

# 乳癌検診の有効性評価における繰り返し検診の重要性 - 初回検診の取り扱い

放射線医学総合研究所医学物理部

飯沼 武(医学物理士)

メールアドレス：[we76gfs5@mtg.biglobe.ne.jp](mailto:we76gfs5@mtg.biglobe.ne.jp)

この研究は 2004 年 11 月 1 日、大阪国際会議場で行なわれた第 14 回日本乳癌検診学会で口頭発表したものです。

この資料をお読みくださってご質問やコメントのある方はご遠慮なく、上記のアドレスにメールを頂ければ幸いです。

また、本論文はご自由に引用して下さって構いません。

**目的:** マンモグラフィ併用乳癌検診の有効性の評価に際しては初回検診の影響が大きく、それを除いた累積死亡率を求めて相対リスク(RR)を計算する必要があることを明らかにする。これにより正確な RR が得られ、正しい評価が行える。

**(1) 対象とする集団**は(a)不介入群、(b)マンモグラフィ併用検診群の 2 群とする。

この 2 集団は 50 歳代の女性とし、完全に同一の集団と仮定する。そのうち、不介入群は定常状態にあり、その群の乳癌罹患率は一定であるとする。今回の研究は理想的な RCT をシミュレートした思考実験である。このシミュレーションに用いる様々なデータは主として宮城県のマンモ検診 1) より得た。

**(2) 各集団の乳癌罹患率**は 100 人/10 万人年とし、一定とする。集団構成員数は 10 万人。

罹患率はある期間は一定と仮定する。50 歳代の日本人女性の場合に相当する。

**(3) 検診を行わない不介入群**は 100 人が乳癌に罹患し、外来治療を受ける。その致命率を 25% とすると、毎年 25 人が乳癌で死亡する。この値は一定であるとする。

**(4) マンモ検診群**は初回検診(Prevalence Screening)の後、継続的に毎年、繰り返し検診(Repeat Screening)を実施する。初回検診は定常状態の不介入群に実施するものとする。

**(5) マンモ初回検診の死亡数の動き**

**(5-1) マンモ検診の初回検診**では罹患率の 3-5 倍の乳癌が発見されるので、発見率を 4 倍 400 人/10 万人とする。実際には初回検診のマンモグラフィの感度を 90% と仮定すると、理想的(感度 100% の場合)には 440 人を発見するはずであるが、40 人は見落とされ、外来治療を受けるとする。

**(5-2) この発見乳癌の 400 人の内訳**は次の通りと仮定する。100 人は不介入群で罹患するものと同じとする。後の 300 人はマンモグラフィでしか発見できない肺癌とする。合計 400 人である。Overdiagnosis 群が存在する可能性はあるが、ここでは考慮しない。

**(5-3) 初回群 440 人の乳癌死亡数を算定**する。(1) 不介入群で発見される乳癌と同じ群 100 人の死亡数はそれと同じ 25% とし、 $100 \times 0.25 = 25$  人とする。(2) 後の 300 人はマンモのみで発見された早期乳癌なので、この群の致命率は不介入群より低い、後で述べる繰り返し発見乳癌よりは高いと考えられる。そこでこの群の致命率を 15% と仮定した。従って、死亡数は  $300 \times 0.15 = 45$  人である。(3) 40 人の見逃し乳癌は外来治療を受けるとし、致命率 25% と仮定し、 $40 \times 0.25 = 10$  人とする。従って、**合計の死亡数は  $25 + 45 + 10 = 80$  人**である。もし、初回検診後、1 年以内に、全て死亡したとすると、単純に不介入群に対する RR を計算すれば、 $RR = 80 / 25 = 3.2$  である。

**(5-4) 80 人の死亡が初回検診後、どのような時間経過で起こるか**を仮定する。(1) 不介入群と同じ 25 人は過去からの定常状態にあり、早期に死亡するであろうから、初回検診後 0-1 年に 15 人、1-2 年に 10 人が死亡すると仮定する。(2) マンモ発見乳癌の死亡 45 人を 0-1 年、0 人、1-2 年、10 人、2-3 年、12 人、3-4 年、9 人、4-5 年、7 人、5-6 年、5 人、

