

座談会 (2023年11月開催)

がん検診 ―検診の現状と近未来への展望―

【座長】直江知樹*
【出席者】濱嶋信之***
松尾恵太郎####

若林俊彦**
長縄慎二# 佐谷秀行##
(発言順)

はじめに

直江 来年度から国の方では新しいがん研究10ヵ年戦略が始まります。がん早期診断によって、治療成績を大幅に変えられるのではないだろうかということが一つの期待になっています。その一方で、がん検診には大きな課題もあります。今回は疫学の先生お二人と、新しい診断技術に大変詳しいお二人をお呼びして、現状と問題点、将来展望を語っていただき、課題も指摘していただきたいと思います。

若林 本日は、最先端の研究に取り組む4名の先生にお集まり頂き、日頃抱いている思いを語って頂きたいと思います。「現代医学」の読者は一般開業医が多いということもありますので、患者に対するサジェスションとなるような座談会になることを期待しております。また、10年～20年先



直江 知樹氏

のがん検診ではなく、目前のがん検診についてのあり方についても、その実施の可否などに対するご意見等もお聞かせいただけたら幸いです。

1. がん検診の現状と問題点

濱嶋 集団検診の対象となる疾患とは、1)一定以上の頻度があるもの、2) QOLを低下させるもの、3)早期発見によって予後を改善させることができるものになります。検診に利用する検査は、1)短時間で実施可能であり、2)高額でなく、3)侵襲性が低く、4)文化的に受け入れられるという特性を持つことが必要です。

また、病気を持っている者が検査陽性となる確率：感度(sensitivity)が高いことや、病気を持っていない者が検査陰性となる確率：特異度(specificity)も同時に高くなければなりません(表)。想定される感度や特異度を維持するためには、精度管理が必要であって、それができない場

* Tomoki Naoe: 名古屋大学名誉教授, 名古屋医療センター名誉院長, 「現代医学」誌編集委員長

** Toshihiko Wakabayashi: 医療法人五一六五ナゴヤガーデンクリニック・健診センター理事長・院長, 「現代医学」誌編集委員

*** Nobuyuki Hamajima: 名古屋大学名誉教授

Shinji Naganawa: 名古屋大学大学院医学系研究科量子医学教授

Hideyuki Saya: 藤田医科大学がん医療研究センター長

Keitaro Matsuo: 愛知県がんセンター研究所がん予防研究分野分野長

表 感度, 特異度, 陽性反応的中度の計算方法

	検査陽性	検査陰性	合計
病気あり	a	b	a + b
病気なし	c	d	c + d
合計	a + c	b + d	
感度 $a / (a + b)$	特異度 $d / (c + d)$	陽性反応的中度 $a / (a + c)$	

合には, 感度, 特異度は低下することになります。

検診受診者をハイリスク群(有病率が高い集団)に限定するのは, 検査で陽性になった人の中で本当に病気を持っている人の割合(陽性反応的中度)を高くすることを目的としています。

1. 対策型検診と任意型検診

検診は, 「対策型」と「任意型」に分かれます。「対策型検診」は, 早期発見・早期治療により地域全体または集団全体での死亡を減少させることを目的に, 行政が主体となって実施するものです。地域および集団全体での疾病による損失を低減することが目的になりますので, 公的な補助金を用いて実施されます。市区町村が行う「住民検診」などがこれに該当します。

一方, 「任意型検診」は, 疾病の早期発見, 即時治療により生活の質を保持, 死亡リスクの低減, 不安の解消を通して, 参加者個人が満足できることを目的として提供するもので, 人間ドックが代表例となります。費用とその効果を自分にあてはめて, メリットがあると考える人に, 原則的に全額自己負担で検診を受けて頂きます。ただ, 健康保険組合や自治体が補助金を出すことにより, 参加しやすくする場合があります。検査内容, サービス, 金額は医療機関によって異なり, 自分で選択して受けることになります。

両者の違いは, 「対策型」は原則検診方法が一律, 料金も一律であるのに対し, 「任意型」は, 多様な検査が提供され, 本人の希望に応じて選択できることです。需要があれば, 高度最新機器使用の検査や遺伝子検査などの高額な価格が設定されてい

るものもあります。

2. がん検診のエビデンス

検診参加には, 費用と時間が必要となりますので, メリットを参加者に示さなければなりません。「対策型」では, 地域もしくは集団全体での対象疾患による死亡率の低下を目的とすることから, そのような検診となっているかどうか問われます。

「任意型」では, 自分が求めるメリットがあることを判断できるように情報提供することが必要になります。がん検診に関する科学的な根拠に基づく評価方法は, 国立がんセンター研究所がホームページに提示されています。

(https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/cancer_screening/about/gankenshin.html)

この「科学的根拠に基づくがん検診」では, 無作為割付比較試験による死亡率の減少に関する評価が最も信頼できる評価方法とされています。ただ, そのような研究は十分にあるわけではありませんので, これまでに行われた研究に基づいて, 各部位のがん検診についての科学的根拠が示されているにすぎません。わが国の対策型がん検診で受診



若林 俊彦 氏



濱嶋 信之氏

できるのは、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮頸がんの5つとなっています。

3. 職域検診の位置付け

平成28年の国民生活基礎調査では、30～60%の人が職域でがん検診を受けたと報告されています。しかし、職域におけるがん検診は根拠となる法律がなく、福利厚生の一環として「任意型検診」として実施されています。検査方法や対象年齢等は様々であり、「対策型検診」のように精度管理がされているわけではありません。そのため、保険者や事業主ががん検診を職場内で任意で実施する際に参考になるように、厚生労働省は平成30年3月に「職域におけるがん検診に関するマニュアル」を作成しました。

