肺癌の X 線写真による検診は有効であるか

Con: 祖父江友孝¹

要旨——胸部 X 線検査による肺癌検診は、1970～80 年代に欧米にて行われたランダム化比較試験にて肺癌死亡減少効果が確認できなかったことから、欧米のガイドラインでは推奨されていない。わが国では 1987 年に X 線と喀痰細胞診による肺癌検診が老人保健事業に導入されたが、その後、主として症例対照研究により、死亡減少効果を示唆する成績を得ている。しかし、症例対照研究には種々のバイアスの影響を受けやすい研究手法である点などの問題がある。また、年齢調整罹患率と死亡率の次推移をみると、男女とも両者はほぼ平行に推移しており、これまでのところ早期発見による死亡減少効果は全国レベルではほとんど観察されていない。死亡率と罹患率の年次推移に乖離が拡大する傾向がはっきり確認されない限り、有効性が証明されたと明言することは危険である。(肺癌. 2002;42:746-749)

索引用語——肺がん, 検診, 胸部 X 線, 有効性

Efficacy of Lung Cancer Screening

Con: Tomotaka Sobue¹

ABSTRACT——Lung cancer screening with chest x-ray is not recommended as a public health policy in most countries, since randomized controlled trials have not demonstrated a reduction in lung cancer mortality. In Japan, lung cancer screening with chest x-ray and/or sputum cytology has been introduced since 1987 under the Health and Medical Services Law for the Aged. The efficacy of the screening was evaluated mainly by case-control studies, and some beneficial effects have been suggested. It has been criticized, however, that case-control studies are vulnerable to several biases. Also, time trends for age-adjusted incidence and mortality rates of lung cancer appear almost parallel for these decades, which means no beneficial effects due to early detection at the nationwide level. Therefore, it is not justifiable to state that efficacy of lung cancer screening with chest x-ray has been proved, unless the differential trends of incidence and mortality of lung cancer are clearly observed. (JJLC. 2002;42:746-749)

KEY WORDS——Lung cancer, Screening, Chest X-ray, Efficacy

欧米における肺癌検診ガイドライン

一般住民を対象とする X 線写真による肺癌検診は、米国 National Cancer Institute,¹ American Cancer Society,² US Preventive Services Task Force,³ The Cochrane Database of Systematic Reviews⁴ などの欧米のガイドラインでは推奨されていない。例えば、米国 NCI の医療関係者向け PDQ (Physician Data Query) では、「胸部 X 線検査および喀痰細胞診を用いた肺癌検診は、

肺癌死亡減少効果がランダム化比較試験によって示されていないので、現在の証拠からは推奨できない」としている。さらに、死亡減少効果が認められないだけでなく、むしろ胸部 X 線検査により 2 つの害がもたらされる可能性が指摘されている。1 つは、スクリーニング偽陽性例に対する経皮的針生検などの侵襲的な検査であり、もう 1 つは、生長速度の遅い小さな癌で、検診で発見しなければ臨床的に意味のないものを発見してしまう、過剰診断による害である。

¹ 国立がんセンター研究所がん情報研究部。

別刷請求先: 祖父江友孝, 国立がんセンター研究所がん情報研究部, 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1。

¹Cancer Information and Epidemiology Division National Cancer Center Research Institute, Japan.

Reprints: Tomotaka Sobue, Cancer Information and Epidemiology Division National Cancer Center Research Institute, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

Data source: Research Group for Population-based Cancer Registration and Vital Statistics the Japanese Model Population (1985) was used as a reference population.

Figure 1. Trends of age-adjusted incidence and mortality rates for lung and stomach cancer in Japan (1975-2000).

