肺癌の X 線写真による検診は有効であるか

Pro: 佐川元保¹・杉田 真¹・佐久間勉¹

要旨—— RCT は症例対照研究よりエビデンスの質は高いが、RCT であれば真実を反映しているはず、というのは事実の一面のみを捉えている。検診に関わる RCT は実施の困難さから RCT としての質が低くなりがちであるのはやむを得ないが（例として Mayo Lung Project では Compliance が 75%、Contamination が 73% と報告されている）、低いという事実には目を向ける必要がある。主として 1970 年代に行われた肺がん検診を評価した RCT は、いずれも肺癌死亡減少に関して有効性を証明しえなかった。1980～90 年代に行われた検診を評価した症例対照研究は 4 つあり、1 つでは有効という結果で、2 つでは有効性は見いだされず、残りの 1 つでは有効性を示唆する結果であった。1990 年代の検診を評価した症例対照研究が本邦から 4 つ報告され、うち 3 つは検診が有効という結果で、残りの 1 つも有意ではなかったが類似した結果であった。複数の研究で類似した結果が得られていることから、この結果は現代の検診の評価として信頼できるものと考えられた。これらの結果をもとに、現状における問題点と今後の方向性についても論じた。（肺癌. 2002;42:741-745）

索引用語—— 肺がん検診, 有効性, EBM, 無作為化比較試験, 症例対照研究

Lung Cancer Screening With Chest X-ray Film Is Effective for Mortality Reduction

Pro: Motoyasu Sagawa¹; Makoto Sugita¹; Tsutomu Sakuma¹

ABSTRACT—— Although the results of randomized controlled trials (RCTs) are usually more reliable than that of case-control studies, not all RCTs reflect the truth. RCT concerning mass screening is very difficult to conduct properly because of the large number of participants and the long study period. For example, compliance and contamination in the Mayo Lung Project were reported 75% and 73%, respectively. The results of RCTs evaluating the efficacy of lung cancer screening, mainly in the 1970s, failed to show that lung cancer mortality would decrease by screening. There were four case-control studies evaluating the efficacy of lung cancer screening in the 1980s—early 1990s. In two of them, the results did not show screening efficacy, whereas another study showed that screening significantly reduced the risk for lung cancer deaths. The remaining study suggested that screening could reduce the risk for lung cancer deaths, but not significantly. Recently four other case-control studies evaluating the efficacy of lung cancer screening in 1990s were reported from Japan. The results of three studies showed significant reduction of the risk for lung cancer deaths by screening, and the results of the remaining study indicated a similar trend. The latest four case-control studies are reliable to evaluate the efficacy of current lung cancer screening systems. Problems and future studies in lung cancer screening systems are also discussed. (JLJC. 2002;42:741-745)

KEY WORDS—— Lung cancer screening, Efficacy, EBM, Randomized controlled trial, Case-control study

はじめに

肺癌による死亡は、がん死亡のトップとなり、肺癌死

亡を減らすことは急務である。タバコ対策は、肺癌をはじめとする癌の発生を減らし医療費を削減するうえでも極めて有効であることは論を待たないが、非喫煙者の肺

¹ 金沢医科大学呼吸器外科.

¹ Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, Japan.

sity, Japan.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Studies evaluating the efficacy of lung cancer screening

Randomized controlled trials evaluating the efficacy of lung cancer screening in mainly 1970s	
Mayo Lung Project	Not effective
Czechoslovakian Study	Not effective
Case-control studies evaluating the efficacy of lung cancer screening in 1980s-early 1990s	
East Germany (GDR-1)	Not effective
East Germany (GDR-2)	Not effective
Japan (reported by Sobue et al.)	Marginal
Japan (reported by Okamoto et al.)	Effective
Case-control studies evaluating the efficacy of lung cancer screening in 1990s	
Japan (reported by Tsukada et al.)	Effective
Japan (reported by Nishii et al.)	Effective
Japan (reported by Nakayama et al.)	Marginal
Japan (reported by Sagawa et al.)	Effective

癌も増加していること、肺癌罹患のリスクは禁煙後もかなりの期間高いことなどを考えると、有効な2次予防を行うことも重要である。本邦で行われている肺癌検診が真に有効であるかどうかに関しては議論の多いところであったが、本稿では、その有効性に関して、これまでの報告を概括し、どう総括すべきであるかに関して論じる。

