

## The 25th Lung Cancer Mass Screening Seminar

### 日本肺癌学会編纂の肺癌診療ガイドラインにおける 肺がん検診の推奨度に関する 2010 年版改訂 (追記: PLCO 研究結果に関するコメント)

佐川元保<sup>1</sup>・薄田勝男<sup>1</sup>・本野 望<sup>1</sup>・上野正克<sup>1</sup>・  
町田雄一郎<sup>1</sup>・田中 良<sup>1</sup>・佐久間勉<sup>1</sup>

#### Revised Recommendations (2010 Edition) on Lung Cancer Screening in “Lung Cancer Clinical Practice Guidelines” of the Japanese Lung Cancer Society

Motoyasu Sagawa<sup>1</sup>; Katsuo Usuda<sup>1</sup>; Nozomu Motono<sup>1</sup>; Masakatsu Ueno<sup>1</sup>;  
Yuichiro Machida<sup>1</sup>; Makoto Tanaka<sup>1</sup>; Tsutomu Sakuma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, Japan.

**ABSTRACT** — “Guidelines for Lung Cancer Screening based on the Evaluation of Efficacy” edited by the Sobue Team of the Ministry of Health, Labour and Welfare recommends that “if the screening is managed appropriately”, “the current lung cancer screening in Japan is highly likely to contribute to decrease in mortality and should be implemented”. Meanwhile, “Clinical Guidelines of Lung Cancer based on EBM (2005)” published by the Japan Lung Cancer Society describes that “the mortality reduction in the current lung cancer screening in Japan is under investigation, and evidence to recommend screening is lacking”, which is different from the guidelines of the Sobue Team. In the evaluation process of the latter recommendation, studies other than randomized controlled trials were underestimated case-control studies were omitted from evaluation even though the studies are in the field of epidemiology/screening. In order to solve this discrepancy, a revised version was established in 2010 and was uploaded to website of the Japan Lung Cancer Society on November 26, 2010. It recommends the current lung cancer screening in Japan when it is managed with the standard system including double interpretation and comparative reading. Furthermore, the results of a recently reported PLCO study are discussed.

(JLCC. 2012;52:938-942)

**KEY WORDS** — Screening, Lung cancer screening, Efficacy, Guidelines

Reprints: Motoyasu Sagawa, Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan (e-mail: sagawam@kanazawa-med.ac.jp).

**要旨** — 厚労省研究班(祖父江班)編「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」では、肺がん検診現行法に対する推奨として、短く言えば「十分な説明をして精度管理を適切に行えば」という条件付きなら「死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので実施することを勧める」というものである。一方、日本肺癌学会編「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版」では「現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」とされており、その内容には齟齬があった。後者では「EBM」

を重視するあまり、疫学や検診のジャンルに「RCT 偏重」を持ち込んでしまい、「検討すべき証拠」から症例対照研究の論文が削除されたためと考えられた。この齟齬を改善すべく、2010年の理事会において改訂案がまとまり、「死亡率減少効果を示す相応の証拠があるので、行うよう勧められる。ただし、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法が行われている場合に限定される」として、2010年11月26日に日本肺癌学会ホームページにアップされた。さらに、最近報告された PLCO 研究の結果の

<sup>1</sup>金沢医科大学呼吸器外科学。  
別刷請求先: 佐川元保, 金沢医科大学呼吸器外科学, 〒920-0293

石川県河北郡内灘町大学 1-1 (e-mail: sagawam@kanazawa-med.ac.jp).

解析と問題点に関して触れた。

**索引用語**—— 検診, 肺がん検診, 有効性評価, ガイドライン

## 1. はじめに

肺がん検診に関するガイドラインは、世界各地でさまざまなものが公開されている。日本国内でもっとも広く読まれているものは、厚労省研究班（祖父江班）による「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン<sup>1</sup>」であろう。一方、日本肺癌学会では、やはり厚労省の他の研究班（藤村班）主導で作成した「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2003年版<sup>2</sup>（以後「2003年版」と略）」をアップデートする形で、2005年に「同 2005年版<sup>3</sup>（以後「2005年版」と略）」を編纂し、以後もその業務を引き継いでいるが、その中にも肺がん検診についての記述がある。この2つのガイドラインの内容の齟齬が一時問題化し、学会内部での議論を経て、2010年に再改訂<sup>4</sup>されたので、これまでの経緯の概要を紹介する。

