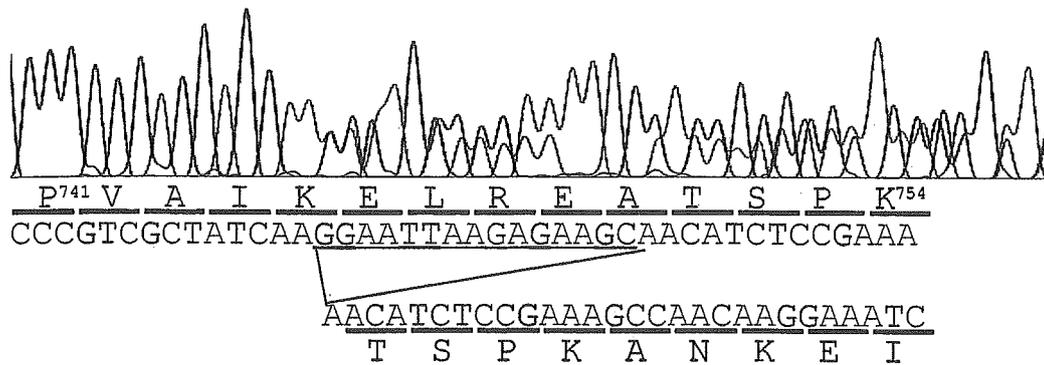


a: Exon 19, del E746 ~ A750



b: Exon 21, L858R

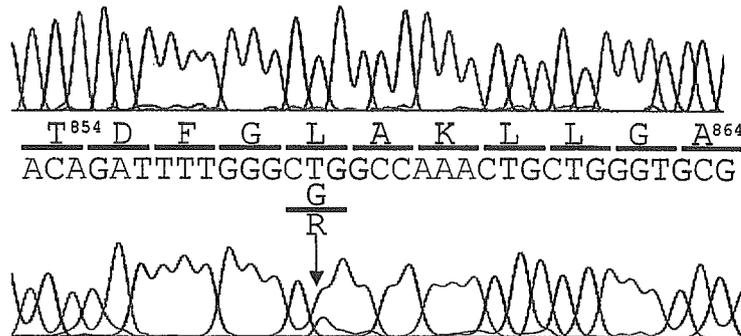


図2 エクソン19の欠失変異(a)とコドン858の点突然変異が認められた症例におけるDNAクロマトグラム(b)

- a: 途中から突然波形が乱れ、15塩基欠失した先の配列と正常な配列の2つの波が重なっていることがわかる。この変異の結果アミノ酸は5つ欠失し、フレームシフトは起こらない。
- b: コドン858のTがGに変化しており、結果としてコドン858がロイシンからアルギニンに変わることがわかる。この症例ではG(変異型)のピークはT(野生型)より高い。正常細胞のコンタミとがん細胞における野生型アレルの存在を考えると、変異遺伝子の増幅か、野生型遺伝子の欠失が疑われる。

## ⑥…EGFR 遺伝子変異と分子病理学的因子との関連

*K-ras* 遺伝子変異は肺腺癌に特異性の高い遺伝子変化で、欧米では腺癌の30%程度に認められるとされている。また、肺癌における *K-ras* 遺伝子変異は喫煙者に頻度が高く、また塩基置換パターンは G-T transversion が多く、喫煙の影響を強く受けていることが示唆されている。一方、わが国においては *K-ras* 遺伝子変異は比較的低く、今回のわれわれのコホートでも腺癌の13%に認められたのにすぎなかった。興味深いことに、*EGFR* 遺伝子変異と *K-ras* 遺伝子変異を同時に持つ腺癌は1例もなく完全に排他的な関係にあった。*K-ras* 遺伝子は *EGFR* 下流経路の1つであり、このことは同じ経路の変異は重複する必要がないと解釈が可能であろう。このような関係は肺がんにおける *RB* 遺伝子と *p16* 遺伝子の関係や *GIST* における *kit* と *PDGFRα* 遺伝子変異の関係を思い出させる。

一方、*p53* 遺伝子変異も肺腺癌でも頻度の高い変異であり、われわれの症例では41%に認められた。頻度からみると *EGFR* 遺伝子変異とは独立していた。*p53* 遺伝子変異もまた喫煙との関連が指摘されており、大腸がんにおける *p53* 遺伝子変異と比べると G-T transversion が多く、ベンツピレン付加体が結合するコドン157, 248, 273における頻度が高いなどの特徴がある。このような喫煙関連の *p53* 遺伝子変異は1例を除いて全て *EGFR* 遺伝子変異のない腺癌に起こっており、ここでも *EGFR* 遺伝子変異と喫煙の逆相関

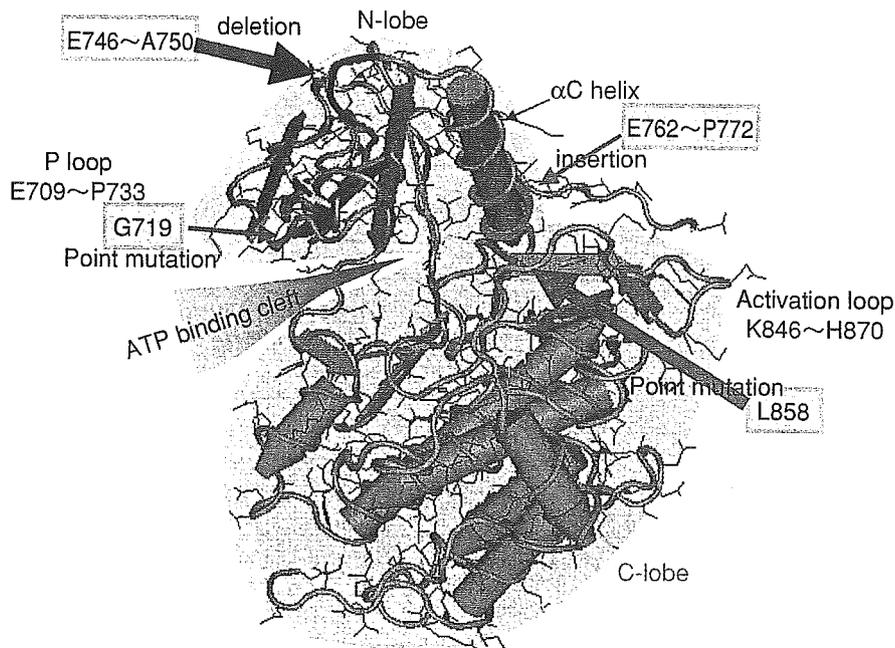
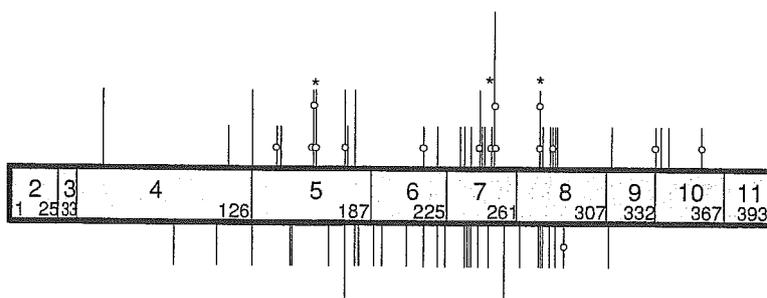


図3 4種類のEGFR遺伝子変異が三次元構造に及ぼす影響（文献19を改変）。

DeletionとinsertionはATP binding cleftを狭くする方向に作用し、この結果EGFRとATP、あるいはゲフィチニブの親和性は増すと考えられる。EGFR TKドメインの3DモデルはCn3D version 4.1ソフトウェア（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>）を用いた。

a: EGFR遺伝子変異のない腺癌



b: EGFR遺伝子変異を有する腺癌

図4 EGFR遺伝子変異を有する腺癌(a)と変異を有しない腺癌(b)におけるp53遺伝子変異のコードン別の分布と塩基置換パターン

短い縦線が1例に相当する。○はその変異が喫煙による変異に特徴的なグアニンからチミンへのtransversionであることを示す。\*はタバコ中の主要な発がん物質であるベニツピレンの付加体が形成するとされるコードン157, 248, 273の変異を示す。（文献10より）

