

新潟、千葉、荒川区など)でのスクリーニング体制を構築した。

#### D. 考察

1)無作為化比較試験は、その手法ゆえに、参加を拒否することがしばしば見られる。今回は430名の非喫煙者に対し、研究への参加を募ったが、107名において実施が可能であった。保守的な鹿児島県においても胸部CTによる肺がん検診の無作為化比較試験は可能であった。

2)検診における細胞診は都道府県単位で行われることが通常であり、都道府県の枠を越えたさまざまな精度管理は実質的には行われず、不介入が不文律とされてきた。しかし、今回、都道府県の枠を越えた細胞診スクリーニングを企画し、複数の都道府県の検診機関における喀痰細胞診のスクリーニング体制を組むことができた。今後、都道府県の枠を越えた精度管理が実施可能となると思われる。従来、放置されてきた盲点をこの手法により明らかにできると考えられる。

#### E. 結論

1)鹿児島県内においても胸部CTによる肺がん検診の無作為化比較試験は実施可能であった。

2)都道府県の枠を越えた喀痰細胞診の精度管理の構築が可能であった。次年度より本格的に運用の予定である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- [1] Kenzo Hiroshima, Masami Sato, et al. Cytological Characteristics of Pulmonary Pleomorphic and Giant Cell Carcinomas, *Acta Cytologica* 2011, 55, 173-179, 2011.2.15
- [2] Otsuka T, Sato M, et al. Extremely rare but potential complication of diffuse brain edema due to air embolism during lung segmentectomy with selected segmental inflation technique by syringe needle during video-assisted thoracoscopic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(5):e151-152.
- [3] Sumiko Maeda, Masami Sato, et al. Preferred Surgical Approach for Dumbbell-shaped Tumors in the Posterior Mediastinum, *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol.17, No.4, 394-396, 2011.8
- [4] Sumiko Maeda, Masami Sato, et al. Primary Ependymoma in the Posterior Mediastinum, *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol.17, No.5, 494-497, 2011.10
- [5] 古川欣也, 佐藤雅美, 佐川元保, 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*, 第33巻, 第6号, 411-420, 2011年11月
- [6] 佐藤 雅美, 佐川 元保, 他. 日本肺癌学会・日本呼吸器内視鏡学会・日本

臨床細胞学会・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，肺癌，第51巻，第7号，777-786，  
2011年12月

- [7] 大塚 綱志，佐藤 雅美，他．経胸腹  
経路による広範切除を行い胸腹壁再建  
を行った悪性線維性組織球腫，胸部外  
科 (in press)
- [8] 原田 亜矢，佐藤 雅美，他．高分子  
insulin-like growth factor-II 生産性孤  
立性線維性腫瘍の1例，日本呼吸器外  
科学会雑誌(in press)

## 2. 学会発表

- [1] 原田 亜矢，佐藤 雅美，他．MAC感  
染症の診断に苦慮したHIV感染症の1  
手術例，第48回九州外科学会，  
2011/05/20
- [2] 野村 美緒子，佐藤 雅美，他．肺原  
発 MALT Lymphoma の手術例，第  
44回日本胸部外科学会九州地方会総  
会，2011/07/28
- [3] 永田 俊行，佐藤 雅美，他．右肺上  
葉と肺門・上縦隔リンパ節の一括切除  
術，第44回日本胸部外科学会九州地方  
会総会，2011/07/28
- [4] 酒瀬川 浩一，佐藤 雅美，他．両側  
腕頭静脈-右心房バイパスで摘出した  
胸腺腫の一例，第44回日本胸部外科学

会九州地方会総会，2011/07/29

- [5] 原田 亜矢，佐藤 雅美，他．ラリン  
ゲアルマスク下に腫瘍摘出術を施行し  
た気管平滑筋腫の一手術例，第34回日  
本呼吸器内視鏡学会九州支部総会－呼  
吸器内視鏡の礎と挑戦－，2011/08/20
- [6] 佐藤 雅美，左下葉肺癌に対するリン  
パ節郭清の工夫－リンパ節および肺用  
の可及的 en bloc resection－，第52回  
日本肺癌学会総会，2011/11/04

## 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	小川哲平・ 田村政紀	検診・人間ドックフォローアップハンドブック	中外医学社	東京	2011	170-175

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sagawa M, Kobayashi T, 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
佐川元保、西井研治、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
佐川元保、中山富雄、祖父江友孝、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
佐川元保、他	肺がん検診のあり方：現状と展望	癌と化学療法	39	19-22	2012
木部佳紀、小林健、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
佐川元保、他	PSAによる前立腺がん検診有効性評価の現状：泌尿器以外の医師から見て	日腎泌尿疾患予防医研会誌	19	48-52	2011

