

Fig. 1 判定者全員が「C」判定

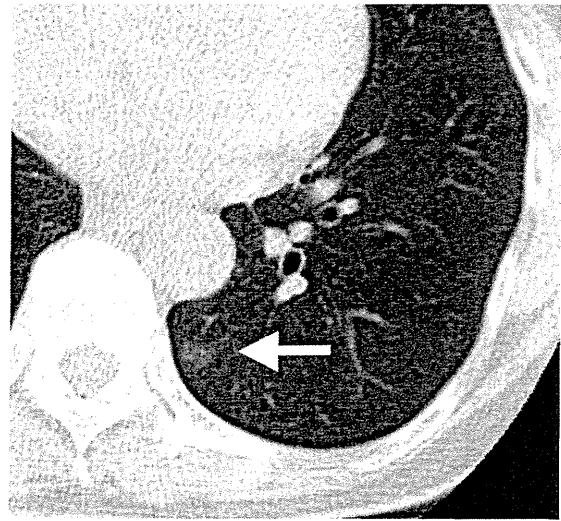


Fig. 2 判定者全員が「E」判定

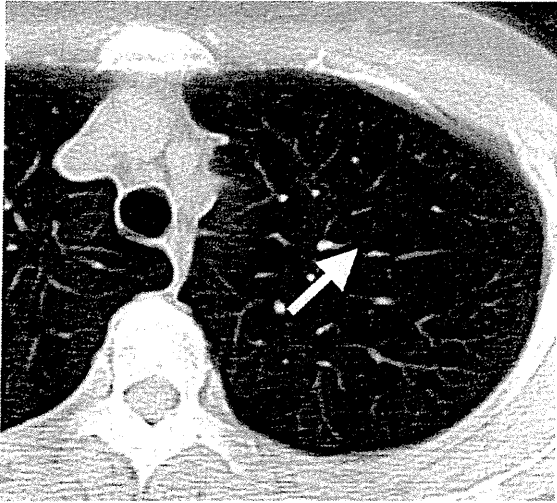


Fig. 3 判定者の93%が「C」判定

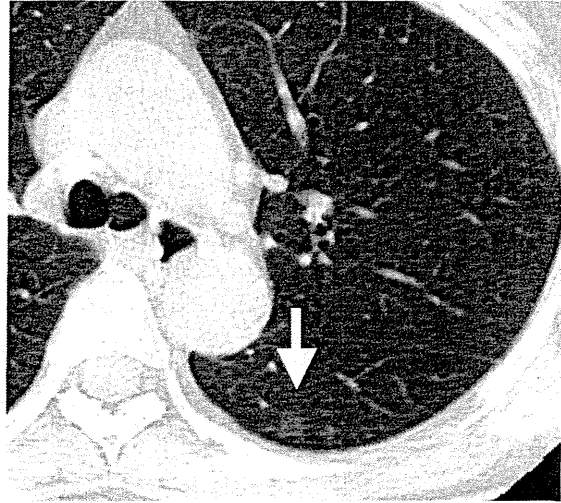


Fig. 4 判定者の93%が「E」判定



Fig. 5 判定が「C」と「E」で分かれた症例

Table 4 小結節影や結節状の陰影に対する判定者間の一致率

読影者の判定一致率	全体 (%)	多数がC判定 (例)	多数がE判定 (例)
100	20	4	1
90～99	20	4	1
80～89	16	2	2
70～79	28	4	3
70～79未満	16	1	3

見とするLSCT所見に地域間格差が認められた。また、同じ結節をみた読影医の判断の一致率もけっして高くはなかった。この格差を解消するためには「C判定」を含めた各種判定の症例集を用いた各読影医の目あわせが重要であろう。

#### 文 献

- [1] The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N ENGL J Med* 2011; 365 (5) 395-409.
- [2] Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T; 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) : 1219-21.
- [3] Gomi S, Nakamura Y, Muramatsu Y.: Screening for lung cancer by low-dose computed tomography. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2005; 61 (6) : 874-80.
- [4] 日本肺癌学会 臨床病理肺癌取り扱い規約第7版 金原出版2010; 198-209.
- [5] がん診療画像レファレンスデータベース > 肺結節のLDCT存在診断: トレーニングソフト: <http://cir.ncc.go.jp/mct/jp/index.html>

## Evaluation of the consistency of the judgment to low-dose CT lung cancer screening in many areas

Takeshi Kobayashi<sup>\*1</sup>, Tetsuo Matsunaga<sup>\*2</sup>, Kazuhiro Ikeda<sup>\*2</sup>, Yoshinori Kibe<sup>\*3</sup>  
 Toru Hiura<sup>\*4</sup>, Hiroshi Tanaka<sup>\*4</sup>, Hiroaki Kobayashi<sup>\*5</sup>, Ichiro Kanetsuki<sup>\*6</sup>  
 Toshie Akutsu<sup>\*7</sup>, Chiaki Endo<sup>\*8</sup>, Yoshihiro Takeda<sup>\*9</sup>, Takuo Shibayama<sup>\*10</sup>  
 Kenji Nishii<sup>\*10</sup>, Kenji Eguchi<sup>\*11</sup>, Motoyasu Sagawa<sup>\*12</sup>

<sup>\*1</sup> Ishikawa Prefectural Central Hospital

<sup>\*2</sup> Ishikawa Health Service Association

<sup>\*3</sup> Niigata Cancer Center Hospital

<sup>\*4</sup> FukuiKen Saiseikai Hospital

<sup>\*5</sup> Kagoshima Kouseiren Hospital

<sup>\*6</sup> Tochigi Public Health Service Association

<sup>\*7</sup> Tohoku University Hospital

<sup>\*8</sup> Medical School Okayama University

<sup>\*9</sup> Okayama Health Foundation Hospital

<sup>\*10</sup> Teikyo University Hospital

<sup>\*11</sup> Kanazawa Medical University Hospital

#### Abstract

Purpose: There is no report which checked whether a universal judgment could be performed in every area to the interpretation of low-dose CT for lung cancer screening (LSCT).

It was examined whether the interpretation and judging of LSCT using same protocol in many areas would have regional difference and a gap between its readers.

Materials and Methods: The judgment results in Miyagi Prefecture, Niigata Prefecture, Ishikawa Prefecture, Okayama Prefecture, and Kagoshima Prefecture which carried out

the Japanese randomized trial for evaluating the efficacy of low-dose thoracic CT screening for lung cancer (J ECS study) were compared. Moreover, 25 cases, which have a small nodule were re-judged by regional readers and the coincidence rate between readers was evaluated.

Results: The difference was found among the rate of "B category", "C category", and "E category". There also is a regional gap in how to check the CT finding. The coincidence rate of 80% or more is only 56% in judging of a small nodule, so the variation was seen to the judgment.

Conclusion: In order to raise the coincidence rate of the judgment of LSCT performed in many areas, practical usage of the image collections for each judgment will be important as consensus among its readers.

**Key words:** Lung cancer screening with Low dose CT, criterion for judgment, small lung nodule, regional difference

J Thorac CT Screen 2013; 20: XX-YY

**REVIEW ARTICLE**

肺がん検診における判定基準の改訂 (1) :  
D, E 判定に関して

佐川元保<sup>1</sup>・中山富雄<sup>1</sup>・祖父江友孝<sup>1</sup>・江口研二<sup>1</sup>・  
遠藤千顕<sup>1</sup>・西井研治<sup>1</sup>・近藤 丘<sup>1</sup>

**Revision of the Criteria for Interpreting Chest X-ray Findings  
in Mass Screening for Lung Cancer (I):  
Categories D and E**

Motoyasu Sagawa<sup>1</sup>; Tomio Nakayama<sup>1</sup>; Tomotaka Sobue<sup>1</sup>; Kenji Eguchi<sup>1</sup>;  
Chiaki Endo<sup>1</sup>; Kenji Nishii<sup>1</sup>; Takashi Kondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mass Screening Committee of The Japan Lung Cancer Society, Japan.

**ABSTRACT** — It had been pointed out that the criteria for interpreting chest X-ray findings in lung cancer screening had some problems. The most important problem was that Categories D and E were used in different concepts according to region. In some areas, Category E was selected when the chest X-ray findings were suspicious for lung cancer, even slightly. However, in other areas, Category E was selected only when the chest X-ray findings were strongly suspicious for lung cancer, while Category D was selected when there was some doubt. This discrepancy was not appropriate, and the concepts should be unified. Recently, a revised version of the criteria was published on the website of The Japan Lung Cancer Society. In this article, we describe the background and aim of the revised criteria, particularly Categories D and E. In addition, we emphasize that only Category E should be selected when the chest X-ray findings are suspicious for lung cancer, even slightly.

(JLCC. 2013;53:309-313)

**KEY WORDS** — Lung cancer screening, Quality assurance, Criterion for interpretation

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).

Received May 1, 2013; accepted August 7, 2013.

