

有効性評価に基づく 肺がん検診ガイドライン 2025 年度版

2025 年 4 月 25 日

国立がん研究センター がん対策研究所

Ver1_20250116

Ver2_20250403

Ver3_20250409

目 次

要旨	3
I. 肺がん検診ガイドライン 2006 年度版の概要	6
II. 更新版の作成目的	7
III. 作成方法	8
IV. 肺がん検診のエビデンス	12
1. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査による肺がん死亡率減少効果	12
2. 重喫煙者以外を対象とした低線量 CT 検査の肺がん死亡率減少効果	13
3. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査のスクリーニング精度	13
4. 低線量 CT 検査の不利益	14
5. 胸部 X 線検査のエビデンス	18
6. 重喫煙者に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法のエビデンス	18
V. 証拠のレベル	20
VI. 対象年齢	22
VII. 検診間隔	23
VIII. 推奨グレード	24
IX. 肺がん検診の国際的評価と導入状況	25
X. 考察	26
1. 低線量CT検査の利益に関して	26
2. 低線量CT検査の不利益に関して	26
3. 胸部 X 線検査のエビデンス評価とそれに関連した議論	27
4. 肺がんの臨床病理学的特性と肺がん検診における喀痰細胞診の役割	28
5. 推奨グレード決定に関する議論	30
XI. 研究への提言	32
XII. おわりに	34
補足説明: 追跡期間延長に伴う肺がん検診の減弱効果	35
図表一覧	37
文献	49
ガイドライン作成委員会名簿	65
文献レビュー委員会名簿	66

要旨

作成目的

「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」2006 年度版¹⁾公開時点では、低線量 CT 肺がん検診に関するランダム化比較対照試験(RCT)が開始された当初であり、当時は有効性を判断する証拠がなかったことから推奨グレード I としていた。その後、複数の RCT の結果が報告され、サブ解析も報告され、肺がん検診に関する新たな科学的根拠を明確にまとめることが求められていた。肺がん検診に関する最新の適正な情報を提供することを目的として、ガイドラインの更新を行った。

検討対象

「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」更新版では、重喫煙者を対象とした低線量 CT、非喫煙者・軽喫煙者を対象とした低線量 CT、胸部 X 線検査、重喫煙者を対象とした胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法の 4 方法について検討を行った。対象年齢・検診間隔についても検討した。

作成方法

肺がん検診の方法について、ガイドライン作成委員会は、エビデンスレポート作成委員会が作成したエビデンスレポートを再検討し、肺がん検診として採用するための科学的根拠を検討した。重喫煙者を対象とした低線量 CT については肺がん死亡率をエンドポイントとした RCT を、非喫煙者を対象とした低線量 CT については肺がん死亡率をエンドポイントとした RCT・観察研究を、従来型の胸部 X 線検査による肺がん検診については、PLCO と観察研究の再評価を試みた。また胸部 X 線と喀痰細胞診併用法については過去の RCT で喀痰細胞診の上乗せ効果を検討するとともに、地域保健・健康増進事業報告で喀痰細胞診単独発見肺がん数を検討した。不利益に関しては、低線量 CT の要精検率・放射線被ばく・過剰診断・中間期がんを中心に検討し、**incidental findings** も評価した。従来型の胸部 X 線と喀痰細胞診についてはすでに 2006 年度版で検討済みであるが、要精検率と喀痰細胞診の精密検査である気管支鏡の偶発症頻度を評価した。推奨グレードは利益と不利益の対比を行って決定し、ガイドラインを作成した。

推奨グレード

1) 重喫煙者への低線量CT検査(推奨グレード A)

重喫煙者に対する低線量 CT 検査は、複数の RCT による死亡率減少効果を示す科学的根拠があり、その証拠の信頼性は中等度以上である。不利益は過剰診断、放射線被ばくなどで中等度。利益と不利益の対比から対策型検診・任意型検診での実施を推奨する。米国で行われた RCT では、胸部 X 線と比較して有意な死亡率減少効果を示していることから、重喫煙者に対しては低線量 CT のほうが利益が大きいと考えられる。対象年齢は 50-74 歳、検診間隔は 1 年に 1 回が望ま

しい。

2) 重喫煙者以外への低線量CT検査(推奨グレード I)

現時点で、重喫煙者以外に対する低線量 CT 検査の死亡率減少効果を示す科学的根拠はなく、国内で RCT が進行中であるが、検診による利益は不明である。一方、重喫煙者と同等あるいはそれ以上の不利益があると考えられ、不利益が利益を上回る可能性が高い。対策型検診としては実施しないことを勧める。任意型検診としては利益と不利益に関する適切な情報を提供し、個人の判断に委ねる。

3) 胸部 X 線検査(推奨グレード A)

米国の PLCO 研究で定めた追跡期間は胸部 X 線検査の前臨床期間を超えていたことから、肺がん死亡率減少効果は減弱していた(減弱効果)。胸部 X 線の前臨床期間を考慮した追跡期間 5-7 年目の評価では肺がん死亡率減少効果が示唆されたことから、国内の症例対照研究による所見と矛盾しない。対策型検診・任意型検診として実施を勧める。対象年齢は 40-79 歳、検診間隔は 1 年に 1 回が望ましい。

4) 重喫煙者に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法(推奨グレード D)

重喫煙者において胸部 X 線検査に喀痰細胞診を併用した場合の上乗せ効果は明確でない。唯一効果が示唆される喫煙指数 1000 以上の重喫煙者は喫煙率の低下により国内では激減し、喀痰細胞診の標的となる肺門部扁平上皮がんは減少している。この結果、喀痰細胞診によって追加的に発見される肺がんは全国で年間 20-30 人程度に留まっており、胸部 X 線に喀痰細胞診を追加することで得られる絶対的な効果は非常に小さい。一方、不利益については喀痰細胞診の追加により侵襲性の高い精密検査である気管支鏡の検査件数が増加する。対策型検診・任意型検診として実施しないことを勧める。

研究への提言

重喫煙者における低線量 CT 検査による検診発見がんの過剰診断割合に関する国内研究が必要である。非喫煙者・軽喫煙者に対する低線量 CT 検査の有効性評価研究(JECS 研究)の成果に期待する。General practitioner(GP)制度を有しないわが国で重喫煙者を把握し効率的に受診勧奨を促す方法の開発が必要である。

