

ciated with various screening intervals, considering the wide range of tumour growth rate and biology and curability of small lung cancers.

#### 4.1. Conclusion

Our population-based CT screening for lung cancer found many patients with BAC, adenocarcinoma with mixed types of non-solid CT density pattern mostly in non-smokers. The survival rates of these patients were excellent. A poorer prognosis was noted in smokers harbouring adenocarcinomas with mixed types, showing part-solid or solid CT density pattern. Patients with non-adenocarcinoma had a fairly excellent prognosis. Our findings suggest that low-dose CT screening of selected populations can lead to early detection and successful treatment of lung malignancy, with a significant improvement in 10-year survival rates.

#### Conflict of interest

None declared.

#### Acknowledgements

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (Third Term Comprehensive Control Research for Cancer; No.16271201).

*Programme contributors.* Masaomi Takizawa was a co-operator who assisted in the initial design of the low-dose CT screening study. Kazuhisa Hanamura and Kazuhiro Asakura were co-workers in the design and conduction of low-dose CT screening study. Dr. Tadashi Minemura was a co-worker in conducting the CT screening for lung cancer. We received support in interpretation of screening CT images and work-up examinations from the staff of the Departments of Radiology, Surgery, Internal Medicine and Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan.

*Contributions.* Guarantors of integrity of entire study, all authors; study concepts and design, S.S.; literature research, S.S., T.N., T.H., F.L., T.S., F.T.; clinical studies, S.S., T.H., K.T., F.L., M.H., Y.T., T.Y., R.K., T.H., K.K., data acquisition and data analysis/interpretation, S.S., T.N., T.H., K.T., F.L., T.S., T.Y., R.K., T.H., F.T., K.K., H.F.; manuscript definition of intellectual content, editing, review, all authors.

#### References

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
- [2] Soda H, Tomita H, Kohno S, Oka M. Limitation of annual screening chest radiography for the diagnosis of lung cancer. *Cancer* 1993;72:2341–6.
- [3] Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, Nishii K, Baba T, Kurita Y, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. *Lung Cancer* 2003;41:29–36.
- [4] Sone S, Li F, Yang Z-G, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000;73:137–45.
- [5] The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with Stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–71.
- [6] Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242–5.
- [7] Sone S, Li F, Yang Z, Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84:25–32.
- [8] Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsushima K, Li F, Haniuda M, et al. CT findings of early-stage small cell lung cancer in a low-dose CT screening programme. *Lung Cancer* 2007;56:207–15.
- [9] Heitzman ER. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlations. *Semin Roentgenol* 1977;12:165–74.
- [10] Zwirwich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991;179:469–76.
- [11] Sone S, Sakai F, Takashima S, Honda T, Yamada T, Kubo K, et al. Factors affecting the radiologic appearance of peripheral bronchogenic carcinomas. *J Thorac Imaging* 1997;12:159–72.
- [12] Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z-G, Maruyama Y, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000;73:1252–9.
- [13] Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL, Midthun DE. Lung nodule enhancement at CT: Prospective findings. *Radiology* 1996;201:447–55.
- [14] Gückel C, Schnabel K, Deimling M, Steinbrich W. Solitary pulmonary nodules: MR evaluation of enhancement patterns with contrast-enhanced dynamic snapshot gradient-echo imaging. *Radiology* 1996;200:681–6.
- [15] Hittmair K, Eckersberger F, Klepetko W, Helbich T, Herold C. *Magn Reson Med* 1995;13:923–33.
- [16] Travis WD, Brambilla E, Müller-Helmelink HK, Harris CC, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- [17] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–7.
- [18] SAS Institute Inc. SAS/STAT User's Guide, Version 6, vol. 2, 4th ed. SAS Institute Inc.; 1989.
- [19] Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;20:606–12.
- [20] Pasini F, Verlato G, Durante E, de Manzoni G, Valduga F, Accordini S, et al. Persistent excess mortality from lung cancer in patients with stage I non-small-cell lung cancer, disease-free after 5 years. *Br J Cancer* 2003;88:1666–8.
- [21] Batevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer* 2005;47:173–81.
- [22] Zatloukal P, Kubík A, Pauk N, Tomášek L, Petruzelka L. Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history. *Lung Cancer* 2003;41:283–93.
- [23] Mazzone PJ, Mekhail T, Arroliga AC. Is lung cancer in the non-smokers a different disease? *Chest* 2004;126:326–9.
- [24] Nordquist LK, Simon GR, Canter A, Alberts M, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004;126:347–51.
- [25] Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Doi O, Tateishi R, Sato T. Prognostic factors for surgically treated lung adenocarcinoma patients, with special reference to smoking habit. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:33–9.

- [26] Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Armato III SG, Doi K. Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, Histopathologic, and imaging findings. *Radiology* 2002;225:673–83.
- [27] Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign. *AJR* 1997;168:325–8.
- [28] Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao Binsheng, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology* 2000;217:251–6.
- [29] Bach PB, Kelley MJ, Ramsey C, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer. A review of the current literature. *Chest* 2003;123:725–82S.
- [30] Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Kuroishi T, Ikeda S, Naruke T, et al. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. *Cancer* 1992;69:685–92.
- [31] Gajra A, Newman N, Gamble GP, Abraham NZ, Kohman LJ, Graziano SL, et al. Impact of tumor size on survival in stage 1A non-small cell lung cancer: a case for subdividing stage 1A disease. *Lung Cancer* 2003;42:51–7.
- [32] Garfield DH, Cadranet JL, Wislez M, Franklin WA, Hirsch FR. The bronchioloalveolar carcinoma and peripheral adenocarcinoma spectrum of diseases. *J Thorac Oncol* 2006;1:344–59.
- [33] Travis WD, Garg K, Franklin WA, Wistuba II, Sabloff B, Noguchi M, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3279–87.
- [34] Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. The effect of tumor size on curability of Stage I non-small-cell lung cancers. *Chest* 2004;126:761–5.
- [35] Watanabe S, Oda M, Go T, Tsunozuka Y, Ohta Y, Watanabe Y, et al. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1007–11.

