

資料1：班長報告会スライド

資料2：プロトコール第4版

資料3：勧誘文書と仮申込書

低線量胸部CTによる肺がん検診の有効性評価のための無作為化比較試験

- 研究代表者
 - 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学 教授 佐川 元保
- 研究分担者
 - 大阪大学医学系研究科 環境医学 教授 祖父江友孝
 - 岡山県健康づくり財団附属病院 院長 西井 研治
 - 帝京大学医学部 腫瘍内科 教授 江口 研二
 - 大阪府立成人病センター 疫学予防課 課長 中山 富雄
 - 新潟県立がんセンター-新潟病院 内科 部長 田中 洋史
 - 石川県立中央病院 放射線診断科 診療部長 小林 健
 - 鹿児島大学大学院 呼吸器外科分野 教授 佐藤 雅美
 - 宮城県立がんセンター 呼吸器外科 医療部長 高橋 里美

The Japanese randomized trial for evaluating the Efficacy of low-dose thoracic CT Screening for lung cancer (JECS Study Group)

- 中央事務局: 佐川元保(主任研究者)、祖父江友孝、江口研二、中山富雄、西井研治、佐藤雅美、小林 健、田中洋史、高橋里美、鈴木隆一郎、佐藤俊哉、林 朝茂、斎藤 博、濱島ちさと、市川勝弘、柿沼龍太郎、三澤 潤、田中 良
- 宮城: 結核予防会宮城県支部、東北大学、遠藤千顕、桜田 晃、近藤 丘、菅野 通
- 新潟: 新潟県立がんセンター、新潟県成人病予防協会、細井 牧、樋浦 徹、横山 晶、栗田雄三
- 石川: 石川県成人病予防センター、石川県予防医学協会、金沢医科大学、佐久間勉、木部佳紀、西田耕造、水上 裕、池田一浩、松永哲夫、薄田勝男
- 福井: 福井県健康管理協会、福井県済生会病院、小林弘明、大森淳子、伊藤祥隆
- 岡山: 岡山県健康づくり財団、沼田健之、柴山卓夫、中田 茂
- 香川: 香川県総合健診協会、藤田純子、佐藤 功、
- 鹿児島: 鹿児島県民総合保健センター、鹿児島大学、桶谷薫、中山博史、鍵隆一郎

有効性評価に基づく肺がん検診ガイドラインでの低線量CTの証拠レベルと根拠

■ 低線量CT: 「I」

- 肺がん死亡減少効果の有無は不明であり、対策型検診として実施することは勧められない。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。

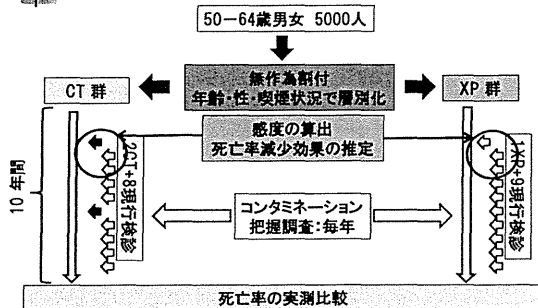
2011年6月: NLSTの報告 (National Lung Screening Trial)

- 55-74歳の高喫煙者対象、胸部CTを年1回3年間 vs. 胸部X線を年1回3年間、以後フォロー

検診方法	観察人年	肺癌死亡	肺癌死亡率/10万人年	減少率(%)
CT	144,097.6	354	245.7	20.3
CXR	143,363.5	442	308.3	P < 0.05

- 高喫煙者でのCT検診の死亡減少効果を示した
 - 不利益も多い、研究1つでは不確定、NELSONを注目
- 一方、非/低喫煙者に対する効果は未だ全く不明
 - 効率は良さそうな印象があるが、行政施策として実施するには証拠が必要、世界に通用させるにはRCTが必要

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



対象者の10-30%が説明会参加

説明会参加者の80-100%が研究参加

研究の目的

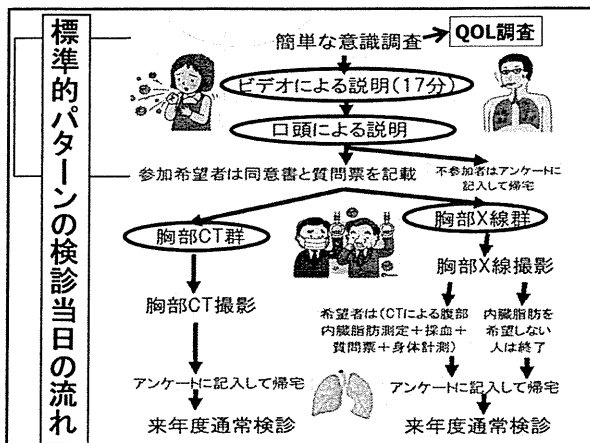
日本でもリクルートは充分可能

効果は不明

無作為化

発見できない肺癌の存在

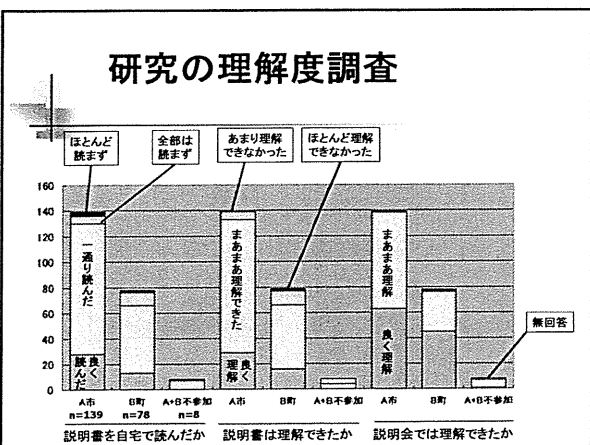
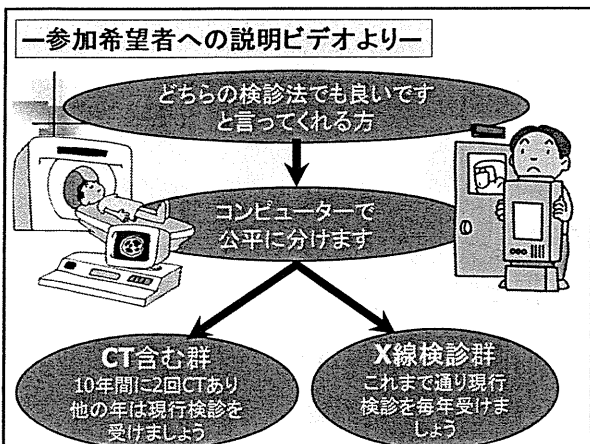
過剰診断等の不利益



