

がん検診の将来 ～望ましい姿～

(国立研究開発法人) 国立がん研究センター

社会と健康研究センター

Center for Public Health Sciences

(旧: がん予防・検診研究センター)

津金昌一郎

日本対がん協会主催

2016年度がん征圧全国大会記念シンポジウム

「がん検診の現在～将来」

2016年 9月 8日(木) 15:05～16:05(内、講演: 15分)

京都ホテルオークラ(京都市)

がん検診の利益と不利益

利益

- がん死亡の回避(真陽性者の一部)
- がん患者のQOLの向上
- がん患者の医療費の削減
- 真陰性者の安心

検査結果	疾患あり	疾患なし
	<u>真陽性</u>	<u>偽陽性</u>
陽性		
陰性	<u>偽陰性</u>	<u>真陰性</u>

不利益

- 偽陽性者への不必要な検査・不安
- 偽陰性者の治療遅延
- 検診・精密検査による侵襲や合併症
- 寿命に比べて臨床的に意味のないがんの診断とそれによる本来必要のなかった治療(過剰診断・過剰治療)

がん検診の望ましい姿

利益が最大

- 生存率が低く、死亡率減少効果が相対的にも絶対的（死亡率が高い）*にも大きい
 - *1人の死亡を回避するために必要な検診者数が少ない
- 回避されるQOL低下が大きい
- 回避される医療費削減効果が大きい
- 陰性反応的中率が高い

不利益が最小

- 偽陽性者が少ない（特異度が高い）
- 偽陰性が少ない（感度が高い）
- 検診自体やその後の精密検査による侵襲や合併症が少ない
- 過剰診断が少ない

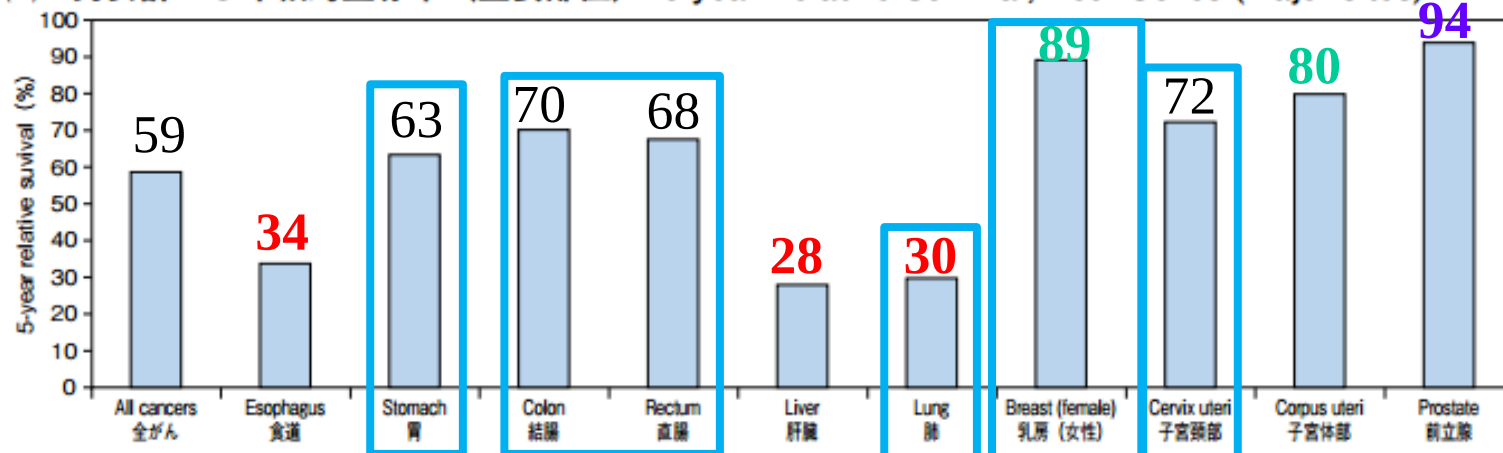
がん検診の最大の利益:

当該がんによる死亡率減少効果の最大化

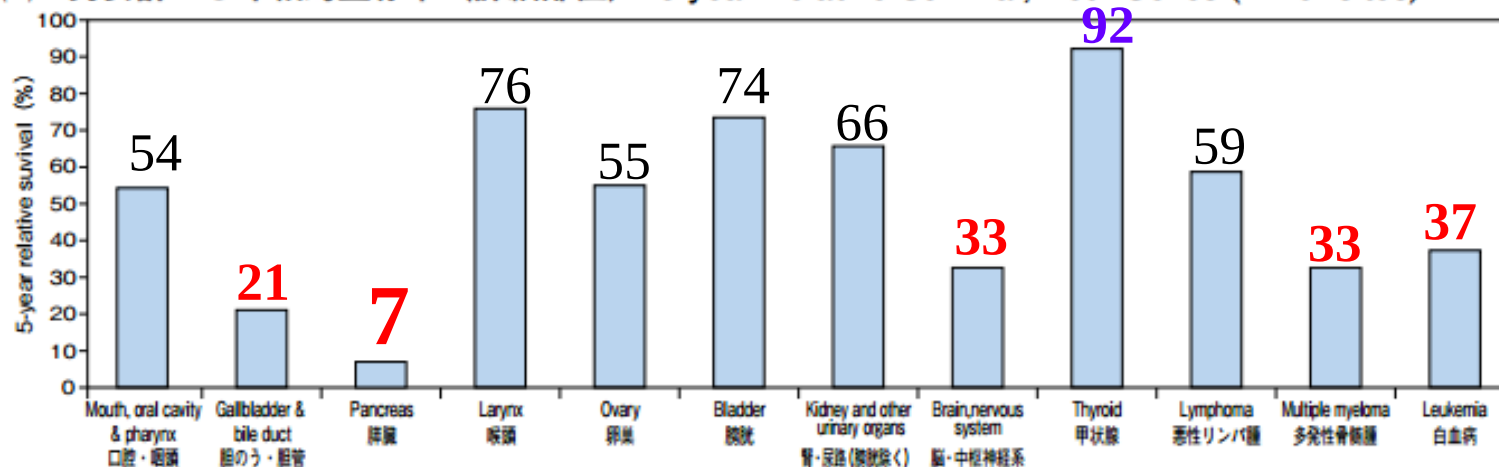
- **生存率の低い(治療効果が小さい)がん**
- 死亡率減少効果の大きな検診法(相対リスク)**
- 死亡率の高いがん、リスクの高い対象者の絞り込み**
(絶対リスク)