古川欣也, 佐藤雅美, 中山富雄, 佐川元保, 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	第33巻, 第6号	411-420	2011
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
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	1689-95	2011
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
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
Saika K, Sobue T.	Time trends in breast cancer screening rates in the OECD countries.	Jpn J Clin Oncol.	41(4)	591-2	2011
Ohuchi N, Sobue T, et al.	Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49 (J-START): research design.	Jpn J Clin Oncol.	41(2)	275-7	2011
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	24	479-481	2011
祖父江友孝, 他	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	26(2)	193-197	2011

雑賀公実子、祖父江友孝、他	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	20(2)	121-126	2011
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	38(8)	1277-1280	2011
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	18	95-100	2011
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？	治療	93	952-954	2011
Miyatake N, Nishii K, et al.	Relation between cigarette smoking and ventilatory threshold in the Japanese	Environ Health Prev Med	16	185-190	2011
Miyatake N, Nishii K, et al.	Relationship between work style and cigarette smoking in Japanese workers	Health	3(9)	537-541	2011
Sinsuat M, Eguchi K, et al.	Influence of slice thickness on diagnoses of pulmonary nodules using low-dose CT.	Acad Rad	18	594-604	2011
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
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	9(4)	267-72	2011
Ito Y, Nakayama T, et al.	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

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	7(3)	329-336	2011
Miyabayashi T, Tanaka H, et al.	Vaccination with CD 133(+) melanoma ind uces specific Th17 a nd Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tu mor	Cancer Imm unol Immun other	60(11)	1597-1608	2011
Watanabe S, Ta naka H, et al.	Clinical responses to EGFR-tyrosine kinar se inhibitor retreatm ent in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitin ib therapy: a retrosp ective analysis	BMC Cance r. Jan 1;11:1	Jan 1	1	2011
小林 健	Interventional radiology による疼痛 緩和治療	Progress in Medicine	31	1241-1243	2011
小林 健	骨セメント注入術	プロフェッシ ョナルがんナ ーシング	1	324-326	2011
Kenzo Hiroshim a, Masami Sato, o, et al.	Cytological Character istics of Pulmonary Pleomorphic and G iant Cell Carcinomas	Acta Cytolog ica	55	173-179	2011
Otsuka T, Naka mura Y, Harad a A, Sato M	Extremely rare but potential complicati on of diffuse brain ed ema due to air emb olism during lung seg mentectomy with sel ected segmental infla tion technique by syr inge needle during v ideo-assisted thoracos copic surgery	J Thorac Ca rdiovasc Sur	142(5)	e151-152.	2011
Sumiko Maeda, Masami Sato, et al.	Preferred Surgical A pproach for Dumbbell l-shaped Tumors in t he Posterior Mediast inum	Annals of T horacic and Cardiovascul ar Surgery	Vol.17, No. 4	394-396	2011

Sumiko Maeda, Masami Sato, et al.	Primary Ependymoma in the Posterior Mediastinum	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	Vol.17, No.5	494-497	2011
佐藤雅美, 佐川元保, 他	日本肺癌学会・日本呼吸器内視鏡学会・日本臨床細胞学会・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	肺癌	第51巻, 第7号	777-786	2011
大塚綱志, 佐藤雅美, 他	経胸腹経路による広範切除を行い胸腹壁再建を行った悪性線維性組織球腫	胸部外科			in press
原田亜矢, 佐藤雅美, 他	高分子insulin-like growth factor-II生産性孤立性線維性腫瘍の1例	日本呼吸器外科学会雑誌			in press

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）

Randomized controlled trial to evaluate the efficacy  
of lung cancer screening with low-dose thoracic CT

厚生労働省科学研究費補助金 H23-3 次がん-一般-006（佐川班）

主任研究者 佐川 元保

作成：平成 21 年 6 月

改訂：平成 23 年 6 月



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）

Randomized controlled trial to evaluate the efficacy  
of lung cancer screening with low-dose thoracic CT

厚生労働省科学研究費補助金 H23-3 次がん-一般-006（佐川班）

主任研究者 佐川 元保

作成：平成 21 年 6 月

改訂：平成 23 年 6 月

## 関係者名簿

### 【改訂版作成】

厚生労働省科学研究費補助金 H23-3 次がん—一般—006 (佐川班)

