

200720034A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

革新的な診断技術を用いたこれからの
肺がん検診手法の確立に関する研究

(CT肺がん検診有効性コホート研究・
喀痰細胞診有効性症例対照研究)

平成 19 年度

総括・分担研究報告書

主任研究者 中山富雄

平成 20(2008)年4月

目 次

I. 総括研究報告

革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究

中山 富雄 ---- 2

II. 分担研究報告

1. 大阪府における地域住民を対象としたCT検診受診者の追跡調査に関する研究

中山 富雄 ---- 21

2. 新潟県における職域CT検診の追跡調査に関する研究

新妻 伸二 ---- 32

3. 岡山県における岡山県における間接X線写真無所見者を対象としたCT検診の
追跡調査に関する研究

西井 研治 ----36

4. 喀痰細胞診の有効性評価に関する研究

佐藤 雅美 ----38

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---- 43

III. 研究成果の刊行物・別刷 ---- 47

総括研究報告書

革新的な診断技術を用いたこれからの
肺がん検診手法の確立に関する研究

主任研究者 中山 富雄 大阪府立成人病センター 調査部疫学課 課長

研究要旨 我が国で従来行われてきた肺がん検診の効果に一定の効果があることは確認されているが、その効果は十分ではなく、革新的な診断技術を用いた検診手法の開発と導入が期待されている。本年度は、CT 検診の有効性を評価するコホート研究（研究 A）と、喀痰細胞診の有効性を評価する研究（研究 B）を実施した。（研究 A）新潟の通常検診群を再構築し、CT 検診群 47,158 人、通常検診群 84,496 人を確定させた。追跡期間を2年ごとに区切って多変量解析を行うと、非喫煙者では、初回検診後4年以上で統計学的有意に CT 検診群の肺癌死亡ハザード比が低下した。喫煙者では2回連続受診者に限定した場合にのみ、6年以上経過した時点で肺癌死亡ハザード比が低下した。今後、追跡期間を更に延長する予定である。（研究 B）喀痰細胞診の標的疾患である肺門部扁平上皮癌の罹患状況を把握するために、肺門部早期扁平上皮癌の全国調査を開始した。また宮城県の男性喫煙者に対する喀痰細胞診の発見がんの分析では、末梢型扁平上皮癌は、減少傾向にあるが、肺門型扁平上皮癌は 2000 年までの時点では、少なくとも低下は観察されていなかった。

分担研究者

中山 富雄	大阪府立成人病センター 調査部疫学課	課長
長尾 啓一	千葉大学総合安全衛生管理機構	機構長
新妻 伸二	新潟県労働衛生医学協会プラーカ健康増進センター	所長
吉村 明修	日本医科大学 呼吸器感染腫瘍内科	准教授
中川 徹	日立健康管理センタ	主任医長
西井 研治	岡山県健康づくり財団附属病院	院長
岡本 直幸	神奈川県立がんセンター がん予防・情報研究部	部門長
佐藤 雅美	宮城県立がんセンター	医療部長

A. 研究目的

2005年の人口動態統計によれば、我が国における肺がん死亡数は男45,189人、女16,874人で、それぞれがん死亡の第1位、第3位を占めており、がん対策上大きな位置を占めるがんの一つである。肺がん患者の生存率は約10%と低く、治療法の進歩に伴う改善傾向が見られない代表的難治がんの一つである。肺がんの原因は主に本人の喫煙であり、重喫煙者という明瞭な罹患高危険群が存在する。特に我が国の成人男性喫煙率は約55%と先進国の中では依然高率であり、その意味では我が国の成人男性の過半数が肺がんの罹患高危険群であると言える。この肺がん対策として、最も重要なものは喫煙対策であることは言うまでもないが、禁煙者における肺がんリスクは、禁煙後も長期間残存することが示されており、喫煙対策だけで肺がん死亡率を短期間に減少させるには限界があると考えられる。

我が国では、単純X線と高危険群（主に喫煙指数600以上の喫煙者）に対する喀痰細胞診を用いた肺がん検診（以下従来型検診）が、1987年より老人保健法のがん検診として導入され、ほぼ全国的に広く行われてきた。この従来型肺がん検診が肺がん死亡率減少効果を示す科学的根拠は世界的に見ても乏しく、他の諸外国で従来型肺がん検診は健康施策としては推奨されていなかった。しかし我が国で行われた6つの症例対照研究の成績はいずれも年1回の従来型検診受診により30-50%の死亡率減少効果があることを示しており、2001年に出された「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書では、従来型検診が適切に行われれば、死亡率減少に寄与する可能性が高く、継続して実施する相応の根拠があると指摘されている。また2004年度に改訂さ

れたUS preventive Service Task forceの肺がん検診に対する勧告は、以前のgrade D(定期的スクリーニングとして推奨しないだけの証拠がかなりある)から、日本の症例対照研究の結果等をふまえて、grade I(定期的スクリーニングを勧告することを決定するだけの判断根拠が十分でない)に変更された。

ところが、従来型肺がん検診は、他の臓器のがん検診に比べて精度が低いことも事実であり、精度の高い新たな検診手法の開発が必要とされている。従来精密検査機器として使用されてきたCTを、肺がん検診のスクリーニング段階で用いることで、従来型検診の数倍の肺がん発見率が得られることが、我が国の複数の施設から世界に先駆けて報告されている。すでに我が国では毎年10万人以上がCT検診を受診し、数百例の肺がん症例が発見され、その約8割が外科的切除をうけている。先駆的に行われた一部のCT検診発見肺がんの5年生存率は約70%と、従来型検診の2倍であり、大幅な予後改善がもたらすことが期待される。ただし生存率のみの評価は、lead time bias、length bias、self-selection bias、overdiagnosis biasの4つのバイアスの影響のために、死亡率減少効果を過大に推定することが知られている。特にCT検診の場合、前臨床期発見可能期間（検診で発見可能となってから症状が発現するまでの期間）の長さが5~10年と非常に長いとされており、これらのバイアスの影響を強く受けると考えられる。従って、生存率による死亡率減少効果の推定には限界があり、CT検診受診者と非受診者の間で、肺がん死亡率を直接比較する研究が必須と考えられる。

