

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 18 年度

総括・分担研究報告書

主任研究者 鈴木隆一郎

平成 19(2007)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. 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 ---- 23
 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 ---- 29
 4. 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
長尾 啓一 ---- 38
 5. 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 ---- 45
 6. 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 ---- 52
 7. 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 ---- 56
 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 ----62
 9. 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 ----68
 10. 喀痰細胞診の有効性評価に関する研究
佐藤 雅美 ----72
- II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---- 75
- III. 研究成果の刊行物・別刷 ---- 83

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）

総括研究報告書

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）効果的医療技術の確立推進臨床研究事業で設定した CT 検診群約 4 万人、通常検診群約 9 万人のコホートの平成 17 年末までの追跡調査を実施し、9 地区中 7 地区を完成させた。平均追跡期間 5.4 年という追跡期間においては CT 検診群と通常検診群との肺癌死亡率の間に、差を認めるに至らなかった。今後、追跡期間を更に延長する予定である。（研究 B）重喫煙者を対象に、現行の胸部 X 線検査への喀痰細胞診の上乗せ効果を評価した症例対照研究では、死亡時年齢 75 才以下、扁平上皮がんに限ると、約 15% の小さな肺がん死亡率減少効果が示唆されたが、例数が少なく有意ではなかった。

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 中南信地区がん検診センター	センター長
望月 輝一	愛媛大学大学院医学系研究科 生体画像応用医学分野	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カ健康増進センター	所長
吉村 明修	日本医科大学 呼吸器感染腫瘍内科	助教授
中川 徹	日立健康管理センタ	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 がん予防・情報研究部	部門長
佐藤 雅美	宮城県立がんセンター	医療部長

A. 研究目的

2005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 45,189人、女 16,874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US 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)に変更された。

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、大幅な予後改善を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、C

T 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。気管支粘膜の微小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、登録時から平成 17 年 12 月 31 日までとし、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、2 段階の定義とした。すなわち日立では、健保組合からの脱退者で日立市在住者は住民票により異動を確認し、市外への転出をもって転出とした。市外在住者に対しては郵便と電話で安否の確認を行い、連絡のつかなかったものは、健保組合からの脱退日をもって打ち切りとした。新潟に関しては、CT 検診群は住所情報を把握できていたので、住民票により異動を確認した。通常検診群は職場に在職か否かを確認し、退職者に関しては、住所情報の提供を依頼したが、約半数の事業所で住所情報の提供を拒まれた。このため、通常検診群で約総 4000 人弱の追跡不能が発生した。このため、新潟の通常検診群に関しては、住所判明者

のみに対象を変更することとし、データベースは再構築中である。死因の同定を目的として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 18 年 2 月 14 日付けの官報に総務省告示第 92 号として掲載された。これを受けて、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。

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、一部の地域では再分類を行なった。

解析として、男女別の肺がん粗死亡率・全死因粗死亡率を求めるとともに、全死因死亡の偏りを補正するために、通常検診群に対する CT 検診群の相対肺がん死亡率を相対全死因死亡率で除したものを“調整相対肺がん死亡率”として求めた。また、平成 12 年の全国年齢階級別死亡率を用いて間接法で期待死亡数を求め、実測期待比（observed/expected ratio; O/E 比）を肺がんと全死因について求めた。

（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年末までのものを症例と定義した。

この症例に対して、性・年齢・喫煙状況・居住区をマッチさせた対照候補を症例1に対して対照6で同一コホートより無作為に抽出した。結果として241例の症例と1,402例の対照を選択した。デザインAとして検診未受診に対する検診受診、レントゲン受診、レントゲンおよび喀痰細胞診受診のそれぞれ喫煙訂正肺癌死亡オッズ比を測定した。デザインBとして、レントゲン受診に対するレントゲンおよび喀痰細胞診受診の喫煙訂正オッズ比を測定した。デザインA,Bとも自覚症状としての血痰例を除外した解析も併せて行った。

(倫理面への配慮)

(研究A) 研究初年度に、資料1に示す「研究班における個人情報保護規定」を設けた。また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り、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なシステムを構築した。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。

