

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 16 ～ 18 年度

総合研究報告書

主任研究者 鈴木隆一郎

平成 19(2007)年 4 月

目 次

I. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---- 40

III. 研究成果の刊行物・別刷 ---- 45

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）
総合研究報告書

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) 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。死亡率解析では、肺がん死亡において、年齢を調整した実測期待比で見ると、男女とも CT 検診群の方が通常検診よりも低かったものの、全死因死亡率も同様の傾向を示した。相対肺がん死亡率を全死因死亡の偏りで調整すると、女性では小さい死亡率減少効果が観察された。

(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。胸部 X 線単独受診を基礎リスクとし、症例を扁平上皮がんに限る、受診時に血痰例を含まない解析では、喫煙訂正オッズ比 0.85(0.37-1.97)と小さい死亡率減少効果が観察されるにとどまった。

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	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	日本医科大学教育推進室・第4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 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、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、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。

(登録期間と受診歴)

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。

受診歴は、登録後の胸部X線検診、CT検診の受診をできる限り把握した。長野・千葉では通常検診群の登録以降の胸部X線検診の受診は把握できなかった。

(追跡調査)

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。新潟では、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、個人情報保護を理由に約半数の事業所から住所情報の提供を得ることができず、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。また愛媛では異動情報の提供を市町村から一切得ることができなかった。上記の理由から今回の解析においては新潟・愛媛とも、すでに完成している平成14年12月末日までの追跡結果を用いることとした。

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)

解析1：stage shift・生存率解析

解析1としてCT検診発見肺がん325例を用いて、受診回数毎に臨床病期の推移を見た。すなわち臨床病期I期と、II-IV期に区分し、各受診回数の受診者数で各病期の患者数を除することで、受診回数が増した場合にII-IV期の発見率が減るかどうかを確認した。

次に発見肺癌を男女別・組織型別・腫瘍径別にKaplan-Mayer法を用いて実測生存率を求めた。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。

解析2：死亡率解析

解析2として、両群の死亡率解析を行った。

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実施した。

(症例の選択)

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。

(対照の選択)

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)

デザインA：検診未受診者を基準とした解析

デザインA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線および喀痰細胞診受診の3通りについて、それぞれ喫煙訂正肺がん死亡オッズ比を測定した。

デザインB：胸部X線受診者を基準とした解析

胸部X線に対する喀痰細胞診の上乗せ効果を明らかにするために、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。オッズ比の計算には、喫煙指数をモデルに加えた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）。

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。

解析1

この登録者中の検診発見肺癌数を表6に示した。ただし、神奈川県については、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 7 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、高い確率で治療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。

解析 2

異動状況の調査結果を表 8 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 検診群に比べて若干高い割合であった。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 9 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、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 5 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・長野で過去の受診歴が把握できないためである。

表 10 に各群の男女別粗死亡率を示した。CT 検診群の肺がん粗死亡率は男性で 70.0、女性で 15.4（いずれも対 10 万人年）、通常検診群の肺がん粗死亡率は男性で 111.5、女性で 32.0 であった。通常検診群の肺がん死亡率を 1 とした場合の CT 検診群の相対肺がん死亡率は、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がん死亡率は男性で 1.17、女性で 0.89 であった。

表 11 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〉

デザイン A

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(表 12)。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。

デザイン B

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 とした場合の胸部 X 線と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(表 13)。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。当初予定として3年間の研究期間で、平成17年度末までの追跡調査を完成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日であったこと、「平成の市町村合併」と「個人情報保護」の影響により、一部の、調査対象市町村から異動情報の提供が得られなかったことから、いまだ新潟・愛媛の2地区で調査が完成していない。

解析1として、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い

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。

本研究のfirst endpointである死亡率解析では、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。今後他の地区ですすでに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性があると考えられる。

E. 結論

研究 A では生存率などの 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。また平均追跡期間 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癌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。

肺癌検診の一翼を、単純 X 線とともに支えてきた喀痰細胞診の肺癌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的場合に約 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 (主任研究者)

