

## 1. 検査の精度管理

### 検診項目

- 検診項目は、問診、胸部 X 線検査、および喀痰細胞診とする。

### 問診

- 問診は喫煙歴及び血痰の有無を必ず聴取する。

### 撮影

- 肺がん診断に適切な胸部 X 線撮影を行う。
- 撮影機器の種類(直接・間接撮影、ミラー・I.I.方式等)、フィルムサイズを明らかにする。
- 1日あたりの実施可能人数を明らかにする。

### 読影

- 2名以上の医師によって読影し、うち一人は十分な経験を要した呼吸器または放射線の専門医を含めること。
- 2名のうちどちらかが「要比較読影」としたものは、過去に撮影した胸部 X 線写真と比較読影する。
- 比較読影した症例数を報告する。

### 喀痰細胞診

- 喀痰細胞診は、年齢 50 才以上喫煙指数 400 もしくは 600 以上、あるいは年齢 40 才以上 6 ヶ月以内に血痰を有したものの、その他職業性など高危険群と考えられるものに行う。
- 細胞診の業務を委託する場合は、その委託機関(施設名)を明記する。
- 採取した喀痰は、2 枚のスライドに塗抹し、湿固定の上、パパンニコウ染色を行う。
- 固定標本の顕微鏡検査は、日本臨床細胞学会の認定を受けた細胞診専門医と細胞検査士が連携して行う。
- がん発見例は、過去の細胞所見の見直しを行う。

### 記録・標本の保存

- 標本、X 線写真は少なくとも 3 年間は保存する。
- 問診記録・検査結果は少なくとも 5 年間は保存する。

### 受診者への説明

- 要精密検査となった場合には、必ず精密検査を受ける必要があることを事前に明確に知らせる。
- 精密検査の方法や内容について説明する。
- 精密検査の結果の市町村への報告などの個人情報の取り扱いについて、受診者に対し十分な説明を行う。
- 禁煙及び防煙指導等、肺がんに関する正しい知識の啓発普及を行う。

## 2. システムとしての精度管理

- 精密検査結果及び治療結果の報告を、精密検査実施機関から受ける。
- 診断のための検討会や委員会(第三者の肺がん専門家を交えた会)を設置する。

## 3. 事業評価に関する検討

- チェックリストに基づく検討を実施する。
- 都道府県がプロセス指標(受診率、要精検率、精検受診率、がん発見率、陽性反応適中度)に基づく検討ができるようデータを提出する。

## 4. がん検診の集計・報告

- 実施主体へのがん検診の集計・報告は、基本的に添付の表に記載できる内容で集計する。
- 実施主体へのがん検診の集計・報告は、旧老人保健事業報告における中間報告のほかに、十分なデータを報告できる時期に最終報告を行う。

Figure 3. The minimum items of quality assurance to be described clearly in the specifications for lung cancer screening.

のバラツキは明らかである<sup>2</sup>が、あくまで研究者が個人で分析しているもので、市町村事業を評価し改善することを目的として、組織的に分析することは行われてこなかった。

しかし、がん対策基本法において、がん検診の位置づけが明確にされたことを踏まえて、がん検診の精度管理に向けて、「がん検診の事業評価に関する検討会」が発足した。この検討会では、現状のがん検診の精度管理の問題点を整理し、今後の精度管理の方向性を検討する。我

が国ではじめての検討会である。

この検討会およびその前から発足していた「がん検診に関する検討会」で議論されていた精度管理に関する事柄には、以下のものがある。

### A) 事業評価のためのチェックリスト

精度管理を行うにあたって、基準が必要である。このチェックリストは、検診機関用・市町村用・都道府県用の3種類が、臓器別に用意されている。Figure 2に、検診機関用の肺がん検診チェックリストを示す。この内

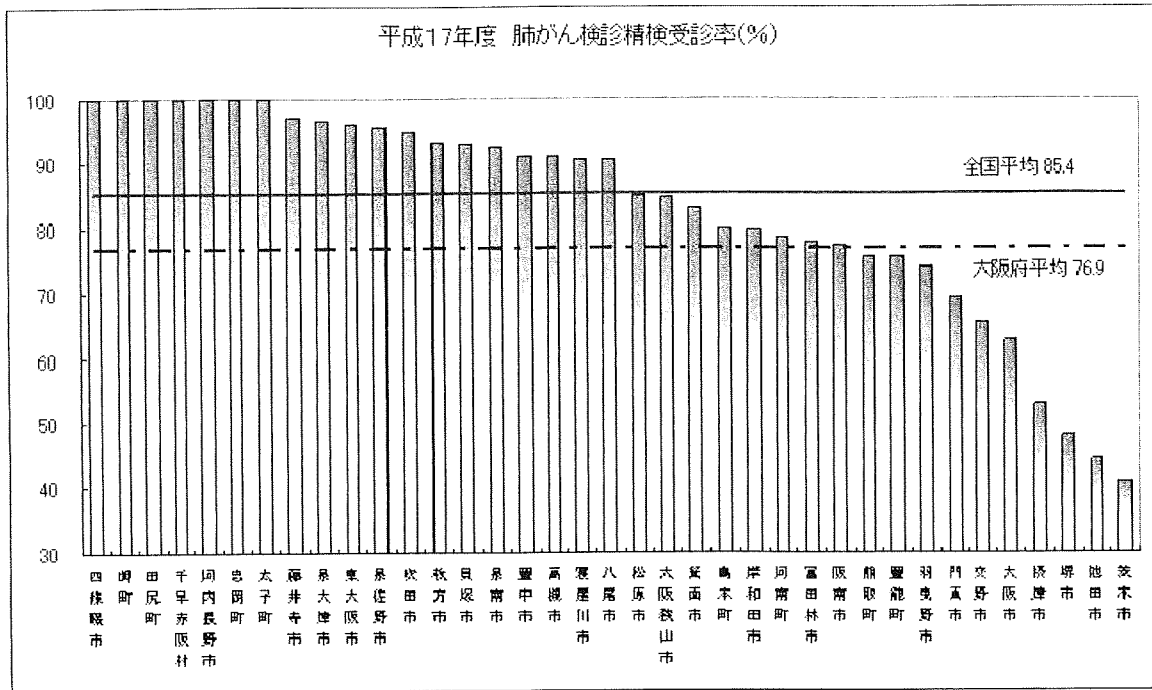


Figure 4. Ranking of participation rate of Workup Examination for Lung Cancer Screening According to Municipalities in Osaka Prefecture. (referred to <http://www.pref.osaka.jp/chuiki/kenkou/gan/ganseiseki/index.html> 5/Jan/2009)

容は、肺癌取扱い規約の肺癌集団検診の手引きに沿った内容であり、特別なことは要求されていない。市町村・都道府県用については、要精検率・精検受診率・がん発見率・I期率・陽性反応的中度の集計ができていて、年齢階級別・受診歴別の集計ができていて、が問われている。またがん検診の不利益として検診受診後半年以内の死亡者や、精密検査に伴う偶発症を把握しているかが問われている。さらに都道府県用に対しては、各市町村や検診機関から得られた精度管理指標の数値と全国数値とを比較し、問題がある場合に、聞き取り調査を行っているかが問われている。従来精度管理といっても、各市町村や府県にとっては、何を目安にしていいのかわからなかったものの、このチェックリストを活用することで、最低限の精度管理が実施できるものと期待されている。

**B) 仕様書に明記すべき必要最低限の精度管理項目**

検診実施機関と市町村との契約は、従来随意契約であったが、一般競争入札へと変わりつつある。市町村の緊迫した財政状況から、安価で質の悪い検診実施機関が選択されてきている。市町村と検診実施機関との契約の際には、仕様書に書かれた内容が検診実施機関選択の基準になるが、仕様書に精度管理指標が盛り込まれることは乏しく、1日実施件数や検診単価が記載されることが大半であった。これでは検診実施機関がいくら質の高い

検診を実施していても、契約を勝ち取ることができるはずがない。

「がん検診に関する検討会」では「仕様書に明記すべき必要最低限の精度管理項目」が検討された。ここに記載された項目は「事業評価のためのチェックリスト」の検診機関用をほぼ網羅したものである (Figure 3)。二重読影や比較読影などの基本的な事柄で、肺癌取扱い規約などには従前から記載されていたことである。しかし、これらの項目を明記した仕様書をもって、市町村と契約を結んだ検診実施機関は、遵守できない場合は、契約違反となる。あくまでも基本的な項目に過ぎないが、このような仕様書が普及することで、質の低い検診実施機関が淘汰されていくことが期待される。

**4. 精度管理の情報公開**

がん検診の精度管理は、今まで公開されることがなく、検診に従事するごく一部のものにとってしか知り得ない状況にあった。どこの検診実施機関が質の高い検診を実施しているのか、自分の住んでいる市町の検診でどのぐらいがんが発見されているのかは、知り得ない状況にある。佐川らの報告のように、宮城県では、「肺がん検診精度管理調査」として、各市町村が肺がん検診チェックリストの該当項目数をカテゴリー化し、成績不良の市町村名を県のHP上に公開している。<sup>3</sup> 経年的に行うことで

成績不良市町村数は明らかに減少している。また大阪府では平成 19 年度から各がん検診に関して、チェックリストの該当項目数とその内容に加えて、要精検率・精検受診率・がん発見率などの指標を市町村別にランキングし、HP 上に公開している (Figure 4)。このことにより住民は各市町村のがん検診の良し悪しを判断することが可能である。今後はこの形が各府県で行われていくことを期待したい。

