

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 による肺がん検診を行い、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 X 線検査による発見肺がん（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 による肺がん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 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 X 線検診に比べて長い場合、Lead time bias、Length-biased sampling の影響をより強く受ける。また、胸部 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 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、低線量 CT 検診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CT検診が胸部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。もちろん日本で行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低線量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、「非喫煙者に対する低線量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)」にはあたらず、「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による肺癌検診と、胸部X線による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癌検診の方法として、低線量

CT と、胸部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、低線量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 4.6%で初回 10 万対 401、荒川区が 50 歳以上、喫煙率 2.3%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)。
- 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 (何らかの疾患の精査のためにCTを行ったものは除外でなく適格とする)
- 研究登録前に、胸部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 年以上の予後期待できない重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患を有するもの。
- 本研究は「何らかの疾患を有する受検者への治療」ではなく、健常者を対象とした検診の研

究である。したがって、受検者が健常でない場合には、健常である場合よりも不利益を受ける可能性が増大する恐れもあるので、除外基準は通常の臨床研究よりもやや広めにとらえて良い。

### 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、参加者が研究群・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7年をめどとする。

## 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

割付は中央で行い、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。割付は、年齢・性別・喫煙状況・施設の因子について、大きな偏りが生じないように、最小化法を用いた割付を行う。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者には知らせない。

## 8. スクリーニング方法

### 8.1 研究群 (CT 群)

#### 8.1.1 研究群に対する検査の種類

研究群の全員に対し胸部低線量 CT 検査を行う。

#### 8.1.2 研究群に対する検査の頻度

胸部低線量 CT 検査は 1 年目、6 年目の 2 回行う。残りの年は現行検診の受診勧奨を行う。

#### 8.1.3 胸部低線量 CT 検査の撮影方法

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 5 mm 以下とすることを原則とする。日本 CT 検診学会技術部会などで標準的方法が改訂された場合には、随時それらを採用して実施する。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 胸部低線量 CT 検査の読影方法

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。可能な場合には、CT 検診過去画像との比較読影が望ましい。

#### 8.1.5 胸部低線量 CT 検査の判定と指導区分

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)。「低線量 CT による肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察の考え方 (第 3 版)」など、日本 CT 検診学会などで標準的方法が改訂された場合には、随時それらを採用して実施する。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っても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、胸部低線量 CT 検査は 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 5 mm未満の陰影は要精検とはしない。

表 8-1 胸部低線量 CT 検査の判定区分と指導区分

仮判定区分	決定判定区分	CT 所見	指導内容
A	A	読影に不適な画像	再撮影ないし再提出
B	B	異常なし	定期検診へ
C	C	異常所見を認めるが精検不要	
d1	D1	活動性肺結核	結核に対する精密検査と治療
d2	D2	活動性の非結核非肺癌呼吸器疾患	左記に対する精密検査と治療
d3	D3	精査を要する循環器疾患	循環器に対する精密検査と治療
d4	D4	精査を要する縦隔・胸壁病変	左記に対する精密検査と治療
e1	E1	肺がんを否定できない	高分解能 CT 等での再検査
e2	E2	肺がんを強く疑う	直ちに精密検査と治療

仮区分はそれぞれの読影者の 1 次判定、両判定者が「b」判定の場合は自動的に「B」となるが、それ以外の場合は、前回との比較または両読影者の合議の上最終判定とする。

### 8.1.6 胸部 X 線検査の撮影方法

胸部 X 線検査は、深吸気での立位正面での背腹像 1 枚を原則とするが、側面像又は腹背像のどちらか、あるいは両者の追加も可とする。撮影方法は間接撮影・直接撮影・CR 撮影のいずれでもよい。

間接撮影の場合：100mm ミラーカメラと、定格出力 150kV 以上の撮影装置を用い、撮影電圧 120kV 以上の管電圧による撮影を行う<sup>27)</sup>。

直接撮影の場合：被験者-X線管球距離 1.5m 以上、定格出力 150kV 以上の撮影装置を用い、撮影電圧 120kV 以上の管電圧および希土類システム（希土類増感紙+オルソタイプフィルム）による撮影を行う<sup>27)</sup>。

CR 撮影の場合：120KV 以上の管電圧および散乱線除去用格子比 12:1 以上を使用して撮影し、適切な階調処理、周波数処理、ダイナミックレンジ圧縮処理などを施した画像として出力することが望ましい。

### 8.1.7 胸部 X 線検査の読影

読影は十分に明るいシャーカステンを用いて、独立した 2 名以上の専門医によって行う。

### 8.1.8 胸部 X 線検査の判定および指導区分

胸部 X 線検査の判定およびその指導区分は日本肺癌学会集団検診委員会の定めた方法<sup>27)</sup>（表 8-2）に準じる。「要精検」すなわち「スクリーニング陽性」の定義は E（E1 および E2）のみとする。したがって、D 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。