—参加希望者への説明ビデオより—

CTによる肺がん検診の利点と欠点

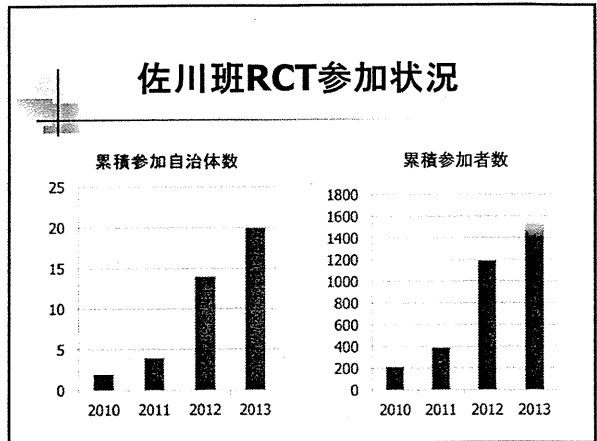
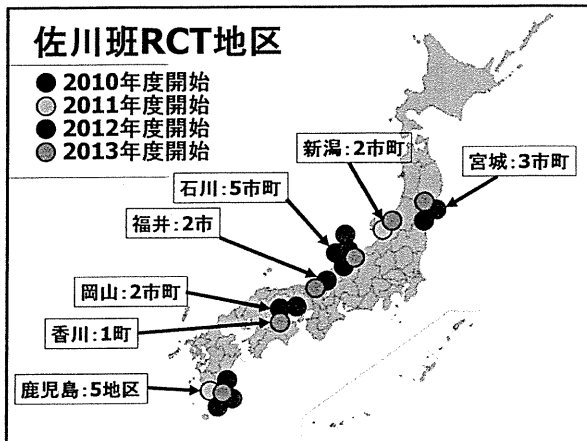
- 利点**
 - 胸部CTでは多くの早期がんが見つかる
 - より早期に肺がんを見つけて、治りやすくなるかもしれない
- 欠点**
 - 見つける必要のないものまで見つけて、余分な治療をしてしまう可能性
 - 精密検査の合併症
 - 放射線の悪影響は、この研究での量なら大きな問題はない



2012年度までのリクルート結果

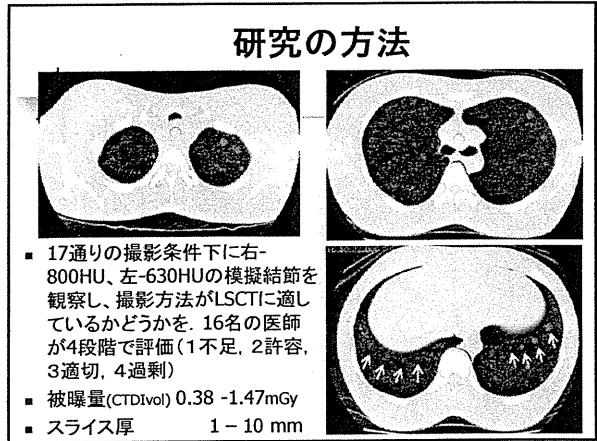
実施年度	対象者	返送数	説明会参加者	研究参加者
2010	907	260	235	220
2011	640	180	177	176
2012	5366	1035	820	794
計	6913	1475 (21%)	1232 (18%)	1190 (17%)

他国の肺がん検診のRCTに比べ参加率は著しく高い
(米国PLCO:0.3-7.2%, イタリアITALUNG:4.5%)



付随研究:ファントムを用いたLSCT撮影許容条件の検討

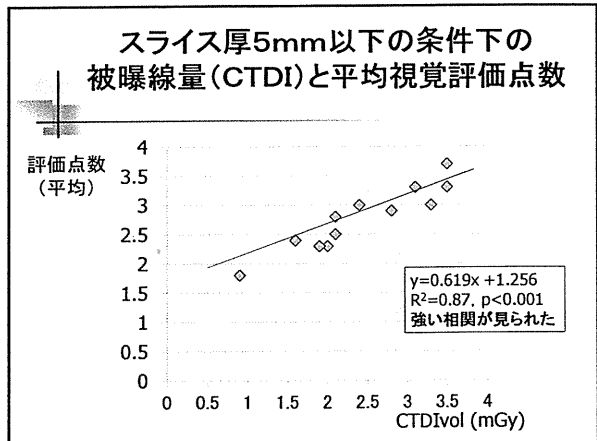
- これまで「低線量」の定義は管電流50mA以下などとされていたが、管電流を自動調節するCT-AECの普及につれて、適切な低線量の定義を新たに定める必要が生じた
- 管電流にかわり被曝線量(CTDIvol)で定義すべきと考えられたが、適切な線量は不明であった
- ファントムの模擬結節を用いて様々な条件で撮影し、実際にJECS研究でCT検診の画像を読影している医師により評価し、その許容範囲を評価することを目的とした



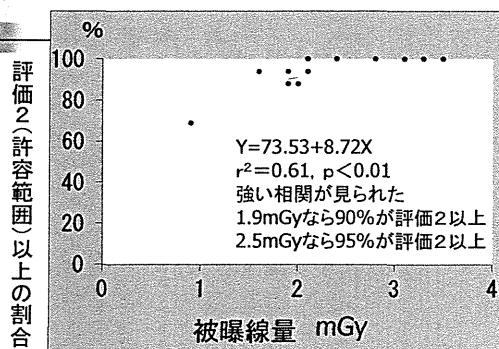
評価結果一覧

1 不良 3 適切 スライス厚5mm超は「不良」が多い
2 許容 4 過剰

撮影条件	スライス厚	被曝量 CTDI	評価者																平均評価
			A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	
1	5	3.3	3	4	4	3	2	3	4	2	3	2	3	3	4	2	3	4	3.1
2	10	2.2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1.1
3	5	2.8	3	3	2	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	4	2.9
4	2	1.9	2	2	2	3	1	3	3	2	2	2	3	2	2	2	2	4	2.3
5	3	2	3	2	2	3	1	3	2	2	2	1	3	2	2	3	3	3	2.3
6	10	2.7	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1.3
7	5	1.9	2	2	2	3	2	3	3	3	2	1	3	2	1	2	3	2	2.3
8	3	2.1	3	2	3	3	3	3	2	3	2	1	3	2	2	3	2	3	2.5
9	3	2.4	3	3	3	3	3	4	4	3	3	2	3	2	2	3	3	4	3.0
10	5	2.1	3	2	3	3	2	3	3	2	2	2	3	3	3	3	3	4	2.8
11	1	3.5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	3	3	4	4	3	4	3.7
12	2	3.5	4	3	4	3	4	3	2	3	4	2	3	3	4	3	3	4	3.3
13	3	1.6	3	2	2	3	3	3	2	2	3	1	3	3	2	2	2	3	2.4
14	5	0.9	2	1	1	2	2	2	2	2	2	1	3	3	1	2	2	1	1.8
15	4	3.1	3	3	4	3	2	4	4	3	3	3	3	3	4	3	-	4	3.3
16	10	2.2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1.2
17	8	1.7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1.3
平均			2.47	2.18	2.35	2.65	2.06	2.71	2.56	2.24	2.29	1.53	2.76	2.47	2.24	2.35	2.31	2.82	