6-7年、2人と仮定する。(3)見逃し群の死亡10人は0-1年、5人、1-2年、5人と仮定する。これらを合計すると、0-1年、 $15+0+5=20$ 人、1-2年、 $10+10+5=25$ 人、2-3年、12人、3-4年、9人、4-5年、7人、5-6年、5人、6-7年、2人である。

## (6)マンモ繰り返し検診の死亡数の動き

### (6-1)繰り返し検診の死亡数の計算

こちらは初回検診後、定常状態に入ったと仮定すると、毎年100人が罹患するが、そのうち90人を発見し、10人を見逃すとする。まず、見逃し乳癌の10人は不介入群と同じ致命率とすると、 $10 \times 0.25 = 2.5$ 人。続いて、発見乳癌は大部分が早期癌であることが予想され、致命率を初回検診よりも低い10%とすると、 $90 \times 0.1 = 9$ 人、合計 $2.5 + 9 = 11.5$ 人/年の死亡が生ずる。この死亡がどのような時間的経緯で起こるかについては、次に考察する。

### (6-2)繰り返し検診の死亡がどのような時間的な経緯でおこるか？

定常状態では11.5人の死亡が起こることは問題ないが、これが初回検診後のどのような時間的な経緯で発生するかである。これについては明確なデータはないが、少なくとも初回検診後、数年かかって定常状態に移行すると考えたほうがよいであろう。従って、次のように仮定した。初回検診後、0-1年、0人、1-2年、2人、2-3年、4人、3-4年、7人、4-5年、9人、5-6年、11人、6-7年、11.5人とする。すなわち、初回検診後、死亡は少しずつ増加し、6年目で定常状態に達すると仮定した。

(6-3)初回と繰り返し検診の合計死亡数を初回検診後の年数で見ると、0-1年、 $20+0=20$ 人、1-2年、 $25+2=27$ 人、2-3年、 $12+4=16$ 人、3-4年、 $9+6=14$ 人、4-5年、 $7+9=16$ 人、5-6年、 $5+11=16$ 人、6-7年、 $2+11.5=13.5$ 人、7-8年、11.5人である。その後は毎年11.5人が死亡する定常状態に入る。

## (7)累積死亡数と相対リスク(RR)の算出

(7-1)マンモ検診群と不介入群間の死亡率減少を表わす相対リスク(RR)の算出は累積死亡数の比によって求められることが多いので、両群について計算する。

(7-2)マンモ検診群の累積死亡数は0-1年、20人、1-2年、 $20+27=47$ 人、2-3年、 $47+16=63$ 人、3-4年、 $63+14=79$ 人、4-5年、 $79+16=95$ 人、5-6年、 $95+16=111$ 人、6-7年、 $111+13.5=124.5$ 人、7-8年、 $124.5+11.5=136$ 人であり、その後は毎年11.5人ずつ増加する。

(7-3)不介入群の累積死亡数は定常状態であるから、毎年、25人ずつ増加する。従って、0-1年、25人、1-2年、50人、2-3年、75人、3-4年、100人、4-5年、125人、5-6年、150人、6-7年、175人と直線的に増加する。

(7-4)累積死亡数をマンモ検診群と不介入群で比較すると、0-1年、マ:20人、不:25人、 $RR=20/25=0.8$ 、1-2年、マ:47人、不:50人、 $RR=47/50=0.94$ 、2-3年、マ:63人、不:75人、 $RR=63/75=0.84$ 、3-4年、マ:79人、不:100人、 $RR=79/100=0.79$ 、4-5年、マ:95人、不:125人、 $RR=95/125=0.76$ 、5-6年、マ:111人、不:150人、 $RR=111/150=0.74$ 、6-7年、マ:124.5人、不:175人、 $RR=124.5/175=0.71$ 、7-8年、マ:136人、不:200人、 $RR=136/200=0.68$ となる。RRは0-1年は0.8と低いが、その後、増加し、高い値を保持し、後述するように大幅な過大評価となる。RRの数値は徐々に低下するが、真のRRになるには長い期間が必要である。これは初回検診の影響である。