表 8-2 胸部 X 線検査の判定区分と指導区分

二重読影時の	比較読影を含む	X 線所見	二重読影時の	比較読影を含む
--------	---------	-------	--------	---------

仮判定区分	決定判定区分		仮指導区分	決定指導区分
A	A	読影不能	再撮影	
B	B	異常所見を認めない	定期受診	
C	C	異常所見を認めるが精査不要		
d1	D1	活動性肺結核	比較読影	該当疾患に対する精査
d2	D2	活動性非結核・非肺癌呼吸器疾患		
d3	D3	精査を要する循環器疾患		
d4	D4	精査を要する縦隔・胸壁病変		
e1	E1	肺癌を否定できない		肺癌に対する精査
e2	E2	肺癌を強く疑う		

## 8.2 対照群

### 8.2.1 対照群に対する介入

対照群の全員に対し、初年度は胸部 X 線検査を、翌年度からは現行検診の受診勧奨（胸部 X 線検査）を行う。初年度の検査を現行検診で代替しても、あるいは別に設定しても、どちらでも良い。すなわち、初年度に胸部 X 線検査を現行検診とあわせて 2 回行っても良い。

## 9. 精検方法

### 9.1 精検施設の指定およびその条件

本研究においてはスクリーニングが研究の主体であり、精密検査や治療は「臨床」として行うことになっており、したがって精密検査の方法や治療方法も規定しない。しかしながら、胸部低線量 CT 検査で発見された陰影の精査方法はまだ十分に確立しているとは言えず、本邦のすべての施設で適切な対応が可能な状況ではない。胸部低線量 CT 検査で発見された陰影の精密検査や治療を、それらに精通していない医療機関で行うことは、受検者の不利益になる可能性がある。そのため、胸部低線量 CT 検査および現行検診（胸部 X 線検査）に精通し、この研究の目的と方法を理解し協力する施設をあらかじめ登録し、精密検査は原則として当該施設のいずれかに指定して行う。ただし、被験者が別の医療機関に受診したいという希望が強い場合には、充分説明を行ったうえで認容する。

同様の目的で、標準的な精密検査方法および治療法であると考えられる方法を、この章および次章に記載したが、受検者および患者の状態に合わせて改変する事はプロトコール違反には当たらない。ただし、可能な限り標準的方法を用いることが望ましい。

#### 9.1.1 高分解能 CT を撮影する検査機関の条件

- 適切な条件で高分解能 CT が撮影できること。
- 適切に読影できる放射線科医または呼吸器科医がいること。

#### 9.1.2 気管支鏡検査

##### 9.1.2.1 検査機関の条件

- 気管支鏡認定医か指導医が複数在籍する施設であること。
- 気管支鏡的に無所見の場合に、さらなる内視鏡的検索方法が導入出来ること。
- 呼吸器専門の細胞診指導医が在籍する施設が望ましい。あるいは細胞診へのフィードバックを含めて検討できる体制がある施設であること。
- 各科（細胞診、病理、内科、外科）合同の検討会等を定期的で開催し、施設内での精度管理がなされていることが最低条件である。

#### 9.1.2.2 検査施行医の条件

- 気管支鏡認定医あるいは指導医の資格を有するか、常時指導が受けられる体制にあること。
- 中心型肺癌の経験があることが望ましい（上皮内病変の診断が可能であること）。
- 細胞診あるいは組織診の知識があることが望ましい。

### 9.2 研究群（CT 群）の精査方法

#### 9.2.1 CT 画像からの要精検者（判定 E）に対して

- 陰影の性状・大きさを勘案し、精検不要・フォロー・気管支鏡検査・穿刺生検・胸腔鏡（開胸）生検のいずれかの方法を選択する。
- 選択にあたっては、日本 CT 検診学会肺癌診断基準部会などで定めたガイドラインを参考にすることが原則である。
- GGO を呈する肺癌の一部には年余に亘って増大しないようなものがあることは特に留意すべきことである。そのような肺癌および非悪性の病変に対する手術などの侵襲は、検診の明らかな不利益として考えられる。

### 9.3 経過観察

#### 9.3.1 CT 画像からの要精検者に対して

- 経過観察すべきかどうかおよびその間隔に関しては、日本 CT 検診学会肺癌診断基準部会などで定めたガイドラインを参考にすることが原則である。

### 9.4 対照群（X 線群）における精査方法・経過観察

#### 9.4.1 胸部 X 線検査からの要精検者に対して

- 要精検者（判定 E）に対して、必要と思われる検査および経過観察を行う。CT が必須というわけではない。

## 10. 治療方法

本研究においてはスクリーニングが研究の主体であり、精密検査や治療は「臨床」として行うことになっており、したがって精密検査の方法や治療方法も規定してはいない。しかしながら、低線量 CT による肺癌検診で発見された陰影の精査・治療方法はまだ十分に確立しているとは言えず、本邦のすべての施設で適切な対応が可能な状況ではない。低線量 CT 検診で発見された陰影の精密検査や治療を、それらに精通していない医療機関で行うことは、受検者の不利益になる可