関係を強く反映している（図4）。

最近 *erbB2/HER2* 遺伝子のチロシンキナーゼドメインにも変異が低頻度ながら存在し、すべてが腺癌であったとの報告がされた（5/51, 9.8%）。このシリーズではEGFR遺伝子変異は腺癌の2例しかなく（2/51, 4%）であり、同時に *erbB2* 遺伝子変異を持つものはなかったと報告されている<sup>20</sup>。

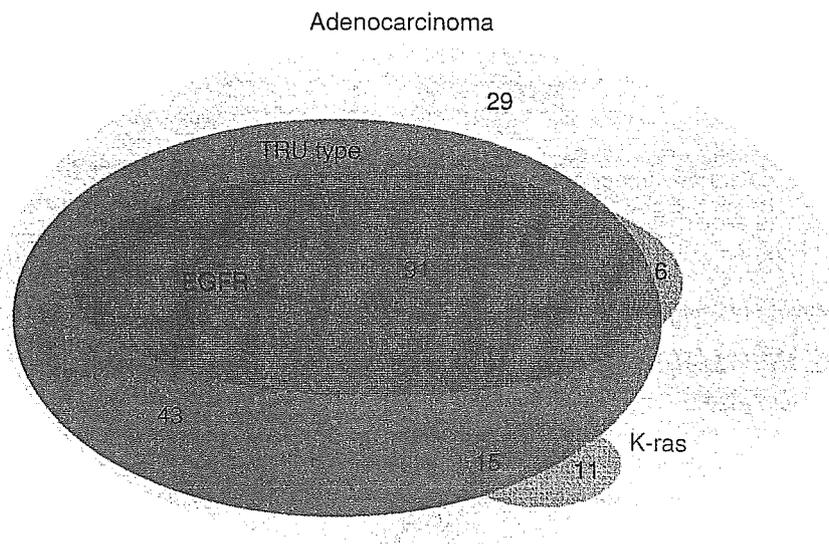


図5 腺癌における TRU type 肺癌と EGFR および K-ras 変異の関係

## ⑦ Terminal Respirator Unit type の腺癌と EGFR 遺伝子変異

Bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC; 細気管支肺胞上皮癌) は腺癌の亜型であり 1999 年の WHO 分類では細気管支あるいは肺胞上皮を置換性に増生する像のみからなり間質や血管などへの浸潤を示さない腺癌<sup>21)</sup>と定義されている。この厳格な基準を当てはめるとわれわれの 277 例のコホート中 BAC は 5 例でそのうち 3 例が EGFR 遺伝子変異を有していた。しかし、この分類は病理学者間でも混乱をきたしており、adenocarcinoma with BAC feature というようなカテゴリーを作って、浸潤癌や進行癌を含めている研究者もある。Miller らは BAC タイプはゲフィチニブの感受性が高いと報告しているが、ゲフィチニブの投与を受ける肺がんが非浸潤癌のはずもなく、明らかに WHO 分類には従っていない<sup>22)</sup>。

われわれはこれまでに、肺腺癌がその発生母地の由来により大きく 2 つに大別されることを提唱してきた。すなわち、II 型気管支上皮、クララ細胞などの末梢肺細胞由来とする腺癌と、気管支被覆上皮や気管支腺上皮由来である気管支上皮関連腺癌である<sup>23)</sup>。前者について、TTF-1 (Thyroid transcription factor-1) 発現、サーファクタント蛋白発現、末梢肺細胞への形態的類似を持って定義すると、WHO 分類での非粘液性 BAC、非粘液性 BAC 混合腫瘍、多くの乳頭状癌に相当する。この末梢肺細胞型腺癌では、女性、非喫煙者の頻度が有意に高いのみならず、EGFR 遺伝子変異を有する腺癌のほとんど (97 例中 91 例, 94%) がこのタイプ腺癌に属することがわかった<sup>24)</sup>。このような臨床病理学的特徴に特異的な遺伝子変異の存在より、末梢肺細胞型腺癌は独立した腺癌の一型と考えられ、われわれは TRU (terminal respiratory unit) 型腺癌と呼んでいる。しかしながら、逆にこの TRU 型腺癌から見ると、EGFR 遺伝子変異を有するものは 61% にすぎず、遺伝子変異との一対一対応を示す腫瘍ではない。これらのことは形態学的に EGFR 遺伝子変異を予測することは難しいことを示している (図 5)。その理由の 1 つは、EGFR 遺伝子以外の変異によってもこのタイプの腫瘍が形成されるのではないかと考えている。実際に、EGFR 遺伝子と K-ras 遺伝子変異がともに認められる腫瘍はきわめて例外的であり、ras 遺伝子変異のみを伴う TRU 型腺癌も 15 例ほど存在した (図 5)。つまり、腫瘍としては同一タイプであっても、発がん物質によって EGFR や K-ras 遺伝子変異の使い分けが生じ、ゲフィチニブの反応性は EGFR 変異があるもののみ限定されるとも考えられる。これらの結果からわれわれは、肺腺癌のモデルとして図 6 に示すモデルを想定している。

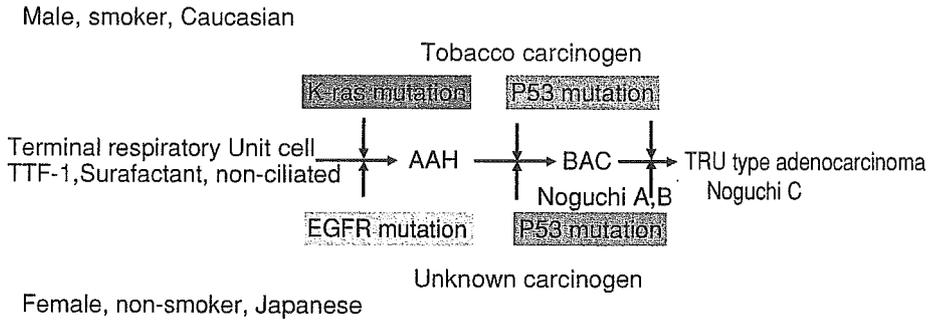


図6 EGFR 遺伝子変異, K-ras 遺伝子変異からみた, 末梢肺由来の肺癌の病理発生モデル

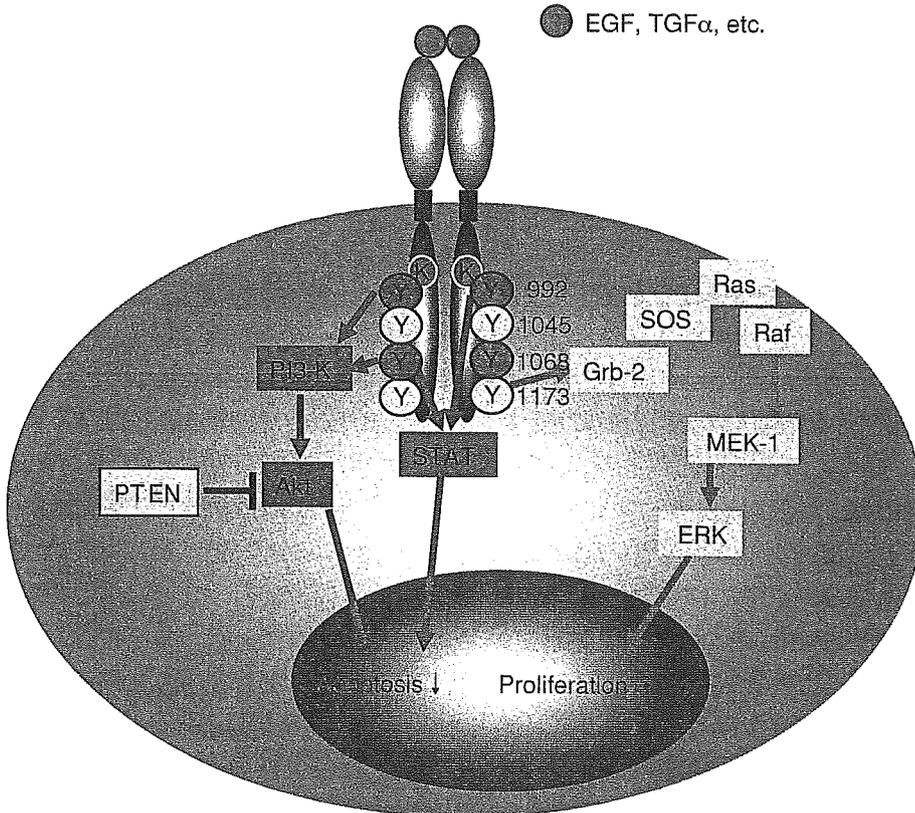


図7 EGFR 遺伝子変異によって活性化されるシグナル  
EGFR 変異は主に AKT, STAT 系を介する生存シグナルが活性化されている。一方, MAP キナーゼ系を介する細胞増殖の活性化は起こっていない<sup>25)</sup>。

