

## 低線量胸部CTを用いた肺がん検診の有効性評価のための 日本における無作為化比較試験の現況と課題

佐川元保、西井研治、祖父江友孝、江口研二、中山富雄、佐藤雅美、小林 健、田中洋史  
高橋里美、林 朝茂、鈴木隆一郎、佐藤俊哉、濱島ちさと、斎藤 博、市川勝弘、桶谷 薫  
細井 牧、佐藤恭子、柿沼龍太郎、三澤 潤、田中 良、遠藤千頭、桜田 晃、近藤 丘  
菅野 通、樋浦 徹、横山 晶、栗田雄三、佐久間 勉、木部佳紀、西田耕造、水上 悟  
池田一浩、松永哲夫、宮崎一弘、眞田睦博、薄田勝男、町田雄一郎、上野正克、本野 望  
沼田健之、柴山卓夫、中田 茂、中山博史、鐘撞一郎、小林弘明、大森淳子

【背 景】 喫煙指数60未満の住民に対する低線量胸部CTによる肺がん検診の有効性を評価するために、無作為化比較試験を現在日本で実施中である。

【方 法】 50～64歳で喫煙指数60未満の男女のうち前年の胸部X線による肺がん検診を受診した住民を対象にこの研究への参加者を募る。参加者を無作為に2群に振り分け、CT群には1年目と6年目に低線量胸部CTを提供し、XP群には1年目に胸部X線を提供する。それ以外の年には、両群とも10年目まで通常の住民検診での胸部X線を受診することを勧める。

【結 果】 2012年3月までに1,547名の住民が参加資格ありと判定され、研究への勧誘文書が送られた。そのうち412名が説明会に参加し、396名(26%)が研究に登録した。

【結 論】 この研究の勧誘への承諾率は、類似の研究での承諾率に比較して相当高いものであった。

キーワード： 低線量胸部CT、肺がん検診、有効性評価、無作為化比較試験

J Thorac CT Screen 2012; 19: 196-203

### はじめに

肺癌は本邦のがん死亡の1位となり、非喫煙者の腺癌も増加しているため、喫煙対策と並んで検診の重要性も増大している。胸部CT検診は早期肺癌を高率に発見できるが、肺癌死亡減少効果は完全に確立しているとは言えない。特に非喫煙者・低喫煙者における肺癌死亡減少効果に関しては、ほとんどエビデンスが存在しな

いのが現状である。本邦では、死亡減少効果に関する確たるエビデンスのないままCT検診が広がってきているが、任意型検診であればともあれ、行政レベルで行う対策型検診として導入する際にはしっかりしたエビデンスが必要である。今回我々は、無作為化比較試験によりCT検診の有効性を評価する研究を計画し現在実施しつつあるので、その現状と課題を報告する。

### がん検診の有効性評価

多くの報告<sup>[1,2]</sup>で示されているように、胸部CTは肺癌を早期に発見可能であり、発見肺癌の生存率はきわめて良好である。しかしながら「肺がん検診」として有効か、すなわち「肺癌死亡を

The Study Group of the Japanese Randomized Trial  
for Evaluating the Efficacy of Low-dose Thoracic CT  
Screening for Lung Cancer (JECS Study)

金沢医科大学 呼吸器外科学

(〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1)

e-mail: sagawam@kanazawa-med.ac.jp

減らせるか」は別の問題である。その理由は、検診発見例にはバイアスが存在するために、発見率や生存率では適切に評価することが困難だからである。

一例としてLead-time biasと呼ばれるバイアスを挙げる。これは、検診で発見された癌は、症状が出現する前に発見されたのであるから、症状が出現してから診断される「症状発見群」に比較して、症状が発現するまでの期間分長生きする、というバイアスである。検診で見つかるより症状が出るまで2年かかるとすると、検診発見例は症状発見例よりもまったく予後が改善しなくとも、生存期間は必ず2年延長することになる。このように、生存期間や生存率では適切に評価することが困難なので、受診者または対象者全体の肺癌死亡率の低下を示す必要がある。

有効性評価研究では、採用した研究方法がバイアスをどの程度制御できるかにより信頼性に大きな差が存在する。無作為化比較試験が最も信頼性が高く、症例対照研究とコホート研究がそれに次ぐ。地域相関・時系列研究は信頼性が低く、モデル解析はさらに低い。バイアスや研究方法の詳細については触れる余裕がないので他稿<sup>[3]</sup>を参照いただきたい。

### 「**確実にはいえなくとも良いかもしれない方法があるのに、なぜ推奨しないのか?**」

対策型(住民検診型)検診として推奨されるためには「死亡を減少させる」証拠が必要だが、そこまで厳密に考えなくとも「良いかもしれない方法があれば採り入れれば良いのでは?」と思われる医療関係者もいると思う。ある面でそれは自然な考え方でもある。

実際にある新しい検診を採用するかどうか決める場合、2つのタイプの誤りが起こり得る。①本当は有効なのに採用せず死亡者が増える、②本当は無効なのに採用して不要な検査をしたあげく死亡を含む不利益を受ける人を作る、の2つ

である。「効果が確定していない」状況では、どちらも避けるような選択肢はなく、どちらかの危険は許容せざるを得ない。臨床の立場で患者さんが外来に来たときを想定すると、実際に病んで医師を受診した患者さんに対して、確実でないからといって何もしないより、無効かもしれないけど何かしてあげたい、すなわち①を避けて②を許容することが多いと思う。しかし、検診では健常者、すなわち何もしなければ元気だった人を対象としているので、そのような人に不利益を与えること、すなわち②は絶対に避けることこそが第1に必要なことである。そのために「死亡率減少の確認」がされないうちは採用できないのである。

本邦ではかつて神経芽細胞腫の検診が行われていた。現在は死亡率減少効果が明らかでないとされ中止されているが、行われていたころの統計<sup>[4]</sup>では1,226例が手術され、そのうち8例が手術の合併症により死亡している。また、そのほかに10例が化学療法の合併症により死亡している。死亡例の中には、本来は自然退縮していたはずの腫瘍もあったかもしれない。これからは、我々が新たな検診を採用する場合には「このような結果が確定したから採用した」と後の時代に説明できるような、少なくとも後に誤りを検証できるようなルールで行う必要がある。「良い結果が出そうだ」という程度では採用できず「良い結果が出た」が必要なのである。

### 「**低線量胸部CT検診の有効性評価のための無作為化比較試験(RCT)計画の初版とその改訂に至る経過**」

2008年に厚生労働省垣添班が組織され、CT検診に関するRCT計画の立案が企画された。著者らを中心に2009年にRCT計画書の初版を策定・上梓したが、初版では喫煙者・非喫煙者の両者を対象とした計画を立案した。詳細は他稿<sup>[5~7]</sup>に譲るが、概略としては50~64歳の現行

肺がん検診受診者男女を対象として、対照群では全員現行検診を10年間、研究群では喫煙の有無によって検査の種類が異なり、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、というデザインであった。効果の有無が不明であるのだから、検診費用はすべて研究費でまかない自己負担は無しとした。対照群に割り付けられた場合「CTによる内臓脂肪測定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。肺癌死亡減少効果を評価するために必要な研究参加者数は5万人、研究費用は年間2億3,000万円余、15年の研究期間の総額で35億円余と算定された。その計画に基づき予算申請を行ったが本体の計画は採用されなかったため、2010年から一部地域でパイロット研究として開始した。

2010年秋にNLSTの研究<sup>[8]</sup>が報告され、研究計画の練り直しが必要とされた。その理由として、

- ① NLSTの結果は、要精検率が高すぎるなどの問題はあっても、喫煙者に対しては死亡率減少効果があるという報告であることは間違いない。
- ② 1報のみでは「結果は確定的」と断ずるのは難

しいが、ヨーロッパで行われているNELSON<sup>[9]</sup>の結果も「効果あり」となれば、喫煙者に対しての効果はほぼ確立したと考えられるだろう。

- ③ NELSONの結果が「効果なし」と評価は困難になるが、ヨーロッパでは他にもいくつものRCTが実施されており<sup>[10,11]</sup>、それらの結果を統合すればそれなりに結論が出るのが推測される(ただし、「効果あり」となっても、対策型検診に導入されるためには、高い要精検率などの「不利益」や「コスト」の問題が残るので簡単ではない)。
- ④ 今から喫煙者のRCTを日本で組んでも、すでに多数のRCTが欧米で走っており、周回遅れ・2周遅れといってよい状況であるため、巨額の費用と膨大な作業を費やす意義を見出すことが困難になってきた。
- ⑤ 非喫煙者では死亡減少効果はまったく不明であり、欧米ではむしろ現在のところ否定的なイメージが強く、有効性評価研究の計画すらない。しかし、非喫煙者のほうが喫煙者よりもCT検診受診による相対危険度の低下が大きかったという中山班コホート研究の結果(厚生労働科学研究費補助金第3次対がん総合戦略研究事業：低線量らせんCTを用いた

