15－3　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

主任研究者　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　祖父江友孝

研究成果の要旨

昨年度までに定めた有効性評価ガイドライン作成手順に基づいて、胃がん検診ガイドラインを更新した。胃X線検査、胃内視鏡検査、ペプシノゲン法、ヘリコバクターピロリ抗体、別に検討し、それぞれについて証拠のレベルを判定し、推奨レベルを決定した。胃X線検査については、推奨レベルをB（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すすめる）、胃内視鏡検査、ペプシノゲン検査、ヘリコバクターピロリ抗体検査、については、推奨レベルI（死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、集団を対象として実施することはすすめられない。個人を対象として実施する場合には、効果が不明であることについて十分説明をする必要がある）と判断した。久道班「がん検診の有効性評価に関する研究班」報告書の認知・理解度に関するアンケート調査を行い、日本消化器集団検診学会評議員125名（回答率64%）より回答を得た。報告書は87%で認知されていたが、有効性の確立していないがん検診を公的施策として実施することについて、がん検診担当者（20%）よりも実施可とする割合が高かった（35%）。精度管理指標の数値設定について、諸外国の状況を検討した。精度管理指標の数値を設定する基本的な方針として、死亡率減少効果が確認されたランダム割付比較試験における状況を再現することが考えられ、がん発見率・検診外がん発見率については、この方針に基づいて設定されていたが、要精検率については、各国により方針の違いがあり、乳がん検診の代表的な要精検率には、アメリカ・イギリス・オランダで5倍以上の開きがあった。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
祖父江友孝	国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　部長	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
斉藤　博	国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　部長	がん検診の向上と有効性に関する研究
深尾　彰	山形大学医学部　教授	がん検診における個人情報の取扱いに関する研究
大貫幸二	岩手県立中央病院　科長	各種がん検診における施設単位の精度管理に関する研究
青木大輔	慶應義塾大学医学部　教授	婦人科がん検診の有効性評価と精度管理に関する研究
辻　一郎	東北大学大学院　教授	がん検診の精度評価に関する研究
佐川元保	金沢医科大学医学部　助教授	適切ながん検診の方法および評価法に関する研究
渡邊能行	京都府立医科大学大学院　教授	がん検診の受診率向上に向けての方策の研究
中山富雄	大阪府立成人病センター　参事	肺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
田中純子	広島大学大学院　助教授	肝炎・肝がん検診の方法とその有効性評価法に関する研究
池田　洋	国立病院機構福山医療センター	表在性膀胱癌の再発、進展と細胞診・腫瘍マーカーとの比較検討

総括研究報告

1　研究目的

がん検診によりがん死亡を減少させるためには、がん検診の死亡減少効果を科学的証拠に基づいて評価した上で（がん検診アセスメント）、死亡減少効果の確立した検診を正しく実施する（がん検診実施マネジメント）必要がある。がん検診アセスメントについては、平成10年「がん検診の有効性 評価に関する研究班」報告書（主任研究者　久道茂）をはじめとして、平成11年、平成13年と過去3回にわたる評価判定が行われている。今後とも、最新の知見に基づいて迅速に評価の更新を行い、政策に反映させることが重要である。本研究班では、がん検診の有効性の評価を、諸外国で行われている方式を参考に再検討し、手順書を作成した上で、定式化した方法により評価を進める。

がん検診実施マネジメントについては、受診率対策と精度管理が最大の課題である。わが国におけるがん検診の受診率は10～30%に留まっており、諸外国に比べて低率である。職域等のがん検診の実態は把握されておらず、がん検診受診率を網羅的に把握するためのモニタリング方法が必要である。諸外国における受診率向上対策、精度管理対策を参考として、わが国に適した方策を検討する。各種がん検診にかかわる共通課題を検討し、がん死亡減少につながるがん検診の実現を目標とする。