[癌検診のエビデンス]  
**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

佐川元保, 中山富雄, 遠藤千頭, 相川広一, 薄田勝男, 佐久間勉

## 癌検診のエビデンス

# 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

佐川元保 金沢医科大学呼吸器外科  
Sagawa Motoyasu

中山富雄 大阪府立成人病センター調査部  
Nakayama Tomio

遠藤千顕 東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野  
Endo Chiaki

相川広一, 薄田勝男, 佐久間勉 金沢医科大学呼吸器外科  
Aikawa Hirokazu Usuda Katsuo Sakuma Tsutomu

### Point

- 「癌検診が有効である」ということは、「検診を受けたほうが、検診を受けないよりも、当該癌では死にくい」ということであるが、バイアスの存在のために、それを証明することは容易ではない。
- 1970～80年代に行われた欧米での無作為化比較試験（RCT）では肺癌検診の死亡減少効果を証明できなかったが、最近のわが国での症例対照研究の結果で、現行検診受診により肺癌死亡リスクが30～60%減少することが報告された。
- 米国では約15万人規模で新たなRCTが進行中であり、2015年頃に結果が報告される予定である。
- 現在わが国では、癌検診に関するガイドラインを継続してアップデートするような枠組みがつけられつつある。
- 胸部CTによる肺癌検診の癌発見率や発見肺癌患者の生存率は驚異的に高い。しかし、バイアスの可能性は無視できず、真の有効性を評価するために、RCTを施行すべきである。

「エビデンス」という言葉は、現在必ずしも常に適切な意味で使用されているとはいえない。本来、さまざまな事実をその信頼性の高さで比較するのに用いられるべきであるが、「ある」「ない」と二元論化するような論調も散見される。癌検診のエビデンスでは、当然のことながら最も重要なものは、「ある検診方法における有効性の有無」すなわち「ある検診を導入することにより当該癌の死亡率を低下させるか否か」である。そこで「(特定の条件においては)有効性がある」ということが判明した後にはじめて、「対象集団」「受診間隔」「検査法の詳細」「精密検査方法」「フォローアップの方法」などのエビデンスが意味をもちえる。本稿では、肺癌検診の有効性の有無に関するエビデンス

とそれにまつわる論争点を中心に述べる。

### 癌検診の有効性にかかわる バイアスと有効性評価の手法

この特集のほかの稿と若干重複するかもしれないが、検診の有効性評価に関する疫学的な手法になじみのない読者のために若干の説明を加えておく。「癌検診が有効である」ということは、「検診を受けたほうが、検診を受けないよりも、当該癌では死にくい」ということであるが、それを証明することは容易ではない。単純に考えれば、検診発見例と症状発見例を集めてきて「検診で発見された癌患者は、症状で発見された癌患者よりも長生きする」ことを証明すれば十分そうに思え

る。事実そのような研究はこれまで数多くなされてきており、その多くは検診発見群の予後が有意差をもって良好であることを示すものであった。しかし、それでは有効性の証明にはまったくならないことがわかっている。それは、検診発見群と症状発見群の予後を比較する際に、多くのバイアスが存在しているからである。

たとえば、検診で発見された癌（「検診発見群」）は、症状が出現する前に発見されたのであるから、症状が出現してから診断される「症状発見群」に比較して、症状が発現するまでの期間分長生きするのは当然である（lead time bias）。例をあげるなら、症状が出現してから1年で死亡した人が、仮に検診で症状が出る2年前に発見されたとすると、検診による救命効果も延命効果も存在しなくとも、「症状群は診断後1年で死亡」「検診群は診断後3年で死亡」となり、生存率には見かけ上大きな差異が生じることになる。

また、検診で発見される癌は、検診の時期まで症状が出現しないような癌であり、もし、もっと速い速度で増大するような場合は、検診の合間に症状で発見されることになる。したがって、検診ではゆっくり増大する癌が多く発見され、そのため発見後の進行の速度も比較的ゆっくりなため、見かけ上、検診発見群は症状発見群よりも長生きする（length bias）。たとえば、毎年検診を受けていても症状で発見される人がいるが、このような人は毎年検診を受けていたのであるから、検診の益はまったくなかったわけである。しかし、生存率の比較では、このような人を「症状発見群」に入れてしまうことになり、結果として検診に有利なバイアスがかかることになる。

もう一つ重要なものとしては、self-selection biasがあげられる。これは、検診を受診するような人は、生活習慣上も健康に留意しており、その結果当該疾患に罹患あるいは死亡する確率が低い、すなわち集検受診者の死亡率が低くてもそれは集検の効果とはいえない、というもので、ほか

のバイアスが主に生存率に関係するのに比べて、このバイアスは死亡率にも関係する。

これらのバイアスのために、単純な生存率の比較だけでは、効果の有無をうんぬんすることは不可能である。現在、検診の有効性を評価する際に信頼されている方法としては、ある集団における肺癌死亡率の変化を比較する方法、とりわけ、無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）（Level 1）、症例対照研究（Level 3）、コホート研究（Level 3）が主なものである。

RCTとは、集団を無作為に2群に分け、一方の群には検診を受けるように勧め、他方には勧めないで、一定期間の後に当該癌での死亡率を比較するものである。この方法は有効性を評価するうえで最も妥当な方法と考えられているが、検診を勧めたが受けない人が多かったり（complianceが悪い）、検診を勧めていないのに類似の検査を受けてしまう人が多かったり（contaminationが多い）すると、結果の解釈に問題が生じうる。

症例対照研究（case-control study）とは、当該癌で一定期間内に死亡した人と、その一人ひとりとよく類似した人（年齢、性別、地域など）で同時期に当該癌で死亡しなかった人を無作為に選定し、その両者の検診受診歴を比較することにより、検診を多く受診する人が死亡しにくいのかどうかを調べるものであるが、前述したself-selection biasを完全に回避することは難しい。

コホート研究は、ある集団の全員を把握し、その検診受診行動と癌死亡を比較するものであるが、検診のように定期的に行われるものの場合、受けたり受けなかったりということがあり、単純に2つの群にすることは難しく、それをどのように処理するかに関する疫学的理論も、いまだ確立しているとはいえない。

