

肺がん検診

鈴木隆一郎

大阪府立成人病センター研究所

表Ⅱ-A 1970年代に行われた喀痰細胞診と胸部X線検査を組み合わせた肺がん検診の評価のためのrandomized controlled trial

研究の名称	A-1 Memorial Study	A-2 JHLP	A-3 MLP	A-4 Czecho Study
著者	Melamed MR, et al.	Tockman MS, et al.	Fontana RS, et al.	Kubik A, et al.
対象 対象の性年齢 喫煙歴 対象者数 介入群：対照群	ボランティア 45歳以上の男 1日1箱以上 4,968：5,072	ボランティア 45歳以上の男 1日1箱以上 5,226：5,161	外来受診者 45歳以上の男 1日1箱以上 4,618：4,593	地域住民 40歳以上の男 B. I. 400以上 3,171：3,174
方法 介入群の検査 検査間隔 対照群の検査 検査間隔 介入群の検診期間 介入群の受診率 対照群の受診率 追跡期間 追跡検査 初回検診例	無作為化制御試験 X線写真+細胞診 1年毎+4ヶ月毎 X線写真 1年毎 5-8年 63.2% 65.2% 2年 なし 検討に含める	無作為化制御試験 X線写真+細胞診 1年毎+4ヶ月毎 X線写真 1年毎 6-9年 81% (両群で) 81% (両群で) 不明 なし 検討に含める	無作為化制御試験 X線写真+細胞診 4ヶ月毎 なし (初回に年1回のX線写真と細胞診の受診を勧告) (-) 6年 75% 約55% (検診外) 1-6年(平均3年) なし 検討から除外	無作為化制御試験 X線写真+細胞診 6ヶ月毎 なし (-) 3年 91.2% 93% 3年 X線写真+細胞診の後、X線写真1年毎 検討から除外
結果 肺がん罹患 介入群・対照群 肺がん死亡 介入群・対照群 5年生存率	144：144 74：82 有意差なし 約35%：約35%	194：202 3.4：3.8 (/1000人年) 有意差なし 約20%：約20% (8年生存率)	206：160 122：115 有意差なし 35%：15%	108：82 64：47 有意差なし 23%：19%
コメント	喫煙に対する喀痰の上乗せ効果を見たものであるが、扁平上皮癌の比率が31%と少なく、喀痰発見例が少なかった。 想定されるlead timeに比較して追跡期間が短い。	組織型の分布が両群でやや異なり、追跡期間が不明で、罹患の把握に問題がありうる。 I・II期でも切除しえない症例があり近年の肺門部扁平上皮癌の非侵襲的治療の進歩が治療に寄与しうる。	対照群も、年に半数以上が胸部X線写真を受診した。 肺がん罹患の差が大きい、over diagnosisのみでは十分説明できず。 両群の罹患と死亡の把握の比較性に疑問有り。	検診発見例においても切除率が34%と低い。 腺癌の比率が低く大細胞癌とあわせて14%。 I期の5生率が41%と低い。 喀痰細胞診はGiemsa染色であり精度が低い。

