

「東京から肺がんをなくす会」の検診

■検診を指導した先生

江口研二

帝京大学医学部教授

大松広伸

国立がん研究センター東病院医長

奥村 栄

癌研有明病院

柿沼龍太郎

国立がん研究センターがん予防・
検診研究センター室長

加藤正一

東京・八重洲総合健診センター

金子昌弘

国立がん研究センター中央病院呼吸器腫瘍科

楠本昌彦

国立がん研究センター中央病院医長

小山 泉

東京都予防医学協会

坂尾幸則

癌研有明病院

末舛恵一

国立がん研究センター名誉総長

祖父江友孝

国立がん研究センターがん予防・
検診研究センター部長

土田敬明

国立がん研究センター中央病院医長

仁木 登

徳島大学工学部教授

西山祥行

東葛クリニック

林 泉

杏雲堂病院顧問

林 永信

はやしクリニック院長

本間請子

東京から肺がんをなくす会

正木基文

県立長崎シーボルト大学大学院教授

松井英介

岐阜環境医学研究所所長

森山紀之

国立がん研究センターがん予防・
検診研究センターセンター長

(協力)

国立がん研究センター胸部グループ

■検診の対象およびシステム

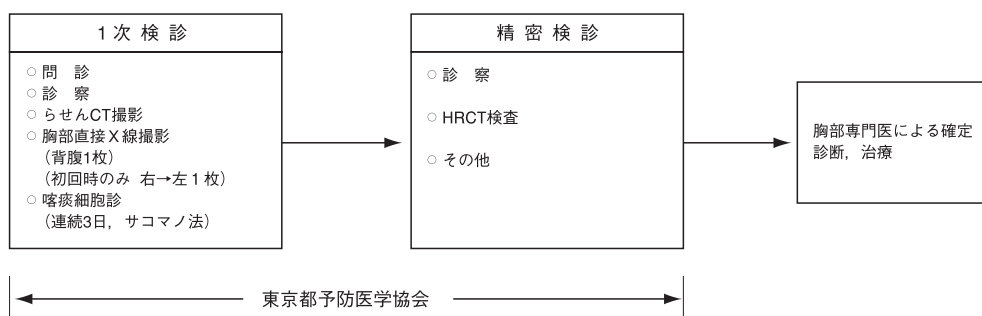
この検診は、会員制による有料検診として実施されている。会員の資格は、肺がん発症の危険度が高いとされる条件、①40歳以上の男女、②多量の喫煙者、③呼吸器に自覚症状がある、④家系にがん歴がある、のいずれかに該当する人で、登録された会員を対象に半年ごとに年2回の定期検診を行っている(年会費・52,500円・税込。2009年3月現在)。

会の名称は、「東京から肺がんをなくす会」。会は、1975(昭和50)年8月に発足。同年9月から検診を開始した。

検診システムは下図のとおりである。発足当初は、問診、診察、胸部直接X線撮影、喀痰細胞診による検診を実施していたが、1993(平成5)年9月より、胸部を立体的に撮影するヘリカルCTを導入した。そしてさらに、2002年9月からはマルチスライスCTを導入してより一層精度の高い検診が可能となった。

検診で異常が発見された会員に対しては、最終的には国立がん研究センターで診断、治療が行われる。

「東京から肺がんをなくす会」の検診システム



「東京から肺がんをなくす会」の実施成績

金子昌弘

国立がん研究センター中央病院呼吸器腫瘍科

はじめに

X線と喀痰細胞診による肺がん検診の組織である「東京から肺がんをなくす会 (Anti-lung cancer association)」(以下「ALCA」)が発足してから35年、これに世界で最初に低線量CTを導入してからも17年が経過し、おおよそCT導入前後の期間が等しくなった。このような時期に導入前後の検診成績の比較から、その有効性について検討する論文が発表されたが、それと前後して米国からも、大規模な無作為化比較試験 (RCT) の結果、CT検診は肺がんだけでなく、全死亡の減少にも貢献しているという画期的なデータが示された。

本稿では、ALCA発足の歴史からその後の検査方法の変遷とその検診成績を示すとともに、これらのデータの分析による有効性の証明、さらに海外からの研究成果の報告を紹介する。

ALCAの発足と検診方法の変化

呼吸器の検診は戦後間もなく肺結核の早期発見方法の一つとして、間接X線撮影により行われるようになり、急速に全国に普及していった。その後、治療法の進歩なども加わり結核は急速に減少したが、代わりに肺がんの患者数の増加が始まり、実質的にはその検診の対象は結核から肺がんに移行していった。