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-S106, 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. 肺癌検診を受けると、肺癌死亡率を減らせるのか? 治療 増刊号 88: 1004-1007, 2006
4. 鈴木隆一郎. 肺癌検診の現状と将来展望. Pharma Medica 23 (3): 17-21, 2005
5. 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.
6. 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—肺癌. 肺癌 45 (2): 183-187, 2005
7. 楠 洋子、中山富雄、鈴木隆一郎、西村ちひろ、村井由美、岡本英明、熊谷年起、有澤 淳、今村文生、黒田知純. CT 検診で発見された肺結核. 胸部 CT 検診 12 (1): 96-106, 2005
8. 楠 洋子、中山富雄、鈴木隆一郎、有澤 淳、黒田知純. 肺癌検診における読影のピットホール. 胸部 CT 検診 12: (1): 107-116, 2005
9. T Marugame T Sobue, T Nakayama, T Suzuki, H Kuniyoshi, K Genka, N Nishizawa, S Natsukawa, O Kuwahara, E Tsubura. Filter

cigarette smoking and lung cancer risk; a hospital-based case-control study in Japan. *British Journal of Cancer* 90:646-651, 2004

10. Itani Y, Sone S, Nakayama T, Suzuki T, Watanabe S, Ito K, Takashima S, Fushimi H, Sanada H. Coronary artery calcification detected by a mobile helical computed tomography unit and future cardiovascular death: 4-year follow-up of 6120 asymptomatic Japanese. *Heart Vessels* 19 (4) : 161-163, 2004
11. 鈴木隆一郎. CT 検診の意義と現状. *呼吸器科* 6 (3) : 265-269, 2004.
12. 中山富雄、鈴木隆一郎. 肺癌検診の経済評価. *Proceedings of the society for clinical and biostatistical research* 24 (1) : 1-5, 2004
13. 中山富雄、楠 洋子、西村ちひろ、有澤 淳、鈴木隆一郎、黒田知純、松本 徹. 胸部 CT 検診発見肺癌の生存率—従来型検診との比較—. *胸部 CT 検診* 11 (2) : 177-181, 2004.

(分担研究者)

1. Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsumima K, Suzuki T, et al. CT

findings of early-stage small cell lung cancer in a low-dose CT screening programme. *Lung Cancer*. 2007 (in print).

2. Li F, Arimura H, Suzuki K, Shiraishi J, Li Q, Abe H, Engelmann R, Sone S, MacMahon H, Doi K. Computer-aided diagnosis for detection of missed peripheral lung cancers on CT: ROC and LROC analysis. *Radiology* 2005, 237 (2) :684-690
3. Hanaoka T, Sone S, Ino H, Takayama F, Sato T, Kanaya H, Ogata H. Subcentimeter large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Journal of Thoracic Imaging* 2005, 20 (4) :288-290
4. Henschke CI, Austin JH, Berlin N, Sone S, et al. Minority opinion: CT screening for lung cancer. *Journal of Thoracic Imaging* 2005, 20 (4) :324-325
5. Tsushima K, Sone S, Hanaoka T, Takayama F, Honda T, Kubo K. Comparison of Bronchoscopic diagnosis for peripheral pulmonary nodule under fluoroscopic guidance with CT guidance. *Respiratory Medicine* 2006, 100 (4) :737-745
6. 曾根脩輔, 花岡孝臣, 高山文吉. 肺癌検診の現状. *外科治療* 2005, 93 (4) :374-379

