

**表題 内視鏡胃がん検診の有効性を
評価するための臨床研究**

論文の区分 論文博士

著者 松本 吏弘

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター

総合医学第一講座 消化器科

「2013年9月1日 申請の学位論文」

紹介教員

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター

総合医学第一講座 消化器科

職名 教授

氏名 吉田 行雄

目次

I.	論文要旨.....	2
II.	序論.....	8
	II-1 はじめに.....	9
	II-2 研究概要.....	10
III.	胃内視鏡検診導入前後における年齢調整死亡率および標準化死亡比の検討 ...	12
	III-1 方法.....	13
	III-2 結果.....	13
	III-3 考察.....	18
	III-4 小括.....	19
IV.	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 ...	20
	IV-1 方法.....	21
	IV-2 結果.....	22
	IV-3 考察.....	24
	IV-4 小括.....	25
V.	胃内視鏡検診およびX線検診による胃癌死亡率の減少効果.....	26
	V-1 方法.....	27
	V-2 結果.....	28
	V-3 考察.....	33
	V-4 小括.....	34
VI.	高齢者における胃がん検診の有効性について.....	35
	VI-1 方法.....	36
	VI-2 結果.....	36
	VI-3 考察.....	41
	VI-4 小括.....	41
VII.	総括.....	42
VIII.	おわりに.....	50
	VIII-1 結論.....	51
	VIII-2 倫理的配慮.....	51
	VIII-3 参考文献.....	52
	VIII-4 謝辞.....	56

第 I 章

論文要旨

I-1 研究目的

近年、日本では内視鏡検査による胃がん検診が多くの地域で導入されてきている。胃内視鏡検診の意義は、早期胃癌の発見と、何よりも期待されるものとしては生命予後の改善である。胃 X 線検診には死亡率減少効果を証明するに値する報告が数多くみられるが、胃内視鏡検診については、死亡率減少効果を評価したエビデンスレベルの高い報告はなく、本邦の胃がん検診ガイドラインでは、内視鏡検診は胃がん検診として勧められないと評価されている。

今回我々は、4つの臨床研究を行うことで胃内視鏡検診の有効性について検討を行った。

I-2 研究方法

上五島は長崎県に帰属する離島であり、島内の人口はおよそ 21,000 人である。上五島町での胃がん検診は、1996 年より胃 X 線検診から全面的に内視鏡検診に切り替わり、10 年以上が経過している。今回の研究はすべて上五島在住者を対象として行った。上五島町の人口は約 7,000 人、そのうち住民検診対象者は約 3,000 人であり、年間受診者はおよそ 700~1000 人である。住民検診は 40 歳以上で上五島在住の住民であれば無料で受けられ、上五島町の内視鏡検診は全例上五島病院で経口内視鏡検査を行われた。上五島病院は病床数 186 床の総合病院で、上部消化管内視鏡検査数は年間およそ 3,000 件である。

検診受診者リスト,住民リストについては長崎県新上五島町役場より情報提供を受け,胃癌死亡者リストについては長崎県癌登録のデータを用いた.

対象および研究デザインがそれぞれ異なる4つの臨床研究を行った.

- ① 1991~1995年において胃がん検診としてX線検診を行った延べ4,261例と,内視鏡検診を行った1996~2003年の延べ7,178例を対象とした.内視鏡検診導入前後における胃癌年齢調整死亡率と標準化死亡比(Standardized Mortality Ratio: SMR)を解析した.
- ② 2000年4月~2004年3月の期間にX線検診のみを受診した1,425例,内視鏡検診のみを受診した2,264例,上五島に在住する40歳以上の住民で,1996年4月~2004年3月の期間に胃がん検診を受診していない6,284例を対象とした.上記のX線検診群,内視鏡検診群,未受診群の3群において,性別,年齢をマッチングさせ,3群それぞれの胃癌の累積死亡率および検診内容別の胃癌死亡に対するハザード比を解析した.
- ③ 長崎県上五島の在住者を対象として,2000年~2005年に胃癌と診断された186症例を対象とした.検診受診群と非受診群の2群において臨床背景と胃がん検診受診による胃癌死亡のオッズ比を算出し,胃癌の累積生存率について解析を行った.次に,サブ解析として内視鏡検診地区とX線検診地区に区分し,それぞれの地区において上記と同様に検診受診群と非受診群の2群において解析評価を行った.
- ④ 1984~2004年に長崎県上五島病院にて胃癌と診断され,診断時に65歳以上であり,かつ予後追跡可能であった116症例を対象とした.65~79歳を高年齢者,80歳以上を超高年齢者と定義し,高年齢者,超高年齢者別に検診群,非受診群の2群における累積生存率について解析を行った.

I-3 研究結果

- ① 1994年から2006年までに36例が胃癌死し、34例(94.4%)が検診未受診者であった。内視鏡検診導入前後の胃癌年齢調整死亡率(男性:女性,人口10万対)は,導入前51.9:26.6,導入後28.0:6.9であった。導入前後のSMRに関しては,導入前では男性1.04,女性1.54,導入後では男性0.71,女性0.62であった。
- ② 2000年4月から2008年12月までに,X線検診群は18例,内視鏡検診群は12例,未受診群は10例の計40症例の胃癌が発見された。胃癌発症者40例において観察期間内に胃癌死した症例は10例であり,X線検診群1例,内視鏡検診群1例,未受診群8例であった。累積死亡率は,X線検診群と内視鏡検診群では有意差はみられなかったが,これら2群をそれぞれ未受診群と比較した場合において有意に未受診群の死亡率が高い結果となった($p = 0.0073$)。内視鏡検診群を1とした時のハザード比は,X線検診群1.000(95% CI: 0.063-15.992, $p > 0.9999$),未受診群8.000(95% CI: 1.000-63.975, $p = 0.0499$)であった。
- ③ 内視鏡検診,X線検診ともに検診発見時の胃癌の病期分類は,検診受診群ではIA期が多く,検診未受診群ではIV期が多かった。非受診者に対する胃内視鏡およびX線検診受診者の胃癌死亡のオッズ比は,0.091(95% CI, 0.027-0.308; $p < 0.0001$)であり,累積生存率は,受診群で有意に高かった($p < 0.0001$)。検診の種類別では,内視鏡検診地区における非受診者に対する内視鏡検診受診者の胃癌死亡のオッズ比は,0.117(95% CI, 0.013-1.056; $p = 0.0525$)であり,X線検診地区における非受診者に対するX線検診受診者の胃癌死亡の

オッズ比は、0.086 (95% CI, 0.020-0.376; $p < 0.0001$) であった。累積生存率は内視鏡検診地区と X 線検診地区ともに検診群が有意に高かった。

④ 検診群では内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic Mucosal Resection: EMR) 症例 ($p = 0.0041$) , I 期胃癌症例 ($p < 0.0001$) が有意に多く、手術不能症例が少数であった ($p = 0.0144$) 。高齢者群の胃癌 5 年生存率は、検診群 88.9%、非受診群 57.9%と検診群において有意に高く ($p = 0.0002$) , 超高齢者群の胃癌 5 年生存率は、非受診群 42.7%に対して、検診群では観察期間中の胃癌死はみられなかった。

I - 4 考 察

胃 X 線検診による胃癌死亡率の減少効果については、多くの研究により証明されているが、内視鏡検診については、死亡率減少効果についての報告が少ない。

上五島町の検診受診例を対象とし、内視鏡検診導入前後における直接法：年齢調整死亡率、間接法：SMR の両者を解析し、いずれも長崎県と比較した。年齢調整死亡率に関しては、女性においては明らかに長崎県のそれを下回っており、男性においても全体的に下回る結果であり、SMR の低下も認められた。

内視鏡検診群、X 線検診群および検診未受診群における後ろ向きコホート研究では、内視鏡検診群、X 線検診群ともに検診未受診群と比べて有意に胃癌死の減少を認めた。内視鏡検診群、X 線検診群の両群間の比較においては、全体のサンプルサイズや胃癌死亡数が少ないが、内視鏡検診は、胃癌死減少に関して有効性

が証明されている X 線検診に劣っていないことが示された。さらに胃癌罹患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、内視鏡検診、X 線検診ともに検診発見時の胃癌の病期分類は、検診受診群では IA 期が多く、検診未受診群では IV 期が多く、内視鏡検診受診による胃癌死亡リスクの低下が認められ、内視鏡検診は X 線検診と少なくとも同等の胃癌死抑制効果が期待されると思われる。

高齢者を対象とした際の内視鏡検診の有効性については、高齢者、超高齢者ともに検診群において、早期胃癌および内視鏡治療症例の占める割合が高く、5 年生存率も有意に高かった。65～79 歳の高齢者では積極的に検診を介入すべきと考えられ、80 歳以上の超高齢者に関しても、パフォーマンスステータスなどを考慮した上で積極的に検診を介入すべきと考える。

I - 5 結 論

内視鏡検診では X 線検診に比して胃癌発見率が高く、上五島町における胃癌年齢調整死亡率、SMR はともに経年的に減少した。内視鏡検診は未受診者との比較において胃癌死亡率減少効果を認め、さらに、胃癌罹患者においても内視鏡検診受診により、胃癌死亡のリスクを低下させた。また、高齢者においても同様に内視鏡検診の有効性が示された。

第Ⅱ章

序 論

Ⅱ-1 はじめに

全世界における胃癌罹患数は推定 988,000 人（2008 年）であり、その多くを中国、日本、韓国の東アジアが占めている。世界的に胃癌の死亡数は肺癌に次いで 2 番目に多く、依然公衆衛生上の大きな問題となっている[1]。内視鏡検診による胃癌発見率は、全胃癌のみならず早期胃癌においても、X 線検診より高く、近年、日本では内視鏡検査による胃がん検診が多くの地域で導入されてきている。胃内視鏡検診の意義は、早期胃癌の発見と、何よりも期待されるものとしては生命予後の改善である。しかし、現時点では内視鏡検診による死亡率減少効果を評価したエビデンスレベルの高い報告はなく、「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」班の報告では、胃がん内視鏡検診の推奨レベルは 2-、すなわち集団を対象として検診を実施することは勧められないと判定されている[2]。

上五島は長崎県に帰属しており、人口およそ 21000 人の離島である。上五島は 2004 年 8 月に上五島町を含めた 5 町が合併し、現在は新上五島町となっている。2008 年度の新上五島町の胃がん検診受診率は 22.3%であり、日本全体の 10.2%、長崎県の 10.8%に対して高い。検診受診者の年齢層は年々高齢化しており、近年では、70 歳以上が全体の 4 割を占めている。

今回研究が行われた上五島町の人口は約 7,000 人、そのうち住民検診対象者は約 3,000 人であり、年間受診者はおおよそ 700~1000 人である。住民検診は 40 歳以上で上五島在住の住民であれば無料で受けられる。上五島町の内視鏡検診は、全例上五島病院で経口内視鏡検査により行われた。上五島病院は病床数 186 床の総合病院であり、上部消化管内視鏡検査数は年間およそ 3,000 件である。オリン

