



肺がん検診の評価の歴史—海外と国内—

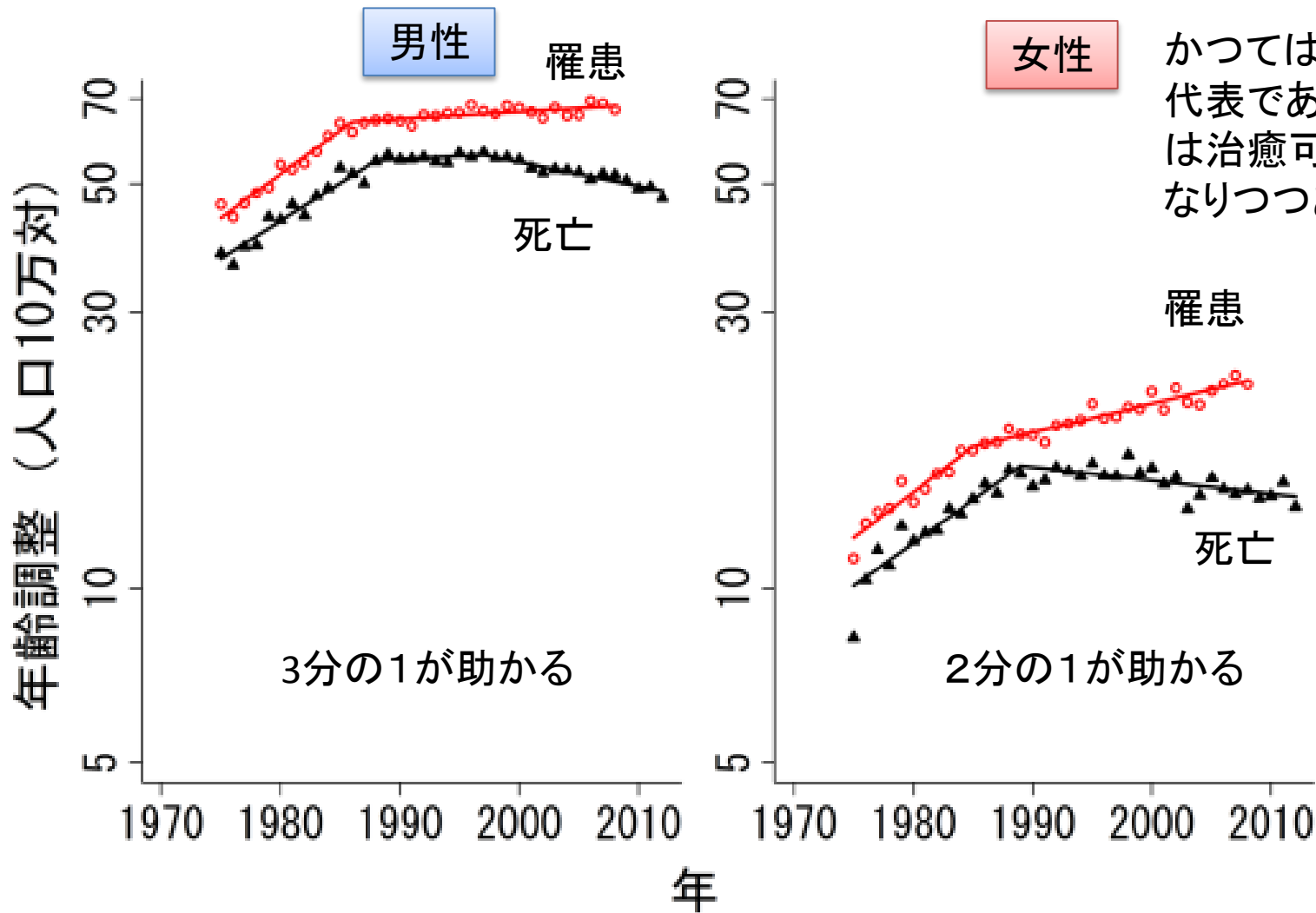
大阪国際がんセンター— がん対策センター—

疫学統計部

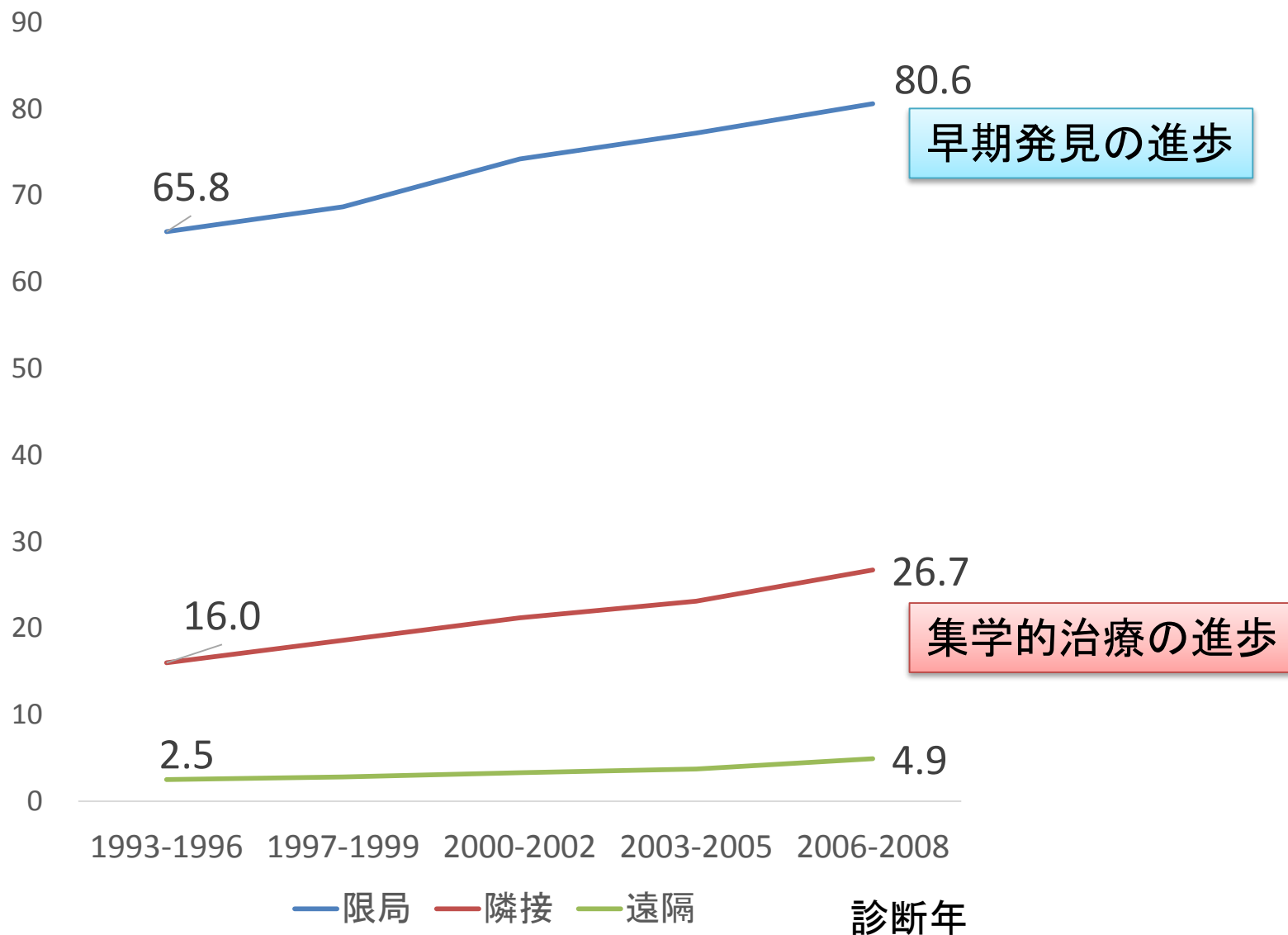
中山富雄

肺癌の年齢調整罹患率と死亡率の動向

(大阪府がん登録資料)



