

I. 現行の肺がん検診（胸部 X 線検査と 喀痰細胞診の併用法）

1. 検診の方法

胸部 X 線検査には、通常の直接撮影と、透視画像をスポットカメラで 100 mm フィルムに撮影する間接撮影がある。撮影の手技は、日本肺癌学会編集の「肺癌取扱い規約」¹⁾に標準的な方法が定められている。また、読影のシステムも 2 人の読影医による二重読影および過去フィルムとの比較による比較読影を行うことが、標準的方法として定められている。胸部 X 線検査は主として末梢型肺がんを検出するためのものである。見つけれられる大きさは、陰影の堅さ (X 線透過度) にもよるが 2 cm 前後からであることが多く、その大きさではある程度進行がんが含まれていることが知られている。

喀痰細胞診は、中心型肺がん、特に気管支壁内に限局する胸部 X 線無所見肺がんの発見に威力を発揮し、主に高喫煙歴、すなわち喫煙指数 (1 日喫煙本数×喫煙年数) 600 以上の者に行われている。方法としては 3 日間の蓄痰法または連痰法を用い、それをホモジナイズ法または直接塗抹法によりスライドグラス上に展開し鏡検する。これも標準となる方法が「肺癌取扱い規約」¹⁾に定められている。

2. 現状での有効性の評価

現行検診における地域での達成目標として、「臨床病期 I 期の肺がんが全発見肺がんの 50% 以上」や「全発見肺がん例の 5 年生存率が 50% 以上」などがあげられており、精度の高い地域では確かにこれらの目標が達成されている。これらの数値は理解しやすく、かつ地域においても検証しやすい数値なので、とりあえずの目標値としては悪くないが、本来は様々なバイアスが関与するために生存率などでは「検診は有効」とはいえない。詳細は別稿²⁾に譲るが、早期例や予後良好例が多くともバイアスのためかもしれず、有効性を判断するためには、「検診受診者全体の死亡率が下がった」ことを確認する必要がある。

現行検診の有効性評価に関しては、本邦において六つの症例対照研究が完遂され、そのうち四つで有意な死亡率減少効果を示した。厚生労働省会議のガイドライン³⁾でも、胸部 X 線検査と喀痰細胞診の併用法は、「検診が有効と考えられる相応の根拠があり」、「対策型 (住民検診型) 検診として勧める」とされている。しかし、「二重読影・比較読影などの標準的な方法が行われていない場合には有効とする根拠があるとはいえない」とも記されている。職場検診では胸部単純 X 線撮影 1 枚のみがなされ、二重読影・比較読影のないことが多く、これを肺が

ん検診と位置付けることには問題があり、今後検討が必要である。

3. 現状での問題点と今後の展望

では、現行検診に関しては標準的な方法さえ行われていればそれで何の問題もないか、といえそうではない。まず第 1 に、日本においては「対策型検診として勧める」とされているが、他国ではそうではない。無作為化比較試験だけに重きを置き症例対照研究を無視すれば、30 年以上前の試験の結果を基に「肺がん検診の効果はなくむしろ有害」という結論が得られるが、これは疫学や予防医学の考え方の主流ではない。症例対照研究の結果を勧案したとしても、その結果が自国にどの程度適応できる (外挿可能) と考えるかで結論は変わる。US Preventive Service Task Force (USPSTF) は、日本での症例対照研究発表後もなお「効果は不明」との立場であった。しかし、USPSTF が日本の研究の発表以前は「効果はない」という立場であったことを考えれば、大きく変化したことは間違いない。

他の問題として、デジタル化への対応ということがある。すでに間接撮影用の検診車は製造中止となっており、今後はデジタル画像での検診を行う必要があるにもかかわらず、ほとんど対応がなされていなかった。最近、日本肺癌学会集団検診委員会が中心となりデジタル画像での検診における至適条件をまとめたが、不明なことも残っており、今後とも検討が必要である。

また、「精度管理」も重要な問題である。肺がん検診では、最近まで「要精検 D」と「要精検 E」の定義が全国的には統一されておらず、県ごとの比較や他臓器がん検診との比較が不可能であった。これも日本肺癌学会集団検診委員会が中心となり統一が行われたため、早晚収束すると考えられる。他に「X 線読影」や「細胞診断」の精度管理なども問題になっており、ようやく学会としてのまとまった取り組みが始まったばかりといえる。肺がん検診のみならず、日本は「がん検診大国」であったはずだが、実態は地域の検診従事者の熱意と努力でかろうじてカバーしていたような面もあり、全体的な取り組みはむしろ他国の後塵を拝しているといわざるを得ない。

精度管理に関して一つ付け加えると、2011 年度から生活習慣病検診管理指導協議会の活動を活性化させるための試みが始まっている。詳細は別稿⁴⁾に譲るが、精度管理に関するこれまでの状況を一変させる可能性もある。

最後にあげる問題は「受診率が低い」ことである。本邦では正確な「受診率」の算出が困難であることは専門家以外にはあまり知られていない。その理由は「対象者」が明確化されていないからである。残念ながら日本では「がん検診」が一種の行政サービスのように行われてき

た経緯があり、「希望する人が受ければよい」という発想が残っている。これでは「がん死亡の減少」は実現できない。検診対象者を明確化し、がん検診を予防給付に組み込むなどの方策を考える必要がある。

II. 低線量 CT による肺がん検診

1. 検診の方法

日本 CT 検診学会や日本肺癌学会が中心となり、標準的な方法が定められ公表されている。撮影はシングルあるいはマルチ・ディテクター CT によって、1 回の呼吸停止下に全肺野を撮影し、読影はフィルム、CRT、液晶モニターのいずれでも可能である。放射線被曝については、たとえ低線量で撮影されたとしても、胸部単純撮影に比べればはるかに大きく、吸収線量で約 3~10 倍、実効線量で 20~40 倍に相当するともいわれているが、被曝線量の低減と画質の向上へ向けての研究がなされ最近では改善してきている。また、通常の臨床条件の線量はさらに高い被曝線量であるため、検診には推奨されない³⁾。読影は二重読影とし、可能な限り CT 検診過去画像との比較読影が望ましいとされているが、二重読影の人員を確保するのは容易でなく、スクリーナー制度や CAD の導入も検討されている。

2. 現状での有効性の評価

胸部 CT 検診では、末梢型の数 mm 程度の陰影から発見が可能で、肺がん発見率は受診者 10 万対数百以上と胸部 X 線検査の 10 倍以上に及ぶという報告も多い³⁾。発見肺がんの病期も報告されているが、日本では発見肺がん中の I 期の比率が 75~100% と高いものが多い³⁾。生存率に関しても良好で、発見肺がん全体の肺がん死亡でみた 10 年生存率が 80% を超える報告もみられる^{5,6)}。ただし、発見率や生存率はバイアスの影響が大きいいため有効性の評価は死亡率で行う必要がある。

2006 年までの有効性評価研究をまとめたガイドライン³⁾によれば、低線量 CT による肺がん検診は「有効性を判断できる証拠が不十分」なため「対策型検診としては推奨しない。任意型（人間ドック型）検診として行う場合には、効果の有無が不明であることと不利益について適切に説明すること」とされていた。

このような状況に一石を投じるようになったのが、2011 年 6 月に報告された National Lung Screening Trial (NLST) の結果である⁷⁾。この研究は喫煙指数 600 以上の男女約 53,000 人を無作為に 2 群に分け、一方には低線量 CT 検診を、もう一方には X 線検診をそれぞれ 1 年ごとに 3 回行い、その後フォローを行ったものである。その結果、CT 検診群に約 20% の有意な肺がん減少効果が観察された。この研究は CT 検診の有効性を示した初

めての無作為化比較試験であり、反響は極めて大きかった。ただし、要精検率が極めて高いなどの不利益も観察されており、この結果一つで CT 検診をどんどん進めてよいという結論には達し得ない。現在、ヨーロッパでも無作為化比較試験が進行中であり、その結果も含め詳細に解析する必要がある。また、NLST の結果では非喫煙者についての有効性はまったく不明であり、欧米ではむしろ NLST の報告以後でも非喫煙者には CT 検診を行うべきではない、という意見が主流である。これを覆すべく、本邦で非喫煙者を対象とした新たな無作為化比較試験が行われつつあるので、その結果が注目される^{8,9)}。

