

宮城県における肺癌検診の有効性評価 数学モデルによる計算

飯沼 武¹

要旨 **目的**．本研究は宮城県で行われた肺癌検診の症例対照研究がオッズ比 0.54 という好成績を出したことに對して、その信憑性を確かめるために別の方法論を使ってその成績を検討した。**方法**．overdiagnosis 群を考慮した決定論的癌検診モデルを用いて、検診群と対照となる検診不介入群を想定し、両群の死亡数から相対リスク (RR) とリスク差 (RD) を計算し、前述のオッズ比と比較した。モデルに代入する数値は宮城県の成績を利用した。その中にはスクリーニング検査の感度、精検受診率、検診群の致命率、不介入群の致命率などが含まれる。**結果**．代入した数値の中で最も重要なものは検診群の致命率であって、宮城県の成績は 39% と極めて好成績であった。これらの数値をもとに計算した RR は検診群に overdiagnosis が存在しないとした場合で、0.65 - 0.71 で仮定した致命率に依存した。この値は症例対照研究で報告されたオッズ比 0.54 よりは悪いが、統計的に有意な減少であった。**結論**．宮城県の現行の肺癌検診は数学モデルによる計算でも RR = 0.65 - 0.71 となり、それは統計的にも有意な減少であった。しかし、この数値は日本全体には当てはまらない可能性が大きい。(肺癌、2002;42:169-173)

索引用語 肺癌、宮城県肺癌検診、オッズ比、相対リスク、数学モデル

Evaluation for Efficacy of Lung Cancer Screening in Miyagi Prefecture by Means of A Mathematical Model

Takeshi Iinuma¹

ABSTRACT **Objective.** The objective of this study is to confirm the result of a case-controlled study for lung cancer mass screening in Miyagi Prefecture using a deterministic model method. **Methods.** A mathematical model of cancer screening is used for calculating numbers of lung cancer deaths in the screened population and those of the unscreened population in Miyagi Prefecture. Numerical values for various parameters have been obtained from the results of a screening program of Miyagi Prefecture such as the sensitivity of screening tests, ratio of participation in secondary examinations and fatality in the screen-detected lung cancer group and that in the unscreened lung cancer group. These values were introduced into the model and relative risk (RR) for screened/unscreened was obtained. Finally the calculated RR was compared with the odds ratio (OR) reported in a case-controlled study. **Results.** Among various numerical values used, the most important one was the fatality in the screen-detected lung cancer which is 39%. Calculated relative risk (RR) is between 0.65 and 0.71 depending upon the different fatality values of the screened population. This RR is worse than the reported OR of 0.54, but was statistically significant. **Conclusion.** The calculated RR of Miyagi lung cancer screening is 0.65-0.71 which is statistically significant in reducing the mortality of lung cancer. (JJLC. 2002; 42:169-173)

KEY WORDS Lung cancer, Miyagi screening, Odds ratio, Relative risk, Mathematical model

¹放射線医学総合研究所。
別刷請求先：飯沼 武，〒152-0004 目黒区鷹番 1-17-20
(e-mail:iinuma@sit.ac.jp)。

¹National Institute of Radiological Sciences, Japan.

Reprints: Takeshi Iinuma, 1-17-20, Takaban, Meguro-ku, Tokyo
152-0004, Japan (e-mail:iinuma@sit.ac.jp)

Received February 7, 2002; accepted March 5, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

目的

がん研究助成金藤村班の症例対照研究はある特定の検診施設における検診の有効性の指標としてオッズ比 (OR) 0.5 程度のかなり良好な値を報告し、間接 X 線写真を主体とする現行の肺癌検診の死亡率減少を示唆した。一方、筆者は以前から数学モデルを利用した癌検診の有効性評価の研究を行っているが、上記の報告に対し、まったく別の方法論を用いて現行の肺癌検診の評価を試みた。比較の対象に選んだのは宮城県の成績である。そのため、計算に必要なデータは文献¹の佐川よりご提供頂いた。本報告では佐川らの求めた OR と筆者のモデルから得られる相対リスク (RR) を比較して、その正確度を検討するとともに、日本の肺癌検診の現状についても触れた。

