

## 新しい技術を利用するがん検診の有効性評価の方法論

### - 胃癌の内視鏡検診と X 線検診の比較 -

放射線医学総合研究所名誉研究員 飯沼 武(医学物理士)

・本発表の内容に関連する利益相反事項はありません

本論文は、2012年10月10日、神戸市で開催された第50回日本消化器がん検診学会で講演した演題を論文としたものであります。

## 1.目的

新しい技術をがん検診の応用する場合には、理想的には Randomized Controlled Trial(RCT)を利用して、その有効性を評価することが必要とされている。しかし、RCTを実施するためには長い時間と莫大な費用を要するうえ、様々な事情によっては実施できないこともある。

そこで、筆者らは RCT 以外の方法で、がん検診の死亡率減少効果を測定できないかと考え、検診受診群と不介入群(検診不受診群)で発見される当該がんの臨床病期分布から、RCTの結果を予測することを目的とした。本研究では、まず、米国の NLST(National Lung Screening Trial)の RCTの結果から得られた臨床病期分布から、RCTの実測値を正確に予測できることを証明する。続いて、同じ方法論を胃癌検診における内視鏡検査と X 線検査に応用し、その死亡率減少効果を明らかにする。

## 2.方法

最初に、本研究で用いるモデルを「罹患数モデル」と名付け、その考え方を述べる。まず、不介入群(検診不受診群)と検診受診群における当該がんの臨床病期分布を測定し、早期がんと進行がんの割合を計算する。それに対し、当該がんの早期がん致命率と進行がん致命率を乗じ、当該がんの予測死亡率を求める。

予測がん死亡率 = 早期がん割合 \* 早期がん致命率 + 進行がん割合 \* 進行がん致命率

ここで、早期がん割合 + 進行がん割合 = 1.0 である。

当該がんの予測がん死亡数 = 当該がんの罹患数 \* 予測がん死亡率

最終目的である検診群と不介入群の間の相対リスク(RR)と救命数は以下のように求められる

相対リスク(RR) = 検診群予測がん死亡数 / 不介入群予測がん死亡数

検診による救命数 = 不介入群予測がん死亡数 - 検診群予測がん死亡数

この方法論を用いて、次項 3 において、NLST の RCT の実測 RR を予測する。次々項 4 において胃癌検診における内視鏡と X 線の有効性を比較する。

## 3.NLST 論文による罹患数モデルの検証

NLST の論文 1)より、CT 検診群と胸部 X 線(CXR)検診群の臨床病期分布を引用し、罹患数モデルにより、相対リスクを求める。この論文の Table5 : Stage and Histologic Type of Lung Cancers in the Two Screening Groups では、CT 検診群と CXR 検診群の 2 群に分け、それぞれの発見肺癌症例数は 1060 例(病期不明 20 例)と 941 例(病期不明 12 例)であった。また、各群は、Screening Positive、Screening Negative、No Screening Test、Total の 4 つの群に再分類され、臨床病期が記載されている。そこで、早期肺癌を臨床病期 期のみ、進行肺癌を臨床病期 - 期の合計と定義し、予測肺癌死亡率を早期肺癌割合 \* 早期肺癌致命率 + 進行肺癌割合 \* 進行肺癌致命率として計算する。ここで、早期肺癌割合 + 進行肺癌割合 = 1.0 である。また、早期肺癌致命率として 30%、進行肺癌致命率として 90%を利用した 2)。

### 3.1. CT 検診群の検診受診者の場合

CT 検診群に割り当てられた集団の中で、実際に検診を受診した群から発見された肺癌症例は、Screening Positive 635 例、Screening Negative 44 例、症例数総計 679 例であった。

そして、臨床病期別の症例数と割合は以下のとおりである。

	Positive	Negative	合計	%
Stage A	329	5	334	334/679=0.492
Stage B	71	2	73	73/679=0.108
Stage A	26	2	28	28/679=0.041
Stage B	20	3	23	23/679=0.036
Stage A	59	3	62	62/679=0.091
Stage B	49	15	64	64/679=0.094
Stage	81	14	95	95/679=0.140

