

200924019B

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

革新的な診断技術を用いたこれからの
肺がん検診手法の確立に関する研究
(CT肺がん検診有効性コホート研究・
喀痰細胞診有効性症例対照研究)

平成 19～21 年度

総合研究報告書

研究代表者 中山富雄

平成 22(2010)年4月

目 次

I. 総合研究報告

革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究

中山 富雄 ----- 2

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 26

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 29

総合研究報告書

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 がん予防情報センター
疫学予防課 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。また人口動態調査目的外利用申請の許可を得たのち、平成 18 年 1 月～20 年 12 月までの第 3 期異動調査を着手した。平成 22 年中に解析を実施する予定である。

喀痰細胞診の有効性を評価する研究（研究 B）では、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の全国調査を、呼吸器内視鏡学会認定 504 施設において実施した。その結果、国内の肺門部扁平上皮癌および肺門部早期扁平上皮癌の罹患数はそれぞれ 4000 例、170-300 例と推定された。進行癌も含めた肺門部扁平上皮癌の罹患数は無視できる大きさではないが、喫煙率の低下に伴い更に減少することが予想される。肺門部扁平上皮癌の罹患数の推移については、モデル分析の手法を用いて推計する予定である。

研究分担者

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

A. 研究目的

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

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

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

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

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

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

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

B. 研究方法

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

<研究A>

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

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

野県・愛媛県・千葉県・東京都荒川区・新潟県・茨城県日立市・神奈川県・岡山県）のコホートを、本研究においても継続して追跡調査することにした。

表1に各地区で行われている検診の形態を示した。

（対象者の定義）

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

（喫煙情報）

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

ちらかが不明（もしくは両者不明）の場合は、喫煙指数計算不能とした。

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

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

追跡は、過去2回（第1期調査：平成7年4月～14年12月末日、第2期調査：平成15年1月～17年12月末日）行ってきたが、今回は第3期調査として平成18年1月～20年12月末日分の調査を実施した。第1期調査では、両群併せて138,703人が登録されていた。平均追跡期間は3.1年であった。第2期調査では、愛媛の追跡調査を打ち切りとしたこと、新潟の対照群を再構築したことから、追跡対象者は87,426人と大幅に減少した。第3期調査は、第2期調査期間中の転出・死亡を除いた72,775（CT検診群28,281、通常検診群44,494）人が追跡対象者となった。かねてから申請していた人口動態調査死亡票の目的外利用申請については、平成22年1月26日付けで、厚生労働省発統0126第1号として承認を得たことをうけて、異動調査を開始した。異動状況の調査は、登録時在住市町村での、住民基本台帳をベースに、平成18年1月1日から20年12月31日まで、追跡対象者が在住していたか、異動（転出／死亡）していたか、異動の場合はその年月日を調査した。異動情報の提供に関しては、市町村の個人情報保護条例に基づいた手続きを行い、一部の市町村には、分担研究者あるいは研究代表者名での協力依頼を書面で提出し、提供を

受けた。なお新潟・日立等の一部の地区では、平成21年度の検診受診者台帳と、追跡対象者リストを照合し、21年度の受診者は第3期調査内も生存し、転出もしていないと仮定して、市町村での異動調査からは除外することで、作業の軽減化を図った。

死因の把握に関しては、登録市町村名・性・年齢・異動日をキーとして、厚生労働省から提供を受けた死亡票転写MOと照合し、死因を把握した。保健所での死亡小票の閲覧は今回の調査では行わなかった。

解析として、第2期調査までの追跡調査結果を利用した。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 2-3.9 年、4-5.9 年、6 年以上の 3 つに区分して分析した。

〈研究 B〉

喀痰細胞診の標的疾患である肺門部早期扁平上皮癌については、近年減少してきていると言われている。そこで専門医療機関を対象とした断面調査を行った。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、アンケートフォームを作成した。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が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 504 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 月末日を回収期限としたが、回収率がこの時点で 50% 程度であったため、未回収施設には督促を行い、3 月末日まで開手締め切りを延長した。

(倫理面への配慮)

〈研究 A〉

研究初年度に、「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がん予防情報センター疫学予防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〉