### 肺癌検診の有効性評価にかかわる これまでのエビデンス

まず、現在行われている胸部X線写真、および

高危険群に対する喀痰細胞診に関して述べる。なお、喀痰細胞診は高喫煙者のみに多い肺門部の早期癌を発見するために行うものである。非高危険群に対しては無効と考えられている。以下の文章で「喀痰細胞診（併用）」と述べるときは「高危険群に対する喀痰細胞診（併用）」という意味である。

### NCIのRCT以前

肺癌の早期発見・早期治療を目的として無症状の成人を対象に胸部X線写真を撮影することの効果の評価するために、1960～70年代にいくつかの介入研究が行われたが、その結果は死亡率減少効果に関して否定的であった<sup>1,2)</sup>。

### NCIおよびチェコでのRCTおよび東ドイツでの症例対照研究

喀痰細胞診で肺癌が早期発見できることが判明したことを踏まえて、1970～80年代初頭に米国NCIは、無症状の高喫煙男性に対して、胸部X線写真単独よりも胸部X線写真+喀痰細胞診を行うことが肺癌死亡率減少に寄与するかどうかを評価するために、Johns Hopkins Medical Institutions<sup>3)</sup>とMemorial Sloan-Kettering Cancer Center<sup>4)</sup>にてRCTを行った。その結果は、死亡率はやや低下するものの有意差はなかった。さらにMayo Clinic<sup>5,6)</sup>では、無検診と胸部X線写真+喀痰細胞診を比べたRCTが行われたが、やはり肺癌死亡率の減少効果を証明することはできず、長期フォローアップの後にも結果は変わらなかった<sup>7)</sup>。同時期にチェコで行われた無検診と胸部X線写真+喀痰細胞診を比べたRCT<sup>8)</sup>や東ドイツでの無検診と胸部X線写真を比べた症例対照研究<sup>9,10)</sup>の結果でも、死亡率減少効果は証明できなかった。

### 厚生省成毛班・金子班での症例対照研究

わが国では、以前から結核予防法が施行されており、それにより撮影された胸部X線写真を利用

する形で肺癌検診が始まった。喀痰細胞診の導入もなされ、早期肺癌が続々と発見されるようになってきたが、その時期に欧米から前述したRCTで肺癌検診の死亡率減少効果に否定的な結果が報告され、それを受けてわが国における研究が計画された。結核予防法により「検診を受けない群」を設定できないことから、RCTはわが国では不可能であったため、大規模な症例対照研究が厚生省成毛班で行われた。

全国13県にまたがる50市町村（一部胸部X線のみ地域あり）から273セットの症例および対照の集積があり、オッズ比は0.72と算出された。これは集検を受診した人の肺癌で死亡する確率が、受診していない人に比較して0.72倍であることを意味する。すなわち、28%が集検で救命されていると考えられた。有意差にはわずかに足りなかったが( $p=0.07$ )、死亡減少効果を示唆する結果であった<sup>11)</sup>。

成毛班の研究に続いて、金子班において個別検診（胸部X線+喀痰細胞診）に関する症例対照研究が行われた。その結果はオッズ比0.531というもので、有意な死亡率減少効果を示した<sup>12)</sup>。これらの研究はいずれも1980年代から90年代初頭の検診を評価したものであった。

### 厚生省藤村班での症例対照研究

成毛班・金子班の結果が出た後も、時代はより確実なエビデンスを求めようになり、1997年から厚生省藤村班が組織され、胸部X線+喀痰細胞診を行っていた岡山、新潟、宮城、および胸部X線のみを行っていた群馬の4地区において同時に症例対照研究が遂行された<sup>13-16)</sup>。それぞれの地区では、ケース121～412例、コントロール536～3,490例、総数7,748例の調査を行い、診断の12か月前以内に検診受診することの肺癌死亡に関するオッズ比はおおむね0.4～0.7前後で、岡山、新潟、宮城では有意な死亡リスクの減少効果を示した。このことは、現行の方法でも肺癌検診受診に

より 30~60 % 肺癌死亡リスクが減少しうることを示している。

### そのほかの研究

喀痰細胞診の上乗せ効果に関しては、前述した NCI での 2 つの RCT<sup>3,4)</sup> 以外に、研究デザインには難があるが、わが国から 1 つの症例対照研究が報告されている<sup>17)</sup>。その結果は、オッズ比は低下するものの有意差は認めなかった。

そのほかいくつかの研究をまとめて解析した研究があるが、いわゆるメタアナリシスとよばれる範疇のものではない。また、2 つの地域関連研究があるが、有意差はなかった。

### これらのエビデンスの評価と各種ガイドラインでの記述

NCI の研究以後の研究を研究方法別および喀痰細胞診の有無別にまとめると、①、②のようになる。これらの結果から、肺癌検診の評価をまとめるということになる。

RCT は症例対照研究よりもエビデンスレベルが高く、より信頼性が高いと考えられている。しかし、前述したように検診の RCT の場合には、検診を勧めたが受けない人が多かったり、検診を勧め

めていないのに類似の検査を受けてしまう人が多かったりすると、結果の解釈に問題が生じる。事実 Mayo Lung Project では、研究期間の最後のほうでは検診群に割り付けられた人の受診率は 75 % まで低下し、一方対照群に割り付けられた人の 73 % が 2 年に一度以上胸部 X 線を受けていたことが判明している<sup>6)</sup>。このことは、どちらの群も 7 割強の人が受診していたことになり、受診頻度の差をみているだけになるかもしれない。研究の評価の根幹をおびやかすものである。それ以上の問題として、①に示したように、これらの研究において検診の期間は 1970 年代から 1980 年代初頭にかけてのものである。臨床的な面では、当時は胸部 CT が臨床に使用されはじめたかどうかという時期にあたり、現代とは診療技術上大きな違いがあるといわざるをえない。事実、チェコの研究では、検診発見例の切除率が 33 % (現代のわが国では 50~60 %)、手術後 30 日以内死亡率が 9 % (同 1 % 以下) と報告されており<sup>8)</sup>、その違いは明白である。いうまでもなく、癌検診とはスクリーニングすることのみではなく、その後の精密検査・治療まで含めた総合的な医療技術によって癌死亡を減少させることができるのであって、以前と現代でスクリーニングの手法は類似しているが、その後

① 胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法に関する RCT (祖父江班報告書より改変)

