

II. 厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

標準的な評価方法および指標（案）

研究分担者

田中里奈 弘前大学大学院医学研究科・助教
松坂方士 弘前大学医学部附属病院・准教授

研究要旨

市町村が保有するがん検診情報と全国がん登録情報との照合データを用いたがん検診事業の評価手法の整理、および評価指標の検討を行うことで、がん検診事業の精度管理評価に不可欠である感度や特異度の算出を可能とすることを目的とした。本研究では、検診結果（陽性・陰性）の定義、「検診受診前のがん罹患」の取り扱い、偽陰性の定義等について整理した。さらに、算出する指標について、感度、特異度に加えて記録すべき指標についても整理した。これにより、がん検診の精度管理評価が標準化し、精度管理指標の市町村比較が可能となる。

A. 研究目的

がん死亡率を減少させる効果的ながん検診の要件は、検診手法の科学的根拠とその徹底的な精度管理である。精度管理については市町村における検診体制の整備や精検受診率の向上等、近年改善されつつあるものの、本来がん検診の主たる要評価指標である感度（検診受診者中、次回検診までに発生したすべてのがんに対する要精検と判定された者の割合）の実測についてはこれまで不可能であった。しかし、平成 28 年に「がん登録等の推進に関する法律」が施行され、市町村による全国がん登録情報の利用が認められたことで、市町村が保有するがん検診情報と全国がん登録情報との照合データを用いた精度管理が可能となった。そこで、がん登録や検診情報の特徴を考慮した検診事業を評価する標準的な手法を整理し公開することで、全国がん登録情報を用いた評価の実装支援を行うことを目的とした。

B. 研究方法

市町村が保有するがん検診情報と全国がん登録情報との照合データを用いたがん検診事業の

評価手法の整理、および評価指標の検討を行った。

検診結果（陽性・陰性）の定義、「検診受診前のがん罹患」の取り扱い、偽陰性の定義等について整理した。さらに、算出する指標について、感度、特異度に加えて記録すべき指標についても整理した。

（倫理面への配慮）

該当しない。

C. 研究結果

（1）評価に利用できる情報

がん検診情報と全国がん登録情報の照合に利用可能な項目は以下の通りである。

- がん検診情報：①検診受診日 ②検診結果（陽性/陰性） ③精検受診日 ④精検結果（市町村が把握している発見がんの情報）
- 全国がん登録情報：①対象がんの有無（胃、大腸、肺、乳房、子宮頸） ②診断日 ③進展度（上皮内がん、限局、所属リンパ節転移、隣接臓器浸潤、遠隔転移） ④発見経緯（がん検診・健康診断・人間ドック、他疾患の経過

観察中の偶然発見、不明、その他)

(2) 検診結果(陽性・陰性)の定義

市町村によって、がん検診の結果判定の表現は統一されておらず、そのままだと陽性・陰性を判断することが難しいものも存在する。そのため、がん検診情報から得られた検診結果から、下記のようにがん疑いあり(陽性)もしくはがん疑いなし(陰性)に分類する必要がある。

- 陽性：がん疑いありと考えられる判定(例：「要精検」「再検査」「要治療」等)
- 陰性：すぐに精検を求めている判定(例：「精検不要」「要注意」「要定期検査」「要経過観察」「異常あり(経過観察は不要)」「がん以外の疾患の〇〇」「その他」等)

以下のような正確な判定区分の情報が提供されている場合は、この結果を用いる。

- 大腸がん検診(+/-)
- 乳がん検診(カテゴリー分類)
- 子宮頸がん検診(ベセスダ分類)

実際に集計作業を実施する際には、以下の項目についても記録する。

- ① あいまいな検査結果の処理の有無と分類。
(例：「要定期検査」等の処理をしたか、上記正確な判定区分情報を利用できたか)
- ② 上記正確な判定区分とあいまいな判定区分との一致・不一致。

