

200820030A

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 20 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 中山富雄

平成 21 (2009) 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 一一 2

II. 分担研究報告

1. 千葉県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

長尾 啓一 一一 22

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 一一 26

3. 茨城県における職域総合検診・禁煙指導の追跡調査に関する研究

中川 徹 一一 30

4. 神奈川県における会員制通常型・CT検診の追跡調査に関する研究

岡本 直幸 一一 32

5. 喀痰細胞診の有効性評価に関する研究

佐藤 雅美 一一 37

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 一一 41

IV. 研究成果の刊行物・別刷 一一 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

研究代表者 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。CT 検診の有効性を評価するコホート研究（研究 A）においては、喫煙状況別に解析を行った。非喫煙者では少なくとも一度の CT 検診受診により通常検診受診に比べて約 66%の肺がん死亡リスクの低下を認めたが、喫煙者ではこの条件で解析すると肺がん死亡リスクの低下（約 13%）と全死因死亡リスクの低下（約 14%）は同等であり、self-selection bias による見かけ上の低下と考えられた。喫煙者で二回以上連続受診者に限って解析すると、全死因死亡リスクの低下はなく、肺がん死亡リスクのみが約 25%低下していた。進行速度の速い肺がんの罹患率が高い喫煙者に関してはたとえ CT であっても連続受診が必要であることが示唆された。今後、追跡期間を更に延長する予定である。喀痰細胞診の有効性を評価する研究（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、呼吸器内視鏡学会認定約 500 施設において実施中である。

研究分担者

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

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検診発見肺癌の5年生存率は約70%と、従来型検診の2倍であり、大幅な予後改善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をもってしても、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。通常検診群は当初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することにしていたが、個人情報保護法制定後約半数の事業所で住所情報の提供を拒まれた。このため、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。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因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。両群から初回検診受診後12ヶ月以内の肺がん死亡者23名を除外した。これは初回検診受診前にすでにがんと診断あるいは疑われていることから経過観察目的で検診を受診した可能性のあるものを除外するためである。

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、ポアソン固定化モデルを用いて、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。喫煙指数不明者に関しては、その地域・群・年齢・性毎に平均喫煙指数を求めて代入した。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 年、4・5 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。数回の検討会を実施し、調査対象施設やアンケート内容等について議論した。

(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)

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 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 で男性が多かったが、通常検診群は約 1 : 1.7 で女性が多かった。これは CT 検診が意図的に肺癌の高罹患群をリクルートしたのに比べて、従来型検診では受診希望者をそのまま受診させてきたためであり、地域保健・老人保健事業報告に報告されている住民検診受診者の男女別構成とほぼ

同じである。また年齢では、CT 検診群の男性が 50 歳代が最頻であるが、他はすべて 60 歳代が最頻であった。CT 検診群は 70 歳未満の受診者が多かったが、通常検診群の 2 割強を 70 歳以上が占めていた。

表 4 に喫煙状況の分布を示す。CT 検診群では、長野が登録時の問診票により、喫煙状況が把握されたため、不明は男性の 2.7%、女性の 5.3% にとどまった。通常検診群の不明は男性の 6.0%、女性の 7.6% で、CT 検診群よりも少し多かった。現在喫煙者の割合は、CT 検診群の男性で 50.6% と高く、通常検診群では 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癌・全死因死亡の粗死亡率を示す(表 10、11)。非喫煙者の肺癌・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癌・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年以上のところで、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。通常検診群を基準とし、性別・年齢・地域をポアソン固定化モデルで調整したCT検診群の肺がん・全死因死亡ハザード比を表12に示した。全症例でのCT検診群の肺がん死亡ハザード比は0.77(0.61-0.97)で統計学的有意に肺がん死亡ハザードの減少を認めたものの、全死因死亡についても同様に0.84(0.78-0.89)と低下を示していた。またこの分析を喫煙状況別に見ると、非喫煙者ではCT検診群の肺がん死亡ハザード比は0.34(0.17-0.70)と大きく低下したが全死因死亡ハザード比は0.81(0.72-0.90)とあまり低下しなかった。一方喫煙者では、肺がん死亡ハザード比は、0.87(0.67-1.13)で全死因死亡ハザード比の0.86(0.79-0.93)とほぼ同じであった。

