

2013/30/5B

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

(CT肺がん検診有効性コホート研究・
喀痰細胞診有効性症例対照研究)

平成 22～25 年度

総合研究報告書

研究代表者 中山富雄

平成 26(2014)年4月

目 次

I. 総合研究報告

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

中山 富雄 …… 2

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 41

III. 研究成果の刊行物・別刷 …… 45

総合研究報告書

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

研究代表者 中山富雄 大阪府立成人病センター がん予防情報センター
疫学予防課 課長

研究要旨

CT肺がん検診の有効性を評価する研究では、低線量CT検診の効果は喫煙者では60歳代のみ小さな、非喫煙者では60歳代、70歳代に大きな死亡率減少効果が確認された。

喀痰細胞診の有効性を評価する研究では、喀痰細胞診の判定のバラツキが存在することが確認されたが、現行の喀痰細胞診検診の肺門部扁平上皮癌死亡減少数は最大でも年間60例程度と推定され、低罹患率地域では2030年に一府県での肺門部扁平上皮癌の罹患数が最大でも80例前後と推計された。

リスク要因別の肺癌検診の費用効果分析では、喫煙者では60歳代のみCT検診の導入が許容範囲内であった。非喫煙者では60歳代、70歳代とも許容範囲内であった。要精検率の低下が重要な課題である。

研究分担者

| | | | |
|-------|----------------|-----------------|-------|
| 中山 富雄 | 大阪府立成人病センター | がん予防情報センター疫学予防課 | 課長 |
| 長尾 啓一 | 東京工業大学安全衛生管理機構 | | 機構長 |
| 新妻 伸二 | 新潟県労働衛生医学協会 | プラーカ健康増進センター | 所長 |
| 峯岸 裕司 | 日本医科大学 | 呼吸器感染腫瘍内科 | 講師 |
| 中川 徹 | 日立健康管理センタ | | 主任医長 |
| 西井 研治 | 岡山県健康づくり財団 | 附属病院 | 院長 |
| 岡本 直幸 | 神奈川県立がんセンター | 臨床研究所 | 特任研究員 |
| 佐藤 雅美 | 鹿児島大学医学部 | 呼吸器外科 | 教授 |

A. 研究目的

2005年の人口動態統計によれば、我が国における肺がん死亡数は男45,189人、女16,874人で、それぞれがん死亡の第1位、第3位を占めており、がん対策上大きな位置を占めるがんの一つである。肺がん患者の生存率は約10%と低く、治療法の進歩に伴う改善傾向が見られない代表的難治がんの一つである。肺がんの原因は主に本人の喫煙であり、重喫煙者という明瞭な罹患高危険群が存在する。特に我が国の成人男性喫煙率は約55%と先進国の中では依然高率であり、その意味では我が国の成人男性の過半数が肺がんの罹患高危険群であると言える。この肺がん対策として、最も重要なものは喫煙対策であることは言うまでもないが、禁煙者における肺がんリスクは、禁煙後も長期間残存することが示されており、喫煙対策だけで肺がん死亡率を短期間に減少させるには限界があると考えられる。

我が国では、単純X線と高危険群（主に喫煙指数600以上の喫煙者）に対する喀痰細胞診を用いた肺がん検診（以下従来型検診）が、1987年より老人保健法のがん検診として導入され、ほぼ全国的に広く行われてきた。この従来型肺がん検診が肺がん死亡率減少効果を示す科学的根拠は世界的に見ても乏しく、他の諸外国で従来型肺がん検診は健康施策としては推奨されていなかった。しかし我が国で行われた6つの症例対照研究の成績はいずれも年1回の従来型検診受診により30-50%の死亡率減少効果があることを示しており、2001年に出された「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書では、従来型検診が適切に行われれば、死亡率減少に寄与する可能性が高く、継続して実施する相応の根拠があると指摘されている。また2004年度に改訂さ

れたUS preventive Service Task forceの肺がん検診に対する勧告は、以前のgrade D(定期的スクリーニングとして推奨しないだけの証拠がかなりある)から、日本の症例対照研究の結果等をふまえて、grade I（定期的スクリーニングを勧告することを決定するだけの判断根拠が十分でない）に変更された。

ところが、従来型肺がん検診は、他の臓器のがん検診に比べて精度が低いことも事実であり、精度の高い新たな検診手法の開発が必要とされている。従来精密検査機器として使用されてきたCTを、肺がん検診のスクリーニング段階で用いることで、従来型検診の数倍の肺がん発見率が得られることが、我が国の複数の施設から世界に先駆けて報告されている。すでに我が国では毎年10万人以上がCT検診を受診し、数百例の肺がん症例が発見され、その約8割が外科的切除をうけている。先駆的に行われた一部のCT検診発見肺がんの5年生存率は約70%と、従来型検診の2倍であり、大幅な予後改善をもたらすことが期待される。ただし生存率のみの評価は、lead time bias、length bias、self-selection bias、overdiagnosis biasの4つのバイアスの影響のために、死亡率減少効果を過大に推定することが知られている。特にCT検診の場合、前臨床期発見可能期間（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年と非常に長いとされており、これらのバイアスの影響を強く受けると考えられる。従って、生存率による死亡率減少効果の推定には限界があり、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研究が必須と考えられる。

一方、高い発見率を誇る低線量CTをもつてしても、肺門部の太い気管支発生の肺がん

を初期の段階で発見することはきわめて困難とされている。気管支粘膜の微小な変化をとらえることは、最新の画像診断をもってしても、不可能とされており、肺門部肺がんの発見には喀痰細胞診の併用が必要とされている。しかし喀痰細胞診を追加することにより、肺がん死亡率をさらに減少させることができるか否か、またその大きさについては、結論がでていない問題であり、これについても検討する必要がある。

そこで本研究班では、肺野末梢発生肺がんを標的とした低線量CT検診と肺門部肺がんを標的とした喀痰細胞診が、それぞれ受診者集団の肺がん死亡率を減少させるか否かを検討することを、研究目的とした。

B. 研究方法

本研究においては、低線量CTの死亡率減少効果を評価する研究を研究A、喀痰細胞診の死亡率減少効果を評価する研究を研究B、経済評価を研究Cとした。

<研究A>

すでに実施されたCT検診の受診者を研究群（CT検診群）、ほぼ同時期に同地域で行われた従来型検診の受診者を対照群（通常検診群）として、過去にさかのぼって登録し、コホートとして追跡し、その予後を把握し、両群の累積肺がん死亡率をエンドポイントとして比較することを、研究Aの方法とした。またその際、両群の男女別・年齢別・喫煙指数の差異を層別化解析などで調整する手法を採用する。

