている。

表2 EUにおける大腸がん検診精度管理基準—数値目標

	許容値	目標値
1. 受診勧奨の対象者カバー率	95%	95%
2. 受診率	45%	65%
3. 不十分なFOBTの割合	3%	1%
4. 検診から結果通知(受理)まで15日以内	90%	
5. 精検受診率	90%	95%
6. 精検まで通知から31日以内	90%	95%
7. 精検内視鏡の盲腸挿入率	90%	95%
8. プログラム参加内視鏡医の年間実施	300	300

(EU 大腸がん検診ガイドライン 2010)

## 今後の課題

### 1 組織型検診の構築とわが国での制度上の問題点<sup>2,9)</sup>

死亡率減少の成果を上げるには、わが国においても便潜血検査による現在の検診を組織型検診の体制にまで高めて行うのがもっとも確実な方法である。死亡率を減少させるポテンシャルがあることは、大腸がん検診についてはすでに十分なエビデンスがある。

ただ、わが国ではがん検診の成果を上げる組織型検診の体制整備のうえで、いくつかの体制・制度上の障害がある。

まず、がん対策の対象である全国民に検診が提供される状況にないことが大きな問題である。現状では健康増進事業でのみ、対策型検診が提供されている。しかし、それも個別検診に関しては精度管理が行き届いておらず、精検受診率は同じ健康増進事業の中でも集団検診に比べ20%も低い。個別検診の担当者である地域医師会の仕組みを考慮した精度管理手法が必要で、個別検診用の評価指標(チェックリスト)が必要と考えられる。

次に健康増進事業よりもむしろ対象が大きい、

職域で行われる検診は、大企業職員や公務員を除けば、提供実態も明らかではなく、提供されていない事業所も多い。さらには健康増進事業における厚生労働省指針や精度管理体制もなく、科学的根拠に基づく検診の実施も精度管理も期待できず、職域の検診はそもそも成果が上がる体を成していない。なお、職域にはがん検診の実施義務のない労働安全衛生法が適用されている。

また、いわゆるがん検診の一般財源化により、自治体が検診の実施主体となったことが組織型検診を目指すうえで大きな障害になっている。実施主体を都道府県や保険者にするなど、制度変更を含む抜本的な取り組みが求められる。

### 2 検診法開発に必要な研究プロセスの適正化<sup>20)</sup>

わが国では、多くの診断技術や検査法が開発されたにもかかわらず、その中から検診法として成立したものは免疫法便潜血検査以外にはない。適切な評価が行われてこなかったことが要因の一つと考えられる。検診法の開発には臨床診断法とは別の評価手法が不可欠であることを理解する必要がある。

これまで行われてきたがん症例を用いた精度の評価、つまり感度・特異度の測定は既存の標準法との比較のうえではある程度意味があるが、従来法との優劣の検討を大雑把につけるための予備的なものであり、検診法としての精度を検討するには健常者集団で精検とスクリーニング法を同時に行って感度・特異度を測定する必要がある。がん患者での検討では、がんの病期分布に偏りがあり、必然的に感度の過大評価となることが知られている。なお、健常者を対象とする検診では、偽陽性による不利益の最小化が必須であり、特異度が重要なことを銘記する必要がある。

精度評価で有望である(感度・特異度の一方が既存の方法と同等かそれ以上で、他方が優れている)ことが示された方法については、最終的には死亡率を指標としていわゆる有効性評価試験が行われ、ランダム化比較対照試験がその最善の方法

となる。



## おわりに

大腸がん検診は、便潜血検査についてはエビデンスが十分あり、また内視鏡に関してもエビデ

スが積み重ねつつある。大腸がん死亡率は組織型検診を確立すれば低下を実現できると考えられ、品質保証の手法による精度管理体制を構築する必要がある。その際、わが国では制度上の制約も大きい。職域における検診体制の構築も含め、組織型検診の構築を目指すべきである。検診法の研究には臨床診断法とは別の手法が必要である。