しかし、肺結核と肺がんでは発見すべき陰影の大きさや濃度が異なり、間接写真よりは直接写真が優れていることも明らかになった。さらに1970年頃から普及が始まった気管支ファイバースコープにより、

X線では指摘できない微小な肺門部早期がんが発見されるようになり、このような症例の発見のためには蓄痰による喀痰細胞診が有効であることも明らかになってきた。

さらに、肺門部の早期がんに対しては、肺を切除することなくレーザーを使用して、気管支鏡的に治療する技術も開発され、肺がん検診を行うのであれば、X線だけでなく喀痰細胞診も加えるべきであるという機運が盛り上がってきて、そのフィールド探しが行われた。

このような状況の中で、ALCAは、1975 (昭和50)年9月から、肺がんの死亡数減少めざして、早期発見のための会員制組織として東京都予防医学協会内に当時の国立がんセンター病院 (現:国立がん研究センター中央病院) の医師の働きかけにより誕生した。会員の検診方法は、原則として喫煙者を対象にして、年に2回の胸部X線写真の直接撮影の正側2方向と、喀痰細胞診 (集団細胞法、連続3日蓄痰) で開始された。

一方、1980年代後半になるとCTの性能が向上し、その結果、肺野の微小肺がんの発見能の高いことが明らかになった。当初は放射線被曝量の多いことや、処理能力の低いこと、値段の高いことなどから検診への応用は不可能と思われていたが、らせん状に撮影するヘリカルスキャンの技術が開発され、さらに被曝を十分の一程度まで下げる低線量CTでも病巣の発見能には差がないことも証明され検診への応用が検討され始めた。

そのような状況の中で、1993 (平成5)年9月からは

X線と喀痰細胞診に加えて、低線量ヘリカルスキャンCTが世界で最初にALCAの検診に導入された。またそれに伴い、それ以前は原則として喫煙者が対象であったが、40歳以上のすべての男女を会員として受け入れることになった。

CT装置の進歩はその後も続き、当初はX線の検出装置が1列だけのシングルスライスCTであったが、2002年9月からは複数列の検出装置のマルチスライスCTへと代わり、撮影の間隔も10mmから2mm、さらに1mmと、より精細に撮像できるようになった。一方、読影に関してはフィルム読影からフィルムを使用しないモニター診断、さらに診断支援装置(CAD)の導入など、常に最先端の技術を導入して検診を行ってきた。

CADに関しては徳島大学工学部の仁木登教授との共同研究が行われ、当初は10mm幅のCT画像を想定して開発され、これはほぼ完成していたが、前述のようにCT装置の進歩がめざましく、マルチスライスCTの開発で10mm幅CTとほぼ同じ時間と被曝量で全肺の2mmから1mm幅でのCT撮影が可能になり、検診にも導入されてきた。したがってCADもこのような薄いスライスの画像への対応が必要になり、2010年からは全く新しい考えのもとで、新たなCADが開発され、現在使用されている。

検診成績について

ALCAでの検診成績を1975年から1993年までのX線と喀痰細胞診による検診時期と、1993年以降のCT導入後に分け、さらにそれを初回検診発見例と複数回検診発見例に分けた結果を表1および表2に示す。

CT導入前においてはほぼ全員が重喫煙者であることもあり、発見率は一般的な住民検診などの10万人対50人よりはかなり高くなっている。また現在でも多くの検診では発見肺がんの中での病期I期の占める率が50%を超えるところは少ないが、複数回では有意に50%を超えており、精度の高い検診は行われていたと考えられる。