(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47,158人(男性29,971人、女性17,187)と通常検診の受診者91,971人(男性36,437人、女性55,534人)が登録されている(表

2)。

以下に解析結果を示す。

表 3 に各群の性・年齢構成を示した。男女比はCT 検診群が約 1.7:1 で男性が多いが、通常検診群は約 1:1.5 で女性が多い。これはCT 検診が意図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、地域保健・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、CT 検診群の男性が 50 歳代が最頻であるが、他はすべて 60 歳代が最頻であった。CT 検診群は 70 歳未満の受診者が多かったが、通常検診群の 2 割強を 70 歳以上が占めていた。

表 4 に喫煙状況の分布を示す。CT 検診群では、長野が登録時の問診票により、喫煙状況が把握されたため、不明は男性の 2.7%、女性の 5.3%にとどまった。しかし通常検診群は男性の 10.4%、女性の 15.9%が不明のまま残った。現在喫煙者の割合は、CT 検診群の男性で 50.6%と高く、通常検診群では 35.9%と低かった。

喫煙指数の分布を示す(表 5)。喫煙指数については、全地域で情報が収集されていたが、一部不明のものが残った。男女ともCT 検診群の方で喫煙指数が有意に高かった。

異動状況の調査結果を表 6 に示す。CT 検診群の現存者は男性で 91.4%、女性で 94.5%、通常検診群では男性で 85.7%、女性で 91.3%であった。転出はCT 検診群で男女とも 4%前後であったが、通常検診群では男性が 5.2%、女性が 4.2%といずれもCT 検診群に比べて高い割合であった。死

亡はCT 検診群で男性 4.0%、女性 1.8%で、通常検診群は男性 9.1%、女性 4.5%であった。通常検診群で死亡が多いのは、通常検診群で追跡期間が長いこと、登録時 80 才以上の高齢者層の影響と考えられる。

表 7 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 164,311.5 人年、女性では 91,019.5 人年で、一方通常検診群の総追跡人年は男性 244,834.5 人年、女性では 403,150.4 人年であった。平均追跡期間はCT 検診群 5.4 年で、通常検診群は 7.2 年であった。

図 1 に、各群の受診回数を示した。両群とも単回受診が半数以上を占めている。CT 検診群では岡山・荒川のように単年度で検診が実施されたものを含んでいる。通常検診群では、千葉・長野では過去の受診歴が把握できないためである。

表 8 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 70.0、女性で 15.4 (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 111.5、女性で 32.0 であった。通常検診群の肺癌死亡率を 1 とした場合の CT 検診群の相対肺癌死亡率は、男性で 0.63、女性で 0.48 であったが、同様にして求められた相対全死因死亡率は男女とも 0.54 であり、CT 検診群の方が全死因でも死亡しにくい集団であることが示された。相対全死因死亡率で調整した調整相対肺癌死亡率は男性で 1.17、女性で 0.89 であった。

表 9 に間接法で求めた実測期待比を示した。年齢を調整した CT 検診群の実測期待(O/E)比は、男性で 0.72、女性で 0.54 であった。通常検診群の実測期待比は、男性で 0.73、女性で 0.85 であった。全死因死亡

でみると、CT 検診群の実測期待比は、男性で 0.64、女性で 0.63、通常検診群の実測期待比は男性で 0.76、女性で 0.77 であった。全死因死亡の偏りを調整してみても、男性では CT 検診群による死亡率減少効果の上乗せは観察されず、女性では弱い死亡率減少効果が観察された。

(研究B)

肺がん確定診断 12 ヶ月以内の現行の肺がん検診未受診者の肺がん死亡オッズ比を 1 とした場合の肺がん検診受診、胸部 X 線受診、胸部 X 線と喀痰細胞診双方受診の肺がん死亡オッズ比は、全年齢でそれぞれ 0.68(95%信頼区間:0.49-0.93)、0.69(0.45-1.05)、0.70(0.48-1.02)であった。死亡時年齢を 75 才以下にすると、0.61(0.42-0.87)、0.62(0.39-0.995)、0.62(0.40-0.94)といずれもオッズ比は低下し、統計学的有意に肺がん死亡率減少効果を示した。