要旨 — 肺がん検診での胸部 X 線読影の判定基準には、以前からいくつかの問題があることが指摘されていた。その最大のものは、判定 D と判定 E が、地域によって異なる概念で使用されていたことであった。「少しでも肺癌を疑えば E」と判定している地域がある一方、「肺癌の疑いが少しあるものは D」「肺癌の疑いが強いものを E」と判定している地域もあった。このような相違がある

ことは不適切であり、早急に改善される必要があった。最近胸部 X 線読影の判定基準が改訂され、日本肺癌学会のホームページで公開された。本稿では、D, E 判定の問題点に関して、その背景を詳述するとともに「少しでも肺癌を疑えば E と判定すべき」であることを強調した。  
索引用語 — 肺がん検診, 精度管理, 判定基準

<sup>1</sup>日本肺癌学会集団検診委員会。

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).

jp).

受付日: 2013 年 5 月 1 日, 採択日: 2013 年 8 月 7 日.

## はじめに

わが国では、健康増進法に基づき市町村が実施主体であるがん検診の1つとして、胸部X線写真と高危険群に対する喀痰細胞診の併用法による肺がん検診が行われており、平成22年度には約750万人が受診している。その判定基準は、日本肺癌学会監修の肺癌取扱い規約の「集団検診の手引き」<sup>1)</sup>に記載されているが、以前からいくつかの問題があることが指摘されていた。それらの問題を解決すべく、最近胸部X線読影の判定基準が改訂されたが、本稿では、判定基準において最も重要な点である、D、E判定の適切な区分分けに関して論じる。なお、B、C、D判定の基準の問題は他稿<sup>2)</sup>に譲る。

## 改訂前の肺がん検診の判定基準

日本肺癌学会監修の肺癌取扱い規約第7版の「肺癌集団検診の手引き」の章<sup>1)</sup>には、肺がん集団検診の胸部X線読影における判定基準が示されている。端的に表現すれば、

- A：読影不能⇒再撮影
- B：異常なし⇒定期検診
- C：異常あるが精査不要⇒定期検診
- D：肺癌以外の疾患を疑う⇒肺癌以外としての精密検査

E：肺癌を疑う⇒肺癌としての精密検査  
ということになる。胸部X線検査は、肺癌以外に結核・肺炎などの感染症や大動脈瘤などの循環器疾患も発見することがある。これらの疾患の精密検査機関・診療科が異なることから、精密検査の指導区分を分けることは意義があるものであった。しかしながら、いくつかの欠陥が以前から指摘されており、改善が迫られていた。

## 改訂前肺がん検診の判定基準における最大の問題点：DとEの鑑別

まず、最大の問題点は、「肺癌以外の疾患を考えるが、肺癌の可能性も否定できない」という陰影を「判定D：肺癌以外の疾患を疑う」として分類している地域が存在する、ということであった。たとえば石川県では「少しでも肺癌を疑えばE」と肺癌学会の意図通りに分類していたが、一方で宮城県では「肺癌の疑いが少しあるものはD」「肺癌の疑いが強いものをE」と判定していた。この件は以前から統一すべきと言われつつ、地域ごとのそれまでの歴史や経緯もあり、結局統一できないでいた。判定基準が異なることにより、要精検率を地域間で比較したり、他のがん検診と比較することができなかったが、実際問題としてそのような比較は研究以外で行われる機会はいずれであったために、現実的にはあまり問題となっ

ていなかったのである。各地域内で精度管理に取り組み、それはそれで自己完結的に精度管理は可能であった。そのため、本来はこのような場合に統一を図る中心になるべき学会も、問題があることは認識しつつも放置していた、という時期が長く続いていた。

## なぜ、DとEの統一化が俎上に上ってきたか？

では、なぜ、最近になってDとEの判定基準を日本全体で統一化しようというような動きが出てきたのであろうか？ がん検診の精度管理は重要と言われていたものの、その方法は確立しておらず、読影や撮影の従事者の研修が中心であった。しかし研修だけでは熱心な地域・検診機関とそうでないところのバラツキがさらに開大する場合があります。抜本的な対策が必要であった。そのような状況の中で、厚生労働省により組織された「がん検診事業の評価に関する委員会」は、平成20年3月に「今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について報告書」<sup>3)</sup>をまとめ、がん検診の精度管理を体系化し、都道府県の生活習慣病検診管理指導協議会を中心に据え、要精検率・精検受診率などの精度管理指標を市町村別・検診実施機関別に比較すること、またそれを積極的に公開していくべきであることを示した。数値を比較するためには、判定基準の考え方の統一が必須であり、いよいよD、E判定の統一が喫緊の課題となった。

この状況にさらにもう1つの動きが加わった。以前から、がん発見率、精検受診率などの精度管理指標は、国の「地域保健・老人保健事業報告」による集計が行われてきたが、報告時期が事業翌年度の5月と早く、精密検査に関する情報を回収しきれていない自治体も多いため、がん発見率や陽性反応的中度などの指標が正確性を欠いているという問題点が指摘されていた。上記「今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について報告書」<sup>3)</sup>においては、この点についても言及されており、「国は、地域保健・老人保健事業報告の報告項目・時期につき見直しを行うことが必要」と明確に述べられていた。それを受けて平成20年度から「健康増進事業報告」として、「受診者数」を翌年度の5月、「精検受診者数」「がん発見者数」などを翌々年度の5月に集計するという方法により実施されることになった。これにより「健康増進事業報告」は、相当正確な数値をカウントできる体制が整うことになった。

このように、①精度管理指標の正確な数値の集計・報告が可能となったこと、②精度管理指標の市町村別・検診実施機関別の比較・公開が求められたこと、の2つの外的要因により、これまで無視されてきたDとEの全国での統一化が非常に重要な精度管理上の案件になってきたわけである。すなわち、DとEの判定基準を統一化す

るということは、「スクリーニング陽性」と「スクリーニング陰性」の基準を統一化するということであり、がん検診の精度を地域間で比較したり、他のがん検診と比較することが可能になるため、国全体のがん対策における重要度の順序付けにも有用となることが期待される。

では、どのように統一するか？

日本肺癌学会集団検診委員会は、その統一の方法について検討を行う立場であったが、どのように統一するかは大きな問題であった。各地域では数十年に亘って判定基準が浸透しており、それを変更することはその地域において多大な混乱を招くことが高度に推察された。統一を行うことが絶対に必要であることは各委員とも十分に理解していたものの、そういった混乱を招くことはできるだけ避けたい、というのも事実であった。そのため、議論に十分な時間を費やして合意形成を行った。

がん検診の判定基準は「スクリーニング陽性」「スクリーニング陰性」の2つに分けるのがまず大前提となる。これがしっかり分かれた上で、他の要素はその細分化という形で分かれていかなければ、前項で述べたような改善は得られない。「スクリーニング陽性」とは「当該がんの疑いにより精密検査が必要」ということなので、改訂前の取扱い規約では（改訂後も同じであるが）判定Eとなる。一部地域で運用されているように「肺癌の疑いは少ないが存在する」をDと判定することを認めると、Dも「スクリーニング陽性」ということになる。その場合、Dとして判定されている「気胸」や「大動脈瘤」も「スクリーニング陽性」となり、がん検診としてはおかしなことになる。そもそも取扱い規約上「肺癌の疑いが少しでもあればE」と明記されているのであるから、それを徹底することで解決すべき問題だと考えられた。

判定基準Dの概念はどう変化するか？

前項で述べたように「D」を取扱い規約の字義通りに「肺癌を疑わない」とすることになるわけであるから、「D」は肺がん検診としては「スクリーニング陰性」となる。そのため、Dから肺癌が発見されても「検診発見」にカウントしてはいけないことになった。肺がん検診としての「スクリーニング陽性」は「E」のみとなる。したがって「要精検率」はEのみ、精検受診率、がん発見率、陽性反応適中度などもEのみで算出することになった。

これは「健康増進事業報告」の表<sup>4</sup>を見れば当然理解されることであるが、「受診者」の中から「要精検者」が絞り込まれ、その中から「精検受診者」が絞り込まれ、その中から「がんであった者」が絞り込まれてくるわけであり、「要精検者」でなかった者が、表の途中から突然他の部分から「がんであった者」として出現してくるとい

うのは、明らかにおかしいのである。

実は、これまでは地域によっては、要精検率は「E」のみで低めに、がん発見率は「D+E」で高めに算出しているところもあり、これは一種のごまかしと言っても良いものであった。今後はそのようなことは一切なくなることが期待される。このようなことを理解した上で、精度管理のために「Dに対する数値の算出」あるいは「D+Eに対する数値の算出」も行って良いが、あくまで参考値であることを認識しておく必要がある。

