

2009年12月まで追跡された結果である。受診コンプライアンスも予測範囲内であり、両者の3年間合わせた検査陽性率は24.2%と6.9%、肺がん症例数はCT群に1,060例(人口10万人対645人)、胸部写真群に941人(同572人)、rate ratioは1.13(95%CI 1.03~1.23)であった。擬陽性率は両検査ともに95%であった。肺がんによる死亡者は356例(人口10万人対247人)、胸部写真群は443例(同309人)で、CT群の肺がんによる死亡率が胸部写真群(対照群)の肺がんによる死亡率に比較して20.0%(95%CI 6.8~26.7, $p=0.004$)低下した。なお、同集団における全死因死亡では6.7%(95%CI 1.2~13.6, $p=0.02$)の低下を示した。研究計画に基づいて定期的な中間解析を実施していた独立効果安全性モニタリング委員会は、2010年10月に、NLSTの低線量CTによる肺がん検診はエンドポイントを達成し、その結論は変わることがないと判断し、米国NCIはこの勧告を受け入れて、予定追跡期間を待たずに追跡8年間で解析結果を公表し、研究を終了した。number need to survive (NNS)では、喫煙肺がん1例救命に320人の検診が必要であるが、乳がん検診のNNSは1,336人という報告がある。1996年に日本から英語論文として世界に発信された低線量CTによる肺がん検診のアイデアは⁹⁾、米国にて大規模なランダム化比較試験により世界で初めて有効性を検証された。本論文に関連してさまざまな論議がなされているが、3年間の検診のみで、長期的にもこのリスク集団に関する介入を妥当として外挿することはできないという意見もある⁶⁷⁾。

NLSTの結果から直ちに肺がん検診に低線量CTを導入することは非現実的であることは自明の理で、検診対象の絞り込み、適切な検診間隔の設定、computer-aidedの自動診断の導入、確定診断法の確立など、さまざまな課題を解決する必要がある。

NLST後の世界的な動き

米国臨床腫瘍学会(ASCO)は、Clinical Cancer Advances 2011: Annual Report on Progress Against Cancer from the ASCO報告の中で、Prevention and Screeningにおけるmajor advanceとしてこのNLST報告を取り上げ、landmark trialであったと評価している⁸⁾。ASCOではこれらの結果をもとに、2012年にNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)、American Cancer Society (ACS)、American College of Chest Physician (ACCP)と合同でclinical practice guidelineを公表する予定である。

国際肺がん研究団体(International Association for the Study of Lung Cancer: IASLC)の肺がんスクリーニングに関するワーキンググループは、2011年アムステルダムにおけるIASLC学術集會に併せて會議を開催し、低線量CTによる肺がん検診の現在の位置づけをまとめた⁹⁾。會議では、喫煙者に関する有用性は検証できたが、検診インフラストラクチャーの整備、効率的な対象集団の絞り込み方法、リスク群別の適切な検診間隔など、未解決の課題が山積しており、さらに科学的・合理的な研究が必要であること、直ちに本法によるがん検診を勧奨することはしない方針であること、診療現場では個人のリスクに応じた低線量CTのエビデンスをNLSTの結果として説明することは倫理的であること(informed decision making)などが合意された(表1)。その後、IASLCの公式委員会として、英国リバプール大学がん研究センターJ. K. Fieldを委員長としたStrategic CT Screening Advisory Committee (IASLC-SSAC)を設置することが、IASLC理事会で承認され活動を開始している。本委員会では、個々の高リスク者に対する低線量CTスクリーニングプログラムの確立、国の対策型スクリーニングプログラムに関するガイドラインの確立、CT検診で発見された“indeterminate nodules”

表1 IASLCの肺がんCTスクリーニングワークショップ2011報告(文献⁹⁾より改変引用)

- ・スクリーニング関連研究の推進
- ・スクリーニングに関する国際的な質的標準の設定
- ・禁煙プログラムの組み込み
- ・質的標準に関するガイドラインの設定
- ・トレーニングプログラムの企画と実施
- ・SSAC(本文参照)の設置
- ・結節の体積計測など結節診断の統一基準
- ・疑い結節に対する追跡アルゴリズム策定
- ・要精査判断に関する診断の基準化
- ・陽性結節に関する集学的な確定診断のコンセプト策定
- ・発見結節の外科手術の適応と妥当性検証
- ・結節の病理診断と標本の扱い方
- ・企業の役割 スクリーニングプロセスの標準化
- ・費用対効果分析
- ・バイオマーカー研究

(肺がん疑いの結節)に対する臨床的ワークアップ(精査方法)に関するガイドラインの確立, CT検診で発見された結節に関する病理報告のガイドラインの確立, CT検診発見の疑い結節に対する手術など治療方法に関する勧告, 国のCT検診に組み込む禁煙プログラムの具体化など, 今後の肺がん診療のあり方を左右する重要な課題の解決をミッションとしている。

今後IASLCでは,すでに報告されているイタリアでの小規模な比較試験である DANTE 試験¹⁰⁾, オランダで実施されている大規模な NELSON study (2015年報告予定)¹¹⁾, 英国で始まっている UKLS など¹²⁾, 欧州で進行中の低線量CTによる肺がん検診に関する6本(2011年初現在で約32,000人)の無作為割り付け比較試験について, メタアナリシスを行うことが予定されている。韓国などでも小規模の比較試験が行われており, 我が国では厚生労働省

研究班(佐川班)が, 非喫煙者, 低喫煙者を対象とした低線量CTによる肺がん検診の有効性研究を, 市町村自治体と共同で小規模・長期間のランダム化デザイン形式にて開始した。欧米のデータは過去喫煙も含め重喫煙者に限られている状況であるが,すでに米国などでは非喫煙者を対象としたCT検診の研究が開始されており, 国際的にも非喫煙者の検診に関する比較試験の意義が急速にクローズアップされつつある。

CT検診による被曝の問題¹³⁾¹⁴⁾

低線量CTによる被曝は2~数mSvと報告されており, 通常の胸部写真による被曝よりも約10倍高く, 通常診断用CTよりも約1/10の被曝線量である。現在多くの経過観察目的の診断用CTには, 通常診断目的のCT線量が用いられているが, 肺がん検診での受診対象者のほとんどは非がん疾患であるので, 追跡検査によるX線被曝増加は検診の有害性の大きな根拠となっている。日本は人口比にして100万人当たり97台で世界1位のCT機器普及率を示し, 2位韓国の2.8倍の台数を保有している(2008年)。CT被曝線量の低減化については, 各機器メーカーともさらに被曝線量低減を目指したソフトウェアを開発導入しつつある。通常診断用のCT検査件数は他国に比較して非常に多く, 英国研究者から日本のCT検査被曝によって約3%の上乗せ発がん率を危惧する指摘がある。将来的に, 低線量CT検診および経過追跡用の通常CT撮影の累積被曝による発がんの問題は社会問題化する可能性もある。現行の肺がん検診の受診者への被曝リスクも含めたインフォームド・コンセントを確実に行うとともに, 年齢, 危険因子別など適切な検診対象の科学的な選択方法を確立し, 検診例の経過観察にも低線量CTを使用することなど, 検診も含め医療被曝について具体的な改善に努力すべきである。

