

700500469 A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

革新的な診断技術を用いたこれからの
肺がん検診手法の確立に関する研究

(CT肺がん検診有効性コホート研究・
喀痰細胞診有効性症例対照研究)

平成 17 年度

総括・分担研究報告書

主任研究者 鈴木隆一郎

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

- 革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究
鈴木隆一郎 ---- 2

II. 分担研究報告

1. 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 ---- 16
 2. 千葉県における地域住民を対象とした車載型胸部CT検診受診者と
通常胸部検診受診者の追跡調査に関する研究およびパソコン内研究
関連個人情報データの安全管理に関する研究
長尾 啓一 ---- 20
 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 ---- 25
 4. 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 ---- 33
 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 ---- 36
 6. 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 ---- 39
 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 ---- 43
 8. 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 ---- 48
 9. 喀痰細胞診の有効性評価に関する研究
佐藤 雅美 ---- 52
- II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---- 54
- III. 研究成果の刊行物・別刷 ---- 60

革新的な診断技術を用いたこれからの
肺がん検診手法の確立に関する研究

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

我が国で従来行われてきた肺がん検診の効果に一定の効果があることは確認されているが、その効果は十分ではなく、革新的な診断技術を用いた検診手法の開発と導入が期待されている。本研究では、CT 検診の有効性を評価するコホート研究(研究 A)と、喀痰細胞診の有効性を評価する症例対照研究(研究 B)を実施した。

(研究 A) 今年度は second endpoint である CT 検診発見 325 例の生存率解析を行った。全死因死亡で見ると男性で 76.1%(95%信頼区間 68.1-84.0)、女性で 83.0%(75.4-90.6)の非常に高い生存率を示した。この効果は大部分を示す腺癌のみならず、扁平上皮癌や小細胞癌にも認められた。腫瘍径別に見ると、腫瘍径 10mm 未満では一例も死亡は観察されず、10mm 以上から 30mm 未満ではほぼ同じ生存率を示し、10mm と 30mm のところに閾値があることが示唆された。来年度は、平成 17 年度末まで追跡期間を延伸し、平均追跡期間 6.6 年での死亡率減少効果の評価する予定である。

(研究 B) 平成 4～12 年までの肺癌死亡者 241 例を症例と定義し、性・喫煙・居住区をマッチさせた対照 1,402 例を選択した。検診未受診を基礎リスクとし、検診受診(胸部 X 線 あるいは 喀痰、胸部 X 線、胸部 X 線喀痰双方)による肺癌死亡リスクを測定した。症例の確定診断 12 ヶ月以内の喫煙訂正オッズ比はそれぞれ 0.68(0.49-0.93)、0.69(0.45-1.05) 0.70(0.48-1.02)であった。今後胸部 X 線受診者を基礎リスクとした場合の肺癌死亡リスクを測定する予定である。

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	J 長野県厚生農業協同組合連合会 中南信地区がん検診センター	センター長
望月 輝一	愛媛大学医学部放射線医学教室	教授
長尾 啓一	千葉大学総合安全衛生管理機構	機構長
新妻 伸二	新潟県労働衛生医学協会プラーク健康増進センター	所長
吉村 明修	日本医科大学教育推進室・第4内科	助教授
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 臨床研究所 がん予防・情報研究部門	部門長
佐藤 雅美	宮城県立がんセンター 医療部	部長

A. 研究目的

2004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43,921人、女16,001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。また 2004 年度に改訂された U S preventive Service Task force の肺癌検診に対する勧告は、以前の grade D(定期的スクリーニングとして推奨しないだけの証拠がかなりある) から、日本の症例対照研究の結果等をふまえて、grade I（定期的スクリーニングを勧告することを決定するだけの判断根拠が十分でない）に変更され、本文中には「30 年前の研究による強いエビデンスは男性喫煙者に対してベネフィットがないことを示唆しているが、よりエビデン

スの弱い研究では男女ともベネフィットがあることを示唆している。しかしどの研究にも方法論上の制限がある。」と記載されている。

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。すでに我が国では毎年 10 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、その約 8 割が外科的切除をうけている。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。

一方、高い発見率を誇る低線量CTをもってしても、肺門部の太い気管支発生の肺がんを初期の段階で発見することはきわめて困難とされている。気管支粘膜の微少な変化をとらえることは、最新の画像診断をもってしても、不可能とされており、肺門部肺がんの発見には喀痰細胞診の併用が必要とされている。しかし喀痰細胞診を追加することにより、肺がん死亡率をさらに減少させることができるか否か、またその大きさについては、結論がでていない問題であり、これについても検討する必要がある。

そこで本研究班では、肺野末梢発生肺がんを標的とした低線量CT検診と肺門部肺がんを標的とした喀痰細胞診が、それぞれ受診者集団の肺がん死亡率を減少させる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、低線量CTの死亡率減少効果を評価する研究を研究A、喀痰細胞診の死亡率減少効果を評価する研究を研究Bとした。