2　研究成果

1）有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順の定式化

昨年度までに作成した「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順」の推奨レベルに関連して、対策型検診・任意型検診の定義について再検討した。対策型検診（住民検診型、population-based screening）とは、対象集団全体の死亡率を下げることを目的として、予防対策として行われる公共的な医療サービスであり、特定された集団構成員の全員を検診対象とし、公的資金を使用して、限られた資源の中で利益と不利益のバランスを考慮して集団にとっての利益を最大化する検診、と定義する。一方、任意型検診（人間ドック型、opportunistic screening）とは、個人の死亡リスクを下げることを目的として、医療機関・検診機関等が任意に提供する医療サービスであり、特定の対象者は定義されず、費用は全額自己負担であり、個人のレベルで利益と不利益のバランスを判断する検診、と定義する。それぞれの検診は、提供体制、受診勧奨方法、受診の判断、検診方法、感度・特異度、精度管理について、対比的な特徴を有する。

対策型検診では、対象者名簿に基づく系統的な受診勧奨、精度管理や追跡調査が整備された組織型検診（Organized screening）をおこなうことが理想的である。ただし、現段階では、市区町村や職域における対策型検診の一部を除いて、組織型検診は行われていないが、早急な体制整備が必要である。2005年に公開した大腸がん検診ガイドラインでは、対策型検診を一元的にOrganized screeningとしたが、以下に示す2006年の胃がん検診ガイドラインでは、わが国における対策型の現状を考慮し、現状の対策型検診（Population based screening）と対策型検診の理想型である組織型検診（Organized screening）を識別し、その特徴を明らかにした。

2）有効性評価に基づくがん検診ガイドラインの更新作業

上記で定めた有効性評価ガイドライン作成手順に基づいて、胃がん検診ガイドラインを更新した。作成委員会（深尾彰委員長を含む7名）、レビュー委員会（11名）を編成し、系統的レビューを行った。1985-2005年の1715編（うち英文572編）の論文から、死亡率減少効果についての直接的証拠10編、間接的証拠46編、合計56編（うち英文20編）を採用した。作成委員会委員の内4名が、採用文献の著者であった。

胃X線検査、胃内視鏡検査、ペプシノゲン法、ヘリコバクターピロリ抗体、別に検討し、それぞれについて証拠のレベルを判定し、推奨レベルを決定した。胃X線検査については、証拠のレベルは2++（死亡率減少効果の有無を示す質の高い症例対照研究・コホート研究が行われている）、推奨レベルをB（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すすめる）と判断した。胃内視鏡検査、ペプシノゲン検査、ヘリコバクターピロリ抗体検査、については、いずれも証拠のレベル2-（死亡率減少効果に関する質の低い症例対照研究・コホート研究が行われている、または、死亡率減少効果の有無を示す直接的証拠はないが、analytic frameworkを構成する複数の研究がある）、推奨レベルI（死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、集団を対象として実施することはすすめられない。個人を対象として実施する場合には、効果が不明であることについて十分説明をする必要がある）と判断した。

推奨レベルがIであることは、そのがん検診が有効でないことを示すものではなく、あくまで証拠が不十分であるとの判断である。今後の研究課題として、胃X線検査以外の検査については、対象集約・死亡率減少など研究目的を明確化して、質の高い研究を実施することが急務

であることを指摘した。外部評価、公開フォーラムを行った上で、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン・完全版」をホームページ（http://canscreen.ncc.go.jp/）上に公開した。今後、印刷物を全市区町村のがん検診担当者に配布する予定である。

３）有効性ガイドラインの認知・理解度に関するアンケート調査

昨年実施した全国3,330市区町村のがん検診担当者に対する久道班「がん検診の有効性評価に関する研究班」報告書の認知・理解度に関するアンケート調査に引き続き、がん検診の専門家である日本消化器集団検診学会評議員に対して同様のアンケート調査を行った。がん検診の実施状況、久道班報告書の認知・利用状況、ガイドラインに対する考え方、がん検診に対する考え方等の項目を含むA4用紙10ページ分の質問票を用いた。郵送した195名中125名（64%）より回答を得た。

久道班報告書は87%で認知されており（市町村担当者では73%）、77%で内容もよく理解できたあるいは理解できたと回答していた（市町村担当者では47%）。30-50%の回答者が、検診実施計画の資料、受診者への説明、講演や研究会、勉強会の資料として利用していると回答していた。