研究課題「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」

主任研究者 佐川 元保 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学教授

分担研究者 祖父江友孝 国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部部長

江口 研二 帝京大学医学部 腫瘍内科教授

中山 富雄 大阪府立成人病センター 調査部疫学課課長

西井 研治 岡山県健康づくり財団附属病院 院長

佐藤 雅美 鹿児島大学医学部 呼吸器外科教授

小林 健 石川県立中央病院 診療部長

田中 洋史 新潟県立がんセンター新潟病院 内科部長

研究協力者 鈴木隆一郎 元 大阪府立成人病センター調査部疫学課

佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学教授

林 朝茂 大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学准教授

斎藤 博 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部部長

濱島ちさと 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部室長

市川 勝弘 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

高橋 里美 宮城県立がんセンター 呼吸器外科 診療部長

細井 牧 新潟県立がんセンター新潟病院 内科

柿沼龍太郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診開発研究部室長

三澤 潤 日本CT検診学会 事務局長

田中 良 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学

秘書 山本 和子 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学

## 【初版作成】

厚生労働省がん研究助成金 20 指-9「がん検診の評価とあり方に関する研究」班

主任研究者 垣添 忠生 国立がんセンター 名誉総長  
分担研究者 坪野 吉孝 東北大学大学院法学研究科 公共法政策専攻教授  
小坂 健 東北大学大学院歯学研究科 国際歯科保健学分野教授  
佐川 元保 金沢医科大学医学部 呼吸器外科教授  
三木 恒治 京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学教授  
深尾 彰 山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学講座教授  
吉見 逸郎 国立保健医療科学院研究情報センター たばこ政策情報室室長  
祖父江友孝 国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部部長

「肺 CT 検診の有効性評価に関する研究」小班

小班長 佐川 元保 金沢医科大学医学部 呼吸器外科教授  
祖父江友孝 国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部部長  
江口 研二 帝京大学医学部 腫瘍内科教授  
中山 富雄 大阪府立成人病センター 調査部疫学課課長  
西井 研治 岡山県健康づくり財団附属病院 院長  
佐藤 雅美 宮城県立がんセンター 医療部長  
塚田 裕子 新潟県立がんセンター新潟病院 内科部長  
鈴木隆一郎 元 大阪府立成人病センター調査部疫学課  
佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学教授  
林 朝茂 大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学准教授  
小林 健 石川県立中央病院 診療部長  
斎藤 博 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部部長  
濱島ちさと 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部室長  
柿沼龍太郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診開発研究部室長  
三澤 潤 日本CT検診学会 事務局長  
正影三恵子 岡山県健康づくり財団保健部 課長  
田中 芽実 岡山県健康づくり財団保健部 主査

秘書 山口 麗 日本対がん協会  
松島佳乃子 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部  
山本 和子 金沢医科大学医学部 呼吸器外科

# 目次

1. 研究の概要
2. 背景
3. 目的
4. 研究デザイン
5. 対象者の選択基準
  - 5.1 適格条件
  - 5.2 除外条件
  - 5.3 対象者を募集する集団
6. インフォームドコンセント
7. 対象の登録と割付
  - 7.1 登録時の調査項目
  - 7.2 割り付け法
8. スクリーニング方法
  - 8.1 検診群
  - 8.2 対照群
9. 精検方法
10. 治療方法
11. 精度管理
  - 11.1 胸部CT
  - 11.2 胸部X線
12. 追跡方法
13. データ管理・モニタリング
14. 予想される有害事象
15. 解析
16. 倫理的事項
17. 研究組織
18. 参考文献
19. 補遺1：死亡率減少効果の検証に関わる統計学的考察
20. 補遺2：費用負担および必要経費

## 附 <<対象者への郵送用資料>>

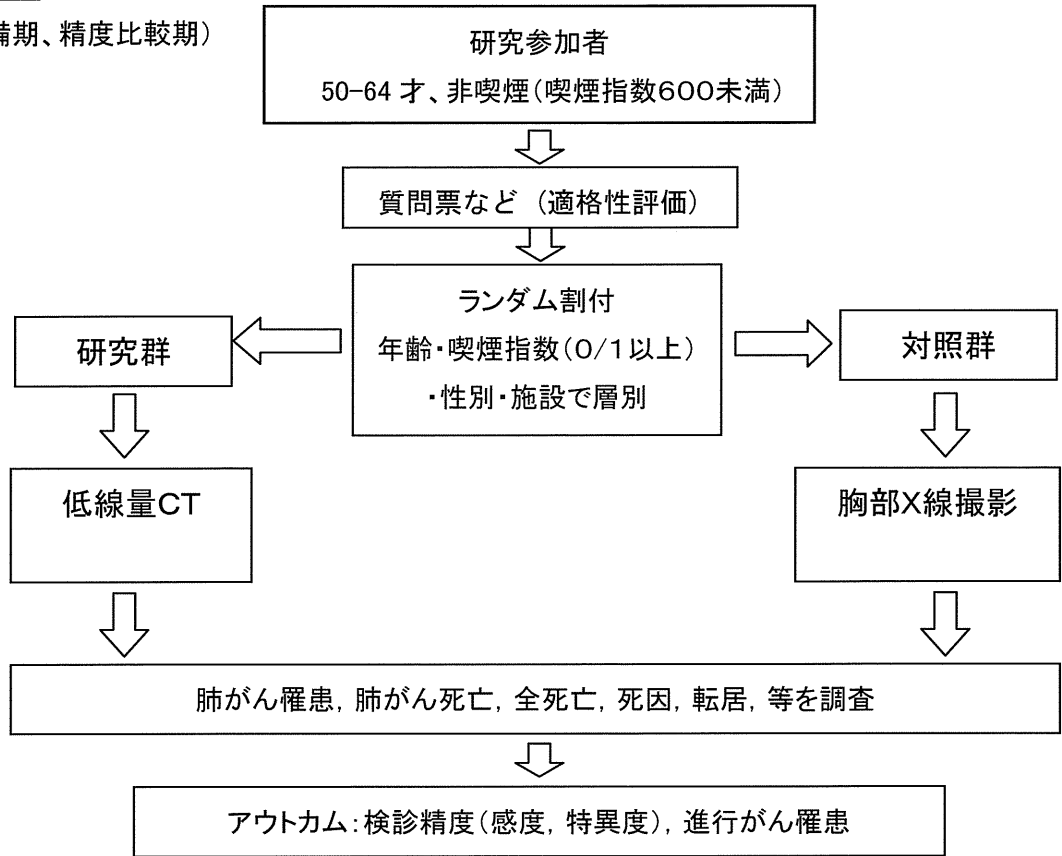
- 参加勧誘チラシ（1枚）
- 研究参加説明書（3枚）
- 研究参加（仮）申込書（1枚）