がんの実態：生存率（地域がん登録2003～2005年診断例）

(1) 男女計 5年相対生存率（主要部位） 5-year Relative Survival, Both Sexes (major sites)



(2) 男女計 5年相対生存率（詳細部位） 5-year Relative Survival, Both Sexes (minor sites)

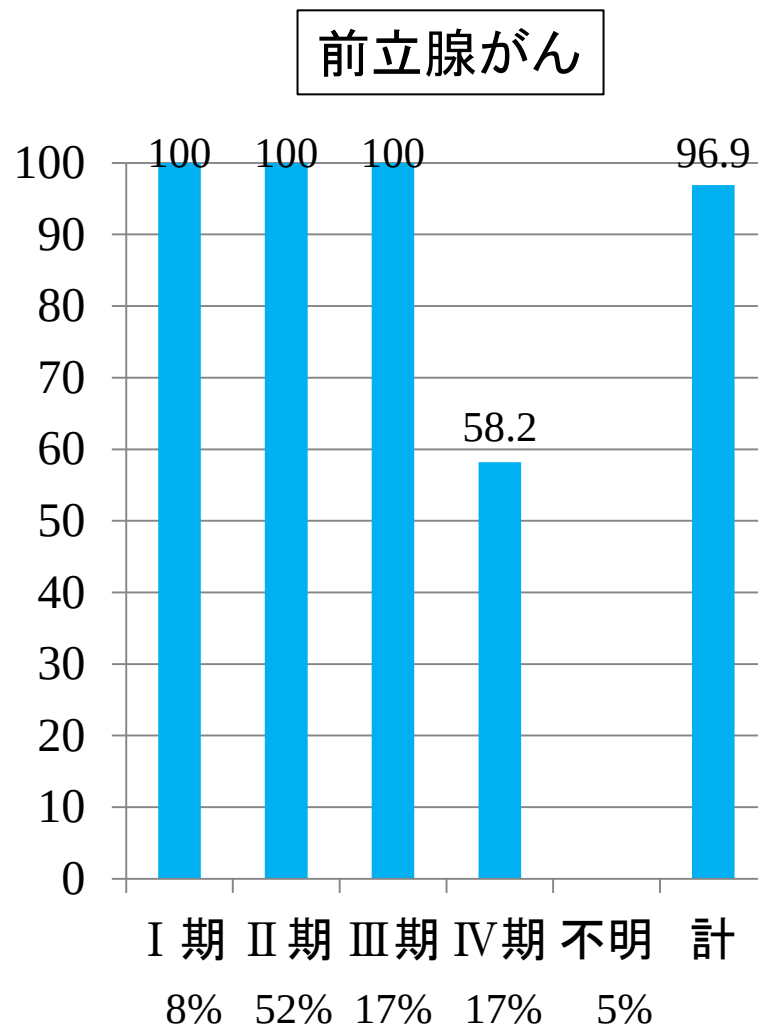
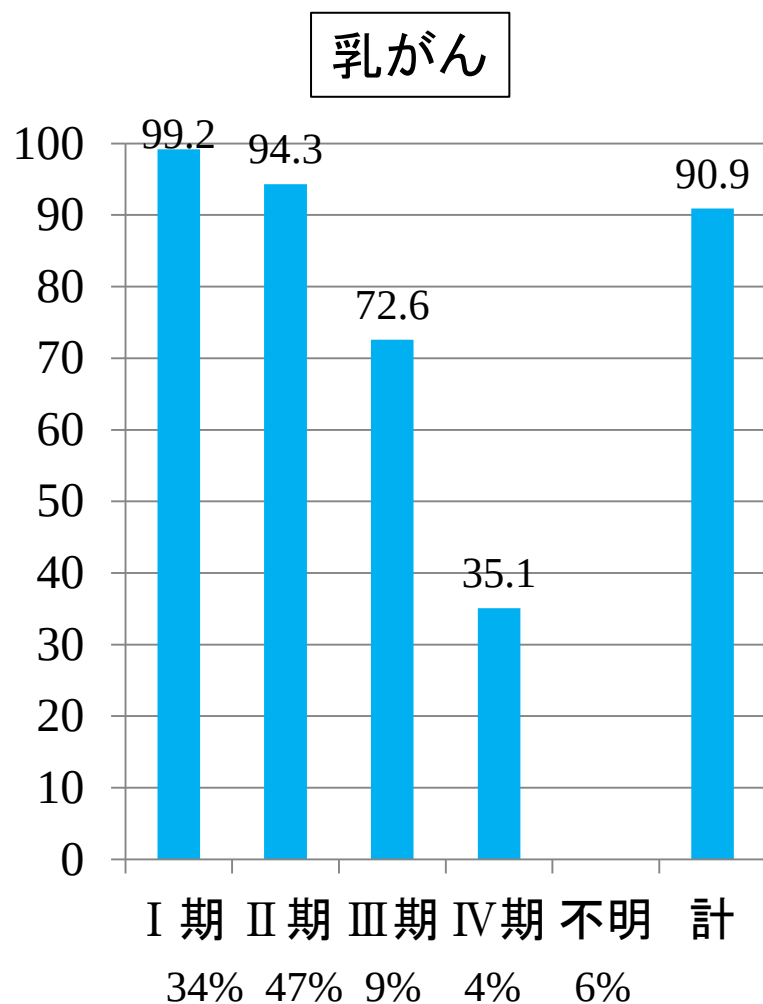


推奨されているがん検診

「がんの統計'13」(公益財団法人がん研究振興財団)

乳がん・前立腺がんの5年相対生存率

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(2000～2004年診断例)



「がんの統計'12」(公益財団法人がん研究振興財団)

ランダム化比較試験による死亡率減少効果

- マンモグラフィー、便鮮血検査、低線量肺CT -

※ランダム化比較試験：効果を過少評価する傾向

メタ解析

マンモグラフィー検診：乳がん死亡率**15%**低下

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub4

※死亡率減少効果がなかったとする試験もある

便鮮血検査(FOBT)検診：大腸がん死亡率**16%**低下

Hewitson P, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD001216.