表13に2回以上連続受診している喫煙者に限って同様の解析を行った。性・喫煙指数・地域で調整した全死因死亡ハザード比は1.00(0.91-1.09)であったが、肺がん死亡ハザード比は0.75(0.51-1.11)であった。

(研究B)

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4回の検討委員会を実施した。全国調査の具体的なアンケート文面を作成した。アンケート調査の対象年度は平成18年および19年の2年間とした。調査内容としては、各施設の肺門部早期癌診断例数をエンドポイントとしたが、PDTなどの治療が可能な施設に限られていて一症例が複数施設で登録される可能性があったため、当該施設での新規診断例に

限った。このほか肺門部進行扁平上皮癌数・喀痰細胞診発見末梢扁平上皮癌数・喀痰細胞診発見耳鼻科領域癌数・喀痰細胞診発見食道癌数等を、セカンド・エンドポイントとして収集することとした。

調査対象施設としては、肺門部早期肺がんの診断能力を有すると考えられる日本呼吸器内視鏡学会認定施設とした。平成20年12月時点でこれら施設の合計は534施設施設となった。アンケートは平成21年1月10日に配布した。平成21年2月末日を締め切りとして回収中である。

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、非喫煙者では、CT検診の少なくとも一度の受診で、通常検診群に比較して約66%の肺がん死亡リスクの低下が観察された。全死因死亡でもCT検診群の死亡リスクは19%減少していることからCT検診群が通常検診群に比べて死亡しにくいという意味でのself-selection biasの混入は確認されているが、全死因死亡リスクの低下の大きさに比べて肺がん死亡のリスクの低下は著しいことから、CT検診受診により肺がん死亡リスクが低下したという解釈は妥当であると考えられる。

一方、喫煙者においては、CT検診群の肺がん死亡リスクの低下は、通常検診群に比べて約13%と非喫煙者に比べてはるかに小さく、また全死因死亡リスクの低下14%とほぼ同じ大きさであった。これは、喫煙者において

観察される肺がん死亡リスクの低下が、CT検診受診とおよそ関係のない他疾患による死亡リスクと同じ大きさであることを意味し、CT検診による肺がん死亡リスクの低下は実質上なく、両群間のself-selection biasにより説明できるものと考えられる。本対象集団は、国内で行われた初期のCT検診受診者を対象としているため、一回のみの受診者が半数を占めている。そこで二回以上連続受診者に限定して解析すると、CT検診群の肺がん死亡ハザード、全死因死亡ハザードはそれぞれ0.75(0.51-1.11)、1.00(0.91-1.09)となった。2回以上連続受診者に限ると、self-selection biasの混入がなく、肺がん死亡リスクのみが約25%低下することが示唆される。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。

これらの結果を整理すると、非喫煙者では、CT検診の一回の受診で通常検診群よりも66%の、喫煙者では2回以上連続受診により25%の肺がん死亡リスクの低下が示唆されている。国内で行われた複数の症例対照研究の結果によれば、毎年受診により約50%の肺がん死亡リスクの低下が報告されている。この結果を用いれば、非喫煙者では検診非受診者と比較して一回のCT検診受診で約80%、喫煙者では二回以上連続のCT検診受診で63%の肺がん死亡リスクの低下が期待できるものと考えられる。いずれにせよ本研究のように受診者の大半が初回のみの受診に止まる集団では、喫煙者の連続受診者の死亡率に関する検証は現状で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が開始されている。このことにより、国内での肺門部早期扁平上皮がんの症例数が明らかになる。喀痰細胞診は、世界的に有効性が確立し広く普及した子宮頸がん検診と同じ感覚で行われてきたものの、患者数自体は、頸がんに比べて遙かに小さいことが予想されてきた。しかし発見率という形では散発的に各地から報告されていたが、全国調査はいまだ行われたことがない。肺門部早期扁平上皮がんの存在自体は今も変わらないと考えられるが、その頻度自体は“まれ”なものであると考えている臨床家は多い。今回の調査で年間100件の症例数に満たない場合は、腺様嚢胞がんや粘表皮がんなどの“まれな腫瘍”の範疇にあると考えざるを得ない。今後の調査の進行状況に期待したい。

