

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

5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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

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

研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	出版年	ページ
中山富雄	CT 肺がん検診の有効性の検討	呼吸と循環	56(5)	2008	465-468
中山富雄	肺がん CT 検診の検証	Modern Physician	6(28)	2008	849-851
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	日本臨床別冊	6(66)	2008	213-218
Toyoda Y., <u>Nakayama T.</u> , Ioka A., Tsukuma H.	Trends in Lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan	Jpn J Clin Oncol	8(38)	2008	534-539
Toyoda Y., <u>Nakayama T.</u> , Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T.	Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography.	Br J Cancer	98(10)	2008	1602-1607
Kodama K., Higashiyama M., Koji T., Oda K., Okami J., Maeda J. Koyama M., <u>Nakayama T.</u>	Treatment strategy for patients with small peripheral lung lesion(s): intermediate-term results of prospective study	European Journal of Cardio-thoracic Surgery	34	2008	1068-1074
Higashiyama M., Oda K., Okami J., Maeda J., Kodama K., Takenaka A., <u>Nakayama T.</u> , 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 Cardio-thoracic Surger	35	2009	337-342

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、 <u>長尾啓一</u>	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)	2008	721-724
Fujikaw A, Takiguchi Y, Mizuno S, Uruma T, Suzuki K, <u>Nagao K</u> , Niijima M, Edo H, Hino M, Kuriyama T	Lung cancer screening – Comparison of computed tomography and X-ray.	Lung Cancer	61	2008	195-201
<u>長尾啓一</u>	癌性胸水	日本胸部臨床	67(11)	2008	903-911
江口研二、佐川元保、 <u>長尾啓一</u> 、矢野栄二	肺癌検診 pro と con	呼吸	27	2008	350-359
Miyanaga A, Gemma A, Ando M, Kosaihiro S, Noro R, Minegishi Y, Kataoka K, Nara M, Okano T, Miyazawa H, Tanaka T, <u>Yoshimura A</u> , Kobayashi K, Iwanami H, Hagiwara K, Tsuboi E, Kudoh S.	E-cadherin expression and epidermal growth factor receptor mutation status predict outcome in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib.	Oncol Rep.	19(2)	2008	377-383
Miyanaga A, Gemma A, Noro R, Kataoka K, Matsuda K, Nara M, Okano T, Seike M, <u>Yoshimura A</u> , Kawakami A, Uesaka H, Nakae H, Kudoh S	Antitumor activity of histone deacetylase inhibitors in non-small cell lung cancer cells: development of a molecular predictive model.	Mol Cancer Ther.	7(7)	2008	1923-1930.
Shimura T, <u>Yoshimura A</u> , Saito T, Aso R.	Unique medical education programs at Nippon Medical School.	J Nippon Med Sch.	75(4)	2008	196-201
Nomura T, Miyashita M, Shrestha S, Makino H, Nakamura Y, Aso R, <u>Yoshimura A</u> , Shimura T, Akira S, Tajiri T.	Can interview prior to laparoscopic simulator training predict a trainee's skills?	J Surg Educ.	65(5)	2008	335-339

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)	2008	361-363
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)	2008	46-47
吉村明修	呼吸器病学をいかに教育するかー大学病院ー	THE LUNG perspectives	16(2)	2008	42-45
Nakagawa T.	Development of the Automated Diagnosis CT Screening System for Visceral Obesity	Asian Pacific Journal of Disease Management	2(2)	2008	31-38
中川 徹	メタボリックシンドローム対策ーはらすまダイエットの勧めー	臨床栄養	112	2008	387-392
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)	2008	417-420
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)	2009	73-76
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)	2008	1019-1023

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)	2008	31-33
Hasizume T, Yamada K, <u>Okamoto N</u> , Saito H, Oshita F, Kato Y, Ito H, Nakayama H, Kameda Y, and Noda K	Prognostic Significance of Thin-Section CT Scan Findings in Small-Sized Lung Adenocarcinoma	Chest	133	2008	441-447
<u>Okamoto N</u>	A history of the cancer registration system in Japan	Int J Clin Oncol	13	2008	90-96
Sukegawa A, Miyagi E, Asai M, Saji H, Sugiura K, Matsumura T, Kamijo A, Hirayasu Y, <u>Okamoto N</u> , Hirahara F	Anxiety and prevalence of psychiatric disorders among patients awaiting for suspected ovarian cancer.	J Obstetrics and Gynecology	34	2008	543-551
Ogino I, Uemura H, Inoue T, Kubota Y, Nomura K, <u>Okamoto N</u>	Reduction of prostate motion by removal of gas in rectum during radiotherapy.	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.	72	2008	456-466
<u>Okamoto N</u> , 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-cachctic colorectal/breast cancer patients and healthy individuals	Int. J. Medicine and Medical Sciences	1	2009	1-8