3. 現状での問題点と今後の展望

「CT 検診が有効かどうか」という問題は最も重要であるが、それは前項で述べた。それ以外の問題としては、陰影のマネジメントがある。胸部 CT で検診を行うと、受診者の半数以上に陰影が存在するという報告もある。これらのすべてに対して精密検査を行うことは、「偽陽性」が増え受診者にとって好ましくない。日本 CT 検診学会では、多くの研究結果を踏まえて発見陰影のマネジメントに関するアルゴリズムをホームページ上で公開しているが、その妥当性については今後の検討が必要である。

次の問題は、受検者にもたらす不利益である。CT 検診で陽性とされた良性病変の 0.6~3% 程度に手術が行われており³⁾、これらは明らかな検診の不利益である。要精密検査となった場合には、それにかかわるコストや受検者の心理的影響も無視できない。小腫瘍を CT で定期的にフォローする場合には、X 線被曝の問題が再度浮上してくる。このような点に関するインフォームド・コンセントを受診者から事前にきちんと取ることも重要である。さらに、国全体でこの検診を進めた場合の撮影・読影のマンパワーの問題や、膨大なデータの保存方法の問題などもある。

胸部 CT 検診においても、現行検診と同様あるいはそれ以上に適切な精度管理が行われなければならない。現在、関連学会の合同で認定制度が開始されたが、精度管理に関するレベルの底上げが期待されている。

おわりに

以上、現行検診および低線量胸部 CT 検診に関する現状と今後の展望に関して概説した。(本論文の校正段階で、米国 PLCO 研究で胸部 X 線検診の有効性に否定的な報告があった。この研究にはいくつかの重要な問題が存在し、結果の信頼性も含め今後の詳細な解析が待たれる。)

文 献

- 1) 日本肺癌学会集団検診委員会: 肺癌集団検診の手引き. 肺癌取扱い規約 (日本肺癌学会・編), 第7版, 金原出版, 東京, 2010, pp179-213.
- 2) 佐川元保, 薄田勝男, 相川広一・他: 低線量 CT 検診の現状と展望. 日本臨牀 66(増刊号): 219-224, 2008.
- 3) 厚生労働省「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. 厚生労働省, 東京, 2006.
- 4) 佐川元保, 齊藤 博, 町井涼子・他: 「がん検診のためのチェックリスト」を用いた精度管理の方法—検診の精度管理を行う側への精度管理の一手法の提示の試み—. 日がん検診・診断学会誌: 2011. (in press)
- 5) Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, *et al*: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 355(17): 1763-1771, 2006.
- 6) Sone S, Nakayama T, Honda T, *et al*: Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 58(3): 329-341, 2007.
- 7) The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365(5): 395-409, 2011.
- 8) 佐川元保, 祖父江友孝, 江口研二・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.
- 9) 佐川元保, 田中 良, 水上 悟・他: 肺がん CT 検診ランダム化比較試験のパイロットスタディにおける参加勧奨と研究応諾率. 金医大誌 36(1): 25-32, 2011.

死亡率減少に寄与する肺がん検診

Lung cancer screening effective for improving lung cancer mortality

西井 研治

岡山県健康づくり財団附属病院

Kenji Nishii

Department of pulmonary medicine, Okayama Health Foundation Hospital

Abstract

In order to conduct lung cancer screening in the nation, we had to prove significant reduction in lung cancer mortality by screening.

Randomized trials conducted in the 1970s and 1980s using screening sputum cytology and chest X-ray failed to detect a significant reduction. Thereafter four case-control studies conducted in Japan, which demonstrated the mortality reduction as the benefit of annual screening with statistically significant. From these result, lung cancer screening using annual chest X-ray is performed as population-based screening in Japan.

In the US, the national lung screening trial (NLST) demonstrated annual low dose CT (LDCT) reduced 20% of lung cancer mortality than annual plain chest X-ray in smokers. Then in Japan, the efficacy of CT screening is currently under investigation in Cohort study organized by the Health, Labor and Welfare Ministry of Japan, and this study group has reported tentative significant reduction in lung cancer mortality by CT screening in non-smokers. In addition, The Japanese Randomized Trial for Evaluating the Efficacy of Low-dose Thoracic CT Screening for Lung Cancer (JECs Study) that evaluates the effectiveness of the lung cancer screening to compare low dose CT with plain chest X-ray is an ongoing process.

In conclusion, we think that chest X-ray and LDCT screening can reduce lung cancer mortality.

Keywords: lung cancer screening, lung cancer mortality, cohort study, LDCT

はじめに

住民を対象に行われている肺がん検診は、結核検診から発展し、昭和62年から老人保健法で全国的に開始され、平成20年からは健康増進法を根拠法として実施されている。公共政策として実施されるためには、その有効性を科学的な方法で検証する必要があることはいうまでもない。肺がん検診の肺癌死亡率減少効果については、長年にわたって議論されており、証明を試みた研究も多数みられる。それらの概略とわが国での評価を述べたい。

通常検診の死亡率減少効果の評価について

検診による死亡率減少を期待する場合、少なくとも検診で見つかった癌症例が症状で発見された症例より生存率が有意に良好であることが必要条件である。岡山県のがん登録によれば、肺がん検診発見例の5年生存率59.4%に対して非検診群27.8%と有意に良好であり、その条件は満たしていることを述べておきたい。

死亡率減少効果を証明する方法としては、無作為化比較試験、コホート研究、症例対照研究などが重要であり、これまでに行われてきた研究と結果の概要を示す(表1)。

1) National Cancer Institute (NCI) 等の無作為化比較試験 (1970～80年代)

米国のNCI研究は、無症状の成人に対して行う喀痰細胞診+胸部X-Pが肺癌死亡率減少に寄与するかどうかをみた研究である。米国の3施設 (Johns Hopkins Medical Institute、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center、Mayo Clinic) で独立して研究は行われたが、肺癌検診の死亡率減少効果を証明できなかった。

Mayo Clinicの研究 (Mayo Lung Project : MLP) が最も有名であるが、年3回6年間にわたって検診を受けた検診群と対照群の間に死亡率減少効果が見られず、肺癌検診は無効であるとの評価が下された¹⁾。生存率は検診群が良好であるのに死亡率に差がなかった理由としては、対照群と検診群の発見症例の差46例がoverdiagnosisであったからだ結論づけられている^{2,3)}。しかし、その後この研究結果に関して問題点が指摘されている^{4,5)}。検診群の75%しか実際に検診を受けていないこと (complianceが低い)、対照群の55%が最後の1年間に1回以上、73%が最後の2年間に1回以上胸部X-Pを撮影されている (contaminationが多い) ことが判明している。

同時期に行われたチェコでの研究でも検診の効果は否定されたが⁶⁾、同様に多くの問題点が指摘されている。

2) 厚生省成毛班・藤村班での症例対照研究 (1980～90年代)

わが国で最初に行われた症例対照研究は、1992年に祖父江らにより報告された成毛班の研究である⁷⁾。全国13府県50市町村で調査が行われ、オッズ比0.72と良好であったが、有意差はわずかに足りなかった (p = 0.07)。多くの市町村を対象としたため、検診方法に地区ごとに差異がみられること、研究対象検診期間が1980年代であったため、手書きの検診記録簿や検診対象者名簿を書き写す作業など膨大な労力を要し、集積できる症例や期間に限界があり、有意性を証明できなかったと考えられる。

成毛班を引き継いだ金子班によって、藤沢市・鎌倉市の個別検診の症例対照研究の結果が、岡本らによって報告されたが⁸⁾、オッズ比は0.531 (95% CI、0.337～0.850) で、有意な肺癌死亡リスクの減少を示す結果にもかかわらず、大きなインパクトを与えるこ

表1 肺癌検診の効果評価研究

1970年代の検診を評価した無作為化比較試験	
・メイヨー・ラング・プロジェクト (MLP)	効果なし
・チェコスロヴァキアの研究	効果なし
1970～80年代の検診を評価した症例対照研究	
・東ドイツ (GDR-1)	効果なし
・東ドイツ (GDR-2)	効果なし
・成毛班 (Sobueら)	有意に近い
・金子班 (Okamotoら)	効果あり