ここで、前述の定義にしたがって、早期肺癌割合と進行肺癌割合を計算すると、60%と 40%である。また、予測肺癌死亡率は  $0.6 * 0.3 + 0.4 * 0.9 = 0.54$ (54%)である。この結果から、CT 検査の感度が計算できる、すなわち、Positive 例/全症例：635/679=0.935(93.5%)である。

### 3.2. CT 検診群の検診不受診者の場合

CT 検診群に割り当てられた集団の中で、検診を受診しなかった群(No Screening Test)から発見された肺癌症例は 367 例である。その臨床病期別の症例数と割合は以下のとおりである。

Stage A	82/361=0.227	Stage B	31/361=0.086
Stage A	7/361=0.019	Stage B	15/361=0.042
Stage A	37/361=0.102	Stage B	58/361=0.161
Stage	131/361=0.363		

早期肺癌割合と進行肺癌割合は 31.3%と 68.7%であり、予測肺癌死亡率は  $0.313 * 0.3 + 0.687 * 0.9 = 0.712$ (71%)である。明らかに、3.1.の結果より、悪いが、予想されるとおりである。

### 3.3. CXR 群の検診受診者の場合

ここでは、CXR 検診群の内の、検診受診者のみについて計算する。この群の発見症例は Screening Positive 275 例、Screening Negative 135 例、総計 410 例である。その臨床病期別の症例数と割合は以下のとおりである。

	Positive	Negative	合計	%
Stage A	90	16	106	106/410=0.259
Stage B	41	6	47	47/410=0.115
Stage A	14	2	16	16/410=0.039
Stage B	11	6	17	17/410=0.041
Stage A	35	21	56	56/410=0.137
Stage B	27	24	51	51/410=0.124
Stage	57	60	117	117/410=0.285

早期肺癌と進行肺癌の割合は 37.3%と 62.7%であり、予測肺癌死亡率は  $0.373 * 0.3 + 0.627 * 0.9 = 0.68$ (68%)である。CT 検診群に比して、明らかに悪く、予想通りである。この結果から、CXR 検査の感度が計算できる。すなわち、Positive 症例/全症例：275/410=0.671(67.1%)である。

### 3.4. CXR 群の検診不受診者の場合

CXR 検診群に割り当てられた集団の中で、検診を受診しなかった群(No Screening Test)から発見された肺癌症例は 519 例である。その臨床病期別の症例数と割合は以下のとおりである。

Stage A 90/519=0.173 Stage B 46/519=0.089

Stage A 16/519=0.031 Stage B 25/519=0.048

Stage A 53/519=0.102 Stage B 71/519=0.137

Stage 218/519=0.420

早期肺癌と進行肺癌の割合は 26.2%と 73.8%であり、予測肺癌死亡率は  $0.262 * 0.3 + 0.738 * 0.9 = 0.743(74\%)$ である。上記の 4 群の中で、最も悪く、これも予想通りである。

### 3.5.NLST 各群の予測肺癌死亡率から、相対リスク(RR)を求める

上記の 4 つの群の予測肺癌死亡率から、各群の RR を計算する。

まず、CXR 群(検診不受診者)の予測肺癌死亡率を、RR=1.0 とする。

(1)CT 群(検診受診者)/CXR 群(検診不受診者) RR=54/74=0.73

(2)CT 群(検診不受診者)/CXR 群(検診不受診者) RR=71/74=0.96

(3)CXR 群(検診受診者)/CXR 群(検診不受診者) RR=68/74=0.92

(4)CT 群(検診受診者)/CXR 群(検診受診者) RR=54/68=0.79

この結果から、次のことが結論できる。CT 群(検診受診者)は CXR 群(検診不受診者)に対して死亡率減少効果がありそうであり、検診不受診者は CT 群、CXR 群とも同等で、無効である。また、CXR 群の検診受診者は検診不受診者に対し、少し効果がありそうである。また、検診受診者同志を比較すると、CT 群の効果がありそうである。

### 3.6.NLST の RCT の RR の実測値との比較

いよいよ、3.5 で求めた予測 RR と実測の RR を比較してみる。NLST の肺癌死亡率は、CT 検診群が 227 人/10 万人・年、CXR 検診群が 309 人/10 万人・年であり、両群間の RR は 0.80 で、有意である。この結果と、上記(4)の数値とはよく一致している。