Tanumu N., Kim S., Beullens M., Tsubaki Y., Mitsuhashi S., Miyuki N., Kawamura T., Isono K., Koseki H., Sato M., Bollen M., Kikuchi K. and Shima H.	Nuclear Inhibitor of Protein Phosphatase-1 (NIPP1) 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)	2008	35805-35814
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	2008	291-294
Tanuma N., Nomura M., Ikeda M., Kasugai I., Tsubaki Y., Takagaki K., Kawamura T., Yamashita Y., Sato I., Sato M., Katakura R., Kikuchi K., Shima H.	Protein phosphatase Dusp26 associates with KIF3 motor and promotes N-cadherin-mediated cell-cell adhesion	Oncogene		2008	1-10
Gu Z., Mitsui H., Inomata K., Honda M., Endo C., Sakurada A., Sato M., Okada Y., Kondo T., Horii A.	The methylation status of FBXW7 β -form correlates with histological subtype in human thymoma	Biochemical and Biophysical Research Communication	377	2008	685-688
金城 満、亀井敏昭、是松元子、杉島節夫、及川洋恵、佐藤雅美、岩崎常人、市原清志	細胞検査士の視機能および身体的不定愁訴に関する疫学的検討	日本臨床細胞学会雑誌	47(6)	2008	407-415
佐藤雅美、上原麻由子、中島智博、中島慎治、渡辺 敦、樋上哲哉、井上紀雄	多形性肺癌 13 例の検討	胸部外科	62(2)	2009	89-95

特集

低線量 CT 検診の現状と展望

CT 肺がん検診の有効性の検討

中山 富雄

呼吸と循環

第56巻 第5号 別刷

2008年5月15日 発行

医学書院

特集 低線量CT検診の現状と展望

CT肺がん検診の有効性の検討*

中山 富雄¹

低線量CTを用いた肺がん検診は、わが国で1993年より「東京から肺がんをなくす会」において世界で初めて行われた¹⁾。従来の胸部X線検査では発見することができなかった微小腺がんを高い頻度で発見できることが報告され、またそのほとんどが切除可能であり、予後も極めて良好であることが明らかとされた²⁻⁴⁾。この報告から、低線量CT肺がん検診は、肺がん対策の切り札として注目され、国内外で数多くの研究が行われ、また人間ドックを中心に国内で広く普及してきている。ここでは、疫学的な立場から低線量CT肺がん検診の有効性に関する評価について概説する。

がん検診の評価

がん検診手法の評価を行う場合、最も簡単な方法は発見率を比較するものである。従来の方法と比べて、新しい方法の発見率が著明に高い場合は、新しい方法が“有益”であると結論している報告が多い。発見率に加えて発見がんの病期割合がI期にシフトしていたり、切除率が高かったり、生存率が高いという成績を知ると新しい方法が“有益”であると“確信”してしまいがちである。しかし、これらの情報は症例研究(case serious)の範疇に入るものであり、がん検診の評価方法としては最も信頼性の低いものとして位置づ

表1 がん検診の評価手法

研究方法	評価指標
実験的手法(前向き)	ランダム化比較試験
観察的手法(前向き)	死亡率減少
(後向き)	症例対照研究
	症例研究
	感度・特異度
	5年生存率
	病期早期化
	腫瘍径短縮

けられている(表1)。

それはこのような症例研究においてはバイアスが混入しやすいためである。がん検診に関する症例研究で混入しやすいバイアスとしては、length bias, overdiagnosis bias などがある。CT肺がん検診の場合、発見される小型肺がんの多くが極めて遅い進行速度を示すことが明らかになっており、腫瘍の進行速度に関係するこの2つのバイアスが問題となる。length biasは図1のように、定期的な検診を行った場合、進行速度の遅いがんのみが発見され、早いがんは検診で発見されにくいという偏りである。一方、overdiagnosis biasはそれを極端にしたもので、進行速度の極端に長いもののなかには、放置したとしてもその腫瘍によって命を損なうことのないものが存在し、それが検診発見がんのなかに混入するという偏りであ

* An Evaluation of the Efficacy of CT Screening for Lung Cancer

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) Tomio Nakayama: Division of Epidemiology, Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

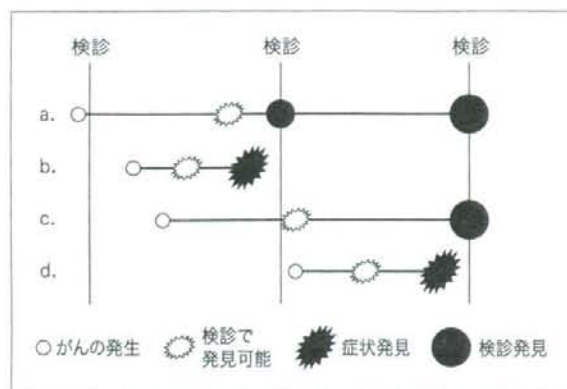


図1 length bias

定期的な検診を行った場合、進行速度の遅いもの(a, c)は、何回かの検診の受診機会のどこかで発見される可能性があるが、進行速度の速いもの(b, d)は、検診の受診機会が来る前に症状が出て検診外で発見されてしまう。このことにより検診発見例だけに注目すると進行速度の遅いもの(=予後の良いもの)に偏ってしまい、進行速度の速いもの(=予後の悪いもの)は見逃されてしまう。

これらの2つのバイアスは、実際にCT肺がん検診で見つかった肺野末梢病変をfollow-upする際に、しばしば経験される。Kodamaらは、2cm以下のすりガラス状陰影を呈する病変の約半数が2年以上の経過で増大せず、そのなかには切除後肺がんと確定した例も含まれると報告している⁹⁾。

