

3 死亡率を指標とした評価

- ・がん検診の有効性評価の指標には、がん死亡率を用いる
- ・がん死亡率を指標としたがん検診の有効性評価方法は、観察的手法と実験的手法に分けられる。前者は検診を受診するかどうかを研究者が決定できないのに対して、後者では検診受診の有無を研究者自身が決定するので、評価の偏りをできるだけ少なくすることができる

有効性評価の方法	<p>1. 観察的方法</p> <p>① 相関研究 correlation study 集団を単位として地域別、経時的にがん検診の受診率とがん死亡率の変化との相関を分析する。</p> <p>② コホート研究 cohort study 検診受診者のがん死亡率を検診非受診者あるいは一般人口と比較する。</p> <p>③ 症例対照研究 case-control study がん死亡者を症例 case とし、症例と性、生年などをマッチさせた対照 control との間でがん検診歴を比較する。</p> <p>2. 実験的方法 ランダム割付比較試験 randomized controlled study (RCT) 検診群と対照群をランダムに割付けて、がん死亡率を比較する。</p>
観察的手法の問題点	<ul style="list-style-type: none"> ・観察的方法はいずれも多くの偏りや交絡要因が入り込むので、研究結果の解釈には注意を要する ・相関解析では、集団を観察単位とするため、生態学的錯誤 ecological fallacy がある。すなわち、検診受診率はあくまでも集団の値であって、個々人の受診状況を表すものではないことに注意を要する ・コホート研究では、検診受診者は、もともとがんリスクの罹患が異なる可能性を考慮する必要がある（セレクション・バイアス） ・症例・対照研究では、セレクション・バイアスが紛れ込む
RCTの利点・欠点	<p>1. 利点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・偏りの入りこむ可能性が小さく、信頼性の高い結論が得られる <p>2. 欠点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経費と時間がかかる ・すでに普及してしまったスクリーニングの評価を行うことはできない ・健康結果に害を及ぼす可能性があるものについて、実施が不可能である

4 主ながん検診のランダム割付比較試験 (RCT)

- ・欧米では、検診の普及に先立ち、RCT を実施し、がん死亡減少効果があるかどうかを確かめることが原則となっている。

乳がん検診のRCT	<ul style="list-style-type: none"> ・マンモグラフィによる乳がん検診は、9件のRCTが行われている ・これらのRCTを総合すると、マンモグラフィによる乳がん検診は乳がん死亡減少の効果があると考えられる ・マンモグラフィによる乳がん検診の評価は、コクラン・レビューを巡って議論が活発化した。Olsenらは、研究の質の面から、これまで行われた7研究のRCTから、マンモグラフィによる乳がん検診が必ずしも乳がん死亡に寄与しないということを指摘した ・米国予防サービス委員会は、独自の方針をとるとしながらも、この議論を受け、50～59歳のマンモグラフィによる乳がん検診の評価を最高の評価であるグレードAから1ランク下げ、グレードBに変更した ・40～49歳のマンモグラフィによる乳がん検診の評価については議論がある。Hendrickらの行った8つのRCTのメタ分析では、40～49歳の相対危険度は0.82 (0.71～0.95) と報告された (1997)
肺がん検診のRCT	<ul style="list-style-type: none"> ・胸部X線と喀痰細胞診によるスクリーニングについては、4件のRCTが行われている ・死亡率減少効果はいずれの研究からも示されていない ・Mayo Lung Projectについては、以下の問題点が指摘されている <ul style="list-style-type: none"> ① 追跡期間が3年と短いこと ② 50%の肺がん死亡の減少を80%の検出力で検出するようにデザインされていて、小さな効果は検出できないこと ③ 検診群のオーバーダイアグノシス・バイアス ④ 検診群・対照群の割付が均等に行われなかった可能性があること ・米国では、毎年の胸部X線検査による肺がん検診、PSAによる前立腺がん検診、シグモイドスコーピーによる大腸がん検診、CA-125および経膈超音波による卵巣がん検診を組み合わせたPLCOトライアルが進行中である
大腸がん検診のRCT	<ul style="list-style-type: none"> ・便潜血検査によるスクリーニングについては、4件のRCTが行われている ・死亡率減少効果は、このうちの3件 (Minnesota study, Nottingham study, Funen study) で示されている ・3件 (Minnesota study, Nottingham study, Funen study) で用いられたのは化学的便潜血検査であり、わが国で一般的な免疫学的便潜血検査法とは異なる

