

がん検診に関する検討会	
平成 19 年 6 月 26 日	資料 5

資料 5 : 低線量 C T を用いた肺癌検診の有効性評価研究の状況

(中山参考人提出資料)

「低線量 CT を用いた肺癌検診の有効性評価研究の状況」

地方独立行政法人大阪府立病院機構
大阪府立成人病センター
調査部疫学課 課長 中山富雄

低線量 CT は、平成 5 年より東京から肺癌をなくす会で肺のスクリーニング検査に導入後、我が国を中心にして研究が行われてきた。これらの研究は次第に海外の研究者たちの知るところとなり、海外でも 2000 年頃から研究が報告されてきた。これらの研究は従来の胸部単純 X 線を用いた肺癌検診に比べて数倍の高い発見率と、1cm 前後の小型の肺腺がんを高頻度に発見するという点で共通している。しかし、がん検診の有効性を評価する最大にして国際標準である死亡率減少効果という指標に関しては、報告はほとんどないのが現状である。現時点までの国内外の研究報告を紹介するとともに、今後の研究のあり方を提言する。

1. 国内の研究

1-1 評価指標として発見率・腫瘍径・生存率などの中間指標のみとしている研究

表 1.

	東京から肺がんを なくす会 ¹⁾	長野県 地域住民検診 ²⁾	日立 健保組合健診 ³⁾	
CT装置	施設設置	CT検診車	施設設置	
検診対象者	40-79歳 会員	40歳以上 地域住民	50-69歳 健保組合員	
検診開始年～集計締切年	1993～1998	1996～1998	1998～2000	
初	初回受診者数	1,611	5,483	7,956
回	発見肺癌患者	14	23	36
検	発見率(%)	0.87	0.42	0.44
診	平均腫瘍径(mm)	19.8	15.1	17.0
	I A 期割合(%)	71	91	78
	5年生存率(%)	76.2	—	—
繰	延べ受診者数	7,891	8,303	5,568
り	発見肺癌患者	22	37	4
返	発見率(%)	0.28	0.45	0.07
し	平均腫瘍径(mm)	14.6	12.0	16.0
検	I A 期割合(%)	82	86	100
診	5年生存率(%)	64.9	—	—

1) Sobue T, et al: J Clin Oncol 2002; 20:911. (Radiology 1996)

2) Sone S, et al: British J Cancer 2001; 84:25. (Lancet 1998)

3) Nawa T, et al: Chest 2002; 122:15.