質の高い1研究

重度喫煙者に対する低線量肺CT検診：肺がん死亡率**20%**低下

*胸部X線検診との比較

Alberle DR, et al. N Engl J Med. 2011;365:395-409.

観察研究による死亡率減少効果

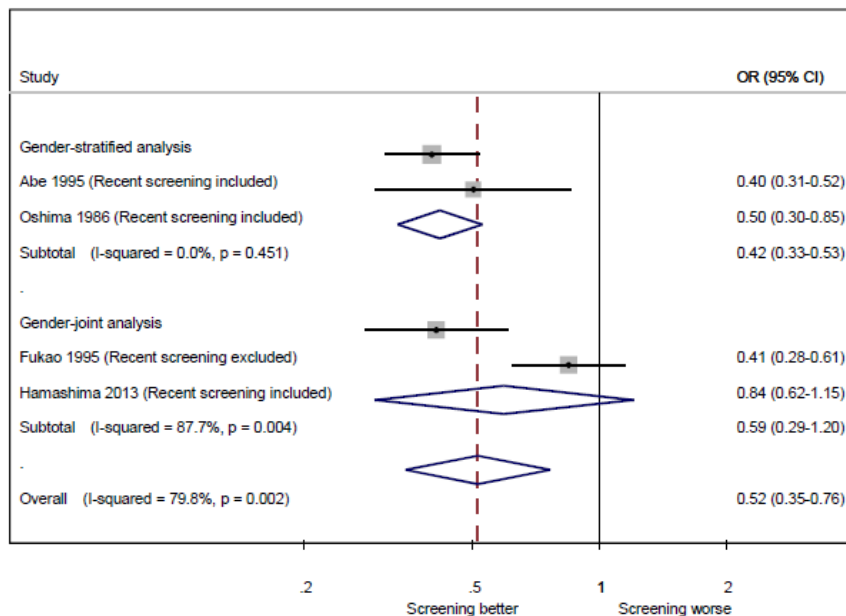
- 胃X線検査 -

メタ解析

※観察研究: 効果を過大評価する傾向

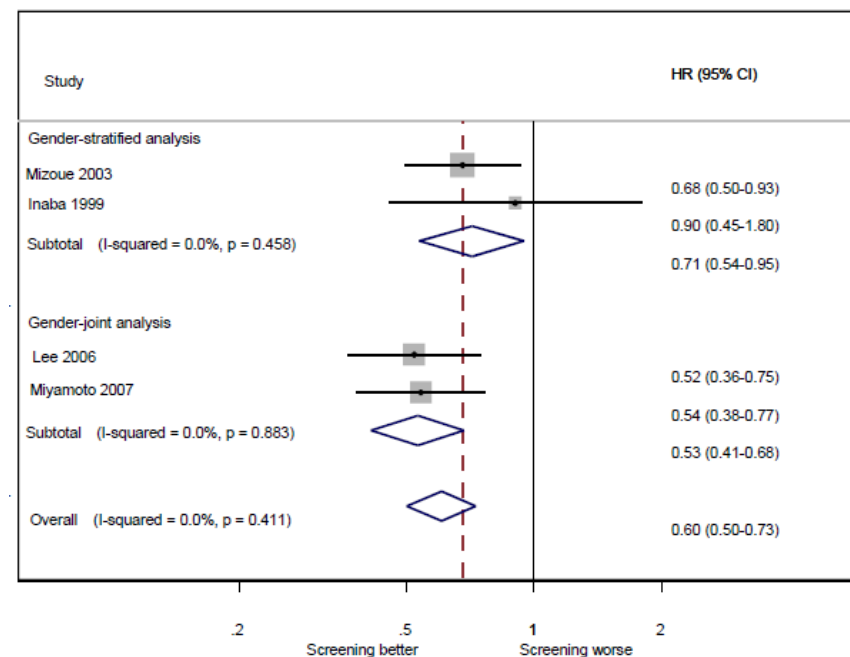
*全て日本の研究

症例対照研究



胃がん死亡率約50%低下

コホート研究



胃がん死亡率約40%低下

がん検診の死亡率減少効果: 約30%

国立がん研究センターがん予防・検診研究センター
「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014年版」より

部位別がんの累積死亡確率(2011年)

男性

部位	死亡(%)	
	75歳	生涯
全部位	10.8	25.6
胃	1.6	3.9
大腸	1.4	3.0
肺	2.4	6.1
前立腺	0.3	1.4

女性

部位	死亡(%)	
	75歳	生涯
全部位	6.2	15.6
胃	0.6	1.8
大腸	0.8	2.2
肺	0.8	2.1
乳房	1.0	1.4
子宮頸部	0.2	0.3

75歳までに各部位のがんで死亡する確率:0.2 ~ 2.4%

死亡率減少効果**30%**の検診を 継続的に受けることによる利益

75歳迄の死亡確率(全体:男性26%、女性13%)

■ 3% → 2%:100人受けると1人が救命
(99人は結果的に無駄な検診)