1. 乳がん検診のRCT

研究名	研究者名 (発表年)	研究 開始 年	対象の性格 年齢 ²⁾ ・対象者数	スクリーニング 検査の内容	追跡結果, 乳がんの死亡の 相対危険度 ²⁾ (95%信頼区間)	一回目 の検診 受診率 (%)
HIP Study	Shapiro, S., et al (1988年)	1963年	年齢40~64歳 検診群: 30,131名 対照群: 30,565名 HIP 加入者を個人単位 で割付	マンモグラフィ 2 方向, 視触診あり, 12ヵ月間 隔, 4 回検査	追跡期間: 10年 40~64歳0.71 (0.55~0.93) 50歳以上0.68 (0.49~0.96) 49歳以下0.77 (0.50~1.16)	67
Malmö Study	Nystrom, L., et al (1993年)	1976年	年齢45~69歳 検診群: 20,695名 対照群: 20,783名 個人単位で割付	マンモグラフィ 2 方向, 視触診なし, 18~24ヵ 月間隔, 6 回検査	追跡期間: 12年 45~69歳0.81 (0.62~1.16) 50歳以上0.86 (0.64~1.16) 49歳以下0.51 (0.22~1.17)	74
Kopparberg Study	Nystrom, L., et al (1993年)	1977年	年齢40~74歳 検診群: 38,562名 対照群: 18,478名 地区単位で割付	マンモグラフィ 1 方向, 視触診なし, 40~49歳 24ヵ月間隔, 50~74歳 33ヵ月間隔, 5~6 回 検査	追跡期間: 12年 40~74歳0.68 (0.52~0.89) 50歳以上0.67 (0.50~0.90) 49歳以下0.75 (0.41~1.36)	89
Ostergotland Study ¹⁾	Nystrom, L., et al (1993年)	1977年	年齢40~74歳 検診群: 38,405名 対照群: 37,145名 地区単位で割付	マンモグラフィ 1 方向, 視触診なし, 40~49歳 24ヵ月間隔, 50~74歳 33ヵ月間隔, 5~6 回 検査	追跡期間: 12年 40~74歳0.82 (0.64~1.05) 50歳以上0.75 (0.57~0.99) 49歳以下1.28 (0.76~2.33)	89
Stockholm Study	Nystrom, L., et al (1993年)	1981年	年齢40~64歳 検診群: 38,525名 対照群: 20,651名 出生年単位で割付	マンモグラフィ 1 方向, 視触診なし, 28ヵ月間 隔, 4 回検診	追跡期間: 8年 40~64歳0.80 (0.53~1.22) 50歳以上0.65 (0.40~1.08) 49歳以下1.04 (0.53~2.04)	81
Gothenburg Study	Bjursta M., et al (2003年)	1982年	年齢39~59歳 検診群: 21,650名 対照群: 29,961名 40~49歳は個人単位で 割付 50~59歳は出生年単位 で割付	マンモグラフィ 2 方向, 視触診なし, 18ヵ月間 隔, 4~5 回検査	追跡期間: 14年 39~59歳0.79 (0.58~1.08) 50~59歳0.91 (0.61~1.36) 39~49歳0.65 (0.40~1.05)	99
Edinburgh Study	Alexander, F.E., et al (1999年)	1978年	年齢45~64歳 検診群: 28,623名 対照群: 26,026名 登録医単位で割付	マンモグラフィ (1 回 目 2 方向, 2 回目以降 1 方向), 視触診あり, 24ヵ月間隔, 2~4 回 検査	追跡期間: 10~14年 45~64歳0.87 (0.70~1.06) 45~49歳0.83 (0.54~1.27)	65
Canadian Study 1	Miller, A. B., et al (1992年)	1980年	年齢40~49歳 検診群: 25,214名 対照群: 25,216名 ボランティアを個人単 位で割付	マンモグラフィ 2 方向, 視触診あり, 12ヵ月間 隔, 5 回検査, 対照群 には初診のみ視触診	追跡期間: 7年 40~49歳1.36 (0.84~2.21)	ほぼ 100
Canadian Study 2	Miller, A. B., et al (2000年)	1980年	年齢50~59歳 検診群: 19,711名 対照群: 19,694名 ボランティアを個人単 位で割付	マンモグラフィ 2 方向, 視触診あり, 12ヵ月間 隔, 5 回検査, 対照群 には毎年視触診による 検診	追跡期間: 13年 50~59歳1.02 (0.78~1.13)	100

1) 2つあわせて two-county study とよばれる。

2) 年齢は登録時の年齢

2. 肺がん検診のRCT

研究名	発表者名 (発表年)	研究 開始 年	対象の性格 対象者数	スクリーニング検査の 内容	追跡結果
Mayo Lung Project	Fontana, R. S., et al (1991年)	1971年	Mayo Clinic の外来受診者で、45歳以上男性喫煙者、5年以上の期待余命あり、手術に耐えうるもの。 介入群：4,618名 対照群：4,593名 初回検査発見肺がん例は対象から除外。	胸部X線直接撮影（正面と側面の2方向、またはステレオ撮影）および喀痰細胞診（自然喀出、3日間蓄痰式、サコマンノ方式）。介入群には4ヵ月毎に6年間検診。対照群には最初にのみ禁煙と年1回の両者による検査の勧告のみ。 受診率：介入群の75%が指示とおりの検査を受診、対照群の50%が過去1年間にX線検査	追跡期間：検診終了後1～5年（平均3年間） 肺がん死亡率は有意差なし 検診群：3.2/1,000人年 対照群：3.0/1,000人年 5年生存率 検診群：33% 対照群：15%
Memorial Sloan-Kettering Study	Melamed, M.R., et al (1987年)	1974年	ニューヨーク一般住民のボランティアで、1日1箱以上の喫煙者。肺がんの既往なし。 介入群：4,968名 対照群：5,072名	両群に年1回の胸部X線直接撮影（胸部X線写真2方向）。検診群には喀痰細胞診（4ヵ月毎）を上乗せした。 検診期間は1982年まで5～8年間	追跡期間：検診終了後2年間 肺がん死亡率は有意差なし 検診群：2.7/1,000人年 対照群：2.7/1,000人年 5年生存率 検診群：35% 対照群：35%
Johns Hopkins Lung Project	Tockman, M.S., et al (1986年)	1974年	メリーボランド州の45歳以上のボランティア男性、1日1箱以上の喫煙者。 肺がんの既往なし。 介入群：5,226名 対照群：5,161名	両群に年1回の胸部X線直接撮影（胸部X線写真2方向）。検診群には喀痰細胞診（4ヵ月）を上乗せした。 検診期間は1982年まで5～8年間	追跡期間：検診終了後5年間の予定とされたが、その結果は報告されず、以下は1986年の中間報告による。 肺がん死亡率は有意差なし 検診群：3.4/1,000人年 対照群：3.8/1,000人年 8年生存率 検診群：20% 対照群：20%
Czechoslovakian Study	Kubik, A., et al (1990年)	1976年	チェコスロバキア的一般住民で、41～64歳の男性、喫煙指数400以上の喫煙歴のもの。 介入群：3,171名 対照群：3,174名	検診群には半年毎に胸部X線（間接撮影を2重読影）と喀痰細胞診（直接塗抹、Giemsa染色2枚）による検診を行い、対照群は検診なし。検診期間は3年間。3年経過時に両群ともにX線と喀痰細胞診を行い、以後6年後まで年1回のX線により継続観察。	追跡期間：検診（3年）終了後3年間 全死亡 検診群：341人 対照群：293人 肺がん死亡 検診群：64人 対照群：47人