なお、本稿での議論は、現行検診（胸部X線と高危険群に対する喀痰細胞診併用法）に関するものであり、CT検診は含まれない。CT検診に関しては、世界中のすべてのガイドラインが、「死亡率減少効果の証拠が不十分なので（対策型）検診として勧めない」で一致しており、最近まで議論の余地はなかった。2010年から2011年にかけて National Lung Screening Trial (NLST)の結果<sup>5</sup>が報告されて議論を呼んでいるが、それはまた詳しく論じる必要があり、紙面の関係で本稿では取り上げない。

## 2. 祖父江班ガイドライン、日本肺癌学会ガイドライン 2003年版および 2005年版の推奨の相違

祖父江班ガイドライン<sup>1</sup>では、肺がん検診現行法、すなわち「非高危険群に対する胸部X線検査、及び高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法」に対する推奨として「死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診及び任意型検診として、非高危険群に対する胸部X線検査、及び高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法による肺がん検診を実施することを勧める。ただし、死亡率減少効果を認めるのは、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法を行った場合に限定される。標準的な方法が行われていない場合には、死亡率減少効果の根拠はあるとはいえ、肺がん検診としては勧められない。また、事前に不利益に関する十分な説明が必要である」とされている。短く言えば「十分な説明をして精度管理を適切に行えば」という条件のもとなら「死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので実施する

ことを勧める」というものである。

一方、日本肺癌学会ガイドライン 2003年版<sup>2</sup>の「集団検診」の項では、推奨として「日本においては、胸部X線写真と喀痰細胞診を用いた肺癌集団検診は有効である根拠があり、行うよう勧められる（グレードB）」というものであり、祖父江班ガイドラインに類似したものであったが、これが2005年版<sup>3</sup>では「胸部X線写真と喀痰細胞診を用いた肺癌集団検診により早期肺癌の発見比率は向上するが、死亡抑制効果に対する効果は検証中であり、現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）」に改訂された。この改訂は、学会員から広く意見を募ったりはしなかったためにあまり知られることなく、2006年秋の学会総会時に初めて評議員会で話題に上った。その後も動きは鈍く、具体的な検討が本格化したのは2009年になってからであった。

## 3. なぜ、2003年版と2005年版は異なったのか？

日本肺癌学会編のガイドライン 2003年版の出版から2005年版の出版までの間に、肺がん検診の有効性評価に関する重要な原著論文は1つも報告されていない。ということは、2003年版と2005年版の推奨が異なったのは、証拠そのものが変化したのではなく、証拠の解釈が変化したということになる。ではどのように変化したのだろうか？

2003年版と2005年版では、編集の方針に若干の差異があったようで、2005年版ではガイドライン全体を通じて、無作為化比較試験（Randomized controlled trial: RCT）重視を貫いて編纂されたと聞いている。そのことが推奨の変更に影響を及ぼした可能性がある。すなわち、通常の臨床試験ではRCTであるPhase IIIより一段階軽いものはPhase IIであるが、これはその意義がPhase IIIとは比較にならないほど軽い。Phase IIはあくまで探索的研究であり、エビデンスレベルで言えば、前向きに症例を集積している点でややましではあるが、限りなく「ケース・シリーズ」に近く、そのためPhase IIでは結論を出すことはできない。そういう点で、薬剤治験を主とした臨床試験に造詣の深い研究者にとっては、RCT以外の研究はEvidence based medicine (EBM)の立場からは全く重視できないものである、という考え方が当然と思われるのであろう。

一方、疫学研究や、がん検診の有効性評価でしばしば用いられる手法の「症例対照研究」や「コホート研究」は、

結論を出すことができる手法である。確かに結果の信頼性ではRCTの方がそれらの方法よりレベルが一段階高いが、臨床試験におけるPhase IIとはその意義が全く異なる。質の悪いRCTよりは質の良い症例対照研究の方が上、ということもあり得る。現在までに、胃がん検診および子宮頸がん検診は、RCTが行われず症例対照研究で死亡率減少効果を認め、それぞれ世界的に「有効である」とされている。「タバコの害」もRCTは行われていないが、コホート研究で証明されている。