## 文 献

- 1) 厚生労働省人口動態統計
- 2) 斎藤 博, 町井涼子, 高橋則晃: 死亡率低下を目指した大腸がん検診の将来像. 日本臨牀 72 : 15-21, 2014
- 3) 斎藤 博, 町井涼子, 高橋則晃, 他: What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド, 第2版, 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純治, 他編, 南山堂, 東京, 2012, pp190-197
- 4) Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 328 : 1365-1371, 1993
- 5) Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al: Randomized controlled trial of fecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348 : 1472-1477, 1996
- 6) Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al: Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 348 : 1467-1471, 1996
- 7) Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al: The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 343 : 1603-1607, 2000
- 8) Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al: Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 126 : 1674-1680, 2004
- 9) Saito H, Soma Y, Koeda J, et al: Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test—A case-control study. *Int J Cancer* 61 : 465-469, 1995
- 10) Hiwatashi N, Morimoto T, Fukao A, et al: An evaluation of mass screening using fecal occult blood test for colorectal cancer in Japan: A case-control study. *Jpn J Cancer Res* 84 : 1110-1112, 1993
- 11) Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, et al: Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. *Int J Cancer* 73 : 208-210, 1997
- 12) Saito H, Soma Y, Nakajima M, et al: A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep* 7 : 815-819, 2000
- 13) 斎藤 博: 大腸がん発見率, 偽陰性率はどのくらいか? 大腸癌 Frontier 2 : 94-97, 2009
- 14) 斎藤 博, 青木綾子, 町井涼子, 他: 大腸癌検診は予後の改善(死亡率減少)に寄与するか. 外科治療 101 : 441-449, 2009
- 15) Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375 : 1624-1633, 2010
- 16) Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al: Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial—SCORE. *J Natl Cancer Inst* 103 : 1310-1322, 2011
- 17) Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al: Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 366 : 2345-2357, 2012
- 18) Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al: Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 150 : 1-8, 2009
- 19) Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al: Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 369 : 1095-1105, 2013
- 20) 斎藤 博, 町井涼子, 高橋則晃, 他: 大腸がん検診のエビデンスと今後の研究の展望. 日消会誌 111 : 453-463, 2014

# 内視鏡検診の可能性

濱島ちさと (Hamashima, Chisato)\*<sup>1</sup>, 齋藤 博 (Salto, Hiroshi)\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup> 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター室長, \*<sup>2</sup> 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター部長

## はじめに

2005年に「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」が公開されて以来、8年が経過し、この間に胃癌検診に関する新たな研究が進められた。内視鏡検診については死亡率をアウトカムとした研究が公表される一方で、ハイリスク集約型検診については死亡率減少効果に関する十分な検討は行われていない。新たな研究に基づく、胃癌検診の評価の現状と、今後の可能性について検討した。

## 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2005年版の評価

癌検診により癌死亡率を減少させるためには、有効性の確立した検診を正しく実施する必要がある。近年、諸外国では癌検診の有効性を評価し、公共政策に活用する動きがみられ、米国のUS Preventive Services Task Forceをはじめ、国や学会などがガイドラインを公表している。

2003(平成15)年度から、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)では、国際標準に基づき、わが国独自の癌検診ガイドラインの作成手順を定式化した方法を踏まえ、癌検診の有効性評価に基づくガイドラインが作成されている。ガイドラインでは死亡率減少効果と不利益とのバランスを考慮し、わが国における対策型検診と任意型検診の実施についての推奨をまとめている。大腸癌検診、胃癌検診、肺

癌検診、子宮頸癌検診の推奨のまとめを表1に示した。胃癌検診では、X線検診が推奨されたが、内視鏡検診、ヘリコバクター・ピロリ(HP)抗体とペプシノゲン(PG)法は証拠不十分と判断された<sup>2)</sup>。

## X線検診の評価

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」公開以降に、国内のコホート研究とコスタリカのコホート研究が公表されたが、これまで同様、いずれもX線検診による胃癌死亡率減少効果を認めている<sup>2)-4)</sup>。

一方、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、誤嚥の報告が高齢者に増加している。2011(平成23)年度の消化器がん検診学会による偶発症調査では、誤嚥の発症は0.029%であり、男性に多いことが報告されている<sup>5)</sup>。重篤な偶発症として腸管穿孔が4例(0.00012%)認められたが、死亡例はなかった。

## 内視鏡検診の評価：精度

鳥取県米子市の内視鏡検診とX線検診の感度を算出した報告がある(表2)<sup>6)</sup>。鳥取県癌登録に基づき、中間期癌を把握し、診断法と発生率法の両者を用い、初回検診と継続検診の感度を算出している。発生率法とは、過剰診断の影響を除外して、検診の感度を計測する方法である。

