

### 1. 肺癌の X 線写真による検診は有効であるか

富 永 祐 民

愛知県がんセンター

わが国では結核死亡率の低下と前後して肺癌が増加してきたために、結核検診に便乗する形で古くから全国的に肺癌検診が行われてきた。国際的にみると、米国では Mayo Lung Project<sup>1,2</sup>の結果 X 線検査による肺癌検診の死亡率低下効果が証明されなかったために、肺癌検診は行われず、喫煙対策を中心として肺癌予防対策が進められてきた。わが国の肺癌検診の研究者を中心に Mayo Lung Project の問題点(重点検診群の検診受診率が低いこと、対照群の肺癌検診受診率が高いことなど)が指摘されているが、国際的には Mayo Lung Project の結果は依然尊重されており、肺癌検診は研究ベースで行われている程度である。わが国でも以前に肺癌検診の死亡率低下効果を証明するためのランダム比較試験(RCT)が企画されたが、予算面の制約などもあり、実現しなかった。わが国では肺癌検診に限らず、癌検診の死亡率低下効果を評価するための適切な対照群をおいた大規模な RCT は実施されておらず、また実施できる見通しも立っていない。そのため、次善の策として患者・対照研究法を用いて肺癌検診の死亡率低下効果を評価する研究が行われてきた。わが国ではこれまでに 6 件の患者・対照研究が行われており、総合的に評価すると、肺癌検診の死亡リスクの低下度は約 0.5 程度と推計されている(後述、佐川)。残念ながら患者・対照研究法では自己選択バイアスなど、いろいろなバイアスの影響を受ける可能性があり、過去の検診受診歴、喫煙歴などで補正しても RCT の結果と同等には評価されない。しかし、肺癌検診の専門家の指導の下に高精度の肺癌検診が行われた場合は現行法の肺癌検診でも肺癌死亡リスクが半減する可能性があり、肺癌検診の実施を正当化することができる。

今回、日本肺癌学会の肺癌ワークショップ「EBM に基づく肺癌診療の Pros and Cons」の課題として、「肺癌の X 線写真による検診は有効である」が取り上げられ、金沢医科大学呼吸器外科の佐川元保氏が Pro の立場で、国立がんセンター研究所がん情報研究部の祖父江友孝氏が Con の立場で報告した。祖父江氏は肺癌検診の死亡率低下効果に関して鋭い指摘を行っているが、問題提起に終わっている。わが国では肺癌検診がかなりひろく行政施策として行われている追い風を受けて、最近の患者・対照研究から肺癌検診の死亡率低下効果が示唆されたので、佐川氏がやや優勢の感があった。本格的に Pro と Con の立場で意見交換を行うためには、肺癌検診に批判的な外国の研究者に Con の立場で参加してもらうべきであったが、今回のワークショップでは肺癌検診の死亡率低下研究の経験がありながらもわが国の肺癌検診を冷静に眺めている祖父江氏に Con の立場で参加していただいた。

これまでに行われている通常の X 線検査に基づいた肺癌検診の精度、特に早期癌発見の感度には限界があり、ヘリカル CT 等を用いたさらに精度の高い肺癌検診法を開発する必要がある。幸い、通常の X 線検査法を用いた肺癌検診とヘリカル CT による肺癌検診の死亡率低下効果を評価するための大規模な前向き研究が行われつつあり、その成果が期待される。

わが国では 1998 年以降男女合計の肺癌死亡数が胃癌死亡数を上回り 1 位となった。外国、特に欧米先進国では喫煙対策を中心に肺癌予防対策が進められた結果、多くの先進国では男性の喫煙率が低下し、その後肺癌死亡率も低下傾向を示している<sup>3</sup>。わが国でも男性の喫煙率は徐々

に低下しつつあり，これを反映してか，80 歳以上の超高齢者を除いて男性の肺癌死亡率は頭打ち傾向からわずかながらも低下傾向に転じつつある兆しが観察されている．わが国では喫煙対策を一層推進することにより近い将来には欧米諸国と同じように，肺癌死亡率が低下してくることが望まれる．

#### REFERENCES

---

- 1 . Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer*. 1991;67:1155-1164.
- 2 . Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1308-1316.
- 3 . 黒石哲生，西川陽子，富永祐民，他．世界各国のがん死亡の動向 33 カ国における部位別がんの年齢調整死亡率(1953～92年)．富永祐民，大島 明，黒石哲生，他，編．がん統計白書 罹患/死亡/予後 1999. 東京：篠原出版；1999：256.

