

特集：検診の現状 —早期発見・早期治療・治癒率との関係 Part2

肺癌検診の現状と展望

Current Status and the Perspective of Lung Cancer Screening

樋浦 徹 庄子 聡 小山 建一 三浦 理
 田中 洋史 細井 牧* 横山 晶** 栗田 雄三**
 佐川 元保***

Toru HIURA, Satoshi SHOJI, Kenichi KOYAMA, Satoru MIURA
 Hiroshi TANAKA, Maki HOSOI*, Akira YOKOYAMA**, Yuzo KURITA**
 and Motoyasu SAGAWA***

要 旨

肺癌は日本人の癌死亡原因の第1位をしめており、今後も増加が予想されている。胸部X線と喀痰細胞診を組み合わせた本邦の肺癌検診については、症例対照研究によりその有効性が示されている。肺癌検診で発見される肺癌は、症状で発見される肺癌と比較して早期肺癌の確率が高い。検診の精度管理とともに受診率の向上が課題である。一方、海外では喫煙指数600以上の高リスク群を対象に、大規模な前向き臨床試験が実施され、低線量CTを用いた肺癌検診による肺癌死亡の減少が示された。非～経喫煙者＝低リスク群を対象とした低線量CTを用いた肺癌検診の有効性については、現在本邦にて大規模な前向き試験であるJ ECS studyが実施中であり、肺癌検診における新たなエビデンスの創出が期待されている。肺癌死亡の減少を目指して、禁煙の指導・普及、有効な治療法の開発とともに、肺癌検診を積極的に推進していくことが重要と考える。

はじめに

がんは、日本人の死亡原因の28.5%（2011年度）をしめ、死亡原因の第1位である。そのなかでも肺癌は年間7万人以上が死亡し、がん死亡原因の第1位となっている。また、肺癌の罹患率は1985年から2007年にかけて人口10万対、男性で51.1から116.0に、女性では19.8から41.8と、主に高齢化の影響を受けて2倍以上に増加している¹⁾。さらに、人口動態統計によると、1958年から2012年にかけての肺癌の死亡率の年次推移は人口10万対、男性で6.5から83.8に、女性で2.9から31.2まで年々増加傾向となっている。これは、75歳以上の死亡者の割合が男女とも10%台から60%前後まで急激に増加したことが影響している。そのため、年齢分布の変化の影響を除いた肺癌の年齢調整死亡率でみると、1990年代後半から男性は減少しており、女性で

は1980年代後半から増減がみられていない。しかし、今後の高齢化社会の進行にともない、2025~2029年には、肺癌罹患数が男性で年平均86,000人、女性で43,200人になると予測されている²⁾。また死亡数も男性で年平均61,900人、女性で23,300人になると予測されている³⁾（図1）⁴⁾。肺癌死亡数の減少のためには、有効な治療法の開発、がんの発生の予防とともに、早期発見が極めて重要である。肺癌検診は、肺癌早期発見のための有効な手法として長く実践され、その重要性が再認識されている。

I. 肺癌検診の歴史

我が国の肺癌検診は、老人保健法により1987年から開始されたが、1998年にがん検診が老人保健法の保健事業から一般財源化され、検診の管理が中央組織と地方で分断化された。市町村が行うがん検診は健康増進法に基づく事業と位置付けられ、職域に

新潟県立がんセンター新潟病院 内科、* 済生会新潟第2病院 呼吸器内科、** 新潟県保健衛生センター、*** 金沢医科大学 呼吸器外科学

Keywords：肺癌検診 (lung cancer screening), 低線量 CT (low-dose computed tomography), J ECS study