パス社製の内視鏡スコープ（GIF-Q200, GIF-Q240, GIF-XQ240）を使用し、内視鏡検査担当医は、内科医師 5 名、外科医師 3 名の計 8 名であり、うち半数は卒業 4 年以内の内視鏡検査経験が浅い医師が含まれており、内視鏡専門医はいない。また、勤務医の一部は数年単位でローテーションしている。診断は検査施行医に一任されており、胃癌の診断は内視鏡的生検による組織学的診断により行われた。一方、X 線検診は長崎県に委託され、放射線技師による間接撮影が行われた。

国際的な地域がん登録システムの加入資格は、死亡情報のみで登録された患者 (Death Certificate Only: DCO) の割合が 10%以下とされているが、1985～2005 年における長崎県の DCO 率は、男性 5.1%、女性 7.7%であり、長崎県のがん登録は精度が高い。上五島町の DCO 率は、男性 1.3%、女性 2.4%と極めて高い水準であり、さらに住民の流動性が低く、上五島町のデータは精度が高い。

Ⅱ-2 研究概要

上五島町での胃がん検診は、1996 年より X 線検診から全面的に内視鏡検診に切り替わり、10 年以上が経過している。上五島町では地域がん登録も整備されており、内視鏡検診の有効性を評価できる環境にあることから、上五島在住者を対象とし、内視鏡検診による胃癌死亡減少効果について検討を行った。

対象および研究デザインがそれぞれ異なる 4 つの臨床研究を行った。

1 つ目の研究では、1991～1995 年に X 線検診を行った群と、1996～2003 年に内視鏡検診を行った群を対象として、胃癌年齢調整死亡率と標準化死亡比 (Standardized Mortality Ratio: SMR) を解析した。前後比較による検討であるた

め、上五島町における胃癌死亡数および死亡率の低下は、内視鏡検診の効果であるかどうかは不確かであり、そのため2つ目の研究として、X線検診のみを受診した群、内視鏡検診のみを受診した群、上五島に在住する40歳以上の住民で胃癌検診を受診していない群の3群を対象としたコホート研究を行った。胃癌の累積死亡率および検診内容別の胃癌死亡に対するハザード比を解析することで内視鏡検診による死亡率減少効果について評価した。

続いて3つ目の研究では、2000～2005年に胃癌と診断された186症例を対象として、内視鏡検診およびX線検診の受診歴の有無を確認し、後ろ向きコホート研究を行い、非受診群に対する検診受診群の胃癌死亡のオッズ比と上記2群における胃癌の累積生存率について解析を行った。

高齢者は胃癌高リスク群であるが、何歳まで胃癌検診を実施すべきか線引きが難しいのが現状であり、高齢者に対する胃癌内視鏡検診の有効性を評価するための研究を行った。1984～2004年に上五島病院にて胃癌と診断され、診断時に65歳以上であり、かつ予後追跡可能であった116症例を対象とした。65～79歳を高齢者、80歳以上を超高齢者と定義し、高齢者、超高齢者別に検診群、非受診群の2群における累積生存率について解析を行った。

今回の研究遂行にあたっては、自治医科大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得た上で、新上五島町役場、放射線影響研究所・長崎研究所に資料の利用申請をし、承認を得た。検診受診者リスト、住民リストについては長崎県新上五島町役場より情報提供を受け、胃癌死亡者リストについては長崎県がん登録のデータを用いた。

統計学的解析はStatView (version5.0)を使用し、 p 値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

第Ⅲ章

胃内視鏡検診導入前後における 年齢調整死亡率および標準化死亡比の検討

Ⅲ-1 方 法

1996年から上五島町の胃がん検診は、従来の胃 X 線検査から切り替わり、全例において内視鏡検査を導入している。上五島町の人口は約 7,000 人、そのうち住民検診対象者は約 3,000 人であり、年間受診者はおよそ 700~1000 人である。住民検診は 40 歳以上で上五島在住の住民であれば無料で受けられる。上五島町の内視鏡検診は全例上五島病院で行われた。

1991~1995 年において胃がん検診として X 線検診を行った延べ 4,261 例(男性 1,246 例, 女性 3,015 例), 内視鏡検診を行った 1996~2003 年の延べ 7,178 例(男性 2,432 例, 女性 4,746 例)を対象とした。検診により発見された胃癌症例, その内訳のほか, 2006 年までの上五島町在住者の胃癌症例の生死, 死亡日および死因について調査し, 年齢調整死亡率と SMR について検討した。

年齢調整死亡率は, 年齢階級死亡数と昭和 60 年モデル人口(昭和 60 年の国勢調査人口を基に補正した基準人口)を用いて算出した。X 線検診群の SMR は 1995 年時の上五島町の人口と長崎県の胃癌年齢調整死亡率を用いて算出し, 内視鏡検診群の SMR は 2000 年時の上五島町の人口と長崎県の胃癌年齢調整死亡率を用いて算出した。

Ⅲ-2 結 果

胃がん検診受診率は、X線検診群では1991～1995年において平均26.6%であり、内視鏡検診群では1996～2003年において平均28.2%であった。内視鏡検診導入後、受診者の数は減少傾向にあり、内視鏡検査はX線検査に比して苦痛を伴いやすいが故に逐年受診者が減少したなどの理由が考えられる（図1）。内視鏡検診群における検診受診者の年齢構成は、7割が60歳以上の高齢者であり、その割合は若干ではあるが増加傾向にあった。

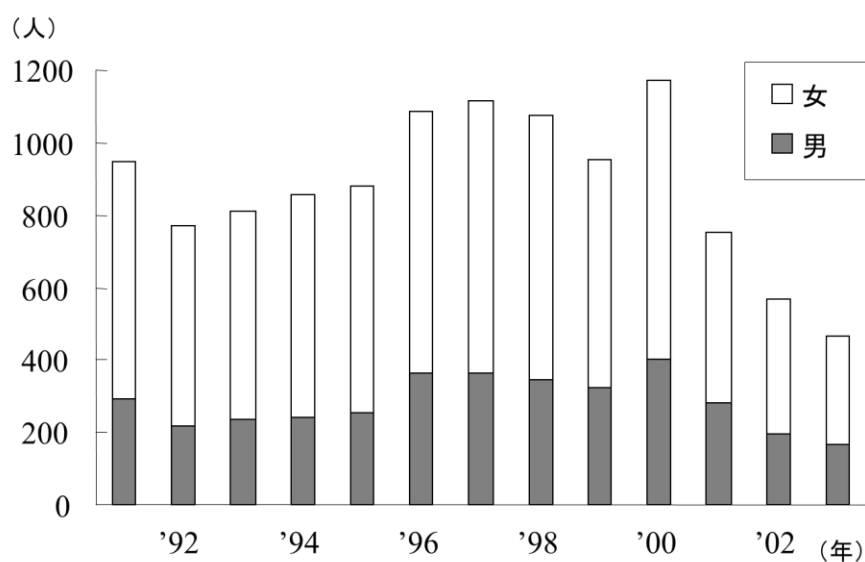


図1. 胃癌検診受診者数の推移

X線検診群4,261例のうち発見胃癌症例は2例(0.05%)、9.4/年/人口10万対、胃癌発見率は0.05%であった。内視鏡検診群7,178例では、発見胃癌症例は28例(0.4%)、48.8/年/人口10万対、胃癌発見率は0.4%であり、内視鏡検診導入後、胃癌発見率は増加した。しかし、発見胃癌症例にばらつきがみられており、内視鏡検査経験年数が浅い医師が半数を占めていることと勤務医のローテーションなどがその理由としてあげられる（図2）。

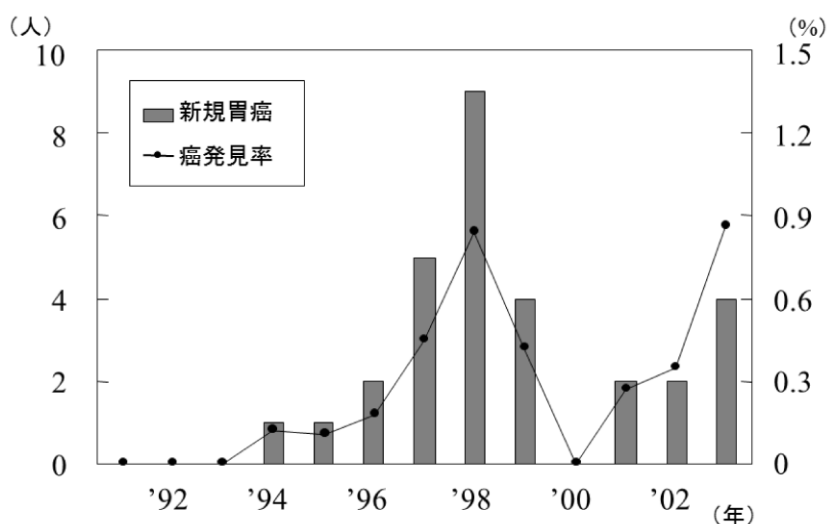


図2. 検診胃癌発見症例の動向

検診発見胃癌症例の内訳を表1に示す。EMR 適応については2001年3月の日本消化器内視鏡学会ガイドラインによる基準に従った。X線検診群では、1例はEMR 適応外の早期癌であり、もう1例は進行癌であった。内視鏡検診群では、発見胃癌のうち早期胃癌は89.3% (25/28)、EMR 適応癌は42.9% (12/28)であり、内視鏡検診導入により早期胃癌の検出率が向上した。25例中11例に対してEMRが施行され、残り17例には手術が施行された。胃癌診断後の経過については、X線検診群では発見胃癌2例中1例が胃癌死し、内視鏡検診群においては発見胃癌28例中1例に胃癌死がみられた。

表1. 検診胃癌発見症例の内訳

	X線検診 (n=4,261)	内視鏡検診 (n=7,178)
発見胃癌	2	28
早期胃癌	1 / 2	25 / 28 (89.3%)
EMR適応*	0 / 2	12 / 28 (42.9%)
胃癌死	1	1

* EMR (endoscopic mucosal resection) の適応については、2001年3月の日本消化器内視鏡学会ガイドラインによる基準に従ったものである。

上五島町における胃癌死症例の動向を図3に示す。内視鏡検診導入前の1994～1996年の平均胃癌死症例は5.0人/年、内視鏡検診導入後の前半5年間（1997～2001年）では2.4人/年、導入後の後半5年間（2002～2006年）では1.8人/年であり、胃癌死は経年的に減少した。これら胃癌死亡36症例中34例（94.4%）が検診未受診者であった。1996年に胃癌死した症例は全例1995年にX線検診により診断された症例であったことから、導入前のグループに含めた。