## ⑧…EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の感受性と EGFR 遺伝子変異

上述したように, EGFR 遺伝子の突然変異の発見は肺がんの病理発生や進展についてのわれわれの知見を大きく進歩させてくれた。しかし, なんといたってもこの異常が大きな注目を集めたのは, EGFR 遺伝子変異がある肺がんでは EGFR TKI の感受性が高いという報告であった。表 3 にわれわれの症例も含めて, EGFR TKI 感受性腫瘍における EGFR 遺伝子突然変異の頻度の報告をまとめた。TKI に感受性の腫瘍の 84% に EGFR 遺伝子変異がある一方, 感受性のない腫瘍における変異頻度は 9% であった。すなわち, EGFR 遺伝子変異検査の TKI 感受性に対する感度は 84%, 特異度 91%, 陽性的中率 91%, 陰性的中率 83

表3 EGFR 遺伝子変異と EGFR TK 阻害剤感受性との関連

Author	with TKI response	%	without TKI response	%	TKI
Paez <sup>7)</sup>	5/5	100	0/4	0	gefitinib
Lynch <sup>8)</sup>	8/9	89	0/7	0	gefitinib
Pao <sup>9)</sup>	7/10	70	0/8	0	gefitinib
Pao <sup>9)</sup>	5/7	71	0/10	0	erlotinib
Janne	3/5	60			erlotinib
Mitsudom <sup>11)</sup> *	24/26	92	5/24	21	gefitinib
Total	52/62	84	5/53	9	

\* 術後再発症例の検討。抗腫瘍効果は画像と CEA 値の変化において判定。

%, 正確度 87% となる。われわれはさらに, EGFR 遺伝子変異を有する症例でゲフィチニブ服用後の生存期間が有意に延長していることを見出した<sup>11)</sup>。しかしながら, 変異のない患者でも 17% は responder であり, 逆に変異があっても 9% は non-responder であるわけであり, 現時点では EGFR 遺伝子変異にのみ依存してゲフィチニブの投与の適応を決めるべきではない。また, われわれのデータはエクソン 19 の欠失変異の方が, エクソン 21 の L858R よりゲフィチニブ感受性規定因子としては信頼性が高いことを示唆しているが<sup>11)</sup>, もっと多数の症例での確認が待たれる。

変異が陽性で初期には奏効してもすぐに抵抗性となる症例のメカニズムの解明は臨床的に重要で, 急ぎ解決すべき問題点であると思われる。われわれは 2~3 例, 初期に感受性で後に抵抗性となった症例の抵抗性獲得後の塩基配列を調べてみたが, 変異は変わらず存在しておりクローンの交替などとは考えがたい。

## ⑨…EGFR 遺伝子変異によるゲフィチニブ高感受性のメカニズム

Lynch らは L858R と del L747~P753insS を Cos7 細胞にトランスフェクトして, EGF やゲフィチニブ存在下での下流シグナルのリン酸化等を調べた<sup>7)</sup>。まず, EGFR の 1,068 番目のチロシン (Y1068) におけるリン酸化は EGF が存在しないときは野生型と変異型では差がないが, EGF を添加する 3 つともリン酸化が起こるが, L858R の上昇が急で 5 分ですでに全タンパクの 90% 相当がリン酸化される。野生型は 15 分で 50% 程度がリン酸化されたのをピークに減少し 180 分には 30% 程度になる。一方 del 変異では L858R より遅れるものの, 15 分で 60%, 30 分で 75% となり, さらに両変異株ともいったん起こったリン酸化は少なくとも 180 分まで持続している。この系にゲフィチニブを加えると, Y1068 のリン酸化は変異型の二株とも, 0.02  $\mu$ M で 40%, 0.2  $\mu$ M ではほぼ 0 となる。一方, 野生型では 0.02  $\mu$ M で 75%, 0.2  $\mu$ M でも 30% である。IC50 でみると, 2 つの変異型では 0.015, 0.02  $\mu$ M なのに対して, 野生型では 0.1  $\mu$ M である。通常の 250 mg のゲフィチニブ投与で得られるトラフレベルは 0.4  $\mu$ M であり, 500 mg では 1.2  $\mu$ M であるので, 生体内でもこのような変化が起こっていることが想像される。ただ, 臨床的に認められるドラマチックな差がたかだか 5 倍程度の IC50 値の差にのみ由来するののかという点においては疑問が残る。

この研究に引き続いて同じグループの Sordella らはチロシン残基別に EGF 添加後のリン酸化の起こりかたが変異によってどう影響を受けるかを調べた<sup>25)</sup>。Y1045 と Y1173 は野生型と変異型で差がない, Y992 と Y1068 では変異型は野生型に比しリン酸化が亢進していた。Y845 については del 変異と野生型ではあまりリン酸化されないのに対して L858R では著明にリン酸化が亢進していた。次に, EGFR の主要な下流の 3 経路の分子についてリン酸化の状態を調べたところ, ERK1/2 のリン酸化は変異型と野生型で区別できないのに対して, AKT と STAT3 のリン酸化は野生型で著明に亢進していた。このことは, Y1173 は Grb2 の重要な結合部位であり, ERK へのシグナルを伝えており, Y992 と 1068 は AKT と STAT にシグナルを伝えるという知見とよくあう結果となっている (図 7)。AKT と STAT は抗アポトーシスに, ERK は細胞

表 4 Unanswered questions

## 生物学的な疑問

*EGFR* 遺伝子変異を起こす carcinogene は何か？

*EGFR* 遺伝子変異にはトランスフォーメーション活性はあるのか？

## ゲフィチニブ治療との関連

ゲフィチニブ抵抗性獲得のメカニズムは？

変異がない患者でも高用量のゲフィチニブを使えば有効となりえるか？

逆に変異陽性の患者では低用量で十分か

変異を指標とした個別化治療 (1st line, adjuvant) などは治療成績を改善するか？

変異を指標として化学療法との効果的なコンビネーションは考えられないか？

感受性予測因子としての *EGFR* 遺伝子増幅の関与は？

*HER2* 遺伝子変異や下流の遺伝子異常のゲフィチニブ感受性に及ぼす影響は？

増殖に主に寄与していると考えられており、*EGFR* 遺伝子野生型細胞株と変異型の細胞株ではとくに血清存在下での増殖速度に差は認められないが、siRNA で変異型 *EGFR* 遺伝子を不活化するとアポトーシスがみられる。この報告は免疫染色で検出したリン酸化 AKT の陽性率がゲフィチニブの感受性予測因子として有用とする Capuzzo らの報告<sup>26)</sup>と矛盾しない。