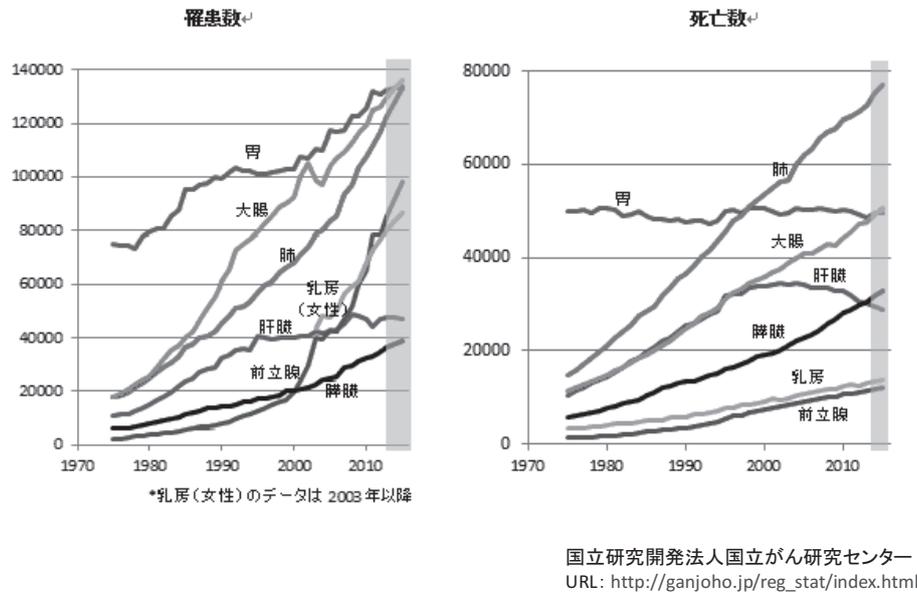


図1 癌罹患数・死亡数の推移

おけるがん検診は法律に基づかない事業者、あるいは保険者の福利厚生事業として実施されている。その後、2006年にがん対策基本法が、2007年にがん対策推進基本計画が策定され、がん検診はがん死亡減少のための重要な施策の一つと位置付けられることとなり、2009年には「がん検診50%推進本部」が設置され、受診率を50%に引き上げることが目標として掲げられている。

II. 肺がん検診の目的と評価

肺がん検診の目的は、肺がんによる死亡を減少させることであり、そのためには有効ながん検診を正しく広く実施する必要がある。がん検診のアセスメント・がん検診のマネジメント・受診率対策のいわゆる3本柱が重要とされる。

がん検診アセスメントとは、国内外の研究を系統的に検索し科学的に吟味した上で、我が国におけるがん検診としてどのような方法が妥当であるかを検証することである。がん検診の有効性を検証するには、種々のバイアスを検討する必要がある。主に3つのバイアスが重要視される。一つ目はLead time biasで、これは非検診群に比べ検診群の介入時期が早い（観察開始時点が早い）ことによって、見かけ上、生存期間が長くなることによるバイアスである。二つ目は、Length biasで、ゆっくり増殖する腫瘍ほど検診で見つかりやすく、増殖の速い予後不良な肺がんは検診で発見されにくいことによるバイアスである。三つ目は、Overdiagnosis biasで、検診発見肺がんの中に悪性度の低いものが含まれている可能性があり、そのがんが致死的なものでないことによ

るバイアスである。これらのバイアスを考慮したうえで、検診を評価しなければならない。また、実際の国内外の研究の評価については、Ⅲ・Ⅳ項にて触れることとする。

がん検診のマネジメントとは、検診が正しく行われているかを検証することである。精度管理を徹底し、そのための体制を整備することが重要である。現在、主に用いられているがん検診の精度管理指標には、要精検率（がん検診受診者のうち、精密検査が必要と判断された者の割合）や陽性反応の中度（要精検のうち、がんが発見された割合）や、がん発見率（がん検診受診者のうち、がんが発見された割合）があげられる。厚生労働省から理想としての目標値が提示され、それぞれ、肺がんの要精検率は3.0%以下、陽性反応の中度は1.3%以上、がん発見率は0.03%以上が目標とされている。

