

20030424

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

がんの罹患高危険群の抽出と  
予後改善のための  
早期診断及び早期治療に関する研究  
( CT肺がん検診有効性コホート研究 )

平成 15 年度

総括・分担研究報告書

主任研究者 鈴木隆一郎

平成 16(2004)年4月

# 目 次

## I. 総括研究報告

がんの罹患高危険群の抽出と予後改善のための早期診断及び早期治療に関する研究

鈴木隆一郎 ---- 2

資料 1. 肺がん検診で救命し得なかった理由

----15

## II. 分担研究報告

1. 大阪府における地域住民を対象としたCT検診受診者の追跡調査に関する研究

鈴木隆一郎 ---- 16

2. 長野県における地域住民を対象としたCT検診受診者の追跡調査に関する研究

曾根 修輔 ---- 24

3. 愛媛県におけるCR・CT 検診の追跡調査に関する研究

望月 輝一 ---- 30

4. 千葉県におけるCT一次・二次検診の追跡調査に関する研究

長尾 啓一 ---- 38

5. 新潟県における職域CT検診の追跡調査に関する研究

新妻 伸二 ---- 47

6. 都市部での住民対象CT検診の感度分析に関する研究

吉村 明修 ---- 53

7. 茨城県における職域総合検診・禁煙指導の追跡調査に関する研究

中川 徹 ---- 59

8. 岡山県における間接X線写真無所見者を対象としたCT検診の追跡調査に関する研究

西井 研治 ---- 66

9. 神奈川県における会員制通常型・CT検診の追跡調査に関する研究

岡本 直幸 ---- 72

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

---- 76

## III. 研究成果の刊行物・別刷

---- 81

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

総括研究報告書

## がんの罹患高危険群の抽出と予後改善のための早期診断及び早期治療 に関する研究

主任研究者 鈴木隆一郎 大阪府立成人病センター 研究所 特別研究員

研究要旨 肺がんは重喫煙者という明瞭な罹患高危険群が存在する疾患であるが、その予後はきわめて不良である。近年わが国で開発された低線量らせん CT による肺がん検診は、肺がん患者の予後を大幅に改善することが期待されている。本研究班では CT 検診の受診者と従来型検診の受診者をコホート研究の手法を用いて追跡し、肺がん死亡率の減少をもたらすか否かを検討する。本年度は9地区中5地区での追跡調査が終了し、男性においては、CT検診を受診することで、通常検診受診よりも約36%の肺がん死亡率減少効果を示唆する成績を得た。しかし追跡期間が約3年と短いことから、女性に関しては、差を認めるに至らなかった。今後、残り4地区の追跡調査を完遂させるとともに、追跡期間の延長が必要であると考えます。

### 分担研究者

鈴木隆一郎	大阪府立成人病センター 研究所	特別研究員
曾根 脩輔	JA 厚生連安曇総合病院	病院長
望月 輝一	愛媛大学医学部放射線医学教室	教授
長尾 啓一	千葉大学保健管理センター	教授
新妻 伸二	新潟県労働衛生医学協会プラーカ健康増進センター	所長
吉村 明修	日本医科大学第4内科	講師
中川 徹	日立健康管理センター	主任医長
西井 研治	岡山県健康づくり財団附属病院	院長
岡本 直幸	神奈川県立がんセンター研究第三科(疫学)	科長

## A. 研究目的

2002年の人口動態統計によれば、我が国における肺がん死亡数は男 41,146 人、女 15,259 人で、それぞれがん死亡の第1位、第3位を占めており、がん対策上大きな位置を占めるがんの一つである。肺がん患者の生存率は約 10%と低く、治療法の進歩に伴う改善傾向が見られない代表的難治がんの一つである。肺がんの原因は主に本人の喫煙であり、重喫煙者という明瞭な罹患高危険群が存在する。特に我が国の成人男性喫煙率は約 55%と先進国の中では依然高率であり、その意味では我が国の成人男性の過半数が肺がんの罹患高危険群であると言える。この肺がん対策として、最も重要なものは喫煙対策であることは言うまでもないが、禁煙者における肺がんリスクは、禁煙後も長期間残存することが示されており、喫煙対策だけで肺がん死亡率を短期間に減少させるには限界があると考えられる。

我が国では、単純 X 線と高危険群（主に喫煙指数 600 以上の喫煙者）に対する喀痰細胞診を用いた肺がん検診（以下従来型検診）が、1987 年より老人保健法のがん検診として導入され、ほぼ全国的に広く行われてきた。この従来型肺がん検診が肺がん死亡率減少効果を示す科学的根拠は世界的に見ても乏しく、他の諸外国で従来型肺がん検診は健康施策としては推奨されていなかった。しかし我が国で行われた 6 つの症例対照研究の成績はいずれも年 1 回の従来型検診受診により 30-50%の死亡率減少効果があることを示しており、2001 年に出された「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書では、従来型検診が適切に行われれば、死亡率減少に寄与する可能性が高く、