##### 5. 新しい肺がん検診システムを構築するには？

肺がん検診は、昭和 62 年より老人保健事業第 2 次計画において開始されたが、結核予防法に基づく定期健康診査で撮影された胸部 X 線フィルムを用いる (厚生省保健福祉部長通達) というあいまいな形式が用いられた。結核検診を規定する結核予防法においては、定期健康診断に用いる胸部 X 線フィルムの条件や読影基準は設けられていなかったため、一つの検診実施機関であっても、労働安全衛生法における職場での定期健康診断と、老人保健法における住民検診では、X 線フィルムの条件や読影の仕方が異なるという矛盾を生じた。もちろん質の高い検診実施機関では、肺がん検診に準じた形で結核検診も行ってきたが、逆もあり得る話であり、質の悪い検診

がはびこる原因になった。結核予防法の廃止に伴い、労働安全衛生法における職場での胸部 X 線検査は、節目検診として縮小され、また住民検診は基盤となる法律が老人保健法から健康増進法へと変更されたが、これを機会に新たな肺がん検診システムを構築する必要がある。

読影医師・撮影技師の認定制度は肺がん検診システム構築の第一歩である。「胸の X 線検査の読影は医師であれば誰でもできる」という妄想を容認しているようでは、質の高い検診は提供できるはずがない。我が国のがん検診は、普及のみを優先し、質の維持を犠牲にして、システムを構築してきたが、そのつげが、国民の肺がん検診に対する不信につながっている。今後は国民の信頼を勝ち得るようなシステムの構築が必要である。

##### REFERENCES

1. Breast cancer screening. In: Vainio H, Bianchini F, eds. *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002.
2. 中山富雄, 楠 洋子, 鈴木隆一郎. 各種がん検診から学ぶ精度管理—肺癌, 肺癌. 2005;45:183-187.
3. 佐川元保, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 齊藤泰紀, 杉田 真, 桜田 晃, 他. 成人病検診管理指導協議会肺がん部会による肺癌集検に関わる精度管理調査. 肺癌. 2004;44:91-94.

細胞診の進歩

# 肺癌におけるベッドサイド細胞診，術中捺印細胞診の 判定基準と有用性

中山富雄 竹中明美

病理と臨床・別刷

2009 vol. 27 no. 12

東京／文光堂／本郷

## 肺癌におけるベッドサイド細胞診，術中捺印細胞診の判定基準と有用性

中山富雄\*  
竹中明美\*

### はじめに

肺癌は，胃・大腸などの消化管に発生する癌と異なり，内視鏡で病巣が直視できないことが多く，術前に十分な病理検体を採取することが困難な臓器である。特にこの10年間の画像診断の進歩により，診断を要する肺の病巣は小型化が進み，従来よく経験されてきたような巨大な肺癌は稀になってきている。このような状況のもと，気管支鏡により十分な病理組織を採取することは，甚だ困難になってきており，術前診断を省略して手術が行われるケースも増えている。我々は少量の検体でも判定可能な細胞診のメリットを活用することで，肺癌診断能の向上と治療適応への応用を従来から検討してきた<sup>1)</sup>。ここでは，気管支鏡検査におけるベッドサイド細胞診と，術中捺印細胞診について概説する。

### I. 末梢性肺癌に対するベッドサイド細胞診

末梢性肺野病変を対象としたX線透視下での気管支鏡検査は，病巣の透視での視認性が十分でないことから，術者の主観を頼りに検査が行われてきた。このため一度の検査で診断がつかないことも多く，患者にとって辛い気管支鏡検査の再検を余儀なくされることも少なくなかった。平成14年から我々は従来のShorr染色に核染色を付加した迅速Shorr染色変法を開発し(表1)，気管支鏡検査室で標本作製・染色・スクリーニングを行うベッドサイド細胞診を行っている。本染色法は図1に示すごとく，従来迅速細胞診として行われてきた核所見中心のDiff-Quick染色に比べて，細胞質所見についても評価可能であることから得られる情報は多く，迅速の段階で組織型の推定もある程度可能

\*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

表1 迅速Shorr染色(大阪府立成人病センター変法)

70% ethanol	
Gill-hematoxylin	15秒
Shorr	20秒
70% ethanol	
70% ethanol	
100% ethanol	
100% ethanol	
xylol	
xylol	

である。現在当院では末梢性肺病変に対し，キュレット法による細胞採取を行い，すり合わせ標本の1枚に対し現場で迅速Shorr染色を行い，残り1枚に通常のPapanicolaou染色を行っている。迅速Shorr染色の結果が陽性であれば検査を終了し，陰性であれば極細径気管支鏡による4回生検を行っている。その結果2cm以下の肺癌の1回の気管支鏡検査の陽性率が64%から92%に向上した<sup>2)</sup>。

本法は染色時間を1分しか要さないため，気管支鏡検査の進行の障害にはならない。また用意する機材が少ないため作業スペースも小さくて事足りる。あくまで本法は最終診断ではなく，同時に採取したPapanicolaou染色をもって最終診断としている。したがって迅速細胞診は診断に足りうる異型細胞が存在するか否かに判定を限定しており，判定は内視鏡医と経験の浅い細胞検査士のみで行っているが，特に問題は生じていない。細胞検査士一人を現場に派遣するためマンパワーを要することではあるが，一考に値する方法である。

### II. 小型肺腺癌術中捺印細胞診による Group 分類

腫瘍径2cm以下の末梢性肺腺癌に関しては，high resolution CT (HRCT)での病巣の最大断面の所見から得られる肺胞上皮置換性成分の割合を基に，腫瘍の

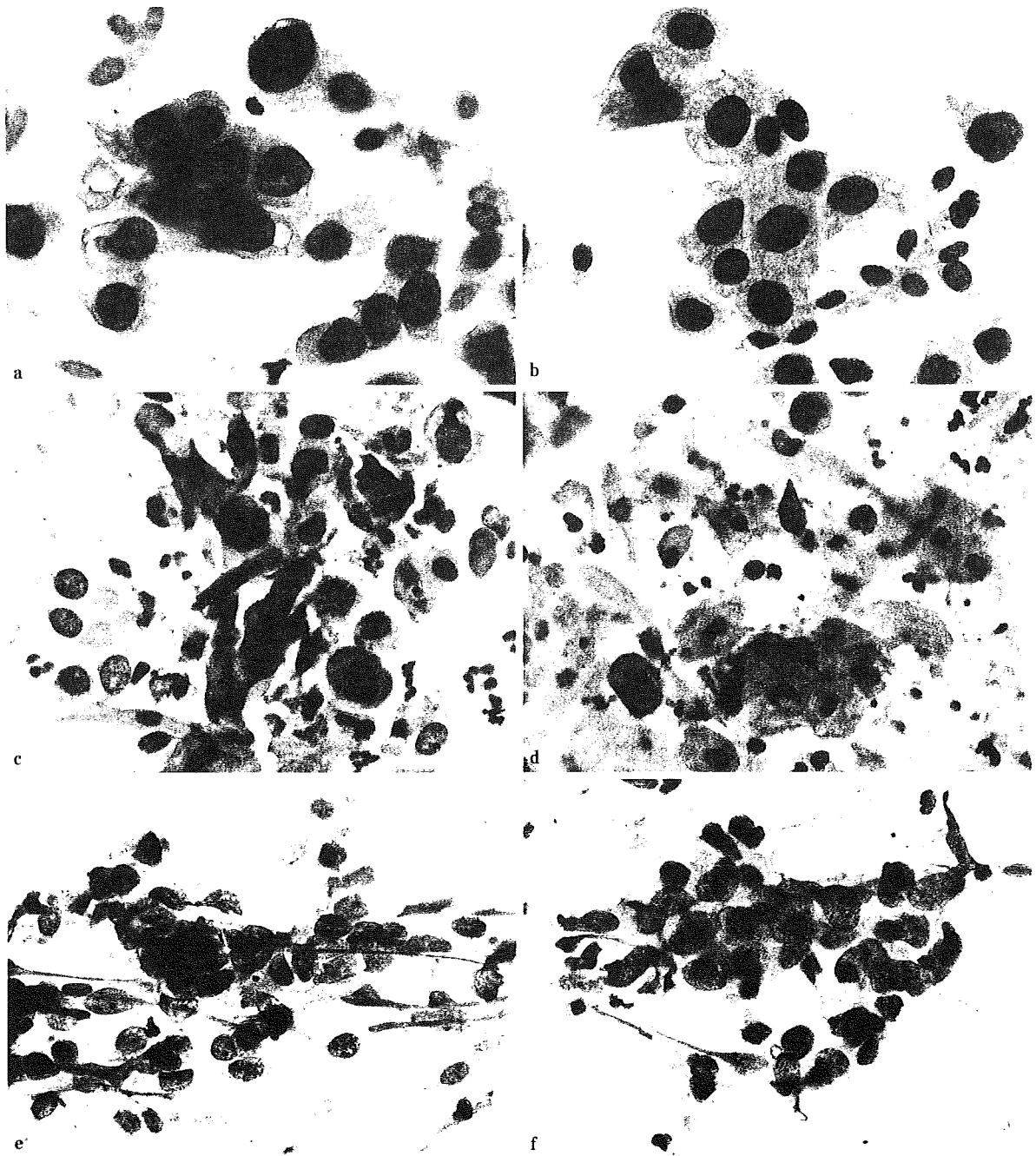


図1 迅速Shorr染色による主な細胞像 a, c, e: 迅速Shorr染色(大阪府立成人病センター変法), b, d, f: Papanicolaou染色. a, b: 腺癌については, 迅速Shorr染色とPapanicolaou染色との間に大差はない. c, d: 扁平上皮癌については, 角化細胞の細胞質も赤く染色されるものの核は淡染されるため印象は異なる. e, f: 小細胞癌についてはShorr染色のほうが核が黒く染色されるものの観察は容易である.

悪性度を評価する試み<sup>3,4)</sup>が国内では普及している. これは野口分類で示された肺胞上皮置換性成分の有無およびその割合が, 予後と相関することに起因してい

る. しかし野口分類の中で全体の約7割を占めるType Cの5年生存率はほぼ70%であり, Type Cの中にも予後の良いものと, 悪いものが混在している<sup>5)</sup>.

