

スクリーニング

公衆衛生学 2010 年 6 月 14 日*¹ 中澤 港 (nminato@med.gunma-u.ac.jp)

1 スクリーニング (Screening) とは？

定義 「迅速に実施可能な検査，手技を用いて，無自覚の疾病または障害を暫定的に識別すること」(The CCI Conference on Prevention Aspects of Chronic Disease, 1951)

特徴 集団を対象に・すばやく実施可能な方法で・無自覚の障害を暫定的に識別

主な目的 疾病の早期発見，早期治療＝二次予防

他の目的 ● ある疾病のハイリスク群の検出＝一次予防*²

- 集団の特性の把握「集団診断」

ポイントは，**スクリーニングを受ける対象集団が患者ではなく，症状のない人であること**と，基本的に二次予防なので，**発生率は下がらず*³，早期発見と早期治療により死亡率を下げるだけであること**（ただし，死亡率が下がるためには，有効な早期治療が既知である疾病でなくてはいけない*⁴）。

最近，問題になっているのは，もしスクリーニングを受けなかったら，一生，その病気が発症しないままで済むのに，スクリーニングを受けたために，ごく早期の段階で発見してしまうことがあるという「過剰診断」である。これは，後述する「リードタイム」とは別の問題であり，過剰診断と過剰治療をより多く受けるほど（実際は害であるのに），スクリーニングを受けたおかげで健康と生活が保たれたと信じる人が多くなりがちである。

1.1 事例

米国人女性の乳がんスクリーニングについては，複数の機関により矛盾する勧めがなされている（ギーゲレンツァー，2010）。

全米がん協会 40 歳以上の女性に，毎年または 1，2 年おきに X 線検査と医師による視触診を受けることを奨励。20 歳以上の女性が毎月自己触診することを奨励。

国立がん研究所 40 歳以上の女性に，毎年または 1，2 年おきに X 線検査と医師による視触診を受けることを奨励。自己触診は勧めない。

米国疾病予防サービス・タスクフォース 50 歳以上の女性に，1，2 年おきの X 線検査を勧める。視触診には意味がないと主張。自己触診も勧めない。

乳がんについては，カナダ，スコットランド，スウェーデン，米国での大規模な RCT の 10 研究の知見（参加者は 50 万人以上）から，(1) スウェーデンの 40 歳以上女性約 28 万人について，乳がん検診を受けた人では 10 年間の乳がんによる死亡率は 3/1000，受けない人では 4/1000 であったこと，(2) 10 研究のすべてにおいて，40 代では検診受診の有無は死亡率に有意な影響を与えていなかったこと，(3) 50 歳以上の参加者があった 8 研究の中では，3 研究で乳がん死亡率が有意に低下し，4 研究でわずかに低下したものの有意ではなく，1 つの研究では死亡率の低下がなかったこと，(4) 医師の視触診は X 線検査に加えられても死亡率低下に寄与しないし，経験を積んだ医師による視触診があれば X 線検査の付加的効果はわずかしかないこと，(5) 定期的な自己触診は死亡率を下げないのに乳がん発見数は増えるので，無益な肉体的，身体的ストレスに患者がさらされることになること，等々がわかっている。

しかも，偽陽性の問題もある。乳がんでないのに X 線検査で陽性と出ることにより，多くの場合は生検などの侵襲も伴う

*¹ 2010 年 12 月 2 日一部加筆修正

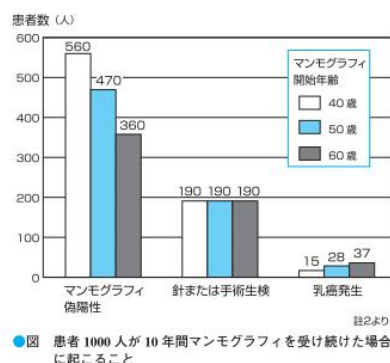
*² その疾病を発症してはいないけれども，高い確率でその疾病発症につながる前駆物質をマーカーとしてスクリーニングを実施し，その人たちがとくにその疾病発症に至らないようにケアすることで一次予防も可能になる。この場合は発生率が低下するはずである。

*³ ただし検出されたハイリスクグループを対象に一次予防を推進すれば発生率を下げることもできる。

*⁴ 早期治療してもしなくても死亡率に大差がない場合，治療による QOL の低下とのバランスが考慮されるべきだけれども，あまり考慮されていない。

精密検査を受けた後で乳がんでなかったとわかり、不要なコストを支払ったことになる。ギーゲレンツァー (2010) によると、初めて乳房 X 線検査を受けた 26000 人の女性を調べたところ、陽性だった女性で、その後 13 ヶ月以内に乳がんを発症したのは 10 人に 1 人の割合しかいなかった。9 割は偽陽性だったことになる。しかも 40 代の方が 50 代より乳房組織が密なため偽陽性率は高い。放っておいても進行しない乳がんもあることや、X 線曝露によってがんを発症する可能性があるという問題もある。40 歳から乳房 X 線検査を受け始めた女性 1 万人当たり、2 人～4 人は放射線曝露が原因で乳がんになり、そのうち 1 人は死亡するという推定もなされている。

