

201019037A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

低線量らせんCTを用いた革新的な
肺がん検診手法の確立に関する研究

(CT肺がん検診有効性コホート研究・
喀痰細胞診有効性症例対照研究)

平成 22 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 中山富雄

平成 23(2011)年4月

目 次

I. 総括研究報告

低線量らせんCTを用いた革新的な肺がん検診手法の確立に関する研究

中山 富雄 ---- 2

II. 分担研究報告

1. 岡山県における間接X線写真無所見者を対象としたCT検診の追跡調査に関する研究

西井研治 -----14

2. 新潟県における職域CT検診の追跡調査に関する研究

新妻伸二 -----21

3. 茨城県における職域総合健診・禁煙指導の追跡調査に関する研究

中川 徹 ---- 23

4. 神奈川県における会員制通常型・CT検診の追跡調査に関する研究

岡本 直幸 ----26

5. 喀痰細胞診の有効性評価に関する研究

佐藤 雅美 ----31

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---- 37

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ---- 41

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

総括研究報告書

低線量らせんCTを用いた革新的な 肺がん検診手法の確立に関する研究

研究代表者 中山 富雄 大阪府立成人病センター がん予防情報センター
疫学予防課 課長

研究要旨 我が国で従来行われてきた肺がん検診の効果に一定の効果があることは確認されているが、その効果は十分ではなく、革新的な診断技術を用いた検診手法の開発と導入が期待されている。CT 検診の有効性を評価するコホート研究(研究 A)においては、人口動態調査目的外利用申請の許可を得たのち、平成 18 年 1 月～20 年 12 月までの第 3 期異動調査を実施した。現時点で、ほぼ全地区の調査を終了し、現在集計作業を実施中である。喀痰細胞診の有効性を評価する研究(研究 B)では、前年度調査で明らかになった肺門部早期がんの発見率の地域差の原因として、判定のバラツキを想定し、宮城県で D 以上と判定された 21 症例の喀痰細胞診標本を、25 名の細胞検査士がブラインドで判定を行ったが、10 例(47.6%)の標本において陰性(B or C)という判定がなされた。経験をつんだ細胞検査士でも判定のバラツキが多いことが明らかになった。

研究分担者

中山 富雄	大阪府立成人病センター がん予防情報センター疫学予防課	課長
長尾 啓一	千葉大学総合安全衛生管理機構	機構長
新妻 伸二	新潟県労働衛生医学協会プラーカ健康増進センター	所長
吉村 明修	日本医科大学 呼吸器感染腫瘍内科	准教授
中川 徹	日立健康管理センタ	主任医長
西井 研治	岡山県健康づくり財団附属病院	院長
岡本 直幸	神奈川県立がんセンター がん予防・情報研究部	専門員
佐藤 雅美	鹿児島大学医学部呼吸器外科	教授

A. 研究目的

2005年の人口動態統計によれば、我が国における肺がん死亡数は男45,189人、女16,874人で、それぞれがん死亡の第1位、第3位を占めており、がん対策上大きな位置を占めるがんの一つである。肺がん患者の生存率は約10%と低く、治療法の進歩に伴う改善傾向が見られない代表的難治がんの一つである。肺がんの原因は主に本人の喫煙であり、重喫煙者という明瞭な罹患高危険群が存在する。特に我が国の成人男性喫煙率は約55%と先進国の中では依然高率であり、その意味では我が国の成人男性の過半数が肺がんの罹患高危険群であると言える。この肺がん対策として、最も重要なものは喫煙対策であることは言うまでもないが、禁煙者における肺がんリスクは、禁煙後も長期間残存することが示されており、喫煙対策だけで肺がん死亡率を短期間に減少させるには限界があると考えられる。

我が国では、単純X線と高危険群（主に喫煙指数600以上の喫煙者）に対する喀痰細胞診を用いた肺がん検診（以下従来型検診）が、1987年より老人保健法のがん検診として導入され、ほぼ全国的に広く行われてきた。この従来型肺がん検診が肺がん死亡率減少効果を示す科学的根拠は世界的に見ても乏しく、他の諸外国で従来型肺がん検診は健康施策としては推奨されていなかった。しかし我が国で行われた6つの症例対照研究の成績はいずれも年1回の従来型検診受診により30-50%の死亡率減少効果があることを示しており、2001年に出された「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書では、従来型検診が適切に行われれば、死亡率減少に寄与する可能性が高く、継続して実施する相応の根拠があると指摘されている。また2004年度に改訂さ

れたUS preventive Service Task forceの肺がん検診に対する勧告は、以前のgrade D(定期的スクリーニングとして推奨しないだけの証拠がかなりある)から、日本の症例対照研究の結果等をふまえて、grade I(定期的スクリーニングを勧告することを決定するだけの判断根拠が十分でない)に変更された。

ところが、従来型肺がん検診は、他の臓器のがん検診に比べて精度が低いことも事実であり、精度の高い新たな検診手法の開発が必要とされている。従来精密検査機器として使用されてきたCTを、肺がん検診のスクリーニング段階で用いることで、従来型検診の数倍の肺がん発見率が得られることが、我が国の複数の施設から世界に先駆けて報告されている。すでに我が国では毎年10万人以上がCT検診を受診し、数百例の肺がん症例が発見され、その約8割が外科的切除をうけている。先駆的に行われた一部のCT検診発見肺がんの5年生存率は約70%と、従来型検診の2倍であり、大幅な予後改善をもたらすことが期待される。ただし生存率のみの評価は、lead time bias、length bias、self-selection bias、overdiagnosis biasの4つのバイアスの影響のために、死亡率減少効果を過大に推定することが知られている。特にCT検診の場合、前臨床期発見可能期間（検診で発見可能となってから症状が発現するまでの期間）の長さが5~10年と非常に長いとされており、これらのバイアスの影響を強く受けると考えられる。従って、生存率による死亡率減少効果の推定には限界があり、CT検診受診者と非受診者の間で、肺がん死亡率を直接比較する研究が必須と考えられる。

一方、高い発見率を誇る低線量CTをもつてしても、肺門部の太い気管支発生の肺がん

を初期の段階で発見することはきわめて困難とされている。気管支粘膜の微小な変化をとらえることは、最新の画像診断をもってしても、不可能とされており、肺門部肺がんの発見には喀痰細胞診の併用が必要とされている。しかし喀痰細胞診を追加することにより、肺がん死亡率をさらに減少させることができるか否か、またその大きさについては、結論がでていない問題であり、これについても検討する必要がある。

そこで本研究班では、肺野末梢発生肺がんを標的とした低線量CT検診と肺門部肺がんを標的とした喀痰細胞診が、それぞれ受診者集団の肺がん死亡率を減少させるか否かを検討することを、研究目的とした。

B. 研究方法

本研究においては、低線量CTの死亡率減少効果を評価する研究を研究A、喀痰細胞診の死亡率減少効果を評価する研究を研究Bとした。

<研究A>

すでに実施されたCT検診の受診者を研究群（CT検診群）、ほぼ同時期に同地域で行われた従来型検診の受診者を対照群（通常検診群）として、過去にさかのぼって登録し、コホートとして追跡し、その予後を把握し、両群の累積肺がん死亡率をエンドポイントとして比較することを、研究Aの方法とした。またその際、両群の男女別・年齢別・喫煙指数の差異を層別化解析などで調整する手法を採用する。

平成 13～15 年度厚生労働科学研究費 効果的医療の確立推進臨床研究事業「がんの高罹患群の抽出とその予後改善のための研究」班において設定した全国9地区（大阪府・長

野県・愛媛県・千葉県・東京都荒川区・新潟県・茨城県日立市・神奈川県・岡山県）のコホートを、本研究においても継続して追跡調査することにした。

表1に各地区で行われている検診の形態を示した。

（対象者の定義）

検討の対象として、当該検診を検討期間中に受診した40才以上の男女を対象集団と定義し、登録した。喫煙情報不詳例や75才以上の高齢者に関しても原則として、登録し解析の段階で対応することとした。CT検診と従来型検診は平行して行われており、各検診を交互に受診するものが存在することが想定されたが、これらはCT検診の初回受診年度をもって、CT検診群として登録するものとした。CT検診の定義としては、スクリーニング目的での低線量全肺野らせんCTの撮影とし、診断目的での通常線量の胸部CTは含めなかった。年齢に関しては、受診日の満年齢を用いた。各地域では、誕生日検診が行われており、満40才の誕生日と同じ月に受診する場合もみられたが、これらは対象に含めなかった。また経年検診が行われている場合は、検討対象期間中に複数回の受診が行われ、2回目以降に40才以上となるケースも見られたが、これらは40才以上の受診について解析した。

（喫煙情報）

喫煙の情報に関しては、登録時以外の喫煙情報も入手できる場合は、個人単位で評価し、できるだけ喫煙指数の高いと考えられるデータを採用した。具体的には一日喫煙本数が毎年異なる申告の場合は、最大の本数を採用し、喫煙開始年齢が異なる場合は、より若年側に申告している年齢を採用した。喫煙指数は、一日喫煙本数と喫煙年数の積で求めたが、ど

ちらかが不明(もしくは両者不明)の場合は、喫煙指数計算不能とした。

受診年はカレンダー歴を採用し、遅くとも2002年8月までに検討期間内で最初の検診を受診したものを採用した。通常検診群に関しては、追跡作業の軽減のため、地区によっては、追跡期間が短いものを対象から外した。

1年間に2回検診を受診している場合は、判定結果を集計する際に、カレンダー歴でみて早い受診日の判定を採用した。

追跡は、過去2回(第1期調査:平成7年4月~14年12月末日、第2期調査:平成15年1月~17年12月末日)行ってきたが、今年度は第3期調査として平成18年1月~20年12月末日分の調査を実施した。第1期調査では、両群併せて138,703人が登録されていた。平均追跡期間は3.1年であった。第2期調査では、愛媛の追跡調査を打ち切りとしたこと、新潟の対照群を再構築したことから、追跡対象者は87,426人と大幅に減少した。第3期調査は、第2期調査期間中の転出・死亡を除いた72,775(CT検診群28,281,通常検診群44,494)人が追跡対象者となった。かねてから申請していた人口動態調査死亡票の目的外利用申請については、平成22年1月26日付けで、厚生労働省発統0126第1号として承認を得たことをうけて、異動調査を開始した。異動状況の調査は、登録時在住市町村での、住民基本台帳をベースに、平成18年1月1日から20年12月31日まで、追跡対象者が在住していたか、異動(転出/死亡)していたか、異動の場合はその年月日を調査した。異動情報の提供に関しては、市町村の個人情報保護条例に基づいた手続きを行い、一部の市町村には、分担研究者あるいは研究代表者名での協力依頼を書面で提出し、提供を

受けた。なお新潟・日立等の一部の地区では、平成21年度の検診受診者台帳と、追跡対象者リストを照合し、21年度の受診者は第3期調査内も生存し、転出もしていないと仮定して、市町村での異動調査からは除外することで、作業の軽減化を図った。

死因の把握に関しては、登録市町村名・性・年齢・異動日をキーとして、厚生労働省から提供を受けた死亡票転写MOと照合し、死因を把握した。保健所での死亡小票の閲覧は今回の調査では行わなかった。

<研究B>

喀痰細胞診の標的疾患である肺門部早期扁平上皮癌については、前年度行った全国調査により、東高西低といった地域差が存在することが明らかになっている。この原因として喀痰細胞診の判定基準にバラツキが存在し、それが地域差として現れている可能性がある。そこで宮城県の肺癌喀痰細胞診による検診で中枢発生の早期扁平上皮癌や境界病変が診断された過去の症例の喀痰細胞診の標本21症例分を用い、複数人間がブラインドで検鏡し、A~E判定を行った。判定者は、宮城県で開催された喀痰細胞診セミナーに参加した細胞検査士25名とした。症例毎の判定結果を集計して、判定のばらつきを検討した。

さらに、宮城県における検診開始以後1982~2007年までの喀痰細胞診C, D, E判定の比率(年度の喀痰細胞診全受診者を分母)の推移についても検討した。

(倫理面への配慮)

<研究A>

研究初年度に、「研究班における個人情報保護規定」を設けた。また各地域での検診実施施

設内に施設データセンターを設置し、研究対象者の個人情報の管理を図り、大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学予防課に設置した中央データセンターには、個人識別情報を削除し、匿名化された情報のみが送られてくるようなシステムを構築した。本研究計画は、平成13年10月30日に行われた大阪府立成人病センター倫理審査委員会において、大阪府立成人病センターのホームページで研究計画を広報することを条件に承認された。これをうけて各施設で倫理審査委員会が存在する場合は順次その承認を得た。平成14年4月より大阪府立成人病センターのホームページ上で公開中である。

<疫学研究に関する倫理指針との整合性>

平成14年6月17日付けで、文部科学省研究振興局長と厚生労働省大臣官房厚生科学課長の連名で、配布された疫学研究に関する倫理指針の施行等についての通知によれば、本研究計画は、「人体から採取された試料（血液や遺伝子）を用いない場合」の「既存試料等のみを用いる観察研究」に相当する。この場合、「研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の実施についての情報を公開しなければならない。」と規定されている。

本研究は過去に検診を受診したものを後から追跡する研究であり、追跡研究に対するインフォームド・コンセントを本人から得ていないが、そのことを研究計画書に明示した上で、倫理審査委員会での公開を条件に承認を得ている。また、実際に大阪府立成人病センターのホームページ上で研究計画を公表中である。このことから、本研究が疫学研究に関する倫理指針を満たしているものと考えられる。

<研究B>

標本の検鏡時は、個人識別情報や臨床情報を一切ブラインドとして行った。また検鏡を実際に行った、細胞検査士の個人情報も収集せず、発表に関しては同意を得た上で実施したため、個人に一切の倫理上の不利益は起こりえない。

C. 研究結果

<研究A>

平成23年4月1日現在の状況では、各地区で調査が終了した。大阪地区では、異動状況と死因の把握が終了した。現在登録終了後の検診受診状況の把握中である。千葉・岡山・新潟・荒川地区では、両群での異動状況調査・死因照合が終了した。日立ではCT検診群のうち107名（男性96名・女性11名）の死亡が確認され、男性：肺がん死亡6名・肺がん以外の死亡81名・不明9名、女性：肺がん死亡0名・肺がん以外の死亡10名・不明1名であった。2005年12月31日現在生存確認9665名中2009年12月31日現在生存確認が得られたものは9132名であった。

神奈川では平成18年～20年の3年間に、県外転出137名、死亡者477名（全がん死亡121名、肺がん死亡32名）の確認を行うことができた。

まだ現時点で解析が行う状況にないが、23年6月から解析を行う予定である。

<研究B>

宮城県での過去の喀痰検診で、肺門部早期扁平上皮がんあるいは境界病変が診断された実際の標本（ガラススライド）21症例の喀痰標本を25名の細胞検査士がブラインドで判定を行った。これらの標本は宮城県で

はすべてDあるいはEと判定されたものであるが、今回の検討では21例中10例の標本において陰性（B or C）という判定がなされていた。もっとも多く陰性と判定されていたの標本では25名中8人（33%）が陰性と判定していた。

次に、宮城県での喀痰細胞診判定の推移を1982年から2007年までグラフ化したところ、検診開始当初は、年度によっては1.4%程度であったC判定が、経験を重ねる毎に低下し、0.1%以下に収束していく傾向が見られていた。

D. 考察

増加し続ける肺がんの二次予防対策として低線量 CT を用いた肺がん検診が世界的に注目されているが、その有効性はまだ立証されていない。本「研究A」は、コホート研究の手法を用い、従来我が国で行われてきた間接 X 線と喀痰細胞診を用いた従来型検診受診者集団（通常検診群）と低線量 CT 検診受診者集団（CT 検診群）とを、肺癌死亡率減少効果という指標で比較する研究である。平成 13 年に効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において全国 9 地区でコホートを設定し、第 3 期目の追跡調査を開始した。統計法改正の影響もあり、人口動態調査死亡小票の利用に関しても当初の予定を超えてしまい、平成 22 年の 1 月となってしまった。このため実際の追跡調査は、現時点で完成していない。ただし個人情報保護法制定直後に行った第 2 期調査に比べて市町村との交渉は比較的円滑に行われており、調査拒否などの反応は見られていない。各市町村での個人情報保護条例の制定と理解が進み、異動情報等の外部提供の申請様式等が確立してきたためと考えられる。

平成 22 年中には、収集した異動情報を整理し、解析に入る予定である。

喀痰細胞診の有効性評価である「研究B」では、前年度行った肺門部早期扁平上皮癌の全国調査から、その発見率に地域差があることが示されたため、その原因の一つとして喀痰細胞診判定のバラツキの有無を明らかにすることを研究テーマとした。その結果喀痰細胞診として本来 D あるいは E と判定されるべき細胞について、喀痰細胞診の経験豊富な細胞検査士であっても約半数の症例において判定が分かれて B や C 判定となりうることが明らかになった。喀痰細胞診をもっとも大規模に行ってきた宮城県での判定結果の推移をみても、検診開始当初から 10 年間の間に、特に精検要・不要の境界にあたる C 判定の判定率が大幅に低下していた。すなわち判定結果が安定するには長期間の経験が必要である。残念ながら国内にはこのような長期の経験を普及させるシステムが存在しておらず、このことが肺門部早期扁平上皮癌の診断率の地域差に影響している可能性がある。喀痰細胞診は検診ばかりでなく医療にも広く用いられているが、まだ判定のバラツキを補正することができていない。今後コンサルテーションシステム等を開発していく必要がある。

E. 結論

CT 肺がん検診の有効性を評価するコホート研究は第 3 期追跡調査をほぼ終了した。平成 23 年度前半に解析を行う予定である。喀痰細胞診の評価研究では、喀痰細胞診陽性標本の、多施設での細胞検査士の再判定を行い、判定のバラツキが大きくなったことが明らかになった。喀痰細胞診のコンサルテーションシステムの開発が急務である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中山富雄、鈴木隆一郎、楠 洋子.
肺癌検診の精度管理の方向性 大
阪府の試み. 肺癌 50(2):201-205,
2010
2. Okami J, Ito Y, Higashiyama M,
Nakayama T, Tokunaga T, Maeda
J, Kodama K. Sublobar resection
provides an equivalent survival
after lobectomy in elderly
patients with early lung cancer
Ann Thorac Surg90(5):1651-6,
2010
3. Hamashima C, Aoki D, Miyagi E,
Saito E, Nakayama T, Sagawa M,
Saito H, Sobue T; Japanese
Research Group for Development
of Cervical Cancer Screening
Guidelines The Japanese
guideline for cervical cancer
screening. Jpn J Clin
Oncol 40(6):485-502, 2010
4. 東 尚弘、町井涼子、青木綾子、濱
島ちさと、中山富雄、佐川元保、齋
藤 博. コンセンサスパネルを用
いた肺癌検診チェックリストの
適切性検討と改訂案作成. CT 検診
17(2):106-114, 2010
5. Maeda J, Higashiyama
M, Imaizumi A, Nakayama T,
Yamamoto H, Daimon T,
Yamakado M, Imamura F,
Kodama K. 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. BMC Cancer
10(1):690, 2010
6. 長尾啓一: 肺癌 CT 検診認定制度
に関する経緯と現況 日本 CT 検診
学会雑誌 17(3) : 201-202, 2010
7. 花井耕造、佐藤昌憲、長尾啓一、他 :
肺癌 CT 検診認定制度の動向—検
診に携わる放射線技師の認定につ
いて—。日本 CT 検診学会雑誌
16(2) : 150-153, 2010
8. 五味志穂、黒木幹夫、花井耕造、津
田雪之、村松禎久、山口 功、村尾
晃平、長島千恵子、和田真一、松本
徹、東村亨治、長尾啓一、柿沼龍太
郎、森山紀之. 肺癌 CT 検診に関
する実態調査報告 第 2 回肺癌
CT 検診認定技師講習会における調
査. 日本 CT 検診学会雑誌 17(3) :
162-168, 2010
9. 長尾啓一、本田泰人、高梨信吾、他
(日本結核病学会予防委員会). 医
療施設内結核感染対策について。結
核 85(5) : 477-481, 2010
10. 長尾啓一. 感染症への安全配慮義
務—コンプライアンスの観点から
—。CAMPUS HEALTH, 2010 ;
47(1) : 46-48
11. 飛田 渉、高梨信吾、寺尾英夫、小
倉俊郎、武蔵 学、長尾啓一: 大学

- における定期健康診断時の胸部 X 線検査のあり方を考える. CAMPUS HEALTH 48(2): 237-242, 2011;
12. 山口功, 村松禎久, 花井耕造, 長尾啓一 共編: 低線量肺がん CT 検診の知識と実務 オーム社 東京 2010
 13. Yoshimura A, Shimura T, Kim C, Ishikawa G, Haraguchi S, Ohno T, Hayashi H, Nakano H, Nitta T, Takaoka M. A training session in a clinical simulation laboratory for the acquisition of clinical skills by newly recruited medical interns. J Nippon Med Sch. 77(4):209-13, 2010
 14. Noro R, Miyanaga A, Minegishi Y, Okano T, Seike M, Soeno C, Kataoka K, Matsuda K, Yoshimura A, Gemma A. Histone deacetylase inhibitor enhances sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to 5-FU/S-1 via down-regulation of thymidylate synthase expression and up-regulation of p21(waf1/cip1) expression. Cancer Sci. 101(6): 1424-30, 2010
 15. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, Yoshimura A, Kudoh S, Gemma A. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. Lung Cancer. 71(1):70-4. 2011
 16. 大西弘高, 渡邊淳, 石川ひろの, 小田康友, 杉本なおみ, 守屋利佳, 吉田素文, 森本剛, 吉村明修, 阿曾亮子, 志村俊郎. 医学教育領域におけるランダム化比較試験の実施上の課題. 医学教育 41(1): 65-71, 2010.
 17. 吉村明修. 外来診療における医療面接とコミュニケーション. 呼吸器内科 18(1): 180-185.
 18. Kusano S, Nakagawa T, Aoki T, Nawa T, Nakashima K, Goto Y, Korogi Y. Efficacy of computer-aided diagnosis in lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: receiver operating characteristic analysis of radiologists' performance. Jpn J Radiol 28(9):649-55, 2010.
 19. Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Noda M, Mizoue T. Associations of visceral and subcutaneous fat areas with the prevalence of metabolic risk factor clustering in 6,292 Japanese individuals: the Hitachi Health Study. Diabetes Care 33(9):2117-9, 2010.
 20. Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y, Kusano S, Hayashi T, Irokawa M, Aoki T, Korogi Y,