革新的な肺がん検診手法の確立に関する研究報告書参照)が公表されれば、必ず欧米でRCTが組まれるだろう。

- ⑥ 最大の外的要因として、使用できる予算が少なく、日本の景気や国家予算の動向を鑑みれば、その状況が10年以内に改善する可能性も高くないため、原計画のままでは、計画通りに完遂することはほぼ不可能と考えられる。

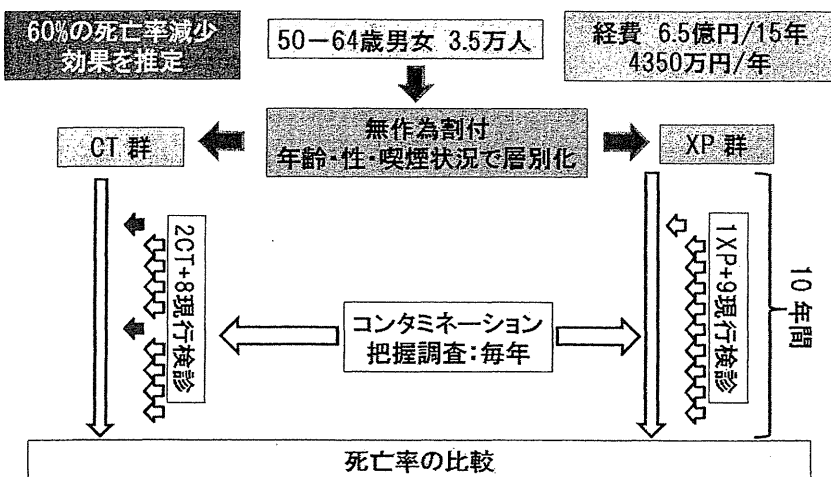


Fig. 1 厚労省佐川班 低線量CTによる肺がん検診のRCT (喫煙指数600未満のみ)

以上のような現状を踏まえ、本邦で行うべき研究として非喫煙者および低喫煙者における有効性の検証に重点を置いて、計画を改訂することにした。

### 低線量胸部 CT 検診の有効性評価のための 無作為化比較試験 (RCT) 計画改訂版

2011年改訂版の内容は以下の如くである (Fig. 1)。

- ① 現行肺がん検診の前回受診者のうち喫煙指数が60未満である50～64歳男女に対して個別にこの研究への勧誘文書を郵送し、無作為化や被曝、予後調査、不利益を含めた十分なインフォームドコンセントを得たうえで、研究参加を募る。
- ② 検診受診者から勧誘する意味は、最も大きな交絡因子である直近の検診受診の有無を揃えられること、検診に対する意識が高く研究参加を募りやすいこと、高いコンプライアンスが期待できること、胸部X線との相対危険度を算出する必要があるため対照群の胸部X線 (通常の住民検診) 受診のコンプライアンスも高い必要があること、などのためである。
- ③ 研究参加募集に応じた者に対して、年齢・性・喫煙状況 (非・低喫煙)・地域が大きく偏らないよう調整した無作為化により、半数には胸部CTを、残りの半数には胸部X線を撮影する。
- ④ 胸部X線受診群には、受診者が希望すればCTによる内臓脂肪測定を含むコホート研究に参加することができるオプションを加える。
- ⑤ 2年目以降10年目までは両群とも通常の住民検診を受けるよう勧めるが、胸部CT群では6年目にもCT検診を提供する。
- ⑥ 10年間の予後をフォローし、肺がん罹患・死亡を把握することによりCT検診の感度・特異度を算出し、さらに死亡率減少効果を評価する。
- ⑦ 非・低喫煙者に対するCT検診の効果は高喫

煙者に対するよりも大きいと想定されたため、死亡率減少効果をX線検診に比較して60%減少と見込むことができた。それにより、必要参加者数を35,000人まで減少させた。

- ⑧ 必要参加者数の減少、非・低喫煙者が対象のためCT検診を毎年行う必要はなく検診間隔を長くできること、検診の一部を住民検診に代替してもらうこと、などにより必要な経費を大幅に削減することができ、研究費用は年間4,000万円余、15年の研究期間の総額で6億円余と算定された。現在交付されている額は、この額の半分以下であり十分とは言えないが、以前の計画では必要予算の1/10以下しか交付されなかったことから見れば、実現可能性ははるかに高まった。
- ⑨ 参加者の予後は最低でも10年間フォローする必要がある。職場検診のフィールドを用いる場合は、退職などにより長期間のフォローが不可能になる場合が少なくない。そのため、フィールドの候補としては市町村を第1に念頭に置く。

### これまでの研究実施の概要 (Fig. 2)

2010年度は石川県 (担当: 石川県立中央病院・小林 健、金沢医科大学・田中 良) では羽咋市で、岡山県 (担当: 岡山県健康づくり財団附属

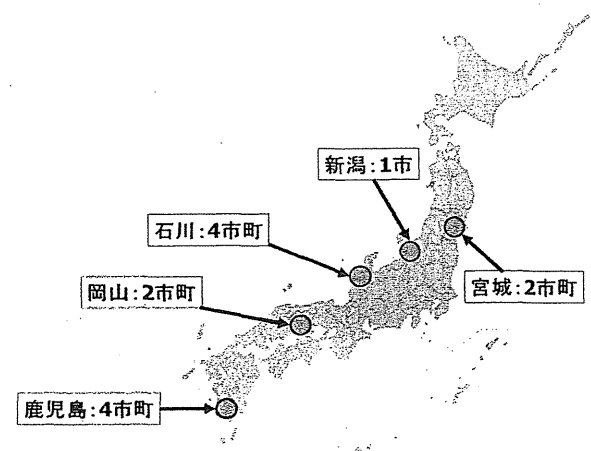


Fig. 2 佐川班RCT地区 (2012年12月現在)

病院・西井研治)では里庄町で研究を開始、2011年度は新潟県(担当:新潟県立がんセンター新潟病院・田中洋史)では新潟市西蒲区、鹿児島県(担当:鹿児島大学・佐藤雅美、鹿児島県民総合保健センター・桶谷 薫)では指宿市で研究を開始した。2012年度はさらに石川県、鹿児島県、岡山県、宮城県(担当:宮城県立がんセンター・高橋里美、東北大学・遠藤千頭、桜田晃)、福井県(担当:福井県済生会病院・小林弘明)で合わせて新たに10地区での開始が決定しており、ほかにこれまで未実施の県も含めた数市町村で開始に向けて準備中である。

実際の研究における説明会と検診の当日の流れは、Fig. 3およびFig. 4に示すようなものが標準的だが、説明会と別の日に検診を行う場合や、

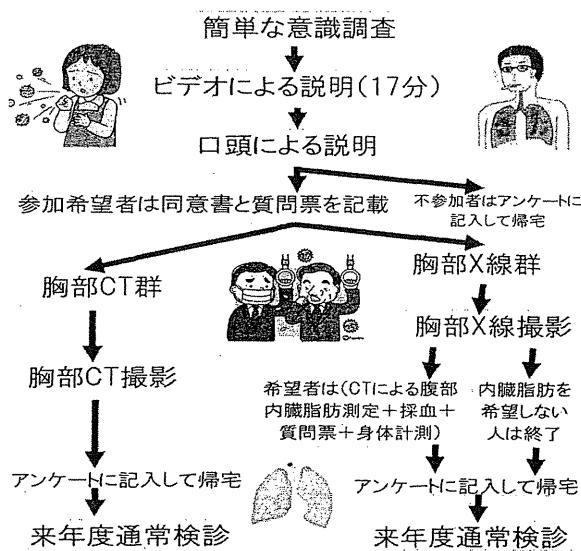


Fig. 3 標準的なパターンでの当日の流れ

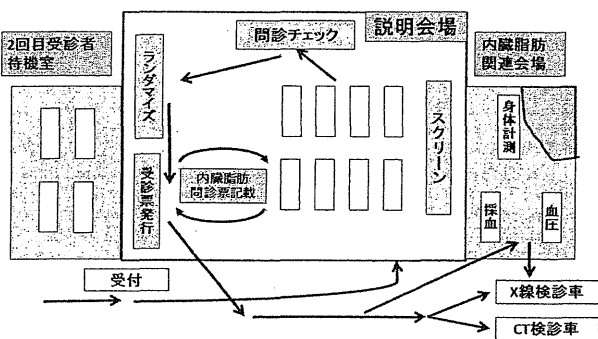


Fig. 4 当日の配置の例

X線群に内臓脂肪コホート調査を行わない場合などもあり、地域の実情に応じて変更して行っている。

これまでの結果の概略

2011年度までに実施した結果を概括すると、4市町で合わせて1,547名に勧誘文書を郵送し、440名(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(全体の27%、参加希望者の94%)、研究に参加したものが396名(全体の26%、説明会参加希望者の90%、説明会参加者の96%)となった。