2010 年 2 月から 3 月にかけて週刊医学界新聞に連載された記事 (李, 2010) は、2009 年 11 月に米国疾病予防サービス・タスクフォースが発表した新しい乳がんスクリーニング勧告 (U.S. Preventive Services Task Force, 2009) を巡る論争を伝えている。この新しいガイドラインでは、(1)40-49 歳では定期的なマンモグラフィは実施すべきではない、(2)50-74 歳では 2 年おきのマンモグラフィ受診を勧める、(3)75 歳以上に対する定期的なマンモグラフィの有効性を支持する証拠はない、(4) マンモグラフィに加えて医師の視触診をすることの有用性を示す証拠はない、(5) 自己触診を教育すると不要な生検・画像診断が増える証拠があるので、自己触診を教育しない方がいい、とあり、ギーゲレンツァーの指摘と概ね一致しているが、メディアは「マンモグラフィで早期発見されたおかげで助かった」という 40 代の患者を紹介し、ハーバード大学医学部放射線科教授は、ワシントンポスト紙で「マンモグラフィのおかげで何万人もの患者が助かっているのに、タスクフォースのバカどもはこれを止めたがっている。正気の沙汰ではないし、倫理的にも悖る」とコメントするなど、ヒステリックな非難が相次いだ。実は非難の多くは誤解に基づいており、例えばタスクフォースの勧告には『40 代ではルーティンの検診として実施するのではなく、マンモグラフィを実施するかどうかは個々の患者が医師と相談して決めればよい』と明記されているが、いつの間にか『新ガイドラインは 40 代の女性にマンモグラフィをすべきでないとやっている』という誤解が広まったのは不幸であった。



2 スクリーニングにおけるバイアス

自己選択バイアス 英語では self-selection bias。選択バイアス（標本が母集団を正しく代表しないことにより起こる偏り）の 1 種。検診受診の有無がランダムに割りつけられるのではなく受診者の自発的な選択に任せられている場合、受診したいと思う者は、受診したくないと思う者よりも比べて自分の健康に関心が強く、受診以外の因子（禁煙、運動、適切な食事など）の条件が良い傾向が出るため、良い生活習慣を守っている者が多い受診者の方が死亡率が低くなり、受診の効果が過大評価される。このことを自己選択バイアスという。関連して、健康労働者効果 (Healthy Worker Effect) も選択バイアスの 1 種で、何か重大な健康上の問題がある者（進行した糖尿病や肝硬変の患者など）は健康な人と同じようには働けないため、勤労者を対象として調査を行うと、比較的健康的な人ばかりが対象集団に含まれることになり、そのような集団の死亡率は一般集団における死亡率より低くなるのが自明である。

リードタイムバイアス 英語では lead time bias。スクリーニングを受けてある疾病が検出されるのは、一般に臨床症状が出て検出されるより早くなる。この時間差をリードタイムという。結果として、スクリーニングによって検出された患者の方が早期になる傾向があるため、生存時間が長く見え、検診による延命効果が過大評価される。このことを

リードタイムバイアスと呼ぶ。

レングスバイアス 英語では length bias。多くの人が定期的にスクリーニングを受けていると、進行の遅い（経過が長い）症例は検出されやすいけれども、進行が速い（経過が短い）症例は検出されにくいので、検診受診群は母集団よりも進行の遅い患者を高い割合で含むことになり、死亡率が低く見え、受診による死亡率低下効果を過大評価することになる。このことをレングスバイアスという。

3 スクリーニング実施の原則

スクリーニングを行う対象疾患は、原則として以下のすべての条件を満たすべきである (Wilson JMG and Jungner G, 1968)。

1. 目的とする疾患が重要な健康問題である
 - その疾患の頻度が高い (eg. がん検診)
 - 緊急な対処が必要 (eg. 新生児代謝異常検査)
2. 早期に発見を行なった場合に、適切な治療法がある
 - 治療法がないと「負のラベリング効果」(例外あり)
3. 陽性者の確定診断の手段、施設がある
4. 目的とする疾病に潜伏期あるいは無症状期がある
5. 目的とする疾病に対する適切なスクリーニング検査法がある
 - 「適切な」は、費用や判定に要する時間も含む
6. 検査方法が集団に対して適用可能で、受け入れやすい
7. 目的とする疾病の自然史がわかっている
8. 患者、要観察者に対する追跡 (follow-up) システムが確立している
9. スクリーニング事業の費用－便益が成立する
10. スクリーニングの意味、内容が受診者に周知されている
 - 過度な期待をしない
 - 不要な争いを避ける

Wilson and Jungner の報告書から 40 年を経て、ヒトゲノム解読が完了した現代に、スクリーニングをすべき基準を再度見直そうとした論文が、Andermann らにより最近多数 publish されている。Andermann *et al.* (2008) は、この 40 年に出現した新しい基準として以下のポイントを挙げている。

1. スクリーニングプログラムは、需要の認識に対応して行われるべきである。
2. スクリーニングの目的が最初の時点で定義されているべきである。
3. 明確に定義された対象集団が存在すべきである。
4. スクリーニングプログラムの有効性について、科学的な証拠が存在すべきである。
5. スクリーニングプログラムは、教育、検査、臨床サービス、プログラム管理を統合すべきである。
6. スクリーニングの潜在的なリスクを最小化するメカニズムを含む質の保証が存在すべきである。
7. スクリーニングプログラムは、インフォームドチョイス（十分な情報提供を伴った上での選択）、信頼性、患者の自律性の尊重を確証すべきである。
8. スクリーニングプログラムは、対象集団全体に対して公平なアクセスを推進すべきである。
9. 実施後の結果から、スクリーニングプログラムの評価が計画されるべきである。
10. スクリーニングの総体としての利益は、有害事象（による損失）を上回っているべきである。