(3) 「検診受診前のがん罹患」の取り扱い

がん登録で確認したがん診断日が、がん検診受診前のがん罹患症例については、がん検診による「発見がん」ではなく、自覚症状による医療機関への受診や、他疾患の経過観察中の偶然発見の可能性が高い。そのため、検診受診例としては取り扱うが、がん検診による「発見がん」として評価はしない。

また、がん登録から出力される診断日について

も、「日付精度」を考慮する必要がある(表1)。日付精度とは、がん登録でがん症例を登録する際に、がんの診断日がどの程度明らかなものであるかを表したものである。がん登録から出力された診断日のうち、日が不明の場合および月を推定した場合(日付精度2、3)は、診断日はすべて日が15日と出力され、月・日ともに不明の場合および年を推定した場合(日付精度4、5)の診断日はすべて7月15日と出力される。診断日がすべて不明であった場合(日付精度9)は、診断日は出力されない。

以上より、がん検診受診前・後のがんの振り分け方については下記の通りである。

- がん登録での日付精度0、1、2は出力された診断日を採用する。
- 日付精度3、4、5、9はがん検診受診例からの「発見がん」として取り扱わず、評価するがん症例数から除く。除外例が何例あったかを記録する。
- がん検診受診日が不明確である場合、「月」はそのまま採用し、「日」は15日とする。不明確であった件数を記録する。

表1. がん登録で出力される日付精度

0	完全な日付
1	閏年以外の2/29
2	日のみ不明
3	月を推定
4	月・日が不明
5	年を推定
9	日付なし

(4) 市町村で把握できた発見がん

検診機関から精検結果の提供があり、市町村で把握できたがん検診発見がんについては「がん検診受診後のがん」として取り扱う。ただし、がん検診受診日より以前の精検受診日となっている場合は取り扱わない。

(5) その他の取り扱い

集団検診では、対象者が受診券やクーポン券などを会場に持参することで受診が可能になることが多く、その場合は同一年度内に複数回がん検診を受診することは困難である。個別検診でも、検診機関の予約や受診時に受診券が必要なことが多いが、検査実施後に検診機関が市町村にがん検診受診を報告（費用請求）する市町村も存在する。その場合、同一年度内に複数回がん検診を受診することが可能となる。

年度内に胃がん検診2回受診など、同一のがん検診を複数回受診した場合は、年度内の最初のがん検診受診のみをがん検診受診例として取り扱う。そして、年度内複数回受診の有無と、複数回受診者が何例あったかを記録する。

(6) 本研究班で検討対象とする年度および期間

本研究班では、がん検診受診日から1年間のフォローアップ期間とした。

現時点で利用可能な全国がん登録情報は2018年12月31日罹患症例までである。そのため、2018年1月2日以降のがん検診受診者については1年間のフォローアップを行うことができない。

(例：2018年3月31日がん検診受診者で、2019年1月1日にごんと診断された場合、フォローアップ期間は9か月間となる。しかし、このがん診断は現時点では利用できないため、この症例はがん登録情報としては存在していない。)

そのため、本研究班ではすべての受診者の1年間のフォローアップが現時点で可能な2016年度(2016年4月1日～2017年3月31日)を対象とした。

(7) 偽陰性の定義

本来の偽陰性(中間期がん)の定義は、がん検診の結果が「陰性」で、次にプログラムされた検診までに症状発現により発見されたがんを「偽陰性」とするものである。そのため、がん検診の結

果が「陰性」で、他疾患で医療機関受診中に実施した検査で偶然発見されて診断を受けた場合や、次のがん検診よりも早い時期にがん検診を受診してしまっただけで診断を受けた場合は、本来であれば「偽陰性」として評価をするべきではない。しかし、現在収集されている系統的な情報で本来の偽陰性(中間期がん)のみを同じ精度で抽出することは困難である。