能性がある。そのため、低線量 CT 検診および現行検診（胸部 X 線検査）に精通し、この研究の目的と方法を理解し協力する施設をあらかじめ登録し、精密検査は原則として当該施設のいずれかに指定して行う。ただし、被験者が別の医療機関に受診したいという希望が強い場合には、充分説明を行ったうえで認容する。標準的な精密検査方法および治療法であると考えられる方法を記載したが、受検者および患者の状態に合わせて改変する事はプロトコール違反には当たらない。ただし、可能な限り標準的方法を用いることが望ましい。

治療法には以下のようなものがあるが、患者の病態・全身状態・希望などにより、最も適切と思われる方法を患者と相談の上選択し施行する。

- 標準手術（開胸・VATS）
- 縮小手術（開胸・VATS）
- 気管支内視鏡的治療（PDT・腔内照射など）
- 化学療法
- 放射線療法
- 分子標的治療
- その他

## 1 1. 精度管理

各スクリーニング法ごとに以下のような精度管理指標を用い、精度管理を行う。また、本研究で直接行われたスクリーニング（CT 群の 1, 6 年目の CT、X 線群の 1 年目の胸部 X 線検査）の際に撮影されたフィルム（あるいは画像データ）はすべて研究終了後も保管することとする。撮影精度管理委員会により、主に撮影条件に関して、各施設の評価を行う。また、発見肺癌に関しては、必要に応じて病理組織のレビューを行う。

### 11.1 胸部低線量 CT 検査

#### 11.1.1 研究開始前の撮影基準・診断基準の標準化

各地区での撮影条件を検討し、画像の質の安定を図る。

読影医は登録制とし、胸部低線量 CT 検査の読影に習熟したものに限ることとする。

サンプル CT 画像データベースを作成・配布し、診断基準の標準化を図る。

#### 11.1.2 研究開始後の精度管理

独立した二重読影を実施する。読影医の判断が異なる場合に合議制にするか、どちらかの判定を優先するかは各施設の基準にゆだねる。ただし、各読影医の所見を記録し、診断医ごとの要精検率を定期的にモニタリングし、著しく不合理な場合にはその妥当性を検証する。二重読影に必要な熟達した読影医 2 名を確保できない施設においては、撮影されたフィルム（あるいは画像データ）を読影が可能な施設へ送付し、読影を行うこととする。施設間の撮影条件の差異が問題となる場合には、放射線技師対象の連絡会・勉強会の開催を検討する。

### 11.2 胸部 X 線検査

各施設の撮影フィルムに関しては、撮影および出力条件を検討し、画像の質の安定を図る。読影

医は胸部X線検査の読影（特に肺がん診断）に熟達した2名を確保する。

（一施設で読影医2名が確保できない場合は、他施設との共同読影も可とする。）

## 12. 追跡方法

### 12.1 追跡方法の実際

追跡は、対象者（またはその関係者）へ直接連絡することにより行う。

まず郵送により、前回受診以降の胸部X線検査および胸部CT検査（低線量でないものも含む）の受診状況・疾病罹患の状況、喫煙状況の変化、連絡先の変更（本人およびその関係者）を確認する。未受診者（返信のないものを含む）に対しては、必要に応じて電話で連絡をとり、未受診の理由に加えて上記の内容を確認する。

対象者（またはその関係者）へ直接連絡が不可能となった場合は、住民票照会、死亡小票閲覧、地域がん登録との照合などを試みる。ただしそれぞれ所要の手続き、許可の取得などに留意する。

### 12.2 肺がん死亡、検診外発見肺がんの確認

追跡により対象者の死亡が確認された場合、医療機関に対し死亡時の医療情報を問い合わせる。肺がんによる死亡か否かの評価が困難な場合、追跡調査委員会において検討し、肺がん死亡かどうかを判断する。

