

all 45 consecutive patients for whom follow-up CT examinations were available. These cases included 10 patients with non-solid lesions, 17 patients with part-solid lesions, and 18 patients with solid lesions. The median TVDT (mean, range) was 847 days (991, 318–1733 days), 478 days (488, 155–1158 days), and 117 days (157, 52–610 days) for non-solid, part-solid and solid tumours, respectively [12]. The calculated median age (mean, range) at the time that the lesions would have grown to 30 mm was 74 years (73.8, 57–86 years), 71 years (69.7, 54–80 years), and 66 years (65, 47–74 years), respectively, and the expected median age to die for those patients was 76 years, 73 years, and 68 years, respectively. When we compared the expected death time thus obtained with the average life span of people in Japan (which in 2006 was 78.64 years for males and 85.59 years for females) and presumed those patients who had a higher expected age to die due to lung cancer than people's average life span as possible cases of over-diagnosis, our population-based low-dose CT screening programme might be considered to include approximately 13.3% (6 of 45 cases) of possible over-diagnosis in total, with 17.9% for male patients and 5.9% for female patients, and 40% for non-solid lesions. Because the above calculations were based on the assumption that the tumour growth rate remains constant (though in reality lung cancers might progress with accelerated growth rate or increase their aggressiveness with increase in tumour size, possibly having a "critical mass size" to alter biologic behaviour), the number of possible over-diagnosis cases would become even smaller [31]. We had observed increase of tumour aggressiveness during the course of tumour progression in one patient, who had a part-solid density lesion but was untreated for unknown reason for nearly 5 years, when a fatal progression was noted, associated with transformation of the lesion to a denser solid invasive mass (Fig. 1).

In our programme, all 10 patients with non-solid tumours measuring 6–13.5 mm at presentation, were pathological stage IA and are alive. Therefore, the CT feature that could be otherwise considered as a high risk for death related to non-solid tumour, such as upper limit of tumour size or distortion of internal structures, could not be clarified. With regard to BAC, however, we need further studies giving consideration not only to tumour size but also tendency of this histologic type to exhibit multifocal involvement by diffuse aerogenous metastatic spread leading to a degraded prognosis [32,33]. Next, part-solid-tumours measuring ≥ 17 mm or solid-density tumours, measuring ≥ 13 mm at presentation were associated with increased risk of lung cancer-related morbidity or mortality and early treatment of these types of lung cancer appears appropriate for excellent prognosis.

A low-dose CT screening includes the advantage of early detection and treatment to save life and disadvantage of cost and risks (due to low-dose radiation exposure). Therefore, the cost-effectiveness and benefits-risks considerations are important in planning a population-based screening. In order to plan an effective CT screening for lung cancer, it is important to define subjects suited to undergo CT screening, although this may vary depending on the features of the target population to be screened. In our programme, lung cancers were detected in patients over 45 years of age, and more tumours were seen in patients over 55 years of age. Lung cancers were detected in 24 women, 33

men, 28 non-smokers, one ex-smoker and 28 smokers. This means that lung cancers were identified not only in smokers but also in non-smokers. These data suggest that it would be inappropriate to exclude non-smokers from any such screening programme. However, many of the lung cancers detected in non-smokers were highly differentiated adenocarcinomas, which tended to progress slowly, as have been reported recently [22–24,32,33]. Considered together, it is essential also to determine the most appropriate screening interval to ensure precision and efficiency in CT screening. Patients with tumours measuring ≤ 15 mm are reported to have a better outcome than those with larger tumours [31,34]. Even a more impressive better disease-free survival was noted in patients with tumours measuring ≤ 10 mm [29]. Mediastinal lymph node metastasis was not encountered in patients with squamous cell carcinoma ≤ 20 mm, adenocarcinoma ≤ 10 mm, adenocarcinoma of Noguchi's classification type A or B and small cell carcinoma ≤ 10 mm [35]. These studies indicate that a high survival rate would be expected for patients with tumours ≤ 15 mm in diameter. Therefore, lung cancer surgery should ideally be performed before the tumour size exceeds 15 mm (from our study not exceeding 13 mm in the case of solid-CT pattern) or BAC is still types A to B, before it progresses and transforms to type C.

This fact should be considered in determining appropriate screening intervals of the repeat screening. Based on our study on TVDT, we postulate that annual repeat CT screening would be appropriate to permit lung cancers measuring ≤ 15 mm to be detected in most cases. However, for non-smokers in whom lung cancer grows slowly, the interval of repeat CT screening could be longer to detect most of the lung cancer at a size smaller than 15 mm; it could be longer than this, when a larger number of subjects are studied and we could clarify the upper limit of tumour size permitting curable surgical treatment.

On the other hand, even for lung cancers that grow at a rapid rate (e.g., TVDT 50 days) in smokers, annual repeat CT screening could detect most lung cancers measuring ≤ 15 mm; TVDT was longer than 50 days in all of the 45 patients in whom TVDT was calculated (Table 3). However, we had 4 failure cases ($n=4$) among the total 33 repeat CT screening detected and surgery undertaken cases ($n=33$) (Table 2A) and, in addition, two interval cases ($n=2$) which were presumed to have had very short TVDT (Table 2B). This indicates that our CT screening programme failed to cure 6 of 35 (17%) patients. Table 2A shows the TVDT data for 6 of the 7 failure cases. The TVDT of 2 (with a solid-density CT pattern) of 4 cases detected by repeat screening was 72 and 52 (i.e., pathological stage of IIIB and IIIB). These findings emphasize the aggressiveness of tumours with solid density pattern and the short TVDT, and that tumours measuring larger than 10 mm at presentation should be excised surgically immediately, although it is conceivable that patients with tumours larger than 13–15 mm might need other forms of therapy in addition to surgery. For an exceptionally rapidly growing lung cancer (e.g., TVDT 30 days) as was seen in our programme, or the interval case, as we found, we need appropriate modifications to the protocol, such as biannual-CT screening. Specific risk factors need to be clarified in those subjects for whom biannual examination would be recommended. There is a real need to accumulate more information to quantify the benefits asso-

ciated with various screening intervals, considering the wide range of tumour growth rate and biology and curability of small lung cancers.

4.1. Conclusion

Our population-based CT screening for lung cancer found many patients with BAC, adenocarcinoma with mixed types of non-solid CT density pattern mostly in non-smokers. The survival rates of these patients were excellent. A poorer prognosis was noted in smokers harbouring adenocarcinomas with mixed types, showing part-solid or solid CT density pattern. Patients with non-adenocarcinoma had a fairly excellent prognosis. Our findings suggest that low-dose CT screening of selected populations can lead to early detection and successful treatment of lung malignancy, with a significant improvement in 10-year survival rates.

Conflict of interest

None declared.

Acknowledgements

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (Third Term Comprehensive Control Research for Cancer; No.16271201).

Programme contributors. Masaomi Takizawa was a co-operator who assisted in the initial design of the low-dose CT screening study. Kazuhisa Hanamura and Kazuhiro Asakura were co-workers in the design and conduction of low-dose CT screening study. Dr. Tadashi Minemura was a co-worker in conducting the CT screening for lung cancer. We received support in interpretation of screening CT images and work-up examinations from the staff of the Departments of Radiology, Surgery, Internal Medicine and Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan.

Contributions. Guarantors of integrity of entire study, all authors; study concepts and design, S.S.; literature research, S.S., T.N., T.H., F.L., T.S., F.T.; clinical studies, S.S., T.H., K.T., F.L., M.H., Y.T., T.Y., R.K., T.H., K.K., data acquisition and data analysis/interpretation, S.S., T.N., T.H., K.T., F.L., T.S., T.Y., R.K., T.H., F.T., K.K., H.F.; manuscript definition of intellectual content, editing, review, all authors.