一方、高い発見率を誇る低線量CTをもつてしても、肺門部の太い気管支発生の肺がん

を初期の段階で発見することはきわめて困難とされている。気管支粘膜の微小な変化をとらえることは、最新の画像診断をもってしても、不可能とされており、肺門部肺がんの発見には喀痰細胞診の併用が必要とされている。しかし喀痰細胞診を追加することにより、肺がん死亡率をさらに減少させることができるか否か、またその大きさについては、結論がでていない問題であり、これについても検討する必要がある。

そこで本研究班では、肺野末梢発生肺がんを標的とした低線量CT検診と肺門部肺がんを標的とした喀痰細胞診が、それぞれ受診者集団の肺がん死亡率を減少させるか否かを検討することを、研究目的とした。

B. 研究方法

本研究においては、低線量CTの死亡率減少効果を評価する研究を研究A、喀痰細胞診の死亡率減少効果を評価する研究を研究Bとした。

(研究A)すでに実施されたCT検診の受診者を研究群(CT検診群)、ほぼ同時期に同地域で行われた従来型検診の受診者を対照群(通常検診群)として、過去にさかのぼって登録し、コホートとして追跡し、その予後を把握し、両群の累積肺がん死亡率をエンドポイントとして比較することを、研究Aの方法とした。またその際、両群の男女別・年齢別・喫煙指数の差異を層別化解析などで調整する手法を採用する。

平成13~15年度厚生労働科学研究費 効果的医療の確立推進臨床研究事業「がんの高罹患群の抽出とその予後改善のための研究」班において設定した全国9地区(大阪府・長野県・愛媛県・千葉県・東京都荒川区・新潟

県・茨城県日立市・神奈川県・岡山県)のコホートを、本研究においても継続して追跡調査することにした。

表1に各地区で行われている検診の形態を示した。

(対象者の定義)

検討の対象として、当該検診を検討期間中に受診した40才以上の男女を対象集団と定義し、登録した。喫煙情報不詳例や75才以上の高齢者に関しても原則として、登録し解析の段階で対応することとした。CT検診と従来型検診は平行して行われており、各検診を交互に受診するものが存在することが想定されたが、これらはCT検診の初回受診年度をもって、CT検診群として登録するものとした。CT検診の定義としては、スクリーニング目的での低線量全肺野らせんCTの撮影とし、診断目的での通常線量の胸部CTは含めなかった。年齢に関しては、受診日の満年齢を用いた。各地域では、誕生日検診が行われており、満40才の誕生日と同じ月に受診する場合もみられたが、これらは対象に含めなかった。また経年検診が行われている場合は、検討対象期間中に複数回の受診が行われ、2回目以降に40才以上となるケースも見られたが、これらは40才以上の受診について解析した。

(喫煙情報)

喫煙の情報に関しては、登録時以外の喫煙情報も入手できる場合は、個人単位で評価し、できるだけ喫煙指数の高いと考えられるデータを採用した。具体的には一日喫煙本数が毎年異なる申告の場合は、最大の本数を採用し、喫煙開始年齢が異なる場合は、より若年側に申告している年齢を採用した。喫煙指数は、一日喫煙本数と喫煙年数の積で求めたが、どちらかが不明(もしくは両者不明)の場合は、

喫煙指数計算不能とした。

受診年はカレンダー歴を採用し、遅くとも2002年8月までに検討期間内で最初の検診を受診したものを採用した。通常検診群に関しては、追跡作業の軽減のため、地区によっては、追跡期間が短いものを対象から外した。

1年間に2回検診を受診している場合は、判定結果を集計する際に、カレンダー歴のみで早い受診日の判定を採用した。

追跡は、登録時から2005年12月31日までとし、転出は転出日で打ち切りとした。愛媛地区に関しては、2003年以降の追跡調査は続行不能であるため、2002年12月31日までの追跡とした。職域検診を対象とする新潟に関しては、CT検診群は住所情報を把握できていたので、住民票により異動を確認した。通常検診群は職場に在職か否かを確認し、退職者に関しては、住所情報の提供を依頼したが、約半数の事業所で住所情報の提供を拒まれた。このため、通常検診群で約総4000人弱の追跡不能が発生した。このため、新潟の通常検診群に関しては、住所判明者のみに対象を変更し、住民票による異動確認とすることとし、データベースを再構築した。このため通常検診群は昨年度までの12,119名から4,644名と大幅に減少した。また日立に関しては、健保組合からの脱退者で日立市在住者は住民票により異動を確認し、市外への転出をもって転出とした。市外在住者に対しては郵便と電話で安否の確認を行い、連絡のつかなかったものは、健保組合からの脱退日をもって打ち切りとした。死因の同定を目的として総務省へ人口動態調査死亡小票の目的外使用を申請していたが、閲覧の許可が平成18年2月14日付けの官報に総務省告示第92号として掲載された。これを受けて、各地域で