類似した状況として、「やぶにらみ発見例」と言われるようなものがある。これは、精査によって、スクリーニングでチェックした場所は異常なかったが他のところに癌が見つかった、というものである。これを「検診発見例」に入れて良いか、ということはどうだろうか？ 現在でもこのような癌は各臓器で見つかっており、発見例に入れられている場合が多い。実際に、スクリーニングでチェックした異常が癌と全く関連がないのかどうかを証明することは容易でない場合も多いと思われる。したがって「がんの疑いとしてスクリーニング陽性」にした受診者から癌が発見された場合には、チェックした場所がどうであろうと「検診発見例」として計上して良いと考えられる。一方、「D」からの発見例は「スクリーニング陰性例」から発見されたことになってしまうので、処理ができなくなるのである。

再度強調したいが、「D」判定の精査から見つかった肺癌は、検診発見例にカウントしてはいけないので、たとえば「肺炎の疑いが95%だが、肺胞上皮癌の疑いも否定はできない」「良性胸水の疑いだが、癌性胸膜炎の可能性も否定できない」というようなものもEとしていただく必要がある。結果的にEが少し余分に増えて陽性反応適中度が少し下がるが、それは許容されるべきものである。スクリーニング陰性のDから癌が発見されて、それを検診発見にカウントできないような状況よりは、はるかにましである。「がん検診の読影」では「がん検診のスクリーニングとして陽性」か「スクリーニングとして陰性」かを決定することが第一に重要であり、「肺癌」か「肺炎」かの「画像診断」をしているわけではないので、「肺癌」か「肺炎」かを正確に当てることは重要でないことをくれぐれもご理解いただきたい（どうしてもその点が全国で統一できなければ、ABCDE判定は中止せざるを得ないかもしれない）。

E判定の中のE1とE2について

取扱い規約の中のE判定には、E1判定「肺癌の疑いを否定し得ない」とE2判定「肺癌を強く疑う」が提示されている。この2つのサブカテゴリーが妥当かどうか、ということも問題となった。本来、何らかの基準が提示さ

れるためには、代表例として画像が提示されてしかるべき、ということがあるが、E1とE2の画像を分けて提示することは困難な場合も多い。これらを統合すべきかどうかというのは今後の課題だが、現状では「肺癌の疑いがわずかながらある」という例を「D」と判定している地域があることは事実であり、そういったところに対して「そういう例はこれからE1と判定してください。これまでEとしていた例はE2と判定してください」と指導することにより、当該地区で今まで「D」としていた例に「E」と判定しなければならない心理的なハードルが相当下がるのが期待できることから、今現在でのE1というカテゴリーの存在価値はあるものと考えられた。

## 学会や官庁の動き

上記のような改訂の内容が固まったが、これまでの判定基準を変更しなければならない地区もできることから、単に学会主導のみでは全国的には徹底できないことが想定された。そのため、平成20年12月に、日本肺癌学会理事会の承認を受けた上で、日本肺癌学会理事長および集団検診委員会委員長名で、厚生労働省健康局総務課がん対策推進室室長あてに正式な要望書を提出し、厚生労働省から関係機関に周知してもらうように依頼し、実際に厚生労働省から各都道府県などに通達された。また同時に、やはり日本肺癌学会理事長および集団検診委員会委員長名で、各都道府県の生活習慣病検診管理指導協議会肺がん部会長あてに、改訂に関する通知と正確な集計を行うことの要請を行って周知を図った。それから4年以上が経過し、徐々に新しい診断基準が広まりつつあるが、一部地区では残念ながら古い診断基準で行っているところがあり、そのような地区をなくすことは今後の課題である。

## 現在の判定基準

上記のような結果、現在のDおよびEの判定基準は以下ようになり、肺癌取扱い規約も改訂された(D判定における改訂の詳細は別稿に譲る)。改訂された内容は、日本肺癌学会ホームページ上で公表されており、<sup>5</sup> また別稿に示したが、<sup>2</sup> D、E部分のみ抜粋して下記に示す。

### D判定

「異常所見を認め、肺癌以外の疾患で治療を要する状態が考えられる」

肺癌以外の疾患を疑うが、急いで精密検査や治療を行わないと、本人や周囲の人間に大きな不利益があるようなもの。疾患が疑われても急いで精査や治療を必要としない場合には「C」と判定する。肺癌を少しでも疑う場合には「E」に分類する。肺がん検診としての「スクリーニング陽性」は「E」のみである(下記注を参照のこと)。

D1: 活動性肺結核

治療を要する肺結核を疑う

D2: 活動性非結核性肺病変

肺炎、気胸など治療を要する状態を疑う

D3: 循環器疾患

大動脈瘤など心大血管異常で治療を要する状態を疑う

D4: その他

縦隔腫瘍、胸壁腫瘍、胸膜腫瘍など治療を要する状態を疑う

E判定: 肺癌の疑い

E1: 肺癌の疑いを否定し得ない

E2: 肺癌を強く疑う

「E1」には肺炎や胸膜炎の一部も含まれる

転移性肺腫瘍を疑う所見は「E」に分類するが、転移性肺腫瘍は発見肺癌には含まない

「E2」の場合には、至急呼び出しによる受診勧奨なども含め、精密検査に関する受診勧奨をより強く行うことが望ましい

注

1) 比較読影を含む決定指導区分において、E1判定とは、きわめてわずかでも肺癌を疑うものを意味し、E2判定とは、肺癌を強く疑うものを意味する。一方、D判定は、肺癌以外の疾患を疑うものを意味する。

2) 肺がん検診の胸部X線検査における要精検者とは、比較読影を含む決定指導区分におけるE1およびE2を指す。

3) 比較読影を含む決定指導区分におけるD判定は肺がん検診としての要精検者とは認めない。

4) 肺がん検診の集計表における胸部X線検査における要精検者数とは、E1とE2の合計数を意味する。

5) 肺がん検診の集計表における肺癌確診患者数(検診発見肺癌)とは、E1およびE2判定となった要精検者の中から原発性肺癌と確診された患者数を意味する。

6) したがって、D判定者の中から肺癌が発見されたとしても、検診発見肺癌とは認めない。

## おわりに

以上のように、これまで「肺癌の疑いはあるがわずかである」という例を「D」としていた地域では、早急に「E」または「E1」に変更していただきたい。日本全体としてはそういう動きになっているので、今後は「D」では通用しないと考えていただきたい。

なお、本論文とは直接の関連がないが、検診の精度管理に多大な関連があることから、最後にひとつ付け加えたいことがある。それは、最近、自治体や検診機関からの検診後の精査結果の調査に対して、個人情報保護法をたてに調査に応えない医療機関があることである。これ

は個人情報保護法に対する全くの誤解であり、以下に示すように法律そのもの<sup>6</sup>およびその適用に関する厚生労働省のガイドライン<sup>7</sup>で、「がん検診の精度管理のための精密検査結果の情報提供は、個人情報保護の例外として、提供に際して本人の同意を得る必要がない」ということが明確に述べられており、自治体の条例などで別個に規定されていない限り、法的にも「全く問題ない」事案であることも御理解いただきたいと考える。精査結果をきちんと把握せずに検診の精度を維持することは不可能なので、今後も御協力をお願いしたい。

#### 個人情報保護法 第23条（例外事項）の三項<sup>6</sup>

公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

#### 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（厚生労働省2004）<sup>7</sup>

がん検診の精度管理のための地方公共団体又は地方公共団体から委託を受けた検診機関に対する精密検査結果の情報提供

補遺：この論文は、日本肺癌学会集団検診委員会委員全員（近藤 丘委員長、浅野文祐、江口研二、遠藤千顕、小中千守、佐川元保、佐藤 功、佐藤雅美、早田 宏、祖父江友孝、中山富雄、西井研治、原田真雄）により書かれたものである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

#### REFERENCES

1. 日本肺癌学会集団検診委員会. 9. 肺癌集団検診の手引き. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌取扱い規約. 第7版. 東京: 金原出版; 2010:179-197.
2. 佐川元保, 中山富雄, 祖父江友孝, 遠藤千顕, 小中千守, 村田喜代史, 他. 肺がん検診における判定基準の改訂(2): B, C, D判定に関して. 肺癌. 2013;53:314-317.
3. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/dl/s0301-4c.pdf> (2013年3月27日アクセス)
4. [http://www.mhlw.go.jp/toukei/chousahyo/dl/chiikihoken\\_roujinhokenjigyoku/H22.pdf](http://www.mhlw.go.jp/toukei/chousahyo/dl/chiikihoken_roujinhokenjigyoku/H22.pdf) (2013年3月27日アクセス)58-69.
5. <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/402.pdf> (2013年3月27日アクセス)
6. <http://www.caa.go.jp/seikatsu/kojin/houritsu/index.html> (2013年3月27日アクセス)
7. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/dl/h1227-6a.pdf> (2013年3月27日アクセス)



**REVIEW ARTICLE**

肺がん検診における判定基準の改訂 (2) :  
B, C, D 判定に関して

佐川元保<sup>1</sup>・中山富雄<sup>1</sup>・祖父江友孝<sup>1</sup>・遠藤千頭<sup>1</sup>・  
小中千守<sup>1,2</sup>・村田喜代史<sup>2</sup>・小林 健<sup>2</sup>・近藤 丘<sup>1</sup>

**Revision of the Criteria for Interpreting Chest X-ray Findings  
in Mass Screening for Lung Cancer (2):  
Categories B, C and D**

Motoyasu Sagawa<sup>1</sup>; Tomio Nakayama<sup>1</sup>; Tomotaka Sobue<sup>1</sup>; Chiaki Endo<sup>1</sup>;  
Chimori Konaka<sup>1,2</sup>; Kiyoshi Murata<sup>2</sup>; Takeshi Kobayashi<sup>2</sup>; Takashi Kondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mass Screening Committee, <sup>2</sup>Subcommittee for Mass Screening by Chest X ray, The Japan Lung Cancer Society, Japan.