References

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
- [2] Soda H, Tomita H, Kohno S, Oka M. Limitation of annual screening chest radiography for the diagnosis of lung cancer. *Cancer* 1993;72:2341–6.
- [3] Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, Nishii K, Baba T, Kurita Y, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. *Lung Cancer* 2003;41:29–36.
- [4] Sone S, Li F, Yang Z-G, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000;73:137–45.
- [5] The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with Stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–71.
- [6] Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242–5.
- [7] Sone S, Li F, Yang Z, Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, 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.
- [8] Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsushima K, Li F, Haniuda M, et al. CT findings of early-stage small cell lung cancer in a low-dose CT screening programme. *Lung Cancer* 2007;56:207–15.
- [9] Heitzman ER. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlations. *Semin Roentgenol* 1977;12:165–74.
- [10] Zwirowich CV, Vedral S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991;179:469–76.
- [11] Sone S, Sakai F, Takashima S, Honda T, Yamada T, Kubo K, et al. Factors affecting the radiologic appearance of peripheral bronchogenic carcinomas. *J Thorac Imaging* 1997;12:159–72.
- [12] Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z-G, Maruyama Y, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000;73:1252–9.
- [13] Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL, Midthun DE. Lung nodule enhancement at CT: Prospective findings. *Radiology* 1996;201:447–55.
- [14] Gückel C, Schnabel K, Deimling M, Steinbrich W. Solitary pulmonary nodules: MR evaluation of enhancement patterns with contrast-enhanced dynamic snapshot gradient-echo imaging. *Radiology* 1996;200:681–6.
- [15] Hittmair K, Eckersberger F, Klepetko W, Helbich T, Herold C. *Magn Reson Med* 1995;13:923–33.
- [16] Travis WD, Brambilla E, Müller-Helmelink HK, Harris CC, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- [17] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–7.
- [18] SAS Institute Inc. SAS/STAT User's Guide, Version 6, vol. 2, 4th ed. SAS Institute Inc.; 1989.
- [19] Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;20:606–12.
- [20] Pasini F, Verlati G, Durante E, de Manzoni G, Valduga F, Accordini S, et al. Persistent excess mortality from lung cancer in patients with stage I non-small-cell lung cancer, disease-free after 5 years. *Br J Cancer* 2003;88:1666–8.
- [21] Batevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer* 2005;47:173–81.
- [22] Zatloukal P, Kubík A, Pauk N, Tomášek L, Petruzelka L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history. *Lung Cancer* 2003;41:283–93.
- [23] Mazzone PJ, Mekhail T, Arroliga AC. Is lung cancer in the non-smokers a different disease? *Chest* 2004;126:326–9.
- [24] Nordquist LK, Simon GR, Canter A, Alberts M, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004;126:347–51.
- [25] Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Doi O, Tateishi R, Sato T. Prognostic factors for surgically treated lung adenocarcinoma patients, with special reference to smoking habit. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:33–9.

- [26] Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Armato III SG, Doi K. Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, Histopathologic, and imaging findings. *Radiology* 2002;225:673–83.
- [27] Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign. *AJR* 1997;168:325–8.
- [28] Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao Binsheng, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology* 2000;217:251–6.
- [29] Bach PB, Kelley MJ, Ramsey C, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer. A review of the current literature. *Chest* 2003;123:725–82S.
- [30] Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Kuroishi T, Ikeda S, Naruke T, et al. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. *Cancer* 1992;69:685–92.
- [31] Gajra A, Newman N, Gamble GP, Abraham NZ, Kohman LJ, Graziano SL, et al. Impact of tumor size on survival in stage 1A non-small cell lung cancer: a case for subdividing stage 1A disease. *Lung Cancer* 2003;42:51–7.
- [32] Garfield DH, Cadranet JL, Wislez M, Franklin WA, Hirsch FR. The bronchioloalveolar carcinoma and peripheral adenocarcinoma spectrum of diseases. *J Thorac Oncol* 2006;1:344–59.
- [33] Travis WD, Garg K, Franklin WA, Wistuba II, Sabloff B, Noguchi M, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3279–87.
- [34] Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. The effect of tumor size on curability of Stage I non-small-cell lung cancers. *Chest* 2004;126:761–5.
- [35] Watanabe S, Oda M, Go T, Tsuneyuka Y, Ohta Y, Watanabe Y, et al. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1007–11.

[癌検診のエビデンス]

**肺癌検診の有効性評価に
かかわる現況**
—エビデンスと論争点

佐川元保, 中山富雄, 遠藤千顕, 相川広一, 薄田勝男, 佐久間勉

癌検診のエビデンス

肺癌検診の有効性評価にかかわる 現況—エビデンスと論争点

佐川元保[◎]金沢医科大学呼吸器外科

Sagawa Motoyasu

中山富雄[◎]大阪府立成人病センター調査部

Nakayama Tomio

遠藤千顕[◎]東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野

Endo Chiaki

相川広一, 薄田勝男, 佐久間勉[◎]金沢医科大学呼吸器外科

Aikawa Hirokazu

Usuda Katsuo

Sakuma Tsutomu

Point

- 「癌検診が有効である」ということは、「検診を受けたほうが、検診を受けないよりも、当該癌では死にくい」ということであるが、バイアスの存在のために、それを証明することは容易ではない。
- 1970～80年代に行われた欧米での無作為化比較試験（RCT）では肺癌検診の死亡減少効果を証明できなかったが、最近のわが国での症例対照研究の結果で、現行検診受診により肺癌死亡リスクが30～60%減少することが報告された。
- 米国では約15万人規模で新たなRCTが進行中であり、2015年頃に結果が報告される予定である。
- 現在わが国では、癌検診に関するガイドラインを継続してアップデートするような枠組みがつけられつつある。
- 胸部CTによる肺癌検診の癌発見率や発見肺癌患者の生存率は驚異的に高い。しかし、バイアスの可能性は無視できず、真の有効性を評価するために、RCTを施行すべきである。

「エビデンス」という言葉は、現在必ずしも常に適切な意味で使用されているとはいえない。本来、さまざまな事実をその信頼性の高さで比較するのに用いられるべきであるが、「ある」「ない」と二元論化するような論調も散見される。癌検診のエビデンスでは、当然のことながら最も重要なものは、「ある検診方法における有効性の有無」すなわち「ある検診を導入することにより、当該癌の死亡率を低下させるか否か」である。そこで「(特定の条件においては)有効性がある」ということが判明した後にはじめて、「対象集団」「受診間隔」「検査法の詳細」「精密検査方法」「フォローアップの方法」などのエビデンスが意味をもちえる。本稿では、肺癌検診の有効性の有無に関するエビデンス

とそれにまつわる論争点を中心に述べる。

癌検診の有効性にかかわる バイアスと有効性評価の手法

この特集のほかの稿と若干重複するかもしれないが、検診の有効性評価に関する疫学的な手法になじみのない読者のために若干の説明を加えておく。「癌検診が有効である」ということは、「検診を受けたほうが、検診を受けないよりも、当該癌では死にくい」ということであるが、それを証明することは容易ではない。単純に考えれば、検診発見例と症状発見例を集めてきて「検診で発見された癌患者は、症状で発見された癌患者よりも長生きする」ことを証明すれば十分そうに思え

る。事実そのような研究はこれまで数多くなされてきており、その多くは検診発見群の予後が有意差をもって良好であることを示すものであった。しかし、それでは有効性の証明にはまったくならないことがわかっている。それは、検診発見群と症状発見群の予後を比較する際に、多くのバイアスが存在しているからである。

たとえば、検診で発見された癌（「検診発見群」）は、症状が出現する前に発見されたのであるから、症状が出現してから診断される「症状発見群」に比較して、症状が発現するまでの期間分長生きするのは当然である（lead time bias）。例をあげるなら、症状が出現してから1年で死亡した人が、仮に検診で症状が出る2年前に発見されたとする、検診による救命効果も延命効果も存在しなくとも、「症状群は診断後1年で死亡」「検診群は診断後3年で死亡」となり、生存率には見かけ上大きな差異が生じることになる。

また、検診で発見される癌は、検診の時期まで症状が出現しないような癌であり、もし、もっと速い速度で増大するような場合は、検診の合間に症状で発見されることになる。したがって、検診ではゆっくり増大する癌が多く発見され、そのため発見後の進行の速度も比較的ゆっくりなため、見かけ上、検診発見群は症状発見群よりも長生きする（length bias）。たとえば、毎年検診を受けていても症状で発見される人がいるが、このような人は毎年検診を受けていたのであるから、検診の益はまったくなかったわけである。しかし、生存率の比較では、このような人を「症状発見群」に入れてしまうことになり、結果として検診に有利なバイアスがかかることになる。

もう一つ重要なものとしては、self-selection biasがあげられる。これは、検診を受診するような人は、生活習慣上も健康に留意しており、その結果当該疾患に罹患あるいは死亡する確率が低い、すなわち集検受診者の死亡率が低くてもそれは集検の効果とはいえない、というもので、ほか