総括表:肺がん検診の推奨グレード

検診手法	推奨	評価	対策型検診	任意型検診	実施上の課題など
重喫煙者*1 に対する 低線量 CT 検査	A	重喫煙者に対する低線量 CT 検査は、複数のランダム化比較対照試験による死亡率減少効果を示す科学的根拠があり、その証拠の信頼性は中等度以上である。不利益は過剰診断、放射線被ばくなどで中等度。利益と不利益の対比から対策型検診・任意型検診での実施を推奨する。米国で行われたランダム化比較対照試験では胸部 X 線検査と比較して有意な死亡率減少効果を示していることから、重喫煙者に対しては低線量 CT のほうが利益が大きいと考えられる。対象年齢は 50-74 歳、検診間隔は 1 年に 1 回が望ましい。	実施を勧める	実施を勧める	国内での発見がんの過半数は、置換性増殖を伴った腺がんであり、海外の頻度よりも大きい。このため過剰診断割合が高くなる可能性があることから、過剰治療とならないよう適切な経過観察が遵守される必要がある。診療線量による撮影は行わず、胸部 CT 検査の専門的トレーニングを受けた放射線技師による低線量撮影の遵守が必須である。また放射線診断医、呼吸器画像診断に熟練した医師などによる読影が必要である。対象年齢を遵守しない場合、被ばくによる健康被害や過剰診断は増加するため、不利益は大きくなる。対象となる重喫煙者は肺がん罹患・死亡の高リスク群であるが、検診受診によって罹患リスクを減らすことはできない。検診を受診すると同時に禁煙し、本検診の対象者から外れるよう努力することが何よりも重要である。
重喫煙者*1 以外に対する 低線量 CT 検査	I	現時点で、重喫煙者以外に対する低線量 CT 検査の死亡率減少効果を示す科学的根拠はなく、国内でランダム化比較対照試験が進行中であるが、検診による利益の有無は不明である。一方、重喫煙者と同等あるいはそれ以上の不利益があると考えられ、不利益が利益を上回る可能性が高い。	実施しないことを勧める	利益と不利益に関する適切な情報を提供し、個人の判断に委ねる	台湾では非喫煙女性に対する低線量 CT 検査の普及に伴い、肺がん罹患率は増加したが死亡率は変化しなかった(発見がんの多くが過剰診断)という報告がある。現在進行中の AMED 研究班の結果に注視すべきである。
胸部 X 線検査	A	米国の PLCO 研究で定めた追跡期間は胸部 X 線検査の前臨床期間を超えていたことから、肺がん死亡率減少効果は減弱していた(減弱効果*)。胸部 X 線検査の前臨床期間 sojourn time を考慮した追跡期間 5-7 年目の評価では肺がん死亡率減少効果が示唆されたことから、国内の症例対照研究による結果と矛盾しない。対象年齢は 40-79 歳、検診間隔は 1 年に 1 回が望ましい。	実施を勧める	実施を勧める	PLCO 研究の再評価は国内の症例対照研究の結果と矛盾しない。しかし、死亡率減少効果はあったとしても必ずしも大きいものではなく、肺がん検診として適切な方法による撮影・二重読影・比較読影などが行われ、かつ読影技術の弛まざる研鑽が必須である。
重喫煙者*1 に対する 胸部 X 線検査と喀痰 細胞診併用法	D	重喫煙者において胸部 X 線検査に喀痰細胞診を併用した場合の上乗せ効果は明確でない。唯一効果が示唆される喫煙指数 1000 以上の重喫煙者は喫煙率の低下により国内では激減し、喀痰細胞診の標的となる肺門部扁平上皮がんは減少している。この結果、喀痰細胞診によって追加的に発見される肺がんは全国で年間 20-30 人程度に留まっており、胸部 X 線検査に喀痰細胞診を追加することで得られる絶対的な効果*3 は非常に小さい。一方、不利益については喀痰細胞診の追加により侵襲性の高い精密検査である気管支鏡の検査件数が増加する。	実施しないことを勧める	実施しないことを勧める	喀痰がある人にとって喀痰細胞診は有用な検査である。しかし、喀痰がある人は有症状者であるため、がん検診ではなく、速やかに医療機関を受診するように勧めるべきである。

*1 重喫煙者の定義:喫煙指数(1 日平均喫煙本数×年数)が 600 以上の者。禁煙から 15 年以内の禁煙者を含む。

*2 減弱効果:前臨床期間 sojourn time(検診で発見可能になる時点から症状出現までの時間)よりも過剰に長い追跡期間で評価したことにより効果推定値が 1 に近接し、検診の効果は徐々に減弱する。

*3 絶対的な効果:胸部 X 線検査に喀痰細胞診を追加することで増加する肺がん発見数

I. 肺がん検診ガイドライン 2006 年度版の概要

2006 年に公開した「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」¹⁾では、1985 年 1 月から 2005 年 7 月までに公開された関連文献を抽出し、以下の検診方法について、肺がん死亡率減少効果、不利益、検診精度などを検討した。

非喫煙者を対象とした胸部 X 線検査および重喫煙者を対象とした胸部 X 線検査・喀痰細胞診併用法については、肺がん死亡率減少効果を検討した直接的証拠として、1970 年代に行われた欧米での4つのランダム化比較対照試験において肺がん死亡率減少効果は認められなかった。一方、90 年代から 2000 年代に日本から報告された 6 件の症例対照研究で同様の結果が報告されており、肺がん死亡率減少効果が示唆される結果であったことから、この間の医療技術・手術成績の進歩を重視し、死亡率減少効果には相応の証拠があると判断した。また不利益については胸部 X 線の放射線被ばくが胃 X 線に比べて直接撮影で 100 分の1、間接撮影で 10 分の1と小さく、X 線被ばくによる生涯がん罹患の過剰発症リスクは極めて小さいと判断し、対策型検診でも任意型検診でも実施することを推奨した。**(推奨グレードB)**

低線量 CT 検査について、肺がん死亡率を検討した研究は低線量 CT 検査受診者の予後を追跡し、過去の Mayo Lung Project の成績と比較したコホート研究1件のみで、死亡率減少効果を認めなかった。不利益としての放射線被ばくは、国内の任意型検診で用いられている診療線量での胸部 CT はスクリーニング目的では不適切な線量であり、スクリーニング目的として行われた低線量 CT でも、胸部 X 線に比べて吸収線量で 3-10 倍、実効線量で 20-40 倍と推計されていた。このため低線量 CT を用いた肺がん検診は、利益を検討する証拠が不十分と判断し、対策型検診としての実施は推奨しない。任意型検診については、実施する場合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とした。**(推奨グレード I)**

II. 更新版の作成目的

2006 年に作成した「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」¹⁾においては、従来型の胸部 X 線を主体とした検診手法と、低線量 CT を用いた検診手法の有効性および不利益に関して検証を行った。当時は低線量 CT 検査に関しては、死亡率減少効果をエンドポイントとしたランダム化比較対照試験(RCT)が欧米各地で開始され始めた時期であり、評価に値する研究はまだ報告されていなかった。しかしその後、最大規模を誇る米国での NLST(National Lung Screening Trial)において 20%の肺がん死亡率減少効果が 2011 年に報告された²⁾。その前後で報告されたヨーロッパでの小規模な RCT の研究結果はさまざまであり、介入群において、対照群に比して肺がん死亡率の低下を認めたもの³⁻⁶⁾と、認めないもの⁷⁻⁹⁾が報告されており、必ずしも結果は一致していなかった。ヨーロッパで最大規模の NELSON(Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek)の最終結果が 2020 年に報告され、介入群で 24%の肺がん死亡率減少効果が示されていた¹⁰⁾。これを受けて欧州諸国では National screening program としての計画や普及・実装研究が進みつつある。わが国では重喫煙者を対象とした研究は行われず、現在国民の大多数を占める非喫煙者・軽喫煙者を対象とした AMED(Japan Agency for Medical Research and Development:国立研究開発法人日本医療研究開発機構)革新的がん医療実用化研究事業において非・軽喫煙者を対象とした肺がん検診における低線量 CT の有用性に関する研究が行われているが¹¹⁾、結果が得られるまでにはまだ年数を要する。一方、厚生労働省による調査(令和 5 年度市区町村におけるがん検診の実施状況調査)では、すでに全国の約 14%を占める市区町村で、低線量 CT を用いた肺がん検診が国の指針に基づかない検診という形で行われている状況にあるが¹²⁾、対象や撮影線量などを統一した方式が定められているわけではなく、混乱した状態にある。また、低線量 CT に対する過大な期待がある一方、発見がんの多くは進行速度が遅く、治療の必要性に疑問のある症例も多数経験されていることから、過剰診断という不利益が懸念されている。また、これまでわが国で行ってきた胸部 X 線検査と重喫煙者に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法についても再検討を行う必要性に迫られていた。今回肺がん検診ガイドラインを更新することで、これらの課題を明らかにし、わが国での新しい肺がん検診体制を構築するための第一歩と位置づけている。

III. 作成方法

1. ガイドライン作成の役割分担

2011 年に米国 IOM (Institute of Medicine: 米国医学研究所) では診療ガイドラインの定義を更新するとともに、ガイドラインの作成要件を提示した。その中で、ガイドライン作成委員会と文献レビュー委員会の分離を勧めている。U.S. Preventive Services Task Force (以下 USPSTF) は Evidence-based Practice Center (以下 EPC) との連携を図りながら、EPC の提出するエビデンスレポートをもとに予防対策ガイドラインを作成している。また National Institute for Health and Care Excellence (NICE: 英国国立医療技術評価機構) も同様に英国内の大学に文献レビューと費用効果分析を依頼している。

2003 年度から作成している「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」は、文献検索からガイドライン作成に至る一連の過程を同一の委員会が担っていた。本ガイドライン作成開始当初は、その必要性も十分に認識されておらず、文献レビューやガイドライン作成を担える人材も不足していた。そのため、同一の委員が文献レビューとガイドライン作成を担当したことは、必要な人材を確保し、基本概念を共有しながらガイドラインを作成するうえでは合理的であった。しかし、当該検診の専門家の参画は専門的知識や国内事情を把握できるものの、文献評価に偏りが生じる可能性や、エビデンスレポート作成段階で公正な議論の妨げになることがあるため、胃がん検診ガイドライン(2014 年度版)の作成段階からガイドライン作成委員会と文献レビュー委員会を分離し、科学的見地から独立して評価する場とした。また、2018 年度よりガイドラインのトピック設定やガイドライン作成のための助言を行うアドバイザリー委員会も新設した。

肺がん検診のエビデンスレポート作成に先立ち、対象となる検診方法の検討と Analytic Framework(AF)の作成については、エビデンスレポート作成委員会とガイドライン作成委員会で協議した。またエビデンスレポートの進捗状況をガイドライン作成事務局に逐次報告した。エビデンスレポートは 2021 年夏から検討を開始し、2022 年 6 月にはほぼまとまった。ガイドライン作成委員会の構成は、肺がん検診の専門家、疫学専門家、公衆衛生研究者、一般人とした。2022 年 1 月からガイドライン作成委員会を招集し、エビデンスレポートの骨子を順次プレゼンしながら検討を重ねた。エビデンスレポートがガイドライン作成委員会に提出されたうえで、その内容を踏まえて計 7 回の委員会を開催し、2022 年 9 月末に推奨グレードを決定した。ガイドラインドラフトを作成の上 2025 年 2 月にドラフトを公開した。2025 年 2 月 19 日に公開フォーラムを開催し、関係者からの意見聴取を行なうとともにパブリックコメントを求めた。これらの意見をもとに再度ガイドライン作成委員会で討議を行い、全会一致で推奨グレードを決定した。表や本文を修正した後、2025 年 4 月ガイドラインを公開した。

2. 証拠のレベルと推奨グレードの決定方法

今回改めて死亡率減少効果、証拠のレベル(利益)、不利益の程度を用いて 6 カテゴリーに分類した(表 1)。利益については、死亡率減少効果あり/不明/なしを評価する(表 1 では、死亡率減少効

果あり/不明/なし)。そのうえで、死亡率減少効果とその根拠となる研究の信頼性が高い/中等度/低いを判断する(表 1 では、証拠のレベル(利益))。不利益については、様々な不利益の情報を整理し、不利益の程度を小/中/大で評価する(表 1 では、不利益の程度)。ガイドライン作成委員はエビデンスを吟味し、利益と不利益を対比して、「証拠のレベル」(利益はあるが、不利益小/利益はあるが、不利益中等度/利益はあるが、不利益大/利益はあるが、信頼性は低く、不利益あり/利益は不明だが、不利益あり/利益はなく、不利益ありの 6 カテゴリーのいずれか)を決定する。「推奨グレード」は、「証拠のレベル」をもとに決定される(表 1)。

従来の推奨グレード A と B は対策型検診・任意型検診双方に等しく実施を推奨しており、あえて区分する必要がなかったことから、子宮頸がん検診ガイドライン(2019 年度版)より B を廃止し、推奨グレード A に統一された。また、推奨グレード C については、利益はあるが不利益が大きい場合と利益はあるが信頼性は低く不利益ありの場合と定義した。推奨グレード I は推奨グレードを決定づける研究が進行中または最終結果が公表されていない場合とし、推奨グレード D は明確に死亡率減少効果がない場合、不利益が利益を明らかに上回っている場合、または旧式の方法であり死亡率減少効果ははっきりせずこれからも推奨グレードを決定づける研究が行われる見込みがない場合と定義した。推奨グレードの判断に医療資源(費用を含む)、受診者の価値観や選好性を含めなかった(表 2)。

3. 対象となる検診方法、検討課題の設定、喫煙者の定義、評価方法

1) 対象となる検診方法

「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」更新版では、重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査、重喫煙者以外を対象とした低線量 CT 検査、胸部 X 線検査と高危険群を対象とした喀痰細胞診の 4 方法とした。また対象年齢、検診間隔についても、実施を推奨する検査法に関して追加検討した。

2) 検討課題の設定

2)-1 直接的証拠

がん検診のアウトカム指標は対象となるがんの死亡率である。肺がん検診では肺がん死亡率減少効果を評価指標とした大規模疫学研究が行われていることから、肺がん死亡率減少効果をプライマリ・アウトカムとした。全死因死亡率をセカンダリ・アウトカムとした。

2)-2 間接的証拠

検査精度(感度・特異度)、検査の不利益、精密検査の精度、精密検査の不利益を検討した。検査の不利益として放射線被ばく、過剰診断、偽陽性率のほか、精神的不安や incidental findings についても検討した。

2)-3 その他の検討

- ① 推奨される肺がん検診検査法毎の対象年齢
実施を推奨する検査手法の開始・終了年齢を何歳とするか。
- ② 推奨される肺がん検診検査法毎の検診間隔
実施を推奨する検査手法の検診間隔を何年とするか。

3) 喫煙者の定義

肺がんでは喫煙によりリスクが大幅に異なることから、評価は喫煙歴別に区分して評価が行われる。しかし、厚労省 HP やたばこ白書において重喫煙者の明確な定義はなく、各種調査や研究によって個別に喫煙者や重喫煙者を定義している。例えば、平成 10 年度喫煙と健康問題に関する実態調査の結果の概要では、喫煙に関する定義を以下のように定めている¹³⁾。

- 現在喫煙者:これまで合計 100 本以上または 6 か月以上たばこを吸っている者で過去 1 か月間に、毎日又は時々たばこを吸っている者
- 前喫煙者:これまで合計 100 本以上または 6 か月以上たばこを吸っている者で過去 1 か月間にたばこを吸っていない者
- 非喫煙者:これまで合計 100 本以上及び 6 か月以上たばこを吸っていない者で過去 1 か月間にたばこを吸っていない者
- 喫煙率:喫煙歴に関係なく「過去 1 か月間に、毎日または時々たばこを吸う者」が全体に占める割合
- 初回喫煙年齢:生まれて初めてたばこを吸った年齢
- 習慣的喫煙開始年齢:喫煙が習慣になったときの年齢

重喫煙者についての公的な定義はないが、このガイドラインでは喫煙指数(1 日平均喫煙本数×喫煙年数)600 以上の者を重喫煙者として用いることとし、禁煙から 15 年以内の禁煙者を含むこととした。

4) メタアナリシス

低線量 CT を用いた肺がん検診は世界的なトピックスであることから、各評価項目について、多数の研究が報告されていた。しかし、特に肺がん死亡率減少効果をエンドポイントとした研究や、偽陽性・過剰診断を評価した研究では、CT の判定基準、診断へのアルゴリズム、追跡期間が様々であり、メタアナリシスで結果の統合を図ることの妥当性に疑問があった。このためメタアナリシスを行わず、既存のメタアナリシスの文献を紹介するにとどめた。

4. ガイドライン作成手順

1) エビデンスレポートの評価

エビデンスレポートのシステマティックレビュー、メタアナリシスの結果をもとに、利益と不利益を評価した。ガイドライン作成委員会で出た様々な意見をもとに、エビデンスレポートの修正や追加解析を行った。

2) 証拠のレベルの決定

今回は証拠のレベルを以下のように決定した(表 1)。

1. 利益については、肺がんの死亡率減少効果あり/不明/なしで評価した。
2. 死亡率減少効果の評価に用いた研究の質については、低線量 CT 検査のランダム化比較対照試験は USPSTF の評価基準(Good、Fair、Poor の 3 段階法)、胸部 X 線検査および喀痰細胞診の観察研究はコクランのバイアスリスクツール初版を用いて評価した^{14, 15)}。
3. 不利益については、検査による放射線被ばく、過剰診断、偽陽性率のほか、精神的不安や incidental findings を総合的に評価し、不利益の程度を検討した。偽陽性者数、過剰診断数、中間期がん数で評価した。なお、個々の不利益については証拠のレベルは付与しなかった。
4. これらの情報をもとに、ガイドライン作成委員会の様々な立場の委員が利益不利益バランスを検討し、表 1 に従って証拠のレベルの 6 カテゴリーのいずれかに分類した。

3) 推奨グレードの決定

ガイドライン作成委員会で科学的根拠を参照しながら様々な立場の委員が議論し、証拠のレベルをもとに推奨グレードを決定した。また、それぞれの検診方法の実施上の課題と今後の研究課題に関する提言をまとめた。

4. 外部評価

2025 年 2 月にガイドラインドラフトを公開し、パブリックコメントを募集した。2025 年 2 月 19 日に公開フォーラムを開催し、肺がん検診専門家、日本肺癌学会・日本臨床細胞学会の代表者と希望者から意見をいただいた。これらの意見をもとに再度ガイドライン作成委員会で討議を行い、全会一致で推奨グレードを決定した。一部の追加解析や文献の収集を行い、本文と図表を修正した後、ドラフト第 2 案を作成した。

5. ガイドラインの公表

ドラフト第 2 案は国立がん研究センターがん対策研究所運営会議の審査・承認後、国立がん研究センターがん対策研究所から「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2025 年度版」として公表された。本ガイドラインの PDF 版は「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ(<https://canscreen.ncc.go.jp/>)」に公開された。また、本ガイドラインの冊子を全国の都道府県ならびに市区町村に配布する(予定)。

IV. 肺がん検診のエビデンス

1. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査による肺がん死亡率減少効果

重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査について、肺がん死亡率減少効果をエンドポイントとして検討したランダム化比較対照試験(RCT)は、米国の NLST^{2, 16-23}、イタリアの ITALUNG⁵、MILD^{3, 24}、DANTE^{7, 25, 26}、ドイツの LUSI^{4, 27, 28}、デンマークの DLCST^{8, 29}、オランダ・ベルギーの NELSON^{10, 30-33})であった。

米国の LSS^{9, 34, 35}、英国の UKLS^{6, 36})は pilot 研究ではあるが、肺がん死亡率についても報告されているため、評価に加えた。

ヨーロッパで行われた研究は対照群には検診が提供されていないデザインである。一方、米国で行われた研究は対照群に胸部 X 線検査が提供されていた。

すべての研究において対象者は、重喫煙者であったが、定義は様々であり、NLST の対象者は 30pack-years で禁煙して 15 年以下だが、その他の研究では 15-25pack-years であった。対象年齢も様々で 49-74 歳がカバーされていたが、共通していたのは 60-69 歳であった。各研究については、全研究期間内の様々な時期にアウトカムの実行を行った複数の論文が公表されており、RCT の基本情報も1論文に必要な情報がすべて網羅されているわけではなかった(表 3)。

サンプル数が大きいNLSTとNELSONのRCTでは非介入群と比較して介入群の肺がん死亡率は統計学的に有意な減少が観察されており、NELSON(経過観察期間中央値10年)では10万人年あたりの肺がん死亡率が介入群241、非介入群324であり、相対死亡率0.76(95%信頼区間 [以下95%CI]: 0.61-0.94 [1人の肺がん死亡減少に必要な検診数NNS=130])¹⁰、NLST(経過観察期間中央値6.5年)では10万人年あたりの肺がん死亡率が介入群280、対照群332であり、相対死亡率0.84(95%CI: 0.75-0.96 [NNS=323])²⁰)であった(表4)。NELSON、NLST 以外の6件のRCTはサンプルサイズが不十分であり、効果推定値の信頼区間が1 を交差し、一定の結論には至らない結果であった。また、LSS⁹およびDLCST⁸の2 件のRCTでは相対肺がん死亡率の点推定値において対照群が優れる(低線量CT 群が劣る)結果であった(相対肺がん死亡率はLSS: 1.24 (95%CI:0.74-2.07)、DLCST:1.03 (95%CI: 0.66-1.61))。LSSはNLSTを行うことに備えたpilot研究という位置づけであり、採用されたRCTのうちサンプルサイズは最小レベル(約3000人)、経過観察期間も中央値5.2 年で最短、イベント数も最小数に基づく結果であった。介入群と対照群の無作為割付に問題があり、USPSTF(2021)で検討から除外されたMILDの経過観察10年での結果は、0.70(95%CI: 0.45-1.09)と検診群が優れる傾向が報告されていた²⁴)。

NLST^{18, 20})とNELSON¹⁰)については男女別のサブグループ解析が報告されている。低線量 CT の肺がん死亡率減少効果については男性と比較して女性に対する効果が全体として大きく報告されていたが、統計学的に有意な結果ではなかった(サブグループ効果を評価するinteraction P 値はすべて0.05 以上)。全死亡に対する低線量CTの有効性を男女で比較した検討は男性優位の参加となったNELSONのみであり、十分な検討は不可能であった。

年齢階級別のサブグループ解析については、サンプル数が大きいNLST^{18, 20})とNELSON¹⁰)に

において報告されている。NLSTではオリジナル研究および観察期間を延長した追加研究の両方で65歳未満群と65歳以上群でのサブグループ解析が実施された。全体として高齢群と比較して若年群に対する効果が大きく報告されたが、統計学的に有意な結果ではなかった(interaction P値はすべて0.05 以上)。NELSONでは男性の年齢階級別でのサブグループ解析のみが報告されている。65-69歳のグループが他の年齢階級と比較して最も大きな肺がん死亡率減少効果(IRR=0.59 [95%CI: 0.35-0.98])があると報告されているが、それ以上の詳細な検討はない。

2. 重喫煙者以外を対象とした低線量 CT 検査の肺がん死亡率減少効果

欧米ではすべて重喫煙者を対象として、低線量 CT 検査の評価が行われてきた。一方、わが国では喫煙者と同様に非喫煙者にも低線量 CT が行われてきたが、死亡率に言及した報告は乏しい。