3. 大腸がん検診のRCT

研究名	発表者名 (発表年)	研究 開始	対象の性格 対象者数	スクリーニング検査 の内容	追跡結果			
					逐年群	隔年群	対照群	
Minnesota Colon Cancer Control Study	Mandel, J. S., et al (1993年)	1977年	米国ミネソタ州の 50~80歳のポラン ティア46,551人。 大腸がん, 家族性 ポリポーシス, 潰 瘍性大腸炎, 寝た きりの人や他の身 体性不全のある者 は除外。年齢, 性, 住所で層別化し, 逐年検診 (15,570 人), 隔年検診 (15,587人), 対 象 (15,394人) の 3群に無作為に割 り付けられた。	ヘモカルトテスト3日 法 (原則として加水あ り*) 検診はいったん 1982年に中断, 1986年 2月まで継続された。 *スライドに水を滴下し て反応を行う。感度が 高くなるが特異度は低 くなる。	対象者数	15,570	15,587	15,394
					人年	184,160	183,934	81,966
					大腸がん患者数	323	323	356
					全死亡数	3,361	3,396	3,340
					大腸がん死亡	82	117	121
					累積死亡比 (95%信頼区間)	0.67 (0.50~0.87)	0.94 (0.68~1.31)	1
Funen Study	Kronborg, O., et al (1996年)	1985年	デンマーク Funen の住民(45~75歳) 137,485人を社会 保障番号により無 作為に14グループ に分け, このうち 3グループずつを 検診群と対照群に 割り付けた。大腸 がん, 大腸腺腫, 遠隔転移のあるす べての悪性腫瘍は 除外。検診群 30,967人, 対象群 30,966人	検診群にはヘモカルト テスト3日法 (加水な し) を隔年に10年間実 施。食事制限3日間 の後採便。対照群には研 究については知らせず, スクリーニングなし。 第1回目の検診に検診 群の66.8%が参加, 以 降の検診はこの参加者 に対してよびかけられ た。すべての検診を受 診したものは45.9%	対象者数		32,967	30,966
					人年		281,883	281,328
					大腸がん患者		481	483
					大腸がん死亡		182	230
					死亡率比 (95%信頼区間)		0.79 (0.65~0.96)	1
					大腸がん死亡+合併症死亡*		205	249
					死亡率比 (95%信頼区間)		0.82 (0.68~0.99)	1
					全死亡		6,228	6,303
					死亡率比 (95%信頼区間)		0.99 (0.95~1.02)	
					*大腸がんの治療の合併症による死亡を含む。			
Nottingham Study	Hardcastle, J.D., et al (1996年)	1985年	英国 Nottingham 住民 (45~74歳) を家庭医 (GP) のリストから選び 出し, 世帯を人数 や性, 平均年齢で 層別化し, 世帯毎 に無作為に割り付 けた。過去5年間に 大腸がんの病歴 のある者や, 重病 患者は除外。検診 群75,253人, 対象 群76,384人	ヘモカルトテスト3日 法と6日法(加水なし) の2段階: ①食餌制限 なしで3日法を行い, 6個(1日2個ずつ)の スメアのうち6/6また は6/5陽性を示した場 合, 要精検。②1/6~ 4/6陽性の場合, 食餌 制限2日間の後6日法 を行い陽性1/6以上を 要精検とした。検診群 には上記の検診を隔年 で1995年2月まで実施。 第1回目の検診に検診 群の59.6%が参加, す べての検診を受けたも のは38.2%。対照群に は研究内容を知らせず, スクリーニングなし。	対象者数		75,253	74,998
					人年		597,944	596,369
					大腸がん		893	856
					大腸がん死亡		360	420
					死亡率比 (95%信頼区間)		0.85 (0.74~0.98)	1
					大腸がん死亡*		350	398
					死亡率比 (95%信頼区間)		0.88 (0.76~1.01)	1
					全死亡		12,624	12,515
					死亡率比 (95%信頼区間)		1.01 (0.98~1.03)	1
					*診療時のレビューによる。死亡診断書の記載によ るものに比べて正確。 近位大腸がんに対して: 0.87 (0.68~1.11) 遠位大腸がんに対して: 0.84 (0.70~1.00) *死亡診断書の記載による。			

