

臨床での治療成果を実証する

医療システムとしての粒子線治療 と治療成績の評価

兵庫県立粒子線医療センター

菱川良夫 村上昌雄



菱川氏

要旨・医療システムは、インプット（治療開始患者）、治療プロセス、アウトプット（治療終了患者）、アウトカム（成果）からなる。医療システムとしての粒子線治療の特徴は、安全性が高く、予定通りの治療ができる点である。

MDアンダーソン病院で06年から陽子線治療が開始され、また、国内では、福井県と福島県で新たな治療装置の契約が行われるなど、粒子線治療の普及が進んできています。特に兵庫県立粒子線医療センターは、陽子線と炭素イオン線のできる世界唯一の施設です。当センターの成果を評価し、欧州や米国でも同様な2種のビームを持つ施設の建設計画が進んでいます。

医療システムとしての粒子線治療

粒子線治療は、インプット（治療開始患者）
＝ 適応患者＋適応外患者）、治療プロセス

（粒子線治療）、アウトプット（治療終了患者）、アウトカム（成果）からなります。

当センターでは、治療基準策定委員会を外部に設置し、そこでの検討の後に「治療基準」として、それに基づき患者を選択しています。適応患者を選択することで、インプットの部分の品質管理が図られます。ただ、治療基準から少し外れており、適応外と判断される患者さんでも、強く粒子線治療を希望される場合、院内に設置している治療方針検討会議（医師、放射線技師、看護師から構成）で検討し、技術的に可能であれば、可能な限り治療をしようと考えています。インプットの品質が悪くなりますが、患者の権利や希望をできるだけ尊重するためにこのようにしています。

治療プロセス（粒子線治療）の一番の特長は、すべての疾患がクリニカルパス通りに治療が進むことであり、患者さんも医療スタッフも従来の医療との違いを痛感していません。

従来の医療では、治療プロセス内に発生する患者さんの様々な変化に、常に医療側が対応していく必要がありました。手術で出血すれば輸血し、化学療法で血小板が減少すれば、一旦休止をして輸血するなどです。また、この治療プロセスでは、インシデント、アクシデントが発生しやすく、医療事故が発生するものこのプロセス内において多発します。

米国の放射線治療では、このプロセスに十分な人材（医師、医学物理士、放射線技師、看護師、治療計画スタッフなど）が配置されており、また、放射線治療費が、日本の数倍であることから人材の担保がされています。

一方、日本の場合、健康保険制度のもとで診療をしており、その収支から米国のような充足した放射線治療施設の実現は困難です。したがって、放射線治療の治療プロセスは常に人材不足で、日常臨床での安全性は常に危険を伴っています。粒子線治療は、現在高度先進医療で行っている施設が多く、米国の治

●Summary

Ion-beam therapy : medical system and results
Ion-beam therapy is very safety system for the patients with carcinoma and the clinical results are very good. In the future, this new treatment will be very familiarized in the world.

新医療 2006年12月号 (48)

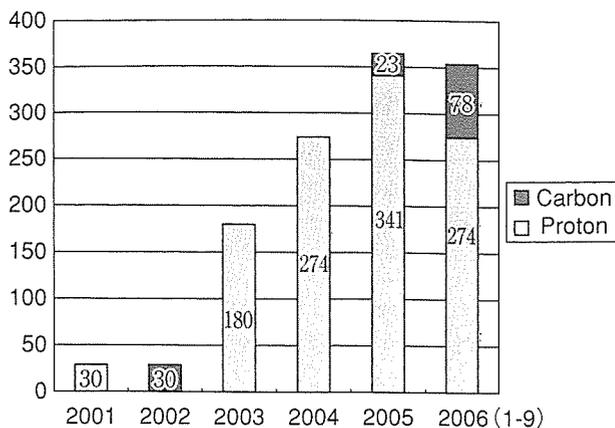


図1 粒子線医療センターでの治療患者数

療費までは行きませんが高額な治療費であり、十分な治療数が確保されれば、この治療プロセスに十分な経費をかけることが可能で、安全な医療を提供できます。

他の医療では、治療プロセスにかかる費用は人件費や材料費が主であるのに反して、粒子線治療では、この部分の費用の多くは、装置にかかる保守管理費や部品になります。この点において粒子線治療が従来の医療と異質であり、全く新しい治療システムであること

がよく分かります。

アウトプット（治療終了患者）は、多くの医療では、インプット（治療開始患者）数より減少することが多く、この減少数が少なければ、その病院は高く評価されます。また、治療プロセスに安全性を担保していない場合、医療事故が生じることが多く、患者さんやその家族にとつては、非常に不満に思う部分となります。日本の国民性のため、何事においても、安全への投資は後回しにされません。医療の場合でも安全に対しての費用のかけ方が甘く、事故が起こってから対処する非常に戦略性のない医療施設が多いように思われます。当センターで行っている粒子線治療では、99・8%が治療を完遂しており、治療プロセスの安全性を示していますが、今後、安全性の見直しを続けることを認識しており、必要なら費用をかけます。

成果は、①治療効果、成績、②治療後の合併症、から評価されます。治療後の合併症は、「憂慮すべき合併症」（医学的には存在しないはずの合併症、つまり医療ミス）と「医学的に予期される合併症」に大別されます。「憂慮すべき合併症」とは、手術後にガーゼを体内に忘れていたことや、放射線治療での過照射などで、治療プロセスのミスが原因となります。したがって、治療プロセスの安全性が担保されないと、「憂慮すべき合併症」が生ずる可能性があります。

粒子線治療では、「憂慮すべき合併症」を発生させないために治療基準を作成しており、それに基づいたクリニカルパスで治療し

た場合、「憂慮すべき合併症」は、発生しにくいシステムとなっています。「医学的に予期される合併症」は、がん治療であるため常に伴う可能性があり、患者さんに十分説明する必要があり、また「憂慮すべき合併症」とは異なり、発生してもやむを得ないことも理解させておくことが大事です。

兵庫県立粒子線医療センターでの成果—増加する治療患者数

2001年に陽子線による臨床試験（治療）を終了し、02年末に医療用具の製造承認が得られて03年4月から一般診療を開始し、04年8月より高度先進医療としての診療を許可されました。また、炭素イオン線は、02年に治療を行い、陽子線の承認後に申請、05年1月承認、6月から高度先進医療を行っています。

医療用具を使って行う治療プロセスは、装置の安定性が、その装置を使用している医療の質と効率を決定します。兵庫県技術スタッフ、メーカーの技術スタッフ、装置を運転する加速器技術者は、毎日小会議を01年から行っており、それにより非常に良好なコミュニケーションが出来上がり、医師側の注文していたリニアックと同様の操作性が徐々に実現してきました。その成果としては、ビームのコース切り替えの短縮化（5分↓1分）、陽子と炭素の切り替え時間の短縮化（60分↓13分）などが実現し、数点の特許に関する成果も得られました。

表1 粒子線医療センターでの治療成績

	頭頸部	肺	肝臓	前立腺	頭蓋底
対 象	全例	I期65例	全例	A, B, C群 488例	全例
局所制御率 (4年)	71%	97%	91%	99%	100%
生存率 (4年)	36%	75%	60%	98%	100%

臨床試験中には、1日の治療がわずか5〜10名でしたが、02〜05年には、午前9時から午後5時までに30名となり、06年からは、この時間帯で60名が楽々治療可能となりました。06本年9月末までの治療数は図1の通りです。臨床試験期間中は、01年陽子線治療数30名、02年炭素イオン線治療数30名、一般診療を開始してからは、03年陽子線治療数180名、04年274名、05年からは、炭素イオン線も開始しています。05年陽子線治療数3

41名、炭素イオン線治療数23名、06年(9月末まで)陽子線治療数274名、炭素イオン線78名となっています(図1)。疾患別では、01年から06年9月までで、陽子線では、前立腺がん616名、肝がん157名、頭頸部がん(頭蓋底も含む)157名、肺がん105名、その他です。炭素イオン線では、頭頸部がん(頭蓋底も含む)43名、肝がん35名、肺がん27名、骨軟部腫瘍24名、その他です。

早期がんの粒子線治療成績は極めて良好

06年1月末時点での治療成績を以下に示します。代表的な疾患の4年局所制御率(照射部位における腫瘍制御の割合)と4年生存率をカプランマイヤー法で算出しました(表1)。