平成13～15年度厚生労働科学研究費 効果的医療の確立推進臨床研究事業「がんの高罹患群の抽出とその予後改善のための研究」班において設定した全国9地区（大阪府・長

野県・愛媛県・千葉県・東京都荒川区・新潟県・茨城県日立市・神奈川県・岡山県）のコホートを、本研究においても継続して追跡調査することにした。

表1に各地区で行われている検診の形態を示した。

（対象者の定義）

検討の対象として、当該検診を検討期間中に受診した40才以上の男女を対象集団と定義し、登録した。喫煙情報不詳例や75才以上の高齢者に関しても原則として、登録し解析の段階で対応することとした。CT検診と従来型検診は平行して行われており、各検診を交互に受診するものが存在することが想定されたが、これらはCT検診の初回受診年度をもって、CT検診群として登録するものとした。CT検診の定義としては、スクリーニング目的での低線量全肺野らせんCTの撮影とし、診断目的での通常線量の胸部CTは含めなかった。年齢に関しては、受診日の満年齢を用いた。各地域では、誕生日検診が行われており、満40才の誕生日と同じ月に受診する場合もみられたが、これらは対象に含めなかった。また経年検診が行われている場合は、検討対象期間中に複数回の受診が行われ、2回目以降に40才以上となるケースも見られたが、これらは40才以上の受診について解析した。

（喫煙情報）

喫煙の情報に関しては、登録時以外の喫煙情報も入手できる場合は、個人単位で評価し、できるだけ喫煙指数の高いと考えられるデータを採用した。具体的には一日喫煙本数が毎年異なる申告の場合は、最大の本数を採用し、喫煙開始年齢が異なる場合は、より若年側に申告している年齢を採用した。喫煙指数は、一日喫煙本数と喫煙年数の積で求めたが、ど

ちらかが不明(もしくは両者不明)の場合は、喫煙指数計算不能とした。

受診年はカレンダー歴を採用し、遅くとも2002年8月までに検討期間内で最初の検診を受診したものを採用した。通常検診群に関しては、追跡作業の軽減のため、地区によっては、追跡期間が短いものを対象から外した。

1年間に2回検診を受診している場合は、判定結果を集計する際に、カレンダー歴でみて早い受診日の判定を採用した。

追跡は、過去2回(第1期調査:平成7年4月~14年12月末日、第2期調査:平成15年1月~17年12月末日)行ってきたが、今年度は第3期調査として平成18年1月~20年12月末日分の調査を実施した。第1期調査では、両群併せて138,703人が登録されていた。平均追跡期間は3.1年であった。第2期調査では、愛媛の追跡調査を打ち切りとしたこと、新潟の対照群を再構築したことから、追跡対象者は87,426人と大幅に減少した。第3期調査は、第2期調査期間中の転出・死亡を除いた72,775(CT検診群28,281,通常検診群44,494)人が追跡対象者となった。かねてから申請していた人口動態調査死亡票の目的外利用申請については、平成22年1月26日付けで、厚生労働省発統0126第1号として承認を得たことをうけて、異動調査を開始した。異動状況の調査は、登録時在住市町村での、住民基本台帳をベースに、平成18年1月1日から20年12月31日まで、追跡対象者が在住していたか、異動(転出/死亡)していたか、異動の場合はその年月日を調査した。異動情報の提供に関しては、市町村の個人情報保護条例に基づいた手続きを行い、一部の市町村には、分担研究者あるいは研究代表者名での協力依頼を書面で提出し、提供を

受けた。なお新潟・日立等の一部の地区では、平成21年度の検診受診者台帳と、追跡対象者リストを照合し、21年度の受診者は第3期調査内も生存し、転出もしていないと仮定して、市町村での異動調査からは除外することで、作業の軽減化を図った。

死因の把握に関しては、登録市町村名・性・年齢・異動日をキーとして、厚生労働省から提供を受けた死亡票転写MOと照合し、死因を把握した。保健所での死亡小票の閲覧は今回の調査では行わなかった。

平成22年度は追跡調査の完成に努めた。平成23年度は対象を喫煙者(過去喫煙者含む)と非喫煙者に分けて、通常検診群の死亡率を基準としたCT検診群の死亡ハザード比をPoisson regressionで求めた。喫煙者については、性・登録時年齢(40-59、60-69、70歳以上)・喫煙指数(1-599,600以上)・地域をモデルに加えて調整し、非喫煙者については性・年齢・地域を調整した。CT検診の受診者の約半数は初回のみ限定した受診者であるが、一般的には年1回のCT検診が行われていることから、分析は全登録者(単回受診者を含む)と二回以上連続受診者の二通りについて行った。またCT検診の持続効果を見るために追跡期間を0-5.9年、6-7.9年、8年以上に分けて解析した。

平成24年度はこのコホートをを用いて、コホート内症例対照研究を行った。肺がん死亡者を症例とし、この症例1に対して、地域・喫煙状況(非喫煙/喫煙歴あり)・男女別・年齢(±2才)をマッチさせた対照5を無作為に選択した。CT検診の受診を曝露とし、通常検診の受診は曝露としては扱わなかった。診断に直結する受診は曝露ありとした。解析は非喫煙者と喫煙者(過去喫煙含む)に分けて

行った。喫煙者については、喫煙指数（1-599, 600 以上）を比例ハザードモデルを用いて調整した。CT 検診の非受診者を基準とした受診者の肺がん死亡オッズ比を求めた。

平成 25 年度は、このコホートを用いて、登録時の年齢階級別の肺がん死亡ハザード比を求めた。解析は非喫煙者と喫煙者（過去喫煙含む）に分けて行った。Poisson regression model を用いて、地域・男女別・追跡期間・喫煙者の場合は喫煙指数（1-599, 600 以上）を調整し、通常検診群を基準とした肺がん死亡ハザード比と 95%信頼区間を求めた。

解析はすべて SAS9.1 で行った。

< 研究 B >

喀痰細胞診の標的疾患である肺門部早期扁平上皮癌については、平成 21 年度に行った全国調査により、東高西低といった地域差が存在することが明らかになっている。この原因として喀痰細胞診の判定基準にバラツキが存在し、それが地域差として現れている可能性がある。そこで平成 22 年度は宮城県の肺門発生の早期扁平上皮癌や境界病変が診断された過去の症例の再評価を行った。21 例の肺門部早期扁平上皮癌および境界病変の発見時の喀痰細胞診標本 21 症例分を用い、複数の人間がブラインドで検鏡し、A~E 判定を行った。判定者は、宮城県で開催された喀痰細胞診セミナーに参加した細胞検査士 25 名とした。症例毎の判定結果を集計して、判定のばらつきを検討した。さらに、宮城県における検診開始以後 1982~2007 年までの喀痰細胞診 C, D, E 判定の比率（年度の喀痰細胞診全受診者を分母）の推移についても検討した。

平成 23 年度は、肺門部扁平上皮癌の低罹患率地域での罹患数の将来推計を行った。

低罹患率地域として大阪府の成績を用いた。大阪府がん登録から 2005 年までの肺扁平上皮癌罹患数（75 歳未満）を求めた。また肺門部扁平上皮癌の割合は平成 21 年度に行った全国調査の成績を元に算出した。2005 年以降の扁平上皮癌の罹患数は、現状の喫煙率のままと仮定し、線形に低下するものとし、最小二乗法で以後の罹患数の低下を推計した。