Paez らは女性非喫煙者から樹立した細胞株で L858R 変異をもつ肺癌細胞株 H3255 を用いて類似の実験を行っている<sup>8)</sup>。血清の存在下で Y1068 のリン酸化は 0.1  $\mu$ M のゲフィチニブではほぼ完全に抑制されたのに対して、野生型 *EGFR* 遺伝子をもつ細胞株では 10  $\mu$ M でもわずかにリン酸化のバンドが認められる。また、*EGFR* の下流のシグナルである ERK や AKT のリン酸化も変異株で著明に抑制されている。いずれにしろ、これらの研究は「*EGFR* 遺伝子変異によって、下流経路のうちとくに生存シグナルが活性化され細胞はこれに非常に依存した状態となっている。ここに選択的な阻害剤としてゲフィチニブが存在するとがんは生存できなくなり、これが治療効果として認識される」という風に理解できる。Weinstein はこのようながん細胞の状態を“oncogene addiction”と呼び、中毒となり依存性となった点を攻撃されると他に多くの遺伝子異常があってもろくも死滅する状態を的確に表現している<sup>27)</sup>。

一方 Pao らは del L747-S752 と L858R を 293T 細胞にトランスフェクトして類似の実験を行っている<sup>9)</sup>。まず定常レベルでの *EGFR* の発現は del 変異で 3 倍ほど高かった。L858R のリン酸化は野生型と同等で del 変異は逆に 1/16 に減少していた。また、リン酸化レベルのゲフィチニブ感受性は野生型と del 変異では同等であったが、L858R では 10 倍ほど感受性が高かった。この結果は前の 2 つのグループの結果とはかなり異なっているが、系の違いというより現時点では適切な説明はない。

## おわりに

ベッドサイドでの注意深い観察と分子生物学的探索が結びついた好例として今回の *EGFR* 遺伝子変異の発見をあげることができよう。また、1 つの偉大な発見がなされると、多くの疑問点がわいてくるのが常である。表 4 に早急に解決されるべき疑問点をあげた。今後の発展のためには、詳細な臨床データと良質の検体 (tissue bank) のペアを持つ意味はますます大きくなると思われる。今後ますます臨床医と基礎研究室との双方向的な協力によって、疑問点を解決していく姿勢が重要と思われる。

## 文献

- 1) Arteaga CL: Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol* 29: 3-9, 2002
- 2) Yarden Y, Sliwkowski MX: Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2: 127-137, 2001

- 3) Bunn PA Jr, Franklin W: Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* **29**: 38-44, 2002
- 4) Cappuzzo F, Gregorc V, Rossi E, et al: Gefitinib in pretreated non-small-cell lung cancer (NSCLC): analysis of efficacy and correlation with HER2 and epidermal growth factor receptor expression in locally advanced or metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* **21**: 2658-2663, 2003
- 5) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Jama* **290**: 2149-2158, 2003
- 6) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **21**: 2237-2246, 2003
- 7) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* **350**: 2129-2139, 2004
- 8) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304**: 1497-1500, 2004
- 9) Pao W, Miller V, Zakowski M, et al: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 13306-13311, 2004
- 10) Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T: Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and clinical implications. *Cancer Res* **64**: 8919-8923, 2004
- 11) Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al: Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Predict Prolonged Survival after Gefitinib Treatment in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with Postoperative Recurrence. *J Clin Oncol*: in press, 2005
- 12) Koblinsky NL, Klug MG, Hokanson PJ, Sjolander DE, Burd L: Impact of smoking on cancer stage at diagnosis. *J Clin Oncol* **21**: 907-913, 2003
- 13) Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al: Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer* **92**: 1525-1530, 2001
- 14) Suzuki H, Takahashi T, Kuroishi T, Suyama M, Ariyoshi Y, Takahashi T: p53 mutations in non-small cell lung cancer in Japan: Association between mutations and smoking. *Cancer Res* **52**: 734-736, 1992
- 15) Mitsudomi T, Oyama T, Nishida K, et al: Loss of heterozygosity at 3p in non-small cell lung cancer and its prognostic implication. *Clin Cancer Res* **2**: 1185-1189, 1996
- 16) Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al: The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* **61**: 2799-2803, 2001
- 17) Ko YC, Cheng LS, Lee CH, et al: Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. *Am J Epidemiol* **151**: 140-147, 2000
- 18) Burgess AW, Cho H-S, Elgenblot C, et al: An open-and -shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Molec Cell* **12**: 541-552, 2003
- 19) Gazdar AF, Shigematsu H, Herz J, Minna JD: Mutations and addiction to EGFR: the Achilles 'heel' of lung cancers?. *Trends Mol Med* **10**: 481-486, 2004
- 20) Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al: Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature* **431**: 525-526, 2004
- 21) Travis WD, Colby TV, Sobin SH, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E: Histological typing of lung and pleural tumors, 3rd edition. New York: Springer-Verlag New York Inc, 1999
- 22) Miller VA, Kris MG, Shah N, et al: Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **22**: 1103-1109, 2004
- 23) Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T: TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* **26**: 767-773, 2002
- 24) Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, Mitsudomi T: EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* (submitted), 2004
- 25) Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J: Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* **305**: 1163-1167, 2004
- 26) Cappuzzo F, Magrini E, Ceresoli GL, et al: Akt phosphorylation and gefitinib efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**: 1133-1141, 2004
- 27) Weinstein IB: Cancer. Addiction to oncogenes—the Achilles heel of cancer. *Science* **297**: 63-64, 2002

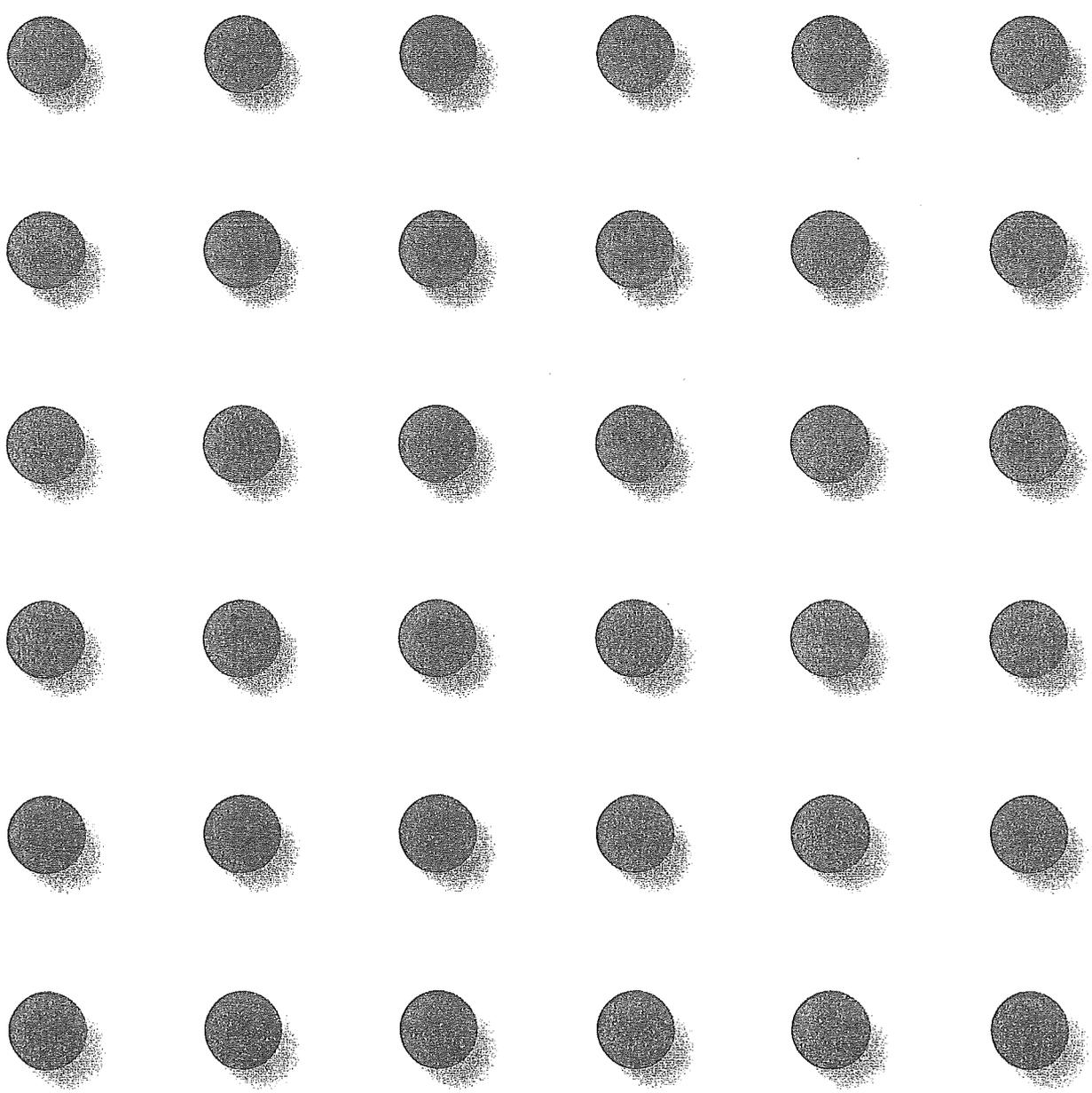
(光 富 徹 哉・高 坂 貴 行・遠 藤 秀 紀・谷 田 部 恭)