住民票照会または死亡小票閲覧により死亡が確認された場合も、上記と同様の作業を試みる。

追跡により、対象者の検診発見以外の肺がん罹患（検診外発見肺がん）が疑われた場合も、上記と同様の作業を試みる。

## 13. データ管理・モニタリング

データ管理のために以下のデータセンターを設置する。基本的には、中央データセンターがデータ管理を主に担当し、その指示のもとで施設データセンターが詳細を詰める。

### 中央データセンター

- 研究参加者の問い合わせ窓口と募集を行う。
- 研究参加者の無作為割付を行う。
- 研究参加者の割付結果を連絡する。
- 施設データセンターと協力して研究対象者に連絡を取り、受診勧奨と検診日程の調整を行う。
- データベースを管理する。
- 割付状況、不適格例などに関するモニタリングレポート（おおむね年2回）を作成し、効果安全性評価委員会に対して報告する。
- 施設データセンターの訪問監査を必要時に行う。

### 施設データセンター（ローカルデータセンター、地域データセンター）

- 参加候補者の受付を行う。

- 参加候補者の適格条件を確認し、研究参加の同意をとる。
- 中央データセンターと協力して、研究対象者に連絡を取り、検診日程の調整を行う。
- 検診の実施と受検者への結果通知を行う。
- 要精検者の精検実施についての情報を収集する。
- 精度管理を行う。
- 追跡により判明した疾病、死亡についての医療情報を調査する。
- 上記の結果を中央データセンターのデータベースに反映する。

## 1 4. 予想される有害事象

本研究のスクリーニングにおける最も重要な有害事象は、X線被曝である。しかし現時点で胸部低線量CT検査および胸部X線検査程度の弱い医療被曝に関してのリスクを証明した疫学的研究はほとんどなく、通常の放射線管理で用いられている値を用いた場合のリスク・ベネフィット分析において、本研究で用いられる胸部低線量CT検査では50才以上においてはベネフィットがリスクを上回ることが報告されている<sup>31)</sup>。

精密検査や治療に関しては、基本的には当研究の範囲外であり、このプロトコールでは方法は規定せず、「標準的な精査・治療方法」の紹介として述べているという位置付けである。精密検査・治療は「臨床」として各施設が行うということになるので、精密検査・治療における有害事象には本研究は原則として関与しない(16.6.3 参照)。参考までに、精密検査での有害事象に関しては、以下のように報告されている。

### 1. 気管支鏡検査

我が国での気管支鏡検査に伴う偶発症の発症率は全国調査により0.49%~1.3%と報告されている<sup>32-34)</sup>。その内容は出血、気胸、呼吸不全、循環不全、キシロカイン中毒、肺炎などである。また死亡例の頻度は治療目的も含めると0.000065%~0.012%と報告されているが、頻度の高いものはびまん性肺疾患に対する検査とされている。

### 2. 経皮的肺生検

経皮的肺生検法には、X線透視下、エコーガイド下、CTガイド下などの方法があるが、これらの偶発症に関する大規模調査の報告はない。自施設だけの検討例に関してみると、最も多いのは気胸で1.1~42.6%と報告されている<sup>35-40)</sup>。このうち脱気を必要とするような高度な気胸は0.2~21%とされている。また肺内出血、血痰はそれぞれ4.2~21.0%、1.3~5.6%とされている。少数例の解析では播種の例は報告されていないが、1000例を越える解析では0.06%程度に播種が報告されている<sup>35,37)</sup>。肺生検に起因する死亡の頻度は報告されていないが、まれに空気塞栓による死亡例が報告されている。

### 3. 胸腔鏡

胸腔鏡検査に伴う偶発症は3.6~10%と報告されている<sup>41-43)</sup>。最多は術後の空気漏れであり出血や感染は0.25~1.9%とされている。死亡については0.3%というInderbitziらの報告<sup>39)</sup>がある

が、術後1ヶ月以内の死亡についての報告であり、必ずしも胸腔鏡に伴う死亡ではない。他の報告では死亡例は報告されていない。

## 15. 解析と発表

### 15.1 精度（感度・特異度）の解析

全研究参加者に関して、肺がん罹患および死亡の調査を行い、肺がん診断日を確定する。その診断日より以前に検診が行われていた場合に、診断日から直近の検診日までの期間を算定する。肺がん診断日より以前12か月まではがんが存在していたと仮定し<sup>44)</sup>、検診ががん疑いと正しく判定できたかどうか（スクリーニングの精度）、および検診でがんを発見できたかどうか（検診システムの精度）を算出する。さらに、診断日より遡る期間を変えて検討を加える。

### 15.2 死亡率減少効果に関する解析

#### 15.2.1 中間解析・中間評価

この研究においては、CT群の肺癌罹患率が研究開始直後にかかなり上昇することが見込まれ、それに伴う死因誤分類の影響などにより一過性にCT群の肺癌死亡率がむしろ高くなる可能性がある。また、低線量CTによる肺がん検診に死亡率減少効果が見込まれるとしても、これまでの研究結果から、効果は研究の半ばを過ぎた後でしか認められないだろうと推定される。したがって、中間解析を行うことはむしろ有益ではないと思われることから、中間解析は実施しない。ただし、両群を合わせて解析する中間評価は禁止せず、安全性の観点で必要と考えられる状況では行ってよいこととする。