平成 24 年度は、研究 A で行ったコホート内症例対照研究を同様に行った。検診受診という曝露は、喀痰細胞診受診とした。

喀痰細胞診は重喫煙者に特異的に発生する肺門部扁平上皮癌が標的疾患であることから、対象は喫煙者に限定した。更に症例と対照のセットは、全組織型（組織型不明を含む）と、扁平上皮癌の二通りで解析した。喫煙指数（1-599, 600 以上）は、研究 A と同様に比例ハザードモデルの中で調整した。

現行の肺がん検診は、受診者全員への胸部 X 線撮影と、高危険群に対する喀痰細胞診からなる。本年度は、I) 現行の健康増進法に基づく住民肺癌検診の中での肺門部扁平上皮癌の喀痰細胞診による死亡減少数の推計と、研究分担者佐藤による II) prospective study(鹿児島県胸部低線量 CT 検診受診者の喀痰細胞診の前向き多施設共同判定)と III) retrospective study(多施設の喀痰細胞診 C 以上判定の再評価)を実施した。I) 現在健康増進法に基づく肺癌検診では、喀痰細胞診は年間 260 万件が行われている。この喀痰細胞診検診受診者中の肺門部扁平上皮癌の死亡減少数を、モデル分析で推定した。喀痰細胞診は男女とも受診者が存在するが、高危険群として過去 6 ヶ月以内の血痰を有するものが含まれている。これは肺門部扁平上皮癌のリスク

ではなく、末梢性肺がんを含む肺がんのリスク因子である。女性では喫煙率が低く、女性の喀痰細胞診受診者の多くが、血痰がきっかけで喀痰細胞診を受診していることから、今回の分析ではこれをのぞき、男性のみとした。男性の喀痰細胞診受診者数は、H22年度の地域保健・健康増進事業報告から40-79歳の年齢階級別の受診者数を引用した。喀痰細胞診受診者中の扁平上皮癌罹患数を推計するにあたり、大阪府がん登録の年齢階級別の肺扁平上皮癌罹患率を利用した。組織型不明は含めず、組織型が扁平上皮癌と確定しているものに限定した。扁平上皮癌中肺門部発生の割合は、平成21年度に実施した全国調査の成績から14.8~24.4%を採用した。また喀痰細胞診検診の死亡率減少効果については5-30%で感度分析を試みた。

II) prospective studyとして鹿児島県で実施している低線量CT検診の受診者の喫煙者に対し、無料で喀痰細胞診への参加を求め、1人6枚の細胞診断標本を作成した。これを鹿児島県内および鹿児島県外の複数の細胞診検査施設（宮城、福島、新潟、千葉、東京都荒川区）へ郵送した。結果はブラインドの上で、独立してスクリーニングを行い、判定を集積した。

III) 複数の都道府県の喀痰細胞診検診機関（宮城、福島、新潟、千葉、東京都荒川区、大阪府）で、過去にC判定以上に判定された喀痰細胞診標本を収集した。診断結果・判定結果をブラインドにして、この6施設にこの標本セットを送付し、再判定を行った。

<研究C>

肺癌検診の対象者は現在40歳以上と定義されているが、80歳以上に対しては治療

対象となり得るかあるいはそれを患者と家族が容認するかについては個人差が大きいことから、経済評価の対象としては79歳までとした。3つの年齢階級(40-59歳、60-69歳、70-79歳)、喫煙歴(喫煙者、非喫煙者)の計6通りについて、通常型検診(年1回胸部単純X線が主体)、低線量CT検診の増分費用効果比を検討した。

罹患率・死亡率は各年齢階層で変化しないと仮定した。費用は検診費用を通常型検診1000円、CT検診7000円とし、外来で行われる精密検査やfollow upの費用は保険点数ベースとした。入院での治療費用は、DPCベースで算出した。間接費用は含めなかった。CTのfollow upの仕方は、日本CT検診学会のガイドラインに沿って行われるものとした。要精検率は、通常型検診2%、CT検診初回8%、2回目以降5%とした。喫煙者は低線量CTを毎年3回提供し6年間無検診で追跡、非喫煙者は3年に1回計2回検診を提供し6年間無検診で追跡とした。1人年延長あたりの費用効果比(C/E)と、増分費用効果比(ICER)を算出した。

(倫理面への配慮)

<研究A>

研究初年度に、「研究班における個人情報保護規定」を設けた。また各地域での検診実施施設内に施設データセンターを設置し、研究対象者の個人情報の管理を図り、大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学予防課に設置した中央データセンターには、個人識別情報を削除し、匿名化された情報のみが送られてくるようなシステムを構築した。本研究計画は、平成13年10月30日に行われた大阪府立成人病センター倫理審査委員会にお

いて、大阪府立成人病センターのホームページで研究計画を広報することを条件に承認された。これをうけて各施設で倫理審査委員会が存在する場合は順次その承認を得た。平成14年4月より大阪府立成人病センターのホームページ上で公開中である。

<疫学研究に関する倫理指針との整合性>

平成14年6月17日付けで、文部科学省研究振興局長と厚生労働省大臣官房厚生科学課長の連名で、配布された疫学研究に関する倫理指針の施行等についての通知によれば、本研究計画は、「人体から採取された試料（血液や遺伝子）を用いない場合」の「既存試料等のみを用いる観察研究」に相当する。この場合、「研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の実施についての情報を公開しなければならない。」と規定されている。

本研究は過去に検診を受診したものを後から追跡する研究であり、追跡研究に対するインフォームド・コンセントを本人から得ていないが、そのことを研究計画書に明示した上で、倫理審査委員会に公開を条件に承認を得ている。また、実際に大阪府立成人病センターのホームページ上で研究計画を公表中である。このことから、本研究が疫学研究に関する倫理指針を満たしているものと考えられる。

C. 研究結果

<研究A>

表2～5の登録症例の背景因子については、すでに以前の報告書で報告したとおりである。異動状況については、表6に示すごとくである。転出がCT検診群で男性2,752名(9.2%)、女性864名(5.0%)で、通常検診群は男性1,231

名(4.0%)、女性2,234名(4.2%)であった。死亡はCT検診群で男性3,252名(10.9%)、女性864名(5.0%)で、通常検診群は男性5,345名(17.2%)、女性3,823名(7.2%)であった。不明は両群とも16名であった。

表7に喫煙者全体についての肺癌死亡と全死因死亡のハザード比を示した。0-5.9年の追跡期間では肺癌死亡・全死因死亡とも0.86～0.87で差がなく、CT検診群の肺癌死亡率の減少はセルフセレクトションバイアスで説明可能であることは、以前の報告でも述べたとおりである。この追跡期間を更に延長したところ、8年以上でわずかに肺癌死亡と全死因ハザードの差は広がったものの、意味のある差ではなかった。

表8に2回以上連続受診者に限った解析を示した。6年未満の追跡期間で、全死因死亡ハザード比は1であったが、肺癌死亡ハザード比は0.75であったことは、以前の報告でも述べたとおりである。追跡期間を延長して8年未満の場合は、肺癌死亡ハザード比は0.68まで低下したものの、95%信頼区間の上限は1.05で統計学的には有意ではなかった。追跡期間を更に延長して8年以上とすると、肺癌死亡ハザード比は再び0.75まで上昇した。

非喫煙者について同様の解析を行った(表9,10)。追跡期間6年未満では非喫煙者の全例で肺癌死亡ハザード比が0.34と大幅に低下していたことは、以前の報告で示したとおりである。この追跡期間を延長したものの、ハザード比は8年未満0.45、8年以上0.63と徐々に増大した。一方2回以上連続受診者に限った解析では、6年以上8年未満の追跡期間でも肺癌死亡ハザード比は0.41(95%信頼区間0.12-0.90)と有意に低下していた。8年以上に追跡期間を延長するとハザード比は0.33と低

下したものの有意差は消失した。

平成24年度に行った症例対照研究では、喫煙者については、症例397に対して、1：5の予定された対照が選択されたのが387セット、1：4の割合で対照が選択されたのが5セットであった。非喫煙者については、症例195例全例に対して対照5が選択された。

表11に、CT検診非受診者の肺がん死亡リスクを基準とした年齢・喫煙調整オッズ比を示した。喫煙者では確定診断前の受診を比較する期間を0-12ヶ月以内とした場合の肺がん死亡オッズ比は0.77(95%信頼区間：0.52-0.96)であり統計学的有意に23%の肺がん死亡率の減少を示唆した。しかし期間を0-24ヶ月に延長するとオッズ比は0.93(0.65-1.21)に上昇し、死亡率減少効果は確認されなかった。一方非喫煙者の場合、0-12ヶ月で確認されたオッズ比0.41(0.15-0.78)は、期間を0-24ヶ月、0-36ヶ月、0-48ヶ月と延長してもほとんど変化がなかった。

平成25年度に行った登録時の年齢階級別解析を示す(図1、表12)。喫煙者では、単回受診ではいずれの年齢階級でも、肺がん死亡ハザード比は1前後であり、95%信頼区間も1をまたいで分布しており、死亡率減少効果は観察されなかった。一方2回以上受診者では、60歳代において肺がん死亡ハザード比は0.73と1を下回り、95%信頼区間も0.48-1.05と分布することから、60歳代においての肺がん死亡率減少効果が示唆された。しかし40-59歳、70-79歳代でははっきりした傾向は見られなかった。

非喫煙者では、単回受診であってもすべての年齢階級で肺がん死亡ハザード比は1を下回り、特に60歳代以上では統計学的有意であった。連続受診者でもその傾向は変わらな

った。

<研究B>

平成22年度に行った宮城県の標本の見直し研究では、肺門部早期扁平上皮がんあるいは境界病変が診断された実際の標本(ガラススライド)21症例の喀痰標本を25名の細胞検査士がブラインドで判定を行った。これらの標本は宮城県ではすべてDあるいはEと判定されたものであるが、今回の検討では21例中10例の標本において陰性(B or C)という判定がなされていた。もっとも多く陰性と判定されていた標本では25名中8人(33%)が陰性と判定していた(表13)。次に、宮城県での喀痰細胞診判定の推移を1982年から2007年までグラフ化したところ、検診開始当初は、年度によっては1.4%程度であったC判定が、経験を重ねる毎に低下し、0.1%以下に収束していく傾向が見られていた(図2)。

平成23年度に行った低罹患率地域での肺門部扁平上皮癌の罹患数の将来推計では、罹患のピークは1990年にあり、肺門部扁平上皮癌で188例、肺門部早期扁平上皮癌で16.3例と推計された。しかし線形に減少すると近似すると2030年には肺門部扁平上皮癌で82例、肺門部早期扁平上皮癌で6.2例と推計された(図3)。

平成24年度に行った喀痰細胞診のコホート内症例対照研究の結果を表14に示した。喫煙者に限り、全組織型でみると、喀痰細胞診非受診者を基準とした受診者の肺がん死亡オッズ比は0.96(95%信頼区間0.62-1.45)と死亡率減少効果は示されなかった。症例が扁平上皮癌罹患で死亡が確認された98例に限定すると、オッズ比は0.83(0.65-1.14)と少し低下したが、統計学的有意差は得られなかった。

I) 喀痰細胞診検診受診者中の肺門部扁平上皮癌の推計死亡減少数

現行の健康増進法に基づく肺がん検診として行われた喀痰細胞診受診者中の肺門部扁平上皮癌の死亡減少数を推計した(表15)。平成22年度の肺がん検診受診者(男性)は2,648,542人でうち40-79歳の喀痰細胞診受診者は199,892人であった。この年齢階級別受診者数に年齢階級別扁平上皮癌罹患率を用いて、扁平上皮癌推計罹患数を求めると、283.9人となった。肺門部扁平上皮がんの割合を14.8~24.4%とすると、喀痰細胞診受診者中の肺門部扁平上皮癌数は37.0~60.9例と推計された。喀痰細胞診の死亡率減少効果を5-30%としてこれに乗ずると、喀痰細胞診検診での推計死亡減少数は最低1.8~最奥18.3%の間にあると推計された。

II) prospective study

鹿児島県内で作成した細胞診検体を鹿児島県内および鹿児島県外へ郵送し、スクリーニングを行う体制に参加するボランティア施設・個人を募集した。複数の鹿児島県内の検診施設、複数の都道府県(宮城、福島、新潟、千葉、荒川区など)でのスクリーニング体制を構築した。無記名の喀痰標本を鹿児島から各施設に郵送し、スクリーニングを行うことは可能であった。しかし、複数地区での重複したスクリーニングを行っているため、すべてのスクリーニングを終了するまでに時間を要しており、現時点で結果の解析には至っていない。

III) retrospective study

宮城、福島、千葉、新潟、石川、大阪から過去にC判定以上とされた喀痰細胞診標本の提供を受けた。総計150症例の喀痰細胞診標本をブラインド化し、上記6都道府

県の検診機関において再判定を行った。その結果、6機関ですべて同一の判定となった症例は21例14%に留まった。

現在、各施設内での判定が終了した段階であり、今後、診断者が集合し、各症例の所見の把握の仕方、ポイントなどを協議・討論する予定である。

<研究C>

表16にリスク要因別の肺癌検診の費用効果分析を示した。喫煙者においては費用効果比(C/E)は、胸部X線の方が良好であった。ICERで見ると60-69歳が860万円であり、かろうじて許容可能な範囲内であった。一方非喫煙者においては、費用効果比は40-59歳をのぞき、他の年齢階級ではCT検診の方が良好であった。増分費用効果比は60-69歳520万円、70-79歳170万円と許容範囲内であった。