表II-C 1970~80年代の肺がん検診を対象とした症例対照研究

研究の名称	C-1 GDrR-1 study	C-2 GDR-2 study	C-3 成毛班の研究	C-4 神奈川の研究
著者	Ebeling K, et al.	Bercdt R, et al.	Sobue T, et al.	Okamoto N, et al.
対象	ベルリンの地区住民	ベルリンの地区住民	日本各地の地区住民	平塚市、藤沢市
症例の定義	70歳未満の肺がん死亡例	40~60歳の肺がん死亡例	40~74歳の肺がん死亡例	40~74歳の肺がん死亡例
喫煙歴	78%に喫煙歴あり 55%が1日20本以上	確認した	高危険群の男性と非高危険群の女性	確認した
症例数 対照の定義	130例 同年生まれの男性 2例ずつ A:住民ベース、 喫煙歴不明 B:外来患者、 喫煙歴既知	278例 対照と性・年齢・ 居住地をマッチし て3-4例ずつ	273例 性・年齢(±2歳) をマッチして5例 ずつ 喫煙歴確認	193例 住所・性・生年月 日(±1年)をマッ チして3例ずつ 喫煙歴確認
喫煙歴でマッチ 例数	せず A:260例、 B:260例	せず 967例	した 1,269例	せず 579例
方法 検診の内容	症例対照研究 70mmの間接写真、 2年に1回	症例対照研究 70mmの間接写真、 2年に1回	症例対照研究 100mmの間接写 真と喀痰細胞診、 1年毎(一部地域 は喀痰を除く) 集団検診 1980-1988	症例対照研究 胸部X線写真 (大角)と喀痰細 胞診、1年毎
集団・個別 評価検診年度	1974-1984	1974-1984	1980-1988	個別検診 1984-1993
結果 条件	診断より2年以内 の検診受診	診断より2年以内 の検診受診	診断より1年以内 の検診受診	診断より1年以内 の検診受診
オッズ比	A:0.88 B:1.09	0.93 (喫煙訂正済み)	0.72 (喫煙訂正済み)	0.531 (喫煙訂正済み)
95%信頼区間	A:0.53-1.45 B:0.67-1.78	0.65-1.33	0.50-1.03	0.299-0.944
コメント	対照の喫煙歴は 症例とマッチしな かった。オッズ比 も喫煙訂正せず。 症状なしでも根 治手術は22%のみ で、5生率7%の み。	比較的若年を対 象としたが、有意 差なし。検診以外 の胸部X線写真は 検討せず。 きわめて低い治 療水準。	初めて肺がん検 診の有効性を示唆 したが、有意では なかった。 対照は喫煙状況 をマッチさせ、オッ ズ比も喫煙補正し た。	初めて肺がん検 診の有効性を示し た。 受診率のかなり 低い地域が含まれ ている。

表Ⅱ-D わが国における1990年代の肺がん検診を対象とした症例対照研究

研究の名称	D-1 岡山の研究	D-2 宮城の研究	D-3 新潟の研究	D-4 群馬の研究
研究者	西井、中山、正影、 守谷ら	佐川、斎藤、坪野、 藤村ら	塚田、中山、若井、 栗田ら	中山、馬場、古屋、 金子ら
研究対象集団	県内34市町村 対象者名簿	県内48市町村 1989年受診者	県内17市町村 国保加入者	県内5市町村 対象者名簿
対象者数	最終 285,422人	当初 284,320人		当初 92,714人
評価検診年度 検診方法 (HRGへ追加)	1993~1997年度 100mm間接X線 (喀痰細胞診)	1990~1994年度 100mm間接X線 (喀痰細胞診)	1990~1997年度 100mm間接X線 (喀痰細胞診)	1991~1996年度 100mm間接X線
「症例」の定義	40~79歳の肺癌死 亡者	40~79歳の肺癌死 亡者	40~79歳の肺癌死 亡者男HRG・女 非HRGに限定	40~79歳の肺癌死 亡者男HRG・女 非HRGに限定
確定「症例」数	412例	328例	174例	121例
「対照」の条件	性・年齢(±2)・ 住所(近隣)をマッ チして(原則)各 10例	性・年齢(±2)・ 住所(近隣)・喫 煙歴をマッチして (原則)各6例	性・年齢(±2)・ 住所(近隣)・喫 煙歴をマッチして (原則)各5例	性・年齢(±2)・ 住所(近隣)・喫 煙歴をマッチして (原則)各5例
確定「対照」数	3,490例	1,886例	801例	536例
解析の条件	診断日より1年以 内の肺がん検診受 診 喫煙指数調整	診断日より1年以 内の肺がん検診受 診 喫煙指数調整	診断日より1年以 内の肺がん検診受 診 喫煙指数調整	診断日より1年以 内の肺がん検診受 診 喫煙指数調整
オッズ比(95%CI)	0.59 (0.46-0.74)	0.54 (0.41-0.73)	0.40 (0.27-0.59)	0.68 (0.44-1.05)
コメント	複数回受診者を除 いて解析すると、 0-12ヶ月0.54、13- 24ヶ月0.74、25- 36ヶ月1.01であり 0-12ヶ月でのみ有 意な効果を有して いた。	検診受診者を基本 集団とすること により、或程度self- selection biasを 制御できていると 考えられる。	扁平上皮癌で0.21 (0.09-0.51) 腺癌 で0.43(0.24-0.77) と扁平上皮癌で大 きくかつ、有意な 効果が示された。	扁平上皮癌で1.01 (0.44-2.31) 腺癌 で0.62(0.31-1.24) となったことは、 喀痰細胞診を欠い たためと思われた。
英文論文	Lung Cancer (印刷中)	Cancer 2001;92: 588-94.	British J Cancer (印刷中)	(英文投稿中)

