

原爆被爆者健診における肺がん検診の効果

ヨコタ ケンイチ ミネ マリコ シバタ ヨシサダ
横田 賢一*1 三根 真理子*2 柴田 義貞*3

目的 本研究は高齢化する原爆被爆者に対する肺がん対策としての肺がん検診の有効性を評価するため、一般住民を対象とした日本での先行研究と同様に、がん診断日以前のがん検診の受診ががん死亡にもたらす効果について症例対象研究による評価を行うことを目的とした。

方法 2000年1月1日から2007年12月31日までの肺がん死亡448人のうち、死亡時年齢が80歳以上の170人と喫煙状況の情報が得られなかった39人を除外した239人（男168人、女71人）を症例群とした。対照は、症例と対照の比を1対3として、各症例にその死亡時点で生存していた被爆者を、性（男／女）、出生年（1年ごと）、喫煙習慣（有／無）並びに被爆状況（3区分）でマッチさせた717人（男504人、女213人）を対照とした。症例のがん診断日を基準として遡り、それ以前の肺がん検診受診の有無について症例と対照を比較することとし、がん診断前の受診時期別と診断前10年間の平均受診頻度別との比較を行った。解析は条件付きロジスティック回帰分析（SAS PHREGプロシージャ）により、喫煙指数で調整した検診受診のオッズ比を求めた。

結果 がんの診断前1年以内の受診は症例群で12.6%、対照群で23.6%、オッズ比は0.56（95%信頼区間0.35-0.88、 $P=0.012$ ）と検診受診は肺がん死亡群で有意に低かった。また、診断前の10年間における受診頻度別の解析では、ほぼ毎年～3年に2回以上は症例群6.3%、対照群12.3%であり、オッズ比は0.52（95%信頼区間0.27-1.00、 $P=0.050$ ）であった。

結論 被爆者検診における肺がん検診の有効性について症例対照研究により評価した。がん診断前の1年間のがん検診受診により肺がん死亡リスクを44%低減でき、毎年ないし3年に2回以上の受診を継続すれば48%の効果が期待できることが示唆された。高齢化する被爆者の肺がん対策として毎年の検診受診を勧奨しなければならない。しかし、がんに関連する症状や兆候があるための受診を考慮した解析がさらに必要である。

キーワード 肺がん、がん検診の有効性、肺がん死亡、症例対照研究、原爆被爆者

I 緒 言

平成23年人口動態統計¹⁾によれば2011年の全国の悪性新生物による死亡357,305人のうち、肺がん死亡は70,293人と最も多く、近年は増加傾向にある。これは肺がん死亡率が特に高齢者

で高く人口の高齢化を反映しているものと考えられる。有効と考えられる肺がん対策としては、禁煙や早期発見のためのがん検診が考えられるが、肺がん検診の有効性評価については、最近、米国がん研究所の大規模RCTであるPLCO（The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian）

* 1 長崎大学原爆後障害医療研究所資料収集保存・解析部技術専門員 * 2 長崎大学核兵器廃絶研究センター教授

* 3 福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター特命教授

研究の結果として、肺がん検診によるがん死亡率の低減効果は得られなかったとする内容が発表された²⁾。日本においては、厚生省研究班での1992年³⁾および1999年から2001年の間に報告された宮城、群馬、新潟、岡山での症例対照研究^{4)~7)}があり、これらの報告では、肺がん検診受診によって肺がん死亡リスクを30~60%減少できるという結果が示されている。