研究名	報告年	検診年	文献 No	症例数	対照数	対象	比較した検診法	結果	有意差
Mayo Lung Project	1986	1971~83	5~7	4,618	4,593	45歳以上 男性高喫煙者	(直接胸部 X 線 + 喀痰細胞診) 年 3 回 vs なし	肺癌死亡率* 検診群 3.2, 対照群 3.0	なし
Czechoslovakian Study	1990	1976~80	8	3,171	3,174	40歳以上 男性高喫煙者	(70~110 mm 間接胸部 X 線 + 喀痰細胞診) 年 2 回 vs なし	肺癌死亡率* 検診群 3.6, 対照群 2.6	なし
Johns Hopkins Lung Project	1986	1974~82	3	5,226	5,161	45歳以上 男性高喫煙者	直接胸部 X 線年 1 回 + 喀痰細胞診年 3 回 vs 直接胸部 X 線年 1 回	肺癌死亡率* 喀痰併用群 3.4, X 線単独群 3.8	なし
Memorial Sloan-Kettering Study	1987	1974~82	4	4,968	5,072	45歳以上 男性高喫煙者	直接胸部 X 線年 1 回 + 喀痰細胞診年 3 回 vs 直接胸部 X 線年 1 回	肺癌死亡数 喀痰併用群 74, X 線単独群 82	なし

\*: 1,000 人年当たりの肺癌死亡率

② 胸部 X 線検査および胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法に関する症例対照研究 (祖父江班報告書より改変)

研究名	報告年	検診年*	文献No	症例数	対照数	対象	検討した検診法	結果 (OR)	有意差
胸部 X 線検査および胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法を評価した研究									
成毛班の研究	1992	1977~88	11	273	1,269	40~74歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線 + 高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.72 (喫煙補正)	なし
金子班の研究	1999	1984~93	12	193	579	40~74歳 男女	直接胸部 X 線 + 高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.535 (喫煙補正)	あり
宮城の研究	2001	1990~94	15	328	1,886	40~79歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線 + 高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.54 (喫煙補正)	あり
新潟の研究	2001	1990~97	14	174	801	40~79歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線 + 高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.40 (喫煙補正)	あり
岡山の研究	2001	1991~96	13	412	3,490	40~79歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線 + 高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.59 (喫煙補正)	あり
胸部 X 線検査単独の効果を評価した研究									
GDR-1	1987	1974 (?) ~85	9	130	A: 260, B: 260	70歳未満 男性	70 mm の間接胸部 X 線, 2年に1回	A: 0.88, B: 1.09	なし
GDR-2	1990	1974 (?) ~87	10	278	967	60歳未満 男女	70 mm の間接胸部 X 線, 2年に1回	0.93 (喫煙補正)	なし
群馬の研究	2002	1991~96	16	121	536	40~79歳 男女	100 mm の間接胸部 X 線, 1年に1回	0.68 (喫煙補正)	なし
高危険群に対する喀痰細胞診の上乗せ効果を評価した研究									
宮城喀痰	2003	1990~94	17	49	243	40~79歳 男性高喫煙者	100 mm の間接胸部 X 線 1年1回に喀痰細胞診の上乗せ効果	0.63 (喫煙補正)	なし

OR=odds ratio, 検診年\*: メインの評価対象となった検診の行われた年

の診断・治療方法に大きな差異があるとすれば、以前の研究の結果は、必ずしも現代の検診の評価を反映していないことを認識する必要がある。

症例対照研究は死亡率の比較を基にしているのでバイアスの多くは制御できているが、前述した self-selection bias は完全には回避できない。わが国から報告された症例対照研究ではその問題は認識されており、多変量解析、喫煙歴の有無でのマッチング、さらにいくつかの研究では基本集団を検診受診者とするなどの手法により、ある程度の制御は行われたと考えられる。特にわが国での検

診の評価という観点でみた場合、欧米とは人種の差による違いもあることから、さまざまな問題を有している欧米での過去の RCT を重要視するか、エビデンスレベルは劣るが最近のわが国での症例対照研究を重要視するかは、「best available evidence とはなにか?」という問題にもかかわってくる。

RCT のみが解析に値する、という立場に立つと、①のみが解析の対象となり、その結果、胸部 X 線写真や喀痰細胞診は肺癌死亡率減少効果が認められていないので「有効ではない」という結論に



なる。このような立場に立つのが Cochrane Review で、NCI よりさらに以前の研究（気管支ファイバースコープもなかったころ）を含めて解析を行っているが、そのような解析をそのまま現代での検診の評価に当てはめてよいと認定することには若干の無理があるといわざるをえない。カナダの CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care) も、日本での症例対照研究の結果を低くみて、検診は効果がないと判定している。

一方、わが国のガイドラインとしては、厚生省久道班の一連の報告書がある。最初のもは 1998 年に上梓されたが、当時はわが国の症例対照研究も成毛班のものが 1 つしかなく、その研究では前述したように有意差に足りなかったため、胸部 X 線検査・喀痰細胞診の死亡率減少効果にはむしろ否定的であったが<sup>18)</sup>、2001 年の版では、わが国からの複数の症例対照研究の結果を受けて、わが国においては精度の高い検診を行えば死亡率減少効果に寄与するとした<sup>19)</sup>。近々、厚生労働省祖父江班のガイドラインが上梓されるが、そのなかでも胸部 X 線検査+喀痰細胞診の死亡率減少効果には肯定的である。

米国の USPSTF (US Preventive Service Task Force) では、以前は胸部 X 線検査・喀痰細胞診の死亡率減少効果に対して否定的な見解を示していたが、最近のわが国からの症例対照研究の報告を受けて、2004 年には、断言できない、と推奨レベルを一段引き上げた。

### 低線量 CT による肺癌検診

わが国において胸部 CT の検診目的への応用が研究され、低線量での撮影により健康上問題ないレベルまで被曝量を軽減することが可能となったために実用化への道が大きく進んだ（なお、通常線量の CT を健常人に検診として用いることは、被曝による悪影響が無視できないため祖父江班のガイドラインなどでも行わないよう言及されてい