(研究A)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Aの方法とした。またその際、両群の男女別・年齢別・喫煙指数の差異を層別化解析などで調整する手法を採用する。

平成13～15年度厚生労働科学研究費 効果的医療の確立推進臨床研究事業「がんの高罹患群の抽出とその予後改善のための研究」班において設定した全国9地区(大阪府・長野県・愛媛県・千葉県・東京都荒川区・新潟県・茨城県日立市・神奈川県・岡山県)のコホートを、本研究においても継続して追跡調査することにした。

表1に各地区で行われている検診の形態を示した。

(対象者の定義)

検討の対象として、当該検診を検討期間中に受診した40才以上の男女を対象集団と定義し、登録した。喫煙情報不詳例や75才以上の高齢者に関しても原則として、登録し解析の段階で対応することとした。CT検診と従来型検診は平行して行われており、各検診を交互に受診するものが存在することが想定されたが、これらはCT検診の初回受診年度をもって、CT検診群として登録するものとした。CT検診の定義としては、スクリーニング目的での低線量全肺野らせんCTの撮影とし、診断目的での通常線量の胸部CTは含めなかった。年齢に関しては、受診日の満年齢を用いた。各地域では、誕生日検診が行われており、満40才の誕生日と同じ月に受診する場合も

みられたが、これらは対象に含めなかった。また経年検診が行われている場合は、検討対象期間中に複数回の受診が行われ、2回目以降に40才以上となるケースも見られたが、これらは40才以上の受診について解析した。

(喫煙情報)

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。

受診年はカレンダー歴を採用し、遅くとも2002年8月までに検討期間内で最初の検診を受診したものを採用した。通常検診群に関しては、追跡作業の軽減のため、地区によっては、追跡期間が短いものを対象から外した。

1年間に2回検診を受診している場合は、判定結果を集計する際に、カレンダー歴でみて早い受診日の判定を採用した。

追跡は、効果的医療の確立推進臨床研究事業として実施した研究においては、登録時から平成14年12月31日までとした。第3次対がん総

合戦略研究事業に関する今回の研究においては、平成17年12月末日までとした。転出は転出日で打ち切りとした。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、平成14年末までの調査にあたっては閲覧の許可が平成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上で、保健所での死亡小票を閲覧した。また平成17年末までの死因調査にあたっては同様に、平成18年2月14日付けで、官報にその許可が掲載された（総務省告示第92号）。今後各市町村で住民票を用いた異動状況の調査とともに、該当保健所での死亡小票の閲覧を行う予定である。

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。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、肺癌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、資料2“肺癌検診で救命し得なかった理由”に基づいて、一部の地域では再分類を行なった。

解析として、今年度は本研究のsecond endpointである生存率解析を行った。CT検診発見肺癌325例の男女別・組織型別・腫瘍径別にKaplan-Mayer法で生存率を求めた。組織型別の解析では腺癌・扁平上皮癌・小細胞癌の3つの組織型に限っ

て分析した。腫瘍径は5-9、10-14、15-19、20-24、25-29、30mm以上の6つのカテゴリーに区分した。

(研究B)

宮城県の平成元年肺がん検診受診者をコホートとし、平成14年末まで追跡し、コホート内での肺がん死亡を症例とし、性・喫煙等のリスク因子をマッチさせた対照との間で肺がん死亡オッズ比をエンドポイントとしたコホート内症例対照研究を計画した。

宮城県平成元年の肺がん検診受診者集団約28万人のうち同年の男性喀痰細胞診受診者で喫煙指数600以上を研究コホートとした。女性は喫煙率が低いことから、対象から外した。喫煙指数は平成元年の検診受診時の問診票情報を活用した。このコホートを宮城県がん登録資料と照合することにより、平成4年から12年末までの肺癌死亡を把握した。このうち死亡時年齢が40-79歳で死亡年月日が平成4年から平成12年末までのもの241例を症例と定義した。

各症例に対して、性・年齢・喫煙状況・居住区をマッチさせた対照候補を同一コホートより無作為に抽出した。この対照候補が対応する症例の確定診断までに検診の受診機会が確保されているかどうかを確認するために、当該市町村での異動状況を確認した。症例の確定診断までの間、当該市町村に継続して居住していたものを対照として確定することにし、症例1に対して対照6を目標として

この作業を続けた。結果として1,402例が対照とした確定された。

解析として検診未受診を1とした場合のa)検診受診、b)胸部X線受診、c)胸部X線+喀痰細胞診受診の3通りについて、肺がん死亡オッズ比を求めた。オッズ比の計算には、喫煙指数をモデルに加えて比例ハザードモデルを用いた。

(倫理面への配慮)