健康  
・  
栄養科学  
シリーズ

シリーズ監修 独立行政法人 国立健康・栄養研究所

# 社会・環境と健康

編集 田中平三 辻 一郎  
吉池信男 大賀英史



南江堂

consent を得ることから始まる。同意が得られた参加者は、介入群と比較群に割付が行われるが、無作為割付 randomized allocation が理想的である。無作為化割付によって、介入群と比較群は、予防プログラムの違い以外は均等であることが期待値として保証される。

最終的な比較は、介入群、比較群として割り付けた集団同士を比較する。割付後に研究参加を取りやめる者が出たり、介入開始後に研究参加を取りやめる者が出た場合でも、これらの中断者も比較対象に加えるのが原則である。また、介入群にはある薬物を投与し、比較群には何も投与しない場合、何も投与されない比較群の中に、介入群と同じ薬剤を自分の意志で服用する者が出た場合でも、割付を重視して、介入群と同じ薬剤を服用した者も比較群に入れて比較分析する。このような分析の原則を治療意図分析 intention-to-treat (ITT) と呼ぶ。

## D. スクリーニングとその適用

### ■ スクリーニングの有効性

スクリーニング検査の有効性は、他の医療サービスと同様に信頼性の高い科学的方法により立証されなくてはならない。一般的に用いられる評価法としては、発見率や生存率があるが、これらは必ずしも適切な指標ではない。発見率はスクリーニング方法の精度だけでなく、対象となる集団の有病率の影響を受ける。発見疾患の生存率による評価も検診特有のバイアス(偏り)であるリードタイム・バイアス\*やレンジス・バイアス\*が影響するため、有効性評価の適切な指標とはならない。

☞基本用語解説

☞基本用語解説

スクリーニングの有効性の評価には、最終的な健康結果である、死亡率や死亡数の減少を証明することが望ましい。その方法としてもっとも信頼性の高いのは、無作為比較対照試験 randomized controlled trial (RCT) である。次善の方法としては、コホート研究や症例対照研究があるが、その信頼性は下段に進むに従い低下する(表 4-3)。RCT は、スクリーニングの対象となるがんの死亡率が対照群に比べて検診群で低下するかを検証する試験である。RCT ではセルフ・セレクション・バイアスを排除しやすいが、コホート試験や症例対照研究では排除しにくい。セルフ・セレクション・バイアスとは、検診者の特性を示すバイアスである。検診受診者は健康の増進・保持に関心の高い人が多く、そのために非

表 4-3 有効性評価のための研究方法

- 
1. 無作為比較対照試験  
randomized controlled trial (RCT)
  2. コホート試験
  3. 症例対照研究
  4. 記述的研究  
横断研究  
症例報告
  5. 専門家の意見
-

受診者に比べ対象疾患の罹患率や死亡率が低い可能性がある。また、家族歴や既往歴のある者が多い場合は、非受診者に比べ対象疾患の罹患率や死亡率が高くなることもある。こうしたバイアスが入り込んでしまう症例対照研究は信頼性が低いので、複数の研究で同様の結果が示されることが必要である。

日本でもがん検診の有効性について、科学的根拠に基づき、評価判定が行われている [がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性評価」報告書、主任研究者久道茂、2001年3月]。その結果、がん検診による死亡率減少効果があるとされた群、無効とされた群、現在は死亡率減少効果を判定できる研究がないとされ、保留とされた3群に分類されている。評価判定の根拠は、表4-3に示したRCTによる有効性が認められたものと、複数の観察研究が有効性を示唆するものが、有効と判定されている。有効とされたがん検診は、従来から行われてきたX線による胃がん検診、細胞診による子宮頸がん検診、便潜血検査による大腸がん検診、X線検査と高危険度群への喀痰細胞診による肺がん検診、肝炎ウイルスキャリア検査による肝臓がん検診がある。乳がん検診は従来行われてきた視触診単独による方法ではなく、50歳以上を対象とした視触診とマンモグラフィの併用が有効であると判定されている。一方、有効ではないと判定されたのは、ヘリコバクター・ピロリ抗体測定による胃がん検診、直腸診による前立腺がん検診、視触診による乳がん検診である。科学的根拠が不十分であるとして判定を保留されたのは、血清ペプシノゲン法による胃がん検診、前立腺特異抗原 prostate specific antigen (PSA) による前立腺がん検診など10種類のがん検診である。がん検診を公共施策として実施する場合、科学的根拠を明確にし、継続的な評価検討が必要となる。

## 図 スクリーニングの精度

スクリーニング検査の精度を示す指標として、感度(感度)・特異度がある。感度は対象となる疾患を有する者が陽性となる割合である。表4-4では、感度は  $a/(a+b)$  となる。一方、特異度は対象となる疾患のない者の割合であり、  $d/(c+d)$  となる。感度は検査がどれくらい確実に対象となる疾患を拾い上げられるかを示しており、高いほど疾患を見逃さない。特異度は疾患のない者を識別するものであり、低い場合は疾患のない者が陽性となり(偽陽性)、精密検査が増加することになる。検査をした場合、陽性になった者のうちどのくらいの割合で真に陽性であるか(疾患があるか)を示す指標として、陽性反応適中度がある。表4-4に従えば、陽性反応適中度は  $a/(a+c)$  で算出される。一方、陰性反応適中度は陰性になったうち、どのくらいの割合で疾患がないかを示すもので、  $d/(b+d)$  で算出される。

感度と特異度は疾患のあるなしを識別する検査の能力を示すものであり、対象となる集団の有病率に左右されない。しかし、陽性反応適中度や陰性反応適中度は対象集団の有病率に左右される。たとえば、感度も特異度も高い検査であっても、有病率の低い集団では、陽性反応適中度は低くなる。有病率の高いハイリスクグループや専門病院での陽性反応適中度が高いことが、スクリーニング検査の