また、次のことが言える。1)もし、NLST の CT 群の検診受診者の割合が 100%であれば、RR はさらに向上し、0.73 になる可能性がある。2)一方、CXR 群の検診受診者に限ると、僅かながら、効果がありそうである。この結果は PLCO の途中経過の報告と一致している。3)NLST の RCT は検診不受診群の割合が多いため、過小評価になっている可能性が高い。

## 4.X 線検診と内視鏡検診による胃癌の死亡率減少効果

次に、上記の罹患数モデルを応用して、上部消化管 X 線と内視鏡による胃癌検診の死亡率減少効果の予測を行う。まず、検診はある集団に対し、長期間実施されていて、初回検診の影響がない定常状態を仮定し、日本人男女 50 79 歳全員が受診しているとする。

### 4.1.不介入群(検診不実施群)の胃癌死亡数の算出

日本人全員の胃癌死亡数(1 年当り)を下記の数式により計算する。

日本人全員の胃癌罹患数 \* 不介入群早期胃癌割合 \* 早期胃癌致命率 + 日本人全員の胃癌罹患数 \* 不介入群進行胃癌割合 \* 進行胃癌致命率

次に、検診受診対象である 50 79 歳の不介入群の胃癌死亡数(1 年当り)を下記により計算する。

50 79 歳日本人胃癌罹患数 \* 不介入群早期胃癌割合 \* 早期胃癌致命率 +

50 79 歳日本人胃癌罹患数 \* 不介入群進行胃癌割合 \* 進行胃癌致命率

### 4.2.検診群の胃癌死亡数の算出

日本人全員の胃癌死亡数(1年当り)は、下記の数式により計算する。

胃癌検診は逐年検診とし、50-79歳全員とした

50-79歳胃癌罹患数\*検診群早期胃癌割合\*早期胃癌致命率+

50-79歳胃癌罹患数\*検診群進行胃癌割合\*進行胃癌致命率+

50-79歳以外胃癌罹患数\*不介入群早期胃癌割合\*早期胃癌致命率+

50-79歳以外胃癌罹患数\*不介入群進行胃癌割合\*進行胃癌致命率

次に、検診受診者50-79歳のみの胃癌死亡数(1年当り)は下記により計算する。

50-79歳胃癌罹患数\*検診群早期胃癌割合\*早期胃癌致命率+

50-79歳胃癌罹患数\*検診群進行胃癌割合\*進行胃癌致命率

上記の2群より、相対リスク(RR)と救命数を下記により計算する。

相対リスク(RR)：検診群胃癌死亡数/不介入群胃癌死亡数

救命数：不介入群胃癌死亡数 - 検診群胃癌死亡数

#### 4.3. 数式に代入する数値

上記の数式に代入する数値を示す。

1)2006年の日本人胃癌罹患数全年齢男:79437人女:37474人 合計 116911人 **3)**

2)2006年の日本人胃癌罹患数 50-79歳男:62166人女:22855人合計:85021人

3)2006年の日本人胃癌罹患数 50-79歳以外男:17271人女:14619人合計 31890人

7)不介入群の早期胃癌の割合 **56%4)** 8)不介入群の進行胃癌の割合 **44%4)**

9)早期胃癌の致命率 **16%4)** 10)進行胃癌の致命率 **75%4)**

11)検診間隔 **1年、**

12)X線検診群早期胃癌/進行胃癌割合 **56%/44%(福岡市)5)** **66%/34%(新潟市)6)**

いずれも1年間隔検診

13)内視鏡検診群早期胃癌/進行胃癌割合 **73%/27%(福岡市)5)** **82%/18%(新潟市)6)**

いずれも1年間隔検診

14)2009年の日本人胃癌死亡数全年齢 男人 女人 合計 50017人 **3)**

#### 4.4. 結果1 - 不介入群の胃癌死亡数

日本人全員の胃癌死亡数は以下のように求められる。

$116911 * (0.56 * 0.16 + 0.44 * 0.75) = 49056 \text{ 人/年}$  この数字は2009年の実測とよく一致している3)。