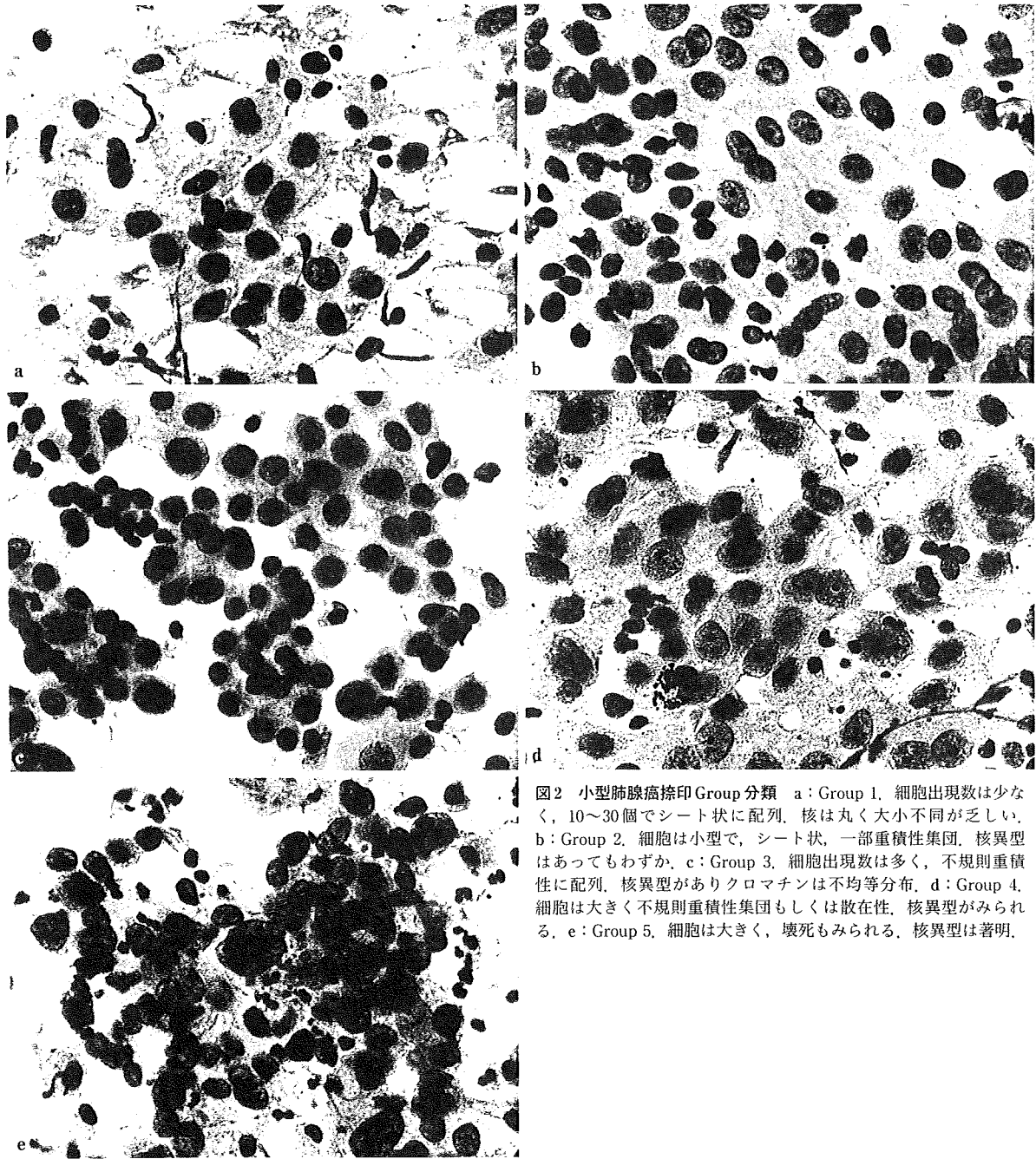


図2 小型肺腺癌捺印Group分類 a: Group 1. 細胞出現数は少なく、10~30個でシート状に配列、核は丸く大小不同が乏しい。 b: Group 2. 細胞は小型で、シート状、一部重積性集団、核異型はあってもわずか。 c: Group 3. 細胞出現数は多く、不規則重積性に配列、核異型がありクロマチンは不均等分布。 d: Group 4. 細胞は大きく不規則重積性集団もしくは散在性、核異型がみられる。 e: Group 5. 細胞は大きく、壊死もみられる、核異型は著明。

Type A と B が推定できる病変のみを縮小手術の対象とするのか、Cの一部も縮小手術の対象に含めるのかという点が議論になっていった。

そこで我々は、切除病変の捺印細胞診を用いた予後推定を試みた。当院で切除された2 cm以下の肺腺癌(杯細胞型肺腺癌を除く)で、術中捺印細胞診が行われた185例に対して、腺癌細胞の集団性状、細胞・核

の大きさ、大小不同性、核クロマチンなどに着目し5群に分類した(表2)。Group 1は、採取された腫瘍細胞数が少なく、孤立散在もしくは少数の細胞による平面的な集団がみられるものであり、細胞の大小不同や異型も乏しいものを指す。Group 2は、出現細胞数が多くなり、シート状の集団が大半をなすが、一部重積性集団もみられるものを指す。大小不同が認められる

表2 捺印細胞像による2 cm以下肺腺癌の細胞分類

		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
細胞の出現様式	細胞の出現数	少ない	やや多い	多い	多い	多い
	集団の大きさ	10~30個の小集団	やや大きい	小~大集団	単個~大集団	単個~大集団
	重積性	シート状	シート状, 一部重積	不規則に重積	散在~不規則に重積	散在~不規則に重積
細胞所見	細胞の大きさ	小型	小型~中型	小型~大型	大型	大型
	核異型	ほとんどない	ややあり	あり	あり	著明
	核の大きさ	小型で大小不同少ない	小型~中型で大小不同みる	小型~大型で大小不同あり	大型, 大小不同あり	大型, 大小不同あり
	核内クロマチン	細顆粒状, 密に均等分布	細顆粒状, 密~疎に分布	細顆粒状, 不均等分布	細顆粒状, 不均等分布	細~粗顆粒状, 不均等分布
	核間距離	やや不均等	やや不均等	不均等	不均等	不均等
野口分類との対比		A, B相当	C相当		D, E, F相当	

が核異型は乏しく核クロマチンも均等に分布する。Group 3は、Group 2に比べて細胞の出現数・不規則重積性や、大小不同・核異型が顕著なものとしている。Group 2と3は、野口分類でいうType Cに相当するものであり、Group 2を予後良好群、Group 3を予後不良群として分類を作成した。両者の鑑別は実際上容易でない場合がある。すなわち混合型腺癌の場合、腫瘍の周辺部は異型の弱い肺胞上皮置換性増殖を示し、中心部のごく一部のみ異型の強い細胞集団が存在する場合がある。我々は、捺印標本で少数でも異型の強い細胞が出た場合は、定性的評価でGroup 3と判定するようにしている。Group 4, 5は従来経験されてきたような進行した腺癌の細胞所見と類似したもので、不規則重積性集団や乳頭状集団からなり、著明な核異型や明瞭な核小体を示し、壊死もみられるものとした。

このGroup分類と、病理病期 I A 期割合・野口分類とを対比すると、病理病期 I A 期割合はGroup 1 39/39 (100%), Group 2 47/56 (84%), Group 3 17/30 (57%), Group 4 24/37 (65%), Group 5 14/23 (61%)であった。野口分類との対比では、各群のType A, B/C/D~Fの分布は1群31/8/0, 2群18/35/3, 3群2/16/12, 4群1/19/17, 5群1/7/15となり、1群ではType A, Bの占める割合が高い一方、5群になるとType D~Fの比率が高くなった。各群の5年生存率は順に100%, 93%, 68%, 70%, 68%となり、1~2群は有意に予後良好であった。

平成18年から当院では、2 cm以下の小型肺腺癌切除例については、ほぼ全例切除肺の捺印細胞診を行

表3 迅速Papanicolaou染色(大阪府立成人病センター変法)

fixation	2~3分
95% ethanol	
80% ethanol	
70% ethanol	
wash	
hematoxylin	1分
wash	
70% ethanol	
0.3% HCl	
70% ethanol	
wash	
70% ethanol	
1% NH <sub>3</sub> - 70% ethanol	
70% ethanol × 2	
95% ethanol	
orange G	0.5~1分
95% ethanol × 2	
EA3b	1分
95% ethanol	
100% ethanol	
xylol	

い、術中にGroup分類を行い、標本採取後20分以内に報告している。染色は迅速Papanicolaou染色(表3)を用いることで標本の質の担保を図ると同時に捺印から約10分での検鏡を可能としている。なおブラシや穿刺から採取された標本では、病巣全体の細胞像を必ずしも反映しているわけではないので、Group分類は、腫瘍最大割面での捺印に限定している。

当院では原則Group 1, 2を積極的縮小手術、Group 3以上を定型的手術の対象としている。今後本法を用いた縮小手術の妥当性についての検証を予定している。



## ま と め

肺癌は、進行速度が速く予後不良な難治癌として知られてきたものの、近年の画像診断では5年生存率100%という予後のよい一群も容易に発見されるようになってきた。このため臨床医は単に良悪・組織型の推定にとどまらず、悪性度に関する情報も治療前(あるいは治療中)に要求してきている。迅速細胞診は、こういった臨床医のニーズに合う手法であるが、マンパワーが必要とされることはいままでもない。今後ベッドサイド細胞診・迅速細胞診の普及を図るには、保険収載が不可欠であることをつけ加える。