5 わが国におけるがん検診の有効性評価

- ・わが国におけるがん検診の有効性評価はこれまで3回にわたり行われている。平成13年3月には、「がん検診の適正化に関する調査事業 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）が公表された
- ・上記報告書では、海外における研究に加え、わが国における研究をあわせ、最終的な判定を行っている。また、死亡率減少効果を重視し、公的施策への導入を念頭に置き、平均的リスクを有する無症状の一般集団を対象とする立場で行われた
- ・「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（平成12年3月31日一部改正 厚生省老人保健福祉局老人保健課長）に定めるがん検診のうち、有効性があると判定されなかったのは、視触診単独による乳がん検診（I-c）と、体部細胞診による子宮体がん検診（II）の2つ。欧米の主要なガイドラインとは異なる評価となっているのは、X線検査による胃がん検診とX線検査による肺がん検診であり、両者共（I-b）となっている
- ・わが国の有効性評価研究が、公的施策として導入後に後追いの形で、症例対照研究または時系列研究により実施されてきた。唯一、大腸がん検診は導入前に評価されたが、これも症例対照研究による評価であり、証拠の質は十分ではない
- ・有効性評価研究の国際標準は、ランダム割付比較試験であるが、わが国ではこれまで実施されたことがない。これを実施するための研究基盤を、わが国でも早急に整備する必要がある

（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））

1. がん検診の評価に関する研究の現状と総合評価のまとめ

部位	検査法	検査精度		検診発見がん と臨床診断が んの比較		死亡率減少効果					総合評価		
		追跡法	同時法	進行度	生存率	ランダム 割付 比較対 照試験	ランダム 割付の ない比較対 照試験	コホート 研究 症例 対照研究	地域相関 研究・時 系列研究	経済効 率	不利益	評価判定	根拠 の質
胃	胃X線検査	○	○	○	○	—	—	○	○	○	○	I-b	3
	血清ペプシノーゲン検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	II	—
子宮頸部	ヘリコバクタ・ピロリ抗体測定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	I-c	5
	頸部擦過細胞診	○	○	○	○	—	—	○	○	○	—	I-a	3
子宮体部	ヒトパピローマウイルス感染検査	○	○	—	—	—	—	—	—	○	○	II	—
	体部細胞診	○	○	○	○	—	—	—	—	—	—	II	—
卵巣	超音波断層法（経膈法）	○	○	—	—	—	—	—	—	○	—	II	—
	超音波断層法単独	○	—	○	—	a)	—	—	—	○	○	II	—
乳房	腫瘍マーカー+超音波断層法	○	—	○	○	a)	—	—	—	○	○	II	—
	視触診単独	○	—	○	○	b)	—	○	○	○	○	全年齢 I-c	3
肺	視触診+マンモグラフィ	○	—	○	○	○	○	○	○	○	○	50歳以上 I-a	1
	視触診+超音波検査	○	—	○	○	—	—	—	—	○	○	40歳代 I-b	1
大腸	胸部X線+喀痰細胞診（日本） ^{c)}	○	○	○	○	—	—	○	○	○	○	I-b	3
	胸部X線+喀痰細胞診（欧米） ^{c)}	○	—	○	○	○	○	○	—	○	○	I-c	1
肝	らせんCT+喀痰細胞診 ^{c)}	○	—	○	○	—	—	—	—	○	○	II	—
	便潜血検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	I-a	1
前立腺	超音波検査	○	—	—	○	—	—	—	—	—	—	II	—
	肝炎ウイルスキャリア検査	—	○	—	—	—	—	○	—	—	—	II-b	1
直腸	前立腺特異抗原（PSA） ^{d)}	○	—	○	○	e)	—	○	○	○	○	II	—
	直腸診	—	—	○	—	—	—	—	—	—	—	I-c	3

○研究あり。—研究なし。

a) 進行中。

b) 50歳代では研究あり、40歳代ではなし。

c) 喀痰細胞診は高危険群にのみ実施。

d) 初回のみ直腸診を併用し、2回目以降はPSA単独検査によるスクリーニングを行っているLabrieら（Prostate 38, 1999）を含む。

e) Labrieら（Prostate 38, 1999）の研究はRCTであるが、結果はコホート研究として分析されている。また、PLCO, ERSPCによる二つのRCTが進行中であり、2000年以降に結果が判明する。

評価判定

I群

I-a 検診による死亡減少効果があると、十分な根拠がある。

I-b 検診による死亡減少効果があると、相応の根拠がある。

I-c 検診による死亡減少効果がないと、相応の根拠がある。

I-d 検診による死亡減少効果がないと、十分な根拠がある。

II群

現時点で、検診による死亡率減少降下の有無について判断する、適切な根拠がない。また、この中には、検査精度や生存率などを指標とする予備的な研究で可能性が示され、死亡率減少降下に関する研究が計画または進められているものを含む。

根拠の質

- | | |
|-------------------|----------------|
| 1 ランダム割付比較対照試験 | 4 地域相関研究と時系列研究 |
| 2 ランダム割付のない比較対照試験 | 5 その他 |
| 3 コホート研究と症例対照研究 | |

2. わが国で行われたがん検診の症例対照研究

- ・わが国では、がん検診のRCTはこれまで実施されていない
- ・これまで、行われた有効性評価は、主として症例対照研究である
- ・症例対照研究が行われたのは、間接 X 線検査による胃がん検診、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、視触診による乳がん検診、X 線検査による肺がん検診である
- ・肺がん検診については、1990年代に岡山、宮城、新潟、群馬の4件の症例対照研究が行われた。毎年の X 線検査受診により、オッズ比は0.40~0.68となった

