
 特集：検診の現状 —早期発見・早期治療・治癒率との関係 Part2

当科において検診で発見された血液疾患症例の解析

 Analysis of Adult Patients with Hematological Diseases
 Detected by Mass Medical Examination

 石黒卓朗 古田夏恵 広瀬貴之
 今井洋介 張高明

 Takuro ISHIGURO, Natsue FURUTA, Takayuki HIROSE
 Yosuke IMAI and Takaaki CHOU

要 旨

血液疾患を対象とした集団検診は実施されていないが、その理由は罹患率が低いことと費用対効果が乏しいことと、早期発見が必ずしも救命につながりにくい疾患群であることの2点である。当科における血液疾患の検診発見症例について検討したところ、検診発見例が多かった疾患は慢性骨髄性白血病（CML）と悪性リンパ腫（ML）であった。CMLでは現在治療中の症例のうち約20%が検診発見症例であったが、初発時白血球数では明らかな差は見られなかった。ML症例では検診発見症例は8%に留まり、全例が進行期であった。両疾患とも検診により早期発見されている傾向はみられなかった。検診の意義を適切に評価するためには、正確な罹患率の把握が必須であるため、発見動機もチェック可能な全国共通の血液疾患登録 data baseの構築が必須である。その上で、精度と経済性を両立した新たな診断検査技術の開発も必要であろう。

I はじめに

古今東西を問わず、血液疾患における集団検診の有用性を説いた報告は皆無である。検診の有用性を決定する要因として欠かすことができない2大要素は、検診の精度と経済性である。精度の観点から考えると、血液悪性腫瘍は他の固形がんに比して罹患率が低く検診陽性対象者が少なすぎることで、つまり感度が低過ぎる結果となり検診に向かないということは容易に理解可能である。かつ、検診陽性者が少なければ当然十分な費用対効果が得られないため医療経済性観点からも検診に不向きということになる。ちなみに2011年の部位別がん罹患率（男性 人口10万対¹⁾によると、血液悪性腫瘍では悪性リンパ腫（malignant lymphoma:ML）が22.1と最多であり、白血病が11.4、多発性骨髄腫が5.5と続いている。全がん種では第1位は胃がんの144.9、第2位は前立腺がんの126.6であるため、血液悪性腫瘍で最も患者数が多いMLであっても罹患率上位のがんの1/5程度の

罹患率にとどまっているのが現状である。また、急性白血病（acute leukemia:AL）や高悪性度MLのように病勢進行が極めて速い疾患が含まれることも検診発見が困難となるもう一つの主因と思われる。筆者がかつて主治医であった急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia:AML）症例では、発病する前月の職場検診の検血では全く異常が見られなかったという経験もあった。逆にAML治療においては、発見時の白血病細胞の割合が少ない症例の方が治癒しやすいという科学的根拠はない。上述の状況を鑑みると血液悪性腫瘍は検診による早期発見・早期治療には結びつきにくい疾患群と考えられるが、検診で発見された血液疾患症例にはどのような特徴があるのか、自験例の解析を試みた。

II 一般的な検診発見のパターン

血液悪性腫瘍の場合、検診発見のパターンは①検血異常と②検血以外の検査異常に大別される。①はさらに細分化すると 1)白血球数の異常 2)赤血球

数の異常 3) 血小板数の異常に分類され、発見される対象疾患は基本的には慢性疾患であり、全体を網羅する疾患として骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome:MDS), 骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms:MPN), 真性多血症 (polycythemia vera:PV) や本態性血小板血症 (essential thrombocythemia:ET) 等を含む) が、個々に特化するものとして 1) 慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia:CML) や慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia:CLL), 2) 各種貧血性疾患や多発性骨髄腫 (multiple myeloma:MM), 3) 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura:ITP) 等が挙げられる。②は他の固形腫瘍を対象としたがん検診, 例えば胃がん・大腸がん・肺がん検診等で異常を指摘されるパターンであり, 発見対象の疾患は多くはMLであると推測される。

Ⅲ 対象と方法

対象疾患を抽出するため, 当科の疾患登録台帳と日本血液学会血液疾患登録data baseを元に, 2014年単年度での疾患ごとの全紹介症例数及び検診発見数を検索した。