本邦における今後の肺がん検診

がん対策推進基本法に基づく国のがん対策推進基本計画(2007年成立)¹⁾では、がん検診受診率を50%まで向上させることとしているが、現行の健康増進法に基づくがん検診受診率ほどのがん腫の検診を見ても20%前後と極めて低く、我が国の対策型がん検診体制に関しては、受診者番号制度なども含め、抜本的に見直す必要性が生じている。欧米諸国や韓国では、個人を登録する国家的体制のもとに、がん検診の受診勧奨からデータ管理までを運用するシステムが実施されている。自治体、職域、健康保険組合など複数の運営主体による縦割り検診にある日本のがん検診では、統一的な運営が不可欠と考えられる。

世界に先駆けて日本で低線量CTによる肺がん検診が開発されて²⁾十数年が経過し、localized ground-glass opacity(限局性すりガラス陰影)を呈する肺腺がんの診断から病理まで、早期肺がんに関するさまざまな知見はほぼ、日本から発信されたものである。低線量CT検診や高分解能CT(HRCT)を駆使した微細画像診断、胸腔鏡による縮小外科手術、病理のNoguchi分類と画像診断・治療・病理組織診断の有機的な連携をもとに、日本からの情報発信によって、世界的な肺腺がんの病態および自然史研究が著しく進歩した。非喫煙者肺腺がんの生物学的特性などの研究は大いに注目されており、肺がんの危険因子解析と分子マーカーによる肺がん再分類という命題に対し、地域全体のpopulation screeningによる検診を利用した画像診断や経時的な血液・喀痰などの試料分析がどこまで寄与できるのか、統合的な「がん検診学」(疫学、分子生物学、生物統計など、そして行政関係者や保健婦なども含め、多職種専門家のアイデアから科学的・合理的で効率的ながん検診の体系構築を行う学問領域)を展開する必要がある。

文 献

- 1) 祖父江友孝, 他: 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン 2005年.
<http://canscreen.ncc.go.jp/pdf>
- 2) 日本肺癌学会 編: 肺癌集団検診ガイドライン. 肺癌診療ガイドライン 2010年版.
<http://www.haigan.gr.jp>
- 3) Oken MM, et al: Screening by chest radiograph and lung cancer mortality. The Prostate, Lung Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 306: 1865-1873, 2011.
- 4) The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365: 395-409, 2011.
- 5) Kaneko M, et al: Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201: 798-802, 1996.
- 6) Sox HC: Better evidence about screening for lung cancer. *N Engl J Med* 365: 455-457, 2011.
- 7) Seki N, et al: The adenocarcinoma-specific stage shift in the Anti-lung Cancer Association project: Significance of repeated screening for lung cancer for more than 5 years with low-dose helical computed tomography in a high-risk cohort. *Lung Cancer* 67: 318-324, 2010.
- 8) Vogelzang NJ, et al: Clinical Cancer Advances 2011: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 30: 88-109, 2012.
- 9) Field JK, et al: IASLC CT Screening Workshop 2011 Participants: International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report. *J Thorac Oncol* 7: 10-19, 2012.
- 10) Infante M, et al: A randomized study of lung cancer screening with spiral CT: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 445-453, 2009.
- 11) van Klaveren RJ, et al: Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 361: 2221-2229, 2009.

-
- 12) Field JK, et al: CT screening for lung cancer in the UK: position statement by UKLS investigators following the NLST report. *Thorax* 66: 736-737, 2011.
- 13) Berrington de González A, et al: Risk of cancer from diagnostic X-rays: Estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 363: 345-351, 2004.
- 14) Hall EJ, et al: Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 81: 362-378, 2008.
- 15) がん対策基本法 <http://law.e-gov.go.jp> がん対策推進計画 <http://www.mhlw.go.jp/shingikai>
-

Current Status and Future Perspectives on
LDCT Screening for Early Lung Cancer

Kenji Eguchi, Nobuhiko Seki

Department of Internal Medicine and Medical Oncology,
Teikyo University School of Medicine, Teikyo Cancer Center

利益と不利益を考慮した肺癌検診のあり方

The ideal way of lung cancer screening to consider the balance of benefit and harm

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

Tomio Nakayama

Department of Cancer Epidemiology and Prevention, Center for Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease

Abstract

The National Lung Screening Trial (NLST) as randomized-controlled trial that evaluated the effectiveness of the lung cancer screening to compare low dose CT (LDCT) with plain chest X-ray demonstrated annual LDCT reduced 20% of lung cancer mortality than annual plain chest X-ray. This study demonstrated the mortality reduction as the benefit of annual screening with statistically significant but reported 25% of positive rate and considerable number of death within 60 days after diagnostic workup and therapy as the harm of screening. The assessment of the study result is difficult in the meaning of comparison between benefit and harm of LDCT screening. The study result caused controversy about whether LDCT screening should be spread in the point of view of comparison of benefit with harm.

Keywords: screening for lung cancer, LDCT

肺癌検診については、低線量CT検診が注目されてきた。この検診手法は、従来の手法（胸部単純X線）では指摘できない小さくかつ濃い陰影を容易に指摘できることから、従来法の数倍の発見率、8割の1期率、約8割の生存率が報告され、世界的に注目されてきた。2011年6月に、ランダム化比較試験であるNational Lung Screening Trial (NLST) が報告された¹⁾。

この結果は、介入群の肺癌死亡率が対照群に比べて20%減少したという意味での利益を示したが、過剰な要精検率と、精密検査に関連した死亡という不利益も、同時に報告されており、その総合的な評価は困難になっている。

ここでは、NLSTの成績を中心に利益と不利益を考

慮した肺癌検診のあり方について概説する。

1. NLSTのデザイン

NLSTは、喫煙者を対象とした年1回の低線量CTの効果を明らかにするため、全米33カ所で行われた大規模ランダム化比較試験である。2002年8月から2004年4月までの間に53,454人が登録され、研究群と対照群の2群に無作為に割り付けられた。研究群には登録時と年1回の低線量CTが計3回提供され、一方対照群には登録時と年1回の胸部単純X線検査が同じく計3回提供された。CTの“陽性”の定義として4mm以上の石灰化のない結節とし、3回目で同一の所見で変化がない場合は“陰性”とした。検診相終了

表1 National Lung Screening Trialの結果の要約 (文献1より作図)

群	追跡人年	肺癌死亡数	肺癌死亡率 (1/10万人年)	肺癌死亡率減少 (%)
CT	144,097.6	354	245.7	20.3
CXR	143,363.5	442	308.3	

表2 National Lung Screening Trialのスクリーニング判定結果(文献1より修正して引用)

プロトコル上4 mm以上の結節を"Positive"とした。精密検査のルールについては、取り決めはしなかったが、治療や診断が必須なものを臨床的問題症例率として計上している