本研究班では、フォローアップ期間を1年間(2016年4月1日～2017年3月31日)としているため、例えば2016年4月1日にごん検診を受診し「陰性」であった受診者が、2017年10月1日に症状発現によりごんと診断された場合は「偽陰性」となり、2016年4月1日にごん検診を受診し「陰性」であった受診者が、2017年5月1日に症状発現によりごんと診断された場合は1年間のフォローアップ期間外であるため「真陰性」となる。そのため、本来の偽陰性の定義とは異なる点に留意する必要がある。

(8) 主な精度管理指標(感度・特異度)

がん検診には、がんによる死亡リスクを低下させるという利益の他に、がん検診がもたらす不利益(精密検査による偶発症など)も存在する。がん検診の利益と不利益のバランスを正しく評価し、運用状況のチェック(精度管理)をするために、精度管理指標(感度・特異度)を算出する必要がある。

がん検診受診から1年以内の診断がんについて、がん検診結果(陽性・陰性)から真陽性、偽陽性、真陰性、偽陰性に振り分け、感度および特異度を算出する。

偽陰性例については、下記の内訳を記録する。

- がん検診判定区分(あいまいな判定の場合)
- がん登録情報の有無
- 発見経緯(がん登録情報から把握できる例)
- 組織型(がん登録情報から把握できる例)

(9) その他

都道府県や市町村で本評価手法と異なる定義や手法で集計を実施することがある場合、本研究班での統一評価指標の値と異なることや、その意味等について十分な理解が必要である。

D. 考察

(1) がん検診の結果の把握

がん検診は、無症状者の中からがん罹患の可能性のある者を選別し、早期診断・早期治療を通じてがんで死亡するリスクの低下を目指す事業である。しかし、がん検診にはがん死亡リスクを低下させるという利益の他に、不利益も存在する。不適切な事業の運用によって、不利益が増大する。例えば、偽陽性の判定によって生じる不利益は、不必要な精密検査とそれによって生じる偶発症、自分ががんかもしれないという心理的負担が挙げられる。さらに、がん検診の結果判定（陽性・陰性）が統一されていないことにより、本来は「異常なし（陰性）」であっても、「要経過観察」などのあいまいな表現により、受診者が誤って精密検査を受けてしまう可能性が生じる。これは明らかに不必要な精密検査であり、がん検診の不利益となる。そのため、がん検診の結果判定にどの程度あいまいな表現が存在するのかを調査することで、今後の精度管理につなげる必要があると考えられた。

(2) がん検診受診間隔の把握

がん検診の不利益を最小限にするためには、がん検診の受診間隔は決まった間隔であるべきである。しかし、同一年度内に複数回受診した場合、がんが増大する速さは患者によって異なるものの、急激に増大するがんは稀であるため、一度目のがん検診で「異常なし（陰性）」と判定されて、二度目の受診でがんが発見される可能性は低い。このようなケースが増加すると、受診者集団の有病率が見かけ上低くなり、正しく精度管理を行うことが難しくなる。そのため、受診者の受診間隔の状況の把握は、がん検診の不利益を最小限にし、

がん検診を運用するうえで不可欠であると考えられた。

(3) 本来の偽陰性の定義

がん検診を評価する際に、国際的には一般に中間期がんが採用される。中間期がんとは、定期的ながん検診を実施している状況で、

- ① 前回のがん検診では「異常なし」（＝陰性）と判定されたが、次回のがん検診を受診する前に自覚症状が出現して発見されたがん
- ② 「要精密検査」判定だったが精密検査が未受診であり、その後に症状が出現して発見されたがん
- ③ 「要精密検査」判定だったので精密検査を受診したが発見されず、その後に症状が出現して発見されたがん