一方、原爆被爆者においても高齢化は進み、2012年3月31日現在、長崎の原爆被爆者の平均年齢は77.5歳となった。今後の肺がん対策が特に重要とされる。原爆被爆者では長期の追跡による疫学調査により放射線被曝による肺がんの過剰発生が観察されている⁸⁾。このことから肺がん対策は重要であるため、1988年10月の原爆被爆者定期検診から肺がん検診が開始された。原爆被爆者集団における肺がん検診に関しては、検査方法、発見率および治療成績についての研究^{9)~18)}が長崎、広島でなされてきたが、これまでに検診受診による死亡率減少効果は検討されていない。原爆被爆者は無料で年2回の健康診断を受診でき、年1回はがん検診を受診することができる。長崎市在住の2000年度の原爆被爆者52,009人のうち、27,151人(52.2%)が健康診断を受診し、そのうち肺がん検診の受診者は10,354人(19.9%)であった。原爆被爆者の健康診断受診者のうち8割以上は毎年受診している¹⁹⁾。肺がん対策としてのがん検診の有効性の評価は、原爆被爆者にとっても重要である。

本研究は一般住民を対象とした日本での先行研究と同様に、原爆被爆者集団についてがん診断日以前のがん検診の受診ががん死亡にもたらす効果について症例対象研究による評価を行うことを目的とした。

Ⅱ 方 法

長崎市の原爆被爆者定期健診としてのがん検診は1988年に開始され、一般検診に訪れた被爆者に対して任意に受診が勧められた。受診希望者には、喫煙歴や血痰などの症状の有無、既往歴についての問診が行われた後、胸部正面X線

撮影が実施されている。X線撮影は開始当初は直接撮影であったが、1992年4月からはより精度が高いFuji Computed Radiography (FCR) が使用されるようになり二重読影および比較読影が行われている。問診で血痰などの症状がある場合や精密検査が必要な場合は、CT検査や喀痰細胞診等の検査が関連医療機関で実施されている。

本研究は、原爆被爆者コホートを基本集団とするnested case-controlデザインに基づいた。基本集団は、長崎大学の原爆被爆者データベースに登録された長崎市が交付する原爆被爆者健康手帳の所持者から抽出した。肺がん検診は1988年10月に開始されたため、観察期間を1989年1月1日から2007年12月31日の19年間とし、この間に長崎市外への転出歴がなかった人で2000年1月1日時点で生存していた49,496人を基礎とした。このうち観察期間内に肺がん検診を受診し最初の受診で異常が見つかった1,042人を除外した48,454人(男18,146人、女30,308人)を研究対象集団とした。

がんの診断および死亡に関する情報は長崎県がん登録から得た。喫煙習慣は2003年3月に長崎市により実施された、市内在住の全被爆者を対象とした郵送質問紙調査による長崎市被爆者健康意識調査²⁰⁾の結果から得た。当該調査での回答が得られなかったものについては、調査の直近の検診受診の際の問診結果から得た。

2000年1月1日から2007年12月31日までの8年間における肺がん死亡は448人であった。そのうち、死亡時年齢が80歳以上の170人と喫煙状況の情報が得られなかった39人を除外した239人(男168人、女71人)を症例群とした。対照は、症例と対照の比を1対3として、各症例にその死亡時点で生存していた被爆者を、性(男/女)、出生年(1年ごと)、喫煙習慣(有/無)並びに被爆状況(3区分)でマッチさせて求めた。その結果、対照は717人(男504人、女213人)となった(表1)。喫煙習慣については、現在喫煙と過去喫煙との回答には、相互にあいまいさがある²¹⁾ため、これらの回答を併せて喫煙ありとし、非喫煙を喫煙なしとした2区

表1 症例群と対照群の属性

	症例群 (人)	対照群 (人)	平均 年齢 (歳)	構成 割合 (%)
	マッチング比			
	1	3		
総 数	239	717	68.6	100.0
性別				
男	168	504	68.5	70.3
女	71	213	68.8	29.7
出生年				
1920～1929年	122	366	72.4	51.0
'30～'39	102	306	65.8	42.7
'40～'44	15	45	56.9	6.3
喫煙習慣				
喫煙あり	57	171	68.8	23.8
喫煙なし	182	546	68.5	76.2
被爆状況				
直接被爆 2 km未満	34	102	69.0	14.2
直接被爆 2 km以上	153	459	68.0	64.0
入市被爆ほか	52	156	70.0	21.8

