

## 繰り返し低線量 CT 検診からわかること

関 順彦<sup>1</sup>・江口研二<sup>1</sup>・金子昌弘<sup>2</sup>・大松広伸<sup>3</sup>・柿沼龍太郎<sup>4</sup>・  
松井英介<sup>5</sup>・楠本昌彦<sup>6</sup>・土田敬明<sup>2</sup>・西山祥行<sup>7</sup>・森山紀之<sup>4</sup>

**要旨**—— 肺癌 CT 検診の有効性は、肺癌死亡率の減少が証明されて初めて効果があると判断されるが、現在のところランダム化比較試験に基づく結果報告はなされていないため、肺癌死亡率の減少は証明されていない。2009 年以降には現行のランダム化比較試験の結果が発表される予定であるが、それまでは症例研究の結果に基づいて繰り返し CT 検診の有効性を推測せざるを得ない。このような中、「東京から肺がんをなくす会」による症例研究で初めて肺癌死亡率の減少を間接的に示唆するステージシフトの存在が示された。また、この研究結果からは、現行のランダム化比較試験の試験デザインが肺癌死亡率の減少を証明するための十分な検出力をもたない可能性についても示唆された。従って、ランダム化比較試験の結果が negative に終わってしまった場合でも、繰り返し CT 検診が即有効でないと単純に結論するのではなく、試験デザインそのものを再検討するべき必要性についても、今から認識しておかなければならないであろう。（肺癌。2007;47:785-789）

**索引用語**—— 肺癌、繰り返し CT 検診、ランダム化比較試験、症例試験、ステージシフト

## What We Can Find Out from Repeated Screening with Low-dose Helical Computed Tomography

*Nobuhiko Seki<sup>1</sup>; Kenji Eguchi<sup>1</sup>; Masahiro Kaneko<sup>2</sup>; Hironobu Ohmatsu<sup>3</sup>; Ryutaro Kakinuma<sup>4</sup>;  
Eisuke Matsu<sup>5</sup>; Masahiko Kusumoto<sup>6</sup>; Takaaki Tsuchida<sup>2</sup>; Hiroyuki Nishiyama<sup>7</sup>; Noriyuki Moriyama<sup>4</sup>*

**ABSTRACT**—— Many studies have investigated the efficacy of repeated screening with low-dose helical CT for lung cancer, which would theoretically allow earlier detection. However, none of the published trials are controlled, and they have not yet proven a decrease in mortality. There are presently 4 ongoing randomized controlled trials. It is anticipated that some results of these trials will be published after 2009. Until then, we are compelled to estimate the efficacy of repeated CT screening on the basis of the results of case studies with no control groups. In such circumstances, the case study by the Anti-Lung Cancer Association has demonstrated the presence of a stage shift, for the first time, which is an indirectly suggested a decrease in lung cancer mortality. Moreover, the results of this case study has also suggested the possibility that the design of present randomized controlled trials did not possess enough detection power to prove a decrease in lung cancer mortality. Therefore, from now on, we have to recognize the necessity that, even if the results of randomized controlled trials are not positive, we should not simply conclude that the repeated CT screening is invalid. The validity of the trial design itself needs to be reexamined. (*JJLC*. 2007;47:785-789)

<sup>1</sup>東海大学医学部腫瘍内科；<sup>2</sup>国立がんセンター中央病院内視鏡部；<sup>3</sup>国立がんセンター東病院呼吸器科；<sup>4</sup>国立がんセンター中央病院がん予防・検診研究センター；<sup>5</sup>東京から肺がんをなくす会；<sup>6</sup>国立がんセンター中央病院放射線診断部；<sup>7</sup>社会保険中央病院呼吸器外科。

別刷請求先：関 順彦，東海大学医学部腫瘍内科，〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台 (e-mail: seki@is.icc.u-tokai.ac.jp)。

<sup>1</sup>Division of Medical Oncology, Tokai University School of Medicine, Japan; <sup>2</sup>Division of Endoscopy, National Cancer Center Hospital, Japan; <sup>3</sup>Division of Thoracic Oncology, National Cancer Center

Hospital East, Japan; <sup>4</sup>Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center Hospital, Japan; <sup>5</sup>Anti-Lung Cancer Association, Japan; <sup>6</sup>Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Japan; <sup>7</sup>Division of Thoracic Surgery, Social Health Insurance Medical Center, Japan.