- Mizoue T. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care* 33(1):184-9, 2010
21. 草野 涼, 中川 徹, 山本修一郎, 色川正貴, 名和 健. 胸部 CT 検診の逐年検診で見えられた教訓的な肺がんの 4 症例. *CT 検診* 17(2):94-97, 2010
 22. 中川 徹. 肺癌 CT 診断の進歩 肺癌 CT 検診の可能性を中心に. *病理と臨床* 28(2):121-127, 2010.
 23. 宮武伸行, 西井研治, 他: 喫煙習慣の変化と身体組成、体力の変化との関連. *日本胸部臨床* Vol. 69(2). 150-155. 2010.
 24. 西井研治, 玉置明彦, 他: 院内感染事例での潜在性結核感染治療(予防内服)前の CT スクリーニングの有用性. *CT 検診* Vol. 17(3). 145-149. 2010
 25. 山田顕光, 清水大輔, 太田郁子, 千葉明彦, 岡本直幸, 柳田康弘, 猿木信裕, 光島徹, 山門實, 今泉明, 山本浩史, 石川孝, 遠藤格. 乳癌スクリーニングにおける血漿中アミノ酸測定の有用性. *乳癌の臨床* 25(1):108-109, 2010
 26. Kouhei Masuda, Chiaki Katagiri, Miyuki Nomura, Masami Sato, Kyoko Kakumoto, Tsuyoshi Akagi, Kunimi Kikuchi, Nobuhiro Tanuma, Hiroshi Shima, MKP-7, a JNK phosphatase, blocks ERK-dependent gene activation by anchoring phosphorylated ERK in the cytoplasm. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 393:201-206, 2010
 27. Yoji Yamashita, Isao Kasugai, Masami Sato, Nobuhiro Tanuma, Ikuro Sato, Miyuki Nomura, Katsumi Yamashita, Yukihiko Sonoda, Toshihiro Kumabe, Teiji Tominaga, Ryuichi Katakura, Hiroshi Shima, CDC25A mRNA levels significantly correlate with Ki-67 expression in human glioma samples *Journal of Neuro-Oncology* 100(1):43-49, 2010
 28. 前田寿美子, 高橋里美, 松原信行, 前門戸任, 佐藤雅美, 気管支鏡下に高周波スネアにて切除した気管支軟骨脂肪腫の 1 例. *気管支学* 32(6):508-11, 2010
- ## 2. 学会発表
1. Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Nakamura T Trends in all cancer incidence and mortality in Osaka, 1968-2007: effects of age, period and birth cohort. 第 69 回 日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.09
 2. 中山富雄. 肺癌検診の現状と問題点-精度管理の面から- 第 51 回日本肺癌学会総会, 広島, 2010.11
 3. 東山聖彦, 岡見次郎, 前田 純, 徳永俊照, 藤原綾子, 児玉 憲, 中山富雄, 竹中明美. 肺野型小型肺腺癌の術中捺印細胞診: 点数化による新

- 悪性度分類と積極的縮小手術への応用. 第51回日本肺癌学会総会, 広島, 2010.10
4. 佐藤雅美, 齊藤泰紀, 渋谷 潔, 中山富雄, 平野 隆, 馬場雅行, 池田徳彦, 佐川元保, 伊豫田明, 宝来 威, 中島隆太郎, 平田哲士, 三宅真司, 楠 洋子, 多田弘人, 古川欣也. 日本肺癌学会・日本臨床細胞学会・日本呼吸器内視鏡学会による肺門部早期肺癌全国実態調査アンケート報告. 第51回日本肺癌学会総会. 広島, 2010,10
 5. 中山富雄. 細胞診で知っておきたいがん疫学の基礎知識. 第49回日本臨床細胞学会秋期大会. 神戸市, 2010.11
 6. 太田沙世子, 竹中明美, 中山富雄, 龍あゆみ, 成瀬靖悦, 東山聖彦, 長田盛典, 富田裕彦. 炎症性結節の一部に微小肺扁平上皮癌を伴った1例. 第49回日本臨床細胞学会秋期大会 神戸市, 2010.11
 7. 中山富雄. 「低線量らせんCTを用いた革新的な肺がん検診手法の確立に関する研究」班について. 第18回日本CT検診学会学術集会, 岡山市, 2011.02
 8. 黒木幹夫, 五味志穂, 花井耕造, 津田雪裕, 村松禎久, 山口功, 村尾晃平, 長島千恵子, 和田真一, 松本徹, 東村享治, 長尾啓一. 肺がんCT検診に関する実態調査報告 肺がんCT検診認定技師講習会における調査より. 第18回日本CT検診学会学術集会, 岡山市, 2011.2
 9. 柴山卓夫, 小橋恒夫, 中川博行, 中川実香, 木村貴之, 小谷剛士, 西井研治, 沼田健之. 岡山県健康づくり財団ヘルスサポート課(人間ドック部門)における胸部CT検診の現況 後方視的検討による反省. 第18回日本CT検診学会学術集会, 岡山市, 2011.2
 10. 中川博行, 沼田健之, 柴山卓夫, 西井研治, 小谷剛士, 小橋恒夫, 中川実香, 木村貴之. CT検診で指摘された肺野以外の症例について. 第18回日本CT検診学会学術集会, 岡山市, 2011.2
 11. 小橋恒夫, 中川博行, 中川実香, 木村貴之, 柴山卓夫, 沼田健之, 西井研治, 小谷剛士. CT検診における画質改善フィルター使用の検討. 第18回日本CT検診学会学術集会, 岡山市, 2011.2
 12. 佐川元保, 田中良, 水上悟, 西田耕造, 小林健, 池田一浩, 西井研治, 薄田勝男, 相川広一, 町田雄一郎, 上野正克, 佐久間勉. 胸部X線による肺がん検診受診者に対する「肺がんCT検診のランダム化比較試験」への参加勧奨 石川県におけるパイロットスタディでの経験. 第18回日本CT検診学会学術集会, 岡山市, 2011.2
 13. 西井研治. CT検診の有効性証明と「公的」検診化 「公的」肺癌CT検診(対策型検診)の実現への諸課題. 第18回日本CT検診学会学術集会, 岡山市, 2011.2
 14. 西井研治. わが国の肺癌検診の問題点と対策 肺がん検診の現状と問題点(検診実施機関の立場から). 第51回日本肺癌学会総会肺癌集団検診セミナー 広島市, 2010.10
 15. 中川 徹, 草野涼, 色川正貴, 名和健. CT検診の有効性証明と「公的」検診化 低線量肺がんCT検診で発見された肺がん症例の長期予後 広島市, 2010.10
 16. 豊田明子, 山本由起子, 石井雄一,