と定義されており、がん検診における本来の偽陰性が中間期がんであるといえる。この定義には「要精密検査（陽性）」判定だったが精密検査を受診しなかったために症状が出現したがんも含まれており（上記②）、がん検診が実施する検査の偽陰性だけを意味しているわけではないことに注意が必要である。すなわち、検査だけでなくがん検診事業の全体を一連のプログラムとした場合の偽陰性という考え方であり、精密検査を受診してもらえなかったこともがん検診事業の落ち度ということである。このようなケースを把握することも望まれるが、今後の課題である。

(4) 精度管理指標（感度・特異度）

がん検診には利益と不利益があり、この利益と不利益のバランスを評価するための指標として感度と特異度がある。感度は実際にはがんがあった受診者の真陽性率であり、特異度はがんがなかった受診者の真陰性率である。感度が低く、特異度が高い場合、検査の閾値が高く設定されている可能性がある。そのため、偽陽性は少ないものの、偽陰性が増加する。逆に、感度が高く、特異度が低い場合、検査の閾値が低く設定されている可能

性がある。この場合はがんをより多く発見できるが、偽陽性が増加する。偽陽性には不必要な精密検査の受診による負担や精密検査による偶発症、偽陰性には陰性と判定されてしまったことによる医療機関受診の遅れによる治療遅延などの不利益が存在する。がん検診の不利益を最小限にするためには、感度と特異度を算出し評価する必要がある。

感度にはスクリーン感度とプログラム感度がある。スクリーン感度は1回のがん検診実施から計算される感度で、プログラム感度はがん検診を逐年実施すると得られる累積感度である。スクリーン感度は1回のがん検診実施から算出されるため、発見がんが少ないと誤解されることもあり、解釈に注意が必要である。がん検診は複数回の受診で症状出現前にかんを発見する一連のプログラムである。プログラム感度は複数回のがん検診から算出されることから、本来はプログラム感度で評価されるべきと考えられる。しかし、現時点で算出できる感度はスクリーン感度のみである。今後、データが蓄積したらプログラム感度の算出へ移行する必要があると考えられた。

E. 結論

本研究では、検診結果（陽性・陰性）の定義、「検診受診前のがん罹患」の取り扱い、偽陰性の定義等について整理した。さらに、算出する指標について、感度、特異度に加えて記録すべき指標についても整理した。これにより、がん検診の精度管理評価が標準化し、精度管理指標の市町村比較が可能となる。

F. 健康危険情報

本研究では人体から採取された試料や個人情報に関連する情報等は用いない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 吉田茂昭, 松坂方土. 【大腸癌のスクリーニ

ングとサーベイランスの標準化に向けて-新しい知見から】スクリーニング 大腸内視鏡を用いた大腸癌スクリーニングの試み a.青森プロジェクト(Project A) 立ち上げの経緯とその論点. *Intestine* 2021. 25(1):43-46.

2) 花畑憲洋, 松田尚久, 斎藤博, 澤谷学, 三上達也, 斎藤豊, 関口正宇, 松坂方土, 吉田茂昭, 福田眞作. 【大腸癌のスクリーニングとサーベイランスの標準化に向けて-新しい知見から】スクリーニング 大腸内視鏡を用いた大腸癌スクリーニングの試み b.青森プロジェクト(Project A) 進捗と将来展望. *Intestine* 2021. 25(1): 47-51.

3) Saya Iida, Hiroko Seino, Fumiko Nagahata, Soichiro Tatsuo, Sho Maruyama, Seiko Kon, Hiroto Takada, Masashi Matsuzaka, Koichiro Sugimoto, Shingo Kakeda. Cerebral ventricular lomegaly in myotonic dystrophy type 1: normal pressure hydrocephalus-like appearances on magnetic resonance imaging: *BMC Neurosci.* 2021;22(1):62.

4) Hironobu Hata, Shinya Takada, Jun Sato, Kazuhito Yoshikawa, Kenji Imamachi, Minako Edo, Tamotsu Sagawa, Koshi Fujikawa, Michihiro Ueda, Masashi Matsuzaka, Yoshimasa Kitagawa. Analgesic effects of indomethacin spray on drug-induced oral mucositis pain in patients with cancer: A single-arm cross-sectional study. *Spec Care Dentist.* 2021;41(4):498-504.