Reprints: Nobuhiko Seki, Division of Medical Oncology, Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara-shi, Kanagawa 259-1193, Japan (e-mail: seki@is.icc.u-tokai.ac.jp).

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

**KEY WORDS**—Lung cancer, Repeated CT screening, Randomized controlled trial, Case study, Stage shift

## はじめに

肺癌の検出を目的としたCT検診の有効性は、検診集団の肺癌死亡率が減少することが証明されて初めて効果があると判断されるが、現在のところ肺癌死亡率の減少は証明されていない。しかし、2008年には日本のコホート比較試験（Japan Lung Cancer Screening Study；JLCCS）<sup>1</sup>の結果が発表される予定であり、その後2009年には米国のランダム化比較試験<sup>2</sup>の最終解析結果が、また同年にはヨーロッパのランダム化比較試験<sup>3,4</sup>の中間解析結果が発表される予定である。従って、これらの結果が報告されて初めてCT検診の有効性に関する一定のコンセンサスが得られるものと考えられる。

しかしながら、現時点ではランダム化比較試験の結果報告は存在しないため、症例研究の結果報告からCT検診の有効性を推測するしかない。現在、単一施設によるCT検診で最も繰り返し検診期間が長く発見肺癌数が多いとされるのは「東京から肺がんをなくす会」である。これはハイリスクコホートを対象として年2回のCT検診を10年以上続けている会員制の低線量CT検診である。今回の肺癌集検セミナーでは、「東京から肺がんをなくす会」の検診データを基に、「繰り返し低線量CT検診からわかること（有効性に関して解決すべき課題）」として以下の検討内容を報告した。<sup>5,6</sup> ①ステージシフトの有無からみたCT検診の有効性、②CT検診の適切な繰り返し期間、③CT検診の適切な繰り返し間隔、④CT検診受診者の特徴に基づいたさらに適切なCT検診の繰り返し間隔。なお、セミナーで発表した多くのデータは本稿の誌上発表時にはまだ欧米論文への投稿中であり、詳細は割愛させていただかねばならなかったことをお詫

び申し上げる。

## 1. 現行のランダム化比較試験

現在欧米では、CT検診の真の有効性を検討するため、死亡率減少効果をエンドポイントとした4つのランダム化比較試験が進行中である。特に米国では、2002年から他の試験に先駆けてNational Lung Screening Trial（NLST）と称するランダム化比較試験が開始されているが、4試験中で最も大規模かつ2009年に真っ先に最終解析結果が発表される予定であり、世界中の注目を集めている。<sup>2</sup> また、欧州ではDutch-Belgian NELSON Trial<sup>3</sup>やNELSON Trialとの共同研究であるCopenhagen Denmark Trial,<sup>3</sup> さらにはItalung-CT Trial<sup>4</sup>と称するランダム化比較試験の中間解析結果がいずれも2009年に、そして最終解析結果が2015年に発表される予定となっている。ここで、現行の4つのランダム化比較試験の概要をTable 1に示す。要約すると、①対象者は50歳以上の重喫煙者で大半が男性からなる高危険度群、②CT検診群に対する対照は、米国のNLSTのみが胸部X線群で、欧州の3試験は全て非検診群、③初回CT後の繰り返しCT期間は4年以内、④その後は最長6年まで経過観察のみ行う、といった内容である。これらの結果次第で今後の肺癌CT検診の存続または廃止が決定されると言っても過言ではないであろう。しかし、これらランダム化比較試験の結果の解釈に関しては慎重にならなければならないことがある。すなわち、結果がpositiveの時はそれでよいが、万が一にもnegativeの時は繰り返しCT検診が即有効でないと単純に結論されるのかという問題である。さらに突き詰めるならば、この問題はランダム化比較試験の試験デザインそのものに不備があった可能性は

**Table 1.** Overview of Randomized Controlled Trials on CT Screening

|   | National Lung Screening Trial | Dutch-Belgian NELSON Trial | Copenhagen Denmark Trial | Italung-CT Trial |
|---|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------|
| Number of subjects                        | 53476                         | 15530                      | 4104                     | 2333             |
| Age (year)                                | 55-74                         | 50-75                      | 50-70                    | 55-69            |
| Male (%)                                  | 59                            | 85                         | 55                       | 64               |
| Smoking (pack-year)                       | > 30                          | > 15                       | > 20                     | > 20             |
| Control arm                               | chest X-ray                   | non-screening              | non-screening            | non-screening    |
| CT screening                              |                               |                            |                          |                  |
| Number of examinations                    | 3                             | 3                          | 5                        | 4                |
| Screening interval (years)                | 1                             | 1-2                        | 1                        | 1                |
| Follow-up periods after screening (years) | 2                             | 6                          | 5                        | 6                |

**Table 2.** Summary of Case Studies on Repeated CT Screening<sup>7</sup>

|                            | Anti-Lung Cancer Association | Shinshu University Study | Hitachi Employees Health Insurance Group Study | Early Lung Cancer Action Project |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------|--|----------------------------------|
| Report of the study (year) | 2002                         | 2001                     | 2002   | 2001                             |
| Baseline screening         |                              |                          |  |                                  |
| Detection rate (%)         | 0.87                         | 0.42                     | 0.44   | 2.7                              |
| Average tumor size (mm)    | 20                           | 15                       | 17   | 14                               |
| Stage IA (%)               | 71                           | 91                       | 78   | 81                               |
| Repeated screening         |                              |                          |  |                                  |
| Detection rate (%)         | 0.28                         | 0.45                     | 0.07   | 0.59                             |
| Average tumor size (mm)    | 15                           | 12                       | 16   | 12                               |
| Stage IA (%)               | 82                           | 86                       | 100  | 71                               |

ないのであろうかという点に集約される。

## 2. 繰り返し CT 検診の有効性に関する現状のコンセンサス

現状では上記のランダム化比較試験のみならず、日本のコホート比較試験 (JLCCS)<sup>1</sup> の結果報告もなされていないため、いくつかの症例研究の結果に基づいて繰り返し CT 検診の有効性を推測せざるを得ない。Table 2 に繰り返し CT 検診の有効性に関して主たる症例研究による報告のまとめを示す。<sup>7</sup> 要約すると、繰り返し CT 検診では初回 CT 検診に比較して、①発見率が 1/5~1/4 程度低くなる (X 線による従来検診の発見率と同程度に戻る)、②腫瘍径が 10~20 mm 程度からさらに数 mm 程度小さくなる、③IA 期率は 71~100% と変わらず高い、といった内容である。しかし、発見肺癌の予後に関しては、④I~IV 期全てを含めた集団の 10 年生存率が 80% と格段によいものの、<sup>8</sup> ⑤lead time bias, length bias, overdiagnosis bias を取り除くことはできず、<sup>9</sup> ⑥真の有効性の指標である CT 検診集団全体の肺癌死亡率を減少させたかどうかは証明できない、<sup>10</sup> といった限界点を常に念頭に置いて症例研究に基づく繰り返し CT 検診の有効性を解釈しなければならない。

## 3. ステージシフトの有無からみた繰り返し CT 検診の有効性

では、症例研究の結果から繰り返し CT 検診の有効性の指標である予後 (肺癌死亡率の減少) を推測するにはどうすればよいのであろうか。この問いに対して hallmark となり得るのがステージシフトの存在である。<sup>11</sup> これは、胸部 CT 検診により肺癌死亡率が減少するのであれば、CT 検診を繰り返すことにより早期肺癌の発見が増加すると同時に進行期肺癌の発見も減少するはずであるとするものである。すなわち、早期肺癌の発見がいくら増加しても進行期肺癌の発見が同時に減少しなけれ

ばステージシフトは存在するとは言えず、従って肺癌死亡率は減少しないと考えられるのである。ただし、これは必要条件であって十分条件ではない点に注意を要する。他の bias の関与が予後にどう影響を与えるかで CT 検診集団全体の肺癌死亡率はいくらでも変化し得ることが予想されるため、ステージシフトの存在のみでは予後を規定できないからである。

さて、このように CT 検診有効性の hallmark 的存在であるステージシフトは一体これまでの症例研究で証明されているのであろうか。残念ながら答えは no である。その最大の理由としては、以下のように考察されている。<sup>11,12</sup> ①繰り返し検診で発見された肺癌の絶対数が少ない (従来報告では 4~35 例) ため統計解析に耐えない、②繰り返し検診の期間が短すぎる (従来検診期間は 1~4 年以内)、③繰り返し検診では増殖速度の遅い肺癌を発見できやすいが故に増殖速度の速い肺癌の割合が増えてくるが、そのような性質の肺癌にとって検診間隔 1 年は長すぎる、④肺癌組織型は喫煙の影響を受け得る (予後の悪い小細胞癌は影響を最も強く受け、腺癌は影響を最も受けにくいと考えられている) し、限局性の細気管支肺胞上皮癌は overdiagnosis bias を生じ得るので、肺癌の各組織型全体を合わせた解析では真実が明白になりにくいと考え得るにもかかわらず、これまでは組織型毎の解析がなされていない。

## 4. 「東京から肺がんをなくす会」による繰り返し CT 検診

このような症例研究の現況にあって、「東京から肺がんをなくす会」による症例研究では他とは異なる独自の検診体制を敷いている。すなわち、①本会は低線量 CT 検診を半年毎に継続することに同意をいただいた 40 歳以上の受診者を対象とする会員制検診、②対象者の平均年齢は 63 歳、喫煙率は 83% と高危険群、③全体の繰り返し率は 89%、全体の 79% が半年~1 年毎に検診を繰り返

す、④1993年から他に先駆けてCT検診を開始したため最長の検診期間、といった特徴を有する。その結果、1993～2004年の間に初回CT検診発見肺癌は19例、繰り返しCT検診発見肺癌は57例に達した。これは、現在までの繰り返しCT検診に関する結果発表中で、最も短い検診間隔（半年毎）で最も長い期間（10年以上）検診を繰り返したことにより、最も多数の肺癌（19+57例）を発見したという意義をもつ。

## 5. 繰り返しCT検診におけるステージシフトの有無および適切な繰り返し期間

これを受けて、繰り返しCT検診発見肺癌の57例につき検診期間と肺癌発見率の関係を検討したところ、両者には有意な正の相関関係を認めた（data not shown）。しかもこの相関関係は検診期間が5年を過ぎてから顕著となった。また、組織型毎にステージシフトの有無を検討したところ、細気管支肺胞上皮癌の成分を含まない肺腺癌において検診期間とII～IV期肺癌発見率の関数に有意な負の相関関係を認めた（data not shown）。しかもこの相関関係は、上記同様に、検診期間が5年を過ぎてから顕著となった。

この「東京から肺がんをなくす会」による繰り返しCT検診のデータ解析結果の示す意義は極めて大きい。なぜなら、①世界で初めてCT検診有効性のhallmarkであるステージシフトの存在を浸潤性腺癌に限定されたものではあったが症例研究で証明し、②現行のランダム化比較試験は全て繰り返し期間が4年以内であるが、これで本当に肺癌死亡率の減少を証明できるのか、5年以上の長期の繰り返しCT検診を行うランダム化比較試験によって初めて真の有効性が証明されるのではないだろうか、と言う疑問を投げかけることのできる根拠を与えたからである。これはすなわち、③現行のランダム化比較試験が万一negativeの時でも、繰り返しCT検診は有効でないと即決されるのではなく、ランダム化比較試験の試験デザインそのものに当初から不備があった（繰り返しCT検診の期間が4年以内では短すぎた）可能性についても深く考察しなければならぬことを指し示しているのである。