E. 結論

CT 検診の受診により通常検診受診に比べて、非喫煙者では約66%の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CT 検診の受診により通常検診受診に比べて25%の肺がん死亡リスクの低下が観察された。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呼吸器内視鏡学会認定約500施設において実施中である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in Lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 8(38):534-539, 2008
2. Toyoda Y., Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *Br J Cancer* 98(10):1602-1607, 2008
3. Higashiyama M, Oda K, Okami J, Maeda J, Kodama K, Takenaka A, Nakayama T, Yoneda G. Prognostic value of intraoperative pleural lavage cytology for lung cancer without carcinomatous pleuritis: importance in patients with early stage disease during long-term follow-up. *Eur J Cardiothoracic Surger* 35:337-342, 2009
4. 東山聖彦、尾田一之、岡見次郎、前田 純、児玉 憲、中山富雄、他. 肺癌手術における術中洗浄細胞診 MOOK 肺癌の臨床:117-127, 2008
5. 中山富雄. CT肺がん検診の有効性の検討. *呼吸と循環* 56(5):465-468, 2008
6. 中山富雄. 肺がんCT検診の検証. *Modern Physician* 6(28):849-851, 2008
7. 中山富雄. 胸部単純X線と喀痰細胞診を用いた肺癌検診の評価 日本臨床別刷 6(66):213-218, 2008
8. Fujikawa A, Takiguchi Y, Mizuno S, Uruma T, Suzuki K, Nagao K, Niijima M, Edo H, Hino M, Kuriyama T. Lung cancer screening—Comparison

- of computed tomography and X-ray. *Lung Cancer* 61:195-201, 2008
9. 花井耕造、五味志穂、清水恵子、田中龍造、津田雪祐、萩原明、東村亨治、松本徹、村松禎久、山口功、和田真一、長尾啓一. 肺がん CT 検診認定技師制度について. *日本放射線技術学会雑誌* 64(6):721-724, 2008
 10. 江口研二、佐川元保、長尾啓一、矢野栄二. 肺がん検診 pro と con. *呼吸* 27:350-359, 2008
 11. Shimura T, Yoshimura A, Saito T, Aso R. Unique medical education programs at Nippon Medical School. *J Nippon Med Sch.* 75(4):196-201, 2008
 12. Nomura T, Miyashita M, Shrestha S, Makino H, Nakamura Y, Aso R, Yoshimura A, Shimura T, Akira S, Tajiri T. Can interview prior to laparoscopic simulator training predict a trainee's skills? *J Surg Educ.* 65(5):335-339, 2008
 13. Yoshimura A, Shimura T, Aso R, Adachi K, Kim T, Morimoto T, Akira S, Nitta T, Takaoka M, Takehara N, Hayasaka Y. A Training Session in a Clinical Simulation Laboratory for the Acquisition of Clinical Skills by Newly-Recruited Medical Interns. *J Nippon Med Sch.* 75(6)(in press).
 14. Aso R, Yoshimura A, Shimura T, Takayanagi K, Iino Y, Kobayashi Y, Seino Y, Hidaka H. Special training course for simulated patients who participated in the advanced OSCE at Nippon Medical School. *J Nippon Med Sch.* 75(1):46-47, 2008
 15. Nakagawa T. Development of the Automated Diagnosis CT Screening System for Visceral Obesity. *Asian Pacific Journal of Disease Management* 2(2):31-38, 2008
 16. 沼田健之、宮武伸行、佐野紀子、宮田美里、西井研治. 岡山県南部健康づくりセンター利用者における喫煙週間とストレスとの関連. *保健の科学* 50(6):417-420, 2008
 17. 西井研治、正影三恵子、守谷欣明. 岡山県における肺がん検診精検結果把握について. *日本がん検診・診断学会誌* 16(3):73-76, 2009
 18. 久本晃子、小崎佐恵子、佐久川亮、古元玲子、玉置明彦、三宅俊嗣、西井研治. 肺 *Mycobacterium heckeshornense* 感染症が疑われた 1 例. *日本呼吸器学会雑誌* 46(12):1019-1023, 2008
 19. 宮武伸行、西井研治、佐野紀子、宮田美里、沼田健之. 岡山県南部健康づくりセンター利用者における健康指導の禁煙に対する有効性. *日本予防医学界雑誌* 3(2):31-33, 2008
 20. Hasizume T, Yamada K, Okamoto N, Saito H, Oshita F, Kato Y, Ito H, Nakayama H, Kameda Y, and Noda K. Prognostic Significance of Thin-Secton CT Scan Findings in Small-Sized Lung Adenocarcinoma. *Chest* 133:441-447, 2008
 21. Okamoto N. A history of the cancer registration system in Japan. *Int J*