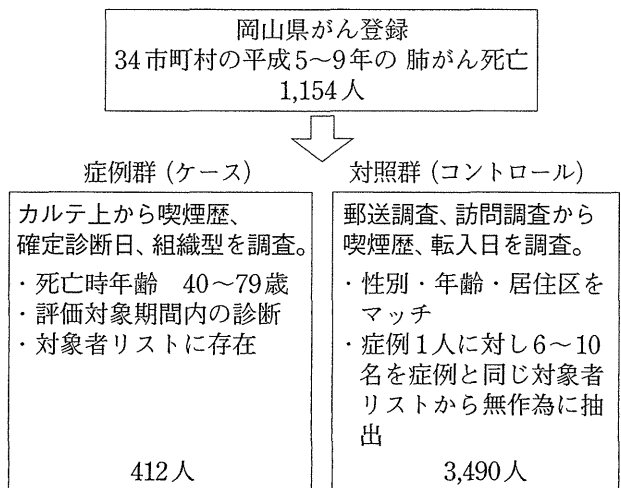


図1 岡山県における症例対照研究

とはできなかった。

症例対照研究は観察的な手法であり、複数の報告が同様の結果を示す時に信頼性が増すと考えられている。そこで1997年に組織された厚生省「肺癌検診の効果の判定とその評価方法に関する研究」班 (藤村班) においては、全国4地区 (岡山、新潟、群馬、宮城) で同時に独立して研究を遂行することにした。7,748例の調査を行い、診断前12か月以内に検診を受診することで、30～60%の死亡リスク減少が期待できるという結果となり、3地区では統計学的有意差を認めた。岡山の研究⁹⁾では34市町村の肺癌検診対象者を基本集団として、死亡年齢80歳以上、同39歳以下、診断日不明例、評価対象検診以前の診断例、他病死例を除外し、412例をケースとした。性・年齢・居住地をマッチさせたコントロール候補3,756例を無作為に抽出し、喫煙歴や転入状況を調査して、最終的に3,490例をコントロール群と確定して (図1)、オッズ比0.59を算出した。それぞれ4地区の結果と成毛班、金子班の成績を図2に示す¹⁰⁾。

3) PLCO (1990～2000年代)

胸部X-Pによる肺がん検診を含む4つのがん検診の死亡率減少効果をみる無作為化比較試験で、2011年10月に結果が発表された¹¹⁾。PLCO研究(Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial)の肺がん検診部分の研究方法は以下のようなものである。

- ・ 55～74歳の男女(喫煙問わず)約154,000人、死亡率10%低下を証明するための症例数算出
- ・ 1993-2001年に全米10か所で登録、年齢・性別で無作為化
- ・ 研究群には、登録時と3回(年1回)、計4回の単純X線撮影を行い、対照群には行わず
- ・ 研究群の非喫煙者には1995年から最後の検診は提供しなくなり、計3回となった
- ・ 検診期間の後は、両群ともに追跡のみ行った(観察相)
- ・ 診断過程については、主治医にゆだねた
- ・ 追跡は毎年手紙と電話、死因は死亡診断書とNational Death Indexで把握
- ・ 肺癌死亡は、肺癌死亡および治療関連死とした

その結果は、13年間の追跡で両群の死亡率には統計学的に有意な差がなかったというものである(図3)。しかし肺癌学会では下記のような点で研究デザインの問題を指摘しており¹²⁾、研究結果の解釈において考慮すべきである。

日本の症例対照研究の結果では、胸部X線中心の肺がん検診の死亡率減少は、有意なのは1年限りであり、他国の研究でも、発見可能だが症状出現前の期

間(検診が効果を発揮する期間)は平均1～4年といわれているので、検診期間が3～4年で、追跡期間が10～11年というPLCOの研究デザインは妥当ではない。つまり検診する期間の後に観察相の期間をあまりに長くすれば、その間に新たに両群に発生する肺癌により、検診の有無による差がどんどん薄まる。事実、PLCO研究における両群の累積死亡率は3～4年の検診を行った後に、5～8年目ごろに死亡率の差が最も大きくなり、最大で11%検診群の死亡率が減少している。この差が時間経過によって小さくなり、13年後には消失してしまった結果を示しているにすぎない。

胸部CT検診について

胸部CT検診では、早期肺癌が多数発見されて、予後がきわめて良好であり、現行の検診より利益が大きいと思われるが¹³⁾、過剰被曝やover-diagnosisを指摘する意見もあり、対策型検診には推奨されていない¹⁴⁾。1990年代に我が国でも独自に無作為化比較試験で胸部CT検診の肺癌死亡率減少を証明しようとする計画も立案されたが¹⁵⁾、予算面から実現に至っていない。

1) 鈴木班・中山班でのコホート研究(2000年代)

しかし表2の3にあげているコホート研究計画を実現させるべく、2001年から鈴木隆一郎を主任研究者とする「がんの罹患高危険群の抽出と予後改善のための早期診断及び早期治療に関する研究」班によって肺癌死亡率減少効果が調査されている¹⁶⁾。鈴木班を引き継いだ中山班の結果では、非喫煙者における胸部CT検診の相対危険度が0.34程度であることが示され、有効性が証明されている(図4)。

2) 米国での無作為化比較試験

(National Lung Screening Trial : NLST)の結果が2011年に発表されたが、喫煙者における胸部CT検診は通常検診に比べて、有意に肺癌死亡率減少効果があった¹⁷⁾。研究の概要を示すと、55～74歳の30 pack-years(喫煙指数600に相当)以上の喫煙者(過去喫煙の場合には禁煙したのが15年以内)

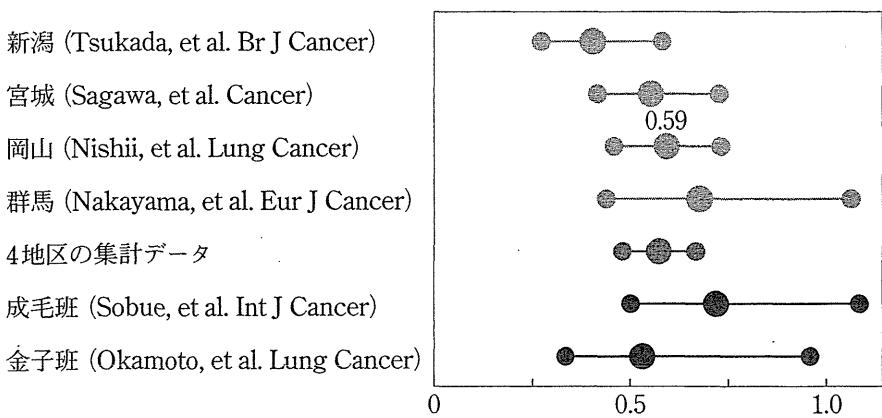


図2 藤村班の研究結果 毎年受診での肺癌死亡危険率の変化 佐川らの報告を一部改変⁹⁾

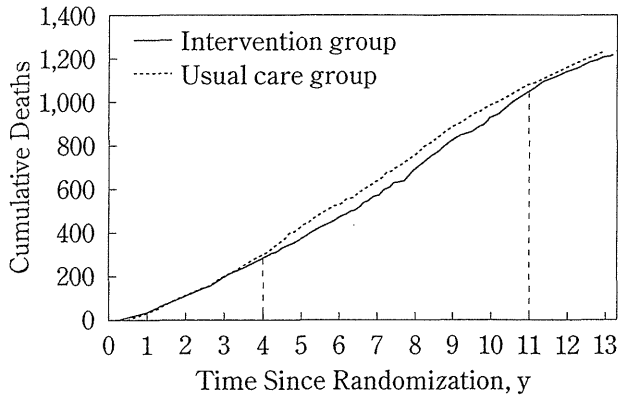


図3 PLCO研究¹¹⁾における累積肺癌死亡数

表2 低線量らせんCTによる肺癌検診の有効性評価研究計画

1. 個人単位ランダム化比較試験研究計画
 - (変法1) 観察相において検診を実施しないデザイン
 - (変法2) 試験期間を短縮したデザイン
 - (変法3) 職域を対象として参加者を募集するデザイン
2. 集団単位ランダム化比較試験研究計画
3. コホート研究計画

