

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌名, 巻号数, 頁, 論文名)	刊行年月日	執筆者氏名
癌と化学療法 33 (7) : 881-886 抗癌剤による肺障害 -その現状と問題点-	2006	工藤翔二, 吉村明修
Acta Medica Okayama 60 (3) : 173-179 Recent Improvement in Lung Cancer Screening: A Comparison of the Results Carried Out in Two Different Time Periods.	2006	Takuji Kitajima, <u>Kenji Nishii</u> , Hiroshi Ueoka, et al.
呼吸 25 (7) : 709-713 肺癌検診の現状と CT 検診	2006	<u>西井研治</u>
Internal Medicine 45: 1039-1043 Relationship between Metabolic Syndrome and Cigarette Smoking in the Japanese Population.	2006	Nobuyuki Miyatake, Jun Wada, Yuriko Kawasaki, <u>Kenji Nishii</u> , et al.
Internal Medicine 44: 979-982 Systemic Tumor Embolism Mimicking Gefitinib ("IRESSA")-induced Interstitial Lung Disease in a Patient with Lung Cancer.	2005	Umemura S, Kishino D, Tabata M, Kiura K, Hotta K, <u>Nishii K</u> , et al.
CT 検診 13 (2) :133-137 住民を対象とした胸部 CT 検診での胸膜プラーク の検討	2006	<u>西井研治</u> , 正影美恵子, 守谷 欣明 ほか
Asian Pacific J Cancer Prev. 7: 46-50 Five-year survival rates for major cancer sites of cancer-treatment-oriented hospitals in Japan.	2006	<u>Okamoto N</u> , Yamashita K, Tanaka H, et al.

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌名, 巻号数, 頁, 論文名)	刊行年月日	執筆者氏名
Int J Clinical Oncology 11: 221-228 Historiactal control study of paclitaxel-carboplatin (TJ) versus conventional platinum-based chemotherapy (CAP) for epithelial ovarian cancer.	2006	Numazaki R, Miyagi E, O, <u>Okamoto N</u> , Hirahara F. et al.
Int J Gynecol Cancer 16: 1094-1100 The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen level in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy.	2006	Ogino I, Nakayama H, <u>Okamoto</u> <u>N</u> , Kitamura T, Inoue T.
PLACENTA 28: 224-232 Pradoxical discrepancy between the serum level and the placental intensity of PP5/TFPI-2 in preeclampsia and/or intrauterine growth restriction: possible interaction and correlation with glypican-3 hold the key.	2006	Ogawa M, Yanoma S, Nagashima Y, <u>Okamoto N</u> , Ishikawa H, Miyagi Y. et al.
日本がん検診・診断学会誌 13 (2): 167-171 肺癌CT検診受診者コホートの追跡調査	2006	<u>岡本直幸</u> 、田中利彦
公衆衛生 71 (2): 103-107 米国における保険者のがん検診サービスの枠組 みに関する調査	2007	大重賢治、 <u>岡本直幸</u> 、水嶋春 朔
Oncogee 25, 3059-3064 Genome-wide profiling of promoter methylation in human	2006	Hatada I., <u>Sato M</u> , Sasaki H., et al.

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌名, 巻号数, 頁, 論文名)	刊行年月日	執筆者氏名
J Hum Genet 51:368-374 Microarray analysis of promoter methylation in lung cancers	2006	Fukasawa M, <u>Saito M</u> , Hatada I., et al.
肺癌 46 (7) : 863-870 肺癌集団検診－喀痰細胞診をめぐって－	2006	<u>佐藤雅美</u> 、 <u>斎藤泰紀</u> 、 <u>高橋里 美</u> ほか
日本呼吸器外科学会雑誌 20 (4) :686-693 結節性陰影を呈した胃癌肺転移の2症例	2006	澤田貴裕、小池加保児、 <u>佐藤 雅美</u> 、高橋里美、
日本呼吸器外科学会雑誌 20 (5) :745-750 胸腔内結石症の1例	2006	澤田貴裕、 <u>佐藤雅美</u> 、高橋里 美、小池加保児
日本呼吸器外科学会雑誌 21 (1) :11-16 原発性非小細胞肺癌完全切除例の遠隔転移巣 に対する外科治療成績の検討	2006	羽隅透、 <u>佐藤雅美</u> ほか
肺癌診療マニュアル 中外医学社、江口研二編 肺:22-28 癌の早期発見、高危険群の考え方と喀痰細胞診	2006	<u>佐藤雅美</u> 、高橋里美

The 21st Lung Cancer Mass Screening Seminar

低線量 CT 肺癌検診の有効性評価

中山富雄¹・鈴木隆一郎¹

¹大阪府立成人病センター調査部

Japanese Journal of Lung Cancer

肺 癌 第46巻 第7号 2006年12月

低線量 CT 肺癌検診の有効性評価

中山富雄¹・鈴木隆一郎¹

要旨—— **目的**. 低線量 CT は, 肺癌発見率の向上・発見肺癌の腫瘍径の小型化・I 期例の増加・高い生存率という点で注目されている. しかしこのような症例単位での研究は, 偏りの影響を受けやすく, 癌検診の評価としては, 癌死亡率をエンドポイントとした疫学研究が必要である. **方法と結果**. Japan Lung Cancer Screening Study (JLCSS) は, 肺癌死亡率をエンドポイントとするコホート研究である. 1995 年から行われた CT 検診の受診者 46,733 人と単純 X 線検診受診者 91,970 人を登録し, 2002 年まで追跡している. **結論**. この研究結果に加えて, 高い要精検率・高い費用・放射線被曝という三つの不利益を解消することが, 低線量胸部 CT 検診にとっての課題であり, 解決されない状況での普及は推奨できない. (肺癌. 2006;46:871-876)

索引用語—— 肺癌検診, 低線量 CT, 死亡率

The Evaluation of the Effectiveness of Low Dose Helical Computed Tomography Screening

Tomio Nakayama¹; Takaichiro Suzuki¹

ABSTRACT—— **Objective**. The low dose helical computed tomography (LDCT) screening for lung cancer is attracting attention because of its high detection rate, ability to detect small tumors, and high survival rate of detected cases. However, an epidemiologic study in which the endpoint is cancer mortality is necessary to evaluate the effectiveness of cancer screening because these case studies have easily contaminated biases. **Method and Result**. Japan Lung Cancer Screening Study (JLCSS) is a cohort study that compared the lung cancer mortality rates of CT screened group and chest X-ray screened group as an endpoint. Since 1995, 46,733 people registered in the CT screening group and 91,970 people registered in the chest X-ray screening group, and they were followed up until 2002. **Conclusion**. There is a problem to cancel three disadvantages such as high dose examination rate, cost and radiation exposure in addition to the results of this study for LDCT screening. The spread of the LDCT screening for lung cancer cannot be recommended until this problem is solved. (JLCC. 2006;46:871-876)

KEY WORDS—— Lung cancer screening, Helical CT, Mortality

1. はじめに

低線量 CT 検診は, 1993 年に「東京から肺癌をなくす会」で開始されて以来,¹ 肺癌対策の切り札として, 我が国ばかりではなく世界でも大変注目されている. 国内で

は研究ばかりではなくすでに, 府県あるいは市町村の事業として CT 検診を実施する地区も見られてきた. 肺癌検診の今後の展開を検討する上で, CT 検診の evidence を整理し, 現状の方向性について検討するものである.