進行度別肺がん生存率の推移



肺がんの発生部位

末梢部肺がん

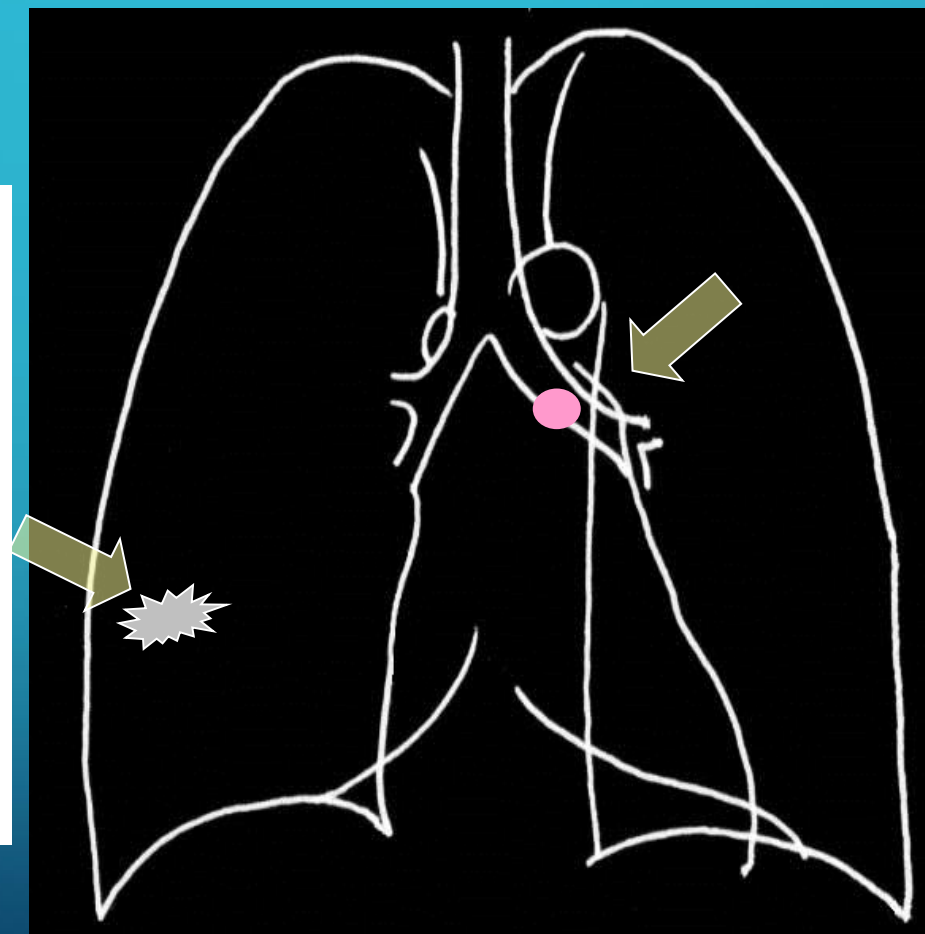
肺がんの大半を占める。

腺がんが中心

喀痰細胞診は早期発見に有効でない

X線、CTが発見につながる

早期は無症状



肺門部肺がん

喫煙者にのみ認められる。

扁平上皮がん
小細胞がん

X線、CTとも無所見。

喀痰細胞診が早期発見に有効

痰などの症状が出やすい



肺がん検診の普及

- 検診手法は、がん研究助成金池田班が中心になり、体制化が図られていった。
- 自治体は自主的に、結核検診から肺がん検診を併用するようになってきた。
 - 1981年度；全国の18% →1986年度；全国の40%
- 1987年度から老人保健事業第二次計画として肺がん検診が開始されることとなった。

ところが！

1970年代に行われた肺がん検診の効果を評価した ランダム化比較試験

	開始年	検診方法		参加者数	RR (95%CI)
		検診群	対照群		
JHLP 1986	1973	胸部X線年1回 +喀痰4ヶ月毎	胸部X線年1回	5,250: 5,171	0.91 (0.72-1.16)
MSKLP 1984	1974	胸部X線年1回 +喀痰4ヶ月毎	胸部X線年1回	4,968: 5,072	0.92 (0.67-1.26)
MLP 1986	1971	X線と喀痰 4ヶ月毎	X線と喀痰 年1回を推奨	4,618: 4,593	1.06 (0.82-1.36)
CSLP 1986	1976	X線と喀痰 6ヶ月毎	無検診	3,171: 3,174	1.36 (0.94-1.97)