本調査は、個人識別情報を含まない一種の患者調査であり、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〉

1) 第2期調査までの解析結果

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がん死亡率は男性で 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 検診群の肺がん死亡の実測期待(O/E)比は、男性で 0.52、女性で 0.25 であった。通常検診群の肺がん死亡実測期待比は、男性で 0.98、女性で 0.40 であった。全死因死亡でみると、CT 検診群の実測期待比は、男性で 0.47、女性で 0.19、通常検診群の実測期待比は男性で 0.89、女性で 0.38 であった。全死因死亡の偏りを調整してみても、男女とも CT 検診群による死亡率減少効果の上乗せは観察されなかった。

次に追跡期間別に求めた肺がん・全死因死亡の粗死亡率を示す(表 10、11)。非喫煙者の肺がん・全死因粗死亡率を見ると、どの追跡期間においても通常検診群の肺がん・全死因死亡率が CT 検診群に比べて大きいことが示されているが、特に 4 年以上のところ、肺がん死亡率の差が全死因死亡の差に比べて拡大していることが示されている。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。

2) 第 3 期調査の進捗状況

平成 22 年 4 月 1 日現在の状況では、各地区で調査が進行中である。大阪地区では、5 市町での異動状況の提供を受け、死因を死亡票データと照合中である。岡山地区では、両群での異動状況調査を終了し、死因を照合中である。日立では平成 21 年度の検診受診者ファイルと照合中である。非受診者については健保組合からの脱退の有無を調査する予定である。新潟地区については、市町村との異動状況の提供を受ける手続きを行っているところである。現在まで提供を拒否する市町村は存在しないため、今後調査については順調に進行していくものと期待している。神奈川では県外転出者 22 名、死亡者 61 名が確認された。コントロール群では、照会数が約 8,000 件となるため、住民基本台帳の閲覧によって事前に手作業で照合作業を実施し、約 7000 件の平成 21 年度末時点での居住が確認された。住民基本台帳との照合で居住の確認が出来なかった約 1,000 件については、別途、茅ヶ崎市の住民課へ住民票照合の依頼を行っている。荒川地区では異動状況の照合を行い、死因を照合中である。

<研究 B>

504 施設にアンケートを送り 308 施設

(61.1%)から回答を得た。表 14 にその内訳を示す。回答を得た 308 施設での原発性肺がん切除数は平均 15,003 例であった。H18 年の日本胸部外科学会全国集計による原発性肺がん切除例数 26,531 の 55.3%に相当した。2 年間で平均 150 例程度の肺門部早期肺がんが、診断されていた。早期癌の発見動機としては喀痰細胞診が最も多く、ついで 血痰他疾患時の気管支鏡検査時に偶然発見されたものが続いた。治療法としてはレーザー治療と手術が大半をしめていた。

喀痰細胞診により肺門部早期癌より多数の末梢型肺がんや 耳鼻科領域癌、食道癌なども発見されていた。全体の約 3/4 の施設では肺門部早期癌の診断例がなかった。肺門部扁平上皮癌において早期の比率は 10%を下回っていた。

肺門部扁平上皮がんの件数を気管支鏡検査件数で標準化した頻度を地域別にみると、東日本に比べて西日本で肺門部扁平上皮がんの頻度が明らかに低いことが示された (図 2)。更に肺門部扁平上皮がんのうち早期がんの占める割合でも、近畿の 4.1%から北陸での 23.1%まで大きな地域差が存在していた。疾病としての罹患率に地域差があるだけでなく、早期発見・早期診断能にも地域差が存在することが示唆された。

D. 考察

増加し続ける肺がんの二次予防対策として低線量 CT を用いた肺がん検診が世界的に注目されているが、その有効性はまだ立証されていない。本「研究 A」は、コホート研究の手法を用い、従来我が国で行われてきた間接 X 線と喀痰細胞診を用いた従来型検診受診者集団 (通常検診群) と低線量 CT 検診受診者

集団 (CT 検診群) とを、肺癌死亡率減少効果という指標で比較する研究である。平成 13 年に効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において全国 9 地区でコホートを設定し、3 期にわたる追跡調査を実施している。