5) Kenichiro Asano, Toshio Fumoto, Masashi Matsuzaka, Seiko Hasegawa, Naoya Suzuki, Kenichi Akasaka, Kosuke Katayama, Akihisa Kamataki, Akira Kurose, Hiroki Ohkuma. Combination chemoradiotherapy with temozolomide, vincristine, and interferon- β might improve outcomes regardless of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) promoter methylation status in newly

- glioblastoma. BMC Cancer. 2021;21(1):867.
- 6) Soichiro Tatsuo, Fumiyasu Tsushima, Shinya Kakehata, Hiromasa Fujita, Sho Maruyama, Saya Iida, Sayuri Tatsuo, Naoya Kumagai, Masashi Matsuzaka, Akira Kurose, Shingo Kakeda. Effectiveness of Cytological Diagnosis with Outer Cannula Washing Solution for Computed Tomography-Guided Needle Biopsy. Acad Radiol. 2022;29(3):388-394.
- 7) Kenichiro Asano, Seiko Hasegawa, Masashi Matsuzaka, Hiroki Ohkuma. Brain tumor-related epilepsy and risk factors for metastatic brain tumors: analysis of 601 consecutive cases providing real-world data. J Neurosurg. 2021;136(1):76-87.
- 8) Kenichiro Asano, Yoji Yamashita, Takahiro Ono, Manabu Natsumeda, Takaaki Beppu, Kenichiro Matsuda, Masahiro Ichikawa, Masayuki Kanamori, Masashi Matsuzaka, Akira Kurose, Kiyoshi Saito, Yukihiko Sonoda, Kuniaki Ogasawara, Yukihiko Fujii, Hiroaki Shimizu, Hiroki Ohkuma, Chifumi Kitanaka, Takamasa Kayama, Teiji Tominaga. The Real-World status and risk factors for a poor prognosis in elderly patients with primary central nervous system malignant lymphoma as: a multicenter, retrospective cohort study of the Tohoku Brain Tumor Study Group. Int J Clin Oncol. 2022;27(1):77-94.
- 9) Taiichi Wakiya, Keinosuke Ishido, Norihisa Kimura, Hayato Nagase, Shunsuke Kubota, Hiroaki Fujita, Yusuke Hagiwara, Taishu Kanda, Masashi Matsuzaka, Yoshihiro Sasaki, Kenichi Hakamada. Prediction of massive bleeding in pancreatic surgery based on preoperative patient characteristics using a decision tree. PLoS One. 2021;16(11):e0259682.
- 10) Ayaka Fujita, Masashi Matsuzaka, Norifumi Metoki, Joji Hagii, Hiroshi Shiroto, Manabu Iwata, Rina Tanaka, Eiichi Tsuda. Clinical Outcomes and Medical Costs of Hydration Therapy with Hydroxyethyl Starch (130/0.4) or Acute Single Infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021;30(5):105705.
- 11) Kenichiro Asano, Yoji Yamashita, Takahiro Ono, Manabu Natsumeda, Takaaki Beppu, Kenichiro Matsuda, Masahiro Ichikawa, Masayuki Kanamori, Masashi Matsuzaka, Akira Kurose, Toshio Fumoto, Kiyoshi Saito, Yukihiko Sonoda, Kuniaki Ogasawara, Yukihiko Fujii, Hiroaki Shimizu, Hiroki Ohkuma, Chifumi Kitanaka, Takamasa Kayama, Teiji Tominaga. Clinicopathological risk factors for a poor prognosis of primary central nervous system lymphoma in elderly patients in the Tohoku and Niigata area: a multicenter, retrospective, cohort study of the Tohoku Brain Tumor Study Group. Brain Tumor Pathol. 2022. Online ahead of print.

2. 学会発表

なし

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