継続して実施する相応の根拠があると指摘されている。

ところが、従来型肺がん検診は、他の臓器のがん検診に比べて精度が低いことも事実であり、精度の高い新たな検診手法の開発が必要とされている。従来精密検査機器として使用されてきた CT を、肺がん検診のスクリーニング段階で用いることで、従来型検診の数倍の肺がん発見率が得られることが、我が国の複数の施設から世界に先駆けて報告されている。すでに我が国では実人数 4 万人以上が CT 検診を受診し、数百例の肺がん症例が発見されている。先駆的に行われた一部の CT 検診発見肺癌の 5 年生存率は約 70%と、従来型検診の 2 倍であり、大幅な予後改善がもたらすことが期待される。ただし生存率のみの評価は、lead time bias、length bias、self-selection bias、overdiagnosis bias の 4 つのバイアスの影響のために、死亡率減少効果を過大に推定することが知られている。特に CT 検診の場合、前臨床期発見可能期間（検診で発見可能となってから症状が発現するまでの期間）の長さが 5~10 年と非常に長いとされており、これらのバイアスの影響を強く受けると考えられる。従って、生存率による死亡率減少効果の推定には限界があり、CT 検診受診者と非受診者の間で、肺がん死亡率を直接比較する研究が必須と考えられる。

そこで本研究班では、すでに実施された CT 検診のデータを活用する non-concurrent cohort study の手法を用いて、肺がん CT 検診の受診が肺がん死亡率の減少に繋がるのか否かを検討することを、研究目的とした。

## B. 研究方法

本研究においては、すでに実施されたCT検診の受診者を研究群（CT検診群）、ほぼ同時期に同地域で行われた従来型検診の受診者を対照群（通常検診群）として、過去にさかのぼって登録し、コホートとして追跡し、その予後を把握し、両群の累積肺がん死亡率をエンドポイントとして比較することを、研究全体の方法とした。

初年度に当たる平成13年度には研究組織の構築とデータベースの作成を主に行った。次年度に当たる平成14年度には対象者の登録を引き続き行い、データの整理と照合を行った。第3年度に当たる平成15年度には、追跡調査の実施と中間解析を行った。

検討の対象として、当該検診を検討期間中に受診した受診時40才以上の男女を対象集団と定義し、昨年度全9地区において、CT検診群50,070人（男性32,079人、女性17,991人）、通常検診群104,928人（男性46,521人、女性58,407人）が登録されている。

喫煙の情報に関しては、登録時以外の喫煙情報も入手できる場合は、個人単位で評価し、できるだけ喫煙指数の高いと考えられるデータを採用した。具体的には一日喫煙本数が毎年異なる申告の場合は、最大の本数を採用し、喫煙開始年齢が異なる場合は、より若年側に申告している年齢を採用した。喫煙指数は、一日喫煙本数と喫煙年数の積で求めたが、どちらかが不明（もしくは両者不明）の場合は、喫煙指数計算不能とした。喫煙状況に関しては、長野地区では問診時にその情報を収集していなかった。

追跡は、登録時から平成14年12月31日までとし、転出は転出日で観察打ち切りとした。職域検診を対象とする新潟・日立に関しては、退職をもって転出と当初定義した。死因の把握のため、総務省へ人口動態調査死亡小票の目的外使用を申請していたが、閲覧の許可が平成15年4月14日付けの官報に総務省告示第311号として掲載された。これを受けて、新潟・日立を除く各地域では該当市町村長宛に協力依頼を申請し、対象者名簿の住民票を元にした異動情報の調査を行った。日立に関しては、平成15年度の検診受診者台帳と照合し、未受診者の在職状況を調査した。CT検診群に関しては、大半のものが住所や連絡先が記録されていたため、電話で連絡を取り、安否を確認した。しかし通常検診群に関しては、連絡先が記録されていないことから、現時点で全体の約2割の退職者の安否が確認できていない。また退職日が記録されておらず、最終受診日を追跡終了日とせざるを得なかった。また新潟に関しても同様に、CT検診群に関しては住所が記録されていたため、住所地において住民票請求を行い、異動を確認した。しかし通常検診群に関しては、対象者個人の連絡先が記録されていないため、職場が死亡を確認している人（現職中の死亡者）に関しては、住所を職場から提供してもらい、がん登録との照合に用いた。しかし退職者に関しては、現時点で住所情報の提供はうけていないため、退職日をもって打ち切りとし、その後の追跡はできていない。

死因の把握に関しては、当該保健所で、死亡小票を閲覧した。大阪では大阪府がん登録資料と照合したが、肺がん死亡のまれ

は認められなかった。新潟でも新潟県がん登録資料と照合したところ、約 20 例の死亡を把握した。これは主に通常検診群で退職後の死亡者であった。退職から死亡までの期間は 1 年程度が多かった。死因として、人口動態調査死亡票の死亡死因一覧表にコードされた原死因コードを解析に用いたが、肺がん死亡と考えられる症例に関しては、各分担研究者がすでに入手している臨床情報を元に、検討会を行い、多種多様なパターンがあることが判明した。ここでの議論を元に、資料 1 “肺癌検診で救命し得なかった理由”を作成した。

解析として、男女別の粗死亡率を求めるとともに、平成 12 年度人口動態調査の全国性年齢階級別死亡率を期待率として間接法で求めた期待死亡数と実測死亡数との比（実測期待比：O/E 比）を求めた。O/E 比の 95%信頼区間は、母集団がポアソン分布に従っていると仮定して求めた。両群間の喫煙の偏りを補正するために、比例ハザードモデルを用いて、男性に関して、年齢・喫煙指数調整肺癌死亡ハザード比を求めた。