頭頸部がんは他の部位の腫瘍に比べてやや成績が劣りますが、これは対象となった患者さんの多くが進行がん(T3T4)であったためです。ちなみに早期の頭頸部がん(T1)6名の局所制御率は100%です。肝臓がんは91%と良好な局所制御が得られますが、多くはウイルス性肝炎のため、治療後に肝内に新たな病変が出現することが多く、結果的に予後が悪くなっています。

前立腺癌はA群(PSA<20ng/ml, T1T2aN0), 針生検の陽性率50%未満)の場合は陽子線治療単独でも治療可能ですが、B群(PSA20ng/ml以上, T2bT3N0M0)針生検

の陽性率50%以上)やC群(T因子や針生検の陽性率にかかわらずPSA50ng/ml以上)の場合は内分泌療法の粒子線前投与(B群、C群)や粒子線後投与(C群)が必要になります。現時点では局所制御率、生存率共に良好な結果を示しています。すべての疾患、特に早期のがんにおいては最長4年経過した現在、粒子線治療の成績は非常に良好です。

頭頸部がんの場合、放射線抵抗性腫瘍やT3T4が多く、患者さんが治せる選択肢になる治療プロセスは粒子線治療に限られることが多く、また粒子線治療をしなければ、局所制御はほぼ0に近いことを考えれば、患者さんにとっては、非常に有効な治療であったことが分かります。インブットやアウトプットの時点で、患者さんに十分説明することで、粒子線治療後のアウトカムが他の疾患に比べ低いことも理解してもらえると考えており、この説明が大事になります。

また、T3T4であるために、長期的なアウトカムで、遠隔転移などが生じることが生存率を悪くしています。将来的には、粒子線治療の有効性を今以上に頭頸部領域の医療関係者や患者さんに知らせることでT1T2の症例数が増え、予後もよくなり、同時に「医学的に予期される合併症」も減らせることとなります。

粒子線治療装置は安全な治療プロセスを実現

当センターでは、年間約500名前後の治

療を今年から実現させます。一応、病院の職員も含めたランニング費はこの患者数が維持できれば、やっつけていける状況になります。また、粒子線治療の装置の設計費が非常に高くついていることから、新しい装置開発をしないで、従来の装置と同様のものを購入していけば、陽子線に限れば、装置や建て屋も含めて何とかやっていけそうです。

当センターの粒子線治療装置は、兵庫県技術スタッフ、メーカーの技術スタッフ、装置を運転する加速器技術者の献身的な努力で、非常に安定した装置となり、このことが、安全な治療プロセスを実現させています。このような治療プロセスを実現している装置は、既に販売されており、これらを購入すれば、どこでも安全な粒子線治療の実現は可能です。ただそれらに関わる、医師、放射線技師、看護師に対する研修は必要で、当センターでもそれに協力していきます。

謝辞
本論分の一部については、厚生労働省がん研究助成金(1519)による研究成果である。

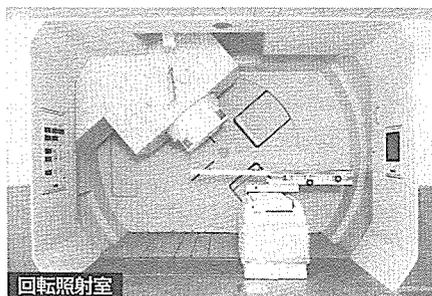
参考文献
川淵孝一「日本の医療が危ない」ちくま新書 2005、筑摩書房

※ ※
菱川良夫(ひしかわ・よしお) ●49年和歌山県生まれ。74年神戸大医卒。兵庫医大で放射線治療、兵庫県庁で粒子線治療施設の実現に関わる。01年から兵庫県立粒子線医療センター院長、神戸大医学部客員教授。現在、粒子線治療施設の普及を第一の仕事としている。

三菱 粒子線治療装置 陽子タイプ

陽子線を用いた最先端の粒子線治療装置

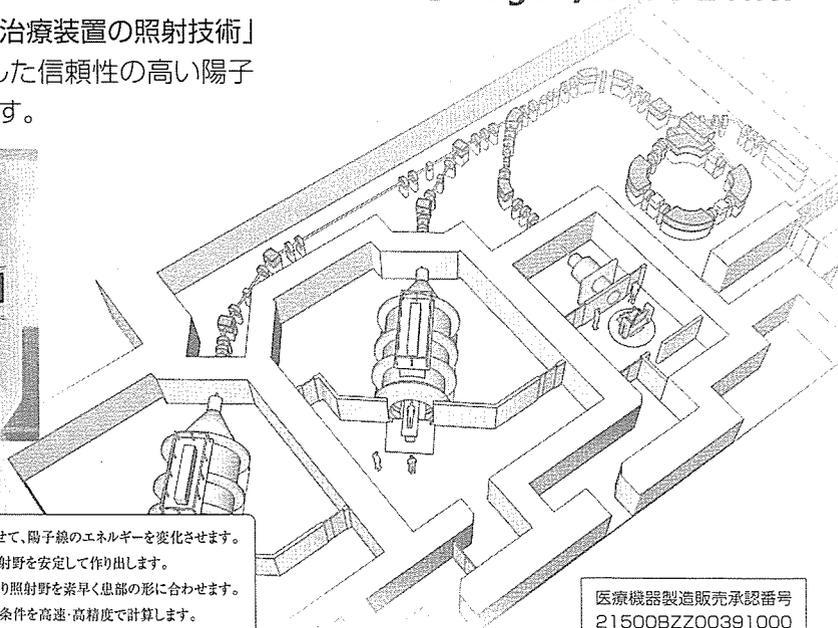
三菱電機は長年蓄積した「放射線治療装置の照射技術」と「加速器技術」を生かし、安定した信頼性の高い陽子線を用いた治療装置をご提供します。



回転照射室
任意の方向から照射することができます。

- 最先端のシンクロトロン………患部の深さに合わせて、陽子線のエネルギーを変化させます。
- 安定性の高いワブラシステム………平坦度の優れた照射野を安定して作り出します。
- 自動化されたマルチリーフコリメータ………高速リーフ駆動により照射野を素早く患部の形に合わせます。
- 最適化された治療計画装置………患部に最適な照射条件を高速・高精度で計算します。

MITSUBISHI
三菱電機
Changes for the Better



医療機器製造販売承認番号
21500BZZ00391000

お問合せは 三菱電機(株)電力事業部原子力部 〒100-8310 東京都千代田区丸の内2-7-3(東京ビル) 電話(03)3218-2607

三菱電機株式会社

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

Tomomi Marugame,^{1,10} Tomotaka Sobue,¹ Hiroshi Satoh,² Shoko Komatsu,⁴ Yoshikazu Nishino,³ Haruo Nakatsuka,⁵ Tomio Nakayama,⁶ Takaichiro Suzuki,⁶ Toshiro Takezaki,⁷ Kazuo Tajima⁸ and Suketami Tominaga⁹

¹Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, ²Environmental Health Sciences, ³Division of Epidemiology, Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, ⁴Faculty of Physical Education, Sendai College, 2-2-18 Funaokaminami, Shibata-machi, Shibata, Miyagi, 989-1693, ⁵Miyagi University, 1 Gakuen, Taiwa-cho, Kurokawa, Miyagi, 981-3298, ⁶Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, ⁷Department of International Island and Community Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Science, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, ⁸Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, ⁹Aichi Comprehensive Health Science Center of the Aichi Health Promotion Foundation, 1-1 Gengoyama, Morioka, Higashiura, Aichi 470-2101, Japan

(Received August 11, 2004/Revised November 15, 2004/Accepted November 24, 2004/Online publication 17 February, 2005)

Cigarette smoking is an established risk factor for lung cancer. However, the magnitude of the relative risk (RR) on lung cancer mortality in relation to cigarette smoking is reported to be lower in Japan than in Western countries. We investigated whether this discrepancy could be explained by differences in the exposure to cigarettes smoked, by differences in sensitivity to smoking, or by differences in lung cancer mortality among non-smokers. We examined the 10-year follow-up data on 88 153 participants in a Japanese population-based prospective study conducted in three prefectures. Data used as a Western counterpart was retrieved from a published report of the US Cancer Prevention Study (CPS)-II. Although there was a significant increased risk of lung cancer death among current smokers compared with non-smokers, the observed RR in the Three-Prefecture Study were much lower than RR reported in the CPS-II. Lung cancer mortality of our Japanese sample was lower among current smokers and higher among non-smokers regardless of age and sex. Current smokers in our sample had initiated smoking at an older age and smoked fewer cigarettes per day for shorter durations than those in the CPS-II sample. The Poisson regression model (controlling for age, number of cigarettes smoked per day and duration of smoking) showed that male current smokers in our sample had a lower risk of lung cancer compared with those in the CPS-II sample (rate ratio 0.34 [95%CI 0.27-0.43]). These findings might explain why Japanese risks of lung cancer are lower than those observed in Western countries. (*Cancer Sci* 2005; 96: 120-126)