¹大阪府立成人病センター調査部.

別刷請求先: 中山富雄, 大阪府立成人病センター調査部疫学課, 〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3 (e-mail: nakayama-to@mc.pref.osaka.jp).

¹Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan.

Reprints: Tomio Nakayama, Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan (e-mail: nakayama-to@mc.pref.osaka.jp).

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Summary of the Low-Dose Helical CT Screening

	ALCA	Nagano	ELCAP	Hitachi
Study participant age (years old) smoking	40-79 smoker	40-	60-smoker	50-69
Beginning of the study	1993	1996	1993	1998
Participants	1,611	5,483	1,000	7,956
Cancer detected	14	23	27	36
Detection rate (%)	0.87	0.42	2.7	0.44
Mean tumor size (mm)	19.8	15.1	13.8	17.0
Stage IA (%)	71	91	81	78
5-year survival (%)	76.2	-	-	-
Total participants	7,891	8,303	1,184	5,568
Cancer detected	22	37	7	4
Detection rate (%)	0.28	0.45	0.59	0.07
Mean tumor size (mm)	14.6	12.0	12.1	16.0
Stage IA (%)	82	86	71	100
5-year survival (%)	64.9	-	-	-

ALCA: Anti-Lung Cancer Association, ELCAP: Early Lung Cancer Action Project.

2. CT 検診に関する過去の報告

Table 1 に代表的な CT 検診に関する報告をまとめた。^{1,4} 対象となる集団の性・年齢・喫煙状況・人種等が異なるため発見率等は異なるが、今までの報告に共通したことは、①初回の CT 検診の癌発見率は胸部単純 X 線検診の数倍に相当する、②腫瘍径 1 cm 前後の小型腺癌が多数発見される、③臨床病期 I 期例が約 70~80% を占める、等である。生存率については Sobue らの報告¹ しかないが、発見肺癌の予後が極めてよいことに関しても、ほぼ周知の事実であろう。

3. 癌検診の評価方法とバイアス

「CT 検診の発見率が胸部単純 X 線検診の数倍になる」という表現は、「胸部単純 X 線検診では放置すれば 1 年以内に顕在化する肺癌の大半を発見できてなくて、CT 検診ではそれらをすべて発見できる」という意味ではない。従来 1 年以内に顕在化する肺癌に対する胸部単純 X 線の感度は 71.6~75.0%^{5,6} と報告されている。したがって「CT 検診の発見率が…数倍になる」という表現は、「放置すれば数年以内に顕在化するかもしれない肺癌を、CT 検診は 1 回で発見している」という意味である。一般に腫瘍倍加速度は時間を変数とした指数関数に沿って増大すると言われている。⁷ Figure 1 に示すように、胸部単純 X 線で発見しうる腫瘍の大きさは腫瘍倍加曲線の傾きの強いところに相当し、CT でのみ発見しうる大きさは、逆にこの曲線の傾きのゆるやかな部分に相当すると考えられる。腫瘍倍加速度の傾きがゆるやかなほど、

発見可能前臨床期 (preclinical detectable duration) は大きく延長する。定期検診を行った場合、発見可能前臨床期が長ければ、この期間内に検診を受診する確率が高くなるので、発見される確率も上昇する (length bias)。このように腫瘍倍加速度の遅いものほど発見率は向上しやすい。このように腫瘍倍加速度の遅い癌の術後生存率が極めて高いことから、検診の効果も高いと誤解しやすい。しかし、腫瘍倍加速度の遅いものは逆に放置しても顕在化するまで時間がかかるものであり、健在化しないままに他の病気で先に死亡するかもしれない。これを over-diagnosis bias と呼ぶ。以上のように発見された癌の特性を無視して、ただ予後のみによって検診の手法を評価することは、誤った解釈につながる。

癌検診の評価方法を、Table 2 にまとめた。現状では低線量 CT 検診には、症例研究までの成績しか報告されておらず、感度・特異度といった検診で発見できなかった癌を踏まえた評価さえも、いまだ報告されていない。

4. Japan Lung Cancer Screening Study の概要

我が国で開発された CT 検診の有効性評価に関しては、平成 11 年度に老人保健事業推進費等補助金「肺がん検診における高速らせん CT 法の効果評価研究」班が組織され、ランダム化比較試験を含んだ研究計画書が作成された。ランダム化比較試験の実現に向けて当時の厚生省老人保健課は相当なる努力を尽くしたものの予算上の問題からついに実現には至らなかった。その代わりとして、すでに行われた CT 検診受診者を追跡するコホート研究計画が実現化し、平成 13 年度に 21 世紀型医療開拓推進

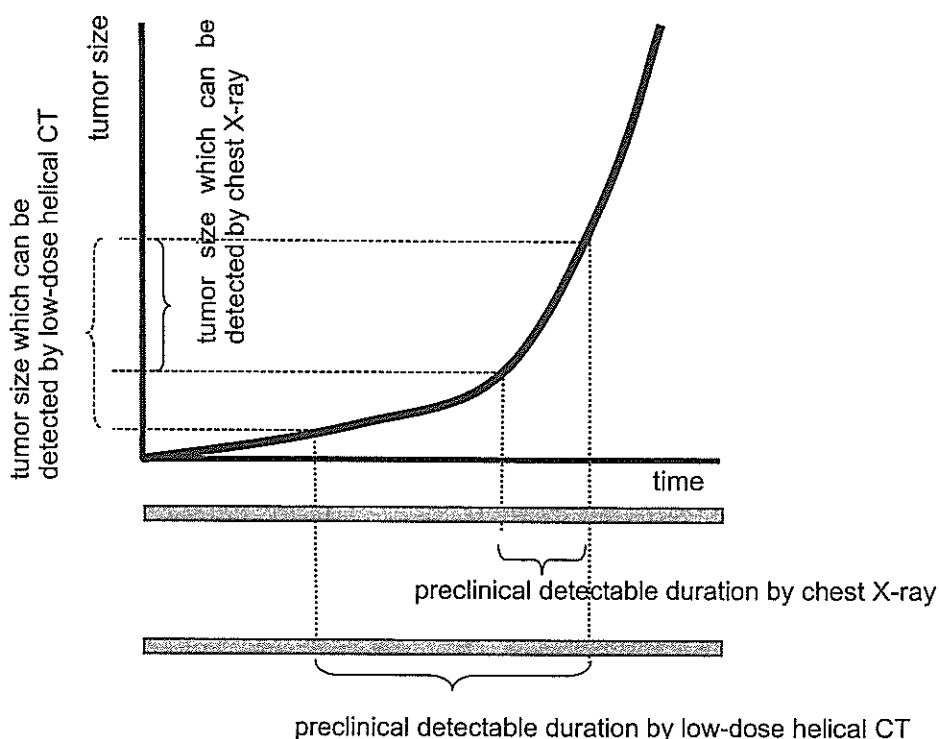


Figure 1. The curve of the relation between tumor size and time, comparing preclinical detectable duration by chest X-ray with that by low-dose helical CT.