そこには、前述の5つの部位のがんについて、検査項目、対象年齢、受診間隔が規定されています。

例えば、胃がんの検診では、「(1)受診者は、胃部エックス線検査又は胃内視鏡検査のいずれかを選択するものとする。(2)対象年齢は50歳以上の者。ただし、胃部エックス線検査については、当分の間、40歳以上の者を対象としても差し支えない。(3)受診間隔は、原則として2年に1回。胃部エックス線検査に関しては年1回実施しても差し支えない。」となります。

「ヘリコクターピロリ抗体検査(単独法)、ペプシノゲン検査とヘリコクターピロリ抗体検査の併用法」については、「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、利益と不利益のバランスが判断できない。このため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検

診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について十分説明する必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない」との評価となっています。

ここに、対策型検診と任意型検診の違いが端的に示されています。

がん検診の効果については、必ずしもエビデンスが十分整っているわけではないため、対策検診として公費を用いての実施については評価が難しく、また、任意型検診として実施するにしても、検診参加者にとってはがん検診の有効性に関するエビデンスの理解は難しいと思われます。これまでわが国では社会に必要な調査について、あまりシステマティックに対応してきませんでした。対策型検診については特に調査に必要な予算を付け、地域として得策であるかどうかの検討が必要です。

II. がん検診の画像診断(AI診断を含む)

長縄 がん検診の画像診断は、対策型の住民検診でも任意型の人間ドックでも使われていますが、共通する問題点として十分なエビデンスが得られていないことが挙げられます。さらに、CT、MRI、マンモグラフィーなどのモダリティは着々と高度化しているのですが、どれをとっても完璧なものはありません。従って、感度、特異度ともに100パーセントとなるものはなく、ハイリスク群など検診対象をどのように絞るかという点が最も大切になると思います。また、画像診断においては、偽陽性による過剰診療が非常に大きな問題となっています。検診によって不幸になる人が出てくることを、画像診断医としては危惧しているところ



長縄 慎二氏

です。

AIの活用については、各モダリティの高度化に伴う膨大なデータ量や画像数の適正な処理や診断の質を担保するという観点から、期待が高まっているものと思います。

画像診断におけるAI活用の実際は、画像の取得時に使われるものが最も多く、短時間でなるべく良い画像を作るためにAIが活躍しているということであり、それによって画像診断そのものが変わってきています。

次に、ワークフローを改善するAIが使われるようになっていきます。例えば、放射線技師が位置決めを行う場合や画像の読影順のトリアージにAIを活用するなど、人が行う仕事をAIが代替するような局面が増えていきます。

診断用のAIには、肺結節や脳の動脈瘤などをひとつひとつ見つける単機能のものがありますが、それぞれ検出する量が多すぎて、読影に余計に時間がかかることがあります。又、AIは想定外の間違いをします。「何故これを見逃すのか」という間違いもあるので、まだまだ難しい面があります。将来的には、AIが複数のAIを組み合わせで上手く機能するような仕組みが必要になると思いますが、まだまだ時間を要するものと思います。

画像診断そのものの進歩については、任意検診で使われているFDG-PET以外の新しいトレーサーが使えるようになることが予想されます。

またマンモグラフィーは、片側の乳房をたった二枚の写真で診断しようとするために、乳腺組織が重なってしまうという欠点がありました。しかし、3D超音波により全乳房を自動でスキャンして大量の画像が得られますし、複数断面を生成する「トモシンセシス」(3Dマンモグラフィ)は、従来のマンモグラフィーではわからない病変を見つけてくれるため、得られた大量の画像の診断にAIが使えるということになります。

AIは責任を取らない以上、人間が最終責任を取らなければいけません。そのため、住民検診ではどのように使用し、人間ドックの場合にはどのように使用するのかといった、責任の所在を明確にする必要を感じています。



佐谷 秀行氏

実際にターゲットになるのは、乳腺、肺などですが、早期肺癌を検出したいと考える医師も多いと思います。

Ⅲ. 超早期癌の liquid biopsy, 低侵襲高精度のがん検診の将来

佐谷 がんは遺伝子の変異によって生じる病気であり、そして変異が重積していくことにより、がんの性質が変化することが判っています。それ故、がんの遺伝子変異を検出することによりがんの状態を診断するのが、非常に理にかなった方法であると考えられます。

しかし、近年、造血系で見出されたことですが、実は正常の組織ががん化していく過程において、すでに遺伝子の変異が入っているということが判ってきました。特定の遺伝子の変異を持ったクローンが骨髄の中に存在し、それ自身が前がん状態のような状況が続け、さまざまな免疫的コンディションや、さらに加わった遺伝子変異が生じることによって、本格的にがんになっていくという現象があることが分かってきました。このような状態を「クローン造血」と言います。つまり、まだがんになっていない状態でも既に遺伝子変異のある細胞は存在するので、遺伝子変異が検出されたからと言って、その人ががんかと言えるか否かは疑問が呈されてきています。

また、造血系のみならず、たとえば食道などでまだがん化していない状態の食道上皮を調べても、すでに体細胞変異が入ったクローンが見つかるということが報告されており、遺伝子変異検査をがん検診に用いることについては慎重な判断が必要だということはまず申し上げたいと思います。