## 1. 研究の概要

- 本研究では、約 35000 人の年齢 50-64 歳の喫煙指数 600 未満の住民を対象とし、研究群と対照群に個人単位で無作為に割り付ける多施設共同研究を提案する。参加施設の近隣に在住する volunteer を対象とする。Eligibility は年齢に基づくものとする。
- 割付は年齢・施設・喫煙状況（喫煙／非喫煙）で層別化し、研究群と対照群の二群に割り付ける。
- 対照群では現行検診（胸部単純X線撮影）を、研究群ではそれに低線量CTを追加し、プライマリ・エンドポイントとして、精度（感度・特異度）を2群間で比較する。セカンド・エンドポイントとして、発見時の病期の分布（特に進行がんの罹患数）、腫瘍径の分布を比較し、肺がん死亡率の減少の程度を推定する。また、非肺がん病変に対する侵襲的検査の頻度を比較する。
- がん検診の有効性を評価する際の最も重要な指標は、対象集団における当該がん死亡率である。しかし、肺がんの自然史から考えると、有意な群間差を検出するには、10年以上の研究期間が必要と考えられるため、そのような研究に移行することも可能な体制を整備する。具体的には、研究群では低線量CTを10年間に2回、X線を8回行い（1, 6年目の2回で、残りの年は胸部X線撮影）、対照群では現行検診（胸部単純X線撮影）を10年間行うことにより肺がん死亡率減少効果を検証することが可能である。
- 対照群において、内臓脂肪測定などを初年度に行いその後の経過を観察するコホート研究へ参加することもできる。
- 研究開始に先立ち、ライフスタイルと胸部レントゲン撮影歴に関する個別調査を行う。この個別調査は研究開始後毎年行い、コンタミネーションの把握につとめる。
- 対象者の追跡は、年1回の郵送調査にて行い、電話調査で補完する。さらに地域がん登録が存在する府県では、がん登録と照合し、死亡のみならず、罹患の把握につとめる。
- また、累積肺がん死亡率に関しては、全例の研究期間終了後、住民票照会により転記情報を把握し、解析を行う。
- その他、切除率、全死因死亡、確定診断の過程に伴う合併症の発生率についても解析を行う。
- なお、この研究を能率的に完遂させるために、当初1-2年の間、比較的少数の参加者を対象に、研究を遂行しつつ研究環境（実施体制・実施手法・データ管理法など）の整備を行う。すなわち、本研究は3期（環境整備期、精度比較期、効果比較期）に分けて遂行する。