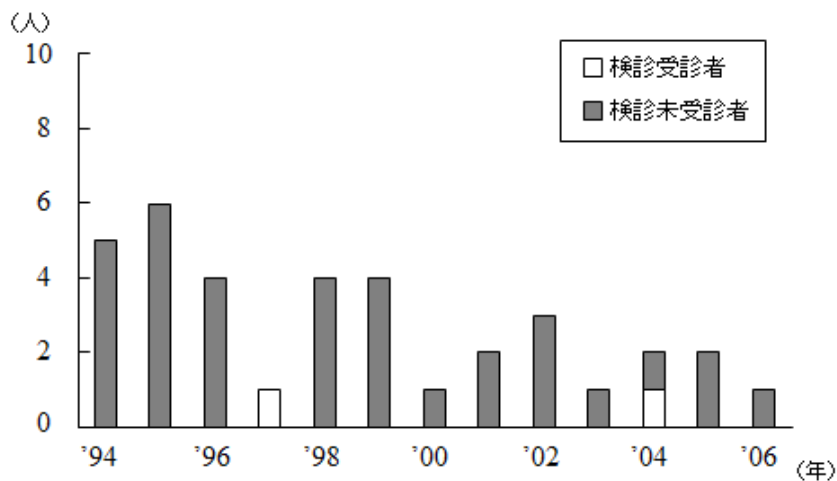


図3. 上五島町胃癌死症例の動向

続いて上五島町における胃癌死年次推移について年齢調整死亡率を用いて長崎県と対比した。ただし、一部で死亡時年齢が確認できず1996年の男性、1994、1998年の女性においては結果が算出できなかった。人口動態統計における長崎県の胃癌年齢調整死亡率（人口10万対）は、1995年では男性42.6、女性18.6、2000年では男性37.3、女性16.0であったのに対して、上五島町では内視鏡検診導入前である1994～1996年の3年間の平均は男性51.9、女性26.6、導入後である1997～2006年の10年間の平均は男性28.0、女性6.9であった。1996年に胃癌死した症例は全例1995年にX線検診で診断された症例であったため、導入前のグループに含めた（図4）。

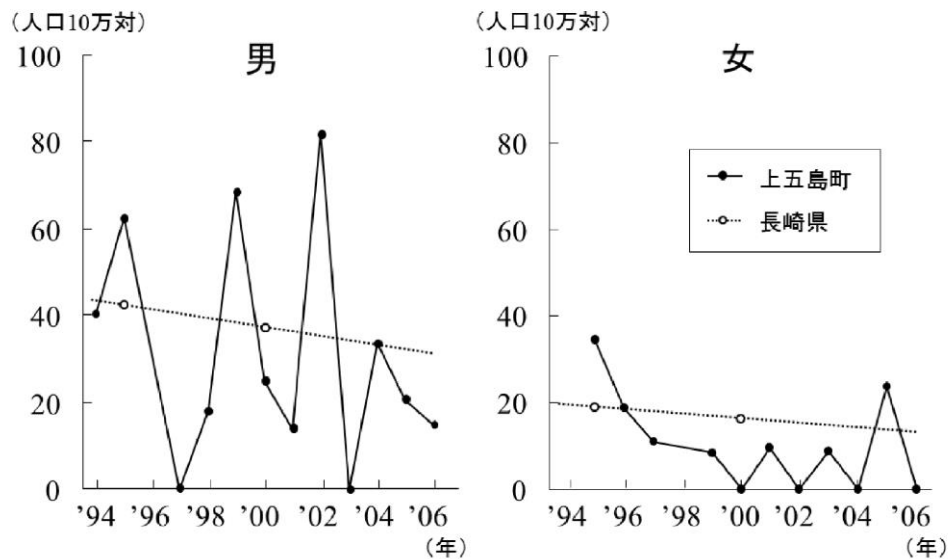


図4. 胃癌年齢調整死亡率の動向

次に SMR について評価を行った。1990～1996 年の 7 年間と 1997～2006 年の 10 年間との 2 群に分けた。前者においては、1995 年の上五島町の人口と同年における長崎県の胃癌死亡率（人口 10 万対），後者では、それぞれ 2000 年のデータを用いて、平均の SMR を男女別に算出した。前者では、男性 1.04 (95% CI: 0.50-1.58)，女性 1.54 (95% CI: 0.71-2.38)，後者では、男性 0.71 (95% CI: 0.33-1.10)，女性 0.62 (95% CI: 0.19-1.05) であった（表 2）。1996 年に胃癌死した症例は全例 1995 年に X 線検診で診断された症例であったため、導入前のグループに含めた。

表2. 胃癌標準死亡比(SMR)

	男	女
X線検診 (1990～1996年)	1.04 ^a (0.50-1.58)	1.54 ^a (0.71-2.38)
内視鏡検診 (1997～2006年)	0.71 ^b (0.33-1.10)	0.62 ^b (0.19-1.05) (95% CI)

a 1990～1996年: 上五島町人口(1995年), 長崎県胃癌年齢調整死亡率(1995年)

b 1997～2006年: 上五島町人口(2000年), 長崎県胃癌年齢調整死亡率(2000年)

費用対効果については、胃癌1例を発見するのに要した費用として算出した。受診者1例あたりの検査費用は、胃 X 線検診 3,000 円、内視鏡検診 11,000 円と内視鏡検診が高価であるが、X 線検診で発見された胃癌症例は、確定診断として内視鏡検査（11,400 円）と生検（910 円）が行われているため、その費用も加えて検討した。胃癌1例を発見するのに要した費用は、X 線検診群では 6,403,810 円、内視鏡検診群では 2,819,928 円であり、内視鏡検診群のコストベネフィットが良好であった（表 3）。偶発症に関しては、内視鏡検診において医療行為が必要となる事例は認めなかった。

表3. 胃癌1例の発見費用の比較

	X線検診	内視鏡検診
総数	4,261	7,178
検診費用	¥3,000	¥11,000
胃癌症例	2	28
総費用	¥12,807,620	¥78,958,000
胃癌1例の発見費用	¥6,403,810	¥2,819,928

X線検診で発見された胃癌症例は、確定診断として内視鏡検査（11,400円）と生検（910円）が行われているため、その費用も加えて検討した。

Ⅲ-3 考 察

本研究では、検診群と非検診群の比較ではなく、検診受診例を対象とし、内視鏡検診導入前後における直接法：年齢調整死亡率、間接法：SMRの両方を解析し、いずれも長崎県と比較する方法をとった。年齢調整死亡率に関しては、女性においては明らかに長崎県のそれを下回っていた。男性においても全体的

に下回る結果であったが、対象集団が小さいため直接法の弱点である死亡率の安定性が悪い点が垣間見えた。そのため、市町村単位の分析に適しているとされる SMR についても評価を行った。上五島町人口と長崎県の胃癌死亡率を用いて解析を行ったところ SMR は経年的に減少した。しかし、上記による比較には欠点がある。内視鏡検診導入前後での比較であるため、経時的比較であること、対象集団が高齢化していること、内視鏡検診による胃癌発見症例の中に、X線検診で将来発見される胃癌症例が含まれていること、長崎県全体でも死亡率の低下がみられていることなどが問題点としてあげられる。つまり、上五島町における胃癌死亡数および死亡率の低下は、内視鏡検診の効果であるかどうかは不明であり、*Helicobacter pylori* (Hp) に対する除菌治療の推進や栄養状態の改善など他の要素も考えられる。これらの問題点を解決するためには、胃がん検診群と未受診群の胃癌死亡率を比較するコホート研究が必要とされる。

Ⅲ-4 小 括

内視鏡検診導入により早期胃癌発見率、殊に EMR 症例は増加した。さらに上五島町の胃癌年齢調整死亡率、SMR はともに経年的な減少を認めた。

第Ⅳ章

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

IV-1 研究方法

上五島は2004年8月に5町が合併し、現在は新上五島町となっているが、本研究は、合併前の上五島町、有川町、奈良尾町、若松町に在住で、研究開始時年齢が40歳以上の者を対象とし、次のように3区分した。

- ① X線検診群：有川町、奈良尾町、若松町において2000年4月～2004年3月にX線検診のみを受診した1,425例（男性450例、女性975例、平均年齢 64 ± 10 歳）。
- ② 内視鏡検診群：上五島町において、2000年4月～2004年3月に内視鏡検診のみを受診した2,264例（男性833例、女性1,431例、平均年齢 63 ± 10 歳）。
- ③ 未受診群：2000年3月31日の時点において上五島町、有川町に在住する40歳以上の住民で、1996年4月～2004年3月に胃がん検診をまったく受診していない6,284例（男性3,054例、女性3,230例、平均年齢 61 ± 14 歳）。

上記のX線検診群、内視鏡検診群、未受診群の3群において、X線検診群を基準とし、性別と年齢（5歳階級）でマッチングさせて1～数名を無作為に抽出し（男性450例、女性975例、平均年齢 64 ± 10 歳）（表4）、これら全症例をレトロスペクティブに2008年12月31日まで追跡した。エンドポイントを胃癌死亡とし、3群それぞれの累積死亡率を算出し解析を行った。さらに検診内容別の胃癌死亡に対するハザード比を求めた。

統計学的解析はStatView（version5.0）を使用し、2群の比較にはFisher直接法を用いて、累積生存率はKaplan-Meier法で算出し、Logrank検定による解析を行った。 p 値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

表4. X線検診群, 内視鏡検診群, 検診未受診群の背景

	X線	内視鏡	未受診
性別（男性/女性）	450 / 975	450 / 975	450 / 975
平均年齢（歳）	64±10	64±10	64±10
検診受診既往 （初回/逐年）	415 / 486	188 / 383	——

IV-2 研究結果

2000年4月～2008年12月の観察期間において、X線検診群で18例、内視鏡検診群で12例、未受診群で10例の胃癌が発見された。内訳は、X線検診群では、男性12例、女性6例、平均年齢 68 ± 7 歳、検診受診既往は初回受診者が5例、逐年受診者が3例であった。内視鏡検診群では男性6例、女性6例、平均年齢 67 ± 7 歳、検診受診既往は初回7例、逐年2例であった。未受診群では男性8例、女性2例、平均年齢 70 ± 10 歳であった（表5）。

表5. 胃癌症例の内訳

	X線 (n=18)	内視鏡 (n=12)	未受診 (n=10)
性別（男性/女性）	12 / 6	6 / 6	8 / 2
平均年齢（歳）	68±7	67±7	70±10
検診受診既往 （初回/逐年）	5 / 3	7 / 2	——
胃癌死	1例	1例	8例

発見胃癌 40 例において観察期間内に胃癌死した症例は 10 例であり，X 線検診群 1 例，内視鏡検診群 1 例，未受診群 8 例であった．累積死亡率は，X 線検診群と内視鏡検診群では有意差はみられなかったが，これら 2 群をそれぞれ未受診群と比較した場合においては有意に未受診群の死亡率が高い結果となった ($p = 0.0073$) (図 5)．内視鏡検診群を 1 とした時のハザード比は，X 線検診群 1.0 (95% CI: 0.063-15.992, $p > 0.9999$)，未受診群 8.0 (95% CI: 1.000-63.975, $p = 0.0499$) であった (表 6)．