1-2 評価指標に不利益(過剰診断)を含めた研究

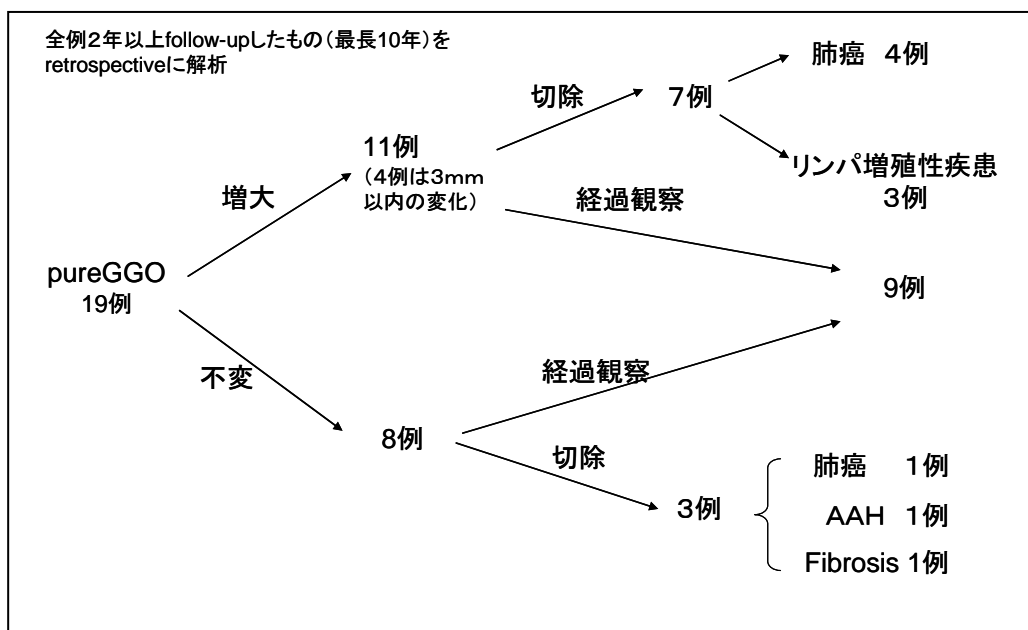


図1. K Kodama, et al. Ann Thorac Surg 2002;73:386-93 より作図

CT で発見される陰影で、精密検査として行われる高分解能 CT(High Resolution CT; HRCT)で陰影のほぼ100%がスリガラス状陰影と判断される場合、2年以上の追跡により約半数が増大、半数が不変であり、不変の中にも癌が確かに存在することを示す報告である。最長追跡期間は10年で発見時8mmの陰影が25mmに増大したが、病理病期I期であった。

1-3 評価指標に肺癌死亡率を含めた研究

表2. 研究班の歴史

H11 年度 厚生省老人保健事業推進費等補助金「肺がん検診における高速らせんCTの効果評価研究」班	研究計画立案 (ランダム化比較試験)
H13 年度 厚生労働科学研究費 21 世紀医療開拓推進研究事業「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	コホート研究の実施 (Japan Lung Screening Study)
H16 年度 厚生労働科学研究費 第3次対がん総合戦略事業「革新的な診断技術を用いたこれからの肺癌検診手法の確立に関する研究」班	

現在に至る。

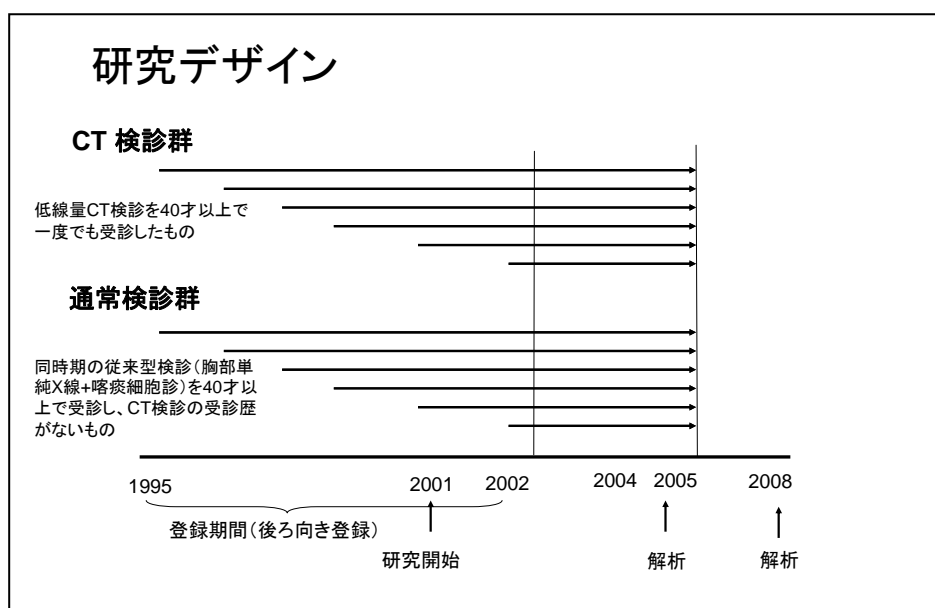


図2. Japan Lung Screening Study の研究デザイン

表3. 各地区の登録者数

	CT 検診群		通常検診群	
	男性	女性	男性	女性
千葉	2,031	2,333	3,475	7,541
東京 荒川	927	942	4,371	5,117
茨城 日立	8,577	1,964	0	0
神奈川	1,300	527	3,389	6,359
大阪	2,766	1,925	4,181	9,201
長野	4,200	3,574	7,341	15,090
岡山	830	57	1,169	122
新潟	5,306	1,323	7,972	4,147
愛媛	4,034	4,542	4,539	7,957
総計	29,971	17,187	36,437	55,534