■ 0.3% → 0.2%:1,000人受けると1人が救命
(999人は結果的に無駄な検診)

→ リスクが高い人を対象にすると効率的

→ 多くが無駄に終わる検診による不利益は、
無いかあっても小さいことが必須

リスク層別：

年齢、遺伝子、生活習慣、バイオマーカーなど

→リスクに応じた検診

各年齢における平均余命(歳)と死因別10年後死亡確率(%) (2011年人口動態統計)

男性

部位	40歳	50歳	60歳	70歳	80歳
平均余命	40.7	31.4	22.7	14.9	8.4
死亡	1.96	4.85	11.5	27.2	63.7
胃がん	0.05	0.25	0.73	1.35	1.52
大腸がん	0.06	0.23	0.62	0.95	1.07
肺がん	0.07	0.33	1.13	2.10	2.49
前立腺がん	0.001	0.02	0.11	0.41	0.83

女性

部位	40歳	50歳	60歳	70歳	80歳
平均余命	46.8	37.3	28.1	19.3	11.3
死亡	1.16	2.44	5.02	13.3	42.0
胃がん	0.04	0.12	0.25	0.46	0.92
大腸がん	0.05	0.15	0.33	0.58	1.10
肺がん	0.03	0.12	0.33	0.64	0.99
乳がん	0.14	0.31	0.34	0.28	0.29
子宮がん	0.07	0.11	0.13	0.15	0.18

*80歳の部位別がん死亡確率は80歳以降の確率

- 高齢になるほどリスクが高くなり効率的(乳がんは例外)
(若年になるほどリスクが低くなり非効率的)
- しかしながら、高齢になるほど余命延伸効果は小さくなる
例) 男性肺がん死亡率30%減少で、
総死亡率が50歳で、4.85-0.1 (2%減少)、80歳で、63.7-0.7 (1%減少)

米国予防サービス評価部会の推奨レベル: がん検診

	乳がん検診(2016年)	子宮頸がん検診(2012年)	大腸がん検診(2008年)
A		21～65歳を対象とした3年毎の細胞診 30～65歳を対象とした5年毎の細胞診 とHPV検査併用	50～75歳を対象とした便潜血、 S状結腸鏡、大腸内視鏡
B	50～74歳を対象とした2年毎のマンモグラフィー検診		
C	40～49歳を対象としたマンモグラフィー検診		76～85歳を対象とした検診
D		適切な検診を受けてきた高リスクでない65歳以上の検診 21歳未満を対象とした検診 30歳未満を対象としたHPV検査 子宮摘出を受けた女性	85歳以上を対象とした検診
I	75歳以上を対象としたマンモグラフィー デジタル乳房トモシンセシス(DBT) マンモグラフィー検査陰性の高密度乳房 を対象とした付加的に行う超音波エコー、MRI、DBT検査		CTコロノグラフィー、便DNA 検査による検診

B: 55～80歳の喫煙指数30以上の喫煙者、あるいは、禁煙後15年以内の過去喫煙者に対する肺低線量CT(2013年)

推奨されている検診は年齢の下限と上限がある

遺伝子変異・多型との関連が明らかながんの例

浸透度が高い遺伝子変異はリスク層別に有効だが、、

浸透度	関連するがん	頻度	相対リスク	介入
浸透度が高い遺伝子				
<i>BRCA1</i>	乳房	1/166-1/1,000 1/82(AJ)	32(40-49歳)	マンモグラフィーやMRIによる検診、 予防的切除
<i>MSH2</i>	大腸	1/5,800	13.1(30歳迄) 9.3(50歳迄)	内視鏡、がん診断後の予防的大腸切除
<i>APC</i>	大腸腺がん	1/13,000	19(生涯)	内視鏡、予防的大腸切除
<i>RET</i>	甲状腺髄様がん	1/200,000	125(生涯)	予防的甲状腺切除
浸透度が中程度の遺伝子				
<i>APC</i> *I1307K	結腸	6/100(AJ)	1.5-1.7(生涯)	確立した方法なし
<i>CHEK2</i> *1100delC	乳房	1/100-1/500	1.2-2.5(生涯)	確立した方法なし
浸透度が低い遺伝子(一塩基多型: SNPs)				
<i>rs10505477</i> at 8q24	結腸、前立腺	1/2	結腸: 1.27(生涯) 前立腺: 1.43(生涯)	確立した方法なし
<i>rs13281615</i> at 8q24	乳房	2/5	1.21(生涯)	確立した方法なし
<i>rs1219648</i> at <i>FGFR</i>	乳房	2/5	1.23(生涯)	確立した方法なし

AJ: アッシュケナージ系ユダヤ人

Robson ME, et al. J Clin Oncol. 2010;28:893-901.を日本語訳

American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility.

“あなた”の肺がんの遺伝リスクは、 1.2倍！



たばこをやめて、
果物をとるようにしましょう！



このサプリメントをお勧めします！



75歳迄にがん罹患する確率(%)

肺がん(%)