**ABSTRACT** — The criteria for interpreting chest X-ray findings in lung cancer screening have been described in the “Guidelines for Lung Cancer Mass Screening” and “General Rules for Clinical and Pathological Recording of Lung Cancer” in Japan. Recently, a revised version of these criteria was published on the website of The Japan Lung Cancer Society; however, they are not sufficiently well known throughout the country. In this article, we describe the background and aim of the revised criteria, particularly Categories B, C and D.

(JLCC. 2013;53:314-317)

**KEY WORDS** — Lung cancer screening, Quality assurance, Criterion for interpretation

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).

Received May 1, 2013; accepted July 18, 2013.

**要旨** — わが国の肺がん検診での胸部 X 線読影の判定基準は、肺癌取扱い規約の中の「集団検診の手引き」に収載されているが、最近この判定基準の見直しが行われた。改訂内容は日本肺癌学会ホームページなどで公表さ

れているが、必ずしも全国的に十分周知されていない。本稿では B, C, D 判定に関して、診断基準の改訂にかかわる背景および改訂の狙いを詳述した。

**索引用語** — 肺がん検診, 精度管理, 判定基準

はじめに

わが国の肺がん検診での判定基準は、肺癌取扱い規約の中の「集団検診の手引き」に収載されているが、最近この判定基準の見直しが行われた。改訂内容は日本肺癌学会から厚生労働省を通じて各地方自治体に通知するとともに、学会ホームページなどで公表されているが、必ずしも全国的に十分周知されているとは言い難い。読影医の多くは日本肺癌学会員ではなく、市町村からの契約

医療機関への周知も十分には行き届いていないし、読影医の意識も変わっていない。別稿<sup>2</sup>にて D, E 判定の改訂にかかわる問題点を詳述したが、本稿では B, C, D 判定に関して、診断基準の改訂にかかわる背景および改訂の狙いを述べることにより、この改訂に基づいた判定を国内により早く広めることを目的とした。

改訂前の肺がん検診の判定基準

日本肺癌学会監修の肺癌取扱い規約第 7 版の「肺癌集

日本肺癌学会 <sup>1</sup>集団検診委員会, <sup>2</sup>胸部 X 線による肺癌検診小委員会.

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).

受付日: 2013 年 5 月 1 日, 採択日: 2013 年 7 月 18 日.

団検診の手引き」の章には、以下に示すような判定基準が示されている。すなわち、

A：読影不能⇒再撮影

B：異常なし⇒定期検診

C：異常あるが精査不要⇒定期検診

D：肺癌以外の疾患を疑う⇒肺癌以外としての精密検査

E：肺癌を疑う⇒肺癌としての精密検査

というものである。この判定基準は国内で長く用いられており、それなりに有用なものであった。しかしながら、いくつかの欠陥が以前から指摘されており、改善が迫られていた。

### 改訂前肺がん検診の判定基準における問題点：DとCの鑑別，CとBの鑑別

最大の問題であったEとDの鑑別については別稿<sup>2</sup>で詳述したので、そちらを参照されたい。次の問題はD、すなわち「肺癌以外の疾患を疑う」際に、どこからが精査必要とすべきなのか、という点である。この問いはすなわち、「DとCの違いは何か」ということでもある。もう1つは、CとBをどこで分けるか、すなわち、どこからを「異常」と定義するのか、という問題である。

健康増進法に基づく肺がん検診に関する国としての集計は「健康増進事業報告」という形で収集され公開されている。DもCもBも「健康増進事業報告」では「スクリーニング陰性」に含まれるので、その線引きはあまり問題になってこなかった。ところが最近、日本肺癌学会の集団検診委員会の中の「胸部X線写真による肺癌検診小委員会」において、検診用の胸部X線読影テキストを作る機運が高まってきた（後に「肺がん検診のための胸部X線読影テキスト」として金原出版より上梓された）。そのテキストの作成過程でDは、Cは、Bはどんなもの、と明確に定義し再確認する必要が生じてきたのである。そのため、集団検診委員会および胸部X線写真による肺癌検診小委員会における議論に十分な時間を費やす必要が生じた。

### D, C判定の問題

まずは、D, C判定の問題を処理する必要があった。すなわち肺癌以外の疾患をどこから精査に回すべきなのか、ということである。この問題は医師により考え方も異なり調整には多大の労力が必要であったが、最終的には以下のように決着した。

「肺がん検診」として行っているものは「肺がん」に対する検診であり、すべての異常を見つけることを受診者と約束しているものではない。現実的に体調が悪く「疾患」を見つけて欲しいがっている外来患者とは異なるので

ある。受診者は、自分にとって意味のないものを見つけたいが、検診においては、ある疾患を検診で見つけて治療した場合の予後の改善の程度と、それに費やす金銭・労力・不安感などを天秤にかけられるわけだが、その前提として「予後改善が証明されている」ことが必須である。肺がん検診において付带的に発見される良性疾患のほとんどは予後改善が証明されていない（証明というのは、たとえば「ある疾患の患者に薬剤Aで治療して予後が改善した」というのでは証明したとは言えず、「検診で見つけたその疾患の患者に薬剤Aで治療すると、検診せずに病院受診になってから薬剤Aで治療した場合よりも有益である」ということが証明できなければ、受診者を検診で要精検とする根拠にはならない）。したがって、「肺がん検診」においては、肺癌以外の疾患を精査に回す場合には、「有益性が明らかであるもの」に限定すべきであろう。

### 改訂されたD判定

前項のような考えに基づき、D判定は「異常所見を認めるが、肺癌以外の疾患が考えられる」から「異常所見を認め、肺癌以外の疾患で治療を要する状態が考えられる」と改訂された。さらに付記として「肺癌以外の疾患を疑うが、急いで精密検査や治療を行わないと、本人や周囲の人間に大きな不利益があるようなもの。疾患が疑われても急いで精査や治療を必要としない場合には『C』と判定する。肺癌を少しでも疑う場合には『E』に分類する。肺がん検診としての『スクリーニング陽性』は『E』のみである」と明記された。

D判定にはD1からD4までの4つのサブカテゴリーがあるが、同様な趣旨で、D3「循環器疾患」は「冠状動脈石灰化、大動脈瘤など心大血管異常」から「大動脈瘤など心大血管異常で治療を要する状態を疑う」に変更された。また、D4「その他」には、肺癌疑い以外の胸部腫瘍性疾患疑いを挙げ、「縦隔腫瘍、胸壁腫瘍、胸膜腫瘍など治療を要する状態を疑う」に変更された。

D2「活動性非結核性肺病変」については最も議論のあったところである。慢性の肺疾患を精査の対象とすべきかどうか、あるいは急性増悪の疑いなどをチェックしなくて良いのか、というような観点でも議論されたが、基本的には前項の考えが支持された。前年比較の要素などを加味すべき、というような意見も出たが、最終的には、「肺炎、気胸など治療を要する状態を疑う」という文言にまとまった。この際、肺気腫や肺線維症などの慢性の肺疾患のほとんどは基本的には「C」とすべきものが多いが、読影者の裁量を規定しすぎる表現は用いないようにした。ただし、結果的に受診者にとって有益でなかった場合に、「要精検」に回されることは受診者の不利益と

表 1. 肺癌検診における胸部 X 線検査の判定基準と指導区分 (改訂後)

二重読影時の 仮判定区分	比較読影を含む 決定判定区分	X 線所見	二重読影時の 仮指導区分	比較読影を含む 決定指導区分
a	A	「読影不能」 撮影条件不良, 現像処理不良, 位置付不良, フィルムのキズ, アーチファクトなどで読影不能のもの.	再撮影	
b	B	「異常所見を認めない」 正常型 (心膜傍脂肪組織, 横隔膜のテント状・穹窿状変形, 胸膜下脂肪組織による随伴陰影, 右心縁の二重陰影など) を 含む.	定期検診	
c	C	「異常所見を認めるが精査を必要としない」 陳旧性病変, 石灰化陰影, 線維性変化, 気管支拡張像, 気腫 性変化, 術後変化, 治療を要しない奇形などで, 精査や治療 を必要としない, あるいは急いで行う必要がないと判定でき る陰影.		
d	D	「異常所見を認め, 肺癌以外の疾患で治療を要する状態が考え られる」 肺癌以外の疾患を疑うが, 急いで精密検査や治療を行わない と, 本人や周囲の人間に大きな不利益があるようなもの. 疾 患が疑われても急いで精査や治療を必要としない場合には 「C」と判定する. 肺癌を少しでも疑う場合には「E」に分類 する. 肺癌検診としての「スクリーニング陽性」は「E」の みである (下記注を参照のこと).	比較読影	肺癌以外の 該当疾患に 対する精査
d1	D1	「活動性肺結核」 治療を要する結核を疑う.		
d2	D2	「活動性非結核性肺病変」 肺炎, 気胸など治療を要する状態を疑う.		
d3	D3	「循環器疾患」 大動脈瘤など心大血管異常で治療を要する状態を疑う.		
d4	D4	「その他」 縦隔腫瘍, 胸壁腫瘍, 胸膜腫瘍など治療を要する状態を疑う.		
e	E	「肺癌の疑い」	比較読影	肺癌に対する 精査
e1	E1	「肺癌の疑いを否定し得ない」		
e2	E2	「肺癌を強く疑う」 孤立性陰影, 陳旧性病変に新しい陰影が出現, 肺門部の異常 (腫瘍影, 血管・気管支などの肺門構造の偏位など), 気管支 の狭窄・閉塞による二次変化 (区域・葉・全葉性の肺炎・無 気肺・肺気腫など), その他肺癌を疑う所見. したがって「E」 には, 肺炎や胸膜炎の一部も含まれることになる. 転移性肺 腫瘍を疑う所見は「E」に分類する (ただし, 転移性肺腫瘍 は発見肺癌には含めない). 「E2」の場合には, 至急呼び出し による受診勧奨なども含め, 精密検査に関する受診勧奨をよ り強く行うことが望ましい.		

- 注 1) 比較読影を含む決定指導区分において, E1 判定とは, きわめてわずかでも肺癌を疑うものを意味し, E2 判定とは, 肺癌を強く疑うものを意味する. 一方, D 判定は, 肺癌以外の疾患を疑うものを意味する.
- 2) 肺癌検診の胸部 X 線検査における要精検者とは, 比較読影を含む決定指導区分における E1 および E2 を指す.
- 3) 比較読影を含む決定指導区分における D 判定は肺癌検診としての要精検者とは認めない.
- 4) 肺癌検診の集計表における胸部 X 線検査における要精検者数とは, E1 と E2 の合計数を意味する.
- 5) 肺癌検診の集計表における肺癌確診患者数 (検診発見肺癌) とは, E1 および E2 判定となった要精検者の中から原発性肺癌と確診された患者数を意味する.
- 6) したがって, D 判定者の中から肺癌が発見されたとしても, 検診発見肺癌とは認めない.

なることを, 読影する医師には良く理解していただきたい (もし, 上述したような慢性の肺疾患を検診で積極的に拾い上げようとするのであれば, 少なくとも前項で示したような「拾い上げることが拾い上げないことよりも受診者全体にとって有益である」ことを証明するか, あるいは証明するための研究として行われるべきであろう. ただし, 「治療を要する状態」のものを拾い上げること, 改訂された肺癌取扱い規約でも否定されていな

い).

### C, B 判定の問題

次の問題は, B「異常なし」と C「異常あるが精査不要」をどこで分けるか, という問題であった. まず最初に, そもそも分ける必要があるのか, という議論があった. 検診上はどちらも「スクリーニング陰性」という以上の意味はないので, 「精査不要」というカテゴリーを作って

そこで一括すれば良いだろう、という議論があった。これは説得力のある論理であったが、地域の実情などからすぐに導入することは困難であり、それは今後の課題として現時点ではB、Cは残そうということになった。

問題は元に戻って、BとCをどこで分けるかを決定しなければならなくなった。「軽微な異常」はB判定としてはどうか、という意見も出たが、そうすると次に「軽微とはどのようなものか」を定義する必要が生じてくるので、やはり「異常があればC」という原則を曲げることは困難であった。

「異常」を定義することは「正常」を定義することでもある。「正常」には「正常亜型」も含まれるので、どこまでが「正常亜型」かを確定すれば、それから外れるものは「異常」と定義することができる。しかしながら、「異常」と感じる範囲は医師によりさまざまであり、たとえば奇静脈葉や肋骨奇形が異常か正常亜型かは、読影者によって差が出そうであり、それをすべての状態について規定して遵守させること自体が現実的とは思われなかった。そのため、最終的なB判定の文言は、「異常所見を認めない。正常亜型(心膜傍脂肪組織、横隔膜のテント状・穹窿状変形、胸膜下脂肪組織による随伴陰影、右心縁の二重陰影など)を含む」という文言に落ち着いた。この中に書き込んだものは正常亜型として全く問題がないと思われるものであり、それ以外のものに関しては、いずれにしても実害は生じ得ないことから読影者の裁量に任せた、ということである。

### 現在の判定基準 (表1)

上記のような検討の結果、判定基準の変更が行われ、日本肺癌学会理事会の承認を受けた上で、肺癌取扱い規

約も改訂された(E判定に関する詳細は別稿<sup>2)</sup>に譲る)。改訂の事実および改訂された取扱い規約の内容は、日本肺癌学会ホームページ上で公表されている。<sup>3)</sup>

### おわりに

検診に特化した読影テキストの作成をきっかけにして、読影基準の見直しが進んだことは望ましいことであった。今後、新しい基準に基づき、さらなる精度管理に励んでいただくことを期待する。

補遺：この論文は、日本肺癌学会集団検診委員会(近藤 丘委員長、浅野文祐、江口研二、遠藤千顕、小中千守、佐川元保、佐藤 功、佐藤雅美、早田 宏、祖父江友孝、中山富雄、西井研治、原田真雄)および日本肺癌学会集団検診委員会胸部X線による肺癌検診小委員会(小中千守小委員長、遠藤俊輔、小田 誠、金子公一、小林 健、柴 光年、高橋和久、丹羽 宏、福岡和也、古川欣也、村田喜代史、藪内英剛、吉村明修、高橋雅士、楠 洋子)の委員全員により書かれたものである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：村田喜代史 [企業の職員・法人の代表] NPO 日本胸部放射線医学研究機構理事長

### REFERENCES

1. 日本肺癌学会集団検診委員会. 9. 肺癌集団検診の手引き. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌取扱い規約. 第7版. 東京: 金原出版: 2010:179-197.
2. 佐川元保, 中山富雄, 祖父江友孝, 江口研二, 遠藤千顕, 西井研治, 他. 肺がん検診における判定基準の改訂(1): D, E判定に関して. 肺癌. 2013;53:309-313.
3. <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/402.pdf> (2013年3月27日アクセス)

## A Randomized Controlled Trial to Verify the Efficacy of the Use of Ultrasonography in Breast Cancer Screening Aged 40–49 (J-START): 76 196 Women Registered

Takanori Ishida<sup>1</sup>, Akihiko Suzuki<sup>1</sup>, Masaaki Kawai<sup>1</sup>, Yoko Narikawa<sup>2</sup>, Hiroshi Saito<sup>3</sup>, Seiichiro Yamamoto<sup>3</sup>, Eriko Tohno<sup>4</sup>, Tomotaka Sobue<sup>5</sup>, Mamoru Fukuda<sup>6</sup> and Noriaki Ohuchi<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, <sup>2</sup>Division of Molecular Epidemiology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, <sup>3</sup>Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Chuo-ku, <sup>4</sup>Department of Radiology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, <sup>5</sup>Division of Environmental Medicine and Population Sciences, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita and <sup>6</sup>Breast & Imaging Center, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

\*For reprints and all correspondence: Noriaki Ohuchi, Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, 1-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980–8574, Japan. E-mail: noriaki-ohuchi@med.tohoku.ac.jp

Received September 6, 2013; accepted November 26, 2013

**Objective:** The objective of the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial was to verify the efficacy of the use of ultrasonography in breast cancer screening among women aged 40–49 years. The purpose of this paper was to report the design and recruitment result of this study.

**Methods:** In this study of women in their 40s, the participants were divided into two groups, one of which (the intervention group) was subjected to mammography and ultrasonography (using a standardized ultrasonography examination), while the other (the control group) was examined with mammography, in a randomized controlled trial, with the objective of verifying the accuracy and efficacy of examinations by comparing the two groups.

**Results:** The cumulative total number of participants registered in the study was 76 196 (38 313 in the intervention group and 37 883 in the control group). 71.0% of participants registered to the study were under individual randomized controlled trial, 25.0% were under cluster randomized controlled trial and 3.9% were under non-randomized controlled group. The study was designed so that participants registered at their first examination underwent examinations by the same method for the subsequent two years. 74.1% of participants scheduled for a second examination had undertaken it, while information regarding the presence of interval cancer had been obtained from a further 20.6% using a questionnaire. At July 2013, the status of 5.3% of all participants was unclear.