のバイアスが主に生存率に関係するのに比べて、このバイアスは死亡率にも関係する。

これらのバイアスのために、単純な生存率の比較だけでは、効果の有無をうんぬんすることは不可能である。現在、検診の有効性を評価する際に信頼されている方法としては、ある集団における肺癌死亡率の変化を比較する方法、とりわけ、無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）（Level 1）、症例対照研究（Level 3）、コホート研究（Level 3）が主なものである。

RCTとは、集団を無作為に2群に分け、一方の群には検診を受けるように勧め、他方には勧めないで、一定期間の後に当該癌での死亡率を比較するものである。この方法は有効性を評価するうえで最も妥当な方法と考えられているが、検診を勧めたが受けない人が多かったり（complianceが悪い）、検診を勧めていないのに類似の検査を受けてしまう人が多かったり（contaminationが多い）すると、結果の解釈に問題が生じうる。

症例対照研究（case-control study）とは、当該癌で一定期間内に死亡した人と、その一人ひとりとよく類似した人（年齢、性別、地域など）で同時期に当該癌で死亡しなかった人を無作為に選定し、その両者の検診受診歴を比較することにより、検診を多く受診する人が死亡しにくいのかどうかを調べるものであるが、前述したself-selection biasを完全に回避することは難しい。

コホート研究は、ある集団の全員を把握し、その検診受診行動と癌死亡を比較するものであるが、検診のように定期的に行われるものの場合、受けたり受けなかったりということがあり、単純に2つの群にすることは難しく、それをどのように処理するかに関する疫学的理論も、いまだ確立しているとはいえない。

肺癌検診の有効性評価にかかわる これまでのエビデンス

まず、現在行われている胸部 X 線写真、および

高危険群に対する喀痰細胞診に関して述べる。なお、喀痰細胞診は高喫煙者のみに多い肺門部の早期癌を発見するために行うものである。非高危険群に対しては無効と考えられている。以下の文章で「喀痰細胞診（併用）」と述べるときは「高危険群に対する喀痰細胞診（併用）」という意味である。

NCIのRCT以前

肺癌の早期発見・早期治療を目的として無症状の成人を対象に胸部X線写真を撮影することの効果の評価するために、1960～70年代にいくつかの介入研究が行われたが、その結果は死亡率減少効果に関して否定的であった^{1,2)}。

NCIおよびチェコでのRCTおよび東ドイツでの症例対照研究

喀痰細胞診で肺癌が早期発見できることが判明したことを踏まえて、1970～80年代初頭に米国NCIは、無症状の高喫煙男性に対して、胸部X線写真単独よりも胸部X線写真+喀痰細胞診を行うことが肺癌死亡率減少に寄与しうるかどうかを評価するために、Johns Hopkins Medical Institutions³⁾とMemorial Sloan-Kettering Cancer Center⁴⁾にてRCTを行った。その結果は、死亡率はやや低下するものの有意差はなかった。さらにMayo Clinic^{5,6)}では、無検診と胸部X線写真+喀痰細胞診を比べたRCTが行われたが、やはり肺癌死亡率の減少効果を証明することはできず、長期フォローアップの後も結果は変わらなかった⁷⁾。同時期にチェコで行われた無検診と胸部X線写真+喀痰細胞診を比べたRCT⁸⁾や東ドイツでの無検診と胸部X線写真を比べた症例対照研究^{9,10)}の結果でも、死亡率減少効果は証明できなかった。

厚生省成毛班・金子班での症例対照研究

わが国では、以前から結核予防法が施行されており、それにより撮影された胸部X線写真を利用

する形で肺癌検診が始まった。喀痰細胞診の導入もなされ、早期肺癌が続々と発見されるようになってきたが、その時期に欧米から前述したRCTで肺癌検診の死亡率減少効果に否定的な結果が報告され、それを受けてわが国における研究が計画された。結核予防法により「検診を受けない群」を設定できないことから、RCTはわが国では不可能であったため、大規模な症例対照研究が厚生省成毛班で行われた。

全国13県にまたがる50市町村（一部胸部X線のみ地域あり）から273セットの症例および対照の集積があり、オッズ比は0.72と算出された。これは集検を受診した人の肺癌で死亡する確率が、受診していない人に比較して0.72倍であることを意味する。すなわち、28%が集検で救命されていると考えられた。有意差にはわずかに足りなかったが（ $p=0.07$ ）、死亡減少効果を示唆する結果であった¹¹⁾。

成毛班の研究に続いて、金子班において個別検診（胸部X線+喀痰細胞診）に関する症例対照研究が行われた。その結果はオッズ比0.531というもので、有意な死亡率減少効果を示した¹²⁾。これらの研究はいずれも1980年代から90年代初頭の検診を評価したものであった。

厚生省藤村班での症例対照研究

成毛班・金子班の結果が出た後も、時代はより確実なエビデンスを求めようになり、1997年から厚生省藤村班が組織され、胸部X線+喀痰細胞診を行っていた岡山、新潟、宮城、および胸部X線のみを行っていた群馬の4地区において同時に症例対照研究が遂行された^{13～16)}。それぞれの地区では、ケース121～412例、コントロール536～3,490例、総数7,748例の調査を行い、診断の12か月前以内に検診受診することの肺癌死亡に関するオッズ比はおおむね0.4～0.7前後で、岡山、新潟、宮城では有意な死亡リスクの減少効果を示した。このことは、現行の方法でも肺癌検診受診に

より 30~60 % 肺癌死亡リスクが減少しうることを示している。

そのほかの研究

喀痰細胞診の上乗せ効果に関しては、前述した NCI での 2 つの RCT^{3,4)} 以外に、研究デザインには難があるが、わが国から 1 つの症例対照研究が報告されている¹⁷⁾。その結果は、オッズ比は低下するものの有意差は認めなかった。

そのほかいくつかの研究をまとめて解析した研究があるが、いわゆるメタアナリシスとよばれる範疇のものではない。また、2 つの地域相関研究があるが、有意差はなかった。

これらのエビデンスの評価と各種ガイドラインでの記述

NCI の研究以後の研究を研究方法別および喀痰細胞診の有無別にまとめると、①、②のようになる。これらの結果から、肺癌検診の評価をまとめるということになる。

RCT は症例対照研究よりもエビデンスレベルが高く、より信頼性が高いと考えられている。しかし、前述したように検診の RCT の場合には、検診を勧めたが受けない人が多かったり、検診を勧

めていないのに類似の検査を受けてしまう人が多かったりすると、結果の解釈に問題が生じうる。事実 Mayo Lung Project では、研究期間の最後のほうでは検診群に割り付けられた人の受診率は 75 % まで低下し、一方対照群に割り付けられた人の 73 % が 2 年に一度以上胸部 X 線を受けていたことが判明している⁶⁾。このことは、どちらの群も 7 割強の人が受診していたことになり、受診頻度の差をみているだけになるかもしれない。研究の評価の根幹をおびやかすものである。それ以上の問題として、①に示したように、これらの研究において検診の期間は 1970 年代から 1980 年代初頭にかけてのものである。臨床的な面では、当時は胸部 CT が臨床に使用されはじめたかどうかという時期にあたり、現代とは診療技術上大きな違いがあるといわざるをえない。事実、チェコの研究では、検診発見例の切除率が 33 % (現代のわが国では 50~60 %)、手術後 30 日以内死亡率が 9 % (同 1 % 以下) と報告されており⁸⁾、その違いは明白である。いうまでもなく、癌検診とはスクリーニングすることのみではなく、その後の精密検査・治療まで含めた総合的な医療技術によって癌死亡を減少させることができるのであって、以前と現代でスクリーニングの手法は類似しているが、その後

① 胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法に関する RCT (祖父江班報告書より改変)