は該当市町村長宛に協力依頼を申請し、対象者名簿の住民票を元にした異動情報の調査を行った。

死因の把握に関しては、当該保健所で、死亡小票を閲覧した。死因として、人口動態調査死亡票の死亡死因一覧表にコードされた原死因コードを解析に用いたが、肺がん死亡と考えられる症例に関しては、各分担研究者がすでに入手している臨床情報を元に、一部の地域では再分類を行なった。

解析として、各コホートを喫煙状況別（非喫煙者、喫煙者；過去喫煙含む）に2分し、男女別の肺がん粗死亡率・全死因粗死亡率を求めた。また両群の年齢階級分布を用いて間接法で追跡期間内の男女別期待死亡数を肺がんと全死因死亡について求めた。期待死亡数を求めるにあたって、個人単位で追跡年が1年を超える毎に年齢が増えるものとして計算した。年齢階級別死亡率は平成12年の人口動態統計を用いた。さらに追跡期間を0-1.9、2-3.9、4年以上、2年ごとに3つに区切り、対照群（通常検診群）を基準とした研究群（CT検診群）の肺がん死亡ハザード比を求めた。肺がん死亡ハザード比を求めるにあたっては、ポアソン回帰分析を用いて、非喫煙者では性・年齢・研究地区を調整因子とし、喫煙者では更に喫煙指数を調整因子に加えた。またself-selection biasの大きさを評価するために、同様に全死因死亡・他がん死亡についてもハザード比を求めた。特に喫煙者に対しては、2年連続受診者に限った解析を行った。2年連続受診者に限った解析では登録後最初の1年間は少なくとも生存しているものに限定したため、追跡期間を2-3.9年、4-5.9年、6年以上の3つに区分して分析した。

（研究B）

喀痰細胞診の標的疾患である肺門部早期扁平上皮癌については、近年減少してきているという報告がある。そこで全国調査に向けた検討を開始した。日本肺癌学会集団検診委員会と日本臨床細胞学会総務委員会内にそれぞれ肺癌検診の喀痰細胞診に関する小委員会を新たに設置し、適切な調査法に関する検討を行った。

また宮城県の1982年から2000年の肺癌検診における男性扁平上皮癌例の発生部位の推移を比較した。発生部位は肺門と末梢の2群に分けて比較した。

(倫理面への配慮)

(研究A)

研究初年度に、資料1に示す「研究班における個人情報保護規定」を設けた。また各地域での検診実施施設内に施設データセンターを設置し、研究対象者の個人情報の管理を図り、大阪府立成人病センター調査部疫学課に設置した中央データセンターには、個人識別情報を削除し、匿名化された情報のみが送られてくるようなシステムを構築した。本研究計画は、平成13年10月30日に行われた大阪府立成人病センター倫理審査委員会において、大阪府立成人病センターのホームページで研究計画を広報することを条件に承認された。これをうけて各施設で倫理審査委員会が存在する場合は順次その承認を得た。平成14年4月より大阪府立成人病センターのホームページ上で公開中である。

<疫学研究に関する倫理指針との整合性>

平成14年6月17日付けで、文部科学省研究振興局長と厚生労働省大臣官房厚生科学課長の連名で、配布された疫学研究に関する倫理指針の施行等についての通知によれば、本研究計画は、「人体から採取された試料(血液

や遺伝子)を用いない場合」の「既存試料等のみを用いる観察研究」に相当する。この場合、「研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の実施についての情報を公開しなければならない。」と規定されている。

本研究は過去に検診を受診したものを後から追跡する研究であり、追跡研究に対するインフォームド・コンセントを本人から得ていないが、そのことを研究計画書に明示した上で、倫理審査委員会での公開を条件に承認を得ている。また、実際に大阪府立成人病センターのホームページ上で研究計画を公表中である。このことから、本研究が疫学研究に関する倫理指針を満たしているものと考えられる。

(研究B)

すでに報告された個人識別情報を含まない資料を用いた分析であり、個人に一切の倫理上の不利益は起こりえない。

C. 研究結果

(研究A)

昨年までの時点では、1995年以降の40歳以上のCT検診受診者47,158人(男性29,971人、女性17,187)と通常検診の受診者91,971人(男性36,437人、女性55,534人)が登録されていたが、新潟の通常検診群の再構築により、通常検診群は84,496人(男性31,158人、女性53,338人)となった(表2)。

以下に解析結果を示す。

表3に各群の性・年齢構成を示した。男女比はCT検診群が約1.7:1で男性が多いが、通常検診群は約1:1.7で女性が多い。これはCT検診が意図的に肺癌の高罹患群をリクルートしたのに比べて、従来型検診では受診希

望者をそのまま受診させてきたためであり、地域保健・老人保健事業報告に報告されている住民検診受診者の男女別構成とほぼ同じである。また年齢では、CT検診群の男性が50歳代が最頻であるが、他はすべて60歳代が最頻であった。CT検診群は70歳未満の受診者が多かったが、通常検診群の2割強を70歳以上が占めていた。新潟の通常検診群の再構築により昨年度までに比べて通常検診群の60歳未満の各年齢階級は1000人前後づつ減少した。

表4に喫煙状況の分布を示す。CT検診群では、長野が登録時の問診票により、喫煙状況が把握されたため、不明は男性の2.7%、女性の5.3%にとどまった。通常検診群も昨年度までの登録例では女性の不明例が15%を占めていたが、新潟の通常検診群の再構築により、不明は男性の6.0%、女性の7.6%と大幅に減少した。現在喫煙者の割合は、CT検診群の男性で50.6%と高く、通常検診群では34.2%と低かった。