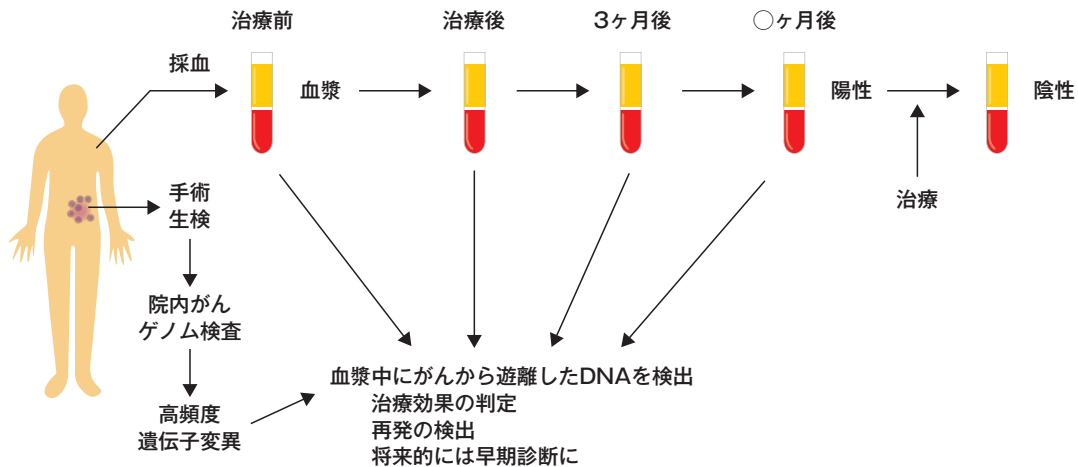


図1 がんゲノム検査に基づくリキッドバイオプシー解析

ただし、本日紹介するリキッドバイオプシー (liquid biopsy) というのは、極めて有用ながん診断であることは間違いがないと考えています。

リキッドバイオプシーは、血液においてがんを検出する方法です。主に、血液の中を流れているがん細胞から流出したDNA (cell free DNA, cfDNA)を検出する方法、またがん細胞自身が少数ではあるが血管の中を泳いでいるので、これ CTC (Circulating Tumor Cells)を検出する方法、エクソソームというがん細胞の薄片が放出されて血管の中を動いているのを検出する方法があります。巨核球から血小板が放出されるのと同様に、がん細胞からも膜を持った細胞の薄片が放出されます。このようにセルフリーDNA (cfDNA)、CTC、エクソソームを検出することによって、どこかにがんがあることを血液で検出できる方法です。

当然、血管の中を流れるDNAやエクソソーム、CTCの量は非常に少ないので、それで検出できるようになったということは、かなりがんが進行していることを示します。しかし既に述べたように、まだがんになっていない細胞でも遺伝子の変異はすでに起こっているということが判っていることを踏まえると、感度や特異度に関しては慎重に判断していくべきです。現状では、リキッドバイオプシーは、がんが既にあることが画像等の診

断法で明確になっている人達において、治療の効果を判定したり、再発を検出したりするには非常に有用な手段ですが、検診に用いるためには、今後の検討がまだまだ必要であろうと思います。

最近、原発巣のがんゲノム解析が一般に行われるようになりました。がんで変異が報告されている特定の数十から数百の遺伝子の変異を検出するパネル検査は、今は保険収載されていて、それが一般に行われています。保険診療ではありませんが、全ての遺伝子を調べるエクソソーム検査もかなり高い精度で、そして安価に行えるような時代がやってきました。今後、がんゲノム検査は、限られた遺伝子を調べるパネル検査から、エクソソーム検査に移りゆくことになると思います。そうになると、がんの遺伝子変異プロファイルは非常に精密に行えるようになってきます。プロファイリングが正確に行えるようになると、ゲノム検査の応用範囲も増えてくるのではないかと考えています。

原発巣で特定の遺伝子の変異が見つかったと、それをcfDNAを用いて血液の中で検出するというのはかなり精度の高い検査として用いることができます。現在、藤田医科大学でも、患者さんの原発巣のゲノム検査をパネルで行い、その中で検出した遺伝子変異をcfDNAで検出するという臨床研究を行っています。(図1)

進行がんの場合は、ほぼ原発巣と同じ変異を

cfDNA で検出できているので、治療後の再発診断に対しては、かなり有効な方法として今後使えるのではないかと考えています。原発巣のゲノム検査を終えた後、原発巣の治療を行い、そして cfDNA で変異陰性になった患者さんに関して、定期的にそれをフォローアップすることによって再発を検出するという目的で、現在検査を行っています。

今後については、次世代シーケンサーという検出方法が DNA の遺伝子変異を検出するには非常に有用な方法として使われていますが、その精度が上昇し、安価になるに従い、こうした診断がもっと一般化するのではないかと考えています。

リキッドバイオプシーの製品化についてですが、流血中の cfDNA を用いた検査が多く使用されてきていますが、意外に感度が高いのはエクソソームであるということが最近わかってきています。がん細胞は大量のエクソソームを放出することが知られていて、正常細胞ではエクソソームの放出は少ないということがわかっています。エクソソームの検査は必要な血液量が 1ml も必要とせず、それで十分にがんのキャラクターを見ることが可能という利点があります。まずは、再発の診断、将来的には検診などにも用いられる可能性があるのではと期待をしています。