（倫理面への配慮）

初年度に、各地域での検診実施施設内に施設データセンターを設置し、研究対象者の個人情報の管理を図った。大阪府立成人病センター調査部疫学課に設置した中央データセンターには、個人識別情報を削除し、匿名化された情報のみが送られてくるようにした。本研究計画は、平成 13 年 10 月 30 日に行われた大阪府立成人病センター倫理審査委員会において、大阪府立成人病センターのホームページで研究計画を広報することを条件に承認された。これをうけて各施設で倫理審査委員会が存在する場合は順

次その承認を得た。平成 14 年 4 月より大阪府立成人病センターのホームページ上で公開中である。

＜疫学研究に関する倫理指針との整合性＞

平成 14 年 6 月 17 日付けで、文部科学省研究振興局長と厚生労働省大臣官房厚生科学課長の連名で、配布された疫学研究に関する倫理指針の施行等についての通知によれば、本研究計画は、「人体から採取された試料（血液や遺伝子）を用いない場合」の「既存試料等のみを用いる観察研究」に相当する。この場合、「研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の実施についての情報を公開しなければならない。」と規定されている。

本研究は過去に検診を受診したものを後から追跡する研究であり、追跡研究に対するインフォームド・コンセントを本人から得ていないが、そのことを研究計画書に明示した上で、倫理審査委員会で公開を条件に承認を得ている。また、実際に大阪府立成人病センターのホームページ上で研究計画を公表中である。このことから、本研究が疫学研究に関する倫理指針を満たしているものと考えられる。

## C. 研究結果

平成 16 年 2 月末の時点で全 9 地区のうち大阪・荒川・千葉・岡山の 4 地区は、追跡調査が終了していた。また長野に関しては、平成 11 年 3 月までの追跡調査がすでに終了していた。しかし残り 4 地区に関しては、平成 16 年 2 月時点で、まだ追跡調査は完遂されていなかった。よって、以下は追跡調査が終了している 5 地区（CT 検診群

17,022, 通常検診群 57,836 人)による解析結果を中間解析として示す。

表 1 に各群の性・年齢構成を示した。男女比はCT検診群が約 1.2 : 1 で男性が若干多いが、通常検診群は約 1 : 1.8 で女性が多い。これはCT検診が意識的に肺癌の高罹患群をリクルートしたのに比べて、従来型検診では受診希望者をそのまま受診させてきたためであり、老人保健事業報告に報告されている住民検診受診者の男女別構成とほぼ同じである。また年齢では、60 歳代が各群とも最頻であるが、CT検診群では 70 歳以上が 1 割程度であったのに比べて、通常検診群の 2 割強を 70 歳以上が占めていた。

表 2 に喫煙指数の分布を示す。これも喫煙者を中心にCT検診のリクルートが行われていたため、男女ともCT検診群の方が喫煙指数が有意に高い分布であった。

異動状況の調査結果を表 3 に示す。今回中間解析に用いた 5 地区はすべて住民検診型で行われた検診を評価したものであり、異動状況の調査はすべて住民票を元に行った。CT検診群の現存者は男性で 96.7%、女性で 97.4%、通常検診群では男性で 93.7%、女性で 96.5%であった。転出は総じて 1-2%と低い割合を示した。

表 4 に各群の 5 才階級別追跡人年を示す。CT検診群の男性の総追跡人年は 28,012 人年、女性では 24,057 人年で、一方通常検診群の総追跡人年は男性 82,110 人年、女性では 147,952 人年であった。

表 5 に各群の追跡期間の分布を示す。各群男女とも登録後 2-3 年にピークのある分布であったが、追跡期間が 5 年を越えるものも両群の 20%程度を占めた。平均追跡期

間はCT検診群 3.1 年で、通常検診群は 4.0 年であった。

表 6 に各群の男女別粗死亡率を示した。CT検診群の肺癌粗死亡率は男性で 50.0、女性で 20.8 (いずれも対 10 万人年)、通常検診群の肺癌粗死亡率は男性で 84.0、女性で 12.2 であった。男性においてCT検診群の方が、肺癌粗死亡率が低い傾向が認められたが、肺癌以外の全死因死亡と比較しても、CT検診群の男性の粗死亡率は低かった。

次に両群間の年齢分布の偏りを補正するために、間接法で期待死亡数を求め、実測期待比(O/E 比)を比較した(表 7)。男性の肺癌死亡に関する O/E 比は、CT検診群で 0.39 と通常検診群の 0.53 に比べて低い傾向が認められた。また肺癌以外の全死因死亡に関する O/E 比は両群とも 0.45 前後で差は認められなかった。

最後に、男性に関して、比例ハザードモデルを用いて、年齢と喫煙指数で調整した肺癌死亡に関するハザード比を求めた(表 8)。通常検診群の男性の肺癌死亡リスクを 1 とした場合のCT検診群のハザード比は、0.64 (95%信頼区間 0.37-1.15) であった。このことは、統計学的有意差は認められないが、男性がCT検診を一度でも受診することで、従来型検診を受診することに比べて、約 36%の肺癌死亡率減少効果があることを示唆している。