被曝線量と評価2以上の割合との関連



結論

- 模擬結節を用いたファントム実験より5mm以上の結節影を拾い上げる低線量CTとして、JECs研究では以下の条件を満たすことを規定する
 - 使用するCT画像のスライス厚は5mm以下とする
 - 撮影に用いるX線量はCTDIvolで4mGy以下が必須であり、2.5mGyを推奨する

研究への参加者数は順調に増えている
付随研究でも有用な知見が得られている
適切な予算を得て研究を継続する必要がある

低線量 CT による肺がん検診の精度
および死亡減少効果評価のための
個人単位ランダム化比較試験
研究計画書（2013 改訂版）

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

厚生労働省科学研究費補助金 H23-3 次がん—一般—006（佐川班）

主任研究者 佐川 元保

作成：平成 21 年 6 月

改訂 2 版：平成 23 年 6 月

改訂 3 版：平成 24 年 8 月

改訂 4 版：平成 25 年 11 月

関係者名簿 (The members of the JECS Study Group)

【改訂4版作成】

厚生労働省科学研究費補助金 H23-3 次がん—一般—006 (佐川班)

研究課題「低線量胸部 CT による肺がん検診の有効性評価のための無作為化比較試験」

主任研究者 佐川 元保 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学 教授

分担研究者 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科 環境医学 教授

江口 研二 帝京大学医学部 腫瘍内科 教授

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

西井 研治 岡山県健康づくり財団附属病院 院長

佐藤 雅美 鹿児島大学医学部 呼吸器外科 教授

小林 健 石川県立中央病院 放射線診断科 診療部長

田中 洋史 新潟県立がんセンター新潟病院 内科部長

高橋 里美 宮城県立がんセンター 呼吸器外科 診療部長

研究協力者 鈴木隆一郎 元 大阪府立成人病センター 調査部疫学課

佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学 教授

林 朝茂 大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学 准教授

斎藤 博 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部 部長

濱島ちさと 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部 室長

市川 勝弘 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

桶谷 薫 鹿児島県民総合保健センター 診療部長

小林 弘明 福井県済生会病院呼吸器外科 部長

細井 牧 済生会新潟第二病院呼吸器内科 医長

樋浦 徹 新潟県立がんセンター新潟病院 内科医長

佐藤 恭子 大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学 講師

鐘撞 一郎 鹿児島県厚生連病院放射線科 部長

柿沼龍太郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診開発研究部室長

木部 佳紀 石川県予防医学協会 健康管理センター副所長

三澤 潤 日本CT検診学会 理事

田中 良 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学 助教

秘書 河村 和子 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学

【改訂3版作成】

厚生労働省科学研究費補助金 H23-3 次がん—一般—006 (佐川班)

研究課題「低線量胸部 CT による肺がん検診の有効性評価のための無作為化比較試験」

主任研究者 佐川 元保 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学 教授

分担研究者 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科 環境医学 教授

江口 研二 帝京大学医学部 腫瘍内科 教授

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

西井 研治 岡山県健康づくり財団附属病院 院長

佐藤 雅美 鹿児島大学医学部 呼吸器外科 教授

小林 健 石川県立中央病院 放射線診断科 診療部長

田中 洋史 新潟県立がんセンター新潟病院 内科部長

高橋 里美 宮城県立がんセンター 呼吸器外科 診療部長

研究協力者 鈴木隆一郎 元 大阪府立成人病センター 調査部疫学課

佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学 教授

林 朝茂 大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学 准教授

斎藤 博 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部 部長

濱島ちさと 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部 室長

市川 勝弘 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

桶谷 薫 鹿児島県民総合保健センター 診療部長

細井 牧 済生会新潟第二病院呼吸器内科 医長

柿沼龍太郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診開発研究部室長

三澤 潤 日本CT検診学会 理事

田中 良 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学 助教

秘書 河村 和子 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学

【改訂2版作成】

厚生労働省科学研究費補助金 H23-3 次がん一般-006 (佐川班)

研究課題「低線量胸部 CT による肺がん検診の有効性評価のための無作為化比較試験」

主任研究者 佐川 元保 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学教授

分担研究者 祖父江友孝 国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部部長

江口 研二 帝京大学医学部 腫瘍内科教授

中山 富雄 大阪府立成人病センター 調査部疫学課課長

西井 研治 岡山県健康づくり財団附属病院 院長

佐藤 雅美 鹿児島大学医学部 呼吸器外科教授

小林 健 石川県立中央病院 診療部長

田中 洋史 新潟県立がんセンター新潟病院 内科部長

研究協力者 鈴木隆一郎 元 大阪府立成人病センター調査部疫学課

佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学教授

林 朝茂 大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学准教授

斎藤 博 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部部長

濱島ちさと 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部室長

市川 勝弘 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

高橋 里美 宮城県立がんセンター 呼吸器外科 診療部長

細井 牧 新潟県立がんセンター新潟病院 内科

柿沼龍太郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診開発研究部室長

三澤 潤 日本CT検診学会 事務局長

田中 良 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学

秘書 山本 和子 金沢医科大学医学部 呼吸器外科学

【初版作成】

厚生労働省がん研究助成金 20 指-9「がん検診の評価とあり方に関する研究」班

主任研究者 垣添 忠生 国立がんセンター 名誉総長
分担研究者 坪野 吉孝 東北大学大学院法学研究科 公共法政策専攻教授
小坂 健 東北大学大学院歯学研究科 国際歯科保健学分野教授
佐川 元保 金沢医科大学医学部 呼吸器外科教授
三木 恒治 京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学教授
深尾 彰 山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学講座教授
吉見 逸郎 国立保健医療科学院研究情報センター たばこ政策情報室室長
祖父江友孝 国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部部長