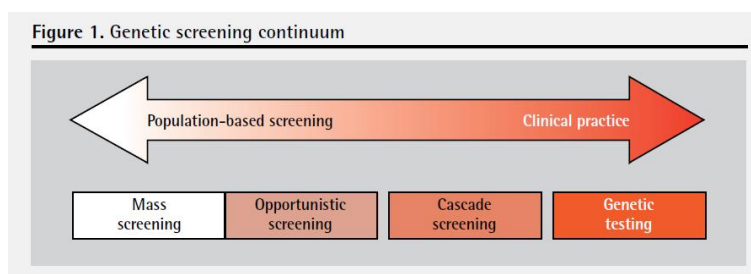
これらの点を踏まえ、Andermann らは、遺伝的スクリーニング (genetic screening) の実施についての考察を展開している。Andermann *et al.* (2009) はガイドラインであり、Andermann and Blancquaert (2010) はプライマリケア専門家へのメッセージである。このことには、倫理的問題が大きくかかわってくるのは自明であろう。玉井 (2006) が指摘するように、遺伝情報には以下 3 つの特殊性がある。

- 不変性・予見性：生涯変わることがなく、ときに将来の発症を予見しうる。
- 個人特異性：DNA の配列そのもので個人を特定しうる。
- 家系内共有性：血縁者の遺伝的リスクまでもが否応なく明らかにされうる。

とくに家系内共有性があることにより、家族が受けて遺伝子疾患をもっていることが明らかになった場合、自分が遺伝診断を受けなくてもかなりの確率で同じ疾患を発症する可能性があることがわかってしまうため、自己決定の意味が問い直されることになる。玉井 (2006) は、出生前診断^{*5}のために遺伝外来を訪れたある女性の語りを紹介している。

重い障害をもつ子どもがいる。次は健康な子がほしい。でも、上の子の存在を否定しているような気がして、出生前診断を受けることに罪悪感を覚えてしまう。似たような状況にある人はみんな受けてるじゃないか、と言い訳を考えている自分がいやだ。でも、もうひとり同じ障害の子が生まれたら、育てていけるだろうか。

Andermann and Blancquaert (2010) の主要なメッセージは、『遺伝的スクリーニングは無症状の個人からなる特定の集団に系統的に提供される公衆衛生プログラムの一種であり、ハイリスクであると同定された人々に予防、早期治療、あるいは再生産上のオプションを提供することを目的としている。通常の臨床ケアに比べてスクリーニングによって付加される利益を確実にし、意図しない有害事象（不必要な不安とかレッテル張り）を予防できるかどうかは、スクリーニングプログラムのデザインと実施（対象者の募集方法、提供される教育とカウンセリング、スクリーニングのタイミング、検査的中率、利用できる介入、監視メカニズムとセーフガードの存在を含む）にかかっている。経済的な関心だけでスクリーニングプログラムを計画すると、プログラムの有効性、受容可能性、適切性が示される前にスクリーニングを導入し拡大してしまうような市場原理に基づいたアプローチにつながるかもしれないという心配がだんだん大きくなってきている。どのような医学的介入についても、遺伝的スクリーニングは有害なことより多くのよいことをすべきという道徳的要請がある。これは、個人あるいは家族の視点からだけではなく、対象集団や社会全体としての視点からみてもいえる』ということである。これを踏まえて彼らは、『プライマリケアの専門家は、患者に対し、新しい遺伝技術あるいはゲノム技術の利点とリスクについて十分に知らせることと、それによって彼らがより十分なインフォームドチョイスができるように力を与えることによって、彼らが急速に変化しつつある多様な遺伝的スクリーニングサービスとどのようにつきあっていけばいいか助言する役割を果たしている』と結論している。遺伝的スクリーニングはマススクリーニングから遺伝子診断までの連続体であり（下図）、そのどの場面でも、患者と直接接するプライマリケア医の役割は重要である。



^{*5} 母体内で育ちつつある胎児の健康状態を、生まれる前に把握するために行われる種々の検査と、それらの検査結果に基づく診断行為の総称。広義の出生前診断は、妊婦や胎児の健康管理に有用であり、適切な分娩方法・分娩施設を選択することや、出生後すみやかに適切な医療的処置を行うためにも役立つものであり、妊娠の全期間を通して必要に応じて行われる。一方、狭義の出生前診断とは、胎児の疾患を積極的に発見し、妊娠を継続するか否かの判断材料とするために、中絶可能な時期（妊娠 22 週未満）に検査結果が出ることを前提として行われる。後者が優生思想につながるものが倫理的に問題となる。胎児にとっては、自分の存在が抹殺されるかどうかを決めるのに使われる情報なのに、その胎児の生体情報にアクセスする権利が親にあるのか？

4 スクリーニングの評価

- 有効性（感度、特異度）と信頼性（再現性）、迅速性、簡便で安価であることが求められる
- 有効性の中では、一般に、陽性となる人を精密検査するための前段階として行うので、感度が高いほうがいい
- 有効性を評価するにはスクリーニングに用いる検査とは独立した確定診断（臨床診断あるいは既に確立している Gold Standard の検査法による）がなされる必要がある
- 有効性の指標^{*6}を、クロス集計表を使ってまとめると以下の通り