受診率については、我が国では必ずしも正確に把握されていないが、平成16年から国民生活基礎調査健康票の項目にがん検診の受診の有無が追加され、検診対象者への直接の調査が行われるようになってきている。また、現在どのような介入が受診率を上げることにつながるのかという点も検討され、今後の受診率の上昇が期待されている。

このように、検診の有効性を向上させるためには、精度管理が重要と考えられるが、肺がん検診は、胸部X線という検査手法の限界（3次元のものを2次元に描出するために構造物の重なりが生じ異常所見指摘の標準化がそもそも困難である）があり、その打開のための手段の一つとしてCT検診が注目を集めている。

Ⅲ. 胸部X線による肺がん検診

日本では、結核予防法で胸部X線検査が義務づけられていたことを背景に、胸部X線と喀痰細胞診を組み合わせた肺がん検診が施策として古くから実施されている。その有効性については本県を含む6つの地域で症例対照研究が行われ、そのうち4つで統計学的有意性をもって死亡減少効果が示され⁵⁾、残りの2つでも死亡減少効果を示唆する成績であった。しかし、死亡減少効果が1年間であること、検診発見の肺がんの5年生存率が30～50%と他のがん腫の検診発見がんに比し低いことなどの問題点が指摘されている。

一方、海外における肺がん検診の有効性の検証は、古くは1990年代の観察研究を起点として、複数の症例対照研究やランダム化比較が行われ、その結果の多くは否定的なものであった。米国のMayo Clinicで実施されたランダム化試験では、45歳以上の男性高喫煙者を対象に、6年の間、4ヶ月に一度の胸部X線検査と喀痰細胞診を強力に勧奨する群と、1年に一度は検診を受けたほうが良いと勧められた群の比較が行われた⁶⁾。本研究ではコンプライアンスの低さやコンタミネーションの高さが指摘されているが、肺がん死亡の有意な減少は認められなかった。2011年に報告されたPLCO試験⁷⁾は、同じく米国での研究で、55～74歳の154,000人（喫煙は問わず）を対象とし、登録時とその後3回（年1回）のX線検診を受ける群とX線を行わない群とを比較した試験である。その結果は、やはり、肺がんの死亡率に統計学的な差はなかったというものであり、胸部X線による肺がん検診に否定的なものであったが、その理由として、①観察期間が10～11年と長く、X線検診が効果を示す1～4年を超えてしまい効果がなくなっていること（実際に、5年目では11%の肺がん死亡減少効果がみられていたが、13年目には1%の効果へと低下している）、②検診群で15%が実際に検診を受けていないこと、などが指摘されている。

Ⅳ. CTによる肺がん検診

本邦は世界的にみてもCTの普及が早くから進み、極めて多くのCT機器が存在する。

胸部X線では3次元の構造を2次元に描出し、複数の構造物が重なっていることが前提となる。したがって、胸部X線で肺野の異常所見を再現性よく指摘することには限界があり、その打開策として、CTの肺がん検診への導入が検討されている。本邦では、“東京から肺癌をなくす会”が平成5年より肺癌のスクリーニングにCTを導入後、各地でその有用性が世界に先駆けて検討されてきた。その評価指標としては、肺がんの発見率、腫瘍径、生存率など

の中間指標が多く用いられており、胸部X線による検診に比較して発見率が高く、発見肺がんには早期肺がんが多く、治療成績が良好であることが示されてきたが、真に肺がん死亡を減少させることができるかどうかについての明確な回答はこれまでに得られていない。一方、厚生労働省中山班のコホート研究では、CT検診による肺がん死亡減少効果が非～軽喫煙者において顕著であることが示されている。

CTを肺がん検診に導入するにあたり、対象者、検診回数（間隔）、コストの問題に加え、胸部X線に比し高い被曝量という問題がある。被曝量の問題を解決するために、“低線量CT”の技術が導入されている。一般的には検査の際の放射線量が多く、被曝者の被曝量が多いほうが、精細な画像が得られると考えられるところ、あえて、スクリーニングを目的とするために、被曝量を低減してCT検査を実施するものである。どの程度まで被曝量を低減し、どの程度の画像結果が得られれば、スクリーニング検査として妥当なのか、その条件についての検討も進められている⁸⁾。