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。解析は現在行っているところであるが、最初の2市町(羽咋市・里庄町)の結果では、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(Fig. 5)。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。

研究参加者を対象に、主に検診受診に伴う

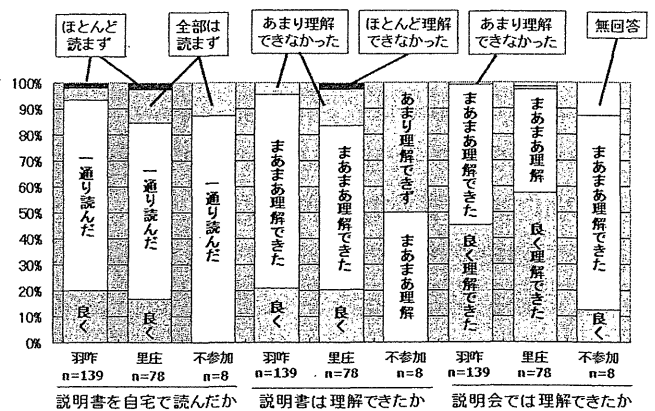


Fig. 5 研究全般の理解度

「不安感」の増大に関する不利益の有無を評価するためのQOL調査と、コンタミネーション(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)の調査のために年に1~2回の郵送による調査を行っている。初年度の石川県羽咋市でのコンタミネーションの暫定結果は10%以下と少ない水準であった。

## 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の応諾率と比較すると、PLCO研究では0.3~7.2%<sup>[12]</sup>、ITALUNG研究では4.5%<sup>[10]</sup>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、前回の現行肺がん検診受診者に勧誘を行ったことにより、肺がん検診に興味のある集団を対象としたこと、喫煙歴が判明しているため勧誘対象を絞り込めたことなどのほかに、対照群に内臓脂肪測定オプションを付けたために対象者の興味を得やすくなっ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「不適格」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不適格例の排除、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最も重要なポイントになっており、今後も継続的な働きかけが必要となっている。このような研究に関する、もう1レベル高い国の支援があれば実現可能性は高くなるが、当面は研究者の地道な努力で地区を増やしていくしかない可能性が高い。本研究は35,000人の参加が最終的な目標であるが、第1段階の目標としては3,000人程度と考えており(欧米のいくつかの小規模RCTではその規模である)、そこまでは数年以内に到達できると考えている。

本研究の一部は、厚労省科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)および文部科学省科学研究費による補助金をもとに行われた。

本研究: JECS Study (the Japanese randomized trial for evaluating the efficacy of low-dose thoracic CT screening for lung cancer) に参加しているメンバーは以下の通りである。

Headquarters: 佐川元保(主任研究者)、祖父江友孝、江口研二、中山富雄、西井研治、佐藤雅美、小林 健、田中洋史、高橋里美、鈴木隆一郎、佐藤俊哉、林 朝茂、斎藤 博、濱島ちさと、市川勝弘、桶谷 薫、細井 牧、佐藤恭子、柿沼龍太郎、三澤 潤、小林弘明、田中 良、河村和子(事務局)、松島佳乃子(事務局)、山口麗(事務局)

Miyagi Center: 高橋里美、遠藤千顕、桜田 晃、近藤 丘、菅野 通

Niigata Center: 田中洋史、細井 牧、樋浦 徹、横山 晶、栗田雄三

Ishikawa Center: 佐川元保、小林 健、田中良、佐久間勉、本部佳紀、西田耕造、水上 悟、池田一浩、松永哲夫、宮崎一弘、眞田睦博、薄田勝男、町田雄一郎、上野正克、本野 望

Fukui Center: 小林弘明、大森淳子

Okayama Center : 西井研治、沼田健之、柴山卓夫、中田 茂

Kagoshima Center : 佐藤雅美、桶谷 薫、中山博史、鐘撞一郎

## 文 献

- [1] Sone S, Nakayama T, Honda T, et al: Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2007; 58: 329-341.
- [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: 1763-1771.
- [3] 佐川元保、薄田勝男、佐久間勉 : がん検診の有効性評価の考え方 : P S A 検診の有効性を証明するためには何が必要か? 臨泌2010; 64: 881-888.
- [4] 「神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会報告書」について : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/08/s0814-2.html> (2012年8月28日アクセス)
- [5] 佐川元保、祖父江友孝、江口研二、他 : 肺がんCT検診の有効性評価のための無作為化比較試験計画. CT検診 : 2009. 16: 102-107.
- [6] 佐川元保、田中 良、水上 悟、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2011; 36: 25-32.
- [7] Sagawa M, Tanaka 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* 2012; 18: 159-162.
- [8] The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Eng J Med* 2011; 365: 395-409.
- [9] Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al: Nodule management protocol of the NELSON randomized lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 177-184.
- [10] Lopes Pegna A, 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.
- [11] Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al: A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180: 445-53.
- [12] 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.

## Present and future of a randomized controlled trial in Japan evaluating the efficacy of lung cancer screening using low-dose thoracic CT

Motoyasu Sagawa\*1, Kenji Nishii, Tomotaka Sobue, Kenji Eguchi, Tomio Nakayama, Masami Sato  
Takeshi Kobayashi, Hiroshi Tanaka, Satomi Takahashi, Tomoshige Hayashi, Takaichiro Suzuki, Toshiya Sato  
Chisato Hamashima, Hiroshi Saito, Katsuhiko Ichikawa, Kaoru Oketani, Maki Hosoi, Kyoko Sato, Ryutaro Kakinuma  
Jun Misawa, Makoto Tanaka, Chiaki Endo, Akira Sakurada, Takashi Kondo, Tohru Kanno, Tohru Hiura  
Akira Yokoyama, Yuzo Kurita, Tsutomu Sakuma, Yoshinori Kibe, Kozo Nishida, Satoru Mizukami, Kazuhiro Ikeda  
Tetsuo Matsunaga, Kazuhiro Miyazaki, Mutsuhiro Sanada, Katsuo Usuda, Yuichiro Machida, Masakatsu Ueno  
Nozomu Motono, Takeyuki Numata, Takuo Shibayama, Shigeru Nakada, Hirofumi Nakayama  
Ichiro Kanetsuki, Hiroaki Kobayashi, Junko Ohmori

The Study Group of the Japanese Randomized Trial for Evaluating  
the Efficacy of Low-dose Thoracic CT Screening for Lung Cancer  
Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

### Abstract

**Background:** A randomized controlled trial is now being conducted in Japan to evaluate the efficacy of lung cancer screening by low-dose thoracic computed tomography (CT) among people with a smoking history less than 30 pack-years.

**Methods:** Participants in the trial were recruited from residents, who were 50-64 years old with a smoking history less than 30 pack-years and underwent regular lung cancer screening using chest roentgenogram (CXP) in the previous year. The participants were randomly assigned into 2 groups (CT group and XP group), and low-dose thoracic CT was provided in the first and the sixth year for each participant assigned to the CT group, whereas CXP was provided in the first year for each participant assigned to the XP group, and all participants are encouraged to receive routine lung cancer screening using CXP annually for 10 years.

**Results:** As of March 2012, 1547 people from 4 municipalities in Japan were regarded as potential candidates and recruitment letters were sent to them. Of those candidates, 412 attended a meeting for explanation and recruitment to the study. Finally, 396 people (26%) participated in the study.