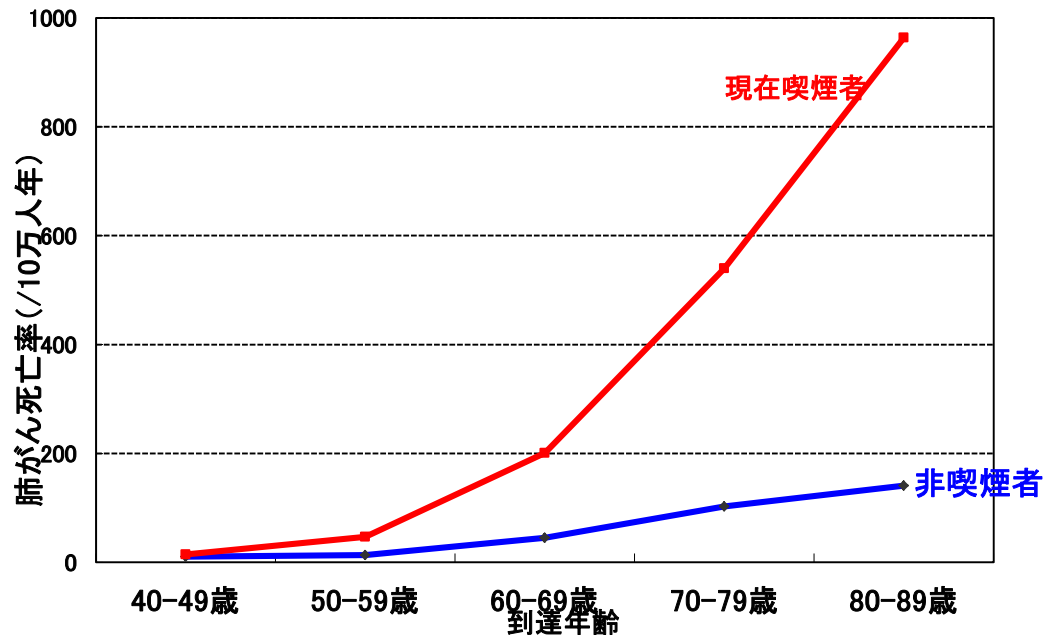
変容可能要因 喫煙：5倍	肺がんの 遺伝リスク：1.2倍	
	なし	あり
なし	1	1.2
あり	5	6

がん(%)

変容可能要因 喫煙：1.6倍	肺がんの 遺伝リスク：1.2倍	
	なし	あり
なし	20	20.2
あり	32	33

更に、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病、呼吸器疾患などへの影響

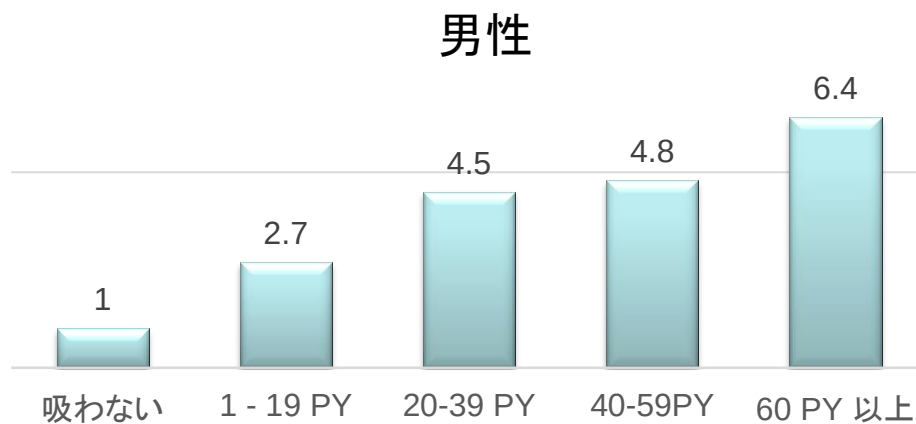
喫煙習慣別肺がん死亡率



Wakai et al., Cancer Sci 2007;98:584-9.

生活習慣(喫煙習慣)によっても、
リスクは大きく異なる

喫煙指数と肺がん罹患リスクとの関連



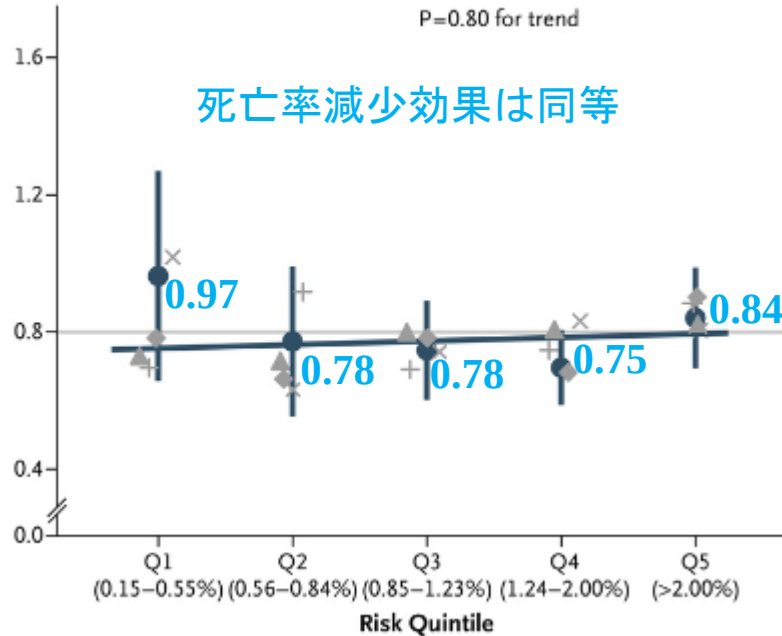
喫煙指数: PY = 1日の喫煙箱数 × 喫煙年数

Sobue T, et al. Int J Cancer 2002; 99:245-51.