(研究A)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研究計画を公開中である。

<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。

(研究B)

本研究計画は東北大学倫理審査委員会において承認後、実施されている。

C. 研究結果

(研究A)

1995年以降の40歳以上のCT検診受診者46,733人(男性29,609人、女性17,124人)と通常検診の受診者91,970人(男性36,436人、女性55,534人)が登録されている(表2)。この登録者中の検診発見肺癌数を表3に示した。ただし、神奈川県地区については、発見肺癌が確定作業中であるため、以下のCT検診発見肺癌の分析は、神奈川県を除外して行った。

CT検診発見肺癌は325例(男性214例、女性111例)で、登録者人数を分母とした肺がん発見率は男性で0.76%、女性で0.67%であり、通常検

診群の男性で約4倍、女性で約9倍であった。

CT検診発見肺癌の病期分布を表4に示した。男性で臨床病期I期は全体の79.0%であった。女性では実に93.7%が臨床病期I期であった。

図1に繰り返し検診による臨床病期の分布の変化を示す。ここでの発見率の分母はのべ受診者数であり、前述した発見率とは異なる。臨床病期I期の発見率は男性で一回目は0.37%、女性の0.48%の方が高かった。繰り返し検診の受診者では、I期の発見率は低下し、男女とも3回目以上で0.2%前後になった。一方II期以上の発見率については、男性では初回は0.10%であったが、2回目、3回目以降は0.05%前後で安定的に推移すると思われた。女性では初回は、0.03%、2回目0.02%と低下し、3回目以降II期以上はなかった。ただし女性では3回目以降の受診者数が少ないことに留意しなければならない。

図2に男女別のCT検診発見肺癌の生存率曲線を示した。男性の全死因死亡をエンドポイントとした5年生存率は76.1%(95%信頼区間68.1-84.0)、女性は83.0%(75.1-90.6)%であった。

組織型別の生存率曲線を図3に示した。発見肺癌の大半を占める腺癌の5年生存率は全死因死亡で86.5(80.9-92.1)%であった。一方扁平上皮癌・小細胞癌はそれぞれ64.0(43.3-84.8)%、52.7(22.0-83.5)%であった。たとえ小細胞癌であっても

CT 検診発見の場合は、高い確率で治癒が期待できると考えられた。

最後に腫瘍径別の生存率を図 4 に示した。9mm 以下の腫瘍径では全死因でも一例も死亡例は観察されていない。10mm 以上から 30mm 未満の腫瘍径ではいずれもほぼ同じ生存率を示したが、30mm 以上の生存率は際だって低かった。

(研究B)

表 5 に症例の確定診断 12 ヶ月以内の検診受診に関する肺癌死亡オッズ比を、全年齢と死亡時 75 才以下で示した。検診未受診と検診（胸部 X 線あるいは喀痰細胞診）との比較では全年齢で肺癌死亡オッズ比 0.68(0.49-0.93)、死亡時年齢 75 才以下で 0.61(0.42-0.87)で、統計学的に有意に肺癌検診受診による肺癌死亡リスクの低下を示した。

D. 考察

増加し続ける肺がんの二次予防対策として低線量 CT を用いた肺がん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A」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。当初予定として本年度は、追跡調査を平成 17 年度末まで延伸する予定であったが、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、平成 18 年 2 月 14 日であったため、実質的に本年度は追跡調査を実施するに至らなかった。これは「平成の市町村合併」の影響によるもので、調査対象市町村および保健所の確定に時間を要したためである。

そこで今年度は、平成 14 年末までの追跡調査結果を用いて、second endpoint である肺癌発見率、stage shift、生存率解析などの臨床的指標を解析した。

stage shift としては、繰り返し検診により、II 期以上の進行癌の発見率が男女とも低下することが示された。一般に stage shift とは、繰り返し検診が高いコンプライアンスで行われた場合に、発見肺癌中に占める進行癌の比率が低下することを意味する。しかし、本研究の場合、CT 検診を一回だけ実施した地域も含まれており、繰り返し検診の全体に占める割合は小さい。今回観察されたことは、あくまで繰り返し検診を受診できた集団に限ったことであり、今後追跡調査の中で、interval case の臨床病期を確認することで、状況は明らかになっていくものと考えられる。

生存率解析については、男女とも 5 年生存率は 80%前後と極めて高く、CT 検診発見肺癌の治癒率が著しく高いことが改めて示された。この成績は、祖父江らの東京から肺癌をなくす会(ALCA)の成績よりも 10%ほど高いが、これは ALCA が重喫煙者に受診者を限定しているためと考えられ