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

異動状況の調査結果を表6に示す。CT検診群の現存者は男性で91.6%、女性で94.5%、通常検診群では男性で86.6%、女性で91.9%であった。転出はCT検診群で男女とも4%前後で、通常検診群では男女とも3%前後であった。死亡はCT検診群で男性4.0%、女性1.8%であったが、通常検診群は男性10.2%、女性4.7%と、通常検診群の死亡が多かった。通常検診群で死亡が多いのは、通常検診群で追跡期間が長いこと、登録時80才以上の高齢

者層の影響と考えられる。

表7に各群の5才階級別追跡人年を示す。CT検診群の男性の総追跡人年は166,541.6人年、女性では91,639.2人年で、一方通常検診群の総追跡人年は男性218,357.2人年、女性では393,738.4人年であった。平均追跡期間はCT検診群5.5年で、通常検診群は7.2年であった。

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

表8に各群の男女別粗死亡率を示した。CT検診群の肺癌粗死亡率は男性で70.3、女性で15.3(いずれも対10万人年)、通常検診群の肺癌粗死亡率は男性で120.0、女性で32.5であった。通常検診群の肺癌死亡率を1とした場合のCT検診群の相対肺癌死亡率は、男性で0.59、女性で0.47であったが、同様にして求められた相対全死因死亡率は男性で0.49、女性で0.52であり、CT検診群の方が全死因でも死亡しにくい集団であることが示された。相対全死因死亡率で調整した調整相対肺癌死亡率は男性で1.20、女性で0.90であり、粗死亡率では、男女とも両群間に差がない傾向にある。

表9に間接法で求めた実測期待比を示した。年齢を調整したCT検診群の肺癌死亡の実測期待(O/E)比は、男性で0.52、女性で0.25であった。通常検診群の肺癌死亡実測期待比は、男性で0.98、女性で0.40であった。全死因死亡でみると、CT検診群の実測期待比は、男性で0.47、女性で0.19、通常検診群の実測期待比は男性で0.89、女性で0.38であっ

た。全死因死亡の偏りを調整してみても、男女とも CT 検診群による死亡率減少効果の上乗せは観察されなかった。

次に追跡期間別に求めた肺がん・全死因死亡の粗死亡率を示す(表 10、12)。非喫煙者の肺がん・全死因粗死亡率を見ると、どの追跡期間においても通常検診群の肺がん・全死因死亡率が CT 検診群に比べて大きいことが示されているが、特に 4 年以上のところ、肺がん死亡率の差が全死因死亡の差に比べて拡大していることが示されている。非喫煙者に対して通常検診群を基準とし、性別・年齢・地域をポアソン回帰分析で調整した CT 検診群の肺がん・全死因・他がん死亡ハザード比を表 11 に示した。他がん死亡のハザード比は追跡期間が進んでもほぼ 1 であり、全死因死亡のハザード比は 4 年以上で統計学的に有意となるものの、ハザード比の大きさは 0.79 と小さかった。しかし肺がん死亡のハザード比は 2-3.9 年で 0.28、4 年以上で 0.30 となり 4 年以上で統計学的有意であった。非喫煙者に対しては、年齢・地域を調整すれば、追跡期間が 4 年以上経過すると約 70% の肺がん死亡率減少効果があることが示唆された。喫煙者(過去喫煙者を含む)に対しても、同様の解析を行った。表 12 に喫煙者の肺がん・全死因粗死亡率を示した。非喫煙者と異なり、CT 検診と通常検診群との粗死亡率の差は全死因死亡で大きく、肺がん死亡で小さかった。表 13 に性別・年齢・喫煙指数を調整した喫煙者の肺がん・全死因・他がん死亡ハザード比を示した。登録開始直後 0-1.9 年の CT 検診群の肺がん死亡ハザードは 1 より高く、逆に全死因死亡・他がん死亡のハザード比は有意に低かった。追跡期間が延びても、肺がん死亡ハザード比は全死因死亡・他がん死亡ハザード

とほぼ同じ大きさで推移し、死亡率減少の方向にあるとは言えなかった。

喫煙者について連続受診者に限って同様の解析を行った。CT 検診群 10,410 例、通常検診群 9,831 例に限定した解析となった。表 14 に肺がん・全死因粗死亡率を示した。登録後 5.9 年までは CT 検診群と通常検診群との間の肺がん死亡と全死因死亡粗死亡率の比は変わらずに推移したが、6 年以上で肺がん粗死亡率の比が大きくなっていった。表 15 に複数回受診者に限った喫煙者の性別・喫煙指数・地域を調整した肺がん・全死因死亡・他がん死亡ハザード比を示した。解析対象者数が少ないため変動があるが、全死因と他がん死亡では CT 検診群のハザード比はほぼ 1 の状況で推移したが、肺がん死亡に関しては 6 年以上で統計学的有意に低下した。

(研究B)

1) 肺門部早期扁平上皮癌の全国調査に向けた検討

日本肺癌学会集団検診委員会と日本臨床細胞学会総務委員会内にそれぞれ肺癌検診の喀痰細胞診に関する小委員会を新たに設置し、計 2 回の検討委員会を実施した。全国調査の具体的アンケート文面を作成した。

また、肺門部早期扁平上皮癌の実態を正確に把握しうるのは PDT や手術などの治療局面よりは、気管支鏡による診断時であると考えられたため日本呼吸器内視鏡学会との合同の全国アンケート調査が最も適切であるとの結論に至った。現在、実施にむけて日本呼吸器内視鏡学会に働きかけを行っている。

2) 宮城県における肺癌検診発見扁平上皮癌例の発生部位の推移に関する検討

図 2 に示すように、1982 年から 2000 年宮城

県肺癌検診における男性扁平上皮癌例の発生日別別の推移を検討した。その結果、80年代から増加を続けていた末梢発生の扁平上皮癌は1994-97年をピークとし以後減少傾向がみられた。一方で、肺門部発生の扁平上皮癌の年間発生数は少なくとも2000年までは大きな変動は見られなかった。