Numerous epidemiological studies have consistently reported smoking as a risk factor for lung cancer. Three prospective studies⁽¹⁻³⁾ and several case-control studies⁽⁴⁻⁶⁾ in Japan have shown that the magnitude of the relative risk (RR) associated with cigarette smoking is lower than those in Western countries.⁽²⁾ For example, in the Six-Prefecture Study⁽³⁾ and the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC),⁽¹⁾ the RR of lung cancer death among smokers compared to non-smokers was estimated at 4.5 for men, whereas the RR for men ranged from 11.6 to 23.2 in prospective studies conducted in the USA⁽⁷⁻⁹⁾ and the UK.⁽¹⁰⁾ For women, the RR were 2.3 in the Six-Prefecture Study⁽³⁾ and 3.6 in the JACC study,⁽¹⁾ while corresponding RR ranged from 2.7 to 12.8 in the USA.^(7,9) The first aim of this study was to verify these figures by evaluating lung cancer death and smoking habits with a new large-scale, population-based prospective survey (The Three-Prefecture Cohort Study), conducted in three prefectures in Japan.

The RR expresses a single summary estimate of the effects of smoking on lung cancer. However, the RR is computed by simply dividing the death rate among smokers by that among non-smokers. For a better understanding of the reasons for the lower RR of lung cancer among the Japanese, it would be more accurate to compare the death rates by smoking status. Furthermore, exposure levels to smoking might account for differences in the risk of lung cancer between Japanese and Western current smokers. It is well known that lung cancer risk depends on the amount, duration, and initiation age of smoking. Thus, to determine the reason for the lower RR associated with smoking in Japanese subjects, it is also important to compare the exposure levels to smoking as well as the lung cancer death rates between Japanese and Western subjects.

The second aim of this study was to compare death rates by smoking status and smoking exposure levels with published data from a large American prospective sample, the Cancer Prevention Study II (CPS-II),⁽⁹⁾ which began at nearly the same time as the Three-Prefecture Cohort Study (1982). Finally, we examined whether any discrepancy in the RR of lung cancer between the studies could be explained by the difference in death rates due to smoking status (i.e. non-smokers vs smokers) and smoking exposure level between the Japanese and the US samples.

Materials and Methods

Study population. The Three-Prefecture Cohort Study collected data from February 1, 1983 to November 1, 1985, in selected areas of three prefectures in Japan: Miyagi, Aichi, and Osaka. The study areas of each prefecture included six areas of a city and two towns in Miyagi Prefecture, five elementary school districts in one area of a city and two areas of a city in Aichi Prefecture, and three towns in Osaka Prefecture. An additional study cohort was sampled in December 1, 1990, in one city in the Osaka Prefecture. The study population included all persons aged 40 years or older, who resided in the study areas according to each town's residential registry. A self-administered questionnaire was distributed to 130 839 persons, and 108 774 (50 544 men and 58 230 women) of them responded (83.1%). We then excluded individuals under 40 years (one man and one woman) and over 80 years of age (1 427 men and 2 465 women), any who

¹⁰To whom correspondence should be addressed. E-mail: tmarugam@gan2.res.ncc.go.jp

moved out before the start of the follow up (five men and three women), and any whose information on smoking status at enrollment was incomplete (4 660 men and 12 059 women). After exclusion of these individuals, 44 451 men and 43 702 women remained in the analysis. This study was approved by the institutional review board of the National Cancer Center, Tokyo, Japan.

Follow up. Information on whether each subject was still alive and living in the same location was obtained from residential registries. If the subject had died, we then searched the population-based cancer registry in each prefecture and ascertained whether they had died from lung cancer. Sites of any cancers were coded using the International Classification of Disease and Injuries—ninth revision (ICD-9), except for one city in Osaka where the ICD 10th revision was used. Study subjects were followed for 10 years in each area. Therefore, the end of the study period varied from January 31, 1993 to October 31, 1995 (and February 28, 2000 for the one city in the Osaka Prefecture) according to the dates of enrollment. During the follow up, 8 836 (15.6%) individuals moved out of the study areas.

Smoking Information. At enrollment, study participants completed a self-administered questionnaire, including demographic information such as sex, date of birth, and smoking habits. The smoking habits questions were the same in each study area, except for one town in the Osaka Prefecture. All participants were asked: ‘Do you smoke?’ Response categories included: (1) yes; (2) smoked but quit; and (3) never smoked. We defined participants who chose response (1) as current smokers; those who chose response (2) as former smokers; and those who chose response (3) as non-smokers. For one city in the Osaka Prefecture, the response categories were: (1) yes (smoking every day); (2) yes, but occasionally; (3) smoked, but quit; and (4) never smoked. We defined participants who chose response (1) and (2) as current smokers, those who chose response (3) as former smokers, and those who chose response (4) as non-smokers.

The ages at initiation of smoking and the average number of cigarettes smoked per day for current and former smokers were obtained. The number of years of smoking that current smokers had smoked prior to enrollment was calculated by subtracting the age at initiation of smoking from the age at enrollment. Pack-years were defined as the number of years of smoking multiplied by the number of packs of cigarettes per day.

Cancer Prevention Study II. The CPS-II⁽⁹⁾ is a prospective cohort study, conducted by the American Cancer Society (ACS). It was selected as the Western counterpart to our Japanese prospective cohort study because it contained detailed data on lung cancer mortality by sex, age group and smoking status, as well as data on smoking patterns of current smokers by sex and age group. The CPS-II data for the comparison were retrieved from the Smoking and Tobacco Control Monograph no. 8. Study participants were friends, neighbors, and acquaintances of ACS volunteers. Approximately 1.2 million men and women were enrolled in 1982. Enrollment included all household members 30 years of age or older if at least one family member was 45 years of age or older. Study participants completed an initial questionnaire including smoking habits and other lifestyle factors. The vital status of study participants was determined through personal inquiry by the volunteers. The underlying cause of death was obtained through death certificates. During the 6-year follow up of 711 363 current cigarette smokers and lifelong non-smokers, 3 229 died of lung cancer.

Statistical Analysis. Person years during the follow-up were counted from the date of enrollment into the study until the date of death, migration from the study areas, or the end of the study period, whichever came first. The RR was estimated with a Cox proportional hazards model with adjustments for age (continuous variable) and prefecture. Non-smokers were used as a reference

category. A dose–response relationship among current smokers was examined in terms of the number of pack-years.

Using data from the CPS-II, we compared the baseline data on smoking patterns among current smokers and the follow-up data on lung cancer deaths among non-smokers and current smokers. Follow-up data were restricted to the first 6 years, the duration of the CPS-II. The mean number of cigarettes smoked per day and the mean number of years of smoking were calculated within the 5-year age groups fixed at the baseline. The age-adjusted number of cigarettes smoked per day and the age-adjusted number of years of smoking was obtained by directly standardizing to the combined distribution of age groups of the Japanese and US cohorts. Because the mean age at initiation of smoking among the CPS-II subjects was provided as 10-year birth cohorts, we calculated mean age of initiation in the Japanese study in the same way.

Sex- and age-specific death rates of lung cancer (per 100 000) were computed for non-smokers and current smokers. Calculation of the number of person years at risk was based on attained age. To compare the death rates of the Japanese and US cohorts, cumulative death rates between 40 and 84 years were presented. Rate ratios of the Japanese cohort to US cohort were calculated by using a Poisson regression model.

Lung cancer death rates were computed for male current smokers, stratified by the duration of smoking and the number of cigarettes smoked per day. Because of limited CPS-II data, only subjects who smoked 20 or 40 cigarettes per day were analyzed. To compare the lung cancer risks among male current smokers in Japan to those in the USA, adjusted rate ratios were obtained by Poisson regression analysis. The model included the natural logarithm of the number of lung cancer deaths as a response variable and the natural logarithm of person-years as an offset. Indicator variables for age group, number of cigarettes per day, and duration of smoking were used as covariates. Statistical computations were carried out using the SAS statistical package (version 8.02; SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Current and former smokers in the Three-Prefecture Cohort Study showed a significantly increased risk of lung cancer death for both men and women compared with non-smokers (Table 1). A statistically significant dose–response trend of RR was observed for men and women current smokers (Table 2).