もう一つ、がんゲノム検査が広く行われるようになって判ってきた重要なことは、遺伝性のがんが意外に多いということです。報告では 1 割程度のがんが遺伝性素因によって起こることが判っています。元々は乳がんの発がん遺伝子である *BRCA1*、*BRCA2* のような遺伝子が生殖細胞系列変異していると、その家系では乳がんや卵巣がんが発生しやすいということは知られてはいたわけですが、そのみならず、様々な遺伝子が生殖細胞系列変異していることによって、遺伝的に若年でがんが起りやすい家族が想像以上に多く存在することが判ってきました。これは、本人のみならず子孫のがんにも関わるからです。遺伝的にハイリスクな方々に対するカウンセリングや定期的な検診については、是非とも議論をさせていただきたいと思います。



松尾 恵太郎 氏

IV. がん検診：一律検診から、がんリスク因子(がん素因や環境)にあわせた検診へ

松尾 一律検診からがんリスク因子にあわせた検診については、関係要因として酒・煙草・感染症といった明らかに圧倒的にリスクを上げる因子が既に判っています。これらに関し対策型検診の中で実際に使われているものは、肺がんに対する喫煙者や受動喫煙者に関する喀痰細胞診を付けるという応用がなされています。しかし、近年、ほとんどの肺がんが扁平上皮がんから腺がんに移っていることを見ると、そもそも喀痰細胞診が役に立つのかどうか。その関係要因を上手に使えているかということ、使えていないというのが現在の対策型検診の問題点かもしれません。また、ピロリは感染症の例として代表的なものですが、検診での利用に関してエビデンスがないままに一部実施がなされています。いかにエビデンスを作るかということも踏まえた上での応用、現場での研究を伴う実践がない限り、永久にエビデンスは出てきません。総じて関連が確実な環境要因に関して、検診で上手く使えていないというのが現状であると思います。

遺伝子に関しても同様で、*BRCA1/2* のような遺伝性の腫瘍の原因となる頻度は希ではあるものの影響力の強いものもある一方で、お酒を飲むと赤くなるという *ALDH2* という酵素の遺伝子多型などのように頻度が高く、各種のがんに関連しているものもあります。後者に関して、赤くなる人がお酒をたくさん飲むと、少なくとも頭頸部、食道、胃のがんに関しては明らかにリスクが上がる

ことが分かっているのですが、赤くなるという情報を使って検診しているかといえば、使っていません。遺伝子の検査などは必要なく、問診によってその遺伝子が見えるものもあるわけで、敷居は低いはずなのに上手く使えていないという状況があります。

こうした疫学情報を使えば、理屈としてはハイリスク群とそうではない人達とを分けることができることとなります。例えば、煙草を吸い且つお酒も飲んで赤くなる人達は、明らかに食道がんのハイリスクグループです。しかし、それらの因子を生かしていないのが現状です。その原因の一つは、いったい誰がその情報を管理し、検診を受けるように干渉するのかということに関わると思います。

現在の公的な検診には、そのようなリスク情報を役所側が持って、その情報に基づいて役所が干渉するといった仕組みは当然ありません。万が一情報が漏れたらどうするか、ハイリスクの家系であるというレッテル貼りにつながるかということが危惧されるわけです。そのため、自分の情報を守りながら検診に活かしていく社会システムが必要だということになります。

例えば、話題のマイナンバーカードに関連して考えると、自分のリスク情報がカードに収納され、その情報を使って検診を推奨するが、役所はその情報を持たないということが可能であれば、ハイリスク者を対象にした対策型検診ができるかもしれません。しかし、現状は関係するインフラがまだないために、マイナンバーカードにリスク情報を収納するところには至っていないのではないかと思います。

また、対策型検診では精度管理ができていないと言われていますが、必ずしもそうとは限らないと思います。現状は、がん登録情報と検診情報を用いておらず、感度、特異度を計算できる仕組みにはなっていません。がん検診実施までは各自治体が行い、精検受診率までは測っていますが、感度、特異度を計算する時に、がんの罹患情報(最終的にがんになったか/なっていないか)が必要なのにも関わらず、行政はサボって行っていないのは

問題だと思います。そうすると、現在行われている検診が本当に一定の精度を持っているのかどうか、評価が出来ません。

例えば、胃の透視によるがん検診では、昔のように進行期の胃がんで見つかるというのが当たり前の状況であれば、明らかに有効だと言えます。一方で、内視鏡のみでしか見つけられないような早期胃がんが胃の透視による検診でどれだけ見つけられるのかは、あまり検証されていない難しい問題だと思います。通常実施されている胃の検診は、内視鏡よりも胃の透視、特に職域を通じてのものだと思われませんが、がん登録情報を用いた精度管理がなされないままに検診が行われていることは問題です。

そもそも現状の検診方法を評価した上で、使用可能な社会インフラを使うべきなのに使っていないことが問題だと思います。さらに新しい検診方法を導入する場合は、本当に良いものを残し広めて行くというスタンスが求められています。情熱だけで検診を実施するのではなく、情熱をサイエンスに昇華させるがん検診の仕組みを社会として持たないといけないと思います。

さらに、何歳まで検診を行うかも問題です。国の目標には、がん対策の指標として75歳までの年齢調整死亡率が用いられておりますが、75歳で終わりにするか、それともそれ以上まで実施するのかということは、社会の中で議論して決めていくものになると思います。

エクソソームなどの新しい検査方法が次々と出てきている中で、実際にそれらの有効性を評価することは大切なことです。例えば、普通の検診と平行にこれらの新しい検査方法を行えば、少なくともどのレベルの信頼度なのかの比較ができるはずです。

愛知県の2020年国勢調査情報によると、胃がんの検診の対象となる50歳以上の人は330万人です。2年に1回胃がん検診を実施するとすると、100%の受診であれば165万人が対象人数となります。これだけの人数を対象に、2年に1回の間隔で、しかも実臨床を崩すことなく実施できるかどうかを考える必要があります。いかなる最新の