今回の第 2 期追跡調査までの解析結果では、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。

現在実施している第 3 期追跡調査にあたっては、統計法改正の影響もあり、人口動態調査死亡小票の利用に関しても当初の予定を超えてしまい、平成 22 年の 1 月となってしまった。このため実際の追跡調査は、現時点で完成していない。ただし個人情報保護法制定直後に行った第 2 期調査に比べて市町村との交渉は比較的円滑に行われており、調査拒否などの反応は見られていない。各市町村での個人情報保護条例の制定と理解が進み、異動情報等の外部提供の申請様式等が確立してきたためと考えられる。平成 22 年中には、収集した異動情報を整理し、解析に入る予定である。

喀痰細胞診の有効性評価である「研究 B」

では、喀痰細胞診の標的疾患である肺門部早期扁平上皮癌の全国調査を行った。その結果肺門部早期扁平上皮がんは、平均 150 例程度が国内で診断されたと報告されている。本調査は、回収率が 61.1% と十分でないことから真の肺門部早期扁平上皮がん数をどの程度と見積もるべきかが問題となる。胸部外科学会の切除件数と比較して、293 例という見積もりも可能ではあるが、肺門部早期扁平上皮がんには PDT という特殊な治療が可能であり、肺門部早期扁平上皮がんの大半が、アンケートに回答した専門施設に紹介されている可能性もある。したがって実際の肺門部早期扁平上皮がん数は、170~300 例程度と推定される。肺がんと同様に細胞診を用いた検診が行われている子宮頸がんの年間推計罹患数は 8,674 件（がん情報サービス）であり、上皮内がん割合は大阪府がん登録によれば、約 50% を占める。よって子宮頸がんでは上皮内がんは年間 4,300 件ほど診断されていることになる。これと比較すると肺門部早期扁平上皮がんの診断割合は大幅に小さい。一方で進行癌も含めた肺門部扁平上皮がんの罹患数は約 4,000 件と推定される。この数は決して無視できる大きさではない。喀痰細胞診の実施数自体が、検診の場面でも診療の場面でも減少していることは事実であり、喀痰細胞診が適切なタイミングで実施されていない可能性がある。ただし、タバコ対策の進行により、扁平上皮がん自体の年齢調整罹患率は減少傾向にあることから、今後肺門部扁平上皮がんの罹患数自体も減少していく可能性が高い。その場合、公的な予防対策として喀痰細胞診を中止せざるを得ないことも予想される。今後は、モデル分析の手法を用い、肺門部扁平上皮がんの罹患数の推移を予測するとともに、引き続き

同様の調査を行うことで、モニタリングしていく必要がある。

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。更に第 3 期追跡調査を開始した。平成 22 年中には異動情報を確定させ、解析を行う予定である。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行い、年間約 170~300 件の肺門部早期扁平上皮がんが診断されていることを明らかにした。今後肺門部扁平上皮がんの罹患数の推移をモデル分析の手法で明らかにしていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中山富雄, 肺がん検診システムの問題点. 肺癌 49(1):92-97, 2009
2. 中山富雄, 竹中明美. 肺癌におけるベッドサイド細胞診、術中捺印細胞診の判断基準と有用性. 病理と臨床 27(12):1166-1170, 2009
3. Ito Y, Ioka A, Tanaka M Nakayama T, Tsukuma H. Trends in cancer incidence and mortality in Osaka Japan: Evaluation of cancer control activities. Cancer Sci 100(12):2390-2395, 2009
4. 佐川元保、祖父江友孝、江口研二、中山富雄、西井研治、佐藤雅美、塚田裕子、鈴木隆一郎、他. 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. CT 検診 16(2):102-107, 2009
5. 中川 徹. メタボリックシンドロームのマネジメント; 実践と実績 企業での取り組みと実績. Pharma Medica 27(8): 57-60, 2009
6. 中川 徹. 肺・胸膜腫瘍 I - 分類と診断 UPDATE - 肺癌 CT 診断の進歩 - 肺癌 CT 検診の可能性を中心に -. 病理と臨床 28(2): 121-127, 2009
7. Yamamoto S, Irokawa M, Nakagawa T, Aoki T, Matsudhita Y, Korogi Y, Kusano S, Mizoue T, Hayashi T. Visceral Fat Area and Markers of Insulin Resistance in Relation to Colorectal Neoplasia. DIABETES CARE 33(1):184-189, 2009
8. 西井研治. 肺癌学会の CT 検診認定制度へのかかわりについて. CT 検診 16(2): 114-116, 2009
9. 宮武伸行、宮田美里、後藤礼子、西井研治、沼田健之. 岡山県南部健康づくりセンター健康度測定受診者における喫煙習慣の変化. 保健の科学 51(7): 497-501, 2009
10. 佐藤雅美、高橋里美、前田寿美子. 呼吸器症候群 (第 2 版) III - その他の呼吸器疾患を含めて - VIII 腫瘍性疾患 E. その他腫瘍性病変 重複癌 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ 1