In the first 6 years of follow up, the Three-Prefecture Cohort Study had 341 deaths due to lung cancer (260 men and 81 women). Adjusted RR for current smokers versus non-smokers were 3.16 (95%CI 1.29–3.64) for men and 2.68 (95%CI 1.58–4.53) for women. Corresponding reported RR in the CPS-II study were 23.2 (95%CI 19.3–27.9) for men and 12.8 (95%CI 11.3–14.7) for women.

Death rates among current smokers and non-smokers were calculated, based on attained age (Fig. 1). Compared with the CPS-II, death rates among Japanese current smokers were lower in all age groups, with the exception of the youngest and oldest female age groups. In contrast, death rates among Japanese non-smokers were higher than those in the USA, for both men and women regardless of age. Cumulative death rates between 40 and 84 years and rate ratios are presented in Table 3. Compared with US non-smokers, Japanese non-smokers had a higher cumulative mortality of lung cancer with an approximately threefold increased risk for men and a twofold increased risk for women. However, Japanese current smokers were at a significantly 60% lower risk of lung cancer compared to those in the USA.

The mean number of cigarettes smoked per day (Fig. 2a) decreased with age for men and women in both Japan and the USA. However, current smokers in Japan had a lower daily

Table 1. Relative risk of lung cancer death associated with cigarette smoking, Three-Prefecture Cohort Study, Japan

Smoking status	No. subjects	Person-years	No. lung cancer deaths	Crude mortality rates	Relative risk* (95%CI)
Men					
Non-smokers	7 590	64 645	23	35.6	1.00
Former smokers	11 164	91 792	102	110.9	2.60 (1.65–4.10)
Current smokers	25 697	215 139	341	158.5	5.10 (3.34–7.79)
Women					
Non-smokers	36 884	321 170	79	24.6	1.00
Former smokers	1 630	13 258	13	98.1	2.94 (1.63–5.31)
Current smokers	5 188	42 931	40	93.2	3.66 (2.50–5.35)

*Adjusted for age and prefecture.

Table 2. Relative risk of lung cancer death by pack-years among current smokers, Three-Prefecture Cohort Study, Japan

Pack-years of smoking	No. subjects	Person-years	No. lung cancer deaths	Crude death rate	Relative risk* (95%CI)
Men[‡]					
<20	3 982	33 592	19	56.6	1.16 (0.72–1.88)
20–39	12 066	101 910	113	110.9	2.10 (1.62–2.71)
40–59	6 574	54 374	129	237.2	2.86 (2.23–3.65)
60 +	2 765	22 770	78	342.6	4.44 (3.34–5.89)
<i>P</i> for trend					<0.0001
Women[§]					
<20	3 136	26 212	12	45.8	1.75 (0.96–3.19)
20–39	1 545	12 642	15	118.7	3.92 (2.27–6.76)
40 +	397	3 157	10	316.8	7.22 (3.75–13.9)
<i>P</i> for trend					<0.0001

*Adjusted for age and prefecture. Reference category was non-smokers. [‡]310 men were excluded because of missing data. [§]110 women were excluded because of missing data.

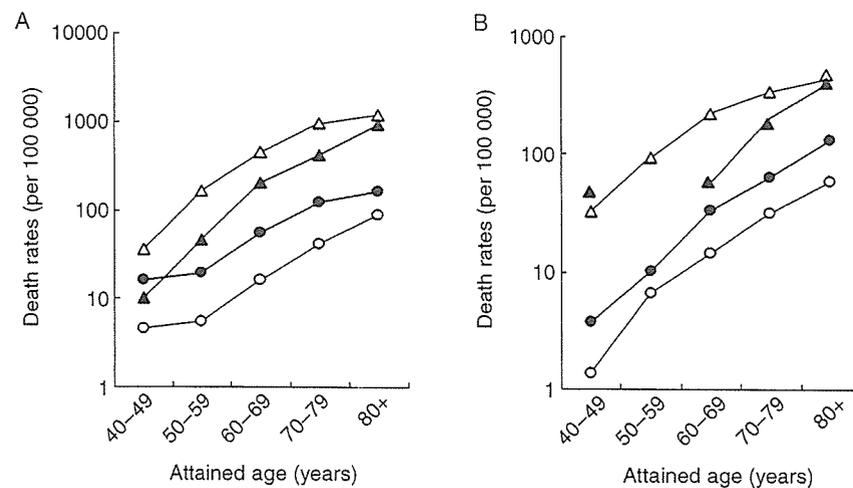


Fig. 1. Age-specific death rates due to lung cancer by attained age among current smokers and non-smokers in the Three-Prefecture cohort in Japan and Cancer Prevention Study II (CPS-II) in the USA. (a), Death rates of men; (b), death rates of women. (▲), Three-Prefecture cohort current smokers; (●), Three-Prefecture cohort nonsmokers; (△), CPS-II current smokers; (○), CPS-II non-smokers.

cigarette consumption for all age groups and for both men and women than current smokers in the USA. The differences ranged from 0.8 (aged 40–44 years) to 4.4 (aged 55–59 years) for men. Daily consumption of cigarettes in the youngest male age group showed the least difference. Japanese women constantly used approximately five fewer cigarettes per day in all age groups. The age-adjusted number of cigarettes per day for the Japanese and US cohorts were 21.5 and 24.8 for men, respectively, and 14.1 and 19.4 for women, respectively.

The mean number of years of smoking was slightly lower among Japanese men in all age groups than those in the USA

(range 0.8–2.1) (Fig. 2b). Except for the youngest and oldest age groups, Japanese women had smoked for a much shorter time than comparable women in the USA. The range of differences was from 1.7 (aged 75–79 years) to 8.9 (aged 55–59 years). The age-adjusted years of smoking for the Japanese and US smokers were 37.1 and 38.6 years for men, respectively, and 26.8 and 34.2 years for women, respectively.

Japanese smokers in all age groups started smoking later than their counterparts in the USA, and this was especially true for women (Fig. 2c). While the age at initiation of smoking for Japanese women gradually became younger in recent birth

Table 3. Cumulative mortality and rate ratios for lung cancer among non-smokers and current smokers, Three-Prefecture Cohort Study in Japan compared to Cancer Prevention Study II in the USA

	Non-smokers		Current smokers	
	Three-Prefecture	CPS-II	Three-Prefecture	CPS-II
Men				
Cumulative mortality rate (%) [†]	3.0	1.1	11.6	27.5
Rate ratio* (95%CI)	2.95 (1.79–4.87)	1.00	0.38 (0.32–0.41)	1.00
Women				
Cumulative mortality rate (%) [†]	1.9	0.8	5.3	11.6
Rate ratio* (95%CI)	2.10 (1.56–2.82)	1.00	0.42 (0.27–0.67)	1.00

Analysis restricted to first 6 years of follow-up to enhance comparability to Cancer Prevention Study II (CPS-II) data. [†]Cumulative mortality rates between 40 and 84 years. *Estimated based on Poisson regression model.