53,454人が参加し、研究群（低線量胸部CTを年に1回3年間、以後はフォローのみ）と対照群（胸部X線を年に1回3年間、以後はフォローのみ）に無作為に振り分けられた。コンプライアンスは両群とも90%以上であった。10万人年対の肺癌死亡は、研究群247例に対して対照群309例で、これは胸部CT検診で20.0%の死亡率減少（95% CI, 6.8 to 26.7；P = 0.004）効果があったことを示す。一方、全死亡率は胸部CT検診群で6.7%減少（95% CI, 1.2 to 13.6；P = 0.02）であった（表3）。

このような結果を受けて、CT検診の対策型検診への導入の機運が高まっているが、米国のNLST研究では喫煙者への胸部CTの有効性は証明されたが、非喫煙者への有効性を検証する研究はなく、わが国で対策型検診に導入するためには、独自の非喫煙者を対象とする無作為化試験が必要であると思われる。現在、厚労省佐川班で非喫煙者を対象とした研究がスタートしている（図5）。

検診の精度について

藤村班の成績を踏まえ、「平成19年のがん検診に関する検討会報告書」では、十分に精度管理された検診

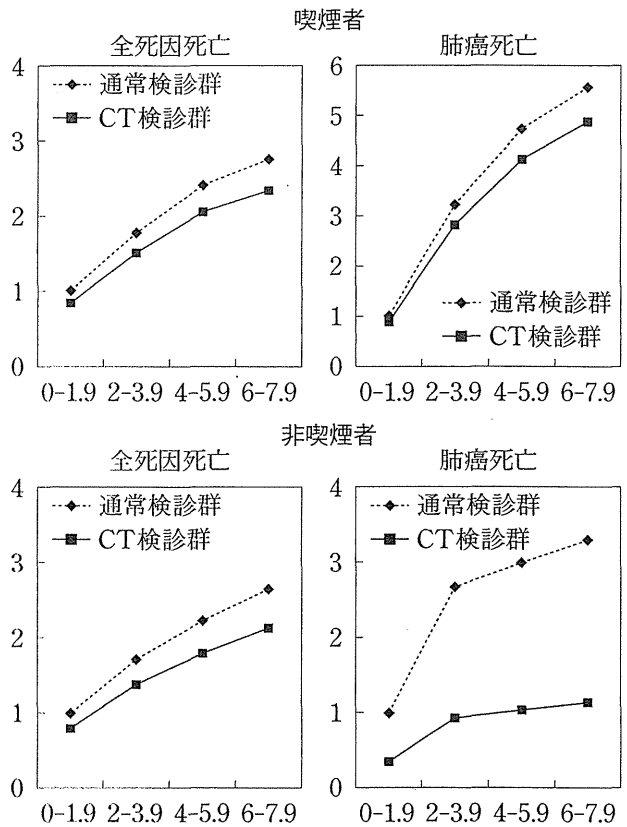


図4 Poisson modelから作成した死亡ハザード比の推移

表3 NLSTにおける肺癌死亡率と全死亡率

検診方法	観察人年	肺癌死亡	肺癌死亡率 /10万人年	肺癌死亡減少率 (%)
CT	144,097.6	354	245.7	20.3 (95% CI, 6.8 to 26.7)
CXR	143,363.5	442	308.3	P = 0.004

検診方法	観察人年	全死亡	全死亡率 /10万人年	全死亡減少率 (%)
CT	167,389.9	1,870	1,117	6.9 (95% CI, 1.2 to 13.6)
CXR	166,328.2	1,996	1,200	P = 0.02

を行って初めて、死亡率減少効果が期待できると述べられている。しかし全国的には検診の精度にばらつきがあることも指摘されており、精度の高い検診とはどのような条件を満たす必要があるのかについても今後議論する必要がある。精度を規定する因子として、一般的には写真の画質、読影医の能力、精密検査医療機関の数とレベル、治療法の適切な選択と実施技術が考えられるが、受診率や精密検査完了率向上もそれに加えるべきである。齋藤 博 国立がんセンターが

ん予防・検診研究センター部長の主導により、全国で市町村ごとの「受診率」「要精検率」「精検受診率」「肺癌発見率」「陽性反応適中度」など精度指標の調査と公表が行われており、成果が期待される。

まとめ

肺がん検診の死亡率減少効果は、現行検診は複数の症例

対照研究で認められ、国の機関でも推奨されている。低線量CT検診は、米国の一つのRCTで喫煙者に対しては効果が認められたが、非喫煙者に対する効果については、わが国で独自の研究が検討されている。

また、肺癌死亡減少という成果を求めるためには、精度の高い検診の均てん化の必要があり、実施市町村の努力が期待される。

参考文献

- 1) Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 561-5.
- 2) Marcus PM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact of extended follow-up. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92: 1308-1316.
- 3) Pamela M. Marcus, Erik J. Bergstralh, Mark H. Zweig, Ann Harris, Kenneth P. Offord and Robert S. Fontana: Extended Lung Cancer Incidence Follow-up in the Mayo Lung Project and Overdiagnosis. *JNCI J Natl Cancer Inst* (7 June 2006) 98 (11): 748-756.
- 4) Fontana RS, et al: Screening for lung cancer. A critique of the mayo lung project. *Cancer* 67: 1155-1164, 1991.
- 5) Straus GM, et al: Screening for lung cancer. *Chest* 111: 754-768, 1997.
- 6) 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.
- 7) Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al: A case control study for evaluating lung cancer screening in Japan. *Int J Cancer* 50: 230-237, 1992.

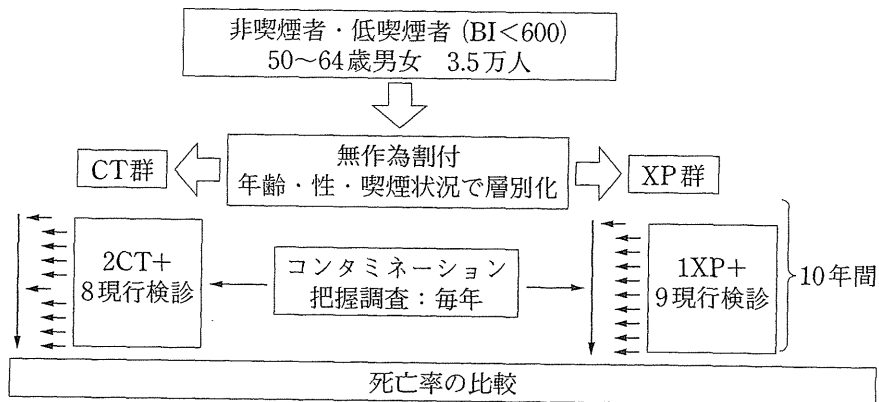


図5 佐川班研究計画

- 8) Okamoto N, 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.
- 9) Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al: A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 34(2001), 325-332.
- 10) 佐川元保、中山富雄、塚田祐子、西井研治、他：肺がん検診の有効性評価：厚生省藤村班での4つの症例対照研究. *肺癌* 41(6)：637-642、2001.
- 11) Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Randomized Trial. *JAMA*. 2011; 306 (17) : 1865-1873.
- 12) <http://www.haigan.gr.jp/modules/bulletin/index>.
- 13) International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26; 355 (17) : 1763-71.
- 14) 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. 三田村印刷、東京、2006、62.
- 15) 平成11年度老人保健事業推進費等補助金「高速らせんCTによる肺がん検診の効果評価に関する研究」班研究報告書、日本公衆衛生協会、2000.
- 16) 平成13年度厚生科学研究(21世紀医療開拓推進事業)「がんの高罹患群の抽出とその予後改善のための早期診断及び早期治療に関する研究」班報告書、2002.
- 17) The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening, *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.