研究名	報告年	検診年	文献No	症例数	対照数	対象	比較した検診法	結果	有意差
Mayo Lung Project	1986	1971~83	5~7	4,618	4,593	45歳以上 男性高喫煙者	(直接胸部 X 線 + 喀痰細胞診) 年 3 回 vs なし	肺癌死亡率* 検診群 3.2, 対照群 3.0	なし
Czechoslovakian Study	1990	1976~80	8	3,171	3,174	40歳以上 男性高喫煙者	(70~110 mm 間接胸部 X 線 + 喀痰細胞診) 年 2 回 vs なし	肺癌死亡率* 検診群 3.6, 対照群 2.6	なし
Johns Hopkins Lung Project	1986	1974~82	3	5,226	5,161	45歳以上 男性高喫煙者	直接胸部 X 線年 1 回 + 喀痰細胞診年 3 回 vs 直接胸部 X 線年 1 回	肺癌死亡率* 喀痰併用群 3.4, X 線単独群 3.8	なし
Memorial Sloan-Kettering Study	1987	1974~82	4	4,968	5,072	45歳以上 男性高喫煙者	直接胸部 X 線年 1 回 + 喀痰細胞診年 3 回 vs 直接胸部 X 線年 1 回	肺癌死亡数 喀痰併用群 74, X 線単独群 82	なし

*: 1,000 人年当たりの肺癌死亡率

② 胸部 X 線検査および胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法に関する症例対照研究 (祖父江班報告書より改変)

研究名	報告年	検診年*	文献No	症例数	対照数	対象	検討した検診法	結果 (OR)	有意差
胸部 X 線検査および胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法を評価した研究									
成毛班の研究	1992	1977~88	11	273	1,269	40~74歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.72 (喫煙補正)	なし
金子班の研究	1999	1984~93	12	193	579	40~74歳 男女	直接胸部 X 線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.535 (喫煙補正)	あり
宮城の研究	2001	1990~94	15	328	1,886	40~79歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.54 (喫煙補正)	あり
新潟の研究	2001	1990~97	14	174	801	40~79歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.40 (喫煙補正)	あり
岡山の研究	2001	1991~96	13	412	3,490	40~79歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.59 (喫煙補正)	あり
胸部 X 線検査単独の効果を評価した研究									
GDR-1	1987	1974(?) ~85	9	130	A:260, B:260	70歳未満 男性	70 mm の間接胸部 X 線, 2年に1回	A:0.88, B:1.09	なし
GDR-2	1990	1974(?) ~87	10	278	967	60歳未満 男女	70 mm の間接胸部 X 線, 2年に1回	0.93 (喫煙補正)	なし
群馬の研究	2002	1991~96	16	121	536	40~79歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線, 1年に1回	0.68 (喫煙補正)	なし
高危険群に対する喀痰細胞診の上乗せ効果を評価した研究									
宮城喀痰	2003	1990~94	17	49	243	40~79歳 男性高喫煙者	100 mm の間接胸部 X 線 1年1回に喀痰細胞診の上乗せ効果	0.63 (喫煙補正)	なし

OR=odds ratio, 検診年*: メインの評価対象となった検診の行われた年

の診断・治療方法に大きな差異があるとすれば、以前の研究の結果は、必ずしも現代の検診の評価を反映していないことを認識する必要がある。

症例対照研究は死亡率の比較を基にしているのでバイアスの多くは制御できているが、前述した self-selection bias は完全には回避できない。わが国から報告された症例対照研究ではその問題は認識されており、多変量解析、喫煙歴の有無でのマッチング、さらにいくつかの研究では基本集団を検診受診者とするなどの手法により、ある程度の制御は行われたと考えられる。特にわが国での検

診の評価という観点でみた場合、欧米とは人種の差による違いもあることから、さまざまな問題を有している欧米での過去の RCT を重要視するか、エビデンスレベルは劣るが最近のわが国での症例対照研究を重要視するかは、「best available evidence とはなにか?」という問題にもかかわってくる。

RCT のみが解析に値する、という立場に立つと、①のみが解析の対象となり、その結果、胸部 X 線写真や喀痰細胞診は肺癌死亡率減少効果が認められていないので「有効ではない」という結論に

なる。このような立場に立つのが Cochrane Review で、NCI よりさらに以前の研究（気管支ファイバースコープもなかったころ）を含めて解析を行っているが、そのような解析をそのまま現代での検診の評価に当てはめてよいと認定することには若干の無理があるといわざるをえない。カナダの CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care) も、日本での症例対照研究の結果を低くみて、検診は効果がないと判定している。

一方、わが国のガイドラインとしては、厚生省久道班の一連の報告書がある。最初のもは 1998 年に上梓されたが、当時はわが国の症例対照研究も成毛班のものが 1 つしかなく、その研究では前述したように有意差に足りなかったため、胸部 X 線検査・喀痰細胞診の死亡率減少効果にはむしろ否定的であったが¹⁸⁾、2001 年の版では、わが国からの複数の症例対照研究の結果を受けて、わが国においては精度の高い検診を行えば死亡率減少効果に寄与するとした¹⁹⁾。近々、厚生労働省祖父江班のガイドラインが上梓されるが、そのなかでも胸部 X 線検査+喀痰細胞診の死亡率減少効果には肯定的である。

米国の USPSTF (US Preventive Service Task Force) では、以前は胸部 X 線検査・喀痰細胞診の死亡率減少効果に対して否定的な見解を示していたが、最近のわが国からの症例対照研究の報告を受けて、2004 年には、断言できない、と推奨レベルを一段引き上げた。

低線量 CT による肺癌検診

わが国において胸部 CT の検診目的への応用が研究され、低線量での撮影により健康上問題ないレベルまで被曝量を軽減することが可能となったために実用化への道が大きく進んだ（なお、通常線量の CT を健常人に検診として用いることは、被曝による悪影響が無視できないため祖父江班のガイドラインなどでも行わないよう言及されてい

る）。胸部 CT 検診での高い肺癌発見率と発見肺癌症例の生存率は、まさに驚異的であり、今後の肺癌検診のツールとして大きな可能性を有している^{20~22)}。しかし、前述したバイアスなどがより大きくかかわってきている可能性があるため、有効性の有無に関してはそれだけでは判定できない。たとえば、剖検例を検討した報告のなかで、187 剖検例中 28 例に胸部 CT で小陰影が存在し、そのうち 2 例が死亡前には診断されなかった原発性肺癌であった²³⁾。187 例中 2 例が未診断の肺癌ということであると、10 万対比 1,069 となる。したがって、その程度の死亡に関係しない肺癌 (overdiagnosis bias) が隠れていて、胸部 CT 検診ではそれらを余分に発見している可能性を否定できない。胸部 CT 検診での肺癌発見率は 10 万対数百のレベルであることを鑑みると、overdiagnosis bias は胸部 CT 検診の結果に重大な影響を与えている可能性がある、といわざるをえない。

低線量 CT による肺癌検診にかかわるこれまでのほとんどの研究は、発見率や発見肺癌の分析、生存率などを検討しているのみであり、肺癌死亡率減少を評価指標とした RCT および症例対照研究は存在しない。つい先立って New England Journal of Medicine に掲載された論文²⁴⁾も、基本的にはまったく同じレベルのものである。この雑誌のエビデンスレベルの記載法では、ケースシリーズに対応する Level 4 になるかのように思われるが、実際には「死亡率」で評価していないために、有効性評価という意味合いからは Level 4 よりもはるかに低いレベルの研究ということになる。そのなかで、小規模な前向きコホート研究の結果を、前述した 30 年前の Mayo Lung Project の受診者の条件とある程度そろえて死亡率を比較した報告が 1 つ存在する²⁵⁾。その結果では、CT 検診群の肺癌死亡率は 2.8/1,000 人年、対照群のそれは 2.0/1,000 人年となり、両者に有意差を認めなかった。これらの事実から、欧米およびわが国のガイドラインのすべてにおいて、低線量 CT によ

る肺癌検診は、効果の有無を検討できる研究がいまだ存在しないので評価できない、と判断されている。

有効性評価に関する今後の研究

胸部 X 線検査に関しては他臓器の癌検診も同時に比較した PLCO とよばれる大規模な RCT が、現在米国で行われている。2001 年までに受検者 155,000 人の登録が終了し、結果は 2015 年ごろに報告される予定である。CT 検診に関しては、厚生労働省の鈴木班で大規模なコホート研究が動き始めたところであり、現在登録を終了して今後の追跡と解析を行っているところである。結果が確定するのは数年後になると思われるが、有効性に関する大きなエビデンスの一つとなるであろう。また、CT 検診の RCT も現在欧米で始められている。筆者らは以前より、新しい検診を行政の施策

として税金を投入して行う前には RCT により有効性を確認すべきと訴え、具体的に胸部 CT による肺癌検診の RCT を低予算で行う計画²⁶⁾も報告しているが、これまで予算化されるには至っていない。有効である証拠がないままわが国で胸部 CT 検診が中途半端に広まって収拾がつかなくなる前に、世界中からの評価に耐える研究を行う必要がある。