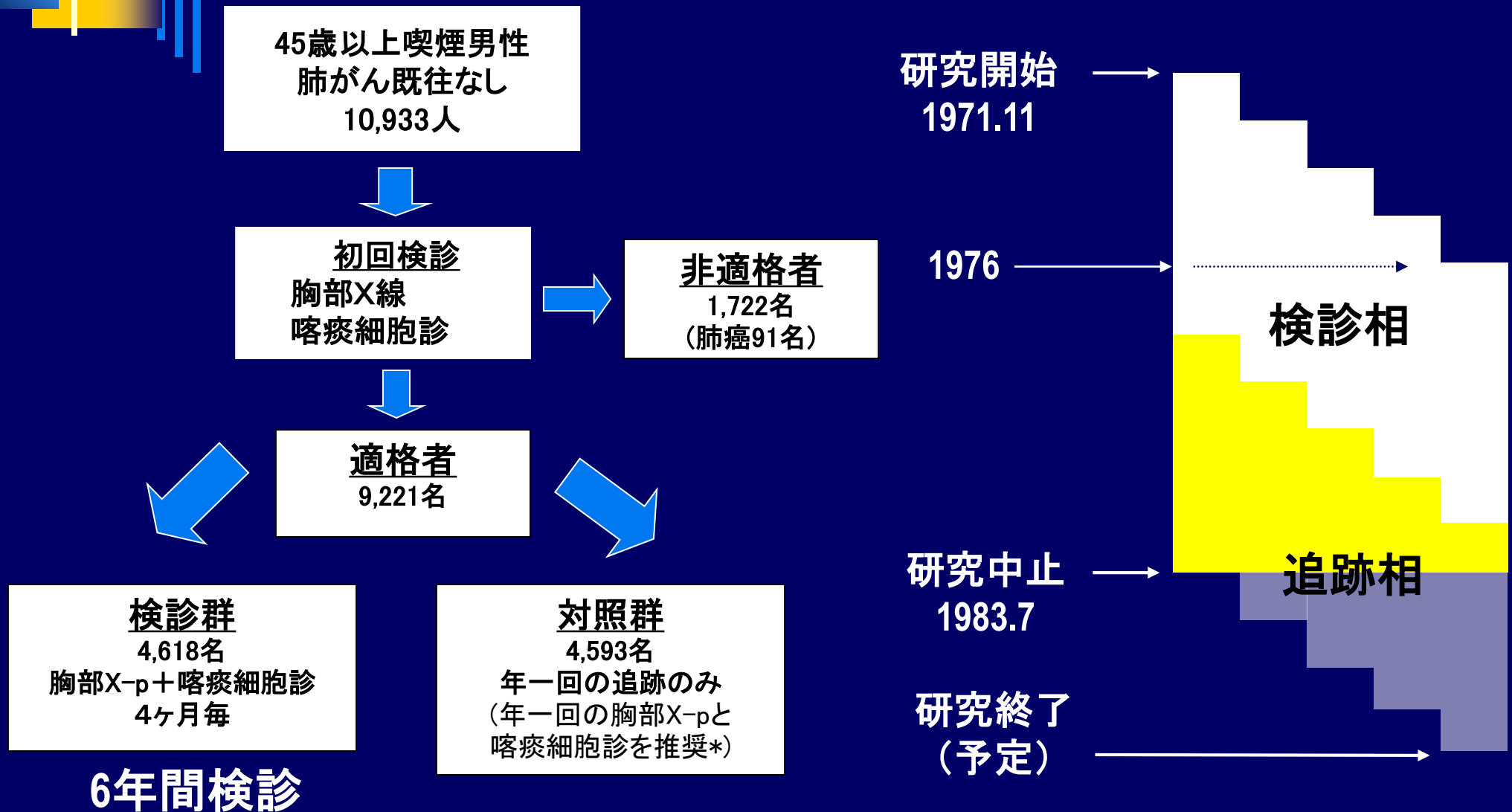
JHLP ; Johns Hopkins Lung project,

MSKLP ; Memorial Sloan-Kettering Lung project

MLP ; Mayo Lung project,

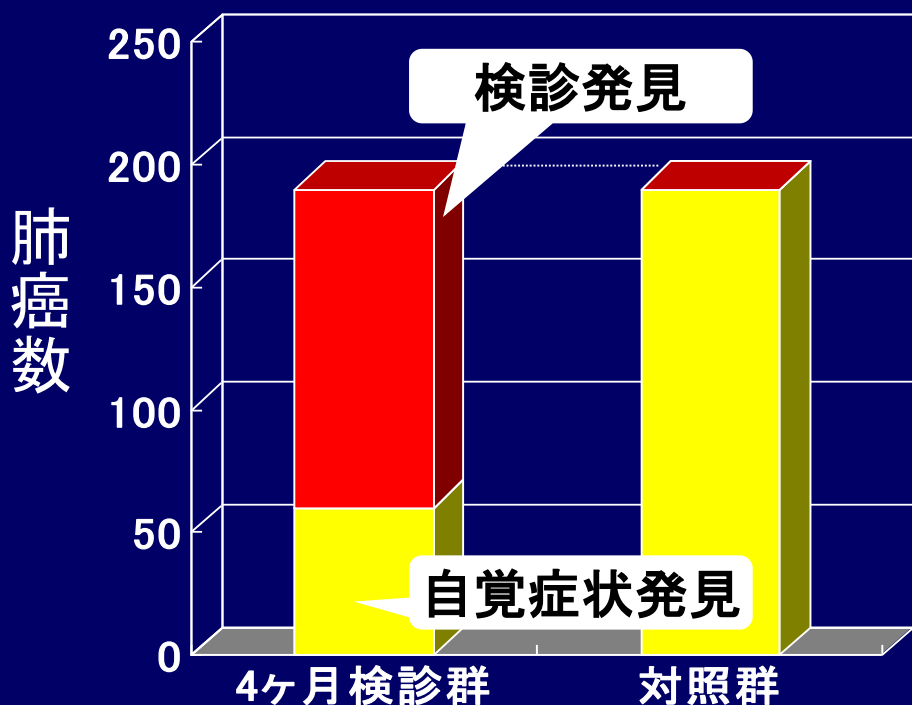
CSLP ; Czechoslovakian Lung project

Mayo Lung projectの構造



Mayo Lung Projectの結果

期待された結果



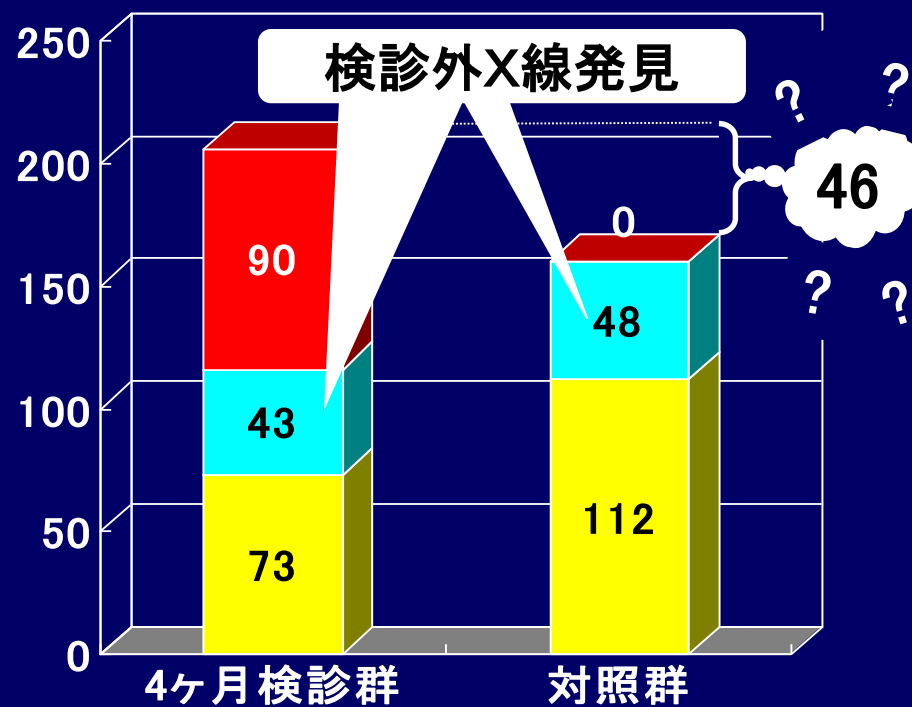
発見肺癌数

N

=

N

実際に報告された結果



発見肺癌数

206

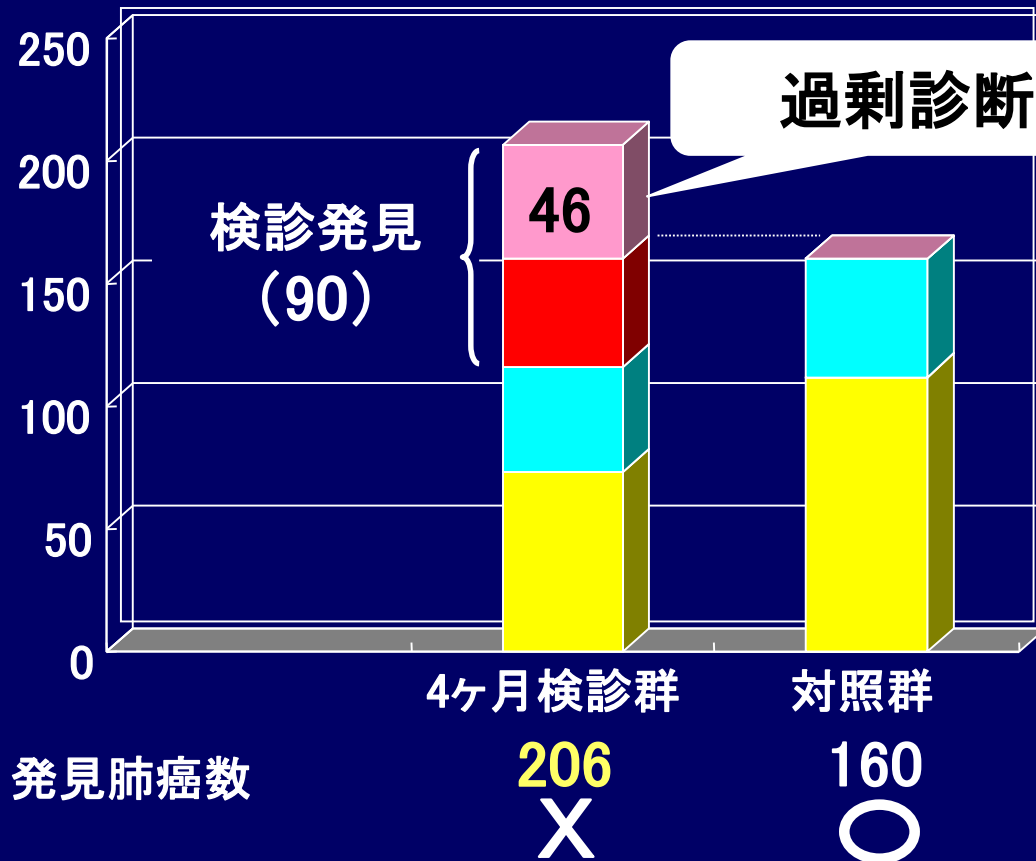
160

肺がん数の違いを説明する仮説－1

「過剰診断」仮説

放置しても死なない肺がん
(見つける必要がない)