方法と対象

筆者は前報²において、胸部検診用 CT (LSCT) による肺癌死亡の減少を予測する方法論を報告した。しかし、LSCT 検診の発見肺癌には小型の早期癌が多く含まれるため、発見肺癌の中に overdiagnosis (OD) 群が存在する可能性を否定できない。そのため、全てのがん検診に対して適用できる OD 群を考慮したモデル³を作成し報告した。今回の計算にはこの OD モデルを用いる。

検討した対象は宮城県の間接 X 線検診 (IX) 群とそれに対応する検診不介入群の 2 群で、この 2 群は完全に同一集団であるとした仮想的な RCT を想定する計算である。これから IX 群対不介入群間の死亡率減少に対する相対リスク (RR) とリスク差 (RD) を計算により予測する。さらに、IX 群には OD 群が存在しない場合とする場合を想定し、OD 群が RR と RD にどの程度の影響をもたらすかも検討する。

ここで求められた RR は佐川らのオッズ比 (OR) と直接、比較できる数値であるので、本計算で得られた数値と佐川らの結果を比較評価する。

計算においては以下の仮定をおく。

仮定 1: IX 群では毎年検診を実施して、集団全員が受診しており、定常状態にある。すなわち、検診はかなり長い期間実施されているものとする。

仮定 2: IX 群にはある一定の overdiagnosis (OD) 群が含まれており、この OD 群は致命率 0%、すなわち、放置しても肺癌では死亡しないとする。

仮定 3: 不介入群には OD 群は存在しないものとする。

仮定 4: 不介入群の致命率が検診群偽陰性例と検診不実施例で同一であるとする。

すなわち、検診群から何らかの理由で落ちて、次の検診までに外来で治療を受けた群の致命率が検診を実施しなかった場合の外来群の致命率と同じとする。偽陰性例

には見逃し例と中間期癌を含む。

計算式の詳細はすでに報告済みであるので³、最終結果の式を示す。

まず、記号の定義を行う。

(1) 記号の定義

P: 集団数, D: 罹患率, γ : OD 群の割合 1.0, Fs: スクリーニング検査の感度, DFs: 発見率, S: 精密検査受診率, Fd: 精密検査の感度, Us (IX): IX 検診発見治療群の致命率, Uo: 不介入群の致命率

A: IX 群の死亡数, B: 不介入群の死亡数, RR (= A/B): 相対リスク, RD (= B - A): リスク差

(2) 検診不介入群の死亡数 (基礎リスク \times B)

まず、最初に不介入群の死亡数を求めておく。これは基礎リスクである。

$$B = PDU_o \dots\dots\dots [1]$$

これは簡単に肺癌罹患数に不介入群の致命率を乗じたものである。この群には OD 群は当然、含まれない。この群は症状をもって外来を訪れるからである。

(3) IX 群の死亡数 (A)

IX 群における死亡は (a) 検診発見治療群、(b) 精密検査偽陰性群、(c) 精密検査不受診癌群および (d) スクリーニング検査偽陰性群より生ずる。このうち、(a) の検診治療群には IX 群といえども OD 群が含まれる可能性が高い。(b)、(c)、(d) には OD 群はないと仮定してよい。これらの群は症状をもって外来を訪れるからである。³