る。男性では肺癌死亡は診断後3年目～6年目も観察されたが、女性では2年半をすぎると肺癌死亡は観察されなかった。女性のCT検診発見肺癌が臨床病期I期のものが多く、治癒例が多いためと考えられるが、極端に進行速度の遅いものが多いので再発しても死亡に至らないためかもしれない。このことは検診による過剰診断とは表裏一体のことなので、女性の検診発見肺癌の生存率が高いことのみで、女性での効果が高いと判断することは適切ではないと考えられる。

組織型別の解析では、腺癌のみならず扁平上皮癌・小細胞癌についても非常に高い生存率を示した。従来型肺癌検診の有効性を評価した70年代の4つのランダム化比較試験では、これらの喫煙関連組織型の占める率が高く、腺癌が少なかったことが、検診の有効性を示すことができなかった一因と考えられている。今回の結果は、進行速度が速く検診になじみにくいと言われているこれらの組織型でもCT検診により治癒が可能であることを示唆している。

腫瘍径別の解析では、9mm以下の腫瘍径の場合、一例も死亡例は出ていなかった。一方10mm以上3cm未満の4つのカテゴリーでは、生存率はほぼ同じであった。このことは、単純に小さいものを発見すればよいということではなく、少なくとも3cm未満であれば、それほど生存率には差がないことを示している。単純X線でも15mm程度であれば発見

は可能であり、発見時腫瘍径の分析のみでは、必ずしもCTが必要ではないのかもしれないという疑問が生じうる。また単純X線ではほぼ発見不可能な9mm以下の腫瘍に関しては、一例も死亡していないことから、逆に過剰診断の混入の可能性も高いことに注意すべきである。ここ数年CT検診発見の異常陰影に対しては、診断体系が整理され、あまりに小さな陰影が切除される機会は減ってきたが、これは1cm未満の陰影の進行速度が緩やかすぎることに對する臨床的な判断であり、今回の分析結果は、このような臨床側の判断をサポートするものと考えられる。来年度追跡期間を3年延長することにより、これらの、腫瘍増大速度が極めて緩徐な腫瘍による死亡を評価することが可能となると考えられる。

喀痰細胞診の有効性評価に関しては、今回の解析では、検診未受診者を基礎リスクとした場合の検診受診者のリスクの評価であり、喀痰細胞診の上乗せ効果に関しては、上述したb)とc)の比較ということになる。まだ詳細な解析はできていないが、喀痰細胞診の受診率と単純X線の受診率があまり変わらない可能性があり、この状況であると喀痰細胞診の上乗せ効果を検出するには、サンプルサイズが小さすぎる可能性がある。来年度の成果に期待したい。

E. 結論

研究Aでは平均追跡期間3.5年とい

う範囲内での生存率などの second endpoint 分析により、CT 検診発見肺癌は非常に高い生存率を示すことが確認された。この効果は腺癌のみならず扁平上皮癌や小細胞癌でも明らかであった。研究 B では、喀痰細胞診の有効性評価研究をコホート内症例対照研究の手法を用いて開始した。

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. 肺癌検診の現状と将来展望. Pharma Medica 23(3):17-21, 2005
2. Marugame T, Suzuki T, et al. Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA. Cancer Sci. 2005 ;96(2):120-6.
3. Nakayama T, Suzuki T, Sone S, Mochizuki T, Nagao K, Yoshimura A, Niizuma S, Nakagawa T, Nishii K, Okamoto N, Kusunoki Y. Survival Analysis of CT Screening-Detected Lung Cancer in the Japan Lung Cancer Screening Study (JLCSS) – Introduction to the JLCSS. JCO 投稿中
4. 中山富雄、楠 洋子、鈴木隆一郎. 各種がん検診から学ぶ精度管理－肺がん. 肺癌 45(2):183-187, 2005

2. 学会発表

1. 鈴木隆一郎. 教育講演－CT 検診. 第46回日本肺癌学会総会(千葉)、2005/12
2. T. Nakayama,T Suzuki, Sone S, et al. Introduction of of Japan Lung Cancer Screening Study group (JLCSS). 13th International Early Lung Cancer Action Project(Nara, Japan). 2005/04.
3. 中山富雄、楠 洋子、鈴木隆一郎、他. コホート研究の手法を用いた胸部CTによる肺癌検診の有効性評価(その2). 第 46 回日本肺癌学会総会(千葉)、2005/12.
4. 中山富雄、楠 洋子、鈴木隆一郎. 肺癌検診の精度管理. 第 13 回日本がん検診診断学会(横浜)、2005/6.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1. 各地区の検診様式と検討期間