「肺 CT 検診の有効性評価に関する研究」小班

小班長 佐川 元保 金沢医科大学医学部 呼吸器外科教授
祖父江友孝 国立がんセンターがん対策情報センター がん情報・統計部部長
江口 研二 帝京大学医学部 腫瘍内科教授
中山 富雄 大阪府立成人病センター 調査部疫学課課長
西井 研治 岡山県健康づくり財団附属病院 院長
佐藤 雅美 宮城県立がんセンター 医療部長
塚田 裕子 新潟県立がんセンター新潟病院 内科部長
鈴木隆一郎 元 大阪府立成人病センター調査部疫学課
佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学教授
林 朝茂 大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学准教授
小林 健 石川県立中央病院 診療部長
斎藤 博 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部部長
濱島ちさと 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部室長
柿沼龍太郎 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診開発研究部室長
三澤 潤 日本CT検診学会 事務局長
正影三恵子 岡山県健康づくり財団保健部 課長
田中 芽実 岡山県健康づくり財団保健部 主査

秘書 山口 麗 日本対がん協会
松島佳乃子 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診研究部
山本 和子 金沢医科大学医学部 呼吸器外科

目次

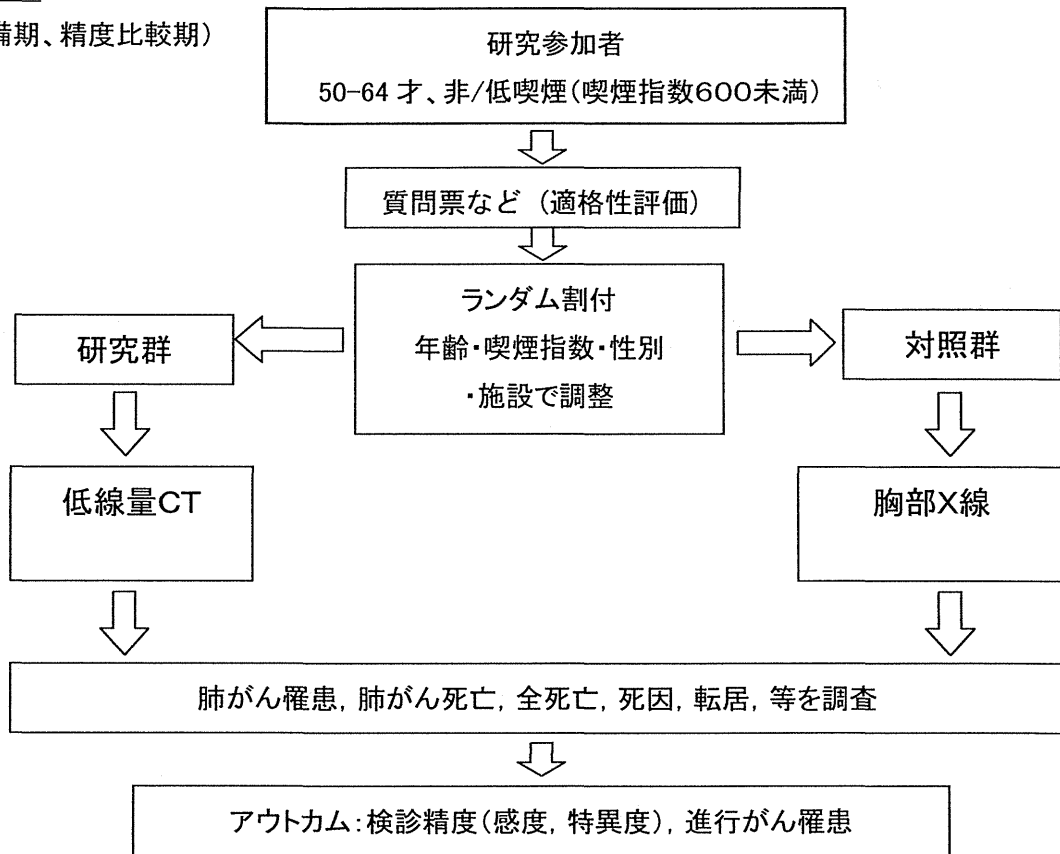
1. 研究の概要
 2. 背景
 3. 目的
 4. 研究デザイン
 5. 対象者の選択基準
 - 5.1 適格条件
 - 5.2 除外条件
 - 5.3 対象者を募集する集団
 6. インフォームドコンセント
 7. 対象の登録と割付
 - 7.1 登録時の調査項目
 - 7.2 割り付け法
 8. スクリーニング方法
 - 8.1 研究群 (CT 群)
 - 8.2 対照群 (X 線群)
 9. 精検方法
 10. 治療方法
 11. 精度管理
 - 11.1 胸部低線量 CT 検査
 - 11.2 胸部 X 線検査
 12. 追跡方法
 13. データ管理・モニタリング
 14. 予想される有害事象
 15. 解析
 16. 倫理的事項
 17. 研究組織
 18. 参考文献
 19. 補遺 1 : 死亡率減少効果の検証に関わる統計学的考察
 20. 補遺 2 : 費用負担および必要経費
- 附 <<対象者への郵送用資料>>
- 参加勧誘チラシ (1 枚)
 - 研究参加説明書 (3 枚)
 - 研究参加 (仮) 申込書 (1 枚)