上の 4 群を合計したものが IX 群の死亡数 (A) である。

$$A = PDF_s SF_d (\gamma U_s (IX) - U_o) + PDU_o \dots\dots\dots [2]$$

[2] 式では $U_o > U_s (IX)$ であるから、 γ の値によっては第一項はマイナスである。第二項は [1] 式の不介入群の死亡数であるから、第一項が不介入群からの死亡数減少である。もし、検診群が OD 群を含む場合には γ が 1.0 以上となるので、IX 群の致命率 $U_s (IX)$ が OD 群を含まない場合に比して、 γ 倍に増加し、不介入群の致命率 U_o との差が減少して、A が増えることになる。また、OD 群が存在しない場合は $\gamma = 1.0$ であるから、[2] 式は以前のモデルと等しくなる。²

(4) 相対リスク (IX 群/不介入群の死亡数の比 \times RR):

$$RR = A/B$$

RR は [1]、[2] 式より、次のような式になる。

$$\begin{aligned} RR &= (PDF_s SF_d (\gamma U_s (IX) - U_o) + PDU_o) / PDU_o \\ &= 1 - Fs SF_d (U_o - \gamma U_s (IX)) / U_o \\ &= 1 - Fs SF_d (1 - \gamma U_s (IX)) / U_o \dots\dots\dots [3] \end{aligned}$$

OD群が存在する時は $\gamma > 1.0$ であるから、OD群が含まれない場合($\gamma = 1.0$)に比してRRは増加し、1.0に近づく。 $\gamma U_s(IX) = U_o$ のとき、[3]式の第二項が0となり、 $RR = 1.0$ となる。すなわち、死亡数減少効果は0になる。また、逆に $\gamma > U_o/U_s(IX)$ では $RR > 1.0$ となり、IX群のリスクが不介入群のそれを上回ることになる。

(5) リスク差 (IX群/不介入群の死亡数減少) (RD):

$$RD = B - A$$

RDも[1],[2]式より、次のような式になる。

$$RD = PDU_o - \{ PDF_s SF_d (\gamma U_s(IX) - U_o) + PDU_o \} \\ = PDF_s SF_d (U_o - \gamma U_s(IX)) \dots\dots\dots [4]$$

この場合もOD群の存在時は $\gamma > 1.0$ であるから U_o と $\gamma U_s(IX)$ との差が小さくなり減少する。 $\gamma U_s(IX) = U_o$ のとき、 $RD = 0$ となり、RRも1.0であり、死亡数減少は0である。また、 γ の数値によっては $\gamma U_s(IX) > U_o$ となることもあり、その場合はRDがマイナスになり、検診を実施することによって死亡数が増えることがあることを意味している。

[3],[4]式で注目されることはRRの算出にはDは必要ないが、RDの計算にはそれが絶対値であるために必要である。

(6) 相対リスク (RR) の95%信頼区間 (CI)

RRの95%CIは下記の近似式で求める⁴

$$RR(U) = (RR) \exp[+ 1.96(1/A + 1/B)^{1/2}] \dots [5-1]$$

$$RR(L) = (RR) \exp[- 1.96(1/A + 1/B)^{1/2}] \dots [5-2]$$

RR(U), RR(L): RRの95%信頼区間の上限値(U), 下限値(L)

$RR(U) > 1.0$ の時は、RRは統計的に有意な減少ではなくなる。ここでもAとBが絶対値であるため、PとDを仮定しなければならない。

結果

宮城県の肺癌検診(間接X線撮影(IX)と喀痰併用による集団検診)について数学モデルによる計算を行った。理論式に代入する数値として以下の値を用いた。

まず、集団数PとしてIX群、不介入群とも30万人とし、完全に同一集団とする。罹患率は $D = 70/10$ 万人年とする。すなわち、二つの集団合計で60万人年を観察することを想定した仮想的なRCTをシミュレートするものである。このPとDは宮城県の1年間の数値とほぼ同じである。これはRDとRRの95%信頼区間を計算するために必要とするものである。