る）。胸部 CT 検診での高い肺癌発見率と発見肺癌症例の生存率は、まさに驚異的であり、今後の肺癌検診のツールとして大きな可能性を有している<sup>20-22)</sup>。しかし、前述したバイアスなどがより大きくかかわってきている可能性があるため、有効性の有無に関してはそれだけでは判定できない。たとえば、剖検例を検討した報告のなかで、187 剖検例中 28 例に胸部 CT で小陰影が存在し、そのうち 2 例が死亡前には診断されなかった原発性肺癌であった<sup>23)</sup>。187 例中 2 例が未診断の肺癌ということであると、10 万対比 1,069 となる。したがって、その程度の死亡に関係しない肺癌 (overdiagnosis bias) が隠れていて、胸部 CT 検診ではそれらを余分に発見している可能性を否定できない。胸部 CT 検診での肺癌発見率は 10 万対数百のレベルであることを鑑みると、overdiagnosis bias は胸部 CT 検診の結果に重大な影響を与えている可能性がある、といわざるをえない。

低線量 CT による肺癌検診にかかわるこれまでのほとんどの研究は、発見率や発見肺癌の分析、生存率などを検討しているのみであり、肺癌死亡率減少を評価指標とした RCT および症例対照研究は存在しない。つい先立って New England Journal of Medicine に掲載された論文<sup>24)</sup>も、基本的にはまったく同じレベルのものである。この雑誌のエビデンスレベルの記載法では、ケースシリーズに対応する Level 4 になるかのように思われるが、実際には「死亡率」で評価していないために、有効性評価という意味合いからは Level 4 よりもはるかに低いレベルの研究ということになる。そのなかで、小規模な前向きコホート研究の結果を、前述した 30 年前の Mayo Lung Project の受診者の条件とある程度そろえて死亡率を比較した報告が 1 つ存在する<sup>25)</sup>。その結果では、CT 検診群の肺癌死亡率は 2.8/1,000 人年、対照群のそれは 2.0/1,000 人年となり、両者に有意差を認めなかった。これらの事実から、欧米およびわが国のガイドラインのすべてにおいて、低線量 CT によ

る肺癌検診は、効果の有無を検討できる研究がまだ存在しないので評価できない、と判断されている。

## 有効性評価に関する今後の研究

胸部 X 線検査に関しては他臓器の癌検診も同時に比較した PLCO とよばれる大規模な RCT が、現在米国で行われている。2001 年までに受検者 155,000 人の登録が終了し、結果は 2015 年ごろに報告される予定である。CT 検診に関しては、厚生労働省の鈴木班で大規模なコホート研究が動き始めたところであり、現在登録を終了して予後の追跡と解析を行っているところである。結果が確定するのは数年後になると思われるが、有効性に関する大きなエビデンスの一つとなるであろう。また、CT 検診の RCT も現在欧米で始められている。筆者らは以前より、新しい検診を行政の施策

として税金を投入して行う前には RCT により有効性を確認すべきと訴え、具体的に胸部 CT による肺癌検診の RCT を低予算で行う計画<sup>26)</sup> も報告しているが、これまで予算化されるには至っていない。有効である証拠がないままわが国で胸部 CT 検診が中途半端に広まって収拾がつかなくなる前に、世界中からの評価に耐える研究を行う必要がある。

現行の胸部 X 線と喀痰細胞診による肺癌検診、および胸部 CT 検診に関して、有効性評価の面から現在の存在するエビデンスと論争点に関して概括した。PET による検診は本稿では取り上げなかったが、現在のところ死亡率減少効果を評価できる研究はまったく存在しない。わが国では科学的な根拠のないまま期待感だけで新しい検診法が広まる傾向があり、冷静な対応が必要である。

### ●文献

1. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23: 414-20.
2. Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR. *Eur Respir J* 1989; 2: 656-62.
3. Tockman MS, Levin ML, Frost JK, et al. Screening and detection of lung cancer. In: Aisner J, editor. *Lung cancer, contemporary issues in clinical oncology*. Vol.3. New York: Churchill Livingstone; 1985. p.25-40.
4. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. *Chest* 1984; 86: 44-53.
5. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-50.
6. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155-64.
7. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308-16.
8. Kubik A, Parkin DM, Khlát M, et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33.
9. Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer* 1987; 40: 141-4.
10. Berndt R, Nischan P, Ebeling K. Screening for lung cancer in the middle-aged. *Int J Cancer* 1990; 45: 229-30.
11. Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al. A case control study for evaluating lung cancer screening in Japan. *Int J Cancer* 1992; 50: 230-7.
12. Okamoto T, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 1999; 25: 77-85.
13. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama

- Prefecture, Japan. Lung Cancer 2001; 34: 325-32.
14. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. Brit J Cancer 2001; 85: 1326-31.
  15. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, et al. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. Cancer 2001; 92: 588-94.
  16. Nakayama T, Baba T, Suzuki T, et al. An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in Gunma Prefecture, Japan: a population-based case-control study. Eur J Cancer 2002; 38: 1380-7.
  17. Sagawa M, Saito Y, Sato M, et al. The efficacy of sputum cytology in mass screening program for early detection of lung cancer. Anticancer Res 2003; 23: 597-600.
  18. 久道 茂編. がん検診の有効性評価に関する研究班報告書. 日本公衆衛生協会: 1998. p.217-59.
  19. 久道 茂編. 新たながん検診手法の有効性の評価報告書. 日本公衆衛生協会: 2001. p.277-304.
  20. Sone S, Li F, Yang ZG, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. Brit J Cancer 2001; 84: 25-32.
  21. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. Cancer 2000; 89: 2485-8.
  22. Henschke CI. Early lung cancer action project —overall design and findings from baseline screening. Cancer 2000; 89: 2474-82.
  23. Dammas S, Patz EF, Goodman PC. Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. Lung Cancer 2001; 33: 11-6.
  24. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006; 355: 1763-71.
  25. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology 2005; 235: 259-65.
  26. 佐川元保, 杉田 真, 佐久間勉. 胸部 CT による肺がん検診の有効性評価に関する無作為化比較試験. 胸部CT検診 2002; 9: 82-7.