D. 考察

増加し続ける肺がんの二次予防対策として低線量CTを用いた肺がん検診が世界的に注目されているが、その有効性はまだ立証されていない。本「研究A」は、コホート研究の手法を用い、従来我が国で行われてきた間接X線と喀痰細胞診を用いた従来型検診受診者集団（通常検診群）と低線量CT検診受診者集団（CT検診群）とを、肺癌死亡率減少効果という指標で比較する研究である。平成13年に効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において全国9地区でコホートを設定し、2期目の追跡を実施した。当初の予定では前年度に全9地区の追跡調査を完成させる予定であったが、平成17～18年の市町村合併の影響を受け、死亡小票閲覧申請にあたって、当該市町村名の度重なる変更のため、申請書の変更は10数回に達し、その許可が官報に掲載されたのが、平成18年の2月となってしまった。このため実際の追跡調査は約半年の期間しか残されず、合併した直後の市町村からは、協力を拒まれる例が続出した。協力拒否の背景には、個人情報保護法に対する過剰反応があり、県および市町村の担当者への研究の意義および個人情報保護に対する研究班の対応、疫学研究に関する個人情報保護ガイドラインに沿ったものであることなどを、繰り返し説明し理解を図ったものの、結局は調査

を実施できないという状況に一部の地域で陥った。新潟では、通常検診群を職場単位で登録していたが、職場および健保組合からの異動情報の入手が困難となったため、結局住所情報を入手している個人に限定し、通常検診群を再構築した。この結果喫煙指数不明例等の情報が不十分な60才未満の通常検診群登録者は減少し、CT検診群との比較性は逆に改善したと考えられる。一方愛媛では、異動情報の調査に自治体の協力が全く得られず、結局2期調査の実施は断念せざるを得なかった。このため、今回の解析結果は8地区分の2期目の追跡結果と1地区分の1期目の追跡結果をあわせたものである。

今回の解析結果では、喫煙状況別の解析で、非喫煙者では、CT検診の少なくとも一度の受診で初回受診後2年以上から肺がん死亡リスクの低下が観察され、4年以上経過した時点で統計学的有意であった。他がん死亡ではCT検診群の死亡リスクの低下は、追跡期間を延長しても観察されなかったが、全死因死亡では4年以上経過した時点で統計学的有意に死亡リスクの低下を認めた。このことから非喫煙者においてCT検診群と通常検診群の間では、性・地域・年齢を調整しても、self-selection biasが混入することが示唆された。研究対象地域においては、非喫煙者のCT検診のリクルートは積極的には行わず、強い受診希望を訴えるものを受診させていた。このような受診希望者は、健康意識が高いため死亡リスクが低いものと考えられる。しかし肺がん死亡リスクの減少が、self-selection bias単独では説明できないと考えられる、まず第一にハザード比の大きさが0.30と全死因死亡の0.73に比べて小さいこと、第二に他がん死亡ではハザード比はほぼ1の状態であるこ

との二点である。この二点からは、非喫煙者のCT検診受診による肺がん死亡リスクの減少は、バイアスのみでは説明できないと考えられる。

一方喫煙者においては、非喫煙者と同様の解析では、CT検診の受診による肺がん死亡の減少は観察されなかったが、全死因死亡・他がん死亡は初回受診後2年以内で統計学的有意にCT検診群の方が低かった。喫煙者においても self-selection bias が混入していると考えられるが、肺がんのハザード比を見ると、逆にCT検診群の方が高い傾向にある。これはCT検診群が通常検診群よりも肺がん死亡を正確に把握した (information bias) ためと考えられる。

喫煙者の肺がんは非喫煙者に比べて進行速度の速いものが多いことから、一度だけの受診では効果が乏しく、連続受診が必要と考えられる。したがって、連続受診者に限った解析を行った。すると6年以上経過した時点で、統計学的有意に肺がん死亡リスクの減少が観察された。この解析においては、両群間で全死因死亡・他がん死亡で死亡リスクの差は観察されなかった。

この解析では、追跡期間の区分等モデル上検討すべき点があり、まだ確定した解析ではない。しかしこの結果からは、喫煙者においてはたとえ2回連続受診を行っても、受診後5年以内の肺がん死亡リスクの低下は、観察されなかった。このことはCT検診でも喫煙者に多い進行速度の速い肺がんの死亡リスクを軽減する力に乏しいことを示唆している。いずれにせよ喫煙者に関しては、本研究では必ずしも確定的な肺がん死亡率の差を観察できている訳ではなく、また本研究のように受診者の大半が初回のみ受診に止まる集団で

は、検証は困難といわざるを得ない。喫煙者に関しては追跡期間を少なくとも6年以上としたランダム化比較試験などの別の研究を実施する必要がある。

喀痰細胞診の有効性評価である「研究B」では、喀痰細胞診の標的疾患である肺門部早期扁平上皮癌の全国調査を予定している。現在までに本研究班において、大阪府と宮城県で肺がん検診発見癌を対象とした二つの調査が行われているが、大阪府では喀痰細胞診発見の肺門部扁平上皮癌が減少、今回の宮城の調査では不変という結果であった。この相反する結果のどちらが正しいかが、全国調査で明らかになるものと考えられる。旧来喀痰細胞診は、画像診断を補完するものとして、肺癌のスクリーニングに用いられてきたものの、死亡率減少効果という点においても明確な結論は得られていない。今回の調査により患者発生状況が明らかになれば、肺がん検診全体における現在の喀痰細胞診の寄与度が明らかになると考えられる。