3. わが国のがん検診の有効性の評価：主要な症例対照研究の概要

	胃がん検診			子宮頸がん検診	肺がん検診	大腸がん検診	視触診による乳がん検診
	Oshima ら 1986年	Fukao ら 1995年	阿部ら 1995年	Sobue ら 1988年	Sobue ら 1992年	Saito ら 1995年	Ohuchi 1999年
調査対象 症例数 症例：対象の比 検診歴調査の期間 (症例の 診断日以前)	91 1 : 3 全期間	198 1 : 3 5年間	820 1 : 3 全期間	15 1 : 10 全期間	273 1 : 5 1年	193 1 : 3 3年	93 1 : 4 ないし 1 : 5 1年
オッズ比	男0.60 (0.34~1.05) 女0.38 (0.19~0.79)	0.41 (0.28~0.61)	男0.371 (0.242~0.568) 女0.458 (0.263~0.797)	0.22 (0.03~1.95)	0.72 (0.50~1.03)	0.48 (0.25~0.92)	0.93 (0.48~1.79)

4. わが国における1990年代の肺がん検診を対象とした症例対照研究

地域	岡山	宮城	新潟	群馬
研究者	西井ら	佐川ら	塚田ら	中山ら
調査対象 症例数 症例：対照比 検診歴調査期間	412例 1 : 8 1年	328例 1 : 6 1年	174例 1 : 5 1年	121例 1 : 4 1年
オッズ比 (95%CI)	0.59 (0.46~0.74)	0.54 (0.41~0.73)	0.40 (0.27~0.59)	0.68 (0.44~1.05)

6 がん検診有効性アセスメント

1. がん検診有効性評価研究のまとめ方とガイドライン作成方法

- ・近年、諸外国では常設機関によるがん検診有効性ガイドライン作成と更新が行われてきており、ホームページ上で作成手順についても公開している
- ・米国防務サービス特別委員会 (U. S. Preventive Services Task Force) は、連邦政府機関 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) に事務局をおくが、構成員は民間の専門家からなる独立委員会である。1984年に始まり、これまでに Guide to Clinical Preventive Services を1989年と1996年の2回、がん検診を含む予防サービスに関するガイドラインを刊行している。現在は、トピックごとに web 上で更新版を公開している (<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm>)
- ・1996年からは、地域住民サービスに重点を置いた住民予防サービス特別委員会 (Task Force on Community Preventive Services) が、疾病対策予防センター (Centers for Disease Control and Prevention) に事務局をおいて開始された (<http://www.thecommunityguide.org/default.htm>)
- ・アメリカがん協会 (American Cancer Society) は、年1回独自のガイドラインを更新して公表している。また、各種医学関係の学会も独自のガイドラインを示している

2. 米国防務サービス特別委員会 (U. S. Preventive Services Task Force) における評価方法

ガイドライン 作成手順	<ol style="list-style-type: none"> 1. 検討課題の選定 2. 証拠のまとめ <ol style="list-style-type: none"> 2-1. 検索方法の検討 2-2. 評価可能な証拠の設定 Analytic Framework の作成 評価可能な証拠 2-3. 文献検索と抄録作成 質の評価 個別研究の質の評価 Linkage 単位の質の評価 全体の質の評価 効果の大きさと研究の質の分離 3. 利益と不利益のバランスの評価 <ol style="list-style-type: none"> 3-1. 利益の大きさの評価 3-2. 不利益の大きさの評価 3-3. 利益と不利益のバランスの評価 4. 外挿と一般化可能性の検討 5. 証拠のまとめから勧告への翻訳 <ol style="list-style-type: none"> 5-1. 一般原則 5-2. コードと文言 6. ガイドライン報告書作成 7. 外部委員による評価
研究デザイン の階層	<p>I : 少なくとも1つの適切なランダム割付比較試験による証拠。</p> <p>II - 1 : ランダム割付はされていないが、きちんとデザインされた比較試験による証拠。</p> <p>II - 2 : きちんとデザインされたコホート研究あるいはケースコントロール研究による証拠。1つでなく異なる研究グループからの複数の証拠が望ましい。</p> <p>II - 3 : 介入をとまなう、または、ともなわない時系列研究からの証拠。対照を設定しない実験からの劇的な結果 (例えば、1940年代のペニシリン導入による結果など) も、このタイプの証拠と見なされる。</p> <p>III : 臨床経験、記述研究、症例報告、専門委員会報告などに基づく権威者の意見。</p>

勧告に用いる標準的表現	勧告	表現
	A	USPSTF*は、臨床家が日常的に適格患者に対して当該サービスを提供することを強く勧告する (USPSTFは、当該サービスが重要な健康指標を改善することを示す優良な証拠があると判断し、利益が不利益を大きく上回ると結論する)。
	B	USPSTFは、臨床家が日常的に適格患者に対して当該サービスを提供することを勧告する (USPSTFは、当該サービスが重要な健康指標を改善することを示す少なくとも相応の証拠があると判断し、利益が不利益を上回ると結論する)。
	C	USPSTFは、当該サービスを日常的に提供することについて、勧めることも反対することもしない (USPSTFは、当該サービスが重要な健康指標を改善することを示す少なくとも相応の証拠があると判断するが、一般的な勧告を正当化するには利益と不利益のバランスが近接しすぎていると結論する)。
	D	USPSTFは、当該サービスを日常的に無症状の患者に対して提供することに反対する (USPSTFは、当該サービスが効果がない、あるいは、不利益が利益を上回るとする少なくとも相応の証拠があると判断する)。
	I	USPSTFは、当該サービスを日常的に提供することについて、勧めるまたは反対する勧告を出すための証拠が不十分であると結論する (当該サービスに効果があるとする証拠がないか、質が悪いか、あるいは、一致した結果が得られていないため、利益と不利益のバランスを判断できない)。