Table 2. Study Design to Evaluate Cancer Screening

Method	Study design	Endpoint
Experimental study	Randomized controlled trial	Mortality reduction
Observational study	Cohort study	Mortality reduction
	Case-control study	Mortality reduction Sensitivity/Specificity Survival rate
	Case study	Resectability The rate of early stage Tumor size

費等補助金「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」班が組織され、平成 16 年度からは第 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」班と名を替え、研究を行っている。

研究デザインを Figure 2 に示した。低線量 CT 検診を 40 歳以上で少なくとも一度受診したものを“CT 検診群”とし、同じ時期に単純 X 線検診を受診し CT 検診を以後受診しなかったものを“通常検診群”と定義した。追跡は主に住民基本台帳により異動を確認し、死亡者については、総務省からの許可を得た上で、人口動態調査死亡小票の閲覧を行い、死因を把握した。Table 3 に各 9 地区

の両群の登録者数を示す。CT 検診群に 46,733 人、通常検診群に 91,970 人が登録されている。Table 4 に 2002 年末までの追跡状況を元に得られた粗死亡率を示す。一見、肺癌死亡率は男女とも CT 検診群の方が通常検診群よりも下回っているように見えるが、全死因に関しても同様の傾向が見られる。本研究は、ランダム化比較試験のように両群の性・年齢・喫煙を調整した研究ではなく、受診者をできるだけ制限なく登録した研究のため、両群の登録者の性・年齢・喫煙の分布には明らかな差がある。したがって粗死亡率の比較はあまり意味をなさず、今後層別化分析や多変量解析が必要となる。

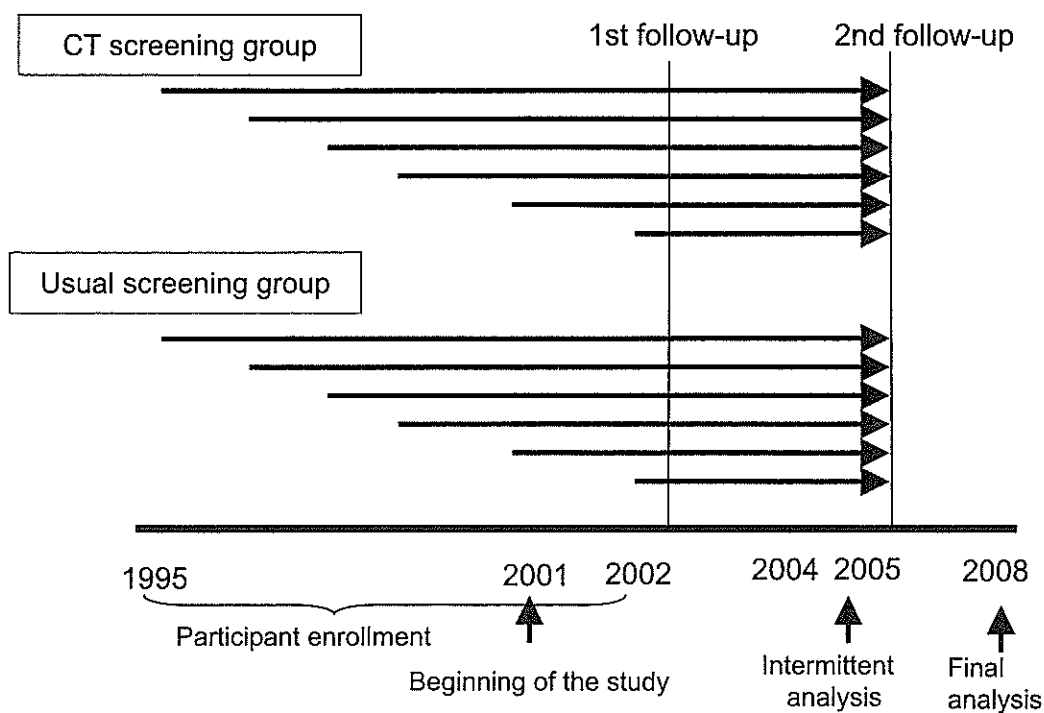


Figure 2. The Japan Lung Cancer Screening Study.

Table 3. Study Participants of Japan Lung Cancer Screening Study

	CT screening group		Usual screening group	
	Male	Female	Male	Female
Chiba	2,031	2,333	3,475	7,541
Tokyo	927	942	4,371	5,117
Hitachi	8,218	1,902	0	0
Niigata	5,306	1,323	7,972	4,147
Kanagawa	1,300	527	3,389	6,359
Osaka	2,766	1,925	4,181	9,201
Nagano	4,200	3,573	7,341	15,090
Okayama	827	57	1,168	122
Ehime	4,034	4,542	4,539	7,957
Total	29,609	17,124	36,436	55,534

Table 4. Crude Mortality of Japan Lung Screening Study

	CT screening group		Usual screening group	
	Male [104,055]	Female [59,078]	Male [179,246]	Female [283,881]
Lung cancer	76 (73.0)	10 (16.9)	180 (100.4)	61 (21.5)
All causes	683 (656.4)	163 (275.9)	2,103 (1173.2)	1,362 (479.8)

[]: follow-up(person-years), (): mortality per 100,000 person-years.

Table 5. Effective Doses at Chest X-ray Examination for Adult Male

Modality	Settings	Tube current (mA)	Effective dose (mSv)
Miniature photofluorography	Screening	3.9	0.07
SDCT	Screening	50	1.40
SDCT	Clinical	100	2.74
MDCT (4-lows)	Clinical	127	10.02
MDCT (16-lows)	Clinical	175	9.36
MDCT (4-lows)	Screening	50	3.94
MDCT (16-lows)	Screening	50	2.74

SDCT: single-detector computed radiography, MDCT: multi-detector computed radiography.

* ; These effective doses were estimated from the data of MDCT in the clinical setting based on the advice of Dr Nishizawa.