久道班報告書では、胃がん（胃X線）、肺がん（胸部X線と高危険群に喀痰細胞診併用）、子宮頸がん（細胞診）、乳がん（視触診とマンモグラフィの併用法）、大腸がん（便潜血）、肝がん（肝炎ウイルス）を有効性ありとして推奨しているが、これ以外の方法で検診を行っていると回答した者の割合が、胃がんで39%、大腸がんで18 %、肝がんで30 %であった。

「①公共的な政策としてがん検診を提供する場合、『がん検診の有効性に関するガイドライン』で推奨されていないがん検診を行ってもよいとお考えですか」との質問に対して、「はい」が35%（市町村担当者では20%）、「②個人が自主的に受診するがん検診を提供する検診機関では（人間ドックなど）、『がん検診の有効性に関するガイドライン』で推奨されていないがん検診を行ってもよいとお考えですか」に対して、「はい」が74%（市町村担当者では56 %）であった。①の質問に対してがん検診の専門家において「はい」が35%存在することは、対策型検診と任意型検診との違いについて、専門家における理解が不十分であることを示しており、今後、専門家を含めた理解の普及が必要であると考えられた。アメリカにおいても、US Preventive Services Task Forceのガイドラインで推奨されていない前立腺がん検診の受診率が、推奨されている大腸がん検診の受診率を上回る、といった合理的でない現象が指摘されている。

４）精度管理

精度管理を推進する上で、要精検率・がん発見率などの精度管理指標について、基準となる数値を設定して、精度を吟味することが考えられる。精度管理指標の数値設定について、諸外国の状況を検討した。EUでは、乳がん検診精度管理ガイドラインの中で、受診率、要精検率、がん発見率などについて、許容レベルと推奨レベルを設定している。この際の基本的な考え方としては、対象とするがんの死亡率が理想の指標であることは常に念頭に入れておくべきことではあるが、通常は死亡数が少数のためでモニタリングには不向きである。代替指標としては、受診率、要精検率、がん発見率、偽陰性率などがあるが、これらについて、死亡率減少効果が確認されたランダム割付比較試験における状況を再現することが目標とする考え方がありうる。がん発見率・検診外がん発見率については、この方針に基づいて理由付けが可能であり、イギリスにおける発見率（初回・経年別）の数値設定の場合、Two county studyより得られた検診パラメータとイギリスの罹患率を用いて、50-64 歳女性について6.9・4.8/1000 と設定している（Duffy SW et al. Br J Cancer 2005.）。一方、受診率、要精検率は文化的要素が強い。アメリカ・イギリス・オランダにおける乳がん検診要精検率は、初回受診者では 11.2-13.1%・7.4%、1.3%、経年受診者では 6.8-8.0%・3.6%・0.9%と、アメリカ・イギリス・オランダで5倍以上の開きがあった。（Smith-Bindman R et al. JAMA 2003, Otten JDM et al. JNCI 2005）。

また、精度管理指標を計算する際に、検診提供と精度管理指標計算のユニットを一致させること、さらに、ある一定件数以上の検査を実施しなければ、1 年ごとの集計で意味のある精度管理指標を計算できないこと（イギリスの子宮頸がん検査機関は1年で12,000件以上の検査が必要）などを考慮する必要がある。

3　倫理面への配慮

がん検診の有効性評価は、既発表の研究論文に関する検討を中心に行うため、個人情報を取り扱うことはない。精度管理や受診率対策の検討では、市町村や検診機関の検診情報等で個人情報を含む資料を取り扱う際には、「疫学研究等に関する倫理指針」に従い、個人情報の安全管理を徹底した。市町村がん検診担当者やがん検診専門家に対する有効性ガイドライン理解度調査や、検診対象者に対する受診率向上のためのアンケート調査に際しては、