過剰診断



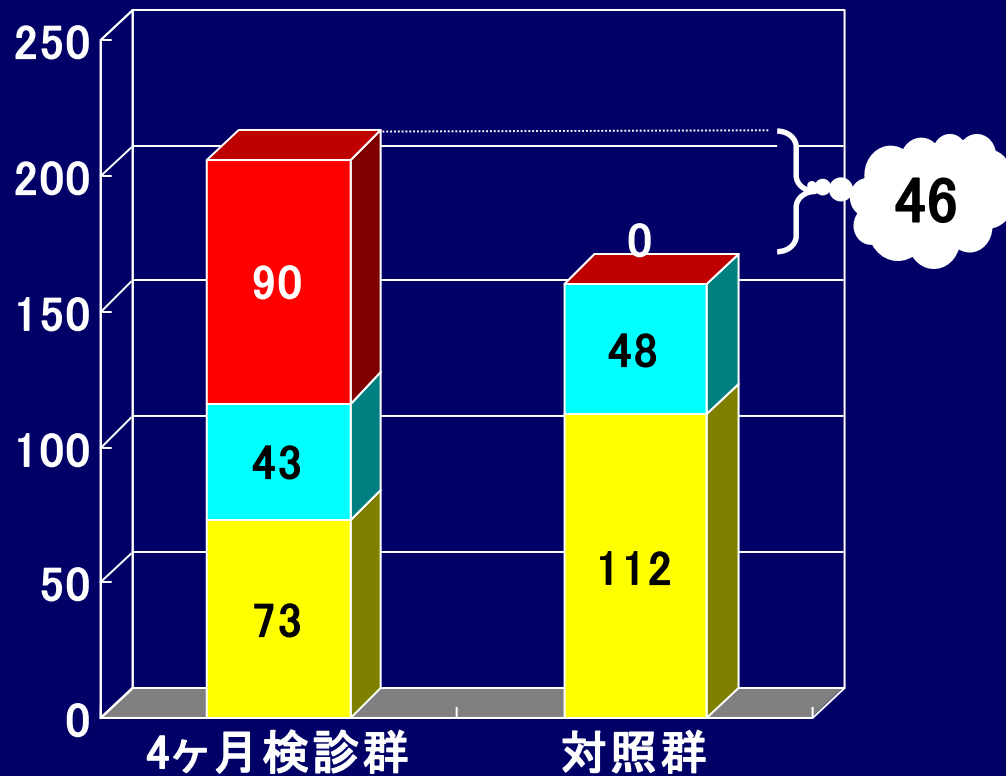
対照群の160例が
真の肺がん数である。

4ヶ月検診群の過剰な46例は
「過剰診断」である。

検診は放置しても死なない
肺がんを発見しているだけだ。

検診は無効である！

肺がん数の違いを説明する仮説ー2 「追跡不十分」仮説



発見肺癌数 **206**
○

160
X

4ヶ月検診群の206例が
真の肺がん数である。

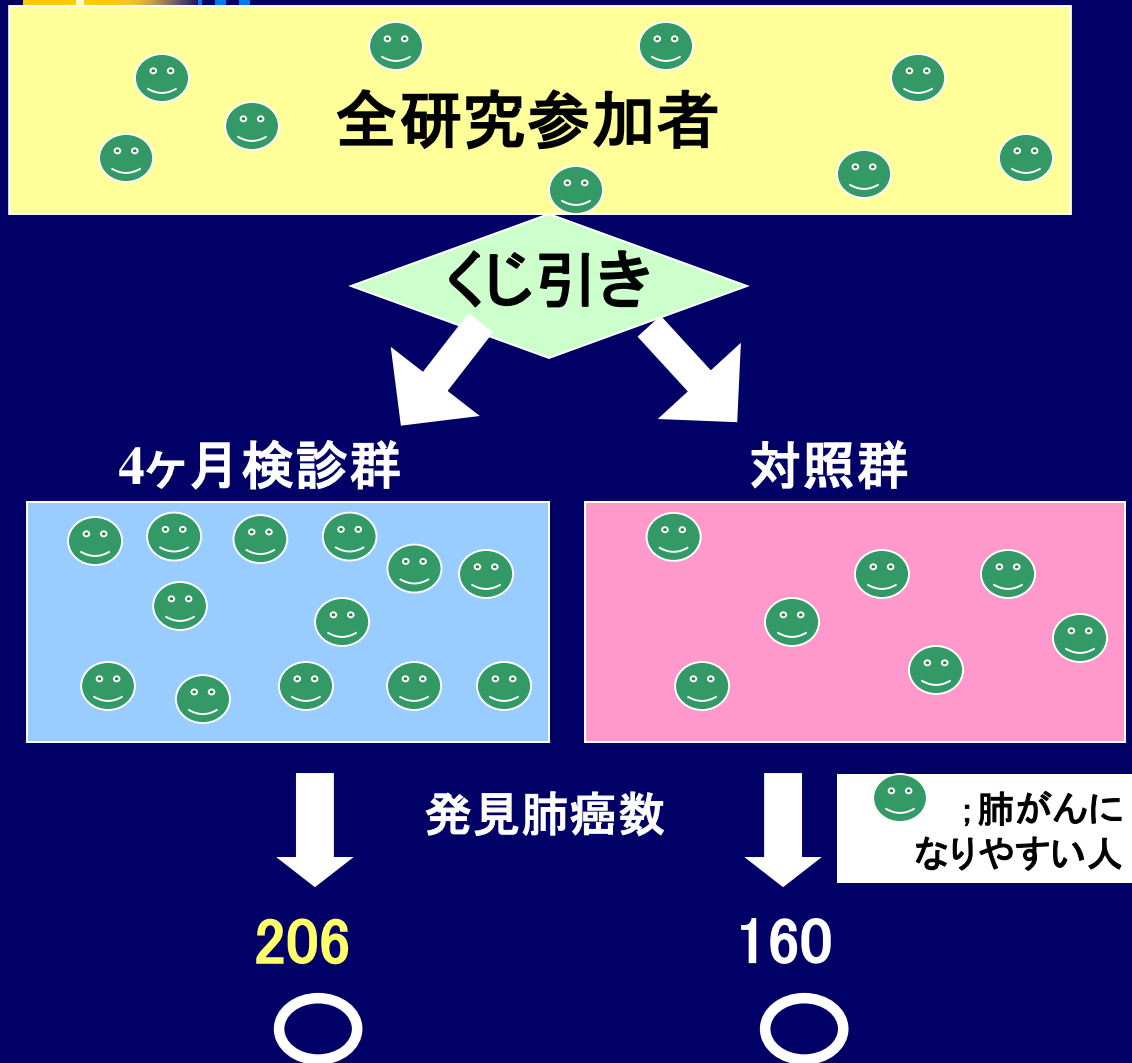
後半の加入者の追跡期間が不
十分なため、対照群の46例が
把握できていない。

全て把握したならば対照群の肺
がん対照群の肺がん死亡数は
4ヶ月検診群より32例多くなる
はず。

検診は有効である！

肺がん数の違いを説明する仮説－3

「偶然」仮説



4ヶ月検診群の206例も、対照群の160例も双方ともに真の肺がん数である。

「くじ引き」の結果、偶然この様になった。

4ヶ月検診群では206例中84例(40.8%)が生存。

対照群では160例中45例(28.1%)が生存しているに過ぎない。

検診は有効である！



Mayo Lung Projectの長期追跡研究

- 1971年開始の研究参加者全員を1996年末まで追跡調査
(National death indexと照合し、死亡を把握)

	検診群	対照群
肺癌死亡率	4.4 (3.9-4.9)	3.9 (3.5-4.4)
全死亡率	32.5 (31.2-33.8)	31.8 (30.6-33.1)