- 0 : 246-249, 2009
11. Sagawa M, Endo C, Sato M, Saito S, Sobue T, Usuda K, Aikawa 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, 2009
 12. Endo C, Miyamoto A, Sakurada A, Aikawa H, Sagawa M, Sato M, Saito Y, Kondo T. Result of long-term Follows of Photodynamic Therapy for Roentgenographically Occult Bronchogenic Squamous Cell Carcinoma. *CHEST* 136(2):369-375, 2009
 13. Tanuma N, Nomura M, Ikeda M, Kasugai I, Tsubaki Y, Takagaki K, Kawanuma 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* 28:752-761, 2009
 14. Endo C, Honada M, Sakurada A, Sato M, Saito Y, Kondo T. Immunocytochemical Evaluation of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the lung. *ACTA CYTOLOGICA* 53(1):36-40, 2009
 15. 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
 16. 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
 17. 中山富雄. 肺がん CT 検診の検証. *Modern Physician* 6(28):849-851, 2008
 18. 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
 19. 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
 20. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *British J. Cancer* 98(10):1602-1607, 2008
 21. 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
 22. 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-Section CT Scan Findings in Small-Sized Lung Adenocarcinoma. *CHEST* 133:441-447, 2008
 23. Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsuchishima K, Li F, Haniuda M, Takahashi Y, Suzuki T, Hanaoka T, Ta

- kayama F, Koizumi T, Kubo K, Yamanda T, Kondo R, Fushimi H. Long-term follow-up study of a population-based 1996-98 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. Lung Cancer 58: 329-341, 2007
24. 佐川元保、中山富雄、遠藤千顕、相川広一、薄田勝男、佐久間勉. 肺癌検診の有効性評価にかかわる現況－エビデンスと論争点. EBM ジャーナル 8(2): 50-57, 2007
25. 長尾啓一. 現行の肺癌検診の成績と問題点. 肺癌のすべて 40-43, 2007
2. 学会発表
1. 中山富雄. 肺がん検診の精度管理. 第68回日本放射線医学会総会. 横浜市, 2009/04/19
 2. 中山富雄、竹中明美、東山聖彦、今村文生、富田祐彦. 肺腺癌の画像診断の現状. 第50回日本臨床細胞学会春期大会. 東京, 2009/06/27
 3. 中山富雄. がん検診ガイドラインでの考え方－がん検診の利益と不利益－. 第47回日本癌治療学会 横浜市, 2009/10/22
 4. 中山富雄. 肺癌検診の現状. 第50回日本肺癌学会総会. 東京, 2009/11/12
 5. 太田沙世子、竹中明美、中山富雄、東山聖彦、成瀬靖悦、龍あゆみ、長田盛典、米田玄一郎、富田裕彦. 末梢型肺扁平上皮癌の細胞像と喀痰細胞診の有用性. 第50回日本臨床細胞学会春期大会. 東京, 2009/06/27
 6. 西井研治、正影三恵子、守谷欣明. 結核の早期発見の目的で行うCTスクリーニングの有用性についての検討. 第17回日本CT検診学会. 長崎市, H22/2/12
 7. 小笠原美代子、渡辺由加里、小林明美、伊藤智子、牧田真理子、土田加代子、柴嶺和美、永野優子、相田ゆかり、新妻伸二. 「人間ドックで発見された副腎腫瘍」第89回新潟内分泌代謝同好会. 新潟市. 2009.5.30.
 8. 小笠原美代子、渡辺由加里、小林明美、伊藤智子、牧田真理子、土田加代子、柴嶺和美、永野優子、相田ゆかり、新妻伸二. 「人間ドックで発見された副腎腫瘍」第10回新潟肺ドック研究会. 新潟市. 2009.7.11.
 9. 若林佳美、新妻伸二. 「超音波検査で発見された臓器別悪性腫瘍の傾向と内訳」10回新潟肺ドック研究会. 新潟市. 2009.7.11.
 10. 新妻伸二. 「肺癌CT検診14年の経験とその雑感」第10回新潟肺ドック研究会. 新潟市. 2009.7.11.
 11. 若林佳美、小笠原美代子、久保田瑞子、三富亜希子、力石亜砂子、川上麻深、平沢久美子、滋野浩美、川上真樹子、新妻伸二. 「人間ドック超音波検査で発見された悪性腫瘍の臓器別検討－救命可能な癌はどの臓器の癌かはどの臓器かの解明を目指して－」第50回日本人間ドック学会学術大会. 東京都. 2009.9.4.
 12. 新妻伸二、永野優子、和田ゆかり、夏井玲子、古泉直也. 「肺腺癌野口type C 死亡率減少のためのCT像ダブルリングタイム計測の試み」第105回新潟臨床放射線学会. 新潟市. 2009.12.12.
 13. 草野 涼、中川 徹: 職域総合健診に

