

20118064A

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

低線量胸部CTによる肺がん検診の有効性評価のための
無作為化比較試験

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐川 元保

平成24（2012）年4月

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

低線量胸部CTによる肺がん検診の有効性評価のための
無作為化比較試験

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐川 元保

平成24（2012）年4月

目 次

I. 総括研究報告	
低線量胸部CTによる肺がん検診の有効性評価のための無作為化比較試験 -----	7
佐川元保 金沢医科大学呼吸器外科学 教授	
II. 分担研究報告	
1. がん検診の有効性評価研究における障害に関する研究 -----	19
祖父江友孝 国立がん研究センターがん統計研究部 部長	
2. 岡山県における胸部CT検診に関する研究 -----	22
西井研治 岡山県健康づくり財団附属病院 院長	
3. 東京都における胸部CT検診に関する研究 -----	30
江口研二 帝京大学腫瘍内科 教授	
4. 大阪府における胸部CT検診に関する研究 -----	33
中山富雄 大阪府立成人病センターがん情報部疫学予防課 課長	
5. 新潟県における胸部CT検診に関する研究 -----	37
田中洋史 新潟県立がんセンター新潟病院内科 部長	
6. 胸部CT検診における適切な撮影・読影システムに関する研究 -----	40
小林 健 石川県立中央病院放射線診断科 部長	
7. 喀痰細胞診と鹿児島県における胸部CT検診に関する研究 -----	43
佐藤雅美 鹿児島大学大学院呼吸器外科分野 教授	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	46
(資料) 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 研究計画書 (2011改訂版)	
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	51

I. 総括研究報告

研究報告書

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

低線量胸部CTによる肺がん検診の有効性評価のための無作為化比較試験
研究代表者 佐川元保 金沢医科大学教授

研究要旨

胸部低線量CTによる肺がん検診が、わが国の肺がん死亡減少のために有用なものかどうかを判断するために、本邦の実情に合致した胸部低線量CT検診と現行検診との無作為化比較試験を立案・改訂し、その実施のためのさまざまなツールを開発・整備し、多くの地区で実施開始に向けた自治体・検診機関等との協議を持つと同時に、これまでに4県にて無作為化比較試験を実際に実施した。その結果、無作為化比較試験を実施した4県の4市町における研究参加状況をみると、本研究の対象者の1/3-1/5、平均で28%が、市町ごとに設定された本研究の説明会への参加を希望し、説明会に参加した者の90%、対象者全体の26%が実際に研究に参加するという、きわめて高率なリクルート状況であることが判明した。現在、付随する調査としてコンタミネーション調査とQOL調査を継続すると共に、他地区での実施拡大へ向けて多方面と交渉中である。

また、低線量CT検診の撮影条件の標準化を行う目的で、現在本邦各地で行われているCT検診の撮影条件の比較を行った。全国でCT肺がん検診を行っている施設のうち研究への協力を受諾していただいた約40施設に対して、①模擬結節入り胸部CT用ファントム、②水ファントム、③ワイヤーファントム、④ビーズファントムを送付し撮影してもらい、画像データをDICOMデータで回収し、解像特性、ノイズ特性、SNR、模擬結節の検出の容易さを検討した。中間解析によれば、スライス厚が5mmを超えると画質に大きな差が生じるが、それ以下ではスライス厚よりは他の要因が重要と考えられた。

A. 研究目的

わが国における肺がん死亡数は、がん死亡の第一位をしめ、がん対策上大きな位置をしめる。喫煙対策は重要であるが、わが国では喫煙に起因する肺がんの割合が少ないことから、何らかの対策を講じる必要がある。胸部CT検査は、胸部単純X線に比べて微小肺野病変の検出率が極めて高い事が知られていたが、その有効性は未だ確立し

ていない。

新しい肺がん対策として低線量CT検診の導入を検討するためには、肺がん死亡率をエンドポイントとした無作為化比較試験が必要と考えられる。欧米での比較試験は喫煙者が対象であり、非喫煙者に対する腺癌の増加という現状に対応していない。わが国において低線量CT検診導入の可否を決定するためには、わが国における比較試験

を完遂することが必須である。また、2010年に米国から報告されたNLST (National Lung Screening Trial)の結果を踏まえて、わが国での肺がん検診のあるべき姿を検討する必要もある。