- Clin Oncol 13:90-96, 2008
22. Sukegawa A, Miyagi E, Asai M, Saji H, Sugiura K, Matsumura T, Kamijo A, Hirayasu Y, Okamoto N, Hirahara F. Anxiety and prevalence of psychiatric disorders among patients awaiting for suspected ovarian cancer. *J Obstetrics and Gynecology* 34:543-551, 2008
 23. Ogino I, Uemura H, Inoue T, Kubota Y, Nomura K, Okamoto N. Reduction of prostate motion by removal of gas in rectum during radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 72:456-466, 2008
 24. Okamoto N, Miyagi Y, Chiba A, Akaike M, Shiozawa M, Imaizumi A, Yamamoto H, Ando T, Ymakado M, Tochikubo O. Diagnostic modeling with differences in plasma amino acid profiles between non-cachectic colorectal/breast cancer patients and healthy individuals. *Int J Medicine and Medical Sciences* 1:1-8, 2009
 25. Tanuma N, Kim S, Beullens M, Tsubaki Y, Mitsuhashi S, Miyuki N, Kawamura T, Isono K, Koseki H, Sato M, et al. Nuclear Inhibitor of Protein Phosphatase-1 (NIP1) Directs Protein Phosphatase-1(PP1) to Dephosphorylate the U2 Small Nuclear Ribonucleoprotein Particle (snRNP) Component, Spliceosome-associated Protein 155(Sap155). *The Journal of Biological Chemistry* 283(51):35805-35814, 2008
 26. Sagawa M, Endo C, Sato M, Saito Y, Sobue T, Usuda K, Ailawa H, Fujimura S, Sakuma T. Four years experience of the survey on quality control of lung cancer screening system in Japan. *Lung Cancer* 63: 291-294, 2008
 27. Tanuma N, Nomura M, Ikeda M, Kasugai I, Tsubaki Y, Takagaki K, Kawamura T, Yamashita Y, Sato I, Sato M, et al. Protein phosphatase Dusp26 associates with KIF3 motor and promotes N-cadherin-mediated cell-cell adhesion. *Oncogene* 27:1-10, 2008
 28. Gu Z, Mitsui H, Inomata K, Honda M, Endo C, Sakurada A, Sato M, et al. The methylation status of FBXW7 8-form correlates with histological subtype in human thymoma. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 377: 685-688, 2008
- ## 2. 学会発表
1. 中山富雄. がん検診の有効性評価と諸問題. 第46回日本癌治療学会 (2008/10/30)名古屋市
 2. 中山富雄. 肺癌検診精度管理の方向性—大阪府の試み—. 第24回肺癌集検セミナー (2008/11/15) 小倉市
 3. 中山富雄. 低線量 CT 検診の効果と限界. 第24回肺癌集検セミナー. (2008/11/15) 小倉市
 4. 中山富雄. 日本発コホート研究の現状. 第16回日本CT検診学会. (2009/02/14)横浜市

5. 豊田泰弘, 中山富雄, 大阪府における組織型別にみた肺癌罹患数・罹患率の動向, 第49回日本肺癌学会総会, (2008/11/13) 小倉市
6. 嶋田ちさ, 井岡亜希子, 中山富雄, 田中政宏, 津熊秀明, 大阪府立成人病センター受療者の受診経緯と検診受診状況の実態—入院時アンケートより— 第67回日本公衆衛生学会, (2008/11/06), 福岡市
7. 前田純, 東山聖彦, 今村文生, 中山富雄, 今泉明, 山本浩史, 安東敏彦, 尾田一之, 岡見次郎, 上野清伸, 西野和美, 内田純二, 児玉憲, 血漿中のアミノ酸プロファイルを用いた肺癌スクリーニングの可能性に関する検討, 第49回日本肺癌学会総会, (2008/11/14), 小倉市
8. 新妻伸二, 「肺癌が疑われる場合、それをどう解決するか?—前回写真の集め方とダブリングタイムの測定法など」日本CT検診学会、第12回読影セミナー、(2008/7/12)、東京
9. 新妻伸二, 「変わりゆく医療とパラメジカル」第9回新潟肺ドック研究会、(2008/7/19) 新潟市。
10. 帆苅隆, 新妻伸二, 古泉直也, 笹井啓資, 石川浩志, 永野優子, 相田ゆかり, 岩城美和子「胸部CT検診用CADの使用経験」第16回日本CT検診学会学術集会、(2009/2/13), 横浜市
11. 中村智子, 新妻伸二「ハンズオンについて」日本消化器がん検診学会関東甲信越地方会超音波部会第4回新潟セミナー、(2009/2/22), 新潟市
12. 牧田真理子, 新妻伸二「人間ドック超音波検査で発見された臓器別悪性腫瘍の傾向と内訳」日本消化器がん検診学会関東甲信越地方会超音波部会第4回新潟セミナー、(2009/2/22), 新潟市
13. 草野 涼, 中川 徹: 日常業務でのコンピュータ支援診断システムの使用経験について, 第16回日本CT検診学会学術集会, (2007/2/14), 横浜市
14. Okamoto N, Miyagi Y, Chiba A, Shiozawa M, Akaike M, Imaizumi A, Ando T & Tochikub O: Multivariate discrimination function composed with amino acid profiles as a novel diagnostic marker for breast and colon cancer, The 5th International Conference Cancer Prevention, (2008/3) St.Gallen(Switzerland)
15. 岡本直幸: 地域診断における新たな健康指標の創成日本衛生学会(シンポジウム), 2008.3, 熊本
16. Miura T, Okamoto N, Imaizumi A, Ando T, Yamamoto H, Yamakado M and Miyagi Y: Probability of plasma amino acid concentration and its profile as a novel diagnostic marker for prostate cancer. 第67回日本癌学会, 2008.10, 名古屋
17. Okamoto N, Miyagi Y, Chiba A, Akaike M, Imaizumi A, Ando T, Takahashi N, Yamamoto H, Mikami H and Yamakado M: Multivariate functions composed with amino acid profiles as a novel diagnostic marker for breast and colon cancer. 第67回日本癌学会, (2008/10), 名古屋
18. Mikami H & Okamoto N: Risk assessment of lung cancer due to air pollution based on geographical