**Conclusion:** The compliance of recruitment in the study was considerably high, in comparison to other similar trials.

**Key words:** Low-dose thoracic CT, Lung cancer screening, Efficacy, Randomized controlled trial

J Thorac CT Screen 2012; 19: 196-203



The 25th Lung Cancer Mass Screening Seminar

日本肺癌学会編纂の肺癌診療ガイドラインにおける  
肺がん検診の推奨度に関する 2010 年版改訂  
(追記: PLCO 研究結果に関するコメント)

佐川元保<sup>1</sup>・薄田勝男<sup>1</sup>・本野 望<sup>1</sup>・上野正克<sup>1</sup>・  
町田雄一郎<sup>1</sup>・田中 良<sup>1</sup>・佐久間勉<sup>1</sup>

Revised Recommendations (2010 Edition) on Lung Cancer Screening  
in “Lung Cancer Clinical Practice Guidelines”  
of the Japanese Lung Cancer Society

Motoyasu Sagawa<sup>1</sup>; Katsuo Usuda<sup>1</sup>; Nozomu Motono<sup>1</sup>; Masakatsu Ueno<sup>1</sup>;  
Yuichiro Machida<sup>1</sup>; Makoto Tanaka<sup>1</sup>; Tsutomu Sakuma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, Japan.

**ABSTRACT** — “Guidelines for Lung Cancer Screening based on the Evaluation of Efficacy” edited by the Sobue Team of the Ministry of Health, Labour and Welfare recommends that “if the screening is managed appropriately”, “the current lung cancer screening in Japan is highly likely to contribute to decrease in mortality and should be implemented”. Meanwhile, “Clinical Guidelines of Lung Cancer based on EBM (2005)” published by the Japan Lung Cancer Society describes that “the mortality reduction in the current lung cancer screening in Japan is under investigation, and evidence to recommend screening is lacking”, which is different from the guidelines of the Sobue Team. In the evaluation process of the latter recommendation, studies other than randomized controlled trials were underestimated case-control studies were omitted from evaluation even though the studies are in the field of epidemiology/screening. In order to solve this discrepancy, a revised version was established in 2010 and was uploaded to website of the Japan Lung Cancer Society on November 26, 2010. It recommends the current lung cancer screening in Japan when it is managed with the standard system including double interpretation and comparative reading. Furthermore, the results of a recently reported PLCO study are discussed.

(JLCC 2012;52:938-942)

**KEY WORDS** — Screening, Lung cancer screening, Efficacy, Guidelines

Reprints: Motoyasu Sagawa, Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan (e-mail: sagawam@kanazawa-med.ac.jp).

要旨 — 厚労省研究班(祖父江班)編「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」では、肺がん検診現行法に対する推奨として、短く言えば「充分な説明をして精度管理を適切に行えば」という条件付きなら「死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので実施することを勧める」というものである。一方、日本肺癌学会編「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版」では「現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」とされており、その内容には齟齬があった。後者では「EBM」

を重視するあまり、疫学や検診のジャンルに「RCT 偏重」を持ち込んでしまい、「検討すべき証拠」から症例対照研究の論文が削除されたためと考えられた。この齟齬を改善すべく、2010 年の理事会において改訂案がまとまり、「死亡率減少効果を示す相応の証拠があるので、行うよう勧められる。ただし、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法が行われている場合に限定される」として、2010 年 11 月 26 日に日本肺癌学会ホームページにアップされた。さらに、最近報告された PLCO 研究の結果の

<sup>1</sup>金沢医科大学呼吸器外科学。  
別刷請求先: 佐川元保, 金沢医科大学呼吸器外科学, 〒920-0293

石川県河北郡内灘町大学 1-1 (e-mail: sagawam@kanazawa-med.ac.jp).

解析と問題点に関して触れた。

索引用語—— 検診, 肺がん検診, 有効性評価, ガイドライン

## 1. はじめに

肺がん検診に関するガイドラインは、世界各地でさまざまなものが公開されている。日本国内でもっとも広く読まれているものは、厚労省研究班（祖父江班）による「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン<sup>1</sup>」であろう。一方、日本肺癌学会では、やはり厚労省の他の研究班（藤村班）主導で作成した「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2003年版<sup>2</sup>（以後「2003年版」と略）」をアップデートする形で、2005年に「同2005年版<sup>3</sup>（以後「2005年版」と略）」を編纂し、以後もその業務を引き継いでいるが、その中にも肺がん検診についての記述がある。この2つのガイドラインの内容の齟齬が一時間題化し、学会内部での議論を経て、2010年に再改訂<sup>4</sup>されたので、これまでの経緯の概要を紹介する。

なお、本稿での議論は、現行検診（胸部X線と高危険群に対する喀痰細胞診併用法）に関するものであり、CT検診は含まれない。CT検診に関しては、世界中のすべてのガイドラインが、「死亡率減少効果の証拠が不十分なので（対策型）検診として勧めない」で一致しており、最近まで議論の余地はなかった。2010年から2011年にかけてNational Lung Screening Trial (NLST)の結果<sup>5</sup>が報告されて議論を呼んでいるが、それはまた詳しく論じる必要があり、紙面の関係で本稿では取り上げない。

## 2. 祖父江班ガイドライン、日本肺癌学会ガイドライン2003年版および2005年版の推奨の相違

祖父江班ガイドライン<sup>1</sup>では、肺がん検診現行法、すなわち「非高危険群に対する胸部X線検査、及び高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法」に対する推奨として「死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診及び任意型検診として、非高危険群に対する胸部X線検査、及び高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法による肺がん検診を実施することを勧める。ただし、死亡率減少効果を認めるのは、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法を行った場合に限定される。標準的な方法が行われていない場合には、死亡率減少効果の根拠はあるとはいえ、肺がん検診としては勧められない。また、事前に不利益に関する十分な説明が必要である」とされている。短く言えば「十分な説明をして精度管理を適切に行えば」という条件のもと「死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので実施する

ことを勧める」というものである。

一方、日本肺癌学会ガイドライン2003年版<sup>2</sup>の「集団検診」の項では、推奨として「日本においては、胸部X線写真と喀痰細胞診を用いた肺癌集団検診は有効である根拠があり、行うよう勧められる（グレードB）」というものであり、祖父江班ガイドラインに類似したものであったが、これが2005年版<sup>3</sup>では「胸部X線写真と喀痰細胞診を用いた肺癌集団検診により早期肺癌の発見比率は向上するが、死亡抑制効果に対する効果は検証中であり、現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）」に改訂された。この改訂は、学会員から広く意見を募ったりはしなかったためにあまり知られることなく、2006年秋の学会総会時に初めて評議員会で話題に上った。その後も動きは鈍く、具体的な検討が本格化したのは2009年になってからであった。

## 3. なぜ、2003年版と2005年版は異なったのか？

日本肺癌学会編のガイドライン2003年版の出版から2005年版の出版までの間に、肺がん検診の有効性評価に関する重要な原著論文は1つも報告されていない。ということは、2003年版と2005年版の推奨が異なったのは、証拠そのものが変化したのではなく、証拠の解釈が変化したということになる。ではどのように変化したのだろうか？

2003年版と2005年版では、編集の方針に若干の差異があったようで、2005年版ではガイドライン全体を通じて、無作為化比較試験（Randomized controlled trial: RCT）重視を貫いて編纂されたと聞いている。そのことが推奨の変更に影響を及ぼした可能性がある。すなわち、通常の臨床試験ではRCTであるPhase IIIより一段階軽いものはPhase IIであるが、これはその意義がPhase IIIとは比較にならないほど軽い。Phase IIはあくまで探索的研究であり、エビデンスレベルで言えば、前向きに症例を集積している点でややましではあるが、限りなく「ケース・シリーズ」に近く、そのためPhase IIでは結論を出すことはできない。そういう点で、薬剤試験を主とした臨床試験に造詣の深い研究者にとっては、RCT以外の研究はEvidence based medicine (EBM)の立場からは全く重視できないものである、という考え方が当然と思われるであろう。

一方、疫学研究や、がん検診の有効性評価でしばしば用いられる手法の「症例対照研究」や「コホート研究」は、

結論を出すことができる手法である。確かに結果の信頼性ではRCTの方がそれらの方法よりレベルが一段階高いが、臨床試験におけるPhase IIとはその意義が全く異なる。質の悪いRCTよりは質の良い症例対照研究の方が上、ということもあり得る。現在までに、胃がん検診および子宮頸がん検診は、RCTが行われず症例対照研究で死亡率減少効果を認め、それぞれ世界的に「有効である」とされている。「タバコの害」もRCTは行われていないが、コホート研究で証明されている。