#### 15.2.2 最終解析

研究期間終了後、すべての参加者のデータが固定された後、最終解析を実施する。

肺がん死亡に関しては、調整因子である年齢、喫煙状況、施設で調整した多変量解析を用いて低線量CT検診の効果の検定および推定を行う。また、Kaplan-Meier法により生存曲線の比較を行う。

### 15.3 その他の解析

精度の解析、死亡率減少効果に関する解析の他に、QOL変化に関する解析や、画像の変化に関する解析、研究の問題点に関する解析など、派生する解析を随時行っていく。

### 15.4 発表

発表に際しては、個人情報保護に留意する。

精度の解析、死亡率減少効果に関する解析、QOL変化に関する解析などは、すべて解析自体が膨大な作業になるので、その作業をその時期に実際に行った研究者を中心に発表の予定を立てる。論文発表はそれぞれ英文で行う。学会発表はいずれも複数回になることが予想されるので、研究代表者と登録者数の多い施設の研究者数名で合議して予定を立てる。学会発表レベルでは、全体での進捗状況、無作為化の状況、後に述べるように、発見率、発見病期、発見例の解析なども行

っていくことができる。それらはメインの解析以外に行うことになるが、その発表に関しても、回り持ちで行えるような予定を立てる。

その他に、地区ごとのデータを用いて各地区ごとに発表していくことを奨励する。その際に、エンドポイントに大きく関与する「死亡率」「検診外死亡例解析」「感度・特異度」「生存率」に関しては発表を控えていただく。「発見率」「発見病期」「発見例の解析」「検診 RCT 実施における問題点や改善方法」などに関しては、本研究の目的である「死亡率減少効果」と直接関係がないので、発表していただくことに問題はない。

## 16. 倫理的事項

### 16.1 受検者の保護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って実施する。また、研究の実施にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施する。

### 16.2 インフォームドコンセント取得

本研究の開始にあたっては、対象となる受検者に対し、研究の内容等「6. インフォームドコンセント」の項に示す説明事項について十分説明した上で、本研究への参加について、自由意思による同意を文書で得る。

### 16.3 プライバシーの保護と患者の識別

この研究は、いわゆる多施設共同研究ではなく、各地域の研究施設と緊密な連携を取りつつも、中央の登録センターで一元的に情報を管理する研究である。したがって、登録受検者の情報保護には格別の注意を払い、情報管理担当者以外にはデータベースにアクセスすることができない体制を取る。また、インターネットを介した情報漏洩を防ぐために、データベース用コンピュータをハード的にインターネットに繋がず、情報の漏洩を防ぐものとする。

### 16.4 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、受検者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

### 16.5 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会: IRB)の承認

本研究の実施に際しては、本研究実施計画書および受検者への説明文書が、本研究の主任研究員の所属施設の IRB で承認されなければならない。各検診センターに IRB がある場合には、施設ごとの IRB の承認を得ることが望ましいが、ない場合には主任研究員の所属施設の IRB の承認で代替する。

### 16.6 健康被害について

#### 16.6.1 検診に伴う健康被害と費用負担

本研究および並行して行われる可能性のある付随研究において受検者に健康被害が起きた場合、すなわち「CT撮影時に転倒して骨折した」「採血時に神経損傷が起きた」などの場合には、直ちに適切な処置・治療を行う。このような検診に伴う健康上の被害については、最善の医療を提供できるように努力するが、費用負担は健康保険制度の中で行い、研究費から独自の経済的な補償はせず、参加者への説明文書にもその旨明記する。精密検査および治療における健康被害に関しては、16.6.3で述べる。

#### 16.6.2 検診に伴う健康被害が生じた場合の対応

上記に挙げたような「検診に伴う健康上の被害」が生じた場合には、各地域の検診センターは直ちに適切な処置・治療を行い、最善の医療を提供できるように努力する。同時に、主任研究者および中央データセンターに被害の状況（被害が生じた参加者名、被害の実態、回復の見込み、など）を、被害が生じたことを知ってから48時間以内にFAXまたは電話で通知する。

主任研究者および中央データセンターは、健康被害が中等度以上のもの（軽微なものでない）場合には、効果安全性評価委員会に報告し、試験の継続の可否を含めて判断を仰ぐ。健康被害が重篤なもの（死亡の危険があるようなもの）である場合には、主任研究者の所属施設長（金沢医科大学学長）および厚生労働省にも報告する。