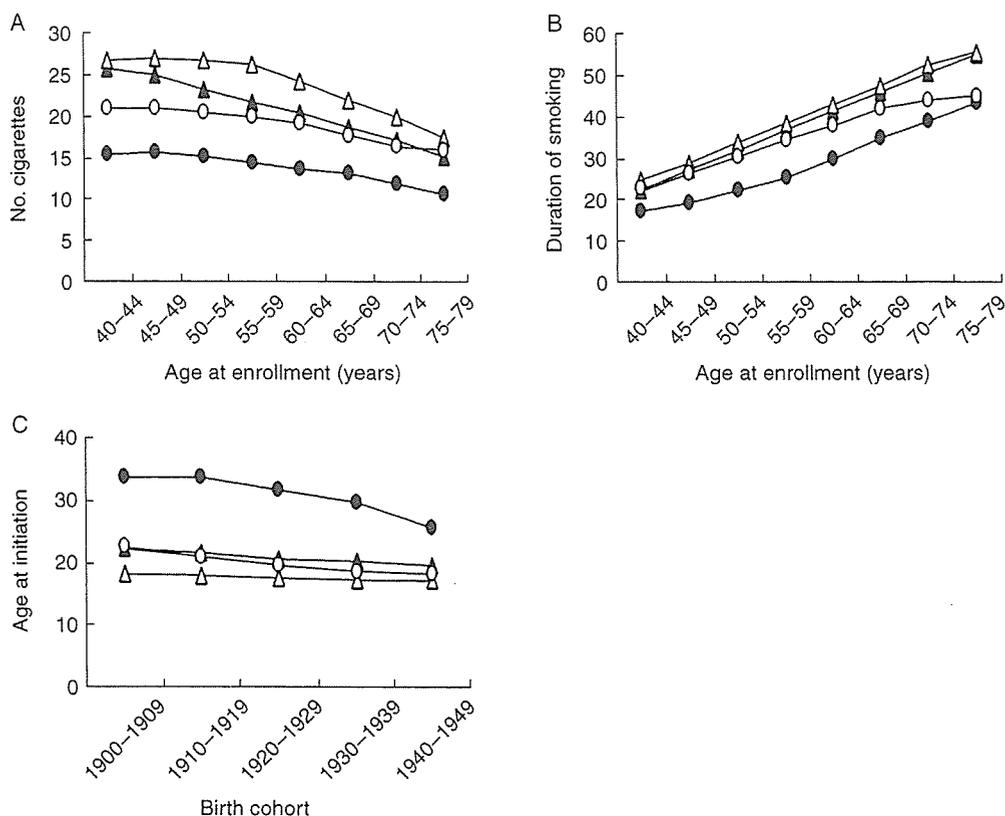


Fig. 2. Comparison of smoking patterns of current smokers at baseline between Three-Prefecture study in Japan and Cancer Prevention Study II (CPS-II) in the US. (a), Mean number of cigarettes smoked per day by age at enrolment; (b), mean duration of smoking by age at enrolment; (c), mean age at initiation of smoking by birth cohort. (▲), Three-Prefecture cohort men; (●), Three-Prefecture cohort women; (△), CPS-II men; (○), CPS-II women.

cohorts, they still began smoking much later than US women. The mean age at initiation of smoking among Japanese men in all birth cohorts was slightly older than those in the USA.

Finally, we calculated lung cancer death rates by years of smoking among current male smokers who had consumed 20 cigarettes per day (Table 4). Similar calculations for men who had smoked 40 cigarettes per day are not presented because there were too few of these men. We were unable to calculate lung cancer death rates in strata where no deaths occurred. For strata where calculations could be made, death rates of current Japanese smokers were lower than those in the USA. Rate ratios in all strata were less than 0.6. After controlling for age, duration of smoking and number of cigarettes smoked per day by the Poisson

regression analysis, rate ratios of male Japanese current smokers relative to those in the USA was 0.34 (95%CI 0.27–0.43).

Discussion

The present large-scale, population-based prospective study confirmed an increased lung cancer risk among smokers, as compared with non-smokers, in Japan. The RR observed for Japanese smokers was lower than that observed in the USA. This finding is consistent with other studies conducted in Japan.⁽¹⁻⁶⁾ Comparison of death rates and exposure levels of current smokers in the two samples revealed one reason for the lower RR in Japan, namely, higher death rates among non-smokers

Table 4. Death rates by duration of smoking among current male smokers of 20 cigarettes per day, Three-Prefecture Study in Japan compared to the Cancer Prevention Study II in the USA

Attained age (years)	Three-Prefecture Duration*			CPS-II Duration†			Rate ratio Duration†		
	30-39	40-49	50 +	30-39	40-49	50 +	30-39	40-49	50 +
50-59	42.0	—	—	143.1	267.3	483.1	0.29	—	—
60-69	119.0	170.1	—	215.7	452.3	848.5	0.55	0.38	—
70-79	180.5	142.1	590.6	455.9	702.1	1149.0	0.40	0.20	0.51

*Duration of smoking was fixed at enrollment. —, no lung cancer deaths observed (Three-Prefecture cohort study), or no data available because of five or fewer deaths observed (Cancer Prevention Study II).

combined with lower death rates among smokers. A lower exposure level to smoking was responsible for the lower death rates among current smokers. However, even after adjustment for age, duration of smoking and daily cigarette consumption, male Japanese current smokers had a lower risk of lung cancer compared to those in the USA.

Death rates for non-smokers in all Japanese age groups were higher than those for non-smokers in the USA. The CPS-II used more detailed questions regarding smoking habits. For example, the CPS-II questionnaire clearly asked whether or not participants had smoked at least one cigarette per day for 1 year.⁽⁹⁾ However, the questionnaire in our study did not specify the number of cigarettes or the duration of smoking. Therefore, the definition of non-smokers in the CPS-II was more strictly limited in terms of lifelong non-smokers, while non-smokers in our study might have included former smokers who had quit and not smoked for a long time. Such a difference in classification of non-smokers might have led to overestimation of death rates among Japanese non-smokers. Second-hand smoking might also have contributed to the difference. The prevalence of current smokers among Japanese subjects was higher than in the CPS-II. Among Japanese men, the prevalence was 58% for current smokers and 83% for ever smokers (ever smokers = current + former smokers); somewhat higher than the prevalence reported in the CPS-II (24% for white, male current smokers, 75% for white, male ever smokers, 36% for black, male current smokers, and 73% for black, male ever smokers).⁽⁹⁾ Therefore, Japanese non-smokers might have had more opportunity to be exposed to environmental tobacco smoke (ETS). Furthermore, it was only in 2003 that Japanese law promoted the separation of smoking and non-smoking areas at the workplace and in public places. As well, since Japanese residences are small, Japanese non-smokers who had lived with parents or a spouse who smoked would have been exposed to concentrated tobacco carcinogens. Some, but not all, Japanese studies showed higher RR associated with spousal ETS,⁽¹¹⁾ and a pooled RR calculated from Japanese studies (1.41) was higher than the pooled RR calculated from US studies (1.19).⁽¹¹⁾ Therefore, until recently, Japanese non-smokers would have had a much higher cumulative exposure to ETS at home and in the workplace than their US counterparts.

Other risk factors, such as air pollution, radon and asbestos, do not offer a clear explanation for the observed differences. Several observational studies have shown an association between air pollution levels and lung cancer.^(12,13) Even if a difference in air pollution levels exists between the two countries, it is unlikely that this small difference could account for the large difference in the risk of lung cancer among non-smokers given the only moderate association between air pollution and lung cancer.⁽¹⁴⁾ The level of indoor radon in Japan, a known risk factor for lung cancer in Western countries⁽¹⁵⁾ is much lower than in the USA.⁽¹⁶⁾ Although asbestos consumption per capita was higher in Japan than in the USA during the mid-1970s,⁽¹⁷⁾ it remains unknown whether low environmental exposure to

asbestos (in contrast to heavy occupational exposure) causes lung cancer.⁽¹⁸⁾

In contrast to non-smokers, death rates among current smokers in our sample were lower than those observed in the CPS-II sample, regardless of age and sex. Because lung cancer risk and exposure level to smoking are clearly dose-related, the discrepancy in exposure levels among current smokers is probably a major factor explaining the difference in death rates among current smokers. However, considering lower exposure as a reason for the lower death rates among current smokers assumes that individuals with similar exposure levels have the same risk of lung cancer. However, the risk of lung cancer among male Japanese current smokers was lower than those in the USA, even after adjustment for age, duration of smoking and number of cigarettes smoked per day.

Although the difference in smoking patterns between the Japanese and US samples was greater among women than among men, the rate ratio for the current smokers was not very different between men and women. We have no clear explanation for this. However, the unit change in the lung cancer risk between Japanese female smokers and US female smokers with low levels of smoking exposure might not have the same magnitude as the unit change seen between Japanese male smokers and US male smokers with high levels of smoking exposure. Furthermore, Japanese women might under-report their smoking history. A single inquiry about smoking at baseline might not reflect the whole smoking history of individuals in either the Japanese or US samples.

Caution is advised when exposure levels to smoking are assessed, based on self-reported smoking history collected from a single questionnaire at the point of enrollment. Cigarette consumption per capita was much lower in Japan than in the USA from 1920 to 1970,⁽¹⁹⁾ when the participants in these two cohorts were in adolescence to young adulthood. Furthermore, Japanese smokers experienced an extreme tobacco shortage during and immediately after World War II. It was not until the late 1970s that Japanese cigarette consumption per capita caught up with US consumption levels. Japanese participants classified in the same strata by smoking exposure undoubtedly experienced periods of cigarette shortage, and this bias toward overestimation of exposure may have produced spurious lower lung cancer death rates in our sample. Similarly, possible bias in the CPS-II sample may have included smokers who underreported usage of cigarettes due to strong social prohibitions to smoking in the USA.