次に、確定診断 12 ヶ月以内の胸部 X 線単独受診者の肺がん死亡オッズ比を 1 とした場合の喀痰細胞診併用受診者の肺がん死亡オッズ比は、全組織型で 1.19(0.83-1.70)、扁平上皮がんに限ると 0.95(0.52-1.73)であった。死亡時年齢 75 才以下に限定すると、1.15(0.77-1.74)、0.86(0.35-1.73)と若干低下した。自覚症状としての血痰例を除外した場合肺がん死亡オッズ比は全組織型で 1.10(0.76-1.59)、扁平上皮がんでは 1.01(0.53-1.89)であった。死亡時年齢 75 才以下に限定しても、全組織型で 1.07(0.68-1.69)、扁平上皮がんでは 0.85(0.37-1.93)であった。

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。平成 13 年に効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において全国 9 地区でコホートを設定し、2 期目の追跡を実施した。当初の予定では本年度に全 9 地区の追跡調査を完成させる予定であったが、平成 17~18 年の市町村合併の影響を受け、死亡小票閲覧申請にあたって、当該市町村名の度重なる変更のため、申請書の変更は 10 数回に達し、その許可が官報に掲載されたのが、平成 18 年の 2 月となってしまった。このため実際の追跡調査は約半年の期間しか残されず、合併した直後の市町村からは、協力を拒まれる例が続出した。特に新潟と愛媛では、異動情報の調査に際し、致命的な遅れを生じ、平成 19 年 3 月の時点で、いまだ確定した結果が得られていない。このため、今回の解析結果は 7 地区分の 2 期目の追跡結果と 2 地区分の 1 期目の追跡結果をあわせたものである。

今回の解析結果では、肺がん死亡率のみを CT 検診群と通常検診群との間で比較すると、男女とも CT 検診群の方が死亡率が低かった。しかし全死因死亡率も同様に CT 検診群の方が低く、self-selection bias の影響が示唆された。そこで全死因死亡率で調整した“調整相対肺がん死亡率”で見たところ、男性においては、死亡率減少効果は観察されず、女性においては、弱い死亡率減少効果が観察された。本研究の登録者は図 1 に示すごとく大半が一回のみ検診を

受診したものであり、今回の検討結果は言うなれば『CT 単回受診の効果』を見たものである。男性の過半数を占める喫煙者に対しては、『CT 単回受診』は、発生するがんの進行速度からみても、その効果は期待できないと考えられる。今後新潟の通常検診群を再構築する予定であり、それが終了後、喫煙状況や喫煙指数、追跡期間、受診回数等を加えた解析を行い、2 期目の追跡調査のまとめを行う計画である。

喀痰細胞診の有効性評価である「研究 B」では、肺がん検診未受診者と比較した解析、特に死亡時年齢 75 才以下において、統計学的有意に肺がん死亡率減少効果が観察されたが、胸部 X 線単回受診と比較した解析では、扁平上皮がん例で死亡時年齢 75 才以下と限定した場合にのみ、約 15%の小さい死亡率減少効果が示唆されたのみであり、統計学的には有意ではなかった。症例数自体が 30 例前後と非常に小さいこともあり、この成績の評価は困難と言わざるを得ない。今後他の地区ですで行われた症例対照研究の結果と併合した pooled analysis 等で例数を増やして検討する方向が考えられるが、そもそも喀痰細胞診の対象となる肺門部扁平上皮がんの存在頻度自体を調査する必要があると考えられる。

E. 結論

平均追跡期間 5.4 年という範囲での解析において、CT 検診の受診により女性では従来型検診に比べて小さな肺がん死亡率減少効果が示唆される段階である。今後更に追跡期間を延長させる必要がある。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の肺がん死亡率減少効果に

ついては、死亡時年齢 75 才以下、扁平上皮がんに限定した場合に約 15%という小さな死亡率減少効果が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中山富雄、鈴木隆一郎、肺がん検診の問題点、日本胸部臨床 別冊 65: S102-S106, 2006
2. 中山富雄、鈴木隆一郎、低線量 CT 肺がん検診の有効性評価。肺がん 46(7): 871-876, 2006
3. 中山富雄、鈴木隆一郎、肺がん検診を受けると、肺がん死亡率を減らせるのか？治療 増刊号 88: 1004-1007