リスク別の肺CT検診の効果

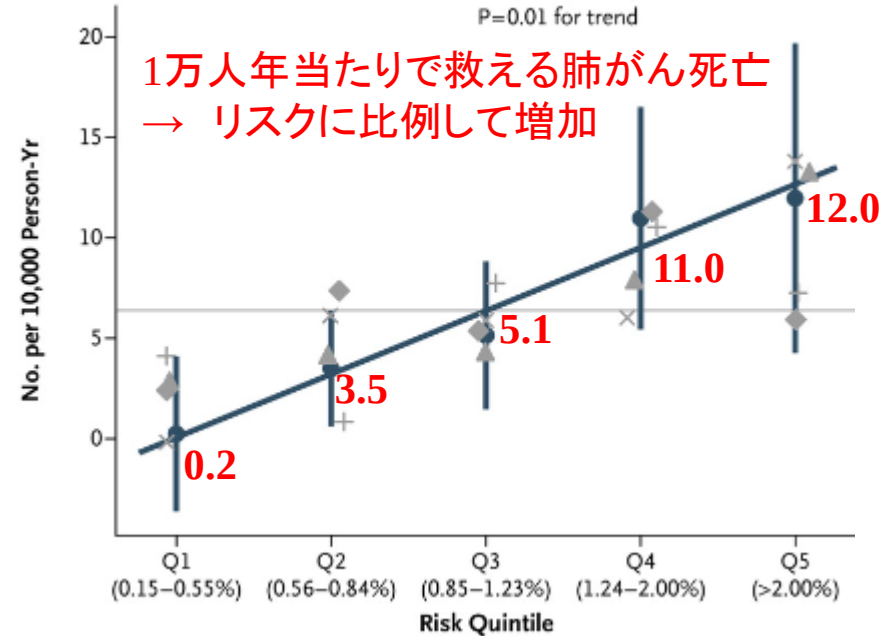
- National Lung Screening Trial (NLST) -

A Lung-Cancer Mortality Ratio, for Low-Dose CT versus Radiography



5-year risk of lung-cancer death

B Lung-Cancer Deaths Prevented by Low-Dose CT



5-year risk of lung-cancer death

Lung-Cancer Death

● 5-yr risk

Lung-Cancer Risk

▲ Bach 2003 + LLP 2008
◆ Spitz 2007 × Tammemagi 2011

1人の肺がん死亡を防ぐために 必要な検診者数	5,276	531	415	171	161
1人の肺がん死亡を防ぐために 必要な偽陽性者数	1,648	181	147	64	65

→ リスクに比例して減少

バイオマーカーによる胃がんリスク層別

図1. 10年間の胃がん罹患確率(%)

-男性-

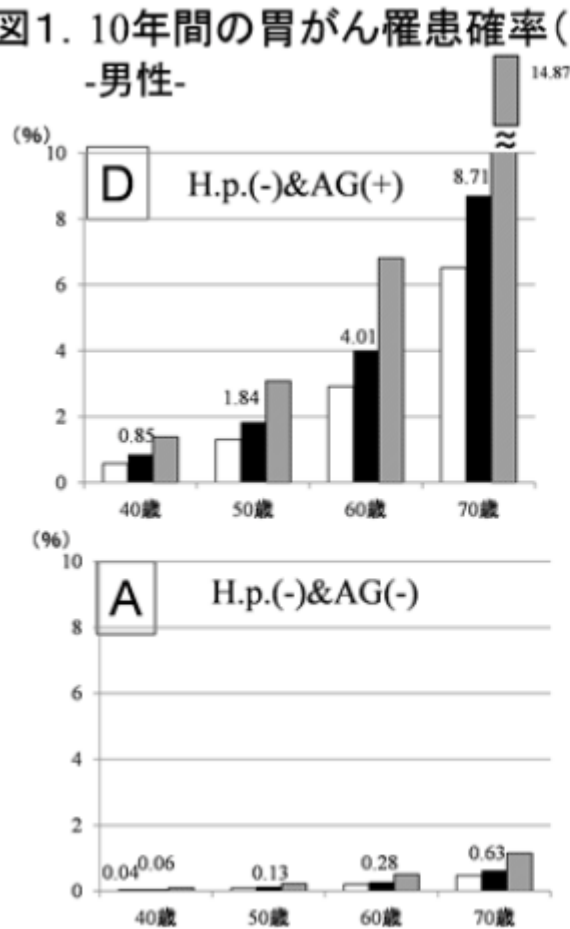
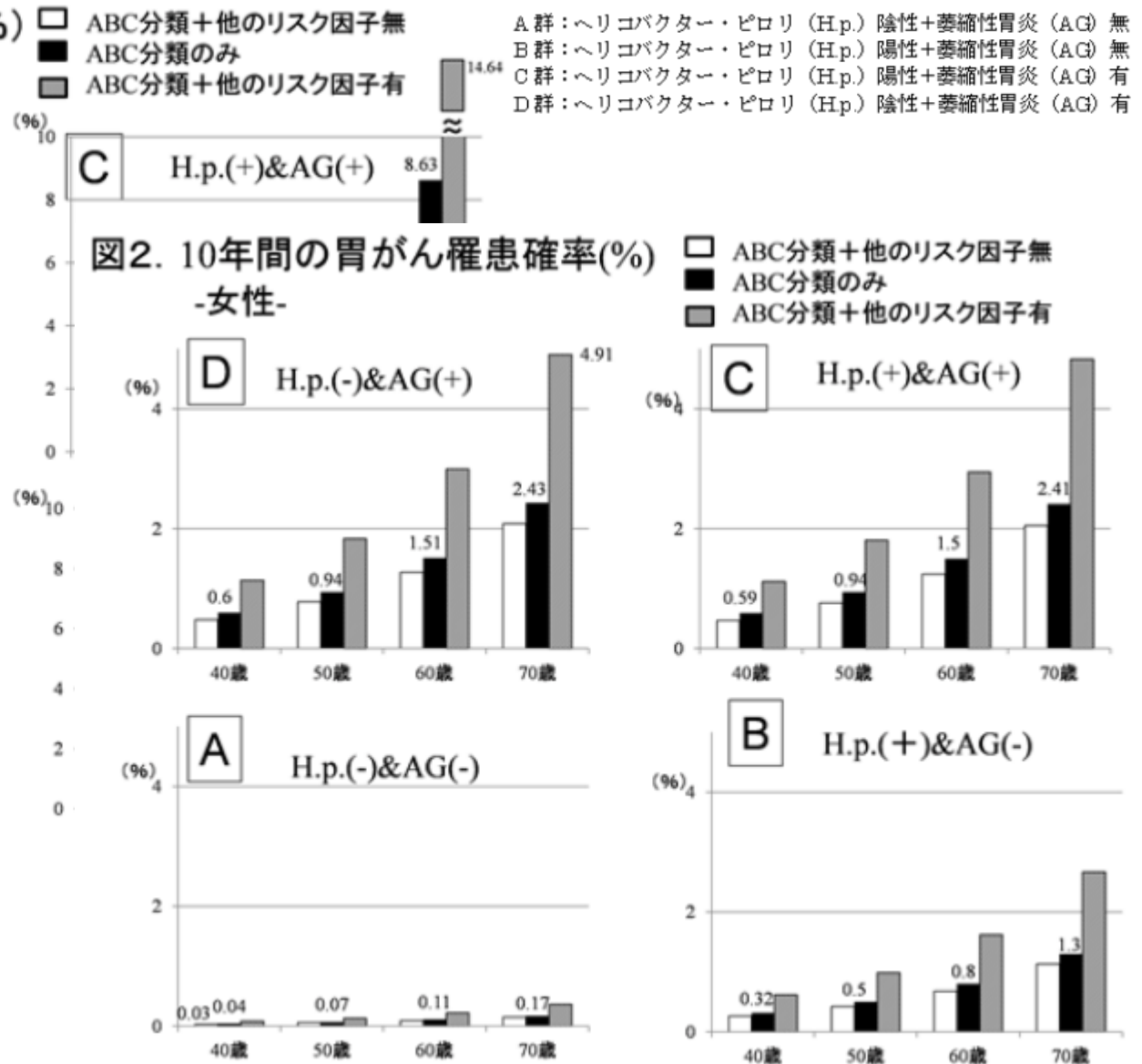