	低線量CT検診群				単純X線検診群			
	受診者数	Positive rate (%)	臨床的問題症例率(%)*	精検不要率 (%)	受診者数	Positive rate (%)	臨床的問題症例率(%)*	精検不要率 (%)
初回	26,309	27.3	10.2	62.4	26,035	9.2	3.0	87.8
2回目	24,715	27.9	6.1	65.9	24,089	6.2	1.8	92.1
3回目	24,102	16.8	5.8	77.3	22,346	5.0	1.5	93.4

表3 National Lung Screening Trialの診断・治療に伴う重篤な偶発症および死亡(文献1より修正して引用)

	低線量CT検診群					単純X線検診群				
	外科的生検	気管支鏡	針生検	侵襲的診断行わず	計	外科的生検	気管支鏡	針生検	侵襲的診断行わず	計
肺癌確定例										
精検総数	509	76	33	31	649	189	46	29	15	279
重篤な偶発症	71	2	0	2	75	22	1	0	1	24
60日以内死亡	5 (1.0%)	4 (5.3%)	1 (3.0%)	0	10 (1.5%)	4 (2.1%)	5 (10.9%)	1 (3.4%)	1 (6.7%)	11 (3.9%)
肺癌非確定例										
精検総数	164	227	66	16,596	17,053	45	46	24	4,559	4,674
重篤な偶発症	9	2	0	1	12	1	0	0	3	4
60日以内死亡	2 (1.2%)	4 (1.8)	0	5 (<0.1)	11 (0.1)	0	0	0	3 (0.1%)	3 (0.1%)

後5年間、電話と郵便で追跡された²⁾。

2. NLSTの結果

表1に示すごとく研究群と対照群の死亡率の差は、63.4/10万人年であり、肺癌死亡率減少効果は20.3%と、統計学的有意に死亡率減少効果が示されている。これはNLSTのサンプルサイズ計算の際に仮定された効果の大きさ(20%)とほぼ一致しており、デザインどおりの効果が得られている。一方、検診の不利益としての要精検率の大きさについては、表2に示すように平均27%というとても大きな値が示されている。本研究では4 mm以上を精密検査の対象と定義しておきながら、個々の症例について実際に精密検査を行うのか、診断へのステップ等については、各施設に一任されており、異常陰影が認められたうちのどれだけの割合が、実際に精密検査が行われたのかは公開されていない。また、診断治療の偶発症については(表3)、侵襲的診断法・治療の60日以内の死亡が報告されている。肺癌確定例で約1.5%というきわめて高い値が示されている。これらが本当に偶発症の範疇にあたるかどうかは、記載されておらず、診断治療とは無関係

の死亡も含まれている可能性や、原病死の可能性もあるが、いずれにしてもきわめて高い値である。

3. 放射線被曝の影響と日本での現状

NLSTは、管電流20-30 mAsの低線量で撮影されている²⁾。国内外で報告されている研究的な試みもすべて同様の低線量である⁴⁾。この場合の被曝線量は、1.5 mSv程度の低線量であり、胃のX線検診(間接撮影)とさほど変わらない値である。一方日本人間ドック学会の調査によれば、低線量CT撮影ができていない施設はわずか29.7%であり、診断レベルの通常線量撮影が多い(図1)³⁾。あくまで検診は健常者を対象にしているものであり、診断用の線量を定期的に照射することは、リスクベネフィットの観点から明らかに問題である。東日本大震災以降放射線被曝に対する国民の不安は極限に達しており、速やかな低線量化の普及が期待される。

4. 日本の精度管理指標の現状

日本CT検診学会の精度管理報告によれば(図2)、当初10.5%であった要精検率は低下し、2009年には

5.8%まで低下している。一方発見率・切除率・I期率も低下しているが、発見率の低下に比べて切除率・I期率はわずかで70-80%の範囲内で高い値を保っている。CT検診の場合、検診が開始された初期には、スリガラス状陰影 (ground glass opacity: GGO) が陰影の大半を占める pure GGO ケースが積極的に外科的治療を受けていた。しかしこのようなケースは病理学的にも非浸潤がんや上皮内がんであり、過剰診断につながる可能性が高いことから、最近では経過観察のみにとどまるケースが多く、これらは病理学的診断がつかないため発見癌には含まれないので発見率の低下につながると考えられる。これはあながち精度の低下では

なく、検診の繰り返しにより適正化されてきたものと考えられる。

5. 国内での肺癌侵襲的診断法による偶発症

我が国での気管支鏡検査、経皮針生検による重篤な合併症 (空気塞栓、呼吸停止、ショック、心停止) はそれぞれ0.03-0.05%、0.05-0.06%と報告され、また検査に伴う死亡率はそれぞれ0.01-0.02%、0.07%と報告されている⁴⁾。これらは検査直後のものにおおむね限られており、NLSTの60日以内という条件とは異なるものの、あまりにもかけ離れた成績である。技術的な問題というよりも、対象者の心肺機能 (COPD、間質性肺炎、動脈硬化性疾患など) 等に大きな問題があったのではないかと推察される。国内の状況では偶発症という不利益は比較的小さいと考えられるものの、胃・大腸癌等に比べれば大きな値であり、対象者への十分な説明は不可欠である。

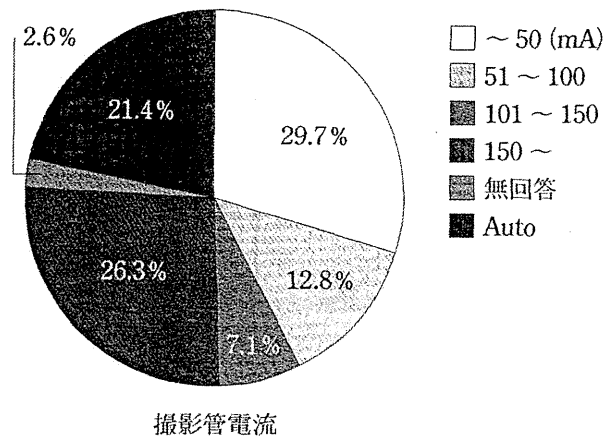


図1 国内でのCT検診実施状況 (文献3より修正して引用) 撮影管電流50 mAs以下が低線量と定義されている

6. まとめ

NLSTの成績は、低線量CT検診の年1回の受診により喫煙者の肺癌死亡率を20%減少することができたという利益を示している一方、要精検率の高さと診断・治療関連死の多さという不利益も高いということを示しており、普及すべきかどうかの判断が困難である。日本ではすでに約20万人程度の年間CT検診受診者があり、その精度管理は適正化され、精密検査や