#### D. 考察

増加し続ける肺癌の二次予防対策として低線量 CT を用いた肺癌検診が世界的に注目されているが、その有効性はまだ立証されていない。本研究は、コホート研究

の手法を用い、従来我が国で行われてきた間接 X 線と喀痰細胞診を用いた従来型検診と CT 検診とを肺癌死亡率減少効果という指標で比較する研究である。3 年計画の研究班を組織し、当初予定では次年度に追跡調査を行い、3 年目に解析を行う予定であったが、死因の把握に必須である人口動態調査死亡小票の目的外使用の許可が官報に掲載されたのが研究計画の 3 年目にあたる平成 15 年 4 月であったため、追跡調査はそれ以降に行わざるを得なくなった。このため現時点で全国 9 地区のうち 4 地区では、残念ながら追跡調査は完了していない。

今回中間解析に用いた 5 地区に関しては、いずれも住民検診ベースで行われたものである。これらは、死亡小票の閲覧許可が得られたことをきっかけに、異動調査が可能となったが、追跡が終了していない 4 地区のうち職域検診を対象としている 2 地区の通常検診に関しては、異動情報の把握が極めて困難な状況にある。職域検診では検診機関と受診者個人の直接的なつながりはなく、個人情報には保管されていない。各職域では在職者の管理はしているが、退職者の記録は保管されていない。また市町村と異なり、中小規模の職域や健保組合にこのような疫学研究を行う土壌がないことに加えて、個人情報保護に関する過剰な防衛反応が一部では見られ、研究の完遂に大きな障害となっている。

研究第二年度に登録された CT 検診群と通常検診群の性年齢構成に比べて、今回研究に用いた 5 地区からなる集団の構成は、更に女性の比率の多い集団となった。これは住民検診では、女性の受診者が多いことによるもので、CT 検診群ではほぼ男女比

1.2:1、通常検診群では男女比 1:1.8 という構成であった。このため男女込みでの比較は、両群間を正しく比較していることにはならず、また研究班全体の成績を反映するものでもない。よってすべての解析は男女別に行った。

さらに年齢階級別での構成を見ると、50 歳代から 60 歳代が CT 検診群の 7 割を占め、70 歳代以上は 1 割強である。一方通常検診群では、受診者の年齢のピークは同じであるが、40 歳代や 70 歳代の受診者も多く裾広がり分布を示している。死亡率の高い 70 歳代の占める率が異なるため、全年齢をひとまとめとした比較は、年齢の偏りによる影響を大きく受ける可能性があることから、年齢の調整も必要と考えられた。実際男性の肺癌死亡に関しての粗死亡率を見ると、CT 検診群の方が通常検診群よりも低い傾向が認められたものの、肺癌以外の全死因でも同じ傾向が認められた。全死因死亡での死亡率の差は、CT 検診群の方があらゆる死因で死亡しにくい集団であるということの意味する。この場合、年齢による偏りがなければ、selection bias が CT 検診群により大きく混入していたことになる。しかし、間接法による O/E 比を求めることで、年齢を調整すると、肺癌以外の全死因死亡率の差はほぼ消失し、肺癌死亡の差のみが残存した。また、各死因の O/E 比を見ると、ほぼ有意に 1 より小さいものが多いことが示された。すなわち両群は、一般集団に比べて有意に死亡率の低い集団であるという意味で、self-selection bias(ここでは特に healthy screenee bias)が、明らかに混入しているものと考えられる。このため、結果を一般集



団に適用できるかという意味での外的妥当性 (external validity) は保たれていない。しかし、両群間の全死因死亡には差がないことから、この bias は両群間に均等に係っており、両群間を比較することは妥当であるという意味での内的妥当性 (internal validity) は保たれていると見てよいと考える。

喫煙は肺がんの罹患および死亡に影響する最大の交絡因子であり、解析の際には調整することが必須となる。今回検討した5地区では、喫煙情報不明者が比較的少なく、これらを除外しても大きな影響はないものと考えられる。男性に限って、比例ハザードモデルを用いて、喫煙指数と年齢を調整した肺がん死亡ハザード比を算出した。その結果通常検診群の肺がん死亡リスクを1とした場合の CT 検診群の肺がん死亡ハザード比は 0.64 となった。統計学的有意差は認められなかったが、この結果は CT 検診受診により従来型検診受診に比べて約 36% の死亡率減少効果をもたらすことを示唆する成績であった。この結果は、研究計画でサンプルサイズを計算する際に、我々が予想した効果の大きさとほぼ同じものであった。

男性に関しては、平均追跡期間約3年の段階においても、ほぼ予想される結果を得ることができたが、女性に関しては、ほとんど両群間で差を認めなかった。この短い追跡期間では、両群とも死亡者数が少なく、評価には至らなかったものとする。女性に発生する肺がんの大半は、腫瘍増大速度が極めて緩徐なものであり、このような腫瘍による死亡を評価するためには、かなり長期の追跡が必要であろう。また男性にお

いても、かつては腫瘍増大速度が極めて速い肺がんが大半であったが、近年では集学的治療の進歩等もあり、4-5年を経過してはじめて再発する例も、医療機関では多く経験されるようになってきた。このような状況をふまえて、3年という追跡期間は、検診の真の効果を評価するには、あまりにも短い期間であり、追跡期間の延長が必要である。