- おける胸部CT検診導入11年間の検討. 第17回日本CT検診学会 2010. 2.13. 長崎市
14. 岡本直幸, 山内桂子, 杉山恵子, 浅野まり子, 萩原素子, 野中恵美, 武宮省治: がん電話相談の意義と相談内容について—神奈川県がん臨床研究・情報機構のころみ—, 第17回日本ホスピス・在宅ケア研究会, 2009.7, 高知
 15. Yamada A, Shimizu D, Chiba A, Miyagi Y, Yanagida Y, Saruki N, Mitsushima T, Yamakado M, Imaizumi A, Yamamoto H and Okamoto N: A novel screening marker composed of plasma free amino acid concentrations “Amino Index” for breast cancer. 第68回日本癌学会, 2009.10, 横浜
 16. Okamoto N: Analysis of the relationship between socioeconomic indicator and cancer incidence by regional mesh statistics. 第68回日本癌学会, 2009.10, 横浜
 17. Miyagi Y, Okamoto N, Imaizumi A, Ando T, Yamamoto H, Yamakado M, Tsuchiya E, Kishida K and Miura T: A novel screening marker composed of plasma free amino acid concentrations (Amino Index) for prostate cancer. 第68回日本癌学会, 2009.10, 横浜
 18. 吉見逸郎, 原田 久, 立石泰子, 岡本直幸: 受動喫煙と乳幼児のコチニン検査, 第68回日本公衆衛生学会, 2009.10, 奈良
 19. 新妻伸二, 永野優子, 和田ゆかり, 夏井玲子, 古泉直也. 「肺腺癌野口type C 充実部のタブリングタイム計測による進行度判定」第17回日本CT検診学会学術集会, 長崎市, 2010.2.13
 20. 佐藤雅美, 高橋里美, 前田寿美子, 阿部二郎, 上縦隔リンパ節を肺葉と連続せしめたまま一塊として摘出する左上葉切除術, 第26回日本呼吸器外科学会総会, 北九州, 2009/5/15
 21. 佐藤雅美, 高橋里美, 前田寿美子, 阿部二郎, 前門戸任, 松原信行, シンポジウム2, 気管支鏡による肺門部画像診断の最先端, Optical biopsyの時代へ-OCTによる上皮層から軟骨層までの画像観察-第32回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 東京, 2009/5/29
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. 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. (2008/11/4), 小倉市
 29. 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タ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
30. 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.
 31. 帆苺隆、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
 32. 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
 33. 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)
 34. 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
 35. 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
 36. 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
 37. 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
 38. 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
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. 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
 44. 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
 45. 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
 46. 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)

47. 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
48. 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