E. 結論

平均追跡期間 5.5 年という範囲での解析において、CT 検診の受診により非喫煙者では受診後 4 年目から統計学的有意な肺がん死亡リスクの減少が観察された。一方喫煙者では 2 年連続受診者に限定した場合に、受診後 6 年以上から肺がん死亡リスクの減少が観察された。喀痰細胞診の評価研究では、肺門部早期扁平上皮癌の全国調査を予定している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsushima K, Li F, Haniuda M, Takahashi Y, Suzuki T, Hanaoka T, Takayama F, Koizumi T, Kubo K, Yamanda T, Kondo R, Fushimi H. Long-term follow-up study of a population-based 1996-98 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 58:329-341, 2007
2. 佐川元保, 中山富雄, 遠藤千顕, 相川広一, 薄田勝男, 佐久間勉. 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. *EBM ジャーナル* 8(2):50-57, 2007
3. 矢羽田一信, 中山富雄, 楠 洋子. 市販ソフトを用いた Telecytology system の開発. *日本臨床細胞学会誌* 46(2):77-83, 2007
4. 児玉 憲, 尾田一之, 岡見次郎, 前田 純, 王 蕾, 東山聖彦, 中山富雄. 癌治療切除術後サーベイランスの意義と問題点
2. 肺癌 *日本外科学会雑誌* 108(3):107-112, 2007
5. 児玉 憲, 東山聖彦, 尾田一之, 岡見次郎, 前田 純, 中山富雄. 小型肺がんに対する明確な縮小手術適応基準の確立に関する研究. *CT 検診* 14(2):96-100, 2007
6. 中山富雄, 竹中明美, 内田純二, 今村文生, 東山聖彦, 児玉 憲. 肺癌の臨床細胞診断の現状. *肺癌* 47(7):941-943, 2007

7. 中山富雄. 肺癌検診の精度管理のあり方. *肺癌* 47(6):757-759, 2007

2. 学会発表

1. 中山富雄, 長尾啓一, 吉村明修, 西井研治. わが国における CT 肺がん検診有効性評価研究の現状. 第 47 回日本呼吸器病学会(東京), 2007/5
2. 竹中明美, 中山富雄, 東山聖彦, 成瀬靖悦. 末梢型扁平上皮癌細胞の細胞像と喀痰細胞診の意義. 第 48 回日本臨床細胞学会春期大会(千葉市)2007/5
3. 中山富雄. 肺癌検診ガイドラインにおける CT 検診の評価と現状での考え方. 第 15 回日本がん検診・診断学会(京都) 2007/5
4. 中山富雄, 竹中明美, 成瀬靖悦, 南雲サチ子. 大阪府における肺扁平上皮癌の動向. 第 46 回日本臨床細胞学会秋季大会(仙台市), 2007/12.
5. 中山富雄. 肺がん検診システムの問題点. 第 23 回肺がん集検セミナー(名古屋市), 2007/11

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

表1. 各地区の検診様式と検討期間

地区名		CT 検診群	通常検診群
大阪	検診様式	同一 5 市町での住民検診	
	期間	1998～2002	
長野	検診様式	同一 29 市町村での住民検診	
	期間	1996～1999(1999 年は 1 市)	1996 年のみ評価
千葉	検診様式	3 市町での住民検診	5 市町村での住民検診
	期間	1996～2002	1996 年のみ評価
愛媛	検診様式	同一 30 市町村での住民検診	
	期間	1999～2002	1999～2000
荒川	検診様式	荒川区での住民検診	
	期間	1996 年度の検診を評価	
岡山	検診様式	同一 K 市での住民検診受診者で、2000 年の胸部間接 X 線撮影で無所見者のうち喫煙歴を有するもの	
	期間	2000	
新潟	検診様式	肺ドック	職域結核検診
	期間	1995～2002	1996～2002
日立	検診様式	職域総合健康診断	
	期間	1998～2002	
神奈川	検診様式	神奈川県予防医学協会での会員制検診	茅ヶ崎医師会個別検診
	期間	1996～2002	1996～1998

表 2. 各地区の登録者数（新潟の通常検診群の再構築後）

	CT 検診群		通常検診群	
	男性	女性	男性	女性
千葉	2,031	2,333	3,475	7,541
荒川	927	942	4,371	5,117
日立	8,577	1,964	0	0
新潟	5,306	1,323	2,693	1,951
神奈川	1,300	527	3,389	6,359
大阪	2,766	1,925	4,181	9,201
長野	4,200	3,574	7,341	15,090
岡山	830	57	1,169	122
愛媛	4,034	4,542	4,539	7,957
総計	29,971	17,187	31,158	53,338

表 3. 両群の性・登録時年齢構成別分布

登録時 年齢	CT 検診群				通常検診群			
	男性	(%)	女性	(%)	男性	(%)	女性	(%)
40-44	1,970	6.6	998	5.8	2,712	8.7	5,155	9.7
45-49	3,486	11.6	1,666	9.7	3,534	11.3	6,719	12.6
50-54	6,292	21.0	3,038	17.7	3,057	9.8	6,408	12.0
55-59	5,793	19.3	3,248	18.9	3,087	9.9	7,056	13.2
60-64	5,216	17.4	3,363	19.6	4,933	15.8	8,166	15.3
65-69	3,783	12.6	2,578	15.0	5,303	17.0	7,824	14.7
70-74	2,310	7.7	1,584	9.2	4,443	14.3	6,033	11.3
75-79	825	2.8	557	3.2	2,290	7.3	3,564	6.7
80-84	245	0.8	131	0.8	1,266	4.1	1,750	3.3
85-	51	0.2	24	0.1	533	1.7	663	1.2
計	29,971	100.0	17,187	100.0	31,158	100.0	53,338	100.0