- 澤畑詔子, 詫間紀子, 瀬谷真弓, 菊地史子, 中川 徹, 色川正貴, 松下由美. アディポネクチンと動脈硬化関連検査との関係 日立健康研究. 第38回日本総合健診医学会、東京、2011.01
17. 名和健, 中川 徹, 草野涼, 遠藤勝幸, 水渡哲史, 林原賢治, 根本義勝. 日立地区における胸部CT検診発見肺癌の長期予後. 第51回日本肺癌学会総会 広島市、2010.10
18. 新妻伸二, 永野優子, 相田ゆかり, 夏井玲子, 古泉直也, 本間慶一. 肺腺癌type B、C充実部のダブルリングタイム計測(第2報). 第18回日本CT検診学会学術集会、岡山市、2011.2
19. 片山佳代子, 岡本直幸. がんのキャンサーサバイバーの調査研究 神奈川県におけるがん電話相談記録の分析. 日本公衆衛生学会総会、東京、2010.10
20. 清水久実, 宮永晃彦, 豊川優, 北村和広, 小齊平聖治, 野呂林太郎, 峯岸裕司, 清家正博, 吉村明修, 弦間昭彦, 川本雅司, 萩原弘一, 曾田学, 間野博行, 竹内賢吾, 石川雄一. EGF R遺伝子変異とEML4-ALK融合遺伝子が併存した肺腺癌の1例 第51回日本肺癌学会総会 広島市、2010.10
21. 北村和広, 岡野哲也, 河野あゆみ, 武内進, 宮永晃彦, 小齊平聖治, 峯岸裕司, 清家正博, 吉村明修, 西尾和人, 萩原弘一, 弦間昭彦. PNA-LNA PCR clamp法およびPCR-invader法によるEGFR遺伝子変異解析のvalidation試験. 第48回日本癌治療学会総会、京都、2010.09
22. 峯岸裕司, 渡辺 淳, 宮永晃彦, 北村和広, 小齊平聖治, 岡野哲也, 清家正博, 吉村明修, 島田 隆, 弦間昭彦. 原発性肺癌におけるUGT1A1*28/*6遺伝子多型とイリノテカン副作用および治療効果との相関に関する検討. 第51回日本肺癌学会総会 広島市、2010.10
23. 水谷英明, 宮永晃彦, 峯岸裕司, 野呂林太郎, 清家正博, 吉村明修, 弦間昭彦. 既治療再発非小細胞肺癌に対するカルボプラチン・ゲムシタビン併用療法の第2相試験. 第51回日本肺癌学会総会 広島市、2010.10

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 各地区の検診様式と検討期間

地区名		CT 検診群	通常検診群
大阪	検診様式	同一 5 市町での住民検診	
	期間	1998～2002	
長野	検診様式	同一 29 市町村での住民検診	
	期間	1996～1999(1999 年は 1 市)	1996 年のみ評価
千葉	検診様式	3 市町での住民検診	5 市町村での住民検診
	期間	1996～2002	1996 年のみ評価
愛媛	検診様式	同一 30 市町村での住民検診	
	期間	1999～2002	1999～2000
荒川	検診様式	荒川区での住民検診	
	期間	1996 年度の検診を評価	
岡山	検診様式	同一 K 市での住民検診受診者で、2000 年の胸部間接 X 線撮影で無所見者のうち喫煙歴を有するもの	
	期間	2000	
新潟	検診様式	肺ドック	職域結核検診
	期間	1995～2002	1996～2002
日立	検診様式	職域総合健康診断	
	期間	1998～2002	
神奈川	検診様式	神奈川県予防医学協会での会員制検診	茅ヶ崎医師会個別検診
	期間	1996～2002	1996～1998

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

平成22年度分担研究報告書

岡山県における間接X線写真無所見者を対象とした
CT検診の追跡調査に関する研究
低線量CTによる肺がん検診の無作為化比較試験パイロットスタディ
ー岡山県里庄町における研究参加応諾率についてー

岡山県健康づくり財団附属病院

西井 研治、沼田健之、柴山卓夫

研究要旨

【目的】低線量CTによる肺がん検診は早期がんの発見に有用であるが、死亡減少効果については確立したとは言えない。死亡率減少効果を証明するためには無作為化比較試験の実施が不可欠であるが、わが国において実施可能であるか議論が続いてきた。今回、岡山県里庄町で無作為化比較試験のパイロットスタディを行ったので、その結果を報告する。

【試験デザイン】50-64歳の現行肺がん検診受診者男女を対象として、対照群では現行検診を10年間、研究群では喫煙者では低線量CT検診+喀痰を10回、非喫煙者では低線量CT検診は1, 3, 7年目の3回で残りは現行検診を行う研究計画を策定した。最終的に両群の全死亡率・肺がん死亡率・死因・肺がん罹患率を比較する。検診費用の自己負担は無料とした。対照群に割り付けられた場合「CT測定による内臓脂肪と生活習慣病に関する大規模前向きコホート研究」に参加できるというオプションを付けた。

【方法】平成22年度の肺がん検診を受診した50-64歳の里庄町住民に対して、本試験の説明書を郵送した。その説明書で、CT検診の効果はまだ不明であること、無作為化をして半分の人しかCTは受けられないこと、CT検診には被曝や過剰診断などの不利益があること、CT検診でも見つからない肺癌があることなどを説明した。それを読んで説明会への参加を希望する者に、後日の説明会でビデオおよび口頭で同様の説明を行った。

【結果】説明書は検診受診者506例に郵送し、そのうち説明会参加希望者は109例(21.5%)であった。説明会に実際参加したのは88例(17.4%)で、最終研究参加同意者は78例であった。不適格症例はがん治療中3例、がん治療後1例、心筋梗塞治療中1例、CT受診後1例の計6例であった。研究を理解した上での不同意例は4例であった。最終的に10名が研究に参加せず、説明会参加者のうち78例(88.6%)が研究参加となった。

【結論】10年にも及ぶ研究であり、無作為比較試験であることやCT検診の利益と不利益を説明した勧誘に1/5が理解を示し、実際に研究参加を選択した住民が78例あったことは、無作為化比較試験がわが国でも十分実施可能であることを示している。今回使用した勧誘文書は「適格症例の絞り込み」「無作為化も含めた研究計画の説明」の両面において有効に機能していると思われた。