[出典] 文献1) 藤村重文：肺がん検診は有効か？. 厚生省藤村班平成9~10年度研究報告書(速報), 平成11年9月(1999).

V. 結論

①わが国における現行の肺がん検診（胸部X線検査と高危険群に対する喀痰細胞診の併用）

肺がんの生存率は一般に極めて低い。しかし、わが国における現行の肺がん検診は、適切に行うならば、死亡率減少に寄与する可能性が高く、継続して実施する相応の根拠がある。

②らせんCTと高危険群に対する喀痰細胞診の併用

らせんCTによって全肺スキャンを行えば、より小さな肺がんを発見することが知られている。しかしながら、この装置が検診の分野に普及し始めたのは、わが国においても海外においても、極く最近のことであり、肺がん死亡減少効果を測定する研究は、現在、着手されようとするところである。したがって、その結果が判明するまで評価を保留する。

大腸がん検診

斎藤 博

弘前大学医学部内科学第一講座

表1 FOBTのスクリーニング精度に関する報告—追跡法によるもの

報告者(文献)	FOBT	受診者数	感度	特異度	偽陰性の定義	
樋渡	PRHA 1日法	40,267	71	97.7	追跡期間2年	
	PRHA 2日法	43,465	85	96.6	(偽陰性例にm	
	PRHA 3日法	15,767	91	96.6	がんを含めない)	
Nakamura	IFOBTs (モノヘム他)	3,365	91	95.6	追跡期間1年	
	1日法+2日法				(中間期がん)	
Tomas	ヘモカルト3日法	27,328	65	98.3	追跡期間2年	
	ヘモカルト6日法	10,890	74	98.2	(中間期がん)	
Allison	PRHA 3日法	7,493	67	94.4	追跡期間2年	
	ヘモカルト3日法	8,065	37	97.7		(中間期がん)
	ヘモカルトセンサ3日法	7,904	79	86.7		
Launoy	ヘモカルト3日法	69,810	58	97.3	追跡期間3年 (中間期がん)	

表3 化学法FOBTの有効性に関する無作為化試験(RCT)

研究	検診	対象年齢(歳)	検診群	対照群	コンプライアンス	相対危険度			
Minnesota	(1993) 逐年	50-80	15,570	15,394	75%	0.67 (0.50-0.87)			
	(1999) 隔年					15,587	15,394	78%	0.79 (0.62-0.97)
	(2000) 逐年					(罹患率)			0.80 (0.70-0.90)
						隔年			0.83 (0.73-0.94)
Nottingham	(1996) 隔年	45-74	74,253	74,998	60%	0.85 (0.74-0.98)			
Funen	(1996) 隔年	45-75	30,967	30,996	67%	0.82 (0.68-0.99)			

表4 免疫法FOBTに関する症例対照研究

報告	スクリーニング法	対象年齢(歳)	症例	対照	オッズ比
1. 久道	化学法+免疫法	≥40	57	171	0.36 (0.19-0.68)
2. Hiwatashi	化学法+免疫法		28	84	0.24 (0.08-0.76)
3. Saito	免疫法		193	577	0.40 (0.17-0.92)
4. Zappa	化学法+免疫法	40-70	206	1,030	0.54 (0.30-0.90)
5. Saito	化学法+免疫法	≥40	51	152	逐年 0.20 (0.08-0.49)
					隔年 0.17 (0.04-0.75)
6. 坪野	(2と3のメタアナリシス)	40-49			0.72 (0.07-7.36)
		50-59			0.32 (0.10-1.00)
		60-69			0.38 (0.16-0.94)