7. Arimura K, Katsuragawa S, Suzuki K, Li F, Shiraishi J, Sone S, Doi K. Computerized scheme for automated detection of lung nodules in low-dose CT images for lung cancer screening. *Academic Radiology* 2004 11:617-629.
8. Li F, Li Q, Aoyama M, Shiraishi J, Abe H, Suzuki K, Engelmann RM, Sone S, MacMahon H, Doi K. Usefulness of Computerized Scheme for Differentiating Benign from Malignant Lung Nodules on High-Resolution CT. *CARS* 2004.
9. Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Doi K. Comparison of high-resolution CT findings in malignant and benign nodules in CT screening for lung cancer. *Radiology* 2004 233:793-798.
10. Li F, Aoyama H, Shiraishi J, Abe H, Li Q, Suzuki K, Engelmann R, Sone S, MacMahon H Doi K. Radiologists' performance for differentiating benign from malignant lung nodules on high-resolution CT using computer-estimated likelihood of malignancy. *AJR* 2004 183:1209-1215.
11. Abe H, Ishida T, Shiraishi J, Li F, Katsuragawa S, Sone S, MacMahon H, Doi K. Effect of temporal subtraction images on radiologists' detection of lung cancer on CT: Results of the observer performance study with use of film computed tomography images. *Academic Radiology* 2004; 11:1337-1343.
12. Sugawara Y, Murase K, Kikuchi K, Sakayama K, Miyazaki T, Kajihara M, Miki H, Mochizuki T. Measurement of tumor blood flow using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and deconvolution analysis: a preliminary study in musculoskeletal tumors. *J Comput Assist Tomogr.* 2006 Nov-Dec;30 (6) :983-90.
13. Kajihara M, Sugawara Y, Sakayama K, Abe Y, Miki H, Mochizuki T. Subcutaneous fibrolipoma in the back. *Radiat Med.* 2006 Aug;24 (7) :520-4
14. Haraikawa T, Higashino H, Sugawara Y, Miki H, Kurata A, Higaki J, Mochizuki T. Assessment of left ventricular wall motion using 16-channel multislice computed tomography: comparison with left ventriculography. *Radiat Med.*

- 2006 Apr;24 (3) :159-64.
15. Semba T, Sugawara Y, Ochi T, Fujii T, Mochizuki T, Ohnishi T. Thallium-201 SPECT in prognostic assessment of malignant gliomas treated with postoperative radiotherapy. *Ann Nucl Med.* 2006 May;20 (4) :287-94.
 16. Nagao M, Sugawara Y, Ikeda M, Fukuhara R, Ishikawa T, Murase K, Kikuchi T, Mochizuki T, Miki H. Heterogeneity of posterior limbic perfusion in very early Alzheimer's disease. *Neurosci Res.* 2006 Jul;55 (3) :285-91.
 17. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, Adachi S, Arai Y, Kusumoto M, Eguchi K, Kuriyama K, Sakai F, Noguchi M, Murayama S, Mochizuki T, Mori K, Yamada K. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol.* 2006 Jul;59 (1) :60-4.
 18. Uemura M, Miyagawa M, Yasuhara Y, Murakami T, Ikura H, Sakamoto K, Tagashira H, Arakawa K, Mochizuki T. Clinical evaluation of pulmonary nodules with dual-exposure dual-energy subtraction chest radiography. *Radiation Medicine* 23:391-397, 2005.
 19. 高橋康幸、土井将也、山田貴輝、玉乃井敏夫、村瀬研也、望月輝一：予防医学におけるエックス線検診車の現状と課題 肺がん検診のシステム環境について. *日本放射線技術学会雑誌* 61:847-851, 2005
 20. 高橋康幸、山田貴輝、土居将也、尾崎陽子、村瀬研也、望月輝一：薬事法等に基づく放射線機器の保守点検に関する調査 集団用間接撮影装置における保守点検の現状. *日本放射線技師会雑誌* 52:2176-2179, 2005
 21. 田頭裕之、萬代奈都子、荒川憲二、吉本政弘、望月輝一、村瀬研也：ROC解析を用いた TWO SHOT 法によるデュアルエネルギーサブトラクションの胸部腫瘍陰影の検出能の評価. *医用画像情報学会雑誌* 22:50-56, 2005
 22. 萬代奈都子、田頭裕之、渡部真二、吉本政弘、望月輝一：Flat-Panel Detector を用いた Dual-Energy Subtraction System における胸部軟部組織画像を対象とした撮影条件の最適化- 正規化順位法による管電圧の組み合わせの視覚的検討-. *医用画像情報学会雑誌* 22:57-64, 2005