本研究の目的は、胸部低線量CTによる肺がん検診が、わが国の肺がん死亡減少のために有用なものかどうかを判断するための、本邦の実情に合致した胸部低線量CT検診と現行検診との無作為化比較試験を立案・実行することである。また、低線量CT検診の全国規模での導入に際しては、精度管理が十分に高いレベルで行われる必要がある。そのため、撮影条件の標準化を行う目的で、現行の行われているCT検診での撮影条件の比較研究も併せて行う。

B. 研究方法

(1) 2009年度にがん研究開発費垣添班佐川小班にて作成し、金沢医科大学の倫理委員会で承認された「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 研究計画書」を2010年のNLST報告(3年連続CT検診を行うことにより肺がん死亡が減少した)および検診と死亡減少の費用対効果・研究成果と研究経費との費用対効果などを踏まえて改訂する。改訂されたプロトコルに沿って、いくつかの地区で実際に無作為化を含めたリクルートを行い、研究を実施する。今年度の目的は、プロトコル実施に際して、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点である。

(2) 低線量CT検診の撮影条件の比較の

ために、4種類のファントムを用いて全国の施設での試験撮影を行い画質等の評価を行う。

(倫理面への配慮)

安全性においては、CT撮影は低線量の撮影を用いる。低線量の胸部CTを1回撮影することは被曝の面からは50歳以上であれば安全であることが判明している。また、参加希望者を募る際に、①研究の目的、②検診および精密検査も含めた研究の方法、③無作為化を行うこと、④可能性のある利益、⑤合併症・偽陽性・偽陰性など可能性のある不利益・危険性、⑥費用負担に関すること、⑦検診後に長期にフォローすること、⑧医療機関などを通じて診療情報などを収集すること、⑨研究に参加しなくても不利益のないこと、⑩いつでも研究から離脱可能でそのための不利益もないこと、などに関して書面および口頭で同意を得る。

これらの内容に関して、すでに詳細な研究計画書および同意文書を作成し、金沢医科大学の倫理委員会での承認を受けている。

C. 研究結果

(1-1) プロトコル改訂

NLSTの結果は、3年連続CT検診を行うことにより肺がん死亡が減少した、というものであった。一つの研究結果のみでは確実なことは言えないが、仮にその結果が日本でも成立したとしても、毎年連続して住民全員にCT検診を実施することは財政的な裏付けが厳しいことから、対策型検診として実施することは難しい面もある。NLSTの結果では検診の不利益も報告されており、毎年全員にその不利益を負わせるという問題もある。喫煙者にのみCT検診のための税金

を投入することの是非も問題になりえる。

一方で、非喫煙者・低喫煙者・禁煙者に対する肺がん対策も重要であり、その面でのCT検診の役割も期待されている。欧米と異なり非喫煙者・低喫煙者・女性の肺がんも少なくないわが国においては、その分野での研究も必要である。非喫煙者・高喫煙者の両方で研究が組めればもっとも望ましいのであるが、研究予算の面で同時に組むことは不可能である。

NLSTの結果は、そのままわが国に外挿できるものではないが、欧州でもいくつかの高喫煙者に対する無作為化比較試験が実施中であり、これらの結果から高喫煙者に対するある程度の結論は導き得る可能性が高い。その面から、現状の予算規模の10倍以上の予算が必要である「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 研究計画書」2009年度版原計画を改訂し、非喫煙者・低喫煙者・禁煙者などを中心とした実現可能性の高い案に改訂することにした。

改訂の骨子は、①対象者を非喫煙者・低喫煙者中心とした、②研究費で賄う検診をCT群は1・6年目のCT検診、X線群は1年目のX線検診のみとし、残りの年は現行検診の受診勧奨のみとした（肺がん検診既受診者を主な対象としているので、受診勧奨のみでも80%程度の参加者は現行検診を受診することが推定されている）、③それに伴いCT検診群の肺がん死亡の相対危険度を0.4と想定し直し、その結果、必要参加人数は35000人と減少した、④最終的に予算規模は原計画の約1/6に減少した。

(1-2) 検診RCT実施

2011年度は全国各地の多くの自治体および検診機関と、本研究の実施に向けて協議を行った。その中から、新潟県新潟市西蒲区と鹿児島県指宿市にて本年度中に無作為化比較試験を実施し得た。

新潟市西蒲区では、平成23年9月初めに50-64歳男女のうち前年度に現行肺がん検診を受診した者のうち国民健康保険加入者（新潟市では国保加入者のほうがフォローアップを確実にできるため）310名に対して、この研究への参加者を募る文書を郵送した。参加勧誘の文書は、CT検診の利益の可能性と不利益に関する内容が、一般住民にも十分に理解できるように配慮した。その結果、説明会参加希望者が69名（対象者の22%）であった。9月末から10月初めにかけて西蒲区の保健センターで3回の説明会を開催し、参加希望者の全員が参加した。あらかじめ作成していた、研究内容・参加条件・不利益などに関する説明ビデオ（17分）による説明の後、口頭で補足した上で質問を受け、その結果、参加者全員が研究に参加することになった。別に設定した検診日に再度集まっていたいただき、34名がCT検診を、35名がX線検診を受検した。要精検は4名であり、現在精査・フォロー中である。

鹿児島県指宿市では、平成23年10月に50-64歳男女のうち前年度に現行肺がん検診を受診した者330名に対して、この研究への参加者を募る文書を郵送した。その結果、説明会参加希望者が111名（34%）であった。11月末から12月初めにかけて指宿市の保健センターで2回の説明会を開催し、108名（対象者の97%）が参加した。説明ビデオおよび口頭による説明の後質問を受け、その結果、107名（説明会参加者の99%）が

研究に参加することになった。参加の同意を得た後、説明会会場の隣に設置した検診車（CT検診およびX線検診）にて即日、55名がCT検診を、52名がX線検診を受検した。検診結果は現在解析中である。

（1－3）今年度までに実施した研究のうち受診勧奨部分の結果のまとめ

今年度研究を開始した新潟市西蒲区と鹿児島県指宿市におけるこの研究への参加勧奨結果をまとめると、640名に勧誘文書を郵送し、180名（対象者の28%）が説明会参加を希望し、実際に説明会に参加したものが177名（対象者の28%、説明会参加希望者の98%）、研究に参加したものが176名（対象者の28%、説明会参加希望者の98%、説明会参加者の99%）となった。垣添班佐川小班で昨年度行った石川県羽咋市（対象者数、説明会参加希望者数、説明会参加者数、研究参加者数は順に399名、151名、144名、139名）および岡山県里庄町（同様に508名、109名、91名、81名）の結果も含めて算出すると、1547名の対象者に勧誘文書を郵送し、440名（対象者の28%）が説明会参加を希望し、実際に説明会に参加したものが412名（対象者の27%、説明会参加希望者の94%）、研究に参加したものが396名（対象者の26%、説明会参加希望者の90%、説明会参加者の96%）となった。

（1－4）必要書類・ツールの作成

対象者の選定、検診日時・場所の選定、郵送で参加を募り、希望者に対して改めて受診の日時を通知する、などの段取りを決定しつつ、以下のような書類・ツールの作

成および改訂を行った。

1. 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を織り込んだ17分間の説明ビデオ
2. 説明用文書。「事前の郵送」「説明会での資料」の両用に使用できるような形式
3. 日時・場所等を見やすくした「研究参加勧奨チラシ」
4. 「目的」「ランダムイズ」「追跡調査」などの理解と適格性を確認できる仮参加申込書
5. 追跡調査用の個人情報、他の検診受診などの情報を追加した研究参加同意書兼問診票
6. 検診受診者の意識調査および不安度調査のアンケート
7. 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
8. 当日不参加を決定した人のための不参加理由書

これらは、現場のさまざまな意見を取り入れて日々改良されている。

（1－5）事前勧誘・説明書および説明会における理解度調査

説明会参加者を対象に、事前勧誘・説明書および説明会の理解度調査を実施した。中間解析によれば、事前の勧誘・説明書の内容はおおむね80－90%の参加者が理解できていたが、説明会の後にはほぼ100%まで上昇することが判明した。研究目的・研究期間・研究方法・検診の不利益・精密検査の不利益・検診の限界・研究に参加するための費用・事後調査・同意の撤回・結

果の公表の 10 項目にわけて内容の理解度を調査すると、「検診の不利益」と「精密検査の不利益」の項目の理解度がやや低く 90-95%程度で、他の項目はほぼ 100%であった。

(1-6) QOL 調査およびコンタミネーション調査

研究参加者を対象に、主に検診受診に伴う「不安感」の増大に関する不利益の有無を評価するために、「SF8」および「HADS 日本版」を部分的に用いた QOL 調査を行っている。「検診前」「検診の約 3 か月後（一通り検診結果が出て、要精検例は精密検査の受診も 1 回は行った頃）」「検診の約 1 年後」の 3 回を予定している。結果は今後解析予定である。

同様に研究参加者を対象に、継続的にコンタミネーションの調査を行っている。コンタミネーションとは、「予定外の当該がんの検診」（すなわち本研究での検診および現行検診以外の検診目的の検査）を受けることである。これが多いと研究の結果に大きな影響を与えるのでこの評価は重要である。本年度は石川県羽咋市での調査を解析したが、当該地区での CT 群のコンタミネーションは 4%以下であることが推定され、これは十分に低い値であると考えられた。

(2) 現行の胸部 CT 検診における画質の全国調査

現在全国で施行されている低線量 CT 肺がん検診 (LSCT) の画質を肺がん検診の目的に合っているか、その画質とともに評価する目的で、全国で CT 肺がん検診を行っている施設のうち研究への協力を受諾して

いただいた施設に対して、以下のような方法で全国調査を行った。

本部で準備した胸部 CT 用ファントムを用いて、肺野に設置した模擬結節 (CT 値 -800HU と -630HU で数種類の大きさのもの) を施設の LSCT の条件で撮影してもらい、その表示画像における模擬結節の検出性能を評価する。比較として、診療レベルの胸部 CT (Conventional CT 以下 CCT) でも同様にファントムを撮影する。また、LSCT の条件でノイズ測定用に、①直径 20cm の円筒状水ファントム、MTF 測定のために②ワイヤーファントム、スライスプロファイル測定用に③ビーズファントムを撮影する。

以上の画像データを可能な限り DICOM データで提出してもらい (CT 検診をフィルムで読影している施設はファントム画像のみフィルムで提出) 以下の検討を行う。

①基礎的評価：DICOM データで提出されたものについては画像データの物理的な評価を行う。物理量として、解像特性、ノイズ特性、SNR を測定し、各施設間で比較しその分布をみる。

②臨床的評価：施設で撮影された画像データを、複数の医師の合議で模擬結節の検出の容易さを 5 段階で評価してもらう。

現在までに全国の約 40 施設での試験撮影を行い、画質等の評価を実施中である。

中間解析によれば、スライス厚が 5 mm を超えると画質に大きな差が生じるが、それ以下では薄いほど良いわけではなく他の要因が重要になると考えられた。CTDI と検出能はある程度関連していたが、1.3mGy 未満でも比較的良好な検出能を出している施設が認められ、その特徴は 2.5-5mm のスラ

イス厚を用い、比較的低ピッチで撮影しエッジを抑えた関数を利用していた。

D. 考察

本研究はまだ開始してわずかの期間しか経過していないため、解析できる内容は限られているが、それでも本研究の対象者の1/3-1/5, 平均で28%が説明会参加を希望し、実際に研究に参加した者は説明会に参加した者の9割, 対象者全体の26%と高率であることが判明した。同様の肺がん検診に関する無作為化比較試験であるPLCO研究は0.3%, ITALUNG研究は7.2%と報告されており、本研究の応諾率はきわめて高い。その理由としては、前年度現行肺がん検診受診者を対象としたことなど、肺がん検診に興味のある集団を対象としたことも大きな要因と考えられる。また、説明会参加者の9割が実際に研究に参加しているが、このことは、①説明会参加後に「不参加」と決断する参加者が少ない、②説明会参加後に「不適合」になる参加者が少ない、ということが言え、今回作成・配布している勧誘・説明書は、①研究内容の適切な伝達、②不適合例の排除、の両面において有効に機能していると考えられた。

対象者の約1/4が研究に参加する、ということは、かなり効率よく研究を進めることが可能、ということでもある。しかしながら、実際には各市町村が特定健診や介護保険で忙殺されているため、自治体の協力を得られるかどうかが最も重要なポイントになっている。来年以降は、4県内の他の自治体をリクルートすると共に、他の都道府県へ研究を広げていく予定である。すでに平成24年1月8日現在、来年度3市町

での実施が決定している。

現在実施されているCT検診の画質調査に関しては、現時点での解析をもとに論文化するとともに、さらに実施施設を増やしながら新たな解析を進めていく。

E. 結論

胸部低線量CTによる肺がん検診が、わが国の肺がん死亡減少のために有用なものかどうかを判断するために、本邦の実情に合致した胸部低線量CT検診と現行検診との無作為化比較試験を立案・改訂し、その実施のためのさまざまなツールを開発・整備し、多くの地区で実施開始に向けた自治体・検診機関等との協議を持つと同時に、これまでに4県4市町にて無作為化比較試験を実際に実施した。実施した4市町における研究参加状況をみると、本研究の対象者の26%が実際に研究に参加するという、きわめて高率なリクルート状況であることが判明し、今回作成・配布している勧誘・説明書は、①研究内容の適切な伝達、②不適合例の排除、の両面において有効に機能していると考えられた。現在、付随する調査としてコンタミネーション調査とQOL調査を継続すると共に、他地区での実施拡大へ向けて多方面と交渉中である。

また、低線量CT検診の撮影条件の標準化を行う目的で、現在本邦各地で行われているCT検診の撮影条件の比較を行った。中間解析によれば、スライス厚が5mmを超えると画質に大きな差が生じるが、それ以下ではスライス厚よりは他の要因が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者 佐川元保

- [1] Sagawa M, et al. The feasibility of performing a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of lung cancer screening by thoracic CT in Japan. *J Jap Soc CT Screen* 18:159-62, 2012.
- [2] 佐川元保, 他. 肺がん CT 検診ランダム化比較試験のパイロットスタディにおける参加勧奨と研究応諾率. *金医大誌* 36 : 25-32, 2011.
- [3] 佐川元保, 他. 「がん検診のためのチェックリスト」を用いた精度管理の方法: 検診の精度管理を行う側への精度管理の一手法の提示の試み. *日本がん検診・診断学会誌* 19: 145-155, 2011.
- [4] 佐川元保, 薄田勝男, 相川広一, 田中 良, 町田雄一郎, 上野正克, 佐久間勉. 肺がん検診のあり方: 現状と展望. *癌と化学療法* 39 : 19-22, 2012.
- [5] 木部佳紀, 佐川元保, 他. CT 検診学会のガイドラインはどの程度知られているか: 精密検査医療機関に対するアンケート調査結果. *CT 検診* 18 : 82-87, 2011.
- [6] 佐川元保, 他. P S Aによる前立腺がん検診有効性評価の現況: 泌尿器以外の医師から見て. *日腎泌尿患予防医研会誌* 19 : 48-52, 2011.
- [7] 古川欣也, 佐川元保, 他, 肺門部早期肺癌実態調査アンケート報告. *気管支*

学 33: 411-420, 2011.

- [8] 雨宮隆太, 佐川元保, 他. 新しい気管支鏡所見分類 (案). *気管支学* 33: 75-82, 2011.
- [9] Usuda K, Sagawa M, et al. Diffusion-weighted imaging is superior to positron emission tomography in the detection and nodal assessment of lung cancers. *Ann Thorac Surg* 91: 1689-1695, 2011.
- [10] Machida Y, Sagawa M, et al. Relationship of aquaporin 1,3,and 5 expression in lung cancer cells to cellular differentiation, invasive growth, and metastasis potential. *Hum Pathol* 42: 669-678, 2011.
- [11] 町田雄一郎, 佐川元保, 他. 肺腺癌の進展におけるアクアポリンの役割. *肺癌* 52: 17-22, 2012.

研究分担者 祖父江友孝

- [12] Saika K, Sobue T. Time trends in breast cancer screening rates in the OECD countries. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(4):591-2.
- [13] Ohuchi N, Ishida T, Kawai M, Narikawa Y, Yamamoto S, Sobue T. Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49 (J-START): research design. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(2):275-7.
- [14] 祖父江友孝. がん対策における検診ガイドラインの役割について. *泌尿器外*

科 2011; 24: 479-481.

- [15] 祖父江友孝、雑賀公美子. US Preventive Services Task Force 乳癌検診ガイドライン改定の考え方と日本への適用について. 乳癌の臨床 2011; 26(2): 193-197.
- [16] 雑賀公美子、斎藤博、大内憲明、祖父江友孝. 乳癌死ひとりを回避するのに必要な日本人女性のマンモグラフィ検診必要対象者数. 日本乳癌検診学会誌 2011; 20(2): 121-126.
- [17] 祖父江友孝. 肺癌検診の有効性評価について. 癌と化学療法 2011 38(8); 1277-1280.

研究分担者 西井研治

- [18] 西井研治: 「公的」肺癌 CT 検診 (対策型検診) の実現への諸課題. CT 検診 Vol.18: 95-100, 2011
- [19] 西井研治: 「肺がん検診は受けたほうがよいですか? また、体への影響はないのでしょうか?」 池田健一郎、がん診療サポートガイド、治療 4 月増刊号、東京: 南山堂、2011; 93: 952-954.
- [20] Nobuyuki Miyatake, Takeyuki Numata, Kenji Nishii, et al: Relation between cigarette smoking and ventilatory threshold in the Japanese. Environ Health Prev Med(2011) 16:185-190.
- [21] Nobuyuki Miyatake, Kenji Nishii, Takeyuki Numata: Relationship between work style and cigarette smoking in Japanese workers. Health (2011) Vol.3, No.9, 537-541.

研究分担者 江口研二

- [22] Sinsuat M, Eguchi K, et al. Influence of slice thickness on diagnoses of pulmonary nodules using low-dose CT. Acad Rad 2011; 18:594-604
- [23] Matsumoto M, Eguchi K, et al. Classification algorithm of lung lobe for lung disease cases based on multi-slice CT images. Proc. SPIE Medical Imaging 2011
- [24] 江口研二、他. 肺がん検診における低線量 CT の評価をめぐる最近の動向. がん分子標的治療 2011; 9(4): 267-72
- [25] 太田修二、江口研二. 胸部 X 線写真および胸部 CT 異常影のフォローアップ. In: 検診・人間ドックフォローアップハンドブック、編: 小川哲平・田村政紀、中外医学社、東京、2011、pp170-175.

研究分担者 中山富雄

- [26] Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Nakamura T. Comparison of trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. Asian Pac J Cancer Prev 12(4): 879-88, 2011
- [27] 古川欣也、中山富雄、他. 日本呼吸器内視鏡学会・日本臨床細胞学会・日本肺癌学会・3 学会合同委員会報告 肺門部早期肺癌実態調査アンケート報告 気管支学 33(6):411-420, 2011
- [28] 佐川元保、中山富雄、他. 「がん検診のためのチェックリスト」を用いた精度管理の方法 検診の精度管理を行う側への精度管理の一手法 日本がん検診・診断学会誌 19(2):145-155,

2011

研究分担者 田中洋史

- [29] 田中洋史, 他. 肺がん化学療法時の悪心・嘔吐の実態. 臨床腫瘍プラクティス 2011; 7(3):329-336.
- [30] Miyabayashi T, Tanaka H, et al. Vaccination with CD133(+) melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. Cancer Immunol Immunother 2011;60(11):1597-608.
- [31] Watanabe S, Tanaka H, et al. Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis. BMC Cancer. 2011 Jan 1;11:1.

2. 学会発表

研究代表者 佐川元保

- [1] 佐川元保, 他. 低線量胸部 CT による肺がん検診の有効性評価のための無作為化比較試験. 第 19 回日本 CT 検診学会総会. 2012. 2. 長野.
- [2] 佐川元保, 他. NLST を受けて日本はどう進むべきか? 第 52 回日本肺癌学会総会. 2011. 11. 大阪.
- [3] 佐川元保, 他. 検診の精度管理を行う側への精度管理の一手法の提示の試み: 全国的生活習慣病検診管理指導協議会肺がん部会長を対象とした研修会. 第 19 回日本がん検診・診断学会総会. 2011. 8.

名古屋.

- [4] 佐川元保, 他. がん予防戦略と肺がん検診. 第 9 回日本予防医学会総会. 2011. 11. 東京.
- [5] 楠 洋子, 佐川元保, 他. 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 34 回日本呼吸器内視鏡学会総会, 2011. 6. 浜松.

研究分担者 祖父江友孝

- [6] 祖父江友孝, 雑賀公美子 世界から見た日本の乳がんの疫学と検診 第 19 回日本乳癌学会学術総会 2011.9.3 仙台
- [7] 祖父江友孝 対策として行うがん検診の推奨の考え方 第 21 回日本乳癌検診学会学術総会 2011.10.22 岡山
- [8] 祖父江友孝 集団検診 - National Lung Screening Trial の結果を受けて - 第 52 回肺癌学会総会 2011.11.3 大阪.

研究分担者 江口研二

- [9] N.Seki, K Eguchi, et al. What we know from the semiannually repeated CT screening in the high-risk cohort over 15 years: Update of Anti-Lung Cancer Association project. J Clin Oncol 2011; 29(15S) : 137S ASCO2011 Abst#1595

研究分担者 中山富雄

- [10] 中山富雄. 検診の精度管理 利益と不利益を考慮した検診の在り方 肺がん

検診の場合. 第 19 回日本がん検診・
診断学会. 名古屋市、2011

[11] 中山富雄. 単純 X 線検診の課題. 第
52 回日本肺癌学会総会. 大阪市、2011

[12] 中山富雄. 大阪府における喀痰細胞診
の現状. 第 26 回肺がん集検セミナー.
大阪市、2011

研究分担者 田中洋史

[13] 田中洋史. CT 検診の評価とわが国にお
けるランダム化比較試験の可能性. 肺
がん検診セミナー、新潟、2012.3.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

研究報告書

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）

（分担）研究報告書

がん検診の有効性評価研究における障害に関する研究

研究分担者 祖父江友孝 国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部

研究要旨

2010年11月にアメリカの National Lung Screening Trial (NLST) が有効中止となったことが報告され、2011年6月には論文としても出版された。NLST では、55～74歳の現在及び過去喫煙者 53,454人を、CT群（年1回3回）と単純X線群（年1回3回）に分けて検診を提供しフォローアップした。その結果、CT群において肺癌死亡率が20%減少、全死因死亡率が7%減少した。

この報告を受けて、2011年7月に国際肺癌学会はらせんCT検診に関する声明を発表した。それによると、本研究は、低線量CTが肺がんの早期発見により有意な肺癌死亡減少が示した初めて例であり、世界中の肺癌臨床医や研究者に大きな機会を与えるものである。ただし、国レベルの検診プログラムとして実施するには、様々な情報が不足しており、現段階においては、研究としての検診に参加することを一般の人々には進めるとしている。今後、喫煙者を対象とする低線量CTの有効性については、欧米のRCTを中心に議論が進められると考えられるが、非喫煙者を対象とする低線量CTの有効性については、欧米にはデータが存在しない。現在、第3次対がん佐川班で、小規模なRCTが既に進行中であるが、さらに規模を拡大して短期間で結果を提示できる体制づくりが望まれる。

A. 研究目的

2010年11月にアメリカの National Lung Screening Trial (NLST) が有効中止報告後の世界の動向を確認し、我が国における研究の方向性を検討する。

した。

（倫理面への配慮）

個人情報を含まない公開情報のみを扱うため、倫理面での問題は発生しない。

B. 研究方法

関連する科学雑誌を確認するとともに、2011年7月、国際肺癌学会（アムステルダム）の際に開催されたワークショップに参加し、各国の動向に関する最新情報を収集

C. 研究結果

2010年11月にアメリカの National Lung Screening Trial (NLST) が有効中止となったことが報告され、2011年6月には論文としても出版された。NLST では、55～74歳の現在及び過去喫煙者 53,454人を、

CT 群（年 1 回 3 回）と単純 X 線群（年 1 回 3 回）に分けて検診を提供しフォローアップした。その結果、CT 群において肺癌死亡率が 20%減少、全死因死亡率が 7%減少した。これまでのいくつかの低線量 CT 評価研究の結果があまり芳しくなかったところでの、明らかな有効性を示す結果だったので、世界中に大きな衝撃を与えた。ただし、要精検率や過剰診断などの不利益についての結果や、精検方法についての詳細結果が報告されておらず、今後とも論文報告を注視する必要がある。

一方、この報告を受けて、2011 年 7 月に国際肺癌学会はらせん CT 検診に関する声明を発表した (<http://iaslc.technetrics.com/policies/statement-on-ct-screening/>)。それによると、本研究は、低線量 CT が肺がんの早期発見により有意な肺癌死亡減少が示した初めて例であり、世界中の肺癌臨床医や研究者に大きな機会を与えるものである。ただし、国レベルの検診プログラムとして実施するには、様々な情報が不足しており、現段階においては、研究としての検診に参加することを一般の人々には進めるとしている。

D. 考察

この結果を受けて、ヨーロッパにおける比較的小規模な RCT が俄然注目を集めている。その中でも最大の試験が、オランダとベルギーで行われている NELSON 研究であり、2015 年に予定されている最終解析の結果が注目される。また、ヨーロッパの他の RCT についても複数の研究を統合した解析が、今後進められるものと考えられる。その一方で、観察的研究結果しかない日本