発見経緯を問わず, 2014年に当科に紹介された疾患別の症例数は多い順にML:78例, AL:18例, MM:11例, MDS:9例, CML:8例, ITP:5例, MPN:5例, PV:3例, CLL:2例, 悪性貧血:2例, ET:1例であった。そのうち検診で発見されたことが医療記録から確認された症例数はAL, MM, MDS, ITP, MPN, PV, CLL, 悪性貧血, ETはいずれも0-1例のみであり, CML3例, ML6例であった。検診発見された症例数が1例の疾患は検診によって偶然発見された要素が強いと考えられ特徴を論じ難いため, 2014年度の検診発見数が3例以上であったCMLとMLを対象疾患とした。

CMLでは, 発見時の白血球 (white blood cell:WBC) 数が少ない方が, 腫瘍崩壊症候群等の治療開始時の合併症の懸念が少ないため治療しやすい等の利点があるが, 検診が初発時WBCの少ない症例の掘り起こしにつながっているかどうか, そしてMLでは,

CMLと同様の観点から, 検診発見症例では限局期症例が多い傾向にあるか, つまり検診が両疾患において臨床的な早期発見につながっている可能性について, それぞれ検討した。

Ⅲ 結果と考察

1. CML

CMLはMPNに含まれる疾患であり, 我が国における発症頻度は人口10万人あたり約1名である。また, 白血病化の原因が遺伝子レベルで解明されている。すなわち, 9番と22番染色体が転座して形成されるPhiladelphia染色体上でコードされるbcr-abl tyrosine kinase (TK) の恒常的な活性化が白血病細胞の増殖を誘発することが判明しており, さらにそのbcr-abl TKを阻害する分子標的薬であるTK inhibitor (TKI) が臨床導入されており標準的治療となっている。TKIによる5年生存率は90%以上であり, ほとんどの症例が長期生存可能な状況である。

当科には年間5から8名程度のCML症例が紹介されており, 現在46名のCML症例が外来通院にてTKI治療中であるが, そのうち検診発見症群は9例 (20%), 検診以外による発見群は37例 (80%)であった (表1)。また, 本症は適切な治療がなされないか, あるいは治療抵抗性となると, 病初期の慢性期 (chronic phase:CP) から移行期 (accelerated phase:AP), そしてALに類似した状態となる急性転化期 (blastic crisis:BC) に進行し致死的な経過を辿るが, 当科症例の初発時の病期は検診以外による発見群で2例のみBCであったが, 残り44例はCPであり, 発見時病期には大差がなかった (表1)。

次に両群間において初発時WBC数の平均値を比較してみると, 検診発見群 (9例): 66800/ μ Lであるのに対して検診以外による発見群 (37例): 90037/ μ Lであった (表1)。検診発見群のWBCの方が少ない傾向は見られた結果とはなったが, この2万程度の差をどのようにとらえるかは正直難しい。検診発見群にも初発時WBC:10万を超える症例が2例あった。これらの症例が毎年検診を受診していたか, あるいは, 毎年受診して年々増加傾向に

表1 CML検診発見症例の特徴

	症例数 (%)	発見時病期	発見時白血球数 (μ L)
検診発見群	9 (20)	CP 9例	66800
検診以外による発見群	37 (80)	CP 35例	90037
		BC 2例	

あったか、等の詳細な経過が不明であるため、検診がどの程度病気発見に貢献したのかという点については分析困難である。また、症例数が少なすぎるため、CML初発時のWBC数が2万程度の差に統計学的な意義を求めることは無意味であろうし、実臨床の感覚としても、初発時のWBC:7万程度と9万程度では実際に行う治療戦略も変わらず、大差なし、というところが素直な印象と思われる。ただ、検診発見率が20%もあったということは正直なところ予想外であった。単一施設ではなく、自治体単位や全国規模での検診発見率が明らかになれば、CML早期発見における検診の意義が明確になるところだが、発見動機まで逐一把握可能な全国共通のdata baseは存在していないため、正確な検診発見率の把握は現時点では不可能と思われる。