海外においては、本邦の観察研究の結果等を参考に、CTを用いた肺がん検診についての大規模な前向き試験が行われている。（図2）2011年に報告されたNLST⁹⁾は、55～74歳の喫煙者または喫煙経験者53000人を対象に低線量肺がんCT検診を1年に1回3年間行う群と、胸部X線による検診を年に1回3年間受ける群とを比較する試験である。その結果、CT検診群において、肺がん死亡数が20%減少することが示され、有効中止となった（図3）。（このNLSTの結果から、肺がんによる死亡を1例予防するには、高リスクの個人320名が低線量CTによるスクリーニングを受ける必要があることが示された。）この研究では、CT検診が全死亡も減少させることも報告されているが、問題点としては、CT検診群の要精検率（24.4%）が胸部X線群のそれ（6.9%）に比べて高いことが指摘されている。そこで、CT群の要精検率を予め5～7%前後にコントロールする設定で、NELSON試験が2003年よりオランダにおいて開始されており、近い将来、結果が公表される予定である。これは、50～75歳の男性喫煙者を対象として、CTを1・2・4年目に行う群と検診を行わない群とを比較する試験である。もし、NELSON試験で肺がんCT検診の有効性が示されれば、喫煙・高リスク群を対象とした肺がんCT検診の意義が確立される可能性がある。