## E. 結論

CT 検診の受診により男性は3年程度の追跡期間で約 36% の肺がん死亡率減少効果が、従来型検診に比べて認められることを示したが、女性に関しては、差を認めるにはいたらなかった。今後、残る4地区の追跡調査を完遂させていくとともに、追跡調査の延長が必要である。また肺がん検診の一翼を、単純 X 線とともに支えてきた喀痰細胞診については、本研究では全く評価をしていない。これについても、科学的手法での検討が必要と考える。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 鈴木隆一郎 CT 検診の意義とわが国の現状 MOOK 肺癌の臨床 29-35, 篠原新出版 2003
2. 楠洋子、中山富雄、鈴木隆一郎. 小型肺がんに対するらせん CT の意義 癌の臨床 49(10) 1035-1042 2003
3. 楠洋子、中山富雄、鈴木隆一郎. 肺がん検診の評価と今後. 日本がん検診・診

断学会 10(2)188-191, 2003

2. 学会発表

1. 中山富雄、鈴木隆一郎. CT肺癌検診の経済評価. 第25回臨床研究・生物統計研究会(仙台)、2003.
2. 中山富雄、楠 洋子、鈴木隆一郎、他. 胸部CT検診発見肺癌の生存率－従来型検診との比較－. 第11回胸部CT検診研究会大会(千葉)、2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1. 両群の性・年齢構成別分布

	CT 検診群				通常検診群			
	男性		女性		男性		女性	
40-44	602	6.5	475	6.1	1,730	8.4	3,965	10.6
45-49	835	9.0	715	9.2	2,093	10.2	4,876	13.1
50-54	983	10.6	1,122	14.5	1,752	8.5	4,476	12.0
55-59	1,065	11.5	1,342	17.3	2,023	9.9	4,983	13.4
60-64	2,044	22.0	1,732	22.4	3,459	16.9	5,788	15.5
65-69	2,051	22.1	1,406	18.2	3,770	18.4	5,573	14.9
70-74	1,427	15.4	842	10.9	3,094	15.1	4,065	10.9
75-79	213	2.3	80	1.0	1,487	7.2	2,211	5.9
80-84	53	0.6	22	0.3	809	3.9	1,057	2.8
85・	9	0.1	4	0.1	306	1.5	319	0.9
計	9,282	100.0	7,740	100.0	20,523	100.0	37,313	100.0

表2. 両群の喫煙指数の分布

	CT 検診群				通常検診群			
	男性		女性		男性		女性	
0	1,415	15.2	6,583	85.1	7,278	35.5	34,403	92.2
1-599	2,978	32.1	885	11.4	6,359	31.0	2,534	6.8
600・	4,889	52.7	272	3.5	6,886	33.6	376	1.0
計	9,282	100.0	7,740	100.0	20,523	100.0	37,313	100.0

表3. 異動(2002年12月31日までの追跡)

	C T 検診群				通常検診群			
	男性		女性		男性		女性	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
現存	8,975	96.7	7,537	97.4	18,682	93.5	34,962	96.4
転出	119	1.3	150	1.9	458	2.3	804	2.2
死亡	188	2.0	53	0.7	844	4.2	510	1.4
合計	9,282	100.0	7,740	100.0	20,523	100.0	37,313	100.0

表4. 追跡人年

	C T 検診群				通常検診群			
	男性		女性		男性		女性	
	人数	(人年)	人数	(人年)	人数	(人年)	人数	(人年)
40-44	602	1,809.9	475	1,541.0	1,730	7,700.5	3,965	16,998.8
45-49	835	2,932.7	715	2,662.8	2,093	9,349.3	4,876	20,639.4
50-54	983	3,216.2	1,122	3,659.1	1,752	7,616.3	4,476	18,257.1
55-59	1,065	3,406.8	1,342	4,317.9	2,023	8,778.1	4,983	20,453.9
60-64	2,044	5,888.8	1,732	5,200.7	3,459	14,182.2	5,788	23,523.0
65-69	2,051	5,798.0	1,406	4,008.8	3,770	14,538.4	5,573	21,693.2
70-74	1,427	4,101.8	842	2,332.3	3,094	11,340.5	4,065	14,822.2
75-79	213	646.4	80	250.4	1,487	5,108.6	2,211	7,316.5
80-84	53	177.7	22	69.7	809	2,573.9	1,057	3,323.2
85-	9	34.2	4	14.4	306	922.6	319	924.9
合計	9282	28012.5	7740	24057.1	20523	82110.4	37,313	147,952.2

表5. 性別追跡期間の分布

	C T 検診群				通常検診群			
	男性		女性		男性		女性	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
0-1	678	7.3	805	10.4	467	2.3	585	1.6
1-2	1,239	13.3	1,234	15.9	879	4.3	1,468	3.9
2-3	4,447	47.9	3,234	41.8	9,268	45.2	17,037	45.7
3-4	1,055	11.4	560	7.2	1,517	7.4	3,879	10.4
4-5	178	1.9	156	2.0	1,219	5.9	2,376	6.4
5-6	642	6.9	586	7.6	1,448	7.1	1,748	4.7
6-7	1,043	11.2	1,165	15.1	5,725	27.9	10,220	27.4
合計	9,282	100.0	7,740	100.0	20523	100.0	37,313	100.0