検診におけるRCTは薬剤治験と異なり、病院内ではなくフィールドで行われ、かつ長期に亘るため、しばしばコンプライアンス（検診受診を勧められた人が、本当に検診を受けた率）も低く、コンタミネーション（検診受診を勧められなかった人が、検診を別の場所で受けてしまう）も高いなど、常に良好な管理で行われるわけではない。したがって、「検診の有効性評価」においては「RCTのみが正しく、他の研究は評価に値しない」という考え方は誤りで、研究の種類と質に応じた適切な重み付けをするべきなのであるが、2005年版では「EBM」を重視するあまり、疫学や検診のジャンルにも「RCT偏重」を持ち込んでしまったと思われる。実際、他国のガイドラインでも、US Preventive Service Task ForceやCanadian Task Force on Preventive Health Careなどの疫学・検診の専門的なガイドラインでは症例対照研究などの観察研究を無視することはないが、診療ガイドラインが主であるCochraneなどでは同様な「RCT偏重」が見られることがあり、本邦の研究者が若干混乱するのやむを得ないことであろう。

結果的に、2005年版からは、文献すなわち「検討すべき証拠」から本邦で行われた6つの症例対照研究を含むすべての症例対照研究の論文が削除された。そのため、有効性を示す研究は1つも存在していないことになり、「死亡抑制効果に対する効果は検証中であり、現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)」という内容となったわけである。

#### 4. 「推奨」の持つ社会的意義：診療ガイドラインと検診ガイドラインの差異

2つのガイドラインの齟齬に関して検討する中で、診療ガイドラインを作成する立場と検診ガイドラインを作成する立場で、「推奨」に関する考え方が相当異なることが明らかとなった。その理由としては、一般的に、診療ガイドラインの内容は60～95%程度の患者にしか当てはまらず、残りの患者には適応できないというのが当然視されている。要するに診療ガイドラインは「大まかな指針」のようなものであり、それに反したからといって問題にはならない。「行うよう勧めるだけの根拠が明確で

ない」ものでも、必要と判断すれば行っても良いのである。

一方、検診は健康人を対象としていることから、「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものは「対策型（住民検診型）検診として行ってはいけない」、すなわち「禁止する」とほぼ同義なのである。したがって、同じように「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」と言っても、「診療」と「対策型検診」とでは示す意味が全く異なっているのである。

#### 5. その後の経過と2010年版の推奨

2つのガイドラインの齟齬が問題化してから、理事会・集団検診委員会・ガイドライン検討委員会などで断続的に協議が行われ、一時期は集団検診委員会とガイドライン検討委員会の共同のプロジェクトチームなどが組織されたが、最終的に2010年の理事会において、集団検診の部分新たな章として独立させることも含めて合意が得られ改訂案がまとまった。パブリックコメントなどを求めた後に、2010年11月26日に、日本肺癌学会ホームページに現在の改訂案<sup>4</sup>がアップされた。内容についてはホームページを参照されたいが、推奨は「B」とされた。以下が「推奨」の文言である。

a. 非高危険群に対する胸部X線検査、及び高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法を用いた肺がん検診は、死亡率減少効果を示す相応の証拠があるので、行うよう勧められる。ただし、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法が行われている場合に限定される(グレードB)。

b. 低線量CTを用いた肺がん検診は、死亡率減少効果を示す証拠が不十分であるので、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)。(非低線量CTは被曝の面から検診としては勧められない)

#### 6. PLCO研究の内容

本論文が掲載されている特集は、2010年11月に開催された「肺癌集検セミナー」の内容に沿って編纂されたものであるが、当該セミナーの11か月後に当たる2011年10月に重要な論文が発表された。それは米国で行われたPLCO研究(The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Randomized Trial)の肺がん検診部分の報告<sup>6</sup>で、胸部X線写真を用いた肺がん検診の死亡率減少効果の評価に関する報告であった。この研究は極めて重要であり、本論文の中でこの研究結果の内容に触れないことは本論文の意義にも関わることであるので、「肺癌集検セミナー」時点では未報告であったものだが、特別に研究内容と問題点に関して解説する。

PLCO研究の肺がん検診部分は、55～74歳の男女（喫

煙問わず)約 154000 人を対象として、1993～2001 年に全米 10 か所で登録を行い、年齢・性別で層別し無作為化を行った。154000 人という数値は死亡率 10% 低下を証明するための症例数として算出されたものである。研究群には、登録時と 3 回(年 1 回)、計 4 回の単純 X 線撮影を行い、対照群には行わなかった。ただし、研究群の非喫煙者には 1995 年から最後の検診は提供しなくなり、計 3 回となっている。検診期間の後、観察相として、両群ともに追跡のみを行った。診断過程については、主治医にゆだねた。追跡は毎年手紙と電話、死因は死亡診断書と National Death Index で把握し、肺がん死亡および治療関連死を肺がん死亡としてカウントした。