1000人年あたりの死亡率。括弧内は95%信頼区間

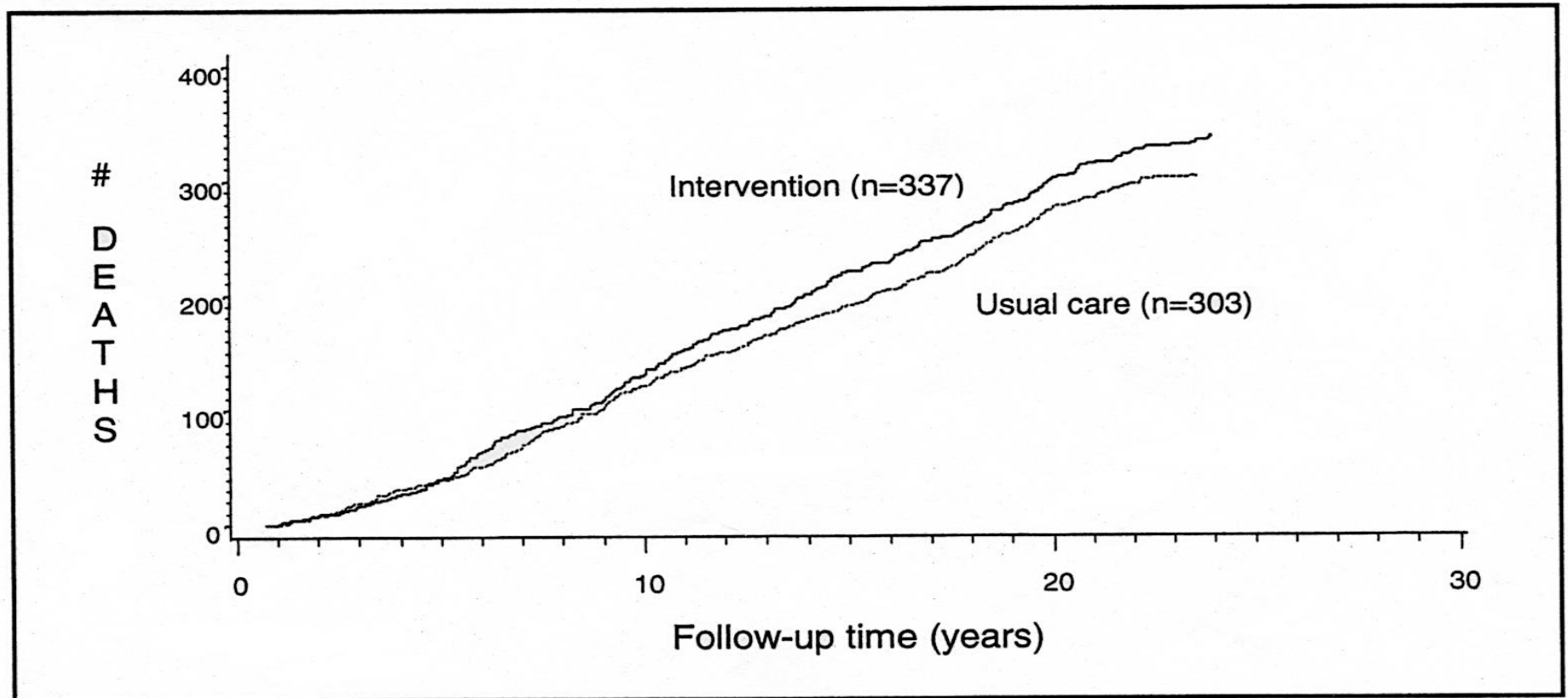
(Marcus P, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung project: impact of extended follow-up. JNCI 2000, 92(16):1308-16)



Marcus論文の論拠

- 追跡不十分仮説は誤りである。
- 研究群と対照群の生存率の差は「がんもどき」仮説で説明できる。
- 割付は適切になされている
(両群の間で、喫煙歴、年齢、COPDの既往、職業歴の分布に差はない)
「偶然」なんてありえない。
- 非常に小さな差(6%程度)があったのかもしれないが、この対象者数では証明できない。

Marcus論文の矛盾-1



(Marcus P, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung project : impact of extended follow-up. JNCI 2000, 92(16):1308-16)

Marcus論文の矛盾-2

	扁平上皮癌		腺癌		大細胞癌		小細胞癌	
	研究群	対照群	研究群	対照群	研究群	対照群	研究群	対照群
発見肺癌数	68	51	59	38	29	24	48	45
肺癌死亡	35	33	39	25	19	20	40	40
全死亡	61	49	55	37	37	26	47	44
5年生存率 (肺癌死)	55	26	30	33	35	9	6	6
(全死亡)	40	14	21	21	29	6	4	2

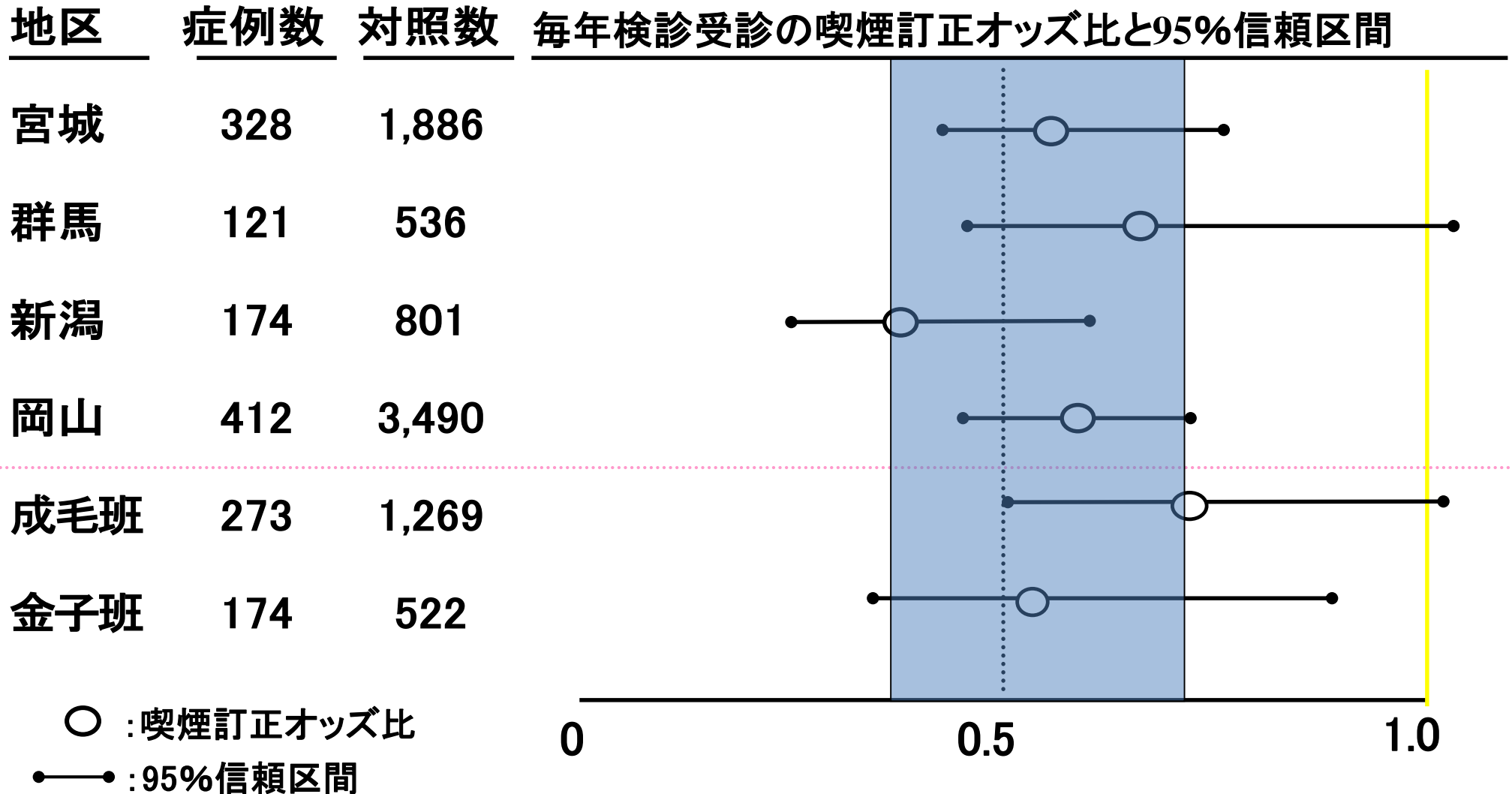
「過剰診断」仮説を受け入れるとすれば、検診発見の扁平上皮癌は「過剰診断」になるが、腺癌は???



