

値に鈴木・中山班で観察された集団検診参加者の死亡率が一般住民のほぼ半分であったことから、0.5をかけて28.975を現行検診群の10年間の平均肺がん死亡率とする。

また、男女比を5:5と設定した場合は男女全体での肺がん死亡率は75.7となるので、0.5倍した37.85を現行検診群の10年間の平均肺がん死亡率とする。

### 2) 喫煙者、非喫煙者別の現行検診群の肺がん死亡率の見積もり

平成18年度の性別年齢階級別の喫煙割合は、表19-4であった<sup>3)</sup>。これらから右欄にしめすように、男性50歳代の喫煙割合を45%、60歳代65%、女性50歳代10%、60歳代6%と設定した。

表19-4. 平成18年度の性別年齢別喫煙割合調査結果と本研究での設定値

性別	国民栄養調査		JT全国喫煙率調査		ここでの設定	
	50歳代	60歳代	50歳代	60歳以上	50歳代	60歳代
男性	46.2%	34.8%	45.4%	28.0%	45%	35%
女性	9.2%	6.4%	12.1%	5.5%	10%	6%

喫煙者の肺がん死亡率を非喫煙者の5倍と見積もった場合、性別年齢階級別喫煙の有無別肺がん死亡率は表19-5のとおりである。

表19-5. 一般住民で10年間に期待される性別年齢階級別喫煙の有無別肺がん死亡率（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			
	喫煙者		非喫煙者	
50-54	104.9	28.1%	21.0	22.9%
55-59	179.1	28.1%	35.8	22.9%
60-64	336.8	43.8%	67.4	54.2%
全体	227.3	100.0%	49.5	100.0%
登録時年齢	女性			
	喫煙者		非喫煙者	
50-54	65.4	35.7%	13.1	29.5%
55-59	101.3	35.7%	20.3	29.5%
60-64	172.3	28.6%	34.5	41.0%
全体	108.8	100.0%	24.0	100.0%

表19-5より男女比を3:7とした場合の喫煙者の肺がん死亡率は144.35であり、この値に0.5をかけた72.125を喫煙者のみの現行検診群の肺がん死亡率とする。同様にして非喫煙者については男女比3:7場合31.65であり、この値に0.5をかけた15.825を非喫煙者のみの現行検診群の肺がん死亡率とする。

### 3) 胸部低線量CT検診の効果

現行検診に比べ10年間の胸部低線量CT検診により肺がん死亡率がどの程度減少すると見込むかは重要である。鈴木・中山班のコホート研究<sup>2)</sup>により、胸部低線量CT検診受診による肺がん死亡の減少は、非喫煙者は66%であることが判明している。しかしながら、コホート研究ではセ

ルフセレクションバイアス、ヘルシースクリーナーバイアスを排除できないため、実際に無作為化比較試験で想定すべき死亡減少効果はもっと少ないと考えられるため、死亡減少効果 60%と推定した。

### 19.1.2 使用するパラメータのまとめ

表 19-6 にここでの計算に使用するパラメータを整理する。「感度解析」では表中の値にパラメータを変更したシナリオで必要参加者数を計算する。(シナリオ⑤は、②③④を同時に考慮したもの。)

表 19-6. 必要参加者数計算のための各パラメータの見積もり (丸数字はシナリオ番号)

パラメータ	① 本シナリオ	感度解析	
低線量 CT 検診の効果	0.4		
追跡不能の割合 (両群とも)	0%	② 10%	⑤ 10%
低線量 CT 検診から現 行検診への移行	0%	③ 10%	10%
現行検診から低線量 CT 検診への移行	0%	④ 20%	20%
男女比	3:7	⑥ 5:5	
喫煙歴	一般住民と同じ	⑦喫煙者のみ	⑧非喫煙者のみ

表 19-6 にしめしたシナリオについて、佐藤作成の SAS マクロ<sup>4)</sup>により必要参加者数の計算を行い、結果を表 19-7 に示した。アルファレベル (有意水準) は両側 5%とした。

表 19-7. 「10 年間の胸部低線量 CT 検診研究」での 1 群あたり必要参加者数

肺がん死亡率の比 0.4、アルファレベル両側 5%

検出力	① 本シナリオ			
90%	10451			
80%	7956			
70%	6368			
60%	5150			
50%	4129			
	②追跡不能 10%	③CT→現行 10%	④現行→CT 20%	⑤左記すべて
90%	11018	12009	12583	15343
80%	8388	9116	9555	11621
70%	6713	7277	7630	9258
60%	5430	5870	6157	7451
50%	4354	4691	4922	5940
	⑥男女比 5:5	⑦喫煙者のみ	⑧非喫煙者のみ	
90%	8004	4204	19124	
80%	6093	3200	14559	
70%	4876	2561	11652	
60%	3944	2071	9425	
50%	3162	1661	7557	

### 19.1.3 必要参加者数について

表19-7に必要な参加者数についてのシナリオの結果をまとめた。基本シナリオで検出力を80%以上確保すると1群あたり8000名の参加が必要となる。追跡不能を10%、胸部低線量CT検診から現行検診への移行(100%-コンプライアンス)を10%、現行検診から胸部低線量CT検診への移行(コンタミネーション)を20%とそれぞれ見積もった場合、検出力80%を確保するには必要参加者数が増加する。今回の改訂案は非喫煙者のみの研究となるため、基本シナリオでも1群あたり14559名の参加が必要となる。住民と各地域検診センターとの強い関係性から追跡不能は5%程度見込めば良いと思われ、また、胸部低線量CT検査の回数が少ないためコンプライアンスは95%以上見込めると思われる。だが、コンタミネーションはそれなりに見込まなければならないと思われるので、総合して約20%の必要参加者数の増加を見込み、片群17471例、両群で約35000名の必要参加者数と算出した。

#### 文献

1. 平成18年人口動態調査 5.25表 悪性新生物の主な部位別にみた性・年齢・年次別死亡率.  
[http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2006/toukeihyou/0006067/t0134572/MC25000\\_0\\_001.html](http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2006/toukeihyou/0006067/t0134572/MC25000_0_001.html)
2. 平成19年度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「革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究」(中山班)研究報告書.
3. 財団法人健康・体力づくり事業財団ホームページ.  
<http://www.health-net.or.jp/tobacco/menu02.html>
4. Sato T. Sample sizes for survival analysis based on the conditional score test for person-time observations. Japanese Journal of Biometrics 2002; 23: 27-35.

## 20. 補遺2：費用負担および必要経費

### 20.1 検診費用単価の算定

検診には、純然たる検査（検査に関する精度管理を含む）のほかに、検診システムの精度管理に関わる業務（データの保管、照会、参加者のフォロー・予後調査、インフォームドコンセント、情報管理など）が含まれる。したがって「検診費用」として算定される費用には、それらも含まれる。検診システムの精度管理に関わる業務の費用の妥当な算定は困難だが、相当の経費がかかることは間違いない。今回の研究では、最低限の費用として、おおみね各検査の保険診療分にそれを含むとして算定した。

胸部 CT 検査および診断（フォロー含む） 16000 円 ⇒ 14400 円

注：保険診療費用 CT 検査 8500 円、コンピュータ診断 4500 円、加算 1800 円+1200 円

胸部 X 線検査および診断（フォロー含む） 2100 円 ⇒ 直接 2100 円、間接 1600 円

無検査（フォロー） 1000 円

注：保険診療費用 単純撮影 650 円、写真診断 850 円、電子画像管理加算 600 円

### 20.2 死亡率減少効果に関する研究費用

#### 20.2.1 検診費用

研究期間中にこの研究で費用を拠出する検診としては、研究群の胸部低線量 CT 検査 2 回、対照群の胸部 X 線検査 1 回と設定した。現行検診の受診に関してはこの研究からは費用を拠出しない。対照群の 1 回の X 線検査を現行検診で代替させる場合には対照群の X 線検査費用はフォローのみの 1 例 1,000 円に減額される。並行して行われる予定の内臓脂肪コホート研究の参加人数は 3,000 例とした。初年度の結果から対照群に割りつけられたうちの約 20%は内臓脂肪 CT を希望しないことから、コホート研究が終了した後の内臓脂肪 CT のみの参加者を 11,000 例と設定した。対照群に内臓脂肪 CT を提供しない地域ではこれらの費用は不要となる。それらの設定の上で、研究費用を算出すると以下ようになる。

研究群の胸部 CT（10 年に 2 回）	14,400 円×17,500 人×2 回=504,000,000 円
対照群の胸部 X 線（初回のみ）	2,100 円×17,500 人×1 回=36,750,000 円
内臓脂肪 CT+採血・血圧・計測	7,500 円×3,000 人×1 回=22,500,000 円
内臓脂肪 CT のみ	4,000 円×11,000 人×1 回=44,000,000 円

検診費用総額 6 億 725 万円/15 年間

#### 20.2.2 事務局費用

外注データセンターの委託費用は膨大であるため、年間 1 億円以下の研究費で委託することは現実的ではない。そのため、事務局機能は、中央の事務局および各地域検診機関で分担して行わざるを得ない。事務局費用として、研究のマネージング（各地域間・業種間の連絡、会議の設定、進行状況・遅延などの把握と対応策の検討など）の一部の作業の業務委託、研究員への謝金、会議や講習のための出張旅費、紙やデータ媒体などの事務経費が必要である。

業務委託費 : 50 万円/年  
謝金 : 50 万円/年  
出張旅費 : 100 万円/年  
事務経費 : 100 万円/年  
計 : 300 万円/年

総研究期間 15 年として算出する。 事務局費用 4500 万円/15 年間

20.2.3 研究総額 6 億 5225 万円/15 年間 (年間約 4350 万円)

## V. 資料 2 : 対象者へ郵送する説明文書と仮申込書

平成〇〇年〇月〇〇日

## お知らせ

〇〇市健康福祉課  
課長 〇〇〇〇〇

〇〇市住民の皆さんへ

このたび、厚生労働省が関係する肺がん検診の研究が全国中の数市町村で行われることになり、そのひとつに〇〇市が選ばれました。住民の皆さんのうち、年齢や性別、これまでの肺がん検診の受診状況などで、約300名ほどの皆さんが選ばれ、あなたもその一人として選ばれました。この研究では、通常の肺がん検診よりも精密な検診が無料で受けられるチャンスですので、この機会に参加を検討されることをお勧めします。

以下のものが同封されています。

「肺がん検診の研究の説明書と勧誘文書 4 ページ」

「参加（仮）申込書 1 ページ」

チラシと説明書をよく読んでいただき、参加を御希望なされる場合には、仮申込書に必要事項を記入の上、返信用封筒に入れて、〇月〇〇日必着でご返送ください。〇〇県では〇〇大学の〇〇先生がまとめ役になっていますので、封筒の宛先はそちらになっています。

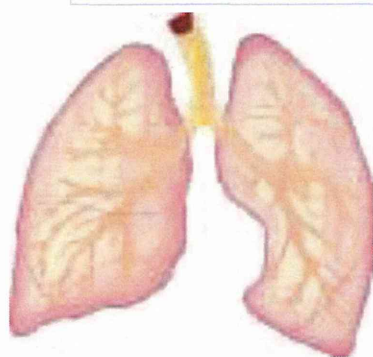
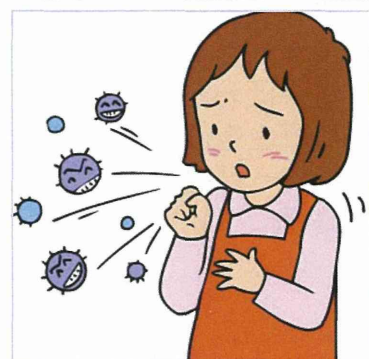
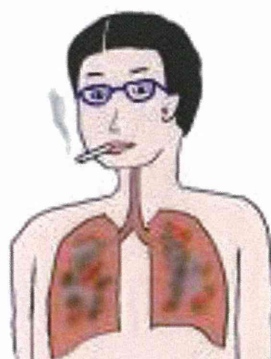
ご不明な点は説明書に書いてある問合せ先までご連絡ください。