このように、overdiagnosisと考えられる病変が検診発見例のなかになかなか高い割合で混入していることが推定される場合は、発見率や1期率、生存率など発見例に限定した症例研究のみでは、検診の評価を過大に評価することにつながる。検診の場合は、検診と検診の間に発症する検診間発見がん(interval case)が少なからず存在する。したがって、発見例のみならず検診間発見がんも含めた評価(受診者集団全体の死亡率)が必須となる。

科学的根拠を踏まえた肺がん検診の評価に関するガイドライン

現在わが国で、がん検診の有効性評価を行っているのは、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：平成15～18年度 祖父江友孝、平成19年度～現在 濱島ちさと)である。この研究班ではUS Preventive Service Task Forceなどの諸外国で培われた有効性評価に関する手法を元に、既存の文献をEBMの手法を用いて評価し、各種がん検診に関するガイドラインを作成している⁶⁾。2006年に公開された「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」⁷⁾においては、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「低線量CT」の2つの手法が検討された。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。

この2つの検診手法について、Medlineなどから1985年以降2005年までの1,038文献が抽出され、最終的に72文献が採用された。検診手法別に証拠のまとめが作成され、それを元に証拠のレベルと推奨がそれぞれ作成された。

「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」に関しては、1970年代に行われた欧米でのランダム化比較試験の成績よりも、1990年代に行われた国内の症例対照研究の成績を重視し、証拠のレベルとしては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)と判定された。

一方「低線量CT」に関しては、死亡率減少効果の評価した直接的証拠はほとんどなく、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、1970年代に行われたMayo Lung Projectの肺がん死亡率と比較し、差を認めなかったというSwensenらの成績が唯一であった⁸⁾。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な状況であった。このため証拠のレベルとしては、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)と判定された。

表2 各検査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、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	2+	B	死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診およ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ず、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。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。

表3 評価指標に肺がん死亡率を含めた研究

	JLSS	NLST	NELSON study
国名	日本	米国	オランダ-ベルギー
開始年	2001年 (1997~2002年まで登録)	2002年(2004年に登録終了)	2003年
対象者	40歳以上男女 CT検診受診者46,700人 通常検診受診者84,000人	55~74歳 重喫煙者 53,500人	50~75歳 男性喫煙者 28,000人
肺がん死亡率減少の想定		20% reduction	25% reduction (検出力80%)
方法	コホート研究 CT検診群 少なくとも一度受診 通常検診群 CT検診の受診歴なし	ランダム化比較試験 研究群 CT検診1,2,3年目 対照群 単純X線検診	ランダム化比較試験 研究群 CT検診1,2,4年目 対照群 無検診
追跡年数	平均7年	4.5年	10年
最終解析予定	2008年	2009年	記載なし

不利益として、各検査法の偽陰性率・偽陽性率・放射線被曝・精密検査の偶発症などが比較されている。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ているが、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が示されている。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されている。

このガイドラインの結論である推奨のレベルは、「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)と判定されている(表2)。

ガイドラインに含まれなかった研究

前章で述べたガイドラインは、2005年末までに報告されたものを評価したものである。以後2007年末までに死亡率に関して言及した論文は認められないものの、進行中の研究がある。国内

では厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業に基づき筆者が主任研究者をしている Japan Lung Screening Study が進行中である。本研究は、CT 肺がん検診を一度でも受診したことのあるもの約4万人と単純X線肺がん検診を受診した8万人を登録し追跡したコホート研究である。本研究は登録後約6年弱の追跡結果を現在解析している最中であり、現時点で結果の公開には至らないが、少なくとも一度のみのCT肺がん検診の受診では大幅な死亡率減少効果は期待できないようである。

また国外においては、2つのランダム化比較試験が進行中である(表3)。National Lung Screening Trial(NLST)は、米国で進行中の53,500人を対象とした研究であり、研究群は年1回計3回の低線量CT検診を、対照群は単純X線検診をそれぞれ提供されるデザインである。ただし、この研究は追跡期間がわずか5年であり、国内で経験されるような高分化な小型腺がんの発見および救命を評価することはできないと危惧されている。一方、オランダ・ベルギーで行われているNELSON trialは28,000人規模の研究であり、対照群には検診を一切提供しないデザインである。こちらは追跡期間を10年と予定しており、NLSTに比べると成果は期待できるデザインではある。

まとめ

低線量CT検診は、従来の単純X線検査では発見不可能であった肺野の小型腺がんを高頻度に発見しうることによって世界的に注目されたものの、その代名詞であった充実性部分を有さないすりガラス状陰影を呈する肺がんを切除する意義自体に疑問が投げかけられている。検診として実施する場

合には受診者集団の死亡率減少効果が証明される必要があるが、未だその結果は公表されていない。したがって、現時点では公的資金が用いられる地域住民を対象とした対策型検診での利用は正当化されない。人間ドックにおける任意型検診においては、効果が確認されていないことや過剰診断などの不利益が存在することを、受診者に説明し同意が得られたうえで実施されることが必要であろう。

文献

- 1) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 20: 911-920, 2002
- 2) Sone S, Li F, Yang G, et al: Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 84: 25-32, 2001
- 3) Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al: Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 92: 153-159, 2001
- 4) Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122: 15-20, 2002
- 5) Kodama K, Higashiyama Y, Yokouchi H, et al: Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg* 73: 386-393, 2002
- 6) 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, 2004
- 7) 平成18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肺がん検診ガイドライン, 2006
- 8) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al: CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 235: 259-265, 2005