Marcus論文の矛盾-3

- 研究群の過剰な扁平上皮癌(68-51=17)が「過剰診断」だとすると、大半が喀痰細胞診発見の肺門部扁平上皮癌(あるいは前癌病変)だったのではないか？
- 実際には扁平上皮癌の7割がX線発見であった。
- X線発見の扁平上皮癌のdoubling timeは100日前後と進行速度が速いはず????

わが国で行われた症例対照研究



各種肺がん検診の推奨レベル

(H18 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン)

検診方法	証拠	推奨	表現
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	2+	B	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、およ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。

Mayo Lung Projectで起きた矛盾/疑問

両群の罹患の差

- ▣ 過剰診断説 : 検診発見の約半分は過剰診断だった。
- ▣ 追跡不十分説 : 追跡期間が短く把握漏れが生じている。
- ▣ 割り付けの失敗説 : 4ヶ月検診群がリスクの高い集団になってしまった。

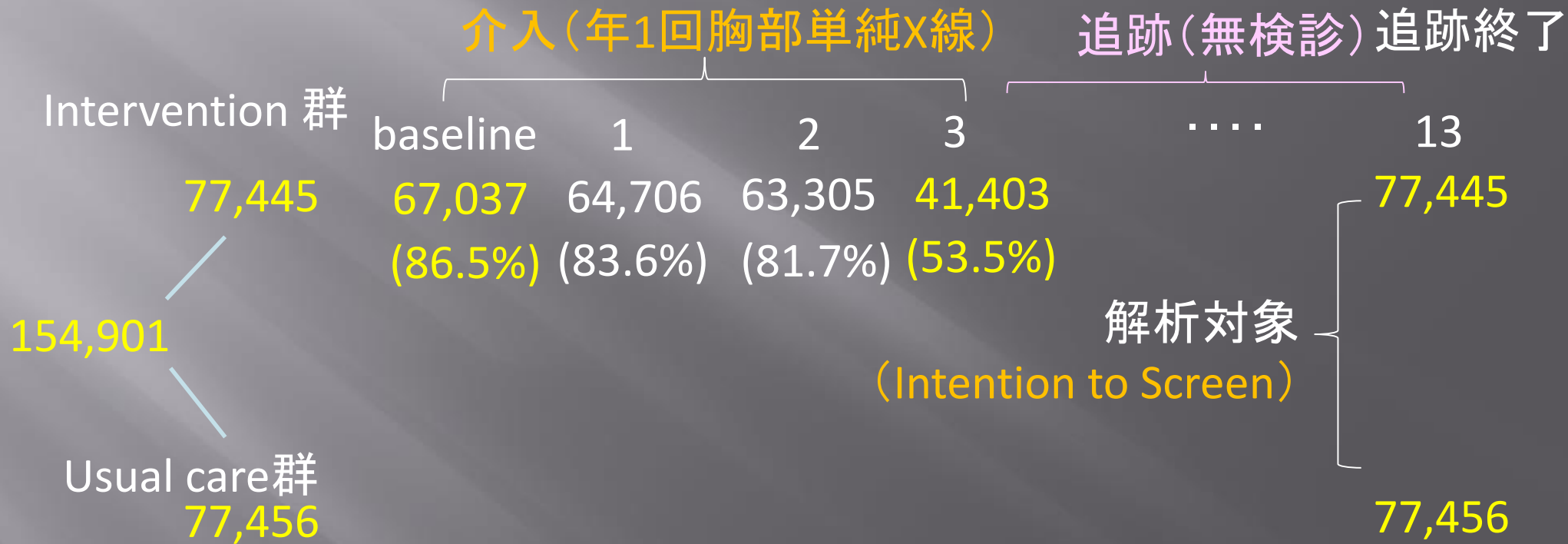
検診終了後の追跡期間を10年以上に

死亡率に差が生じない

- ▣ パワー不足 : サンプルサイズが小さく、小さな差を検出できない。
- ▣ コンタミネーション : 対照群(Usual Care)の約7割が最後の2年間に少なくとも一度胸部X線を受けていた。
- ▣ コンプライアンス : 検診群が検診をうけていなかった。