2. 学会発表

1. 中山富雄、鈴木隆一郎、肺がん検診の精度管理のあり方。第 22 回肺がん集検セミナー(京都)、2006.
2. 中山富雄、鈴木隆一郎、他、低線量 CT を用いた肺がん検診の有効性評価研究班の進捗状況。第 13 回日本 CT 検診学会(大阪)、2007

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	8,577	1,964	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	3,574	7,341	15,090
岡山	830	57	1,169	122
愛媛	4,034	4,542	4,539	7,957
総計	29,971	17,187	36,437	55,534

表 3. 両群の性・登録時年齢構成別分布

登録時 年齢	CT 検診群				通常検診群			
	男性	(%)	女性	(%)	男性	(%)	女性	(%)
40-44	1,970	6.6	998	5.8	3,592	9.9	5,620	10.1
45-49	3,486	11.6	1,666	9.7	5,104	14.0	7,492	13.5
50-54	6,292	21.0	3,038	17.7	4,217	11.6	6,887	12.4
55-59	5,793	19.3	3,248	18.9	4,123	11.3	7,430	13.4
60-64	5,216	17.4	3,363	19.6	5,400	14.8	8,267	14.9
65-69	3,783	12.6	2,578	15.0	5,445	14.9	7,828	14.1
70-74	2,310	7.7	1,584	9.2	4,467	12.3	6,033	10.9
75-79	825	2.8	557	3.2	2,290	6.3	3,564	6.4
80-84	245	0.8	131	0.8	1,266	3.5	1,750	3.2
85-	51	0.2	24	0.1	533	1.5	663	1.2
計	29,971	100.0	17,187	100.0	36,437	100.0	55,534	100.0

表 4. 両群の喫煙状況

	CT 検診群				通常検診群			
	男性	(%)	女性	(%)	男性	(%)	女性	(%)
不明	798	2.7	918	5.3	3,807	10.4	8,856	15.9
現在喫煙	15,172	50.6	1,334	7.8	13,072	35.9	2,664	4.8
過去喫煙	8,502	28.4	659	3.8	8,939	24.5	2,521	4.5
非喫煙	5,499	18.3	14,276	83.1	10,619	29.1	41,493	74.7
計	29,971	100.0	17,187	100.0	36,437	100.0	55,534	100.0

表 5. 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	(%)
不明	798	2.7	918	5.3	3,807	10.4	8,856	15.9
0	5,499	18.8	14,276	83.1	10,619	29.1	41,493	74.7
1-599	9,172	30.3	1,541	9	10,276	28.2	4,021	7.2
600-	14,502	47.8	452	2.6	11,735	32.2	1,164	2.1
計	29,971	100.0	17,187	100.0	36,437	100.0	55,534	100.0

表6. 異動(2005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	27,449	91.6	16,243	94.5	31,223	85.7	50,686	91.3
転出	1,320	4.4	637	3.7	1,903	5.2	2,323	4.2
不明	3	0	0	0	9	0	4	0
死亡	1,199	4.0	307	1.8	3,302	9.1	2,521	4.5
合計	29,971	100.0	17,187	100.0	36,437	100.0	55,534	100.0

表7. 両群の登録時年齢別追跡人年

登録 時年 齢	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	1,970	10059.2	998	4958.5	3,592	24462.4	5,620	41393.7
45-49	3,486	18238.1	1,666	8991.8	5,104	33598.3	7,492	54279.0
50-54	6,292	34401.9	3,038	16098.1	4,217	26746.5	6,887	47871.0
55-59	5,793	32998.3	3,248	17951.4	4,123	26755.5	7,430	52749.8
60-64	5,216	29773.0	3,363	18180.6	5,400	37213.6	8,267	61230.0
65-69	3,783	21083.3	2,578	13819.6	5,445	38334.8	7,828	58755.0
70-74	2,310	12327.4	1,584	7926.9	4,467	31028.7	6,033	44757.5
75-79	825	4109.5	557	2449.7	2,290	15437.4	3,564	25564.8
80-84	245	1129.4	131	534.8	1,266	8083.8	1,750	12166.9
85-	51	191.5	24	108.0	533	3173.5	663	4382.8
合計	29,971	164311.5	17,187	91019.5	36,437	244834.5	55,534	403150.4