* USPSTF：米国予防サービス特別委員会

3. がん検診有効性ガイドラインの内容

		米国予防サービス特別委員会 (2002-3) US Preventive Services Task Force (USPSTF)			アメリカがん協会 (2003) American Cancer Society (ACS)	
		勧告	対象	頻度	対象	頻度
乳がん	マンモグラフィー	B	40歳以上	1～2年に1回	40歳以上	毎年
	視触診単独	I			40歳以上 20～39歳	毎年 3年に1回
	自己触診	I			20歳以上	毎月
子宮頸がん	擦過細胞診	A	性的交渉+ (21歳以上)	3年に1回	性的交渉+ (21歳以上)	3年に1回
		D	65歳以上で陰性結果の受診歴あり			
		D	子宮全摘			
	新しい検査法	I				
	パピローマウイルス検査	I				
大腸がん	便潜血反応	A	50歳以上		50歳以上	毎年
	S状結腸内視鏡					5年に1回
	注腸造影					5年に1回
	全大腸内視鏡					10年に1回
前立腺がん	PSA検査	I			50歳以上 (余命10年以上)	毎年

アメリカにおけるがん検診ガイドラインの内容

- ・ USPSTFは、政府よりの比較的保守的な立場として、ACSは民間として導入に積極的な立場として勧告を出している。ACSは、対象者が検診の利益・不利益を、専門家から個別に説明を受けた上で、検診を受診することを前提とし、USPSTFは、政策的にがん検診を導入することを念頭に勧告を出しているように思われる。後者の場合、多くの人に対して利益が不利益を上回ることを保証するためには、利益の証拠の質としてより高いレベルを要求されることになる
- ・ 乳がん自己触診、前立腺がん検診について、両者の勧告に乖離が見られる

7 がん検診実施マネジメント

●受診率モニタリング

	年度	胃がん	子宮頸がん	子宮体がん	肺がん	乳がん(視触診)	乳がん(マンモグラフィ)	大腸がん
	老人保健事業報告	1983	2,204,569	2,637,732				
	1984	2,628,382	2,993,018					
	1985	2,974,298	3,294,908					
	1986	3,326,421	3,548,645					
	1987	3,631,285	3,674,936	20,115	2,661,807	1,434,392		
	1988	3,729,591	3,715,572	40,251	3,884,028	1,818,168		
	1989	3,874,541	3,710,182	68,697	4,688,291	2,098,831		
	1990	4,048,233	3,843,501	91,944	5,281,214	2,466,020		
	1991	4,162,911	4,182,270	131,013	5,623,351	2,781,373		
	1992	4,152,338	3,992,439	147,890	5,869,993	2,852,947		2,539,492
	1993	4,365,004	4,133,959	184,813	6,298,527	3,179,831		3,596,289
	1994	4,296,975	3,939,468	198,393	6,503,415	3,135,975		4,050,794
	1995	4,263,800	3,843,482	217,827	6,703,359	3,125,516		4,348,649
	1996	4,244,456	3,847,779	247,264	6,926,451	3,187,084		4,623,388
	1997	4,272,814	3,766,047	265,176	7,061,535	3,228,711		4,872,954
	1998	4,186,620	3,565,682	261,590	7,030,639	3,079,185		5,062,822
	1999	4,171,075	3,508,486	266,292	7,127,240	3,057,444		5,271,196
	2000	4,206,543	3,577,540	287,759	7,267,718	2,784,095	309,703	5,480,593
	2001	4,302,562	3,825,670	332,495	7,412,212	2,830,296	448,916	5,755,703

- ・1983年度より開始、1998年度にがん検診に関する補助金が一般財源化された後も継続。都道府県・政令市ごとの受診者数が報告されている
- ・これは、市町村の実施するがん検診についての受診者数であり、職域でのがん検診、人間ドックなど個人ベースのがん検診はカバーされていない。都市部では、がん検診受診の全体像を正確に把握していない可能性が高い

	種々の調査によるがん検診受診率 (%)				
	胃がん	子宮がん	肺がん	乳がん	大腸がん
老人保健事業報告 (2001)	13	15	23	12	17
国民生活基礎調査 (2001)	27	22	17	17	20
健康・福祉関係サービス需要実態調査 (1997)	22	30	16	26	19

- ・老人保健事業報告におけるがん検診受診率は、市町村により分母(対象者数)の計算法が一定していない。対象年齢の市町村住民のうち職域などで検診受診機会ある人を除いた住民数が対象者数となるが、毎年実態調査を行う市町村もあれば、推定式による推定を行う市町村もある
- ・国民生活基礎調査健康票(3年ごとに実施)、健康・福祉関係サービス需要実態調査など、対象者に受診歴を聞く形でのがん検診受診率調査が行われている
- ・種々の調査により若干の相違はあるものの、わが国のがん検診受診率は概ね10~30%程度と考えられる

- ・アメリカでは、対象者から受診歴を聴取する形でのモニタリングシステムが確立している。国レベルでは、National Health Interview Survey (NHIS)、州レベルではBehavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) が機能している
- ・NHISは、National Center for Health Statistics (NCHS) が健康関連情報の国レベルのモニタリングのために行う面接調査で、約43,000世帯(100,600人)を対象に毎年実施されている (<http://www.cdc.gov/nchs/nhis.htm>)
- ・BRFSSは、Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) が成人の健康関連情報の州レベルでのモニタリングのためにランダム電話調査で、各州で125~625人、全州で約150,000人を対象毎年実施されている (http://www.cdc.gov/nccdphp/bb_brfss_yrbss/)
- ・こうしたシステムには、継続性、即時性(1年前の状況が集計できる)を重視した標本調査が採用されている。