いずれの方法を用いた場合でも、初回・継続検診ともに、X線検診に比べて、内視鏡検診の感度は高かった。



表1 癌検診ガイドライン：推奨のまとめ

臓器 部位	対象者	検診の方法	推奨 グレード <sup>1)</sup>	判定結果 <sup>2)</sup>		実施体制別の推奨	
				死亡率減少効果 の証拠 <sup>3)</sup>	不利益の 大きさ <sup>4)</sup>	対策型検診 (住民検診など)	任意型検診 (個人検診など)
胃	40歳 以上 男女	胃X線検査	B	あり	利益より小	推奨する	推奨する
		胃内視鏡検査	I	不十分	利益より小	推奨しない <sup>6)</sup>	個人の判断により実施可 <sup>7)</sup>
		PG法	I	不十分	利益より小	推奨しない <sup>6)</sup>	個人の判断により実施可 <sup>7)</sup>
		HP抗体	I	不十分	利益より小	推奨しない <sup>6)</sup>	個人の判断により実施可 <sup>7)</sup>
		便潜血検査	A	あり	利益より小	推奨する <sup>8)</sup>	推奨する
大腸	40歳 以上 男女	S状結腸内視鏡検査	C	あり	利益と同等の可能性	推奨しない	推奨する
		S状結腸内視鏡検査+	C	あり	利益と同等の可能性	推奨しない	実施可 <sup>9)</sup>
		便潜血検査	C	あり	利益と同等の可能性	推奨しない	実施可 <sup>9)</sup>
		全大腸内視鏡検査	C	あり	利益と同等の可能性	推奨しない	実施可 <sup>9)</sup>
		注腸X線検査	C	あり	利益と同等の可能性	推奨しない	実施可 <sup>9)</sup>
肺	40歳 以上 男女	直腸指診	D	なし	—	推奨しない	推奨しない
		非高危険群に対する 胸部X線検査, および 高危険群に対する 胸部X線検査と 喀痰細胞診併用法	B	あり	利益より小	推奨する <sup>10)</sup>	推奨する
		低線量CT	I	不十分	利益より大の可能性	推奨しない <sup>6)</sup>	個人の判断により実施可 <sup>7)</sup>
		細胞診(従来法)	B	あり	利益より小	推奨する	推奨する
		細胞診(液状検体法)	B	あり	利益より小	推奨する	推奨する
子宮 頸部	20歳 以上女	HPV検査を含む方法 <sup>11)</sup>	I	不十分	利益より大の可能性	推奨しない <sup>6)</sup>	個人の判断により実施可 <sup>7)</sup>

- \* 1: 推奨Iの判断はガイドライン作成時の判断であり、現状では証拠不十分だが、将来的には判定が変わる可能性がある。
- \* 2: 死亡率減少効果および不利益に関する根拠の詳細は各種ガイドラインを参照。
- \* 3: 死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分と判定された検診の実施は、有効性評価を目的とした研究を行う場合に限定することが望ましい。
- \* 4: 癌検診の不利益とは、偽陰性や偽陽性だけでなく、病気がある場合でも必ずしも必要ではない精密検査が行われることや、精神的不安、本来必要としない医療費が追加となることなども含む。また、たとえ癌であっても精密検査や治療を受けた結果、予期できない重度の合併症が生じたり過剰診断にあたる場合も不利益とする。ただし、検査による医療事故や過誤そのものは不利益に入らない。
- \* 5: 癌検診の利益(死亡率減少効果)に比べ、不利益の大きさを比べる。
- \* 6: 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。
- \* 7: 癌検診提供者は死亡率減少効果が証明されていないこと、およ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。任意型検診として実施する場合には、現時点では効果が不明で、効果の有無が明らかになるにはまだ時間を要する状況にあることと、不利益について十分説明する必要がある。その説明に基づく個人の判断による受診は妨げない。
- \* 8: 化学法に比べて免疫法は感度・特異度ともに同等以上で、受診者の食事・薬制限を必要としないことから、便潜血検査は免疫法が望ましい。
- \* 9: 安全性を確保するとともに、不利益について十分説明する必要がある。
- \* 10: 死亡率減少効果を認めるのは、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法を行った場合に限定される。標準的な方法が行われていない場合には、死亡率減少効果の根拠があるとは言えず、肺癌検診としては勧められない。また、事前に不利益に関する十分な説明が必要である。
- \* 11: HPV検査を含む方法には HPV検査単独・HPV検査と細胞診の同時併用法・HPV検査陽性者への細胞診トリアージ法がある。細胞診によるスクリーニング後にトリアージとして行う HPV検査は検診ではなく、臨床診断として取り扱われているため本ガイドラインの対象には含まれない。任意型検診において、特に若年者に HPV検査(単独法)あるいは HPV検査と細胞診の同時併用法を行う場合、若年者には一過性の感染 HPV感染率が高いため、慎重な対応が必要である。