## 文 献

- 1) 中山富雄, 鈴木隆一郎, 竹中明美 他: 末梢性肺野病変に対する呼吸器細胞診の意義. 肺癌 2006,

46 : 75-78

- 2) Uchida, J., Imamura, F., Takenaka, A. et al. : Improved diagnostic efficacy by rapid cytology test in fluoroscopy-guided bronchoscopy. J Thorac Oncol 2006, 1 : 314-318
- 3) Kodama, K., Higashiyama, M., Yokouchi, H. et al. : Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. Lung Cancer 2001, 33 : 17-25
- 4) Shimizu, K., Yamada, K., Saito, Y. et al. : Surgically curable peripheral lung carcinoma. Correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. Chest 2005, 127 : 871-878
- 5) Makimoto, Y., Nabeshima, K., Iwasaki, H. et al. : Micropapillary pattern : a distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral lung adenocarcinoma ( $\leq 20$  mm) with mixed bronchioalveolar and invasive subtypes (Noguchi's type C tumours). Histopathology 2005, 46 : 677-684

# Trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan: Evaluation of cancer control activities

Yuri Ito,<sup>1</sup> Akiko Ioka, Masahiro Tanaka, Tomio Nakayama and Hideaki Tsukuma

Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

(Received June 11, 2009/Revised August 04, 2009/Accepted August 06, 2009/Online publication September 8, 2009)

It is essential to analyze trends in cancer incidence and mortality in the evaluation of cancer control activities. Previous studies from Japan, however, described trends in cancer incidence and mortality only qualitatively. There have been few studies that evaluated the trends quantitatively. We calculated age-standardized mortality rates (1968–2006) and incidence rates (1968–2002) for overall cancer sites and for each major site (stomach, colorectal, liver, lung, prostate, breast, and uterus) in Osaka. We applied a joinpoint regression model to the trends in incidence and mortality, in order to identify the joinpoint and estimate annual percentage change. Then, we quantified the contribution of individual cancer sites to the change in overall cancer mortality rate. For the sites that made a major contribution, we estimated the contribution of the incidence reduction to the mortality reduction. In Osaka, the overall cancer mortality started to decrease from 1998. The decrease was largely attributable to the reduction of stomach and liver cancer mortality (73% for men, 53% for women). The reduction of mortality from the two cancer sites could be explained by the decrease in their incidences (more than 80% for stomach, approximately 100% for liver). Female breast cancer incidence and mortality were both increased probably due to lifestyle changes and delayed introduction of an effective screening program among Japanese. In conclusion, the decreased overall cancer mortality in Osaka during the study period was mainly due to natural decreases in the incidence of stomach and liver cancer, which were attributable to the decrease in risk factors. (*Cancer Sci* 2009; 100: 2390–2395)

It is essential to analyze trends in cancer incidence and mortality in the evaluation of cancer control activities. Almost all of the studies from Japan in the past, however, described trends of cancer incidence and mortality only qualitatively. There have been few studies that evaluated the trends quantitatively.

There has been no national-based cancer registry in Japan. Since 1975, the cancer incidence data as national statistics have been estimated from the data from selected cancer registries that met certain data quality requirements. The number and geographical distribution of registries that provided data for the national estimate were different from period to period. Therefore it is difficult to evaluate the trends in cancer incidence and mortality from the national estimate data.

The Osaka Cancer Registry, established in 1962, is one of the largest population-based cancer registries in the world and its database can be used for the evaluation of long-term trends in cancer incidence. We evaluated the trends in cancer incidence and mortality in Osaka by sex and major cancer sites in order to assess the cancer control program in the prefecture.

## Methods

**Database.** From the Osaka Cancer Registry database, we calculated age-standardized mortality from 1968 to 2006 and age-standardized incidence rates from 1968 to 2002 for overall

cancer sites and for each major site. We used the 1985 Japanese Model Population as the standard population for age standardization. Stomach (ICD [International Classification Code]-10 code C16), colorectal (C18–C21), liver (C22), lung (C33, C34), breast (C50, female only), uterus (C53–C55), and prostate (C61) cancer were selected for analysis, because those sites of cancer were the most common in Japan. In the present study, we could not analyze cervix and corpus uteri separately, because the number of death certificates with 'uterus, not otherwise specified (NOS)' was high in the 1970s and 1980s.

**Statistical analysis. Joinpoint regression model.** We applied the piecewise log linear regression model, which is known as the joinpoint regression model, to identify the years when statistically significant changes in incidence or mortality trends occurred, using the Joinpoint 3.3 package (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA).<sup>(1,2)</sup> These years are called 'joinpoints'. The model can estimate the annual percentage change (APC) of each segment between joinpoints and test if it is significantly different from zero ( $P < 0.05$ ). The logarithmic age-standardized incidence or mortality rate was used as the dependent variable, and the year of diagnosis or death was used as the independent variable in the model. We set the number of joinpoints in each cancer trend to a minimum of 0 and maximum of 3 to find best fit model using permutation test method and assumed constant variance and uncorrelated errors in the calculation. The latest 10-year trends of incidence and mortality were evaluated using the estimated average APC.

**Contribution of individual cancer sites to the change in overall cancer mortality rates.** We calculated the contribution of individual cancer sites to the total change in overall cancer mortality rates based on the methods presented in the annual report 'Cancer Statistics' from the American Cancer Society since 2007.<sup>(3,4)</sup> In brief, all cancer sites were divided into two categories, namely 'cancers with decreasing mortality' and 'cancers with increasing mortality', and the total decrease or increase in each category was calculated, as well as the contribution of individual cancer sites to the total decrease or increase of each category. As a point where the overall cancer mortality starts to decrease, we used the peak year identified by the joinpoint regression model. The contribution of individual sites was calculated using the following equation, where  $r_k(t)$  represents mortality rate for site  $k$  in year  $t$ ,  $t_0$  is the peak year (1998 in this study), and  $t_1$  is the latest year available (2006 for mortality):

$$\frac{r_k(t_0) - r_k(t_1)}{\sum \{r_k(t_0) - r_k(t_1)\}} \times 100.$$

**Contribution of the incidence reduction to the mortality reduction.** For the cancer site with decreasing mortality that made a major contribution to the total reduction in mortality described above, we calculated the contribution of the incidence

<sup>1</sup>To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: itou-yu2@mc.pref.osaka.jp

Table 1. Annual percentage changes (APC) in the trend of age-standardized mortality rate in Osaka, Japan, between 1968 and 2006 for all ages by joinpoint analysis

Observed age standardized mortality rate (per 100 000)	Line segment 1			Line segment 2			Line segment 3			Line segment 4			Last 10 years (1997-2006)		
	1968	2006	APC	Years	APC	95% CI	Years	APC	95% CI	Years	APC	95% CI	Years	APC	95% CI
<b>Men</b>															
All sites	222.4	217.5	-0.07	1968-1974	1.56*	1.21, 1.91	1974-1985	-0.02	-0.28, 0.24	1985-1998	-2.06*	-2.53, -1.59	1998-2006	-1.80*	-2.20, -1.40
Stomach	106.7	36.0	-2.67*	1968-1984	-3.48*	-4.05, -2.90	1984-1993	-0.33	-5.64, 5.28	1993-1996	-3.10*	-3.51, -2.69	1996-2006	-3.10*	-3.50, -2.70
Colorectal	12.2	24.4	3.49*	1968-1984	1.48*	0.61, 2.35	1984-1996	-0.69	-1.67, 0.30	1996-2006	-0.70	-1.60, 0.30			
Liver	20.7	32.0	5.49*	1968-1986	5.07	5.91	1986-1997	0.41	-0.55, 1.38	1997-2006	-5.06*	-6.13, -3.99			
Lung	25.9	51.1	5.24*	1968-1979	5.24*	4.57, 5.92	1979-1989	2.81*	1.92, 3.71	1989-2006	-0.38*	-0.71, -0.05			
Prostate	3.4	7.7	2.97*	1968-2006	2.58, 3.36										
<b>Women</b>															
All sites	142.0	106.7	-0.45*	1968-1999	-0.54, -0.36										
Stomach	54.8	13.4	-3.75*	1968-2006	-3.84, -3.66										
Colorectal	10.1	13.0	1.63*	1968-1996	1.35, 1.92										
Liver	9.1	10.6	5.47*	1968-1973	5.47*	1.75, 9.34	1973-1979	-3.29	-6.70, 0.25	1979-1999	1.98*	1.50, 2.47	1999-2006	-4.32*	-6.36, 2.25
Lung	7.9	14.9	3.75*	1968-1988	3.28, 4.22										
Breast	5.6	12.9	1.86*	1968-2006	1.67, 2.06										
Uterus	22.1	5.5	-4.96*	1968-1993	-5.24, -4.69										

\*Statistically significant change compared with zero. AAPC, average annual percentage change; CI, confidence interval.