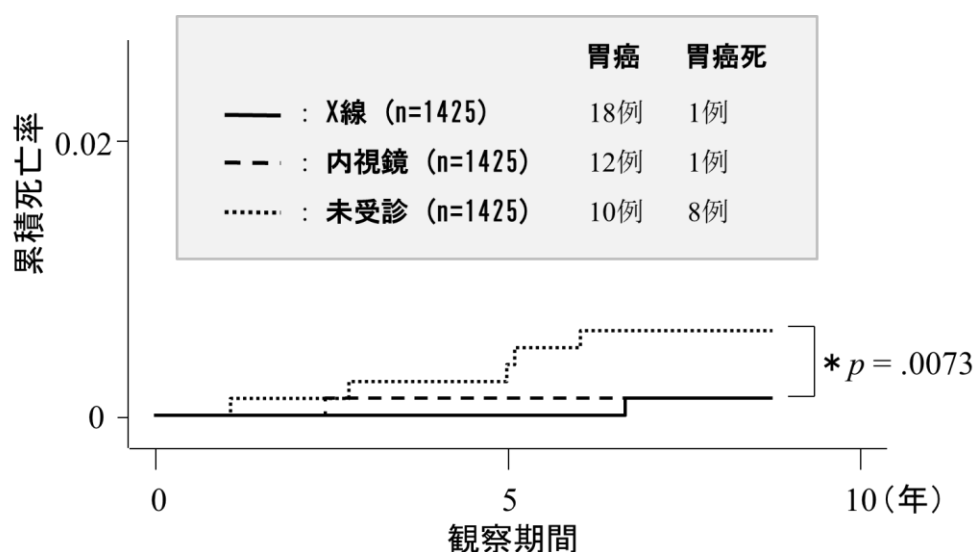


図5. Kaplan-Meier法によるX線検診群，内視鏡検診群および検診未受診群の累積死亡率

表6. 検診内容別の胃癌死に対するハザード比

	ハザード比	95%信頼区間	p値
内視鏡検診	1.0		
X線検診	1.0	0.063-15.992	>.9999
未受診	8.0	1.000-63.975	.0499

費用対効果については、胃癌1例を発見するのに要した費用として算出した。X線検診は1件3,000円であるが、X線検診では胃癌の確定には内視鏡検査が必要であり、X線検診にて要精密検査と判定され、施行された内視鏡検査費用も総費用に含めた。X線検診受診者1,425例中、要精検者は198例（13.9%）であり、うち精検受診者は178例あった。精密検査の内視鏡検査費用は11,400円で算出した。一方、内視鏡検診は1件11,000円であり、内視鏡検診受診者実数2,264例中に24例の胃癌が発見された。胃癌1例を発見するのに要した費用は、胃X線検診群では350,233円、内視鏡検診群では1,037,667円であり、X線検診群のコストベネフィットが良好であった（表7）。

表7. 胃癌1例の発見費用の比較

	X線検診	内視鏡検診
総数	1,425	2,264
検診費用	¥3,000	¥11,000
胃癌症例	18	24
総費用	¥6,304,200	¥24,904,000
胃癌1例の発見費用	¥350,233	¥1,037,667

X線検診にて要精密検査と判定され、施行された内視鏡検査費用も総費用に含めた。要精検者は198例（13.9%）であり、うち精検受診者は178例あった。精密検査の内視鏡検査費用は11,400円で算出した。

IV-3 考 察

今回の研究においては、内視鏡検診群、X線検診群ともに検診未受診と比べて有意に胃癌死の減少を認めた。しかし、これらを比較する際には、

self-selection bias, lead-time bias, length bias が生じることを否めない。検診受診者は一般的に健康意識が高く、発病リスク自体が低くなる可能性があるとする self-selection bias や、癌が早期に発見されれば、症状が出て発見される時に比べてその分生存期間は長くなるとする lead-time bias, 進行の早い癌は1年ごとの検査では発見し難く、進行の遅い癌は発見しやすい、つまり検診で発見される癌は低悪性度のものが多くなるとする length bias などが関与している可能性がある。

内視鏡検診群, X線検診群の両群間の比較においては, 全体のサンプルサイズや胃癌の死亡数が少ないという問題点があるが, 内視鏡検診は, 胃癌死減少に関して有効性が証明されている X線検診に劣っていないことが示された。したがって内視鏡検診は X線検診と少なくとも同等の胃癌死抑制効果が期待されると思われる。

また, 費用対効果については第 III 章とは異なり, X線検診群においてコストベネフィットが良好であった。この理由として, X線検診群の胃癌発症率は内視鏡検診群のそれより高く, 検診受診群と未受診群の胃癌発症率がほぼ同等であることから sampling bias が生じた可能性を否定できない。

IV-4 小 括

内視鏡検診群と X線検診群はともに検診未受診と比べて有意に胃癌死の減少を認めた。内視鏡検診は胃癌死亡率減少効果が認められ, X線検診に劣っていない可能性が示された。

第V章

胃内視鏡検診およびX線検診による
胃癌死亡率の減少効果
：後ろ向きコホート研究

V-1 研究方法

長崎県の上五島町在住の住民を対象として、胃内視鏡検診およびX線検診の有効性に関する後ろ向きコホート研究を行った。

2000年～2005年に胃癌と診断された186症例（男性131例，女性55例）を対象とした。これらの症例には検診発見症例，有症状により診断された症例とも含まれる。胃がん検診受診歴は，1996年以降，胃癌診断日より過去5年以内に1度でも受診のあるものを「受診あり」とした。

内視鏡およびX線の検診受診群と非受診群の2群においてレトロスペクティブに2008年12月31日まで追跡し，胃がん検診受診の有無，胃癌診断日，病期分類，全例の生死，死亡日および死因を確認した。胃がん検診受診による胃癌死亡のオッズ比を算出し，生命予後について解析を行った。次に，サブ解析として内視鏡検診地区とX線検診地区に区分し，それぞれの地区において上記と同様に検診受診群と非受診群の2群において解析評価を行った。

統計学的解析はStatView（version5.0）を使用し，2群の比較にはt検定およびFisher直接法を用いた。累積生存率はKaplan-Meier法で算出し，Logrank検定による解析を行った。さらにロジスティック回帰分析を用いて，胃がん検診受診者の胃癌死亡のオッズ比を算出した。p値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

V-2 研究結果

内視鏡および X 線検診による検診受診群は 50 例，非受診症群は 136 例であった。内視鏡および X 線検診受診群 50 例の内訳は，男性 35 例，女性 15 例，胃癌診断時の平均年齢は 70 ± 8 歳（48-87 歳），死亡時の平均年齢は 80 ± 8 歳（67-92 歳），観察期間は 6.3 ± 0.7 年（4.5-7.7 年）であった。非受診群 136 例の内訳は，男性 96 例，女性 40 例，胃癌診断時の平均年齢は 67 ± 14 歳（30-93 歳），死亡時の平均年齢は 74 ± 13 歳（30-94 歳），観察期間は 6.1 ± 1.1 年（2.5-7.9 年）であった。胃癌死は検診受診群で 3 例（6.0%）に認められたのに対して，非受診群では 56 例（41.2%）に認められ（ $p < 0.0001$ ），全死亡は検診受診群 12 例（24.0%）に対して非受診群では 84 例（61.8%）であった（ $p < 0.0001$ ）。病期分類（検診受診群 37 例，非受診群 66 例）に関しては，検診受診群では IA 期 86.5%，IB 期 8.1%，IIIA 期 5.4% に対して，非受診群では IA 期 34.8%，IB 期 9.1%，II 期 9.1%，IIIA 期 7.6%，IV 期 39.4% であった（ $p < 0.0001$ ）。非受診者に対する内視鏡および X 線検診受診者の胃癌死亡のオッズ比は，0.091（95% CI, 0.027-0.308; $p < 0.0001$ ）であった（表 8）。また，累積生存率は，検診受診群において有意に高い結果となった（ $p < 0.0001$ ）（図 6）。

表8. 検診受診群と検診非受診群別の比較

	検診受診群 n=50	非受診群 n=136	p値
胃癌診断時年齢, 歳	70 ± 8 (48-87)	67 ± 14 (30-93)	NS
性別, 男性/女性	35/15	96/40	NS
病期分類 (受診群, n=37; 非受診群, n=66)			<.0001
I A	32 (86.5%)	23 (34.8%)	
I B	3 (8.1%)	6 (9.1%)	
II	0	6 (9.1%)	
III A	2 (5.4%)	5 (7.6%)	
III B	0	0	
IV	0	26 (39.4%)	
観察期間, 年	6.3 ± 0.7 (4.5-7.7)	6.1 ± 1.1 (2.5-7.9)	NS
胃癌死亡	3 (6.0%)	56 (41.2%)	<.0001
全死亡	12 (24.0%)	84 (61.8%)	<.0001
死亡時年齢, 歳	80 ± 8 (67-92)	74 ± 13 (30-94)	NS

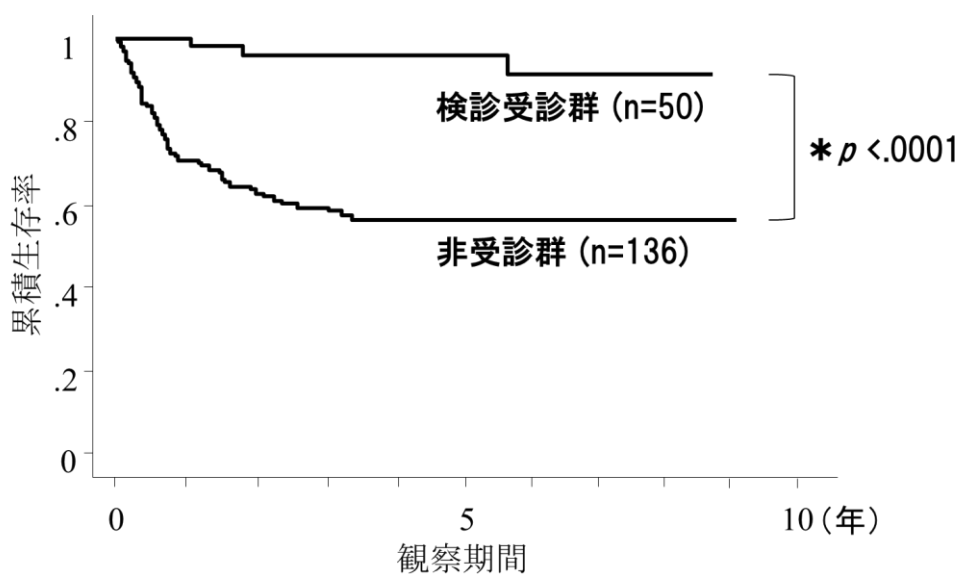


図6. Kaplan-Meier法による検診受診群および検診非受診群の累積生存率

検診方法別の比較として、内視鏡検診受診地区に在住していた 38 例と X 線検診受診地区に在住していた 148 例に区分した。内視鏡検診受診地区症例の内訳は、

男性 30 例，女性 8 例，胃癌診断時の平均年齢は 68 ± 12 歳（33-91 歳），観察期間は 6.1 ± 1.0 年（2.8-7.7 年）であった．X 線検診受診地区症例の内訳は，男性 101 例，女性 47 例，胃癌診断時の平均年齢は 71 ± 12 歳（30-93 歳），観察期間は 6.2 ± 1.0 年（2.5-7.9 年）であった（表 9）．