#### 16.6.3 検診後の精密検査や治療時に生じた健康被害

検診で異常が発見された後の精密検査や治療に関しては、各受検者の状態や陰影の状況によりさまざまなので、本プロトコール上では「臨床」として行うことになっており、したがって、どのように行うべきかも明確に規定していない。そのため、精密検査や治療時に生じた健康被害に関しては、「臨床の場面で生じた健康被害」という位置付けであり、本研究としてリアルタイムで情報を収集することはない。ただし、予後調査の過程で判明した情報は後日解析する。

### 16.7 新しいエビデンスが報告された場合の対応について

本研究の継続の可否に関与するような新しいエビデンスが報告された場合には、主任研究者は効果安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐ。

### 16.8 プロトコールの内容変更について

臨床研究審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。

#### (1) 改正 (Amendment)

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、もしくは研究の primary endpoint に関連するプロトコールの大幅な変更。施設の倫理委員会の審査承認を要する。

#### (2) 改訂 (Revision)

研究に参加する受検者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の primary endpoint にも関連しないプロトコールの部分的変更。

## 17. 研究組織

研究組織を以下のものとする。

主任研究者	金沢医科大学教授 佐川元保
運営委員会	佐川元保、江口研二、中山富雄、西井研治、佐藤雅美、田中洋史ほか
中央データセンター	祖父江友孝、佐川元保、田中 良、ほか
検診センター	岡山県健康づくり財団、石川県成人病予防センター、ほか
追跡調査委員会	中山富雄、西井研治、桶谷 薫、細井 牧、高橋里美、ほか
精度管理委員会	小林 健、佐藤雅美、ほか
病理組織委員会	湊 宏、ほか
効果安全性評価委員会	鈴木隆一郎、伊藤ゆり、土原一真、ほか
統計解析	佐藤俊哉、祖父江友孝、佐川元保、ほか