地区名		CT 検診群	通常検診群
大阪	検診様式	同一 5 市町での住民検診	
	期間	1998～2002	
長野	検診様式	同一 29 市町村での住民検診	
	期間	1996～1999(1999 年は 1 市)	1996 年のみ評価
千葉	検診様式	3 市町での住民検診	5 市町村での住民検診
	期間	1996～2002	1996 年のみ評価
愛媛	検診様式	同一 30 市町村での住民検診	
	期間	1999～2002	1999～2000
荒川	検診様式	荒川区での住民検診	
	期間	1996 年度の検診を評価	
岡山	検診様式	同一 K 市での住民検診受診者で、2000 年の胸部間接 X 線撮影で無所見者のうち喫煙歴を有するもの	
	期間	2000	
新潟	検診様式	肺ドック	職域結核検診
	期間	1995～2002	1996～2002
日立	検診様式	職域総合健康診断	職域結核検診
	期間	1998～2002	1998～2002
神奈川	検診様式	神奈川県予防医学協会での会員制検診	茅ヶ崎医師会個別検診
	期間	1996～2002	1996～1998

表2. 各地区の登録者数

	CT 検診群		通常検診群	
	男性	女性	男性	女性
千葉	2,031	2,333	3,475	7,541
荒川	927	942	4,371	5,117
日立	8,218	1,902	0	0
新潟	5,306	1,323	7,972	4,147
神奈川	1,300	527	3,389	6,359
大阪	2,766	1,925	4,181	9,201
長野	4,200	3,573	7,341	15,090
岡山	827	57	1,168	122
愛媛	4,034	4,542	4,539	7,957
総計	29,609	17,124	36,436	55,534

表3. 両群の肺癌発見率

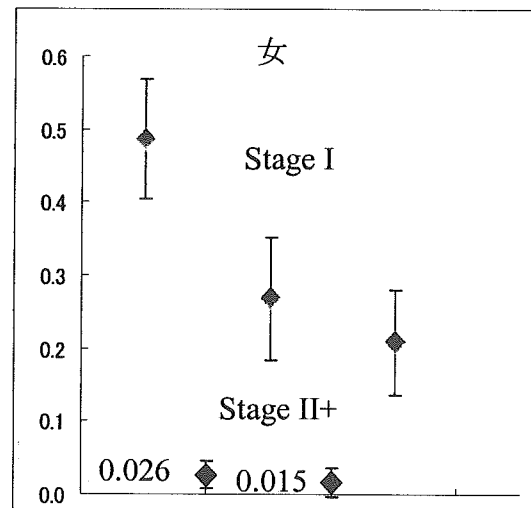
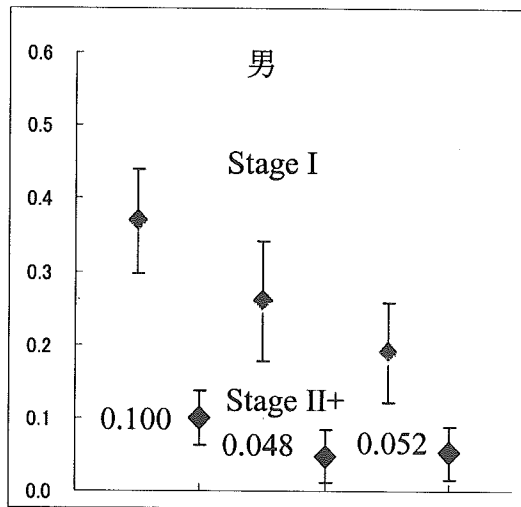
	CT 検診群		通常検診群	
	男性 (28,309 人)	女性 (16,597 人)	男性 (34,241 人)	女性 (49,953 人)
発見肺癌数	214	111	64	36
発見率(%)	0.76	0.67	0.19	0.07

括弧内は、登録者数を示す。

(注) 神奈川地区については、発見肺癌が確定作業中であるため、この集計には含まれていない。

表4. CT 検診発見肺癌の病期分布

臨床病期	男性 (28,309 人)		女性 (16,597 人)	
	I	169	(79.0)	104
II	16	(7.5)	2	(1.8)
III	18	(8.4)	3	(2.7)
IV	8	(3.7)	2	(1.8)
不明	3	(1.4)	2	(1.8)
計	214		111	