表6. 粗死亡率（厚生労働省の原死因コードからの集計）

	C T群		通常検診群	
	実測死亡数	粗死亡率 (対10万人年)	実測死亡数	粗死亡率 (対10万人年)
<b>男</b>	(28,012.5人年)		(82,110.4人年)	
肺がん	14	50.0	69	84.0
肺がん以外の全死因	174	621.2	775	943.9
肺がん以外の悪性新生物	62	221.3	291	354.4
循環器	58	207.1	216	263.1
<b>女</b>	(24,057.1人年)		(147,952.2人年)	
肺がん	5	20.8	18	12.2
肺がん以外の全死因	48	199.5	492	332.5
肺がん以外の悪性新生物	18	74.8	154	104.1
循環器	15	62.4	161	108.8

表7. 期待死亡数と実測死亡数（厚生労働省の原死因コードからの集計）

死亡数	CT群			通常検診群		
	実測数 O	期待数 E	実測期待比 O/E (95%CI)	実測数 O	期待数 E	実測期待比 O/E (95%CI)
<b>男</b>						
肺がん	14	35.8	0.39(0.21-0.62)	69	129.7	0.53(0.41-0.66)
肺がん以外の全死因	174	355	0.44(0.30-0.60)	775	1346.4	0.47(0.38-0.57)
肺がん以外の悪性新生物	62	131.9	0.57(0.33-0.93)	291	439.8	0.66(0.42-0.79)
循環器	58	98.5	0.59(0.16-0.74)	216	402.1	0.54(0.20-0.50)
<b>女</b>						
肺がん	5	10.8	0.46(0.14-0.96)	18	49.5	0.36(0.00-0.62)
肺がん以外の全死因	48	205.9	0.23(0.02-0.25)	492	971.4	0.51(0.30-0.51)
肺がん以外の悪性新生物	18	68.6	0.26(0.02-0.72)	154	331.9	0.46(0.16-0.56)
循環器	15	66.8	0.22(0.13-0.35)	161	309.6	0.52(0.23-0.59)

表 8. 多変量解析

群、性別、登録時年齢、喫煙指数をモデルに加えたCox 比例ハザードモデルによる解析  
(男性のみ)

	肺がん死亡	追跡人年	ハザード比	95% C I
<b>Group</b>				
通常検診群	69	82,110	1	-
C T検診群	14	28,012	0.64	0.37-1.15
<b>年齢</b>				
40-59	12	44,810	1	-
60-69	29	40,407	2.56	1.37- 5.30
70-79	34	21,197	6.56	3.38-12.73
80-	8	1,177	10.88	4.37-27.06
<b>喫煙指数</b>				
0	14	32,172	1	-
1-599	16	34,467	1.42	0.69-2.93
600 以上	8	43,484	3.37	1.85-6.14

## 「肺がん検診で救命しえなかった理由」の分類(2004.3.15 改訂版)

### 1. 肺癌死

- 1.1. 肺癌診断後受診…原発肺癌か再発肺癌か、臨床的根治後か担癌かは問わない
- 1.2. 検診発見原病死…同時性重複肺癌死を含む
  - 1.2.1. 診断時進行癌…手術例は病理病期で
  - 1.2.2. 結果的進行癌… micrometastasis など
  - 1.2.3. その他の状況…高齢・診療拒否など救命しえなかった理由を付記すること
- 1.3. 検診外発見肺癌死…「検診間発見」肺癌死、異時性重複肺癌死などを含む

### 2. 検診関連死\*…肺癌検診受診との関連、状況を付記すること

- 2.1. 検査関連死…気管支鏡、生検などに起因するもの
- 2.2. 治療関連死…肺癌に対する手術・抗癌剤・放射線治療に起因する死亡など
- 2.3. その他の状況…肺癌であることを悲観しての自殺など

### 3. 他癌死…部位を付記すること

- 3.1. 肺癌との重複なし…正確には「重複とする情報はない」でよい
- 3.2. 肺癌と重複…同時か異時かは問わない
  - 3.2.1. 重複している肺癌が進行肺癌と確認されている。
    - 3.2.1.1. 明瞭な他癌死
    - 3.2.1.2. その他の状況…「明瞭」としえなかった理由を付記すること
  - 3.2.2. 重複している肺癌が進行肺癌とは確認されていない。
    - 3.2.2.1. 明瞭な他癌死
    - 3.2.2.2. その他の状況…「明瞭」としえなかった理由を付記すること

### 4. 他病死…死因を付記すること

- 4.1. 肺癌との重複なし…正確には「重複とする情報はない」でよい
- 4.2. 肺癌と重複…同時か異時かは問わない
  - 4.2.1. 重複している肺癌が進行肺癌と確認されている。
    - 4.2.1.1. 明瞭な他癌死
    - 4.2.1.2. その他の状況…「明瞭」としえなかった理由を付記すること
  - 4.2.2. 重複している肺癌が進行肺癌とは確認されていない。
    - 4.2.2.1. 明瞭な他癌死
    - 4.2.2.2. その他の状況…「明瞭」としえなかった理由を付記すること