要旨 ————— 日本がん検診・診断学会誌20(2) : 150-155, 2012

肺がん検診を全国的に実施するためには、肺がん検診により肺癌死亡率が減少することを証明しなければならなかった。最初に行われた1970年代の大規模無作為化試験であるメイヨ・ラング・プロジェクト (MLP、1986年発表) では有意差は認められなかった。

MLP発表以後に、わが国でも独自に無作為化試験を行って有効性を証明しようとの研究も考えられたが、すでに定着している胸部X-Pを撮影しないコントロール群を設定するのは難しいと判断された。それに代わる方法として、症例対照研究が厚生省「肺がん検診の効果の判定とその評価方法に関する研究班 (藤村班)」により全国4地区で行われ、質の高い検診を行えば、死亡率減少効果があるとの結論が得られ、現行の肺がん検診の有効性が証明された。

胸部CT検診については、コホート研究が進行中で、非喫煙者については有意差が示されつつある。米国のNLST研究でも20%の死亡率減少効果が認められている。

このような研究成果をもとに、肺がん検診は肺癌死亡率減少効果がある。

キーワード : 肺がん検診、肺癌死亡率、コホート研究、胸部CT検診

肺がん検診の最近の動向と課題

- がん対策推進計画を着実に実行するために -

江口 研二¹⁾

抄 録

がん検診では対策型検診と任意型検診とのあり方の違いを認識する。集団検診すなわち対策型検診では、当該検診を実施することにより、その有効性（対象集団の当該がん腫による死亡率が有意に低減すること）を検証された検診方法を用いる。現行の胸部写真による肺がん検診は、相応のエビデンスがあり、日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインでも精度管理水準を遵守した胸部写真による集団検診を推奨している。日本で生まれた低線量 CT 検診による肺がん検診については、2011年に米国の大規模無作為化割付比較試験（NLST 研究）で CT 検診群の肺がんによる死亡率が対照群に比べ 20% 低減することが報告された。国際肺癌学会（IASLC）は、現状で対策型検診への導入は時期尚早であるとしている。そして今後の低線量 CT による肺がん検診の方向性について、高リスク群の選別、適切な検診間隔、鑑別診断、確定診断、精度管理などの課題解決を速やかに進めることを声明とした。本邦でも NPO 法人による CT 検診の認定医師・認定技師の資格制度が開始され、任意型検診として実施されている低線量 CT による肺がん検診の精度を向上させることが行われている。

(総合健診, 2012; 39: 759-763.)

キーワード

対策型検診、がん検診の有用性、低線量 CT 検診、NLST 研究、肺癌診療ガイドライン

1. 現行の肺がん検診の位置づけ

1987年から始まった老人健康保健法に基づく胸部写真による肺がん集団検診は全国的に実施されていたが、1998年肺がん検診の事業経費の一般財源化により、実施判断は各自治体に任されることになった。2002年には健康増進法「健康日本21」が始まり、現行の肺がん検診はこれに基づいて推進されている。2006年には「がん対策基本法」が成立し、これに基づく「がん対策推進基本計画」(2007年)では、がん検診の受診率を50%とすることが目標に掲げられた。このがん検診を論じるときには対策型検診と任意型検診とのあり方の違いを十分に認識しておく必要がある(表1)¹⁾。対策型検診では当該検診を実施することにより、その有効性(対象集団の当該がん腫による死亡率が有意に低減すること)を検証された検診方法を用いる。現行の胸部写真による肺がん検診は、精度管理水準を守れば相応のエ

ビデンスがあるとされ^{2,3)}、日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン2011年版(<http://www.haigan.gr.jp/>)でも胸部写真による集団検診は推奨されている(表2、表3)。2009年には40歳以上の男女約668万人に実施されており、全国的には受診率22%、受診率には最低と最高の都道府県では最低県約5%で、約9倍の差がある。肺がん発見率0.05%(男性0.08%、女性0.03%)である。2009年の厚生労働省調査では全国1,822の市町村で、公的資金による肺がん検診を実施していない自治体は51市町村であった。なお88%の市町村は、国の指針に基づいて肺がん検診を実施している。精度の高い検診は必須であり、がん検診事業評価に用いる指標としては、受診率、要精検率、精検受診率などのプロセス指標と、がん死亡率などのアウトカム指標がある(国立がん研究センター がん予防・検診研究センター <http://www.ncc.go.jp/jp/kenshin/index.html>)。2009年に日本医師会が全国740群市医師会に実施したがん検診に関する調査では各市町村からの検診委託事業を半数の医師会が受けており、委託された医師会の9割は肺がん検診を国の指針通りに実施していた。委託事業を

1) 帝京大学医学部内科学講座 腫瘍内科 教授
E-mail: keguchi@med.teikyo-u.ac.jp

表1 対策型検診と任意型検診

	対策型検診	任意型検診
目的	集団の死亡率低下	個人の死亡リスク低下
実施機関	2次予防としての公共サービス	医療機関・検診機関
対象	無症状の集団構成員	無症状者
提供体制	公共性・等しい受診機会	広告など
利益と不利益	集団の利益最大化	個人レベルの判断
検診方法	ガイドラインに基づきがん対策担当機関決める	死亡率減少効果が検証されない方法も含む
方法の選択	特異度重視	感度重視
検診費用	公的資金による	個人の自己負担+補助
精度管理	基準管理	実施機関の裁量

文献1)より改変引用。

表3 がん検診の有効性と推奨度

部位	検診方法	推奨度	対策型	任意型
胃	X線透視	B	推奨	推奨
	GFS	I	No	施行可
	ペプシノゲン	I	No	施行可
大腸	便潜血	A	推奨	推奨
肺がん	X線 HR 喀痰	B	推奨	推奨
	低線量CT	I	No	施行可
子宮頸がん	細胞診	B	推奨	推奨
前立腺がん	PSA	I	No	施行可

文献3)より改変引用。

表2 がん検診の有効性評価判定

<ul style="list-style-type: none"> 死亡率減少効果の十分な根拠あり 擦過細胞診による子宮頸がん検診 マンモグラフィによる乳がん検診 (50歳以上) 便潜血検査による大腸がん検診 相応の根拠あり 胃X線検査による胃がん検診 マンモグラフィによる乳がん検診 (40歳代) 胸部写真とHR群に対する喀痰細胞診による肺がん検診 肝炎ウイルスキャリア検査による肝がん検診

文献2)より改変引用。

表4 米国 PLCO 無作為比較研究の報告

<p>- 胸部写真の検診で肺がん死亡率減少効果は見られなかった 55歳-74歳男女 n=154,901 1993-2001年登録 年1回胸部写真検診群4回と非検診群とを13年間追跡</p> <p>発見肺がん 検診群 20.1人/10万人 非検診群 19.2人/10万人 発見 RR 1.05 (0.98-1.12)</p> <p>肺がん死亡 検診群 1,213人 非検診群 1,230人 死亡率 RR 0.99 (0.87-1.22) NLST研究の選択条件に合致する集団 死亡率 RR 0.94 (0.81-1.10)</p>
--

文献4)より改変引用。

行っている医師会で検診事務局を置いているのは半数であり、検診委員会の設置が4割、精検機関からの返信を義務化しているのは約3割と、検診精度管理の面では十分とはいえない状況であった。2011年に、米国PLCO (Prostate, Lung, Colon, Ovary Screening) 研究の結果が報告された(表4)⁴⁾。結論は、以前の欧米の見解が変わらず、無症状高危険群に胸部写真による肺がん検診を行っても死亡率減少効果はないというnegative studyであった。現状では、本邦の胸部写真による肺がん検診事業については、この結果から直接に検診事業の運営に影響はみられていない。

2. 低線量CTによる肺がん検診

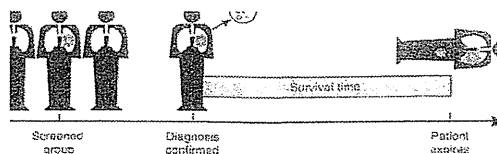
日本が世界で初めて論文として報告した低線量CTによる肺がん検診は、小型肺がんの発見率に優れているが、多数の偽陽性結節や過剰診断などのデメリットも報告された。検診発見群の治療後予後がよいから、その検診方法は有効であるということに