現行の胸部 X 線と喀痰細胞診による肺癌検診、および胸部 CT 検診に関して、有効性評価の面から現在の存在するエビデンスと論争点に関して概括した。PET による検診は本稿では取り上げなかったが、現在のところ死亡率減少効果の評価できる研究はまったく存在しない。わが国では科学的な根拠のないまま期待感だけで新しい検診法が広まる傾向があり、冷静な対応が必要である。

●文献

1. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23: 414-20.
2. Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR. *Eur Respir J* 1989; 2: 656-62.
3. Tockman MS, Levin ML, Frost JK, et al. Screening and detection of lung cancer. In: Aisner J, editor. *Lung cancer, contemporary issues in clinical oncology*. Vol.3. New York: Churchill Livingstone; 1985. p.25-40.
4. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. *Chest* 1984; 86: 44-53.
5. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-50.
6. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155-64.
7. Marcus PM, Bergstrahl EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308-16.
8. Kubik A, Parkin DM, Khat M, et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33.
9. Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer* 1987; 40: 141-4.
10. Berndt R, Nischan P, Ebeling K. Screening for lung cancer in the middle-aged. *Int J Cancer* 1990; 45: 229-30.
11. Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al. A case control study for evaluating lung cancer screening in Japan. *Int J Cancer* 1992; 50: 230-7.
12. Okamoto T, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 1999; 25: 77-85.
13. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama

- Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 2001; 34: 325-32.
14. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Brit J Cancer* 2001; 85: 1326-31.
 15. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, 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.
 16. Nakayama T, Baba T, Suzuki 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.
 17. Sagawa M, Saito Y, Sato M, et al. The efficacy of sputum cytology in mass screening program for early detection of lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 597-600.
 18. 久道 茂編. がん検診の有効性評価に関する研究班報告書. 日本公衆衛生協会 : 1998. p.217-59.
 19. 久道 茂編. 新たながん検診手法の有効性の評価報告書. 日本公衆衛生協会 : 2001. p.277-304.
 20. 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. *Brit J Cancer* 2001; 84: 25-32.
 21. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000; 89: 2485-8.
 22. Henschke CI. Early lung cancer action project —overall design and findings from baseline screening. *Cancer* 2000; 89: 2474-82.
 23. Dammas S, Patz EF, Goodman PC. Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer* 2001; 33: 11-6.
 24. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
 25. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259-65.
 26. 佐川元保, 杉田 真, 佐久間勉. 胸部 CT による肺がん検診の有効性評価に関する無作為化比較試験. *胸部CT検診* 2002 ; 9 : 82-7.

市販ソフトを用いた Telecytology system の開発

矢羽田一信¹⁾ 中山 富雄²⁾ 楠 洋子³⁾

社団法人大阪府医師会保健医療センター細胞診・病理組織診断科¹⁾,
地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター調査部疫学課²⁾,
独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター政策医療企画研究部³⁾

日本臨床細胞学会雑誌第46巻第2号別刷

(2007年3月22日発行)

市販ソフトを用いた Telecytology system の開発

矢羽田一信¹⁾ 中山 富雄²⁾ 楠 洋子³⁾社団法人大阪府医師会保健医療センター細胞診・病理組織診断科¹⁾,地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター調査部疫学課²⁾,独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター政策医療企画研究部³⁾**Key words** : Telecytology—Adobe Acrobat—PDF—Monitor cytodiagnosis—Pulmonary cytology

目的：Adobe Acrobat を Telecytology に用いることが有益であるか検討することを目的とし、転送ファイルを用いたモニター画面による診断（モニター細胞診断）の成績を通常の顕微鏡診断（細胞診・生検組織診）と比較した。

方法：呼吸器検体 56 例を対象とした。デジタルカメラで撮影した異型細胞画像と報告書、症例一覧を PDF に変換しコメントを付加後、デジタル ID によるセキュリティを設定し電子メールで送信した。細胞診専門医はモニター細胞診断を行い結果を電子メールで返信した。

成績：診療呼吸器検体で顕微鏡細胞診断陽性 27/30 例をモニター細胞診断でも陽性と診断した。肺がん検診検体で顕微鏡細胞診断 C, D 例は全例モニター細胞診断でも一致した。推定組織型の一致率は腺癌 11/12 例、扁平上皮癌 6/7 例、小細胞癌 3/3 例、大細胞癌 1/1 例、LCNEC1/1 例、尿路上皮癌の肺転移 1/1 例と良好であった。生検組織診との一致率は顕微鏡細胞診断 22/25 例、モニター細胞診断 24/25 例で差を認めなかった。

結論：安価で強力なセキュリティ機能と豊富な注釈機能をもつ Adobe Acrobat を Telecytology に用いることは有用であると考えられる。

I. はじめに

Telecytology（遠隔細胞診断）とは、通信ネットワークを利用して顕微鏡の細胞画像などを送受信し、遠隔地の細胞

診専門医が診断することができるようにしたシステムのことである。すでに一部の地域で実施されているが^{1)~7)}、まだまだ普及しているとはいえない。また、Telecytology を行うに当たり、専用の機器やソフトも市販されているが高額で、ただちに一般の施設の予算で購入し運用するのは現実的ではない。そこでわれわれは数万円で購入でき、しかも強力なセキュリティ機能や豊富なコミュニケーション機能をもつ Adobe Acrobat に注目した。Adobe Acrobat で作成した PDF (Portable Document Format) ファイルは異なるプラットフォーム (Windows, Macintosh, UNIX) 間で文書をやり取りするための電子配信用の共通フォーマットのため、幅広い利用ができるだけでなく、共通鍵暗号方式 (40-bit RC4, 128-bit RC4) や公開鍵暗号方式 (1024-bit RSA, 2048-bit RSA) による暗号化に対応していて、安全にデータのやり取りができる。また Adobe Acrobat 6.0 professional (以下 Acrobat) には描画ツール、ノートツール、リンクツ

Development of a Telecytology system by application of commercially available software

Kazunobu YAHATA¹⁾, C. T. I. A. C., Tomio NAKAYAMA²⁾, M. D., Yoko KUSUNOKI³⁾, M. D.

¹⁾Department of Cytology and Pathology, Osaka Medical Association

²⁾Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

³⁾Department of Policy-Based Medical Service Promotion Clinical Research Center, NHO Kinki-chuo Chest Medical Center

論文別刷請求先 〒543-0011 大阪市天王寺区清水谷町 19 の 14 大阪府医師会保健医療センター細胞診・病理組織診断科 矢羽田一信
平成 18 年 8 月 17 日受付
平成 19 年 1 月 19 日受理

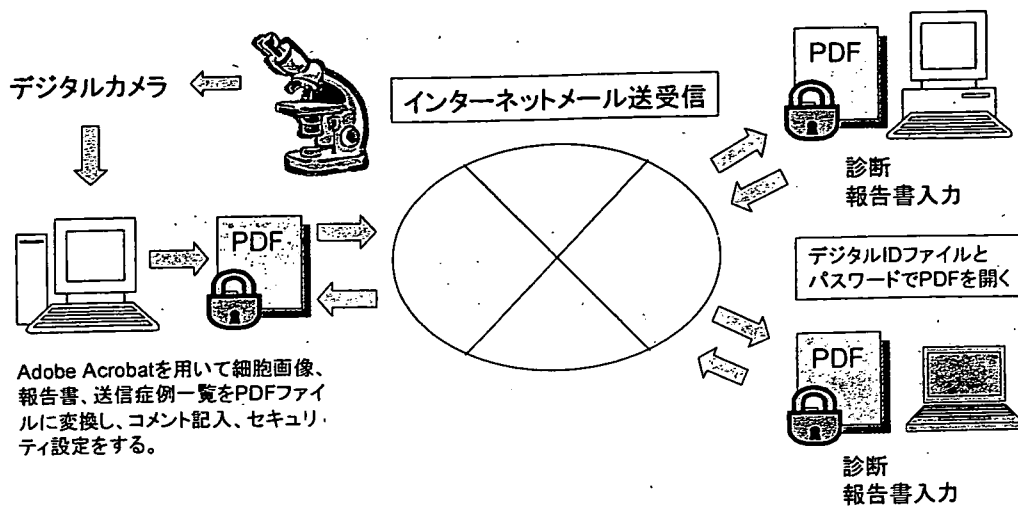


Fig. 1 The system of telecytology that applies Adobe Acrobat software

ル、動画再生ツール、ものさしツールなど豊富なコミュニケーションツールがあり、データを送信する細胞検査士の意見を正確に伝えることができる。さらにフォーム作成機能と電子署名機能を用いることで細胞診専門医の電子署名入りの報告書が作成でき、Telecytologyに有用と考える多くの機能を有している。今回われわれはAcrobatを用いたTelecytologyの操作性とAcrobatを用いて送信されたPDFをモニター画面にて診断する方法（以下モニター細胞診断）と顕微鏡細胞診断および組織診断との一致率について検討したので報告する。