\* 厚生労働省の原死因コード上は、肺がん死亡と必ずしもされていない。



## 大阪府における地域住民を対象とした CT 検診受診者の追跡調査に関する研究

分担研究者 鈴木隆一郎 大阪府立成人病センター 研究所特別研究員

研究協力者 中山富雄、大阪府立成人病センター 調査部疫学課

楠 洋子

研究要旨 肺がん高罹患地域である大阪府において5市町の平成10年以降の肺がん住民検診受診者中からCT検診群として4,695名、通常検診群として13,389名を登録し、平成14年12月末日までの追跡調査を実施した。男性について見ると、両群の肺がん粗死亡率はCT検診群31.3、通常検診群78.5であった。両群の年齢構成を補正するため、人口動態統計の全国値を元に算出した期待死亡数と実測死亡数の比である実測期待比を求めると、CT検診群0.26(0.03-0.95)、通常検診群0.47(0.23-0.86)とCT検診群の方が低い傾向が認められた。一方女性での肺癌死亡は両群でほとんど観察されず比較するに至らなかった。今後さらに長期の追跡が必要である。

### A. 研究目的

大阪府は、全国で最もがん死亡の多い府県であり、平成12年の人口動態調査によれば、男女とも全がんの年齢調整死亡率が全国で第1位を占めている。その中でも肺がんは全国で最も多い府県の一つとされ、平成7年以降胃がんを抜いて男女計がん死亡原因の1位となっており、新たな肺がん対策が急務とされている。我々は昭和56年より先駆的に、大阪府のモデル地区8市町において、間接X線撮影と高危険群に対する喀痰細胞診による肺がん検診（以下従来型検診）を行い、肺がん検診の精度管理や有効性評価に関しての様々な研究を報告してきた。またこれに加えて、平成10年以降このうちの5市町で、低線量らせんCT検診車による肺がん一次検診を行ってきた。

今回死亡率減少効果という評価指標を用いて、低線量らせんCT検診が新たな肺がん対策の一つとなりうるか否かを明らかにすることを目的とし、大阪という肺がん高罹患地域における低線量らせんCT検診受診者と、従来型検診受診者のコホート研究を行なった。

### B. 研究方法

大阪地区では、昭和58年より府下8市町で漸次間接レントゲンと高危険群(喫煙指数400以上または6ヶ月以内の血痰)に対する喀痰細胞診を用いた肺がん検診を開始している。また平成8年より全地区で間接X線と喀痰細胞診による要精検者に対して、車載型低線量らせんCTによる一次精検を試行している。さらに平成10年より漸次高危険群に対して低線量CTによるス

クリーニングを実施している。CT スクリーニングはS市で希望者全員、他の市町では喫煙指数 400 以上の重喫煙者（過去喫煙者を含む）を対象にリクルートを行っている。

CTスクリーニング受診者には、以前に従来型検診の一次精検として同一の機種によりCT撮影が行われたものが含まれるが、これはCT検診群として登録し、追跡開始日をCTスクリーニング受診日と定義した。また同一地域でCTスクリーニング開始以後の従来型検診の受診者を通常検診群として登録した。従来型検診受診後CTスクリーニングを受診したものは、通常検診群から除外することと定義した。両群の登録は、平成 10 年 1 月から平成 14 年 8 月までとした。

異動調査にあたっては、総務省に人口動態調査死亡小票の目的外使用を申請していたところ、閲覧の許可が平成 15 年 4 月 14 日付けの官報に総務省告示第 311 号として掲載された。これをうけて各市町長宛に研究目的による異動情報調査の協力依頼と、各保健所長宛に死亡小票閲覧の協力依頼を行った上で、調査を実施した。異動状況の調査は、主に住民票除票との照合により行った。また死因は、人口動態調査死亡小票を閲覧することにより把握した。

さらに大阪府がん登録資料と、受診者ファイルの照合を行い、肺がん死亡例の診断日・組織型を把握した。肺がん罹患例と死亡例に関しては、「肺がん検診で救命しえなかった理由」に基づき分類し、「肺がん診断後受診」、「他がん死」、「明瞭な他がん死（肺がんと重複）」を除外して解析を行った。

粗死亡率の計算は、男女別・群別に追跡

人年で死亡数を除することで求めた。また平成 12 年度の全国性・年齢 5 才階級別死亡率を用いて、期待死亡数を求め、実測死亡数との比（O/E 比）を求めた。

#### <倫理面での配慮>

本研究計画は、平成 13 年 10 月 30 日に行われた大阪府立成人病センター倫理審査委員会において、大阪府立成人病センターのホームページで研究計画を広報することを条件に承認され、平成 14 年 4 月より大阪府立成人病センター 調査部のホームページ上で公開中である。

## C. 研究結果

### <研究対象者の背景因子>

表 1 のごとく、CT 検診群は、男女比が 1.4:1 で、年齢は 60 才代にピークを示していた。一方通常検診群では、男女比が 1:2.2 で逆に女性に多く、70 才以上の高齢者も比較的多い構成であった。表 2 に、喫煙状況と喫煙指数の分布を示す。CT 検診群は、現在喫煙者が男性の 65%、女性の 20% 前後を占め、喫煙指数で見ても喫煙指数 800 以上の重喫煙者が男性の半数近くを占める、極めて高い喫煙の曝露をうけている集団であった。一方通常検診群は、男性の現在喫煙者は 35%、女性は 6%弱と喫煙の曝露は低い集団であった。

### <発見肺がん>

表 3 に、評価対象となる期間に行われた検診で発見され、平成 15 年 12 月末日までに肺がんと確定診断された症例の組織型の分布を示す。CT 検診群では男性 30 例、女性 11 例が発見され、肺がん発見率はそれぞれ 671.3 と 404.1 (いずれも対 10 万人) と極めて高値であった。通常検診群では男