8 老人保健事業としてのがん検診のこれまでの経緯と問題点

こ れ ま で の 経 緯	1966(S41)	胃がん検診への国庫補助開始		
	1967(S42)	子宮頸がん検診への国庫補助開始		
	1982(S57)	老人保健法施行		
	1983(S58)	老健法第1次5ヵ年計画 胃・子宮頸がん検診導入		
	1987(S62)	老健法第2次5ヵ年計画 肺・乳・子宮体がん検診導入		
	1992(H4)	老健法第3次計画 大腸がん検診導入		
	1998(H10)	がん検診が老健法保健事業から一般財源化		
	1998(H10)	厚生省研究班がん検診の有効性に関する報告書(久道班①)		
	2000(H12)	マンモグラフィーによる乳がん検診導入(第4次計画)		
	2001(H13)	厚生省研究班がん検診の有効性に関する報告書(久道班③)		
2002(H14)	肝炎ウイルスキャリア検査導入			
2005(H17)	第5次計画			
現 在 の 実 施 方 法	「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」 (平成16年4月27日 一部改正 厚生省老人保健福祉局老人保健課長)			
	胃がん	40歳以上	年1回	胃X線
子宮頸がん	20歳以上	2年1回	子宮頸部細胞診	
子宮体がん	必要な人 ¹⁾		子宮内膜細胞診	
肺がん	40歳以上	年1回	胸部X線+喀痰細胞診(必要な人) ²⁾	
乳がん	40歳以上	2年1回	乳房X線+視触診	
大腸がん	40歳以上	年1回	便潜血反応(免疫2日法)	
	1) 有症状者・ハイリスク者で本人が同意する場合			
	2) 50歳以上で喫煙指数600以上・血痰			
問 題 点	1. がん検診アセスメント			
	<ul style="list-style-type: none"> 有効性ガイドラインと公的施策メニューとの乖離 視触診単独による乳がん検診および体部細胞診による子宮体がん検診が継続されている ガイドライン更新常設機関の設置 ランダム割付比較試験を支援するための研究基盤整備 			
	2. がん検診実施マネジメント			
	<ul style="list-style-type: none"> 迅速かつ包括的に受診率を計測するシステムの整備 受診率向上対策の系統的対応 技術的精度管理システムの整備 老人保健事業報告を精度管理資料として利活用することの徹底 都道府県成人病検診管理指導協議会構成メンバーに対する教育・研修 検診従事者講習会講習内容の標準化 一般住民への正しい知識の普及公報活動 			

9 神経芽細胞腫マスキリーニング

概 要	<ul style="list-style-type: none"> わが国では、1984年度より国の補助事業として、6~7ヵ月児を対象とした神経芽細胞腫のマスキリーニングを実施していた。1973年に世界に先駆けて京都市で開始された検診であり、国の事業として行っているのはわが国のみ スクリーニング検査法としては、尿中のカテコラミン代謝産物を測定する。1984年当初はVMA(バニールマンデル酸)の定性法、1990年頃以降はVMAとHVA(ホモバニリン酸)のHPLCによる定量法を使用 近年では、対象者の約9割が受診し、毎年約200例の神経芽細胞腫の患者が発見されている。本事業で発見された患者累計は2001年までで2,913人である。2003年度の予算額は約30億円であった 							
	神経芽細胞腫検査実施状況							
	年度	出生数 (A)	受検者数 (B)	受検率 (B/A)	異常者 (C)	発見率 (10万対、 C/B)	神経芽細胞腫 による死亡数 (0~14歳)	神経芽細胞腫によ る累積死亡リスク (0~14歳、10万対)
	1980	1,576,889	—	—	—	—	113	6.4
	1984	1,489,780	124,870	8.4%	3	2.4	109	6.7
	1985	1,431,577	834,536	58.3%	59	7.1	84	5.3
	1990	1,221,585	1,023,005	83.7%	175	17.1	73	5.2
	1995	1,187,064	1,043,490	87.9%	194	18.6	64	5.2
	2000	1,190,547	1,066,574	89.6%	201	18.8	56	4.4
	2001	1,170,662	1,057,754	90.4%	180	17.0	41	3.1