分とした。被爆状況については、原爆の爆発時に発せられた放射線に被曝した直接被爆と残留放射能のある爆心付近に後日立ち入った場合の入市被爆等に区分し、さらに直接被爆については、被爆時の爆心からの距離（被爆距離）が近いほど、原爆放射線による肺がん死亡のリスクが増加するため被爆距離を2 km未満と2 km以上の2区分とした。

症例のがん診断日を基準として遡り、それ以前の肺がん検診受診の有無について症例と対照を比較することとし、がん診断前の受診時期別と診断前10年間の平均受診頻度別との比較を行った。解析は条件付きロジスティック回帰分析（SAS PHREGプロシージャ）により、喫煙指数（1日本数×年数、9区分）で調整した検診受診のオッズ比を求めた。

本研究の実施にあたっては、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を受けた（承認番号09082680）。

Ⅲ 結 果

症例群と対照群における喫煙指数の分布は表2のとおりであった。喫煙指数については、症例群および対照群ともに90.8%（症例群217人；男154人，女63人，対照群651人；男456人，女195人）について情報が得られた。また、非喫

表2 症例群と対照群における喫煙指数の分布

(単位 人)

	男		女	
	症例群	対照群	症例群	対照群
喫煙指数				
合計	168	504	71	213
0	19	62	43	143
0～399	15	70	9	28
400～599	14	58	4	7
600～799	30	81	3	9
800～999	31	87	2	7
1,000～1,199	14	33	1	1
1,200～1,399	8	19	—	—
1,400～1,599	5	16	1	—
1,600以上	18	30	—	—
不明	14	48	8	18

表3 受診時期別受診の有無の喫煙指数調整オッズ比

	受診率 (%)		調整 オッズ比	95%信頼区間	P
	症例群	対照群			
0～1年前	12.6	23.6	0.56	0.35-0.88	<0.012
0～2年前	20.1	31.7	0.59	0.40-0.88	<0.010
0～3年前	23.8	36.4	0.59	0.41-0.86	<0.007
1～2年前	7.5	8.1	0.87	0.47-1.63	0.668
1～10年前	47.3	52.0	0.87	0.62-1.21	0.401

煙の割合は男では症例群で11.3%，対照群で12.3%，女では症例群60.6%，対照群67.1%であった。

受診時期別の受診の有無による肺がん死亡のオッズ比を表3に示す。がん診断前の1年間の受診では、受診率は症例群で12.6%，対照群で23.6%と対照群のほうが高かった。オッズ比は0.56、95%信頼区間（以下、95%CI）0.35-0.88（ $P<0.012$ ）と統計的に有意な差がみられた。これを2年前、3年前までの期間に伸ばした結果もそれぞれオッズ比はいずれも0.59で有意な差がみられた。しかし、がん診断の1年から2年前までの間の受診では、症例群と対照群との受診率の差が小さく、オッズ比0.87、95%CI 0.47-1.63（ $P=0.668$ ）と有意な差はみられなかった。また、1年から10年前についても同様に差はみられなかった。

がん診断前10年間の肺がん受診歴より算出した平均受診頻度別の受診の有無による肺がん死亡のオッズ比を表4に示す。3年に2回以上（ほぼ毎年受診および毎年受診）では、受診率は症例群で6.3%，対照群で12.3%，オッズ比

0.52, 95%CI 0.27-1.00 ($P=0.050$) と統計的に有意な差がみられた。2年に1回以上(かつ3年に2回未満)の受診頻度では、受診率は症例群7.9%, 対照群7.5%, オッズ比0.99, 95%CI 0.54-1.85 ($P=0.985$) と有意な差はなく、それ以下の受診頻度でも有意な差はみられなかった。しかし、がん診断前10年間に一度も受診しなかった「未受診」でもオッズ比1.16, 95%CI 0.83-1.62 ($P=0.401$) と有意な差はなく、肺がん死亡のリスクではなかった。