1. 研究の概要

- 本研究では、約 35000 人の年齢 50-64 歳の喫煙指数 600 未満の住民を対象とし、研究群（CT 群）と対照群（X 線群）に個人単位で無作為に割り付ける多施設共同研究を提案する。参加施設の近隣に在住する volunteer を対象とする。Eligibility は年齢に基づくものとする。
- 割付は年齢・性別・施設・喫煙状況が大きく偏らないよう調整したランダム割付を行い、研究群と対照群の二群に割り付ける。
- 対照群では現行検診（胸部 X 線検査）を、研究群ではそれに胸部低線量 CT 検査を追加し、プライマリ・エンドポイントとして、精度（感度・特異度）を 2 群間で比較する。セカンダリ・エンドポイントとして、発見時の病期の分布（特に進行がんの罹患数）、腫瘍径の分布を比較し、肺がん死亡率の減少の程度を推定する。また、非肺がん病変に対する侵襲的検査の頻度を比較する。
- がん検診の有効性を評価する際の最も重要な指標は、対象集団における当該がん死亡率である。しかし、肺がんの自然史から考えると、有意な群間差を検出するには、10 年以上の研究期間が必要と考えられるため、そのような研究に移行することも可能な体制を整備する。具体的には、研究群では胸部低線量 CT 検査を 10 年間に 2 回（1, 6 年目の 2 回）、残りの年は現行検診（胸部 X 線検査）を行い、対照群では現行検診（胸部 X 線検査）を 10 年間行うことにより肺がん死亡率減少効果を検証することが可能である。
- 対照群において、内臓脂肪測定などを初年度に行いその後の経過を観察するコホート研究へ参加することもできる。
- 研究開始に先立ち、ライフスタイルと胸部レントゲン撮影歴に関する個別調査を行う。この個別調査は研究開始後毎年行い、コンタミネーションの把握につとめる。
- 対象者の追跡は、年 1 回の郵送調査にて行い、電話調査で補完する。さらに地域がん登録が存在する府県では、がん登録と照合し、死亡のみならず、罹患の把握につとめる。
- また、累積肺がん死亡率に関しては、住民票照会、死亡小票閲覧などにより転帰情報を把握し、解析を行う。
- その他、切除率、全死因死亡、確定診断の過程に伴う合併症の発生率についても解析を行う。
- なお、この研究を能率的に完遂させるために、当初 1-2 年の間、比較的少数の参加者を対象に、研究を遂行しつつ研究環境（実施体制・実施手法・データ管理法など）の整備を行う。すなわち、本研究は 3 期（環境整備期、精度比較期、効果比較期）に分けて遂行する。

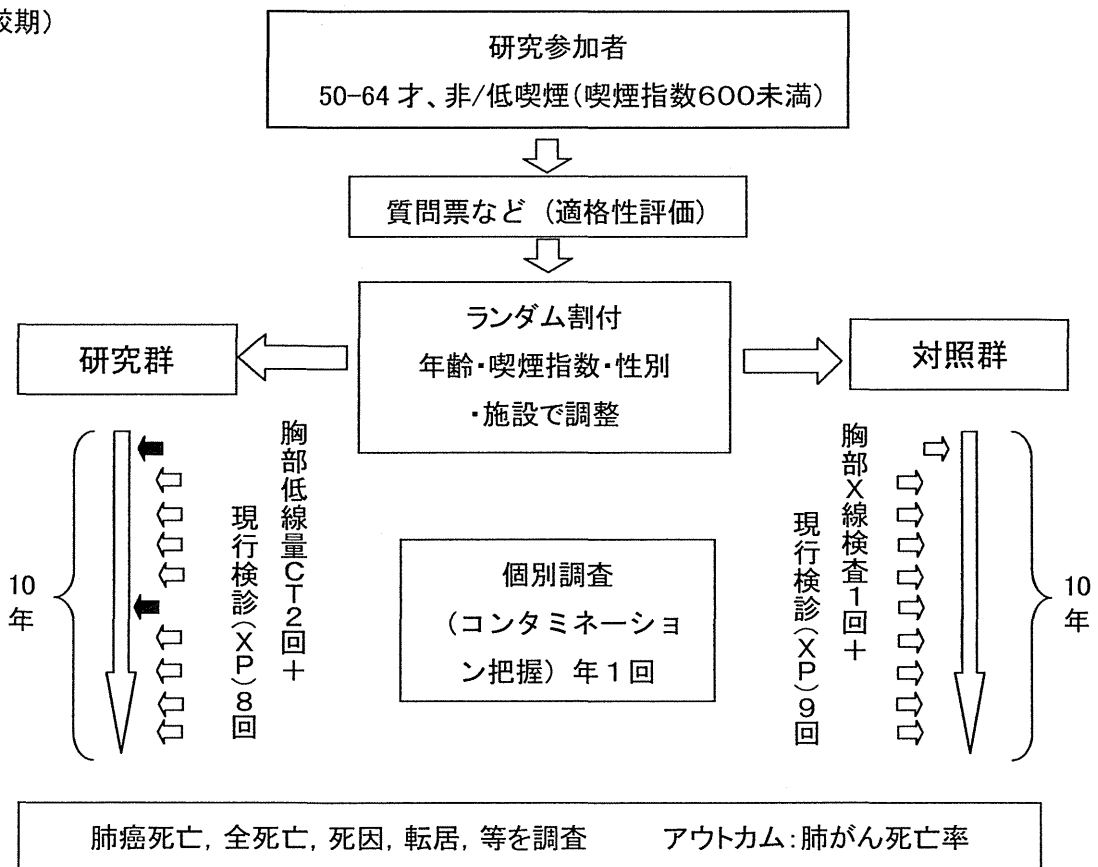
研究シエーマ

(環境整備期、精度比較期)



10年間継続可能な場合の研究シエーマ

(効果比較期)



2. 背景

わが国における肺がん死亡数は、一年間に男で 45,189 人、女で 16,874 人であり（2005 年厚生省人口動態統計）、それぞれ、がん死亡の第一位、第三位をしめている¹⁾。また、肺がん死亡数は、1950 年以降一貫して増加しており、がん対策上大きな位置をしめるがんの 1 つである。地域がん登録資料によると²⁾、肺がん死亡数はほぼ肺がん罹患数と平行して増加しており、また、肺がん患者の生存率は約 10%と低く、あまり改善傾向がみられない代表的な難治がんの 1 つである。

肺がんの原因は主に本人の喫煙であり、諸外国においては肺がんの 90%は喫煙に起因すると推定されている^{3,4)}。わ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、肺がん対策として喫煙対策は重要である。しかし、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⁵⁾、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。また、わが国では、諸外国に比べて喫煙に起因する肺がんの割合が少ないと推定されること^{6,7)}、諸外国に比べて喫煙との関連の比較的弱い腺がんが多いこと⁸⁾、近年、腺がんの増加傾向が他の組織型に比べて大きいこと⁸⁾、などがあり、喫煙対策に加えて何らかの対策を講じる必要がある。

わが国では、胸部 X 線検査と高危険群（主に高喫煙者）に対する喀痰細胞診を用いた肺がん検診が、1987 年より老人保健法のがん検診として導入され普及が図られてきた。世界的には肺がん検診は一般住民に対する健康施策としては推奨しないことが一般的であるが⁹⁾、わが国では 6 つの症例対照研究が遂行され¹⁰⁻¹⁶⁾、それらの結果をもとに「新たながん検診手法の有効性評価報告書（2001）」¹⁷⁾および「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン（2006）」¹⁸⁾では、本邦で行われている胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法による肺がん検診は「死亡率減少効果があるとする相応の根拠がある」とされ、それをもとに対策型検診として行われている。

しかし、胸部 X 線検査と喀痰細胞診による肺がん検診により発見された肺がん患者の 5 年生存率は、30~50%と他のがん検診と比べて低く¹⁹⁾、十分な有効性が得られているとは言い難い。一方胸部 CT 検査は、胸部 X 線に比べて微小肺野病変の検出率が極めて高い事が知られていたが、検査に要する時間、費用、および、放射線被曝量の点から、スクリーニング検査としては克服すべき点が多かった。しかし胸部低線量 CT 検査は、連続回転ビームにより検査時間を 1 人当たり 5 分程度に短縮できたこと、および、管電流を抑えることで被曝量を軽減できたことにより、スクリーニング検査として使用可能と考えられ、わが国で試行的に肺がん検診に用いられてきた^{20,21)}。

東京から肺がんをなくす会（一般から募集し会費を徴収して行う会員制検診）では、1993 年から 1998 年の 6 年間に、1,682 人（現在喫煙者 990 人、禁煙者 395 人、非喫煙者 225 人）に対して、のべ 9,852 件の低線量 CT による肺がん検診を実施し、36 例の肺がんを発見した（うち初回 CT 検診発見は 14 例）²²⁾。発見率は 10 万対 365（初回検診に限ると 832）であり、喫煙状況を考慮した期待発見肺がん数の 2.3 倍（初回検診に限ると 6.2 倍）の発見患者数であった。また、同時に施行された胸部 X 線検査による発見肺がん（8 例、発見率 10 万対 81、全例が CT にても発見）に比べると、4.5 倍の発見率であった。検診発見肺がん 36 例のうち発見時病期 Ia 期が 28 例（78%）、平均腫瘍径は 16.8mm、5 年生存率は 82.6%と、従来の肺がん検診に比べて良好な成績を示していた。また、検診発見肺がん 36 例中 24 例（67%）は腺がんであった。

信州大学医学部放射線科の曾根らは、長野県 29 市町村において 40~74 歳の地域住民 5,483 人に対して低線量 CT による肺がん検診を実施し、19 例の肺がんを発見した²³⁾。発見率は 10 万対

520 であり、従来の長野県での発見率（10 万対 30-50）の約 10 倍であった。検診発見肺がん 19 例のうち発見時病期 I 期が 16 例（84%）、平均腫瘍径は 17mm であった。また、検診発見肺がん 19 例中 16 例（84%）は腺がんであった。

米国コーネル大学放射線科の Henschke らは、60 歳以上の喫煙男性 1000 人に対して低線量 CT による肺がん検診を行い、27 例の肺がんを発見した（発見率は 10 万対 2700）²⁴⁾。同時に施行された胸部 X 線検査による発見肺がん（7 例、発見率 10 万対 700、全例が CT にても発見）に比べると、3.9 倍の発見率であった。検診発見肺がん 27 例のうち発見時病期 I 期が 23 例（85%）であった。また、検診発見肺がん 27 例中 18 例（67%）は腺がんであった。

上記 3 つの低線量 CT による肺がん検診はほぼ同様の成績を示しており、東京から肺がんをなくす会の成績から低線量 CT 発見肺がん患者の 5 年生存率 80%、従来の成績から、胸部 X 線発見肺がん患者の 5 年生存率を 40%、地域がん登録における肺がん患者（外来発見者がほとんど）の 5 年生存率を 10%とした場合、低線量 CT 検診により、肺がん死亡率を 60%~80%減少させることが出来る可能性がある。しかし、生存率による死亡率減少効果を推定する際には、Lead time bias、Length-biased sampling、Overdiagnosis、Self-selection bias、の 4 つの bias 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。低線量 CT 検診の場合、前臨床期検診発見可能期間（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 年と推定され胸部 X 線検診に比べて長いため、Lead time bias、Length-biased sampling の影響をより強く受ける。また、胸部 X 線検診の場合は、Overdiagnosis（そのまま放置されても長期間進展をせず、患者が他の原因で死亡するまで症状を示さないがん）の影響はほぼ無視できるが、低線量 CT 検診の場合は、この影響を無視できない。従って、生存率に基づいた評価だけでは、低線量 CT 検診による死亡率減少効果を過大に推定している危険性が高い。

一方、上記 3 つの低線量 CT 検診においては、胸部 X 線検診に比べて高い要精検率（6.6-23.3%）が報告されており、確定診断のための侵襲的検査（CT ガイド下生検や胸腔鏡検査など）の頻度も高い。この結果、非肺がん病変を有する受診者は、低線量 CT 検診により、不必要な検査やそれに伴う有害事象により、不利益を被る可能性が高い。また、低線量 CT により発見された肺がん患者の一部は、Overdiagnosis の可能性がある。こうした不利益の程度を定量的に評価し、利益（死亡率減少効果）が不利益を上回ることを示す科学的根拠が得られない限り、低線量 CT を公衆衛生施策として一般に普及することは出来ない。

これらのことから、新しい肺がん対策として低線量 CT 検診の導入を検討するためには、低線量 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前向き研究が必要と考えられる。海外においては、米国で National Lung Screening Trial (NLST)²⁵⁾、ヨーロッパで Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON)²⁶⁾などのランダム化比較試験 (RCT) が開始されたが、対象として喫煙者中心で考えられており、非喫煙者に対する腺癌の増加という現状に充分には対応していない。また、中間結果が報告されている米国の研究においては、発見症例の分布が本邦と大きく異なっていることが報告されており²⁵⁾、人種間の差異により有効性が異なる可能性も推定されている。これらの状況を鑑みると、わが国において肺がんに対する低線量 CT 検診導入の可否を決定するためには、やはりわが国における前向き研究を完遂することが必須と考えられた。このような状況のもとで、低線量 CT 検診と現行検診との肺がん死亡率を比較するための無作為化比較試験を実現することへ向け、研究実施計画書を策定したものである。

【2011年改訂プロトコールにおける追加】

2010年11月に米国 NLST からの速報で、喫煙者に対する3年連続の低線量 CT 検診が胸部 X 線検診に比較して20%の死亡減少効果を認めることが報告された。現在行われているヨーロッパでの低線量 CT 検診の RCT のうち一つでも有効性を認める結果が出れば、喫煙者に対する効果に関しては一定の結論が出た、として良いものと思われる。もちろん日本で言う場合には何がしかの有効性評価研究は必要だが、それは RCT である必要はないだろうと思われる。