(7-5)初回検診発見死亡者を除いた繰り返し検診発見死亡者だけの累積死亡数を求め、不介入群と比較すると、0-1年、マ:0人、不:25人、 $RR=0/25=0$ 、1-2年、マ:0+2=2人、不:50人、 $RR=2/50=0.04$ 、2-3年、マ:2+4=6人、不:75人、 $RR=6/75=0.08$ 、3-4年、マ:6+7=13人、不:100人、 $RR=13/100=0.13$ 、4-5年、マ:13+9=22人、不:125人、 $RR=22/125=0.18$ 、5-6年、マ:22+11=33人、不:150人、 $RR=33/150=0.22$ 、6-7年、マ:33+11.5=44.5人、不:175人、 $RR=44.5/175=0.25$ 、7-8年、マ:44.5+11.5=56人、不:200人、 $RR=56/200=0.28$ となり、こちらは大幅な過小評価になる可能性がある。

**(7-6)初回検診の影響がなくなる7年以降**の累積死亡数を求めると、7-8年、マ:11.5人、不:25人、8-9年、マ:23人、不:50人となり、直線的に増加してゆく。マンモ検診群と不介入群の間のRRは $23/50=0.46$ で、一定となる。実は初回検診後の追跡期間が十分に長くなれば、初回検診を含めたRRはこの数値に近づくが、非常に長い期間を要する。

筆者の主張する定常状態とはこの期間のことであり、検診の真の有効性はこの時点で測定されなければならない。今回の例で述べたマンモ検診の有効性を示すRRは不介入群に対しては0.46である。

**(7-7)累積死亡数ではなく、初回検診後の1年当りの死亡数**を見てみると、0-1年、マ:20人、不:25人 RR= $20/25=0.8$ 、1-2年 マ:27人 不:25人 RR= $27/25=1.08$ 、2-3年 マ:16人 不:25人 RR= $16/25=0.64$ 、3-4年 マ:16人 不:25人 RR= $16/25=0.64$ 、4-5、マ:16人 不:25人 RR= $16/25=0.64$ 、5-6年 マ:16人 不:25人 RR= $16/25=0.64$ 、6-7年、マ:13.5人 不:25人 RR= $13.5/25=0.54$ 、7-8年 マ:11.5人 不:25人 RR= $11.5/25=0.46$ となり、7年以降はRR=0.46で、一定になる。

この場合は7年以後はRRは正しい数値となるが、問題は死亡数が少なく、統計的に有意な減少とならない可能性が高い。

このような**死亡数とRRの時間的な変動**をまとめて、**表1**に示す。

**表1. マンモグラフィ検診群と不介入群間の死亡数の推移と相対リスク**

**マンモ初回検診後の各群の死亡数の推移**

初回検診後の年数	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年
(マンモ群)初回検診	20	25	12	9	7	5	2	0
(マンモ群)繰り返し検診	0	2	4	7	9	11	11.5	11.5
合計:死亡数/年	20	27	16	16	16	16	13.5	11.5
累積死亡数	20	47	63	79	95	111	124.5	136
(不介入群)死亡数/年	25	25	25	25	25	25	25	25
累積死亡数	25	50	75	100	125	150	175	200

**累積死亡数を用いる相対リスク(RR)**

初回検診後の年数	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年
RR(マンモ群/不介入群)	0.80	0.94	0.84	0.79	0.76	0.74	0.71	0.68

**死亡数/年を用いる相対リスク(RR)**

初回検診後の年数	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年
RR(マンモ群/不介入群)	0.8	1.08	0.64	0.64	0.64	0.64	0.54	0.46

**定常状態における相対リスク**

**(RR)**

RR(マンモ群/不介入群)	$11.5/25=0.46$
---------------	----------------

**8)考 察**

癌検診の有効性をあらわす指標には当該癌の死亡率減少効果を用いる。そのときに利用される方法として検診群と不介入群における累積死亡率を比較することが行なわれる。それは統計的に有意な死亡数を求めるために必要なことである。しかし、その場合に注意しなければならないことは、初回検診発見癌の死亡数を累積死亡数に含めると、検診

群の死亡数が過渡的に不介入群のそれを上回り、検診の効果を過小評価する可能性があり得ることである。その理由はマンモグラフィのような精度の高いスクリーニング方法を過去に検診を行なっていなかった集団に初回に導入すると、今まで検出できなかった前臨床期(Detectable Preclinical Phase)の乳癌を大量に発見するため、過去の罹患率に較べて発見率が大きく増加することによる。