性 17 例、女性 12 例で肺がん発見率はそれぞれ 163.6 と 46.5 であった。すなわち男性ではCT 検診群は通常検診群の約 4 倍、女性では通常検診群の約 9 倍という発見率を示している。一方組織系別に見ると、男性においてもCT 検診群の発見肺がんの 77% は腺がんであり、通常検診群の 56% とよりもかなり高かった。

#### <追跡調査>

異動状況の調査状況を表 4 に示した。CT 検診群の死亡は、男性で 1.3%、女性で 0.2% と通常検診群の 2.8%、女性の 0.7% よりも低かった。転出率は両群とも約 2% 前後であった。

表 5 に粗死亡率を示す。表 5-1 は死亡票磁気テープに記載された原死因コードによるものである。この場合、CT 検診群の男性の肺がん死亡例は 4 例であり、女性の肺がん死亡例は認められなかった。一方通常検診群では男性 15 例、女性 1 例の肺がん死亡例が認められた。肺がん粗死亡率はCT 検診群の男性 62.6、通常検診群の男性 117.7 (いずれも対 10 万人年) であった。

表 5-2 は、原死因コードによる死因から”肺がん診断後受診”、”他がん死”、”明瞭な他がん死 (肺がんと重複)” を除外したものである。この場合男性でCT 検診群からは 2 例、通常検診群から 5 例の肺がん死亡例が除外された。この解析においても、CT 検診群の肺がん死亡率は、通常検診群の半分弱であったが、肺がん以外の全死因や肺がん以外の悪性新生物の死亡率で見てもCT 検診群の方が低く、年齢の偏りによる影響が考えられた。

そこで、年齢の偏りを調整するために期待死亡数と実測死亡数の比(O/E 比)による

比較を試みた (表 6)。すると男性のCT 検診群の実測期待比 (O/E 比) は 0.26 で、通常検診群の 0.47 の約半分であった。

一方肺がん以外の全死因に関しては、CT 検診群 0.43、通常検診群 0.47 と両群間で大きな差は認められなかった。

## D. 考察

大阪という肺がん高罹患地域においてCT 肺がん検診の有効性を評価するため、コホート研究の手法を用いて、CT 肺がん検診と従来型肺がん検診の受診者を追跡調査した。平均追跡期間がCT 検診で 2.3 年、従来型検診で 3.0 年と非常に短期間の追跡であったが、男性においてはCT 検診群の肺がん死亡の O/E 比が通常検診群に比べて、約半分であり、CT 検診群の肺がん死亡率減少効果が示唆された。また両群の肺がん死亡および肺がん以外の全死因に関する O/E 比はいずれも有意に 1 より低値を示しており、全国統計に比べて有意に肺がん・全死因の死亡率の低い集団であった。これは研究対象者が検診受診者からなるための self-selection bias によるものと考えられる。このため対象者集団は、結果を一般集団に応用するという意味での外的妥当性は保たれていないが、肺がん以外の全死因に関して、両群の O/E 比はほぼ同じ値を示していることから、両群間に self-selection bias は均等に影響し、内的妥当性は保たれているものと考えられる。

今回の結果は、ごく短期間の追跡調査であり、進行速度の速いがんの評価だけにすぎない。実際にCT 検診で数多く発見される高分化腺がんは、このような短期間では、生死に影響を及ぼしていないものと考えら

れる。またこのような短期間では lead time bias の影響を否定しえない。CT 検診の効果を正しく評価するためには、今後さらに追跡期間を延長して観察する必要がある。

#### E. 結論

大阪府下 5 市町の肺がん検診受診者中 CT 検診群 4,699 名（男 2,769 名、女 1,926 名）、通常検診群 13,389 名（男 4,185 名、女 9,204 名）を登録した。平成 14 年 12 月末日までの追跡調査を実施し、CT 検診群から 4 名、通常検診群から 16 名の肺がん死亡者を把握した。また肺がん以外の死亡者は、それぞれ 36 名と 170 名であった。男性の肺がん死亡についての実測期待比は、それぞれ 0.26 と 0.47 であり、CT 検診の肺がん死亡減少効果が示唆された。女性については、肺がん死亡が両群ともほとんど観察されず、比較に至らなかった。いずれにせよ肺がん検診の有効性を検討するためには、観察期間が未だ短く、今後更に長期の追跡が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
4. 鈴木隆一郎 CT 検診の意義とわが国の現状 MOOK 肺癌の臨床 29-35, 篠原新出版 2003
5. 楠洋子、中山富雄、鈴木隆一郎. 小型肺がんに対するらせん CT の意義 癌の臨床 49(10) 1035-1042 2003
6. 楠洋子、中山富雄、鈴木隆一郎. 肺がん検診の評価と今後. 日本がん検診・診断学会 10(2)188-191, 2003
2. 学会発表
1. 中山富雄、鈴木隆一郎. CT 肺癌検診の経済評価. 第 25 回臨床研究・生物統計研究会(仙台)、2003.
2. 中山富雄、楠 洋子、鈴木隆一郎、他. 胸部 CT 検診発見肺癌の生存率－従来型検診との比較-. 第 11 回胸部 CT 検診研究会大会(千葉)、2004

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし