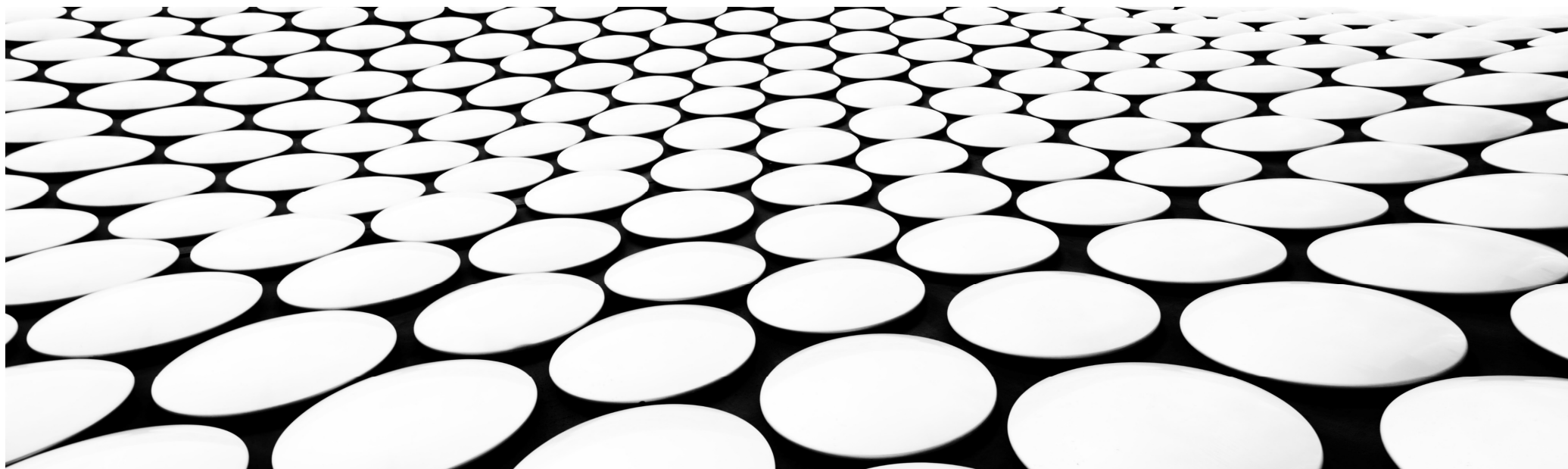


# 新しいがん検査法をどう評価するか？

国立がん研究センターがん対策研究所 検診研究部 中山富雄



## 背景

- これまでのがん検診は、臓器別に異なる検査法が行われていた。このため対象とする臓器を増やすことは、検査数の増加につながり、受診者への負担となっていた。
- 血液や尿などを検体として、全身のがんのスクリーニングを行う方法が提案されており、Covid19禍での利用を勧めるメディアの報道が世界的に見られていた。
- 課題は何だろうか？

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Possibility of multivariate function composed of plasma amino acid profiles as a novel screening index for non-small cell lung cancer: a case control study

Jun Maeda<sup>1</sup>, Masahiko Higashiyama<sup>1</sup>, Akira Imaizumi<sup>2\*</sup>, Tomio Nakayama<sup>3</sup>, Hiroshi Yamamoto<sup>2,4</sup>, Takashi Daimon<sup>5</sup>, Minoru Yamakado<sup>6</sup>, Fumio Imamura<sup>3</sup>, Ken Kodama<sup>1</sup>

AICS®の開発時の研究に携わっていた

## メーカー側のリリースをどう読み取るか？

◀ 前のページに戻る

ナノ材料

血液1滴から13種類のがんを99%の精度で検出する技術を開発  
- 独自のマーカー特異的DNA検出技術を使った健康診断などの血液検査により、  
生存率の高いステージ0からがん罹患の有無を

99%の精度って本当か？

# 感度・特異度を求める研究の手法

		病気		計
		あり	なし	
検査	陽性	A	B	A+B
	陰性	C	D	C+D
計		A+C	B+D	A+B+C+D

感度  $A/(A+C)$

特異度  $D/(B+D)$

# 感度・特異度を求める研究の手法

		病気		計
		あり	なし	
検査	陽性	A	B	A+B
	陰性	C	D	C+D
計		A+C	B+D	A+B+C+D

陽性反応的中度  
 $A/(A+B)$

- 統計学の教科書では、陽性反応的中度は、絶対的なものではなく、有病率  $(A+C)/(A+B+C+D)$  で左右されると書かれており、感度・特異度は検査特有の固定の尺度、あたかも絶対的な値と誤解されやすい。

**実は感度・特異度もさまざまな測定方法があり、絶対的な値ではない**

# 感度・特異度の求め方の例

## ■ アウトカムの把握方法

- がん登録 ; 追跡法とよばれ、検診から特定の期間内の罹患を「病気あり」と定義
- gold standard test; 同時あるいは直後に行ったgold standard testでの診断例を「病気あり」と定義。  
大腸内視鏡検査など

## ■ 発見がんを含む方法と含まない方法

- detection method; 2 × 2 表を作成する古典的な方法で、発見がんを含む。このため過剰診断の影響を受ける。
- incidence method; 中間期がんと期待罹患数のみで、発見がんを含まない。過剰診断の影響を受けない

**方法を見捨て、数字だけを比較することは意味がない**

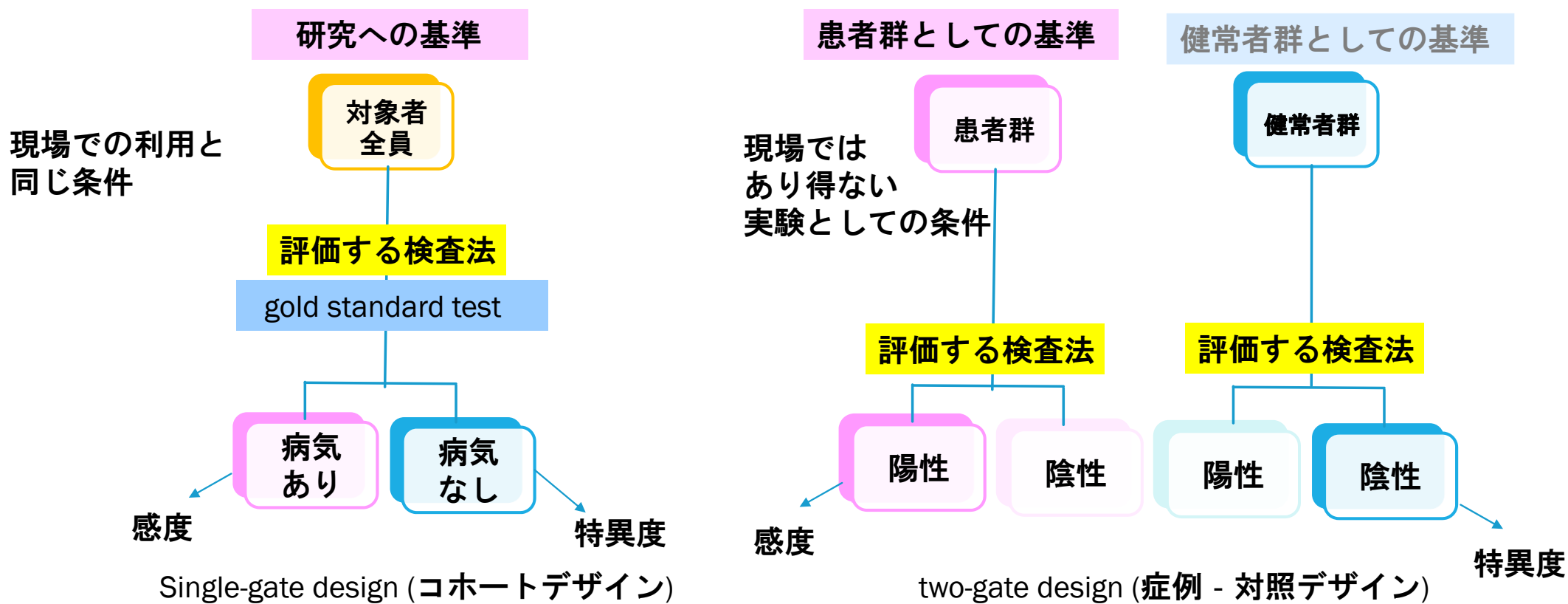
## 感度・特異度を求める研究の手法

		病気		計
		あり	なし	
検査	陽性	A	B	A+B
	陰性	C	D	C+D
計		A+C	B+D	A+B+C+D

- 緑の実線で囲まれたように、一つの集団に一律に検査を行って測定するのが標準的な方法
- 点線で囲まれたように、病気あり と 病気なし を別個に集めて、検査を行って測定するのが基礎研究の分野では広く行われている。