表 4-4 スクリーニングの精度

	がん(+)	がん(-)	
test(+)	a	c	a+c
test(-)	b	d	b+d
	a+b	c+d	a+b+c+d

感度 =  $a/(a+b)$  特異度 =  $d/(c+d)$

陽性反応適中度 =  $a/(a+c)$

陰性反応適中度 =  $d/(b+d)$

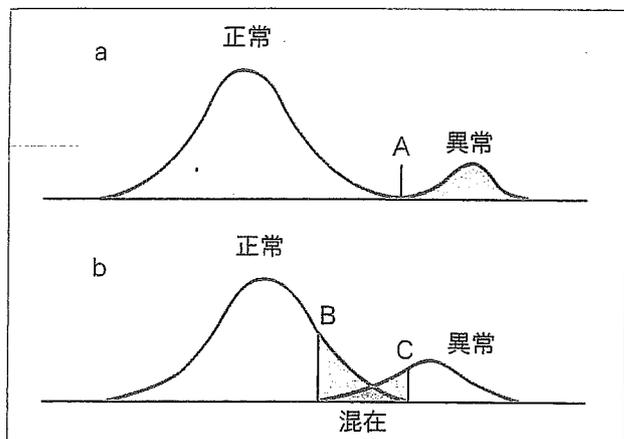


図 4-12 集団における検査所見の分布

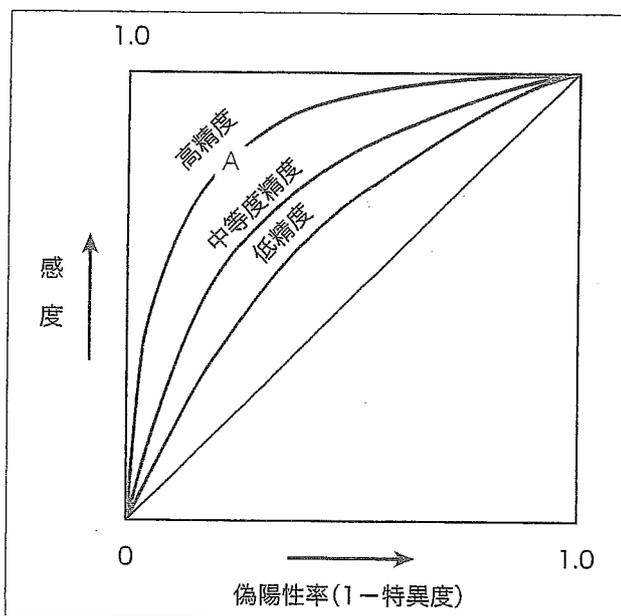


図 4-13 ROC 曲線と検査の精度

精度が高いことを示すものではない。このため陽性反応適中度が高くとも、地域住民を対象としたスクリーニング検査には使えないこともある。

感度と特異度の両者が高い検査がスクリーニングの方法として最適であるが、両者の関係は一方が高くなると他方が低くなる、互いトレードオフ(交換条件)の関係である。図 4-12a のように、正常と陰性が明確に分かれていれば、A の点で異常を陽性、正常を陰性というように明確に区切ることが可能となる。しかし、現実の集団では、異常者と正常者を明確に分割することができず、図 4-12b のように両者が重なり合う部分が存在する。そのためには検査の結果が陽性か陰性かを判断するカット・オフ・ポイントを適切に設定する必要がある。カット・オフ・ポイントとは、テストが陽性か陰性となる分割点である。そこで、B 点をカット・オフ・ポイントととると、正常群の一部はテストが陽性と判定されてしまう。逆に、C 点をカット・オフ・ポイントととると、異常群の一部がテスト陰性となる。ROC 曲線 receiver operating characteristic curve は、変化させた場合に感度、特異度がどのように変化するかを検討する方法であり、診断やスクリーニングの精度の評価に用いられる。ROC 曲線は縦軸に感度、横軸に偽陽性率(1-特異度)をとる(図 4-13)。精度の高い検査ほど、曲線は左上方に位置する。もっとも理想的なカット・オフ・ポイントは、もっとも左上方の感度

表 4-5 がん検診の基本条件

- 
- ・死亡率・罹患率が高いこと
  - ・集団に適したスクリーニング法であること
  - ・診断精度が高いこと
  - ・疾患の早期発見(リスク発見)に治療(管理)効果があること
  - ・経済性が優れていること
  - ・目的に対する有効性があること
  - ・検査が安全であること
  - ・総合的にみてメリットがデメリットを上回っていること
- 

1.0, 特異度 1.0(偽陽性率 0)の点に近い A 点となる。しかし、実際には、ROC 曲線だけではなく、病気の有病率、重症度、治療法の有効性と偽陽性となった場合の精密検査の危険性、偽陽性による精神的・経済的負担などを総合的に考慮して、カット・オフ・ポイントを決定する。

### ③ 集団への適用条件

スクリーニングを集団に適用するためには、有効性が確立していることが第 1 条件ではあるが、そのほかにも考慮すべき点がある(表 4-5)。対象となる疾患は罹患率や死亡率が高く、政策としても重要度の高いことが必要である。発見率や陽性反応適中度のような有病率に左右される指標ではなく、検査固有の診断能力を示す敏感度・特異度といった診断精度が高いことが必要となる。また、発見された疾患の治療法が確立することも、最終的には死亡率減少効果には結びつける重要な要因である。さらに、集団を対象とする場合には、税金や健保組合などの公共財源を投入することから経済性に優れた方法が要求される。そして、受診者にとって安全であり、また総合的にみてスクリーニングを行うことのメリットが大きいことが条件となる。基本条件のもとに、地域や対象の特性を加味しながら、対象集団に適した検診方法が選択されることが望ましい。

## E. 根拠に基づいた保健対策

### ① 根拠(エビデンス)のレベル

#### a. 研究デザインと根拠の質のレベル

根拠(エビデンス)の質のレベルは、誰が研究して発表しているのかではなく、得られた知見が、方法論的に、バイアスや誤った解釈の余地の少ないようによくデザインされた研究によって得られたかどうかで評価される。よくデザインされた研究とは、研究方法の内的妥当性が高く、対象者の選択にも問題(選択バイアス)が少なく、一般集団に普遍化(外的妥当性)できるものである。研究デザインの特徴や因果関係を証明する力を理解することが重要である(図 4-14)。

よくデザインされた研究としては、介入研究である無作為比較対照試験 randomized controlled trial(RCT)とそのメタアナリシス、そして分析疫学研究

住民検診・職域検診・人間ドックのための

# がん検診計画 ハンドブック

編集

東邦大学教授

京都府立医科大学教授

三木一正

渡邊能行

南江堂

## 経済評価からみたがん検診

### Point

- ▶ 経済評価の結果は政策決定に応用される。
- ▶ がん検診の経済評価は有効性評価が前提となる。
- ▶ 経済評価は国際的に標準化された方法で行われるべきである
- ▶ 平均費用は費用効果を示す指標ではない。

### 1 経済評価の必要性と問題点

近年の医療費の増大に伴い、医療制度の見直しとともに、医療サービスにおいては効率化が求められるようになってきた。がん検診もその例外ではなく、有効性評価とともに経済評価が重要となってきている。がん検診は公共政策のひとつとして行われており、そのためには有効性が確立した上で、効率的な検診が選択されなくてはならない。保健政策全般からみれば、がん検診は重要な要因ではあるが、その一部分にすぎないことを認識した上で、他の政策との比較検討も必要となる。

医薬品の分野では、経済評価が広く応用されている。欧米では薬剤経済学の研究が進展しており、その結果を行政における政策決定に積極的に利用する動きがみられている<sup>1)</sup>。ただし、その際の研究方法などの種々の条件をクリアした科学的な根拠に基づくことが前提となり、各国ではそのためのガイドラインも公表されている。わが国で行われた薬剤に関する経済評価研究も国際的なガイドラインに照らし合わせると、その条件を満たす研究が少ないことが報告されている<sup>2)</sup>。政策への判断は個人の主観ではなく、科学的根拠を示すことのできる信頼性の高い方法が求められる。がん検診においても経済評価の重要性が認識されつつあるが、そのためには標準的な方法を理解した上で、検討することが求められる。

代替案の費用(投入)と結果(産出)をともに検討しているか?