## Ⅲ. 検診（二次予防）

## 1. 現行の肺癌検診の成績と問題点

長尾啓一（千葉大学総合安全衛生管理機構）

## ●Key Words

肺癌検診，胸部X線検査，低線量らせんCT，喀痰細胞診

## はじめに

日本では1951年に制定された結核予防法による胸部検診が広く普及しており，2005年3月までは18歳以上のすべての国民が年1回の胸部X線検査を受診するようになっていた。1980年代になるとこの胸部X線写真を利用した肺癌検出読影と重喫煙者に絞った喀痰細胞診をセットにした肺癌検診が試行されるようになり，1987年には40歳以上の一般住民を対象としたこの肺癌検診が老人保健法に組み込まれた。この肺癌検診は主として集団検診の形態で行われ，肺癌検診費用が国より交付されるようになった。すなわち対策型検診として始められたが，1999年にその費用は一般財源化され，実施の判断は各自治体に委ねられた。さらに2005年4月，結核予防法の改正により胸部X線検査対象者が65歳以上となった。65歳未満の住民に対して肺癌検診を行うのであれば別途胸部X線写真を撮影しなければならないことを意味する。18歳以上65歳未満の労働者は，現時点では労働安全衛生法により年1回の胸部X線検査が義務づけられているが，早晚結核予防法と何らかの整合をとる可能性がある。

対策型肺癌検診の実施が危うくなってきた背景には，海外の報告を基にこれまでの肺癌検診の効果に疑問が投げられてきたことがある<sup>1)</sup>。確かに，現場ではその効果を確信しつつも科学的な有効性を示すデータがなかった。そこで当時の厚生省は研究班を立ち上げ肺癌検診の成績を検証する作業が1990年代半ばから始まった。同時に一方で胸部X線検査による早期肺癌発見の限界を認め，CTによる肺癌検診の試みも始められた。CTによる検診はスリッピング方式による低線量らせんCT（ヘリカルCT）の登場で一気に

現実化した。

1998年に「がん検診の有効性評価に関する研究班（班長：久道茂）」より，“従来の肺癌検診の効果はないかあっても小さいものである”との報告が出されたが，一方でらせんCTによる肺癌検診を試行する妥当性は否定されなかった<sup>2)</sup>。

本稿では胸部X線と喀痰細胞診による肺癌検診（従来型肺癌検診），およびらせんCTによる肺癌検診の成績を呈示し，その問題点についても言及したい。

I. 肺癌検診の概要<sup>3)</sup>

## 1. 対象者

従来型検診では40歳以上の成人男女。低線量らせんCTによる肺癌検診では50歳以上。

## 2. 検診間隔

従来型肺癌検診では最低年1回の経年受診を勧奨。らせんCTによる肺癌検診では，喫煙者に対しては毎年，非喫煙者に対しては初めの2年は毎年で，以降は間隔を開けることが提案されている。

## 3. 方法

## a. 問診

生年月日，喫煙歴，職業歴，自覚症状，過年度受診歴。この問診により肺癌高危険群を抽出する。

## b. 胸部X線検査（従来型検診）

## (1) 撮影について

すべての受診者に単純X線検査を実施する。背腹方向に撮影し，適度な濃度，鮮鋭度が要求される。また，中心陰影に重なった気管，主気管支の透亮像ならびに心陰影および横隔膜に重なった肺血管が観察できる必要がある。撮影法には間接撮影と直接撮影があり，集団検診では前者が一般的である。

① 間接撮影：100mmミラーカメラと定格150kV

以上の撮影装置を用い、120kV以上の管電圧により撮影する。

② 直接撮影：被験者—管球間距離を1.5m以上とし、定格150kV以上の撮影装置を、120kV以上の管電圧および希土類システムによる撮影がよいとされる。

③ CR (computed radiography)：120kV以上の管電圧および散乱線除去用格子比12：1以上を使用し、適切な階調処理、周波数処理を施して画像出力されることが必要である。

(2) 読影について

撮影された写真は二重読影、比較読影がなされなければならない。二重読影は見落としを防止するためであり、比較読影は診断の確率を上げさらに過剰な精密検査を抑制するためである。

c. 低線量らせんCT

肺尖部から横隔膜背側肺野までを1回の呼吸停止下に撮影する。シングルスライスでは管電圧120～140kV、管電流20～50mA、コリメーション10mm、再構成間隔10mm、マルチスライスでは管電圧120kV、管電流10～30mA、コリメーション2～5mm、ヘリカルピッチ3、5.5、再構成間隔2～8mm、という条件下での検査が望まれる。読影は高精細モニター上でなされるのが好ましい。微小な陰影が発見されるので、日本CT検診学会の判定基準と経過観察ガイドラインに則って判定・観察をする<sup>4)</sup>。

d. 喀痰細胞診

(1) 高危険群

50歳以上で喫煙指数が600以上の者または40歳以上で過去6ヵ月以内に血痰があった者。その他、発癌性のある物質を扱う職業の者。

(2) 喀痰採取法

採痰容器に3日間蓄痰するか3日間連続して採痰する方法による。

(3) 検鏡

パパンニコロー染色により検鏡される。

e. 集団検診と個別検診

肺癌集団検診とは、多数の対象者がある時期にある場所に集めて救命可能な肺癌を発見しようとするものである。一般住民や企業等の従業員を対象にした方式である。一方、個別検診とは、受診希望者が一定期間内に診療所、検診機関に向いて肺癌発見の検査を受

けるものである。前者では間接写真が、後者では直接写真・CRが利用される。低線量らせんCTが集団検診として行われることは少ない。

f. 対策型検診と任意型検診

肺癌検診には対策型検診と任意型検診がある。対策型検診とは地域住民が対策を求めるのに応じて政策経費で実施するものであり、任意型検診とは受診者が望んで自分の費用で受ける検診である。前者は一般住民を対象としたものであり、後者は会員制の肺癌検診や人間ドックのオプションでの肺癌検診である。

g. 精密検査の標準化

胸部X線検査にて肺癌を疑う所見が指摘されたら、全肺CT・高分解能薄層CTを含む精密検査を行い、喀痰細胞診で異常が指摘されれば気管支鏡を含む精密検査が必須である。低線量らせんCT検診で異常が指摘されれば高分解能薄層CTを実施する。

h. 精度管理

検診実施主体が自主的に行う自己点検作業である。検診対象者数とその内訳、受診者数とその内訳、要精検者数、精検受診者数、精検確定結果、発見肺癌患者数とその内訳を集計して記録し、自己評価を行う。