	疾病	健康
陽性	a	b
陰性	c	d

- 感度 (sensitivity) = $a/(a+c)$ ※ positive in disease と覚えるといい。
 - 偽陰性率 = $c/(a+c) = 1 - \text{感度}$
 - 特異度 (specificity) = $d/(b+d)$ ※ negative in health と覚えるといい。
 - 偽陽性率 = $b/(b+d) = 1 - \text{特異度}$
 - 陽性反応の中度 (positive predictive value) = $a/(a+b)$
 - 陰性反応の中度 (negative predictive value) = $d/(c+d)$
 - 陽性尤度比 = $(a/(a+c))/(b/(b+d)) = \text{感度}/(1 - \text{特異度})$
 - 陰性尤度比 = $(d/(b+d))/(c/(a+c)) = \text{特異度}/(1 - \text{感度})$
- 陽性反応の中度や陰性反応の中度は、そのスクリーニング方法の感度、特異度のほか、対象となる集団において疾病の人がどれくらいいるか、すなわち有病割合に依存する。有病割合が小さい（即ち稀な）病気では、 $(a+c)$ が $(b+d)$ に比べて遥かに小さくなるため、感度や特異度が高くても $a < b$ となる場合がありえ、その場合には陽性反応の中度は低くなってしまふ。
 - 信頼性は、検査再検査信頼性 (test-retest reliability)、施設間差 (inter-institute difference) が小さいこと、測定者間差 (inter-rater difference) が小さいことなど
 - test-retest reliability は、同じ対象者に同じ検査をしたときに結果が一致することで、 κ 係数が有名な指標。 κ 係数とは、実際の一致率と偶然の一致率の差を、1 と偶然の一致率の差で割った値で、完全一致のとき 1、偶然の一致と同じとき 0、それ以下で負になる。

5 ROC 曲線

5.1 ROC 曲線とは

ROC 曲線とは、Receiver Operating Characteristic 曲線の略である^{*7}。ROC 曲線には 2 つの効用がある。1 つは、いくつかのスクリーニング方法があるときに、それらの相対的な有効性を視覚的に比較できることである。もう 1 つは、あるスクリーニング方法について、最適なカットオフポイントを推定するのに役立つことである。

^{*6} なお、ここに示した指標のうち、predictive value については、「……反応の中度」という訳語の他に、テキストによっては、「……反応適中度」、「……的中率」、「……適中率」、「……予測値」も使われている。日本疫学会の訳による「疫学辞典 第 3 版」では、predictive value of a positive test の訳語として「陽性反応の中度」が示されているので、本稿ではそれを採用した。

^{*7} 日本語では、受診者動作特性曲線という訳語がついている教科書と、受信者動作特性曲線という訳語がついている教科書が並立しているが、ROC が何の略であるかを明示して「ROC 曲線」だけを掲載している本も増えてきたので、ここでも敢えて訳さないことにする。手元にある本で調べると、日本疫学会（編）「疫学 基礎から学ぶために」南山堂、能登洋「日常診療にすぐに使える臨床統計学」羊土社などが「受診者」派で、鈴木・久道（編）「シンプル衛生公衆衛生学 2006」南山堂、日本疫学会（訳）「疫学辞典 第 3 版」日本公衆衛生協会、フレッチャー RH、フレッチャー SW、ワグナー EH、福井次矢（監訳）「臨床疫学」メディカルサイエンスインターナショナルなどが「受信者」派であった。稲葉・野崎（編）「新簡明衛生公衆衛生 改訂 4 版」南山堂、丹後俊郎「メタ・アナリシス入門」朝倉書店などは、「ROC 曲線」だけを掲載していた。

5.2 ROC 曲線の原理

臨床診断または Gold standard となる方法によって病気かどうか判定済みの人（ともに複数人必要）について、1つのスクリーニング方法による測定結果がわかっているとする。この測定結果について陽性か陰性を決めるカットオフ値を、測定結果の最小値から最大値まで段階的に変えると、偽陽性率（ $= 1 - \text{特異度}$ ）も感度（病気の人を正しく陽性と判定する割合）も 0 から 1 まで変わる。そこで、偽陽性率を横軸に、感度を縦軸にとって線で結ぶと、カットオフ値の変化に対応する曲線を引くことができる。この曲線ができるだけ左上を通る方がスクリーニングとしての有効性は高い方法だといえる。例えば下図では、DSM-3 により何らかの精神異常があると診断された患者 40 人と精神疾患がなかった 60 人に対して行った質問紙調査 HAD と GHQ28 の結果から ROC 曲線を描いているが、明らかに HAD の方がスクリーニング方法として優れていることがわかる（Wilkinson and Barczak, 1988）。

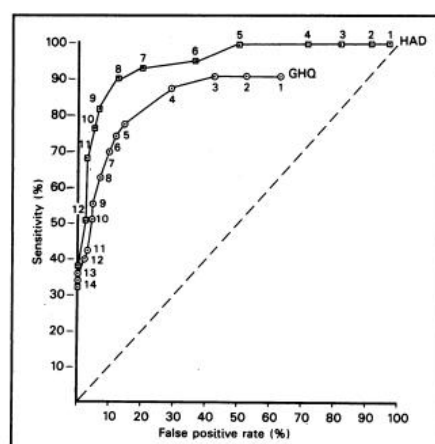


Figure 1. Relative operating coefficient curves for the hospital anxiety depression scale (HAD) and general health questionnaire (GHQ) with cut-off points indicated on the curves.