非喫煙者を含む集団における肺がん死亡減少効果をエンドポイントとした研究として、日立市でのコホート研究が1件報告されている³⁷⁾。本研究では、50-74歳の市民を対象とし、低線量 CT 群 17935 人、CXR 群 15548 人を約 10 年間追跡した。対象者には非喫煙者が低線量 CT 群で 54.4%、CXR 群で 66.3%含まれていた。CXR 群を比較対照とした場合、低線量 CT 群では肺がん死亡率が 51%減少していたが、低線量 CT 群では CXR 群に比し全死因死亡率も 43%の減少を認めたことから、低線量 CT 群にヘルシースクリーニャバイアス(健康意識が高く死亡リスクの低い集団が低線量 CT 群に偏っていた)の影響が大きく、低線量 CT の効果が過大評価された可能性が高い。

現在、世界で唯一の非喫煙者および軽喫煙者を対象とした低線量 CT のランダム化比較対照試験である JECS 研究が、日本医療研究開発機構(AMED)による革新的がん医療実用化研究事業として進行中である¹¹⁾。

3. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査のスクリーニング精度

低線量 CT 検査の感度・特異度については、個別研究で感度・特異度を報告しているものは多くはない。USPSTF のシステマティックレビュー³⁸⁾では、20 研究のレビューを行い、各研究での感度・特異度を算出しているが、各研究で測定方法が異なっていた。感度は 59-100%、特異度は 26.4-99.7%と幅が大きかった。

個別に感度・特異度が報告されている研究は、有効性評価を行ったランダム化比較対照試験の 2 次解析から 3 件(表 5)、観察研究から 5 件報告されていた(表 6)。

NLST を用いた研究では、感度 93.1%、特異度 76.5%と報告されていた³⁹⁾。NELSON を用いた研究では追跡期間を 1 年と 2 年双方で精度を評価し、1 年では感度 90.8%(95%信頼区間: 86.5-94.6)、特異度 98.7%(98.5-98.8)、2 年では感度 84.6%(79.6-89.2)、特異度 98.6%(98.5-98.8)と報告した³⁰⁾。MILD を用いた研究では、追跡期間 2 年の感度として逐年検診の感度 68.5%(52.8-87.0)、特異度 99.2%(99.0-99.3)、隔年検診の感度 73.5%(55.2-89.9)、特異度 99.2%(99.1-99.4)と報告した(表 5)⁴⁰⁾。

観察研究では、カナダで行われた PanCan(the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer)研究では、毎年4回の低線量CTが行われ、登録から平均5.5年の追跡が行われた。感度は92.7%(87.6-96.2)と報告されたが、特異度は報告されていなかった⁴¹⁾。イタリアで行われたパイロット研究では、12か月追跡で感度91.1%、特異度99.7%と報告した⁴²⁾。カナダのトロントで行われた研究では、非小細胞肺癌に限定して感度88.5%、特異度99.3%と報告した⁴³⁾。日本からの報告はToyodaらの報告で、肺癌検診受診者を喫煙状況別にがん登録と照合したものであり、検診受診後1年以内の診断をもって、一般的な発見率法とともに罹患率法での感度を測定している⁴⁴⁾。発見率法は感度の計算に分母と分子に診断例が含まれることから過剰診断の影響を受け感度が過大に評価されるが、罹患率法では感度の計算に発見がん数が含まれないためその影響を受けにくいとされている。発見率法では、現在喫煙者の感度84.0%(69.6-98.4)、特異度92.4%(91.6-93.3)、罹患率法では、現在喫煙者の感度78.5%(59.8-97.2)と報告していた(表6)。

個別研究で求められた感度と特異度は概ね似通った値を示しており、追跡期間を1年から2年に延長した場合に、感度の低下が認められている。

4. 低線量CT検査の不利益

4-1) 偽陽性率/要精検率

本来偽陽性の確定には一定期間のフォローアップが必要であるが、要精検率が代替指標として用いられることがある。低線量CT検査の判定基準には、腫瘍長径のほか、LungRADS⁴⁵⁾などの性状を考慮した基準、およびヨーロッパを主体とした体積を用いる基準があり統一されていないこともあり、要精検率の分布は様々である。米国の初期の研究では要精検率は20%以上であり、Veterans Health Administrationの研究では59.7%となっているが⁴⁶⁾、直近のLungRADSに基づく研究では13.9%であった⁴⁷⁾。2ラウンド目以降はがん発見率の低下とともに要精検率も低下していた。

欧州からの報告は主としてランダム化比較対照試験で判定基準には腫瘍長径と体積が考慮されていた。長径5mm以上の結節を要精検としたDLCSTでは要精検率はベースラインで8.7%、2-4ラウンド目では2-3%に留まっていた^{29, 48)}。体積を基準とした4研究からは要精検率が報告されており、LUSIのベースラインでは22.2%、2ラウンド目以降は5-7%であった²⁷⁾。NELSONのベースラインでは2.3%、2ラウンド目以降も2%前後であった^{10, 49)}。UKLSは単回の介入だが要精検率は5.8%であった⁵⁰⁾。MILDでも2ラウンド目以降は要精検率は2-4%で推移した⁴⁰⁾(表7)。

国内研究では要精検となる結節径が比較的大きく、性状も考慮されている。国内研究のベースラインは5-12%で、2ラウンド目以降は10%以内に留まっているが、全体的にみて海外に比べて要精検率は低値であった^{44, 51-55)}。

4-2) 過剰診断

低線量 CT 検査による発見がんの多くは進展の緩やかながんであることが知られており、その多くはかつての肺がん組織型分類で BAC(Bronchioloalveolar carcinoma) (現在の組織型分類では lepidic type)⁵⁶⁾であり、過剰診断の多くはこの組織型と考えられている。

過剰診断割合の計算としては様々な定義があるが、ここでは検診提供終了後の追跡期間までを含めるものを示す。また検診提供期間内の発見がんを分母とした場合を個人ベース、全追跡期間内の発見がんを分母とした場合を集団ベースとして定義されている。

ランダム化比較対照試験(RCT)の実測罹患数を用いた過剰診断割合を示す(表 8)。

NELSON では追跡期間 10 年で過剰診断は 19.7%(95%CI:-5.2-41.6)、更に追跡期間を 1 年延長すると 8.9%(95%CI:-18.2-32.4)に減少した¹⁰⁾。

ITALUNG では検診提供期間内には介入群と対照群との罹患の差は最大 55%で、検診提供終了時には 45%に減少していたが⁵⁾、11.3 年まで追跡した場合有意差はなかった(罹患率の RR =0.89(95%CI: 0.67-1.18)⁵⁷⁾。DANTE では 8.35 年の追跡期間で 30.7%の罹患の差を認めている⁷⁾。DLCST は 10 年間の追跡で過剰診断は 67.2%(95%CI:37.1-95.4)と推計されているが⁵⁸⁾、過剰診断割合が高い理由については割付が適切でなく介入群にリスクが高い人が含まれている可能性や、追跡期間が不十分なためとの指摘もある⁸⁾。

LUSI では 9.77 年の追跡により、過剰診断は個人ベースで 25.4%(95%CI: -11.3-64.3)、集団ベースで 17.8%(95%CI: -7.4-44.7)であった⁵⁹⁾。腺がんに限定すると個人ベースで 50.0%(95%CI: 14.0-88.4)、集団ベースで 37.3%(95%CI: 11.5-65.4)が過剰診断だが、さらに BAC ではほぼ全例が過剰診断であった。MILD は 10 年間の追跡で 5%の過剰診断を報告している⁶⁰⁾。UKLS では 7.3 年(中央値)の追跡で 15%の過剰診断を認めた⁶⁾。