はならない。検診発見肺がんの予後をみるだけでは、解釈上、図1のように少なくとも3種のバイアスを否定できない⁵⁾。無作為化割付比較の研究デザインではこれらが両群に均等に割り付けられると考えられるので、2群比較の際のバイアスとしての影響を低減できることになる。対策型の肺がん集団検診の方法論として低線量CTが有用であるかという課題に関しては、本邦では、国内の検診団体におけるデータについて厚生労働省の研究班(中山班)のコホート研究があり、中間報告によるとCT群40,000名、通常X線群90,000名の転帰を調査して、肺がんによる年齢調整死亡率では女性で有意にCT群の低減効果を認めたと、男性では低減効果を認めなかった。CTを1回受けた例をCT検診群にしていたこと、喫煙男性が多かったことなどが影響している可能性がある。現在、厚生労働省佐川班が非喫煙・低喫煙者を対象とした低線量CT群と胸部写真群との3,000名規模の無作為化割付比較試験を開始している。

海外では、イタリアなどで小規模な無作為化割付

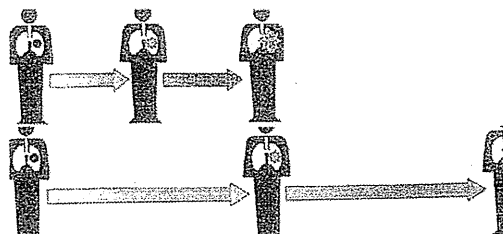
Lead-time bias

非検診群に比べ介入時期が早いことで見かけ上生存期間が長くなる（観察開始時点が早い）



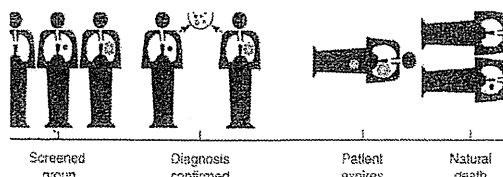
Length-bias

ゆっくり増殖する腫瘍ほど検診で見つかりやすい。増殖の早い予後不良な肺がんは検診で発見されにくい（検診と検診の間で発見されるがん）



Overdiagnosis

検診発見肺がんの中に悪性度の低いものが含まれている可能性あり（そのがんは致死的でない）



文献5)より改変引用.

図1 検診方法論の有効性検証に考慮すべきバイアス

表5 肺がんによる年齢調整別死亡率

発見肺がん	
CT群	645/10万人
写真群	572/10万人
RR	1.13 (1.03-1.23)
死亡	
CT群	247/10万人
写真群	309/10万人
死亡率減少	20.0%
	(6.8-26.7, $p=0.004$)
全死亡率減少	6.7%
	(1.2-13.6, $p=0.02$)

文献6)より改変引用.

表6 低線量CTによる肺がん検診に対するIASLCの見解

- スクリーニング関連研究の推進
- スクリーニングに関する国際的な質的標準の設定
- 禁煙プログラムの組み込み
- 質的標準に関するガイドラインの設定
- トレーニングプログラムの企画と実施
- SSAC (本文参照) の設置
- 結節の体積計測など結節診断の統一基準
- 疑い結節に対する追跡アルゴリズム策定
- 要精査判断に関する診断の基準化
- 陽性結節に関する集学的な確定診断のコンセプト策定
- 発見結節の外科手術の適応と妥当性検証
- 結節の病理診断と標本の扱い方
- 企業の役割 スクリーニングプロセスの標準化
- 費用対効果分析
- バイオマーカー研究

文献7)より改変引用.

比較試験デザインによる低線量CTの有用性を検証する研究が行われた。2011年に米国のNational Lung Screening Trial (NLST) の結果が報告され⁶⁾、片群約5万名で3年間検診を行い、胸部写真群に比べCT検診群の肺がんによる年齢調整死亡率が20%の有意な低減効果を認めた(表5)。国際肺癌学会 (IASLC) および米国臨床腫瘍学会 (ASCO) と米国胸部医学会 (ACCP) などは低線量CTによる肺がん検診の意義と今後の展開について声明を出した⁷⁾(表6)。CTを使うことによるリスクベネフィットを考慮すると、直ちに対策型の肺がん集団検診には応用できないという立場を明らかにしている。さらに、対象集団 (高危険群) の効率的な絞り込み、適切な検診間

隔の確立、適切な画像診断基準、追跡方法と確定診断方法の確立、有効な禁煙指導の活用、検診に合わせた肺がんバイオマーカー研究を進めることなどを今後の研究ターゲットとしている。2015年にオランダNELSON試験の結果が明らかになる予定であり、IASLCでは、欧米で実施された複数の低線量CTによる肺がん検診無作為化割付比較試験結果について、メタ解析を予定している。現状で米国では、一般診療において高危険者 (喫煙者) に対してNLST試験結果を開示し、デメリットや有害事象も説明し

た上で、希望者には低線量CTを実施することは行われているとのことである。

本邦では、毎年推定で約10万件的CT検診が人間ドックや一般診療の中で無症状者を対象に肺がん検診として行われている。低線量CT検診に関する認定医師・認定技師資格に関する体制が、肺がん診療に関連する複数学会の協力により、肺がんCT検診認定機構 (<http://www.ct-kensin-nintei.jp/>) によって運営されている。一方では、健診関連の学術団体の調査 (滝澤ら、2009年) などでは、全国300施設のうち約3割がCT検診を実施しており、実際に50mA以下の低線量CTを用いているのは、そのうち半数の施設のみ、受診者への医療被曝リスクを説明しているのは3割の施設のみであった。また、一般診療の合間にCT検診を実施しているような医療機関では、わざわざ低線量CTに切り替えて撮影することはほとんど行っていない。通常のCT検査では数mSv以上の被曝があり、低線量CTによる検査の5~10倍とされている。40歳未満の若年者や非喫煙者などに毎年検診と称してCTによる被曝を加えることは医療倫理上許されるものではない。

▶▶▶ おわりに

今後の肺がん検診の方向性として、厚生労働省からでているがん検診指針および日本肺癌学会の集団検診の手引きなどによる精度管理を徹底しつつ実施する胸部写真による肺がん検診は今後も実施することが勧められる。それと同時に、前述した低線量CTによる肺がん検診の適切な運用を目指した国内での研究が必要である。すでに、肺腺がんでは上皮増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異の頻度などに日本人と白人との間に明らかな人種差を認められており、そのことが治療法の選択に直結している。

肺がん研究に関して欧米のデータをそのまま日本国内の集団に外挿することには未知のリスクがともなう。やはり、日本人 (東洋人) に適した検診のあり方を追求すべきであるし、肺がん検診の研究は、単に診断・検診の専門家の思考のみで実施するのではなく、肺がん発生と進展の機序に迫る分子マーカー研究を併行して進める必要がある。すでに、欧米では肺がん検診の大規模臨床試験に生体試料による網羅的な遺伝子解析などを合わせて多国間の長期的な前向き研究を実施しており、肺がんの高リスク群の同定や新しい分子標的薬開発、さらに乳がんなどで臨床導入が進みつつあるがん予防薬開発などへの道が開かれてきている。

▶▶▶ 参考文献

- 1) 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 (主任研究者：祖父江友孝)、有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順、2005。
- 2) 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金：がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書 (主任研究者：久道茂)、日本公衆衛生協会、2001。
- 3) 科学的根拠に基づくがん検診推進のページ (<http://canscreen.ncc.go.jp/>)
- 4) Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al: Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA 2011; 306: 1865-73.
- 5) Patz EF, Goodman PC, Belper G: Screening for lung cancer. N Eng J Med 2000; 343: 1627-33.
- 6) Sox HC: Better evidence about screening for lung cancer. N Engl J Med 2011; 365: 455-7.
- 7) Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al: International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. J Thorac Oncol 2012; 7: 10-9.



Current and future perspectives on screening and detection of early lung cancer in Japan

Kenji Eguchi ¹⁾

*1) Department of Internal Medicine and Medical Oncology,
Teikyo University School of Medicine*

Screening for lung cancer with chest X'ray is not currently recommended to asymptomatic persons except in Japan. There are several retrospective case-control studies showed decrease of mortality rate with lung cancer in the screened cohort. The recently reported NLST showed a 20% decrease in deaths from lung cancer in smokers with LDCT screening. The important issues to resolve will be identification of appropriate cohort for LDCT screening, development of guidelines for better performance of nation-wide screening using LDCT, well-designed management of screened nodules and integration of smoking cessation practices into future screening programmes.