その結果、13 年間の追跡で両群の死亡率には統計学的に有意な差がなかった。この報告は「肺がん検診には効果がないかのような印象」を与えかねないものであるが、論文の解釈は慎重に行う必要がある。

PLCO 研究が計画された 1993 年以前には肺癌の自然史はあまり詳しく判明しておらず、その結果、検診がどの程度の期間効果を及ぼし得るかは不明であった。その後、PLCO 研究の実施中に、肺がん検診の症例対照研究や自然史研究の結果が報告されてきた。日本からの症例対照研究の結果<sup>7</sup>により、胸部 X 線を中心とした肺がん検診の死亡率減少効果は、統計学的に有意なのは 1 年限りで、検診の効果はそう長く続かないことが明らかとなった。肺癌の自然史の研究では、検診が効果を発揮する可能性がある「発見可能だが症状出現前の期間 (sojourn time)」は平均で 1～4 年と報告された。<sup>8-10</sup>

PLCO 研究では、検診期間を 3～4 年とった後に観察期間として両群に検診をせずに単に追跡のみを行う期間を 10～11 年とっているが、そのような長い観察期間は、前立腺癌のように sojourn time が長いものには適切だが、肺癌のように 1～4 年しかないものであれば、観察期間中に新たに両群に発生する肺癌により、検診の有無による差はどんどん薄まっていくことだろうと考えられる。このような事実が PLCO 研究の計画前に判明していれば、観察期間を 10～11 年もとるような計画にはならなかっただろう。

事実、両群の累積死亡率を計算すると、3～4 年の検診を行った後に、5～8 年目ごろに死亡率の差がもっとも大きくなり、最大で 11% も検診群の死亡率が減少している。<sup>6</sup> しかも、検診群のうち約 15% の人は、指定された胸部 X 線を 1 回目から受けなかったことが判明しているので、X 線検診の効果が若干過小に評価されている可能性が高い条件での結果と言える。そのような差が、時間が経つにつれて小さくなり 13 年後には消失してしまった、というのが今回の PLCO 研究の結果であったわけである。その他にも、PLCO 研究の論文には解析手法に関し

ていくつかの問題点も指摘されている。

結論として、今回の PLCO 研究においては、検診の死亡率減少の大きさは研究開始後 13 年目の 1% ではなく、5 年目の 11% の方が真の効果の大きさに近いと判断される。参加者の 15% が検診を受けなかったにもかかわらず 11% の死亡率減少効果があったことは、がん対策の視点から意味のある大きさであり、「統計的に有意差があった、なかった」という 2 分割の結論は乱暴すぎるであろう。そもそも PLCO 研究で検出しようとしていた死亡率減少の大きさは 10% であったわけであり、それを鑑みても今回の死亡率減少の大きさは無視すべきものでないことは明らかである。また、計画されていた時期に得られた結果ではないことで軽視する意見もあるようだが、事前には、どの程度の時期に最大の効果が得られるかは不明だったのであるから、事前に想定された時期と異なることで軽視することは明らかに誤っている。したがって、PLCO 研究の結果は「X 線による肺がん検診に肺がん死亡率減少効果がない」と単純に解釈すべきではなく「10% 程度の死亡率減少効果がある」と解釈する方が妥当と考えられ、今後さらなる検討を行うべきと考えられる。2011 年 12 月現在、PLCO 論文に対して日本肺癌学会としてのコメントが作成されており、意見がまとまり次第公表されると思われる (2012 年 2 月 13 日学会ホームページ上で公表された：著者注)。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 厚生労働省「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン. 東京：厚生労働省；2006.
2. 厚生労働省「Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究」班. 集団検診. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン (2003 年版). 東京：金原出版；2003:3-5.
3. 日本肺癌学会. 集団検診. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン (2005 年版). 東京：金原出版；2005:3-5.
4. 日本肺癌学会. 集団検診. 肺癌診療ガイドライン (2010 年版). <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/249.pdf>
5. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
6. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306:1865-1873.
7. Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, Nishii K, Baba T, Kurita Y, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. *Lung Cancer*. 2003;41:29-36.
8. Chien CR, Chen TH. Mean sojourn time and effective-

- ness of mortality reduction for lung cancer screening with computed tomography. *Int J Cancer*. 2008;122:2594-2599.
9. Wu D, Erwin D, Rosner GL. Sojourn time and lead time projection in lung cancer screening. *Lung Cancer*. 2011;72:322-326.
10. Pinsky PF. An early- and late-stage convolution model for disease natural history. *Biometrics*. 2004;60:191-198.