図2. 10年間の胃がん罹患確率(%)

-女性-



胃がんリスク層別により言えること

A群(H.p.の除菌歴がないことが前提)

- あなたは今後10年間に、99%以上の確率で胃がんにならないでしょう(絶対ならないことを保証するものではありません)。
- 胃がん検診は、99%以上不必要に終わるので、必ずしも受ける必要はないでしょう。
- ただし、何か胃の症状があれば、医師を受診して必要に応じて検査を受けてください。

* 除菌歴があれば、当面はB群かC群として対応

胃がんリスク層別により言えること

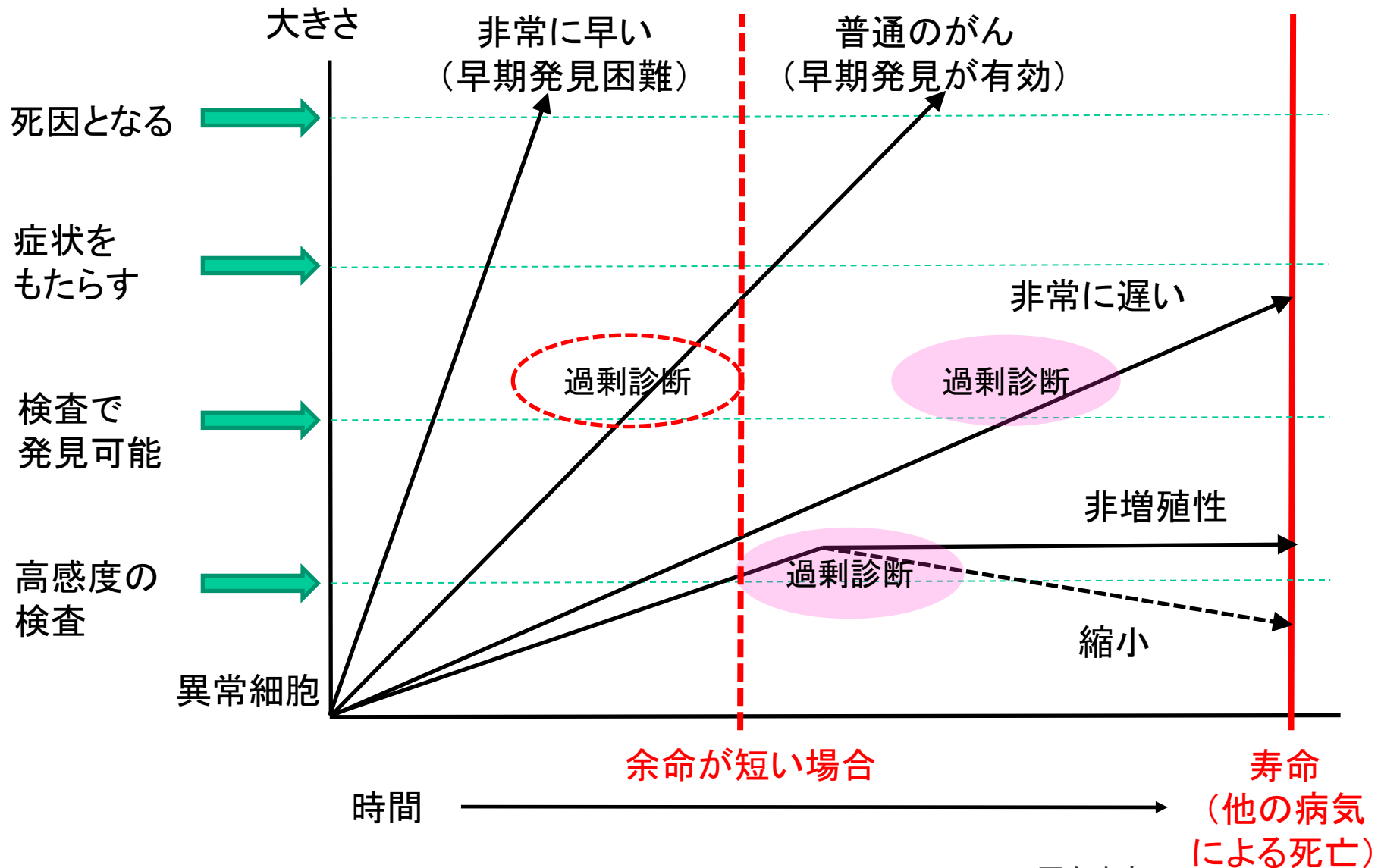
B, C, D群

- あなたは今後10年間に、1～数%の確率で胃がん
に罹ると推定されます。
 - B群：男性55歳、女性65歳以降で1%以上
 - C, D群：男性45歳、女性55歳以降で1%以上
- 胃がんの予防に努めると共に、**定期的に胃がん
検診を受けることをお勧めします。**
- B, C群の場合は、*H.p.*除菌について医師と相談し
てください。
- 何か胃の症状があれば、いつでも医師を受診して
検査を受けてください。