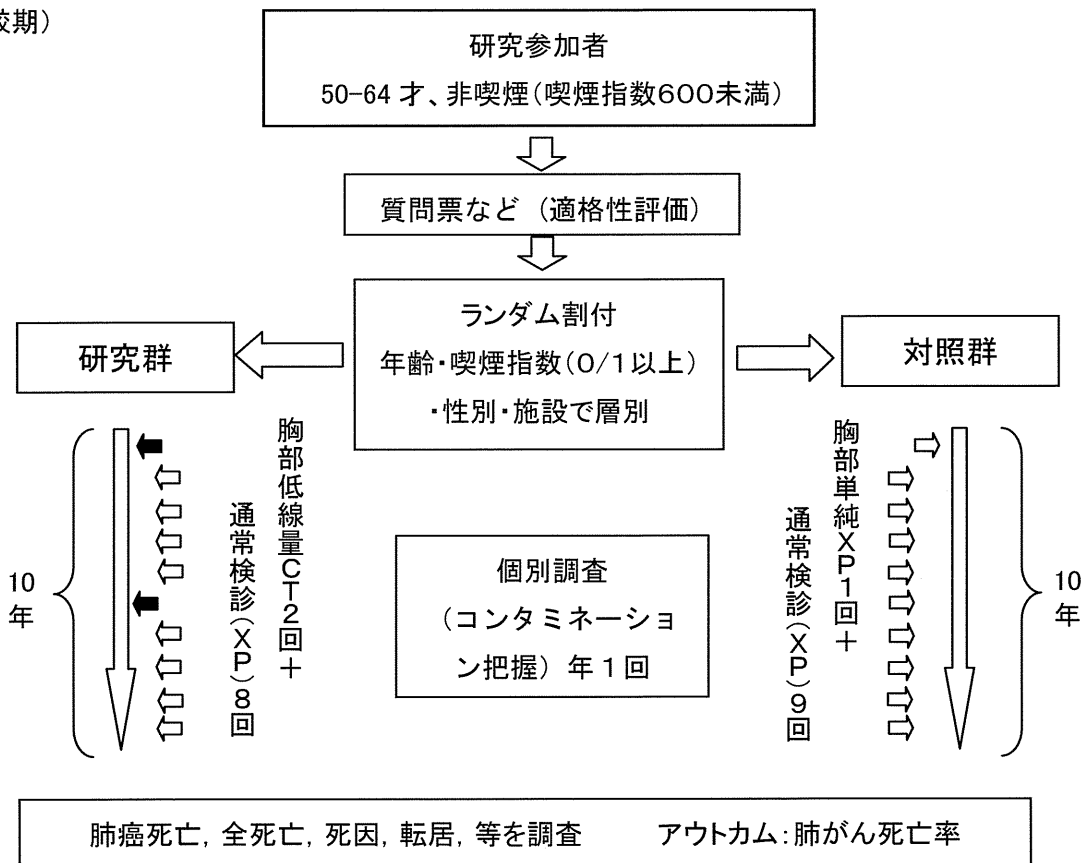
研究シエーマ

(環境整備期、精度比較期)



10年間継続可能な場合の研究シエーマ

(効果比較期)



## 2. 背景

わが国における肺がん死亡数は、一年間に男で 45,189 人、女で 16,874 人であり（2005 年厚生省人口動態統計）、それぞれ、がん死亡の第一位、第三位をしめている<sup>1)</sup>。また、肺がん死亡数は、1950 年以降一貫して増加しており、がん対策上大きな位置をしめるがんの 1 つである。地域がん登録資料によると<sup>2)</sup>、肺がん死亡数はほぼ肺がん罹患数と平行して増加しており、また、肺がん患者の生存率は約 10%と低く、あまり改善傾向がみられない代表的な難治がんの 1 つである。

肺がんの原因は主に本人の喫煙であり、諸外国においては肺がんの 90%は喫煙に起因すると推定されている<sup>3,4)</sup>。わ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、肺がん対策として喫煙対策は重要である。しかし、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<sup>5)</sup>、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。また、わが国では、諸外国に比べて喫煙に起因する肺がんの割合が少ないと推定されること<sup>6,7)</sup>、諸外国に比べて喫煙との関連の比較的弱い腺がんが多いこと<sup>8)</sup>、近年、腺がんの増加傾向が他の組織型に比べて大きいこと<sup>8)</sup>、などがあり、喫煙対策に加えて何らかの対策を講じる必要がある。

わが国では、胸部単純 X 線と高危険群（主に高喫煙者）に対する喀痰細胞診を用いた肺がん検診が、1987 年より老人保健法のがん検診として導入され普及が図られてきた。世界的には肺がん検診は一般住民に対する健康施策としては推奨しないことが一般的であるが<sup>9)</sup>、わが国では 6 つの症例対照研究が遂行され<sup>10-16)</sup>、それらの結果をもとに「新たながん検診手法の有効性評価報告書（2001）」<sup>17)</sup>および「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン（2006）」<sup>18)</sup>では、本邦で行われている胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法による肺がん検診は「死亡率減少効果があるとする相応の根拠がある」とされ、それをもとに対策型検診として行われている。

しかし、胸部単純 X 線と喀痰細胞診による肺がん検診により発見された肺がん患者の 5 年生存率は、30~50%と他のがん検診と比べて低く<sup>19)</sup>、十分な有効性が得られているとは言い難い。一方胸部 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、検査に要する時間、費用、および、放射線被曝量の点から、スクリーニング検査としては克服すべき点が多かった。しかし低線量 CT は、連続回転ビームにより検査時間を 1 人当たり 5 分程度に短縮できたこと、および、管電流を抑えることで被曝量を軽減できたことにより、スクリーニング検査として使用可能と考えられ、わが国で試行的に肺がん検診に用いられてきた<sup>20,21)</sup>。

東京から肺がんをなくす会（一般から募集し会費を徴収して行う会員制検診）では、1993 年から 1998 年の 6 年間に、1,682 人（現在喫煙者 990 人、禁煙者 395 人、非喫煙者 225 人）に対して、のべ 9,852 件の低線量 CT による肺がん検診を実施し、36 例の肺がんを発見した（うち初回 CT 検診発見は 14 例）<sup>22)</sup>。発見率は 10 万対 365（初回検診に限ると 832）であり、喫煙状況を考慮した期待発見肺がん数の 2.3 倍（初回検診に限ると 6.2 倍）の発見患者数であった。また、同時に施行された胸部単純 X 線による発見肺がん（8 例、発見率 10 万対 81、全例が CT にても発見）に比べると、4.5 倍の発見率であった。検診発見肺がん 36 例のうち発見時病期 Ia 期が 28 例（78%）、平均腫瘍径は 16.8mm、5 年生存率は 82.6%と、従来の肺がん検診に比べて良好な成績を示していた。また、検診発見肺がん 36 例中 24 例（67%）は腺がんであった。

