

The 23rd Lung Cancer Mass Screening Seminar

肺癌検診システムをどう構築するか

金子昌弘¹

The Method to Build Lung Cancer Screening System

Masahiro Kaneko¹

¹Division of Endoscopy, National Cancer Center Hospital, Japan.

(JLCC. 2009;49:88-91)

1. はじめに

癌検診は一般的に、市町村などの地方自治体が主体で費用も負担して行う対策型検診と、個人が費用を負担して行う人間ドックや会員制検診などの任意型検診に分類されている。任意型の場合は個人の責任において行われるので、特に有害でなければ新しい検査技術を積極的に取り入れて行われることが多いが、対策型の場合は公費を投入して行われるので、明らかな有効性が証明されないと導入することは困難とされている。

検診の効果を証明するためには、その検診の精度を評価する精度管理を確実に行う必要がある。精度管理にもいくつかのステップがあるので、それぞれの評価の方法、また有効性評価の方法、特にRCTに関する問題点と、理想的な肺癌検診とはどのようなものかを考えてみたい。

2. 肺癌検診の特徴

自治体が行う対策型の肺癌検診に関しては、40歳以上の男女に対し胸部X線の間接あるいは直接撮影を行い、50歳以上の喫煙指数600以上あるいは半年以内に血痰を自覚した高危険群に対しては、3日間の蓄痰による喀痰細胞診を行う方法が有効とされ、この方法で行うことが推奨されている。

他の臓器の癌検診では、一般に受診者に対し一律の検査が行われるが、肺癌の場合は受診者の状況によって検査項目が異なり、そのためには問診を確実に行わなくて

はならないという特徴がある。さらに、市町村の検診の場合、自治体が独自に行うことは極めてまれで、通常は民間の検診団体や地域の医師会に委託して行われることが多い。これらの施設や団体ではX線については撮影可能であるが、喀痰細胞診については行える施設は限られてくるので、両方の実施機関が異なる場合が多いという特徴もある。

さらに、要精密検査になった場合、X線写真でチェックされた場合、間接写真であれば直接撮影を、初めから直接撮影の場合はCTを撮影しなくてはならないが、喀痰細胞診で指摘されX線では異常を指摘されなかった場合には、まず気管支鏡を行う必要があり、要精密検査になった項目により、紹介すべき医療機関が異なるという問題も存在している。

3. 肺癌検診の精度管理

癌検診も1つの医療行為であるので、それを行った場合にどの程度の効果や副作用があるのかについて調べる精度管理は、1人の患者に薬を投与してその効果を調べると同様に、非常に重要な作業と思われる。従って、精度管理はその行為を客観的に評価する鏡のようなものと考えることができる。鏡にも顔の局所だけを見る手鏡から、表情などを立体的に見る三面鏡、全身のバランスを見る姿見まで種類があるように、精度管理にも各要素別の評価、それらの複合的な評価、集団全体の評価に分けて考える必要がある。その結果、全体の評価が思わし

¹国立がんセンター中央病院内視鏡部。

くない場合には、それぞれの前の段階に戻り、どこに問題があるのかを洗い出し、改善しなくてはならない。

手鏡的精度管理

これは、検診の各要素別に確実に定められた方法で行われているかを評価する方法で、X線関係、細胞診関係および事務部門に分けて考える必要がある。

X線の場合には、撮影に使用する機器や、撮影の条件、実際に撮影されたフィルムの評価、読影システムや資格のある読影スタッフの人数などを調査し、肺癌取扱い規約の集団検診の手引きに従った方法あるいはそれ以上の方法で行われていることを確認しなくてはならない。

細胞診においても、まずは必要な受診者に過不足なく検査が行われているか、つぎにX線と同様に、取扱い規約に従った資格を有するスタッフにより確実に検体の処理と判定が行われていることを確認することが重要である。

事務部門に関しても、対象者の把握や検診の通知、検診結果の報告や要精検者への受診勧奨、精検結果の把握などに関して、専門のスタッフや責任者が配置され機能しているかどうかの確認が必要である。

三面鏡的精度管理

これは、各要素別に見た検診の結果を見るもので、X線、細胞診それぞれにおいて、各判定区分に振り分けられる頻度、特に要精検率、陽性反応の中率、病期I期あるいは早期癌率などが当てはまると思われる。たとえ個々の分野での判定の時点で大半の条件が満たされていても、それが不安定であったり、一部分でも劣っている部分があると、それらが複合的に作用して、癌の発見率の低下などに繋がる可能性も否定できないので、分野別に評価することも重要である。

姿見的精度管理

これは、その検診の全体的な精度を見る方法であり、最も重要な点であるが、完全な実施にはかなりの困難を伴う方法でもある。具体的にはその集団に対する検診のカバー率、受診者の年齢性別の分類、要精検率、精検受診率、性年齢別の受診者数から算出した標準化発見比、病期I期率、切除率、感度、特異度などの算定が必要になる。