また、死亡率は、 $49056 / 116911 = 0.42 (42\%)$  である。

検診受診群である50-79歳日本人の胃癌死亡数は以下のように求められる。

$85021 * (0.56 * 0.16 + 0.44 * 0.75) = 35675 \text{ 人/年}$

#### 4.5. 結果2 - X線検診群の胃癌死亡数と有効性

現行のX線による検診につき、福岡市5)と新潟市6)の場合を計算する。

##### 4.5.1. 福岡市のデータより

胃癌死亡数は日本人全員、1年当りは以下のように求められる。

$85021 * (0.56 * 0.16 + 0.44 * 0.75) + 31890 * (0.56 * 0.16 + 0.44 * 0.75) = 35675 + 13381 = 49056 \text{ 人/年}$

相対リスク(不介入群)： $49056 / 49056 = 1.0$  救命数(不介入群)：0人/年

50-79歳全員受診の胃癌死亡数も以下のように求められる。

$85021 * (0.56 * 0.16 + 0.44 * 0.75) = 35675 \text{ 人/年}$

相対リスク(不介入群)： $35675 / 35675 = 1.0$  救命数(不介入群)：0人/年

すなわち、福岡市のデータでは、早期/進行比が不介入群の場合と同じなので、救命数は 0 となり、有効性は認められない。

#### 4.5.2. 新潟市のデータより

胃癌死亡数は日本人全員、1 年当りは以下のように求められる。

$$85021 * (0.66 * 0.16 + 0.34 * 0.75) + 31890 * (0.56 * 0.16 + 0.44 * 0.75) = 30659 + 13381 = 44040 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(不介入群)}: 44040 / 49056 = 0.898 \quad \text{救命数(不介入群)}: 49056 - 44040 = 5016 \text{ 人/年}$$

50 79 歳全員受診の胃癌死亡数も以下のように求められる。

$$85021 * (0.66 * 0.16 + 0.34 * 0.75) = 30659 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(不介入群)}: 30659 / 35675 = 0.859 \quad \text{救命数(不介入群)}: 35675 - 30659 = 5016 \text{ 人/年}$$

新潟市のデータでは、死亡率減少効果が僅かながらあることがわかる。

#### 4.6. 結果 3 - 内視鏡検診群の胃癌死亡数と有効性

内視鏡による検診につき、福岡市 5) と新潟市 6) の場合を計算する。

##### 4.6.1. 福岡市のデータより

胃癌死亡数は日本人全員、1 年当りは以下のように求められる。

$$85021 * (0.73 * 0.16 + 0.27 * 0.75) + 31890 * (0.56 * 0.16 + 0.44 * 0.75) = 27147 + 13381 = 40528 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(不介入群)}: 40528 / 49056 = 0.826 \quad \text{救命数(不介入群)}: 49056 - 40528 = 8528 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(X線検診群)}: 40528 / 49056 = 0.826 \quad \text{救命数(X線検診群)}: 49056 - 40528 = 8528 \text{ 人/年}$$

50 79 歳全員受診の胃癌死亡数も以下のように求められる。

$$85021 * (0.73 * 0.16 + 0.27 * 0.75) = 27147 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(不介入群)}: 27147 / 35675 = 0.761 \quad \text{救命数(不介入群)}: 35675 - 27147 = 8528 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(X線検診群)}: 27147 / 35675 = 0.761 \quad \text{救命数(X線検診群)}: 35675 - 27147 = 8528 \text{ 人/年}$$

福岡市の場合、不介入群と X 線検診群に対する相対リスクと救命数が同じなのは、X 線検診群の有効性がないためである。

##### 4.6.2. 新潟市のデータより

胃癌死亡数は日本人全員、1 年当りは以下のように求められる。

$$85021 * (0.82 * 0.16 + 0.18 * 0.75) + 31890 * (0.56 * 0.16 + 0.44 * 0.75) = 22633 + 13381 = 36014 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(不介入群)}: 36014 / 49056 = 0.734 \quad \text{救命数(不介入群)}: 49056 - 36014 = 13042 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(X線検診群)}: 36014 / 44040 = 0.818 \quad \text{救命数(X線検診群)}: 44040 - 36014 = 8026 \text{ 人/年}$$