5. CT 検診に伴う不利益

CT 検診に伴う不利益については、開始当初より次の三つのことが問題視されてきた。

①過剰な要精検率

今までの報告例によると要精検率は2~25%と報告されており、従来の単純X線撮影の2~4%に比べてはるかに大きく、またバラツキが大きい。たとえ癌発見率が0.3% (10万対300) であっても、要精検率が10%であれば、要精検者100人中97人は癌ではなかったことになり、この97人に対して無駄な精密検査と精神的ダメージを与えることになる。検診はあくまで無症状者を対象にするもので、有症状で病院を訪れる患者とは異なった対応が必要であり、要精検率はできる限り低いものでないと運用できない。

②高いコスト

従来の単純X線検診は、極めて安価であり、1件あたり1,000~1,500円程度にすぎなかった。しかしCTは精密検査機器として開発されたものであり、高機能高価格なものが中心であるため、一般的には1件あたり平均8,200円程度で運用されている。⁸ このような高額では検査の普及を図ることは困難であり、検診に特化した低機能低価格機種の開発が必要である。

③放射線被曝

一般に、日本人の年間平均自然放射線被曝は2.4 mSv、年間平均医療放射線被曝は2.25 mSvとされている。⁹ 従来、放射線の健康影響は100 mSv未満では疫学的に確認されていないものの、国際的には100 mSv未満であっても影響があるという立場 (linear non-threshold theory: LNT 仮説) が採用されている。最近出された日本の医療放射線被曝に警鐘を投げかける二つの報告を紹介する。一つは2004年にLancetに掲載されたイギリスと14カ

国の医療放射線被曝を比較した分析である。この論文によれば日本人はX線検査を年間平均1,000人対1,477件受けていると推定されており、日本人の癌死亡の3.2%が医療放射線被曝によるものと推定している。¹⁰ また2005年にBritish Medical Journalに掲載された15カ国原子力発電所従事者のコホート研究によれば、原子力発電所従事者1人あたりの累積平均被曝線量は19.4 mSvで、白血病を除く全癌死亡について、1 Svあたりの過剰相対リスクは0.97 (95%信頼区間: 0.14~1.97) で、統計学的有意に死亡リスクが上昇したと報告されている。¹¹ この二つの論文は、方法論上にいくつかの大きな問題があり、その結果については懐疑的な意見も多いが、従来、医療用放射線被曝に対して寛容であった我が国の医療全体に冷や水をかけるようなものであった。さて、CT検診の被曝はどうであろうか? Table 5に男性を対象とした実効線量を示す。^{12,13}

従来用いられてきた間接撮影法は0.07 mSvと非常に低い線量であるが、低線量CTはシングルディテクターで1.40 mSv、マルチディテクターで2.74~3.94 mSvと推定されている。精密検査としての高分解能CTはおそらくシングルディテクターで約3 mSv、マルチディテクターで10 mSv以上と推定される。線量をどこまで軽減できるか、高分解能CTによるfollow upをどこまで減らすことができるかが、CT検診にとって極めて大きな課題である。

6. まとめ

低線量CT検診の有効性には、いまだ症例研究程度のevidenceしか存在せず、無症状者を対象とした“検診”としての運用・普及は時期尚早と言わざるを得ない。癌検診の有効性評価としてevidence levelの高い感度・特異度や死亡率減少効果等については、今後の報告を待たざ

るを得ない。一方不利益としての過剰な要精検率、高いコスト、高い放射線被曝についてもいまだ解決には至っていない。これらの問題を解決しない限り、現状では低線量 CT 検診を推奨することはできない。

REFERENCES

1. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol*. 2002;20:911-920.
2. Sone S, Li F, Yang ZG, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer*. 2001;84:25-32.
3. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*. 2001;92:153-159.
4. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest*. 2002;122:15-20.
5. Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, et al. Sensitivity and specificity of lung cancer screening in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1991;82:1069-1076.
6. 佐川元保, 斎藤泰紀, 高橋里美, 他. 高危険群における喀痰細胞診と胸部 X 線写真を併用した肺癌集検の感度と特異度. *肺癌*. 1994;34:1-5.
7. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1956;76:988-1000.
8. 中山富雄. 胸部 CT 検診研究会全国集計—呼吸器—, 胸部 CT 検診. 2005;12:265-266.
9. 放射線の影響がわかる本. 斎藤 修, 編集. 東京: (財)放射線影響協会; 2000:2-3.
10. Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*. 2004;363:345-351.
11. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Cancer risk of after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ*. 2005;331:77-80.
12. 岡本英明, 宮崎正義, 米田晃敏, 他. CT 肺癌検診の被曝線量. *日本放射線技術学会雑誌*. 2001;57:939-946.
13. 西澤かな枝, 森慎一郎, 大野真理, 他. 国民線量推定のための基礎調査委員会報告書. 東京: (財)放射線影響協会; 2004:167-172.

14. 肺癌検診の問題点

中山 富雄 鈴木 隆一郎

日本胸部臨床
第65巻増刊号別刷
克誠堂出版株式会社

14. 肺癌検診の問題点

中山 富雄* 鈴木 隆一郎*

要 旨

胸部単純 X 線撮影と高危険群に対する喀痰細胞診を用いた、無症状者に対して肺癌のスクリーニングを目的とした肺癌検診の有効性については議論が分かれるところだが、最近の国内の知見により、有効という評価に変わりつつある。ただし精度を無視した単なる胸部単純 X 線検査については、肺癌を救命できるものではなく、精度管理のためのシステム構築に関して専門医や学会の社会的努力が必須である。

Key words : 肺癌, 検診, 精度管理, 有効性/lung cancer, screening, quality control, effectiveness

1. はじめに

わが国の癌死亡のなかで最多である肺癌対策としての肺癌検診は、昭和 52 年より老人保健事業として広く行われてきた。肺癌検診は結核検診として撮影された胸部間接 X 線撮影のフィルムを利用するという形式をふんでいたため、安価かつ処理能力が高いことから、2003 年には 780 万人という、他の癌検診に比べて抜きんでて高い受診者数を示し、4,183 人の肺癌患者が発見されている¹⁾。しかし、この肺癌検診の効果が満足すべきものではないことは明らかで、いくつかの議論が繰り広げられている。ここでは肺癌検診の問題点について整理し、今後の展望について議論する。

なお、ここで言及する肺癌検診とは、適正な対象者(40 歳以上の無症状者)に、肺癌取り扱い規約²⁾に定義された適切な方法に基づいて肺癌のスクリーニングを目的とした定期的な検査を行うことであり、単に胸部単純 X 線検査を行うことではない。

2. 胸部単純 X 線検診の有効性への疑問

胸部単純 X 線検診と喀痰細胞診を用いた定期的な肺癌検診の有効性評価に関しては、1970 年代に米国 NCI 主導で行われた 4 つのランダム化比較試験の結果が、いずれも肺癌検診の効果を示すことができなかった^{3)~6)}。このことから、米国 PDQ などの諸外国のガイドラインでは、公的な資金を元に肺癌検診を行うべきではないという推奨を行っていた⁷⁾。しかし、その後 90 年代後半から行われた日本の 6 つの症例対照研究の結果がいずれも肺癌検診の効果を示す方向にあった^{8)~13)}ことから、その評価は若干変わってきている。平成 13 年にまとめられた「新たながん検診手法の有効性の評価研究」班(主任研究者 久道茂)においては、国内の研究と国外の研究で時期が異なり、結果も異なる点に注目し、国内での肺癌検診を「検診による死亡率減少効果があるとする、相応の根拠がある」と判定されている¹⁴⁾。また US preventive service task force の第 4 版では、特に女性に関する日本の症例対照研究の効果を評価し、推奨 I(評価するに十分な資料が不十分であ