肺がん CT 検診の検証

中山 富雄*

なかやま とみお

- がん検診の有効性評価としては、発見率や生存率はバイアスが混入し過大評価となるため受診者集団全体の死亡率減少効果を示すことが必須である。
- 低線量 CT については、感度・特異度はもちろん死亡率減少効果を示した論文もまだ報告されていない。
- 現在死亡率減少効果の評価する研究として、国内ではコホート研究である Japan Lung Cancer Screening Study、国外ではランダム化比較試験である National Lung Screening Trial と NELSON trial が進行中である。

Key Words 肺がん検診、CT 検診、有効性評価、ランダム化比較試験、コホート研究

はじめに

がん対策基本法制定時の附帯決議の第十七項において「最新の知見に基づき有効性が高いと認められるがん検診を地域における検診の項目に位置づけること」という記載がある。さて、「有効性が高いと認められるがん検診」とはいかなるものであろうか？ 肺がんではここ 10 年間低線量 CT を用いた肺がん検診（以下、CT 検診）の有効性が“期待されてきた”が¹⁻³⁾、その評価の現状について報告する。

□ がん検診の有効性評価

がんの診断に用いられる新しい診断機器が開発された場合に、従来の手法では見つけることができなかつた小型の病巣の検出力（発見率・I 期

率・切除率など）をもって、「有用である」という評価を示す報告が多く見られる。確かに、小型の病巣の検出力があがることを根拠に、新しい検査法を臨床に導入することは正しい。しかし診療に導入する場合と、がん検診に導入する場合とでは、評価する指標や理念は大きく異なる。表 1 に診療と検診の相違点を示した。注意しなければならないことは、がん検診が健常者を対象としている点にある。健常者の有病率は、症状をもって病院に来院する受診者集団の有病率の数百分から数千分の 1 にすぎない。病院受診者集団では、有病率が高いために個人に換算した場合の検査法のメリットがデメリットを大幅に上回ることが多いため、小型の病巣の検出力をもって「有効」と結論してもそれほど問題にはならない。一方、検診の

表 1 診療と検診の相違点

	診 療	検 診
受診者	有症状者もしくは異常所見を指摘されている。有病率が高い。	無症状である。有病率は低い。
緊急性	症状があることから、病気の進行度が進んでいることが多く、緊急性が高い。	病気の進行度は低く、緊急性が低い。
診断の際の優先課題	緊急性が高いことから、正しく診断することが最優先	健康な人に病気であるという誤った判定をつける割合を減免すること。
検査法	侵襲性のある検査や、高額な検査もある程度までは許される。	侵襲性のない、安価な検査

注) 検診での最重要課題は、健常者に害を与えない（与える確率を最小化する）ということである。要精検率が数 10% というような検査は、がん検診ではあり得ない。

*大阪府立成人病センター 調査部疫学課

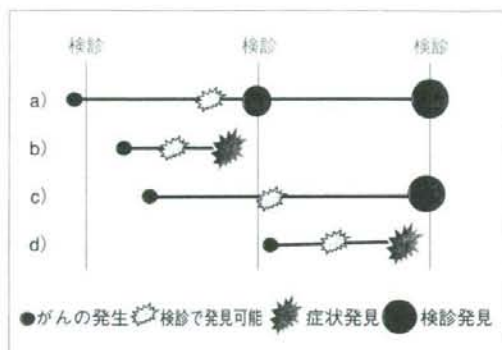


図1 Length bias

定期的な検診を行った場合、進行速度の遅いもの (a, c) は、何回かの受診機会のどこかで発見される可能性があるが、進行速度の速いもの (b, d) は、検診の受診機会が来る前に、症状が出て検診外で発見されてしまう。このことにより検診発見例だけに着目すると進行速度の遅いもの (= 予後のよいもの) に偏ってしまい、進行速度の速いもの (= 予後の悪いもの) は見逃されてしまう。

場合は、受診者個人に換算するとメリットは小さく、デメリットと近接してくるため、その是非については、より厳密な評価が要求される。

検診の場合、発見率や生存率などの発見がんに限った指標は、バイアス (偏り) が混入しやすく、検診の効果を過大評価することにつながるといわれている。図1に示すように、定期的な検診により、進行速度の緩やかながんが発見されやすく、進行速度の速いがんは発見されにくいという傾向がある (レンジス・バイアス)。CT 検診の場合は、このバイアスの影響を強く受けている。一方、進行速度の速いがんは、検診と検診との間に症状を伴って発見されることが多い。検診の評価とすれば、“発見できたがん”のみならず、“発見できなかった”がんの割合およびその予後を併せて評価することが不可欠である。このため受診者集団全体の当該がん死亡率こそが、がん検診の有効性を示すもっとも重要な指標と国際的に位置づけられている。

がん検診の死亡率減少効果を評価する研究デザインとしては、ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究などがあり、もっとも偏りが混入しにくいといわれているのは、ランダム化比較

試験である。治療の評価と異なり、がん検診の評価の場合、がん死亡自体が稀なため、サンプルサイズは1万人規模、追跡期間も10年程度となり、国際的に見ても容易には実施し得ない状況にある。