表 4. 両群の喫煙状況

	CT 検診群				通常検診群			
	男性	(%)	女性	(%)	男性	(%)	女性	(%)
不明	798	2.7	918	5.3	1,863	6.0	4,054	7.6
現在喫煙	15,172	50.6	1,334	7.8	10,660	34.2	2,559	4.8
過去喫煙	8,502	28.4	659	3.8	8,217	26.4	2,361	4.4
非喫煙	5,499	18.3	14,276	83.1	10,418	33.4	44,364	83.2
計	29,971	100.0	17,187	100.0	31,158	100.0	53,338	100.0

表 5. 両群の喫煙指数の分布

	CT 検診群				通常検診群			
	男性	(%)	女性	(%)	男性	(%)	女性	(%)
不明	798	2.7	918	5.3	1,863	6.0	4,054	7.6
0	5,499	18.3	14,276	83.1	10,418	33.4	44,364	83.2
1-599	9,172	30.6	1,541	9.0	8,882	28.5	3,787	7.1
600-	14,502	48.4	452	2.6	9,995	32.1	1,133	2.1
計	29,971	100.0	17,187	100.0	31,158	100.0	53,338	100.0

表 6. 異動(2005年12月31日までの追跡)

	C T 検診群				通常検診群			
	男性		女性		男性		女性	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
現存	27,450	91.6	16,245	94.5	26,984	86.6	49,044	91.9
転出	1,315	4.4	636	3.7	977	3.1	1,773	3.4
不明	3	0	0	0	9	0	4	0
死亡	1,203	4.0	306	1.8	3,188	10.2	2,517	4.7
合計	29,971	100.0	17,187	100.0	31,158	100.0	53,338	100.0

表7. 両群の登録時年齢別追跡人年

登録 時年 齢	C T 検診群				通常検診群			
	男性		女性		男性		女性	
	人数	(人年)	人数	(人年)	人数	(人年)	人数	(人年)
40-44	1,970	10,402.0	998	5,025.9	2,712	19,305.8	5,155	38,929.9
45-49	3,486	18,676.2	1,666	9,112.5	3,534	25,028.5	6,719	50,727.3
50-54	6,292	34,847.9	3,038	16,222.8	3,057	20,871.7	6,408	46,001.0
55-59	5,793	33,499.2	3,248	18,086.8	3,087	22,128.5	7,056	51,562.4
60-64	5,216	30,078.4	3,363	18,279.0	4,933	35,454.3	8,166	60,898.1
65-69	3,783	21,233.9	2,578	13,876.4	5,303	37,897.4	7,824	58,747.6
70-74	2,310	12,366.4	1,584	7,938.8	4,443	30,976.3	6,033	44,757.5
75-79	825	4,116.7	557	2,454.1	2,290	15,437.4	3,564	25,564.8
80-84	245	1,129.3	131	534.8	1,266	8,083.8	1,750	12,166.9
85-	51	191.5	24	108.0	533	3,173.5	663	4,382.8
合計	29,971	166,541.6	17,187	91,639.2	31,158	218,357.2	53,338	393,738.4

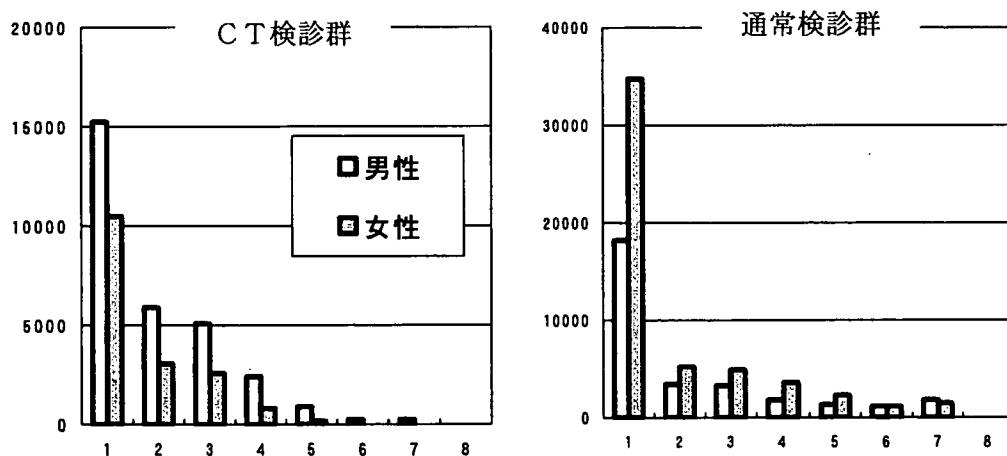


図1. 各群の受診回数

表8. 両群の粗死亡率（肺がん・全死因死亡）

	C T 検診群		通常検診群		相対死亡率	調整相対肺がん死亡率
	実測死亡数	粗死亡率 (対10万人年)	実測死亡数	粗死亡率 (対10万人年)		
男	(166,541.6人年)		(218,357.2人年)			
肺がん	117	70.3	262	120.0	0.59	1.20
全死因	1,203	722.3	3,188	1,460.0	0.49	
女	(91,639.2人年)		(393,738.4人年)			
肺がん	14	15.3	128	32.5	0.47	0.90
全死因	306	333.9	2,517	639.3	0.52	