検診においても、最新の検診方法の提供の実現可能性を考慮する必要があります。そこが、対策型と任意型の棲み分けのポイントになりますし、議論が必要な点だと考えます。

V. 質疑応答 & ディスカッション

松尾 画像診断における過剰診療の問題について、長縄先生にお尋ねします。例えばBRCA1/2変異は、乳がん、卵巣がん、膵臓がんのハイリスク因子であり、これらのがんに対するサーベイランスが必要であることに異論はありません。だが、研究が進むほどに、それ以外のがんとBRCA1/2変異の関連が明らかになり、臨床上考慮されるがんサーベイランス対象がんがどんどん増えることになるのではないかと。BRCA1/2変異を持っているだけで、どこまでも検査をしなければならなくなります。やり過ぎを懸念するのは間違いでしょうか？

長縄 仰る通りで、いろいろと広がってくると難しくなってキリがありません。また、その他の遺伝子も出てくることも予想されます。そのため、ハイリスクに何らかの適切な設定がないと画像診断は破たんします。名古屋大学では、住民検診の読影から手を引いた経緯があります。そこに注力する体力がないということが理由ですが、大きな課題だと思っています。

濱嶋 任意型検診においては、個人の理解を図るためにも、佐谷先生が取り組む科学的技術を活用したがん検診が非常に重要になることだと思います。

佐谷 遺伝子を用いた検査は、まずは任意型検診としてエビデンスを蓄え、良いものは将来的に対策型に落としていくのが自然的な方法であると思います。また、松尾先生ご指摘のように、信頼性が高いと既に評価されている検査と並行して行った群により、遺伝子検査の信頼性を見て行くことが大事だと思います。

リキッドバイオプシーを用いて、がんを発症している患者の感度、特異度を検出すると、既に優れた管理下で実施することで精度を出すことが出来るようになってきました。さらに検査会社が安定した数値を出すことができれば、任意

型に落としこめるようになるのではないかと思います。

直江 任意型では様々な腫瘍マーカー検査が提供されていますが、その中で今のところ明らかにエビデンスになりそうなものはまだ少ないのかというのが第1点、第2点目は、任意型で良さそうなものを対策型に持ってこようという先行事例は海外でまだないのか、教えていただければと思います。

松尾 アメリカがん協会の対策型検診のガイドラインを見ると、新しいものは入っておらず、対象年齢や頻度などが違うくらいで、日本の基準とあまり変わりません。バイオマーカー的なものを推奨して出している状況もアメリカではないものと思われます。示唆的なエビデンスがある程度あるという点では、ピロリ菌の話はリスク層別ということ踏まえた上での検診になる可能性があると思います。リスクが高い際に内視鏡によるサーベイランスを続けていけば早期で見つけることは可能なので、除菌するかどうかは除いても、ピロリとピロリペプシノーゲン、あるいはピロリ単独で胃がん検診のリスク層別化というのは、現在のピロリ感染者が多いこの日本においては、あと数十年は意味のあるものになるのではないかと期待します。ただし、このような実験的な検診をする際には、がん検診層別化のためのエビデンスに出来るような仕組みで実施される必要があると思います。

濱嶋 対策型は税金を使うために、きちんと社会や地域が利益を上げるようなエビデンスが必要であり、行政のサービスですから平等である必要もあります。しかし、本当に効率を上げて地域での損失を減らすということになると、平等性はなくなります。ハイリスクに絞ると、ローリスクだから参加資格が無いことになり、平等性は崩れてしまう。つまり、対策型検診に関しては、精度が高く、かつ地域にとって利益があることを証明しなければいけません。一方、任意型というのは、お金は参加者が出すわけだから、参加者がOKと言えればよいことになります。参加者が納得できる情報を提供すればよく、そうすると感度と特異度だ

けで済みます。二泊三日の100万円、200万円と高額のもので、遺伝子も含めて検診するというサービスがあるわけですから、任意型ではやれるのです。ですから、任意型と対策型は、別の世界で議論すべきなのです。

松尾 平等性は大事なことであるが、その議論そのものが悪平等をもたらしているような気がします。平等性がないと言っているのは役所の人間であり、平等性がなくなると言って及び腰になっているのではないか。公衆衛生的に国民を守るという観点からすれば、良くない悪習を続けていることになるのではないかと考えます。

直江 集団的には最初は任意でやるしかない。ただ任意も、例えば大企業検診等に乗かって、リスクで層別化して、「あなたはハイリスクだから、こういう検査が必要です。あなたはローリスクですけど、こういう検査が必要です」ということを並行して実施する。ハイリスク者は、例えばキッドバイオプシーを2年に1回ずつやっていく。それを前向きにずっと見ることによって何年後にどうなったかという既存の方法と抱き合わせて実施して、評価する。それでエビデンスのあるものについては、それを対策型に持っていった場合、いくらのコストといくらのベネフィットを得るかを行政が考えればいいということですかね。

松尾 行政あるいは行政担当者としては、リスク情報は絶対に持ちたくない。どこどこに住んでいるある人はBRCA1/2陽性で乳がん・卵巣がんの高度のハイリスク者である、といった情報は見たくないはず。個人としても行政にそのような情報を知られたくない。求めているものが同じものであるとすれば、社会システム、ここではマイナンバーカードのようなものの中にそういう情報を搭載し、それを個人がコントロールする機能さえ入れれば、がんリスク情報をがん検診に利用する事が可能かもしれない