表9. 内視鏡群とX線群別の比較

	内視鏡群 n=38	X線群 n=148	p値
胃癌診断時年齢，歳	68 ± 12 (33-91)	71 ± 12 (30-93)	NS
性別，男性/女性	30/8	101/47	NS
病期分類（受診群，n=28；非受診群，n=75）			NS
I A	14 (50.0%)	41 (54.7%)	
I B	5 (17.9%)	4 (5.3%)	
II	1 (3.6%)	5 (6.7%)	
III A	4 (14.3%)	3 (4.0%)	
III B	0	0	
IV	4 (14.3%)	22 (29.3%)	
胃癌診断から5年以内の検診受診	16 (42.1%)	34 (23.0%)	.0238
観察期間，年	6.1 ± 1.0 (2.8-7.7)	6.2 ± 1.0 (2.5-7.9)	NS
胃癌死亡	9 (23.7%)	50 (33.8%)	NS
全死亡	16 (42.1%)	80 (54.1%)	NS
死亡時年齢，歳	81 ± 9 (33-91)	76 ± 11 (30-94)	NS

内視鏡検診受診地区における内視鏡検診受診群 16 例と非受診群 22 例の比較では，胃癌診断時の平均年齢はそれぞれ 71 ± 9 歳（56-86 歳）， 66 ± 14 歳（33-91 歳），観察期間は 6.4 ± 0.7 年（5.2-7.4 年）， 5.9 ± 1.2 年（2.8-7.7 年）であり，胃癌死は検診受診群 1 例（6.3%）に対して非受診群では 8 例（36.4%）であった（ $p = 0.0525$ ）．病期分類（検診受診群 16 例，非受診群 12 例）に関しては，検診受診群では IA 期 75.0%，IB 期 12.5%に対して，非受診群では IA 期 16.7%，IB 期 25.0%，II 期 8.3%，III A 期 16.7%，IV 期 33.3%であった（ $p = 0.0172$ ）（表 10）．非受診者に対する内視鏡検診受診者の胃癌死亡のオッズ比は，0.117（95% CI，

0.013-1.056; $p = 0.0525$) であり, 累積生存率は, 検診受診群においては有意に高い結果となった ($p = 0.0285$) (図7)。

表10. 検診受診群と検診非受診群の比較:内視鏡検診

	検診受診群 n=16	非受診群 n=22	p値
胃癌診断時年齢, 歳	71±9 (56-86)	66±14 (33-91)	NS
性別, 男性/女性	13/3	17/5	NS
病期分類 (受診群, n=16; 非受診群, n=12)			.0172
I A	12 (75.0%)	2 (16.7%)	
I B	2 (12.5%)	3 (25.0%)	
II	0	1 (8.3%)	
III A	2 (12.5%)	2 (16.7%)	
III B	0	0	
IV	0	4 (33.3%)	
観察期間, 年	6.4±0.7 (5.2-7.4)	5.9±1.2 (2.8-7.7)	NS
胃癌死亡	1 (6.3%)	8 (36.4%)	.0525
全死亡	5 (37.3%)	11 (50.0%)	NS

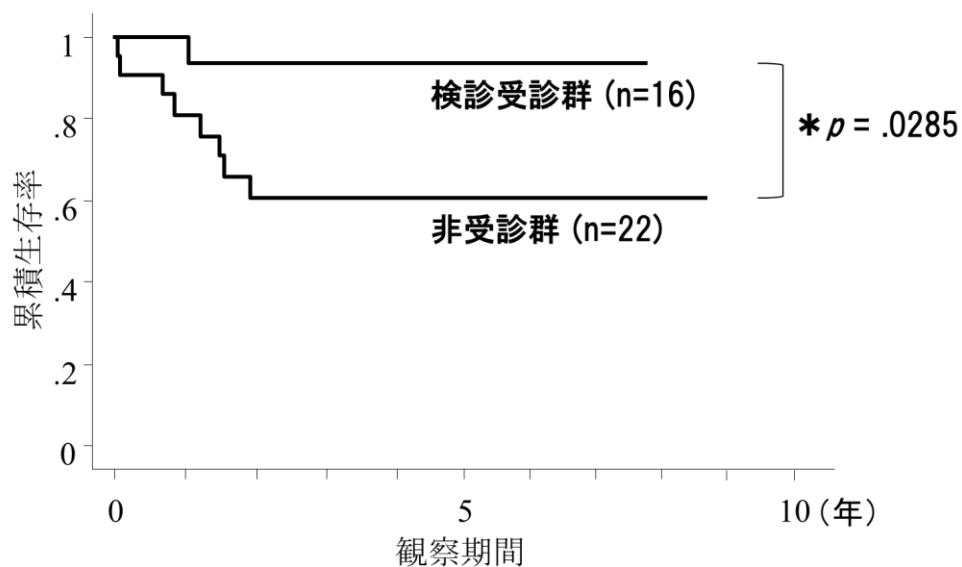


図7. Kaplan-Meier法による検診受診群および検診非受診群の累積生存率:内視鏡検診

一方、X線検診受診地区におけるX線検診受診群34例と非受診群114例の比較では、胃癌診断時の平均年齢はそれぞれ70±8歳(48-87歳)、71±12歳(30-93歳)、観察期間は6.3±0.7年(4.5-7.7年)、6.2±1.0年(2.5-7.9年)であり、胃癌死は検診受診群2例(5.9%)に対して非受診群では48例(42.1%)であった($p < 0.0001$)。病期分類(検診受診群21例、非受診群54例)に関しては、検診受診群ではIA期95.2%、IB期4.8%に対して、非受診群ではIA期38.9%、IB期5.6%、II期9.2%、IIIA期5.6%、IV期40.7%であった($p = 0.0004$) (表11)。非受診者に対するX線検診受診者の胃癌死亡のオッズ比は、0.086(95% CI, 0.020-0.376; $p < 0.0001$)であり、累積生存率は、検診受診群においては有意に高い結果となった($p < 0.0001$) (図8)。

表11. 検診受診群と検診非受診群の比較:X線検診

	検診受診群 n=34	非受診群 n=114	p値
胃癌診断時年齢, 歳	70±8 (48-87)	71±12 (30-93)	NS
性別, 男性/女性	22/12	79/35	NS
病期分類 (受診群, n=21; 非受診群, n=54)			.0004
I A	20 (95.2%)	21 (38.9%)	
I B	1 (4.8%)	3 (5.6%)	
II	0	5 (9.2%)	
IIIA	0	3 (5.6%)	
IIIB	0	0	
IV	0	22 (40.7%)	
観察期間, 年	6.3±0.7 (4.5-7.7)	6.2±1.0 (2.5-7.9)	NS
胃癌死亡	2 (5.9%)	48 (42.1%)	<.0001
全死亡	7 (20.6%)	73 (64.0%)	<.0001

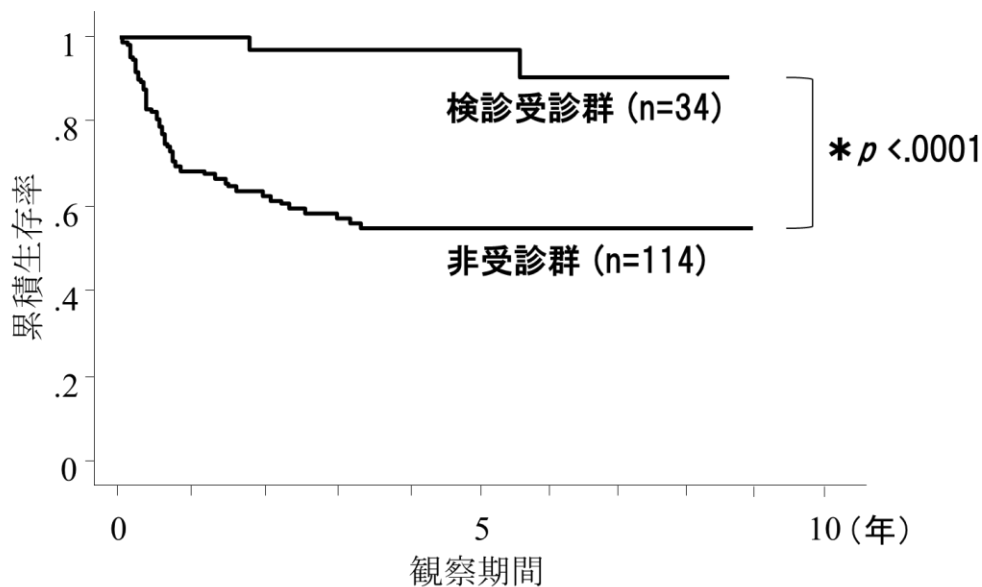


図8. Kaplan-Meier法による検診受診群および検診非受診群の累積生存率:X線検診

V-3 考察

胃癌罹患者を対象とした後ろ向きコホート研究を行い、生命予後について解析を行った。非受診群では、胃癌死亡症例の80%は、胃癌診断から一年半以内に死亡した。主要な理由の1つとして、非受診群では検診受診群に比し、IV期胃癌の割合が高かったことがあげられる。前出の後ろ向きコホート研究（第IV章）では、内視鏡検診群とX線検診群はともに検診未受診群より有意に累積死亡率が低く、さらに今回の研究では、内視鏡検診群およびX線検診群ともに非受診群に比しIA期胃癌の割合が高いことから、胃がん検診による胃癌の早期発見は、胃癌死亡率の減少に寄与する可能性が示された。

V-4 小 括

内視鏡検診，X線検診ともに検診発見時の胃癌の病期分類は，検診受診群ではIA期が多く，検診未受診群ではIV期が多く，検診による胃癌死亡リスクの減少が認められた．さらに，累積生存率は内視鏡検診地区とX線検診地区ともに検診受診群において有意に高かった．

X線検診だけでなく内視鏡検診も有意に胃癌死亡を減少させ，内視鏡検診もX線検診と同様に胃癌死亡率減少効果を有すると考えられる．

第Ⅵ章

高齢者における胃がん検診の 有効性について

VI-1 研究方法

1984～2004年に上五島病院にて胃癌と診断され、診断時に65歳以上であり、かつ予後追跡可能であった116症例（男性77例，女性39例）を対象とした。胃がん検診受診症例，非受診症例はそれぞれ69例，47例であった。

今回の研究では，65～79歳を高齢者，80歳以上を超高齢者と定義した。高齢者群では検診受診症例は58例，非受診症例は34例であり，超高齢者群では検診受診症例11例，非受診症例13例であった。検診受診群および非受診群の2群において治療内容，病期分類を比較評価し，さらにレトロスペクティブに2007年3月まで追跡し，胃癌診断日，全例の生死，死亡日および死因を確認し，高齢者，超高齢者別に検診受診群，非受診群の2群における生命予後について解析を行った。

統計学的解析はStatView（version5.0）を使用し，2群の比較にはFisher直接法を用いて，累積生存率はKaplan-Meier法で算出し，Logrank検定による解析を行った。 p 値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

VI-2 研究結果

1984～2004年に上五島病院にて胃癌と診断された116症例については，検診受診群において有意にEMR症例（ $p = 0.0041$ ），Stage I症例（ $p < 0.0001$ ）が多く，手術不能症例が少数であった（ $p = 0.0144$ ）（表12）。高齢者群では検

診受診群において有意に Stage I 症例 ($p < 0.0001$) が多く, 超高齢者群でも検診受診群において有意に EMR 症例 ($p = 0.0233$), Stage I 症例 ($p < 0.0001$) が多い結果であった (表 13)。