過剰診断割合に関するメタアナリシスは 2 件報告され、ヨーロッパの 5 研究によるものでは 49%(95%CI:11-87)⁶¹⁾、この 5 研究に NLST を追加したものでは 30%(95%CI:6-55)と報告されている⁶²⁾。

モデル分析として行われた過剰診断割合として NLST の追跡期間 6.4 年時点の成績を用いた推計では、胸部 X 線と比較し、過剰診断割合は個人ベースで 18.5%、集団ベースで 11.0%と推計されている⁶³⁾。組織型を BAC に限定した場合、個人ベースで 78.9%、集団ベースで 67.6%であった。追跡期間を 11.3 年に延長した成績をもとに推計した研究では、個人ベースで全肺がんの過剰診断割合は 3.1%と低値を示したが、組織型 BAC に限定すると 78.9%であった¹⁸⁾。これは追跡期間を延長することで、検診(介入群)で早期発見されたものに相当するものが、対照群で顕在化してきたことから過剰診断割合が全体として縮小したが、BAC に対しては 10 年の追跡期間では顕在化しなかったものと考えられる。

国内では観察研究による報告があるが^{53, 64-66)}、過剰診断の定義や算出方法が RCT とは異なる。国立がん研究センターの低線量 CT では期待発見数に比する実測発見数は男性で 1.29 倍、女性で 7.56 倍であり、両者の差分を過剰診断割合とすると 56.3%であった⁶⁷⁾。発見がんのうち組織型 BAC のすべて、1/2 を過剰診断と仮定した場合、その割合はそれぞれ 13-38%(表 9)、6-19%とばらつきが見られた。組織学的に BAC と診断されたものに限定せず、画像所見で part-

solid または pure GGN と判定されたものを過剰診断と仮定すると、その割合は 60%を超え、喫煙者・非喫煙者は同等であった^{64, 66)}(表 9)。

4-3) 中間期がん

中間期がんとは、検診結果では「異常なし」と判断された検診参加者の次回検診時までの間に発見されるがんである⁶⁸⁾。中間期がん率の算出方法は標準化されておらず、検診 1 回に限定して算出する場合もあれば、複数ラウンドの累積数を用いる場合もある。また、分母も累積発見がん数とする場合とスクリーニング検査陰性数とする場合がある。低線量 CT 検査では主に前者が用いられている。

低線量 CT の 9 件のランダム化比較対照試験のうち 6 件で中間期がんが報告されている^{2, 6, 10, 27, 29, 57)}。1 回のみ介入の UKLS と間隔を変化させている NELSON を除く 4 研究では年 1 回の間隔である。4 研究の累積発見がん数を分母とした中間期がん率は 1.4-6.5%、UKLS も 6.7%とほぼ同等であった。一方、NELSON は 1 年後、2 年後、2.5 年後と検診間隔をラウンド毎に延長させているが、中間期がん率は 1 年間隔で 6.7%、2 年間隔で 25.7%、2.5 年間隔で 26.5%と報告している⁶⁹⁾。

4-4) 放射線被ばく

低線量 CT 検査は、管電流を低減することで照射線量の低減を図っているが、それでも胸部 X 線検査に比べると被ばくは大きい。国内外からの実効線量に関する報告では、最小 0.65mSv⁷⁰⁾ から最大 2.36mSv⁷¹⁾であった。2011 年に公表された NLST 研究の平均実効線量は 1.5mSv²⁾で、研究実施年が新しくなるにつれて実効線量は徐々に低下してきている。日本肺癌学会の肺癌取扱い規約第 8 版では、低線量 CT の撮影条件として、「管電圧は原則 120kVp、管電流は 20-50mA、管球回転速度は 0.5-1.0、ピッチファクタは、シングル・4 列スライス CT では 1.5-2.0、16 列以上のマルチスライス CT では 0.9 が標準的であるが、使用する各施設の CT 装置において、CT の線量指標(CTDIvol) が標準体形の被験者で 2.5mGy 以下の低線量となるように、撮影条件を調整する必要がある」としている⁷²⁾。一方日本人間ドック学会による調査(調査期間: 2017 年 11 月-2018 年 1 月)では、CTDIvol 値は 1.0mGy 以下から 15mGy 超まで分布しており、低線量 CT の基準とされる 2.5mGy 以下を満たす施設は 34.8%に過ぎず、低線量撮影自体が行われていないことを示している⁷³⁾。

放射線被ばくによる発がんリスクを直接評価した研究として、1920-50 年代の米国とカナダでの結核治療コホートがある。当時結核に対する肺虚脱療法のため X 線透視下での胸腔穿刺が頻回に行われていた。このコホートは 20-30 代が中心であり、累積被ばく線量は 0.1Gy から 64.7Gy と幅広く分布しているが、有意な乳がん罹患や死亡リスクの増加が示されている⁷⁴⁻⁷⁷⁾。

4-5) Incidental findings

低線量 CT 検査の場合、肺気腫、間質性肺炎、感染症、リンパ節、甲状腺、腎臓、肝・胆道系、脾臓、副腎、血管系に肺がん以外の所見が偶発的に発見されることがあり、**incidental findings** と呼ばれる。**Incidental findings** は、診察、追加の画像診断、侵襲的処置などにつながり、関連する費用と負担が発生するため、低線量 CT の不利益になりうる。これらの疾患の発見・治療による利益は現時点で明らかではなく、頻度の報告に留まる。本ガイドライン作成にあたって実施されたレビューに基づく主な偶発所見の頻度は、肺気腫(33-50%)、間質性肺炎・**Interstitial lung abnormalities(ILA)**(0.5-2%)、肺感染症(2%)、冠動脈石灰化(49-56%)、大動脈石灰化(0.3-20%)、大動脈瘤・大動脈拡張(0.2-24%)、甲状腺腫瘍・がん(0.1-2%)、胸腺・縦隔腫瘍(0.2%)、肺門・縦隔リンパ節腫大(0.3-3%)、腎腫瘍(0.2-18%)、肝腫瘍(0.1%)、副腎腫瘍(0.2-17%)、腎結石(1.3-11%)、胆石(2%)、乳腺腫瘍(0.1-10%)であった。

4-6) 精神的負担

肺がん検診の低線量 CT 検査に関連する精神的負担に関してランダム化比較対照試験 の付随研究が 9 件^{50, 78-85}、コホート研究 2 件^{86, 87} が報告されている。調査票を用いて不安や抑うつなどの精神的な不利益を比較検討している研究が主だが、調剤データを用いて追跡期間中の抗うつ薬・抗不安薬使用の相対リスクを検討した研究⁷⁹ も 1 件実施されている。

不安を指標とした研究として、UKLS では検査前のがんに対する不安が軽度であった場合 CT 検査実施直後(受診後 2 週間)は短期的に強い不安を感じるが、長期的(ベースラインから 10-27 か月後)には対照群と有意差はなく、短期的な不安も臨床的に問題になるレベルではなかったとしていた⁵⁰。NELSON でも、検診受診 2 か月後の調査では介入群においてがんに特異的な不安が一時的に強くなるが、初回検診から 1.5 年後の調査では改善していた⁸¹。調剤データによる研究では、ベースラインより 3 年間にわたる抗うつ薬と抗不安薬の使用状況を調べ、低線量 CT 群と対照群における抗うつ薬と抗不安薬使用に関する相対リスクを算出した。薬剤使用に関する相対リスクは 1.00(95%CI: 0.90-1.12)であった⁷⁹。