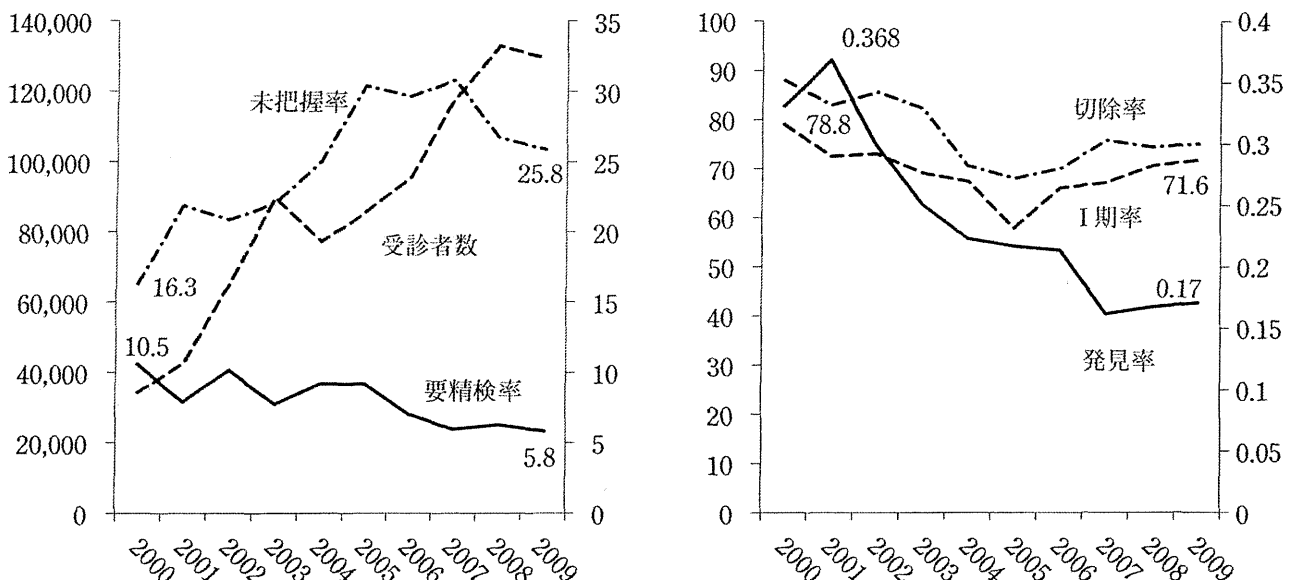


図2 CT検診の精度管理指標の推移 (日本CT検診学会精度管理部会全国集計より作図)

手術による重篤な偶発症の率も米国に比べてかなり低く、安全性は担保されているように思われるが、一方で診断線量でのCT撮影を行う人間ドックも決して少なくない。人間ドック従事者に対する基本的な知識と情報の普及が十分でなく、今後の対応が期待される。

文 献

- 1) The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with Low-dose

computed tomographic screening. NEJM 2011, 365: 395-409.

- 2) The National Lung Screening Trial Research Team. Lung Screening Trial: Overview and Study Design. Radiology 2011, 258(1): 243-253.
- 3) 瀧澤弘隆. 日本人間ドック学会会員施設における胸部CT検診に関する実態調査報告. 人間ドック 2009, 24(3): 7-14.
- 4) 平成18年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン. 三田村印刷所、東京、2006、62.

要旨 日本がん検診・診断学会誌 19(3) : 266-269, 2012

年1回の低線量CTを用いた肺癌検診の有効性を評価したランダム化比較試験National Lung Screening Trialが、単純X線検査受診群に比べて約20%の肺癌死亡率減少効果があることを示した。この研究では、死亡率減少効果という利益を統計学的有意に示したものの、25%という高い要精検率と精密検査・治療後60日以内の死亡数が無視できないという不利益についても報告している。利益と不利益の大きさを比較し、CT検診の普及が適切かどうかを判断するには難しい研究結果であった。

わが国では年間20万人程度のCT検診受診者があり、要精検率も当初の10.5% (2001年) から5.8% (2009年) に低下していると報告されている。また肺癌診断・治療に伴う偶発症は国内では0.001%と程度と報告されている。一方で人間ドックを対象とした調査においては、低線量で撮影している施設は29.7%に過ぎないという調査結果もある。海外での研究結果を日本に外挿できるかどうかという点では、二次予防に関与するすべての医師への知識の正確な普及が鍵となる。

キーワード: 肺癌検診、低線量CT

原 著

CT 検診学会のガイドラインはどの程度知られているか 精密検査医療機関に対するアンケート調査結果

木部佳紀^{*1}、魚谷知佳^{*1}、田畑正司^{*1}、佐川元保^{*2}、小林 健^{*3}

当学会における「低線量CTによる肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察ガイドライン」(以下ガイドラインと略す)は、2008年6月に作成されて以来、検診機関や精密検査機関の間に徐々に浸透しつつあるが、どの程度利用されているかは明らかではない。また、使いやすさについても検討が必要である。このたびガイドラインの周知度と参照しやすさについて石川県内のCT検診精密検査医療機関にアンケート調査を行った。石川県内のCT検診精密検査医療機関18施設・37診療科にアンケートを発送し、ガイドラインの周知度を調査した。またこのガイドラインの優れている点・改善が必要な点については自由記入とした。27診療科(73.0%)から回答が得られたが、ガイドラインを知っているのは17診療科(63.0%)、知らないのは10診療科(37.0%)であった。ガイドラインを所持しているか参照できると回答があった16診療科すべてからガイドラインに準拠しているか、なるべく準拠しているとの回答を得た。また、ガイドラインを知らない診療科の70%は可能なら参照したいと考えていることから、徹底した周知の方法を考える必要がある。なお、ガイドラインの参照しやすさについては賛否が分かれた。

キーワード： 肺がんCT検診、ガイドライン、精度管理、追跡調査

J Thorac CT Screen 2011; 18: 82-87

はじめに

胸部CT肺がん検診では微小な結節が多数発見されるため、そのマネージメントは重要である。日本CT検診学会では2008年6月に「低線量肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察ガイドライン 第2版」を作成した^[1]。このガイドラインは、結節の性状とサイズにより確定診断を行うタイミングと経過観察の間隔を示したものであり、精密検査医療機関はこのガイドラインに準拠して精密検査を進めていただくことで、全国で統一した検診精査が実施できることを目的に作成された。

このガイドラインは精密検査医療機関に十分周知されて初めて意味をなすと考えられるが、実際どの程度周知されているかは、未だ明らかにされていない。また、このガイドラインの参照しやすさをよくするためには、利用される精密検査医療機関の医師の意見を広く集約する必要がある。これらの点を明らかにする目的で以下の研究を行った。

対象と方法

石川県では胸部CT検診の精密検査が適切な精度で行われるようにするために、石川県生活習慣病等管理指導協議会が精密検査医療機関を指定するシステムをとっている。指定に当たっては、HRCT、気管支鏡、手術、病理診断などの院内実施、あるいは実施可能な医療機関との連携が可能であれば、精査結果の報告を義務付け

石川県予防医学協会集検事業管理指導委員会

^{*1}財団法人石川県予防医学協会

(〒920-0365 金沢市神野町東115番地)

e-mail: y-kibe@yobouigaku.jp

^{*2}金沢医科大学呼吸器外科

^{*3}石川県立中央病院放射線診断科

る条件を付けたうえで、希望する医療機関を原則として全機関指定している。胸部CT検診で「要精密検査」とされた受診者は、これらの精密検査医療機関を受診するように指導される。

今回の調査では、石川県内で胸部CT検診精密医療機関として応募し、指定を受けている18施設・37診療科にアンケートを発送し、CT検診学会が定めた「低線量CTによる肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察ガイドライン」(以下ガイドラインと略す)の周知状況を調査した。

実際のアンケートの内容を以下に示す。

1. 日本CT検診学会で「低線量CTによる肺がん検診の判定基準と経過観察ガイドライン」(第2版)が作成されているのを知っていますか、という質問を行い、

「知っている」と回答された診療科には

2. そのガイドラインを参照できますか、という質問をさらに行い、

- ① 所持している
- ② サイトにアクセスできる
- ③ 参照できない

の3択で回答を求めた。

3. 昨年までのCT検診精検の際に、ガイドラインにどの程度準拠していましたか、という質問には

- ① なるべく準拠していた
- ② 少しは準拠していた
- ③ ほとんど準拠していなかった

の3択で回答を求めた。

「ほとんど準拠していなかった」と回答された診療科には、

4. その理由はどのようなものですか、という質問を追加した。

「知らない」と回答された診療科には、

5. 可能なら参照したいと思いませんか、という質問を行い、

- ① 参照したい
- ② 参照したくない

③ どちらともいえない

の3択で回答を求めた。

またそれぞれの回答について

6. その理由はどのようなものですか、という質問を追加した。

最後に、このガイドラインの使いやすい点やよい点、改善すべき点があればあげてください、という質問を追加し、自由な意見を記入してもらった。

結果

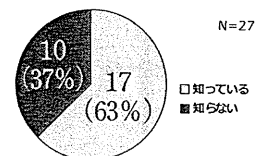
アンケートを発送した18施設・37診療科のうち、回答があったものは27診療科、回収率は73.0%であった。

1. CT検診学会のガイドラインを知っていますか という質問に対しては、27診療科のうち「知っている」と回答されたものは17診療科(63.0%)であった。いっぽう、「知らない」と回答されたものは10診療科(37.0%)であった。

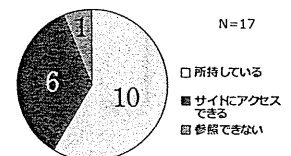
2. 「知っている」と回答された17診療科のうち「ガイドラインを所持している」のは10診療科(58.8%)、「サイトにアクセスできる」のは6診療科(35.3%)であった。ガイドラインを知っているが「参照できない」と回答された診療科が1診療科あったが、その理由については明らかではなかった。

結果1

1. CT検診学会のガイドラインを知っていますか



2. ガイドラインを参照できますか



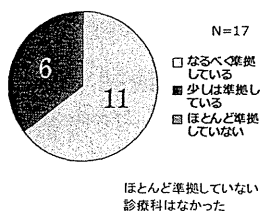
3. ガイドラインを知っている・または所持しているか、サイトにアクセスできる診療科の中で、精検時ガイドラインにどの程度準拠していますか

という質問に対しては、回答のあった17診療科のうち、11診療科(64.7%)よりなるべく準拠しているとの回答を得た。残りの6診療科(35.3%)も少しは準拠していると回答されており、ほとんど準拠していないと回答された診療科はなかった。なお、ガイドラインを知っているが参照できないと回答された1診療科については、「少しは準拠している」との回答を得た。

結果2

ガイドラインを所持しているか、サイトにアクセスできる診療科のうち

3. 精検時ガイドラインにどの程度準拠していますか



4. 「知らない」と回答された10診療科のうち、「可能ならば参照したい」と回答された診療科は7

診療科(70.0%)、「どちらともいえない」が2診療科(20.0%)、「参照したくない」と回答された診療科が1診療科あったが、その理由については真意をうかがうことができなかった。

「可能ならば参照したい」と回答された診療科にその理由を尋ねたところ、「最新の情報を得たい」、「必要である」、「現在の検診の状況を把握できる」、「精検医療機関として標準的な基準だから」などの返答があった。

結果3

ガイドラインをご存じない診療科のうち

4. 可能ならば参照したいと思いますか

参照したい理由
 ・最新の情報を得たい
 ・必要である
 ・現在の検診の状況を把握できる
 ・精検医療機関として標準的な基準だから

参照したくない理由
 ・すでに低線量CTを使用しているから

どちらともいえない理由
 ・ガイドラインの内容を周知させる活動が必要だから

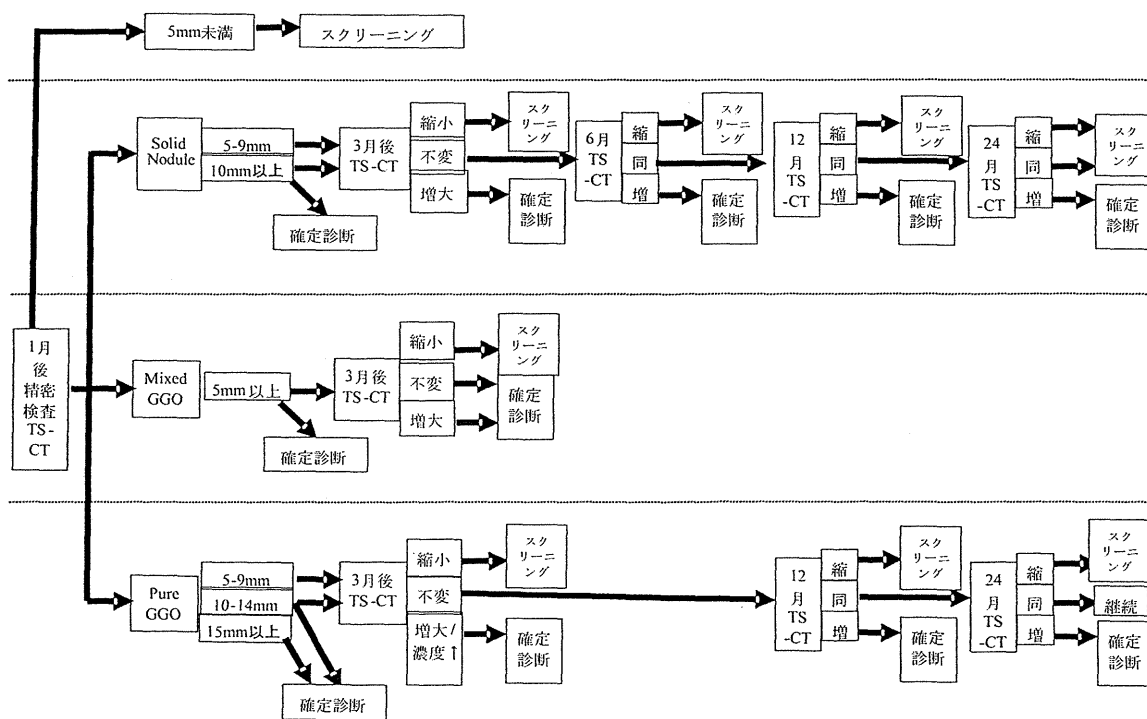
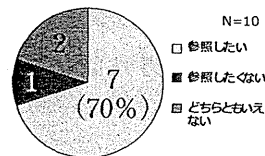