この現象はスエーデンのMalmö市のマンモ乳癌検診<sup>2)</sup>で起こったことで、Gotzsche, Olsen 論文<sup>3)</sup>により批判され、死亡率減少効果がないとされた。これに対し、肺癌で有名なHenschkeとMiettinenが同じLancetに反論した<sup>4)</sup>。筆者も初回検診に限って、この問題が発生しえることを指摘した<sup>5)</sup>。今回の研究はこの事実を数値シミュレーションを用いて、わが国のマンモ検診において初回検診の後、繰り返し検診を引き続き行なうと、RRがどのような動きを見せる可能性があるかを明らかにしたものである。

一般に癌検診は初回検診後、繰り返し検診を定期的に長期間(少なくとも5年以上)実施した後の定常状態において、その効果が測定される必要がある。初回検診の死亡数は使われるスクリーニング検査の性能や問題とする癌の自然史により、大きく変動する。本研究で示したように死亡率減少効果を初回検診発見癌を含めた累積死亡率で比較すると、初回検診後、長期間にわたってRRは過大評価され、短期間ではRRが1.0を越えることもあり、間違った結論を導くことになりかねない。このことはRCTといえどもおこりえることであり、データの解析に当たっては注意が必要である。

本シミュレーションで利用した数値は宮城県のマンモ検診のものであるが、この値が大きく変更になれば、上記の結論は異なる可能性があるが、筆者の印象ではそのようなことは起こらないと考える。たとえ、RRの値に多少の変化があるとしても、初回検診後の傾向は間違いないと考える。

ただし、本研究の最大の疑問点は初回検診と繰り返し検診群の死亡数の時間的な経緯である。これについては明確なデータは存在しないため、初回検診後、どの時点で定常状態になるかははっきりしない。そのため、逆に初回検診死亡者を除いた累積死亡率から求めるRRは過小評価になる可能性が高い。

正確なRRの評価は理想的には初回検診後、繰り返し検診を行い、5年以降の繰り返し検診群の累積死亡率を求めれば問題ない。少なくとも、初回検診群と繰り返し検診群の死亡数を区別して勘定しておくことによって、両群の死亡数の時間的な推移を観察することが必要である。近似的には、初回検診後、3年程度の期間を空けて、その後の累積死亡率を計測すれば、ほぼ定常状態に近いRRが求まるのではないかと考えられる。今後RCTやコホート研究に当たってはこの点を考慮した計画を立てる必要がある。すなわち、検診群発見癌の受診歴を把握しておくことが不可欠である。

また、上記の定性的な説明は数学モデルで表わすと、より厳密になるが、これについては今後も研究を続けたい。また、初回検診後の死亡がどのような時間的な推移で発生するかについても今後の検討が必要である。

## 9) 結 論

マンモ併用検診の乳癌死亡率減少効果を測定するに当たっては理想的には初回検診の影響がなくなり、検診が定常状態になる7年以降の繰り返し検診群の累積死亡率を求め、不介入群のそれと比較することにより、真のRRが求められることをシミュレーションによって明らかにした。しかし、非常に時間がかかるため、近似的には初回検診後の数年間が経過した後の全累積死亡率でRRを求めることにより、やや過大評価になる可能性はあるが、より短期間に真に近いRRを求めることが可能と思われる。このことはRCTといえども、例外ではない。少なくとも、初回検診群の死亡と繰り返し検診群の死亡を区別して勘定しておくことは絶対に不可欠である。

文 献

- 1)大貫幸二、石田宇宣、武田元博ほか: 受診歴別の発見率から見た乳癌検診の精度管理.  
2004; 13(1): 58 - 62
- 2)Andersson I, Aspegren K, Janson L et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1998; 297: 943-948
- 3)Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-134
- 4)Miettinen O, Henschke C, Pasmantier MW et al. Mammographic screening: no reliable supporting evidence? *Lancet* 2002; 359: 404-406
- 5)飯沼 武 . 乳癌検診の RCT を批判した GO 論文に反論する . 日本乳癌検診学会誌 2003; 12: 250-257