II. 対象と方法

肺がん検診検体（喀痰 12 例）と診療呼吸器検体（気管支擦過 21 例，気管支洗浄液 4 例，喀痰 19 例）の計 56 例を対象とした。喀痰材料はすべて喀痰融解法⁸⁾（松浪ポストサンプラー：松浪硝子）を使用した。診療呼吸器検体は日本肺癌学会の細胞判定基準に従い陰性，疑陽性，陽性に判定した。肺がん検診検体は集団検診における喀痰細胞診の判定基準に従い判定した。標本のスクリーニングおよび画像の撮影は細胞検査士が行い，モニター細胞診断および顕微鏡細胞診断は細胞診専門医が行った。細胞診断は最初にモニター細胞診断を行い，1 ヶ月以上（平均 3 ヶ月）の期間を空け顕微鏡細胞診断を行った。そしてモニター細胞診断と顕微鏡細胞診断の診断成績について比較検討した。また，組織診断とモニター細胞診断，顕微鏡細胞診断との診断成績の一致率について検討した。Acrobatを用いたTelecytologyのシステムについてはFig. 1に示し，操作手順はFig. 2に従った。

実施環境としてPC-OS：Windows XP（Microsoft社），電

子メールソフト：Microsoft Outlook Express 6.0（Microsoft社），通信回線：インターネット回線（光ファイバーのブロードバンド高速回線），顕微鏡：NIKON OPTIPHOTO-2（NIKON社），Adobe Acrobat：Adobe Acrobat 6.0 professional（Adobe社），デジタルカメラ：NIKON COOLPICS4500（NIKON社：400万画素）を使用した。

Acrobatを用いてTelecytologyを行う前にセキュリティの設定と電子署名の設定，デジタルカメラの撮影条件の設定，モニターの選択および設定を行った。

セキュリティの設定は，AcrobatのSelf-signセキュリティによるデジタルIDを用いた。PDFを作成しデータを送信する細胞検査士とデータを受信し閲覧する細胞診専門医の双方でSelf-signセキュリティによりデジタルIDファイルを作成し，その電子証明書のコピーを交換し，信頼済み証明書として保管した。キーのアルゴリズムは2048-bit RSAに設定した。注意事項として万一，デジタルIDファイルや電子証明書のコピーを紛失，破損した場合およびパスワードを忘れた場合はSelf-signセキュリティを設定したPDFは開くことができなくなるので注意が必要である。

細胞診報告書に細胞診専門医の電子署名を記入するために，細胞診専門医の直筆のサインを紙に書きスキャナを使ってJPGファイルとして取り込み，電子署名として登録した。

デジタルカメラの撮影条件は画質モード：FINE（JPEG圧縮率：約1/4），画像サイズ：640×480ピクセルに設定した。

液晶モニターは最大表示色1677万色以上，標準解像度1024ドット×768ドットを使用した。そしてsRGBプロファイルの設定を行った。sRGBとはプリンタ，スキャナ，デジタルカメラ，ブラウザ等のフォーマットに展開されているIEC（International Electrotechnical Commission）規定

- ① 標本に出現している異型細胞を下記の撮影基準に基づきデジタルカメラで撮影する。
 - ①-1, 対物 10 倍で標本の背景や異型細胞の出現状況が把握できる場所を 1~2カ所撮影する。
 - ①-2, 対物 40 倍で良悪の判定や組織型が推定できる異型細胞を 5 枚撮影する。
 - ①-3, 診断に苦慮する症例では 8~10 枚撮影する。
 - ①-4, 集団検診の症例は出現細胞数が少ないので全て撮影する。
- ② 施設のデータベースから個人情報 (年齢, 性別, 材料, 臨床経過, 臨床診断) を報告書形式で PDF に出力し, 画像と同じフォルダに保存する (プリンタ設定を Adobe PDF にするだけでよい)。
- ③ 撮影画像と細胞診報告書, 一覧表を同じフォルダに入れ全て選択し, マウスの右クリックメニューから「Adobe PDF で結合」を選び PDF に変換する。
- ④ 描画ツールやノートツールを使ってコメントを画像に入力する。また, 症例によりリンクツールを使って, 弱拡大画像 (Photo. 1a) の任意の場所と強拡大画像 (Photo. 1b) とをリンクさせて表示する。
- ⑤ 細胞診専門医が症例画像を見やすいように, しおりを作成する (Photo. 1a, b)。
- ⑥ 報告書に専門医が判定と細胞所見, 電子署名が入力できるようにテキストフィールドツールと電子署名ツールを使ってフィールドを作成した後, デジタル ID によるセキュリティで「ファイルの使用と編集の権限」を担当の細胞検査士と細胞診専門医の両方を設定する。
- ⑦ ツールバー上にある電子メールボタンをクリックして, PDF を細胞診専門医に送信する。
- ⑧ PDF を受け取った細胞診専門医はデジタル ID ファイルとパスワードを使ってファイルを開ける。
- ⑨ 細胞診専門医は個人情報, 画像, コメントを閲覧し, 報告書に判定, コメント, 電子署名を行う。また, 必要に応じ個々の画像に描画ツールなどを使いコメントを記入し細胞検査士との意見交換を行う。
- ⑩ 全ての報告書に記入した後, 電子メールボタンをクリックし, PDF を返信する。
- ⑪ 返信された PDF をデジタル ID ファイルとパスワードを使って開き, 報告書を出力する。

Fig. 2 The operation procedure of telecytology that applies adobe Acrobat software



Photo. 1 Comments were inserted by using the arrow and note tools. Low-expansion images (a : $\times 10$) and high-expansion images (b : $\times 40$) are displayed after being linked using the linking tool. A bookmark was created on the left side of the display in order to enhance operability.

の色再現国際規格のことである。

III. 結果

1. 診断成績 (Table 1)

診療呼吸器検体 44 例, 肺がん検診検体 12 例計 56 例の顕微鏡細胞診断とモニター細胞診断の成績を比較すると,

診療呼吸器検体では顕微鏡細胞診断で陽性と診断した 30 例中 27 例 (90%) が一致した。肺がん検診検体では顕微鏡細胞診断が D, C と診断した症例は全例一致した。しかし, 顕微鏡細胞診断「陰性」, モニター細胞診断「陽性」となった症例が 1 例, 顕微鏡細胞診断「B」, モニター細胞診断「D」となった症例が 1 例あり, これらは中等度異型扁平上皮と軽度異型扁平上皮であった。

Table 1 Comparison of the results of microscopic cytodiagnosis and monitor cytodiagnosis
Clinical samples (44 cases)

Microscopic cytodiagnosis	Monitor cytodiagnosis			Total
	Positive	Suspicious	Negative	
Positive	27 (90%)	3 (10%)		30 (100%)
Suspicious	4 (67%)	2 (33%)		6 (100%)
Negative	1 (25%)	1 (25%)	6 (75%)	8 (100%)

Microscopic cytodiagnosis	Monitor cytodiagnosis			Total
	B	C	D	
B	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	5 (100%)
C		5 (100%)		5 (100%)
D			2 (100%)	2 (100%)

Table 2 Comparison of the results for presumptive histologic type by microscopic cytodiagnosis and monitor cytodiagnosis

Microscopic cytodiagnosis	Monitor cytodiagnosis												Metastatic UC	Unknown type	
	MildASC	Mild-ModASC	ModASC	SevASC	Sq. Ca. susp	Sq. Ca.	Ad. Ca. susp.	Ad. Ca.	Small C Ca.	Large C Ca.	LCNEC				
MildASC	4 (50%)	1 (12.5%)	2 (25%)		1 (12.5%)										
Mild-ModASC	1 (100%)														
ModASC			7 (78%)	1 (11%)		1 (11%)									
Sq. Ca. susp					4 (67%)	2 (33%)									
Sq. Ca.					1 (14%)	6 (86%)									
Ad. Ca. susp.							1 (20%)	4 (80%)							
Ad. Ca.							1 (8%)	11 (92%)							
Small C Ca.									3 (100%)						
Large C Ca.										1 (100%)					
LCNEC											1 (100%)				
Metastatic UC													1 (100%)		
Unknown type														1 (50%)*	