これまでの報告の概括

X線写真による(あるいはそれを含んだ)肺癌検診の肺癌死亡減少効果に関して、これまで報告されているもののうち主なものをTable 1に示した。有名な米国の3つの無作為化比較試験(RCT)のうち2つ^{1,2}は喀痰細胞診の上乗せ効果を見たものなのでここでは割愛した。RCTとしては、Mayo Lung Project^{3,4}とCzechoslovakian Study⁵の2つがあり、これらはいずれも主として1970年代に行われた検診を評価したものである。この2つのRCTは、いずれも検診の有効性を証明しえなかった、あるいは有効性を支持する結果ではなかった(有効でないことを証明したのではない)。1970~80年代に行われた検診を評価した症例対照研究として、東ドイツに2つ、^{6,7}日本に2つ^{8,9}の研究があり、前者では有効性は見いだされず、後者のうちの1つ⁹では検診受診により有意に肺癌死亡リスクが減少するという結果で、残りの1つ⁸では有意差にやや及ばないながらも有効性を示唆する結果であった。1990年代の検診を評価した症例対照研究が、最近になって日本から4つ報告された。¹⁰⁻¹⁴そのうち3つ¹¹⁻¹³は、検診受診が有意に肺癌死亡リスクを減少させているという結果で、残りの1つ¹⁴も有意ではなかったが類似した結果であった。

EBMにおけるエビデンスレベル

EBM (Evidence-based Medicine) においては、一般論

Table 2. The level of evidence

I. Systematic review/Meta-analysis
II. Randomized controlled trial
III. Non-randomized controlled trial
IV. Case-controls study/Cohort study
V. Case series
VI. Expert opinion

としてTable 2に示すようなエビデンスレベルの差が存在し、様々な研究はその質を評価される。上位のものは下位のものよりも研究の質が高いとされ、結論は上位のものの方が優先ないし重要視される。それに基づけば、肺癌検診の有効性に関しては、RCTの結論である「有効性は証明されていない」というものが優先されるということになる。しかしながら、エビデンスレベルというものは画一的なものではなく、すべてのRCTが同じレベルであることを保証されているわけではない。症例数が少なかったり Compliance が低かったり Contamination が多かったりすれば、それはそのRCTの質が低いということであり、結果的にはRCTとしての標準的なレベルよりは評価を下げるのが妥当な場合もある。薬剤の比較試験などと異なり、検診に関わるRCTは、長期間にわたることなど、その実施の困難さからRCTとしての質が低くなりがちであるのはやむを得ないが(例として Mayo Lung Project では Compliance が75%, Contamination が73%と報告されている⁴⁾、低いという事実には目を向ける必要がある。RCTであれば研究の質が高く真実を反映しているはずである、というのは事実の一面のみを捉えている、との批判を受けるであろう。

2つのRCT

Table 1に示した2つのRCTのうち、Mayo Lung Project^{3,4}は最も有名なRCTの1つであるが、結果の解釈の面で問題もある。検診群と対照群の肺癌罹患率に大きな差があり(約1.3倍)、その差をすべて Overdiagnosis によって説明しているが、検診で発見された例(90例)の半分以上(46例)が「死に至らない癌」であったというのはあまりにも無理があり、そうでないとなると検診群では肺癌の死亡率が減少したという解釈も成り立つ、ということを経験する多くの研究者が指摘している。^{15,16}

また、肺癌の外科切除成績ですら、術前病期診断が現在の水準とかけはなれている1980年以前のものは、「手術適応なども含めてあてにならない」という理由でさまざまな比較から除外されることも多い。2つのRCTは、いずれも1970年代から1980年代初頭の診断治療水準で行われたものであり、前述した点からは「現在から見ればあてにならない」と言うことになる。Mayo Lung Pro-

ject では、CT の代わりに現在では出番の少なくなった断層撮影も術前の病期の評価として行われており、また治療の面でも、放射線治療は制限され、喀痰で発見された高喫煙者の微小な肺癌に対しても原則的に手術が行われている。ましてレーザーなどは、まだ治療手段にはなっていない時代である。一方、Czechoslovakian Study では検診発見例の切除率が33%、手術後30日以内の死亡率が9%と報告されており、これらの診断・治療水準は現在とは著しく異なっていると言わざるを得ない。

「知ろうとすること」が「1970年代の診断治療水準で肺癌集検は有効か?」という問いであれば、当時のRCTを、いろいろと問題はあるにしてもエビデンスとして信頼性が高く重要であると考えざるを得ないが、「現在の診断治療水準で有効か?」という問いに対するエビデンスとしては、背景の隔たりがあまりにも大きいため、問いに対する直接の答えを得難いものとなっている。