□ 肺がん CT 検診の現状

CT 検診に関しては、2008年3月の時点で感度・特異度を報告した論文はない。あくまで単純 X 線で見えないものを CT で発見できたという意味でのものしかなく、がん登録との照合などの標準的な方法を用いた報告はない。また受診者集団の死亡率を報告した論文も、現状では Swensen らの報告のみに留まる⁴⁾。この報告は Mayo Clinic の4年間の CT 検診受診者の肺がん死亡率を、70年代に行われた Mayo Lung Project の肺がん死亡率と比較し、差を認めなかったというものであり、30年前の historical control との比較という点と、追跡期間が登録後4年と短い点で十分な評価とはいえない。Henschke らが設立した、I-ELCAP という国際的 CT 検診の共同研究がもっとも有名ではあるが⁵⁾、生存率の報告しかなされてない。この研究は CT 検診受診群のみで、対照群が設けられておらず、検診の評価研究としては、はなはだ不十分といわざるをえない。

CT 検診受診者の死亡率を評価指標とする進行中の研究がいくつかある。国内では厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業に基づき筆者が主任研究者をしている Japan Lung Screening Study が進行中である。本研究は、CT 肺がん検診を一度でも受診したことのあるもの約4万人と単純 X 線による肺がん検診を受診し CT 検診を受診していない8万人を登録し追跡したコホート研究である。本研究は登録後約6年弱の追跡結果を現在解析している最中であり、現時点で結果の公開には至らないが、少なくとも一度のみの CT 肺がん検診の受診では大幅な死亡率減少効果は期待できないようである。

また国外においては、二つのランダム化比較試験が進行中である (表2)。National Lung Screening Trial (NLST) は、米国で進行中の53500人を対象とした研究であり、研究群は年1回計3回の

表2 国内外における低線量肺がん CT 検診の有効性評価を目的とした現在進行中の研究

	Japan Lung Screening Study (JLSS)	National Lung Screening Trial (NLST)	NELSON study
国名	日本	米国	オランダ-ベルギー
開始年	2001 (1997~2002年まで登録)	2002 (2004年に登録終了)	2003
対象者	40歳以上男女 CT検診受診者 46700人 通常検診受診者 84000人	55~74歳 重喫煙者 53500人	50~75歳 男性喫煙者 28000人
肺がん死亡率減少の想定		20% reduction	25% reduction (検出力 80%)
方法	コホート研究 CT検診群 少なくとも一度受診 通常検診群 CT検診の受診歴なし	ランダム化比較試験 研究群 CT検診1, 2, 3年目 対照群 単純X線検診	ランダム化比較試験 研究群 CT検診1, 2, 4年目 対照群 無検診
追跡年数	平均7年	4.5年	10年
最終解析予定	2008年	2009年	記載なし

低線量 CT 検診を、対照群は単純 X 線検診をそれぞれ提供されるデザインである。ただしこの研究は追跡期間がわずか5年であり、国内で経験されるような高分化な小型腺がんの発見および救命を評価することはできないと危惧されている。一方、オランダ・ベルギーで行われている NELSON trial は 28000 人規模の研究であり、対照群には検診を一切提供しないデザインである。こちらは追跡期間を 10 年と予定しており、NLST に比べると成果は期待できるデザインではある。

まとめ

低線量 CT 検診は、従来の単純 X 線検査では発見不可能であった肺野の小型腺がんを高頻度に発見し得ることで世界的に注目されたものの、その代名詞であった充実性部分を有さないすりガラス状陰影を呈する肺がんを切除する意義自体に疑問が投げかけられている⁶⁾。検診として実施する場合には受診者集団の死亡率減少効果が証明される必要があるが、いまだその結果は公表されていない。したがって現時点では公的資金が用いられる地域住民を対象とした対策型検診での利用は正当化されない。人間ドックにおける任意型検診においては、効果が確認されていないことや過剰

診断などの不利益が存在することを、受診者に説明し同意が得られたうえで、実施されることが必要であろう⁷⁾。

文献

- 1) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al : Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography : anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 20 : 911-920, 2002
- 2) Sone S, F Li, G Yang, et al : Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *British J Cancer* 84 : 25-32, 2001
- 3) Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al : Lung cancer screening using low-dose spiral CT : results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122 : 15-20, 2002
- 4) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al : CT screening for lung cancer : five-year prospective experience. *Radiology* 235 : 259-265, 2005
- 5) Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al : Early lung cancer action project : initial findings on repeat screenings. *Cancer* 92 : 153-159, 2001
- 6) Kodama K, Higashiyama Y, Yokouchi H, et al : Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg* 73 : 386-393, 2002
- 7) 平成 18 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肺がん検診ガイドライン, 2006

日本臨牀 66 卷 増刊号 6 (2008 年 8 月 28 日発行) 別刷

肺 癌

—基礎・臨床研究のアップデート—

臨床研究 II. 検 診

胸部単純X線と喀痰細胞診を用いた肺癌検診の評価

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

Evaluation of the effectiveness lung cancer screening used by plain chest X-ray and sputum cytology

中山富雄

Key words : 肺癌検診, ランダム化比較試験, 症例対照研究, 過剰診断

はじめに

肺癌の早期発見法としては, 肺野末梢に発生する肺癌を標的とした画像診断と, 中枢気管支に発生する肺癌(主に扁平上皮癌)を標的とした喀痰細胞診が, 広く用いられてきた。近年画像診断法として低線量CTを肺癌検診に導入することが期待されているが, 従来の胸部単純X線も, いまだ広く用いられている。この胸部単純X線と喀痰細胞診を用いた肺癌検診の有効性については, 古くから世界的に議論が行われてきたが, いまだ解決をみていない。