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

ヘビースモーカーではない方、女性の方へ

「私は肺がんにはならない」と思っていますか？ 実は肺がん死亡数は、全がん中で男性で1位、女性でも2位で、女性やタバコを吸わない人にとっても危険です。症状のないうちに見つけましょう。



このたび、より精密な肺がん検診を目指して、大規模な研究がスタートしました。この研究では全国で数地区が選ばれ、その一つがあなたの市町村になりました。健康チェックをかねて、ぜひ医療の進歩に貢献してみませんか？ 詳しくは、この説明書をお読みください。参加を御希望の方は、返信用封筒に必要事項を記入してご返送ください。研究に関するご不明な点は、同封の「説明会について」の資料に記載された問合せ先、または左記主任研究者の事務局までお問い合わせ下さい。

厚生労働省科学研究費  
第3次対がん総合戦略  
研究事業 佐川班

主任研究者  
金沢医科大学教授  
佐川元保

話&FAX 076-286-1207  
Email: sagawam@kanazawa-  
med.ac.jp

説明会および検診の日時と場所は、同封の「説明会について」の資料に記載されています。



# 肺がん検診研究プロジェクトの説明書

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

**今なら無料で精密な検診が受けられます**

## なぜ、このような検診の研究が企画されたのですか？

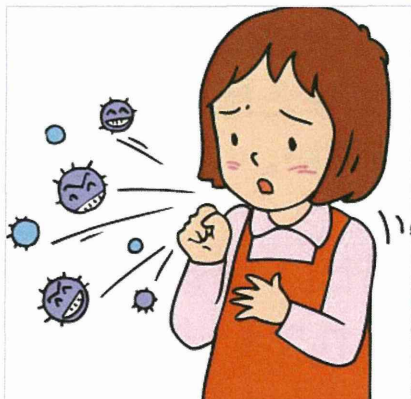
肺がんによる死亡は増加しており、その対策は国家的にも重要です。現在日本で行われている胸部X線検査と喀痰細胞診検査は肺がんによる死亡を減らす効果があることがわかっておりますが万能ではなく、検診を受けても肺がんで亡くなる患者さんもいるのが実情です。

最近、胸部のCT検査（コンピューター断層撮影）を肺がん検診に用いる方法が一部で行われ始めました。その結果、多くの早期がんが見つかるようになったのですが、一方で、本来ならば治療する必要のないような病変も手術してしまったりする例があるのではないかと、ということも危惧されており、CT検診とX線検診のどちらがより有益であるかはわかっていません。CT検診とX線検診を比べるために厚生労働省の研究班でこの研究が計画されました。全国で行う計画が立てられ、その一つがあなたの住んでいる市町村になりました。



## どのように行われるのですか？

CT検診は小さなものも見つかるかわり余計なものもみつけるかもしれない、X線検診より良いのかは現在のところ不明です。そのため、CTとX線の、どちらかが「損」だの「得」だのということはありません。この研究では「CTとX線のどちらの検査法でも良い」と言ってもらえる方を集め、コンピューターで公平に分け、半分の方（CT群）にCT、もう半分の方（X線群）にX線検診を行っていただきます。X線とCTのどちらの検査も、肺がんを数多く診断・治療している私たち専門医が、検査したフィルムを責任をもって診断します。



## 来年以降はどうなるのですか？

1-2年では結果がはっきりわかりませんので、この研究は10年間行う予定です。X線群の方は今年はX線検査を受けていただき、来年以降は通常の住民検診でX線検査を受けていただきます。一方、CT群の方は、10年間に今年と6年目の2回CT検診を受けていただき、残りの8年は通常の住民検診でX線検査を受けていただきます。

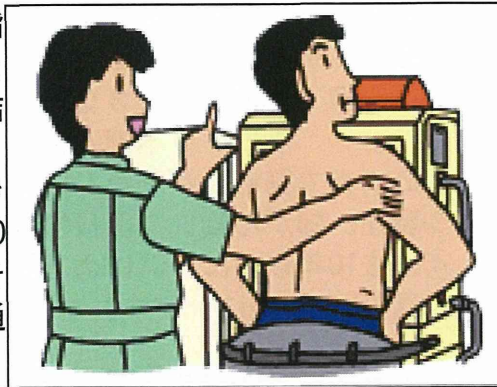
## 実際に参加するにはどうしたら良いのですか？

この研究に参加するには、この説明書を良く読んでいただき、内容を理解して参加しようと思われたら、同封の「参加（仮）申込書」に必要事項を書いていただき、後日行われる説明会のうち出席希望の日時を丸で囲んで、返信用封筒でご返送ください。

事務局であなたが参加可能であることを確認できましたら、参加決定日を記載した「参加（仮）確認書」を郵送いたします。その参加決定日に会場に来ていただいて、その場でビデオによる説明、および口頭による説明を聞いていただき、納得されたら正式に参加となります。

その後、CT検診の方とX線検診の方にわかれることになり、CTの方は胸部CTを撮影、X線の方は胸部X線を撮影いたします。ただし、X線の方は「腹部内臓脂肪CT検査＋採血検査」をオプションとして無料で受けることもできますので、御希望の方は申し出てください。検診の結果は後日お知らせします。

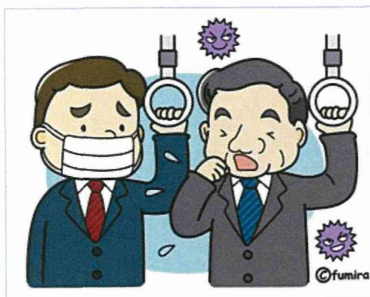
来年度以降は、X線群の方は、通常の検診に戻っていただきます。CT群の方も、通常の検診に戻っていただきますが、10年間の間にもう一度だけ、6年目にCTを撮影いたします。その年にはあらかじめご連絡差し上げます。それ以外の年は通常の検診を受けて下さい。



## 費用はかかるのですか？ 何年間行うのですか？

今回の検診で行うX線検査、CT検査は、いずれも事務局が負担しますので、皆さんの負担はなく、無料になります。CT群の方は6年後にもう一度CT検査がありますが、その費用も無料です。ただし、検診で異常が見つかって医療機関で精密検査を行う場合には、通常の保険診療として通常の窓口負担が生じます。また、万一の話ですが、今回の検診の検査時にたまたま転んで骨折したような場合には特別な補償はなく、通常の保険診療の費用がかかります。来年以降は通常の検診を受けていただきますが、その場合には通常の自己負担がかかります。

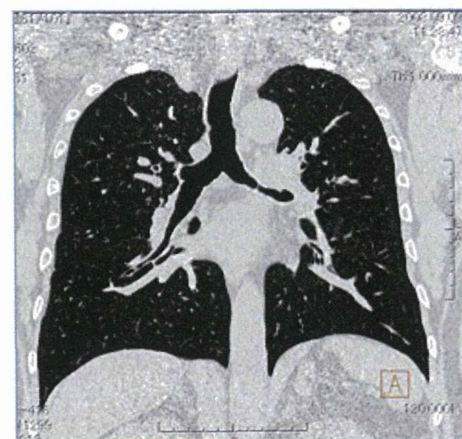
この研究は10年間行う予定ですが、国の予算で動いているため、事業仕分けなどで予算がおりなくなれば中断する可能性もあります。



## CT検診で予想される利益と不利益には何がありますか？ 検診で必ずがんが早期に見つかるのですか？

胸部CT検診を受けた方の予想される利益としては、肺がんによる死亡をX線よりもさらに減らすことができるかもしれない、ということが挙げられます。一方、不利益としては、第一に放射線被曝の問題が挙げられますが、今回対象の年齢の方ではそれほど問題ありません。その他の不利益としては、治療の不要な良性病変のために精密検査や手術が必要になる可能性があります。また、がんであっても非常に増大速度が遅く天寿を全うできるようなものを手術してしまう可能性もあります。あまり小さなものまで精密検査を行うと受診する方の不利益になるため、この研究では日本CT検診学会の基準に従って「要精密検査」とするよう規定しています。CTとX線のどちらの場合でも、精密検査や治療を行っている中で医療上のトラブル・合併症に巻き込まれる可能性は0にはできませんので、そのような可能性はあります。また、非常に小さながん、急速に増大するがん、見えにくい場所にできるがんは、検診では見つけられないことがあります。肺がん以外の病気、たとえば甲状腺のがんや乳がん、心臓病、喘息、肺気腫等はこの検診では見つけられないとお考えください。

説明会・検診の日時場所は  
同封の「説明会について」  
の資料に記載されています



説明会参加ご希望の方は、  
仮申込書に記入の上、締切  
までにご返送ください

## 参加するときの条件はありますか？

この研究に参加するためには、いくつかの条件があります。

1. 後日、別記の日程で説明会を開きます。その説明会に出席のうえ説明を直接聞いていただき、参加の意思を確認する必要がありますので、説明会に出席できない人は参加できません。
2. 検診に10年間参加できそうな方（参加する意思があれば確証は不要）で、左下の「健康状態や病気に関する調査」に承諾していただける方のみ参加できます。
3. 以下の方は参加できません。

①今までにタバコをたくさん吸った方。具体的には、「タバコを吸った年数」と「その期間の平均の1日当たりのタバコを吸った本数」とを掛け算して600以上の方は参加できません。まず、禁煙をすることが肺癌から命を守る第1歩です。

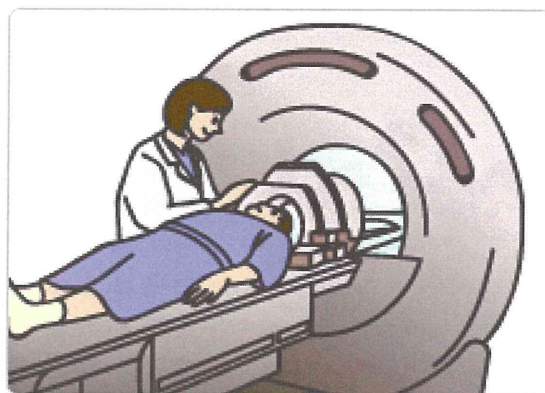
例：1日1箱で35年 20本×35年=700 ⇒ 参加できません

1日10本で40年 10本×40年=400 ⇒ 参加できます

- ②いままで御自身が肺がんにかかったことがある人
- ③現在、肺がん疑いで医療機関で検査やフォローをしている人
- ④過去10年以内に「CTによる肺がん検診」を受診した人
- ⑤過去5年以内に、いずれかの「がん」にかかった人

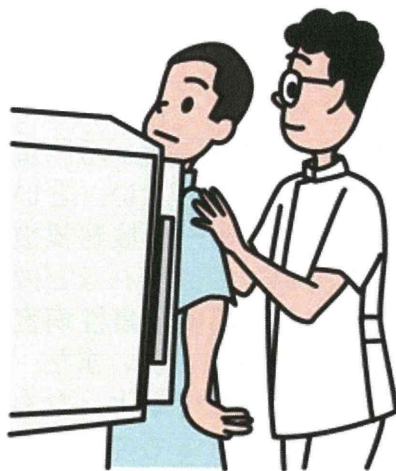
## 健康状態や病気に関する調査

この研究に参加される場合には、CTの方もX線の方も、後日、1年に1度程度、あなたの健康状態や病気に関する調査を行わせていただく予定です。調査の方法は、ご本人あるいはご家族への手紙あるいは電話などによる問い合わせ、およびあなたが通院・入院される医療機関への調査ということになります。そのご承諾を得ることが、この研究への参加上必要ですのでご承諾をお願いします。



## 結果の公表について

研究の結果は、検査結果や病気に関するものは学会などで公表されますが、多くは何百・何千例単位の分析であり、個人の住所・氏名などの情報が公表されることはありません。



## 参加の同意について

この研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思によります。途中で参加を撤回することも可能です。

## 腹部内臓脂肪CT検査について

最近メタボリック症候群が話題にのぼっています。X線検査の群の方は、この研究と並行して行う「採血+腹部CTによる内臓脂肪と健康との関係を長期間観察する研究」に無料で参加することもできます。その研究では「採血」「生活習慣調査」「腹部CTによる内臓脂肪検査」を一度だけ行いますので、御希望の方は、お申し出ください。希望しない方は参加しなくて結構です。胸部CTの群の方は、予算の関係もあり両方のCTは受けられないので、その研究に参加することはできません。

**研究参加御希望の方は、参加(仮)申込書に必要事項を記入し、参加(仮)申込書のみを返信用封筒に入れ、締切までにご返送ください**

厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業佐川班（班長：金沢医科大学教授 佐川元保）  
電話&FAX 076-286-1207 Email: sagawam@kanazawa-med.ac.jp

研究内容や説明会の日時場所に関する問合せ先は、同封の「説明会について」の資料に記載されています

# 参加（仮）申込書 （本申込書は、説明会の時に書いていただきます）

## 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

参加するためには、説明書に載っている以下の記載に関して理解していただく必要があります。理解された場合には、右端の「理解した」の前の四角に☑を入れてください。

- |                                  |                               |
|----------------------------------|-------------------------------|
| この研究は CT 検診と X 線検診とを比較するために行います  | <input type="checkbox"/> 理解した |
| 研究は 10 年間の予定ですが継続できないこともあり得ます    | <input type="checkbox"/> 理解した |
| 抽選で CT と X 線に約半分ずつふり分けられます       | <input type="checkbox"/> 理解した |
| これまでにタバコをたくさん吸っていない方のみが参加できます    | <input type="checkbox"/> 理解した |
| CT 検診では結果的に不要な検査や手術が行われる可能性があります | <input type="checkbox"/> 理解した |
| 精密検査や治療の際に合併症に巻き込まれる可能性はあります     | <input type="checkbox"/> 理解した |
| 研究時の検診費用は事務局負担、精密検査は保険診療で行われます   | <input type="checkbox"/> 理解した |
| 研究時以外の年は現行検診に通常の自己負担額がかかります      | <input type="checkbox"/> 理解した |
| 私（参加者）の病気などの調査が行われることを承諾します      | <input type="checkbox"/> 理解した |

喫煙状況は？	1. 吸ったことがない	2. 過去に吸ったことがある	3. 現在吸っている
--------	-------------	----------------	------------

回答が「2」「3」の人のみお答え下さい

喫煙開始年齢は何才ですか？	才
喫煙中止年齢は何才？（現在吸っている人は今の年齢）	才
吸っていた期間での、平均の 1 日喫煙本数はおよそ何本ですか？	本

### 事前調査（当てはまる方を丸で囲んでください。該当者は空欄を埋めてください）

- 現在通院中の医療機関がありますか？（なし、あり⇒医療機関名（ ）病名（ ））
- 現在入院中または入所中ですか？（いいえ、はい⇒医療機関名（ ）病名（ ））
- 過去 10 年以内に入院しましたか？（いいえ、はい⇒医療機関名（ ）病名（ ））
- いままで御自身が肺がんにかかったことがありますか？（はい、いいえ）
- 現在肺がん疑いで医療機関で検査やフォロー中ですか？（はい、いいえ）
- 過去 10 年以内に「CT による肺がん検診」を受けましたか？（はい、いいえ）
- 過去 5 年以内にどこかの「がん」にかかりましたか？（はい、いいえ）
- 現在重い病気（心臓病・透析中など）にかかっていますか？（はい、いいえ）

私は、上記を納得して、この研究に参加しますので、この書面で申込みます。氏名 \_\_\_\_\_

生年月日 昭和 \_\_\_\_\_ 年 月 日

第 1 希望(丸で囲む) 10/XX(金)午前、10/YY(金)午前、10/ZZ(日)午前 電話番号 \_\_\_\_\_

第 2 希望(丸で囲む) 10/XX(金)午前、10/YY(金)午前、10/ZZ(日)午前

第 3 希望(丸で囲む) 10/XX(金)午前、10/YY(金)午前、10/ZZ(日)午前

## VI. 研究成果の刊行物のうち主要なもの

## A Randomized Controlled Trial on the Efficacy of Thoracic CT Screening for Lung Cancer in Non-smokers and Smokers of <30 Pack-years Aged 50–64 Years (JECS Study): Research Design

Motoyasu Sagawa<sup>1,\*</sup>, Tomio Nakayama<sup>2</sup>, Makoto Tanaka<sup>1</sup>, Tsutomu Sakuma<sup>1</sup>, Tomotaka Sobue<sup>3</sup> and The JECS Study Group

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa, <sup>2</sup>Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan and <sup>3</sup>Division of Environmental Medicine and Population Sciences, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

\*For reprints and all correspondence: Motoyasu Sagawa, Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, 1-1 Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan. E-mail: sagawam@kanazawa-med.ac.jp

Received August 10, 2012; accepted September 7, 2012

In order to assess the efficacy of lung cancer screening using low-dose thoracic computed tomography, compared with chest roentgenography, in people aged 50–64 years with a smoking history of <30 pack-years, a randomized controlled trial is being conducted in Japan. The screening methods are randomly assigned individually. The duration of this trial is 10 years. In the intervention arm, low-dose thoracic computed tomography is performed for each participant in the first and the sixth years. In the control arm, chest roentgenography is performed for each participant in the first year. The participants in both arms are also encouraged to receive routine lung cancer screening using chest roentgenography annually. The interpretation of radiological findings and the follow-up of undiagnosed nodules are to be carried out according to the guidelines published in Japan. The required sample size is calculated to be 17 500 subjects for each arm.

*Key words:* lung cancer screening – computed tomography – efficacy – randomized controlled trial

### INTRODUCTION

Lung cancer is the leading cause of cancer death in Japan as well as western countries. To decrease the lung cancer mortality, lung cancer screening using low-dose thoracic computed tomography (CT) may be a promising measure (1,2). Although there has been one report of a randomized controlled trial (RCT) in smokers (30 pack-years or over) demonstrating mortality reduction in the CT screening group (3), the efficacy of CT screening for lung cancer in non-smokers/smokers of <30 pack-years has not been reported so far. To demonstrate the efficacy in non-smoking subjects is very important, because non-smokers have recently been increasing in Western countries and lung cancer mortality even in non-smokers is considerably high.

In a recent Japanese cohort study, mortality reduction by thoracic CT screening was even suggested in non-smokers/smokers of <30 pack-years. Therefore, we are now conducting the JECS Study (The Japanese randomized trial for evaluating the Efficacy of low-dose thoracic CT Screening for lung cancer in non-smokers and smokers of <30 pack-years).

### PROTOCOL DIGEST OF THE STUDY

#### PURPOSE

The aim of this study is to assess the efficacy of lung cancer screening tests using low-dose thoracic CT once every 5 years, compared with chest roentgenography (XP), in people aged 50–64 years with a smoking history of <30 pack-years.

© The Author 2012. Published by Oxford University Press. All rights reserved.  
For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

## STUDY SETTING

This study is a multi-regional prospective RCT, with 6 participating centers and 11 municipalities in 5 prefectures in Japan as of 1 May 2012.

## ENDPOINTS

The primary endpoints of this trial are comparing the sensitivity and specificity of the screening modality for lung cancer between CT and XP performed in the first year of this study. The secondary endpoints are comparing the distribution of the stages of lung cancers, the diameter of lung cancers and the rate of advanced lung cancers, which are possible surrogate markers for mortality reduction. The potential risks of this screening, such as surgical resection, needle aspiration cytology or bronchoscopy for benign nodules, will also be identified and compared, by collecting further data on diagnostic procedures in all screening-positive cases. Although mortality reduction will be directly evaluated after a follow-up of 10 years, evaluating mortality reduction cannot be set as primary endpoint because of a short-term funding regulation.

## ELIGIBILITY CRITERIA

The inclusion criteria are as follows:

- (i) people aged 50–64 years when registered,
- (ii) people whose smoking history is <30 pack-years,
- (iii) people who received a lung cancer screening using chest XP in the previous year,
- (iv) people who provide informed consent to participate in this study.

The exclusion criteria are as follows:

- (i) people with a history of lung cancer,
- (ii) people under investigation/follow-up due to a suspicion of lung cancer,
- (iii) people with a history of a malignant disease other than lung cancer within 5 years,
- (iv) people with a history of thoracic CT screening within 10 years,
- (v) people in poor general condition, who are not expected to live for 5 years.

## SCREENING METHODS

After informed consent is obtained from each participant, the participants' eligibility will be confirmed. Then, the screening methods will be randomly assigned individually by the Assignment Center of the Japanese Study Group for Evaluating the Efficacy of Thoracic CT Screening (4,5).

The duration of this trial is 10 years. In the intervention arm, low-dose thoracic CT is performed for each participant in the first year and the sixth year. The participants in this arm are encouraged to receive annual routine lung cancer screening using chest XP in the other years.

In the control arm, chest XP is performed for each participant in the first year. The participants in this arm are encouraged to receive annual routine lung cancer screening using chest XP in the other years.

The interpretation of CT findings, especially determining whether some invasive diagnostic procedure should be adopted or not, and the follow-up of undiagnosed nodules are performed according to the 'Low-dose CT Lung Cancer Screening Guidelines for Pulmonary Nodules Management (6)' established by the Japanese Society of CT Screening. A positive rate of <5% is preferred. The interpretation of chest XP findings is performed according to 'The Manual of the Lung Cancer Screening (7)' section in the 'General rule for clinical and pathological record of lung cancer' published by the Japan Lung Cancer Society.

## STATISTICAL CONSIDERATIONS

The sample size was calculated on the hypothesis that thoracic CT is expected to improve the sensitivity to 95% in the CT group compared with 60% in the XP group. Assuming the detection rate of lung cancer by thoracic CT screening to be 320/100 000, 17 500 subjects in each arm are needed to achieve a 5% statistical significance with an 80% power. The same sample size is also required to detect a 60% mortality reduction after 10 years.

## Acknowledgements

We are grateful to Dr Toshiya Sato for advising statistical analysis and to Ms Kazuko Yamamoto and Ms Kanoko Matsushima for their assistance. This protocol was approved by the Institutional Review Board of Kanazawa Medical University in 2009 and was registered on the University Hospital Medical Information Network Clinical Trial Registration (UMIN-CTR), Japan in 2011 (registration number: UMIN000005909). Details are available at the following address: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000006988&language=J>. The members of the JECS Study Group are as follows: Headquarters: Dr Motoyasu Sagawa (Principle investigator), Dr Tomotaka Sobue, Dr Kenji Nishii, Dr Kenji Eguchi, Dr Tomio Nakayama, Dr Tomoshige Hayashi, Dr Takeshi Kobayashi, Dr Toshiya Sato, Dr Hiroshi Tanaka, Dr Masami Sato, Dr Katsuhiko Ichikawa, Dr Satomi Takahashi, Dr Chisato Hamashima, Dr Hiroshi Saito, Dr Takaichiro Suzuki, Dr Kyoko Sato, Dr Ryutaro Kakinuma, Mr Jun Misawa and Dr Makoto Tanaka. Regional Centers (From North to South): Miyagi Center: Dr Satomi Takahashi, Dr Chiaki Endo, Dr Akira Sakurada, Dr Takashi Kondo and Mr Tohru Kanno. Niigata Center: Dr Hiroshi Tanaka, Dr Maki Hosoi, Dr Tohru Hiura, Dr Akira Yokoyama and Dr Yuzo Kurita. Ishikawa Center: Dr Motoyasu Sagawa, Dr Takeshi Kobayashi, Dr Makoto Tanaka, Dr Tsutomu Sakuma, Dr Yoshinori Kibe, Mr Kozo Nishida, Mr. Satoru Mizukami, Mr. Kazuhiro Ikeda, Mr Tetsuo Matsunaga, Mr Kazuhiro

Miyazaki, Mr Mitsuhiro Sanada, Dr Katsuo Usuda, Dr Yuichiro Machida, Dr Masakatsu Ueno and Dr Nozomu Motono. Okayama Center: Dr Kenji Nishii, Dr Takeyuki Numata, Dr Takuo Shibayama and Mr. Shigeru Nakada. Kagoshima Center: Dr Masami Sato, Dr Kaoru Oketani, Dr Hirofumi Nakayama and Dr Ichiro Kanetsuki.

**Funding**

This study was supported in part by the Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

**Conflict of interest statement**

None declared.

**References**

1. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242–5.
2. International Early Lung Cancer Action Program Investigators Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–71.
3. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Engl J Med* 2011;365:395–409.
4. Sagawa M, Tanaka M, Kobayashi T, Sobue T, Nishii K, Nakayama 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 Thorac CT Screen* 2012;18:159–162.
5. Sagawa M, Tanaka M, Mizukami S, Nishida K, Nishii K, Usuda K, et al. Recruitment for ‘A pilot study of randomized controlled trial to evaluate the efficacy of lung cancer screening by thoracic CT’. *J Kanazawa Med Univ* 2011;36:25–32 (in Japanese).
6. The Japanese Society of CT Screening. [http://www.jscts.org/pdf/guideline/gls3rd\\_english120719.pdf](http://www.jscts.org/pdf/guideline/gls3rd_english120719.pdf).
7. The Japan Lung Cancer Society. The manual of the lung cancer screening. In: *General Rule for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer*. Tokyo: Kanehara Shuppan 2010;179–213.

Downloaded from <http://jco.oxfordjournals.org/> by guest on December 26, 2012



速報

## The feasibility of performing a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of lung cancer screening by thoracic CT in Japan

Motoyasu Sagawa<sup>\*1</sup>, Makoto Tanaka<sup>\*1</sup>, Takeshi Kobayashi<sup>\*2</sup>, Tomotaka Sobue<sup>\*3</sup>  
 Kenji Nishii<sup>\*4</sup>, Tomio Nakayama<sup>\*5</sup>, Katsuo Usuda<sup>\*1</sup>, Hirokazu Aikawa<sup>\*1</sup>  
 Yuichiro Machida<sup>\*1</sup>, Masakatsu Ueno<sup>\*1</sup>, Tsutomu Sakuma<sup>\*1</sup>

A large-scale randomized controlled trial was planned to evaluate the efficacy of lung cancer screening in both smokers and non-smokers by thoracic CT. The participants would be randomly assigned into two groups; the XP group would receive an annual chest x-ray, and the CT group would receive an annual thoracic CT (smokers) or 3 thoracic CT examinations and 7 chest x-rays (non-smokers) over a 10-year period. A pilot study was conducted in Hakui City to evaluate the feasibility of the trial. A recruitment letter for this trial was mailed to each eligible resident, explaining that the efficacy of thoracic CT screening had not been proven and possible unfavorable consequences, such as overdiagnosis, might occur. One hundred forty-six of 399 people who received the letter attended a meeting for further explanation, and 139 people participated in the trial. The participation rate was similar regardless of the age and gender. The compliance of recruitment was approximately one third, and the above trial is therefore considered to be feasible.

**Key words:** Thoracic CT screening, Lung cancer, Randomized controlled trial, Efficacy  
 J Thorac CT Screen 2012; 18: 159-162

Lung cancer screening using thoracic CT is regarded as a promising strategy to decrease the mortality of lung cancer; <sup>[1, 2]</sup> but the efficacy has not been fully demonstrated. <sup>[3, 4]</sup> Several randomized controlled trials (RCTs)

are being conducted in the US <sup>[5]</sup> and Europe <sup>[4, 6]</sup> to evaluate the efficacy of lung cancer CT screening, and one of those trials recently reported favorable results. <sup>[5]</sup> However, the focus of all trials has been the efficacy in smokers. Adenocarcinomas have increased worldwide in non-smokers, and a powerful lung cancer screening modality for non-smokers is also desired. In 2009, we published a plan for an RCT to evaluate the efficacy of lung cancer CT screening for both smokers and non-smokers. <sup>[7]</sup> In the present article, we report the results of a pilot study to establish the feasibility of the above RCT.

<sup>\*1</sup> Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan  
 E-mail: sagawam@kanazawa-med.ac.jp

<sup>\*2</sup> Department of Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

<sup>\*3</sup> Center for Cancer Control and Information, National Cancer Center

<sup>\*4</sup> Department of Respiratory Medicine, Okayama Institute of Health and Prevention

<sup>\*5</sup> Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

## Methods

The design of the RCT was described elsewhere. [7] Briefly, 1) participants were recruited from people who ranged from 50-64 years old and underwent regular lung cancer screening using chest x-ray (and sputum cytology for smokers over 30 pack-years) ; 2) the participants were randomly assigned into one of 2 groups, a CT group and an XP group; 3) the XP group would receive annual chest x-rays and the CT group would receive annual thoracic CT examinations (smokers over 30 pack-years) or 3 thoracic CT examinations and 7 chest x-rays (non-smokers and smokers under 30 pack-years) over a period of 10 years; 4) smokers over 30 pack-years in both groups would receive annual sputum cytology evaluations. The lung cancer incidence and mortality would be compared. The design of the trial was approved by the Institutional Review Board of the Kanazawa Medical University in 2009. The trial would require 50,000 people to prove the efficacy. The present study was conducted before such large-scale recruitment.