50 79 歳全員受診の胃癌死亡数も以下のように求められる。

$$85021 * 0.82 * 0.16 + 85021 * 0.18 * 0.75 = 22633 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(不介入群)}: 22633 / 35675 = 0.634 \quad \text{救命数(不介入群)}: 35675 - 22633 = 13042 \text{ 人/年}$$

$$\text{相対リスク(X線検診群)}: 22633 / 30659 = 0.738 \quad \text{救命数(X線検診群)}: 30659 - 22633 = 8026 \text{ 人/年}$$

新潟市の場合、不介入群と X 線検診群に対する相対リスクと救命数は異なる。新潟市のデータでは X 線検診も不介入群に対し、有効性があるからである。

上記の結果をまとめると、次の表のようになる。

表：胃癌 X 線検診と内視鏡検診の比較(2006 年)/不介入群

検診モード	胃癌死亡数	胃癌救命数	相対リスク
X 線検診(福岡)	49056 人	0 人	1.0
X 線検診(新潟)	44040 人	5016 人	0.898
内視鏡検診(福岡)	40528 人	8528 人	0.826

内視鏡検診(新潟)	36014 人	13042 人	0.734
-----------	---------	---------	-------

#### 4.7. 胃癌検診に関する考察

NLST の結果に基づき、新しい罹患数モデルを用いて胃癌検診の有効性評価を試みた。とくに、現在、行われている X 線による検診と内視鏡による検診の病期分布による胃癌死亡率減少効果を算出した。

まず、不介入群(検診不受診群)の死亡数を求め、2006 年の胃癌罹患数 116911 人から、死亡数 49056 人を得た。この数値は 2009 年の実測値 50017 人とほぼ一致した。

次に、検診は逐年(1 年間隔)検診とし、長期間実施され、定常状態になっていると仮定する。受診者は日本人 50-79 歳全員とした。X 線検診と内視鏡検診の早期/進行比は新潟市と福岡市のデータを利用した。結果は内視鏡検診が X 線検診に比して、胃癌死亡率減少効果が大きく、良好であった。ただし、今後の課題としては、内視鏡検診の副作用、コストと効率があり、検討が必要である。

また、本研究の問題点として、1)早期胃癌と進行胃癌の比率、2)検診間隔と早期/進行比の関係、3)早期、進行胃癌の死亡率の性・年齢別の変動、4)将来の日本人の胃癌罹患パターンの変動、5)とくに、内視鏡検診における費用対効果の検討などがあり、今後の研究が待たれる。

#### 5. 総括

NLST 論文の臨床病期分布を利用した予測肺癌死亡率を求め、RCT の相対リスクの実測値とよい一致が得られることを明らかにした。この方法を利用して、胃癌検診における X 線と内視鏡の胃癌死亡率減少効果を比較し、内視鏡の方が良好であることを示した。すなわち、RCT によらなくても、がん検診の有効性の比較が可能であることを明らかにした。今後の課題は、内視鏡検診における副作用、効率や費用対効果の検討が必要である。

#### 文 献

- 1) National Lung Screening Trial Research Team: Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomography Screening. N Engl J Med 2011;365:395 - 409
- 2) がんの統計編集委員会：がんの統計 2011 年. 全国がん(成人病)センター協議会加盟施設における 5 年生存率(1999 年 - 2003 年診断症例) p.72. 2012.03.
- 3) がんの統計編集委員会：がんの統計 2011 年. 部位別年齢階級別がん罹患数・割合(2006) p.74 - 77 . 2012.03.
- 4) Matsuda T, Ajiki W, Marugame T, Ioka A, Tsukuma H, Sobue T; Research Group of Population-Based Cancer Registries of Japan. Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: a chronological and international comparative study. Japanese Journal of Clinical Oncology 2011; 41: 40-51.
- 5) 北川晋二：福岡市医師会胃癌個別検診の現状と問題点. 日本消化器がん検診学会誌：2009；47(1)：9-17
- 6) 小越和栄、成澤林太郎、加藤俊幸、齋藤征史ほか：新潟市住民に対する胃がん内視鏡検診. 日本消化器がん検診学会誌：2009；47(5)：531-541