また、この曲線の最も左上の点（理想は偽陽性率 0 で感度 1 だが、現実にはそうなることはまずない）を与えるカットオフ値が最も有効性が高いと判断される。

ROC 曲線を描いて視覚的評価をするだけではなく、AUC（Area under curve; 曲線下面積）を計算する、あるいは右下の点からもっとも離れた点を与えるカットオフポイントを最適値とするなどの計算も含めて、ROC 分析と呼ぶ。複数のスクリーニング方法の AUC を比較し、最も大きい AUC を与える方法が最も優れていると考えるのが普通である。

ただし、感度や特異度が最も優れていても、他のもっと廉価に大勢を検査できる方法と大差なければ、高価だったり時間や手間がかかる（倫理面も含めて）などの理由で採用されない場合もある。ROC 分析結果は、あくまで判断基準の 1 つである。

5.3 Excel でやってみる

具体例で考えよう。以下のデータ（架空である）が得られたとする。

対象者	質問紙得点	臨床診断
1	20	うつ
5	22	うつ
6	28	うつ
2	13	健康
3	19	健康
4	21	健康
7	11	健康
8	25	健康
9	16	健康
10	19	健康

この質問紙得点が、あるカットオフポイントより高いことを、うつのスクリーニングとして使おうというのが、このデータを得た目的であるとする、問題は、適切なカットオフポイントを見つけることになる。

例えば、カットオフポイントを 18、すなわち、質問紙得点が 18 点以上なら陽性、そうでないなら陰性と判定することになると、以下のクロス集計表ができる。

	うつ	健康
陽性	3	4
陰性	0	3

このとき、感度は $3/(3+0) = 1$ 、特異度は $3/(4+3) = 0.429$ 、偽陽性率は $4/(4+3) = 1 - 0.429 = 0.571$ となる。得点の最小値から最大値 +1 までカットオフポイントをずらしていくと、感度も偽陽性率も 1 から 0 まで変化するので、これをグラフに描けば ROC 曲線となる*⁸。ただ、Excel では AUC を計算したり最適カットオフポイントを見つけることは容易ではないし、いちいち多くのセルを使って計算式を入力するのも面倒である。

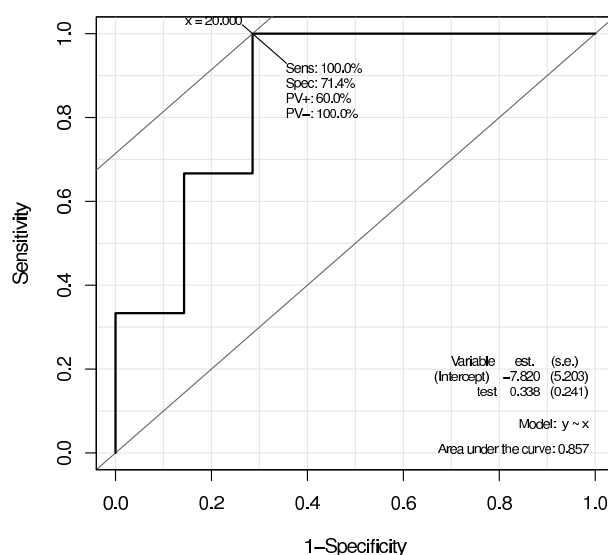
5.4 R の Epi ライブラリを使う方法

データ解析のフリーソフトとして世界標準になりつつある R の追加パッケージの 1 つである Epi ライブラリは、デンマーク・コペンハーゲン大学の Bendix Carstensen らが開発して CRAN で公開している、慢性疾患の疫学のためのライブラリである*⁹。ROC の他、age-period-cohort モデルや Lexis diagram を描く関数も含まれている。Epi ライブラリを使った実行方法は非常に簡単で、次の枠内を打つだけでいい。結果も図内にすべて示される。

```
require(Epi)
x <- c(20,22,28,13,19,21,11,25,16,19)
y <- c(rep(1,3),rep(0,7))
ROC(x,y,plot="ROC")
```

*⁸ 丹後俊郎『メタ・アナリシス入門』朝倉書店に紹介されているように、クロス集計表のどこかのセルが 0 になる場合は各セルに 0.5 ずつ加える Woolf(1955) の修正を薦める教科書もあるが、その場合曲線の端点が (0,0) と (1,1) にならないので、ここでは修正しない。

*⁹ 詳しくは <http://staff.pubhealth.ku.dk/~bxc/Epi/> を参照。



6 代表的なスクリーニング

6.1 母子保健

新生児スクリーニングについて、2003年に遺伝医学関連10学会が合同で発表した文書『遺伝学的検査に関するガイドライン』^{*10}には、次のように書かれている。

6. 新生児マススクリーニング検査

- (1) 新生児マススクリーニング検査は、新生児の先天性疾患を早期に診断し、早期治療により、発病率、死亡率を低下させることを目的として行う。
- (2) 新生児が、もしこの検査を受ける機会を失えば、発病、死亡などの不利益を被る可能性があることから、担当医師は、この検査の意義について両親に積極的に説明し、検査実施についての同意（代諾）を得たうえで、この検査を実施することが望ましい。担当医師は新生児マススクリーニング検査が遺伝学的情報を扱う検査であることを十分に認識し、スクリーニングによって発見・診断された新生児の両親に対する適切な遺伝カウンセリングを考慮しなければならない。