要精検率 3:2.5%, 4:3.0%, 5:2.7% (免疫法)

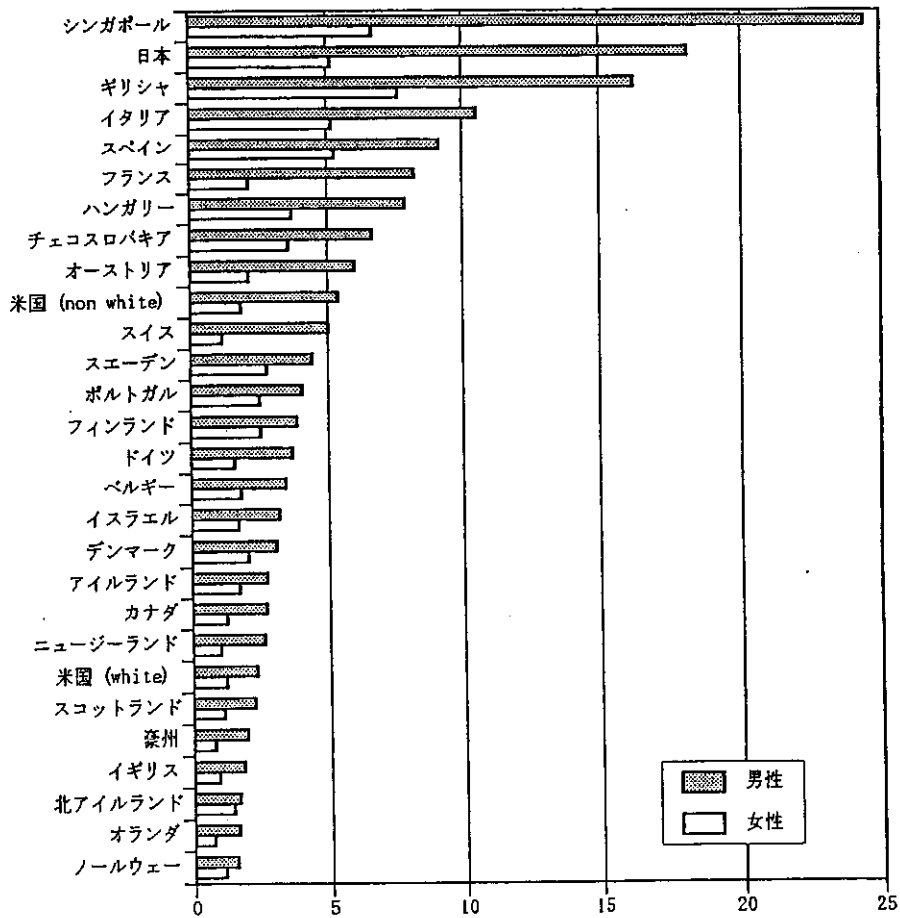
VIII. 結論

便潜血検査による大腸がん検診の死亡率減少効果を示す十分な根拠がある。したがって、現行の検診を継続することを勧奨する。現行の免疫便潜血検査2日法による逐年検診の効果についてひき続き評価・実証していくべきである。とくに適切な対象年齢について検討する必要がある。スクリーニングの精度管理については特異度の向上を目指すべきである。効果を上げる上で精検受診率の改善が急務である。精検は現行のS状結腸内視鏡検査と注腸X線検査の併用から積極的に全大腸内視鏡検査に切り換えていくことが望ましい。

肝がん、肝炎検診

田中純子、吉澤浩司
 広島大学医学部衛生学講座

図1 各国における肝がん (Malignant Neoplasm of Liver) の年齢調整死亡率
 (人口10万人対) <1984-85>



2. 肝炎ウイルスキャリアの発見を起点とした検診

わが国における肝がん死亡は、1975年以降現在に至るまで増加の一途を辿っている（1975年まで：8～9/人口10万対、1990年代以降：23～24/人口10万対、1990年代以降の死亡実数は28,000～30,000人/年¹⁹⁾（図2）。