検診におけるRCTは薬剤治験と異なり、病院内ではなくフィールドで行われ、かつ長期に亘るため、しばしばコンプライアンス（検診受診を勧められた人が、本当に検診を受けた率）も低く、コンタミネーション（検診受診を勧められなかった人が、検診を別の場所で受けてしまう）も高いなど、常に良好な管理で行われるわけではない。したがって、「検診の有効性評価」においては「RCTのみが正しく、他の研究は評価に値しない」という考え方は誤りで、研究の種類と質に応じた適切な重み付けをするべきなのであるが、2005年版では「EBM」を重視するあまり、疫学や検診のジャンルにも「RCT偏重」を持ち込んでしまったと思われる。実際、他国のガイドラインでも、US Preventive Service Task ForceやCanadian Task Force on Preventive Health Careなどの疫学・検診の専門的なガイドラインでは症例対照研究などの観察研究を無視することはないが、診療ガイドラインが主であるCochraneなどでは同様な「RCT偏重」が見られることがあり、本邦の研究者が若干混乱するのやむを得ないことであろう。

結果的に、2005年版からは、文献すなわち「検討すべき証拠」から本邦で行われた6つの症例対照研究を含むすべての症例対照研究の論文が削除された。そのため、有効性を示す研究は1つも存在していないことになり、「死亡抑制効果に対する効果は検証中であり、現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)」という内容となったわけである。

#### 4. 「推奨」の持つ社会的意義：診療ガイドラインと検診ガイドラインの差異

2つのガイドラインの齟齬に関して検討する中で、診療ガイドラインを作成する立場と検診ガイドラインを作成する立場で、「推奨」に関する考え方が相当異なることが明らかとなった。その理由としては、一般的に、診療ガイドラインの内容は60～95%程度の患者にしか当てはまらず、残りの患者には適応できないというのが当然視されている。要するに診療ガイドラインは「大まかな指針」のようなものであり、それに反したからといって問題にはならない。「行うよう勧めるだけの根拠が明確で

ない」ものでも、必要と判断すれば行っても良いのである。

一方、検診は健康人を対象としていることから、「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものは「対策型（住民検診型）検診として行ってはいけない」、すなわち「禁止する」とほぼ同義なのである。したがって、同じように「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」と言っても、「診療」と「対策型検診」とでは示す意味が全く異なっているのである。

#### 5. その後の経過と2010年版の推奨

2つのガイドラインの齟齬が問題化してから、理事会・集団検診委員会・ガイドライン検討委員会などで断続的に協議が行われ、一時期は集団検診委員会とガイドライン検討委員会の合同のプロジェクトチームなどが組織されたが、最終的に2010年の理事会において、集団検診の部分新たな章として独立させることも含めて合意が得られ改訂案がまとまった。パブリックコメントなどを求めた後に、2010年11月26日に、日本肺癌学会ホームページに現在の改訂案<sup>4</sup>がアップされた。内容についてはホームページを参照されたいが、推奨は「B」とされた。以下が「推奨」の文言である。

a. 非高危険群に対する胸部X線検査、及び高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法を用いた肺がん検診は、死亡率減少効果を示す相応の証拠があるので、行うよう勧められる。ただし、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法が行われている場合に限定される(グレードB)。

b. 低線量CTを用いた肺がん検診は、死亡率減少効果を示す証拠が不十分であるので、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)。(非低線量CTは被曝の面から検診としては勧められない)

#### 6. PLCO研究の内容

本論文が掲載されている特集は、2010年11月に開催された「肺癌集検セミナー」の内容に沿って編纂されたものであるが、当該セミナーの11か月後に当たる2011年10月に重要な論文が発表された。それは米国で行われたPLCO研究(The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Randomized Trial)の肺がん検診部分の報告<sup>6</sup>で、胸部X線写真を用いた肺がん検診の死亡率減少効果の評価に関する報告であった。この研究は極めて重要であり、本論文の中でこの研究結果の内容に触れないことは本論文の意義にも関わることであるので、「肺癌集検セミナー」時点では未報告であったものだが、特別に研究内容と問題点に関して解説する。

PLCO研究の肺がん検診部分は、55～74歳の男女（喫

煙問わず)約 154000 人を対象として、1993～2001 年に全米 10 か所で登録を行い、年齢・性別で層別し無作為化を行った。154000 人という数値は死亡率 10% 低下を証明するための症例数として算出されたものである。研究群には、登録時と 3 回(年 1 回)、計 4 回の単純 X 線撮影を行い、対照群には行わなかった。ただし、研究群の非喫煙者には 1995 年から最後の検診は提供しなくなり、計 3 回となっている。検診期間の後には、観察相として、両群ともに追跡のみを行った。診断過程については、主治医にゆだねた。追跡は毎年手紙と電話、死因は死亡診断書と National Death Index で把握し、肺がん死亡および治療関連死を肺がん死亡としてカウントした。

その結果、13 年間の追跡で両群の死亡率には統計学的に有意な差がなかった。この報告は「肺がん検診には効果がないかのような印象」を与えかねないものであるが、論文の解釈は慎重に行う必要がある。

PLCO 研究が計画された 1993 年以前には肺癌の自然史はあまり詳しく判明しておらず、その結果、検診がどの程度の期間効果を及ぼし得るかは不明であった。その後、PLCO 研究の実施中に、肺がん検診の症例対照研究や自然史研究の結果が報告されてきた。日本からの症例対照研究の結果<sup>7</sup>により、胸部 X 線を中心とした肺がん検診の死亡率減少効果は、統計学的に有意なのは 1 年限りで、検診の効果はそう長く続かないことが明らかとなった。肺癌の自然史の研究では、検診が効果を発揮する可能性がある「発見可能だが症状出現前の期間 (sojourn time)」は平均で 1～4 年と報告された。<sup>8-10</sup>

PLCO 研究では、検診期間を 3～4 年とった後に観察期間として両群に検診をせずに単に追跡のみを行う期間を 10～11 年とっているが、そのような長い観察期間は、前立腺癌のように sojourn time が長いものには適切だが、肺癌のように 1～4 年しかないものであれば、観察期間中に新たに両群に発生する肺癌により、検診の有無による差はどんどん薄まっていくことだろうと考えられる。このような事実が PLCO 研究の計画前に判明していれば、観察期間を 10～11 年もとるような計画にはならなかっただろう。

事実、両群の累積死亡率を計算すると、3～4 年の検診を行った後に、5～8 年目ごろに死亡率の差がもっとも大きくなり、最大で 11% も検診群の死亡率が減少している。<sup>6</sup> しかも、検診群のうち約 15% の人は、指定された胸部 X 線を 1 回目から受けなかったことが判明しているので、X 線検診の効果が若干過小に評価されている可能性が高い条件での結果と言える。そのような差が、時間が経つにつれて小さくなり 13 年後には消失してしまった、というのが今回の PLCO 研究の結果であったわけである。その他にも、PLCO 研究の論文には解析手法に関し

ていくつかの問題点も指摘されている。

結論として、今回の PLCO 研究においては、検診の死亡率減少の大きさは研究開始後 13 年目の 1% ではなく、5 年目の 11% の方が真の効果の大きさに近いと判断される。参加者の 15% が検診を受けなかったにもかかわらず 11% の死亡率減少効果があったことは、がん対策の視点から意味のある大きさであり、「統計的に有意差があった、なかった」という 2 分割の結論は乱暴すぎるであろう。そもそも PLCO 研究で検出しようとしていた死亡率減少の大きさは 10% であったわけであり、それを鑑みても今回の死亡率減少の大きさは無視すべきものでないことは明らかである。また、計画されていた時期に得られた結果ではないことで軽視する意見もあるようだが、事前には、どの程度の時期に最大の効果が得られるかは不明だったのであるから、事前に想定された時期と異なることで軽視することは明らかに誤っている。したがって、PLCO 研究の結果は「X 線による肺がん検診に肺がん死亡率減少効果がない」と単純に解釈すべきではなく「10% 程度の死亡率減少効果がある」と解釈する方が妥当と考えられ、今後さらなる検討を行うべきと考えられる。2011 年 12 月現在、PLCO 論文に対して日本肺癌学会としてのコメントが作成されており、意見がまとまり次第公表されると思われる (2012 年 2 月 13 日学会ホームページ上で公表された：著者注)。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 厚生労働省「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。有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン。東京：厚生労働省；2006。
2. 厚生労働省「Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究」班。集団検診。EBM の手法による肺癌診療ガイドライン (2003 年版)。東京：金原出版；2003:3-5。
3. 日本肺癌学会。集団検診。EBM の手法による肺癌診療ガイドライン (2005 年版)。東京：金原出版；2005:3-5。
4. 日本肺癌学会。集団検診。肺癌診療ガイドライン (2010 年版)。http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/249.pdf
5. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
6. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306:1865-1873.
7. Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, Nishii K, Baba T, Kurita Y, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. *Lung Cancer*. 2003;41:29-36.
8. Chien CR, Chen TH. Mean sojourn time and effective-