検診回数 のべ 受診者数	1	2	3+
	27,913	14,642	15,347

検診回数 のべ 受診者数	1	2	3+
	15,431	6,714	5,743

図1. 繰り返し検診によるCT 検診発見肺癌の stage shift

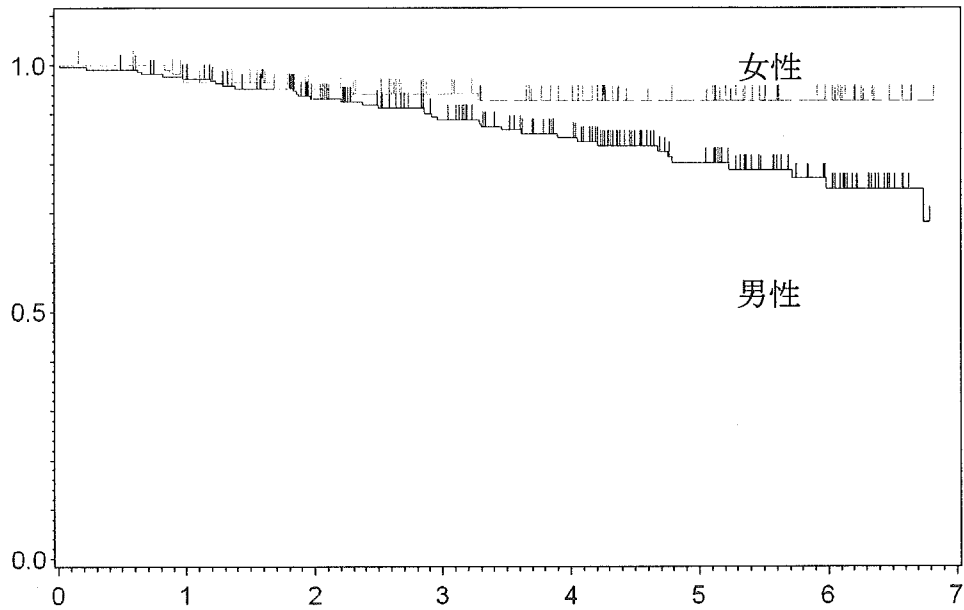


図2. 男女別 CT 検診発見肺癌の生存率曲線（全死因死亡）

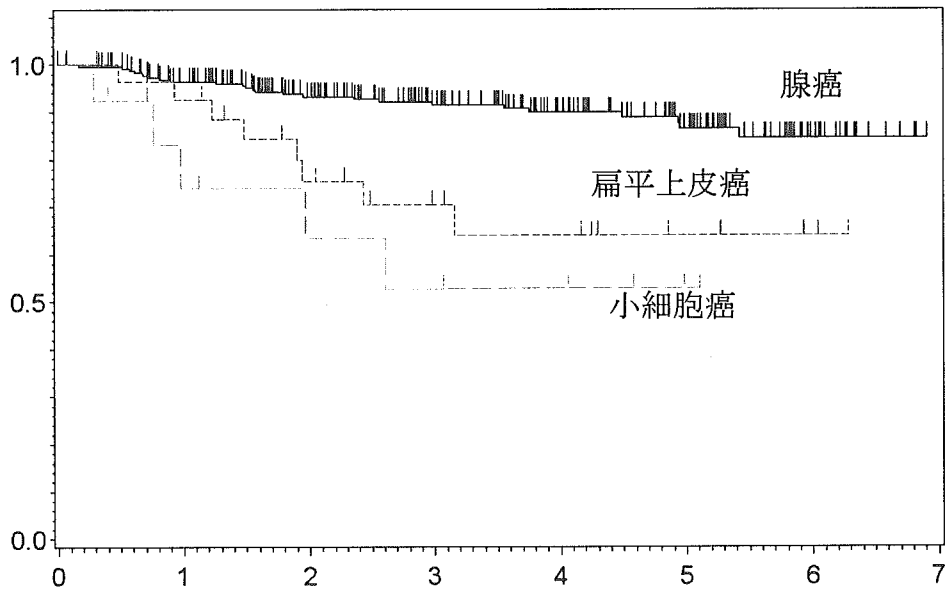


図3. 組織型別 CT 検診発見肺癌の生存率曲線（全死因死亡）
大細胞癌、その他の組織型は除いた。

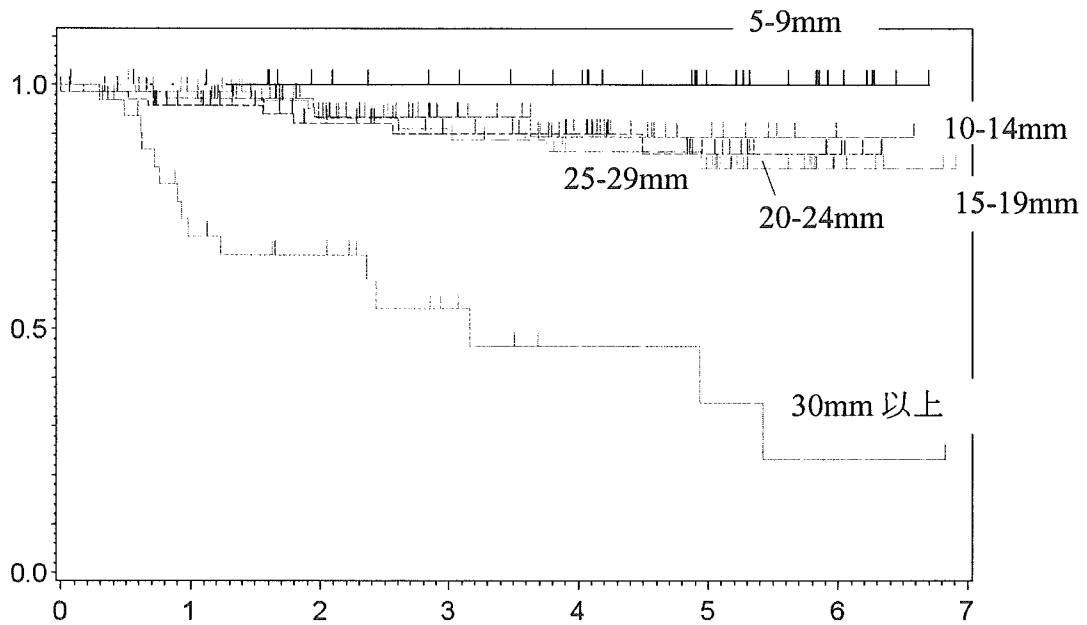


図 4. 腫瘍径別 CT 検診発見肺癌の生存率曲線（全死因死亡）

表 5. (研究 B) 症例対照研究の手法を用いた男性重喫煙者に対する肺癌検診の有効性評価

	症例の確定診断 12ヶ月以内の検診受診に関する肺癌死亡オッズ比 (95%信頼区間)	
	全年齢	死亡時年齢 75 才以下
検診未受診 vs 受診	0.68 (0.49-0.93)	0.61 (0.42-0.87)
検診未受診 vs 胸部 X 線受診	0.69 (0.45-1.05)	0.62 (0.39-0.995)
検診未受診 vs 胸部 X 線 + 喀痰細胞診受診	0.70 (0.48-1.02)	0.62 (0.40-0.94)

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

長野県における地域住民を対象としたCT検診の追跡調査

分担研究者 曾根脩輔 長野県厚生農業協同組合連合会
中南信地区がん検診センター・センター長

研究協力者 花岡孝臣 安曇総合病院呼吸器外科部長
中山富雄 大阪府立成人病センター 調査部

研究要旨 低線量CTによる肺癌検診は、予後のよい肺癌を高率に発見することを可能とするが、CT肺癌検診によっても切除後短期間に再発を来す症例が存在する。安曇総合病院呼吸器外科にて切除された原発性肺癌103例中約2年で再発した3例について解析した。3例の腫瘍径は13-30mmで、いずれも高分解能CT上スリガラス状陰影を伴わない結節状陰影であった。再発の確認は6-15ヶ月であった。CT検診で発見される小型肺癌に対しては、縮小手術が勧められているが、高分解能CT上スリガラス状陰影を伴わない結節状陰影の場合、たとえ小型であっても積極的縮小手術の対象にはならないものとする。