In this pilot study, a letter for recruitment to participate in the above trial was mailed to each citizen in Hakui City, Ishikawa Prefecture, Japan, who was 50-64 years old and had undergone regular lung cancer screening this

year. The letter explained the randomization, follow-up, possible benefit and harm including false-positive, radiation exposure and overdiagnosis. The letter also explained that participants in the XP group could also participate in another cohort study about visceral fat values using abdominal CT.

Several meetings were held for those who were interested in the trial for further explanation. Appropriate written informed consent was completed by each participant who chose to take part in the trial. The participants were randomized, and assigned examinations were performed to each participant

Thoracic CT findings were interpreted by two physicians, based upon the guidelines published by the Japanese Association of CT Screening. Pulmonary shadows of 3 mm and larger were recorded. Pulmonary shadows of 5 mm or larger were categorized as; 1) further examination was not required (NFE) ; 2) further examination was required due to suspicion of any diseases other than lung cancer (FE-NLC) ; 3) further examination was required due to suspicion of lung cancer (FE-LC) .

## Results

A letter for recruitment was mailed to each of 399 people who were 50-64 years old and

Table 1 The characteristics of the subjects in the CT and XP groups

		Candidates	Participants	CT Group	XP Group
Gender	Male	158	61 (39%)	31	30
	Female	241	78 (33%)	39	39
Age	50-54	53	18 (34%)	9	9
	55-59	85	25 (29%)	13	12
	60-64	261	96 (37%)	48	48
Pack-years	0-30	unknown	102	50	52
	>30	unknown	37	20	17
Total		399	139 (35%)	70	69

underwent regular lung cancer screening. One hundred and fifty-one people wanted to attend one of the meetings for further explanation. Five of the 151 people did not attend the meeting, three were ineligible, and four did not want to participate in the trial after the meeting. Therefore, 139 of 399 people (35 %) who received the recruitment letter, which was 95% of the 146 people who attended a meeting, participated in the trial.

Table 1 shows the characteristics of the candidates and participants. The participation rate was 29-39 % with no differences associated with age or gender. The results of randomization are also shown in Table 1. There was no significant difference between the two groups.

Forty-eight of the 70 people who underwent thoracic CT screening (68.6 %) had at least one abnormal pulmonary finding (nodular shadow: 22, scar: 20, emphysema: 3, infiltration: 2, calcification: 1) . Three of the 48 subjects were categorized as FE-LC, two were FE-NLC, and the remaining 43 were NFE. All five people who were recommended to undergo further examination visited a hospital and are currently under examination or follow-up.

The results of the chest x-ray screening in the entire XP group were negative for suspicion of having lung cancer. The sputum cytology did not indicate of cancer in any of the 37 participants who were smokers.

## Discussion

The results of the National Lung Screening Trial demonstrated the efficacy of thoracic CT screening in smokers.<sup>[5]</sup> However, the efficacy in non-smokers is still completely unknown. This report presents the results of a pilot study

for a large RCT for both smokers and non-smokers.<sup>[7]</sup>

The results of this pilot study indicated that approximately one third of the people who received the recruitment letter participated in the RCT. The compliance rate was very high in comparison to that in the PLCO or the ITALUNG trial (0.3-7.2%) .

There are several possible reasons why such high compliance was achieved. First of all, the source population was people who had attended this year's regular lung cancer screening using chest x-rays. They were more likely to be interested in lung cancer screening than the general population. Second, even if the participants were assigned to the XP group, they had the chance to participate in another cohort study about visceral fat values using abdominal CT, in which most Japanese people are also interested. Those might have affected the compliance rate.

One hundred thirty-nine of the 146 people who attended a meeting (95 %) participated in the RCT, which was very high. This indicated that the letter for recruitment was effective both for excluding ineligible subjects and for explaining the contents of the trial.

No conclusions could be drawn about the efficacy of lung cancer screening with thoracic CT because of the small sample size. However, the compliance for this pilot study was very high, and the above RCT appears to be feasible in Japan.

## Acknowledgements

This study was conducted based upon a plan of an RCT made by The Japanese Study Group for Evaluating the Efficacy of Thoracic CT Screening (Dr. Tadao Kakizoe: Chair, Dr. Motoyasu Sagawa: Principle investigator, Dr.

Tomotaka Sobue, Dr. Kenji Nishii, Dr. Kenji Eguchi, Dr. Tomio Nakayama, Dr. Tomoshige Hayashi, Dr. Takeshi Kobayashi, Dr. Toshiya Sato, Dr. Masami Sato, Dr. Maki Hosoi, Dr. Katsuhiko Ichikawa, Dr. Chisato Hamashima, Dr. Hiroshi Saito, Dr. Takaichiro Suzuki, Mr. Jun Misawa, Dr. Ryutaro Kakinuma and Dr. Makoto Tanaka).

We are grateful to Ms. Kazuko Yamamoto, Ms. Yoshino Mukose, Ms. Masami Wada, Ms. Urara Yamaguchi and Ms. Kanoko Matsushima for their assistance. We are also grateful to Mr. Satoru Mizukami, Mr. Kozo Nishida, Mr. Yutaka Yamazaki, Mr. Shigeru Nakada, Dr. Yoshinori Kibe, Mr. Tetsuo Matsunaga and Mr. Kazuhiro Ikeda for their technical support.

This study was supported in part by the Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

## References

- [1] Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-5

- [2] International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Eng J Med* 2006; 355: 1763-71
- [3] Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259-65
- [4] Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008; 59: 355-63
- [5] National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Eng J Med* June 29, 2011 (Epub ahead of print)
- [6] Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomized lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 177-84
- [7] Sagawa M, Sobue T, Eguchi E, et al. The study design of a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in Japan (in Japanese). *J Thorac CT Screen* 2009; 16: 102-7
- [8] Simpson NK, Johnson CC, Ogden SL, et al. Recruitment strategies in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: The first six years. *Controlled Clin Trials* 2000; 21: 356S-378S
- [9] Pegna AL, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64: 34-40