## 6. CT検診の適切な繰り返し間隔

繰り返しCT検診の有効性に関して解決すべきその他の課題としては、未だにCT検診の適切な繰り返し間隔（半年毎か、1年毎か、2年毎か、…）の決定に対する明確な根拠が与えられていない点が挙げられる。逸話的には、喫煙者は1年毎の検診が必要であり、非喫煙者は数年毎の検診で十分と言われているが、全く根拠がない。

これを受けて、「東京から肺がんをなくす会」による繰

り返しCT検診発見肺癌の57例につき以下の検討を行った。すなわち、半年毎のCT検診が肺癌を100%検出すると仮定した場合に、数年毎のCT検診が半年毎のCT検診に対してどの程度の相対検出力を示すのかについてシミュレーションを施行した。その結果、喫煙群では1年毎に繰り返しCT検診を施行した場合、半年毎のCT検診に対する相対検出力は女性で約50%、男性で約60%に低下し、2年毎のCT検診では特に男性で約30%にまで低下するというシミュレーション結果が得られた（data not shown）。なお、残念ながら非喫煙群に対しては肺癌発見数が少なく解析は不能であった（data not shown）。

もちろんこの解析には、発見肺癌の大きさや病期などが考慮されていないという問題点がある。すなわち、発見肺癌の大きさや病期などが、例えば半年後の検診と1年後の検診で変化していないのであれば半年後の検診で発見できなくとも1年後の検診で発見できればそれではいいのではないかとこの考え方もできよう。しかし、どのような肺癌が早期であり続け、またどのような肺癌がすぐに進行癌に移行してしまうかを知る手立てがない現状では早期発見を心がけるしかないであろう。従って、本シミュレーション結果からは、喫煙者に対するCT検診の適切な繰り返し間隔はやはり半年毎が必要であり、最長1年毎までならば許容範囲になり得る可能性が示唆されたと結論される。

## 7. CT検診受診者の特徴に基づいたさらに適切なCT検診の繰り返し間隔

それでは、CT検診受診者の喫煙歴以外に年齢や性別までも考慮した肺癌の高危険群を同定することができれば、さらに適切なCT検診の繰り返し間隔を個別に設定することができるようになるのではないだろうか。今後の肺癌CT検診については、個別化検診の道を探るべき時期にもう来ているのではないだろうか。

そこでまずは、高危険群に対する現状の理解について考察すると、従来、喫煙男性は肺癌発症の高危険群と経験的に考えられてきた経緯がある。しかし、近年になり、女性は男性より喫煙で高危険群となる可能性が①基礎的細胞実験レベルでの研究<sup>13</sup>、②患者対照研究<sup>14</sup>、③初回CT検診受診者のみを対象とした研究<sup>15</sup>などを通じて指摘され始めた。

これらを踏まえて、初回CT検診における解析よりも対象のbiasが軽減されると考え得る繰り返しCT検診に基づき、喫煙歴以外に年齢や性別を考慮した高危険群の同定を「東京から肺がんをなくす会」のデータを用いて試みた。その結果、繰り返しCT検診中の肺癌発見に対する高危険群は、多変量解析から「女性」と「喫煙」が

それぞれ独立因子となり得ることが判明した (data not shown). そこで、喫煙女性と喫煙男性について累積 10 年肺癌発見率を計算したところ、それぞれ約 15% と約 6% であり、両群には有意差が認められた (data not shown). また、初回 CT 検診後から肺癌発見までの平均期間は、それぞれ約 3 年と約 6 年であり、両群には有意差が認められた (data not shown). さらに、肺癌が発見された喫煙女性と喫煙男性で背景因子および肺癌の biological behavior を比較したところ、喫煙女性群の平均年齢と喫煙量は有意に低いが、平均腫瘍径、腺癌比率、浸潤癌比率、IA 期比率、5 年生存率には差がないことが判明した (data not shown).