D. 考察

増加し続ける肺がんの二次予防対策として低線量CTを用いた肺がん検診が世界的に注目されているが、その有効性はまだ立証されていない。本「研究A」は、コホート研究の手法を用い、従来我が国で行われてきた間接X線と喀痰細胞診を用いた従来型検診受診者集団(通常検診群)と低線量CT検診受診者集団(CT検診群)とを、肺癌死亡率減少効果という指標で比較する研究である。平成13年に効果的医療技術の確立推進臨床研究事業において全国9地区でコホートを設定し、第3期目の追跡調査を行った。平成23年度に行った解析では平均追跡期間8.1年に到達したため、追跡期間を細分化して、CT検診の持続効果を評価した。その結果、喫煙者では単回受診者を含む解析では死亡率減少効果はほとんど観察されなかったが、2回以上連続受診者に

限ると追跡期間6年以上で肺癌死亡ハザード比と全死因ハザード比が開大する傾向が見られた。進行速度の遅い高分化腺癌の早期発見早期治療効果が現れた可能性があるが、これは発見率の増加（通常検診群の約3倍）に比べるとかなり小さかった。喫煙者を対象としたNLSTの報告によると年1回のCT検診の受診により対照群に比べて、25%の死亡率減少効果が追跡期間約5年のところで得られており、それは本研究の結果と類似しており、再現性があることが推察される。

一方、非喫煙者では単回受診者も含めた解析で追跡期間が6年未満でも大幅に肺癌死亡ハザードが低下しており、非喫煙者だと単回のCT検診でも死亡率減少効果があることが示唆されていた。しかし追跡期間を延長すると、この差は消失していき、効果がそれほど長く持続しないことが示された。2回以上連続受診者に限ると8年を超えたところで、ハザード比は低下はしたものの、有意差は消失した。非喫煙者に対するCT検診の効果は10年は持続しないと考えられるが、もう少し追跡期間が必要であろう。

今年度の研究では検診間隔の延長を評価するために、コホート内症例対照研究を行った。その結果、喫煙者では検診間隔を1年より広げると死亡率減少効果が低減し有意差が消失することが示された。喫煙者では進行速度の速いがんが多いためであると考えられる。一方、非喫煙者では1年以内の受診を評価した時のオッズ比と、4年以内の受診を評価したオッズ比とは大差なかった。これは検診間隔を少なくとも4年程度延長が可能であることを示唆する成績である。症例対照研究の場合、healthy screenee biasの影響やself-selection biasの混入の可能性を考慮しないといけない

が、本研究は肺癌検診受診者のコホートを元としたコホート内症例対照研究であり、健康意識の高さといった偏りは一般集団を対象とした研究に比べて小さいと考えられる。非喫煙者については、5年に1度といった検診の実施が可能かもしれない。

平成25年度の解析では年齢階級別の分析を喫煙者と非喫煙者に分けて行ったが、非喫煙者では40-59歳を除き、単回受診者でも連続受診者でも一貫して死亡率減少効果が確認されたのに比べて、喫煙者ではその効果は連続受診者の60歳代に限定された。このコホートでは全年齢の解析でも喫煙者への効果が連続受診に限られていた点では同様であり、その効果が更に60歳代に限定されるという点で、喫煙者に対するセッティングがかなりシビアであることが示唆された結果である。喫煙者に起こる肺癌は進行速度が速いものが多いことから、少なくとも年1回の受診が必要であることについては、諸外国での評価研究での考え方と同様であり、喫煙者については検診間隔を1年より開大することは無理とすることであろう。またその効果は治療が十分になしえる60歳代に限定していることから、非常に限定した運用が必要であると考えられる。

一方、非喫煙者に対しては、単回受診であっても連続受診であってもその効果はほぼ同等であった。また年齢階級別にみても、60歳代と70歳代の効果はほぼ同等であった。非喫煙者肺癌では進行速度の遅いがんが多いことから、検診間隔は開大することが可能であることが全年齢での解析でも認められていたが、年齢階級別にみても同等であった。また70歳代での効果は60歳代での効果とほぼ同等であったが、非喫煙者での平均余命が長い

ことが影響しているのかもしれない。

喀痰細胞診については、標的疾患である肺門部扁平上皮癌の罹患率・罹患数の低下と検診としての有効性の問題がある。

喀痰細胞診の有効性を評価した症例対照研究では、喫煙者・扁平上皮癌死亡者に限定して解析すると、肺がん死亡オッズ比は 0.83 まで低下したが有意差を示すにはいたらなかった。症例の組織型は判明したものの、発生部位が肺門か末梢かまでの情報を収集することができなかった。もしも肺門発生扁平上皮癌死亡に症例を限定して解析すると、もう少しオッズ比は低下したかもしれないが、少なくとも末梢発生も含めた扁平上皮癌全体としても喀痰細胞診による死亡率減少効果は、あってもごくわずかであることが示唆された。

標的疾患である肺門部扁平上皮癌の罹患率・罹患数の低下については、1))罹患率は本当に低下している。2) 罹患率は本当は低下していないが、喀痰細胞診の精度にバラツキがあつて、診断を正しくできていない、という二通りの考え方がある。前者の考え方に沿って、平成 23 年度に低罹患率地域での罹患数の将来推計、25 年度に喀痰細胞診検診受診者中の死亡減少数の推計を行った。将来推計ではピーク時に年間 1 府県で 188 例発生していた肺門部扁平上皮癌が 2030 年には 82 例に減少し、肺門部早期扁平上皮癌が 6.2 例（ピーク時 16.3 例）に減少すると推計された。これは喫煙率が 2005 年時点のままという仮定であり、実際には年率 1% ずつ喫煙率が低下していることから、場合によってはこの推計の半分程度になる可能性がある。また、喀痰細胞診による死亡減少数の推計では、そもそも 20 万人程度の受診者数では、標的疾患である肺門部扁平上皮癌の罹患数が 37-60 例程度と

少ないことが示された。末梢発生も含めた扁平上皮癌の罹患数自体は 300 例弱と多かったものの、肺門発生に限定すればかなり少ない。全国 47 都道府県で考えると一府県に 1 例前後という小さい症例数であり、この 1 例を救命するために、対策講じる必要性については、広く議論が必要である。さらにこのうちの死亡数減少については最大でも 20 名弱という結果は、他臓器と比較するとはるかに小さなものである。検診の受診率向上が叫ばれている中、限られた資源の有効活用という点では大きな問題である。2) の罹患率の低下が喀痰細胞診の精度のバラツキによるという観点からは、喀痰細胞診の再評価研究を行った。宮城県の標本のみを用い、複数の細胞検査士で行った再評価では、早期癌および境界病変が発見された症例での診断のきっかけとなった喀痰細胞診標本の実に半数について、少なくとも 1 名の細胞検査士が B あるいは C と判定をしていた。また全国 6 施設から収集した喀痰細胞診 C 以上判定の評価では、6 施設がすべて同一の判定となったのは 150 例中 21 例(14%)に過ぎなかった。喀痰細胞診を専門に行っている施設においても判定結果のバラツキがかなりあることは示された。しかしこの評価は肺門部早期扁平上皮癌を正しく診断できるかどうかであり、肺門部扁平上皮癌（多くは進行癌）の見落としが生じているとは考えにくい。臨床現場での肺門部扁平上皮癌で経験されることが乏しくなってきたことを、スクリーニング手法の精度のバラツキだけで説明することには無理がある。いずれにせよ、今回の再検討の結果は今後慎重に議論していく必要がある。

費用効果分析としては、必ずしも CT 検診の方が良好という結果は得られなかった。年

齢だけでみれば 60 歳代未満は、従来から行われてきた胸部 X 線検診の方が費用効果比は良好であった。増分費用効果比でも許容範囲を超えていた。肺癌は高齢者に多いがんであり、60 歳代未満では罹患率・死亡率ともそれほど高くない。このことが影響している。喫煙者においては、連続受診でないと死亡率減少効果が確認されなかったために、CT 検診の費用効果比は高くならざるを得ない。要精検率の低下が可能であれば、費用効果比は低下する可能性があるが、3%程度に低下できるかどうかは難しいところである。非喫煙者では CT 検診の費用効果比は概して良好であったが、これは 3 年に 1 回というシナリオであったことが大きい。連続受診者と単回受診者のハザード比が非喫煙者ではあまり変わらないことからこのシナリオを採用したが、このシナリオであれば少なくとも 60 歳代からの低線量 CT の採用は費用効果的に推奨できる。しかし実際の運用の場合は 5 年に 1 回という方が一般化は容易であるが、我々のコホートでは、このような受診形態がなく評価は不能である。佐川班で行っているプロトコールでは 5 年に 1 回の CT 検診受診であり、その効果に期待したい。

E. 結論

CT 肺がん検診の有効性を評価する研究では、低線量 CT 検診の効果は喫煙者では 60 歳代のみ小さな、非喫煙者では 60 歳代、70 歳代に大きな死亡率減少効果が確認された。

喀痰細胞診の有効性を評価する研究では、喀痰細胞診の判定のバラツキが存在することが確認されたが、現行の喀痰細胞診検診の肺門部扁平上皮癌死亡減少数は最大でも年間 60 例程度と推定された。

リスク要因別の肺癌検診の費用効果分析では、喫煙者では 60 歳代のみ CT 検診の導入が許容範囲内であった。非喫煙者では 60 歳代、70 歳代とも許容範囲内であった。要精検率の低下が重要な課題である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中山富雄、鈴木隆一郎、楠 洋子. 肺癌検診の精度管理の方向性 大阪府の試み. 肺癌 50(2):201-205, 2010
2. Okami J, Ito Y, Higashiyama M, Nakayama T, Tokunaga T, Maeda J, Kodama K. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer Ann Thorac Surg 90(5):1651-6, 2010
3. Hamashima C, Aoki D, Miyagi E, Saito E, Nakayama T, Sagawa M, Saito H, Sobue T; Japanese Research Group for Development of Cervical Cancer Screening Guidelines The Japanese guideline for cervical cancer screening. Jpn J Clin Oncol 40(6):485-502, 2010
4. 東 尚弘、町井涼子、青木綾子、濱島ちさと、中山富雄、佐川元保、齋藤 博. コンセンサスパネルを用いた肺がん検診チェックリストの適切性検討と改訂案作成.

- CT 検診 17(2):106-114, 2010
5. Maeda J, Higashiyama M, Imaizumi A, Nakayama T, Yamamoto H, Daimon T, Yamakado M, Imamura F, Kodama K. Possibility of multivariate function composed of plasma amino acid profiles as a novel screening index for non-small cell lung cancer: a case control study. BMC Cancer 10(1):690, 2010
 6. 長尾啓一: 肺がん CT 検診認定制度に関する経緯と現況 日本 CT 検診学会雑誌 17(3) : 201-202, 2010
 7. 花井耕造、佐藤昌憲、長尾啓一、他: 肺がん CT 検診認定制度の動向—検診に携わる放射線技師の認定について—。日本 CT 検診学会雑誌 16(2) : 150-153, 2010
 8. 五味志穂、黒木幹夫、花井耕造、津田雪之、村松禎久、山口 功、村尾晃平、長島千恵子、和田真一、松本 徹、東村亨治、長尾啓一、柿沼龍太郎、森山紀之。肺がん CT 検診に関する実態調査報告 第 2 回肺がん CT 検診認定技師講習会における調査。日本 CT 検診学会雑誌 17(3) : 162-168, 2010
 9. 長尾啓一、本田泰人、高梨信吾、他(日本結核病学会予防委員会)。医療施設内結核感染対策について。結核 85(5): 477-481, 2010
 10. 長尾啓一。感染症への安全配慮義務—コンプライアンスの観点から—。CAMPUS HEALTH、2010 ; 47(1) : 46-48
 11. 飛田 渉、高梨信吾、寺尾英夫、小倉俊郎、武蔵 学、長尾啓一: 大学における定期健康診断時の胸部 X 線検査のあり方を考える。CAMPUS HEALTH 48(2): 237-242, 2011;
 12. 山口功、村松禎久、花井耕造、長尾啓一 共編: 低線量肺がん CT 検診の知識と実務 オーム社 東京 2010
 13. Yoshimura A, Shimura T, Kim C, Ishikawa G, Haraguchi S, Ohno T, Hayashi H, Nakano H, Nitta T, Takaoka M. A training session in a clinical simulation laboratory for the acquisition of clinical skills by newly recruited medical interns. J Nippon Med Sch. 77(4):209-13, 2010
 14. Noro R, Miyanaga A, Minegishi Y, Okano T, Seike M, Soeno C, Kataoka K, Matsuda K, Yoshimura A, Gemma A. Histone deacetylase inhibitor enhances sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to 5-FU/S-1 via down-regulation of thymidylate synthase expression and up-regulation of p21(waf1/cip1) expression. Cancer Sci. 101(6): 1424-30, 2010
 15. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, Yoshimura A, Kudoh S, Gemma A. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. Lung Cancer. 71(1):70-4. 2011
 16. 大西弘高, 渡邊淳, 石川ひろの, 小田康友,

- 杉本なおみ, 守屋利佳, 吉田素文, 森本剛, 吉村明修, 阿曾亮子, 志村俊郎. 医学教育領域におけるランダム化比較試験の実施上の課題. 医学教育 41(1): 65-71, 2010.
17. 吉村明修. 外来診療における医療面接とコミュニケーション. 呼吸器内科 18(1): 180-185.
18. Kusano S, Nakagawa T, Aoki T, Nawa T, Nakashima K, Goto Y, Korogi Y. Efficacy of computer-aided diagnosis in lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: receiver operating characteristic analysis of radiologists' performance. Jpn J Radiol 28(9):649-55, 2010.
19. Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, Takahashi Y, Yokoyama T, Noda M, Mizoue T. Associations of visceral and subcutaneous fat areas with the prevalence of metabolic risk factor clustering in 6,292 Japanese individuals: the Hitachi Health Study. Diabetes Care 33(9):2117-9, 2010.
20. Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y, Kusano S, Hayashi T, Irokawa M, Aoki T, Korogi Y, Mizoue T. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. Diabetes Care 33(1):184-9, 2010
21. 草野 涼, 中川 徹, 山本修一郎, 色川正貴, 名和 健. 胸部 CT 検診の逐年検診で発見された教訓的な肺がんの 4 症例. CT 検診 17(2):94-97, 2010
22. 中川 徹. 肺癌 CT 診断の進歩 肺癌 CT 検診の可能性を中心に. 病理と臨床 28(2):121-127, 2010.
23. 宮武伸行, 西井研治, 他: 喫煙習慣の変化と身体組成、体力の変化との関連. 日本胸部臨床 Vol. 69(2). 150-155. 2010.
24. 西井研治, 玉置明彦, 他: 院内感染事例での潜在性結核感染治療 (予防内服) 前の CT スクリーニングの有用性. CT 検診 Vol. 17(3). 145-149. 2010
25. 山田顕光, 清水大輔, 太田郁子, 千葉明彦, 岡本直幸, 柳田康弘, 猿木信裕, 光島徹, 山門實, 今泉明, 山本浩史, 石川孝, 遠藤格. 乳癌スクリーニングにおける血漿中アミノ酸測定の有用性. 乳癌の臨床 25(1):108-109, 2010
26. Kouhei Masuda, Chiaki Katagiri, Miyuki Nomura, Masami Sato, Kyoko Kakumoto, Tsuyoshi Akagi, Kunimi Kikuchi, Nobuhiro Tanuma, Hiroshi Shima, MKP-7, a JNK phosphatase, blocks ERK-dependent gene activation by anchoring phosphorylated ERK in the cytoplasm. Biochem. Biophys. Res. Commun. 393:201-206, 2010
27. Yoji Yamashita, Isao Kasugai, Masami Sato, Nobuhiro Tanuma, Ikuro Sato, Miyuki Nomura, Katsumi Yamashita, Yukihiro Sonoda, Toshihiro Kumabe, Teiji Tominaga, Ryuichi Katakura, Hiroshi Shima, CDC25A mRNA levels significantly correlate with Ki-67 expression in human glioma samples Journal of Neuro-Oncology 100(1):43-49,

- 2010
28. 前田寿美子, 高橋里美, 松原信行, 前門戸任, 佐藤雅美, 気管支鏡下に高周波スネアにて切除した気管支軟骨脂肪腫の1例. 気管支学 32(6):508-11, 2010
29. 中山富雄. 利益と不利益を考慮した肺癌検診のあり方. 日本がん検診・診断学会誌 19(3):266-271, 2012
30. Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Nakamura T. Comparison of trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. Asian Pac J Cancer Prev. 2011; 12(4): 879-88.
31. Katanoda K, Sobue T, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Nakatsuka H, Takezaki T, Nakayama T, Nitta H, Tanabe K, Tominaga S. An association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. J Epidemiol 2011, 21(2): 132-43.
32. 中山富雄. 肺がんを理解する ますます増える肺がん. からだの科学 270 号:5-8, 2011.
33. 西井研治. 「公的」肺癌 CT 検診(対策型検診)の実現への諸課題. CT 検診 18(2):95-100, 2011.
34. 西井研治. 肺がん検診は受けたほうがよいですか? また、体への影響はないのでしょうか?. 治療 93(4):952-954, 2011.
35. Naoyuki Okamoto. Use of “AminoIndex Technology” for Cancer Screening. Ningen Dock 26(6):911-922, 2011.
36. 岡本直幸. がん登録の来し方～歴史を知る. JACR Monograph 2011, 17:1-5
37. Yohei Miyagi, Makahiko Higashiyama, Akira Gochi, Makoto Akaike, Takashi Ishikawa, Takeshi Miura, Nobuhiro Saruki, Etsuro Bando, Hideki Kimura, Fumio Imamura, Masatoshi Moriyama, Ichiro Ikeda, Akihiko Chiba, Fumihiro Oshita, Akira Imaizumi, Hiroshi Yamamoto, Hiroshi Miyano, Katsuhisa Horimoto, Osamu Tochikubo, Toru Mitsushima, Minoru Yamamoto, Naoyuki Okamoto. Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection. PLoS one 2011 6; e24143
38. 志村俊郎, 吉井文均, 吉村明修, 阿部恵子, 高橋優三, 佐伯晴子, 藤崎和彦, 阿曾亮子, 井上千鹿子. 模擬患者・標準模擬患者 (SP) 養成のカリキュラム. 医学教育 2012;43(1):33~36.
39. Yuji Minegishi, Junko Sudoh, Hideaki Kuribayasi, Hideki Mizutani, Masahiro Seike, Arata Azuma, Akinobu Yoshimura, Shoji Kudoh, Akihiko Gemma. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. Lung Cancer 2011; 71:70-74.
40. Yuji Minegishi, Hideaki Kuribayasi,

- Kazuhiro Kitamura, Hideki Mizutani, Seiji Kosaihiro, Tetusya Okano, Masahiro Seike, Arata Azuma, Akinobu Yoshimura, Shoji Kudoh, Akihiko Gemma. The feasibility study of carboplatin plus etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *JTO* 2011 6(4): 801-807.
41. Otsuka T, Nakamura Y, Harada A, Sato M. Extremely rare but potential complication of diffuse brain edema due to air embolism during lung segmentectomy with selected segmental inflation technique by syringe needle during video-assisted thoracoscopic surgery. *J ThoracCardiovasc Surg*. 2011 Nov;142(5):e151-2.
42. Hiroshima K, Dosaka-Akita H, Usuda K, Ogura S, Kusunoki Y, Kodama T, Saito Y, Sato M, Tagawa Y, Baba M, Hirano T, Horai T, Matsuno Y. Cytological characteristics of pulmonary pleomorphic and giant cell carcinomas. *ActaCytol*. 2011;55(2):173-9.
43. Takeshi Nawa, Tohru Nakagawa, Tetsuya Mizoue, Suzushi Kusano, Tatsuya Chonan, Shima Fukai, Katsuyuki Endo. Long-term prognosis of patients with lung cancer detected on low-dose chest computed tomography screening. *Lung Cancer* 75, 197-202, 2011
44. 佐川元保, 齊藤博, 町井涼子, 中山富雄, 祖父江友孝, 濱島ちさと, 垣添忠生, 薄田勝男, 相川広一, 上野正克, 町田雄一郎, 田中良, 佐久間勉. 「がん検診のためのチェックリスト」を用いた精度管理の方法 検診の精度管理を行う側への精度管理の一手法の提示の試み. *日本がん検診・診断学会誌* 19(2):145-155, 2011
45. 古川欣也, 楠洋子, 多田弘人, 渡辺洋一, 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 渋谷潔, 中山富雄, 平野隆, 近藤丘, 馬場雅行, 池田徳彦, 佐川元保, 伊豫田明, 宝来威, 中嶋隆太郎, 平田哲士, 三宅真司, 日本呼吸器内視鏡学会学術企画委員会肺癌検診ワーキンググループ. 日本呼吸器内視鏡学会・日本臨床細胞学会・日本肺癌学会・3学会合同委員会報告 肺門部早期肺癌実態調査アンケート報告. *気管支学* 33(6):411-420, 2011.
46. 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 渋谷潔, 中山富雄, 平野隆, 近藤丘, 馬場雅行, 池田徳彦, 佐川元保, 伊豫田明, 宝来威, 中嶋隆太郎, 平田哲士, 三宅真司, 楠洋子, 多田弘人, 古川欣也, 渡辺洋一, 日本肺癌学会・日本呼吸器内視鏡学会・日本臨床細胞学会・3学会合同委員会報告 肺門部早期肺癌実態調査アンケート報告. *肺癌* 57(7):777-786, 2011.
47. 西井研治. 「公的」肺癌 CT 検診(対策型検診)の実現への諸課題. *CT 検診* 18(2):95-100, 2011.
48. 黒沼典剛, 篠原通浩, 大澤 健, 伊藤 健, 中川 徹, 山本修一郎. 4 列マルチスライス CT の CT-AEC 利用について. *CT 検診* 18(3):144-149, 2012
49. 松本徹, 村尾晃平, 和田真一, 五味志穂,