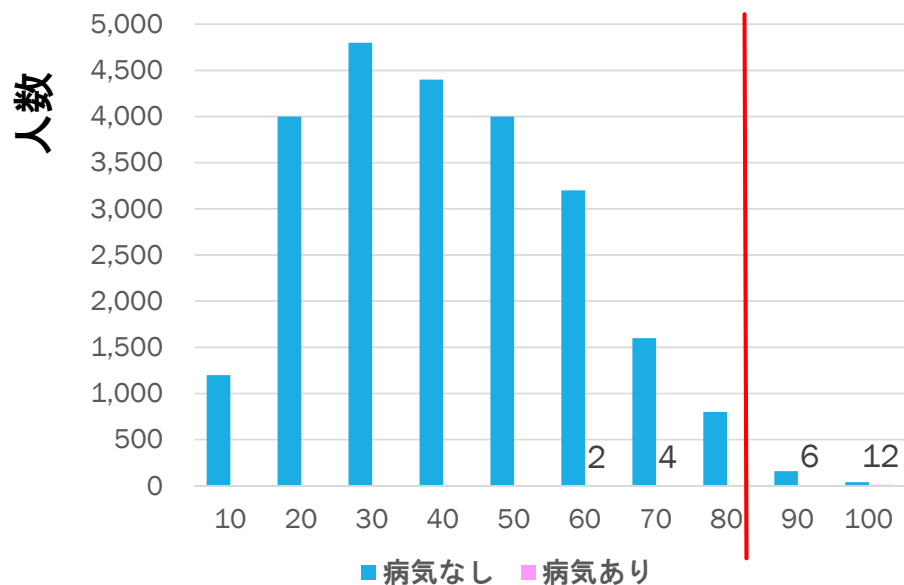


## 検査の精度研究でのデザイン



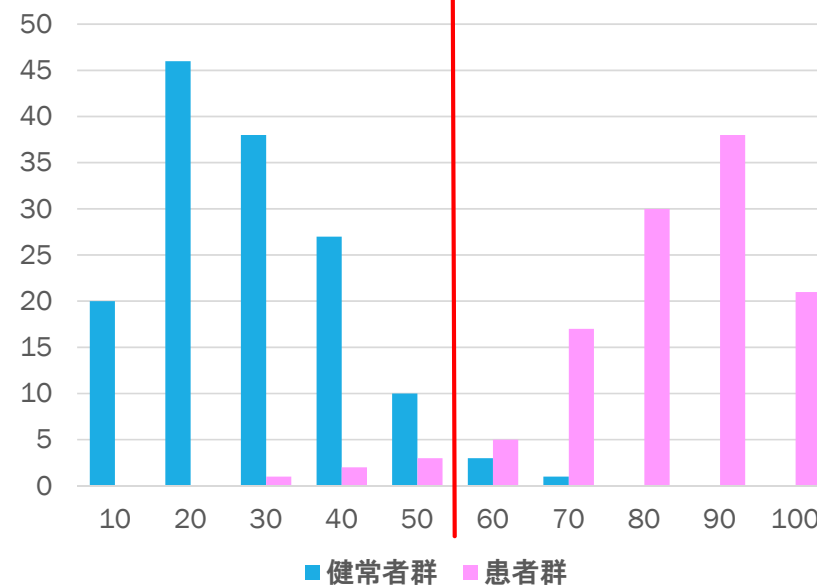
# デザイン毎の結果の分布

Single-gate designでの結果の分布



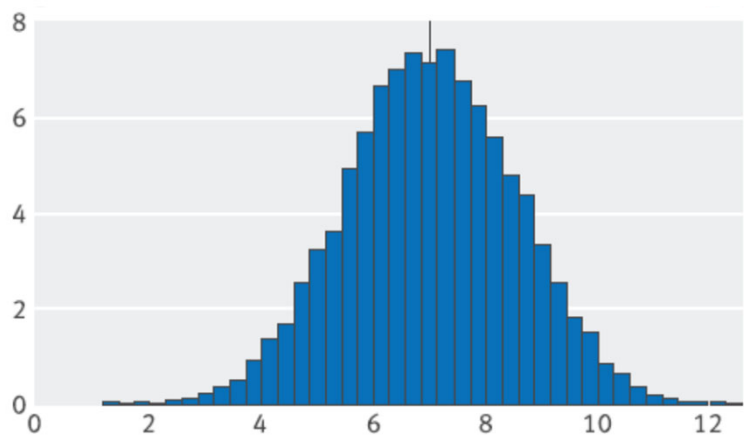