一方で、非喫煙者に対しては、今もって何らの情報も得られていない。近々厚生労働省中山班の結果が報告され、非喫煙者における低線量 CT 検診の相対危険度が0.34程度であることが示される予定だが、それのみで非喫煙者に関する低線量 CT 検診の効果が世界的に確立したと考えることは難しい。したがって、「非喫煙者に対する低線量 CT 検診」は、中山班の結果から「日本においては死亡率減少効果があり、その効果の大きさは喫煙者に対するものよりも大きい可能性が高い」にもかかわらず「行うべきとする証拠は十分でない」ということになる。そのような状況である今こそ「非喫煙者に対する RCT」を行うべき時である。その際に、RCT に費やされる膨大な時間と費用を、NLST の結果を受けて、当初のプロトコールから「喫煙者」を除外することで、より能率的に時間や費用を減らして行おうとするのが、今回の改訂の目的である。

この改訂の概要は、端的に言えば「研究参加者の条件を厳しくすること」と「介入を減少させる」ことであり、プライマリ・エンドポイントにもセカンダリ・エンドポイントにも変更はなく、肺癌死亡率減少の評価という究極の目標にも変更はない。そのため、プロトコール初版で定義した「研究に参加する受検者の危険(risk)を増大させる可能性のある」変更でも「研究の primary endpoint に関連する」変更でもないため、「改定 (Amendment)」にはあたらず、「改訂 (Revision)」と定義される。

3. 目的

50～65歳の喫煙指数600未満の男女を対象として、無作為に2つの群にわけ、低線量 CT による肺癌検診と、胸部 X 線による肺癌検診とを実施して、両群の精度と有効性を比較する。

プライマリ・エンドポイントとして、精度(感度・特異度)を2群間で比較する。セカンダリ・エンドポイントとして、発見時の病期の分布(特に進行がんの罹患数)、腫瘍径の分布を比較する。また、非肺癌病変に対する侵襲的検査の頻度を比較する。

なお、がん検診の有効性を評価する際の最も重要な指標は、対象集団における当該がん死亡率である。しかし、肺癌の自然史から考えると、有意な群間差を検出するには、10年以上の研究期間が必要と考えられる。そこで、そのような研究に移行することも可能な体制を整備する。

また、この研究を能率的に完遂させるために、当初1～2年の間、比較的少数の参加者を対象に、研究を遂行しつつ研究環境(実施体制・実施手法・データ管理法など)の整備を行う。すなわち、本研究は3期(環境整備期、精度比較期、効果比較期)に分けて遂行する。

4. 研究デザイン

本研究は、50～65歳の喫煙指数600未満の男女を対象とする肺癌検診の方法として、低線量

CT と、胸部X線との間で、その精度と有効性を検証する比較試験である。目標受診者数は各群 17500 人、両群で 35000 人とする。目標症例数の設定は、プライマリ・エンドポイントである感度を上げることを確認できるかどうかを根拠として行った。

これまでの研究によれば、現行検診の感度は 63~88%とされており、特に 70%前後とするものが多い¹⁸⁾。しかしながら、これらの成績は全国的にみてもきわめて精度の高い地域で行われた検診における成績であり、今回計画しているような広い範囲で行った場合にはそれより感度が低いことが推定される。一方、低線量CT検診の感度に関する質の高い研究はないが、相当高い感度であることが期待されている。そこで今回の研究では、現行検診の感度を 60%と設定し、CT検診により感度を 95%まで上昇させられることを検証できる計画を立てることにした。これまでの低線量CTによる肺がん検診のデータで、非喫煙者も含んでいるのは日本のものだけである。そのうち対象集団の喫煙率が比較的低い研究では、信州大学が 40-74 歳、喫煙率 4.6%で初回 10 万対 401、荒川区が 50 歳以上、喫煙率 2.3%で初回 10 万対 426 など、おおむね 10 万対 400 前後の発見率が報告されている。実際には、セルフセレクションバイアスや喫煙率の影響でこれより 20%の罹患率低下があると推定し、今回の発見率を 10 万対 320 と想定した。これらの条件を当てはめて、 α エラーを 0.05、 β エラーを 0.20 とすると、必要症例数は両群で 33750 人となり、さらに追跡不能例、非適格例などを考慮すると両群で 35000 人の参加が得られれば検証できる。

さらに、より本質的なアウトカムである肺がん死亡率そのものについても検討した。この研究を 10 年間継続して行うことができれば、研究群 (CT 群) が対照群 (X線群) よりも肺がん死亡を 60%減少させられると仮定すると、 α エラーを 0.05、 β エラーを 0.20 として、若干のプロトコル逸脱例の存在を加味すると必要参加者数が約 35000 人となるので、この研究の枠組みを 10 年間継続することで死亡率減少効果を検証することが可能である。

5. 対象者の選択基準

5.1 対象者の適格基準

対象者は、登録時年齢 50 歳~64 歳までの喫煙指数 600 未満の男女とする。研究参加者は、登録に先立ち研究内容に関する口頭かつ文書での説明をうけ、書面での同意を得ていることを必要とする。

5.2 対象者の除外基準

- 医学的理由、精神疾患のため本人からインフォームドコンセントが得られないもの。
- 5 年以内に悪性腫瘍の既往のあるもの (上皮内癌およびそれに準ずるものを除く)。
- 過去 10 年以内に胸部CTによる肺がん検診を受診したもの (何らかの疾患の精査のために CT を行ったものは除外でなく適格とする)
- 研究登録前に、胸部X線検査あるいは胸部CT検査で異常陰影の存在を指摘されて、医療機関で追跡中のもの。
- 5 年以上の予後を期待できない重篤な心疾患・肝疾患・腎疾患を有するもの。
- 本研究は「何らかの疾患を有する受検者への治療」ではなく、健常者を対象とした検診の研究

究である。したがって、受検者が健常でない場合には、健常である場合よりも不利益を受ける可能性が増大する恐れもあるので、除外基準は通常の臨床研究よりもやや広めにとらえて良い。

5.3 対象者を募集する集団

原則として、研究参加施設近隣の一般住民を対象に募集を行う。この研究においては、参加者が研究群・対照群のいずれに割り付けられたとしても当該群の検診を高い割合で受診してもらう（コンプライアンスを高く保つ）ことがきわめて重要であるため、そのような受診行動も加味して募集を行う。たとえば、ある年度の受診者などを対象に募集を行うなどの方策を行っても良い。各地区での具体的な対象設定・募集方法は、各地区の実情に合わせて決定する。募集に要する期間は、研究開始から約7年をめどとする。