Table 2. Annual percentage changes (APC) in the trend of age-standardized incidence rate in Osaka, Japan, between 1968 and 2002 for all ages by joinpoint analysis

Observed age standardized incidence rate (per 100 000)	Line segment 1			Line segment 2			Line segment 3			Line segment 4			Last 10 years (1993-2002)		
	1968	2002	APC	Years	APC	95% CI	Years	APC	95% CI	Years	APC	95% CI	Years	APC	95% CI
<b>Men</b>															
All sites	297.5	344.9	-0.38	1968-1974	3.11*	2.66, 3.57	1974-1985	0.07	-0.23, 0.37	1985-1999	-4.10*	-6.77, -1.35	1999-2002	-1.30*	-2.20, -0.40
Stomach	140.4	67.0	-3.25*	1968-1974	-4.46, -2.01	1974-1984	-0.46	1.13, 0.23	1984-2000	-1.97*	-2.28, -1.66	2000-2002	-6.31	-13.08, 0.97	
Colorectal	16.3	47.5	3.11*	1968-1973	0.86, 5.41	1973-1980	7.38*	5.61, 9.18	1980-1993	4.48*	3.87, 5.09	1993-2002	-1.42*	-2.30, -0.53	
Liver	23.1	44.3	0.25	1968-1972	-3.59, 4.24	1972-1986	7.82*	7.13, 8.52	1986-1996	0.19	-0.94, 1.32	1996-2002	-5.56*	-7.51, -3.57	
Lung	29.6	63.0	4.58*	1968-1985	4.18, 4.98	1985-2002	0.21	0.17, 0.60							
Prostate	5.1	17.6	-4.71	1968-1971	-16.11, 8.24	1971-1987	6.76*	5.61, 7.91	1987-1990	-4.84	-26.24, 22.77	1990-2002	5.64*	4.06, 7.24	
<b>Women</b>															
All sites	211.4	203.2	-4.12*	1968-1971	-6.86, -1.29	1971-1985	1.28*	0.97, 1.59	1985-2000	-0.01	-0.29, 0.26	2000-2002	-3.80	-9.23, 1.96	
Stomach	71.8	25.7	-5.52*	1968-1971	-9.81, -1.02	1971-1985	-1.71*	2.19, -1.23	1985-2002	-3.14*	-3.45, -2.82				
Colorectal	12.8	28.0	-0.11	1968-1972	-3.59, 3.51	1972-1979	6.00*	4.01, 8.04	1979-1993	3.76*	3.15, 4.38	1993-2002	-1.12*	-2.13, -0.10	
Liver	9.1	15.0	-0.64	1968-1977	-1.75, 0.48	1977-1988	5.49*	4.48, 6.51	1988-2000	0.94*	0.11, 1.78	2000-2002	-10.05	-20.48, 1.75	
Lung	9.0	21.1	4.21*	1968-1984	3.67, 4.75	1984-2002	1.11*	0.67, 1.55							
Breast	16.8	40.6	4.13*	1968-1985	3.48, 4.79	1985-2002	2.27*	1.63, 2.91							
Uterus	44.2	13.0	-7.40*	1968-1971	-13.51, -0.87	1971-1980	-1.57*	3.03, -0.10	1980-1992	-5.03*	-5.90, -4.15	1992-2002	-1.81*	-2.85, -0.76	

\*Statistically significant change compared with zero. AAPC, average annual percentage change; CI, confidence interval.

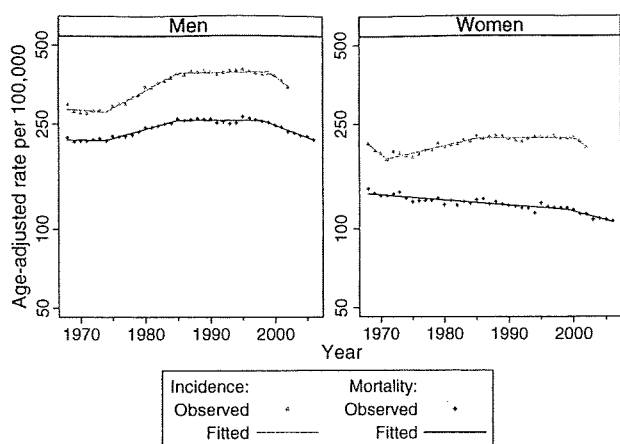


Fig. 1. Trends in age-standardized incidence and mortality rate for all sites of cancer in Osaka, Japan, 1968–2006.

reduction to the mortality reduction. We calculated this contribution using the relative changes for mortality rate and incidence rate, assuming that the contribution of incidence was 100% when the trends in incidence and mortality were parallel.

The relative change for mortality rate ( $RC_{mort}$ ) was calculated as follows, where  $M(t)$  represents the total mortality of the major cancer in the respective year:

$$RC_{mort} = \frac{M(t_0) - M(t_1)}{M(t_1)} \times 100.$$

We assumed that the year of incidence on average preceded the year of mortality for the duration of the median survival time (MST) of each cancer site. The MST was estimated based on the relative survival for cancer patients diagnosed in 1995–1999 in

Osaka. Then the relative change for the incidence rate ( $RC_{inc}$ ) was calculated as follows, where  $I(t)$  represents the total incidence of the major cancer in the respective year:

$$RC_{inc} = \frac{I(t_0 - MST) - I(t_1 - MST)}{I(t_1 - MST)} \times 100.$$

Then the contribution of the incidence reduction to the mortality reduction (%) in each cancer site was defined as:

$$\frac{RC_{inc}}{RC_{mort}} \times 100.$$

When the percentage was more than 100%, we substituted 100% for it.

## Results

**Trends in overall incidence and mortality.** The results of joint-point regression analysis are shown in Table 1 for trends of mortality and in Table 2 for trends of incidence. The trends in the overall cancer incidence and mortality by sex are shown in Figure 1. The trends in incidence and mortality by sex for the major cancer sites are shown in Figure 2.

The overall cancer mortality for men increased until 1985, and leveled-off between 1985 and 1998, then decreased by 2.06% per year since 1998. Similar trends were observed for the overall incidence. For women, the trends of incidence increased by 1.28% per year between 1971 and 1985 ( $P < 0.05$ ), then leveled-off from 1998. The overall mortality rates for women decreased gradually all through the observation period.

**Trends of individual cancer sites. Stomach cancer.** For both sexes, the trends of incidence and mortality rates decreased. Compared with the 1970s and 1980s, the difference between incidence rate and mortality rate widened after the 1990s. But during the latest period, the trends of incidence and mortality rates paralleled.

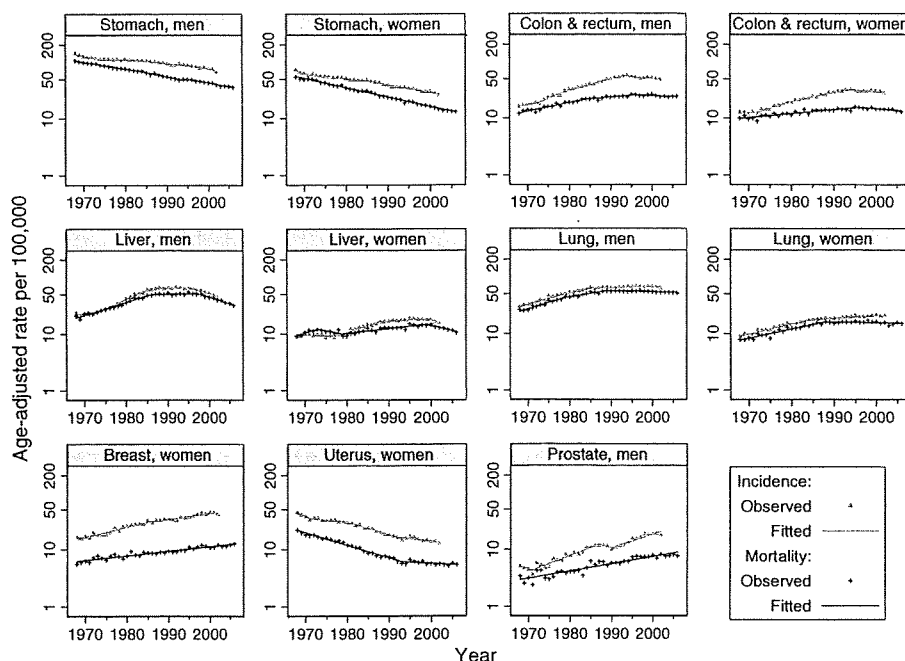


Fig. 2. Trends in age-standardized incidence and mortality rate by site and sex in Osaka, Japan, 1968–2006.

**Table 3. Contribution of individual cancer sites to the change in overall cancer mortality rates in Osaka, Japan**

Site	Age-standardized mortality (per 100 000)		Change		Contribution (%)
	1998	2006	Absolute	Relative	
	<b>Men</b>				
All	255.0	217.5	-37.5	-14.7	
<b>Decreasing</b>					
Liver	50.0	32.0	-17.9	-35.9	47.0
Stomach	46.0	36.0	-10.1	-21.9	26.3
Lung	55.5	51.1	-4.4	-7.9	11.5
Lymphoma	7.5	6.4	-1.1	-14.7	2.9
Gallbladder	7.8	6.8	-1.0	-12.9	2.6
Leukemia	5.3	4.6	-0.7	-12.8	1.8
Oral cavity and pharynx	5.2	4.7	-0.5	-9.8	1.3
Esophagus	11.5	11.2	-0.3	-2.8	0.8
Colon and rectum	24.5	24.4	-0.1	-0.5	0.3
Bladder	3.9	3.9	0.0	-0.4	0.0
Others	18.2	16.1	-2.1	-11.4	5.4
Total of decreasing sites			-38.2		100.0
<b>Increasing</b>					
Pancreas	12.1	12.5	0.4	3.4	55.5
Prostate	7.3	7.7	0.3	4.4	44.5
Total of increasing sites			0.7		100.0
<b>Women</b>					
All	119.6	106.7	-12.9	-10.8	
<b>Decreasing</b>					
Stomach	17.4	13.4	-4.1	-23.3	27.5
Liver	14.3	10.6	-3.7	-26.0	25.1
Lung	17.0	14.9	-2.1	-12.5	14.4
Colon and rectum	14.5	13.0	-1.5	-10.3	10.1
Gallbladder	6.4	5.2	-1.3	-19.7	8.6
Uterus	6.2	5.5	-0.8	-12.2	5.2
Leukemia	3.0	2.8	-0.2	-7.6	1.5
Bladder	1.0	0.9	-0.1	-10.6	0.7
Oral cavity and pharynx	1.4	1.3	-0.1	-7.0	0.7
Lymphoma	4.1	4.0	-0.08	-1.9	0.5
Others	13.9	13.1	-0.8	-6.1	5.7
Total of decreasing sites			-14.8		100.0
<b>Increasing</b>					
Breast	12.0	12.9	0.9	7.4	47.6
Pancreas	6.8	7.5	0.8	11.2	40.4
Esophagus	1.5	1.7	0.2	14.8	12.0
Total of increasing sites			1.9		100.0

**Colorectal cancer.** The trends of incidence rate for both sexes were similar. Incidence rates for both sexes increased significantly until 1993, and gradually decreased since 1993. The mortality rates have not decreased yet, though.