(HEP. 2012;39:759-763.)

KEY WORDS

population-based screening, screening for lung cancer, low-dose computed tomography (LDCT), national lung screening trial (NLST), lung cancer clinical practice guideline

トピックス

低線量 CT による肺がん検診の現状と今後

江口 研二** 関 順彦*

要 旨

低線量 CT による肺がん検診については、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の Clinical Cancer Advance 2011 で landmark trial とされた米国 NLST 試験により、胸部写真による検診に比べ 20% の肺がん死亡率低減効果が証明された。欧州で実施されているランダム化比較試験のデータと統合するメタ解析が、2015 年以降に予定されている。欧米では肺がん検診に対するパラダイムシフトが急速に起こりつつあり、我が国で低線量 CT による肺がん検診をどのようにエビデンスとして検証し、検診体制に組み込むのか、肺がん二次予防策のみならず、肺がん診療全般にかかわる重要な課題である。我が国における現行の肺がん検診体制に関しては、縦割りの検診運営、精度管理体制のばらつき、検診方法の不十分な検証方法などが指摘されており、抜本的に見直す必要がある。

肺がん検診に胸部写真は有用か¹⁾

我が国で健康増進基本法に基づいて行われている 40 歳以上の男女を対象とした胸部写真による肺がん集団検診では、年間約 660 万件実施され、発見肺がんの割合は約 0.08% (人口 10 万人対 80 人、男性は同 100 人、女性では同 40

人) と報告されている。国際的には、対象集団のがんによる年齢調整死亡率を低減する効果の証明された方法が、公費負担による対策型のがん検診の方法として採用される。胸部写真による肺がん検診については、本邦から後ろ向き症例対照研究による相応のエビデンスが報告されていて、日本肺癌学会編の診療ガイドライン 2010 年版にも、精度管理を必要条件として推奨度 B (推奨する) とされている²⁾。しかし、2011 年に報告された米国の Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) 試験では³⁾、1993~2001 年に肺がん検診として片アーム約 77,000 症例が登録された。13 年間の追跡期間の累積発見肺がんは人口 10 万人対で検診群 20.1 人、非検診群 19.2 人 [rate ratio 1.05, 95% 信頼区間 (CI) 0.98~1.12]、死亡に関する rate ratio 0.99 (95%CI 0.87~1.22) であり、プラマリーエンドポイントであった非検診群に対して検診群の 10% の肺がんによる死亡率減少効果は得られなかった。胸部写真による肺がん検診の妥当性は、約 30 年前に行われた米国でのランダム化比較試験結果と同じく再度否定された。

NLST 試験⁴⁾

2010 年 11 月、米国で行われた低線量 CT による肺がん検診の大規模ランダム化比較試験 (National Lung Screening Trial: NLST) の結果が、米国国立がん研究所 (NCI) のニュースとして公表された。この試験は、2002~2004 年に 55~74 歳までの喫煙者 53,454 人を全米 33 カ所の医療機関にて登録し、CT 検診群、胸部写真群の 2 群に無作為に割り付け、ベースラインから毎年検診として計 3 回実施した。その後

* 帝京大学医学部 内科学講座 (腫瘍内科) 准教授

** 同 教授

キーワード: 肺がん検診, 低線量 CT, NLST, IASLC-SSAC

2009年12月まで追跡された結果である。受診コンプライアンスも予測範囲内であり、両者の3年間合わせた検査陽性率は24.2%と6.9%、肺がん症例数はCT群に1,060例(人口10万人対645人)、胸部写真群に941人(同572人)、rate ratioは1.13(95%CI 1.03~1.23)であった。擬陽性率は両検査ともに95%であった。肺がんによる死亡者は356例(人口10万人対247人)、胸部写真群は443例(同309人)で、CT群の肺がんによる死亡率が胸部写真群(対照群)の肺がんによる死亡率に比較して20.0%(95%CI 6.8~26.7, $p=0.004$)低下した。なお、同集団における全死因死亡では6.7%(95%CI 1.2~13.6, $p=0.02$)の低下を示した。研究計画に基づいて定期的な中間解析を実施していた独立効果安全性モニタリング委員会は、2010年10月に、NLSTの低線量CTによる肺がん検診はエンドポイントを達成し、その結論は変わることがないと判断し、米国NCIはこの勧告を受け入れて、予定追跡期間を待たずに追跡8年間で解析結果を公表し、研究を終了した。number need to survive (NNS)では、喫煙肺がん1例救命に320人の検診が必要であるが、乳がん検診のNNSは1,336人という報告がある。1996年に日本から英語論文として世界に発信された低線量CTによる肺がん検診のアイデアは⁵⁾、米国にて大規模なランダム化比較試験により世界で初めて有効性を検証された。本論文に関連してさまざまな論議がなされているが、3年間の検診のみで、長期的にもこのリスク集団に関する介入を妥当として外挿することはできないという意見もある⁶⁾⁷⁾。

NLSTの結果から直ちに肺がん検診に低線量CTを導入することは非現実的であることは自明の理で、検診対象の絞り込み、適切な検診間隔の設定、computer-aidedの自動診断の導入、確定診断法の確立など、さまざまな課題を解決する必要がある。

NLST後の世界的な動き

米国臨床腫瘍学会(ASCO)は、Clinical Cancer Advances 2011: Annual Report on Progress Against Cancer from the ASCO報告の中で、Prevention and Screeningにおけるmajor advanceとしてこのNLST報告を取り上げ、landmark trialであったと評価している⁸⁾。ASCOではこれらの結果をもとに、2012年にNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)、American Cancer Society(ACS)、American College of Chest Physician(ACCP)と合同でclinical practice guidelineを公表する予定である。

国際肺がん研究団体(International Association for the Study of Lung Cancer: IASLC)の肺がんスクリーニングに関するワーキンググループは、2011年アムステルダムにおけるIASLC学術集會に併せて會議を開催し、低線量CTによる肺がん検診の現在の位置づけをまとめた⁹⁾。會議では、喫煙者に関する有用性は検証できたが、検診インフラストラクチャーの整備、効率的な対象集団の絞り込み方法、リスク群別の適切な検診間隔など、未解決の課題が山積しており、さらに科学的・合理的な研究が必要であること、直ちに本法によるがん検診を勧奨することはしない方針であること、診療現場では個人のリスクに応じた低線量CTのエビデンスをNLSTの結果として説明することは倫理的であること(informed decision making)などが合意された(表1)。その後、IASLCの公式委員会として、英国リバプール大学がん研究センターJ. K. Fieldを委員長としたStrategic CT Screening Advisory Committee(IASLC-SSAC)を設置することが、IASLC理事会で承認され活動を開始している。本委員会では、個々の高リスク者に対する低線量CTスクリーニングプログラムの確立、国の対策型スクリーニングプログラムに関するガイドラインの確立、CT検診で発見された“indeterminate nodules”

表1 IASLCの肺がんCTスクリーニングワークショップ2011報告(文献⁹⁾より改変引用)

- ・スクリーニング関連研究の推進
- ・スクリーニングに関する国際的な質的標準の設定
- ・禁煙プログラムの組み込み
- ・質的標準に関するガイドラインの設定
- ・トレーニングプログラムの企画と実施
- ・SSAC(本文参照)の設置
- ・結節の体積計測など結節診断の統一基準
- ・疑い結節に対する追跡アルゴリズム策定
- ・要精査判断に関する診断の基準化
- ・陽性結節に関する集学的な確定診断のコンセプト策定
- ・発見結節の外科手術の適応と妥当性検証
- ・結節の病理診断と標本の扱い方
- ・企業の役割 スクリーニングプロセスの標準化
- ・費用対効果分析
- ・バイオマーカー研究

(肺がん疑いの結節)に対する臨床的ワークアップ(精査方法)に関するガイドラインの確立, CT検診で発見された結節に関する病理報告のガイドラインの確立, CT検診発見の疑い結節に対する手術など治療方法に関する勧告, 国のCT検診に組み込む禁煙プログラムの具体化など, 今後の肺がん診療のあり方を左右する重要な課題の解決をミッションとしている。