表12. 胃癌症例の背景

	検診(n=69)	非受診(n=47)	p値
男性	45 (65.2%)	32 (68.1%)	NS
胃癌発見時年齢*(歳)	73±6	75±6	NS
平均観察期間*(年)	7.3±4.8	3.6±4.0	<.0001
総数			
EMR症例	17 (24.6%)	2 (4.3%)	.0041
手術症例	50 (72.5%)	37 (78.7%)	NS
手術不能症例	2 (2.9%)	8 (17.0%)	.0144
Stage I 症例	63 (91.3%)	23 (48.9%)	<.0001

*: 平均±標準偏差 p値:Fisher直接法

表13. 胃癌症例の背景 (群別)

	検診(n=58)	非受診(n=34)	p値
男性	39 (67.2%)	22 (64.7%)	NS
胃癌発見時年齢*(歳)	71±4	72±4	NS
平均観察期間*(年)	7.4±4.8	4.1±4.2	.0014
EMR症例	11 (19.0%)	1 (2.9%)	NS
手術症例	46 (79.3%)	31 (91.2%)	NS
手術不能症例	1 (1.7%)	2 (5.9%)	NS
Stage I 症例	52 (89.7%)	17 (50.0%)	<.0001
	検診(n=11)	非受診(n=13)	p値
男性	6 (54.5%)	10 (76.9%)	NS
胃癌発見時年齢*(歳)	83±3	82±2	NS
平均観察期間*(年)	7.2±2.3	2.3±2.9	.0054
EMR症例	6 (54.5%)	1 (7.7%)	.0233
手術症例	4 (36.4%)	6 (46.2%)	NS
手術不能症例	1 (9.1%)	6 (46.2%)	NS
Stage I 症例	11 (100%)	6 (46.2%)	<.0001

*: 平均±標準偏差 p値:Fisher直接法

高齢者群における胃癌の5年生存率は、検診群 88.9%、非受診群 57.9%であり有意に検診群において高かった ($p = 0.0002$) (図 9)。全死因についての5年生存率では、検診群 72.1%、非受診群 35.7%と有意に検診群において高く ($p < 0.0001$) (図 10)、胃癌死を除いた5年生存率でも、検診群 81.2%、非受診群 61.7%と有意に検診群において高かった ($p = 0.0191$) (図 11)。

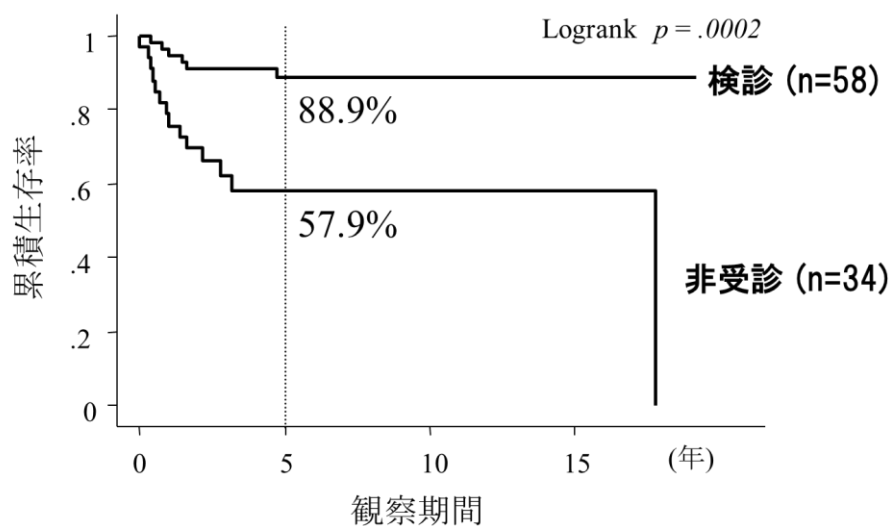


図9. 高齢者群における累積生存率(胃癌死のみ)

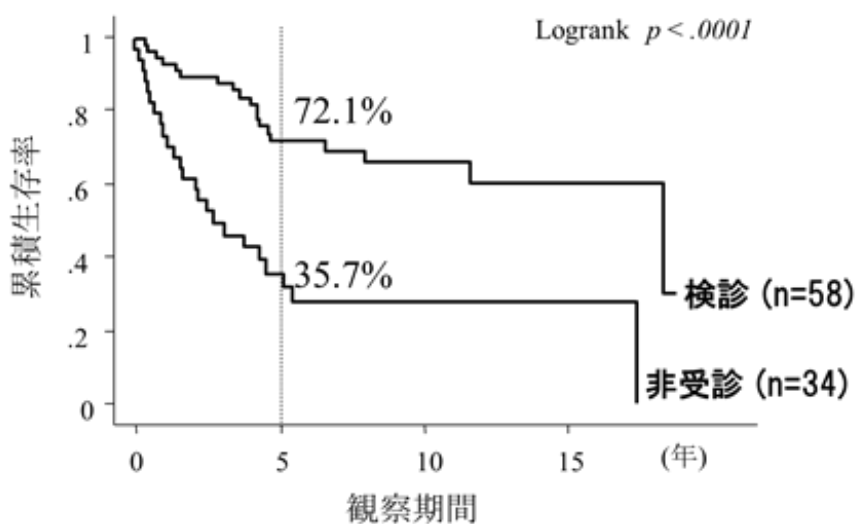


図10. 高齢者群における累積生存率(全死因)

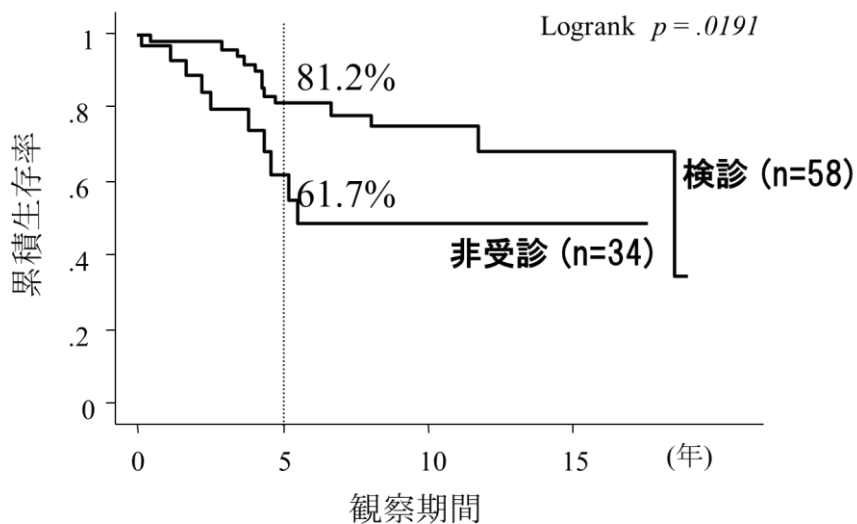


図11. 高齢者群における累積生存率(胃癌死を除く全死因)

次に超高齢者群における胃癌の5年生存率は、検診群 100%、非検診群 42.7% であり検診群では観測期間中の胃癌死はみられなかった (図 12) . 全死因についての5年生存率では、検診群 70.7%、非検診群 38.5%と有意に検診群において高く ($p = 0.0142$) (図 13), 胃癌死を除いた5年生存率では、検診群 70.7%、非検診群 90.0%と有意差はみられなかった ($p = 0.7707$) (図 14) .

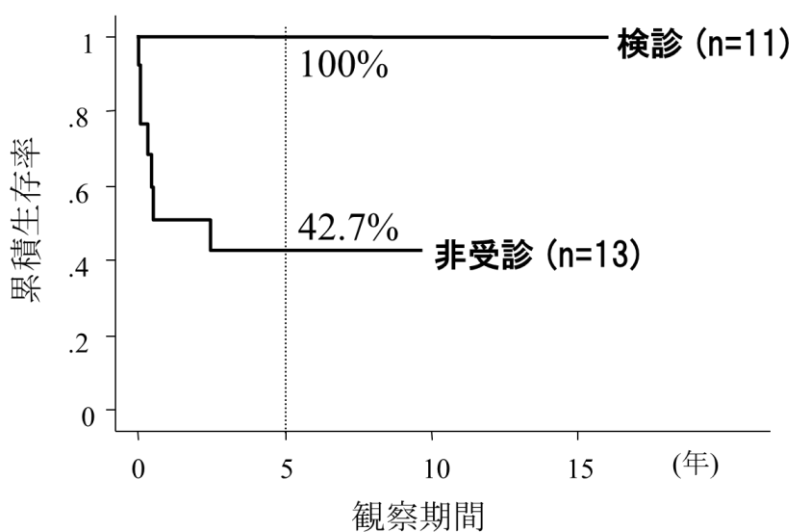


図12. 超高齢者群における胃癌累積生存率(胃癌死のみ)

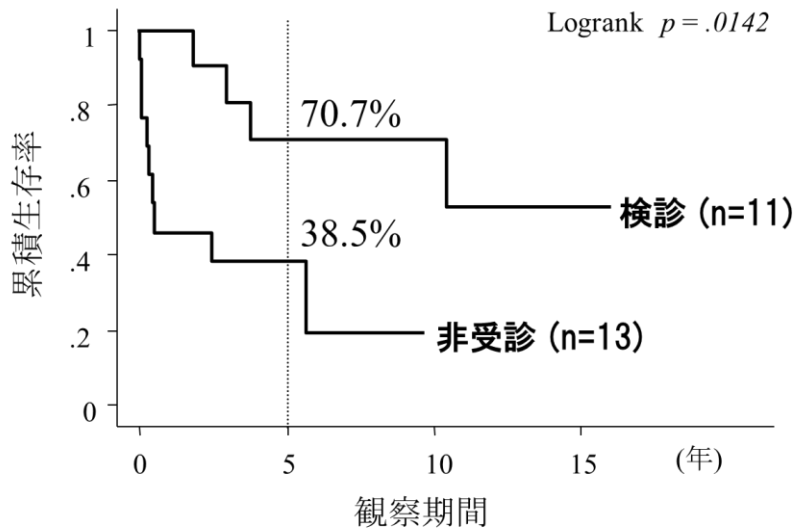


図13. 超高齢者群における累積生存率(全死因)

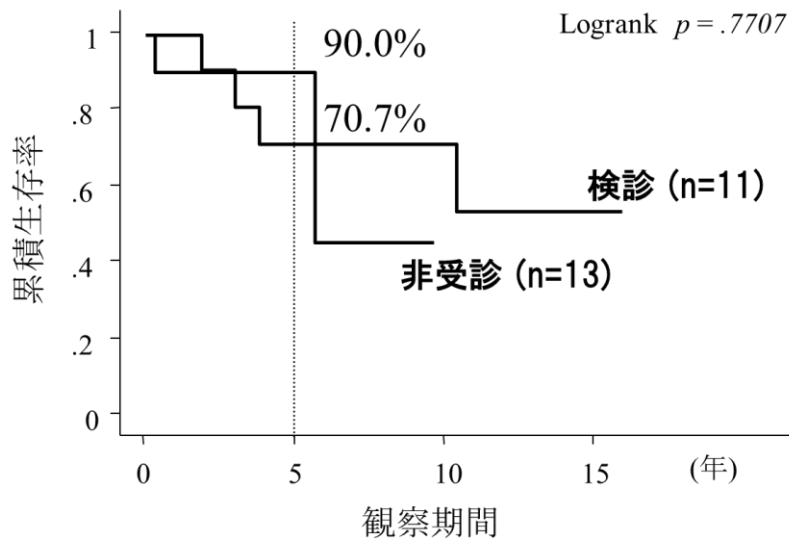


図14. 超高齢者群における累積生存率(胃癌死を除く全死因)

VI-3 考 察

平成 22 年度胃集検全国統計において、年齢別胃癌患者発見数は 70～74 歳がピークであり、発見率に関しては、80 歳以上で最も多かった[3].