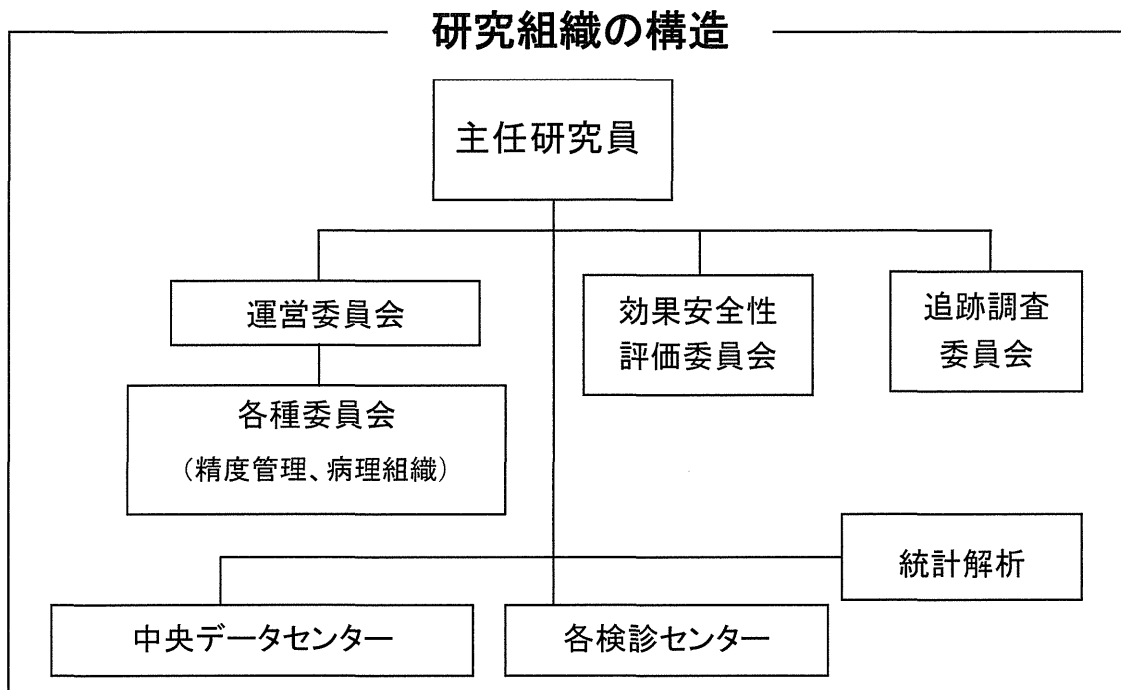


図15-1 研究組織の構造

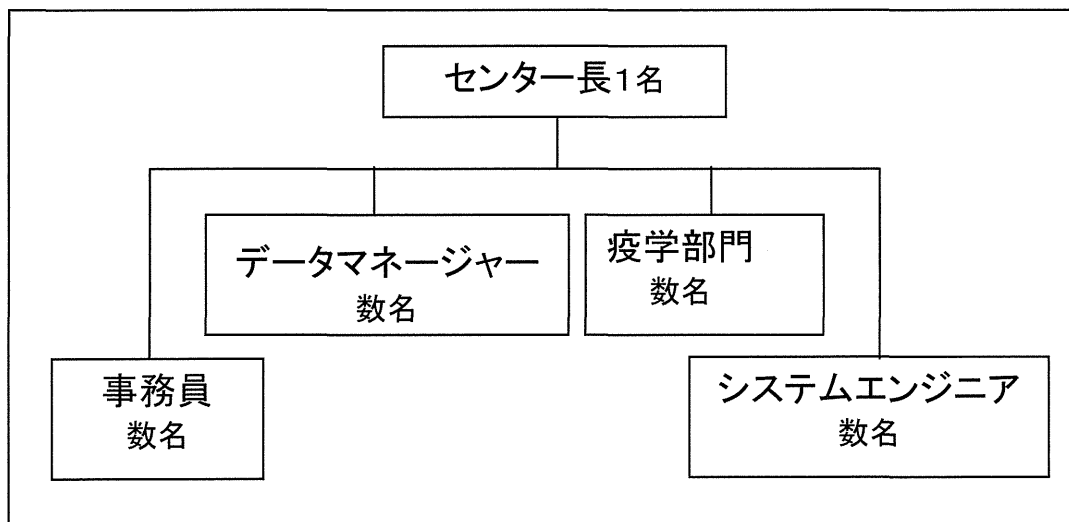


図15-2 中央データセンターの構造



## 18. 参考文献

1. 厚生統計協会編. 国民衛生の動向. 厚生統計協会, 東京, 2007.
2. 大島明、黒石哲生、田島和雄、編. がん・統計白書. 篠原出版新社, 東京, 2004.
3. US Department of Health and Human Services. Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress: A report of the Surgeon General, Washington DC: Office on Smoking and Health, 1989; DHHS publication (CDC) 89-8411.
4. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *Br Med J*, 1994; 309: 901-11.
5. Sobue, T., Suzuki, T., Fujimoto, I., et al. Lung cancer risk among exsmokers. *Jpn. J. Cancer Res.*, 82, 273-279 (1991).
6. Hirayama T. Life-style and mortality, a large-scale census-based cohort study in Japan. Basel: Karger, 1990.
7. Sobue, T., Suzuki, T., Fujimoto, I., et al. Case-control study for lung cancer and cigarette smoking in Osaka, Japan: Comparison with the results from Western Europe. *Jpn. J. Cancer Res.*, 85, 464-473 (1994).
8. Sobue T, Ajiki W, Tsukuma H, et al. Trends of lung cancer incidence by histologic type: A population-based study in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res*, 1999;90:1-10.
9. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996.
10. Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al: A case-control study for evaluating lung cancer screening in Japan. *Int J Cancer* 50: 230-237: 1992.
11. Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, et al: Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 25: 77-85: 1999.
12. Nishii K, Ueoka H, Kiura K et al: A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 34: 325-332, 2001.
13. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A et al: An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: A population-based case-control study. *Brit J Cancer* 85: 1326-1387, 2001.
14. Nakayama T, Baba T, Suzuki T et al: An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in Gunma Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Eur J Cancer* 38: 1380-1387, 2002.
15. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y et al: A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer* 92: 588-594, 2001.
16. Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H et al: The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: 4 case-control studies in Japan. *Lung Cancer* 41:29-36, 2003.
17. 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金「がん検診の適正化に関する調査研究事

- 業」(主任研究者 久道茂): 新たながん検診手法の有効性評価報告書. 公衆衛生協会. 2001.
18. 平成 18 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝): 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン. 東京, 2006.
  19. 味木和喜子、松田 徹、佐藤幸雄、他. 地域がん登録における生存率計測の標準方式の検討. 癌の臨床 44 (9): 981-993: 1998.
  20. Mori K, Sasagawa M, Moriyama N. Detection of nodular lesions in the lung using helical computed tomography: comparison of fast couch speed technique with conventional computed tomography. Jpn J Clin Oncol. 1994; 24:252-257.
  21. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology 1996; 201: 798-802.
  22. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al: Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. Cancer 89: 2485-2488, 2000.
  23. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 1998; 351: 1242-45.
  24. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevits DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354: 99-105.
  25. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. Lung Cancer 47: 9-15, 2005.
  26. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G. et al. Risk based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). Int J Cancer 120: 868-874, 2006.
  27. 日本肺癌学会編. 肺癌取り扱い規約(改訂第6版). 金原出版、東京、2003.
  28. 佐藤雅美、斎藤泰紀、鈴木隆一郎、他. 喀痰細胞診を用いた肺癌検診の精度. 日臨細胞誌 36: 568-575, 1997.
  29. 松田 実、宝来 威、菊井正紀、他. 肺癌検診における喀痰細胞診判定基準—D, E例の精検結果について. 日臨細胞誌 34: 1016-1024, 1995
  30. 赤萩栄一、小川 功、船越尚哉、他. 喀痰細胞診判定基準と指導区分の再検討. 肺癌 32: 53-59, 1992.
  31. 飯沼 武、舘野之男、松本 徹、他. 肺癌検診用CT(LSCT)の基本構想とその事前評価 日本医放会誌. 52(2) 182-190, 1992.
  32. 金子昌弘、他. 日本における気管支ファイバースコープ検査の現状—特に合併症について—, 気管支学 5(2): 103-112, 1983.
  33. 北村 論. 気管支ファイバースコープ検査の合併症について—全国アンケート調査. 気管支学 7(4): 479-486, 1985.
  34. 星朗、他. 日本における気管支鏡検査の現況. 気管支学 17(6): 475-483, 1995.
  35. Sinner WN. Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy. Cancer,