- ness of mortality reduction for lung cancer screening with computed tomography. *Int J Cancer*. 2008;122:2594-2599.
9. Wu D, Erwin D, Rosner GL. Sojourn time and lead time projection in lung cancer screening. *Lung Cancer*. 2011;72:322-326.
10. Pinsky PF. An early- and late-stage convolution model for disease natural history. *Biometrics*. 2004;60:191-198.



## 肺がん検診の新たなエビデンスとその解釈： 低線量胸部CT検診の有効性評価とNLST

The efficacy of lung cancer screening with low-dose thoracic CT:  
The results of NLST and its interpretation

佐川 元保、薄田 勝男、田中 良、町田雄一郎  
上野 正克、本野 望、佐久間 勉  
金沢医科大学 呼吸器外科学

Motoyasu Sagawa, Katsuo Usuda, Makoto Tanaka, Yuichiro Machida,  
Masakatsu Ueno, Nozomu Motono, Tsutomu Sakuma  
Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

### Abstract

Results of National Lung Screening Trial (NLST), a randomized controlled trial to assess the efficacy of lung cancer screening using low-dose CT in comparison to chest roentgenogram, have recently been published. Approximately 53,000 people were recruited from smokers (BI 600 or over) among male and female aged 55~74, then 1:1 randomized to the control group and the study group. The subjects in the study group and in the control group underwent low-dose chest CT and chest roentgenogram once a year for three years, respectively, and were followed thereafter. Compliance in both groups was over 90%. The lung cancer mortality rate in the study group decreased by 20% in comparison to that in the control group. However, there were many false-positive subjects in the CT screening group.

NELSON, another randomized controlled trial in Europe, is now being conducted with a low test-positive rate. If the results of NELSON can prove reduced mortality, the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in smokers will be established. However, it will not be easy to adopt such a CT screening program for lung cancer as population-based screening, because there are problems associated with both quality control and cost-benefits.

On the other hand, concerning the efficacy in non-smokers, Nakayama team has compiled a cohort study, and the results are expected to be reported in the near future. In addition, a randomized controlled trial is being conducted by the JECS Study Group in Japan. It is necessary to evaluate the efficacy of CT screening for lung cancer in Japan, because this screening modality was launched first in our country.

**Keywords:** lung cancer screening, thoracic CT screening, NLST

### はじめに

低線量CTを用いた肺がん検診は、肺癌死亡減少へ向けての新しい方策として期待されていたが、ごく最近まで真に効果があるかどうかのエビデンスは皆無であった。2011年に米国で行われていた無作為化比較試験 (National Lung Screening Trial : NLST) の結果が公表されて大きな議論を呼んでいる。本稿では、

がん検診の有効性評価の概説とNLSTの結果の詳細、さらに今後の肺がんCT検診の方向性に関して論じていきたい。

### がん検診が意味を持つためには？

がん検診が意味のあるものになるためには、以下の3つの要素が必要である。

① 死亡率減少効果が確認されていること。どんなに

一生懸命検診をしようが、死亡減少効果がないような検診は行っても益はないし、行う意味がない。ただし、「新しい検診」であれば最初から死亡減少効果が確認されているようなことはあり得ず、最初は一部でパイロット的に行われ始めるのが普通である。ある程度死亡減少効果が見込めそうだ、という段階になって、大規模な研究で死亡減少効果の有無を確認する、というのが世界の普通の考え方である。これに関する議論を「アセスメント」という言葉で括ることができる。

- ② 実際にきちんと運用・運営されていること。どんなに効果のある検診であっても、末端の運営がきちんとなされていなければ、その効果を実際に具現することはできない。極端な話、精検受診率が0%であれば、けっして検診の効果は得られない。これに関する議論を「マネジメント」という言葉で括ることができる。
- ③ その検診を多くの人間が受診すること。どんなに効果のある検診で適切に運用されていても、誰も受診しなければ集団としての益は得られない。この受診率対策は、広い意味での「マネジメント」の一部である。

これらの3つの要素がすべて適切にそろってはじめて、検診の効果が得られるのである。特に、①に示した「アセスメント」に関しては、方法論もかなり確立してきている。これがきちんとしていなくては、対策型検診<sup>1)</sup>に採り入れられることはないし、そういう面でも検診の評価の1丁目1番地と言ってよい。

### がん検診の効果評価 (アセスメント) とバイアス

基本的なことになるが、検診の効果評価を論じるにあたって「バイアス」に触れておく必要がある。なぜならば、多くの研究者、特に新たに検診の研究に参入してきた研究者は、臨床畑で育ってきた医師が多く、検診の効果評価の考え方に慣れていないからである。

「検診の効果評価」を行おうとして最初に思いつくのは、「検診発見群と症状発見群の生存率曲線を描き、その差を論じる」というものであろう。多くの場合、2本の曲線は大きな乖離を示し、その差は統計学的に高度に有意である。しかしながら、この事実だけでは検診の効果を示したことにはならない。検診の評

価における生存率解析には、Lead-time bias、Length bias、Overdiagnosis biasなど大きなバイアスがいくつも存在しているからである。バイアスに関しては、多くの論文や総説<sup>1~3)</sup>があるので、そちらを参照されたいが、ここでは例としてLead-time biasにだけ触れておこう。

Lead-time biasとは、検診で発見される癌は症状が発現する前の癌であるから、早く見つかった分だけ長生きするのは当然、というバイアスである。たとえば、有効な治療法が一切なく、症状が発現してから4年で死亡するような癌があったとして、この癌が、症状が発現する2年前に検診で見つかったとしよう。検診で見つかった場合は、結局最終的には死ぬのであるが、4年+2年で「検診発見から6年生きた」ことになる。一方、症状で発見された場合には、「症状発見から4年生きた」ということになる。この場合、検診は全く効果がなかったわけだが、それでも見かけ上は「検診発見例は症状発見例より予後が良い」と言うことになってしまうわけである。このようなバイアスが多いために、「検診の効果評価」は生存率でなく「死亡率」で行う必要がある。

ここで「死亡率」は「1-生存率」ではないことに注意が必要である。「1-生存率」は「致命率」と言い、「100人の癌患者のうち何人が死んだか」という指標であり、バイアスが大きく関与する。一方、「死亡率」は「検診受診者のうち何人が死んだか」という指標で、通常10万人当たりで示されることが多く、致命率とはまったく異なる指標であり、バイアスの影響もはるかに小さいのである。死亡率を評価する研究では、「無作為化比較試験 (RCT)」が最も信頼性が高く、コホート研究・症例対照研究がそれに次ぐとされている。

### 低線量CTによる肺がん検診の効果の評価

厚生省藤村班の研究<sup>4)</sup>により、現行検診 (胸部X線+高喫煙者に対する喀痰細胞診) を毎年受診することにより肺癌死亡リスクが有意に低下することが判明したが、一方でその効果が1年を超えては持続しないなどの限界も明らかとなった。また、現行検診で効果を上げるには厳格な精度管理が必要で、そのため全国レベルでは肺癌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。低線量CTによる肺がん検診は、当初からきわめて高い発見率・早期癌発見率・発見癌の生存率が報告されていて、新しい肺がん検診として期待を集めていた<sup>5,6)</sup>。しかしながら、それだけでは効果評価には十分でなく死亡率減少の証拠が必要とされた。ところが、その死亡率減少効果については、当初は否定的な報告が多かった。