それ以外の観点から、検診によるCML早期発見に結びつきうる所見としてはWBC分画の一つである好塩基球の増加が挙げられる。当科で加療中の46例のうち、WBC数は8000～9000/ μ L台であったが、好塩基球が増加していたためCMLを疑われて当科に紹介され、結果としてCMLと診断された症例が2例あった。いずれも検診発見ではなく他疾患で経過観察されていた症例であったが、検診実施機関または検診実施医から、WBC数の増多だけではなくWBC分画異常、特に好塩基球の増加も確実に指摘されれば、検診によるCML早期発見症例の増加につながる可能性はあると考えられる。

しかしながらそもそもCMLの場合、初発時の

WBCが数十万と著増していてもBCに移行せずCPに留まっていれば、発見が早かれ遅かれ、ほぼ全例がTKIの恩恵を受けられ長期生存が可能な時代であるため、本疾患に対する検診の意義自体が疑問視される可能性があることも考慮しなければならない。

2. ML

MLはリンパ球ががん化する疾患であり、血液悪性腫瘍の中で最も罹患率が高い疾患である。MLは組織学的にNon-Hodgkin lymphoma (NHL)とHodgkin lymphoma (HL)に分類され、日本では約9割がNHLである。発症年齢のピークは65歳から75歳であり、高齢化による対象人口の増加により、MLの症例数も年々増加している。またMLの発症部位であるが、リンパ節外発症が40～50%と半数近いことも特徴である²⁾。当科症例の発症部位の検討では、リンパ節外発症で最多は胃をはじめとする消化管、次に頭頸部領域、甲状腺、脳脊髄等々と続き、毛髪と爪以外のありとあらゆる部位から発症していた(表2)。当然、悪性リンパ腫に特化した検診は存在しないが、他臓器の検診でMLが発見される可能性があることは容易に推測される。2014年度に当科において入院加療されたML症例は73例であり、うち6例(8%)が検診発見症例であり、検診発見症例は全体の1割にも満たなかった。疾患はNHL (diffuse large B)が3例、NHL (follicular grade2)、NHL (mantle cell lymphoma)、HL (nodular sclerosis)が各1例ずつであった(表3)。病理組織学的に大きな偏りはな

表2 節外性悪性リンパ腫213例の発症部位(当院,1986～1996)

消化管	71例	(33.3%)
		胃(57), 大腸(7), 回腸(4), 直腸(3)
頭頸部領域	59例	(27.7%)
		扁桃(32), 咽頭(11), 鼻腔(8), 唾液腺(5), 副鼻腔(2), 喉頭(1)
甲状腺	14例	(6.6%)
脳・脊髄	12例	(5.6%)
縦隔	11例	(5.2%)
腹部	6例	(2.8%)
睾丸	6例	(2.8%)
骨	5例	(2.3%)
乳腺	4例	(1.9%)
軟部組織	4例	(1.9%)
腎	4例	(1.9%)
脾	4例	(1.9%)
皮膚	3例	(1.4%)
肺	3例	(1.4%)
その他	7例	(3.3%)

かった。発見動機となった検診は、肺がん検診胸部レントゲン検査2例、人間ドック腹部超音波検査2例、胃がん検診内視鏡検査1例、大腸がん検診便潜血検査1例であった(表3)。ちなみに2014年度の新潟市における胃内視鏡検診は41,306例³⁾、また大腸がん検診受診者は70,520例⁴⁾であったことを考慮すれば、やはり偶然発見されていると考えざるを得ない。次に検診発見例の臨床病期であるが、Ⅳ期が4例、Ⅲ期が2例と全例進行期であり、限局期症例は皆無であった(表3)。肺がん検診で発見されたHL症例とfollicular NHL症例はともに縦隔リンパ節の著明な腫大を指摘されて発見されたが、いずれの症例も他部位に病変が拡大転移していた。HL症例は前年にあたる2013年以前の検診受診歴はなかったが、follicular NHL症例は前年も検診受診歴があった。低悪性度タイプに分類されるfollicular NHLはdiffuse large B等の中高悪性度NHL症例よりも進行が緩徐とされているが、一般的な肺腺癌などよりは進行が早い可能性もあるため、年一回の検診では早期発見が難しい症例があるのかもしれない。いずれにしても、CMLの分析同様に単一施設における少ない症例数の検討であるため結論めいた議論はできないが、MLにおいても他癌検診が早期発見に結びつく可能性は低いようである。