Changes in tar content and the prevalence of filter-tipped cigarettes were also influential. The sales-weighted average yields of tar in the 1980s, and the reduction in tar levels during the 1960s and 1970s were similar in Japan and the USA.^(20,21) Filter-tipped cigarettes were first marketed in the 1950s and their market share grew to more than 80% in the 1970s, reaching over 90% in both countries. However, as Stellmen *et al.* have noted, American manufactured cigarettes contain higher tobacco-specific nitrosamines than Japanese cigarettes.⁽²²⁾ Furthermore,

charcoal filters, which remove certain compounds that inhibit lung clearance, are more widely used in Japanese cigarettes than American cigarettes.

Causes of death, other than lung cancer, might be influential in the estimation of lung cancer death rates among current smokers. Coronary heart disease (CHD) was the second leading cause of death among CPS-II smokers.⁽⁹⁾ Premature death from CHD among CPS-II smokers might have led to somewhat lower lung cancer death rates in the USA. An increase in the discrepancy of lung cancer death rates among current smokers might have occurred, because death rates from CHD in Japan are not as high as in the USA.⁽²³⁾

Other confounding factors, such as lifestyle or genetic factors, might also lower lung cancer death rates among Japanese smokers. The traditional Japanese diet, which is low in fat and high in several phytochemicals, might help decrease the risk of death due to lung cancer.^(24–27) Deletion-type polymorphism CYP2A6, the principal enzyme in the metabolic activation of tobacco-specific nitrosamines, was found to be inversely associated with lung cancer among Japanese male smokers.⁽²⁸⁾ It has been demonstrated that the frequency of occurrence of this variant is higher amongst Japanese than among Caucasians.⁽²⁹⁾ However, caution is required, because diet and the odds of having CYP2A6 can be assumed to be constants (i.e. would be equally likely to affect non-smokers) and non-smokers presented the opposite pattern to current smokers.

Another potential explanation is different histological distribution of lung cancer between American and Japanese populations.⁽³⁰⁾ Adenocarcinoma, which is less strongly related to smoking than squamous cell carcinoma,⁽²⁾ contributes to a larger proportion of Japanese lung cancer than US lung cancers. The relatively lower incidence of squamous cell carcinoma among Japanese smokers would reduce the overall Japanese lung cancer incidence for the same level of exposure to smoking as in the US cohort.

Generally, in Western countries non-smokers have a higher socioeconomic status than smokers. People with a high socioeconomic status tend to have more health conscious lifestyles, such as a higher intake of fruits and vegetables, as well as lower occupational exposures to other factors, such as asbestos.

References

- 1 Ando M, Wakai K, Seki N, Tamakoshi A, Suzuki K, Ito Y, Nishino Y, Kondo T, Watanabe Y, Ozasa K, Ohno Y. Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Int J Cancer* 2003; **105**: 249–54.
- 2 Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women. *JPHC Study Int J Cancer* 2002; **99**: 245–51.
- 3 Akiba S, Hirayama T. Cigarette smoking and cancer mortality risk in Japanese men and women – results from reanalysis of the six-prefecture cohort study data. *Environ Health Perspect* 1990; **87**: 19–26.
- 4 Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Matsuda M, Doi O, Mori T, Furuse K, Fukuoka M, Yasumitsu T, Kuwahara O, Kono K, Taki T, Kuwabara M, Nakahara K, Endo S, Sawamura K, Kurata M, Ichitani M, Hattori S. Case-control study for lung cancer and cigarette smoking in Osaka, Japan: comparison with the results from Western Europe. *Jpn J Cancer Res* 1994; **85**: 464–73.
- 5 Shimizu H, Hisamichi S, Motomiya M, Oizumi K, Konno K, Hashimoto K, Nakada T. Risk of lung cancer by histologic type among smokers in Miyagi Prefecture. *Jpn J Clin Oncol* 1986; **16**: 117–21.
- 6 Wakai K, Ohno Y, Genka K, Ohmine K, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Aoki K, Fukuma S. Smoking habits, local brand cigarettes and lung cancer risk in Okinawa, Japan. *J Epidemiol* 1997; **7**: 99–105.
- 7 Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 1580–6.
- 8 McLaughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Smoking and cancer mortality among US veterans: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1995; **60**: 190–3.
- 9 Thun MJ, Day-Lally C, Myers DG, Calle EE, Flanders WD, Zhu BP, Namboodiri MM, Heath CW. Trends in tobacco smoking and mortality from

In the USA, the socioeconomic gap between smokers and non-smokers is much larger due to a strong societal antismoking campaign. This larger disparity of background risk factors resulted in a larger difference of lung cancer mortality between US non-smokers and smokers, as compared with Japanese non-smokers and smokers.

Finally, the comparability of the Japanese and US samples should be considered. A potential advantage was that both studies were conducted using a prospective design during approximately the same time period. Dates of birth of participants covered approximately the same years. Because cigarette types, such as non-filtered versus filtered cigarettes changed similarly in both the USA and Japan from the 1950s to the 1970s,⁽³¹⁾ different study periods or birth cohorts might have weakened the comparability, especially in terms of exposure. In addition, lung cancer deaths were basically diagnosed by the same ICD-9 codes. Lung cancer deaths were determined based on death certificates for the US sample, and the Japanese sample lung cancer deaths were determined using the cancer registry, which was based on death certificate data. Death certificates were usually considered complete both in the US and Japan. As well, the cause of death was also considered to have been identified with reasonable accuracy. In 1988, the percentage of deaths with no classifiable diagnosis, including unknown cause of morbidity and mortality (ICD-9: 780–799) was 3.9% for Japan and 1.4% for USA. Therefore, both studies appeared to be equal in their precision of determining lung cancer deaths. Finally, follow-up periods were restricted to 6 years in both studies. However, over this relatively short time interval, there were too few deaths among the Japanese cohort to produce stable and informative estimates of death rates, especially at high exposure levels. To solve this problem, further investigation with samples as large as the CPS-II sample, or the pooling of several studies, are needed.

Acknowledgments

T. M. received a Research Resident Fellowship from the Foundation of Cancer Research (Japan) for the 3rd Term Comprehensive 10-Year-Strategy for Cancer Control.

- 10 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; **309**: 901–11.
- 11 US Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. EPA/600/6–90/006F. Washington D.C.: EPA, 1992.
- 12 Pope CA III, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; **287**: 1132–41.
- 13 Dockery DW, Pope CA III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1753–9.
- 14 Cohen AJ, Pope CA III. Lung cancer and air pollution. *Environ Health Perspect* 1995; **103** (Suppl. 8): 219–24.
- 15 Darby S, Hill D, Doll R. Radon: a likely carcinogen at all exposures. *Ann Oncol* 2001; **12**: 1341–51.
- 16 Fujimoto K. Locality of indoor radon concentration. In: *Radon and Thoron – Opportunities, Properties and Health Effects*. Proceedings of the 27th NIRS Seminar on Environmental Research; 2–3 Dec 1999. Chiba: National Institute of Radiological Sciences, 2000, 39–45.
- 17 Takahashi KHM, Tossavanan A, Higashi T, Okubo T, Rantanen J. Ecological relationship between mesothelioma incidence/mortality and asbestos consumption in ten Western countries and Japan. *J Occup Health* 1999; **41**: 8–11.
- 18 Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Non-occupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1998; **338**: 1565–71.
- 19 Forey B HJ, Lee P. *International Smoking Statistics. A Collection of Historical Data from 30 Economically Developed Countries*, 2nd edn. London: Oxford University Press, 2002.