Mayo Clinicが行った胸部CT検診の結果を1970年代に行われたMayo Lung Projectでの肺癌死亡率と比較した結果が2005年に報告された<sup>7)</sup>。それによれば、CT検診群の肺癌死亡率は2.8/1,000人年、対照群のそれは2.0/1,000人年となり、両者に有意差を認めず、むしろCT検診群の死亡率のほうが高かった。2007年には米国とイタリア等のグループが共同で、胸部CTを受診しても予測肺癌死亡率よりも低下しないと報告した<sup>8)</sup>。ただし、前者は小規模なコホート研究、後者はモデル解析であり、いずれもエビデンスレベルは高くない。2009年にはイタリアで行われているRCTであるDANTE研究の初期結果が報告された<sup>9)</sup>。それによれば、CT群と対照群それぞれ約1,200名ずつで、癌発見率と早期癌発見率はCT群が高かったが、進行癌発見率、肺癌死亡率、全死亡率は差がなかった、というものであった。この研究は初期の3年だけの結果であり、死亡率に差がでるとしても差がでる以前の時期と考えられ、その点では差がでないのは当然とも思われたが、いずれにしてもNegativeな結果であった。

## NLSTの結果

2000年以降、欧米では低線量CTによる肺がん検診の有効性評価に関するいくつかの無作為化比較試験が実施されていた。そのうちの一つ、米国で行われていたNational Lung Screening Trial (NLST) の結果<sup>10)</sup>が2011年6月に“New England Journal of Medicine”に掲載され、このような状況に大きな変化を与えることになった。

NLSTのデザインは、55～74歳の男女で30 pack-years (BI 600) 以上の喫煙者(過去喫煙の場合には禁煙したのが15年以内)をリクルートし、研究群と対照群に1:1にランダム化し、研究群には低線量胸部CTを年に1回3年間行い以後はフォロー、対照群に

は胸部X線を年に1回3年間行い以後はフォロー、というものであった。除外条件として、肺癌の既往、最近の著明な体重減少、過去1年半以内の胸部CT受診などが挙げられていた。長径4mm以上の非石灰化陰影は、胸水貯留やリンパ節腫脹とともにすべて「要精検」とされたが、3回目の検診では、過去2回と不変であると確認されれば「要精検」としなかった。それ以上の詳細な取り決めは行わなかった。死因の確定は、死亡診断書やNational Death Indexを用い、無作為割付結果を知らせない死因検証チームによって行った。検査関連死や治療関連死は肺癌死として扱った。

全米33施設(PLCO:10施設、ACRIN:23施設)で2002年8月から登録開始、2004年4月までに登録終了(最終の検診は2007年9月)、参加者は約53,000人であった。これは21%の死亡減少効果を示すことを90%のパワーで期待できる参加者数であった。参加者の男女比は6:4、55～64歳が7割以上を占め、9割が白人、現在喫煙と過去喫煙の比はほぼ1:1であった。研究群・対照群ともコンプライアンス(受診率)はほぼ90%以上と、高く維持されていた。「要精検」を前述したような基準としたため「要精検率」は高く、研究群(CT)で24.2%、対照群(X線)で6.9%であったが、要精検とされた例のうち研究群の96.4%、対照群の94.5%は肺癌が発見されず偽陽性であった。2009年12月31日までの予後の解析の結果、研究群の肺癌発見率は10万人年あたり645、対照群では572であり、研究群が有意に多かった。肺癌死亡率は10万人年あたり247、対照群は309であり、研究群(CT群)に20.0%の肺癌死亡率減少効果が示され、この差は統計学的に有意( $p=0.004$ )であった。また、肺癌死亡を一人減らすために必要な検診参加者数は320人と計算された。肺癌死亡と同時に全死因死亡減少効果も算出されており、研究群が対照群に比べ6.7%減少していた( $p=0.02$ )。これらの結果をもって、NLSTは「有効中止」すなわち「これ以上、事前に定められた通りに研究を継続しても結果は変わらないため研究を中止する」という判断がなされた。

## NLSTの疑問点・問題点

NLSTはCT検診の有効性を示した初めての無作為



化比較試験であり、世界の反響はきわめて大きかった。NLSTは検診の導入にむしろ慎重なNCIが主導した研究であり、その結果も十分に吟味されたものであると推定されるため、今後結果が大きく覆ることはないと考えられる。しかしながら、それでも疑問点・問題点がまったく残らないわけではない。

第1には、それ以前の観察的研究などから、CT検診に推進的・肯定的グループですら3年程度のCT検診では有意差はでないのではないかと考えられていたのに、なぜ有意な差が検出できたのか、ということである。これに関しては、今後さらなる詳細な解析を実施した論文が公表されると思われるので、注意深く見守る必要がある。

第2には、CT検診を続けてもあまり発見数が減らないことである。対照(XP)群では1回目136例、2回目65例、3回目78例と、2回目以降で半分程度に減少するが、研究(CT)群では1回目270例、2回目168例、3回目211例と、シミュレーションなどで予想されるほど減少しない。このような事象は、発見例の中にOverdiagnosis(症状もださず死亡にも関与しない臨床的に問題にならない癌：いわゆる「がんもどき」)が多く含まれているような場合には起こり得る。現実の研究結果では肺癌死亡数の減少も認められているので、「Overdiagnosisもあるし肺癌死亡も減っている」というのが実際のところだと思われる。

第3には、群間に若干の差異が認められていることである。特に小細胞癌の数が研究群137例、対照群159例と、22例も異なっている(そのうち病期4期での差が13例)ことは、研究結果に若干の影響を与えたことが推測される。もちろん無作為化の中の話なので、研究遂行・解釈に大きな問題はないと考えられるが、そうであれ小細胞癌のような「進行が速く検診に向かない癌」が対照群に多かったことは「有意差」をだすのに結果的に有利だったということは否めない。

第4には、NLST自身が認めているように、CT検診群で要精検率がかなり高いことである。ただし、これには「長径4mm以上の非石灰化結節をすべて要精検とする」というプロトコールのもとで行った、という理由もあり、事実、要精検とされた例の90%は気管支鏡や手術などの侵襲的検査を受けてはいない。要精検の基準を緩めた時に、死亡減少効果が保たれるか

どうかは、今後の研究を待つ必要がある。

第5には、前項と類似するが、要精検とされた例の10%以下とはいえ、侵襲的検査を受けていることは事実である。対照群に比較して、針生検が150例、気管支鏡が446例、縦隔鏡・胸腔鏡・開胸が474例余分に行われている。これは実際に研究群で肺癌が余分に発見された370例よりは数割多い程度だが、研究群で実際に肺癌が少なく死亡した87例よりは相当多い。すなわち「肺癌でないのに侵襲的検査をされた」数はそう多くないが「肺癌ではあるが死ぬようなものではないのに侵襲的検査をされた」数は相当数にのぼる可能性がある。

第6には、「要精検」とされた参加者の中で、一部ではあるが大きな不利益を被った参加者がいることである。論文では、精密検査後60日以内に死亡した参加者は、研究群16名で対照群10名であった。このうち、結果的に肺癌でなかった人が、対照群では一人もいなかったのに、研究群では6名いたことが示されている。「精密検査後60日以内死亡」のすべてが「精密検査あるいは治療に関連した死亡」であるとは断言できないが、その可能性は高いだろう。この6名はCT検診がなければ死亡していなかった可能性がある。実際には、研究群のほうが87名も死亡が少なかったのであり、その益を考えれば「6名死亡」を重く捉えすぎること適切でないが、わが国での検診の評価において時折遭遇する「マスコミや政治家が主導する、個人的経験(有害事象)のいきすぎた重要視」の洗礼を浴びることは覚悟しておく必要がある(現実には「検診」よりも「予防接種」で起こる場合のほうがより問題は深刻であると我々は考えているが)。また、逆にそのようなのを外れた批判が集団全体にとっていかに悪い影響を与えるかを、あらかじめ広く知らしめる必要がある。そのためにまず必要なことは、すべての医療従事者自身がその点を十分に理解することであろう。

## NLSTの結果を受けて

NLSTの結果がCT検診をめぐる議論を大きく変えようとしている。現在、NELSON<sup>11)</sup>という無作為化比較試験がヨーロッパで行われており、要精検率を低く抑えて進められている。NELSONでも「死亡減少効果あり」という結論であれば、喫煙者に対する効果

はほぼ確立したと言っても良いように思われる。もちろん、それをもってすぐに対策型検診に導入できるかという問題は、実施体制や精度管理、あるいは費用対効果の問題もあるため容易ではないだろう<sup>1)</sup>。

IASLC (世界肺癌会議) では、NLSTの結果を受けて、実質的にCT検診を進めるうえでのさまざまな問題へのコンセンサスを作る仕組みを作り始めた。その内容は、「ハイリスク者の絞り込み」「読影」「フォローアップ」「手術」「病理」「禁煙」など多岐にわたり、世界各国から討議に参加する研究者を募るような形で進められている。今後どのような形にまとまっていくかは不明だが、日本も参画していく必要があるだろう。

一方、非喫煙者に対するCT検診の有効性に関しては、現在のところ論文化されたエビデンスはほとんどない。わが国では、「喫煙者に対して効果があるなら非喫煙者にも当然効果はある、と世界も考えるだろう」と信じ込んでいる研究者もいるようだが、世界的にはそれは標準的な考え方ではなく、世界ではむしろ「非喫煙者には被曝の悪影響のほうが問題であり、低線量CT検診といえども行うべきではない」という考え方が主流である。前記NLSTのグループからも、「この結果を非喫煙者に安易に外挿してはいけない」というコメントが出されている。しかしながら、日本で診療を行っているわれわれの感覚では、非喫煙者は確かに肺癌の罹患率は喫煙者よりも小さいが、効果(効率)はむしろ喫煙者よりも高いのではないか、という印象も受けるというのが実感である。ただし、その実感を「事実」に変えるには、きちんとした研究結果を一流誌に発表することが必要である。その第一弾として、厚労省中山班が全国の主要な胸部CT検診を行っている機関を束ねて、胸部X線受診群を対照群とした胸部CT検診受診群の肺癌死亡および全死亡の相対危険度を算出するべくコホート研究をまとめており、近々結果が報告される予定である。また、2011年度からの厚労省佐川班 (JECS Study Group) にて、非/低喫煙者を対象とした無作為化比較試験が開始され<sup>12~14)</sup>、2012年度中には参加者が1,200例程度になる予定である。日本で開発されたCT検診の有効性を

日本発で世界に示していけるような体制作りを進めていく必要がある。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省「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：有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン。厚生労働省、東京、2006。
- 2) 佐川元保、斎藤泰紀、佐藤雅美、他：肺癌集検の死亡減少効果の評価。日臨：2002, 60: 649-652。
- 3) 佐川元保、薄田勝男、佐久間勉。がん検診の有効性評価の考え方：PSA検診の有効性を証明するためには何が必要か？ 臨泌：2010, 64: 881-888。
- 4) 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: 2003, 41: 29-36。
- 5) Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Eng J Med: 2006, 355: 1763-1771。
- 6) Sone S, Nakayama T, Honda T, et al. Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. Lung Cancer: 2007, 58: 329-341。
- 7) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al: CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology: 2005, 235: 259-265。
- 8) Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al: Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA: 2007, 297: 953-961。
- 9) Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al: A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med: 2009, 180(5): 445-53。
- 10) The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. New Eng J Med: 2011, 365: 395-409。
- 11) Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al: Nodule management protocol of the NELSON randomized lung cancer screening trial. Lung Cancer: 2006, 54: 177-184。
- 12) 佐川元保、祖父江友孝、江口研二、他：肺がんCT検診の有効性評価のための無作為化比較試験計画。CT検診：2009, 16: 102-107。
- 13) 佐川元保、田中 良、水上 悟、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：2011, 36: 25-32。
- 14) Sagawa M, Tanaka 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: 2012, 18: 159-162。

## 要旨

日本がん検診・診断学会誌20(2)：144-149、2012

低線量CTによる肺がん検診の有効性評価に関する無作為化比較試験 (National Lung Screening Trial ; NLST) の結果が最近公表された。55～74歳の男女でBI600以上の喫煙者の約53,000人がリクルートされ、研究群と対照群に1:1にランダム化されたうえで、研究群には低線量胸部CTを、対照群には胸部X線を年に1回3年間行い、以後はフォローというものであった。研究群・対照群とも受診率はほぼ90%以上であった。その結果、研究群の肺癌死亡率は対照群に比較して20%の減少が認められた。ただし、CT検診群では要精検率がかなり高いことが問題とされている。

現在ヨーロッパで行われているNELSONという無作為化比較試験は、要精検率を低く抑えて進められている。NELSONでも「死亡減少効果あり」という結論であれば、喫煙者に対する効果はほぼ確立した、と言ってもよいように思われる。ただし、対策型検診に導入できるかという問題は、精度管理やコストの問題もあるため容易ではないだろう。

一方、非喫煙者に対する有効性に関しては、厚労省中山班がコホート研究をまとめており、近々結果が報告される予定である。また、厚労省佐川班 (JECs Study Group) にて無作為化比較試験が開始された。日本で開発されたCT検診の有効性を日本発で世界に示していけるような体制作りを進めていく必要がある。

キーワード：肺がん検診、低線量CT検診、NLST

## 肺がん検診のあり方: 現状と展望

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\*

[Jpn J Cancer Chemother 39(1):19-22, January, 2012]

Screening for Lung Cancer: Present and Future: Motoyasu Sagawa, Katsuo Usuda, Hirokazu Aikawa, Makoto Tanaka, Yuichiro Machida, Masakatsu Ueno and Tsutomu Sakuma (Dept. of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University)

## Summary

A certified method for lung cancer screening in Japan is the combination of chest X-ray and sputum cytology. The chest X-ray examination is intended primarily for the detection of peripheral-type lung cancer. Interpretation of the films should be performed by two different physicians, and the films of screenees suspected to have abnormal shadow should be compared to the same screenee's films from previous screening visits. Sputum cytology is conducted for heavy smokers, and is useful for early detection of central lung cancer. The efficacy of this lung cancer screening method has been shown in several case-control studies. There are some problems to solve i. e., a low rate of attendance and inadequate quality control.

Low-dose thoracic CT screening is performed with an exposure within a single breath hold, and its interpretation can be conducted with films, CRT, or a LCD monitor. Even when taken at low doses, the radiation exposure dose is large compared to a chest X-ray, being about 3-10 times greater than the absorbed dose and 20-40 times greater than the effective dose. Since the radiation dose in a usual clinical condition is much higher, the clinical condition is not recommended for screening. Concerning the efficacy of low-dose CT screening for heavy-smokers, a positive result was reported in June 2011, and further detailed analyses are required. There are still some problems to solve i. e., the management of undiagnosed shadows, harm caused by the screening, quality control, and efficacy in non-smokers. **Key words:** Lung cancer screening, Thoracic CT screening, Efficacy, Corresponding author: Motoyasu Sagawa, Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan

**要旨** 現在、本邦で肺がん検診として広く行われている方法は、胸部 X 線検査と喀痰細胞診の併用法である。胸部 X 線検査は主として末梢型肺がんを検出するためのもので、2人の読影医による二重読影および過去フィルムとの比較による比較読影が必要である。喀痰細胞診は高喫煙者に行われ、早期の中心型肺がんの発見に有用である。現行検診の有効性は症例対照研究で示された。今後の課題としては、精度管理の不十分さや受診率の低さがある。

低線量胸部 CT 検診では、1回の呼吸停止下に全肺野を撮影することを原則とし、読影はフィルム、CRT、液晶モニターのいずれでも可能である。低線量で撮影されたとしても、胸部単純撮影に比べれば放射線被曝は大きく、吸収線量で約3~10倍、実効線量で20~40倍に相当するともいわれている。通常の臨床条件の線量はさらに高いため、検診には推奨されない。低線量 CT 検診の有効性に関しては不明であったが、2011年6月に高喫煙者における有効性を示す報告がなされ、今後の詳細な解析が待たれる。今後の課題としては、陰影のマネジメント、受検者の不利益、精度管理、非喫煙者の有効性評価などがある。

## はじめに

現在本邦で肺がん検診として広く行われている方法は、胸部 X 線検査と喀痰細胞診の併用法である。最近、胸部 CT による肺がん検診が注目され、取り入れるとこ

ろがでてきた。本稿ではこれらの検診に関して述べていきたい。他に PET 検診や MRI 検診などが一部で行われているが、有効性のデータは皆無に等しく、検診を行うことの妥当性自体に疑問が残るため、本稿では取り上げない。

\* 金沢医科大学・呼吸器外科学