(文献1より改変引用)

### 内視鏡検診の評価：死亡率減少効果

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」の公開後、国内の内視鏡検診の評価研究は、長崎県、福

井県をはじめとする報告が出ている(表3)<sup>12-15)</sup>。

最初に報告された長崎の研究では、内視鏡検診導入前後の標準化死亡率(standard mortality ratio: SMR)は、男性では導入前1.04(95%CI: 0.50-1.58)、導入後0.71(95%CI: 0.33-1.01)、女性では導入前1.54(95%

表2 内視鏡検診とX線検診：感度の比較

検出方法	検診方法	OR (95% CI)	
		初回内診	追跡検診
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)
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)	0.868 (0.637-0.970)

(文献6より引用)

CI: 0.71-2.38), 導入後 0.62 (95% CI: 0.19-1.05)であった<sup>7)</sup>。対象数が少ないことから有意ではないものの、内視鏡検診導入後に胃癌死亡率が減少したとしている。しかし、同地域では内視鏡検診導入前にはX線検診が行われていたことから、内視鏡検診導入直後の減少が内視鏡検診の単独効果とは判定しにくかった。

最新の鳥取県・新潟県を対象とした症例対照研究では、3年以内に一度でも内視鏡検診を受診した場合、30%の死亡率減少効果を認めている(オッズ比 0.695, 95% CI: 0.489-0.986)<sup>15)</sup>。

各研究のデザインは異なるが、サンプル数が少ないあるいは追跡期間が短いなどの共通の問題点がある。比較対照である未受診者のなかに追跡開始時にすでに胃癌と診断されている prevalence case が含まれている可能性があるものもあった。すべての研究で、内視鏡検診の死亡率減少効果が示されているものの、観察研究という限界もあり、確定的結果は得られていない。

### 内視鏡検診の評価：不利益

2011 (平成23)年度の消化器がん検診学会による偶発症調査では、内視鏡検査の偶発症の頻度は0.069%であった<sup>9)</sup>。入院を要する例は、内視鏡 0.0015%、X線 0.00035%と、内視鏡検診ではX線検診の4.3倍であった。経鼻内視鏡の普及により、鼻出血を含む粘膜出血が偶発症として最も多かった。

### ハイリスク集約型検診の評価

PG法を単独で用いたYoshiharaらの症例対照研究では、過去2年間以内のHP抗体とPG法の組み合わせにより、ハイリスクグループを集約した内視鏡検診

表3 胃癌検診の評価研究(2007年以降)

著者	公開年	論文名	雑誌	研究実施地域	研究デザイン	検診方法	評価指標
Matsumoto S, et al. <sup>7)</sup>	2007	Results of mass endoscopic examination for gastric cancer in Kamigoto Hospital, Nagasaki Prefecture. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry.	World J Gastroenterol. 2007; 13 (32): 4316-4320.	長崎県	前後比較	内視鏡	胃癌死亡率
Hosokawa O, et al. <sup>9)</sup>	2008	Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry.	Scand J Gastroenterol. 2008; 43 (9): 1112-1115.	福井県	コホート研究	内視鏡	胃癌死亡率
小越 和栄, 他 <sup>10)</sup>	2010	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.	新潟県	コホート研究	内視鏡	胃癌死亡率
松本 吏弘 <sup>11)</sup>	2010	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): 436-441.	長崎県	コホート研究	内視鏡	胃癌死亡率
細川 治, 他 <sup>12)</sup>	2011	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): 401-407.	福井県	コホート研究	内視鏡	胃癌死亡率
Hamashima C, et al. <sup>13)</sup>	2013	A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan.	PLoS One. 2013 Nov 13; 8 (11): e79088.	新潟県・鳥取県	症例対照研究	内視鏡	胃癌死亡率

(いわゆるABC検診)も期待されているが、現在まで、胃癌死亡をアウトカムとした研究は行われておらず、その効果は不明である。

しかし、HP抗体とPG法によるハイリスク集約の可能性はある(表4)<sup>14)-16)</sup>。3研究はいずれも日本国内で健常者を対象としてHP抗体およびPG法を実施した。対象者数の最も少ない京都府の追跡期間は最長で10年間である。和歌山県の研究は職域で実施し、対象は男性に限定していた。HP抗体陽性率が京都府と和歌山県の研究は75%以上だが、千葉県の研究では50%以下であった。一方、PG法陽性率は和歌山県・千葉県の研究が20%台だが、京都府の研究では30%を上回っていた。なお、京都府の研究対象者は35歳