- epidemiology and cancer registry data. 第 67 回日本癌学会、(2008/10)、名古屋
19. 京極 浩、岡本直幸：がん検診受診率の向上を目指した地域の健康運動指導者への介入について、第 67 回日本公衆衛生学会、(2008/10)、福岡
 20. 立石泰子、岡本直幸、ほか：地域での禁煙活動における保健所の役割—保健所の喫煙対策担当者の連携強化策—、第 67 回日本公衆衛生学会、2008、10、福岡
 21. 佐藤雅美、高橋里美、前田寿美子、野津田泰嗣、小池加保児：要望ビデオ、上縦隔リンパ節を肺葉と共に一塊として摘出する左右上葉切除術、第 25 回日本呼吸器外科学会総会、(2008/5/30)、宇都宮
 22. 前田寿美子、野津田泰嗣、高橋里美、小池加保児、佐藤雅美：肺切除術後における血清トロンボモジュリン値の変化、第 25 回日本呼吸器外科学会総会、(2008/5/29) 宇都宮
 23. 佐藤雅美：教育講演、喀痰細胞診による肺癌検診 25 年に学ぶ、第 49 回日本臨床細胞学会総会、(2008/6/7)、東京
 24. 前田寿美子、高橋里美、野津田泰嗣、松原信行、前門戸任、佐藤雅美：宮城県での肺がん CT 検診—光ファイバーを用いた遠隔地読影の実際、第 31 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会、(2008/6/13)、大阪
 25. 佐藤雅美、高橋里美、前田寿美子、前門戸任、松原信行、OCT による気管支上皮層から軟骨層までの詳細なリアルタイム画像描出—切除肺による検討と臨床評価について—第 49 回日本肺癌学会総会 (2008/11/14)、北九州
 26. 高橋里美、佐藤雅美：肺門部早期肺癌への新たな挑戦、第 4 回宮城県立がんセンタ
- ーフォーラム、(2008/2/13)、名取市
27. 高橋里美、佐藤雅美、当院で精査した CT 肺癌検診、CT アスベスト検診の結果、第 47 回日本肺癌学会東北支部会、秋田、(2008/8/2)
 28. 佐藤雅美、高橋里美、前田寿美子、前門戸任、松原信行、OCT による気管支上皮層から軟骨層までの詳細なリアルタイム画像観察—Optical biopsy の時代へ—：第 25 回東北肺癌談話会 (2009/1/24)、仙台市
 29. 佐藤雅美、教育講演：知らないと損する喀痰細胞診をめぐる最近の動向：第 23 回日本臨床細胞学会宮城支部会 (2009/2/1)、仙台市

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
3. その他
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)

	CT 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

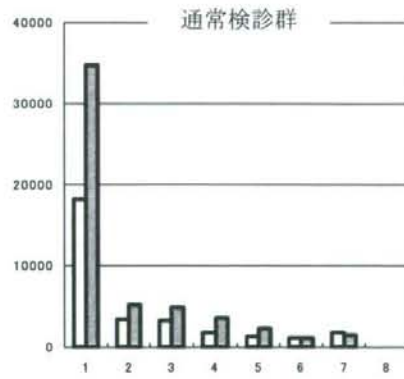
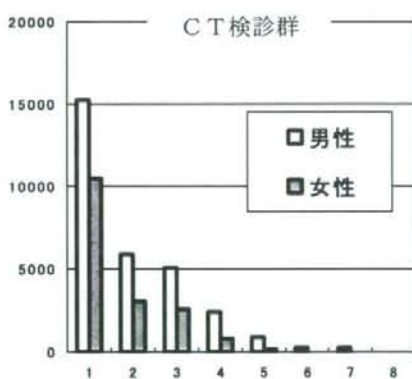


図1. 各群の受診回数

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 $\frac{CT \cdot O/E}{XP \cdot O/E}$	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。