CT 検診群 : 47,158 人

通常検診群 : 91,971 人

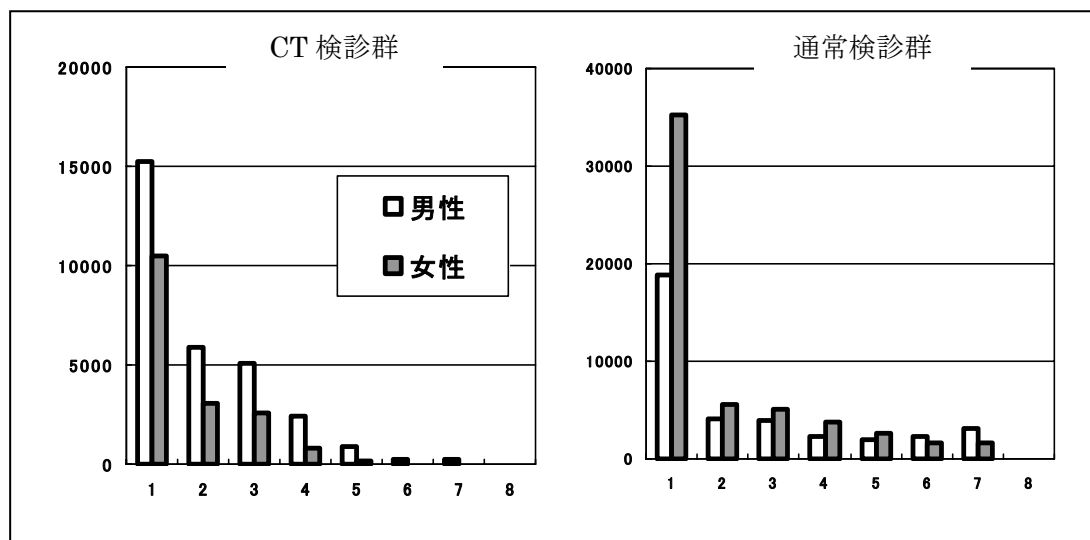


図3. 両群の受診回数

表4. 異動状況

	C T 検診群				通常検診群			
	男性		女性		男性		女性	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
現存	27,449	91.6	16,243	94.5	31,223	85.7	50,686	91.3
転出	1,320	4.4	637	3.7	1,903	5.2	2,323	4.2
不明	3	0	0	0	9	0	4	0
死亡	1,199	4.0	307	1.8	3,302	9.1	2,521	4.5
合計	29,971	100.0	17,187	100.0	36,437	100.0	55,534	100.0

新潟・愛媛は2002年12月31日まで、残り7地区は2005年12月31日までの追跡。

平均追跡期間；CT 検診群 5.4 年、通常検診群 7.0 年

表5. 粗死亡率

	C T 検診群		通常検診群		相対 死亡率	調整相対 肺がん 死亡率
	実測死亡数	粗死亡率	実測死亡数	粗死亡率		
	(対10万人年)		(対10万人年)			
男	(164,331.6人年)		(244,834.5人年)			
肺がん	115	70.0	273	111.5	0.63	1.17
全死因	1,199	729.6	3,302	1,348.7	0.54	
女	(59,198人年)		(403,150.4人年)			
肺がん	14	15.4	129	32.0	0.48	0.89
全死因	307	337.3	2,521	625.3	0.54	

表6. 期待死亡数と実測死亡数

	C T 検診群			通常検診群		
	死亡数	実測数	期待数	実測数	期待数	実測期待比
		O	E	O	E	O/E
男						
肺がん	115	160.9	0.72	273	373.4	0.73
全死因	1,197	1,858.5	0.64	3,302	4,324.2	0.76
女						
肺がん	14	26.2	0.54	129	151.6	0.85
全死因	307	489.3	0.63	2,521	3,264.0	0.77

現在までの結論

- 本研究においては、約5年強の平均追跡期間において、CT検診群、通常検診群とも一般集団に比べて全死因において死亡しにくい（self-selection bias）が働いている。
- 少なくともCT検診を一度受診しただけでは、肺癌死亡率が極端に減少することは期待できない。
- 女性においては、CT検診の受診により、肺癌死亡率が減少することが示唆された。

2. 国外の研究

2-1 評価指標として発見率・腫瘍径・生存率などの中間指標のみとしている研究

表7.