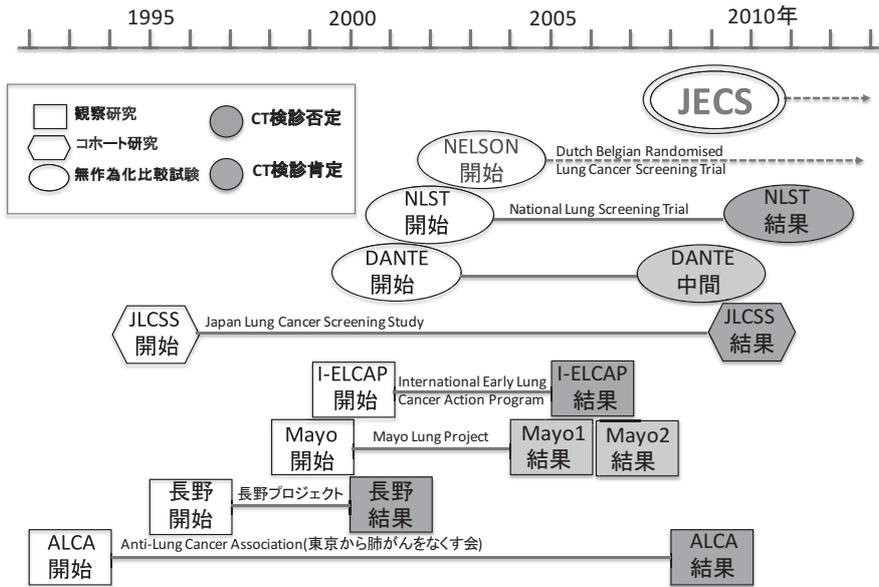


図2 CTによる肺がん検診の歴史

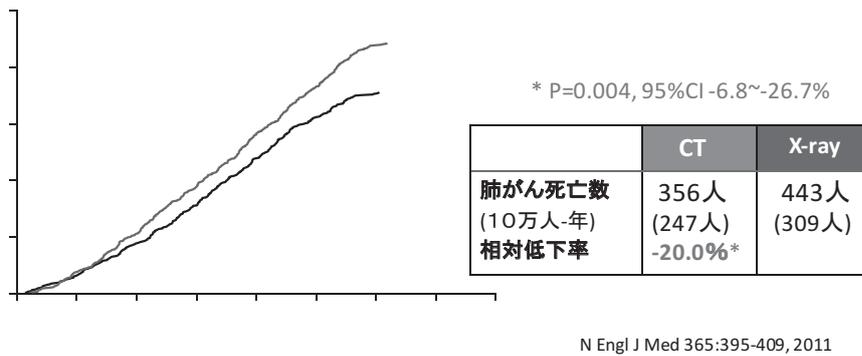


図3 National Lung Screening Trial (NLST) 肺がんによる死亡数

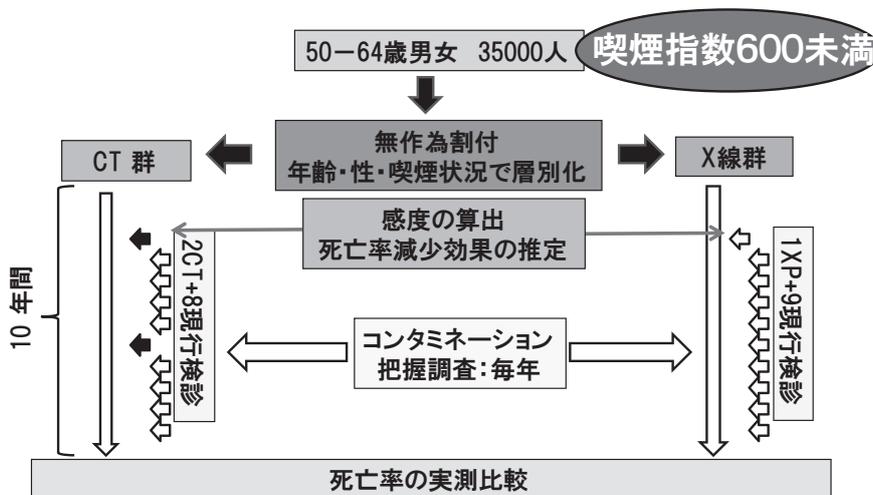


図4 The JECS Study

(The Japanese randomized trial for evaluating the Efficacy of low-dose thoracic CT Screening for lung cancer)

V. The JECS Study

(The Japanese Randomized Trial for Evaluating the Efficacy of Low-dose Thoracic CT Screening for Lung Cancer)

厚労省中山班の研究結果や海外での研究報告を受け、現在本邦における初めての肺がん検診のランダム化比較試験：JECS study¹⁰⁾が行われている。これは、低線量CTによる肺がん検診の精度および死亡減少効果評価のための個人単位ランダム化比較試験で、年齢50-64歳の喫煙指数600未満の人を対象とし、10年間にわたり毎年胸部単純X線による現行検診を受けてもらう対照群と、1年目と6年目に低線量胸部CTによる検診を提供し、それ以外の年は現行検診を勧奨する研究群を1対1で割り付けする試験である(図4)。研究のプライマリ・エンドポイントとして、精度(感度・特異度)を2群間で比較し、セカンダリ・エンドポイントとして、発見時の病期の分布(特に進行がんの罹患数)、腫瘍径の分布を比較し、肺がん死亡率の減少の程度を推定することとなっている。症例数については、現行胸部X線による検診の感度を60%と設定し、低線量CT検診により感度を95%まで上昇することを検証できることを目標に設定し、低線量肺がんCT検診による肺がん発見率を10万対320と仮定し、両群で35,000人の参加が得られれば検証可能とした。肺がんによる死亡減少効果については、低線量CT検診によって、肺がん死亡を60%減少可能と仮定し、本研究の枠組みを10年間継続することで検証可能とした。2010年以降、これまでに7県20市町村で1,458人を対象に研究が開始されている。現在、本研究はAMED(日本医療研究開発機構)の研究事業(主任研究者：佐川元保 金沢医科大学呼吸器外科学教授)として試験継続中であり、当院も新潟県内の地域住民を対象として研究を実施し、研究の一翼を担っている。