今回の研究では、高齢者群の胃癌死を除いた累積生存率は、検診群は非受診群よりも有意に高く、胃がん検診のみならず、住民検診自体の介入による効果と考えられるが、self-selection bias の関与も否定できない。超高齢者群では、母数が少ないことが難点であるが、胃癌死を除いた累積生存率では差がみられないことと、全死因および胃癌死における累積生存率では検診群において有意に高い結果であったことから、超高齢者群においても胃がん検診の介入が有効であったと考えられる。

65～79 歳の高齢者では積極的に検診を介入すべきと考える。80 歳以上の超高齢者に関しても、パフォーマンスステータスなどを考慮した上で積極的に検診を介入すべきと考える。

VI-4 小 括

高齢者群、超高齢者群ともに検診群において、早期胃癌および内視鏡治療症例の占める割合が高く、5 年生存率も有意に高かった。

第Ⅶ章

総 括

わが国における胃癌の罹患数は122,910人(2008年),死亡数が49,129人(2012年)であり,罹患数では1位,死亡数では肺癌に次いで2番目に多い癌である[4].

胃内視鏡検診は,胃X線検診と比較して,胃癌発見率が2.7-4.6倍と高く[5],また早期胃癌の発見に有用である[6].しかし,平成22年度消化器集団検診全国集計資料によると,胃集団検診における胃X線検診受診者が6,939,489人であるのに対して,内視鏡検診受診者は409,075人であり,まだまだ趨勢はX線検診である.その報告によれば,胃癌発見率はX線検診群0.080%に対して,内視鏡検診群では,0.28%であり,このうち早期胃癌は75%であった[3].

しかし,現時点では内視鏡検診による死亡率減少効果を評価したエビデンスレベルの高い報告はなく,「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」班の報告では,集団を対象として内視鏡検診を実施することは勧められないと判定されている[2].一方,Krogsbollらによる無作為化試験対象のコクラン・システマティックレビューとメタ解析の結果では,一般健康診断は罹患率や死亡率を減らさないと結論づけている.Krogsbollはこの中で,健診受診や予防への取り組みを止めるべきであるということの意味しているわけではなく,システマティックな健診が効果を示さなかったことが重要な理由であり,個々に応じた健診を行う必要があると述べている[7].検診の有効性を死亡率減少効果のみで論じることには疑問が残るところではあるが,本邦の「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」班は,がん検診の評価指標はがんの死亡率であるとしている.

胃X線検診による胃癌死亡率の減少効果については,症例対照研究[8-10]とメタアナリシス[11](男性OR:0.39,95%CI:0.29-0.52,女性OR:0.50,95%CI:0.34-0.72)により男女ともに胃癌死亡率の減少効果が証明されており,コホー

ト研究においても死亡率減少効果が認められている[12-14]。また、胃がん検診高受診地区と低受診地区を比較した研究においても、高受診地区では男性 30.2%、女性 36.5%の死亡率減少を認めた ($p < 0.05$) だけでなく、低受診地区においても男性 14.1%、女性 22.6%の死亡率減少を認めた ($p < 0.05$) としている[15]。コスタリカでも非受診者との比較試験によりその有効性が報告されており[16]、胃 X 線検診は胃癌死亡率の減少に有効な検診として認知されている。しかし、X 線検診は、受診率の低迷、読影医の高齢化および減少などが問題視されている。検診受診間隔については、有意な胃癌死亡率低下は 3 年以内までとする報告が多く[5, 6, 10, 17, 18]、全体として胃がん検診の効果は、2~3 年間は持続することを示唆している。

内視鏡検診による胃癌死亡率減少効果について論じた報告は少ない。

Hosokawa らの福井県立病院受診症例を対象とし内視鏡検診群 2,192 例と検診未受診群 9,571 例を追跡したコホート研究では、検診受診群からは 5 例、対照群からは 63 例の胃癌死亡者が認められ、未受診群に対する内視鏡検診群の胃癌死亡の相対危険度は 0.3465 (95% CI: 0.1396-0.8605)であり、内視鏡検診は有効であるとしている[19]。一方、Riecken らの中国の胃癌最多発地域で行われた胃内視鏡検査によるコホート研究では、観察期間中に 85 人に胃癌が発症し、そのうち検診発見癌は 58 人 (68%) であり、検診で発見された群の方が検診外で偶然発見された群よりも有意に高い累積生存率であることを示した ($p = 0.0049$)。しかし、観察期間中の胃癌の SMR は 1.01 (95% CI: 0.72-1.37)、男性 1.13 (95% CI: 0.77-1.57)、女性 0.65 (95% CI: 0.26-1.32) であり、観察期間を前期と後期に分けて評価した SMR も、前期 0.97 (95% CI: 0.50-1.66)、後期 1.08 (95% CI: 0.72-1.55) であり、内視鏡検査による胃癌死亡率減少は認めなかったと報告している[20]。しかし、この研究での異型上皮は日本ではほ

とんどが早期胃癌と診断されるものと思われ、異型上皮症例に積極的な治療介入がなされていたなら、死亡率減少効果が観察された可能性があり、本研究の結果をそのまま本邦の検診データと同列に論じることについては慎重に検討すべきである。細川らは、人間ドックにおける内視鏡検診受診者と地域における胃 X 線検診受診者で発見された胃癌症例の生存分析を行っている。内視鏡検診群（51 例）および X 線検診群（245 例）の 5 年生存率は、それぞれ 90.2% および 80.4% で前者が有意に高値であったが ($p < 0.05$)，後者を 1 とした際の前者の胃癌死亡の相対危険度は 0.446 (95% CI : 0.108-1.844) であり、統計学的有意差は認められなかったとしている[21]。小越らは、新潟市胃内視鏡検診において、検診受診から 3 年以内の胃癌死亡率は男性 0.21%，女性 0.07% であるのに対して、検診未受診群ではそれぞれ 0.77%，0.32% と高値を示したとしている[22]。

年齢調整死亡率、SMR について評価した我々の研究では、年齢調整死亡率と SMR はともに経年的に減少した。しかし、上記による比較には欠点がある。内視鏡検診導入前後での比較であるため、経時的比較であること、対象集団が高齢化していること、内視鏡検診による胃癌発見症例の中には、X 線検診で将来発見される胃癌症例が含まれていること、長崎県全体でも死亡率の低下がみられていることなどが問題点としてあげられる。つまり、上五島町における胃癌死亡数および死亡率の低下は、内視鏡検診の効果であるかどうかは不明であり、Hp に対する除菌治療の推進や栄養状態の改善など他の要素も考えられる。これらの問題点を解決するため、胃がん検診受診群と未受診群の胃癌累積死亡率を比較するコホート研究と胃癌罹患者を対象とし検診受診群と非受診群を比較するコホート研究を行った。

内視鏡検診群，X線検診群および検診未受診群における後ろ向きコホート研究では，内視鏡検診群とX線検診群はともに検診未受診群と比べて有意に胃癌死の減少を認めた．内視鏡検診群，X線検診群の両群間の比較においては，全体のサンプルサイズ，胃癌の死亡数が少ないが，内視鏡検診は，胃癌死減少に関して有効性が証明されているX線検診に劣っていないことが示された．さらに胃癌罹患者を対象とした後ろ向きコホート研究では，内視鏡検診による胃癌死亡リスクの減少が認められた．

内視鏡検査では胃X線検査で指摘し難い微小病変を捉える機会が多いのは事実であり，西沢らは，胃がん検診で要精査例に直接胃X線を行い，さらに選択後内視鏡検査を施行した群と，胃がん検診対象者全例に内視鏡検査を施行した群と比較すると，後者において10mm以下の小病変や，U領域，前壁，大弯など胃X線検査で診断の難しい部位の病変の割合が多かったとしている[23]．しかし，一方で偽陰性例が多く存在することも決して無視できない問題である．細川らは，胃内視鏡検査後3年以内に新たに登録された胃癌を偽陰性とする，偽陰性率は22.2%であり，男性被験者，10年未満の経験の検査医において有意に高値であり，偽陰性症例において進行癌比率は，噴門穹窿部，体上部で高かったとしている[24]．内視鏡検診にて胃癌なしと診断された4,829人を追跡調査したところ，14例（6.3%）に胃癌が発見され，そのうち6例は進行癌であり，6例すべて初回検査から3年以内に発見され，すべてU領域であったとする報告もある[23]．これらは内視鏡検診診断の限界と考えられるが，猪股らは，内視鏡検査を内視鏡専門医が担当し，さらにダブルチェックを行うことで偽陰性率を下げる事ができたと報告している[25]．

今回の研究では，治療を要した偶発症はみられなかったが，日本消化器がん検診学会報告では，内視鏡検診に関する偶発症の発生率は0.087%であり[26]，一方，

X線検診では高濃度バリウムの使用が一般的になったことから誤嚥の問題があり、X線検診受診者の0.038%に誤嚥を認めたとしている[26]。また、渋谷らの報告では、バリウムによる腸閉塞の発生頻度は0.00039%となっており[27]、バリウムによる結腸穿孔の報告例もみられる[28]。

高齢化社会の到来により、離島である長崎県上五島地区においても胃がん検診受診者の年齢層は年々高齢化しており、近年では、70歳以上が全体の4割を占めている。平成22年度胃集検全国統計において、年齢別胃癌患者発見数は70～74歳がピークであり、発見率に関しては、80歳以上で最も多かった[3]。我々の高齢者を対象とした研究では、高齢者群の胃癌死を除いた累積生存率は、検診群は非検診群よりも有意に高く、胃がん検診のみならず、住民検診自体の介入による効果と考えられるが、self-selection biasの関与も否定できない。超高齢者群では、母数が少ないことが難点であるが、胃癌死を除いた累積生存率では差がみられないことと、全死因および胃癌死における累積生存率では、検診群において有意に高い結果であったことから、超高齢者群においても胃がん検診の介入が有効であったと考えられる。鳥取県の60歳以上の高齢者を対象とした研究では、過去1年間の胃がん検診の受診は有意に胃癌死亡率低下に寄与したと報告している[29]。また、高齢者群、超高齢者群ともに検診群において、早期胃癌および内視鏡治療症例が多く、手術より侵襲が低い内視鏡治療を受けられることは、高齢者にとってADL (Activities of Daily Living) に寄与するものとする。しかし、治療を決定する際には、生命予後に関与するの可否かを熟考しなければいけないことは言うまでもない。

高齢者検診においては特にリスク管理が重要であると考えられる。平成21年10月までの胃内視鏡検査事故に関連した訴訟事例は9事例であり、判明している範囲ではうち2例が60歳以上であった[30]。その内容については、食道・咽頭