MildASC : Mild Atypical Squamous Cell ModASC : Moderate Atypical Squamous Cell SevASC : Severe Atypical Squamous Cell

Ad. Ca. : Adenocarcinoma Sq. Ca. : Squamous cell carcinoma Small C Ca. : Small cell carcinoma Large C Ca. : Large cell carcinoma Metastatic UC : Metastatic Urothelial Carcinoma

* Histologic diagnosis was small-cell carcinoma

2. 推定組織型の一致率 (Table 2)

顕微鏡細胞診断とモニター細胞診断における推定組織病変の一致率は腺癌 12 例中 11 例 (92%)、扁平上皮癌 7 例中 6 例 (86%)、小細胞癌 3 例中 3 例 (100%)、大細胞癌 1 例中 1 例 (100%)、LCNEC 1 例中 1 例 (100%)、尿路上皮癌の肺転移 1 例中 1 例 (100%) であり、癌を推定した症例の一致率は良好であった。しかし軽度異型扁平上皮 8 例中 4 例 (50%)、中等度異型扁平上皮 9 例中 7 例 (78%) であり、異型扁平上皮はややばらつく傾向にあった。

3. 組織診断との一致率 (Table 3)

組織診断がついたものは 56 例中 25 例あり、組織診断との一致率は顕微鏡細胞診断 25 例中 22 例 (88%)、モニター

細胞診断 25 例中 24 例 (96%) と良好で、モニター細胞診断と顕微鏡細胞診断には差を認めなかった。

IV. 考 察

現在、Telecytology を行っている施設のほとんどがすでに Telepathology を行っており、同じシステムを利用して Telecytology 行っている場合が多い^{2,3,6,7}。しかし、新たに Telecytology を行う場合、高額投資が必要である。そのため一般の施設の予算で購入し運用することは現実的ではない。Acrobat は数万円で購入でき、ほかに顕微鏡、デジタルカメラ、パソコン (Windows, Macintosh 使用可)、モニター、イン

Table 3 Comparison between the histological diagnosis of forceps biopsy specimens and the microscopic cytodiagnosis and monitor cytodiagnosis

Histological diagnosis	Monitor cytodiagnosis	Microscopic cytodiagnosis
Adenocarcinoma	12/12 (100%)	12/12 (100%)
Squamous cell carcinoma	6/6 (100%)	5/6 (83%)
Small-cell carcinoma	4/4 (100%)	3/4 (75%)
Large-cell carcinoma	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Adeno-squamous cell carcinoma	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Metastatic Urothelial carcinoma	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Total	24/25 (96%)	22/25 (88%)

ターネット回線があればただちに Telecytology をはじめることができるため一般の施設の予算でも購入し運用が可能であると考えられる。

Telecytology では患者情報の漏洩やデータの改ざんなどの危険性を回避できる方法を選択しなければならない³⁾。Acrobat にはパスワードによるセキュリティとデジタル ID によるセキュリティの 2 種類の方法がある。さらにデジタル ID によるセキュリティは Self-sign セキュリティ, Windows の電子認証セキュリティ, サードパーティ製セキュリティの 3 種類の方法を利用することができる。このうちわれわれは設定が簡易で 2048bit RSA のキーアルゴリズムが利用でき、しかも Macintosh でも利用できる Self-sign セキュリティを利用した。山城ら⁴⁾が行っている FTP サーバと電子メールを利用する方法の場合、患者情報の漏洩を考慮し、患者を特定できる記述（患者氏名、生年月日、施設名、患者 ID など）を避ける必要があるだけでなく、画像データと電子メールを別に管理する必要がある。しかし Acrobat のデジタル ID によるセキュリティを利用した場合、閲覧する細胞診専門医だけに PDF へのアクセス許可を与えることができる。したがって PDF 内に患者情報や細胞検査士・細胞診専門医のコメント、判定を含めることができるため、データ管理も簡単である。しかし、たとえ PDF へのアクセスが許された細胞診専門医であってもパスワードと自分のデジタル ID ファイルの 2 つが必要でデジタル ID ファイルがないパソコンでは PDF へのアクセスはできない。そのため PDF を紛失したり、送信途中で盗まれたりしたとしても他者が PDF を開くことはできない。以上より Acrobat は患者情報の漏洩を回避できる機能を有していると考えられる。

Acrobat のフォーム作成機能と電子署名機能を用いることにより、細胞診専門医の電子署名入りの報告書を作成することができる。日本臨床細胞学会は細胞診精度管理ガイドラインのなかで、「陽性例・疑陽性例判定報告に関しては、細胞診専門医・指導医が必ずチェックし、いかなる理由があろうとも細胞検査士のみ署名では報告しない」として

いる。しかし、Telecytology では報告書に細胞診専門医の署名をすることはできない。そこでわれわれは報告書に細胞診専門医の署名を行う方法として、Acrobat の電子署名機能を利用した。この署名には細胞診専門医の自筆サインをスキャナで取り込み、それを報告書に署名することも可能である。事前に交換した電子証明書のなかに署名する細胞診指導医の情報があるため、正当性を証明することができる。また電子署名機能の「承認」を利用することにより文書内容が改ざんされていないことを証明できる。「承認」は一度しかできないので、すべての入力終了後に行う。これにより通常の報告書同様、信頼性の高い報告書を作成することができる。と考える。

Telecytology では標本の状況をいかに正確に伝えるかが重要である。日常業務において細胞検査士は標本をスクリーニングし、異型細胞にチェックし、細胞診専門医にコメントをつけて提出する。そして必要に応じて異型細胞について議論を行っている。Telecytology の場合、細胞診専門医が直接標本を観察することができないため、細胞検査士はデジタルカメラで撮影した画像と、コメントにより、正確に標本の状態を伝えることが必要となる。そのため使いやすいコミュニケーション方法が必要である。Telepathology, Telecytology において画像にコメントを付加する注釈機能（アノテーション機能）の必要性と重要性が報告されている³⁾。Acrobat にはコミュニケーションツールとして豊富な注釈機能がある。矢印ツールは特定の所見、たとえば腺腔様配列や細胞質内物質などを指しコメントを入れることができる。画像とは別に電子メールを使って、討議する方法¹⁾も行われているが、Acrobat の場合、画像に直接コメントを書くことができるため、より密な表現が可能となる。これはディスカッション用の顕微鏡で矢印を使って細胞の説明をするのと同じ効果である。ノートツールは弱拡大などの全体の所見を記入するのに適している。ものさしツールは核間距離を数値で表すことができ、不均等な細胞配列を表現することができる。リンクツールは弱拡大画像と強拡大

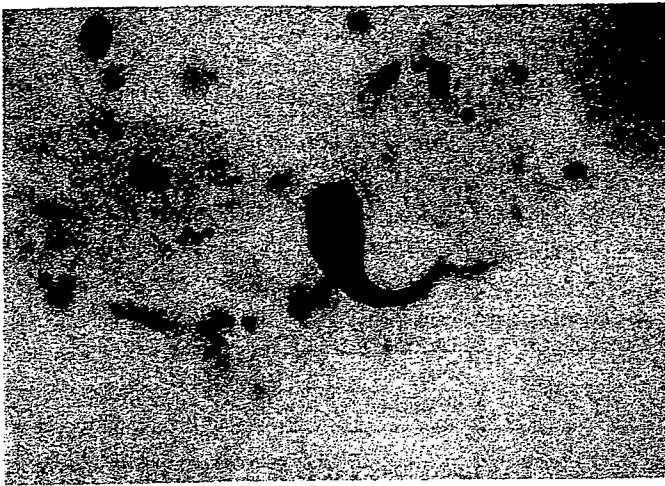


Photo. 2 This lung cancer screening case was diagnosed as D by monitor cytodiagnosis although it was diagnosed as B in microscopic cytodiagnosis (Pap. staining $\times 40$).