Ⅳ 考 察

本研究では肺がん診断前の1年間にがん検診を受診していれば44% (オッズ比0.56) の肺がん死亡リスクの低減効果がみられた。国内4地域での先行研究⁴⁾⁻⁷⁾では、それぞれ、対象集団やマッチング因子などの違いはあるが²²⁾、肺がん診断の1年前までの受診のそれぞれのオッズ比は、新潟0.40, 宮城0.54, 岡山0.59, 群馬0.68と0.40-0.68の間であり、本研究でも同様の結果が得られた。また、がん診断の1年前から2年前までの受診では死亡リスクとの関連がみられないことや毎年受診～3年に2回以上の受診では48% (オッズ比0.52) の死亡リスクの低減効果がみられ、それ以上の間隔での受診では差がみられなかったことから、毎年受診は肺がん死亡のリスク低減に効果があることが示唆された。

本研究は、原爆被爆者を対象としたが、被爆状況は症例と対照でマッチさせてあり、肺がんとの関連が大きいと考えられる被爆距離2km未満の割合は14.2%と小さいので、本研究の結果は、一般の集団にも適用できると考えられる。しかし、原爆被爆者は自分の健康への関心が高い人の割合が一般集団より高いのかもしれない。

一般に、症例対照研究デザインでは、目的とする因子(本研究では検診受診)とマッチング因子以外の要因でも症例と対照とが同じであるかということが問題となる。もともと健康意識が高い人は日常の生活習慣にも留意し、検診も積極的に受診していることが考えられる。仮に、本当は検診には効果がなく、良い生活習慣

表4 受診頻度別受診の有無の喫煙指数調整オッズ比

	構成割合(%)		調整 オッズ 比	95% 信頼区間	P
	症例群	対照群			
毎年～3年に2回以上	6.3	12.3	0.52	0.27-1.00	0.050
2年に1回以上～ 3年に2回未満	7.9	7.5	0.99	0.54-1.85	0.985
3年に1回以上～ 2年に1回未満	5.0	5.0	1.04	0.53-2.03	0.920
4年に1回以上～ 3年に1回未満	6.3	5.6	0.91	0.46-1.79	0.782
4年に1回未満	21.8	21.6	1.12	0.77-1.63	0.548
未受診	52.7	48.0	1.16	0.83-1.62	0.401

によって疾病罹患や死亡を免れていたとしても、高頻度で検診も受けていれば、結果としては検診の効果があつたようにみえるという自己選択バイアスの問題がある²³⁾。本研究では、それ以外の生活習慣については考慮していないが、肺がんとも最も関連が強いと考えられる喫煙習慣についてはマッチさせている。さらに解析において喫煙指数による調整を行っている。検診の受診行動に関しては、がん診断前10年間に受診しなかった未受診率は症例群52.7%, 対照群48.0%とその差は小さく、両群に大きな違いはないものと考えられる。さらに検診の受診理由に関する問題²⁴⁾もある。肺がんに関連する症状や兆候があるために検診を受診することが考えられるが、このような例が対照群に多く偏っていれば、スクリーニング検査としての効果を過大評価しているおそれがある。また、症例群に偏っていれば過小評価となっている。本研究では観察期間内の最初の受診で異常が見つかった例は対象集団から除いている。しかし、このため検診効果は過小評価となっているかもしれない。この問題に関しては、原爆被爆者の肺がん検診では、症状に関する問診も同時に実施されていることから、それらを考慮した解析も今後の検討としたい。しかし、症状や兆候とがんとの関連は不確かなことも多く検討は慎重に行う必要がある。

V 結 語

被爆者検診における肺がん検診の有効性につ

いて症例対照研究により評価した。がん診断前の1年間のがん検診受診により肺がん死亡リスクを44%低減でき、毎年ないし3年に2回以上の受診を継続すれば48%の効果が期待できることが示唆された。高齢化する被爆者の肺がん対策として毎年の検診受診を勧奨しなければならない。しかし、がんに関連する症状や兆候があるための受診を考慮した解析がさらに必要である。