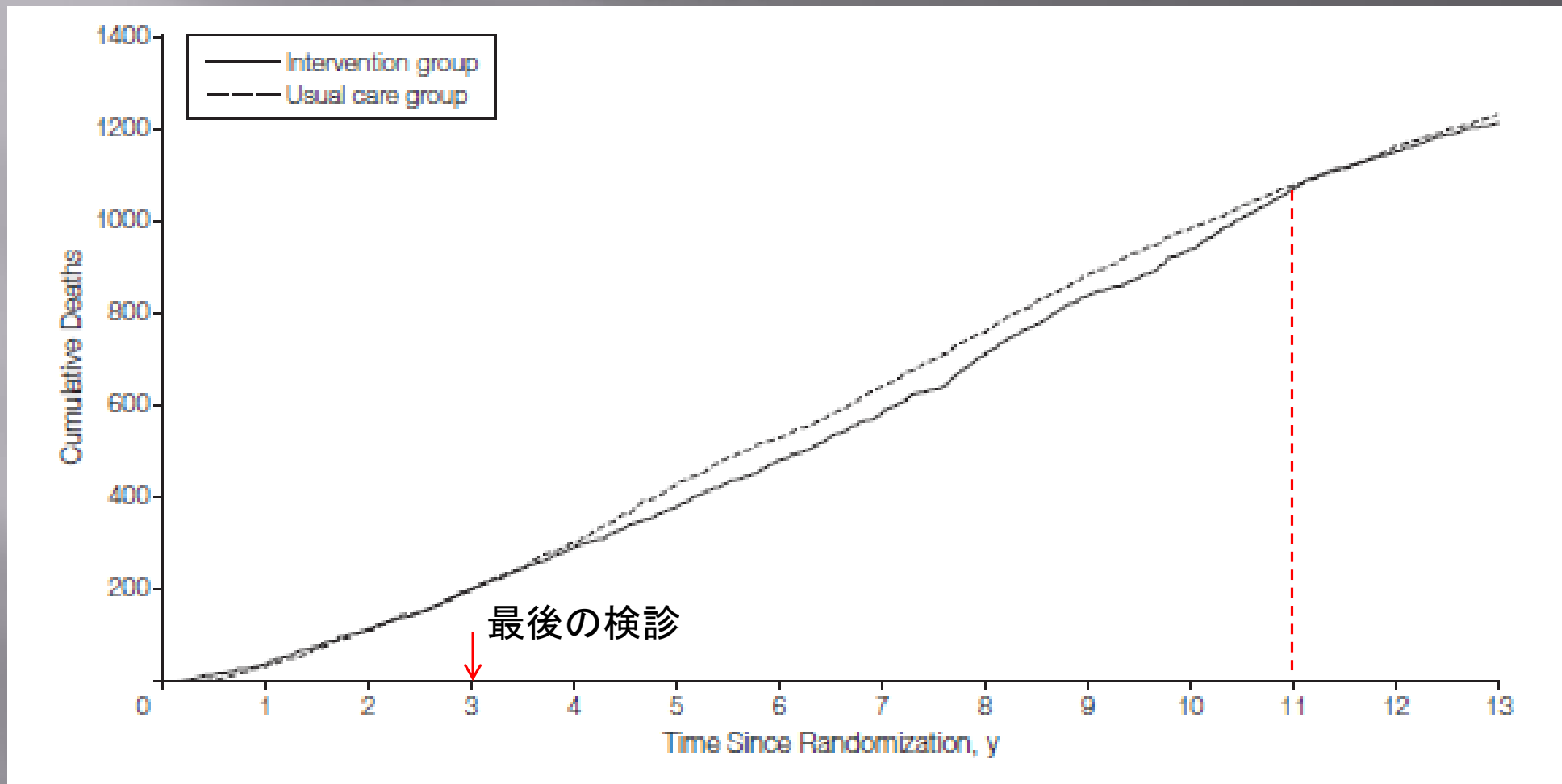
対象者数を10万人規模に、データセンター機能を巨大なものに

PLCOの模式図



():compliance

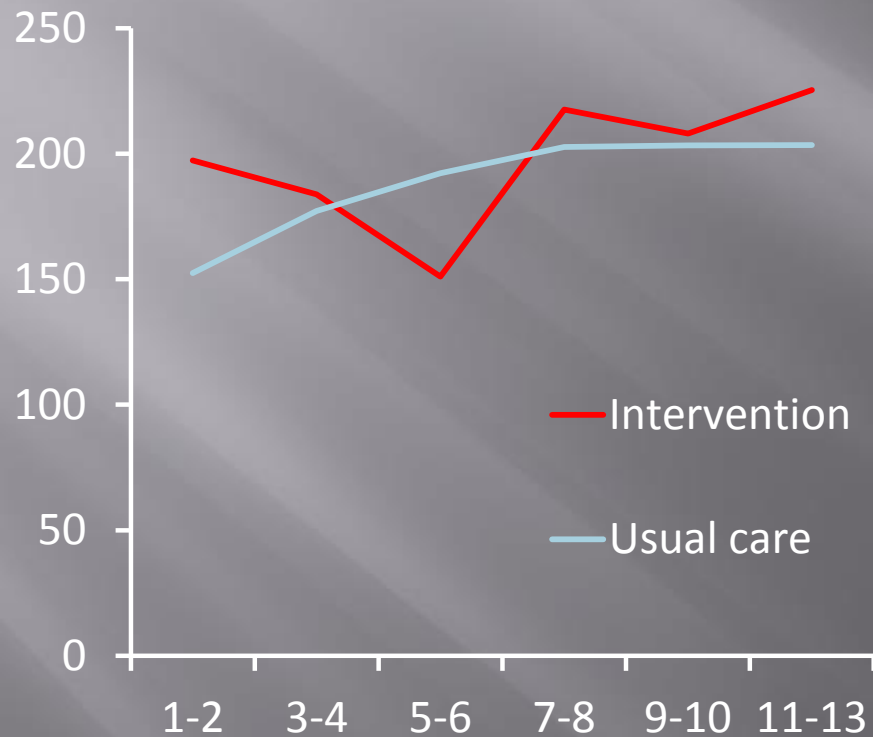
両群の累積肺がん死亡率



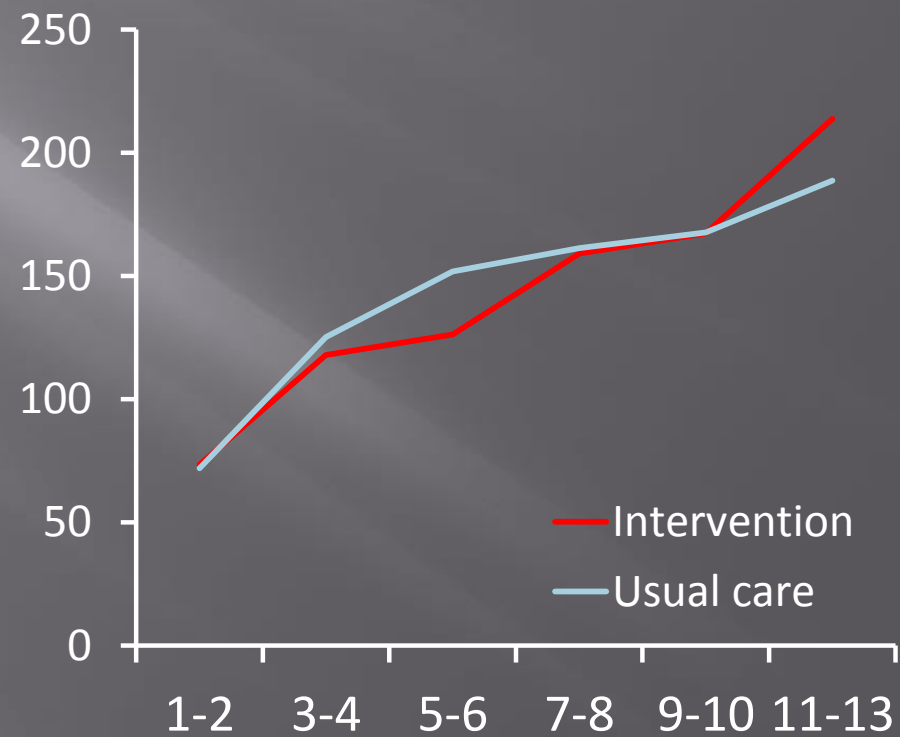
肺癌 死亡率	Intervention	46.6	73.4	85.1	95.5	99.3	105.5	110.2	118.5	125.0	127.5	135.5	138.1	140.4
	Usual care	38.8	72.0	86.0	98.4	111.9	115.9	121.1	126.9	131.9	134.4	136.4	139.7	142.5
死亡率減少効果		-20%	-2%	1%	3%	11%	9%	9%	7%	5%	5%	1%	1%	2%

単年度で見ると...

単年度の罹患率



単年度の死亡率



登録後11年以上(検診相終了後8年目以降)の死亡の上昇が、検診相終了直後の死亡の差を消している。これは検診相終了後の罹患の上昇

PLCOの結果の解釈

- ▣ 検診を提供してから最大11%の死亡率減少効果が示されているが、無検診のまま10年追跡していると、その後死亡率減少効果は消失した。
- ▣ 罹患も死亡も検診群で追跡相の最後の3年間で増加。
- ▣ 検診を中止せず、ずっと継続していたら???

ORIGINAL ARTICLE

Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening

The National Lung Screening Trial Research Team*

NLST

両群合わせて54,000人強の重喫煙者を2群に無作為割り付けし、CT群は低線量CT検診、CXR群はCXRを毎年1回計3回提供し5年間追跡した。

群	追跡人年	肺癌死亡数	肺癌死亡率 (1/10万人年)	肺癌死亡率 減少(%)	統計値	信頼区間
CT	144,097.6	354	245.7	20.3	-3.21	-2.02
CXR	143,363.5	442	308.3			

-88

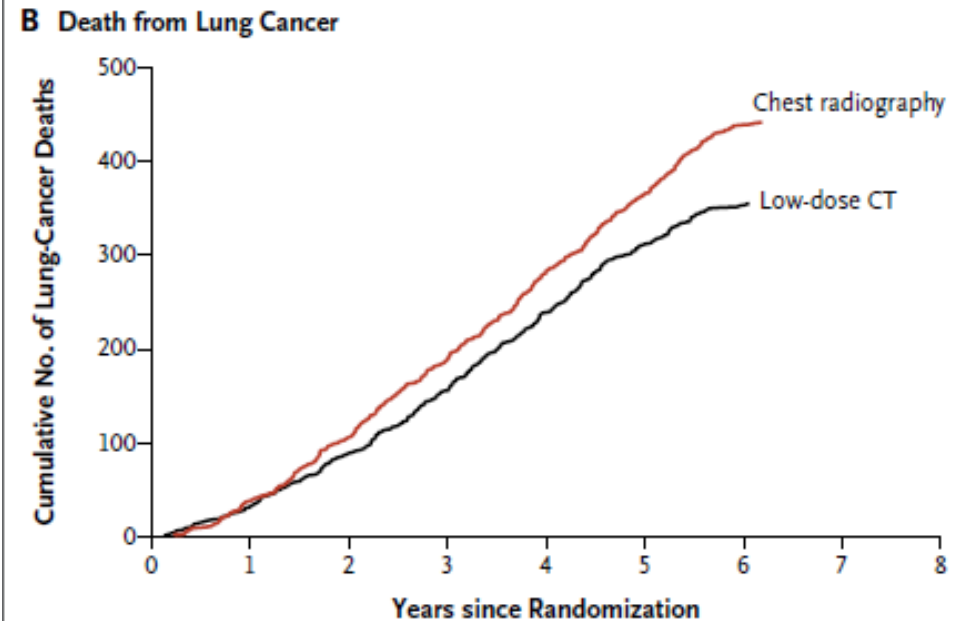
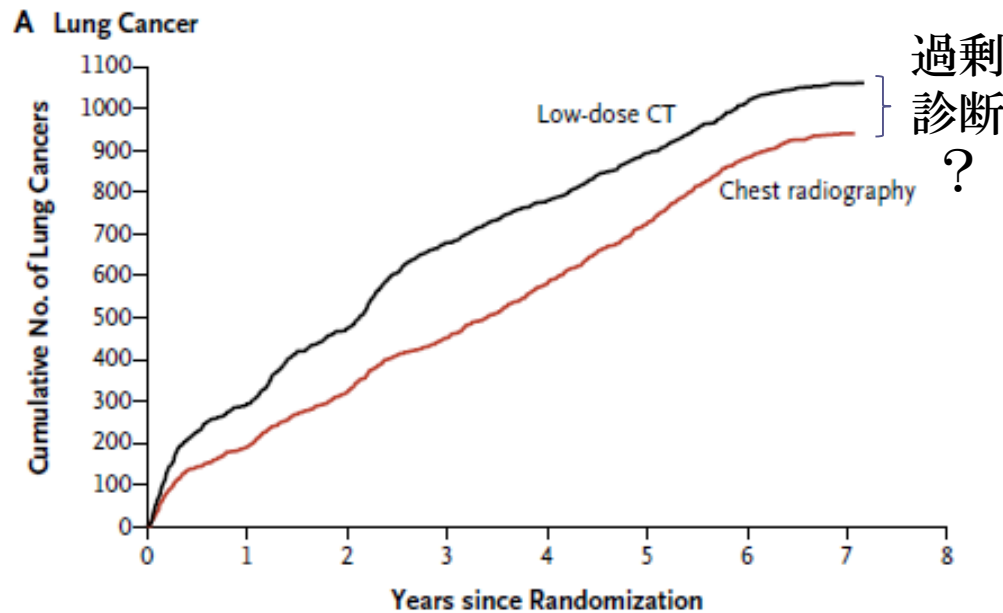
-63.4