一方、近年MLにおける画像診断検査技術の進歩としてPET-CT検査が挙げられるが、検診として実施される可能性はどうか？ PET-CTはフルオロデオキシグルコース：FDGが集積することにより、通常のCT検査では指摘し難い小さな病変でも高い感度で検出できる優れた能力を有する検査である。しかし、集団検診で用いるには費用と被ばく量の点から不向きである。費用は1回約10万円、保険適応されても3万円弱と高額であるため、集団検診としては医療経済的観点から実施不可能である。また被ばく量は25mGyであり、これは通常のCT検査より2～3倍多く、検診として毎年受けるには過量である。以上の状況から、MLに限らずどのがん種

においてもPET-CT検査を毎年の検診で用いることは推奨されていない。

Ⅳ 血液疾患と検診の将来像

上述した自験例の検討から、現行の検診制度では血液疾患の早期発見は現実的に困難と考えざるを得ない。しかしながら最近ではCMLに対するTKI以外にも、MPNに含まれる血小板関連疾患や骨髄線維症等に対する新規分子標的薬が次々と臨床応用されている。これらの疾患は高齢者に多く、今後罹患率が増加することが予想されるため、検診検血等で認められる異常を地道に早期発見することで早期治療開始ができれば重症化を回避できるため、特定の血液疾患においては検診が臨床的な意義を持ちうる可能性は残されていると言えよう。また、検診が本当に必要か否かも含めて、その意義を考える際には正確な疾患罹患率の把握が欠かせない。そのためには発見動機もチェック可能な全国共通の血液疾患登録data baseの構築が必須である。全国規模のdata baseとしては唯一日本血液学会の血液疾患登録システムが走っており、当施設も協力しているが、登録施設も登録症例数も到底全て網羅している状況ではなく、ましてや発見動機までは不明であり、正確な罹患率の把握をするためには実用性が高い形式へのdata baseの変更改編が必須条件である。

そして検診の将来性という観点から、もう一点の重要項目として精度の高い診断検査技術の開発が挙げられる。例えば、少量の血液から固有の血液疾患に特異性が高いタンパクなどを見出し、鋭敏に検出できるような検査方法を開発することができれば検診の様相が一変する可能性はある。しかし、そこにも当然経済性が問われることになるため、集団検診として適用するには安価に実施可能でなければならないが、仮に検診に向かないということになっても、人間ドック等で受診者が応分の検査料を負担する形での導入ができれば、血液疾患の早期発見に貢献できるのではないだろうか。

表3 ML検診発見6症例の特徴

n	組織型	臨床病期	発見動機検診の種類
1	HL (nodular sclerosis)	ⅣA	肺がん検診 胸Xp
2	NHL (diffuse large B)	ⅣA	胃がん検診 内視鏡
3	NHL (diffuse large B)	ⅢA	肺がん検診 胸Xp
4	NHL (diffuse large B)	ⅣA	人間ドック 腹部超音波
5	NHL (follicular grade2)	ⅢA	人間ドック 腹部超音波
6	NHL (mantle cell lymphoma)	ⅣA	大腸がん検診 便潜血

V 終わりに

当科における血液疾患の検診発見症例について検討した。

血液悪性腫瘍に対する集団検診は現状として実施されていないが、その主な理由は罹患率が低いことにより費用対効果が見込めないことと、早期発見が必ずしも救命につながりにくい疾患群であるという二点である。当科自験例において比較的検診発見症例が多い傾向が見られたCMLとMLについて検討したが、両疾患とも検診発見症例が早期発見されている事実は確認できなかった。将来的には罹患率の正確な把握が可能な血液疾患登録システムの確立と精度の高い新たな診断検査技術の開発が求められる。

文 献

- 1) 部位別のがん罹患率. 国立がん研究センターがん情報サービス『がん登録・統計』. [2015-11-18]. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Anderson T, Chabner BA, DeVita VT Jr, et al. : Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer*. 50(12):2699-2707.. 1982.
- 3) 成澤林太郎 他：胃がん検診の現状と今後の展望－新潟市の胃がん検診のデータを基に、－新潟がんセンター病院医誌. 54(1)9-15.2015.
- 4) 船越和博：大腸がん検診の現状-早期発見・早期治療に向けた戦略. 新潟がんセンター病院医誌. 54(1)16-23.2015.