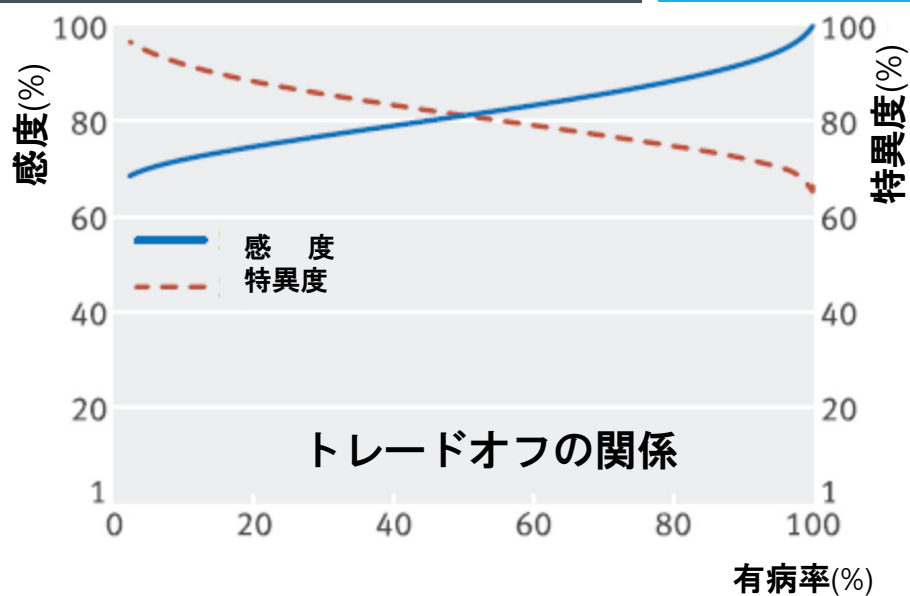
“病気あり” の数が少ないので、  
対象者数が大量に必要

Two-gate designでの結果の分布

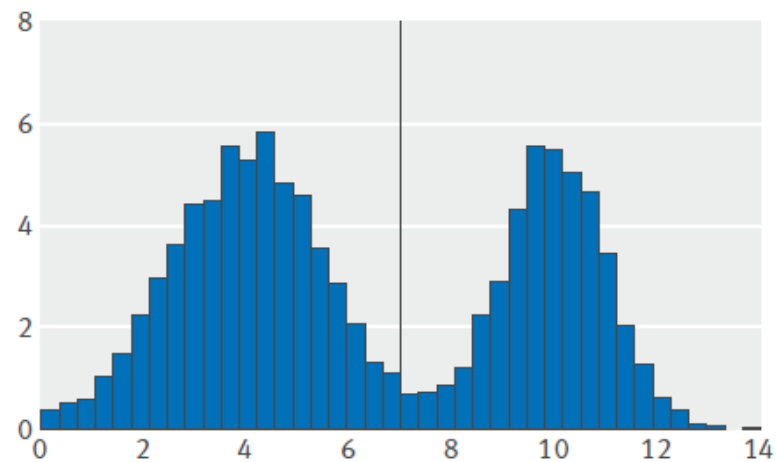
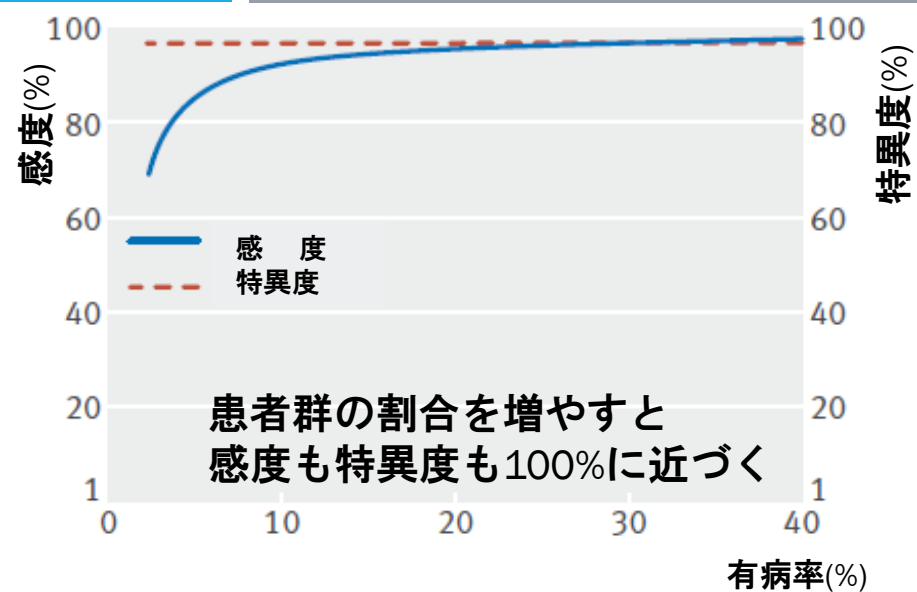