**Conclusions:** It was the first large-scale randomized controlled trial carried out in Japan. The scheduled second examinations were completed at the end of fiscal 2012. Once the proportion of participants whose status is unclear has fallen to  $\leq 5\%$ , the authors plan to collate the data relating to the primary end points, and publish the results.

*Key words:* breast cancer screening – mammography – ultrasonography – randomized controlled trial

## INTRODUCTION

Mammography is the only method of breast cancer screening that has been scientifically proven to be effective in reducing the mortality rate, and has been introduced in Japan, among other countries, as the examination method used on women aged  $\geq 40$  (1–3). Verification of its efficacy by age group, however, shows that it has proven efficacy in women aged  $\geq 50$ , but that the rate of cancer detection using mammography is not enough, and there is a high rate of false positives, for women in their 40s (4), calling into doubt its efficacy (3,5).

While the relative screening accuracy of mammography is reduced in breasts with a high mammary gland density, ultrasonography examination has high detection accuracy for breast cancer in breasts with a high concentration of mammary glands (6), and as such it has been introduced on a trial basis, mainly as an optional form of breast cancer screening in Japan. It has been reported that detection rates for breast cancer have been improved as a result of using mammography paired with ultrasonography examination (7–9), but since no standardization of ultrasonography equipment specification, examination method, image interpretation or examination criteria has been carried out, at present, none of the randomized controlled trials (RCTs) have been carried out to verify the accuracy or efficacy (effect on reducing mortality rates) of individual ultrasonography screening or mammography paired with ultrasonography in breast cancer screening.

In this Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START), the committees standardized the ultrasonography examination performed on women in their 40s as a method of breast cancer screening, and carried out a randomized controlled study to compare a group given mammography paired with ultrasonography examination (the intervention group) with a group not subjected to ultrasonography (the non-intervention group), with the study designed to verify the screening accuracy and efficacy between the two groups (10).

There has been no prior example in Japan of a large-scale proactive randomized controlled trial (RCT) seeking to develop a screening method for cancer with the objective of reducing mortality rates. As such, the results of this study are extremely important, and are expected to be used not only in Japan, but also widely throughout the world.

## PATIENTS AND METHODS

### STANDARDIZATION OF ULTRASONOGRAPHY EXAMINATION DURING SCREENING

Since there was no standardized method for ultrasonography breast cancer screening, the authors created the guidelines for breast ultrasonography screening, with the assistance of the Japan Association of Breast and Thyroid Sonology and the Japan Association of Breast Cancer Screening, along with a manual clarifying the specifications of ultrasonography

equipment and management, and considered decision-making criteria for ultrasonography observations, categorization, the required criteria for detailed examination, in order to build an effective research system. In parallel to this, training programs were held for doctors and technicians, who are the main practitioners of primary examinations, on ultrasonography breast screening methods, under the leadership of The Japan Association of Breast and Thyroid Sonology, with the aim of managing accuracy in examinations.

### RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

#### RESEARCH DESIGN

In order to verify the efficacy of ultrasonography breast cancer screening, two groups of women aged between 40 and 49 were defined, for the implementation of the RCT, as follows: (i) the group undergoing ultrasonography examination (the intervention group): given mammography + ultrasonography, or mammography + ultrasonography + clinical breast examination, and (ii) the group not subjected to ultrasonography (the control group): given mammography only, or mammography + clinical breast examination. The target for the number of examinations was set at 50 000 per group, and a total for both groups of 100 000 women.

#### END POINTS

The primary end points used for evaluation during the period of the study were detection sensitivity, specificity and the rate of detection of cancer, and these were compared between the two groups. A comparison between the two groups of the cumulative rate of prevalence of advanced breast cancer in the follow-up period was defined as the secondary end point, as this has been demonstrated in the screening mammography RCTs to be a surrogate for mortality reduction (1).

#### ORGANIZATIONS PARTICIPATING IN THE STUDY

Organizations participated in the study from throughout Japan, with the first recruitment period (from fiscal 2007) resulting in the participation of nine organizations from six prefectures, and the second (from fiscal 2008) resulting in the participation of 17 organizations from 12 prefectures, while a further third recruitment period from fiscal 2009 achieved the participation of 16 organizations from 10 prefectures, giving a total of 42 organizations from 23 prefectures.

#### SCREENING METHOD

Screening involved allocating a participant to either the intervention group or the control group, and re-examining them for a second time using the same method two years later. At this point, the participant was asked whether she had attended a breast cancer examination or whether she had had a breast examination at a medical institution in the intervening two

years, in order to ascertain the status of interval cancer. Participants who did not undergo their second examination two years later because of the change in address, for example, were sent a questionnaire to ascertain the status of interval cancer.

#### *ETHICAL CONSIDERATIONS*

All researchers involved in this study implemented the trial according to the Helsinki Agreement. The ethical guidelines for epidemiological and clinical studies issued by the Ministry of Education, culture, sports, science and technology and Ministry of Health, Labour and Welfare were strictly adhered to, and the ethical nature and safety of the trial, and the scientific integrity and reliability of the research results, were maintained at all times.

Ethical assessments of this study were carried out by the Ministry of Health, Labour and Welfare's 'Comprehensive Control Research for Cancer' Ethics Committee, as well as the Tohoku University School of Medicine Research Ethics Committee, and it was approved by both groups.

## RESULTS

#### STANDARDIZATION AND ROLLOUT OF ULTRASONOGRAPHY BREAST CANCER EXAMINATIONS

The authors continued to improve the guidelines for ultrasonography screening and training programs, with the aim of standardizing breast cancer examinations. Furthermore, in line with these guidelines, we implemented a training program nationwide on ultrasonography breast cancer screening, engaging in the structured technical training and education of participating organizations and institutions (11). A cumulative total of 1529 doctors and 1645 technicians have attended this training since the start of the research project in fiscal 2006. The training program was implemented in partnership with the Japan Association of Breast and Thyroid Sonology, including the 285 doctors and 439 technicians who participated before the start of the research project in mid-2006, and a total of 1814 doctors and 2084 technicians have now been trained.

Furthermore, in terms of technical guidance, the J-START Educational Programs Committee and the Quality control/Safety Evaluation Committee have been involved in the creation of a basic text, based on the research results of The Japan Association of Breast and Thyroid Sonology Quality control Research Group, which has for many years been involved in research into quality control of breast ultrasonography imaging diagnostic equipment. In addition to this, a survey was implemented by the J-START Quality control/Safety Evaluation Committee in order to ascertain the status of technical/structural indicators among organizations participating in the study (institutions implementing breast cancer screening), and a report was made to the Ministry of Health, Labour and Welfare. The content and methods used in

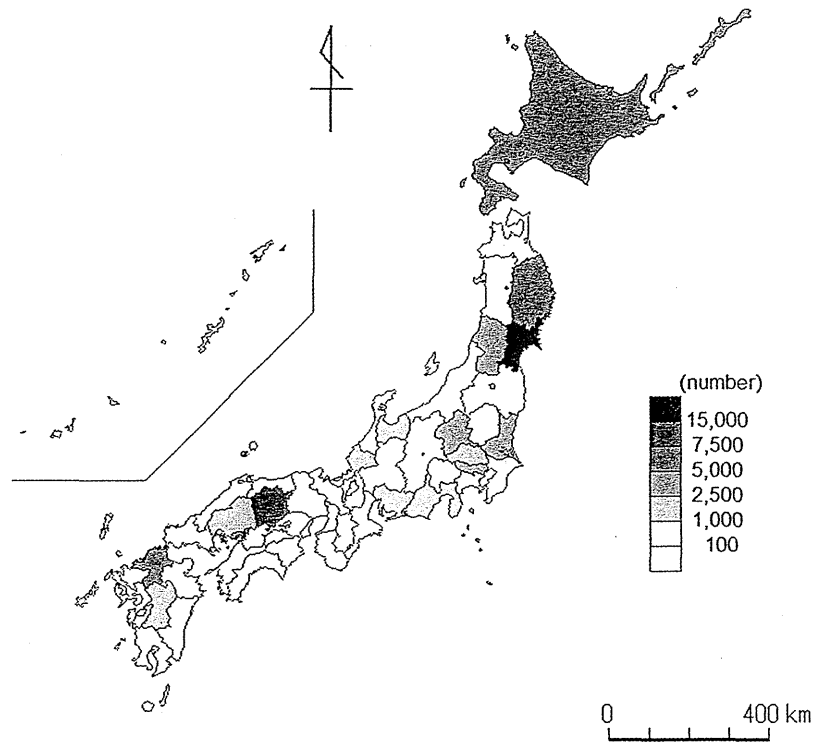
education and training for ultrasonography breast examinations, an important aspect of quality control, were also reported to the Ministry of Health, Labour and Welfare. As a result, it is possible to state that this study achieved its primary objective, which was the standardization and rollout of ultrasonography use in breast cancer screening. Hereinafter, we report on the results of the third-term Comprehensive Control Research for Cancer, funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare, implemented between fiscal 2006 and fiscal 2010.