1970年代における肝がんの約40%はB型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染に起因し、他は非A非B型と分類されていた²⁰⁾。その後診断技術の向上、C型肝炎ウイルス（HCV）の発見等に伴い^{21), 22)}、HCV関連マーカーの開発・普及により、1990年代に入ってから肝がんの95.6%は肝細胞由来のがん（肝細胞がん）であり、その原因の16.6%はHBVの、また76%はHCVの持続感染に由来し、残りが不明の原因によることが明らかとなってきた（日本肝癌研究会、'94～'95²³⁾）。また、1980年代以降、HBVの持続感染に起因する肝がん死亡（人口10万対）の増減はほとんど見られず、肝がん死亡の増加分は非A非B型によって占められており（図3）、このうちの95%以上はHCVの持続感染に起因することが明らかとなっている。

すなわち、他臓器のがんと異なり、肝がんの90%以上は40歳代半ば以降の、HBVまたはHCVの持続感染者（キャリア）を母地として発生するという特徴を有している。従って、わが国における肝がん検診は、「がん」そのものを発見する検診ではなく、40歳以上の健常者集団の中に潜在するHBVキャリア、HCVキャリアの発見（リスク集団の発見）を起点とし、リスク集団に焦点を絞って介入することが合理的と考えられる。

2. 肝炎ウイルスキャリアの発見を起点とした検診の利点と問題点

(1) 利点

40歳を超える年齢層を検診の対象とすることで、肝がんの好発年齢に到達する約10年前を起点に肝がんのリスク集団（HBVキャリア、HCVキャリア）を捉え、この集団に焦点を絞り込んだ積極的介入により、肝発がんそれ自体の予防、減少、あるいは効率的な微小（早期）肝がんの発見が可能となる。すなわち、

- [1] 肝発がんのリスク集団からの離脱（HCVキャリア状態からの離脱）、
- [2] 肝病変の炎症の抑制または消退による病期進展の遅延と、これによる肝発がんリスクの減少、
- [3] 「がん年齢」に到達した当該人口の数%の肝炎ウイルスキャリア集団に絞り込んだ集中的な追跡、

特に近年の肝がん死亡数増加の主な原因となっているHCVキャリアについては、積極的介入（抗ウイルス療法：インターフェロンによる治療、抗炎症治療または適切な健康管理）により、肝発がんのリスクそれ自体を消滅あるいは減少させる可能性がある。

(2) 問題点

検診により発見されたリスク集団（HBVキャリア、HCVキャリア）の治療、健康管理、微小肝がん発見のためのシステムを地域単位で新たに構築することが必要である。このため、かかりつけ医と肝臓専門医との連携を、それぞれの地域の実情に沿った形で地道に構築していくことが、今後必要とされる課題である。また被発見者のプライバシーの保護に留意しつつ、医療機関への初診率の向上、継続受診率の向上を図るという問題⁴⁷⁾も今後に残されている。

表2 日本におけるHBVキャリア数（推計値）

年齢階級	男 性			女 性		
	人口(1994)	推計 HBV キャリア数	(95% C.I.)	人口(1994)	推計 HBV キャリア数	(95% C.I.)
40-49	9,685,000	124,316	(102,918-145,714)	9,648,000	128,742	(107,090-150,395)
50-64	11,811,000	150,675	(117,868-183,481)	12,317,000	131,648	(104,744-158,551)
total	21,496,000	274,991	(220,786-329,195)	21,965,000	260,390	(211,834-305,946)

95% C.I. : 95%信頼区間
文献43より

表3 日本におけるHCVキャリア数（推計値）

年齢階級	男 性			女 性		
	人口(1994)	推計 HCV キャリア数	(95% C.I.)	人口(1994)	推計 HCV キャリア数	(95% C.I.)
40-49	9,685,000	98,599	(82,085-118,434)	9,648,000	70,431	(57,338- 86,513)
50-64	11,811,000	188,449	(158,207-224,472)	12,317,000	173,697	(148,236-203,530)
total	21,496,000	287,048	(240,292-342,906)	21,965,000	244,128	(205,574-290,043)