**Liver cancer.** The incidence and mortality rates for both sexes decreased from the middle to end of the 1990s. The differences between the incidence and mortality rate were minimal.

**Lung cancer.** Until the middle to end of the 1980s, both incidence and mortality rates increased. Both incidence and mortality rates for men and the mortality rate only for women leveled-off since the middle to end of the 1980s. But the incidence for women was still increasing.

**Breast cancer.** Both incidence and mortality rates had increased significantly. The difference between incidence and mortality rates became a little wider between the 1970s and 1980s. The trends in the difference paralleled since 1985.

**Uterus cancer.** The latest joinpoint was the year of 1992 for incidence and the year of 1993 for mortality rates. Before the joinpoints for both incidence and mortality rate, those rates were rapidly decreased (APC: -5.03 for incidence, -5.24 for mortality). After the joinpoints degree of the decreases was getting smaller (APC: -1.81 for incidence, -1.01 for mortality).

**Prostate cancer.** Both incidence and mortality rates increased. The incidence increased remarkably from 1990.

**Contribution of individual cancer sites to the change in overall cancer mortality rates.** Table 3 shows the contribution of individual cancer sites to the total changes in overall cancer mortality rates. Overall cancer mortality rates peaked in 1998 for men and did not show a peak for women. Therefore, we calculated the contribution using the change between 1998 and 2006 both for men and women. Overall cancer mortality rates decreased by 14.7% for men and by 10.8% for women between 1998 and 2006. Stomach and liver cancer contributed by more than 25% to the total decrease in mortality; the two sites combined contributed 73% for the total decrease in men, and 53% in women.

**Contribution of the incidence reduction to the mortality reduction.** The contributions of the incidence reduction in stomach and liver cancer to the reduction in their respective mortality are shown in Table 4. The relative change for mortality was calculated between 1998 and 2006. Median survival time was 5 years for stomach cancer and 1 year for liver cancer. Then the relative change for incidence was calculated between 1993 and 2001 for stomach cancer, and between 1997 and 2004 for liver cancer (2004 is the latest year of incidence at the moment). Nearly 100% of the decrease in liver cancer mortality could be attributed to the decrease in incidence for both sexes. For stomach cancer, more than 80% of the decrease in mortality was attributed to the decrease in incidence.

## Discussion

The decrease in the overall cancer mortality in Osaka since the end of the 1990s is largely attributable to the reduction in the mortality rates of stomach and liver cancer for both sexes. The decrease in mortality from the two cancer sites could be explained mostly by the reduction in each incidence (more than 80% for stomach cancer, 100% for liver cancer). The prevalence of risk factors for stomach cancer, such as high salt intake, low fresh vegetable consumption,<sup>(5)</sup> and infection of *Helicobacter pylori*,<sup>(6,7)</sup> decreased in Japan in the past several decades, which reduced the incidence in part. A possible explanation for the remaining 20% of the decrease could be early diagnosis due to a screening program and improvement of treatments. Previous study about trends of cancer survival in Osaka found that approximately 60% of improved survival could be explained by the effect of early diagnosis of stomach cancer.<sup>(8)</sup> Hepatitis C virus (HCV) is known as the main risk factor for liver cancer in Japan. A decrease in HCV-related hepatocellular carcinoma incidence has been confirmed in Osaka.<sup>(9)</sup> Both stomach and liver cancer mortality were reduced by the decrease in the prevalence of risk factors.

Both incidence and mortality of breast cancer were increased in Osaka during the study period. These trends seemed due to changes in lifestyle that were related to risk factors<sup>(10-14)</sup> and the delayed introduction of an effective screening program for breast cancer among Japanese. In parts of Europe and North America, mortality of breast cancer started decreasing in the 1990s mainly due to the effect of systematic mammography screening.<sup>(15-17)</sup> In Osaka, some municipalities started the mammography screening from around 2000, but the screening is not

Table 4. Contribution of the incidence reduction at major cancer sites to the total reduction in mortality in Osaka, Japan

	Age-standardized mortality rate (per 100 000)		Relative change (%)	Age-standardized incidence rate (per 100 000)		Relative change (%)	Explained by incidence reduction (%)
	1998	2006		1993	2001		
Stomach							
Men	46.0	36.0	-21.9	92.0	74.9	-18.5	84.7
Women	17.4	13.4	-23.3	35.8	29.0	-19.0	81.6
Liver	1998	2006		1997	2004†		
Men	50.0	32.0	-35.9	59.9	36.3	-39.4	100.0‡
Women	14.3	10.6	-26.0	17.8	12.3	-31.0	100.0‡

†The latest incidence data was 2004, thus we could not use the 2005 data here. ‡The figure was substituted as 100%, because the % was more than 100 (109.7 for men and 119.1 for women).

so effective. The proportion who were participated in the screening program was 14.9% in Osaka, which was lower than that in the whole of Japan (20.9%)<sup>(18)</sup> and much lower than that in Finland (87% in 2005, ages 50–69 years),<sup>(19)</sup> the UK (73.8% in 2006/2007, ages 50–70 years),<sup>(20)</sup> and the USA (76%).<sup>(21)</sup>

A slight decrease in lung cancer mortality for men could be explained by the decrease in its incidence among the birth cohort born in the late 1930s, which may be partly explained by limited supply of tobacco after World War II.<sup>(22–24)</sup> Possibly, this decreasing trend is temporal because the tobacco supply increased as the economy recovered later. Among women, lung cancer incidence in Osaka is slightly increasing as in European countries<sup>(25)</sup> and the USA.<sup>(4,26)</sup> In particular, the prevalence of smoking and lung cancer mortality in Osaka has been higher than in other prefectures in Japan.<sup>(27)</sup> We need to monitor the trends carefully and continue promoting tobacco control.

Trends in colorectal cancer incidence have leveled-off since 1993 as have those for mortality since 1996. There was a slight decrease in incidence for women and in mortality for both sexes, but the APC was small. The difference between incidence and mortality for colorectal cancer was wider from the 1970s to the mid-1990s for both sexes. These trends would be due to improvements both in treatment and early diagnosis. But the magnitude of impact from different contributing factors, such as the change in risk prevalence and improvement in screening and treatments, is still unclear. We need more detailed study of the trends in survival, age, and stage-specific incidence and mortality, as reported from the USA.<sup>(28)</sup>

The incidence and mortality of uterus cancer consistently decreased during the study period. But the trend in mortality leveled-off from 1993 and the APC of incidence decreased from 1992 and both trends became parallel. This might be due to the effect of the Papanicolaou screening test in reducing the risk of invasive cancer incidence and mortality. A previous study reported that the incidence of carcinoma *in situ* among young people (under the age of 30 years) has increased in recent years and the incidence of invasive cancer decreased in Japan, due to screening of pregnant women.<sup>(29)</sup> But in Osaka, the coverage of cervical cancer screening was lower than the coverage of Japan as a whole (18.3% in Osaka, 21.3% in Japan).<sup>(18)</sup> So, we can expect a further reduction in incidence and mortality if the population-based cancer screening is more effectively conducted.

As in other countries in Europe and North America, prostate cancer incidence increased partly due to the overdetection of the cancer from the wide use of the prostate-specific antigen (PSA) test. The mortality of prostate cancer increased too, which could be also explained, at least in part, by wider use of the PSA test for otherwise undiagnosed patients. The effect of population-based PSA screening is still controversial.<sup>(30,31)</sup>

**Limitations.** The population of Osaka was large enough to have stable trends of statistics annually. But the characteristics of the cancer statistics in Osaka might be different from those of Japan overall. For example, mortalities from liver and lung cancers in Osaka were higher than those of Japan,<sup>(32)</sup> and the survival from some cancers was lower in Osaka than in other prefectures.<sup>(33)</sup> Therefore we may not be able to generalize the results of the present study to Japan as a whole. To evaluate cancer control in Japan, we strongly hope that the Japanese government will establish a cancer surveillance system in the near future.

We should keep in mind the changes in the completeness of cancer registration in Osaka when we evaluate the incidence trends. The percentage of cases registered by death certificate only, which is often regarded as an index for the completeness, was approximately 10–15% and stable in the Osaka Cancer Registry during the most recent two decades.<sup>(34,35)</sup> Therefore, we considered that the influence of the change in completeness on the trends was small.

In the method used to estimate the contribution of the incidence reduction to the mortality reduction, we assumed the median survival time as the time lag between incidence and death. Under this assumption, the contribution of the incidence reduction to the mortality reduction (%) for liver was more than 100%, which was unrealistic.

We only analyzed the age-standardized rate for all ages. The age of cancer patients in general is rapidly getting higher, but the effectiveness of some cancer control activities, such as primary prevention, are unclear among the older population. Future study will be needed to identify the trends in incidence and mortality by age group, because some cancer control programs, such as screening, are targeted at specific age groups.

## Conclusion

The results of our quantitative analyses suggest the possibility that the decreased overall cancer mortality in Osaka during the study period was mainly due to natural decreases in the incidence of stomach and liver cancer, which were attributable to the decrease in risk factors, rather than to the effect of secondary prevention or improved treatment. For the reduction of mortality in other major cancers, we need improved cancer control programs.