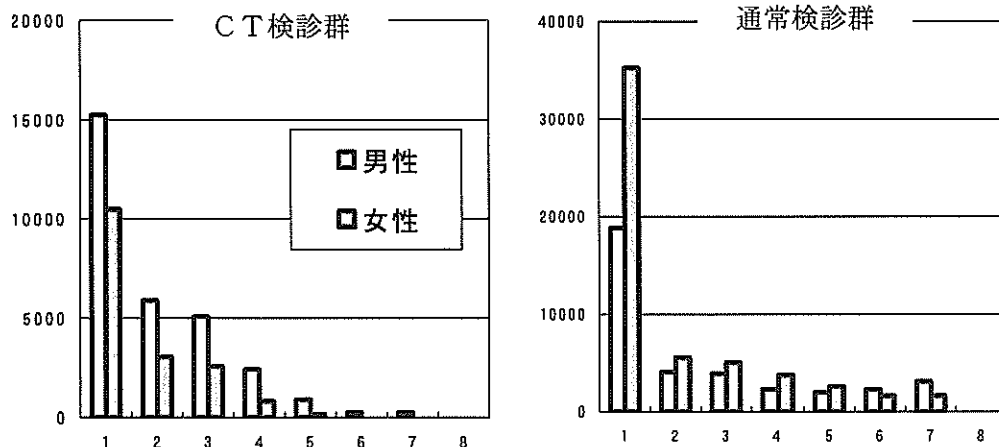


図1. 各群の受診回数

表8. 粗死亡率

	C T 検診群		通常検診群		相対 死亡率	調整相対 肺がん 死亡率
	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)		
男	(164,331.6人年)		(244,834.5人年)			
肺がん	115	70.0	273	111.5	0.63	1.17
全死因	1,199	729.6	3,302	1,348.7	0.54	
女	(59,198人年)		(403,150.4人年)			
肺がん	14	15.4	129	32.0	0.48	0.89
全死因	307	337.3	2,521	625.3	0.54	

表9. 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	C T 検診群			通常検診群		
	実測数 O	期待数 E	実測期待比 O/E	実測数 O	期待数 E	実測期待比 O/E
男						
肺がん	115	160.9	0.72	273	373.4	0.73
全死因	1,197	1,858.5	0.64	3,302	4,324.2	0.76
女						
肺がん	14	26.2	0.54	129	151.6	0.85
全死因	307	489.3	0.63	2,521	3,264.0	0.77

表10. 検診未受診者に対する検診受診を評価した肺がん死亡オッズ比

	症例の確定診断 12 ヶ月以内の検診 受診に関する肺がん死亡オッズ比	
	全年齢	75 才未満
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)

括弧内は 95%信頼区間

表 11. 胸部 X 線受診者に対する喀痰細胞診受診を評価した肺がん死亡オッズ比

		症例の確定診断 12 ヶ月以内の検診 受診に関する肺がん死亡オッズ比	
		全年齢	死亡時 75 才以下
血痰例を含む	全組織型	1.19(0.83-1.70) 241 セット	1.15(0.77-1.74) 203 セット
	扁平上皮がん	0.95(0.52-1.73) 55 セット	0.86(0.35-1.73) 32 セット
血痰例を含まない	全組織型	1.10(0.76-1.59) 237 セット	1.07(0.68-1.69) 202 セット
	扁平上皮がん	1.01(0.53-1.89) 52 セット	0.85(0.37-1.93) 31 セット

分担研究報告書

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 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