95% C.I. : 95%信頼区間
文献43より

図15 1993年と1997年の時点で臨床診断の集計が可能であった211例の臨床診断の変化
(広島肝炎調査研究会)

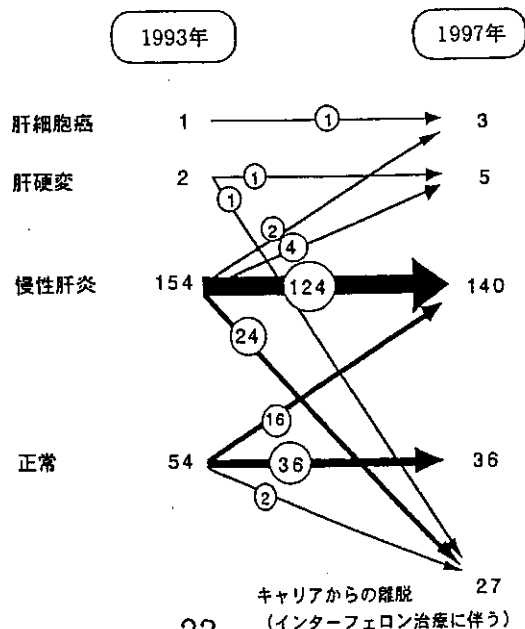


表6 C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン (IFN) 治療の肝細胞癌予防効果を評価した成績.
IFN非投与群に対するリスク比が示されているもの

発行			方法				
著者	論文掲載誌	年	デザイン	対象者	対象者数	IFNの種類	追跡期間
1 Imaiら ⁶¹⁾	Ann. Intern. Med	1998	retrospective cohort study	C型慢性肝炎 (肝硬変 (F4) を一部含む)	投与群419人 非投与群144人	IFN- α (natural or recombinant)	投与群: 平均47.6月 非投与群: 平均46.8月
2 Ikedaら ⁶¹⁾	Hepatology	1999	"	C型慢性肝炎 (F1~F3)	投与群1,191人 非投与群452人	IFN- α (natural or recombinant), IFN- β (natural or both)	中央値5.4年 (0.1~22.8年)
3 Yoshidaら ⁶²⁾	Ann. Intern. Med	1999	"	C型慢性肝炎 (肝硬変 (F4) を一部含む)	投与群2,400人 非投与群490人	IFN- α or β or combination of α and β	中央値 投与群: 平均1,575日 非投与群: 1,467日
4 Tanakaら ⁶¹⁾	Int. J. Cancer	2000	"	C型慢性肝炎 (肝硬変 (F4) を一部含む)	投与群594人 非投与群144人	IFN- α (natural or recombinant)	投与群: 平均67.7月 非投与群: 平均71.6月
5 Nishiguchiら ⁶²⁾	Lancet	2001	Randomized controlled study	C型代償性肝硬変	投与群45人 非投与群45人	natural IFN- α	投与群: 平均9.2年 非投与群: 8.2年
結果							
肝細胞癌罹患数	調整因子	調整後リスク比					
1 投与群: 28人 非投与群: 19人	年齢、性、肝の線維化度、 肝の活動性、ALT、 α -FP、 血小板数	投与群/非投与群=0.53 (P=0.041) 著効群 (151人)/非投与群=0.06 (P=0.007) 有効群 (120人)/非投与群=0.51 (P=0.150) 無効群 (148人)/非投与群=0.95 (P>0.2)					
2 投与群: 28人 非投与群: 67人	年齢、性、肝の線維化度、 α -GTP	投与群/非投与群=0.60 (P=0.10) 完全著効またはALT 6ヶ月以上正常 (606人)/非投与群=0.32 (P=0.012) その他 (585人)/非投与群=0.96 (P=0.90)					
3 投与群: 89人 非投与群: 59人	年齢、性、肝の線維化度	投与群/非投与群=0.516 (P<0.001) 著効群 (984人)/非投与群=0.197 (P<0.001) ALT軽度上昇群 (651人)/非投与群=0.358 (P<0.001) 無効群 (722人)/非投与群=0.910 (P>0.2)					
4 投与群: 33人 非投与群: 19人	年齢、性、肝の線維化度、 ALT、血小板数、HCVサ ブタイプ、HCV量	投与群/非投与群=0.52 (P=0.064) 著効群 (175人)/非投与群=0.16 (P=0.007) 有効群 (165人)/非投与群=0.27 (P=0.02) 無効群 (254人)/非投与群=0.74 (P=0.39)					
5 投与群: 12人 非投与群: 33人	年齢、性、アルブミン値、 ALT、血小板数、 α -FP	投与群/非投与群=0.256 (P<0.001) 完全著効群 (15人)/非投与群=0.12 (95%CI=0.03-0.48)					