相対死亡率；通常検診群の死亡率を1とした場合のCT検診群の死亡率

調整相対肺がん死亡率；相対全死因死亡率を1とした場合の相対肺がん死亡率。すなわち全死因死亡での偏りを調整した場合の肺がん死亡率を示す。

表9. 期待死亡数と実測死亡数

死亡数	C T 検診群			通常検診群			相対実測期待比 $\frac{CT-O/E}{XP-O/E}$	調整相対肺がん実測期待比
	実測数 CT-O	期待数 CT-E	実測期待比 CT-O/E	実測数 XP-O	期待数 XP-E	実測期待比 XP-O/E		
男								
肺がん	117	226.0	0.52	262	493.1	0.53	0.98	1.10
全死因	1,203	2,550.1	0.47	3,188	5,995.0	0.53	0.89	
女								
肺がん	14	56.7	0.25	128	205.9	0.62	0.40	1.05
全死因	306	1,577.1	0.19	2,517	5,067.8	0.50	0.38	

追跡期間毎に年齢計算を行い、平成12年の人口動態統計の年齢階級死亡率を使用し、間接法で期待死亡数を計算した。

表10 追跡期間別にみた非喫煙者の肺がん・全死因粗死亡率

	追跡人数	追跡人年	肺がん死亡		全死因死亡	
追跡期間						
0・1.9年						
通常検診群	54,782	108,774.5	23	(21.1)	426	(391.6)
CT検診群	19,775	36,610.8	4	(10.9)	85	(232.2)
2・3.9年						
通常検診群	53,933	102,457.9	41	(40.0)	694	(677.2)
CT検診群	16,237	29,728.4	4	(13.5)	114	(383.5)
4年以上						
通常検診群	48,199	213,286.8	102	(47.8)	2,287	(1,072.3)
CT検診群	13,461	43,685.8	4	(9.2)	260	(595.2)

() 内は、粗死亡率 (= 死亡数 / 追跡人年)

表11 性別・年齢・地域を調整した非喫煙者の肺がん・全死因・他がん死亡ハザード比

	肺がん死亡	全死因死亡	他がん死亡
追跡期間			
0 - 1.9年			
通常検診群	1	1	1
CT検診群	0.95(0.32-2.87)	1.02(0.84-1.24)	1.07(0.75-1.52)
2 - 3.9年			
通常検診群	1	1	1
CT検診群	0.28(0.07-1.18)	0.82(0.66-1.01)	0.88(0.67-1.15)
4年以上			
通常検診群	1	1	1
CT検診群	0.30(0.11-0.82)	0.79(0.69-0.90)	0.92(0.73-1.16)

() 内は、95%信頼区間

表12 追跡期間別にみた喫煙者の肺がん・全死因粗死亡率（過去喫煙者含む）

	追跡人数	追跡人年	肺がん死亡	全死因死亡
追跡期間				
0-1.9年				
通常検診群	23,797	47,047.3	23 (48.9)	306 (650.4)
CT検診群	25,667	48,704.1	19 (39.0)	170 (349.0)
2-3.9年				
通常検診群	23,189	42,939.0	43 (100.1)	440 (1,024.7)
CT検診群	22,624	42,551.8	35 (82.3)	288 (676.8)
4年以上				
通常検診群	19,881	79,156.5	153 (193.3)	1,357 (1,714.3)
CT検診群	19,736	54,976.7	65 (118.2)	589 (1,071.4)

() 内は、粗死亡率 (=死亡数/追跡人年)

表13 性別・年齢・喫煙指数を調整した喫煙者（過去喫煙含む）の肺がん・全死因・他がん死亡ハザード比

	肺がん死亡	全死因死亡	他がん死亡
追跡期間			
0-1.9年			
通常検診群	1	1	1
CT検診群	1.21(0.62-2.36)	0.69(0.56-0.85)	0.63(0.44-0.90)
2-3.9年			
通常検診群	1	1	1
CT検診群	0.96(0.58-1.59)	0.88(0.75-1.04)	0.82(0.61-1.10)
4年以上			
通常検診群	1	1	1
CT検診群	0.80(0.59-1.10)	0.86(0.78-0.96)	0.90(0.74-1.08)

() 内は、95%信頼区間

表14 喫煙者（連続受診者）の肺がん・全死因粗死亡率（過去喫煙者含む）

	追跡人数	追跡人年	肺がん死亡	全死因死亡
追跡期間				
2-3.9年				
通常検診群	9,831	17,809.1	14 (78.6)	148 (831.0)
CT検診群	10,410	20,130.3	11 (54.6)	120 (596.1)
4-5.9年				
通常検診群	8,365	15,630.5	20 (128.0)	164 (1,049.2)
CT検診群	9,817	17,420.9	18 (103.3)	139 (797.9)
6年以上				
通常検診群	6,385	14,238.3	36 (252.8)	206 (1,446.8)
CT検診群	7,067	12,271.5	15 (122.2)	161 (1,312.0)

() 内は、粗死亡率(=死亡数/追跡人年)

表15 性別・年齢・喫煙指数を調整した喫煙者（連続受診者：過去喫煙含む）の肺がん・全死因・他がん死亡ハザード比

	肺がん死亡	全死因死亡	他がん死亡
追跡期間			
2-3.9年			
通常検診群	1	1	1
CT検診群	0.49(0.15-1.54)	0.93(0.66-1.30)	0.82(0.46-1.44)
4-5.9年			
通常検診群	1	1	1
CT検診群	1.32(0.58-3.01)	1.16(0.85-1.57)	1.26(0.76-2.11)
6年以上			
通常検診群	1	1	1
CT検診群	0.37(0.15-0.89)	0.83(0.58-1.18)	1.72(0.84-3.54)

() 内は、95%信頼区間