切除率までは要精検者を確実にフォローしていけば算出可能であるが、感度、特異度を出すためには、精検不要の判定者全ての追跡調査を行い、検診での見落とし例を探し出す必要があり、職場や会員制の検診でないとは実施は困難と思われる。ただし、人口の移動の少ない地区であれば、癌登録や死亡個票の確認から、肺癌患者の検診受診歴をチェックすることによりある程度の探索は可能と思われる。

いずれにしても、精度管理はそれ自体が目的ではなく、

その結果をそれぞれの当事者にフィードバックすることにより検診全体の精度を上げ、その集団の癌による死亡率の低下をはかることが最終的な目的である。従って全体的な精度管理の指標が低い場合には個々の検査の精度か、それらの連携をはかる事務部門のどこかに問題があるはずである。精度管理指標のいずれかが低い場合にはその原因を究明し、改善に努めて行かなくてはならない。

4. 肺癌検診の有効性の評価

一方、対策型の検診としての肺癌検診の普及を広めて行くには、これが肺癌死亡の減少に役立つことを証明しなくてはならない。

検診の効果を証明する最も手軽な方法は、検診発見症例と自覚症状発見症例での予後比較で、これについては過去に極めて多数の報告があり、いずれも明らかに検診発見群の予後が良好とされている。しかし、検診発見群では予後良好の発育の遅い腺癌などが多く発見され、自覚症状では発育の速い小細胞癌や扁平上皮癌の頻度が高くなるので、単純にこれだけで検診の効果を証明したことにはならないというのが定説になっている。

従って、最も客観的な方法は薬の効果を見るような無作為比較試験(RCT)とされているが実際には困難な場合が多く、次善の策として症例対照研究や、前回の検診受診歴の有無による生存率比較、地域ごとの検診受診率の高低による比較、検診発見後無治療例の予後調査などの方法が行われている。

RCTの実施と問題点

RCTは多くの医療行為において最も客観的に効果を評価できる方法と考えられており、新薬の効果の評価には欠かせないものであるが、検診の効果のように、多数の健常者を対象にして行うのは費用や管理の面で困難と考えられている。大規模に行われたのはメイヨークリニックとチェコスロバキアのデータのみであり、いずれの研究でも検診群と非検診群との間で肺癌死亡率に有意の差がないことから検診は無効とされている。しかしこれらのデータを見ると、いずれも診断精度が低く、またメイヨーの研究においては、肺癌の発見率にも差があること、検診非受診群でも2年に1回は70%程度が検診を実際には受けていたことなども明らかになり、完全なRCTとは言えないという批判も寄せられている。現在米国ではPLCO(Prostate lung colon ovary)研究として、前立腺、肺、大腸、卵巣の各癌に関する大規模なRCTが進行中で、またこれとは別に胸部X線とCTでの比較を行うRCTも行われている。

一方、肺癌検診に関して健常者を対象にRCTを行うことに関しては、技術的に難しいだけでなく、倫理的にも問題があると考えている。

まず、肺癌検診での RCT の困難性については、胸部 X 線写真は特に本邦では最もポピュラーな医療機器の 1 つであり、地域や職場での健康診断や臨床の現場では様々な症状に対する検査としてもしばしば撮影されており、これを撮影してはいけない群の設定自体が非常に難しく、メイヨーの研究のように大量のコンタミネーションがどうしても生じてしまう。一方、検診群に対しても一般の社会生活を行っている健常者に強制的に検査するのも難しく、脱落例の存在も防止できない。従って入院患者を対象とするような、完全な RCT の実施は非常に難しいと考えられる。

さらに、私見ではあるが検診での RCT に関しては、行うべきではないと考えている。

第 1 の理由として、正確な RCT を行うには抗癌剤の場合のように二重盲検法を行わなくてはならないが、そのためには受診者がどちらの群に割り付けられたか分からないようにしなくてはならない。さらに X 線の被曝の問題もそろえたとすれば、対象者全員に定期的に X 線撮影を行い、一方は読影し、他方のグループに対しては、撮影はするが読影はせず、両群とも他の目的でも X 線撮影はできるだけ行わないようにという制限を付けて行わない限り、条件をそろえることは困難と思われる。しかし実際問題として撮影したフィルムを読影しないということは倫理的に許されないとと思われるし、またこのようなプログラムに参加するボランティアを募っても、参加者は極めて少ないと思われる。

第 2 の理由としては、我々臨床医はおそらく誰でも、胸部 X 線と喀痰細胞診での肺癌検診には効果があるということは、日常の臨床の中で切実に感じていると思われる。医師にはある程度その良心に従って治療や検査を行うことが許されていると思われるが、検診に効果があると信じている立場として、それを行かせない群を設定して研究を行うことは、半数の人々から検診により肺癌の早期発見のチャンスを奪うことになり、医師の良心に照らしてみても許されざる行為と思われる。

症例対照研究

本邦においては肺癌死亡症例 1 例に対し 5 例程度の年齢、性別、喫煙歴をそろえた健常者 5 名ほどを「対照」として、それぞれの検診受診歴を調査する「症例対照研究」が以前から行われてきた。過去に 6 回の大規模な研究が行われ、そのうち 4 回で統計学的に有意差をもって検診の有効性が示され、その結果をもとに、本邦での肺癌検診は有効であると判定されている。