調査に先立ち、関連機関における倫理審査委員会での審査を受けた。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Ishikawa H, Sobue T, et al. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. Int J Cancer,116:762-767,2005.
2. Marugame T, Sobue T et al. Trends in lung cancer mortality among young adults in Japan. Jpn J Clin Oncol,35:177-180,2005.
3. Moore MA, Sobue T, et al. Comparison of Japanese, American-whites and African-Americans - pointers to risk factors to underlying distribution of tumours in the colorectum. Asian Pac J Cancer Prev,6(3):412-419, 2005.
4. Hanaoka T, Sobue T, et al. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese woman. Int J Cancer,114:317-322,2005.
5. Marugame T, Sobue T, et al. Lung cancer death rates by smoking status: Comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to Cancer Prevention Study II in the USA. Cancer Sci,96:120-126,2005.
6. Winawer S, Saito H, et al. Workgroup Ⅱ : the screening process. UICC International workshop on facilitating Screening for Colorectal Cancer, Oslo, Norway (29 and 30 June 2002). Annals of Oncology, 16: 31-33,2005.
7. Iinuma G, Saito H, et al. Recent Advances in Radiology for the Diagnosis of Gastric Carcinoma. In. Kaminishi M, Takubo K, Mafune(Eds.) The Diversity of Gastric Carcinoma Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Springer-Verlag Tokyo, PP.221-232,2005.
8. Ohnuki K. Mammographic screening for non-palpable breast cancer in Japan. Breast Cancer, 12(4):258-266, 2005.
9. Takeda M, Ohnuki K, et al. Breast conserving surgery with primary volume replacement using a lateral tissue flap. Breast Cancer,12(1):16-20, 2005.
10. Saito M, Aoki D. Efficient screening for ovarian cancers using a combination of tumor markers CA602 and CA546. Int. J. Gynecol. Cancer, 15(1): 37-44, 2005.
11. Susumu N, Aoki D. Diagnostic clinical application of two-color fluorescence *in situ* hybridization that detects chromosome 1 and 17 alterations to direct touch smear and liquid-based thin-layer cytologic preparations of endometrial cancers. Int. J. Gynecol. Cancer, 15(1): 70-80, 2005.
12. Kuwabara Y, Aoki D. Clinical characteristics of prognostic factors in poorly differentiated (G3) endometrioid adenocarcinoma in Japan. Jpn J Clin Oncol, 35(1):23-27,2005.
13. Yamagami W, Aoki D. Clinicopathologic manifestations of early-onset endometrial cancer in Japanese women with a familial predisposition to cancer. J. Obstet Gynaecol Res, 31(5): 444-451, 2005.
14. Onodera N, Aoki D. Identification of tissue-specific vasculogenic cells originating from murine uterus. Histochem. Cell Biol,26:1-11, 2005.
15. Kuriyama S, Tsuji I, et al.Obesity and risk of cancer in Japan. Int J Cancer, 113:148-157,2005.
16. Shimazu T, Tsuji I, et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. Int J Cancer,116(1):150-154,2005.
17. Suzuki Y, Tsuji I, et al. Green tea and the risk of colorectal cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. J Epidemiol,15(4): 118-124,2005.
18. Sato Y, Tsuji I, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of colorectal cancer in Japan: The Miyagi Cohort Study. Public Health Nutr,8(3):309-314,2005.
19. Nakaya N, Tsuji I, et al. Personality and cancer survival: the Miyagi cohort study. Br J Cancer,92(11):2089-2094,2005.
20. Sagawa M, Sugita M, et al. Two-staged treatment of bronchial carcinoid without pulmonary parenchymal resection. J Thorac Cardiovasc Surg (in press).
21. Sagawa M, Higashi K, et al. The FDG uptake correlates with the growth pattern of small peripheral pulmonary adenocarcinoma. Surg Today (in press).
22. Sagawa M, Donjo T, et al. Bilateral vocal cord paralysis after lung cancer surgery with a double lumen endotracheal tube: a life-threatening complication. J Cardiothorac Vasc Anesth 2005 (in press).
23. Sakuma T, Sagawa M et al. Annual periodic increases in serum carcinoembryonic antigen concurrent with ground-glass opacity in the lung:

report of a case. Surg Today,35: 883-885,2005.
24. Sagawa M, Sugita M, et al. Bronchial embolization prior to the thoracoplasty for pulmonary aspergillosis. J Kanazawa Med Univ,30:20-22, 2005.
25. Sagawa M, Sugita M, et al. Pulmonary T2N0 adenocarcinoma with metastasis to a lymph node in the thoracic wall. Jap J Thorac Cadiovasc Surg,53:510-512,2005.
26. Dong B, Sagawa M, et al. Computed tomographic images reflect the biologic behavior of small lung adenocarcinoma: They correlate with cell proliferation, microvascularization, cell adhesion, degradation of extracellular matrix, and K-*ras* mutation. J Thorac Cardiovasc Surg,130: 733-739,2005.
27. Hiroshima K, Sagawa M et al. Cytological characteristics of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. Lung Cancer,48: 331-337,2005.
28. Kojima M, Watanabe Y, et al. Perceived psychologic stress and colorectal cancer mortality: Findings from the Japan collaborative cohort study. Psychosomatic Medicine,67: 72-77,2005.
29. Kojima M, Watanabe Y, et al. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective study. Am J Epidemiol,161: 462-471,2005.
30. Watanabe Y, Ozasa K, et al.Mortality in the JACC Study till 1999. J Epidemiol,15(Suppl 1):S74-S79,2005.
31. Mori M, Watanabe Y,et al. Survey for the incidence of cancer as a measure of outcome in the JACC Study. J Epidemiol,15(Suppl 1):S80-S85, 2005.
32. Watanabe Y, Ozasa K, et al. Medical history of circulatory disease and colorectal cancer death in the JACC Study. J Epidemiol, 15 (Suppl Ⅱ) :S168-S172,2005.
33. Tamakoshi K, Watanabe Y, et al. Leptin is associated with increased female colorectal cancer risk: A nested case-control study in Japan. Oncology, 68:454-461,2005.
34. Tanaka J. et al. Early dynamics of hepatitis C virus in the circulation of chimpanzees with experimental infection. Intervirology,48: 120-123, 2005.
35. Kumagai J, Tanaka J, et al. Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. Journal of Medical Virology,76:498-502,2005.

日本語論文

1. 祖父江友孝、斎藤博、他、有効性に基づくがん検診ガイドライン作成手順（普及版）、癌と科学療法、32：893-900、2005.
2. 祖父江友孝、斎藤博、他、有効性に基づく大腸がん検診ガイドライン(普及版)、癌と科学療法、32：901-915、2005.
3. 斎藤博、大腸癌のスクリーニング、消化器外科、28：911-913、2005.
4. 飯沼元、斎藤博、他、消化器造影検査におけるFPD-DR、カレントテラピー、23：2、2005.
5. 神津隆弘、斎藤博、他、消化管がん内視鏡検診：タッチパネルを用いた即時入力デジタルファイリングシステムの導入、日本消化器集団検診学会雑誌、43：4、2005.
6. 菅原真人、斎藤博、他、Multi-slice CTによる肺癌検診の初期成績、胸部CT検診、12：2、2005.
7. 富松英人、斎藤博、他、大腸 3D画像の有用性、新医療、2005.
8. 柴田亜希子、深尾彰、他、地域がん登録を用いた視触診による乳がん検診の評価に関する研究、日本公衆衛生学会誌、52：128-132、2005.
9. 深尾彰、公衆衛生とがん検診、日本消化器集団検診学会雑誌、43：615-622、2005.
10. 中谷直樹、辻一郎、わが国におけるがん検診の現状と問題点－地域格差（クリニカルプラクティス、印刷中)、2006.
11. 東光太郎、佐川元保、他. FDG PETによる肺がんの診断と治療法の選択、日老医誌、42: 37-39、2005.
12. 中山富雄、楠　洋子、他、各種がん検診から学ぶ精度管理－肺がん、肺癌、45(2):183-187、2005.
13. 田中純子、吉澤浩司、 本邦における地域別にみた肝炎ウイルス罹患状況と肝臓がん、綜合臨床、54：452-462、2005.
14. 吉澤浩司、田中純子、肝炎ウイルス検診の実施と今後に残された課題、日本消化器病学会雑誌、102：1123-1131、2005.
15. 田中純子、片山恵子、他、広島県における肝炎ウイルス検診の実施成績、広島医学、58:861-863、2005.
16. 小宮裕、田中純子、他、最新医学別冊　新しい診断と治療ABC　消化器 3　ウイルス性肝炎ウイルス肝炎の疫学、p16-21、最新医学社、2005.