	ELCAP ⁴⁾	I-ELCAP ⁵⁾	LSS ⁶⁾	Mayo ⁷⁾	
検診対象者	60歳以上 喫煙者	40-86歳 喫煙者	55-74歳 重喫煙者	50-85歳 重喫煙者	
検診開始年～集計締切年	1993～1998	1993～2005	1996～1998	1998～2000	
初回	初回受診者数	1,000	31,576	1,660	1,520
回	発見肺癌患者数	34	348	30	31
検診	発見率(%)	3.4	1.1	1.89	2.04
	I期割合(%)	94	85*	53	71
繰り返し検診	延べ受診者数	2,195	27,456	1,398	記載されず
	発見肺癌患者数	15	64	8	34
	発見率(%)	0.68	0.23	0.57	記載されず
	I期割合	93.0		25	50
生存率(%)		80(74-85)*			

*; 初回、繰り返し含めたもの

4) Henschke CI, et al. Cancer 2001, 92:153-9. (ELCAP; Early Lung Cancer Action Project)

5) I-ELCAP investigators. NEJM 2006, 355(17): 1763-71. (I-ELCAP; International ELCAP)

6) Gohagan JK, et al. Lung Cancer 2005, 47: 9-15. (LSS; Lung Screening Study)

7) Swenson SJ, et al. Radiology 2005, 235:259-65.

2-2 評価指標に不利益(過剰診断)を含めた研究

I-EACAP: 手術関連死亡 0.5% (2 / 411)

Mayo : 腫瘍体積倍加速度 平均 813 日 3mm の腫瘍が 15mmになるのに 16年かかる。これらは死に至るのか?

2-3 評価指標に肺癌死亡率を含めた研究

表8.

	NLST	NELSON study
国名	米国	オランダ・ベルギー
開始年	2002(2004年に登録終了)	2003
対象者	55-74歳 重喫煙者 53,500人	50-75歳 男性喫煙者 28,000人
肺癌死亡率 減少の想定	20%reduction	25% reduction (検出力 80%)
方法	研究群 CT 検診 1,2,3 年目 対照群 単純 X 線検診	研究群 CT 検診 1,2,4 年目 対照群 無検診
追跡年数	4.5 年	10 年
最終解析予定	2009 年	記載なし

なお、前述の Mayo clinic での4年間の CT 検診受診者 1,520 名のシングルアームでの研究では、5 年未満の追跡により測定された肺癌死亡率が、70 年代に行われた胸部単純 X 線による検診を評価した Mayo Lung Project の肺癌死亡率と変わらないと報告されている(Swenson SJ, et al. Radiology 2005, 235: 259-65.)。

3. 低線量 CT 検診の有効性評価研究に関する提言

JLSS の中間解析結果、Mayo の研究結果等から見て、低線量 CT による肺がん検診を現時点で普及させることで、肺がん死亡率を容易にかつ大幅に減少させるということは期待できない。現状の単純 X 線による肺がん検診に比べて、ある特定のリスクグループに対して、特定の受診間隔で行うことで、肺がん死亡率を減少させることが可能になることは想像できるが、まだ現時点で確定的証拠はなく、一方で高頻度に発見される進行速度の極めてゆるやかな肺胞上皮置換型の高分化腺がんのどの程度が、放置しても死に至らないもの(過剰診断)であるかも定かではない。したがって、低線量CTに関しては有効性評価の研究と不利益である過剰診断割合に関する研究が必要である。