図1 ガイドライン当協会改変

TS-CT：Thin-section CT、陰影の分類と最大径はTS-CTでの評価が必要、確定診断：生検・VATSなど。さまざまな陰影および症例があるので、このガイドラインに準拠しなければならないわけではありません。

しづらい」、「見にくい」、「妥当性を検証する姿勢がない」、「フォローアップの方法は改善すべき」、「スクリーニングCTに戻すという概念は節目検診では成立しない」などの厳しい意見が寄せられ、参照しやすさについては意見が分かれた。

考 察

CT検診学会のガイドラインを知っている診療科は63%であった。各種ガイドラインの認知度について調査した報告はいくつか散見されるが、山崎らは山陰地方でのCOPDガイドラインの利用状況について調査した結果では、専門医では90%であったが、非専門医では43%であったと報告している^[2]。胸部CT検診の精密検査機関として申請をした医療機関の37%がガイドラインを知らないというのは問題と思われた。

ガイドラインを知っている17診療科のうち16診療科は「ガイドラインを所持している」か「サイトにアクセスできる」状態であった。日常的にガイドラインを利用している診療科では、常にガイドラインを参照できる体制を整えているようである。

ガイドラインを所持しているかサイトにアクセスできると回答された16診療科すべてが「判定基準・経過観察に関してガイドラインになるべく準拠している」か「少しは準拠している」とされたことは、このガイドラインの提示する診断・フォローの方法がある程度支持されている結果が示されていると考えられた。

ガイドラインを「知らない」と回答した診療科の内訳については、内科・呼吸器内科が5診療

科(5名)、外科・胸部外科が4診療科(4名)、放射線科が1診療科(1名)であった。内科系診療科の医師5名はいずれも肺癌の診断を業務とせず、外科系診療科の医師については、一般外科が3名、胸部循環器外科が1名で、日常的に肺癌診療に携わっていない医師が多かった。また、放射線科の1名は腹部の画像診断が専門であった。

肺癌の診断を専門としない医師にもこのガイドラインを周知するためには、いくつかの代表的な学会雑誌に掲載するか、それぞれの学会のホームページからガイドラインにアクセスできるような体制を構築する必要がある。

判定基準と経過観察のフローチャートについても、わかりやすくする必要がある。われわれは学会が作成したフローチャートをもとにこれを簡略化し、追跡手順をわかりやすくしたチャートを作成した(図1)。石川県予防医学協会では現在、受診者宛てに送付しているCT検診精密検査依頼書の裏面にある精密検査結果通知書にガイドラインに準拠して検査を行ったかどうか記入する欄(表1)を設け、図1のチャートを同封している。このことにより、直接ガイドラインにアクセスできない医師にもガイドラインの存在とその内容が周知されることを期待している。

文 献

- [1] 低線量CTによる肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察ガイドライン 第2版 日本CT検診学会肺がん診断基準部会編；2008年6月
- [2] 山崎 章ほか：山陰地方における呼吸器関連ガイドラインの利用度に関する検討、日本呼吸器学会雑誌、2010；48：321

How well are the Guidelines of the Japanese Society of CT Screening known?

– Result of a survey by questionnaire performed among medical facilities for detailed examinations –

Yoshinori Kibe ^{*1}, Chika Uotani ^{*1}, Masaji Tabata ^{*1}, Motoyasu Sagawa ^{*2}, Takeshi Kobayashi ^{*3}

^{*1} Ishikawa Health Service Association

^{*2} Department of Thoracic surgery, Kanazawa Medical University

^{*3} Department of Diagnosis and interventional Radiology, Ishikawa Prefecture Central Hospital

Abstract

Since our society prepared the “Guidelines for the evaluation of pulmonary nodules and follow-up observation for low dose CT lung cancer screening” (below abbreviated Guideline) in June 2008, it gradually spread among facilities for health evaluation and detailed examinations, but the extent of its use still unclear. It is further necessary to examine the ease with which it can be applied. On this occasion, we conducted a questionnaire among medical facilities in Ishikawa prefecture performing detailed examinations about how well this Guideline is known, the ease of its use and report the results here. We sent the questionnaire to 37 departments of 18 medical facilities in Ishikawa prefecture performing detailed examination and examined the degree to which the Guideline is known. Also, items regarding the ease of use of this Guideline, good points and things that should be improved could be described freely. Answers were obtained from 27 departments (73.0 %) and indicated that 17 departments (63.0 %) knew the Guideline, while 10 department (37.0 %) did not know it. All of the 16 department that responded they had the Guideline available and could refer to it reported compliance with it. Again, 70 % of the departments replying they were not aware of the Guideline indicated their wish to refer to it, which suggests the necessary of a through method for improving the Guideline’s publicity. Opinions were divided regarding the ease of use of the Guideline.

Key words: CT screening, Lung cancer, Guideline, Management of detailed examination, Passage pursuit
J Thorac CT Screen 2011; 18: 82-87

原著

「公的」肺癌CT検診（対策型検診）の実現への諸課題

西井研治

2010年11月4日にNational Cancer Institute (NCI) がNational Lung Screening Trial (NLST) 研究は第一義的目的であるCT検診の死亡率減少効果を認めたので、研究自体を終了すると発表した。このようにCT検診による肺癌死亡率低下に対する有効性が証明されつつあるが、わが国では公的検診（対策型検診）に取り入れられている例はまだ一部である。公的検診（対策型検診）に取り入れにくい原因とその対策を検討した。①国のがん検診ガイドラインで推奨されていないことに対しては、NLSTの結果を踏まえて、推奨度をIからBまたはCに変更してもらうよう働きかける。②検診用のラセンCT車の不足に対しては、レンタル検診車の活用も考える。③検診条件や精検基準の未統一については、CT検診学会のガイドラインの徹底を働きかけるとともに、認定技師および認定医師制度の普及に努める。④CT読影医の不足に対しては、自動診断システム（CAD）や認定技師の読影参加を検討する。⑤検診実施主体（企業や市町村）の負担、受診者の費用負担についても、議論を深める必要がある。⑥精密検査および治療担当医療機関の地方での不足には遠隔診断システムの活用が考えられる。

CTによる検診システムを構築するのに参考になるのは、やはり現行のレントゲン検診システムの経験ではなかろうか。

キーワード： 肺がんCT検診、NLST、公的検診（対策型検診）、コスト

J Thorac CT Screen 2011; 18: 95-100

はじめに

わが国の肺がん死亡数は7万人に迫ろうとしており^[1]、がん対策のなかでも重要な課題の一つである。治療の進歩は著しいが、救命のためには早期発見が必要であることに異論はない。そのために肺がん検診の役割は重要であるが、検診受診率や受診者数は全国的に減少傾向にある。その原因の一つには、現在でも肺癌検診方法の主流が結核検診から発展した間接X-Pであることがあげられる。その果たしてきた役割は非常に大きい。医療機器の進歩が著しいなかで、CTのような画期的デバイスが検診に採用されてこなかっ