本稿では, まずがん検診に関する評価方法を概説し, 肺癌検診の評価に関する国内外の研究と, 現状での評価について解説する。

1. がん検診の評価指標

がん検診の評価指標としては, 発見率や発見がんの切除率・I期率・腫瘍径の小型化などがよく用いられている。しかし, これらの発見がんに限った指標は, バイアス(偏り)が混入しやすく, 検診の効果を過大評価することにつながる。図1に示すように, 定期的な検診により, 進行速度の緩やかながんが発見されやすく, 進行速度の速いがんは発見されにくいという傾向がある(レングス・バイアス)。したがって進行

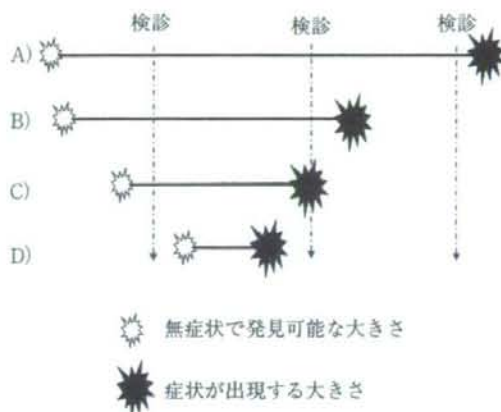


図1 レングス・バイアス

定期的検診が行われた場合, A)では3回の検診の機会いずれでも早期で発見可能, B)では2回の検診の機会でも早期発見可能, C)では早期発見可能なのは1回のみ, D)では定期検診による発見自体困難で中間期がんとして診断される。このように進行速度の違いがん(=予後の良いがん)が検診では発見されやすい。

速度の速いがんは, 検診と検診との間に症状を伴って検診とは別に医療機関を受診し発見される(中間期がん)ことが多い。中間期がんの把握は容易ではないが, これらの割合およびその予後を発見がんの指標と併せて評価しないと, がん検診の正しい評価にはならない。したがって,

表 1 70年代に行われた胸部X線と喀痰細胞診を用いた肺癌検診の有効性評価のためのランダム化比較試験

	文献	開始年	検診方法		参加者数	RR (95%CI)
			検診群	対照群		
Johns-Hopkins Lung Project	1	1973	胸部X線年1回+ 喀痰4カ月ごと	胸部X線 年1回	5,250: 5,171	0.91 (0.72-1.16)
Memorial Sloan-Kettering Lung Project	2	1,974	胸部X線年1回+ 喀痰4カ月ごと	胸部X線 年1回	4,968: 5,072	0.92 (0.67-1.26)
Mayo Lung Project	4	1971	X線と喀痰 4カ月ごと	X線と喀痰 年1回を推奨	4,618: 4,593	1.06 (0.82-1.36)
Czechoslovakian Lung Project	5	1976	X線と喀痰 6カ月ごと	無検診	3,171: 3,174	1.36 (0.94-1.97)

発見がんという限られた集団ではなく、検診受診者全体の予後の指標であるがん死亡率が、がん検診の有効性を示す最も重要な指標となる。

がん検診の死亡率減少効果を評価する研究デザインとしては、ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究などがあり、最も偏りが混入しにくいといわれているのは、ランダム化比較試験である。近年がん患者に対する抗がん剤の臨床試験などでは、ランダム化比較試験が広く普及したものの、健常者に対するがん検診の評価の場合は、がん死亡というイベント自体がまれなため、サンプルサイズは1万人規模、追跡期間も10年程度となるため、容易には実施しえない。肺癌については1970年代に米国を中心に4つのランダム化比較試験が行われ、90年代以降我が国で6つの症例対照研究が行われた。

2. 70年代に行われた肺癌検診を評価するランダム化比較試験

1970年代には、胸部単純X線撮影は、肺癌の早期発見に欠かせないものとして、世界的に認識されていた。一方、喀痰細胞診を用いることで、単純X線で指摘不可能な肺門部早期扁平上皮癌を発見可能であること、その診断に当時我が国で開発された気管支ファイバースコープが必要であることが、世界的トピックスであった。このため、主に喀痰細胞診の評価を行うことを

目的として、4つのランダム化比較試験が米国を中心に行われた(表1)。

Johns-HopkinsおよびSloan-Ketteringで行われた研究は、いずれも胸部X線写真に喀痰細胞診を上乗せする効果を評価した研究である^{1,2)}。この2つの研究は、いずれも喀痰細胞診の上乗せ効果を証明することはできなかったが、最近の佐藤らの報告によれば、日本の検診の成績と比べて、精度が不良であったことが報告されている³⁾。

Mayoの研究とチェコの研究は、胸部単純X線撮影と喀痰細胞診の併用法を評価した研究である^{4,5)}。チェコの研究は、腺癌(大細胞癌を含めて)の割合が全体の18%しかなく、また術後30日以内の死亡率が11%と際立って高いという当時の東ヨーロッパの貧困な医療状況を示す結果であり、現在の日本の医療と比較することは無理といわざるを得ない。したがって、肺癌検診の評価として参考にすべきは、規模が最も大きいMayo Clinicの研究が中心となる。