#### IMPLEMENTATION OF THE RCT TO VERIFY EFFICACY

The cumulative total number of participants registered in the study from 2007 to 2010 was 76 196 (38 313 in the intervention group and 37 883 in the control group) (Fig. 1). This study used individual RCT, cluster RCT and non-RCT, 71.0% of participants registered to the study were individual RCT (intervention group 35.5%/control group 35.5%), 25.0% were cluster RCT (intervention group 12.9%/control group 12.1%) and 3.9% were non-randomized controlled group (intervention group 1.8%/control group 2.1%) (Table 1). The rate of participation in individual RCT totaled 53.7% in fiscal 2007, 60.0% in fiscal 2008, 78.5% in fiscal 2009 and 96.2% in fiscal 2010, demonstrating an increase each year. From this, it can be seen that organizations and individuals participating in the study gradually increased their understanding of the significance of implementing individual RCT as the study progressed. Furthermore, the proportions allocated to the intervention and control groups were averaged for each research design category, and the fact that the integrated totals place the intervention group at 50.3% and the control group at 49.7% indicates that the allocations were done correctly and fairly during this study. From this, we can state that our study has clarified that implementation of a large-scale RCT is possible in Japan.

#### STATE OF COMPLETION OF SECOND EXAMINATIONS, AND FOLLOW-UP RATE

The rate of completion of second examinations is an element that has a significant impact on the results of the research overall, and by the end of fiscal 2012, 74.1% of participants expected to take a second examination had done so (Table 2). Additionally, a questionnaire survey was implemented in regard to those not undergoing the second examination, in order to gather as much information as possible regarding their breast cancer examination status and disease. 20.6% of all participants in the study completed follow-up studies as a result of being contacted by questionnaire. As a result, we were able to reduce the proportion of participants in the study from whom information had not been obtained either by a second examination or by questionnaire survey to 5.3% as of July 2013, and at present, the participating organizations and



**Figure 1.** The geographical distribution of 76 196 participants.

**Table 1.** Participants registered

	2007	2008	2009	2010	Total
<b>Intervention group (mammography + ultrasonography)</b>					
Individual RCT	2234 (26.8%)	8711 (30.2%)	11 572 (39.0%)	4533 (48.1%)	27 050 (35.5%)
Cluster RCT	1770 (21.3%)	4974 (17.3%)	2902 (9.8%)	217 (2.3%)	9863 (12.9%)
Non-randomized	52 (0.6%)	877 (3.0%)	471 (1.6%)	0 (0.0%)	1400 (1.8%)
Total	4056 (48.3%)	14 562 (50.6%)	14 945 (50.4%)	4750 (50.5%)	38 313 (50.3%)
<b>Control group (mammography)</b>					
Individual RCT	2242 (26.9%)	8581 (29.8%)	11 711 (39.5%)	4531 (48.1%)	27 065 (35.5%)
Cluster RCT	1584 (19.0%)	4724 (16.4%)	2777 (9.4%)	134 (1.4%)	9219 (12.1%)
Non-randomized	444 (5.3%)	935 (3.2%)	220 (0.7%)	0 (0.0%)	1599 (2.1%)
Total	4270 (51.3%)	14 240 (49.4%)	14 708 (49.6%)	4665 (49.5%)	37 883 (49.7%)
Total	8326 (100%)	28 802 (100%)	29 653 (100%)	9415 (100%)	76 196 (100%)

RCT, randomized controlled trial.

institutions are continuing to work toward the objective of reducing this to  $\leq 5\%$ .

The Great Eastern Japan Earthquake Disaster, which occurred on 11th March 2011, caused destruction to a large area of the coast between the Tohoku and north Kanto areas, affecting many of the people who were cooperating with this project. The four prefectures experiencing the

disaster (Iwate, Miyagi, Fukushima and Ibaraki) had projected for 7847 women to undergo examinations in fiscal 2011, and we have ascertained that 5540 (70.6%) of these have completed screening. Furthermore, of the 1011 women expected to undergo examinations in the four prefectures affected by the disaster during fiscal 2012, 666 (65.9%) have completed screening.



Table 2. Completion rates of second examination and lack of data

	Primary-second examination year				Total
	2007–2009	2008–2010	2009–2011	2010–2012	
Completion of second examination (%)	79.5	75.4	73.5	67.0	74.1
Questionnaire (%)	18.8	21.0	21.2	19.5	20.6
Lack of data (%)	1.7	3.7	5.4	13.5	5.3

## DISCUSSION

Incidence of breast cancer among Japanese women peaks at late 40 s, and therefore the establishment of an effective method of screening for women of this age is an issue requiring an urgent solution. Mammography is the only method of breast cancer screening that has been scientifically proven effective in reducing the mortality rate, and as such is an effective tool, but as reported by us earlier (4), its detection range for women in their 40 s, many of whom have dense breasts, is only 73.1%, which is considered insufficient. The use of ultrasonography is considered to have potential to improve on this, but there has been a lack of standardization of breast cancer screening using ultrasonography, and there are no data proving its scientific efficacy.

To date, multiple reports have been made of the combined use of mammography and ultrasound in screening (7–9). Each of these notes that it can be expected to increase detection rates, but it has been pointed out that there is a possibility of increasing the recall rate at which detailed examinations are necessary, and while the net-benefit evaluation is important, follow-up of interval breast cancer was insufficient, few subjects were studied, and the evidence level was low, with the result that these studies were insufficient for use as scientific data. Furthermore, the results of ACRIN 6666 (12), which evaluated the efficacy of adding ultrasonography to mammography for high-risk groups, have also been reported. The combined use of ultrasonography has led to increased detection sensitivity, and the fact that around 22% of cancer occurrence was detected using ultrasonography only is worthy of note, but the small number of participants (2809 cases) and the difficulty in defining high risk can be cited as issues in this analysis.

Against this background of information, the J-START was begun as one of the Japanese government's strategic research projects in combating cancer, with the objectives of the standardization of breast screening using ultrasonography and the verification of its efficacy. The first objective of the project was to standardize breast cancer examination using ultrasonography, and this has been almost completely achieved through the implementation of training programs relating to ultrasonography, and the rollout of breast cancer screening using ultrasonography. The fact that ~2000 doctors and technicians have now participated in such a training program relating to ultrasonography examination of the breasts indicates that ultrasonography breast cancer screening is now possible

throughout the country. Furthermore, the creation of a document giving guidance on technical structural issues, and the fact that its contents and methods have been reported by the Ministry of Health, Labour and Welfare as an educational/training achievement are considered to indicate that this standardization has now been achieved.

The most significant issues in ultrasonography breast cancer examination, however, are whether or not it is effective in reducing mortality rates, and data relating to disadvantages, and these things have to date been unclear. Furthermore, there is also a need for verification of whether or not quality control functions correctly in terms of equipment and training.

The second objective of the study was to verify the efficacy of ultrasonography breast cancer screening using an RCT, and to this end 76 196 women were newly registered to the study. This was the first RCT in Japan looking at a large number of people, and is equivalent to the largest studies carried out throughout the world. The sample size was calculated based on the hypothesis that adjunct ultrasonography is expected to improve sensitivity of the intervention group compared with the control group. Our previous data demonstrated lower sensitivity of mammography screening, 71% in women aged 40–49, when compared with those in women aged 50–59 and 60–69, 85 and 86%, respectively (4). Assuming that the sensitivity increases from 71 to 86% by adding ultrasonography to mammography, 42 500 subjects for each arm are needed to make it 5% statistical significance (two-sided) with 80% power. Thus, the number of 100 000 subjects (two arms combined) is set to be a targeted sample size to verify the primary end point, a sensitivity improvement in the intervention group when compared with the control group. We recruited 76 196 subjects, which still have 75% statistical power based on the original calculation. In addition, breast cancer incidence is expected to be higher than that of original calculation, since the incidence in Japan has been continuously increasing, so that this study has sufficient power to test the hypothesis.

96.1% of cases recorded were RCTs, and it is particularly worth noting that 71.1% were individual RCTs, which is considered to have the highest evidence level. At the same time, 74.1% of women expected to have completed their second examination by the end of fiscal 2012 had done so. Since the regular rate of re-examination two years later is almost 50%, this study in fact achieved a high rate of repeated examination, thus indicating the high level of awareness of the study among

participants. Furthermore, 20.6% of all participants were unable to undergo a second examination, but completed a follow-up survey questionnaire, leaving only 5.3% of participants, an extremely low level, for whom no information could be ascertained. The questionnaire asked the subjects to describe the presence or absence of screening, medical institution visits and results. If the subject has visited a medical institution, then the name of that medical institution is requested. Furthermore, in cases where the consent was obtained, we ask the medical institutions that were consulted to provide such information. By matching the information obtained from the questionnaire with the local registration information for cancer, we investigated the presence or absence of interval breast cancer. In this way, we could thus ensure the quality of follow-up when patients did not undergo a second examination. The authors are engaged in further follow-up work to obtain information relating to change of address etc., with the aim of reducing this figure in participants for whom no information was ascertained to  $\leq 5\%$ .