研究要旨 大阪府で行われた間接X線による肺がん検診と低線量CTによる肺がん検診の受診者を大阪府がん登録と照合し、それぞれの検診の感度と特異度を検討した。確定診断12ヶ月以内の検診を評価すると、間接X線検診の感度は84.2（95%信頼区間：72.6-95.8）%、特異度は97.0（96.8-97.1）%であった。X線検査での他所チェックを偽陰性とした場合、感度は71.1（56.6-85.5）%に低下した。一方CT検診の感度は90.9（82.4-99.4）%と高かったものの、特異度は92.6（92.0-93.2）%と低かった。感度の高さは喫煙の曝露によって異なり、重喫煙者に対しては、必ずしもCT検診の感度は高くないことが示された。

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する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。

今年度においては、大阪府がん登録と肺がん検診受診者名簿を照合することにより、従来型の肺がん検診と低線量CTを用いた肺がん検診の感度と特異度を測定した。

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検診受診者として解析に含め、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、解析から除外することと定義した。また、両群から以下の例を除外した①以前に肺がん検診で要精検とされ、その後経過観察中あるいは精検拒否の症例②肺がん術後症例。なお評価する検診は、平成10年1月から平成14年8月までとした。

大阪府がん登録資料と、受診者ファイルの照合を行い、2002年12月末日までの肺がん罹患を把握した。ここでいう肺がん罹患とは登録後の罹患を指し、肺がん罹患後の登録例は除外した。罹患例については、診断日・組織型・進行度を把握した。偽陰性の定義として、確定診断日の12ヶ月以内の検診で精検不要と判定されたものを偽陰性とした。感度・特異度については、各群全体での比較に加えて、男女別・喫煙状況別・年齢別に解析を行った。

<倫理面での配慮>

本研究計画は、平成18年3月13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承認された上で実施した。

C. 研究結果

表1に、対象者の特性を示した。CT検診受診者は男性・喫煙者が多く、一方通常

検診群では、男女比が女性に多く、非喫煙者が大半を占めた。要精検率は単純X線検診で3.1%、CT検診で7.9%であった。

表2に、単純X線検診の照合結果を示す。単純X線受診者41,089中に38名の肺がん罹患が把握された。感度は84.2(95%信頼区間:72.6-95.8)%、特異度は97.0(96.8-97.1)%であった。

表3に、CT検診の照合結果を示す。CT検診受診者7,183人中44名の肺がん罹患が把握されていた。感度は90.9(82.4-99.4)%と非常に高かったものの、特異度は92.6(92.0-93.2)%と低かった。

性・年齢階級・喫煙指数・組織型・検診受診歴別の単純X線検診の感度・特異度を表4に示す。男女別には女性の方が男性より感度が25%前後高かった。年齢階級では70才未満に比べて70才以上で感度が7%前後低下した。喫煙指数で見ると非喫煙者の感度が高く喫煙の曝露が高いほど感度は低下した。組織型別に見ると腺癌、扁平上皮癌、その他の順番で感度は低下したが、他所チェックによる上乗せは腺癌のみに認められていた。

一方CT検診においては(表5)、男性の方が女性に比べて感度が高く、年齢階級別でも70才未満に比べて70才以上の感度が高かった。喫煙指数が高くなるほど感度が低下する傾向は、単純X線検診と同様であった。組織型別では腺癌の感度は100%で腺癌以外の感度は単純X線とほぼ同様であった。

D. 考察

CT検診は、その発見肺癌の大半が単純X線撮影で指摘しがたいことから、『感度が高

い』と一般的に言われてきた。しかし検査法の感度・特異度を評価する場合の標準的手法である同時法や追跡法という手法を用いた報告はほとんどなされていない。今回の検討ではCT検診も単純X線検診も同じ地域で行われたものであり、その後の精密検査等についても大部分が成人病センターでの精密検査であり同等の医療が提供されている。このような条件の基に、がん登録と照合するという形での追跡法を用いた感度・特異度を測定した。するとCT検診・単純X線検診の感度はそれぞれ84.2%、90.9%と差は予想外に小さかった。単純X線検査の要精検例には全例全肺野CTが行われており、この結果単純X線での指摘とは別の部位に肺がんが指摘される例がある。これらを偽陰性とした場合、単純X線検診の感度は71.1%に低下した。これらは単純X線検診の過去の報告と同等の感度である。すなわち単純X線検診の感度は、要精検者全例に全肺野CTを撮影することで約10%程度上昇するが、さらにスクリーニングからCTを導入したとしても感度の上乗せはそれほど大きくないということが示唆された。