信州大学医学部放射線科の曾根らは、長野県 29 市町村において 40~74 歳の地域住民 5,483 人に対して低線量 CT による肺がん検診を実施し、19 例の肺がんを発見した<sup>23)</sup>。発見率は 10 万対

520 であり、従来の長野県での発見率（10 万対 30-50）の約 10 倍であった。検診発見肺がん 19 例のうち発見時病期 I 期が 16 例（84%）、平均腫瘍径は 17mm であった。また、検診発見肺がん 19 例中 16 例（84%）は腺がんであった。

米国コーネル大学放射線科の Henschke らは、60 歳以上の喫煙男性 1000 人に対して低線量 CT による検診を行い、27 例の肺がんを発見した（発見率は 10 万対 2700）<sup>24</sup>。同時に施行された胸部単純 X 線による発見肺がん（7 例、発見率 10 万対 700、全例が CT にても発見）に比べると、3.9 倍の発見率であった。検診発見肺がん 27 例のうち発見時病期 I 期が 23 例（85%）であった。また、検診発見肺がん 27 例中 18 例（67%）は腺がんであった。

上記 3 つの低線量 CT 検診はほぼ同様の成績を示しており、東京から肺がんをなくす会の成績から低線量 CT 発見肺がん患者の 5 年生存率 80%、従来の成績から、胸部単純 X 線発見肺がん患者の 5 年生存率を 40%、地域がん登録における肺がん患者（外来発見者がほとんど）の 5 年生存率を 10%とした場合、低線量 CT 検診により、肺がん死亡率を 60%~80%減少させることが出来る可能性がある。しかし、生存率による死亡率減少効果を推定する際には、Lead time bias、Length-biased sampling、Overdiagnosis、Self-selection bias、の 4 つの bias 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。低線量 CT 検診の場合、前臨床期検診発見可能期間（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 年と推定され胸部単純 X 線検診に比べて長いため、Lead time bias、Length-biased sampling の影響をより強く受ける。また、胸部単純 X 線検診の場合は、Overdiagnosis（そのまま放置されても長期間進展をせず、患者が他の原因で死亡するまで症状を示さないがん）の影響はほぼ無視できるが、低線量 CT 検診の場合は、この影響を無視できない。従って、生存率に基づいた評価だけでは、低線量 CT 検診による死亡率減少効果を過大に推定している危険性が高い。

一方、上記 3 つの低線量 CT 検診においては、胸部単純 X 線検診に比べて高い要精検率（6.6-23.3%）が報告されており、確定診断のための侵襲的検査（CT ガイド下生検や胸腔鏡検査など）の頻度も高い。この結果、非肺がん病変を有する受診者は、低線量 CT 検診により、不必要な検査やそれに伴う有害事象により、不利益を被る可能性が高い。また、低線量 CT により発見された肺がん患者の一部は、Overdiagnosis の可能性がある。こうした不利益の程度を定量的に評価し、利益（死亡率減少効果）が不利益を上回ることを示す科学的根拠が得られない限り、低線量 CT を公衆衛生施策として一般に普及することは出来ない。

これらのことから、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、低線量 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前向き研究が必要と考えられる。海外においては、米国で National Lung Screening Trial (NLST)<sup>25</sup>、ヨーロッパで Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON)<sup>26</sup>などのランダム化比較試験（RCT）が開始されたが、対象として喫煙者中心で考えられており、非喫煙者に対する腺癌の増加という現状に充分には対応していない。また、中間結果が報告されている米国の研究においては、発見症例の分布が本邦と大きく異なっていることが報告されており<sup>25</sup>、人種間の差異により有効性が異なる可能性も推定されている。これらの状況を鑑みると、わが国において肺がんに対する低線量 CT 検診導入の可否を決定するためには、やはりわが国における前向き研究を完遂することが必須と考えられた。このような状況のもとで、胸部低線量 CT と現行検診との肺がん死亡率を比較するための無作為化比較試験を実現することへ向け、研究実施計画書を策定したものである。



### 【2011年改訂プロトコールにおける追加】

2010年11月に米国NLSTからの速報で、喫煙者に対する3年連続の低線量胸部CT検診がX線検診に比較して20%の死亡減少効果を認めることが報告された。現在行われているヨーロッパでの低線量胸部CT検診のRCTのうち一つでも有効性を認める結果が出れば、喫煙者に対する効果に関しては一定の結論が出た、として良いものと思われる。もちろん日本で言う場合には何がしかの有効性評価研究は必要だが、それはRCTである必要はないだろうと思われる。