The Problems of Lung Cancer Screening

Tomio NAKAYAMA*, Takaichiro SUZUKI*

* Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer & Cardiovascular Diseases, Osaka

* 大阪府立成人病センター調査部(〒537-8511 大阪府大阪市東成区中道 1-3-3)

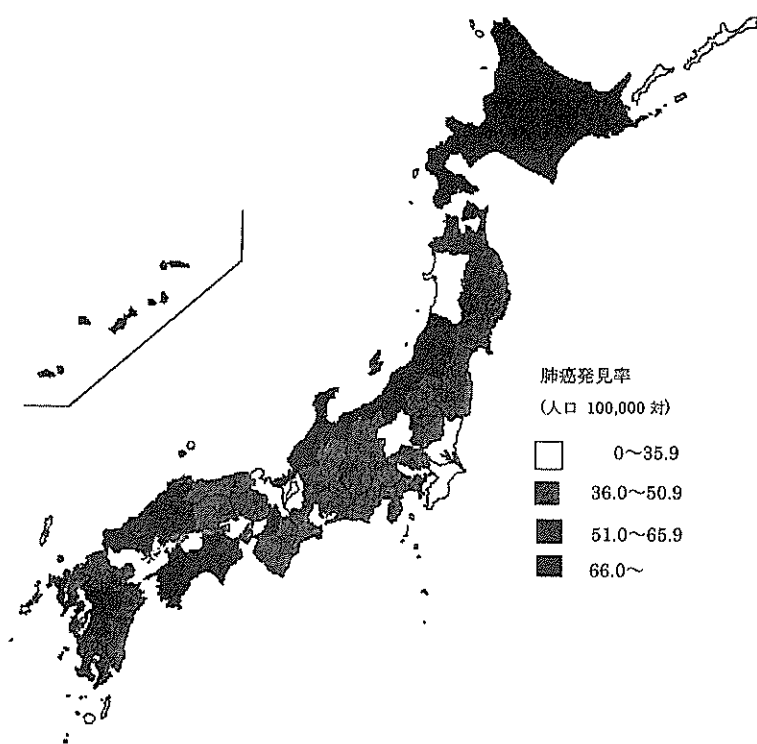


図 1 都道府県別にみた肺癌検診発見率

平成 10~14 年度の地域保健・老人保健事業報告から、各都道府県ごとに男女込みの平均肺癌発見率を求め、作図した。

る)と判定している¹⁵⁾。国内では昨年結核予防法改正に伴い、職域での定期的な胸部単純 X 線検査の是非について、議論が巻き起こった。また平成 16 年度単年度で行われた「最新の科学的知見に基づいた保健事業に係る調査研究」班(主任研究者福井次矢)では、基本健康診査の各項目の一つとして、胸部単純 X 線検診の有効性について、「いかなる肺がんスクリーニングのための検査の有効性を支持する研究はなし」と判定した。しかしこれはランダム化比較試験のみを評価するという研究班の取り決め上に問題があり、国内の研究が無視された形である。また、現在まで問題視されてきた 70 年代のランダム化比較試験の方法上の問題点(割り付けの不均等性、コンタミネーション、検査精度等)については、まったく評価されておらず、論文の結果のみを集約した浅い分析である。現在、がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者祖父江友孝)では、国内外の約 1,600 の肺癌検診に関連した論文を抽出し、EBM の手法に沿った

「科学的評価に基づく肺癌検診の有効性評価に関するガイドライン」を作成中である。2006 年秋には、国立がんセンターの HP 上で公開される予定であり、その結果が注目される。

3. 精度は確保されているのか?

肺癌検診の問題点として、精度のバラツキという問題がある。図 1 は、各都道府県ごとに肺癌検診の肺癌発見率を示したものである。このように癌発見率にして実に 6.2 倍のバラツキがある¹⁶⁾。現在乳癌検診のマンモグラフィーについては、NPO マンモグラフィー精度管理中央委員会の実施する資格試験に合格した読影医と撮影放射線技師でないと、マンモグラフィー検診には従事できない。しかし肺癌検診に関しては、すでに広まっていた結核検診で撮影されたフィルムを利用するという建前上、撮影する放射線技師や読影医に対して、何ら資格を求めなかった。これは胸部単純 X 線写真の読影は医師にとっては必修事項であるだろうという誤解の元に築かれたシステムである

が、実際胸部単純 X 線撮影で、早期肺癌を検出するには、熟練した技術を要することは医師にとっては周知のことであろう。とはいえ、今後胸部単純 X 線検診の読影認定制度を新たに構築することは甚だ困難であり、またそれを主導的に行うべき学会も存在しない。それよりも検診機関別の検診精度を国民に広く公表し、国民により検診機関の査定を行うことの方が現実的な対策であるだろう。

4. 受診率対策

わが国の癌検診全般の受診率は残念ながら正確な数字がない。これは、市町村が提供する住民検診に加えて、職域検診や人間ドックなどの受診者数が把握されていないためである。また市町村の検診受診対象者という定義は、単純に 40 歳以上の全住民ということではなく、ほかに職場等で検診を受診する機会のないものと定められているために、各地での対象者の定義はバラバラである。渡邊らは、国民生活基礎調査から推定した肺癌検診受診率を 16.5% と推定している¹⁷⁾が、これは諸外国の癌検診受診率に比べて極めて小さな数字である。英国を中心としたヨーロッパでは、organized screening と呼ばれる国を挙げた癌検診が行われ、対象者の実に 8~9 割が少なくとも 2 年に 1 回は子宮頸癌検診と乳癌検診を受診している。受診率を向上させている理由は、対象者名簿に基づいた個別の受診勧奨が行われることと、一定数の対象者を検診受診へと結びつけた家庭医にインセンティブが与えられることなど、非常に実務的なシステムが構築されていることである。また同様に高い受診率を示す米国では癌患者団体を中心としたボランタリーグループによる、個別の受診干渉が行われている。主な欧米諸外国では検診の費用は無料であり、公的な費用で運営されている。日本ではこれまでの公的な費用負担により癌検診を運営してきたが、近年個人負担へと移行してきている。また個人の健康管理は個人に責任があって、自治体や職域はそれを支援するだけという体制に変わりつつある。これは諸外国とはまったく反対の動きであり、受診率上昇の障碍といわざるをえない。国民的レベルでの議論が必要である。