たため、肺癌発見率の飛躍的向上につながらず、住民の検診意欲を低下させる原因の一つになったのかもしれない。このような状況のなかで、わが国で開発されたラセンCTを住民の肺がん検診に導入しようという試みが先駆的な地域で1996年から始まっている^[2]。しかし、公的検診に取り入れられている例はまだ一部である。海外で行われたCT検診の有効性評価の研究で良好な成績も出始めており^[3]、この機会にCT検診の公的検診への導入のための問題点と対策を検証したい。

1. がん検診ガイドラインで推奨されていない問題 (Table 1)

現在わが国で肺がん検診に対する公式な推奨度を公表しているのは、国立がん研究センター祖父江らによるガイドラインである^[4]。このガイ

*1 岡山県健康づくり財団附属病院
〒700-0952 岡山市北区平田408-1
e-mail: nkenji@okakenko.jp

ドラインに準拠して国の検診政策が決定されており、その影響度は大きい。平成18年度版のガイドラインによれば、低線量CT検診の推奨度はIとなっており、「死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、公的検診(対策型検診)として実施することは勧められない」という判断である。その根拠としては、低線量CT検診による死亡率減少効果を検討した直接証拠が乏しく、胸部X線による従来検診との間に有意差が認められなかったことを挙げている。たとえばSwensenらの論文^[5]では、シングルアームで行われたCT検診の肺がん死亡率と70年代に行

われたMayo Lung Project^[6]の単純X線検診の肺がん死亡率を比較して、有意差を検出するにいたらなかったと結論している。ガイドラインの判断をせめてB(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)に変更するには、肺がん死亡率減少効果と不利益が利益を下回るというエビデンスの集積が必要であり、今回のNLSTの発表^[3]は大きな期待を集めている。さらにわが国独自のコホート研究(中山富雄ら:厚生科学研究 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)の成績や現在計画中の無作為化試験^[7]の結果が待たれる。

Table 1 肺がん検診の推奨レベル

祖父江友孝他:平成18年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法に関する研究」班. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドラインより

検査方法	証拠	推奨	
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	2+	B	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 ^[注1] 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。
低線量CT	2-	I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。なお、臨床現場での撮影条件を用いた非低線量CTは、被曝の面から健常者への検診として用いるべきではない。

Table 2 CT検診車コスト

CT検診車年間運用コスト							
固定費		準固定費		準変動費		変動費	
CT検診車*	20581740	保守費		光熱費	291360	人件費	4484000
車検費用	185065	読影システム	2000000			燃料費	378000
自動車税	30000	CT装置	4800000			読影料	6000000
車両整備費	60000	(X線管球代込)				通信費	1000000
読影システム	4000000					雑費	1000000
計	24,856,805		6,800,000				12,862,000

合計 ¥44,518,805

*16chマルチスライスCT,3.5MHUの管球を想定

5年償却 年100日稼働 2000人受診とすると1人当たり ¥22,259

年100日稼働 5000人受診とすると1人当たり ¥8,904

2. 検診用のらせんCT車の不足の問題 (Table 2)

肺がん検診専用のらせんCT検診車は、1台7,000から9,000万円程度の導入費用とかなりのランニングコストが発生する。守谷の概算^[8]によると、検診機関が購入して利益をだすためには、1日50人、年間100日稼働と仮定して、一人当たり総費用は10,000円と高額になる。レンタルCT検診車はシングルスライスの場合、一人当たり5,000円と設定されており、読影料や事務費用を加味しても8,000円程度に収まり、現時点では民間のレンタル業者の利用が現実的である。しかし、全国の検診機関が大量に同一規格の検診車を発注するようになれば、コストは大幅に下がる可能性があり、独自に購入しても、一人当たりの費用は半減できると思われる。なお中山の平成21年の集計によれば、現在稼働している検診車車載型CTは15台であり、大幅な増車にはかなりの時間と費用が必要であろう。現在、施設据え置き型CTも56台検診用に稼働しているが、ほとんどは人間ドックなど任意型健診での利用である。

3. 検診対象の選定

現行の肺がん検診の対象者は40歳以上のすべての住民となっているが、CT検診の対象者については統一された基準はない。NLSTの対象者は50～74歳の喫煙者、松本市では40歳以上の松本市在住者で3年に1回、鹿児島県では50歳

以上で鹿児島県在住者などとなっており、実施主体によってまちまちである。全国的に実施する場合には、統一が必要であるが、基準となるエビデンスがまだないため困難な問題である。なお、参考として平成16年に中山らが発表している【CT検診精度管理ガイドライン】の記載を示す (Table 3)。

4. 検診条件や精検基準の未統一の問題

検診条件や精検基準については、当学会肺がん診断基準部会がガイドラインを発表しているが、必ずしも検診実施機関で遵守されておらず、低線量撮影も徹底されていない (Table 4)。現在、NPO肺がん検診認定機構 (<http://www.ct-kensin-nintei.jp/>) で認定医師・認定技師の認定が順次行われ、平成23年5月現在、認定医師851名、認定技師458名となっているが、今後、公的検診を普及させるために必要な基準の統一を考えると、検診施設の認定制度の創設も早急に取り組むべきである。

5. CT読影医の不足

CT読影医の不足の問題は深刻であり、現在の任意型、一部公的検診の読影ですら放射線科医の過重労働を招いているとの批判がある。全国的に公的検診となった場合、読影数は数十倍になり、しかもMDCTが主体となれば読影の負担は計り知れない。CADの精度向上と普及は当然

Table 3 検診対象をどうするか

【CT検診精度管理ガイドライン】 (平成16年7月 中山ら)	
対象①:	50歳以上75歳未満の高危険群 (喫煙指数600以上の喫煙者で過去喫煙も含む)
対象②:	50歳以上で非高危険群
対象③:	40歳以上50歳未満の男女
対象④:	75歳以上男女

Table 4 検診条件

平成21年度日本CT検診学会全国集計 精度管理部会
中山富雄

撮影管電流について	
固定式	41(最小 15mAs 最大 200mAs)
	25mAs以下 32%
	25< ≤50mAs 61%
	70mAs以上 7%
可変式	19* (auto MAとのみ記載が4施設) 最大管電流の記載なし(当施設は30~40mA)
	記載無し 8

であるが、認定放射線技師による一次スクリーニングを議論する必要がある。

一つの実験事業であるが、総務省のICTふるさと元気事業として「地域における肺がんCT検診の普及と在宅医師の活用事業」が平成22年度開始されており、現在家庭の事情で在宅勤務しかできない医師の戦力化が大いに期待できる (Fig. 1)。(http://www.soumu.go.jp/main_content/000067924.pdf)

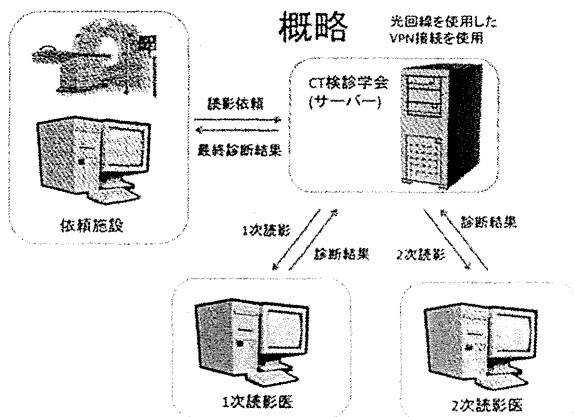


Fig. 1 地域における肺がんCT 検診の普及と在宅医師の活用事業

6. 検診料金および検診経費負担の問題

住民あるいは職員の健康管理上、当然必要な経費であるが、どの程度まで許容できるのか、実施主体の考え方により大きく異なっている。胸部X-Pなら一人当たり1,300円程度ではほとんどの自治体では自己負担はないが、CT検診になると松本市のように7,000円の検診費用のうち5,000円を市が負担し、本人負担を2,000円に設定しているところや、愛媛県のように自己負担を6,000円としているなど大きなばらつきがある。公的検診として全国一律に行うのであれば、一律の負担額の設定が求められる。費用負担軽減と読影医師の負担軽減のため、公的検診では数年に1度のCT検診の導入から始めるのが現実的ではなかろうか。実際に松本市では3年に1度実施され、

Table 5 検診料金

検診費用 1件あたり	
施設検診	11,731円 岡山県健康づくり財団では8,400円 最小5,250 - 最大45,000円 (中央値10,000円)
車載型検診	8,276円 最小 450 - 最大16,000円 (中央値 7,380円)

CT検診学会全国調査より (中山富雄ら)

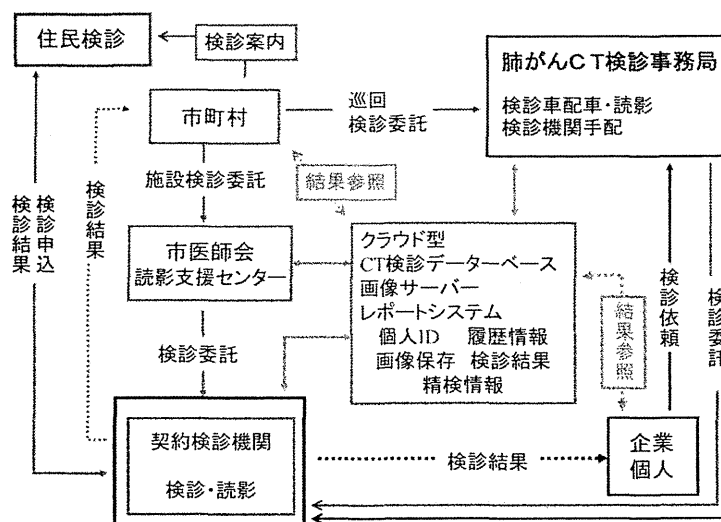


Fig. 2 岡山県での胸部CT 検診システム

岡山では5年に1度のCT検診を企画している。

都市部では、集団検診ではなく、個別医療機関実施の検診が普及してきている。医師会と協力してそのような施設でも実施可能なシステムや検診料金体系を考える必要がある。

7. 精検施設の問題

CT検診での肺癌発見率は初回受診では胸部X-P検診の8～10倍と飛躍的に向上する。しかも陰影は1 cm前後と非常に早期のものが発見される。しかし、小さい陰影が多数発見されるため、その確定診断は極めて難しくなる。気管支内視鏡検査、CTガイド下生検、VATSなどに熟達した専門医のいる施設が精密検査を担当しなければならない。しかし、多くの地方ではそのような専門病院は限られており、要精検者が殺到すれば、病院機能は麻痺してしまう恐れがある。経過観察にしても特定の病院に集中すれば、一般診療でのCT予約がパンクしてしまうだろう。優秀なCT撮影装置を備えてはいるが、あまり稼働率のよくない地方病院でも精査あるいは経過観察ができるように、専門医による遠隔診断支援システムはどうしても必要になるであろう。

8. 精度管理システム

公的検診として機能するためには、検診対象者の把握から受診勧奨、検診実施方法および精密検査やその結果の把握などの均てん化が必要である。精密検査の結果把握はがん登録との照合が不可欠であるが、地方自治体が個別に行うのは困難であり、また検診機関が行うことにも問題がある。公的検診を全県的に実施する場合には、Fig. 2に示すような組織を岡山県で立ち上げたいと考えている。

結 語

以上、現時点で公的CT検診導入に向けての問題点と対策を列挙してみた。まだまだ多くのハードルが存在すると思われるが、CT検診の有用性が明らかになってきたことを踏まえて、公的検診がいつでも実施できるように準備をしておくことは本学会に課せられた使命であると思われるので、今後も建設的な議論を重ねていく必要がある。

文 献

- [1] Matsuda T, Marugame T, Kamo KI, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T; The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2005: Based on Data from 12 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41: 139-47, 2011
- [2] Sone S, Takashima S, Li F et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-1245
- [3] <http://www.cancer.gov/newscenter/press-releases/NLSTresultsRelease> : 2010年11月
- [4] 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，2006
- [5] Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 508-13
- [6] Robert S. Fontana MD, David R. Sanderson MD, et al. Screening for lung cancer. A critique of the mayo lung project. *Cancer* 67; 1155-1164, 1991
- [7] 佐川元保、祖父江友孝、江口研二ほか。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
- [8] 守谷欣明：肺癌CT検診-新しい胸部検診の構築-。 *複十字* 290 (3) : 12-17. 2003

Problems to achieve lung cancer screening with CT as population based screening

Kenji Nishii

Okayama Health Foundation Hospital

Abstract

On November 4, 2010, the National Cancer Institute announced that the National Lung Screening Trial (NLST) was ending, because independent experts came to the conclusion that the study's primary objective, benefit for the group screened by LDCT, was proven.

In consideration of this report, we have to figure out how to widespread CT screening as population based screening over Japan. To achieve this, there are several problems that need to be overcome.

The first thing is that CT screening is "I" recommendation in Japanese Guideline for Lung Cancer Screening. We will need to change "B" or "C" recommendation from "I" on the ground of NLST. The second thing is severely deficient in CT screening examination car and radiologist. CAD and accredited Radiological Technologists need to be explored. The third thing is the unsaturation of knowledge of low dose CT and detected pulmonary nodules management rule. All medical screening facilities must adhere to the criterion of the Japanese society of CT screening (JSCTS). Fourth, how much cost can screenees of having CT afford? Finally, we confront a severe shortage of doctors that can perform diagnostic workup and treatment of lung cancer in local areas.

In conclusion, we need to discuss for solutions to these problems at the JSCTS meeting, and I think to draw on a breakthrough from existing chest X-ray screening system.

Key words: CT screening for early detecting of lung cancer, NLST, population based screening, screening cost
J Thorac CT screen 2011; 18: 95-100