従来のランダム化比較試験の問題点と PLCO Trial

NCI 以外のガイドラインにおいても、胸部 X 線検査および喀痰細胞診を推奨しない根拠は、1970～80 年代に欧米にて行われたランダム化比較試験で肺癌死亡減少効果が確認できなかったことにある。ただし、胸部 X 線検査については、これらのランダム化比較試験は、①検出力が十分でない、②対照群が完全な未受診群でない、という問題点も指摘されている。^{3,5-7} この問題点のうち①を克服するために、14 万 8 千人を対象とした新たなランダム化比較試験 (PLCO trial) が米国で実施されている。⁸ PLCO trial は、前立腺癌、肺癌、大腸癌、卵巣癌の 4 つの癌に対する検診の有効性を同時に評価する目的で、1993 年に開始された。肺癌については、年 1 回の胸部単純 X 線を最初 3 回 (喫煙者は 4 回) 受診し、全体で 13 年間追跡を行う計画で、10% の死亡率減少効果を 89% の検出力で統計的有意とすることが可能のように設計されている。2001 年 7 月に約 15 万人の対象者の募集が完了したと NCI から公表されたが、対象者を募集するだけで実に 8 年を要したことになる。

PLCO trial 全体としては、最終解析が 2015 年に予定されているが (肺癌検診については早まる可能性もある)、そのころまでには日常診療に使用される胸部の X 線検査として CT 検査が単純 X 線検査に置き換わっている可

能性もあり、正確な評価を時間をかけて行うことに対する批判もある。また、対照群における胸部単純 X 線受診を長期間にわたって制御する事は困難なため、結局正確な評価はできないのではないかと、といった見方もある。しかし、欧米では、ランダム化比較試験によって死亡減少効果が確認されない限り、新たな検診は導入しないとする徹底した考え方が明確に示されている。

わが国における死亡減少効果評価研究

一方、わが国では死亡減少効果に関する直接的証拠のないままに 1987 年に X 線と喀痰細胞診による肺癌検診が老人保健事業に導入され、その後、主として症例対照研究により、死亡減少効果を示唆する成績を得ている。⁹⁻¹⁴ 胸部 X 線検査がわが国全般に広く普及している点を考慮すると、症例対照研究による評価はやむを得ない面もあるが、これには 2 つの問題点がある。1 つは、症例対照研究が種々のバイアスの影響を受けやすい研究方法である点がある。すなわち、①症例の選択、②対照の選択、③検診歴の定義、④ self-selection bias の配慮、が適切に行われているのかの吟味が難しい点が挙げられる。¹⁵⁻¹⁷ ①については、症例を一定期間の肺癌死亡例から抽出した場合、検診開始時直後では症例の診断時との関係から受診機会のなかった症例が混入するなどの可能性が指摘されている。②については、症例と同じ受診機

会を保証するためにどの程度まで他の因子をマッチングすべきかが問題となる。③については、検診を目的とした検査と症状由来の検査の判別、および、検診受診歴の定量化の問題がある。後者については、一定期間内の受診頻度あるいは直近の受診による分類は適切ではなく、一定期間内の受診の有無によって受診歴を分類する方法を用いるべきであるとされているが、この場合でも受診歴を参照する一定期間 (exposure window) と検診実施周期 (screening cycle) との関係についてはさらに吟味を要することが指摘されている。④については、risk group ごとの解析が推奨されているが、これまでのところあまり実証的な成績は示されていない。

もう1つの問題点は、わが国におけるこれまでの評価研究のほとんどが、検診実施者自らの手で行われている点がある。症例対照研究などの retrospective な研究の場合、データ収集から解析に至るまでの種々の段階で恣意が入り込みやすく、できる限り中立的立場の研究者が実際の作業を管理することが望ましい。しかし、肺癌検診に限らず、わが国で行われた検診評価のための症例対照研究のほとんどが、検診実施者の手で実施されてきている。平成12年度久道班報告書¹⁸に引用された各種癌検診の評価のための症例対照研究の成績をみると、すべての研究が有効性ありと解釈されている子宮頸癌検診を除いた場合、国外で行われた10の症例対照研究 (胃癌1, 肺癌2, 大腸癌7) のうち6つ (60%) が有効性ありと解釈しているのに対し、国内で行われた14の症例対照研究 (胃癌3, 乳癌1, 肺癌6, 大腸癌4) のうち、13 (93%) が有効性ありと解釈している。対象臓器の割合が異なるので一概に比較はできないものの、わが国の評価研究は、有効性ありと解釈されるものが多い傾向にあることは否定できない。