5. 低線量 CT 検診への期待と課題

低線量 CT 検診は、1993 年に「東京から肺がんをなくす会」で世界に先駆け開始された¹⁸⁾。その高い癌発見率・発見肺癌の腫瘍径の小型化・高い切除率・I 期率・生存率はすでに周知のことであろう。しかし、この検診も死亡率減少効果という検診に必須の評価指標に関してのエビデンスはまだ存在しない。また開発当初より懸念された数々の問題点についても解決されていない。被曝線量に関しては、シングル・ディテクター CT で 0.60 (25 mAs)¹⁹⁾~1.40 (50 mAs) mSv²⁰⁾とされている。この線量は胃透視検査の線量とほぼ同じであるが、胸部単純 X 線検査に比べて約 15~20 倍である。このような大きな線量を毎年健常者に照射することを正当化するためには、よほどしっかりした効果に関するエビデンスが確立されねばならない。また要精検率の高さは、10~25% と報告されている。新しく検診を開始した施設や、マルチディテクター CT を導入した施設から特に高い値が報告されている。過剰な要精検率は要精検者への精神的かつ費用負担を要する。また精密検査機関ではあまり小さな陰影に対しては、CT による経過観察以外に方法がなく、その費用負担やマンパワー、被曝線量は膨大なものになりうる。この分野での中心的な働きをしている日本 CT 検診学会では、「single slice helical CT による肺癌 CT 検診の判定基準と経過観察ガイドライン」が報告されている²¹⁾。ここでは 5 mm 以上の結節のみを要精検とすることが明文化されており high resolution CT の所見により、経過観察の仕方を区分している (図 2)。このガイドラインに沿った診療の普及を期待したい。さらにいえば、現行の“CT 検診”は、CT のある医療機関ならどこでも実施可能となっている。ただしこれでは高い精度を期待できるはずがない。今後撮影や読影の認定医制度や認定施設制度が必要になることはいうまでもなく、これら諸制度の確立が必要だろう。

6. まとめ

肺癌検診は、他の癌検診と異なり、その効果が世界中で確立している訳でもなく、また精度管理

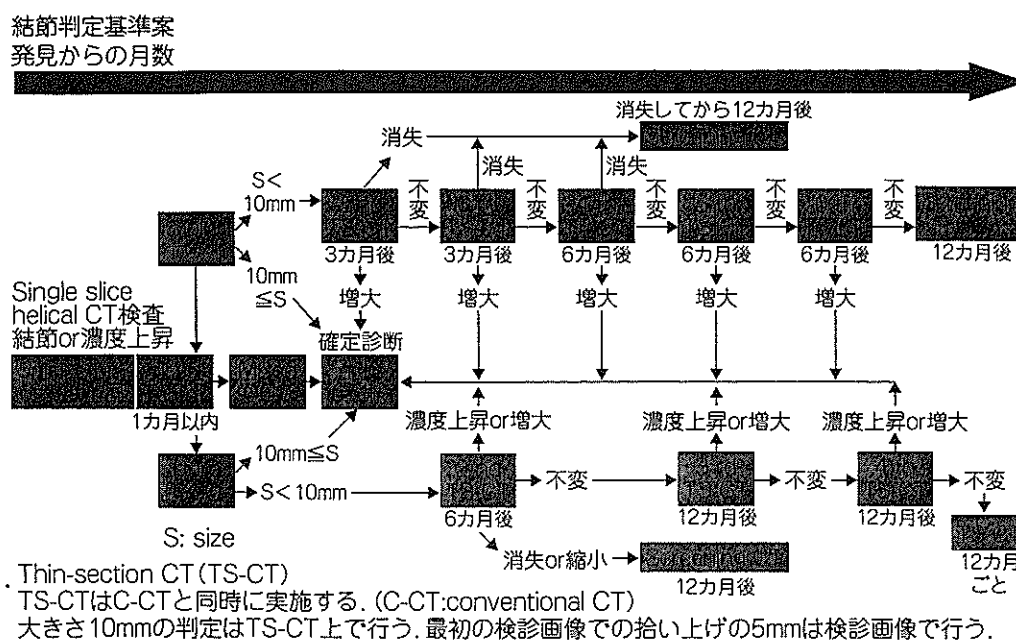


図 2 肺癌 CT 検診の判定基準と経過観察の判断樹

[文献 21] <http://www.thoracic-ct-screening.org/jpn/index.html> (2006/05/19 現在)。
より引用]

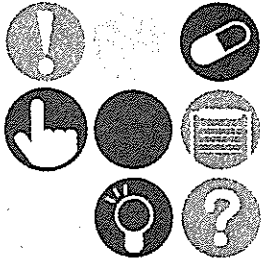
が行き届いていないことから、バラツキの多いものである。これらは肺癌検診が本来もつ効果の問題というよりは、受診者の干渉、検査の精度、精密検査の受診といった検診に関わる社会的システムの不整備に基づく部分が多い。検診による恩恵は、過去 30 年間の肺癌手術例数の増加や切除例の生存率の向上などに現れていることはいうまでもなく、肺癌を扱う臨床医は単純に批判的な立場で対処することは明らかな間違いである。現在のタバコ対策の大きな動きには、関連学会の禁煙宣言等の動きが影響している。肺癌検診に関しても、関連学会等を含めた専門医の動きが社会の動きを助長するために不可欠である。

文 献

- 1) 平成 14 年度地域保健・老人保健事業報告 (老人保健, 編). 厚生労働省大臣官房統計情報部, 編. 東京: 財団法人厚生統計協会 2004.
- 2) 肺癌取り扱い規約改訂第 6 版. 日本肺癌学会, 編. 東京, 2003.
- 3) Tockman MS, et al. Screening and detection of lung cancer. In: Lung cancer, contemporary issues in clinical oncology, Vol. 3. ed, Aisner J,

- editor. Churchill Livingstone 1985 : 25-40.
- 4) Melamed MR, et al. Memorial sloan-kettering study. Screening for early lung cancer. Results of Memorial Sloan-Kettering in New York. Chest 1984 ; 86 : 44-53.
- 5) Fontana RS, et al. Lung cancer screening : The Mayo Program. J Occup Med 1986 ; 28 : 746-50.
- 6) Kubik A, et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung : Follow-up report of a randomized controlled trial of a population of high-risk males in Czechoslovakia. Int J Cancer 1990 ; 45 : 26-33.
- 7) <http://www.cancer.gov/cancertopics/screening/lung> (2006/05/19 現在)
- 8) Sobue T, et al. A case control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. Int J Cancer 1992 ; 50 : 230-7.
- 9) Okamoto N, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. Lung Cancer 1998 ; 25 : 77-85.
- 10) Nakayama T, et al. An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in Gunma prefecture, Japan. A population-based case-control study. Eur J