1990年代の検診を評価した研究

現在の水準に近いものでは、1990年代の検診を評価したのものとして、最近英文誌に報告された藤村班の4つの症例対照研究¹⁰⁻¹⁴が最も直近のものである。症例対照研究は観察的研究であるため種々のバイアスの影響を受けやすいが、正しく行われた場合にはSelf-selection biasが最も重要なバイアスとなると考えられている。^{17,18}これは、「集検を受診するような人間は生活習慣上も健康に留意しており、その結果当該疾患で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言えない」というものである。もし、喫煙の影響に留意せず、その結果ケースには喫煙者が多く、コントロールには非喫煙者が多い、というような研究であれば、それはSelf-selection biasの影響を強く受けている可能性が高い。藤村班の4つの症例対照研究では、岡山¹¹では喫煙指数で補正した多変量解析を行ない、その影響を最小限にとどめるように配慮した。群馬¹⁴および新潟¹²ではケースとコントロールを喫煙歴の有無でマッチさせ、その上で喫煙指数で補正した。しかしながら、Self-selection biasは喫煙習慣のみとは断言できない。それ以外、特に、現在は未知の要因が含まれている可能性がある。そこで宮城での研究¹³では、喫煙歴でのマッチと喫煙指数での補正の他に、基本集団を住民一般ではなく平成元年の肺癌検診受診者とした。すなわち、全員が一度は検診を受けたことがある、という集団である。これにより、未知の因子でのSelf-selection biasもかなり制御されたと考えられる。また、この処置により、lead timeに起因するAscertainment Bias¹⁹もほぼ回避されている。一方、集検の効果は検出しにくいモデルであったと思われる。このようなバイアスに関する綿密な検討を行っての結果でも、オッズ比は0.40~0.68となり、4

Table 3. The results of four recent case-control studies reported from Japan

Prefecture	Cases	Controls	Odds ratio	95% Confidence interval
Okayama	412	3,490	0.59	0.46-0.74
Niigata	174	801	0.40	0.27-0.59
Gunma	121	536	0.68	0.44-1.05
Miyagi	328	1,886	0.54	0.41-0.73

つの研究のうちの3つで有意な肺癌死亡リスクの低下が観察された(Table 3)。複数の研究で類似した結果が得られていることから考えても、これらの結果は信頼できるものと考えられる。

今後の方向性

藤村班の4地区で1990年代の診断治療水準で行われた検診は、肺癌死亡を減らしている可能性が高いことが明らかとなったが、今後の本邦の肺癌検診を考える時に、いくつかの問題点が挙げられる。

第1には、藤村班の別の解析の結果、診断の12ヶ月以内に検診を受診していれば肺癌死亡リスクは減少するが、12~24ヶ月の間に受診しても肺癌死亡リスクは減少しないことが判明した。このことは、検診受診の効果が1年しか続かない、というようにも考えられる。他の検診(大腸癌に対する便潜血検査など²⁰)に比較すると、現行の肺癌検診の検査(胸部X線および高危険群に対する喀痰細胞診)はパワーが小さいと言わざるを得ない。これに関しては、胸部CT検診^{21,22}が新たなツールとして期待されているが、Overdiagnosis biasの増加も懸念されており^{23,24}、有効性の評価も一から行っていく必要がある。本邦においては、医療分野以外においても、結果的に社会的サービスとして膨大な資源が投入されることになる可能性があるにもかかわらず、それに関する事前評価に十分な予算と時間をかけるという考え方に乏しい。CT検診に関するRCTの研究計画に関しては別稿²⁵にて詳述したが、1~2億円の予算でも不可能ではないので、是非でもRCTを組んで、どの程度の有効性が得られそうかの検討を行うべきである。何度も大きな社会的非難に曝されたX線検診の轍を踏んではならない。

第2には、藤村班の結果を全国にそのまま普遍化できるのか、ということである。これまでの研究で、必ずしも全ての地区で精度管理が行き届いているとは言えないことは判明している。^{26,27}理想的には各地区で症例対照研究を行い、自分たちの行ってきた検診の効果を確認するのが望ましいが、予算的にも研究者のマンパワー的にも現実的ではない。地域相関研究などにより肺癌死亡を把握・解析することも重要であるが、個別的に行うこと

は困難である。精度を高めるにあたって、各検診機関で行うことを考えた場合、オッズ比に代わる精度管理の即時的指標（目標値）が必要とされているが、具体的な数値としては未だあげられていない。「老健法による肺がん検診マニュアル」²⁸によれば、臨床病期Ⅰ期比率50%以上、および治癒切除比率50%以上が目標値として定められているが、必ずしも充分ではないと考えられる。藤村班で研究を行った地区のデータを俯瞰すると、検診発見全例の5年生存率（肺癌死のみ）は宮城が60%程度、岡山・新潟は50%程度であり、検診発見全例の5年生存率（肺癌死のみ）が50%以上ということは1つの重要な即時的指標になりえる可能性がある。臨床病期Ⅰ期比率は50または60%以上程度、根治的レーザー照射あるいは根治的放射線照射を含む完全切除比率は60ないし70%以上、および、精密検査完了率80ないし90%以上、なども有力な即時的指標の候補となる可能性がある。今後の方向性を示す意味で、即時的指標を可及的迅速に提示する必要がある。誤解の無いよう付け加えるが、この即時的指標（目標値）がまがりなりにも設定できるのは有効性を症例対照研究により評価した後だからであり、CT検診ではそのような目標値は現在のところ設定できず、まず有効性の評価を行う必要がある。