- 20 Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950–95. *J Toxicol Environ Health* 1997; **50**: 307–64.
- 21 Sato H, Araki S. Yields and daily consumption of cigarettes in Japan in 1969–96. *J Epidemiol* 2000; **10**: 7–15.
- 22 Stellman SD, Takezaki T, Wang L, Chen Y, Citron ML, Djordjevic MV, Harlap S, Muscat JE, Neugut AI, Wynder EL, Ogawa H, Tajima K, Aoki K. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**: 1193–9.
- 23 Sekikawa A, Satoh T, Hayakawa T, Ueshima H, Kuller LH. Coronary heart disease mortality among men aged 35–44 years by prefecture in Japan in 1995–99 compared with that among white men aged 35–44 by state in the United States in 1995–98: vital statistics data in recent birth cohort. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 887–92.
- 24 Ozasa K, Watanabe Y, Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi A, Seki N, Nishino Y, Kondo T, Wakai K, Ando M, Ohno Y. Dietary habits and risk of lung cancer death in a large-scale cohort study (JACC Study) in Japan by sex and smoking habit. *Jpn J Cancer Res* 2001; **92**: 1259–69.
- 25 Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Yatabe Y, Mitsudomi T, Sugiura T, Kuroishi T, Tajima K. Dietary factors and lung cancer risk in Japanese. with special reference to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2001; **84**: 1199–206.
- 26 Wakai K, Ohno Y, Genka K, Ohmine K, Kawamura T, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Aoki K, Fukuma S. Risk modification in lung cancer by a dietary intake of preserved foods and soyfoods: findings from a case-control study in Okinawa. *Japan Lung Cancer* 1999; **25**: 147–59.
- 27 Takezaki T, Inoue M, Kataoka H, Ikeda S, Yoshida M, Ohashi Y, Tajima K, Tominaga S. Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption. *Nutr Cancer* 2003; **45**: 160–7.
- 28 Ariyoshi N, Miyamoto M, Umetsu Y, Kunitoh H, Dosaka-Akita H, Sawamura Y, Yokota J, Nemoto N, Sato K, Kamataki T. Genetic polymorphism of CYP2A6 gene and tobacco-induced lung cancer risk in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; **11**: 890–4.
- 29 Miyamoto M, Umetsu Y, Dosaka-Akita H, Sawamura Y, Yokota J, Kunitoh H, Nemoto N, Sato K, Ariyoshi N, Kamataki T. CYP2A6 gene deletion reduces susceptibility to lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **261**: 658–60.
- 30 Yoshimi I, Ohshima A, Ajiki W, Tsukuma H, Sobue T. A comparison of trends in the incidence rate of lung cancer by histological type in the Osaka Cancer Registry, Japan and in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, USA. *Jpn J Clin Oncol* 2003; **33**: 98–104.
- 31 Wynder EL, Fujita Y, Harris RE, Hirayama T, Hiyama T. Comparative epidemiology of cancer between the United States and Japan. A second look. *Cancer* 1991; **67**: 746–63.

総説

有効性評価に基づく肺がん検診ガイドラインの作成

中山富雄¹、佐川元保²、遠藤千顕³、濱島ちさと⁴、斎藤博⁴、祖父江友孝⁴

受診者集団のがん死亡を減少させるというがん検診の目的を達成させるためには、がん検診の死亡率減少効果を科学的証拠に基づいて評価した上で（がん検診アセスメント）、死亡率減少効果の確立した検診を正しく実施する（がん検診実施マネジメント）必要がある。厚生労働省がん研究助成金「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）は、既存の文献をEBMの手法を用いて評価しガイドラインを作成するものである。すでに国内では「がん検診の有効性評価に関する研究」班（主任研究者 久道茂）が平成9年度から計3つのガイドラインを作成してきたが、本研究班の特徴は①諸外国で行われている方式を参考にすべてのがん検診で共通する手順書¹⁾をまず作成した上で、定式化した方法による評価を行ったこと②“証拠のレベル”にとどまらず、“推奨”まで示したこと③“対策型検診”（住民検診）と“任意型検診”（人間ドック）に分けて推奨を示したこと（表1）④外部評価・ドラ

フトの段階からのHP公開・公開討論会の実施など積極的に情報公開に努めたことなどである。平成15年度より、大腸がん²⁾・胃がん検診ガイドライン³⁾を順次作成し、平成17年秋より肺がん検診ガイドラインの作成に着手した。

1. 肺がん検診ガイドライン作成の背景

本研究班では当初、胃がん検診の後肺がん検診以外のガイドラインを作成する予定であった。肺がん検診特にCT検診については、現在国内外で有効性評価研究を実施している最中であり、その結果が出る前にガイドラインの作成に着手することは時期尚早と考えられたからである。しかし基本健康診査の項目を検討していた厚生労働科学研究費特別研究事業「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）の平成16年度報告書⁴⁾において「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」という記載がされ、一部新聞紙上を賑わした。担当課である厚生労働省老人保健課からの要望もあり、スケジュールを繰り上げて肺がん検診ガイドラインの作業を開始した。

2. 肺がん検診ガイドライン作成の結果

検討する検査法として、「非高危険群に対する胸部X線検査および高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法」、および

*1 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

*2 金沢医科大学 呼吸器外科

*3 東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科

*4 国立がんセンター がん予防・検診研究センター

「低線量 CT」の二つについて検討した。方法の詳細およびガイドラインについては、「科学的評価を踏まえたがん検診推進のページ」(<http://canscreen.ncc.go.jp>) から入手が可能である。

肺がん検診については、Medline などから 1985 年以降の 1,038 文献を抽出し、最終的に 72 文献を採用した。検査法別に証拠のまとめを作成した。

証拠のレベルは「非高危険群に対する胸部 X 線検査および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法」は 2+ (死亡率減少効果の有無を示す、中等度の質の症例対照研究・コホート研究が行われている) と判定した。これらの手法を評価した研究は 1970 年代に行われ死亡率減少効果を示すことができなかつた 4 つのランダム化比較試験 (Johns-Hopkins Lung Project, Memorial Sloan-Kettering Lung Project, Mayo Lung Project, Czechoslovakia Lung Project) とわが国で 1990~2000 年代に行われ死亡率減少効果を示すことができた 6 つの症例対照研究の 2 群に分類される。症例対照研究は観察研究であることから、セルフセクション・バイアスを始めとするバイアスを完全には制御できないが、一方、欧米での無作為化比較対照試験も、非常に古い報告であり医療水準自体が現代とは異なっていること、コンプライアンスやコンタミネーションの制御が不十分であったことも指摘されており、また人種間の差異もあり得る。わが国からの 5 報の症例対照研究がおおむね同じ傾向を示していること、そのうち 4 報が有意な値であること、それぞれの研究が様々な方法でバイアスの影響を除こうと試みても肺がん死亡減少の傾向を失わなかつたことなどから、現代の日本におけるが

ん検診のガイドラインに用いるべき証拠としては、むしろ最近のわが国からの報告を重視することが妥当と判断し、2+と判定した。

一方「低線量 CT」に関しては、Mayo Clinic で行われた 4 年間の CT 検診受診者の肺がん死亡率を、Mayo Lung Project の肺がん死亡率と比較し、差を認めなかつたという Swensen らの成績が直接的証拠として唯一採用された⁵⁾。間接的証拠としても追跡法を用いた CT 検診の感度・特異度に関する報告はなく、stage shift を示した論文もなく、証拠としてはあまりにも不十分と言わざるを得ず、2- (死亡率減少効果に関する、質の低い症例対照研究・コホート研究が行われている) と判定せざるを得なかつた。

不利益として、各検査法の偽陰性率・偽陽性率・放射線被曝・精密検査の偶発症等を比較表を作成しまとめた。特に放射線被曝に関しては、胸部単純 X 線による被曝は極めて小さいものの、低線量 CT の被曝は経年検診を長期間続けた場合は無視できないものであることが示されたが、対象年齢と受診間隔の設定、利益と不利益のバランスの評価が必要であるという見解を示した。なお臨床条件での非低線量 CT によるスクリーニング検査は健常者に対して行うべきではないと明確に示した。

推奨のレベルは、「非高危険群に対する胸部 X 線検査および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法」は B (死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、実施することを勧める)、「低線量 CT」が I (死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について適切に

説明する必要がある)と判定した(表2)。

今後の課題として、胸部単純X線を用いた従来型の検診では精度管理の必要性とその枠組みの作成を指摘したが、このガイドラインはあくまでも「がん検診アセスメント・ガイドライン」であり、「マネジメント・ガイドライン」については、別途検討する必要がある。またCT検診については、発見率にとどまらない質の高い研究の必要性を指摘した。

3. 肺癌検診ガイドラインを踏まえて

この肺癌検診ガイドラインでは、古くから国内外で行われていた肺癌検診有効・無効論争に対し、EBMの手法を用いて一定の見解を示したものである。胸部単純X線検査を中心とした肺癌検診に従事しているものにとっては、一種のお墨付きを得たものと言えるが、すでにCT検診に従事しているものにとっては、自らの業務を否定されたかのように思うものもいるであろう。「なぜ発見率ではいけないのか?」という疑問を感じるものもいるであろう。すべてのがん検診共通の問題であるが、がん検診は発見されるがんのみの評価では不十分で、受診者集団全体のがん死亡率を評価しなければならない。CT検診はいまだ肺癌死亡率減少効果に言及した成績がほとんど報告されておらず、研究段階と言わざるを得ない。

推奨のレベルとして、対策型検診としての実施は勧められないとしたが、現時点ではCT検診を市町村・都道府県が実施する場合は予算化された“事業”としてではなく、“モデル事業”としての実施にとどめるか、あるいは研究機関と協力し有効性に関する研究を平行して行う形式でなければ、公的資金を投入することを正当化することはできない。また任意型検診に関しても、無条