直江 自分が管理するということになりますか。

松尾 そうです。

長縄 現在、任意検診はある意味で野放しに行われており、任意検診でFDG-PETとかキッドバ

イオプシーによって、例えば膀胱にがんがあるらしいというような話が出てきた患者さんに対して、我々が病院において保険診療で濃密な精密検査をしているわけです。これは、お金がある人は勝手に見つけてきたがんを保険で調べてもらえるが、お金がない人はそれに引っかけられないということになり、かなり不公平な世界じゃないかと思えます。これについて、医療政策的な議論は行われているのでしょうか。

濱嶋 私が関与しているアジアの国々は感染症対策で手一杯であり、がんと診断された途端に鎮痛剤だけを処方して、「もう来なくていいよ」というのが現状です。平等性というのは、地域の豊かさや文化によるものであって、サービスの違いが主張できる国や地域というのは、限られていると思えます。

長縄 日本では、将来、保険が逼迫してくると、任意型で認めたものは任意型で精査するという議論が出てくるのでしょうか。

松尾 がん登録のデータから、居住地ごとの社会経済的な格差ががん死亡の格差に影響を及ぼしていることは明らかです。もし任意型検診が受けられるか否かが地域の社会経済格差により異なるとすると、地域間格差にさらに拍車がかかるかも知れません。なので、任意型に偏ること無くがん検診を行う事が大事であると思えます。

直江 任意型でなかなかエビデンスが出ないという話で思い出すことは、日本の早期がんの患者さんがどういう機会に診断されているのかということ調べてみたデータを前に見たことがあります。血圧とか糖尿とかにおいて、開業医さんに健康相談をした時に、胃の調子が少し悪いとか、糖尿病が少し悪くなったということで検査してみると、どうも少しおかしい。そこで専門病院に行くという患者さんの割合が結構多いですね。そういうものが全くなければ、任意型検診でやると結構エビデンスが出てくるように思います。ただ日本は保険で恵まれているので、本来かかっている医療機関で何らかの機会に検査をされて引っかけられるのも、結構大きい。そこはなかなか統計には載りにくいと思います。

濱嶋 開業医に診てもらっている人達は、がんが見つかりやすいということについては、確かに、膵臓がんが診断される人には、黄疸が出てからエコーをとって膵臓がんが見つかる人と、定期的に腹部エコーを実施し、膵臓がんを調べる糖尿病の人がいます。膵臓がんによって糖尿病も起こるし、糖尿病を持っている人は膵臓がんも起こるといことがあって、黄疸が出る前に膵臓がんが見つかるわけです。糖尿病の人は見つかるが、受診していない人は、膵臓がんは黄疸が出るまで見つからない。受診による膵臓がんの早期発見のチャンスは大きいと思います。

松尾 そういう情報をトレースする仕組みがないことも問題です。レセプトにつなげることもできないし、どういう経緯でがんになったのかを見る仕組みも必要だと思います。

佐谷 膵臓がんは最も生命に脅威に感じる疾患ですから、多くの研究者が膵臓がんの早期検出法開発に挑戦しています。膵臓がんは95%の症例に*KRAS* 遺伝子(発がんを促進する*RAS* がん遺伝子の一つ)の変異があります。もちろん膵臓がんになる前にも、すでに*KRAS* 変異は慢性膵炎の段階でも起こっていることは知られていますが、cfDNA で*KRAS* の変異が検出できるというのは、ある程度がんが大きくなっているということなので、セルフフリーDNA で*RAS* の変異を検出するのは膵臓がんの診断にはかなりの決定盤になる可能性があると思います。将来、任意型検診で使うためにも、多くの症例で臨床研究を行う必要があります。その際、エビデンスに縛られて先進的な検査や医療がスムーズに開発されて行かないと、欧米に比べて国民は恩恵を失ってしまうことを懸念しています。

松尾 エビデンスのある・なしが呪縛になって、結局、新しいアプローチが出来なくなっていることが問題だと感じています。膵臓がんに関連して言えば、愛知県では膵臓がんはメジャーながんに次いで死亡が多い。その原因が早期に発見できていないことにあるのなら、早期に発見できる方法で、短時間で実施可能な、高額でない、侵襲性が低いといった特性を満たす検査を作っていく必要

があるということになります。

佐谷 膵臓がんの治療の現状は、手術後に抗がん剤治療を行う昔の方法とは違い、先に抗がん剤を用いて治療を行い、がんを小さくしてから手術する方法が増えています。それによって、かなり予後が改善してきていると感じています。

長縄 最近のCTが非常に高性能化することで、多くの医師がどんな疾患でも全身を撮るようになってきました。そうすると、元の疾患のほかのところを見ることになるため、偶発的にがんが見つかるケースが高い確率で生じて、有意な病変が見つかります。膵臓がんもPanINといって、早期の膵臓がんを示すような画像所見が明らかになってきているということと、CTでも極小的な萎縮とか、MRCPでは膵管も見えますし、加えて、膵臓のフォーカスした拡散強調であれば、かなり小さな病変も見えるので、超音波、内視鏡の前にそういったものを使うことは、膵臓がんの予後改善につながるのではないかと思います。ただし、全員に高度な画像診断を行うことはできないため、対象を絞ることが必要になります。