先天性代謝異常等 ハイリスクグループの検出を目的に、日本ではすべての新生児のうち保護者が検査を希望した者（実際はほぼ全数）を対象に行われている。生後1週間以内に足底動脈から採血し、ろ紙に吸着・乾燥させてセンターに送付し分析する。フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、先天性副腎過形成症、クレチン症を検出し、公費医療により迅速に対処している。このことによって重篤な症状の発現が防がれる。例えばPKUであれば、フェニルアラニン除去食（ミルクも含めて）にすることで、その遺伝子をもっていても発症しないで済む。既に高フェニルアラニン血症になっていてもBH4投与などで治療すれば神経症状に至らずに済む。厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課の資料によると、平成20年度は、先天性代謝異常検査が、出生1,081,383人に対して受検者数が1,163,190人（2,000g以下の低体重児の再採血が含まれるため）、患者数は125人であった。患者数の内訳は、フェニルケトン尿症が24人、楓糖尿症が2人、ホモシスチン尿症が1人、ガラクトース血症が27人、その他が71人であり、先天性副腎過形成症は受検者数は同数で患者数は49人、クレチン症は受検者数が1,154,185人で患者数が606人であった。クレチン症は先天的に甲状腺機能が低下している疾患なので、不足する甲状腺ホルモンを投与することにより治療が可能である。平成3年まではヒスチジン血症もスクリーニングされていたが、低ヒスチジン食で治療してもしなくても知能発達に差がないことがわかったので、治療の必要がない代謝異常ということで

^{*10} <http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf>（日本遺伝子診療学会のサイト内）に全文掲載されている。

スクリーニングしなくなった。

新生児聴覚 先天性の聴覚障害は、気付かれずにいると言語発達が遅れる。しかし、早期発見・早期治療すれば健聴児とほぼ同様の言語能力を得られることがわかっている。しかし、日本では母子保健法で定められている乳幼児健診のうち、1歳6ヶ月児健康診査（1歳6ヶ月健診）では聴力検査は項目になく、3歳児健康診査（3歳児健診）で初めて聴力検査が入ってくる。以前は生後早期に有効な聴覚スクリーニング法がなかったことが理由の一つである。1970年代に聴性脳幹反応（ABR）が発見されたことでNICUに入院したハイリスク児には新生児段階で聴覚検査が可能になったが、所要時間が30分以上かかり、スクリーニングはできなかった。1990年代後半にベッドサイドで自然睡眠下に短時間で実施できる耳音響反射（OAE）や自動ABRを用いた新生児への聴覚検査が欧米で広まり、米国では多くの州で法制化が進んで2005年には約93%の新生児が聴覚スクリーニングを受けていた。日本では厚生労働省のモデル事業として平成12年度から年間5万人規模で全額あるいは一部公費負担で実施されたり、長野県では独自にスクリーニング機器導入補助をしたりといった形で新生児聴覚スクリーニングが行われてきたが、都道府県によって大きな差がある。日本産婦人科医会の調査によると、2005年には長野県、岡山県、佐賀県、長崎県では新生児の90%以上が検査を受けていた一方、宮城県、福島県、新潟県、福井県、奈良県、愛媛県は30%未満であり、全国平均としては約60%であった。厚生労働科学研究子ども家庭総合研究事業「新生児聴覚スクリーニングの効率的実施および早期支援とその評価に関する研究」班が2007年3月に公開した『新生児聴覚スクリーニングマニュアル』によれば、生後2～4日に自動ABRまたはOAEで検査することが推奨されている。難聴の頻度は1000人当たり1～2人と、先天性代謝異常等に比べ高頻度なので、全ての新生児について検査すべきとされているが、2007年度以降、国からの補助金は廃止されたので、各自治体が一般財源で事業を継続する必要があるとのことである。

発達障害 2005～2007年度厚生労働科学研究『新しい時代に即応した乳幼児健診のあり方に関する研究』（主任研究者：高野陽）^{*11}が、自治体を対象に子供の発達や心理的スクリーニングの実施状況を質問紙調査しているが、1歳6ヶ月健診でも3歳児健診でも、84～85%の自治体で実施されていたが、そのうち約8割は問診の中で聞き取っているに留まり、発達障害の早期発見のための対策としても、「健診時の問診や行動観察で見分けている」が63～65%、発達相談など発達障害の疑いのある児のための特別な健診を用意している自治体は13～14%に留まっていた。

神経芽細胞腫 生後6～7ヶ月児を対象に、尿検査で実施されていた。昭和59年（1984年）に開始され、平成15年（2003年）に中止された。神経芽細胞腫は小児がんの一種であり、この腫瘍がカテコラミンを産生することから、その尿中代謝産物であるVMAやHVAを測定することにより早期発見を図ったものである。1歳未満で発見される神経芽細胞腫は予後が良い症例が多かったのに対し、1歳以降で発見される症例は治療困難で死亡例が多かったことも、早期発見を進める理由であった。しかしドイツとカナダで行われた介入研究の結果、2002年に有意な死亡率減少が認められないという知見がもたらされ、日本での観察研究の結果も死亡率減少があるとするものとならないものが混在していたことから中止が検討され、検査事業が開始されると累積罹患率が2倍になることから過剰診断の存在が明確であること、スクリーニングで検出された症例では無治療でも自然退縮する例がかなりあること（0歳で発症する症例と1歳以降に発症する症例は、そもそも病態が違うのではないかという意見もあった）、手術例のうち1割強、化学療法を受けた症例の5%程度に治療による合併症が認められたこと、などを勘案した厚生労働省母子保健課『神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会』の意見書に基づいて中止に至ったのである。ただし、群馬大学医学部保健学科の林邦彦教授が班長となった平成7年から平成12年に全国で生まれたすべての乳児約716万人を対象とした前向きコホート研究の中間報告（2001年）では受診群の死亡が未受診群より統計的に有意に低いことが示され、2004年に日本マス・スクリーニング学会誌に掲載されている報告でも、受検したかどうか不明な5例をすべて受検例に含めても、死亡率比0.28（95%信頼区間0.18-0.45）と有意な効果があることは示されている（ただし、この前向きコホート研究は、検討会報告を理由に厚生労働省統計情報部が平成14年以降の人口動態統計の利用を不許可としたために途中で終わってしまったこともあり、神経芽細胞腫による死亡総数は106例であった）。