Photo. 3 The clinical case diagnosed as positive by monitor cytodiagnosis although it was diagnosed as negative by microscopic cytodiagnosis (Pap. staining $\times 40$).

画像をリンクすることができるため、顕微鏡で観察しているときと近い操作が可能になる。動画再生ツールはデジタルカメラで撮影した音声入り動画をPDF上で再生する機能で重積性のある細胞集団の状態を伝えるのに適している。このような豊富なツールを送信する細胞検査士と受信する細胞診専門医の双方で利用することにより、細胞画像ごとに密な意見交換ができる。これにより正確に標本の状態を伝えることができるとともに細胞所見の読み方や判定基準を統一する効果があると考えられる。

以上の機能を利用して行った Telecytology の診断成績は顕微鏡細胞診断の一致率が90%、組織診断との一致率が96%と良好であった。山城ら¹⁾の呼吸器細胞診を対象とした Telecytology の成績は90.7%でわれわれと同様の成績であり、呼吸器細胞診は Telecytology に用いやすいと考えられる。

しかし、Telecytology には細胞検査士と細胞診専門医との信頼性と判定基準の一致が重要である⁵⁾。今回、永年共に仕事をしてきた細胞診専門医と検討を行ったことも良好な成績を得た一つの原因と考えている。

診断成績は細胞検査士の経験や考え方により左右されることがある^{2,5,6)}。顕微鏡細胞診断で疑陽性とした6例中4例(67%)がモニター細胞診断で陽性と診断された。これは細胞検査士が所見を強調する場所のみを選んで撮影したことが原因であると考えられた。多数出現している異型細胞から5~6カ所選別する場合、どうしても所見を強調できる場所を選ぶ傾向があった。今回は組織診断との一致率96%と良好であったが、細胞検査士の細胞を選択する能力が良い方向に働けば相乗効果で診断率の向上が期待されるが、悪い方向に働けば誤診の原因になる。したがって事前

に細胞診専門医との間で細胞の選択、撮影倍率、必要画像枚数などを協議することや細胞検査士の精度管理が必要と考えられた。

診断成績は細胞検査士の撮影技術に左右されることがある⁴⁾。今回検討したうち、撮影画像が不十分のため過剰判定となった症例が2例あった。1例目は肺がん検診検体で顕微鏡細胞診断「B」軽度異型扁平上皮をモニター細胞診断「D」扁平上皮癌疑いと過剰判定した(Photo. 2)。これは細胞診専門医がモニター細胞診断に慣れていないこともあるが、小型の細胞はモニターでみると大きさが把握しにくく、強く判定したものと考えられる。これは1枚の標本中に出現する異型扁平上皮細胞の数は3~5個程度で小型のため対物10倍で撮影した画像は役に立たないことが多かった。そのため対物40倍の画像が中心になり、小型の細胞の大きさが把握しにくくなったことが原因と考えられた。対策として対物20倍で撮影した画像とAcrobatの拡大ツールとを組み合わせることで細胞の大きさの把握に役立つことがわかった。モニター画像を見直した結果「陰性：軽度~中等度異型扁平上皮」に変更された。2例目は診療呼吸器検体で顕微鏡細胞診断が「陰性」中等度異型扁平上皮をモニター細胞診断で「陽性」扁平上皮癌と過剰判定した(Photo. 3)。これは細胞検査士がコメントとして変性していることを正確に伝えなかったことと露出過剰で細胞質のOGの染色性がより強調されたことが原因と考えられた。対策としてNIKON COOLPIX 4500には自動的に露出をずらしながら5コマまたは3コマの画像を連続して撮影できる機能(ブラケットリング)があり、今回のような適正な露出補正やホワイトバランスの調整が難しい場合に利用すると役立つことがわかった。モニター画像を見直した結果「中

等度異型扁平上皮」と変更された。

組織診断との対比, 同一患者の画像検索, 同一診断症例を検索するなど, 診断後のファイルの管理は精度管理上重要である。Acrobatのカatalog機能を利用すれば複数のPDFから検索したい語句と一致する語句を瞬時に検索し, 合致した結果を表示できる。したがって経時的なデータ管理や同一患者や組織型の症例を検索することが可能である。しかし今回のようにセキュリティを設定したPDFは検索することはできない。そのためセキュリティを解除して同一フォルダ内にPDFを保管し管理するか, もしくはPDFを結合し1ファイルに統合(データベース化)し, セキュリティ設定をしたPDFとして保管するかを選択する必要がある。今回われわれは後者によりPDF管理を行った。これにより安全であると同時にさまざまな検索条件にて必要な症例を探すことが可能になった。

以上述べてきたように Telecytology に Acrobat を用いることは有用であるが, Telecytology を行うにあたり多くの問題点が存在した。特に, 細胞検査士の能力(細胞を選別する能力, 撮影技術, 標本の情報を正確に伝える表現力など), 細胞診専門医の診断能力, 判定基準, モニター細胞診断への慣れ, 精度管理などがあり, 誤診を避けるためにも経験を積むだけでなく具体的な対策が必要であると考え。

本論文の要旨は第46回日本臨床細胞学会総会において発表した。

Abstract

Objective : In order to determine whether Adobe Acrobat software can be effectively applied to telecytology, in this study we assessed the software in terms of concordance rates for judgments on a monitor screen (monitor cytodiagnosis) with the PDF files and ordinary microscopic diagnosis by cytologic and histologic examination of forceps biopsy specimens.

Study Design : Forty-four clinical samples (sputum and bronchial brushing and washing specimens) and 12 lung cancer screening samples (sputum) were used. Images of atypical cells photographed with a digital camera together with a request form, and a list of cases were converted into PDF files. After patient information and comments were added to the PDF files, the data sets were sent to cytopathologists by e-mail

secured with a digital ID. The cytopathologists opened the PDF files, made the diagnosis on a monitor screen, and returned the results by e-mail.

Results : The results for the diagnosis of the clinical samples showed that the same diagnosis was returned in 27 of the 30 cases that were positive by microscopic cytodiagnosis. The results for the diagnosis of the lung cancer screening samples showed that the same diagnosis was returned in all cases judged as C or D by the microscopic cytodiagnosis. The concordance rate for presumptive histologic types was 11/12 for adenocarcinoma, 6/7 for squamous cell carcinoma, 3/3 for small cell carcinoma, 1/1 for large cell carcinoma, 1/1 for LCNEC, and 1/1 for pulmonary metastasis of Urothelial carcinoma; thus, the concordance rates between monitor cytodiagnosis and microscopic cytodiagnosis were high. The concordance rate with histological diagnosis by forceps biopsy was 22/25 for microscopic cytodiagnosis, and 24/25 for monitor cytodiagnosis; thus, no significant difference was observed.

Conclusion : Adobe Acrobat software is cheap and includes good security and annotation functions, and it was found to be effective for telecytology in this study.

文 献

- 1) 山城勝重, 川村直樹, 松林 聡, 土田貴美子, 岩本和彦, 広瀬 徹・ほか. 日常使用を実現した北海道のテレサイトロジー. 日臨細胞誌 1998; 37: 305~312.
- 2) 土橋康成, 真崎 武. テレサイトロジーの現状. 医学のあゆみ 2001; 196: 877~880.
- 3) 経済産業省商業情報政策局. 平成16年度テレバソロジー普及促進調査事業報告書2004.
- 4) 真崎 武, 土橋康成. 細胞診における画像電子化の技術課題. 日臨細胞誌 2004; 43: 191~194.
- 5) 川村直樹, 吉田由香里, 酒井一博, 山城勝重, 松林 聡, 土田貴美子・ほか. インターネットを利用した遠隔細胞診の診断成績と課題. 日臨細胞誌 2004; 43: 205~213.
- 6) 安達博信, 井藤久雄. モニター上と直接検鏡での細胞診断の比較と遠隔細胞診の診断画像選択における施設間差. 日臨細胞誌 2004; 43: 214~221.
- 7) 伊藤雅文, 小木曾薫, 佐分利あゆみ, 林 総枝, 嶋崎美穂, 渡辺真由美・ほか. 術中迅速組織診断の補助診断としての遠隔細胞診の有用性. 日臨細胞誌 2004; 43: 222~226.
- 8) 矢羽田一信, 伏見 恵, 川井一男, 赤土洋三, 宝来 威. 喀痰集細胞法(郵送-Dithiothreitol法)の開発. 日臨細胞誌 1987; 26: 398~403.