謝辞

本研究の実施にあたっては、長崎大学原爆後障害医療研究所の原爆被爆者データベースを使用した。このデータベースは1970年以降の長崎市および長崎県と長崎大学との間の協定により関係機関から提供された原爆被爆者健康手帳および原爆被爆者健康診断の情報に基づいている。本研究の実施にあたり、情報提供とご協力をいただいた長崎市原爆被爆対策部、公益財団法人長崎原子爆弾被爆者対策協議会の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) e-Stat政府統計の総合窓口. 平成23年人口動態統計 (<http://www.e-stat.go.jp/>) 2013.4.22.
- 2) Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA. 2011; 306(17): 1865-73.
- 3) Sobue T, Suzuki T, Naruke T. A case control study for evaluating lung cancer screening in Japan. Japanese Lung-Cancer-Screening Research Group. Int J Cancer 1992; 50: 230-7.
- 4) Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, et al. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. Cancer 2001; 92: 588-94.
- 5) Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata prefecture, Japan: a population-based case-control study. Br. J. Cancer 2001; 85: 1326-31.
- 6) Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. Lung Cancer 2001; 34: 325-32.
- 7) Nakayama T, Baba T, Suzuki T, et al. An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in Gunma Prefecture, Japan: a population-based case-control study. Eur. J. Cancer 2002; 38: 1380-7.
- 8) Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). Radiat Res 1990; 121: 120-41.
- 9) 佐々木英夫, 加藤雅史, 中野喜久雄, 他. 原爆被爆者の肺癌検診成績. 広島医学 1990; 43(3): 428-31.
- 10) 磯部威, 奥崎健, 山岡直樹, 他. 原爆被爆者の肺癌検診成績についての検討. 広島医学 1994; 47(3): 446-50.
- 11) 磯部威, 奥崎健, 山岡直樹, 他. 原爆被爆者の肺癌検診成績-高齢者肺癌についての検討-. 長崎医学会雑誌 1994; 69: 476-80.
- 12) 河野恒昭, 森川章, 田川眞須子, 他. 長崎原対協における肺癌検診 (第1報). 広島医学 1994; 47(3): 444-5.
- 13) 河野恒昭, 森川章, 田川眞須子, 他. 長崎原対協における肺癌検診 (第2報). 広島医学 1996; 49(3): 380-1.
- 14) 磯部威, 田中学, 山岡直樹, 他. 原爆被爆者肺がん検診の意義に関する検討. 長崎医学会雑誌 1996; 71: 250-2.
- 15) 中村賢二, 磯部威, 奥崎健, 他. 原爆被爆者の肺癌検診-経年的検討-. 長崎医学会雑誌 1996; 71: 257-62.
- 16) 磯部威, 田中学, 中村賢二, 他. 原爆被爆者の肺癌検診成績についての検討. 広島医学 1996; 49(3): 373-6.
- 17) 田中学, 磯部威, 伊藤千賀子, 他. 原爆被爆者の肺癌検診-女性肺癌症例についての検討-. 広島医学 1996; 49(3): 377-9.
- 18) 片岡雅明, 藤田恵子, 佐々木英夫, 他. 原爆被爆者の肺癌検診成績についての検討. 広島医学 1998; 51(3): 327-9.
- 19) 横田賢一, 三根真理子, 近藤久義, 他. 長崎原爆被爆者の健診受診行動. 広島医学 2006; 59(4): 315-7.
- 20) 長崎市原爆被爆対策部. 健康意識調査報告書. 長崎市 2004.
- 21) 横田賢一, 三根真理子, 本田純久, 他. 長崎原爆被爆者の飲酒・喫煙状況の聞き取りに関する検討. 広島医学 2008; 61(4): 290-2.
- 22) Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. Lung Cancer 2003; 41: 29-36.
- 23) Cronin KA, Weed DL, Conner RJ et al. Case-control studies of cancer screening: theory and practice. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 498-504.
- 24) Weiss NS. Analysis of Case-Control Studies of the Efficacy of Screening for Cancer: How Should We Deal with Tests Done in Persons with Symptom? Am J Epidemiol 1998; 147(12): 1099-102.