実験なので、対象者数は  
研究費に応じて自由に調整

### single-gate designでの感度と特異度の関係

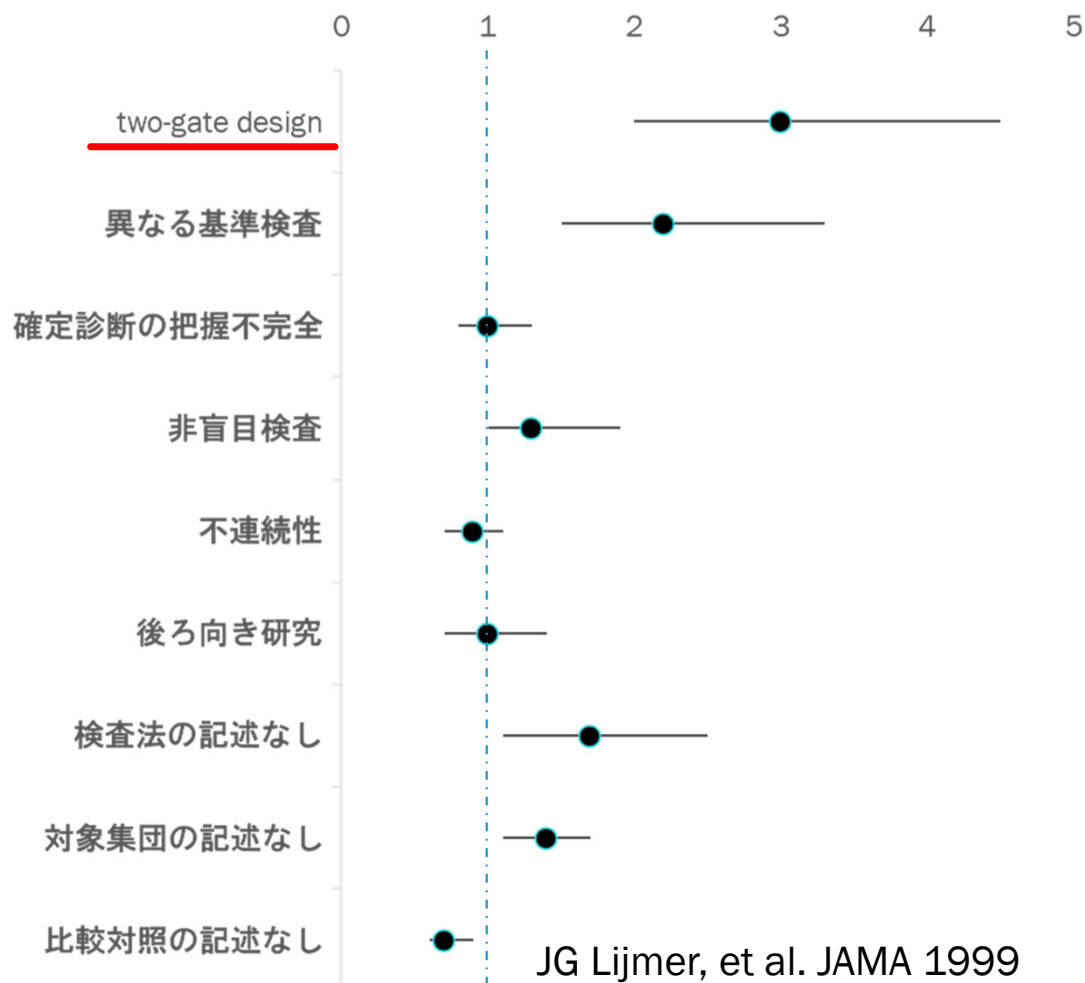


### two-gate designでの感度と特異度の関係



Juliet A Usher-Smith, et al. *BMJ* 2016;353:i3139

## 相対診断オッズ比(DOR)



検査法を評価した184文献を研究手法上の9つの問題点ごとに分けて、メタアナリシスを行った。各項目について、適切に行われている研究を基準としたときの診断オッズ比を測定。

相対オッズ比が1であれば、精度への影響は小さい というコンセプト。

**two-gate designによる精度評価が一番精度へ大きな偏りを生じる**

## 検査法の精度評価研究の作法

- 診療ガイドラインにおいて、検査法の精度評価研究を評価するツールであるQUADAS-IIでは、two-gate designは不適切と判定される。
- この研究手法は、あくまで検査法の精度評価の開発段階の手法という位置づけ。
- 実用化には現場での利用と同じ環境でのsingle-gate designで研究が行われないと、混乱を招く。
- two-gate designの感度・特異度とsingle-gate designの感度・特異度を比較してはいけない。