23. Murakami T, Yasuhara Y, Yoshioka S, Uemura M, Mochizuki T. Small pulmonary nodules detected in population-based CT screening for lung cancer: Reliable findings of benign lesions. *Radiation Medicine* 22:287-295, 2004.
24. Takeguchi T, Miki H, Simizu T, Kikuchi K, Mochizuki T, Ohue S, Ohnishi T. The dural tail sign of intracranial meningiomas on Fluid-attenuated inversion recovery images. *Neuroradiology* 2004; 46:130-135.
25. Takahashi Y, Murase K, Mochizuki T, Higashino H, Sugawara Y, Kinda A. Segmented attenuation correction for myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2004; 18:137-143.
26. Nagao M, Sugawara Y, Ikeda M, Fukuhara R, Hokoishi K, Murase K, Mochizuki T, Miki H, Kikuchi T. Heterogeneity of cerebral blood flow in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:162-168.
27. Takahashi Y, Murase K, Mochizuki T, Higashino H, Sugawara Y, Kinda A. A study on attenuation correction using Tc-99m external TCT source in Tc-99m GSA liver SPECT. *Ann Nucl Med* 2004; 18:585-590.
28. Takahashi Y, Murase K, Mochizuki T, Higashino H, Motomura N. Truncation correction of fan beam transmission data for attenuation correction using parallel beam emission data on a 3-detector SPECT system. *Nucl Med Commun* 2004; 25:623-630.
29. Shinohara S, Ochi T, Miyazaki T, Fujii T, Kawamura M, Mochizuki T, Ito M. Histopathological prognostic factors of cervical cancer treated with radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2004; 9:503-509.
30. 長尾啓一：低線量CTによる肺癌検診の資格認定の必要性、日本胸部臨床、2006;65:S114-S118.
31. 長尾啓一：結核予防法の動向と健康診断、総合臨床、2006;55:1411-1415.
32. 長尾啓一：肺癌の早期発見における検診の役割 *In* 肺癌診療マニユアル 江口研二編集、中外医

- 学社 東京 2006, pp.18-21.
33. 長尾啓一：現行の肺がん検診成績と問題点 *In* 肺がんのすべて 工藤翔二監修、文光堂 東京 2007, pp. 40-43. 潤間隆宏、鈴木公典、大平尚子、佐藤由梨、小野崎郁史、長尾啓一、猪狩英俊、天野佳子、渡辺 哲、瀧口裕一、栗山喬之：車載型らせんCTを用いた胸部検診における経過観察例のCT所見。胸部CT検診、2005;12:91-95
 34. 長尾啓一：呼吸器疾患と性差。性差医療、天野恵子編、直興交易(株) 医書出版部、東京、2005, pp. 160-170
 35. 松本 徹、古川 章、遠藤真広、松本満臣、長尾啓一、柿沼龍太郎、曾根脩輔、藤野雄一、和田真一、山本眞司、村尾晃平：医療技術者によるCT画像読影の潜在性の評価日本放射線技術学会雑誌、2005;61:759-767
 36. Matsumoto T, Matsumoto M, Nagao K, Kakinuma R, Sone S, Furukawa A, Fujino Y, Wada S, Yamamoto S, Murao K and Endo M: An assessment of the potential for interpretation of CT images by radiological technologists. Medical Imaging. Proceeding. 2005. SPIE Vol. 5749:590-600.
 37. Kanda T, Tada M, Imazeki F, Yokosuka O, Nagao K and Saisho H: 5-aza-2'-deoxycytidine sensitizes hepatoma and pancreatic cancer cell lines. Oncology Reports 2005;14:975-979
 38. 長尾啓一、中田 暁：感染症情報とIT. CAMPUS HEALTH 2005;42:39-43
 39. 長尾啓一：結核定期外健康診断の考え方と注意点。呼吸器診療のコツと落とし穴①呼吸器感染症 工藤翔二編 東京 2005, pp. 176-177 Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima Y, Nagao K, et al. : Specific Detection of tuberculosis infection: An interferon- γ -based assay using new antigens. American J. Respir. Crit. Care Med. 2004, 170:59-64
 41. 潤間隆宏、鈴木公典、大平尚子、佐藤由梨、小野崎郁史、長尾啓一、猪狩英俊、天野佳子、渡辺哲、瀧口裕一、栗山喬之：車載型らせんCTを用いた胸部検診における経過観察例のCT所見。胸部CT検診 2005, 12:91-94
 42. 木村 弘、瀧口裕一、杉本尚昭、福岡和也、宮沢 裕、尾辻瑞人、長尾啓一、藤沢武彦、栗山喬之：非小細胞肺癌の組織型からみた喫煙と呼吸機能障害の関連。肺癌 2004, 44:219-224.