Mayo Lung Projectは、そのユニークなデザインと、得られた結果の矛盾点について、いまだに論争の絶えない研究である。図2に示すように、この研究は45歳以上の重喫煙男性10,933人をリクルートし、まず胸部単純X線と喀痰細胞診でスクリーニングし、発見された肺癌例(prevalence case)および全身状態不良例1,722人を研究から除外した。これは初回検診の受診者の中に

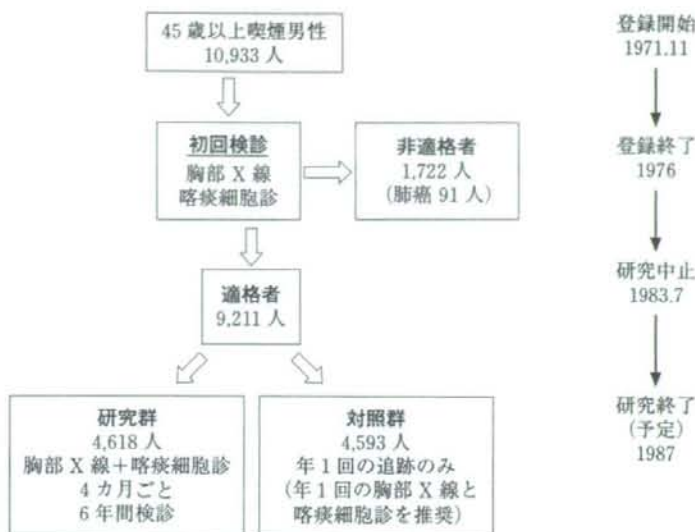


図2 Mayo Lung Projectの構造

研究群には4カ月ごと6年間検診が提供され、対照群には年1回の検診受診が推奨されるだけにとどまった。しかし研究群のコンプライアンスは75%と低く、対照群のコンタミネーションは73%(最後の2年間のうち1回以上検査を受診した割合)と高かった。

は、進行がんの占める割合が高いことから、これを除外して、その後の検診の効果を評価することに専念したためである。適格者9,211人を2群に割り付け、研究群は4カ月に1度の検診が提供されたが、対照群には、年に1度検診を受けるようにアドバイスがなされた。これは当時のMayo Clinicの外來に、「喫煙者は年に1回検診を受診するように!」というポスターが掲示されていたように、検診を年1回受診することの妥当性には問題ないと考えられていた事情を反映している。1971年から開始された研究は、研究群と対照群の間で肺癌死亡率に差がないという83年の中間報告をきっかけに、研究は中止に追い込まれた。

当時は疑いもされていなかった肺癌検診の効果を否定する結果は、大きな衝撃を与えたが、更にランダム化比較試験でありながら両群中の肺癌罹患数に明らかな差があったことが、その後の議論の焦点となった(表2)。すなわち、対照群で把握された肺癌(当然すべて検診外発見)は160例であったが、研究群で把握された肺癌(検診発見に検診外発見を加えたもの)は206例

表2 Mayo Lung Projectの肺癌罹患の状況(文献⁴⁾より引用)

	研究群	対照群
検診発見	90	
胸部X線	66	
喀痰細胞診	18	
双方発見	6	
検診外発見	116	160
胸部X線*	43	48
症状	73	112
計	206	160

*検診以外で撮影された胸部X線を示す。研究群においても年3回の研究の枠内の検査以外に、更に胸部X線を受診しているものが少なくなかったことを示している。

であり、46例も研究群の罹患数が多かったのである。Eddyは、この差を過剰診断(本来放置しても死に至らないがんを検診で発見していた)と解釈し、本研究の結果の解釈の中心となっている⁶⁾。一方Straussらは、追跡が不十分であった、あるいは割り付けが不適切であったと

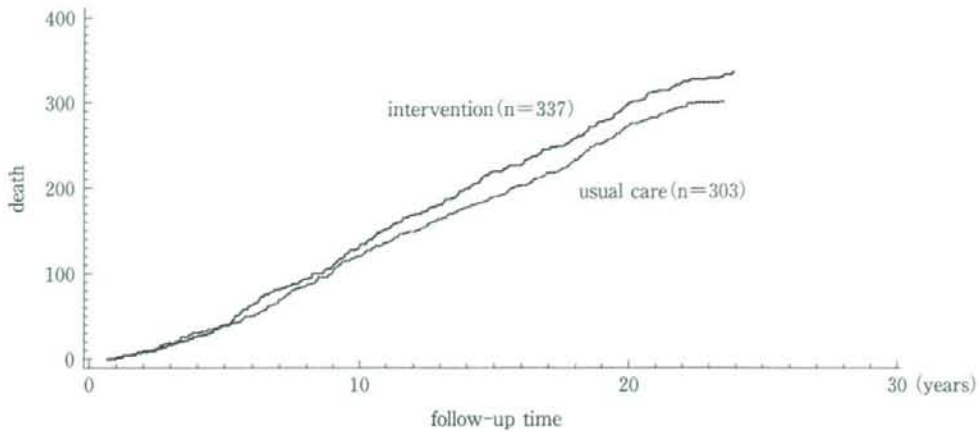


図3 Mayo Lung Project の長期追跡研究における累積肺癌死亡数の推移
intervention: 研究群, usual care: 対照群.
(文献⁹⁾より引用)