- 津田雪裕, 花井耕造, 菊地賢一, 長尾啓一. CT 肺がん所見検出能試験法に関する研究. CT 検診 18(2):88-94, 2011.
50. 長尾啓一. 医療施設内での結核感染対策. 日本臨床 69(8):1489-1494, 2011.
51. 高橋聡, 北村和広, 恩田直美, 菅野哲平, 西島伸彦, 武内進, 豊川優, 小齊平聖治, 野呂林太郎, 峯岸裕司, 清家正博, 吉村明修, 弦間昭彦, 高橋美紀子, 川本雅司, 土屋眞一. clear cell differentiationを呈した原発不明癌にBevacizumabが著効した1例
52. Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T; The JECS Study Group. 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. Jpn J Clin Oncol. 2012; 42(12): 1219-1221.
53. Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, Sugimoto T, Ioka A, Tsukuma H, Abdel-Rahman ME, Rachet B. Trends in 'Cure' Fraction from Colorectal Cancer by Age and Tumour Stage Between 1975 and 2000, Using Population-based Data, Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol 2012; 42(10):974-983.
54. Ito Y, Nakayama T, Tsukuma H, Miyashiro I, Ioka A, Sugimoto T, Rachet B. Role of age and tumour stage in the temporal pattern of 'cure' from stomach cancer: a population-based study in Osaka, Japan. Cancer Epidemiol. 2012; 36(2): 128-32.
55. Tabuchi T, Hoshino T, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H: Does removal of out-of-pocket costs for cervical and breast cancer screening work? A quasi-experimental study to evaluate the impact on attendance, attendance inequality and average cost per uptake of a Japanese government intervention. Int J Cancer 2013(Online).
56. 中山富雄. 画像診断の進歩とその評価—低線量CT検診の場合— 医用画像情報学会雑誌 29(2): 35-38, 2012
57. 中山富雄. 肺がんCT検診を巡る国内外の動向と現状 低線量CT検診の普及に向けて 米国大規模RCT PLCOおよびNLSTの結果についての考察 肺がんCT検診の有効性を証明. INNERVISION 2012; 27(7):2-5.
58. 伊藤ゆり, 北尾淑恵, 中山富雄, 渋谷大助. 子宮頸がん検診の無料クーポン券配布および未受診者への受診再勧奨の効果: コール・リコール制度の試み. 公衆衛生 2012; 76(10):827-832.
59. 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, 他. 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. CT 検診 2012; 19(3): 196-203
60. 田淵貴大, 中山富雄, 津熊秀明. 日本におけるがん検診受診率格差 医療保険のインパクト. 日本医事新報 2012; 4605: 84-88.

61. 中山富雄. 実地医家がいかに肺癌を疑い、いかに早期発見するか 肺癌早期発見のありかたと進めかた. *Medical Practice* 2012; 29(6): 927-929.
62. Yoshimura A, Noro R, Miyanaga A, Mizutani H, Kosaihiira S, Minegishi Y, Seike M, Hino M, Ando M, Nomura K, Okano T, Kobayashi K, Gemma A; THE EAST JAPAN CHESTERS GROUP. Combination Chemotherapy of Alternating Etoposide and Carboplatin with Weekly Administration of Irinotecan and Cisplatin in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32(10): 4473-4478.
63. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudoh S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(9): 1417-22.
64. Cao M, Seike M, Soeno C, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Yoshimura A, Cai L, Gemma A. MiR-23a regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by targeting E-cadherin in lung cancer cells. *Int J Oncol.* 2012; 41(3):869-75.
65. Shimokawa T, Seike M, Soeno C, Uesaka H, Miyanaga A, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Okano T, Yoshimura A, Gemma A. Enzastaurin has anti-tumour effects in lung cancers with overexpressed JAK pathway molecules. *Br J Cancer.* 2012; 106(5): 867-75.
66. Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Hayashihara K, Suito T, Endo K. A decrease in lung cancer mortality following the introduction of low-dose chest CT screening in Hitachi, Japan. *Lung Cancer.* 2012; 78(3): 225-8.
67. Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Fukai S, Endo K. Long-term prognosis of patients with lung cancer detected on low-dose chest computed tomography screening. *Lung Cancer.* 2012; 75(2): 197-202.
68. 中川徹. 胸部 CT (肺結節の存在診断) 肺癌 2012; 52(3): 336-338.
69. 篠原通浩, 木村学, 黒沼典剛, 大澤健, 渡邊希, 大木洋美, 助川和也, 芥川雄一, 草野涼, 中川徹, 色川正貴, 井上敦詞, 中島邦佳, 永尾朋洋. 腹部領域解析システムによる肥満と筋肉の関連性. *CT 検診* 2012; 19(2): 90-93.
70. 篠原通浩, 木村学, 黒沼典剛, 大澤健, 渡邊希, 大木洋美, 助川和也, 芥川雄一, 草野涼, 中川徹, 色川正貴. 内臓脂肪 CT における体格に応じた撮影条件の検討. *CT 検診* 2012; 19(2): 86-89.
71. 井上敦詞, 中島邦佳, 永尾朋洋, 篠原通浩, 草野涼, 中川徹. 腹部 CT 画像における腹部領域解析システムの開発. *CT 検診* 2012; 19(2): 80-85.
72. 片山佳代子, 助友裕子, 黒沢美智子, 横山和仁, 岡本直幸, 稲葉裕. 都道府県別乳が