^{*11} <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken15/index.html>

6.2 成人期以降 (1) 特定健診

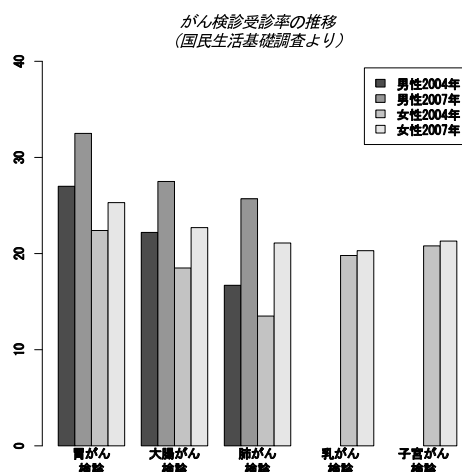
40 歳以上の人は、平成 20 年 3 月までは市町村により老人保健法に基づく基本健診が行われてきたが、平成 20 年 4 月からそれに代わる高齢者医療確保法により、40 歳～74 歳を対象に、循環器疾患、糖尿病のリスクファクターとしてのメタボリック・シンδροームをスクリーニングすることが、特定健康診査（特定健診）によって行われるようになった。腹囲基準値が内臓脂肪断面積 100 cm² と合っていないという批判や、内臓脂肪断面積が必ずしも代謝異常と符合しないという批判、また腹囲以外の項目についても批判がある。結果として中年以降の男性の約半数が「予備軍」と判定されてしまうので、ハイリスクグループをスクリーニングすることにはなっていない。その一方では、ポピュレーション・アプローチとして特定保健指導が有効かどうか不明である。

6.3 成人期以降 (2) がん検診

坪野 (2004) によると、2001 年に発表された厚生労働省研究班報告書によると、部位別のがん検診としては以下の方法が取られていて、これらのうち、検診による死亡率減少効果があるとする十分な根拠があるとされたのは、擦過細胞診による子宮頸がん検診、視触診とマンモグラフィーの併用による 50 歳以上の乳がん検診、便潜血検査による大腸がん検診の 3 つだけだった。

胃 胃 X 線検査、血清ペプシノーゲン検査、ヘリコバクター・ピロリ菌抗体測定
子宮頸部 頸部擦過細胞診、ヒトパピローマウイルス感染検査
子宮体部 体部細胞診、超音波断層法（経膈法）
卵巣 超音波断層法単独、腫瘍マーカー＋超音波断層法
乳房 視触診単独、視触診＋マンモグラフィー、視触診＋超音波検査
肺 胸部 X 線＋喀痰細胞診、ヘリカル CT＋喀痰細胞診（喀痰細胞診は喫煙歴が長いなどハイリスク群のみ実施）
大腸 便潜血検査
肝臓 超音波検査、肝炎ウイルスキャリア検査
前立腺 前立腺特異抗原 (PSA)、直腸診

日本では、がん対策基本法などにより、がん検診受診率向上を目指しているが、国民生活基礎調査の結果によれば、2007 年時点での検診受診率はせいぜい 2 割から 3 割程度にすぎない。



国立がんセンターの「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ」^{*12}には、部位別に最新の知見がまとめられた、「がん検診ガイドライン」が掲載されている。以下概要をまとめる。

^{*12} <http://canscreen.ncc.go.jp/>

子宮頸がんについては、細胞診が推奨グレード B（死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので対策型検診及び任意型検診として実施推奨）、HPV 検査単独、HPV 検査と細胞診の同時併用、HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法は推奨グレード I（死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分なので対策型検診として実施は勧められず、任意型検診として実施する場合は死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要あり）とされている。

胃がんについては、X 線検査が推奨グレード B、胃内視鏡検査、ペプシノゲン法、ヘリコバクターピロリ抗体については推奨グレード I とされている。

大腸がんについては、便潜血検査（免疫法）が推奨グレード A（死亡率減少効果を示す十分な証拠があることから対策型検診及び任意型検診において強く推奨）、全大腸内視鏡検査が推奨グレード C（死亡率減少効果を示す根拠はあるものの無視できない不利益があることから対策型検診としては勧められない。ただし安全性を確保し不利益を十分説明した上で任意型検診として行うことは可能）、直腸指診は推奨グレード D（死亡率減少効果がないことを示す証拠があるので対策型検診及び任意型検診として実施は勧められない）とされている。

肺がんについては、非高危険群に対する胸部 X 線検査、及び高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法（ただし二重読影・比較読影が必要）が推奨グレード B、低線量の胸部 CT は推奨グレード I とされる。なお、臨床現場での撮影条件を用いた非低線量 CT は被曝の面から健常者への検診として用いるべきではないとされている。

前立腺がんについては新しい論文に基づいて再検討中だが、現在のところ、PSA 検査も直腸診も推奨グレード I。

肝炎・肝臓がんについては、ワーキンググループを作って検討中。

6.4 成人期以降 (3) その他

鷲崎 (2003) が書いている中でもっとも重要なのは、検査値は施設間差があるから、同じ施設で検診を受け続け、個人内の変動（つまり自分の過去の検査値からの変化）を重視すべきという点だと考える。がんを除く疾病各論については下記の通り（ただし、鷲崎 (2003) の記述はかなり古かったり怪しい部分も多いので適宜新しい情報で修正した）。