第3には、精度管理を誰がどのようにして行うのか、ということである。平成10年度から検診にかかわる国庫補助が一般財源化され、各自治体の実状に即した検診が可能となった反面、安価ではあるが質の悪い集検がはびこることも懸念されている。そのような今こそ、形骸化しているとの批判もあった県の成人病検診管理指導協議会が指導的役割を果たすべきであろう。詳細に関しては別稿²⁷を参照されたいが、すでに調査項目・方法のひな型はいくつか作られており、限られた予算・人員・時間の中でも各検診団体の精度を評価することは可能である。協議会の構成メンバーの布陣から言っても、県に調査を遂行させるべく、リーダーシップを発揮することが求められている。そして、調査内容は必ず住民にわかりやすい形で公表されるべきである。このような調査およびその結果の公開により、自分たちの自治体で行われている検診がシステムとしてきちんと運営されているのか、あるいは基本的な数値も出せないようなものなのかを住民自身ができることこそが情報公開であり、それに基づいて、コストとのバランスも含めた自治体単位の政策の決定がなされるべきであろう。

第4には、そして最も重要な点は、禁煙指導である。タバコは癌のみでなく様々な呼吸器病の発症に関与している。検診に携わるものは、様々な機会を通じて禁煙問題に関わって行く必要がある。特にCT検診は、早期の肺気腫を検出できる可能性がある^{29,30}ことから、禁煙指導の絶好の機会であることを理解し、不慣れな場合には、

禁煙指導に関して先進的な研究者の助言を仰ぐなど、肺癌の1次・2次予防を一体として推進していく立場として、自らを自己啓発する必要がある。

REFERENCES

1. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: The Johns Hopkins Study. *Chest*. 1986;89:324S-325S.
2. 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.
3. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med*. 1986;28:746-750.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer*. 1991;67:1155-1164.
5. Kubik A, Parkin DM, Khat 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.
6. Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer*. 1987;40:141-144.
7. Berndt R, Nischan P, Ebeling K. Screening for lung cancer in the middle-aged. *Int J Cancer*. 1990;45:229-230.
8. Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al. A case control study for evaluating lung cancer screening in Japan. *Int J Cancer*. 1992;50:230-237.
9. 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.
10. 佐川元保, 中山富雄, 塚田裕子, 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. 2001;41:637-642.
11. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer*. 2001;34:325-332.
12. 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;85:1326-1387.
13. 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;92:588-594.
14. 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;38:1380-1387.
15. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. *Chest*. 1997;111:754-768.
16. 佐川元保, 中山富雄, 塚田裕子, 他. 肺癌検診の有効性評価に関する新しい知見. 日胸. 1999;58:S20-S24.
17. Cronin KA, Weed DL, Conner RJ, et al. Case-control studies of cancer screening: theory and practice. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:498-504.

18. Friedman DR, Dubin N. Case-control evaluation of breast cancer screening efficacy. *Am J Epidemiol*. 1991;133:974-984.
19. Church TR. A novel form of ascertainment bias in case-control studies of cancer screening. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:837-847.
20. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, et al. Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer: a case-control study. *Ann Intern Med*. 1993;118:1-6.
21. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-1245.
22. Henschke CI. Early lung cancer action project-overall design and findings from baseline screening. *Cancer*. 2000;89:2474-2482.
23. 佐川元保, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 他. 肺癌の疫学—最近の知見. 総合臨床. 2001;50:2217-2222.
24. Dammas S, Patz EF, Goodman PC. Identification of small lung nodules at autopsy-implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer*. 2001;33:11-16.
25. 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;in press.
26. 久道 茂, 編. 平成 9 年度厚生省「成人病検診管理指導協議会のあり方に関する調査研究」研究報告書:がん検診の精度評価に関する手引き. 東京:日本公衆衛生協会;1998.
27. 佐川元保, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 他. 肺がん検診と精度管理. 気管支学. 2002;24:43-47.
28. 厚生省老人保健福祉部老人保健課. 老人保健法による肺がん検診マニュアル. 東京:日本医事新報社;1992.
29. 佐藤 功, 横江弘郁, 瀬尾麗子, 他. 肺気腫の進行について. 胸部 CT 検診. 2002;9:33.
30. 繁田正子, 中澤敦子, 平岡範也, 他. COPD 検診としての胸部 CT 検診の有効性. 胸部 CT 検診. 2002;9:31.