Fsは佐川ら⁵より、75%(村上の定義)とした。筆者のモデルで用いる感度は村上の定義に近いのでこの値を採

用した。これは胸部X線と喀痰細胞診を併用した検診の数値である。Sは宮城県の実測値で89.5%とされている。Fdは精度が高いと仮定して、95%を採用した。

最も重要な因子である $U_s(IX)$ は次のように推定した。高橋⁶によると、宮城県の肺癌集団検診の成績では肺癌死亡をeventとする5年生存率は61%、全死亡をeventとする5年生存率は51%である。そこで前者の61%を採用し、 $100 - 61 = 39\%$ を $U_s(IX)$ とした。ただし、この数値は本モデルで最も重要なものであるため、61%がlead time biasによって5%低下する(56%)と仮定し、 $U_s(IX)$ のもう一つのオプションとし44%も計算した。

U_o は次のように推定した。宮城県のがん登録によると、昭和57~60年の実測肺癌生存率はほぼ15%であった。そこで U_o は85%とした。

OD群については無しと20%、すなわち、 $\gamma = 1.0$ と1.2をIX群に仮定した。

これらの数値を[1],[2]式に代入して、IX群と不介入群の死亡数を計算する。

(1) 不介入群の死亡数(基礎リスク)

$$P = 30 \text{ 万人}, D = 70/10 \text{ 万人年の場合}$$

$$B = PDU_o = 3 \times 70 \times 0.85 = 179 \text{ 人/年}$$

(2) IX群の死亡数

$$A = PDU_o + PDF_s SF_d (\gamma U_s(IX) - U_o)$$

(2-1) OD群なし($\gamma = 1.0$), $U_s(IX) = 0.39$

$$A = 117 \text{ 人/年}$$

(2-2) OD群あり($\gamma = 1.2$), $U_s(IX) = 0.39$

$$A = 127 \text{ 人/年}$$

(2-3) OD群なし($\gamma = 1.0$), $U_s(IX) = 0.44$

$$A = 124 \text{ 人/年}$$

(2-4) OD群あり($\gamma = 1.2$), $U_s(IX) = 0.44$

$$A = 135 \text{ 人/年}$$

(3) 相対リスク (IX群/不介入群の死亡数の比)

(3-1) OD群なし($\gamma = 1.0$), $U_s(IX) = 0.39$

$$RR = 117/179 = 0.65$$

(3-2) OD群あり($\gamma = 1.2$), $U_s(IX) = 0.39$

$$RR = 127/179 = 0.71$$

(3-3) OD群なし($\gamma = 1.0$), $U_s(IX) = 0.44$

$$RR = 124/179 = 0.69$$

(3-4) OD群あり($\gamma = 1.2$), $U_s(IX) = 0.44$

$$RR = 135/179 = 0.75$$

(4) リスク差 (IX群/不介入群の死亡数減少)