## II. 肺癌検診の成績 (表1)

肺癌検診の成績は、対象者の背景、検査の方法、検診システム、さらには初回か経年かにより大きく左右される。検診の対象集団に、男性が多いほど、高齢者が多いほど、重喫煙者が多いほどそして初めての介入であるほど発見肺癌は多い。

1. 対策型集団検診

日本で最も広く実施されている肺癌検診は一般住民を対象とした対策型検診である。先鋭的に従来型検診を実施してきた宮城県の平成13年の成績は以下のようであった<sup>5)</sup>。

40歳以上の受診者数319,510名、喀痰細胞診実施者20,266名(6.3%)、間接写真での読影で比較読影が必要とされた者23,378名(7.3%)、その結果で要精検となった者6,232名(2.0%)であった。最終的に発見された肺癌は、間接写真で140例、喀痰で14例、両者で9例、計163例(10万対51)であったという。この成績は対象の多くが経年的に受診している集団のものである。同地域での検査方法別経年発見率を見ると、間接写真だけによる発見率(10万対比)

【表1】肺癌検診の成績

報告者	検診手段	集団/個別	対象	受診者数	発見肺癌数	発見率(10万対人数)
佐川・斎藤 <sup>5,6)</sup>	間接X線写真+喀痰細胞診	集団	一般住民	319,510	163	51
長谷川 <sup>7)</sup>	直接X線写真+喀痰細胞診	個別	一般住民	55,190	36	65
Sone <sup>8)</sup>	車載型らせんCT	集団	一般住民希望者	3,967	19	479
吉村 <sup>9)</sup>	設置型らせんCT	個別	一般住民希望者	1,880	8	425
Kaneko <sup>10)</sup>	設置型ヘリカルCT	個別	会員	3,457	15	434
Henschke <sup>11)</sup>	設置型らせんCT	個別	高危険群ボランティア	1,000	27	2,700
Nawa <sup>12)</sup>	設置型らせんCT	集団	某企業社員希望者	7,956	35	440

は25～51、喀痰細胞診だけによる発見率は115～303、全体での発見率は42～58であった<sup>6)</sup>。間接写真の受診者は男性より女性が多く、喀痰細胞診実施者は男性が女性の3倍を占めていた。

## 2. 対策型個別検診

地域一般住民を対象とした個別肺癌検診もやはり受診者は女性の方が多い。神奈川県藤沢市の平成9年の成績では、受診者は男性17,727名、女性37,463名で、喀痰細胞診が4,014名に実施されている。要精検率は2.7%、精検受診率は91.6%と良好である。発見肺癌は36名で肺癌発見率は10万対65であり、標準化発見率は0.62であった<sup>7)</sup>。

## 3. 車載型らせんCTによる検診

1996年、松本市で一般住民を対象とした車載型らせんCTによる肺癌検診が実施された。そこでは5,483名が受診した対策型肺癌検診(集団検診)の際、受診者のうち3,967名がらせんCTの検診をも受けた。CTにより19名の肺癌が発見され、発見率は10万対479であった。間接写真で明らかに肺癌疑いと読影できた例は1名であり、肺癌以外であるが異常ありとした例は3名であった。これらが間接写真の比較読影で肺癌疑いとなれば計4名であり、間接写真での肺癌発見率は多くて10万対73であった<sup>8)</sup>。

## 4. 設置型らせんCTによる検診

同じように1996年、CRによる対策型肺癌検診が行われていた東京都荒川区でらせんCTによる肺癌検診が実験的に実施された。受診した住民1,880名(男性934名、女性946名)の中からCRにて2名の肺癌が発見された。発見率は10万対106となる。同時に実施されたらせんCT検診により肺癌はCR発見の2名を含む計8名に発見された。らせんCTによる発見率は10万対425であった<sup>9)</sup>。

## 5. 会員制組織での検診

会員制肺癌検診や人間ドックでの肺癌検診の受診者

は、男性、重喫煙者が多い。「東京から肺癌をなくす会」では、男女比10:1の会員に対して年1回以上のX線直接撮影を行い、その結果を報告している。それによると、CTを併用しない1993年までの成績では、26,338名の受診者から42名の肺癌が発見された(10万対159)。一方、CTを併用した1993年以降の試験期間では3,457名が検診を受診し、15名の肺癌が発見された(10万対434)<sup>10)</sup>。CT導入前は、IA期の占める割合は51%で5年生存率は48%であったが、導入後はIA期は81%、5年生存率は82%となり、検診発見肺癌の予後は大きく改善した<sup>11)</sup>。

## 6. 米国でのらせんCTによる肺癌検診

米国でも低線量らせんCTによる肺癌検診が試みられている。60歳以上の重喫煙者ボランティア1,000名(男/女:54/46)を対象にしてらせんCTと直接胸部X線を施行したものであり、初年度の検診(baseline screening)結果は以下の通りであった。肺癌はCTで27名(10万対2,700)、X線で7名(10万対700)発見され、それぞれの中でのI期の占める割合は85%、57%であった<sup>12)</sup>。さらにCT検診を年ごとに繰り返していくと発見数は減少し、より早期の癌が見つかるようになった。

## 7. 企業での検診

日立製作所での特定集団(社員)を対象としたらせんCTによる肺癌検診では、7,956名を対象とした初期の肺癌発見率は10万対440であったが、5,568名に毎年CT検診を繰り返し、定常状態になった後の肺癌発見率は10万対70であったという。なお、この集団はほとんどが50～59歳の男性で62%が喫煙者であった<sup>13)</sup>。

# Ⅲ. 問題点

## 1. 読影医師の養成

一般住民を対象とした対策型集団検診(集団検診)