	NO		YES
	結果のみ検討	費用のみ検討	
NO	1A 部分的評価	1B 部分的評価	2 部分的評価
	結果の記述	費用の記述	費用-結果の記述
YES	3A 部分的評価	3B 部分的評価	4 完全な経済的評価
	効能, 効果の評価	費用分析	費用-最小化分析 費用-効果分析 費用-効用分析 費用-便益分析

図1 経済評価の条件

(Drummond MF et al : Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, 1987<sup>3)</sup> より引用)

## 2 経済評価の条件

経済評価の基本条件として、①複数の代替案と比較すること、②費用と効果の両者を検討することが求められている<sup>3)</sup> (図1)。その両者の条件を満たしたものが、完全な経済評価といわれる以下の方法である。すなわち、①費用-最小化分析、②費用-効果分析、③費用-効用分析、④費用-便益分析である。ただし、費用-効用分析は費用-効果分析の中に組み入られる場合もある。基本条件のどちらか一方のみが検討されたものは経済評価研究とはして不完全なものとなる。

経済評価研究はこれらのどの方法を分析に用いたかを明示するとともに、分析の立場、費用、効果、分析モデルなどの諸条件を備えている必要がある<sup>2-5)</sup>。なかでも、分析の立場は、目的ばかりでなく、費用や効果をどの範囲まで含めるかにも影響する。一般にはすべての健康結果と費用を評価できる社会の立場からの分析が理想とされるが、支払い者の立場や患者の立場などからの分析もある。費用は直接費用と間接費用に大別される。直接費用とは医療サービスそのものに要する費用であり、診療報酬のみならず、医療従事者や医療機器などの費用も含まれる。間接費用とは休業による労働損失や精神的負担などが含まれる。一方、効果とは何らかの医療サービスの介入により得られる健康への影響を自然単位で測定したものである。評価の時点をどこにとるか(時間範囲, time horizon)により健康結果の評価が異なってくる可能性がある。できる限り長期にわたることが望ましいとされ、最終的な健康結果による評価が最も適切となる。胃がん検診を例にとると、中間結果とは検診による発見胃がん数であり、最終結果は救命胃がん数(死亡数)となる。介入による健康結果の評価には、この他にもQOL(生活の質)を考慮したQALY(quality adjusted life years : 質調整生存年)による効用、金銭による便益が用いられる。

経済評価には研究の質を確保するさまざまな条件があり、その詳細には議論がある。1996年に公表されたBMJチェックリスト<sup>4)</sup>やWashington Panel<sup>5)</sup>では経済評価研究のガイドラインとして基礎的要件が詳述されている。

### 3 がん検診の経済評価

#### ㉑ 経済評価の手順

最初に経済評価をなぜ行うか、その目的を明らかにした上で分析の立場を決定する。ここでいう分析の立場は、経済評価を行うための効果と費用に範囲を明確にするために必須のものである。分析方法を決定し、モデルを作成した上で、それに必要なデータを収集する。しかし、実際に経済評価を行うためには、さまざまなデータが必要となり、そのすべてが揃っているわけではない。基本的には、できるだけ市民の代表性となりうるデータを用いるのが原則である。公的な統計や多施設の結果などが利用できない場合は、特定の施設のデータや専門家の意見などを参考にするが、最初から選択すべきものではない。こうしたデータを収集した上で、費用と健康結果を明確にし、各手法に基づき評価を行う。

#### ㉒ 胃がん検診の経済評価：実例

胃がん検診の経済評価の例を以下に示す。胃がん検診の経済評価として、①外来群(スクリーニングをまったく行わない場合)、②ペプシノゲン単独法(PG)、③間接X線法(XP)の3方法を検討した。

分析は支払い者の立場による費用-効果分析を行った。費用は直接費用に限定し、スクリーニング費用および診療報酬による診断・治療費用を用いた。効果の判定には胃がんの5年生存率を用い、救命例は平均余命を全うすると仮定した。ベースラインの分析に用いたデータ出典の詳細は紙面の都合により割愛したが、一般集団における標準的データを用いるのが原則である。しかし、PG法は間接X線法と同質のデータが得られないものもあり、この場合は一医療施設のデータを用いたり、また提示されたデータの再計算や外挿による推計を行った。5年生存率は、PG法、間接X線法の両者の発見がん切除例のステージに外挿し算出した推計値である。感度・特異度の算出についても議論があるが、一般集団を対象とした逐年検診を想定し、がん登録ベースにより算出されたものを用いた。これらのデータをもとに、60～69歳男性10万人を対象とした判断樹モデルを作成した。判断樹モデルに基づき、全体の概況を図2に示した。

65～69歳男性10万人が3方法を受診した場合の費用および効果を表1に示した。胃がん救命数はPG法が間接X線法よりも高い。次に、2方法について既存の外来群との増分分析を行った結果を表2に示した。すなわち、ある検診を行った場合とまったく検診を行わない場合を比べ、どのくらい救命可能であるかを、さらにその費用効果比をみたものである。ベースラインの分析では、PG法に比し、従来法の間接X線が最も費用効果的であった。

### 4 経済評価の対応

経済評価は本来限られた資源を有効に活かすための研究方法である。医療に費やされる資源も有限であり、そのためには効率性が求められるのは当然である。

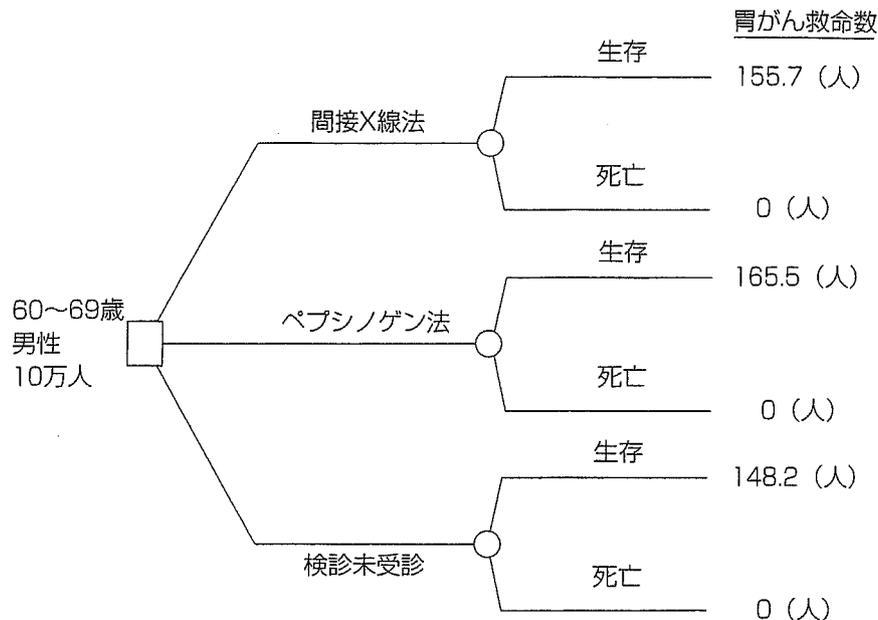


図2 胃がん検診の判断樹モデル

表1 胃がん検診の費用と効果

	外来	PG法	XP法
救命数	148.2	165.5	157.7
QALY	1,542.4	1,723.2	1,641.3
スクリーニング費用(万円)	0.0	6,441.9	5,133.8
精検費用(万円)	1,028.0	10,294.1	2,269.6
事故費用(万円)	3.6	7.6	18.4
初期治療(万円)	60,807.4	60,485.6	61,000.7
死亡費用(万円)	22,931.0	21,320.0	22,050.1
総費用(万円)	84,770.1	98,549.2	90,472.6

表2 胃がん検診の費用効果分析

スクリーニング	救命 QALY	C/E (万円/QALY)
PG法	180.8	76.2
XP法	98.9	57.7

経済評価は本来有効性が評価され、分析に必要とされるデータが揃ったところで行われることが理想ではあるが、現実的には困難な場合が多い。特にがん検診においては、経済評価を行うための十分なデータが揃っていないという問題がある。しかし、既存データを有効に活用しながら、シミュレーションモデルを作成し、それに基づいて検討を進めることは可能である。しかし、より質の高い経済評価研究を行うためには、疫学データの集積が必要となる。

経済評価は、精度管理をはじめとする検診の効率化に応用することができる。感度分析とは本来結果の頑健性を検討する方法だが、この方法を用いて各地域の検診の問題点と効率性との関連を明らかにすることもできる。たとえば、③で行った胃がんの経済評価では、間接X線法がPG法より優れていたが、間接X線検査では撮影条件や読影医によって精度が異なることが知られている。平成12年度の地域保健・老人保健事業報告において、都道府県の要