死亡減少効果について	<ul style="list-style-type: none"> ・ マスクリーニング開発に当たっては、1歳未満で発見される神経芽細胞腫は予後が比較的良好であったのに対し、1歳以降で発見される神経芽細胞腫は、治療が困難であり、死亡に至る例が多いことが背景にあった ・ 1984年の導入の際には、受診者における神経芽細胞腫死亡減少効果は確認されていなかった ・ その後のわが国における神経芽細胞腫の累積死亡リスクの動向をみると、導入前のレベルから約半分に減少している。年齢別に見ると、1～4歳での累積死亡リスクの減少が明らかなのに対し、5～14歳ではほぼ不変である。これは、検診による早期発見の効果と治療法の改善による効果のいずれか、あるいは、両方の組み合わせの結果と考えられるが、これだけで検診の効果は判断することは危険である ・ ドイツとカナダにおいて実施された2つの介入研究（ドイツで実施された研究では生後12ヵ月時に検査を実施、カナダで実施された研究では生後3週間と6ヵ月時に検査を実施）では、死亡率減少効果について否定的な結果が2002年に公表された ・ 一方、わが国においては、検診受診者と非受診者との死亡率の比較、および、神経芽細胞腫検査事業の実施前と実施後の死亡率の比較を行った観察研究があるが、必ずしも結果は一致していない。表に取り上げた比較の対象数の大きな研究では統計的に有意な死亡率の低下が見られている研究もあるが、方法論上の種々の問題点を指摘されている
過剰診断について	<ul style="list-style-type: none"> ・ 受診者における罹患率が非受診者の約2～3倍に増加することが、これまでの研究ではほぼ一致して示されている。一方、1歳未満で診断された症例の中には、無治療で経過観察中に自然退縮する例が存在する ・ 検診受診者の中で観察される増分の症例は、検診を受けなければ臨床的に問題にされず、自然退縮していた例と考えられ、検診による過剰診断例と考えられる ・ 神経芽腫のDNA ploidy, 遺伝子異常 (Nmycの増幅) などで自然退縮例とそうでない例を判別する方法が検討されている
神経芽細胞腫マスクリーニング検査のあり方に関する検討会報告書 (2003. 7. 30) より抜粋	<p>死亡率の減少効果の有無について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現行の生後6ヵ月時に実施する神経芽細胞腫検査事業による死亡率減少効果の有無は、現在、明確でない不利益について ・ 現行の神経芽細胞腫検査事業によって発見される例の中には、相当程度、積極的治療を必要としない例が含まれていると考えられている。また、治療そのものによる負担のほか、治療によって合併症を生じる場合があるなど、現在行われている生後6ヵ月時に実施する神経芽細胞腫検査事業によって不利益を受ける場合があることは否定できない <p>まとめ</p> <p>現在行われている神経芽細胞腫検査事業は、①神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握、②神経芽細胞腫マスクリーニングの実施時期変更等、新たな検査法の検討・評価、③神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立、を条件として、いったん休止することが適切であり、引き続き神経芽細胞腫に関する状況を評価し、これに基づいた適切な対応をとることが必要であると考えた。</p> <p>また、今後新たなスクリーニングを公的施策として導入する際には、有効性の評価を事前に十分に尽くす必要があると考えた。</p> <p>この報告書の内容を受けて、2003年12月8日厚生労働省母子保健課長名にて、神経芽細胞腫検査事業を2004年度より休止する旨の通知が都道府県に対してなされた</p>

資料：神経芽細胞腫マスキリーニング死亡減少効果についての研究結果のまとめ

著者ら	発行年	実施国	研究期間	研究デザイン	対象者数	検査法	実施年齢	受診率	罹患率	死亡率	問題点	文献
Shillingら	2002	ドイツ	1993～2001	検診地域(6州)と対照地域(10州)の比較(前向き介入)	検診地域258万人, 対照地域212万人	定量	1歳	検診地域: 61%	累積罹患率(10万対) 検診地域(受診者)14.2, 対照地域7.3	累積死亡率(12～60ヵ月診断例, 10万対) 検診地域全体1.4, 検診地域(受診者)1.3, 対照地域1.2	観察期間が十分でないため, 12～60ヵ月診断例の累積死亡率を, 研究開始の数字(検診地域2.9, 対照地域2.9)と比較できていない, 他の研究に比して, 対照地域の死亡率が低い	NEJM 2002;346:1047-53
Woodsら	1996, 2002	カナダ	1989～2000	検診地域(ケベック)と対照地域(オンタリオ, ミネソタ, フロリダ, デラウェア)の比較(前向き介入)	検診地域48万人	定性	3週および6ヵ月	検診地域: 89%(3週および73%(6ヵ月))	SEERを基準とした場合の標準化罹患率比(0～71ヵ月)	1.11(オンタリオ), 0.90(ミネソタ), 1.40(フロリダ), 0.96(デラウェア)	検査法が定性法であるため, 感度が低い	NEJM 2002;346:1041-6, Lancet 1996;348:1682-7
日本後向き	-	日本	1984～1998	25道府県における受診者と非受診者の比較	検診受診者371万人, 非受診者60万人	定量	6ヵ月	86%	罹患率(10万人年対) 受診者19.4, 非受診者9.6	死亡率(10万人年対) 受診者0.25, 非受診者0.51	死亡例の把握漏れ, 死亡例における受診歴の把握漏れにより受診者における神経芽細胞腫死亡率を過小評価している可能性あり	厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)平成10～12年報告書
日本前向き	-	日本	1995～1999	全国47都道府県における受診者と非受診者の比較	検診受診者517万人, 非受診者79万人	定量	6ヵ月	87%	-	死亡率(10万人年対) 受診者0.18, 非受診者0.73	死亡診断書を用いた死亡例の把握, 死亡例の受診歴の把握法の改善により上記後ろ向きコホートよりバイアスの可能性は少ないが, 選択バイアスの可能性は残る	厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)平成10～12年報告書
Honjo	2003	大阪, イギリス	1970～1994	大阪府とイギリスの地域がん登録による罹患率及び死亡率の比較	大阪府(大阪市を除く)220万人, イギリス1822万人	定量	6ヵ月	大阪: 80%以下	年齢調整罹患率(1000万人年対) 検診前(1970～79): 大阪7.8, イギリス7.4, 検診後(1991～94): 大阪26.8, イギリス8.7	検診前(1970～79): 大阪3.9, イギリス5.7, 検診後(1991～94): 大阪4.1, イギリス5.0	大阪の死亡例数(25年間で134例)が少ないので, 死亡についての動向を検討するには限界がある	Int J Cancer 2003;103:538-543