件に実施を認めたものではなく、有効性が確認されていないことや不利益に関して事前に対象者に説明した上で、本人の自由意志で受診されるものに限定して容認されるという消極的な推奨にすぎない。CT検査の順番待ちの間の説明等は、「本人の自由意志による選択」の機会を与えたことにはならないので、検査を選ぶ前に情報提供を行うことが必須である。人間ドック等でCT検診を実施している場合は、速やかに情報提供の仕方について検討すべきである。

4. まとめ

本ガイドラインの作成にあたって、膨大な文献をレビューした。雑誌「胸部CT検診」についても、多数の論文が抽出されたものの、有効性評価の範疇には含めることができないものが大半であった。コホート研究や症例対照研究など直接的証拠と呼ばれる研究は容易に行うことはできないが、間接的証拠と呼ばれる研究として、追跡法を用いた感度・特異度の測定や、stage shift、経過観察例の予後、スクリーニング検査・精密検査・治療の不利益など様々な研究の蓄積が必要とされている。今後はこれら質の高い研究が国内から多数報告されることを期待したい。

5. 文献

1. 平成16年度厚生労働省がん研究助成金「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 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順書. 2005.
2. 平成16年度厚生労働省がん研究助成金「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 有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン. 2005.
3. 平成16年度厚生労働省がん研究助成金

「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 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン. 2006.

4. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金による特別研究事業「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 総

括分担研究報告書. 2005.

5. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005;235:259-65.

表 1. 対策型検診と任意型検診の比較

検診方法	対策型検診 (住民検診型)	任意型検診 (人間ドック型)
	Population-based screening	Opportunistic screening
定義		
目的	対象集団全体の死亡率を下げる	個人の死亡リスクを下げる
検診提供者	市区町村や職域・健保組合等のがん対策担当機関	特定されない
概要	予防対策として行われる公共的な医療サービス	医療機関・検診機関等が任意に提供する医療サービス
検診対象者	検診対象として特定された集団構成員の全員(一定の年齢範囲の住民など)。ただし、無症状であること。有症状者や診療の対象となる者は該当しない	定義されない。ただし、無症状であること。有症状者や診療の対象となる者は該当しない
検診費用	公的資金を使用。無料あるいは一部少額の自己負担が設定される	全額自己負担。ただし、健保組合などで一定の補助を行っている場合もある
利益と不利益	限られた資源の中で、利益と不利益のバランスを考慮し、集団にとっての利益を最大化する	個人のレベルで、利益と不利益のバランスを判断する
特徴		
提供体制	公共性を重視し、個人の負担を可能な限り軽減した上で、受診対象者に等しく受診機会があることが基本となる	提供者の方針や利益を優先して、医療サービスが提供される
受診勧奨方法	対象者全員が適正に把握され、受診勧奨される	一定の方法はない
受診の判断	がん検診の必要性や利益・不利益について、広報等で十分情報提供が行われた上で、個人が判断する	がん検診の限界や利益・不利益について、文書や口頭で十分説明を受けた上で、個人が判断する。参加の有無については、受診者個人の判断に負うところが大きい
検診方法	死亡率減少効果が示されている方法が選択される。有効性評価に基づくがん検診ガイドラインに基づき、市区町村や職域・健保組合等のがん対策担当機関が選ぶ	死亡率減少効果が証明されている方法が選択されることが望ましい。ただし、個人あるいは検診実施機関により、死亡率減少効果が明確ではない方法が選択される場合がある
感度・特異度	特異度が重視され、不利益を最小化することが重視されることから、最も感度の高い検診方法が必ずしも選ばれない	最も感度の高い検査の選択が優先されがちであることから、特異度が重視されず、不利益を最小化することが困難である
精度管理	がん登録を利用するなど、追跡調査も含め、一定の基準やシステムのもとに、継続して行われる	一定の基準やシステムはなく、提供者の裁量に委ねられている
具体例		
具体例	老人保健事業による市町村の住民検診(集団・個別) 労働安全衛生法による法定健診に付加して行われるがん検診	検診機関や医療機関で行う人間ドックや総合健診 慢性疾患等で通院中の患者に、かかりつけ医の勧めで実施するがんのスクリーニング検査

注 1) 対策型検診では、対象者名簿に基づく系統的勧奨、精度管理や追跡調査が整備された組織型検診 (Organized Screening)を行うことが理想的である。ただし、現段階では、市区町村や職域における対策型検診の一部を除いて、組織型検診は行われていないが、早急な体制整備が必要である。

注 2) 2005 年に公開した大腸がん検診ガイドラインでは、対策型検診を一元的に Organized screening としたが、2006 年の胃がん検診ガイドラインでは、わが国における対策型検診の現状を考慮し、現状の対策型検診 (Population based screening)と対策型検診の理想型である組織型検診 (Organized screening)を識別し、その特徴を明らかにした。

注 3) 任意型検診の提供者は、死亡率減少効果の明らかになった検査方法を選択することが望ましい。がん検診の提供者は、対策型検診で推奨されていない方法を用いる場合には、死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について十分説明する責任を有する

表2. 各検診手法の証拠と推奨のまとめ

検査方法	証拠	推奨	表現
非高危険群に対する胸部 X 線検査、及び高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法	2+	B	死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診及び任意型検診として、非高危険群に対する胸部 X 線検査、および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法による肺がん検診を実施することを勧める。ただし、死亡率減少効果を認めるのは、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法を行った場合に限定される。標準的な方法が行われていない場合には、死亡率減少効果の根拠はあるとはいえ、肺がん検診としては勧められない。また、事前に不利益に関する十分な説明が必要である。
低線量 CT	2-	I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない ¹ 。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。なお、臨床現場での撮影条件を用いた非低線量 CT は、被曝の面から健常者への検診として用いるべきではない。

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)		40-79	40-	60-	50-69
smoking		smoker		smoker	
Beginning of the study		1993	1996	1993	1998
First screening	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	-	-	-
Repeated screening	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図ったものの予算上の問題からついには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

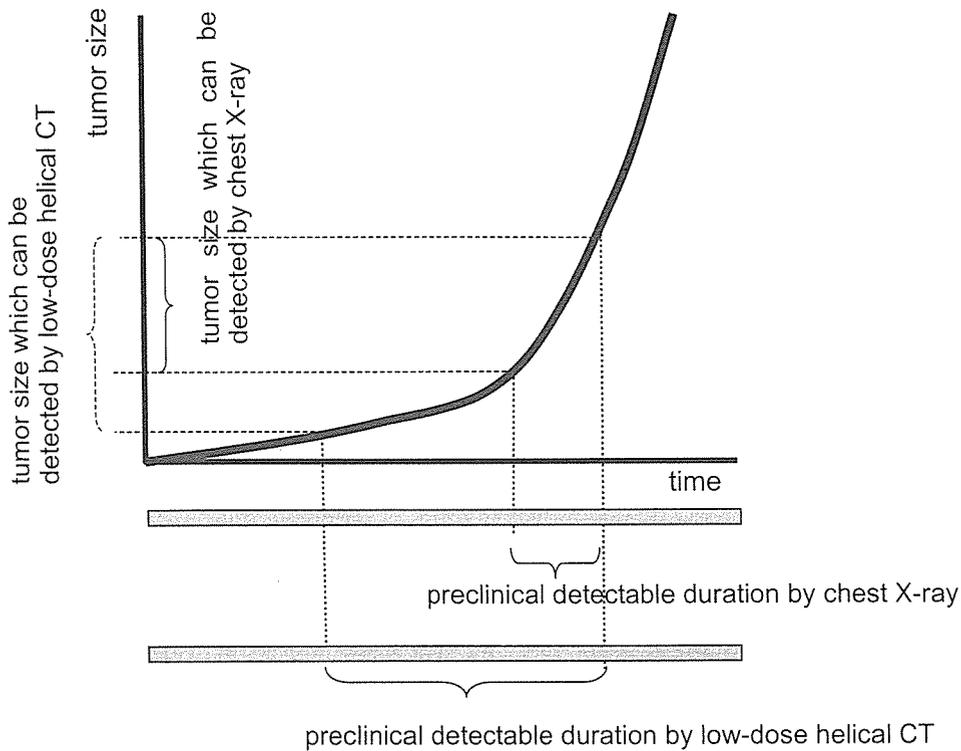


Figure 1. The curve of the relation between tumor size and time, comparing preclinical detectable duration by chest X-ray with that by low-dose helical CT.

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。