一方、CT導入後は初回例では10万人対918人、

表1 低線量CT導入前の成績

	(1975.9~1993.8)		
	全症例 のべ受診者数 26,218人	初回検診発見 のべ受診者数 3,603人	複数回検診発見 のべ受診者数 22,615人
発見数/対10万比	43例 (164)	10例 (278)	33例 (146)
発見時平均年齢	65.0歳	64.2歳	65.2歳
〔部位別〕			
肺門型肺がん	7人 (16.3%)	0人 (0.0%)	7人 (21.2%)
肺野型肺がん	36人 (83.7%)	10人 (100%)	26人 (78.8%)
〔組織型別〕			
腺癌	21人 (48.8%)	7人 (70.0%)	14人 (42.4%)
扁平上皮癌	15人 (34.9%)	2人 (20.0%)	13人 (39.4%)
小細胞癌	5人 (11.6%)	0人 (0.0%)	5人 (15.2%)
その他	2人 (4.7%)	1人 (10.0%)	1人 (3.0%)
〔病期別〕			
0	2人 (4.7%)	0人 (0.0%)	2人 (6.1%)
I A	16人 (37.2%)	2人 (20.0%)	14人 (42.4%)
I B	4人 (9.3%)	2人 (20.0%)	2人 (6.1%)
II A	3人 (7.0%)	0人 (0.0%)	3人 (9.1%)
II B	3人 (7.0%)	1人 (10.0%)	2人 (6.1%)
III A	9人 (20.9%)	2人 (20.0%)	7人 (21.2%)
III B	1人 (2.3%)	0人 (0.0%)	1人 (3.0%)
IV	5人 (11.6%)	3人 (30.0%)	2人 (6.1%)
〔発見理由・重複あり〕			
喀痰細胞診	15人 (34.9%)	5人 (50.0%)	10人 (30.3%)
胸部単純X線写真	38人 (88.4%)	10人 (100%)	28人 (84.8%)

※検診間隔が400日を超えた場合は初回検診とする(2005.6.22)

表2 低線量CT導入後の成績

	(1993.9~2010.8)		
	全症例 のべ受診者数 24,990人	CT初回検診発見 のべ受診者数 3,376人	CT複数回検診発見 のべ受診者数 21,614人
発見数/対10万比	105例 (420)	31例 (918)	74例 (342)
発見時平均年齢	67.7歳	66.2歳	68.3歳
〔部位別〕			
肺門型肺がん	6人 (5.7%)	2人 (6.5%)	4人 (5.4%)
肺野型肺がん	99人 (94.3%)	29人 (93.5%)	70人 (94.6%)
〔組織型別〕			
腺癌	70人 (66.7%)	24人 (77.4%)	46人 (62.2%)
扁平上皮癌	25人 (23.8%)	5人 (16.1%)	20人 (27.0%)
小細胞癌	5人 (4.8%)	1人 (3.2%)	4人 (5.4%)
その他	5人 (4.8%)	1人 (3.2%)	4人 (5.4%)
〔病期別〕			
0	6人 (5.7%)	1人 (3.2%)	5人 (6.8%)
I A	75人 (71.4%)	19人 (61.3%)	56人 (75.7%)
I B	7人 (6.7%)	2人 (6.5%)	5人 (6.8%)
II A	3人 (2.9%)	0人 (0.0%)	3人 (4.1%)
II B	2人 (1.9%)	1人 (3.2%)	1人 (1.4%)
III A	5人 (4.8%)	3人 (9.7%)	2人 (2.7%)
III B	3人 (2.9%)	2人 (6.5%)	1人 (1.4%)
IV	4人 (3.8%)	3人 (9.7%)	1人 (1.4%)
〔発見理由・重複あり〕			
喀痰細胞診	16人 (15.2%)	7人 (22.6%)	9人 (12.2%)
胸部単純X線写真	20人 (19.0%)	12人 (38.7%)	8人 (10.8%)
ヘリカルCT	99人 (94.3%)	30人 (96.8%)	69人 (93.2%)
細胞診のみ発見	6例	1例	5例
単純X線のみ発見	0例	0例	0例
ヘリカルCTのみ発見	74例	17例	57例

※検診間隔が400日を超えた場合は初回検診とする(2005.6.22)

複数回でも342人とX線と喀痰での検診に比べ2倍以上の頻度で肺がんが発見されている。発見肺がんの病期も早い例が多く、特に複数回検診例では90%近くがI期以下になっており、喫煙者の多い集団ではあるが腺がんの占める率が高くなっている。

喀痰細胞診に関しては、喫煙者の多い集団にしては、当初から扁平上皮がんの占める頻度が少なかったが、8例に関しては画像診断で異常を指摘できない時期に発見し、気管支鏡的なレーザー治療や放射線による腔内照射治療のみで、呼吸機能を全く損なうことなく根治させることができています。

CTによる肺がん検診の効果

CT導入後のALCAの検診についてはすでに、その実績や発見肺がん症例の予後までを追求した論文を発表しており、世界で最初のCT肺がん検診に関する論文として評価されている^{1),2)}。これらの結果を受けて、国内や欧米においても多くの施設で肺がん検診に低線量CTが導入されその成績が報告されてきた。しかし、疫学的にその効果を示す研究が行われていないということで、自治体などが行う公的な肺がん検診に対して、積極的にCTの導入を推奨する、という勧告を出されるまでには至っていない。