A. 研究目的

厚生省藤村班の研究により、現行検診（胸部X線＋喀痰細胞診）を毎年受診することにより肺がん死亡リスクが有意に低下することは証明されたが^{1) 2)}、一方でその効果は十分であるとは言えないのも事実である。従って全国的には肺がんによる死亡率の減少は未だ十分に到達されていないのが現状である³⁾。その点からも、現行検診を超えるパワーを持った検診方法として、CT検診が期待されている。低線量CTによる肺がん検診は小型末梢型肺がんの検出に大きな威力を発揮することはすでに報告されており⁴⁾、新しい肺がん検診として期待を集めているが、その死亡減少効果に関する評価はまだ確立していない³⁾。一方欧米では、すでにいくつかの無作為化比較試験が行われているが⁵⁻⁷⁾、研究精度の問題も指摘され結論は得られていない。そのような観点も踏まえて、佐川らが提唱しているわが国独自の無作為化比較試験を遂行する必要がある⁸⁾。しかし、はたしてわが国で無作為化比較試験が可能であるか、研究参加者がいるのかという議論が続いてきた。全国的に無作為化試験を実施する前に、研究参加者のリクルート方法、住民意識についてのパイロット調査が必要であると考え、研究を行った。

B. 研究方法

パイロットスタディの初年度は、①研究全体の流れにおける多種の書類・ツールを作成する、②研究の実際における問題点を明らかにして計画を改善する、③

対象者の何割が研究に参加するかを把握する、の3点を行うことにした。次年度以降では、④次年度以降のコンプライアンスとコンタミネーションがどの程度かを把握する、⑤精密検査結果を把握し、その適切性を評価すると共に精密検査システムの整備を行う、⑥検診受診により惹起される参加者の「不安感」の変化を検討する、などの目的も設定している。研究実施市町村の選定は、①検診意識の高い市町村で、②受診率も比較的安定しており、③市町村が研究趣旨を理解して協力的であるところとして、岡山県里庄町と決定した。研究計画は岡山県健康づくり財団倫理委員会で承認され、里庄町と正式に契約を締結した。

必要な書類・ツールの作成

説明会用に約17分間のインタビュー形式の説明ビデオを、金沢医大佐川教授により作成した。CT肺がん検診の効果は未確定であること・ランダムイズ・不利益・途中で研究中止となることもあること・などに関しても十分に説明した。

説明用文書を作成し（図1）、事前に郵送して説明会への参加を勧誘した。裏面に検診の流れをわかりやすく図で示した（図2）。郵送資料の中に説明会希望日時、同意書を同封した。同意書については説明会当日に参加希望者から回収した。

9月30日、10月1日に説明会を実施し、同意文書の回収と問診をおこなった。説明会出席予定で連絡がなかった21名について、11月5日に補足説明会を開いた。説明会当日に、説明文書および説明会での説明内容の理解度調査のアンケートを

行った。実際の検診は平成 23 年 1 月 12 日と 13 日に実施し、それまでに無作為化割り付けを行って、当日参加者に知らせた。

なお本研究の対照群(通常検診群)になった場合、「CT 測定による内臓脂肪と生活習慣病に関する大規模前向きコホート研究(採血・腹部内臓脂肪の CT による測定などとその後の各種疾患発症との関連を探るコホート研究)」に参加できることも説明した。

C. 結果

説明書は検診受診者 506 例に郵送し、そのうち説明会参加希望者は 109 例(21.5%)であった。説明会に実際参加したのは 88 例で、最終研究参加同意者は 78 例(88.6%)であった。不適格症例はがん治療中 3 例、がん治療後 1 例、心筋梗塞治療中 1 例、CT 受診後 1 例の計 6 例であった。研究を理解した上での不同意例は 4 例であった。最終的に 10 名が研究に参加せず、説明会参加者のうち 78 例(88.6%)が研究参加となった。CT 検診群に 39 例が割り振られ、そのうち喫煙者は 9 例で CT とともに喀痰細胞診が実施された。対照群にも 39 例が割り振られ、そのうち喫煙者は 4 例、非喫煙者が 35 例であった。対照群に割り振られた 39 例のうち 30 例が内臓脂肪検査を希望し、腹囲測定や BMI、採血とともに腹部 CT を撮影された。

CT および胸部 X-P は、肺がん取扱規約に従って二重読影、比較読影を行って要精検者を決定した。CT から 14 例の精検者が出たが現段階では肺がんは 1 例もなかった。胸部 X-P からは 1 例が要精検となったが、同様に肺がんは発見されていない。

D. 考察

このパイロットスタディの初年度の目的は、①研究全体の流れにおける多種の書類・ツールを作成する、②研究の実際における問題点を明らかにして計画を改善する、③対象者の何割が研究に参加するかを把握の 3 点であったが、ほぼ目的は達成できたと考えられる。

必要な書類・ツールについては、研究の準備を進めて行きながら必要に応じて多種のチラシ、説明書、添え書き、データベースファイル、問診票などを作成した。現場や市町村の意向を聞きながら、順次改定していった。今回のパイロットスタディは小規模ではあるが、大規模に進める場合にも充分対応できる基礎的な資料を作成し得たと思われる。同様に、種々の状況で発生した問題にその場で対応し、その後の研究計画の変更に生かすことができた。

研究参加応諾率は対象の 21%であったが、この種の検診の研究への応諾率としては、十分満足できるものであると考えられる。その理由としては、第 1 に「本年度の肺がん検診受診者」を対象としたため、健康意識が高いのみならず肺がん検診への興味が高い集団に対してリクルートを行ったことが挙げられる。第 2 には里庄町が日頃からがん検診への意識が比較的高い自治体であったため、十分な協力が得られたことが影響したと思われる。第 3 に、かつて「がん検診の無作為化比較試験は日本になじまない」と言われていた時代があったが、今や多くの住民は無作為化に関して拒否感を持たない

ようになったことが考えられる。最後に、胸部 X 線群に「内臓脂肪研究へ参加可能」という条件を付けたことが影響した可能性もある。

説明会参加者の 88.6% が研究参加に至った。このことは、説明会参加者のほとんどが適格症例であり、かつ説明会で詳しい説明を聞いた後も参加の意思が変化していないという点で、今回使用した勧誘の手紙は「適格症例の絞り込み」「ランダムイズなども含めた研究計画の説明」の両面において有効に機能していると思われる。