以上で、75歳以上は16.5%含まれていた。

3研究の全体の胃癌発見率(/1,000)は、京都府の研究が最も高く21.30、和歌山県の研究9.67、千葉県の研究では6.16であった。グループA(HP抗体(-)/PG法(-))については、和歌山県の研究では胃癌発見はなかったが、そのほかの研究では観察期間内に胃癌が発見されている。いずれの研究でも、グループA(HP抗体(-)/PG法(-))、グループB(HP抗体(+)/PG法(-))、グループC(HP抗体(+)/PG法(+))、グループD(HP抗体(-)/PG法(+))に進むにつれ、リスクは増加した。しかし、グループA(HP抗体(-)/PG法(-))に対する各群のリスク比には研究間で差がみられた。

表4 HP抗体とPG法による胃癌ハイリスク集約

項目	Ohata H <sup>14)</sup>	Watabe H <sup>15)</sup>	Mizuno S <sup>16)</sup>
公表年	2004	2005	2010
対象地域	和歌山県	千葉県	京都府
対象数	4,655人	6,983人	2,859人
男性/女性	4,655人/0人	3,320人/2,260人	1,011人/1,848人
年齢	48.3歳(平均)	48.9歳(平均)	35歳以上
追跡期間	7.7年(平均)	4.7年(平均)	10年(最長)
HP抗体陽性率(%)	78.6	46.1	75.0
PG法陽性率(%)	28.9	21.8	39.2
結果			
グループA(HP抗体(-)/PG法(-))			
対象数	967	3,324	647
発見胃癌数	0	7	2
胃癌発見率(/1,000)	-	2.11	3.09
グループB(HP抗体(+)/PG法(-))			
対象数	2,341	2,134	1,094
発見胃癌数	19	6	15
胃癌発見率(/1,000)	8.12	2.81	13.71
グループC(HP抗体(+)/PG法(+))			
対象数	1,316	1,082	1,054
発見胃癌数	24	18	41
胃癌発見率(/1,000)	18.24	16.64	38.90
グループD(HP抗体(-)/PG法(+))			
対象数	31	443	69
発見胃癌数	2	12	3
胃癌発見率(/1,000)	64.52	27.09	43.48
計			
対象数	4,655	6,983	2,864
発見胃癌数	45	43	61
胃癌発見率(/1,000)	9.67	6.16	21.30

## 今後の可能性

現在の段階で、胃癌検診として明確な根拠が示されているのは、X線検診のみである。ハイリスク集約型検診については、胃癌発症リスクの層別化の可能性は高いが、癌検診としての死亡率減少効果に関する報告はない。

「有効性評価に基づく胃癌検診ガイドライン」公開以降、内視鏡検診の有効性評価は進みつつあるが、これまでの報告はいずれも観察研究であり、その多くは地域での実施成績をもとにした preliminary な成果にとどまる。これまで、わが国では科学的根拠に基づき、新規の技術の導入を決定するプロセスを経ずに、主として専門家の意見を重視した判断が行われてきた。しかし、内視鏡検診の導入については、今なお胃癌による疾病負担の大きいアジア諸国から注目されている<sup>17)</sup>。このため、科学的根拠が不十分なままでの導入には慎重に対応すべきである。ただし、内視鏡検診については有効性が示される可能性が高く、また韓国からの報告も期待できることから、今後も積極的な情報収集に努める必要がある。

## References

- 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癌検診ガイドライン. 2005.
- Lee KJ, Inoue M, Otani T, et al; 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): 2315-2321.
- Miyamoto A, Kuriyama S, Nishino Y, et al. 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): 12-19.
- 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): 837-843.
- 渋谷大助, 石川 勉, 一瀬雅夫, 他. 平成22年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告: 胃がん検診精度管理委員会報告. *日本消化器がん検診学会雑誌*. 2014; 52 (2): 253-258.
- Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, et al. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. *Int J Cancer*. 2013; 133 (3): 653-659.
- 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): 4316-4320.
- Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, et al. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43 (9): 1112-1115.
- 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): 14-19.
- 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. *ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease*. 2010; 26 (1): 5-16.
- 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): 436-441.
- 細川 治, 新保卓郎, 松田一夫, 他. 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): 401-407.
- Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, et al. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e79088.
- Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut*. 2005; 54 (6): 764-768.
- Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2004; 109 (1): 138-143.
- Mizuno S, Miki I, Ishida T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2010; 55 (11): 3132-3137.
- Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al; Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008; 9 (3): 279-287.