飯沼らは以前から数学的なモデルを使って、日本の全国的な病期別の肺がん死亡のデータをコントロールとして、CT検診を行っている集団の肺がん発見率とその病期分布から推定される肺がん死亡数を計算し、予後の比較を行う方法を提案し、ALCAの成果についても検討してきた³⁾。この手法を用いてCTの導入前後での肺がん発見率やその病期別の生存率について、それぞれの年代背景に応じた補正を行い、CT導入による肺がん死亡減少効果を検討し、さらに詳細な研究が行われた。この研究ではALCAの検診にCTを導入した場合、検診を行わない場合に比べ死亡率は65%前後減少し、CT導入前に比べても45%前後減少することを示し、統計学的にも有意差のあることを証明した⁴⁾。

さらに、SekiらはALCAの繰り返し検診の中から

発見された腺がんについて、その検診回数と病期の関連を詳細に検討した。その結果繰り返し検診を受けていて5年以上経てから発見される腺がんについては、Stage shiftが起きていることを証明した⁵⁾。

Stage shiftとは、集団全体の中から発生する進行がんの頻度が減少することを示しており、検診の効果を判定する一つの指標になっている。検診により集団の予後を向上させるには、早期がんを多数見つけるよりも、進行がんを減らす効果があることを証明する方が重要であるという考えである。

すでに多くの団体のCT検診の成績が報告されているが、短期間の検診では明らかなstage shiftを証明した報告はなかった。今回の報告はこれを証明した初めての報告であり、長期間の繰り返し検診の重要性を証明した研究として重要である。

一方、疫学の分野では、検診の有効性の評価については、無作為化比較試験(RCT)が最も重要視されており、欧米を中心にCT検診に関しても複数の研究が行われている。中でも米国の国立がん研究所(NCI)が中心に行っているNational Lung Screening Trial(NLST)が最も大規模で、その成果が期待されていたが、11月はじめにそのデータが公開された。いまだ正式な学術論文としては公表されていないが、ヘビースモーカー53,000人をX線検診群と低線量CT検診群に振り分け検診を行い、肺がんの死亡数を比較したところ、CT検診群で20%の死亡率減少効果が見られたとのことである。

今後詳細な分析による正式な論文発表や、長期フォローの結果の報告も行われると思われるが、少なくとも肺がん死亡の減少効果のあることに関しては揺るがないと思われる。また、さらにこの報告で注目すべきは、肺がん死亡だけでなく、肺がん以外の死亡率の減少効果のあることも示された点である。これにより、CT検診は単に肺がん検診に留まらず総合的な「健診」の効果もあることも証明されたと思われる。

まとめ

ALCAがスタートして35年、CTが導入されてから17年がすでに経過し、内外でもCTでの肺がん検診は各地で行われている。

ALCAの検診の効果については、数学モデルを使った分析や、繰り返し検診から発見される症例のstage shiftの存在の証明でその有効性を証明してきた。一方、米国でのRCTの結果の報告でも、肺がん死亡のみならず、全死亡においても有意な減少効果が疫学的に証明された。

今後はより精度の高い、しかも放射線被曝量を下げても良好な画質の得られるCT検診の全国的な普及に努めるべく情報の発信に努めていくべきと思われる。

文献

- 1) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996; 201:798-802.
- 2) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, Kakinuma R, Ohmatsu H, Nagai K, Nishiyama H, Matsui E and Eguchi K. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 911-20.
- 3) 飯沼武, 松井英介, 金子昌弘. 新しい検査法に用いるがん検診の数学モデルによる有効性評価 - Lung Screening CT (LSCT) 肺がん検診を例として. *日本がん検診・診断学会誌* 2010; 17: 266-270
- 4) 松井英介, 金子昌弘, 大松広伸, 飯沼武, 土田敬明, 楠本昌彦, 江口研二, 渡辺聡子, 黒木幹生, 柿沼龍太郎, 森山紀之. 低線量CTによる肺がん検診は肺がん死亡を減少させ得るか—東京から肺がんをなくす会 (ALCA) のデータ解析から— CT検診 2010; 17: 133-144
- 5) Nobuhiko Seki, Kenji Eguchi, Masahiro Kaneko, Hironobu Ohmatsu, Ryutaro Kakinuma, Eisuke Matsui, Masahiko Kusumoto, Takaaki Tsuchida, Hiroyuki Nishiyama, Noriyuki Moriyama. The adenocarcinoma-specific stage shift in the Anti-lung Cancer Association project: Significance of repeated screening for lung cancer for more than 5 years with low-dose helical computed tomography in high-risk cohort. *Lung Cancer* 2010; 67: 318-324