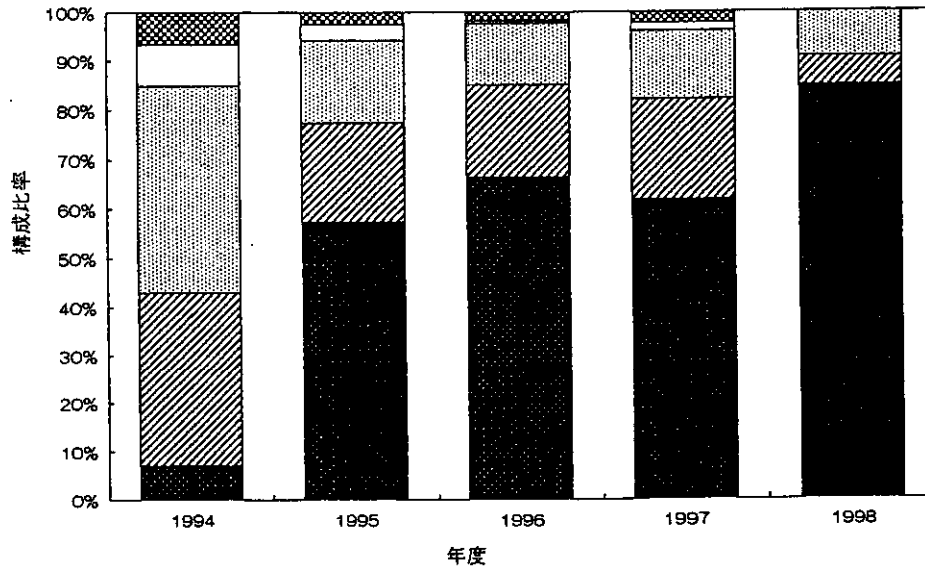
VIII. 結論

超音波検査を主体とする肝がん検診については、死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる研究や報告が、現時点で見られない。一方、肝炎ウイルスキャリア検査については、キャリアの発見精度が高く、発見されたキャリアに対する治療介入により、その後の肝がん発生率が低下するという相応の根拠がある。したがって、肝炎ウイルスキャリア検査を起点とする肝がん対策を、公的施策として導入することを勧奨する。

前立腺がん検診

伊藤一人、山中英壽
群馬大学医学部泌尿器科

図1 前立腺がん検診検査方法の変化 (1994~1998年)