しかし、全国の県ごとの肺癌検診による要精検率、肺癌発見率、I 期率にはかなりの差があり、全国のレベルが全て同じとは限らない。従って癌検診の評価に関する報告書においても「定められた方法を遵守し」という注意

書きが付いている。肺癌検診を始めるにあたっては、それぞれの項目が「肺癌検診の手引き」の各条項を満たしているかどうかの確認がまず必要と思われる。

その他の方法での肺癌検診の有効性評価

RCT、症例対照研究以外の方法による評価では、発見肺癌の前の検診受診歴の有無による予後の比較もある。これによると、今回の発見動機が何であれ、前回検診受診群の方が非受診群よりも予後が良好であることが示されている。また検診受診率の高い地区の方が低い地区に比べ、人口や産業を合わせて比較しても肺癌死亡率の増加の伸びが少ないことも示されている。

一方、検診で発見され臨床病期 I 期と診断されながら根治的な治療が行われなかった症例については、同時に治療が行われた症例に比べ 5 年生存率は明らかに低いことも示され、肺癌検診発見の肺癌例がいわゆる「over diagnosis」症例ばかりでは決してないことが証明されている。

5. 良い肺癌検診とはどのようなものか

前述のように本邦で行われている肺癌検診は、受診者に対して一定の肺癌死亡減少効果はあるものの、検診発見肺癌症例の治療の予後は、他臓器癌の検診発見例に比べるとまだ不良である。検診受診群の肺癌死亡をできるだけ減らすには、より早期に発見し検診発見肺癌例の死亡率を限りなく下げるか、検診受診群の肺癌発生率そのものを低化させることが必要と思われる。

より早期に発見する方法としては、胸部 X 線に代わって低線量 CT の導入が進められている。まだ数が少ないことや経過も短いことから、疫学的な有意差が出ていないので、対策型の検診として推奨するには至っていないが、任意型検診である人間ドックを中心に広まりつつある。

低線量 CT を経年的に繰り返し行っていると、発見される肺癌の 90% 以上が病期 IA 期または早期癌であり、治療後の 5 年生存率も 80% 以上であるが、発見後の早期死亡例も皆無ではない。これらの症例の大半は扁平上皮癌や小細胞癌であり、これらは喫煙と密接な関連のある癌として知られており、逆にタバコを吸わない一般人からこれらの癌が発生することは極めてまれとされている。従って、低線量 CT 検診のみで肺癌死亡をゼロにすることは不可能で、禁煙治療との組み合わせが重要と思われる。

一方、低線量 CT 検診を行うと大半の喫煙者には、単純写真では指摘できなかった、喫煙によると思われる微小な肺気腫や線維化をどこかに認めることができる。これらを積極的に指摘し禁煙指導を行うことは、強力な禁煙の動機付けになるとされている。禁煙後に発癌率の低下

が見られるまでに10年前後の年月が必要とされており、速効性のある方法ではないが、CT検診での早期発見と、その所見を中心にした禁煙指導、さらには薬物を使用した禁煙治療に結び付けることで、肺癌の発生を元から絶つことができ、早期発見との組み合わせで、肺癌死亡ゼロをめざすことが可能になると思われる。

胃癌検診においても、最近では早期発見のみでなく、ピロリ菌の除菌による胃癌の発生予防についても検討されており、肺癌検診においても単に早期発見だけでなく、肺癌の発生それ自体を予防できる検診へと脱皮することが必要である。

6. まとめ

肺癌検診は、X線写真と喀痰細胞診で行われるが、受診者によって検診内容が異なり、また検査に関わる分野や職種も多く、さらに異常所見の指摘のされ方により検査方法も異なるという複雑な面をもっている。

従って、精度管理においてもそれぞれの個別の分野の業務が適正な人員により確実に行われているかどうかだ

けでなく、それぞれでの検査成績、最終的な治療結果や見落とし例の検索までを含めた総合的な評価を行い、その結果を各部門に返すことが必要である。

肺癌検診を全国的に広めるためにはその有効性を明らかにする必要がある、そのための研究も行われている。全世界的にはメイヨークリニックで行われたRCTで有効性が証明できなかったことにより効果はないとされているが、RCT自体にも問題点が指摘されている。一方、日本での症例対照研究をはじめとする種々の方法で効果は証明されており、定められた方法を遵守して行えば効果はあると考えられている。

しかし、他の臓器の癌検診に比べ、検診発見肺癌の予後は不良で、それを改善するために低線量CTでの検診も進められているが、それでも喫煙者の肺癌には予後不良の例も多く、肺癌死亡を皆無にはできない。低線量CTで喫煙による肺への影響を指摘することは禁煙の強い動機付けになる。禁煙治療と低線量CTの検診の組み合わせで肺癌死亡をゼロにすることが可能になると思われる。