- Cancer 2002 ; 38 : 1380-7.
- 11) Sagawa M, et al. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. Cancer 2001 ; 92 : 588-94.
 - 12) Nishii K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. Lung Cancer 2001 ; 34 : 325-32.
 - 13) Tsukada H, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata prefecture, Japan : a population-based case-control study. Br J Cancer 2001 ; 85 : 1326-31.
 - 14) 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の評価報告書. 財団法人日本公衆衛生協会. 東京, 2001.
 - 15) Humphrey LL, et al. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, Chest radiography, and computed tomography : An update for the US preventive Service Task Force. Ann Intern Med 2004 ; 140 : 740-53.
 - 16) 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 2005 ; 45 : 183-7.
 - 17) 渡邊能行, 森田益次. わが国のがん検診の実施現状. 三木一正・渡邊能行, 編. 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. 2004 : 2-7.
 - 18) Kaneko M, Eguchi K, Moriyama N, et al. Peripheral lung cancer : Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology 1996 ; 207 : 798-802.
 - 19) Nishizawa K, Iwai K, Matsumoto T, et al. Estimation of the exposure and a risk-benefit analysis for a CT system designed for a lung cancer mass screening. Radiation Protection Dosimetry 1996 ; 67 : 101-8.
 - 20) 岡本英明, 宮崎正義, 米田晃敏, ほか. CT 肺癌検診の被曝線量. 日本放射線技術学会 2001 ; 57 : 939-46.
 - 21) <http://www.thoracic-ct-screening.org/jpn/index.html> (2006/05/19 現在)
-



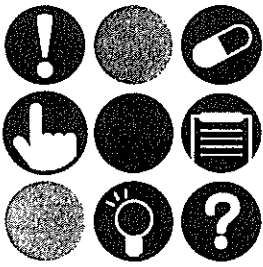
呼吸器

肺がん検診を受けると、肺がん死亡率を減らせるのか？

大阪府立成人病センター調査部疫学課 中山富雄 鈴木隆一郎

治療(J.Therap.)別刷
Vol.88, 3月増刊号〈2006〉

株式会社 南山堂



肺がん検診を受けると、肺がん死亡率を減らせるのか？

大阪府立成人病センター調査部疫学課 中山富雄 鈴木隆一郎

はじめに

肺がん対策として、わが国では1970年代より胸部単純X線撮影を中心とした肺がん検診が老人保健法の下に広く行われてきたが、十分な成果が上がっているとはいえない。一方米英では、70年代に行われたランダム化比較試験(RCT)において死亡率減少効果が示されなかったことから、肺がん検診の代わりに国家規模でタバコ対策が推し進められた結果、肺がん死亡率の減少が、国レベルで認められている。しかし手術で治癒しうる早期肺がんは、わが国に圧倒的に多く、その発見動機の大半は、「肺がん検診」の胸部単純X線である。本稿では、これらの矛盾に関する、現時点での考え方について概説する。

I 国外の検診の評価

表1にNational Cancer Institute (NCI) 主導で、行われた4つのRCT^{1)~4)}を示す。結果として4つの研究いずれも、研究群と対照群の間で肺がん死亡率の差は認められなかった。この成績を元に、諸外国では公的施策としての肺がん検診は行

われていない。

しかしこの4つの研究の結果に関しては、30年以上たった現在においても、議論が続いておりいまだ決着はついていない。4つの研究のうち最大かつ胸部単純X線撮影の効果を評価したMayo Lung Project (MLP) に関する議論について解説する。研究デザインは45歳以上の喫煙男性9,221名を、年齢・喫煙指数・アスベスト曝露歴・COPDの有無などを層別化因子として、研究群と対照群の2群にランダムに割り付けた。研究群には4ヵ月ごと6年間の胸部単純X線撮影と喀痰細胞診を提供し、対照群には、年1回の胸部単純X線撮影と喀痰細胞診を推奨するにとどめた。その結果、研究群で206例、対照群で160例の肺がんの罹患が確認されたが、肺がん死亡率は両群において差を認めなかった(図1)。死亡が同数で罹患に46例の差があることに関して、Eddyらは、過剰診断(放置しても死亡しない進行のゆるやかながん)によるものとしており、以後肺がん検診無効論の中心となっている。一方日頃進行の速い肺がんばかりを扱う臨床家の立場から、Straussら

表1 NCI主導の肺がん検診の有効性を評価したランダム化比較試験

	開始年	検診方法		参加者数	相対危険度 (95%信頼区間)
		検診群	対照群		
JHLP ¹⁾	1973	胸部X線年1回 + 喀痰4ヵ月ごと	胸部X線 年1回	5,250 : 5,171	0.91 (0.72~1.16)
MSKLP ²⁾	1974	胸部X線年1回 + 喀痰4ヵ月ごと	胸部X線 年1回	4,968 : 5,072	0.92 (0.67~1.26)
MLP ³⁾	1971	X線と喀痰 4ヵ月ごと	X線と喀痰 年1回を推奨	4,618 : 4,593	1.06 (0.82~1.36)
CSLP ⁴⁾	1976	X線と喀痰 6ヵ月ごと	無検診	3,171 : 3,174	1.36 (0.94~1.97)

JHLP : Hopkins Lung project, MSKLP : Memorial Sloan-Kettering Lung project, MLP : Mayo Lung project, CSLP : Czechoslovakian Lung project

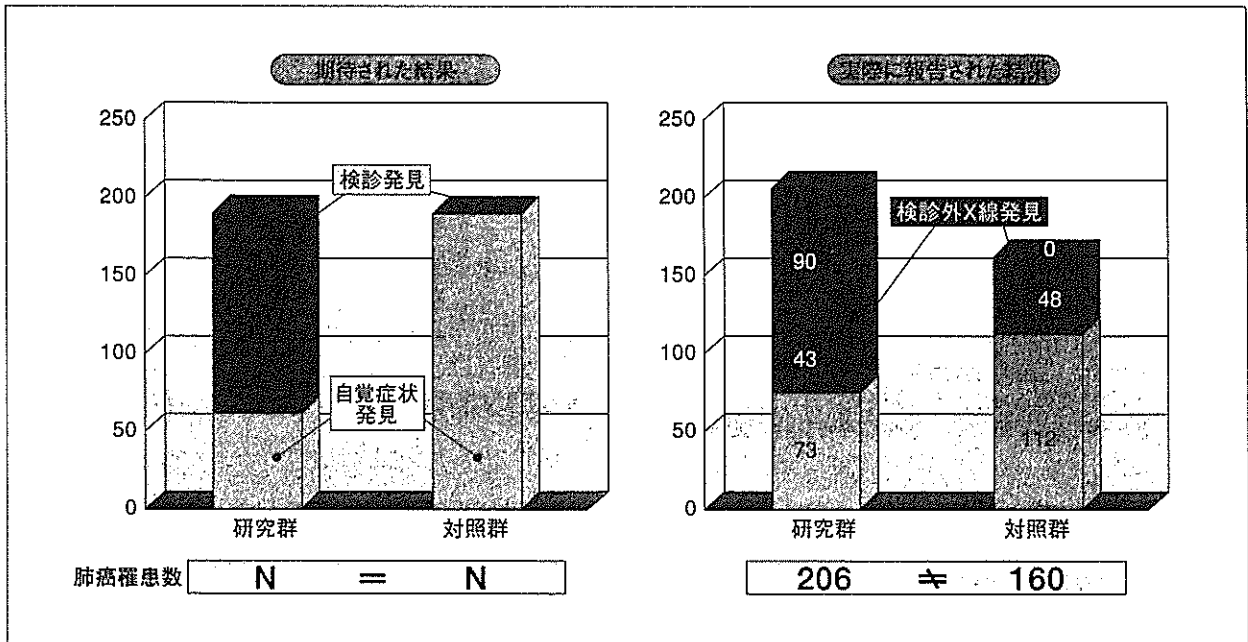


図1 Mayo Lung Projectの罹患肺癌数の期待と結果

この研究では、研究参加者は検診以外で胸部X線を撮影されることは予想されていなかったが、最後の2年間の調査では、対照群の約73%が胸部X線撮影を受診していたと報告されている。このため検診外のX線発見が両群とも予想以上に多い。