VI. 検診ガイドライン

日本肺癌学会ガイドライン2010年度版の集団検診の項目¹¹⁾では、「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)」と記載されている。低線量CTを用いた肺がん検診については、「死亡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)」と記載されている。その後、PLCO、NLSTの結果を受けて、2014年に付記が追加され、肺がんの自然史と、肺がん検診の有効性等を考慮すると胸部X線による肺がん検診の効果は否定されたもの

ではなく、さらなる検討が必要であり、低線量胸部CTによる肺がん検診の効果についても、同様にさらなる検討が必要としている。また、日本CT検診学会のガイドライン委員会による「日本における低線量CTによる肺がん検診の考え方¹²⁾」では、「55～74歳の高危険群を対象者として低線量CT検診を提供することにより受診者を肺がんから救命できる可能性が十分に期待されるとしながらも、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し、検診の限界、利益・不利益の可能性について、また肺がん死亡を減少させるには検診以上に禁煙が重要であることなどについて、十分なインフォームドコンセントが必要である」と記載されている。

一方、NCCNのガイドライン¹³⁾では、高リスク群(①年齢が55～74歳かつ、喫煙歴 ≥ 30 pack-yearかつ、禁煙期間<15年、または②年齢 ≥ 50 歳かつ、喫煙歴 ≥ 20 pack-yearかつ、追加の危険因子が1つ)では年に1回の低線量CTによるスクリーニングを推奨している。一方で、中リスク群(年齢 ≥ 50 歳かつ、喫煙歴 ≥ 20 pack-yearまたは受動喫煙あり、追加の危険因子がない)や低リスク群(年齢<50歳かつ/または、喫煙歴<20pack-year)では、ルーチンの肺がんスクリーニングは推奨されないとされている。

このように、日本と海外でのガイドラインでは、主にX線による検診についての見解に相違がみられるが、日本には複数の症例対照研究でのポジティブデータがあることなどから、現行の肺がん検診が公費を用いる施策として継続されている。

VII. 新潟県での検診の実績

実際の新潟県での検診の実績として、新潟県健康づくり財団と新潟県医師会により、集検から発見された肺がんについての統計をおこなっている¹⁴⁾(図5)。2011年度の集検受診者数は224,967名で、要精検率は3.3%で、集検発見肺がんは185例(肺がん発見率0.082%)で、男性119例(64.3%)、女性66例(35.7%)であった。年代では男女とも70歳代が最も多く男性47.1%、女性50.0%であった。受診者10万人対の発見率は82.2で、男性137.4：女性47.7と、男性で女性の2.8倍高い発見率であった。また、過去の10万人対の発見率は2007年から2011年まで(80.2/94.4/85.8/86.3/82.2)と80～90で推移している。2011年のX線からの発見された肺がんは176人(95.1%)で、喀痰からは3人(1.6%)で、両方からは6人(3.2%)あった。臨床病期はIA期が最も多く81例(43.8%)で、IA+IB期では114例(61.6%)と全体の半数以上がI期での発見であった。1988年から2010年度の発見肺がん5,023例の予

表1 新潟県健康づくり財団：集検権から発見された肺がん.No24.2014.より抜粋

発見肺癌数	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	計	%
男(%)	0(0.0)	2(1.7)	30(25.2)	56(47.1)	31(26.1)	119(100)	64.30%
女(%)	2(3.0)	4(6.1)	17(25.8)	33(50.0)	10(15.2)	66(100)	35.70%
計(%)	2(1.1)	6(3.2)	47(25.4)	89(48.1)	41(22.2)	185(100)	100%

発見時臨床病期	0期	I A期	I B期	II A期	II B期	III A期	III B期	IV期	不明	計
男(%)	1(0.8)	36(30.3)	21(17.6)	11(9.2)	3(2.5)	9(7.6)	8(6.7)	27(22.7)	3(2.5)	119(100)
女(%)	0(0.0)	45(68.2)	12(18.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	2(3.0)	6(9.1)	0(0.0)	66(100)
計(%)	1(0.5)	81(43.8)	33(17.8)	11(5.9)	3(1.6)	10(5.4)	10(5.4)	33(17.8)	3(1.6)	185(100)