## Acknowledgments

Yuri Ito received a Research Resident Fellowship from the foundation for Promotion of Cancer Research (Japan) for the 3rd Term Comprehensive 10-year Strategy for Cancer Control. This study was supported by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (20-2).

## References

- 1 Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19: 335–51.
- 2 National Cancer Institute. *Joinpoint Regression Program Ver. 3.3* (Website on the internet). [Cited 12 June 2009.] Available from URL: <http://srab.cancer.gov/joinpoint/>.
- 3 Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43–66.
- 4 Jemal A, Siegel R, Ward E *et al.* Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71–96.
- 5 Ministry of Health, Labour and Welfare. *The national health and nutrition survey in Japan*. [Cited 1 June 2009.] Available from URL: [http://www.nih.go.jp/eiken/chosa/kokumin\\_eiyoubu/index.html](http://www.nih.go.jp/eiken/chosa/kokumin_eiyoubu/index.html) [in Japanese].
- 6 Haruma K, Okamoto S, Kawaguchi H *et al.* Reduced incidence of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese persons between the 1970s and the 1990s. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 583–6.
- 7 Kobayashi T, Kikuchi S, Lin Y *et al.* Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. *Gastric Cancer* 2004; 7: 233–9.
- 8 Ito Y, Ohno Y, Rachet B, Coleman MP, Tsukuma H, Oshima A. Cancer survival trends in Osaka, Japan: the influence of age and stage at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 452–8.
- 9 Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N *et al.* Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008; 148: 820–6.
- 10 Iwasaki M, Inoue M, Otani T *et al.* Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case–control study from the Japan Public Health Center-based prospective study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1677–83.
- 11 Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study G. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 116–23.
- 12 Nagata C, Mizoue T, Tanaka K *et al.* Tobacco smoking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 387–94.
- 13 Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K *et al.* Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: results of the JACC study. *Cancer Sci* 2005; 96: 57–62.
- 14 Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S, Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer Cardiovascular Diseases G. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 906–13.
- 15 Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW *et al.* Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1411–7.
- 16 Duffy SW, Tabar L, Chen HH *et al.* The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002; 95: 458–69.
- 17 Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990–8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 2000; 321: 665–9.
- 18 Ministry of Health, Labour and Welfare. *Comprehensive Survey of Living Conditions of the People on Health and Welfare (H.19)*. Tokyo: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, 2009 [in Japanese].
- 19 Finnish Cancer Registry, Institute for Statistical and Epidemiological Cancer Research. *Statistics of mass screening activities*. [Cited 28 July 2009.] Available from URL: <http://www.cancerregistry.fi/eng/statistics/AID264.html>.
- 20 NHS Cancer Screening Programmes. *NHS Breast Screening Programme 2008 Review*. [Cited 28 July 2009.] Available from URL: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/2008review.html>.
- 21 National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. *The Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) 2008*. [Cited 1 June 2009.] Available from URL: <http://www.cdc.gov/BRFSS/>.
- 22 Marugame T, Sobue T. Mortality trend of mouth and pharynx, esophagus, stomach, larynx and lung cancer in Japan by birth cohort. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 432–4.
- 23 Kaneko S, Ishikawa KB, Yoshimi I *et al.* Projection of lung cancer mortality in Japan. *Cancer Sci* 2003; 94: 919–23.
- 24 Marugame T, Kamo K, Sobue T *et al.* Trends in smoking by birth cohorts born between 1900 and 1977 in Japan. *Prev Med* 2006; 42: 120–7.
- 25 Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1345–89.
- 26 Jemal A, Thun MJ, Ries LA *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1672–94.
- 27 Ministry of Health, Labour and Welfare. *Comprehensive Survey of Living Conditions of the People on Health and Welfare (H.16)*. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare, 2004 [in Japanese].
- 28 Vogelelaar I, van Ballegooijen M, Schrag D *et al.* How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the US? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. *Cancer* 2006; 107: 1624–33.
- 29 Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Trends in uterine cancer incidence in Japan 1975–98. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 645–6.
- 30 Andriole GL, Grubb RL III, Buys SS *et al.* Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310–9.
- 31 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ *et al.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320–8.
- 32 Ministry of Health, Labour and Welfare. *Vital statistics of Japan*. [Cited 9 Apr 2009.] Available from URL: [http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer\\_mortality\(1958-2006\).xls](http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_mortality(1958-2006).xls) [in Japanese].
- 33 Ito Y, Ioka A, Tsukuma H *et al.* Regional differences in population-based cancer survival between six prefectures in Japan: application of relative survival models with funnel plots. *Cancer Sci* 2009; 100: 1306–11.
- 34 Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. I to VIII*. Lyon, 2005.
- 35 Curado MP, Edwards B, Shin HR *et al.*, eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. Lyon: IARC, 2007.

# 肺がん CT 検診の有効性評価のための 無作為化比較試験計画

佐川 元保<sup>\*1,\*2</sup> 祖父江 友孝<sup>\*1</sup> 江口 研二<sup>\*1</sup> 中山 富雄<sup>\*1</sup> 西井 研治<sup>\*1</sup> 佐藤 雅美<sup>\*1</sup>  
塚田 裕子<sup>\*1</sup> 鈴木 隆一郎<sup>\*1</sup> 佐藤 俊哉<sup>\*1</sup> 林 朝茂<sup>\*1</sup> 小林 健<sup>\*1</sup> 斎藤 博<sup>\*1</sup>  
濱島 ちさと<sup>\*1</sup> 柿沼 龍太郎<sup>\*1</sup> 三澤 潤<sup>\*1</sup> 佐久間 勉<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> 厚生労働省がん研究助成金垣添班 胸部 CT  
検診小班 <sup>\*2</sup> 金沢医科大学 呼吸器外科  
(〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1)  
e-mail:sagawan@kanazawa-med.ac.jp



## 総説

## 肺がん CT 検診の有効性評価のための無作為化比較試験計画

佐川 元保<sup>\*1,\*2</sup> 祖父江 友孝<sup>\*1</sup> 江口 研二<sup>\*1</sup> 中山 富雄<sup>\*1</sup> 西井 研治<sup>\*1</sup> 佐藤 雅美<sup>\*1</sup>  
 塚田 裕子<sup>\*1</sup> 鈴木 隆一郎<sup>\*1</sup> 佐藤 俊哉<sup>\*1</sup> 林 朝茂<sup>\*1</sup> 小林 健<sup>\*1</sup> 斎藤 博<sup>\*1</sup>  
 濱島 ちさと<sup>\*1</sup> 柿沼 龍太郎<sup>\*1</sup> 三澤 潤<sup>\*1</sup> 佐久間 勉<sup>\*2</sup>

## 要旨

肺癌死亡減少の重要な手段の一つとして低線量 CT 検診があるが、政策として採りあげるには EBM に基づいた有効性の評価が必須である。欧米で遂行中の RCT の結果が「無効」となった場合には、CT 検診は葬り去られる可能性がある。それを覆すには本邦における RCT で結果を出すしかなく、厚生省垣添班で RCT 計画を策定した。

- ・40%の肺がん死亡減少効果を見込み、50-64歳の住民50000人を対象
- ・年齢・施設・喫煙状況で層別化
- ・研究群では低線量CTと喀痰細胞診を10年間行い（喫煙者では低線量CT検診を10回、非喫煙者では低線量CT検診は1,3,7年目の3回で残りは現行検診）、対照群では現行検診を10年間行う

参加者の検診は無料とすると、研究費用の概算は15年間に38億5400万円で、年間2億5700万円にのぼった。膨大ではあるが、乳がん超音波検診のRCTでもかなりの額が投入されているので、不可能な額ではない。

キーワード： 低線量CT、肺がん検診、無作為化比較試験、有効性評価

J Thorac CT Screen 2009;16:102-107

## はじめに

胸部 CT による肺がん検診は、高い肺癌発見率（現行検診の5-20倍）、高い早期癌の割合（80%以上）、高い発見例の5年生存率（80%以上）が報告されており<sup>1-7)</sup>、いずれも驚異的なレベルと言って良い状況である。しかしながら、検診における発見率・早期癌割合・生存率は、いずれもバイアスの関与が大きいとされており、それだけでは効果の有無は不明と考えるのが通説である。

## Overdiagnosis bias

バイアスの中でも問題視されているものの一つに Overdiagnosis bias がある。これは「ゆっくり大きくなり、他疾患で死亡するため、死亡に関係しない」肺癌を発見してしまうことであるが、CT 検診にはこれがある程度の大きさで存在しているだろうと想定されている。たとえば、CT 所見と剖検所見を比較した報告<sup>8)</sup>によれば、1047例の剖検例中、死亡前2ヶ月以内に胸部CTを受検した例は187例あり、そのうち、139例は陰影がなかったが48例には陰影が存在した。対象としてCT検診でのみ見つかるような病変を想定しているため、16mm以上の陰影や10個以上存在するような陰影を除外すると、28例において15mm以下の陰影が1ないし9個、死亡の2か月以内の胸部CT写真上で指摘できることが判明した。その28例中19例が剖検時に初めてチェックされ、そのうち原発性肺癌が2例

-----  
<sup>\*1</sup> 厚生労働省がん研究助成金垣添班 胸部 CT 検診小班 <sup>\*2</sup> 金沢医科大学 呼吸器外科  
 (〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1)  
 e-mail:sagawan@kanazawa-med.ac.jp

存在した。187例中2例に「死亡の原因に関連しない、CTをしていなければ気付かなかったはずの原発性肺癌」が存在したことになる<sup>8)</sup>。これは10万対比で1070にあたり、このことからでも、CT検診におけるOverdiagnosis biasは無視できない影響があると想定せざるを得ない。