もちろん欧米ですで行われている研究の結果を待つという方法もあるが、我が国と欧米の CT 検診の成績の間には大きな差が存在する。欧米の発見肺がんには、我が国での発見肺がんの大半を占める肺胞上皮置換型肺腺がんが少なく充実型低分化腺がん多いこと、2,000 人規模の小規模 RCT である LSS において、発見肺がん中の進行がん(病期 III~IV)の割合が CT 検診群で 41%(単純 X 線群が 45%)と非常に多かったこと(Gohagan JK, et al. Lung Cancer 2005, 47: 9-15.)などである。読影の技術の差ばかりではなく、人種や環境の差が存在する可能性があり、国外の研究結果を国内に応用することが可能とは言い難い。もし 2009 年に最終解析を実施する NLST において低線量 CT の有効性が証明できなかった場合は、たとえ国外の単独の研究結果であっても、我が国で行われている肺がん検診に対して致命的なダメージを与えることが懸念される。

低線量 CT による肺がん検診は、我が国で開発されたすぐれた医療技術であり、開発者である我が国から質の高い研究結果を世界に発信していく義務が存在すると考える。

そこで、以下の研究計画を提言する。

3-1 有効性評価に関する研究

JLSSは、追跡期間を更に延長させる予定であるが、統計法改正により人口動態調査死亡小票の閲覧による死因の把握が極めて困難な状況である。関係各位のご協力をお願いしたい。

新たな研究計画としては、

A) 前向き研究

ランダム化比較試験 : 国際的にはスタンダードな研究手法であり、もっとも偏りが混入しにくく、得られた結果が理解しやすい。本人からの同意を得ているため、異動や死因を把握する際に「個人情報保護」を理由に拒否される可能性が少ない。さらにランダム化比較試験で得られた成績は、事業化された場合の精度管理の基準値として利用できるなどの利点もある。我が国では、費用や研究期間の問題から、ランダム化比較試験を実施しなかったが、それ以外の研究手法では、たとえ有効性があるという結果が得られたとしても、信頼性に疑問があるという批判を招きやすい。大規模ランダム化比較試験の実施が直ちにできない場合でも、研究の実施可能性を見極めるための小規模ランダム化比較試験を今すぐにでも開始するべきである。

コホート研究 : ランダム化を行わない対照群を設けた研究。特定地域の検診費用を全額研究費負担とし、検診が事業ではなく研究であり予後調査を実施することに関する同意を本人から得る。研

究群はCT検診を数回実施し、対照群は単純X線検診を数回行う。解析の段階で、年齢・喫煙などの因子を調整する。

B) 後ろ向き研究

症例対照研究：すでに行われたCT検診の実施地域から、肺がん死亡を症例、非肺がん死亡者を対照としてCT検診の受診率を比較する。実施の条件として、対象者名簿が存在し、受診歴がすべて把握できること、交絡因子である喫煙歴・喫煙指数が把握されていることなどが必須である。また肺癌死亡を把握する方法として、地域がん登録の存在あるいは人口動態死亡小票の目的外使用が不可欠である。また転入・転出などの異動情報の把握のため、住民基本台帳などの照合も必要である。対象集団の受診率として50%程度であれば、サンプルサイズを小さくすることが可能である。

地域相関研究：すでに事業としてCT検診が行われた地域があり、その地域での肺がん死亡・全死因死亡率・地域での肺がん罹患率・罹患肺がんのstageを非実施地域との間で比較する。ただしその実施にあたっては、精度の高い地域がん登録の存在が必須となる。また対象集団に占める受診率が50%以上ないと、差を検出できないと考えられる。

3-2 不利益に関する研究

CT検診発見肺野病変のうち、すりガラス状陰影を呈する病巣の大規模追跡調査を実施する。すでに専門医療機関で相当数が経過観察をされていると考えられる。この中には切除を希望せず追跡を希望される方も多く、これらの方に研究であることを説明し、retrospectiveに登録し、追跡する。画像所見別に腫瘍倍加速度、放置された場合の予後を評価する。