一方で、非喫煙者に対しては、今もって何らの情報も得られていない。近々厚生労働省中山班の結果が報告され、非喫煙者における低線量胸部CT検診の相対危険度が0.34程度であることが示される予定だが、そのみで非喫煙者に関する胸部CT検診の効果が世界的に確立したと考えることは難しい。したがって、「非喫煙者に対するCT検診」は、中山班の結果から「日本においては死亡率減少効果があり、その効果の大きさは喫煙者に対するものよりも大きい可能性が高い」にもかかわらず「行うべきとする証拠は十分でない」ということになる。そのような状況である今こそ「非喫煙者に対するRCT」を行うべき時である。その際に、RCTに費やされる膨大な時間と費用を、NLSTの結果を受けて、当初のプロトコールから「喫煙者」を除外することで、より能率的に時間や費用を減らして行おうとするのが、今回の改訂の目的である。

この改訂の概要は、端的に言えば「研究参加者の条件を厳しくすること」と「介入を減少させる」ことであり、プライマリ・エンドポイントにもセカンダリ・エンドポイントにも変更はなく、肺癌死亡率減少の評価という究極の目標にも変更はない。そのため、プロトコール初版で定義した「研究に参加する受検者の危険(risk)を増大させる可能性のある」変更でも「研究のprimary endpointに関連する」変更でもないため、「改定(Amendment)」にはあらず、「改訂(Revision)」と定義される。

## 3. 目的

50～65歳の喫煙指数600未満の男女を対象として、無作為に2つの群にわけ、低線量CTを用いた肺癌検診と、胸部単純X線を用いた肺癌検診とを実施して、両群の精度と有効性を比較する。

プライマリ・エンドポイントとして、精度(感度・特異度)を2群間で比較する。セカンダリ・エンドポイントとして、発見時の病期の分布(特に進行がんの罹患数)、腫瘍径の分布を比較する。また、非肺癌病変に対する侵襲的検査の頻度を比較する。

なお、がん検診の有効性を評価する際の最も重要な指標は、対象集団における当該がん死亡率である。しかし、肺癌の自然史から考えると、有意な群間差を検出するには、10年以上の研究期間が必要と考えられる。そこで、そのような研究に移行することも可能な体制を整備する。

また、この研究を能率的に完遂させるために、当初1～2年の間、比較的少数の参加者を対象に、研究を遂行しつつ研究環境(実施体制・実施手法・データ管理法など)の整備を行う。すなわち、本研究は3期(環境整備期、精度比較期、効果比較期)に分けて遂行する。

## 4. 研究デザイン

本研究は、50～65歳の喫煙指数600未満の男女を対象とする肺がん検診の方法として、低線量CTと、胸部単純X線との間で、その精度と有効性を検証する比較試験である。目標受診者数は各群17500人、両群で35000人とする。目標症例数の設定は、プライマリ・エンドポイントである感度を上げることを確認できるかどうかを根拠として行った。

これまでの研究によれば、現行検診の感度は63～88%とされており、特に70%前後とするものが多い<sup>18)</sup>。しかしながら、これらの成績は全国的にみてもきわめて精度の高い地域で行われた検診における成績であり、今回計画しているような広い範囲で行った場合にはそれより感度が低いことが推定される。一方、CT検診の感度に関する質の高い研究はないが、相当高い感度であることが期待されている。そこで今回の研究では、現行検診の感度を60%と設定し、CT検診により感度を95%まで上昇させられることを検証できる計画を立てることにした。これまでの低線量CTによる肺がん検診のデータで、非喫煙者も含んでいるのは日本のものだけである。そのうち対象集団の喫煙率が比較的低い研究では、信州大学が40-74歳、喫煙率46%で初回10万対401、荒川区が50歳以上、喫煙率23%で初回10万対426など、おおむね10万対400前後の発見率が報告されている。実際には、セルフセレクションバイアスや喫煙率の影響でこれより20%の罹患率低下があると推定し、今回の発見率を10万対320と想定した。これらの条件を当てはめて、 $\alpha$ エラーを0.05、 $\beta$ エラーを0.20とすると、必要症例数は両群で33750人となり、さらに追跡不能例、非適格例などを考慮すると両群で35000人の参加が得られれば検証できる。

さらに、より本質的なアウトカムである肺がん死亡率そのものについても検討した。この研究を10年間継続して行うことができれば、研究群（CT群）が対照群（X線群）よりも肺がん死亡を60%減少させられると仮定すると、 $\alpha$ エラーを0.05、 $\beta$ エラーを0.20として、若干のプロトコル逸脱例の存在を加味すると必要参加者数が約35000人となるので、この研究の枠組みを10年間継続することで死亡率減少効果を検証することが可能である。

## 5. 対象者の選択基準

### 5.1 対象者の適格基準

対象者は、登録時年齢50歳～64歳までの喫煙指数600未満の男女とする。研究参加者は、登録に先立ち研究内容に関する口頭かつ文書での説明をうけ、書面での同意を得ていることを必要とする。