#### 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン

厚生労働省の研究班である祖父江班(現:濱島班)では、有効性評価に基づくがん検診ガイドラインを、毎年臓器を変えながら作成している<sup>1)</sup>。前述したようなバイアスの問題があるため、がん検診の有効性評価は、検診受診により受診者の死亡率が低下するかどうかによって評価するのが国際的な標準であり、祖父江班でもそのように行っている。それによれば、低線量CTによる肺がん検診に関しては、これまでのところ発見率と発見病期や組織型の報告が多く、生存率がわずかに報告されているのみであり、肺がん死亡について言及している論文は質の低いコホート研究が1つだけだが、その論文では肺がん死亡減少効果は認められていない<sup>9)</sup>。その結果、肺がん死亡減少効果の有無は不明であり、対策型検診としては勧められない、とされている<sup>1)</sup>。

#### 効果評価に関する今後の動き

前述した祖父江班の報告は、すなわち肺がん死亡を評価するような研究がなされる必要がある、ということでもある。今後は、まず、短期的に研究をまとめられるStage Shiftなどの傍証に関して論文化が必要と考えられる。ただし、Stage Shiftとは進行癌の割合が減ることではなく(これのみではOverdiagnosis biasだけでも観察されてしまう)、受診が繰り返されるにつれて受診者あたりの進行癌の「数」が減少してくることが必要なのだが、その点に関する誤解は現在においても、残念ながら専門家の間でも存在している。

死亡率減少を直接評価する研究としては、国内では厚生労働省中山班のコホート研究がおこなわれており、海外ではNLST, NELSON

などのRCTが進行中である<sup>10-12)</sup>。中山班の結果も期待されるが、RCTで効果が否定されると、CT検診はつづれかねない状況が予想され、しかも、NLSTは効果に関して楽観視はできない状況と推定されている。

#### 厚生労働省垣添班の研究

厚生労働省垣添班では、効果が確立していないがん検診の方法の効果を評価するための道筋を明らかにすることを目的の一つとしており、胸部CT、PSA、胃内視鏡によるがん検診に関しての効果評価研究の計画立案を行っている。

胸部CTに関しては、海外でのRCTで否定されても対抗できるような研究が必要であるため、2008年度には日本におけるRCT研究計画を作成した。RCTは、膨大な期間・参加者・研究費が必要であり、以前は日本では実現は不可能と考える向きもあったが、最近乳がんエコーのRCTが12万人規模で進行中であるなど環境は変化しており、実現できる可能性はある。

#### どのようなRCTを組めば良いか?

実際にRCT計画案を作成するに当たっては、種々の要素を確定していく必要があった。以下にそれを列記する。

##### 1. 研究群は胸部CT、では対照群は?

「無検査」または「胸部X線」が考えられるが、日本ではX線(+細胞診)を推奨しており、対照群を無検査にすることは不可能であることから、対照群は「胸部X線」とする。

##### 2. 喀痰細胞診は?

日本では推奨しているので、外すことは難しい。そのため、両群の喫煙者に併用する必要がある。

##### 3. 検診は何年行うべきか?

Lung Screening Studyなどの結果からは、3年程度の短期の検診では有意差は得られなさそうであり、ELCAPのデータでも5年ぐらい経ってから死亡率が開いてくる可能性があ

ると学会などで報告されている。そのため、最低でも5年は必要で、できれば8年ないし10年あったほうが望ましいと考えられた。

#### 4. 対象は喫煙者 or 非喫煙者

肺癌死亡は喫煙者に多いので死亡を減らすためには喫煙者にターゲットを絞るのは合理的である。一方、非喫煙者ではGGOなどが発見され、その予後は良い。日本のデータが良いのは、これらを含んでいるためかもしれない。中山班のデータでも喫煙者より非喫煙者のほうが効果が大いようだ。また、今回の研究の対象を喫煙者に限れば、研究終了後も非喫煙者に対してのCT検診の効果のエビデンスは存在しないことになる。海外の研究はすべて喫煙者限定であるため、日本で非喫煙者のデータを出す必要があるということもあり、今回の研究では非喫煙者も含むことにした。

#### 5. 年齢は？

厚労省の「がん対策推進基本計画」での死亡率減少の目標は74歳以下（75歳以上は減少できなくても良いという意味ではなく、コントロールが困難ということ）としている。10年行くとすると、50-64歳をリクルートすることになり、その線が妥当であろうということになった。

#### 6. 性別は？

喫煙者 vs 非喫煙者の議論と同じであり、日本でやるなら男女とも行うべきだろうという結論になった。

#### 7. 胸部X線に比較して、肺癌死亡減少効果がどの程度あると見込むか？

中山班のデータからでも、非喫煙者ではかなりあるかもしれないが、喫煙者ではそれほど楽観できないように思われる。死亡者の割合は圧倒的に喫煙者が多いので、喫煙者での期待できる死亡減少効果を、全体で期待できる死亡減少効果として算出しなければならない。その点からは、毎年受診しても死亡率50%減少は難しいのではないかと、という意見

もあり、一方で、毎年受診して20%減少では費用に見合わない、という意見もあった。

#### 8. 毎年CTを撮らないとダメか？

喫煙者では半年に1回のCT検診でも死亡するケースがあることがわかっており、毎年必要だろうと思われたが、非喫煙者では10年に3-4回で充分ではないかと思われた。検診期間の後のフォローの期間は必要か、という問題もあったが、非喫煙者のようなゆっくりしたものにはあったほうが良いが、喫煙者のような速いものには必ずしも必要でないと思われた。

#### 組み上げたRCT計画案

以上のような議論の末、費用的な面も加味して、以下のようなRCT計画案を組み上げた。

- ① 50-64歳の男女に対して、10年間の胸部CTが胸部X線に比べて40%の肺癌死亡減少効果があると見込んで必要症例数を算出
- ② 喫煙率、男女比などは現行検診のデータを使用
- ③ 妥当な応諾率、コンタミネーションを見込むと50000人必要
- ④ 研究群では低線量CTと喀痰細胞診を10年間
  - (ア) 喫煙者では低線量CT検診(+喀痰)を10回
  - (イ) 非喫煙者では低線量CT検診(+喀痰)は1, 3, 7年目の3回で、残りは現行検診
- ⑤ 対照群では現行検診を10年間
- ⑥ 当初計画としては3-4年程度で一段落させることを要請されたため、
  - (ア) プライマリ・エンドポイントとして、追跡法による精度(感度・特異度)を2群間で比較
  - (イ) セカンダリ・エンドポイントとして、発見時の病期の分布(特に進行がんの罹患数)、腫瘍径の分布を比較し、肺癌死亡率の減少の程度を推定
  - (ウ) 10年間(登録期間を5年と設定したので全部で15年)に延長できれば

肺がん死亡率減少効果も評価可能、  
という枠組みにした

#### 計画を実行する際に留意すべき問題

計画を実行する際には、その他にいくつかの検討すべき事柄がある。まず、研究群がCTを受けることも必要だが、対照群がX線を受けないと結果的に「CT vs. 非受診」となってしまう、「効果あり」という結果が出ても「CTとX線はどちらが効果大きいのか？」という疑問が解消できない。そのため、対照群にはX線を受けてもらうことが必須だが、日頃受けてない人を受けさせることはきわめて困難である。その点からは、ある年の肺がん検診受診者から対象を選べば、もともと受診する傾向のある集団なので、そういった面での問題は少なくなる可能性が高い。

また、CT検診の効果は不明なので研究群・対照群に損得はないのだが、リクルートのしやすさや、市町村の協力の受けやすさから、対照群への「advantage もどき」があったほうが良いのではないかと、という問題がある。これは欧米ではあまり問題にならないのだが、現実に日本における検診が「行政サービス」のような位置づけで行われていたりするため、また「検診受診」を「良いこと」ととらえやすい国民性などのために、このような問題が生じる。そこで、研究参加を促す目的で、対照群では、内臓脂肪測定を初年度に行いその後の経過を観察するコホート研究へ参加することもできる、という追加研究を提案することにした。

#### 研究費用

この研究計画に要する費用は以下の通りである。

1. 検診費用：研究参加者は無料、ただし精密検査以降の費用は「医療」扱いとする。保険点数をベースして費用算定し、フォロー・事務費用等を含むものとした

(ア) 検診群喫煙者のCT  
16千円×7500人×10回=12億円

(イ) 検診群非喫煙者のCT  
16千円×17500人×3回=8.4億円

(ウ) 検診群非喫煙者のX線  
2100円×17500人×7回=2.6億円

(エ) 対照群のX線  
2100円×25000人×10回=5.3億円

(オ) 喀痰細胞診(受診者の3割)  
3360円×7500人×10回=2.5億円

(カ) 喀痰再検討(初回分のみ)  
2000円×7500人×2施設=0.3億円

受診率が90%と仮定すると  
約27億9400万円/15年間

一律10%減で発注すると  
約25億1500万円/15年間

#### 2. データセンター費用

約8億8000万円/15年間

(ア) 文書作成・印刷・発送、説明要員  
(CRC)派遣・養成、

(イ) リクルート用パンフレット・ビデオ  
作成、

(ウ) コールセンター設置・運営、説明会  
開催、訪問監査、

(エ) 登録データ管理システム設計・運営、  
など

#### 3. 事務局費用 年間1200万円

#### 4. 総額

約38億5400万円/15年間(2億5700万円/年)

検診費用を10%減で発注すると、

約35億7500万円/15年間(2億3850万円/年)

#### おわりに

低線量CTによる肺がん検診のRCTを立案した。X線に比べ40%の死亡減少効果があると想定して、50-64歳の男女50000人を対象、喫煙者には喀痰も行い、研究群は喫煙者CT10回、非喫煙者CT3回X線7回の検診、対照群はX線10回として、研究総額は38億余で年間2億5700万円と算定された。高額ではあるが、年間2億程度の予算で行われている他の研究もあり、不可能な額ではない。他国でのRCTの結果で混乱をきたさないよう、一刻も早く本邦における研究をスタートさせるべきである。