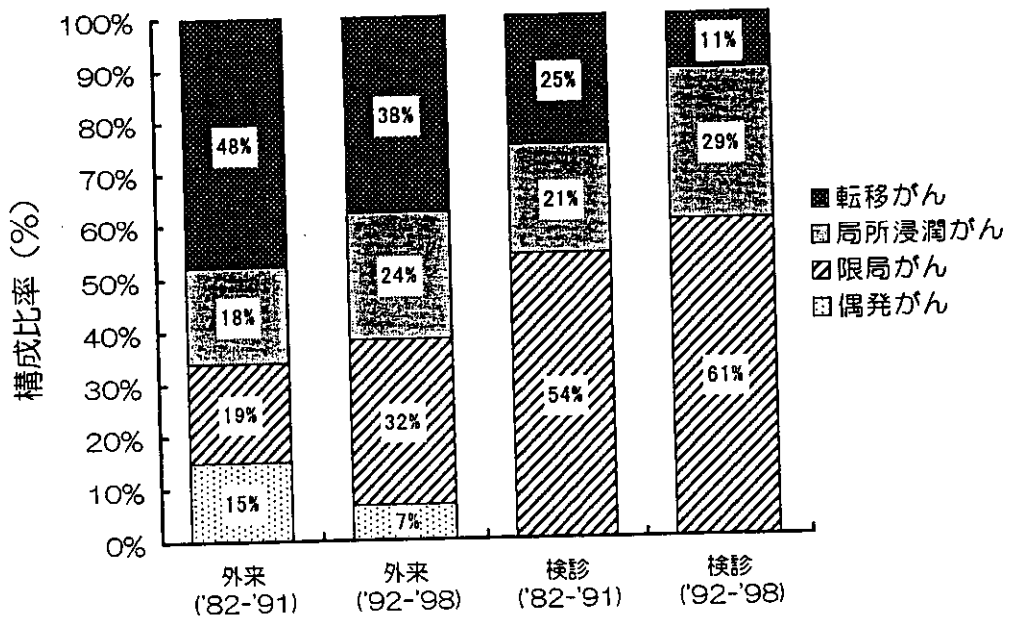


検査方法 ■ PSA ▨ PSA+DRE ▩ PSA+DRE+TRUS □ DRE ▤ DRE+TRUS

PSA：前立腺特異抗原、DRE：直腸診、TRUS：経直腸的超音波検査

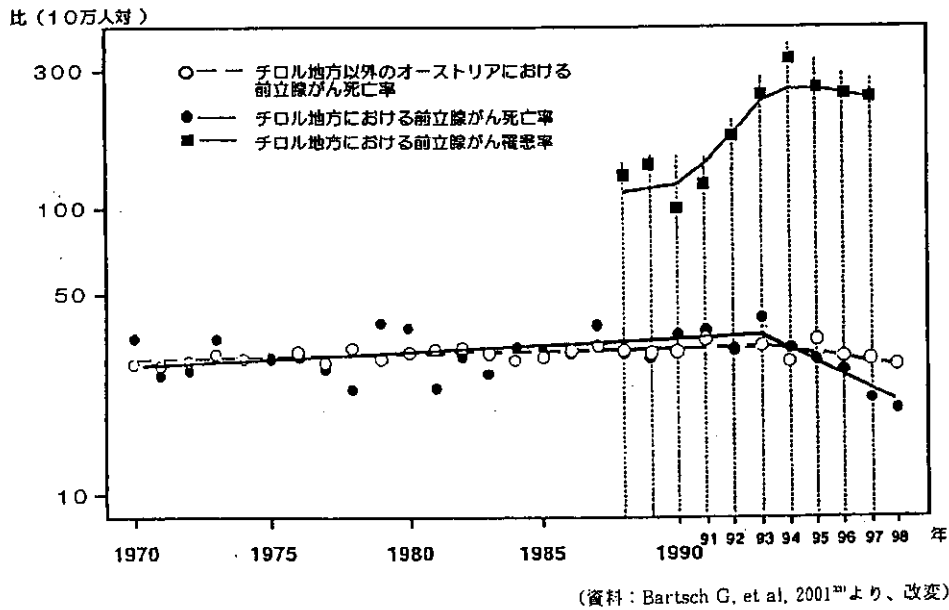
(資料：前立腺検診協議会・財団法人前立腺研究財団「前立腺集団検診全国集計」1994年-1998年 (文献5-9) より)

図2 発見契機・時期による臨床病期分布の比較



(資料：伊藤、他、2000^mより、改変)

図5 チロル地方におけるスクリーニング導入後の前立腺がん死亡率の変化と
オーストリア国内の他の地域との比較



IX. 結論

①前立腺特異抗原 (P S A)

P S Aを用いた前立腺がん検診は、検査精度や生存率等を指標とする予備的な研究で、効果の可能性が示されている。しかし現時点では、検診による死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる研究や報告が見られない。現在欧米で進行中の、死亡率減少効果の評価に関する無作為割付比較対照試験の成績を、今後参考とすべきである。

②直腸診

直腸診のみによる前立腺がん検診については、死亡率減少効果がないとする、相応の根拠がある。