またCT検診の特異度は92.6%と低かった。これは要精検率が高すぎることに、偽陽性を過剰に生み出していることによる。不必要な精密検査や精神的負担を健常者に与えるという点で、特異度の低下は大きな不利益である。

今回の検討については、いくつかの考慮すべき問題がある。第一に確定診断の1年以内の検診を評価したことである。CT検診の場合発見病巣が小さいため、診断には数年を要する例が多い。これらの診断困難例

は今回の検討では評価されていないため、CT検診の感度を過小評価している可能性がある。第二に大阪府内で我々が行ったCT検診の発見肺癌はおおむね10-15mm前後の腫瘍径のものであり、フォローアップで増大を確認し、“過剰診断”にはあたらないと判断される例のみを診断していることである。実際に国内の他の先駆的な報告とは異なり、発見率が若干低い結果となっており、フォローアップされているものの中には、画像的には肺がんを強く疑っているものの増大しないため、発見後数年経過しても肺がんとは診断されていない例が少なくない。これらが考慮されていないため、CT検診の精度は過小評価されている可能性があるが、逆に“過剰診断”を除外した“真の肺がん”のみを評価対象としたとするのであれば、この成績の方が妥当であるかもしれない。

喫煙指数別の解析では単純X線検診でもCT検診でも、非喫煙者で感度が高く、喫煙の曝露が強いほど感度が低下する傾向が見られたことである。これは組織型別の解析で、腺癌の感度が高く、扁平上皮癌やその他の癌で感度が低いことと関連する。すなわち喫煙と因果関係が低い腺癌では感度が高くなるが、喫煙と因果関係が強く増大速度の速い腺癌以外の組織型ではCT検診をもってしても感度は高くないということを示唆する。今までCT検診は喫煙者に対して積極的に行われてきたが、その高い発見率の大半は腺癌の発見率によって支えられてきた。今回の結果からは必ずしも他の組織型についても発見率が高いというものではないことから、CT検診の精度は予想よりも低い可能性がある。

E. 結論

結論として、CT 検診の精度は必ずしも従来の単純 X 線検診の精度と比べて、極端に高いというものではなく、診断の 1 年以内の検診を評価する場合には単純 X 線検診の約 20% 増しでしかない。また単純 X 線検診においても精密検査の段階で全肺野 CT を撮影することで感度の上昇は期待できる。また感度の高さは喫煙の曝露によって異なり、重喫煙者に対しては、必ずしも CT 検診の感度は高くないことが示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中山富雄、鈴木隆一郎. 肺癌検診の問題点. 日本胸部臨床 別冊 65: S102-S

106, 2006

2. 中山富雄、鈴木隆一郎. 低線量 CT 肺癌検診の有効性評価. 肺癌 46(7): 871-876, 2006
3. 中山富雄、鈴木隆一郎. 肺がん検診を受けると、肺がん死亡率を減らせるのか? 治療 増刊号 88: 1004-1007

2. 学会発表

1. 中山富雄、鈴木隆一郎. 肺癌検診の精度管理のあり方. 第22回肺がん集検セミナー(京都)、2006.
2. 中山富雄、鈴木隆一郎、他. 低線量 CT を用いた肺がん検診の有効性評価研究班の進捗状況. 第 13 回日本CT検診学会(大阪)、2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1. 検診受診者の特性

	単純 X 線検診	低線量 CT 検診
男女別の受診件数		
男性	13,028	4,465
女性	28,061	2,718
喫煙指数別の受診件数		
BI=0	28,780	2,410
0<=BI<600	6,377	1,662
BI>=600	5,932	3,111
年齢階級別の受診件数		
70 歳未満	32,860	6,240
70 歳以上	3,229	943
判定結果		
精検不要 (B,C 判定)	39,807	6,617
要精検 (D,E 判定)	1,282	566
総受診件数	41,809	7,183