若林 AI診断の画像の変化は、近い将来、高精度のCTで自動的にAIで何パーセントの確率とかが出てくる可能性は高いのでしょうか。

長縄 可能性はあると思いますが、現状は膵臓専門とする画像診断医が診る方が確率は高いと思います。AIが得意なのは、非常に多くの情報を統合化することです。リキッドバイオプシーであるとか、遺伝的な背景であるとか、アルコールに弱いとか、そういうものがVNA (Vendor Neutral Archive) という電子カルテの統合サーバーに入っておりますので、それらを画像も含めて全部集めて、「この人は危ない」と教えてくれるようなことができると思います。もちろん、膵臓だけに特化した画像AIは作れますが、作ったとしても、教師データを作っているのは人間ですから、多分それを超えることはないと思います。

濱嶋 画像診断で使うAIというのは一つですか？それとも、いくつかあって、みんなが勝手に判断の基礎となる情報を入力しているのでしょうか？入力しているデータが違ってくれば、違うAIを

使うと違う判断になるということになると思うのですが、それはどうですか？

長縄 教師データで偏ったデータを使ってしまうと、オーバーフィッティングと言いますが、その施設ではパフォーマンスはよいが、他所の施設に行くと全然ダメだというAIがたくさんあります。汎用性の高いものを作るのは非常に難しいことで、技術的な問題のほかにも、許認可や責任、個人情報などの社会的な問題がこれからの進展に関わるものと思います。

濱嶋 今後のAIの展開は国による違いもあるでしょうが、日本では学会または企業が中心となる可能性はあるのでしょうか。

長縄 日本医学放射線学会では、全国の大学病院からたくさんの症例を集めた日本医用画像データベース (Japan Medical Image Database : J-MID) を構築しています。しかしAIを作ろうとすると教師データのラベリングに膨大な費用がかかり、学会レベルでの実現はかなり厳しいため、企業が作成したAIをJ-MIDのデータベースで審査するという方向で展開を検討しています。

若林 画像診断として、今後検診に伸びていくと思われる診断法はどのようなものがありますか。

長縄 フォトンカウンティングCTという高精度のCTは、ますます精密になっています。MRIについては、中国のUnited Imagingという会社が作った5-teslaのMRIがあります。これはもちろん集団検診には使えない高級マシンなので、潤沢な資金のある施設でないと使えませんが、任意型のものには素晴らしい画像を提供してくると思います。加えてAI技術を使った低磁場の0.55-teslaです。10分の1の磁場で相当よい画像が出てくるようになったので、それらを使って膵臓の検診とか、卵巣を見るとか、脳を見るとか、いろんなことができると思います。

さらに、3Dの超音波をどう使っていくかが鍵になると思います。加えて、光超音波で非常に細かい手の血管等も見えるので、動脈硬化の早期診断も出てくるかもしれません。

若林 女性に多く乳がんが発生しているのに、痛いからという理由でマンモグラフィーの検診率が

低下している状況があります。この3Dの超音波によって状況が改善することになりますか。

長縄 3Dの超音波は、多分精度はあがると思いますが、非常に枚数が多いので誰が見るのだろうかというところでAI技術が期待されると思います。痛くない乳がん検診については、DWIBS (全身MRI検査) というMRの方法で、任意型の検診を行っている会社があります。将来は伸びていくと思いますが、まだエビデンスがしっかりとしていません。

若林 膵臓がんのRAS遺伝子の変異のことですが、膵臓がんをはじめ難治性のがんはまだたくさんあると思います。脳腫瘍もそうですが、そういったものは今後ますますcDNAやエクソソームなどで出てくるのでしょうか。

佐谷 基礎研究のレベルでは、おそらくこれから加速度的に出てくると思います。エクソソームはかなりの可能性があると思います。細胞膜が膨らんで引きちぎられる感じが出てきますので、がんの膜上で起こっている変化を如実に再現することができ、それを複数の抗体を用いて臨床検査に持ち込もうとする開発が進んでいて、かなりよい感度で検出できるようになっています。

KRASは膵臓がんでは非常に変異率が高いので、まずはKRAS検出からスタートしていくものと思います。それと同時にエクソソームは、中に含まれているマイクロRNAも検出範囲になってきますので、今後臨床検体を用いた基礎研究が行われ、それをもとにがんがあることが分かっている患者さんの治療効果評価や再発診断、次にそれが早期診断に使えるかどうかということ、最終的に任意型検診に落とし込めるかがポイントになってくると思います。

松尾 かなり早期のものを見つけられる新しいバイオマーカーをどのように取り扱うのがよいのでしょうか。成人T細胞性白血病のように発症直前が把握出来るような新たな感度の良いマーカーが出来たとしても、実際に発症しないと治療に踏み込むことはできません。このような状況をどのように扱うかは、サイエンスの応用を考える上で重要だと思います。

佐谷 介入のタイミングについては、非常に難しいと思っています。リキッドバイオプシーで再発検出検査をするときに我々が直面している問題は、最初はポジティブだった患者さんが、治療をするとネガティブになる→ネガティブになる→ネガティブになる。そして4回目にとった時にもポジティブになったというような場合です。このときに画像診断ではまだ再発が認められていないときに、果たして治療を行うか否かについて、今まさに議論しているところです。介入する/介入しないという臨床研究を地道に実施する方法以外にはないのではないかと。少なくとも画像で次に現れてくるまでの時期を延長できるというようなデータがでてくれば、これはまた任意型の検診に持っていけるとしています。

直江 リキッドバイオプシーの世界は非常に高感度に展開しており、例えばKRASの上皮性腫瘍が見つかるようになった時に、多分すぐ必要になるのは、「じゃあ、どこにできたか」というのが、画像診断です。だからリキッドバイオプシーと画像診断は、車の両輪ですよ。