表3 Mayo Lung Project の長期追跡研究での組織型別死亡数・生存率(文献⁹⁾より引用)

	扁平上皮癌		腺癌		大細胞癌		小細胞癌	
	研究群	対照群	研究群	対照群	研究群	対照群	研究群	対照群
発見肺癌数	68	51	59	38	29	24	48	45
肺癌死亡	35	33	39	25	19	20	40	40
全死因死亡	61	49	55	37	37	26	47	44
5年生存率								
(肺癌死)	55	26	30	33	35	9	6	6
(全死亡)	40	14	21	21	29	6	4	2

いう解釈を提案している⁷⁾。

最近 Marcus らは、研究対象者の 20 年にわたる長期追跡結果を明らかにしたが、研究開始後 20 年を経過しても肺癌死亡率に差はなかったと報告しており、追跡不十分説や割り付け不均等説を否定し、過剰診断のみで説明可能としている⁸⁾。しかし Marcus らの論文においても、2 つの問題がある。まずこの論文で示されている肺癌累積死亡率の図(図 3)をみると、統計学的有意差はないものの、研究群の方の肺癌死亡率が高いことが示されている。また組織型別死亡率・生存率の表(表 3)によると、腺癌では研究群も対照群も 5 年生存率に差はなく、扁平上皮癌で研究群の方が有意に対照群よりも高い成績が示されている。Marcus らの説のとおり、46 例の差が過剰診断によるとすれば、その大半は

進行速度の遅い腺癌によるものと考えられ、腺癌の生存率が研究群で上昇しているはずであるが、そうではなかった。もし扁平上皮癌で過剰診断が起こるとすれば、喀痰細胞診発見による肺門部扁平上皮癌のはずであるが、Mayo の扁平上皮癌の 7 割が胸部 X 線発見であったと報告されている⁹⁾。

このように、いまだに疑問が残った結果であり、ランダム化比較試験とはいえ、偏りを制御できなかった可能性が残る。

3. 国内で行われた肺癌検診を評価する症例対照研究

国内でも 1980 年代に肺癌検診に関するランダム化比較試験を行うべきであるという議論が行われたようであるが、当時は結核予防法によ

表4 我が国で行われた肺癌検診の有効性評価のための症例対照研究

	文献	対象期間	症例数	対照数	オッズ比	95%信頼区間
成毛班の研究	9	1977-88	273	1,269	0.76	0.58-1.03
金子班の研究	10	1985-93	145	435	0.65	0.52-0.82
藤村班						
宮城の研究	11	1990-94	328	1,886	0.54	0.41-0.73
新潟の研究	12	1990-96	149	687	0.40	0.27-0.59
岡山の研究	13	1991-97	412	3,506	0.59	0.46-0.74
群馬の研究	14	1992-96	109	493	0.68	0.44-1.05

り年1回の胸部X線検査が義務づけられていたこともあり、実行には移されなかった。このため、既に行われた検診を後ろ向きに評価する6つの症例対照研究が行われている⁹⁻¹⁴。表4に、この6つの症例対照研究をまとめた。6つの症例対照研究はいずれも年1回の肺癌検診受診により肺癌死亡率減少を示す傾向を示しており、うち4つは統計学的有意差を示している。観察的研究ではあるが、再現性という面から信頼性が高いと考えられる。

症例対照研究はバイアスの混入しやすい研究だとされているが、これらの症例対照研究では、バイアスを軽減する様々な試みがなされている。宮城の研究では、セルフ・セレクション・バイアスを軽減するため平成元年の検診受診者名簿から症例と対照を選択し、その後の検診受診歴を比較している¹¹。新潟の研究では、検診以外の胸部X線受診歴を調整因子に含めている¹²。また、群馬の研究では血痰などの症状受診を除外し、検診の真の対象者である無症状受診者のみに限った解析を行っている¹⁴。このようなバイアスを軽減する試みがなされているが、いずれの研究においても、検診受診による死亡率減少効果には大きな変動は認められない。

4. 肺癌検診についての現状の コンセンサス

厚生労働省がん研究助成金祖父江班は、各種がん検診の有効性を、EBMの手法を用いて評価する研究班である。平成18年に‘有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン’を発表した¹⁵。このガイドラインにおいては、‘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は、肺がん検診として死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型及び任意型検診として実施することを勧める’¹⁵と記載されている。これは70年代に行われたランダム化比較試験よりも90年代に行われた国内の症例対照研究の結果を重んじた結果で、診断方法と治療成績の向上をその理由にしている。

おわりに

胸部X線と喀痰細胞診を用いた肺癌検診の評価に関しては、長く議論が続いてきた。その原因はエビデンスとなる研究が70年代という研究方法・臨床技術とも未熟な段階で行われたためである。現在、米国では10万人規模で行われたPLCO研究の追跡相にある。この研究の成果を期待したい。

■ 文 献

- 1) Tockman MS: Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins Study. *Chest* 89: 324S-325S, 1986.
- 2) Melamed MR, et al: Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. *Chest* 86: 44-53, 1984.
- 3) 佐藤雅美ほか: 肺癌集団検診—喀痰細胞診をめぐって—. *肺癌* 46: 863-870, 2006.