これらのことを総合的に考慮すると、症例対照研究により「X線写真による肺癌検診の死亡減少効果が証明された」と考えるのは危険であり、今後とも時系列研究などにより死亡減少効果を確認していく必要がある。

わが国における死亡減少効果のモニタリング

わが国において肺癌検診が導入されてからすでに15年が経過している。本当に肺癌検診が有効であれば、その成果が目に見える形で確認されるはずである。ところが、年齢調整罹患率 (地域がん登録研究班全国推計値)¹⁹ と年齢調整死亡率 (厚生労働省人口動態統計全国値) の年次推移を対数表示してみると、胃癌の場合、男女とも罹患率と死亡率が年々乖離しているのに対し、肺癌の場合、男女とも両者はほぼ平行に推移している (Figure 1)。これは、これまでのところ早期発見による死亡減少効果が全国レベルではほとんど観察されないことを示している。

一部の地域では、精度の高い肺癌検診が行われているのかも知れないが、全国レベルで見ただけの場合には、受診率および精度管理の点で問題が残る。一般に普及が難しい技術は、真の意味で有効とは言い難い。精度の高い検診を全国レベルで実施することにより、全国レベルの年齢調整肺癌死亡率と罹患率の年次推移に乖離が拡大する傾向がはっきり確認されない限り、有効性が証明されたと明言することは危険である。

REFERENCES

1. NCI-PDQ. Lung Cancer: Screening and Testing. Updated 06/2002. (http://www.nci.nih.gov/cancer_information/testing/)
2. ACS Cancer Reference Information. Can Lung Cancer Be Found Early? (http://www.cancer.org/eprise/main/docroot/lrn/lrn_0)
3. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services, 2nd Edition. 1996. (<http://www.ahcpr.gov/clinic/cpsix.htm>)
4. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Screening for Lung Cancer. Date of Most Recent Update: 5-2-2002. (<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/ab001991.htm>)
5. Chamberlain J. Screening for cancers of other sites: lung, stomach, oral and neuroblastoma. In: Chamberlain J, Moss S, eds. *Evaluation of Cancer Screening*. London: Springer; 1996:137-142.
6. Parkin DM, Pisani P. Screening for lung cancer. In: Miller AB, ed. *Advances in Cancer Screening*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1996:121-127.
7. Black WC. Lung Cancer. In: Kramer BS, Gohagan JK, Prokoc PC, eds. *Cancer Screening*. New York: Marcel Dekker; 1999:327-377.
8. Gohagan JK, Prokoc PC, Hayes RB, et al. The prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Controlled Clinical Trials*. 2000;21:251S-272S.
9. Sobue T, Suzuki T, Naruke T, for the Japanese Lung Cancer-Screening Research Group. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. *Int J Cancer*. 1992;50:230-237.
10. Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Evaluation of a clinic-based screening programme for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer*. 1999;23:77-85.
11. 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.
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. *Br J Cancer*. 2001;85:1326-1331.
13. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer*. 2001;34:325-332.
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. Cronin KA, Weed DL, Connor RJ, et al. Case-control studies of cancer screening: theory and practice. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:498-504.
16. Church TR. A novel form of ascertainment bias in case-control studies of cancer screening. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:837-847.
17. Conner RJ, Boer R, Prorok PC, et al. Investigation of design and bias issues in case-control studies of cancer screening using microsimulation. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:991-998.
18. 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.
19. The Research Group for Population-based Cancer Regis-
tration in Japan. Cancer incidence and incidence rates in
Japan in 1996: estimates based on data from 10
population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol*.
2001;8:410-414.