今後IASLCでは, すでに報告されているイタリアでの小規模な比較試験である DANTE試験¹⁰⁾, オランダで実施されている大規模な NELSON study (2015年報告予定)¹¹⁾, 英国で始まっている UKLS など¹²⁾, 欧州で進行中の低線量CTによる肺がん検診に関する6本(2011年初現在で約32,000人)の無作為割り付け比較試験について, メタアナリシスを行うことが予定されている。韓国などでも小規模の比較試験が行われており, 我が国では厚生労働省

研究班(佐川班)が, 非喫煙者, 低喫煙者を対象とした低線量CTによる肺がん検診の有効性研究を, 市町村自治体と共同で小規模・長期間のランダム化デザイン形式にて開始した。欧米のデータは過去喫煙も含め重喫煙者に限られている状況であるが, すでに米国などでは非喫煙者を対象としたCT検診の研究が開始されており, 国際的にも非喫煙者の検診に関する比較試験の意義が急速にクローズアップされつつある。

CT検診による被曝の問題¹³⁾¹⁴⁾

低線量CTによる被曝は2~数mSvと報告されており, 通常の胸部写真による被曝よりも約10倍高く, 通常診断用CTよりも約1/10の被曝線量である。現在多くの経過観察目的の診断用CTには, 通常診断目的のCT線量が用いられているが, 肺がん検診での受診対象者のほとんどは非がん疾患であるので, 追跡検査によるX線被曝増加は検診の有害性の大きな根拠となっている。日本は人口比にして100万人当たり97台で世界1位のCT機器普及率を示し, 2位韓国の2.8倍の台数を保有している(2008年)。CT被曝線量の低減化については, 各機器メーカーともさらに被曝線量低減を目指したソフトウェアを開発導入しつつある。通常診断用のCT検査件数は他国に比較して非常に多く, 英国研究者から日本のCT検査被曝によって約3%の上乗せ発がん率を危惧する指摘がある。将来的に, 低線量CT検診および経過追跡用の通常CT撮影の累積被曝による発がんの問題は社会問題化する可能性もある。現行の肺がん検診の受診者への被曝リスクも含めたインフォームド・コンセントを確実に行うとともに, 年齢, 危険因子別など適切な検診対象の科学的な選択方法を確立し, 検診例の経過観察にも低線量CTを使用することなど, 検診も含め医療被曝について具体的な改善に努力すべきである。

本邦における今後の肺がん検診

文 献

がん対策推進基本法に基づく国のがん対策推進基本計画(2007年成立)¹⁾では、がん検診受診率を50%まで向上させることとしているが、現行の健康増進法に基づくがん検診受診率ほどのがん腫の検診を見ても20%前後と極めて低く、我が国の対策型がん検診体制に関しては、受診者番号制度なども含め、抜本的に見直す必要性が生じている。欧米諸国や韓国では、個人を登録する国家的体制のもとに、がん検診の受診勧奨からデータ管理までを運用するシステムが実施されている。自治体、職域、健康保険組合など複数の運営主体による縦割り検診にある日本のがん検診では、統一的な運営が不可欠と考えられる。

世界に先駆けて日本で低線量CTによる肺がん検診が開発されて²⁾十数年が経過し、localized ground-glass opacity(限局性すりガラス陰影)を呈する肺腺がんの診断から病理まで、早期肺がんに関するさまざまな知見はほぼ、日本から発信されたものである。低線量CT検診や高分解能CT(HRCT)を駆使した微細画像診断、胸腔鏡による縮小外科手術、病理のNoguchi分類と画像診断・治療・病理組織診断の有機的な連携のもとに、日本からの情報発信によって、世界的な肺腺がんの病態および自然史研究が著しく進歩した。非喫煙者肺腺がんの生物学的特性などの研究は大いに注目されており、肺がんの危険因子解析と分子マーカーによる肺がん再分類という命題に対し、地域全体のpopulation screeningによる検診を利用した画像診断や経時的な血液・喀痰などの試料分析がどこまで寄与できるのか、統合的な「がん検診学」(疫学、分子生物学、生物統計など、そして行政関係者や保健婦なども含め、多職種専門家のアイデアから科学的・合理的で効率的ながん検診の体系構築を行う学問領域)を展開する必要がある。

- 1) 祖父江友孝, 他: 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン 2005年.
<http://canscreen.ncc.go.jp/pdf>
- 2) 日本肺癌学会 編: 肺癌集団検診ガイドライン. 肺癌診療ガイドライン 2010年版.
<http://www.haigan.gr.jp>
- 3) Oken MM, et al: Screening by chest radiograph and lung cancer mortality. The Prostate, Lung Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 306: 1865-1873, 2011.
- 4) The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365: 395-409, 2011.
- 5) Kaneko M, et al: Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201: 798-802, 1996.
- 6) Sox HC: Better evidence about screening for lung cancer. *N Engl J Med* 365: 455-457, 2011.
- 7) Seki N, et al: The adenocarcinoma-specific stage shift in the Anti-lung Cancer Association project: Significance of repeated screening for lung cancer for more than 5 years with low-dose helical computed tomography in a high-risk cohort. *Lung Cancer* 67: 318-324, 2010.
- 8) Vogelzang NJ, et al: Clinical Cancer Advances 2011: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 30: 88-109, 2012.
- 9) Field JK, et al: IASLC CT Screening Workshop 2011 Participants: International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report. *J Thorac Oncol* 7: 10-19, 2012.
- 10) Infante M, et al: A randomized study of lung cancer screening with spiral CT: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 445-453, 2009.
- 11) van Klaveren RJ, et al: Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 361: 2221-2229, 2009.

-
- 12) Field J K, et al: CT screening for lung cancer in the UK: position statement by UKLS investigators following the NLST report. *Thorax* 66: 736-737, 2011.
- 13) Berrington de González A. et al: Risk of cancer from diagnostic X-rays: Estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 363: 345-351, 2004.
- 14) Hall E J, et al: Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 81: 362-378, 2008.
- 15) がん対策基本法 <http://law.e-gov.go.jp> がん対策推進計画 <http://www.mhlw.go.jp/shingikai>
-

Current Status and Future Perspectives on
LDCT Screening for Early Lung Cancer

Kenji Eguchi, Nobuhiko Seki

Department of Internal Medicine and Medical Oncology,
Teikyo University School of Medicine, Teikyo Cancer Center

第3章 診断

肺がん検診—現状と今後—

要旨

我が国のがん検診受診率は 20% 前後と極めて低く、「がん対策基本法」に基づく国の「がん対策推進基本計画」では受診率を 50% まで向上させることを目標とした。我が国のがん検診体制に関しては、縦割りの検診運営、精度管理体制のばらつき、検診方法の不十分な検証方法などが指摘されており、抜本的に見直す必要がある。肺がん検診について、海外では、2011 年米国 PLCO 試験により、過去の報告と同様に胸部 X 線写真による肺がん検診の意義は否定された。さらに、米国 NLST 試験によって、低線量 CT による肺がん検診は胸部 X 線写真群に比べ、肺がんによる死亡率減少効果が証明された。今後、我が国が、どのような方法および体制で肺がん検診を展開していくかが、がんの 2 次予防策のみならず、肺がん診療の全般にかかわる重要な課題である。

はじめに

「がん対策基本法」に基づく国の「がん対策推進基本計画」(2006 年成立)¹⁾では、がん検診受診率を 50% まで向上させることとされている。現行の「健康増進法」に基づくがん検診受診率はどのがん種の検診を見ても 20% 前後と極めて低い。欧米や韓国では、公費負担によって行われるがん検診の個人受診勧奨を、登録制度によって実施し、80% 前後の受診率が報告されている。一方、我が国では、既成の検診体制の限界として、縦割りの検診運営、精度管理体制のばらつき、検診方法の不十分な検証方法などが指摘されており、我が国のがん検診体制に関して、抜本的に見直す必要性が生じている。

●キーワード

肺がん検診
診療ガイドライン
対策型検診
低線量 CT