# 新しい検査法のSYSTEMATIC REVIEW

## ■ 方法

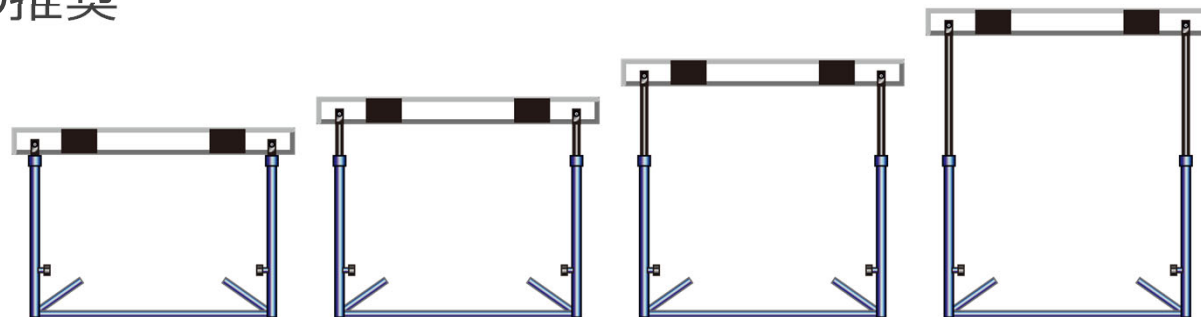
- 検索エンジンはPubMed
- miRNA; 2012-2019年に報告された原著論文、  
検索キーワードは MiRNA、sensitivity、cancer、screening

## ■ 結果

	抽出論文数	感度を検出している論文数	研究デザイン
miRNA	81文献	38	Two-gate design 37, Single-gate design 1

# 新しい検査法が国に推奨されるまで

- ▶ 1 ; 実験室レベル
- ▶ 2 ; 実践（リアルワールド）レベル
- ▶ 3 ; 有効性評価研究
- ▶ 4 ; ガイドラインでの推奨



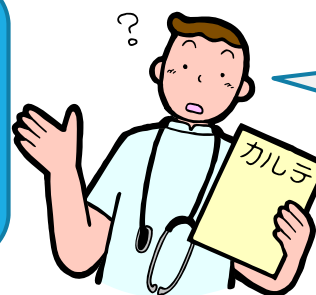
## 血液一滴で全身の…

## 臨床上の課題

- どの臓器の異常なのかを絞り込む方法が現時点でない。
- 全身の検査（各診療科の受診、胃カメラ、大腸ファイバー、CT、マンモグラフィー、超音波,etc）が必要。保険診療で行うとすべて終わるのに1か月、かなり高額になる。
- 全身検査で何も見つからない場合にどうするか？  
（人間ドックでの胃カメラやマンモとの同時に検査）  
（検査の偽陽性と言えるのか？既存の検査で指摘できる大きさに達していない？）



先生、いろんな検査をしても  
何にも見つからないんです。  
わたしどうしたらいいのでしょうか？



わかりません

...