今後、CT 所見の読影・精密検査・治療・追跡、と研究を進めていく予定であるが、CT 検診での初回受診者の要精査率は通常 5-10% 程度が妥当と考えられているが、今回の検診ではかなり高い値になった。症例数がきわめて少数であったため、やむを得ないと考えているが、今後の追跡研究では検討課題であろう。一方で、今回の研究により、高い研究参加応諾率が得られたことは、他の地区でも同様なリクルート方法を取れば、相当高い応諾率が得られることが期待される。

2010 年 11 月に米国 NCI のホームページで National Lung Screening Trial の結果概要に関する速報⁹⁾ がなされ、胸部 CT 検診による死亡減少効果を認めたとの報告であったが詳細は未だ不明であり、また、非喫煙者に対する効果も不明である。その点で、わが国における胸部 CT 検診の効果に関する評価研究を、今後実行していく必要性は全く変わっておらず、この研究の成果がわが国の CT 検診有効性評価研究実施に役立つことが期待され

る。

E. 結論

わが国では無作為化試験は実施が難しいと言われてきたが、今回の研究で 10 年にも及ぶ研究にも関わらず、無作為比較試験であることや CT 検診の利益と不利益を説明した勧誘に 1/5 が理解を示し、実際に研究参加を選択した住民が 78 例あったことは、無作為化比較試験がわが国でも十分実施可能であることを示している。今回使用した勧誘文書は「適格症例の絞り込み」「無作為化も含めた研究計画の説明」の両面において有効に機能していると思われた。

図1 説明文書表面

厚生労働省垣添班胸部CT検診小班（小班長：金沢医科大学教授 佐川元保）

今なら無料で精密な検診が受けられます

肺がん検診の研究に参加しませんか

研究名

低線量CTによる肺がん検診の精度および死亡減少効果評価のための個人単位ランダム化比較試験

＜研究の目的＞

現在、肺がん検診として行われている、胸部X線検査と喀痰細胞診検査は、肺がんによる死亡を減らす効果があることが証明されていますが、これらの検査は万能ではなく、検診を受診しても肺がんで亡くなる患者さんもおられるのが実情です。

最近では、CT（コンピューター断層撮影）検査を用いて肺がん検診をおこなう方法が一部でおこなわれ、多くの早期がんが発見されるようになりました。

しかし、CT検査を用いた肺がん検診も万能ではなく、本来ならば治療する必要のない病変も手術しているのではないかということも危惧されており、現状ではどちらの方法が有益であるのかはわかっていません。

そこで、現行の胸部X線検診と喀痰細胞診検査を用いた肺がん検診と、CT検査を用いた肺がん検診の両方を比較し、その結果を基にどちらの肺がん検診が有益なのか調査することを目的に、厚生労働省の研究班で研究

＜研究実施方法＞

今年度、里庄町で実施した胸部X線検診を受診された50歳から64歳までの方を対象に、本研究にご協力いただける方を募集します。

ご応募いただいた方々にはコンピューターによる公平な抽選で、CT検診を受診するグループと、X線検診を受診するグループの2つのグループに分かれて研究にご参加いただきます。

併せてタバコを多く吸われる方は痰の検査も受けていただきます。

※ 抽選でX線検診の対象となった方は、無料で腹部内臓脂肪CT検査等を受診していただけます。

今回の研究では、どちらのグループでご参加いただいても、検診にかかる費用は研究事務局が全て負担するため無料です。

本研究への参加に際しては、後日、開催予定の説明会に出席していただき、研究参加の同意をいただきます。

詳しい内容については、説明会でご説明いたします。



CT検査等説明会

＜日時＞

平成22年 9月30日（木）

10月 1日（金）

午前 10:00 ～

午後 2:00 ～

＜会場＞

本研究にご協力いただける方は、同封の申し込み用紙に必要事項をご記入のうえ、ファクシミリまたは、同封の返信用封筒で事前にお申込みください（応募者多数の場合は抽選となります）皆様のご協力をお待ちしております。

厚生労働省垣添班胸部CT検診小班（小班長：金沢医科大学教授 佐川元保）

事務局（お問い合わせ先）

財団法人 岡山県健康づくり財団

保健部 保健業務課

電話 086 - 246 - 6256

FAX 086 - 246 - 6259

Email : hoken_gyomu@okakenko.jp

図2 説明文書裏面

「低線量CTによる肺がん検診の精度および死亡減少効果評価のための個人単位ランダム化比較試験」の主な流れ（平成22年度）

本研究にご協力いただける方の募集

今年度の里庄町で結核・肺がん検診を受診された50歳～64歳の方を対象に、本研究にご協力いただける方を募集します。
ご協力いただける方は、同封の『肺がん検診の研究に参加してみませんか?』と『CT検査等の研究説明会について』をご確認のうえ、所定の方法によりご応募ください。

研究説明会の開催

お申込みをいただいた方を対象に説明会を開催します。
この説明会では、本研究の目的、実施方法等についてご説明いたします。
併せて本研究にご参加いただく際に必要な研究参加の同意と、受診していただく検診日程について確認（希望をお聞きます）をおこないます。

説明会日程：9月30日(木)・10月 1日(金)
午前10:00～、午後 2:00～(両日ともに)

会 場：里庄町健康福祉センター 2階

「CT群」と「対照群」に振り分け

研究に参加いただく方を、以下の2グループに振り分けをおこないます。
※振り分けは抽選により公平に振り分けをおこないます。

CT群		対照群	
喫煙者	非喫煙者	喫煙者	非喫煙者
CT撮影	CT撮影	胸部直接撮影	胸部直接撮影
喀痰細胞診		喀痰細胞診	
		※対照群の方は初年度のみ以下の項目を受診していただけます。	
		計測(身長・体重・BMI)	
		腹囲測定	
		血圧測定	
		血液検査(貧血・肝機能・脂質 等)	
		腹部CT撮影	

検診受診日のご案内

財団より参加者の皆様へ、研究説明会で確認したご希望の日程をもとに、検診受診日を調整のうえ、12月上旬にご案内いたします。

検診の実施

平成23年 1月に実施予定の検診日程で、所定の項目を受診していただきます。