検診結果

	LDCT群				レントゲン群			
	受診者数	要精検率 (%)	臨床的問題症例率(%)*	精検不要率 (%)	受診者数	要精検率 (%)	臨床的問題症例率(%)*	精検不要率 (%)
初回	26,309	27.3	10.2	62.4	26,035	9.2	3.0	87.8
2回目	24,715	27.9	6.1	65.9	24,089	6.2	1.8	92.1
3回目	24,102	16.8	5.8	77.3	22,346	5.0	1.5	93.4

* ; 肺癌を疑わないが臨床的にはfollow up, 精密検査、治療などが必要な症例の割合

累積罹患率と死亡率



LDCT群：1,060例（645/10万人年）
CXP群：941例（572/10万人年）

死亡率は2年目から減少し、過剰診断はあるが、その割合は小さい。

生検に伴う偶発症(肺癌確定例)

	LDCT群					レントゲン群				
	外科的生検*	気管支鏡	針生検	侵襲的診断行わず	計	外科的生検*	気管支鏡	針生検	侵襲的診断行わず	計
精検総数	509	76	33	31	649	189	46	29	15	279
偶発症なし	344	69	26	26	465	130	42	28	14	214
重篤な偶発症	71	2	0	2	75	22	1	0	1	24
60日以内死亡	5 (1.0%)	4 (5.3%)	1	0	10 (1.5%)	4 (2.1%)	5 (10.9%)	1	1	11 (3.9%)

* ; 縦隔鏡を含む。

生検に伴う偶発症が両群とも大きい
(我が国のデータより1-2桁多い)

USPSTFの低線量CT検診に関する推奨の推移

2004

- いかなる検査手法であっても、現在肺癌検診の利益が不利益を上回るという証拠は不十分。(I recommendation)

2013

- 55-80歳で30pack-years(1日一箱のタバコを30年以上吸う)以上の喫煙歴を有する現在喫煙者あるいは15年以内の禁煙歴を有するものに、年1回の低線量CT検診の受診を推奨する。禁煙歴が15年を超える、あるいは根治的肺切除に耐えられない健康状態の悪化を来さない限り、検診は継続すべきである。(B recommendation)

米国では健康保険を用いて低線量CT検診の受診が可能となったが、以外に受診者数は増えていない。

主な共変量毎の肺癌死亡率

	LDCT		CXR		肺癌死亡 相対危険度 (LDCT/CXR)	全死亡 相対危険度 (LDCT/CXR)
	死亡数	死亡率	死亡数	死亡率		
男女別						
女性	158	228	215	312	0.73	0.921
男性	311	316	337	345	0.92	0.936
年齢別						
65歳未満	253	205	307	250	0.82	0.924
65歳以上	216	491	245	562	0.87	0.918
喫煙状況別						
過去喫煙	175	199	192	220	0.91	0.944
現在喫煙	294	369	360	455	0.81	0.914

女性に効果があるが、男性は??

PF Pinsky, et al. Cancer 2013

組織型別の肺癌罹患例と死亡



	LDCT		CXR		肺癌死亡 相対危険度 (LDCT/CXR) RR (95%信頼区間)
	発見癌 n (%)	死亡数 n (%)	発見癌 n (%)	死亡数 n (%)	
BAC	111 (10)	13 (3)	36 (4)	10 (2)	1.3 (0.58-2.90)
Adenocarcinoma	389 (35)	136 (29)	337 (34)	181 (33)	0.75 (0.60-0.94)
NSCLC - Sq	566 (51)	223 (48)	543 (55)	315 (57)	0.71 (0.60-0.84)
Squamous cell	249 (22)	102 (22)	214 (22)	83 (15)	1.23 (0.92-1.64)
Small cell	143 (13)	102 (22)	163 (16)	113 (20)	0.90 (0.69-1.18)
計	1109	469	993	552	0.84 (0.75-0.95)

肺胞上皮置換性増殖を示す腺癌の亜型 (BAC)は、米国ではまれだが、我が国のCT検診発見の8割を占める。この分析ではBACを発見しても肺がん死亡率は低下しない という結果であり、我が国のCT検診を否定する結果である。

過剰診断割合



	過剰診断割合、% (95%信頼区間)	
	P_A	P_S
全組織型	11.0 (3.2–18.2)	18.5 (5.4–30.6)
全NSCLC	14.4 (6.1–21.8)	22.5 (9.7–34.3)
全NSCLC –BAC	7.1 (–2.3–15.6)	11.7 (–3.7–25.6)
BAC	67.6 (53.5–78.5)	78.9 (62.2–93.5)

P_A : 検診を行わなければ全期間中に顕在化しなかったと考えられるがんの数
／LDCT群での罹患数(検診発見がん＋中間期がん＋追跡中の診断がん)

P_S : 検診を行わなければ検診相中に顕在化しなかったと考えられるがんの数
／LDCT群の検診発見がん数

E Patz, et al. JAMA Internal Medicine Dec 2013

BACの2/3～4/5が過剰診断と推定されている??

日本CT検診学会(2013)

-日本における低線量CTによる肺がん検診の考え方

- D) 日本で CT による肺がん検診を行うにあたっては、NLST の結果は、一定の条件を満たす対象者に限られたものであることを理解し、この条件から外れるものを対象者とするものの有用性は示されていないこと、日本の検診においても同様の結果が得られるかどうかは必ずしも明らかではないことなどを理解する必要がある。
- G) 今回の特定の対象者に対する NLST による低線量 CT 検診による肺がん死亡率減少効果の証明は、日本における肺がん対策を検討する上で重要な意義を有するものである。さらに低線量 CT による肺がん検診の研究は日本独自の研究を含め現在も精力的に続けられており、常に最新の情報を入手、解釈し、それを受診者に提供することが求められる。

国内の主導的学会が、かなり冷静なステートメントを出した。

国内外でのCT検診を巡る状況

- 国外

- NELSON trial (オランダ／ベルギー)

- 16000人の重喫煙者 50-75才男女
 - 1, 2, 4, 6年目に低線量CT / 無検診

- 国内

- JECS study (AMED佐川班)

- 非喫煙者 あるいは喫煙指数600未満 50-75才 男女
 - 5年に1回の低線量CT / 年1回の従来型検診