穿孔，キシロカインによる薬剤性ショック，生検後出血，スキルス胃癌の見落としなどであり，基礎疾患を有することが多い高齢者においては，特に基本に忠実でかつ丁寧な内視鏡操作や救急カートなど緊急時に即座に対応できるような体制が必要である．

今後の課題としては，胃癌高危険群の囲い込み，適切な検診間隔の検討，検診受診率の底上げなどがあげられる．井上らは血清 HpIgG 抗体値と血清ペプシノゲン（Pepsinogen: PG）値の組み合わせによる ABC(D)検査により胃癌発症のリスク区分を行うことを提唱しており，費用対効果に寄与することが期待される[31]．乾らの報告では，ABC(D)検査と胃内視鏡検査を受けた 1,489 例（平均年齢 62 ± 14 歳，年齢幅 14-96 歳）のうち Hp，PG がいずれも陰性である A 群（Hp 除菌既往なし）は全体の 38%としているが[32]，対象を高齢者に限定した場合にはこの率は下がることが予想される．B 群（Hp⁺，PG⁻），C 群（Hp⁺，PG⁺）においては経年的に Hp，PG を測定し，その推移を追う必要があるが，高齢者の場合には A 群のほとんどは Hp，PG が陽性化することがないと推察されることから，高齢者では一度だけ Hp および PG を測定し，A 群に該当したものはローリスク群として胃内視鏡検診枠から除外することもひとつの方法ではないかと考える．受診率をあげるには，対策型検診の体制作りが必要であり[33]，これには行政との連携が最も重要である．また，経鼻内視鏡検査の導入により検査の苦痛を軽減させることも有用であると考えられる．上五島町の胃癌検診受診率は 20～30%程度と低い受診率であるが，受診率が低い検診の介入であるにも関わらず有効性が証明され，受診率の向上によりさらなる効果が期待される．

本研究の限界について記す．検診受診者と非受診者を比較する場合には，self-selection bias，lead-time bias，length bias などの影響を除外できない．検診

受診者は一般的に健康意識が高く、発病リスク自体が低くなる可能性があるとする self-selection bias や、癌が早期に発見されれば、症状が出て発見される時に比べてその分生存期間は長くなるとする lead-time bias、進行の早い癌は1年ごとの検査では発見し難く、進行の遅い癌は発見しやすい、つまり検診で発見される癌は低悪性度のものが多くなるとする length bias などが関与している可能性がある。

「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」班では、当初の目標は、内視鏡検診が X 線検診よりも死亡率減少効果において優れていることを証明することであったが、内視鏡検診の X 線検診に対する優越性は現時点では証明されていない。しかし、内視鏡検診は、X 線検診と同様に、胃癌死亡率を減少させる効果があり、対策型検診として内視鏡検診を押し進めていくべきであると考える。

今後も引き続き、内視鏡検診に関する死亡率減少を評価したデータを多施設および大きな母集団でかつ日本の各地域でも蓄積していく必要があるが、現時点では、内視鏡検診と X 線検診を受診者が自己選択できるような胃がん検診システムの構築を進めることが望まれる。

第Ⅷ章

おわりに

Ⅷ-1 結 論

人口2万人強の離島である上五島では、胃癌年齢調整死亡率、SMRは男女ともに経年的に減少した。内視鏡検診は検診未受診者との比較において胃癌死亡率減少効果を認め、X線検診に劣っていない可能性が示された。さらに、胃癌罹患者を対象とした研究においても、X線検診のみならず内視鏡検診も検診受診により胃癌死亡のリスクを減少させた。また、高齢者においても同様に内視鏡検診の有効性が示された。

Ⅷ-2 倫理的配慮

本研究遂行にあたっては、長崎県上五島病院倫理委員会より、課題名「胃内視鏡検診による胃がん死亡率低下における有効性の評価」に対して承認（平成20年1月10日）を得ており、また、自治医科大学疫学研究倫理審査委員会より、課題名「内視鏡胃癌検診による死亡率減少効果を評価するための臨床研究」に対して承認（平成21年6月9日、受付番号 第臨A08-84号）を得ている。

VIII-3 参考文献

- 1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127: 2893-2917, 2010.
- 2) 深尾 彰, 濱島ちさと, 渋谷大助, 山崎秀男, 井上和彦, 齋藤 博, 祖父江友孝. 有効性評価に基づく胃がん診療ガイドライン (普及版). *癌と化療* 33: 1183-1197, 2006.
- 3) 北川晋二, 宮川国久, 入口陽介, 小川眞広, 小林正夫, 長田裕典, 丹羽康正, 藤谷幹浩, 松浦隆志, 松田 徹. 日本消化器がん検診学会全国集計委員会. 平成 22 年度消化器がん検診全国集計 *日消がん検診誌* 51 : 75-101, 2013.
- 4) 国立がん研究センター, がん対策情報センター. 人口動態統計によるがん死亡データおよび地域がん登録全国推計によるがん罹患データ. URL : <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> (2013 年 9 月 24 日閲覧) .
- 5) Tashiro A, Sano M, Kinameri K, Fujita K, Takeuchi Y. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan. *World J Gastroenterol* 12: 4873-4874, 2006.
- 6) Waye JD, Aabakken L, Armengol-Miro JR, Llorens P, Williams CB, Zhang QL. Screening for GI cancer and payment mechanisms. *Gastrointest Endosc* 55: 453-445, 2002.
- 7) Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, Gøtzsche PC. General health

checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 20: 345: e7191, 2012.

- 8) 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* 38: 829-833, 1986.
- 9) Fukao A, Tsubono Y, Tsuji I, Hisamichi 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* 60: 45-48, 1995.
- 10) 阿部陽介, 光島 徹, 永谷京平, 井熊 仁, 南原好和. Case control studyの方法を用いた胃癌死亡減少に対する胃癌集団検診の効果の疫学的評価-胃集検の効率化の検討-. *日消誌* 92: 836-845, 1995.
- 11) Tsubono Y, Hisamichi S. Screening for gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 3: 9-18, 2000.
- 12) Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, Hoshiyama Y, Yatsuya H, Sakata K, Kondo T, Kikuchi S, Toyoshima H, Hayakawa N, Tamakoshi A, Ohno Y, Fujino Y, Kaneko S; Japan Collaborative Cohort Study Group. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 106: 103-107, 2003.
- 13) Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S; 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* 118: 2315-2321, 2006.
- 14) Miyamoto A, Kuriyama S, Nishino Y, Tsubono Y, Nakaya N, Ohmori K, Kurashima K, Shibuya D, Tsuji I. Lower risk of death from gastric cancer

among participants of gastric cancer screening in Japan: a population-based cohort study. *Prev Med* 44: 12-19, 2007.

- 15) 有末太郎, 田村浩一, 吉田裕司, 手林明雄, 山口由美子, 池田成之, 大塚忍. 胃集検の高受診率町村と低受診率町村における胃癌死亡率の検討. *日消集検誌* 73: 26-32, 1986.
- 16) 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* 97: 837-843, 2007.
- 17) 坪野吉孝, 深尾 彰, 久道 茂, 菅原伸之, 池田 卓. 胃集検の有効性と適正な受診間隔に関する検討 症例対照研究. *日消集検誌* 31: 13-8, 1993.
- 18) 山崎秀男, 大島 明, 河島輝明, 三木信夫, 岡野弥高, 遠藤幸子, 宮本真由美, 森井 健. Case-Control Study の手法による最適な胃集検受診間隔の検討. *日消集検誌* 93: 30-34, 1991.
- 19) Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, Hattori M, Dohden K, Ohta K, Ito Y, Aoyagi H. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol* 43: 1112-1115, 2008.
- 20) Riecken B, Pfeiffer R, Ma J.L., Jin ML, Li JY, Liu WD, Zhang L, Chang YS, Gail MH, You WC. No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk. *Prev Med* 34: 22-28, 2002.
- 21) 細川 治, 宮永太門, 浅海吉傑, 海崎泰治, 松田一夫, 田中正樹, 服部昌和, 道傳研司, 林 裕之, 平沼知加志. 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.

- 22) 小越和栄, 成澤林太郎, 加藤俊幸, 齋藤征史, 船越和博, 木滑孝一, 藤田一隆, 佐野正俊. 新潟市住民に対する胃がん内視鏡検診. *日消がん検診誌* 47 : 531-541, 2009.
- 23) 西沢 護, 野本一夫, 細井董三, 岡田利邦, 牧野哲也, 山田耕三, 志賀俊明, 吉沢英紀, 徳重順治, 稲垣 勉, 泉 正治, 尾辻章宣. 早期胃癌診断におけるルーチン検査の確かさ—内視鏡検診 (panendoscopy) からみて—. *胃と腸* 20: 949-954, 1985.
- 24) 細川 治, 服部昌和, 武田孝之, 渡辺国重, 藤田 学. 胃がん拾い上げにおける内視鏡検査の精度. *日消集検誌* 42: 33-39, 2004.
- 25) 猪股芳文, 加藤勝章, 島田剛延, 渋谷大助. 偽陰性率から見た内視鏡検査の精度管理の問題点および対策についての検討. *日消がん検診誌* 47 : 542-551, 2009.
- 26) 胃がん検診精度管理委員会報告. 平成 22 年度胃がん検診偶発症アンケート調査報告. *日消がん検診誌* 51 : 250-255, 2013.
- 27) 渋谷大助, 今野 豊, 相田重光, 加藤勝章, 島田剛延. 間接 X 線検査による胃集検における偶発症. *日消がん検診誌* 44 : 251-258, 2006.
- 28) 岡田晃斉, 青竹利治, 土居幸司, 田中文恵, 藤井秀則, 広瀬由紀. 胃癌検診後にバリウムにより結腸穿孔をきたした 1 例. *日臨外会誌* 73: 3203-3206, 2012.
- 29) 謝花典子, 濱島ちさと, 西田道弘, 三浦邦彦, 岸本拓治. 胃内視鏡検診の現状と有効性評価に向けた取り組み. *日がん検診断会誌* 17: 229-235, 2010.
- 30) 日山 亨, 田中信治, 茶山一影, 吉原正治. 胃内視鏡検診のリスク管理—新聞記事および訴訟事例の検討から—. *日がん検診断会誌* 17: 197-203,

2010.

- 31) 井上和彦, 東山 真, 谷 充理, 高村明美, 花ノ木睦巳. 国内分離株から作成された血清ヘリコバクターピロリ抗体を用いた, ペプシノゲン法併用による胃の”健康度”評価. *日がん検診断会誌* 12 : 138-143, 2005.
- 32) 乾 純和, 大和田進, 蘇原直人, 福田香緒里, 堀 智子, 近藤裕子, 乾 正幸. *Helicobacter pylori* 感染と胃癌—血清診断 (pepsinogen, Hp 抗体) からみた胃癌ハイリスクグループ—. *胃と腸* 44 : 1381-1396, 2009.
- 33) 深尾 彰. 公衆衛生とがん検診. *日消集検誌* 43: 615-22, 2005.

Ⅷ-4 謝 辞

本研究は, 平成 19-21 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」(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) の助成によって行われた。

本稿を終えるに当たり, ご指導およびご鞭撻を頂きました自治医科大学附属さいたま医療センター 吉田行雄教授, 資料を提供して頂きました放射線影響研究所・長崎研究所および新上五島町役場に御礼申し上げます。