脳動脈瘤・脳梗塞 未破裂動脈瘤はくも膜下出血の大きなリスク因子なので、その検出は重要。通常、クリッピング術が行われるが、有効性や合併症について意見が分かれている。微小脳梗塞は少しならあるのが普通なので過剰診断かもしれないという指摘もある。検査は、神経学的診察（腱反射など）は、一般の人間ドックでは行われる検査だが（基本健診では行われていたが特定健診では外れた）信頼性は△、眼底検査（動脈硬化の程度や脳内のうっ血状態がわかる）は特定健診では詳細項目（医師が必要と認めた場合に実施）だが一般的な人間ドックなら行われる検査で信頼性は△、CT スキャンと MRI はオプション検査あるいは精密検査で、信頼性は CT スキャンが○、MRI は◎とされている。

肺結核 胸部 X 線検査は基本健診には入っていたが特定健診ではなくなった検査で、一般的な人間ドックには含まれていて、スクリーニングには適しているが確定診断はできない。胸部断層撮影、CT、喀痰検査、喀痰培養検査、PCR はどれも人間ドックでもオプション検査で、喀痰検査、喀痰培養検査、PCR などで確定診断がつく。

狭心症・心筋梗塞 心電図は特定健診にも詳細項目として含まれていて信頼度は○。負荷心電図は人間ドックには含まれている場合が多く、ホルター心電図や心臓超音波はオプション検査または精密検査で、どれも信頼度は◎。

高脂血症 特定健診に中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロールの検査が含まれている。基本健診では中性脂肪と総コレステロールだけが含まれていたが、特定健診になって信頼度が◎の LDL コレステロールも含まれるようになった。どれも人間ドックでも測定する。

貧血 特定健診では詳細項目として赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットが測定される。人間ドックではこれらの他に、血清鉄や血清フェリチン、UIBC、TIBC なども測定されることが普通。信頼性が◎なのはヘモグロビン。鉄欠乏性貧血については血清鉄や血清フェリチン、UIBC も信頼性が高い。

肝機能 GOT (AST)、GPT (ALT)、γ GTP は特定健診にも入っている、信頼度も◎な指標値。人間ドックではそれ以外に LDH や ALP なども測定されるのが普通。

糖尿病 空腹時血糖または HbA1c の検査と、尿検査による尿糖の検査が特定健診に含まれていて、尿糖は信頼性は△だが、空腹時血糖も HbA1c も信頼性は◎。特定健診の詳細項目である眼底検査は糖尿病性網膜症の検出について信頼性は

○。人間ドックのオプション検査または精密検査として信頼性が◎の糖負荷試験が行われる。

尿路結石 特定健診にも含まれている尿検査での尿たんぱく（人間ドックでは潜血もみるが）は、尿路結石や腎炎の指標となるが信頼性は△。腎超音波は人間ドックに含まれているのが普通で、信頼度は○。CT, MRI, DIP は精密検査であり信頼度は◎。

胆石・胆のうポリープ 人間ドックには一般に含まれている項目として、ALP, ビリルビン, 腹部超音波がある。CT や MRI はオプション検査または精密検査。ALP もビリルビンも胆石では上昇するが胆のうポリープでは上昇しないという特徴がある。いずれも信頼性は△。腹部超音波は信頼性は○。

痛風 人間ドックには普通に含まれている血清尿酸値は、痛風の全臨床段階である高尿酸血症の信頼性が◎な指標である。

7 文献

- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V (2008) Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(4): 317-319.*¹³
- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Costea I (2009) Guiding policy decisions for genetic screening: developing a systematic and transparent approach. *Public Health Genomics*, (Epub ahead of print).^{*14}
- Andermann A, Blancquaert I (2010) Genetic screening: A primer for primary care. *Canadian Family Physician*, 56: 333-339.
- ゲルト・ギーゲレンツァー（著），吉田利子（訳）（2010）『リスク・リテラシーが身につく統計的思考法』ハヤカワ文庫（注：この本は疫学でも紹介した）
- 李啓光（2010）『続・アメリカ医療の光と影（第168回～第170回）：乳癌検診をめぐる大論争 ～』，週刊医学界新聞，医学書院，No.2867（2010年2月15日），No.2869（2010年3月1日），No.2871（2010年3月15日）
- 玉井真理子（2006）『遺伝医療とこころのケア：臨床心理士として』NHK ブックス
- 坪野吉孝（2004）『「がん」は予防できる』講談社＋α新書
- U.S. Preventive Services Task Force (2009) Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(10): 716-726.*¹⁵
- 鷺崎 誠（2003）『健康診断・人間ドック「気になる」疑問』角川 one テーマ 21
- Wilkinson MJB, Barczak P (1988) Psychiatric screening in general practice: comparison of the general health questionnaire and the hospital anxiety depression scale. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 38: 311-313.*¹⁶
- Wilson JMG, Jungner G (1968) *Principles and practice of screening for disease*. World Health Organization, Geneva, 163 pp.*¹⁷

*¹³ <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112.pdf>

*¹⁴ DOI: 101159/000272898

*¹⁵ <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf09/breastcancer/brcanrs.pdf>

*¹⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1711493/pdf/jroyalcgprac00019-0020.pdf>

*¹⁷ http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf または <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112bp.pdf>