## 肺癌の X 線写真による検診は有効であるか

Pro: 佐川元保<sup>1</sup>・杉田 真<sup>1</sup>・佐久間勉<sup>1</sup>

**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 Sagawa<sup>1</sup>; Makoto Sugita<sup>1</sup>; Tsutomu Sakuma<sup>1</sup>*

**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.(*JJLC*. 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

<sup>1</sup> 金沢医科大学呼吸器外科.

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical Univer-

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)肺がん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<sup>1,2</sup>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<sup>3,4</sup>とCzechoslovakian Study<sup>5</sup>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<sup>6,7</sup>日本に2つ<sup>8,9</sup>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<sup>9</sup>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<sup>8</sup>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<sup>10-14</sup>そのうち3つ<sup>11-13</sup>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<sup>14</sup>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、肺がん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<sup>4</sup>)、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<sup>3,4</sup>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、そうでないとす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、ということも多く研究者が指摘している<sup>15,16</sup>

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」ということになる。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ってもエビデンスとして信頼性が高く重要であると考えらるべきであるが、「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<sup>10-14</sup> 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<sup>17,18</sup>。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<sup>11</sup> 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<sup>14</sup> および新潟<sup>12</sup> 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<sup>13</sup> 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 Bias<sup>19</sup> 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<sup>20</sup>) 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<sup>21,22</sup> 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<sup>23,24</sup>、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<sup>25</sup>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、是が非でも 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<sup>26,27</sup>。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」<sup>28</sup>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<sup>27</sup>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<sup>29,30</sup>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, Khlal 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.

## 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<sup>1</sup>

**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 Sobue<sup>1</sup>

**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<sup>1</sup>, American Cancer Society<sup>2</sup>, US Preventive Services Task Force<sup>3</sup>, The Cochrane Database of Systematic Reviews<sup>4</sup> 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。

<sup>1</sup> 国立がんセンター研究所がん情報研究部。

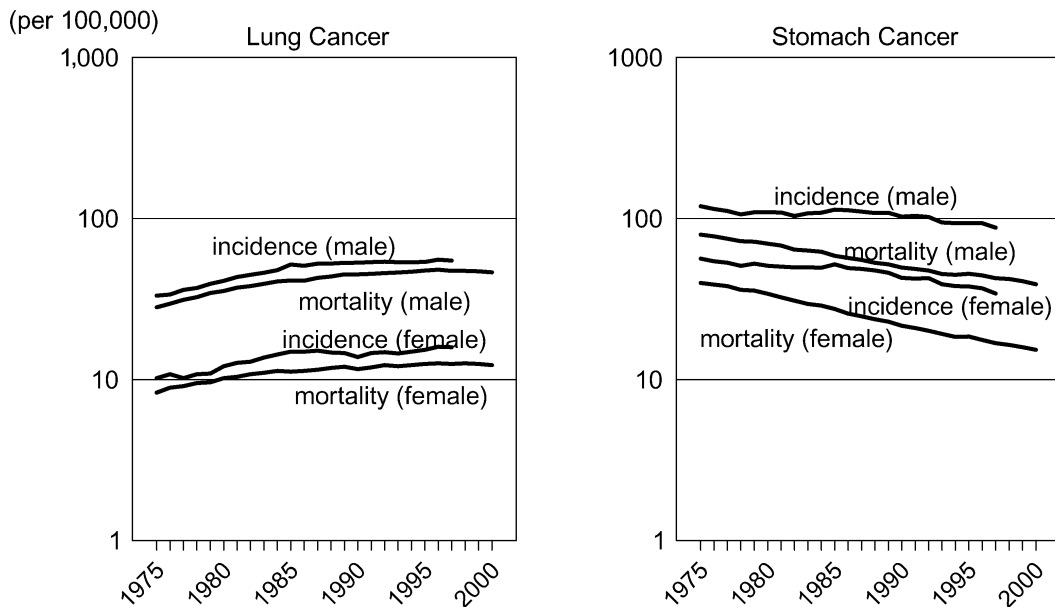
別刷請求先: 祖父江友孝 国立がんセンター研究所がん情報研究部, 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1。

<sup>1</sup>Cancer 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<sup>3,5-7</sup>。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。<sup>8</sup> 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な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 年間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<sup>9-14</sup>。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<sup>15-17</sup>。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が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<sup>18</sup>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)<sup>9</sup>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。一般に普及ができない技術は、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/](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](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, Prorok PC, eds. *Cancer Screening*. New York: Marcel Dekker; 1999:327-377.
8. Gohagan JK, Prorok 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 Registration 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.