に関しては、12ヵ月以内に肺癌検診を受診していれば肺癌による死亡が44%減少すると報告されている<sup>14)</sup>。このエビデンスは現行の集団検診を継続するとりあえずの根拠になる。しかし、間接写真を読影する現場では読影医師のリクルートに難渋しており、若い医師が興味を抱くような教育プログラムが要請されている。一方、診療所主体の個別検診に関しても12ヵ月以内に肺癌検診を受けていれば肺癌による死亡が46%減少するとの報告がある<sup>15)</sup>。個別検診では往々にしてX線写真の質の担保がむずかしい。さらに医師会の肺癌検診リーダーは後輩の養成を常に心がけなければならない。

## 2. 結核予防法改正の影響

また、結核予防法の改正で胸部X線検診対象者が65歳以上となったことにより、将来、肺癌検診対象者の対象年齢も引き上げられる可能性がある。労働衛生の現場でもこの問題は避けて通れない。肺癌発見効率はよくなるであろうが、どこまで引き上げるかは慎重に考える必要がある。

## 3. 検診機関の質の確保

最近の市場原理は医療の世界にも及び、自治体・企業などが検診を発注する際にも医療機関相手に入札制度が適用されるようになった。しかし、入札の際、医療機関が提供する医療の質をどのように理解してもらえるかについては大いに疑問が残る。わが国の医療はこれまで性善説に基づいてなされてきたが、最近はその状況が崩れ始めてきたと言わざるをえない。検査自体の質、精度管理の情報、ホスピタリティーなどについては第三者の検診機関評価が必要になるかもしれない。

## 4. 検診費用およびCT機種種の進歩

低線量らせんCTによる肺癌検診では、費用、X線被曝、CT機種種の進歩が問題となる。多くは任意型検診であり、受診者の意思で受診するので費用については了解が得られている。しかし、肺癌死亡を減じることを目的に対策型で行おうとした場合には受診者にも一部負担を要請しなければならない。低線量らせんCTのシングルスライスでの被曝量は、胸部間接X線でのその15～20倍である。そして、異常所見があればさらに高分解能薄層CTが実施される。また、

胸部CT検診研究会（現日本CT検診学会）でシングルスライスCTでの撮影マニュアルが完成した時点ではマルチスライスCTが普及し始めるなど、機器の進歩に追いつくのも容易でない。さらに、何よりも大切なことはこれらの画像診断で肺癌が疑われた場合の確定診断・治療への手当である。

このような状況を勘案するとCT検診については何らかの認定制度が必要であろう。

## おわりに

肺癌検診の現況について概説した。検診はより早期の癌を発見し、根治治療へ誘導しようとするものである。しかし、肺癌は高齢者の疾患でありきわめて早期の肺癌を発見した場合には過剰診断と捉えられることもある。また、現場で肺癌検診に携わっていると、早期発見に介入するよりもその前の段階での教育的介入が重要であろうと考えるようになる。肺癌になるのではないかと心配しながら禁煙できないでいる者への強い指導は検診医が担う仕事でもある。当分の間、二次予防である肺癌検診の精度を向上させる努力をすべきであるが、同時に検診を通して一次予防、すなわち禁煙など健康教育にも力を入れる必要がある。

## [文献]

- Fontana, RS et al: Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 67: 1155-1164, 1991
- 久道 茂博: がん検診の有効性等に関する情報提供のための手引(がん検診の有効性評価に関する研究班報告書), 東京, (財)日本公衆衛生協会, 1998
- 肺癌集団検診の手引き: 臨床・病理 肺癌取り扱い規約(改訂第6版), 日本肺癌学会編, 金原出版, 172-206, 2003
- 肺癌診断基準部会: 判定基準と経過観察ガイドライン, 肺癌CT検診ガイドライン, 日本CT検診学会ホームページ (<http://www.thoracic-ct-screening.org/jpn/index.html>)
- 佐川元保ほか: 肺癌検診の意義と限界. *がんと化学療法* 29: 1894-1899, 2002
- 斎藤泰紀ほか: 肺癌検診における喀痰細胞診の意義. *日胸* 58: S25-S31, 1999
- 長谷川英之ほか: 肺癌個別検診システム. *日胸* 58: S71-S78, 1999
- Sone, S et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351: 1242-1245, 1998
- 吉村明修ほか: 低線量らせんCTによる肺癌1次検診のパイロット・スタディ. *肺癌* 40: 99-105, 2000
- Kaneko, M et al: Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201: 798-802, 1996
- 西山祥行ほか: CT導入前と導入後の検診発見肺癌の相違—「東京から肺癌をなくす会」発見肺癌例を中心に—. *日胸* 58: S95-S100, 1999
- Henschke, CI et al: Early lung cancer action project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 92: 153-159, 2001
- Nawa, T et al: Lung cancer screening using low-dose spiral CT. *Chest* 122: 15-20, 2002
- Sagawa, M et al: The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case control studies in Japan. *Lung Cancer* 41: 29-36, 2003
- Okamoto, N et al: Evaluation of clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 25: 77-85, 1999

# 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<sup>1</sup>

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<sup>1)</sup>。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<sup>2-4)</sup>。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 series)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)	コホート研究
(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

<sup>1</sup> 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



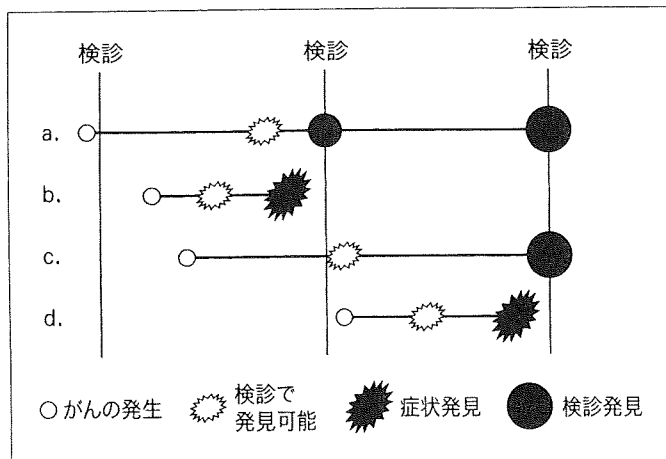


図1 length bias

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着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。

る。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<sup>5)</sup>。

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らかなり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I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<sup>6)</sup>。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」<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>。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 各検診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。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を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<sup>1-3)</sup>、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っ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