のデータは、結果として注目度が低くなっている。わが国においても、1999 年に CT 検診の個人単位ランダム化比較試験の研究計画（50-64 歳の男性喫煙者 27,000 人を CT 群と X 線群に分け検診を年 1 回 3 回提供した後、最大 8 年間追跡し、肺がん死亡率を比較する。研究費総額は 8 年間で 24 億円。）を研究班にて作成し、2000 年森内閣発足時のミレニアムプロジェクトでの予算獲得を図ったが、結局現実には至らなかった。一方、アメリカでは、NLST が 2002 年に開始され総額約 200 億円を費やして、上記の成績を世界に発信する結果となった。2000 年当時の CT 検診に関する技術と経験は、わが国が世界をリードしていただけに、非常に大きなチャンスを逸したことになる。今後、喫煙者を対象とする低線量 CT の有効性については、欧米の RCT を中心に議論が進められると考えられるが、非喫煙者を対象とする低線量 CT の有効性については、欧米にはデータが存在しない。非喫煙者については、過剰診断の可能性が高まることから、むしろ検診の対象とすべきではないとの議論もある。非喫煙者の肺がんは、アジア諸国で解決すべき問題であり、わが国発のデータを生み出す大きなチャンスでもある。幸い、第 3 次対がん鈴木・中山班における観察研究の結果は、非喫煙者における死亡率減少効果が、喫煙者を上回ることを示しており、長い検診間隔で大きな効果を期待できる。現在、第 3 次対がん佐川班で、小規模な RCT が既に進行中であるが、さらに規模を拡大して短期間で結果を提示できる体制づくりが望まれる。

E. 結論

当面、国レベルの検診プログラムとして実施するには、様々な情報が不足しており、現段階においては、研究としての検診に参加することを一般の人々には進める。としている。今後、喫煙者を対象とする低線量CTの有効性については、欧米のRCTを中心に議論が進められると考えられるが、非喫煙者を対象とする低線量CTの有効性については、欧米にはデータが存在しない。我が国から非喫煙者に関する研究結果を発信することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Saika K, Sobue T. Time trends in breast cancer screening rates in the OECD countries. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(4):591-2.
- [2] Ohuchi N, Ishida T, Kawai M, Narikawa Y, Yamamoto S, Sobue T. Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49 (J-START): research design. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(2):275-7.
- [3] 祖父江友孝. がん対策における検診ガイドラインの役割について. *泌尿器外科* 2011; 24: 479-481.
- [4] 祖父江友孝、雑賀公美子. US Preventive Services Task Force 乳癌検診ガイドライン改定の考え方と日本への適用について. *乳癌の臨床* 2011;

26(2): 193-197.

- [5] 雑賀公美子、斎藤博、大内憲明、祖父江友孝. 乳癌死ひとりを回避するのに必要な日本人女性のマンモグラフィ検診必要対象者数. *日本乳癌検診学会誌* 2011; 20(2): 121-126.
- [6] 祖父江友孝. 肺癌検診の有効性評価について. *癌と化学療法* 2011 38(8); 1277-1280.

2. 学会発表

- [1] 祖父江友孝、雑賀公美子 世界から見た日本の乳がんの疫学と検診 第19回日本乳癌学会学術総会 2011.9.3 仙台
- [2] 祖父江友孝 対策として行うがん検診の推奨の考え方 第21回日本乳癌検診学会学術総会 2011.10.22 岡山
- [3] 祖父江友孝 集団検診 - National Lung Screening Trialの結果を受けて - 第52回肺癌学会総会 2011.11.3 大阪.

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

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23年度分担研究報告書

岡山県における胸部CT検診に関する研究

—S町における胸部CT肺がん検診の無作為化比較試験パイロットスタディー—

研究分担者 西井研治 岡山県健康づくり財団附属病院
研究協力者 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、岡山県里庄町で平成22年度と23年度に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S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。

平成23年度は、第2回検診を平成23年1月にプロトコール通り実施した。

【結果】平成22年度第1回検診受診者は75例であった。そのうち、CT検診群が39例でそのうち要精検者15名であったが、肺がん症例はなかった。コントロール群は36例で要精検者は1名であった。

平成23年度第2回目の検診結果は、63名が受診し12名が不参加であった。そのうち、4名は経過観察となったため検診対象から外れ、8名は受診しなかった。

【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 75 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⁵⁾。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