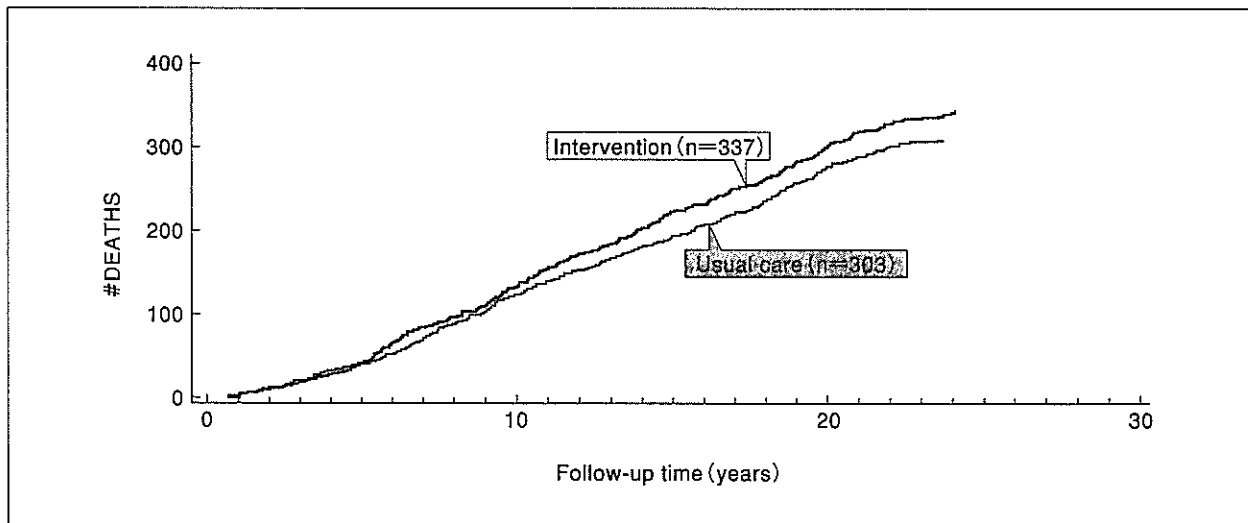


図2 Mayo Lung projectの累積肺癌死亡率

(文献5)より引用)

登録から平均20.5年の追跡期間、Interventionが研究群、Usual careが対照群を示す。

は206例（うち純粋な検診発見は90例）中46例が過剰診断という意見を容認できないとし、①追跡不十分仮説（追跡が途中で打ち切られたため、対照群の46例がまだ把握されていない）、②偶然仮説（未知のリスクファクターの割付が偶然不均等になり、研究群の方が罹患率の高い集団になってしまった）などを提唱している。最近Marcusら

は、MLPの対象者の20年以上にわたる死亡を把握したが肺癌死亡率に差を認めなかったとし、追跡不十分仮説を否定した⁵⁾。しかしこの追跡研究において研究群の方が累積肺癌死亡率が高い傾向にあること（図2）などから、「偶然仮説」を否定できてはいない。このように30年以上たった現在も“質の高い研究”であるはずの4つのRCTの

表2 国内で行われた肺がん検診の有効性を評価した症例対照研究

	開始年	検診方法	参加者数 (症例：対照)	OR (95%CI)
成子班 ⁹⁾	1977	胸部間接X線+喀痰細胞診	273：1,269	0.72 (0.50~1.03)
	1985	胸部直接X線+喀痰細胞診 (個別検診)	193：579	0.53 (0.30~0.94)
肺がん検診	1989	胸部間接X線単独	121：536	0.68 (0.44~1.05)
	1990	胸部間接X線+喀痰細胞診	328：1,886	0.54 (0.41~0.73)
	1990	胸部間接X線+喀痰細胞診	174：801	0.40 (0.27~0.59)
	1991	胸部間接X線+喀痰細胞診	412：3,490	0.59 (0.46~0.74)

下線部は、統計学的有意差を示したもの。

6つの研究のうち5つは、集団検診方式によるもので、金子班の研究は医療機関個別方式によるもの(第2読影者を呼吸器専門医とし、精度管理委員会を医師会に設けた)。

解釈は、確立していない。

II 国内の検診の評価

わが国では、結核予防法で年1回の胸部単純X線撮影が義務づけられていたため、事前評価を行わずに、肺がん検診を行政施策として普及させた。その後症例対照研究を繰り返し行うことで、その有効性を示すことが試みられてきた。症例対照研究は、対象集団から症例(肺がん死亡者)と、ほかのリスクファクターをマッチさせた対照(生存者および非肺がん死亡者)を無作為に選択し、症例の診断前の検診受診歴を比較するものである。RCTに比べると、偏りが混入しやすいという欠点がある。表2に国内で行われた症例対照研究の成績を示す⁶⁻¹¹⁾。6つの研究のいずれもが、年1回の肺がん検診受診により肺がん死亡リスクの減少を示しており、うち4つが統計学的に有意であった。

III 国内外での検診の評価

国内と国外の代表的な肺がん検診の有効性評価ガイドラインを提示する。厚生労働省の久道班報告書では、国外の研究と国内の研究に分け、国内での「胸部単純X線撮影と高危険群に対する喀痰細胞診」を「検診による死亡率減少効果があると、相応の根拠がある」と評価し、欧米の肺が

ん検診を、「検診による死亡率減少効果がないとする、相応の根拠がある」と評価している¹²⁾。

また米国で最も信頼性の高いUSpreventive service task force (USPSTF)の第4版では、日本で行われた症例対照研究も評価に加えて「無症状者に対する低線量CT、胸部単純X線撮影、喀痰細胞診あるいはこれらの組み合わせによる検診を推奨する根拠は不十分」と評価している¹³⁾。これは従来の「肺がん検診は推奨されない」に比べると、かなり評価が検診擁護に傾いている。とくに本文においては、「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。

IV 肺がん検診は肺がん死亡率を減少させるといいのか?

さて、たとえ国内の複数の研究で肺がん死亡率減少効果が示されていたとしても、わが国のすべての肺がん検診の有効性が保証されている訳ではけっしてない。これらの研究は専門医が読影や精密検査に従事し、高い受診率・精検受診率などの精度管理システムが構築された地域での評価であり、あくまでefficacy(理想的な状況における有効