精検率は最小岡山県の6.3%から、最大鳥取県の21.1%と地域差がみられる。感度分析を用いて、間接X線検査の精度を変化させてみると、平均的ながん発見率を維持できない場合には、要精検率を一定値以下に抑えなくては、PG法より費用効果が劣ることが判明した。すなわち現状においてがん発見率や要精検率について平均的レベルが維持できない場合は、検診の効率化の上から、間接X線の精度改善を検討するか、新たな方法としてPG法の導入も考慮すべきということになる。こうした結果は、精度管理を推進する上で、目標値の設定することが可能になる。また、対象や方法の選定にも応用できる。

がん検診に限らず、経済評価は政策決定の重要な要因となりうるものだが、そのためには標準的な方法で検討され、比較されなくてはならない。経済評価では国際的な基準を満たさない方法、たとえば平均的な発見費用などの指標から、経済性を問うことができないことに留意する必要がある。また、「がん検診として優先的に行うべきものは何か」といった課題も、同様の方法によって検討された費用効果比を並べて検討するリーグ表を作成し、検討することも可能である。今後、がん検診においても、経済評価の幅広い応用性を考慮し、疫学データに基づいた質の高い経済評価が期待される。

#### 【参考資料】

- 1) 池田俊也, 池上直己: わが国における薬剤経済学研究の現状と展望. 医療と社会 8(1): 1-9, 1998
- 2) 濱島ちさと, 池田俊也, 吉田勝美: 薬剤経済学の政策決定への利用とその問題点. 医療と社会 8(1): 11-24, 1998
- 3) 久繁哲徳, 西村周三(監訳): 臨床経済学—医療・保健の経済評価とその方法(Drummond MF et al: Methods for the Economic Evaluation, 1987), 篠原出版, 東京, 1990
- 4) Drummond MF, Jefferson TO: Guidelines for authors and peer reviewers of economic submission to Br Med J. BMJ 313: 275-283, 1996
- 5) 池上直己, 池田俊也, 土屋有紀(監訳): 医療の経済評価(Gold MR et al: Cost-effectiveness in Health and Medicine, 1996), 医学書院, 東京, 1999

改訂4版

# 生活習慣病予防 マニュアル

編集

大野良之 名古屋大学名誉教授/(独)労働者健康福祉機構旭労災病院院長  
柳川 洋 埼玉県立大学学長

執筆者 (執筆順)

大野良之 名古屋大学名誉教授/(独)労働者健康福祉機構旭労災病院院長  
太田壽城 国立長寿医療センター病院院長  
柳川 洋 埼玉県立大学学長  
尾島俊之 自治医科大学助教授  
児玉和紀 (財)放射線影響研究所部長  
中村好一 自治医科大学教授  
玉腰暁子 名古屋大学大学院助教授  
坂田清美 岩手医科大学教授  
若井建志 愛知県がんセンター研究所室長  
浜島信之 名古屋大学大学院教授  
川村 孝 京都大学保健管理センター所長  
磯 博康 筑波大学大学院教授  
田島和雄 愛知県がんセンター研究所部長  
森 満 札幌医科大学教授  
祖父江友孝 国立がんセンターがん予防・検診研究センター部長  
濱島ちさと 国立がんセンターがん予防・検診研究センター室長  
永井正規 埼玉医科大学教授  
柴崎智美 埼玉医科大学講師  
下方 薫 名古屋大学大学院教授  
吉村典子 和歌山県立医科大学講師  
中垣晴男 愛知学院大学教授  
川上憲人 岡山大学大学院教授



南山堂

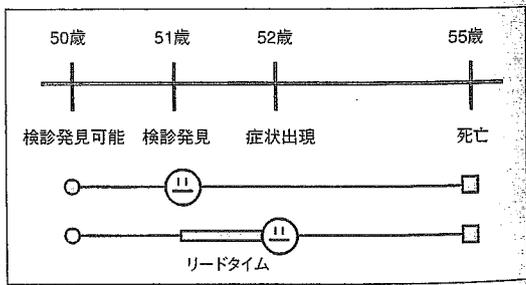
# 悪性新生物の第二次予防対策

## 1 がんのスクリーニング検査の診断精度の検討

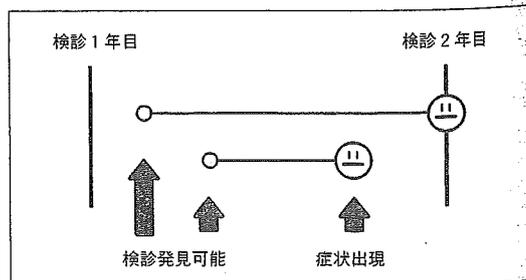
診断精度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング検査の精度を示す指標として、感度 sensitivity・特異度 specificity がある</li> <li>・感度は、がんを有する者がスクリーニング検査で陽性となる割合であり、<math>a/(a+b)</math>となる</li> <li>・特異度は、がんのない者がスクリーニング検査で陰性となる割合であり、<math>d/(c+d)</math>となる</li> <li>・感度は、検査がどれくらい確実にがんを拾い上げられるかを示しており、高いほどがんを見逃さない</li> <li>・特異度は、がんのない者をどれくらい確実に識別できるかを示しており、低い場合はがんのない者が陽性となり（偽陽性）、精密検査が増加することになる</li> <li>・スクリーニング検査をした場合、陽性となったものうちのどのくらいの割合で真に陽性であるか（がんがあるか）を示す指標として、陽性反応的中度がある。表では、陽性反応的中度は <math>a/(a+c)</math> で算出される</li> <li>・陰性反応的中度は、陰性となったものうちのどのくらいの割合でがんがないかを示すもので、<math>d/(b+d)</math> で算出される</li> </ul> <p style="text-align: center;">がんのスクリーニング検査の診断精度</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>スクリーニング検査</th> <th>がん(+)</th> <th>がん(-)</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>陽性</td> <td>a</td> <td>c</td> <td>a+c</td> </tr> <tr> <td>陰性</td> <td>b</td> <td>d</td> <td>b+d</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>a+b</td> <td>c+d</td> <td>a+b+c+d</td> </tr> </tbody> </table>	スクリーニング検査	がん(+)	がん(-)	計	陽性	a	c	a+c	陰性	b	d	b+d	計	a+b	c+d	a+b+c+d
スクリーニング検査	がん(+)	がん(-)	計														
陽性	a	c	a+c														
陰性	b	d	b+d														
計	a+b	c+d	a+b+c+d														
診断精度の推定方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. すでに、がんがある、あるいは、異常なしと診断されたものにスクリーニング検査を行う方法 調査対象の選定が、結果に影響する可能性がある</li> <li>2. 検診受診者を追跡し、スクリーニング検査で「異常なし」と判定され、その後がんと診断された症例を把握する 検診受診者の追跡方法として、対象者への事後調査や、医療機関などからの事後報告、翌年の検診結果、あるいは、地域がん登録との照合による把握がある</li> </ol>																

## 2 生存率を指標とした評価の問題点

有効性評価の問題点 (生存率による評価)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・がん検診の有効性評価の指標は、がん死亡率である</li> <li>・検診発見がんは比較的早期発見のものが多く、症状を訴えて医療機関を受診し診断されるがんの生存率より高い</li> <li>・両者の差は、がん検診の有効性評価の証拠とはならない</li> <li>・がん患者の生存率を指標とした有効性評価には、多くの偏り（バイアス）が入り込む</li> </ul>
評価に入り込む偏り (バイアス)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. リードタイム・バイアス lead time bias 検診により早期に発見された期間 lead time だけ生存率の計算の始点が前にずれるために生じる偏り。</li> <li>2. レングス・バイアス length bias 検診では進行の早いがんよりも進行のゆっくりしたがんを発見しやすいために生じる偏り。</li> <li>3. オーバーダイアグノシス・バイアス overdiagnosis bias 過剰診断による偏り。検診では、患者が生存している間には、進行がんや死に至らないがんも発見される可能性があり、このために生じる偏り。</li> <li>4. セレクション・バイアス selection bias 検診受診者には非受診者比べて何らかの選択が働いている。一般に、検診受診者の方が教育程度が高く、健康意識も高く、健康管理に十分な注意を払うために、生存率が高いと考えられる。</li> </ol>



リードタイム・バイアス



レングス・バイアス