**がん検診の最大の不利益：
過剰診断の最小化**

**→ 推奨されない検診を提供しない・受けない
がんの個別化診断**

がんの想定される自然史と過剰診断



潜在がんが全て発見された場合の 過剰診断の確率

部位	対象	剖検でのがん検出割合(%) a)	生涯の死亡、転移リスク(%) b)	過剰診断の確率(%) (a-b)/a
前立腺	60歳以上男性	30-70	4	87-94
乳房	40～70歳女性	7-39	4	43-90
甲状腺	50～70歳男女	36-100	0.1	99.7-99.9

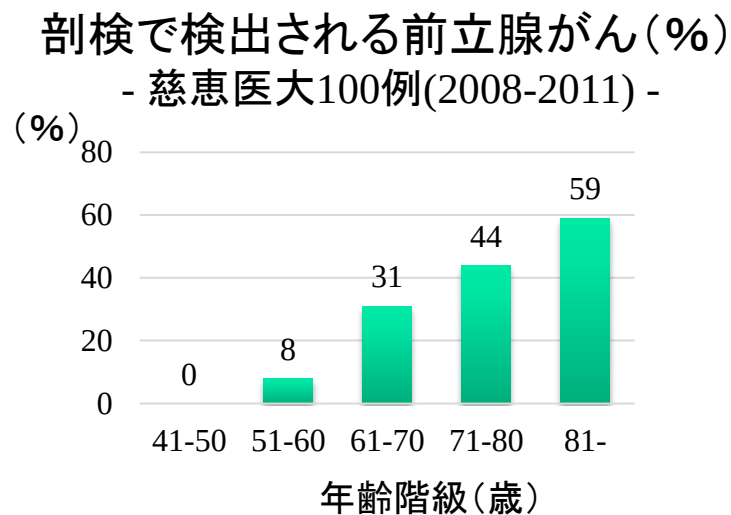
Welch HG and Black WC. J Natl Cancer Inst 2010;102:605–613.

日本の生涯死亡確率(%)

前立腺がん: 1.4

乳がん: 1.4

甲状腺がん: 0.07(男性)、0.12(女性)



Zotta AR, et al. J Natl Cancer Inst;2013;105:1050–1058

Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy

Evidence is mounting that medicine is harming healthy people through ever earlier detection and ever wider definition of disease. With the announcement of an international conference to improve understanding of the problem of overdiagnosis, **Ray Moynihan**, **Jenny Doust**, and **David Henry** examine its causes and explore solutions

過剰診断の例

- 喘息
- 注意欠陥・多動性障害
- **乳がん**
- 慢性腎臓疾患
- 妊娠性糖尿病
- 高血圧
- 高コレステロール
- **肺がん**
- 骨粗鬆症
- **前立腺がん**
- 肺塞栓
- **甲状腺がん**

過剰診断を生む背景

- かつてないほど小さな「異常」を見つける技術革新
- 商業的・職業的な利権
- 利権団体による疾患定義の拡大とガイドライン作成
- 過少診断（見逃し）を罰する（過剰診断を罰しない）法的状況
- 検査や治療を助長する保険制度
- より多い方がより良いとする文化的な思い込み；早期診断は良いことで、それによって余計なリスクが生じることはないという思い込み

Moynihan R and Henry D. *BMJ* 2012;344:e3502 doi: 10.1136/bmj.e3502

健康な人を傷つけない・病人にしない！

米国NCIで開催されたがんの過剰診断・過剰治療に関する会議での合意事項

1. がんの過剰診断は普通にある（例）甲状腺、前立腺、肺、乳がん、メラノーマ
2. データや付随する診断が低リスクであることを支持する場合は、がんではなく、IDLEs (indolent lesion of epithelial origin) (緩徐に進行する上皮性病変) という新たな呼称を用いるようにする
3. IDLEsやがんへの進展リスクが低いか不明の病変（前がん病変）を登録し観察する
4. 重要ではない病変を検出しないような検診法により、がんの過剰診断を減らす
5. IDLEの概念を取り入れた新たながんの予防法を確立する

米国内科学会（ACP）：がん検診の価値を高めるための将来の方向性

将来の方向性	実施前に必要なエビデンス
検診頻度の減少	✓ 利益の低下が小さく、不利益・コストの低下がより大きいこと
陰性後の検診の中止	✓ 検査陰性が続く人は、検診継続により受ける不利益・コストと比較して、当該の健康障害を受ける確率が小さいこと
余命15～20年（10年ではなく）での検診の打ち切り	✓ 余命15～20年以下では利益は小さく、不利益・コストは余命が低下するほど大きくなること ✓ 年齢、人種、性別を超えた正確な余命推計が出来ること ✓ 適正な検診頻度や過剰診断・過剰治療による不利益についての明確化や知識の普及
より高齢での検診の開始、または、容易に同定可能な高リスク群への検診	✓ 年齢、性別、簡易なリスク要因を用いた高リスク群の同定により、利益を大きく、不利益・コストの小さく出来ること
より感度の低い検診	✓ 低感度の検査が高感度の検査と同等に死亡率減少効果が得られ、不利益・コストが小さいこと
より高い検査陽性の閾値	✓ 検査陽性の閾値を上げることが、利益の低下が小さく、不利益・コストの低下が大きいこと