今回の検討からは、喫煙女性が肺癌の高危険群となり得ることが近年の報告結果をさらに裏付ける形で示唆されたと言える。従って、CT 検診受診者の特徴に基づいた適切な CT 検診の繰り返し間隔としては、実際的な数字を提唱することはできなかったが、喫煙女性 < 喫煙男性 << 非喫煙者という明確な比較構図は提唱することができた。いずれにせよ、女性の喫煙に対する社会的警鐘の必要性が強まったと言えよう。

## おわりに

繰り返し低線量 CT 検診を巡る現在の環境は大変厳しい状況にあると言わざるを得ない。すなわち、CT 検診の有効性に関する evidence は未だ症例研究の結果に基づいたものしか存在せず、CT 検診の今後の展開を否定する見解が拡がりつつある。そして、CT 検診の意義を強調しようとするや否や、誰もが「CT 検診の有効性に関しては、現在のところ肺癌死亡率の減少は証明されておらず、ランダム化比較試験の結果報告を待たなければならない」と口をそろえて同じことを言う風潮ができあがりつつある。しかし、このような逆境とも言える中、我々は敢えて一言申したい。「2009 年以降に欧米から結果発表される予定のランダム化比較試験の試験デザインは、5 年以上の繰り返し期間や高危険群毎の個別検診方法をプログラムされている訳ではないため、結果が negative に終わってしまった場合でも、繰り返し CT 検診が即有効でないと単純に結論するのではなく、むしろ試験デザインそのものに不備があった可能性をまずは反省する必要があるのではないだろうか」と。

証明のための方法論を間違えば、真実は永遠に闇の中である。本セミナーを通じて、我々は CT 検診を巡る斯くも厳しい現在の風潮に対して一石を投じたかった。

謝辞：本稿を終えるにあたり、「東京から肺がんをなくす会」のスタッフの皆様に、この場をお借りして深謝いたします。

## REFERENCES

1. 中山富雄, 鈴木隆一郎. 低線量 CT 肺癌検診の有効性評価. *肺癌*. 2006;46:871-876.
2. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest*. 2004;126:114-121.
3. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006;54:177-184.
4. Mascalchi M, Belli G, Zappa M, Picozzi G, Falchini M, Della Nave R, et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:421-429.
5. Seki N, Eguchi K, Kaneko M, Ohmatsu H, Kakinuma R, Matsui E, et al. The adenocarcinoma-specific stage shift: Closely-repeated low-dose helical CT screening in a high-risk cohort for 10 years. *J Clin Oncol*. 2006;24 (18 Suppl): 1006.
6. Seki N, Eguchi K, Kaneko M, Ohmatsu H, Kakinuma R, Matsui E, et al. What we could know from the semiannually repeated screening with low-dose helical CT in a high-risk cohort over 10 years: Update of Anti-Lung Cancer Association project. *J Clin Oncol*. 2007;25 (18 Suppl): 7568.
7. 鈴木隆一郎. CT 検診の意義と現状. *呼吸器科*. 2004;6:265-269.
8. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763-1771.
9. Patz EF Jr, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1627-1633.
10. Ashton RW, Jett JR. Screening for non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:253-258.
11. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005; 235:259-265.
12. Bepler G, Goodridge Carney D, Djulbegovic B, Clark RA, Tockman M. A systematic review and lessons learned from early lung cancer detection trials using low-dose computed tomography of the chest. *Cancer Control*. 2003; 10:306-314.
13. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, Tirpak DL, Davis AL, Luketich JD, et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:24-33.
14. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA*. 2004;291:1763-1768.
15. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA*. 2006;296:180-184.