$$P = 30 \text{ 万人}, D = 70/10 \text{ 万人年の場合}$$

(4-1) OD群なし($\gamma = 1.0$), $U_s(IX) = 0.39$

$$RD = (179 - 117) = 62 \text{ 人/年}$$

(4-2) OD群あり($\gamma = 1.2$), $U_s(IX) = 0.39$

$$RD = (179 - 127) = 52 \text{ 人/年}$$

(4-3) OD群なし($\gamma = 1.0$), $U_s(IX) = 0.44$

$$RD = (179 - 124) = 55 \text{ 人/年}$$

$$(4-4) \text{ OD 群あり } (\gamma = 1.2), U(\text{IX}) = 0.44$$

$$RD = (179 - 135) = 44 \text{ 人/年}$$

(5) RR の 95% 信頼区間

$$P = 30 \text{ 万人}, D = 70/10 \text{ 万人年の場合}$$

$$(5-1) \text{ OD 群なし } (\gamma = 1.0), U(\text{IX}) = 0.39$$

$$RR(U) = 0.82 \quad RR(L) = 0.51$$

$$(5-2) \text{ OD 群あり } (\gamma = 1.2), U(\text{IX}) = 0.39$$

$$RR(U) = 0.89 \quad RR(L) = 0.57$$

$$(5-3) \text{ OD 群なし } (\gamma = 1.0), U(\text{IX}) = 0.44$$

$$RR(U) = 0.87 \quad RR(L) = 0.55$$

$$(5-4) \text{ OD 群あり } (\gamma = 1.2), U(\text{IX}) = 0.44$$

$$RR(U) = 0.94 \quad RR(L) = 0.60$$

上の計算で 4 種のケースとも $RR(U) < 1.0$ であるから、死亡率減少は有意である。

考 察

佐川らは宮城県の現行の肺癌検診について症例対照研究の結果、IX 群の検診不介入群に対する死亡に対するオッズ比 (OR) が 0.54 程度になることを報告した。¹ この値は今まで報告されていた Sobue ら⁷ の OR が 0.72 であるのに比べると非常に良好な値であることが注目される。

そこで筆者は宮城県の結果に対して、全く別の方法論を使って IX 群と不介入群の間の相対リスク (RR) を計算することを試みた。方法は筆者らが報告してきた癌検診の数学モデルによる。そのために、モデルに代入する数値が必要であるが、宮城県の検診を担当してこられた佐川らより提供されたデータを利用した。

まず、スクリーニング検査の感度 F_s は文献⁵ のうちの村上の定義である 75% を利用した。この定義が筆者のモデルで定義している感度に最も近い内容だからである。この値は他の報告と比較しても妥当な数値であると考えられる。精検受診率 S は実測値の 89.5% を利用した。この数値は全国的なそれよりもかなり高い値であるが、宮城県の検診の精度が良好であるためであろう。最も注目すべき数値は検診群の致命率 $U(\text{IX})$ である。文献⁶ によると、肺癌死亡を event とする 5 年生存率が 61%、全死亡を event とする 5 年生存率が 51% である。この数値は現行の肺癌検診の 5 年生存率としては非常に高い値である。例えば、良質な検診として知られている「東京から肺がんをなくす会」の直接 X 線による検診で実測された肺癌 5 年生存率が 50% であることから考えてもとても高い数値である。そこで本論文で用いる数値としては致命率として 39% (100 - 61) と lead time bias の可能性を考慮して、5% 高い 44% の 2 種の数値を使って計算した。最後に宮城県の不介入群の致命率 U_0 としては、がん

登録による肺癌 5 年生存率が 15% であることから、85% を使った。この数値も全国平均から見ると、やや高めの値ではあるが、妥当な数値である。

これらの数値を式 [1] から [4] に代入すると、死亡数 A と B が求められ、それらから RR と RD が計算できる。IX 群には OD 群が存在しない場合 ($\gamma = 1.0$) と 20% 存在する場合 ($\gamma = 1.2$) を想定した。U (IX) = 39% の場合で RR は 0.65 から 0.71 となり、44% では 0.69 から 0.75 と悪くなる。OD 群が存在しなかったとしても、これらの RR は佐川らの文献¹ の OR より大きい数値である。むしろ、以前に Sobue らが報告⁷ した 0.72 とよく一致している。また、もし、宮城県の IX 群に OD 群が 20% 存在していたと仮定すると、RR はさらに増加することがわかる。

ただし、文献¹ の OR は OD 群の影響は受けていないと考えられ、本研究との不一致は可能性としては選択バイアスである。一般に症例対照研究の OR は過大評価されることが多いといわれている。

次にリスク差 (RD) については宮城県全体として毎年 30 万人が肺癌検診を受診し、罹患率は平均 70/10 万人年として計算した。そうすると、基礎リスクは 179 人/年であり、検診によって 44 ないし 62 人が救命されていることになる。

また、RR の 95% CI を計算すると、上記の集団 (2 × 30 万人) に対してのトライアルでは計算した 4 つのケースでいずれも $RR(U) < 1.0$ で、統計的に有意な減少を示した。これは佐川らの結果と一致している。