A. 研究目的

低線量CTスキャン法を用いた肺癌検診では、臨床病期の限局期で発見されることが多く、その大部分は手術により救命が可能である。しかし中には、たとえ限局期で発見し手術を行っても救命できない症例が実在する。今年度は、CT検診で発見され切除を受けた患者のうち、術後経過観察中に短期間に再発した3症例について検討する。

B. 研究方法

胸部CT検診で発見され、胸部放射線科専門医の読影にて肺癌を疑い、2001年1月から2005年11月まで

に当科で手術を行った肺癌切除例103例のうち、術後再発と診断された3例に関して、術前HRCT所見、術式、病理所見、術後再発様式に関して分析した。

C. 研究結果

術後平均観察期間は2年で、その経過観察中に原病死例はなく術後再発例は3例あり、他病死は4例（胃癌死1、前立腺癌死1、脳卒中死2）で、術後2年無再発生存率は97%、全病死を含めた術後2年生存率は96%であった。

症例 1

79歳、男性。2003年9月胸部CT検診発見。HRCT上、左上葉S³末梢部に胸膜陥入のある辺縁微細棘状の20mm大の結節影(solid type nodule)を認めた。同年10月手術(胸腔鏡下肺生検で肺癌の術中迅速診断を得た後、左上葉切除、リンパ節サンプリングを追加)を施行した。病理所見は、30mm大、扁平上皮癌、p0,ly2,v0,p-T1N2M0,p-stage IIIA。術後1年7ヶ月胸部造影CT上縦隔転移再発を認めたが、FDG-PETでは、再発巣を検出しなかった。上縦隔に対し放射線照射(計60Gy)と化学療法(5-FU系経口薬)を追加し、再発リンパ節は縮小した。腫瘍マーカーは、サイトケラチン19(CK19)が最大値2.4ng/ml(正常値2.0ng/ml未満)を示したが変動はなく、CEA、SCCは正常範囲であった。術後2年4ヶ月現在担癌生存中(部分奏功)である。