6. インフォームドコンセント

インフォームドコンセントは、口頭かつ文書（別紙）での本人に対する説明を原則とし、本人からの文書での同意を必須とする。説明事項および厳守する事項を以下に示す。

1. 試験の背景
2. 試験の目的と方法
3. 予想される利益と不利益
4. 他の検診法の有無及びその内容
5. 経済的負担について
6. あなたの健康状態や疾病に関する調査の承諾
7. 試験参加への同意について
8. 研究結果の公表とプライバシーの保護
9. 受検者の人権保護
10. 文書による同意

7. 対象の登録と割付

7.1 登録時の調査項目

- 氏名
- 生年月日
- 住所（都道府県，区市町村，詳細番地，ビル・アパート名，番号）
- 世帯主
- 電話番号
- 喫煙（喫煙状況、開始年齢、中止年齢、平均1日喫煙本数、喫煙指数）
- クロム、アスベストの職歴
- 他のがん罹患（臓器名、治療年、治療内容、治療病院名、通院病院名）

上記の項目のうち、氏名・住所・世帯主・電話番号など個人を特定しうる情報に関しては、ロー

カルデータセンターおよび中央データセンターにおいて職務上守秘義務を有する登録症例担当者のみが管理するものとする。

7.2 割付方法

割付は中央で行い、調査項目がもれなく記載されて、適格例であることを確認したのち割付する。割付は、年齢・性別・喫煙状況・施設の因子について、大きな偏りが生じないように、最小化法を用いた割付を行う。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者には知らせない。

8. スクリーニング方法

8.1 研究群（CT 群）

8.1.1 研究群に対する検査の種類

研究群の全員に対し胸部低線量 CT 検査を行う。

8.1.2 研究群に対する検査の頻度

胸部低線量 CT 検査は 1 年目、6 年目の 2 回行う。残りの年は現行検診の受診勧奨を行う。

8.1.3 胸部低線量 CT 検査の撮影方法

1 回の呼吸停止下での低線量 CT を行う。撮影方法の詳細に関しては、日本肺癌学会などがまとめた「低線量 CT による肺癌検診のあり方に関する合同委員会見解 2003（合同委員会原案）」²⁷⁾ に準じた方法とし、さらに可能な限りマルチスライス CT を用いてスライス厚 5 mm 以下とすることを原則とする。日本 CT 検診学会技術部会などで標準的方法が改訂された場合には、随時それらを採用して実施する。その上で、機器・方法の改良により被曝軽減・画像改善を認めるような方法は採用可能である。

8.1.4 胸部低線量 CT 検査の読影方法

フィルム焼き付けまたは高精細度 CRT 上で読影を行う。読影は独立した専門医 2 名以上の二重チェックを原則とする。可能な場合には、CT 検診過去画像との比較読影が望ましい。

8.1.5 胸部低線量 CT 検査の判定と指導区分

判定および判定に対応する指導区分は、「低線量 CT による肺癌検診のあり方に関する合同委員会見解 2003（合同委員会原案）」²⁷⁾ に準じた方法を原則とする（表 7-1）。「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の考え方（第 3 版）」など、日本 CT 検診学会などで標準的方法が改訂された場合には、随時それらを採用して実施する。2 回目以降の撮影で異常所見がある場合は、過去の画像と比較の上、最終判定とする。「要精検」すなわち「スクリーニング陽性」の定義は表 7-1 に示す E1 および E2 のみとする。したがって、D2 と指導されたために精密検査に行って肺がんが見つかったとしても、それはスクリーニング陰性例から見つかったものとなる。プロトコール上、胸部低線量 CT 検査は 1 年目と 6 年目に行われるので、ほぼ初回受診者に近い状況となる。しかしながら要精検率が高いことは検診の不利益になるので、要精検率は可及

的に 10%以下、可能であれば 5%以下を目指す。原則として 5 mm未満の陰影は要精検とはしない。

表 8-1 胸部低線量 CT 検査の判定区分と指導区分

仮判定区分	決定判定区分	CT所見	指導内容
A	A	読影に不適な画像	再撮影ないし再提出
B	B	異常なし	定期検診へ
C	C	異常所見を認めるが精検不要	
d1	D1	活動性肺結核	結核に対する精密検査と治療
d2	D2	活動性の非結核非肺癌呼吸器疾患	左記に対する精密検査と治療
d3	D3	精査を要する循環器疾患	循環器に対する精密検査と治療
d4	D4	精査を要する縦隔・胸壁病変	左記に対する精密検査と治療
e1	E1	肺がんを否定できない	高分解能 CT 等での再検査
e2	E2	肺がんを強く疑う	直ちに精密検査と治療

仮区分はそれぞれの読影者の 1 次判定、両判定者が「b」判定の場合は自動的に「B」となるが、それ以外の場合は、前回との比較または両読影者の合議の上最終判定とする。

8.1.6 胸部 X 線検査の撮影方法

胸部 X 線検査は、深吸気での立位正面での背腹像 1 枚を原則とするが、側面像又は腹背像のどちらか、あるいは両者の追加も可とする。撮影方法は間接撮影・直接撮影・CR 撮影のいずれでもよい。

間接撮影の場合：100mm ミラーカメラと、定格出力 150kV 以上の撮影装置を用い、
撮影電圧 120kV 以上の管電圧による撮影を行う²⁷⁾。

直接撮影の場合：被験者-X線管球距離 1.5m 以上、定格出力 150kV 以上の撮影装置を用い、
撮影電圧 120kV 以上の管電圧および希土類システム（希土類増感紙+オルソタイプフィルム）による撮影を行う²⁷⁾。

CR 撮影の場合：120kV 以上の管電圧および散乱線除去用格子比 12:1 以上を使用して撮影し、
適切な階調処理、周波数処理、ダイナミックレンジ圧縮処理などを施した画像として出力することが望ましい。

8.1.7 胸部 X 線検査の読影

読影は十分に明るいシャーカステンを用いて、独立した 2 名以上の専門医によって行う。

8.1.8 胸部 X 線検査の判定および指導区分

胸部 X 線検査の判定およびその指導区分は日本肺癌学会集団検診委員会の定めた方法²⁷⁾（表 8-2）に準じる。「要精検」すなわち「スクリーニング陽性」の定義は E（E1 および E2）のみとする。したがって、D と指導されたために精密検査に行って肺がんが見つかったとしても、それはスクリーニング陰性例から見つかったものとなる。

表 8-2 胸部 X 線検査の判定区分と指導区分

二重読影時の	比較読影を含む	X線所見	二重読影時の	比較読影を含む
--------	---------	------	--------	---------