### 5.2 対象者の除外基準

- 医学的理由、精神疾患のため本人からインフォームドコンセントが得られないもの。
- 5年以内に悪性腫瘍の既往のあるもの（上皮内癌およびそれに準ずるものを除く）。
- 5年以上の予後を期待できない重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患を有するもの。
- 過去10年以内に胸部CTによる肺がん検診を受診したもの
- 研究登録前に、胸部単純X線検査あるいは胸部CT検査で異常陰影の存在を指摘されて、医療機関で追跡中のもの。

### 5.3 対象者を募集する集団

原則として、研究参加施設近隣の一般住民を対象に募集を行う。この研究においては、参加者が検診群・対照群のいずれに割り付けられたとしても当該群の検診を高い割合で受診してもらう（コンプライアンスを高く保つ）ことがきわめて重要であるため、そのような受診行動も加味して募集を行う。たとえば、ある年度の受診者などを対象に募集を行うなどの方策を行っても良い。各地区での具体的な対象設定・募集方法は、各地区の実情に合わせて決定する。募集に要する期間は、研究開始から約5年をめぐとする。

## 6. インフォームドコンセント

インフォームドコンセントは、口頭かつ文書（別紙）での本人に対する説明を原則とし、本人からの文書での同意を必須とする。説明事項および厳守する事項を以下に示す。

1. 試験の背景
2. 試験の目的と方法
3. 予想される利益と不利益
4. 他の検診法の有無及びその内容
5. 経済的負担について
6. あなたの健康状態や疾病に関する調査の承諾
7. 試験参加への同意について
8. 研究結果の公表とプライバシーの保護
9. 受検者の人権保護
10. 文書による同意

## 7. 対象の登録と割付

### 7.1 登録時の調査項目

- 氏名
- 生年月日
- 住所（都道府県、区市町村、詳細番地、ビル・アパート名、番号）
- 世帯主
- 電話番号
- 喫煙（喫煙状況、開始年齢、中止年齢、平均1日喫煙本数、喫煙指数）
- クロム、アスベストの職歴
- 他のがん罹患（臓器名、治療年、治療内容、治療病院名、通院病院名）

上記の項目のうち、氏名・住所・世帯主・電話番号など個人を特定しうる情報に関しては、ローカルデータセンターおよび中央データセンターにおいて職務上守秘義務を有する登録症例担当者のみが管理するものとする。

## 7.2 割付方法

割付は中央で行う方法と、各地区で行う方法がある。いずれの場合にも、調査項目がもれなく記載されて、適格例であることを確認したのち割付する。

割付には、次の4つの因子を層別因子とした偏りが大きくなるよう配慮する。

層別因子

1. 年齢階級（3水準）：50-54歳、55-59歳、60-64歳
2. 性別（2水準）：男性、女性
3. 喫煙状況（2水準）：喫煙（現在または過去）、非喫煙
4. 施設

## 8. スクリーニング方法

### 8.1 検診群

#### 8.1.1 検診群に対する検査の種類

検診群の全員に対し胸部低線量CT撮影を行う。

#### 8.1.2 検診群に対する検査の頻度

低線量CT検診は1，6年目（3年目）の2回行う。残りの年は通常検診の受診勧奨を行う。

#### 8.1.3 胸部CTの撮影方法

1回の呼吸停止下での低線量CTを行う。撮影方法の詳細に関しては、日本肺癌学会などがまとめた「低線量CTによる肺癌検診のあり方に関する合同委員会見解2003（合同委員会原案）」<sup>27)</sup>に準じた方法とし、さらに可能な限りマルチスライスCTを用いてスライス厚5mm以下とすることを原則とする。その上で、機器・方法の改良により被曝軽減・画像改善を認めるような方法は採用可能である。

#### 8.1.4 胸部CTの読影方法

フィルム焼き付けまたは高精細度CRT上で読影を行う。読影は独立した専門医2名以上の二重チェックを原則とする。可能な限り、CT検診過去画像との比較読影が望ましい。

#### 8.1.5 胸部CTの判定と指導区分

判定および判定に対応する指導区分は、「低線量CTによる肺癌検診のあり方に関する合同委員会見解2003（合同委員会原案）」<sup>27)</sup>に準じた方法を原則とする（表7-1）。2回目以降の撮影で異常所見がある場合は、過去の画像と比較の上、最終判定とする。「要精検」すなわち「スクリーニング陽性」の定義は表7-1に示すE1およびE2のみとする。したがって、D2と指導されたために精密検査に行き肺がんが見つかったとしても、それはスクリーニング陰性例から見つかったものとなる。プロトコール上、CT検診は1年目と6年目に行われるので、ほぼ初回受診者に近い状況となる。しかしながら要精検率が高いことは検診の不利益になるので、要精検率は可及的に10%以下、可能であれば5%以下を目指す。原則として5mm未満の陰影は要精検とはしない。