一方、宮城県のデータとともに報告された新潟県と岡山県の肺癌検診^{8,9} の評価成績でも OR = 0.5 程度の数値を報告しているの、両県の 5 年生存率を調べたところ、48% でかなり高い値であった。その事実を考慮すると、今回、文献¹ で発表されたこれら 2 施設の RR も良好である可能性が高い。

今回の研究から言えることは現行の肺癌検診でも精度を十分に高めて実施すれば、この 3 施設のように OR = 0.6 程度を達成できることを示したことである。しかし、味木ら¹⁰ による全国的ながん登録の肺癌検診 5 年生存率は約 30% であり、現状では全国レベルでこの 0.6 を達成することは困難であり、そのためには精度管理を組織的に実施して全国の検診施設の底上げを図ることが必要である。

もう一つの問題は IX 検診でも OD 群は全く存在しないとしてよいかということである。今回は OD 群が 20% の場合を試算してみたが、これは RR に重大な影響を与える。関係者の検討を期待する。

結 論

佐川ら¹ による宮城県の肺癌検診のオッズ比 (OR) 0.54

という数値に対し、筆者らはまったく別の数学モデルと宮城県の同一集団における肺癌検診のデータを用いて、相対リスク (RR) を計算した。その結果、OD 群が存在しない場合は $RR = 0.65 \sim 0.71$ という数値を得、RR の減少は統計的にも有意であった。この値は 0.54 よりは悪い値であるが、現行の肺癌検診としては優れた数値である。このような RR は宮城県の肺癌 5 年生存率が 61% という高い値によって生じているものである。

全国的な肺癌検診の 5 年生存率はとてもこのような高い数値には達していない。もし、日本の現行の肺癌検診の OR を 0.6 程度にするためには成績の低い多くの肺癌検診施設の精度を底上げする精度管理システムを全国的に整備しなければならない。

謝辞：貴重な文献を提供され、また、本稿に対して詳細なコメントを寄せられた金沢医科大学呼吸器外科佐川元保先生、国立仙台病院齋藤泰紀先生に深謝します。

REFERENCES

1. 佐川元保, 齋藤泰紀, 佐藤雅美, 他. 宮城県での肺癌死亡減少効果に関する症例対照研究. 厚生省がん研究助成金藤村班 平成 9-10 年度研究報告書(速報). 肺がん検診は有効か? 1999:6-9.
2. 飯沼 武. 肺癌検診における死亡率減少の予測シミュレーション LSCT 検診も含めて. 肺癌. 1999;39:805-812.
3. 飯沼 武, 館野之男, 松本 徹. 胸部検診 CT(LSCT)による肺癌検診の死亡率減少効果 overdiagnosis を考慮した場合. 日本胸部臨床. 2001;60:284-290.
4. RS Greenberg. 医学がわかる疫学. 熊倉伸宏, 訳. 東京: 新興医学出版社; 1998:141.
5. 佐川元保, 齋藤泰紀, 高橋里美, 他. 高危険群における喀痰細胞診と胸部 X 線写真を併用した肺癌集検の感度と特異度. 肺癌. 1994;34:1-5.
6. 高橋里美. 宮城県における肺癌集団検診の成績と肺癌死亡率からみた検診評価に関する研究. 加齢研誌. 1994;46:13-30.
7. Sobue T, Suzuki T, Naruke T. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. *Int J Cancer*. 1992;50:230-237.
8. 横山 晶. がん検診の成績: 肺がん検診. がん検診評価推進事業報告書. 新潟県福祉保健部; 1999:40-88.
9. 玄馬頭一, 喜多嶋拓士, 西井研治, 他. 岡山県における肺癌検診成績の推移と有効性の評価. 日本呼吸器学会雑誌. 2001;39:174.
10. 味木和喜子, 松田 徹, 佐藤幸雄. 他. 地域がん登録における生存率計測の標準方式の検討. 癌の臨床. 1998;44:981-993.