佐谷 その通りです。

直江 どこに何ができたか、その次に治療介入ができるか、あるいはする必要はあるのか、例えば、何かレーザーとか、光免疫療法とか、ピンポイントでそれを消滅することができれば、エビデンスかどうかというのはともかく、患者さんが安心するということも、これからの医療の一つの側面ではないかと思っています。私は癌を抱えながら毎年検診しなきゃいけない人と、いや、見つかったけれども、ポリープの段階で取ってもらったからしばらく安心だというのは、どちらを選ぶかというところ、ほとんどポリープで取ってくださいでしょ。つまり、治療法も進歩すれば考え方も変わってくると思います。ただ、検査法だけ進歩して、治療とのギャップが生じると、そこで新たな医療の問題が起こり、むしろ患者さんの不安が増すという。ここは非常に重要なポイントじゃないかなと思いました。

長縄 今後は、リキッドバイオプシーで「どこかに癌があるから見つけるように」というオーダー

が我々のところに来ることになると思います。その際には、セラノスティックスという治療と画像診断を融合させた方法の導入が期待されると思います。例えば、前立腺癌の治療では行われており、日本ではまだ認可が出ていないため、有名な俳優がオーストラリアにまで行ったということがニュースになりましたが、診断から治療までを一気通貫でできるようなものが、世界的に開発が進んでくると思います。

佐谷 そこが、私たちもポイントになるだろうと思っています。フッ素で標識したPETプローブを使ってがんを検出し、同じ化合物でフッ素をアスタチンなど α 線を出す核種に変更して治療に用いていくというスマートな方法として今後の治療に用いることができるとよいと思っています。

若林 脳腫瘍への活用は可能でしょうか。

長縄 脳の場合はBBBがあるし、それを超えられたとしてもグリオーマは厳しいとしか言いようがありません。

若林 個人情報の管理や年齢の問題はどうですか。何歳まで行くかということの動向は今後どうなるのでしょうか。集団検診を75歳で制限するのはどうなのか。

濱嶋 年齢は難しい問題です。検診現場で、年齢を隠したり、参加できる年齢ではないのに受診させてくれという方もいます。地域の検診などでは、住民の不満を高めないように対応しているのが現状だと思います。

松尾 がん治療に年齢制限がないように、がん検診にも年齢制限はないと思います。最新の治療を何歳まで公的保険で行うかということと同様の議論の中で、検討されるのではないかと思います。

直江 一方で、がん検診の受診率はなかなか向上しません。これも大きな問題です。数字が曖昧になっていることも問題だと思います。

松尾 受診率の測定が間違っているのではないかと。対策型検診と企業が実施する任意型検診のなかの対策型検診のような検診を突合する仕組みがないことが、受診率が低く報告される原因になっているのではないのでしょうか。

佐谷 患者さん自身で管理できる健康情報や医療

情報を統合した「パーソナルヘルスレコード (PHR)」が本格的に稼働していくことは、研究者の立場からすると非常に素晴らしいことです。患者さんの貴重な過去の検体やデータを再利用できるようにするためには、患者さんに再同意を取りに行く必要があるのですが、スマホからあなたの検体やデータを用いて解析を行いたいと連絡をして、同意を頂くことが出来たら、一瞬にして解析できる事になるからです。将来、自分自身の診療データと任意型などの検診データとがともにパーソナルヘルスレコードの中でオーガナイズされるようになるとすれば、「あなたは5年ほど検査に行っていない」との情報を送れるようなことになり、もっと受診率が上がるようになると思います。

直江 以前から、データの利活用に関しては、リンクの重要性和セキュリティの問題が共存してきたと思います。データは誰のものかと考えると、医療機関でもドクターでもなく患者さんのものであり、その都度同意を得るためのツールとしては、PHRしかないというのが現状です。しかし、そこまでのリテラシーが国民全体に及んでいるのかまだまだと言えます。また患者さんの多くは他人任せであり、高齢化が進めば、できるかどうかも問題である。

一方、検診を実施するための予算額は、対策型に任意型や企業型のものを含めると、結構な金額が投じられているものと推測できます。それが、本当に役に立っているのでしょうか。検査結果が十分に反映されているのでしょうか。必要な人達に届けられているのでしょうか。本当に必要な検診

が実施されているのかという観点から、ずいぶん改善の余地があるのではないかと思います。医療には査定やガイドラインがあるが、予防の世界は自由診療であるために自由にやっているように思われる。

松尾 子宮頸がんワクチンの登場は、これからの状況を変えるものになると思います。またピロリや肝がんなどの感染関連がんにおいても、感染をコントロールできるようになってきているところで大きく状況が変わっていくでしょう。ピロリ菌の感染率が自然減少している中、胃がんの罹患率が非常に低くなる状況が近未来に現れます。その時、現在行っている胃がん検診は本当に必要なか？ということになるでしょう。肝臓がんに関しても HCV がコントロール可能となったことで、加速度的に罹患率が下がっていくでしょう。

原因となるものが減ることに伴って検診も自ずから変わっていくべきだと考えられますが、変わらずにきたのが現状であると言えます。新しい方法や疾患のトレンドを踏まえた上で対策型検診を考えて行く必要があると思われま

若林 今の検診の問題点、今後の方向性とその模索について、また新たな診断法や取り入れるべき診断内容などについての具体的な議論を行うことが出来ました。数年後の変化を感じさせるあたらしい情報もいただくことができ、非常に有意義な座談会であったと感じております。

直江 私自身が非常に楽しみにしていたテーマであり、実際に勉強にもなりました。みなさまのご協力により、期待を上回る議論ができたことを感謝申し上げます。ありがとうございました。