症例 2

63歳、男性。2003年10月胸部CT検診発見。HRCT上、右上下葉間不全分葉領域S⁶側に中心を持つ辺縁微細棘状の22mm大結節影あり。(Fig.2a)同年11月手術(右上・下葉切除、ND2a)を施行した。病理所見は、24mm、腺癌、p0,ly1,v0,p-T1N0M0,p-stage IA。術後2年1ヶ月、胸部CT上縦隔リンパ節転移再発を、PET、MRI上第7胸椎及び左腸骨骨転移再発を認めた。腫瘍マーカーは、いずれも正常範囲であった。化学療法(CDDP+Txt, 2cycles)を追加し、術

後2年3ヶ月現在担癌生存中(安定)である。

症例 3

69歳、男性。2003年6月胸部CT検診発見。HRCT上、左下葉S⁶末梢部に辺縁微細棘状の11mm大結節影あり。患者の精密検査受診遅延のため、発見から6ヶ月後の再診時HRCTでは14mmへと増大していた。同年12月、手術(左下葉除、ND2a)を施行した。病理所見は、13mm大、低分化型腺癌(野口D型)、p0,ly1,v0,p-T1N0M0,p-stage IA。術後6ヶ月、胸部CT上、右(対側)多発肺転移再発(Fig.3b)。FDG-PETでは、再発巣を検出しなかった。腫瘍マーカーは、CK19が最大値2.4ng/mlを示したが変動はなくCEAは正常範囲であった。化学療法(CDDP+Txt, 2cycles)を追加したが、その後さらに肺野の多発結節影の数は増え縦隔リンパ節腫大も認め、術後2年2ヶ月現在担癌生存中である(進行)。

D. 考察

当科の胸部CT検診発見肺癌切除例の術後平均観察期間は約2年と短く、予後評価には不十分であるが、結腸癌では、術後中央値3年での無再発生存期間が1次エンドポイントの代用指標になりうるとの報告があり、肺癌は結腸癌よりも腫瘍倍加時間が短いと思われることから、今回術後平均2年追跡時点で術後再発の評価を試みた。その結果、3cm以下で

あっても、リンパ行性・血行性転移能力を有する肺癌病変が存在することを示した。これらの予後不良例の共通所見は、HRCT上GGOを伴わない結節型(充実型、solid type nodule)陰影を示し組織学的に脈管浸潤陽性であったことである。つまり、結節型を呈する肺癌の場合、CT検診で発見される小さな病変で術前放射線診断学的評価によって他臓器への遠隔転移を認めずとも、検出感度以下の微小転移の存在は否定できず、治療は部分切除(生検)だけでは完結しないため、IA期であっても追加切除やリンパ節郭清、補助療法の追加などを検討すべきものと考ええる。

肺癌摘出標本のエラスチカ・ファンギーソン染色による脈管浸潤の有無は、多変量解析で有意な再発関連因子であることはすでに指摘されており、CT検診発見肺癌においても、肺癌の生物学的悪性度(転移浸潤能力)の評価に役立つ。HRCTにより結節型と分類される肺癌は、小型でかつcN0であっても脈管浸潤度は高く、現行のTNM分類で過小評価される可能性がある。これらに対しては、術前縦隔鏡によるn2診断や導入化学療法の実行も検討を要し、その手術手技は、少なくとも肺癌の標準術式たる肺門縦隔リンパ節郭清を伴う肺葉切除が必要条件と考える。

HRCT所見上、末梢小型腺癌のGGO面積比率は、肺癌の悪性度(脈管浸潤度、肺門縦隔リンパ節転移率、術後5年生存率)と密接な関係にあ

り、病理組織所見との間に量的相関関係があること、特に中心部線維化巣の量的評価は腫瘍径にかかわらず独立した予後因子であり、縮小手術か標準手術かの術式選択の根拠になりうると報告され、自験例とも合致する。CT検診発見例に関しては、HRCT上含気の少ない腫瘍中心部線維化巣を結節領域として検出し得ること、従来型検診発見例と比べ肺野末梢分布で小さい病変であるためCTガイド下気管支鏡下生検をもってしても確定診断に至らない場合が多く、PETも検出感度以下となることから、HRCT所見だけからの推測で治療方針を決めざるを得ない。つまり、癌であればHRCT所見だけを根拠とした対応遅延のない早期治療(たとえば術前未確定腫瘍影の切除)が望まれるのである。術後は、経時的なCT追跡による比較読影が、肺野の新たな陰影の出現やリンパ節の大きさの増大に関して、他の検査法(PETや腫瘍マーカー等)と比べ、非常に有用であり、術後の肺癌病勢評価にもっとも感度の高いモダリティを提供しうるものと思われた。発見から、治療方針決定、術後再発監視に至るまで、CTの肺癌治療に果たす役割は最も大きいといえる。

当科における術後2年生存率(全死因で96%)が日本肺癌合同委員会(2005)発表の約70%と比べ良好な成績であった。これは当科がCT検診を発見動機とした肺癌例の占める割合が高いことによるものである。さら