- 43:1533-1540, 1979.
36. Todd TR et al. Aspiration needle biopsy of thoracic lesions. *Ann Thorac Surg*, 32:154-161, 1981.
  37. 加藤治文、他. 肺の穿刺生検. *外科* 47 : 1382-1385, 1985.
  38. 河野通雄、他. 肺末梢病変に対するCTガイド下吸引針生検、*医学のあゆみ* 136 (2) : 103-107, 1986.
  39. 斎藤達也、他. 末梢病変に対する超音波ガイド下吸引針生検法の有用性について. *日胸疾会誌* 26 : 970-974, 1988.
  40. 楠本昌彦、他. 胸部腫瘍病変のCTガイド下針生検. *臨放* 40 : 815-822, 1995.
  41. Inderbitzi RGC et al. Risk and hazards of video-thoracoscopic surgery: a collective review. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 10:483-489, 1996.
  42. Kaiser LR et al. Complication of Thoracoscopy. *Ann Thorac Surg*, 56:796-798, 1993.
  43. Krasna MJ et al. Complication of Thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 61: 1066-1069, 1996.
  44. Murakami R et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 65:1255-1260, 1990.

## 19. 補遺 1：死亡率減少効果の検証に関わる統計学的考察

### 19.1 死亡率減少効果を検証するためのサンプルサイズ設定

#### 19.1.1 各種パラメータの設定

##### 1) 現行検診群の肺がん死亡率の見積もり

平成 18 年の人口 10 万対、性・年齢階級別肺がん（気管・気管支および肺の悪性新生物）死亡率は以下の通りである<sup>1)</sup>。

表 19-1. 平成 18 年の性・年齢階級別肺がん死亡率

性別	年齢階級				
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74
男性	27.9	53.5	100.1	147.5	251.6
女性	10.5	17.6	27.5	40.9	61.6

これより登録時の年齢階級ごとの 10 年間の肺がん死亡率として、たとえば 50-54 歳では、50-54 歳の肺がん死亡率÷2+55-59 歳の肺がん死亡率+60-64 歳の肺がん死亡率÷2 として平均肺がん死亡率を求めた。また、胸部低線量 CT 検診のコホート研究を遂行している鈴木・中山班の初年度の性別年齢階級別人年数<sup>2)</sup>より、性別の各年齢階級の割合を、男性 50-54 歳、55-59 歳は 25%、60-64 歳は 50%、女性 50-54 歳、55-59 歳は 30%、60-64 歳は 40%に設定した（表 19-2）。男女比はほぼ 3:7 となる。

表 19-2. 鈴木・中山班の初年度の性別年齢階級別人年数より設定した本研究での性別各年齢階級の割合

年齢階級	鈴木・中山班の初年度観察人年				ここでの設定	
	男性		女性		男性	女性
50-54	3039	27.6%	6384	29.6%	25%	30%
55-59	3077	27.9%	7031	32.6%	25%	30%
60-64	4912	44.5%	8144	37.8%	50%	40%
全体	11028	100.0%	21559	100.0%		

以上から性別年齢階級別の 10 年間の肺がん死亡率は表 19-3 となり、これらに各年齢階級ごとの人数割合をかけて、全体では男性が 120.6、女性 31.1 と見積もった。

表 19-3. 一般住民で 10 年間に期待される性別年齢階級別肺がん死亡率（人口 10 万対）と登録時年齢階級ごとの人数割合

登録時年齢	男性		女性	
50-54	58.75	25%	18.3	30%
55-59	100.3	25%	28.375	30%
60-64	161.675	50%	42.725	40%
全体	120.6		31.1	

男女比を 3:7 とすると男女全体での肺がん死亡率は  $120.6 \times 0.3 + 31.1 \times 0.7 = 57.95$  となる。この