病期別生存率	0期	I 期	II 期	III A期	III B期	IV期
5年生存率(%)	68.2	70.3	36.1	24.1	15	9.2

後は、2013年12月末時点で、生存2,198例(43.8%)、肺がんで死亡した原病死は1,804例(35.9%)であった(肺がん以外で死亡した他病死は383例(7.6%)、死因不明は562例(11.2%)となっている)。累積生存率は、全死亡での5年生存率で46.2%、病期別ではI期70.3%、II期36.1%、III A期24.1%、III B期15.0%、IV期9.2%となっている。また、新潟県の肺がん死亡率(人口動態統計資料)は、人口10万対では、2004年が56.4で、47都道府県中の下位から6番目であったが、2011年は60.2で下位から34番目と改善されている。また、肺がん検診の受診率は、新潟県では2010年で30.5%であったが、2013年では50.1%と増加しており、2013年では全国で3位の受診率となっている。

ま と め

本邦における肺がん検診は、X線と喀痰を組み合わせた現行の検診による肺がん死亡率の減少効果が示され、そのエビデンスとして新潟における検診での報告が含まれている。今後も、受診率を高め、精度の高い検診を継続して実施していくことが重要である。低線量CTの肺がん検診への導入については、海外の研究結果が蓄積される中で、本邦独自の研究も進んでいる。一般的には、CTにより得られる情報は胸部X線に比し多く、精密であると考えられるが、公的な検診への導入にあたっては、その方法やコストをはじめ、検討すべき課題も多い。今後、より精度の高い肺がん検診の手法を開発し、実践していくことにより、肺がん死亡が減少せしめることが我々医療従事者の使命である。

文 献

- 1) Katanoda K, Matsuda T, Matsuda A, et al. : An updated report of the trends in cancer incidence and mortality in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 43:492-507.2013.
- 2) 雑賀久美子, 松田智大, 祖父江友孝 : 日本のがん罹患

の将来推計 : がん・統計白書2012-データに基づくがん対策のために. 祖父江友孝, 片野田耕太, 味木和喜子ら, 編集. p63-82. 篠原出版新社. 2012.

- 3) 雑賀久美子, 松田智大, 祖父江友孝 : 日本のがん死亡の将来推計 : がん・統計白書2012-データに基づくがん対策のために. 祖父江友孝, 片野田耕太, 味木和喜子ら, 編集. p 83-100. 篠原出版新社. 2012.
- 4) 国立研究開発法人国立がん研究センター. がん情報. [引用2015.12.24] http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
- 5) Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, et al. : The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. *Lung Cancer.* 41(1): 29-36.2003.
- 6) Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. : Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 92(16): 1308-16. 2000.
- 7) Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. : Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA.* 306(17): 1865-1873.2011.
- 8) Kobayashi T, Kibe Y, Hiura T, et al. : Evaluation of the exposed dose in a low dose CT for lung cancer screening to its permitted image quality. *J Thorac CT Screen.* 21: 30-35.2014.
- 9) The National Lung Screening Trial Research Team. : Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365(5): 395-409.2011.
- 10) Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, et al.: A randomized controlled trial on the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in non-smokers and smokers of < 30 pack-years aged 50-64 years (JECs Study) : Ressearch design. *Jpn J Clin Oncol* 42(12): 1219-1221.2012.
- 11) 日本肺癌学会. 集団検診. 肺癌診療ガイドライン (2010年度版). [引用2015.12.24] <https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/249.pdf>
- 12) 日本CT検診学会ガイドライン委員会. 日本における低線量CTによる肺がん検診の考え方 (2013年7月26日). [引用2015.12.24]. <http://www.jscts.org/pdf/guideline/ct130726.pdf>
- 13) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 肺癌スクリーニング (2014年 第2版 日本語版). [引用2015.12.24] http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/japanese/lung_screening.html
- 14) 新潟県健康づくり財団 : 集検から発見された肺がん. No24. 2014.