Interim analysis during the study period has not been performed to date, in order to avoid biasing the results of the study. After all scheduled second examinations have been completed, the Data Monitoring and Statistical Analysis Committees will perform data cleaning, and at that point we plan to publish analysis results for the primary end points of sensitivity/specificity, and the rate of detection of cancer.

Japan does not have a mature system of local registration for cancer, thus making it extremely difficult to ascertain the status of interval cancers. Without an understanding of interval cancers, however, it is impossible to measure sensitivity, which is one of the primary end points. In this study, a structure of implementing a follow-up survey two years after the initial examination was used to ascertain the status of interval cancer, and could be said to be a factor that maintains the quality of the research. Furthermore, following up participants in the study for whom information was not ascertained is one of the most important outstanding issues, and we are still engaged in confirming changes of address or removals from family registers by a process of telephone calls made by the central data center and postal communications, as well as confirming survival or death using demographic statistics. We are already engaged in confirming changes of address or removals from family registers with a number of local authorities, which has resulted in an almost 100% success rate in finding responses, thereby making it clear that this is an effective method of follow-up. The results of this research are thought to likely have a significant impact on the future direction of breast cancer screening not only in Japan but also worldwide, thus making it an extremely significant study.

The Great Eastern Japan Earthquake Disaster, which occurred on 11th March 2011, caused destruction to a large area of the coast between the Tohoku and north Kanto areas. Several organizations participating in this study are in the affected regions, and it was anticipated that it would be difficult for local authorities to implement cancer screening in some areas during fiscal 2011. Despite this, a total of 70.1%

women scheduled for second examinations underwent them, roughly the same percentage as those scheduled for second examinations in areas not affected by the disaster. Relatively large numbers of women registered to the project in the disaster area are expected to have moved home, and in the future, while being sensitive to the psychological issues surrounding involvement in the disaster, it will be necessary to implement detailed follow-up surveys.

In terms of future planning, scheduled second examinations were completed by the end of fiscal 2012, but ascertaining examination results and the results of detailed examinations, verification of cases of cancer confirmed only after the end of the fiscal year, registration of cancer detections and surveys of prognosis, and follow-up surveys of all women registered to the study will be required on an ongoing basis beyond fiscal 2013. In future, it will be very important to establish a research structure that facilitates ongoing, long-term, detailed monitoring, in order to obtain accurate, high-quality data.

At the same time, analysis of this study from the perspective of medical economics indicates that it is impossible to avoid the additional costs of screening involved in the introduction of ultrasonography, but that the increase in the rate of early breast cancer detection will result in lowered drug treatment costs, and also reduce rates of reoccurrence and death, thereby allowing the avoidance of long-term drug treatment involved in end-of-life care, and facilitating reduced medical costs and losses to society. A comprehensive evaluation from the perspective of medical economics is extremely important, in reference to current economic information, and future urgent research/study issues will include the cost of introducing ultrasonography and increasing detailed examinations, and surveys into the physical disadvantages of undergoing needle biopsy, etc., while at the same time looking not only at the medical costs of treating breast cancers occurring during the study, but also at the social burden caused by the requirement for detailed examinations. We hope to cooperate with specialists in pharmacoepidemiology and medical economics to further this research to greater levels.

Mortality rates from cancer are the most important indicators in evaluating the efficacy of cancer screening. The long natural history of breast cancer, however, means that in order to demonstrate a significant difference between the two groups in terms of benefit in reducing mortality rates by screening, a structure that can implement long-term follow-up studies of participants is an absolute prerequisite.

## CONCLUSION

This study was the first large-scale RCT carried out in Japan. It required objective judgment regarding the advantages and disadvantages of the introduction of ultrasonography screening, and it is anticipated that this J-START project will make a significant contribution to the establishment of a scientific justification for its introduction. Furthermore, it is extremely significant for Japan to have been able to realize such a

large-scale RCT study, which it is considered will provide important pointers in a wide range of clinical trials in the future.

### REGISTRATION OF THE PROTOCOL

The J-START was registered on the University Hospital Medical Information Network Clinical Trial Registration (UMIN-CTR), Japan (registration number: UMIN00000757), in 2007.

### Acknowledgements

The authors wish to thank the participants aged 40–49, the clinical trial investigators, 42 organizations from 23 prefectures participated in the study, Japan Cancer Society and Japan Clinical Research Support Unit.

### Funding

This work was supported by the third term Comprehensive Control Research for Cancer (grant number: H-18-Senryaku-001), the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

### Conflict of interest statement

None declared.

### References

1. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening; what have we learned? *Radiol Clin North Am* 2004;42:793–806.
2. Warwick J, Tabar L, Vitak B, Duffy SW. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma; results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-Country Study. *Cancer* 2004;100:1331–6.
3. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716–26, W-236.
4. Suzuki A, Kuriyama S, Kawai M, et al. Age specific interval breast cancers in Japan: estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci* 2008;99:2264–7.
5. Kumiko S, Hiroshi S, Noriaki O, Tomotaka S. Screening for breast cancer. *Ann Intern Med* 2010;153:618–9; author replay 619.
6. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:177–82.
7. Nothacker M, Duda V, Hahn M, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009;9:335.
8. Honjyo S, Ando J, Tsukioka T, et al. Relative and combined performance of mammography and ultrasonography for breast cancer screening in the general population: a pilot study in Tochigi prefecture, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:715–20.
9. Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer* 2008;15:165–8.
10. Ohuchi N, Ishida T, Kawai M, Narikawa Y, Yamamoto S, Sobue T. Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40–49 (J-START): research design. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:275–7.
11. Tohno E, Takahashi H, Tamada T, Fujimoto Y, Ysuda H, Ohuchi N. Educational program and testing using images for the standardization of breast cancer screening by ultrasonography. *Breast Cancer* 2012;19:138–46.
12. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al.; ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012;307:1394–404.

## トピックス

## 低線量 CT による肺がん検診の現状と今後

江口 研二\*\* 関 順彦\*

## 要 旨

低線量 CT による肺がん検診については、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の Clinical Cancer Advance 2011 で landmark trial とされた米国 NLST 試験により、胸部写真による検診に比べ 20% の肺がん死亡率低減効果が証明された。欧州で実施されているランダム化比較試験のデータと統合するメタ解析が、2015 年以降に予定されている。欧米では肺がん検診に対するパラダイムシフトが急速に起こりつつあり、我が国で低線量 CT による肺がん検診をどのようにエビデンスとして検証し、検診体制に組み込むのか、肺がん二次予防策のみならず、肺がん診療の全般にかかわる重要な課題である。我が国における現行の肺がん検診体制に関しては、縦割りの検診運営、精度管理体制のばらつき、検診方法の不十分な検証方法などが指摘されており、抜本的に見直す必要がある。

肺がん検診に胸部写真は有用か<sup>1)</sup>

我が国で健康増進基本法に基づいて行われている 40 歳以上の男女を対象とした胸部写真による肺がん集団検診では、年間約 660 万件実施され、発見肺がんの割合は約 0.08% (人口 10 万人対 80 人, 男性は同 100 人, 女性では同 40

人) と報告されている。国際的には、対象集団のがんによる年齢調整死亡率を低減する効果の証明された方法が、公費負担による対策型のがん検診の方法として採用される。胸部写真による肺がん検診については、本邦から後ろ向きの症例対照研究による相応のエビデンスが報告されていて、日本肺癌学会編の診療ガイドライン 2010 年版にも、精度管理を必要条件として推奨度 B (推奨する) とされている<sup>2)</sup>。しかし、2011 年に報告された米国の Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) 試験では<sup>3)</sup>、1993~2001 年に肺がん検診として片アーム約 77,000 症例が登録された。13 年間の追跡期間の累積発見肺がんは人口 10 万人対で検診群 20.1 人, 非検診群 19.2 人 [rate ratio 1.05, 95% 信頼区間 (CI) 0.98~1.12], 死亡に関する rate ratio 0.99 (95%CI 0.87~1.22) であり、プラマリーエンドポイントであった非検診群に対して検診群の 10% の肺がんによる死亡率減少効果は得られなかった。胸部写真による肺がん検診の妥当性は、約 30 年前に行われた米国でのランダム化比較試験結果と同じく再度否定された。

NLST 試験<sup>4)</sup>

2010 年 11 月、米国で行われた低線量 CT による肺がん検診の大規模ランダム化比較試験 (National Lung Screening Trial : NLST) の結果が、米国国立がん研究所 (NCI) のニュースとして公表された。この試験は、2002~2004 年に 55~74 歳までの喫煙者 53,454 人を全米 33 カ所の医療機関にて登録し、CT 検診群、胸部写真群の 2 群に無作為に割り付け、ベースラインから毎年検診として計 3 回実施した。その後

\* 帝京大学医学部 内科学講座 (腫瘍内科) 准教授

\*\* 同 教授

キーワード: 肺がん検診, 低線量 CT, NLST, IASLC-SSAC