健康関連 QOL を評価したのは 4 研究あり^{78, 81, 83, 87}、介入群と対照群間の有意な健康関連 QOL の差はいずれの研究でも認められていない。しかし、真陽性群(肺がん診断例)の健康関連 QOL は身体機能スコア・メンタルヘルススコアともに低下したという報告が 2 件認められた^{78, 83}。

以上より、低線量 CT は陽性と指摘されることで短期的に精神的負担は強くなるが、時間の経過とともに改善していく傾向にある。したがって不安等の心理的負担も不利益として留意する必要がある。

4-7) 偽陽性の影響・偽陽性に対する追加検査

低線量 CT 検査受診で偽陽性結果のために針生検を受けた割合は 0.09-0.56%であった。偽陽性の針生検による合併症発生率は、スクリーニングを受けた全患者の 0.03-0.07%の範囲であった。偽陽性に対する外科的処置(および外科的切除)は、スクリーニングを受けた全参加者の 0.5-1.3%(0.1-0.5)であった³⁸。

5. 胸部 X 線検査のエビデンス

肺がん検診ガイドライン 2006 年度版では、欧米で 70 年代に行われたランダム化比較対照試験(RCT)の結果よりも国内で 90 年代に行われた検診を評価した症例対照研究の結果を重視して推奨グレードを決定した¹⁾。両者の結果が相反した理由に、70 年代から 90 年代の医療水準の違いやランダム化比較対照試験のコンプライアンス、コンタミネーションなどを挙げていた。これらの課題に対応して米国では 1990 年代後半から胸部 X 線検査の有効性を評価する PLCO が実施された。PLCO は非喫煙者・軽喫煙者を多く含んだ対象者 15 万人規模の RCT であり、3 年間の検診提供期間が終了した後に 13 年間の長期追跡を行い、肺がん死亡率の差がなかったと報告した⁸⁸⁾。しかし、胸部 X 線によって発見される肺がんの前臨床期間 *sojourn time* は 1-4 年と短いことから、13 年という長い追跡期間が適切ではなかったのではないかという批判は発表当時からみられた^{89, 90)}。実際に初回検診から 6-7 年目に介入群と対照群の間で最大 11%の肺がん死亡率の低下が認められたが、無検診の期間が延長されるとこの差が縮小し 13 年目で消失した。この結果は、NLST の長期追跡研究¹⁸⁾でも検討されていた減弱効果 *dilution effect* の影響と考えられた。減弱効果を考慮して PLCO の追跡期間 5-7 年目で死亡率減少効果を評価すると、胸部 X 線の効果は小さいが国内の症例対照研究に基づくガイドライン 2006 年度版の推奨グレードを覆すものでない。

胸部 X 線の要精検率は 3.1%、偽陽性率は 96.7%、であった⁴⁴⁾。また、放射線被ばくは肺がん検診ガイドライン 2006 年度版で評価されており、直接撮影 0.04mSv、実効線量では 0.021mSv であり、人体への影響は極めて小さいと考えられた¹⁾。

6. 重喫煙者に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法のエビデンス

喀痰細胞診の標的病変は肺門部に発生する扁平上皮がんである。肺門部扁平上皮がんは喫煙との関連が特異的で、かつては画像検査で早期発見することは難しかった。喀痰細胞診単独で実施されることはなく、重喫煙者に対して胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用が喀痰細胞診の上乗せ効果を期待して実施されている。

胸部 X 線検査への喀痰細胞診の上乗せ効果を評価した Johns-Hopkins Lung Project と Memorial Sloan-Kettering Study との二つのランダム化比較対照試験のメタアナリシスにおいて、介入群の肺がん死亡ハザード比は対照群に比べて 0.88(95%CI:0.74-1.05)であり、有意ではなかった。しかし、*pack-years* が 50 以上の重喫煙者に限定するとハザード比は 0.81(0.67-1.00)であり、統計学的有意差はわずかにないものの効果を示唆する成績を認め、*pack-years* が 50 未満に対してはハザード比が 1.12(0.79-1.58)であり、喀痰細胞診の上乗せ効果は認めないという結果であった⁹¹⁾。

肺がん検診ガイドライン 2006 年度版において検討された国内の症例対照研究のうち⁹²⁻⁹⁶⁾、喀痰細胞診の上乗せ効果を評価できたのは宮城県の症例対照研究のみであり、喀痰細胞診を併用

することで死亡率がさらに減少する傾向がみられたが、有意ではなかった(オッズ比 0.63[95%CI: 0.30-1.33])⁹⁷⁾。

胸部 X 線と喀痰細胞診併用法の不利益に関しては、胸部 X 線の不利益に喀痰細胞診の不利益が追加される。喀痰細胞診の不利益として、偽陽性例に対する気管支鏡検査の偶発症がある。喀痰細胞診陽性者の精密検査として胸部 CT 検査と気管支鏡が実施される。画像検査で病変がはっきりしない場合は洗浄細胞診や全枝擦過細胞診も行われる。これらは身体的負担が大きく、侵襲性が高い検査である。日本呼吸器内視鏡学会による 2010 年全国調査では診断検査による死亡例が 4 人(0.004%)⁹⁸⁾、2016 年調査では 11 人(0.011%)報告されていた⁹⁹⁾。また、偶発症として気胸、感染、出血の頻度が高かった。

肺がんの最重要な危険因子である喫煙習慣が近年大きく変化し、疾病構造が変化したこともあわせて検討された。現在、わが国の喫煙率は減少が続いており¹⁰⁰⁾、直近の平成 30 年度は男性全体の喫煙率は 27.8%、60 歳以上は 21.3%であった。女性全体の喫煙率も 8.7%、60 歳以上は 5.4%であった。令和元年の国民健康・栄養調査による喫煙本数の分布は、回答者数が少ないものの男性では 1 日 11-20 本、女性では 1-10 本が大半を占め、31 本以上の喫煙者はほとんどいなかった¹⁰¹⁾。疾病構造の変化の指標として肺門部肺がんと末梢性肺がんの比率の推移が検討された。単施設研究であるが、1973-1991 年に切除された肺がん 605 人の中で 81 人(13.4%)が肺門部扁平上皮がん(13.4%)に分類された¹⁰²⁾。日本肺癌学会・日本呼吸器内視鏡学会・日本臨床細胞学会・3 学会合同委員会による肺門部早期肺癌実態調査アンケート報告では 2006-2007 年に診断された肺門部扁平上皮がんは年間 1350 人前後であり、その中で喀痰細胞診の標的病変である早期扁平上皮がんは年間 100-120 人(7.2-9.1%)と報告した¹⁰³⁾。日本肺癌学会肺癌登録合同委員会による全国集計では 2010 年に実施された外科手術症例(18973 人)のうち 129 人(0.68%)の占拠部位が中枢気管支であったと報告した¹⁰⁴⁾。平成 25 年度から令和 3 年度の地域保健・健康増進事業報告による喀痰細胞診単独発見肺がん数(肺門部肺がんに相当)は一層減少していた(表 10)¹⁰⁵⁾。

V. 証拠のレベル

(利益)

1. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査

重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査に関しては死亡率減少効果について言及した 9 件のランダム化比較対照試験があり、うちサンプルサイズの大きい NLST、NELSON において有意な肺がん死亡率減少効果が示され、研究計画上の正式な追跡期間では介入群の肺がん死亡ハザード比は NLST で 0.84 (0.75-0.96)、NELSON で 0.76 (0.61-0.94) であった。対照群としてヨーロッパでの 7 研究は無検診、アメリカでの 2 研究は胸部 X 線検査であり、対照群の方法別のメタアナリシスでは無検診と比べると統計学的に有意な肺がん死亡率減少効果を認め、胸部 X 線と比較すると有意差を認めないという結果であった。小規模に行われた研究の多くが低線量 CT の死亡率減少効果を示していないが、これに関する理由は明らかではなかった。これらを総合して、低線量 CT は重喫煙者に対して肺がん死亡率減少効果を示すものの、証拠の信頼性は中等度と判定した(表 11)。

2. 重喫煙者以外を対象とした低線量 CT 検査

対照群を設けたコホート研究が 1 件国内から報告されているが、対照群に比して介入群の全死因死亡率が大きく低下しており、両群間のリスクの差が大きいことが示唆された。国内でのランダム化比較対照試験が進行中であるが、まだその成績は報告されていなかった。利益に関しては死亡率減少効果を評価する根拠は不明と判断された。証拠の信頼性は低いと判定した(表 11)。

3. 胸部 X 線検査

軽喫煙者・非喫煙者を含む胸部 X 線検査のランダム化比較対照試験である PLCO を評価した。この研究では初回検診から 6-7 年後に介入群と対照群の間で最大 11% の肺がん死亡率の低下が認められたものの、検診が提供されない期間が延長するとこの差は縮小し 13 年目では消失した。肺がんは前臨床期間が短いがん種であり、胸部 X 線の前臨床期間を考慮すると追跡期間 5-7 年目の評価が適切であり、国内の症例対照研究の結果と矛盾しないと判断した。以上より利益に関しては死亡率減少効果を示すものの、証拠の信頼性は中等度とした(表 11)。

4. 重喫煙者に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法

重喫煙者に対して胸部 X 線に喀痰細胞診を追加した場合の上乗せ効果に関しては米国の 2 件のランダム化比較対照試験を用いたメタアナリシスがあったが、全体では効果は認められなかった。しかし、pack-years 50 を超える重喫煙者に限っては、ハザード比は 0.81 (0.67-1.00) と、統計学的有意差はわずかにないものの効果を示唆する集団がいることは示唆された。国内の症例対照研究においても喀痰細胞診の併用による有意な上乗せ効果は示されなかった。利益に関しては、

胸部 X 線に喀痰細胞診を併用することによる死亡率減少効果の上乗せを示す十分な科学的根拠はなく、証拠の信頼性は中等度と判定した(表 11)。

(不利益)

1. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査

偽陽性率/要精検率については、判定基準が異なることから要精検率は広範囲の報告がみられたが、最近の報告では 1 ラウンド目 10%強、2 ラウンド目以降は 5-6%程度の要精検率が報告されており、国内研究では海外研究よりも低値であった。過剰診断は定義が様々でありランダム化比較対照試験による罹患数の差に基づく報告では 5-20%と報告されていた。一方 NLST では組織歪型 BAC に限定した場合最大 78.9%が過剰診断であるという報告があった。中間期がん率は累積発見がん数を分母とし 1 年間隔では 6%前後、2 年以上だと 25%前後と報告されていた。放射線被ばくについては通常の CT に比して線量の軽減を図っており、実効線量で過去には 2.36mSv という線量が報告されていたが、近年は 0.65mSv から 1.5mSv と報告されている。CT の撮影範囲内の肺がん以外の所見(incidental findings)については頻度の報告に留まり、またそのすべてが不利益と判断できるものでもなかった。精神的負担については、陽性者において短期的に不安が高まることが報告されているが、長期的には改善傾向が確認されており大きな不利益とはいえないかった。これらの不利益を総合的に評価して、不利益は中等度と判定した(表 11)。

2. 胸部 X 線検査

胸部 X 線による要精検率は 3.1%、偽陽性率は 96.7%であった。また、放射線被ばくは直接撮影 0.04mSv、実効線量では 0.021mSv であり、人体への影響は極めて小さいと考えられる。これらの不利益を総合的に評価して、不利益は中等度と判定した(表 11)。

(利益と不利益の対比)

これらの結果をもとに、重喫煙者を対象とした低線量 CT は、死亡率減少効果の利益があり証拠の信頼性は中等度、不利益も中等度と判定した。重喫煙者以外を対象とした低線量 CT は死亡率減少効果の利益を示す科学的根拠は不明で、証拠の信頼性は低く、不利益ありと判定した。胸部 X 線については、死亡率減少効果の利益があり証拠の信頼性は中等度、不利益も中等度と判定した。重喫煙者に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法については、胸部 X 線検査に喀痰細胞診を併用することによる死亡率減少効果の上乗せを示す十分な科学的根拠はなく、証拠の信頼性は中等度、不利益あり、胸部 X 線の不利益よりも大きいと判定した(表 11)。

VI. 対象年齢

1. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査

重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査の有効性評価研究の対象年齢は、表 12 に示すように各研究で微妙に異なっていた^{2, 4-10, 60)}。共通しているのは概ね 55-74 歳であったが、欧州の研究では ITALUNG を除き 50-54 歳を対象に含め、75 歳を含む研究も 2 研究認められた。

ガイドライン作成委員会においては、年齢下限を 50 歳とすることに関して異論は認めなかったが、上限年齢を 74 歳までとするか更に高齢者を含めるかについては慎重な議論を行った。2019 年の日本人の 70 歳の平均余命は男性 15.1 年、女性 19.5 年、健康余命は男性 13.6 年と女性 16.4 年であった。75 歳の平均余命は男性 11.6 年、女性 15.4 年、健康余命は男性 10.0 年、女性 12.2 年であった。80 歳では平均余命は男性 8.5 年、女性 11.5 年、健康余命は男性 7.0 年、女性 8.4 年であった¹⁰⁶⁾。さらに、喫煙者の余命は非喫煙者に比べて短いというデータも示された¹⁰⁷⁾。また、NLST の年齢毎の層別化解析において 70 歳以上で追跡期間が長くなると全死因死亡率が高くなること²¹⁾、年齢階級別の術後院内死亡オッズ比が 75 歳以上で上がる¹⁰⁸⁾ことなどを考慮に入れ、最終的に 50-74 歳を重喫煙者に対する低線量 CT の対象年齢とした。

2. 胸部 X 線検査

胸部 X 線検査の有効性評価研究の対象年齢は、1990 年代に公表された 2 つの研究では 40-74 歳^{92, 93)}、2000 年代に公表された 4 つの研究^{94-96, 109)}では 40-79 歳であった(表 13)。

終了年齢に関して検討したエビデンスは、低線量 CT 検査と同じであったが、低線量 CT の場合は検診から治療まで年単位の経過観察を要することが多いが、胸部 X 線の場合、検診から数か月以内に治療が行われることがほとんどであることから、両者の年齢上限を差別化して、胸部 X 線は 79 歳までとした。

VII. 検診間隔

1. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査

重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査の有効性評価研究は、パイロット研究として 1 回だけ行われた UKLS を除いて、ほとんどの研究は逐年検診として行われていた。NELSON は検診間隔を 1 年、2 年、2.5 年と徐々に拡大して評価が行われた。NELSON では中間期がん率が 1 年間隔で 6.7%、2 年間隔で 25.7%、2.5 年間隔で 26.5%と検診間隔を拡大すると増加していた⁶⁹⁾。

重喫煙者には進行速度の速いがんが多く発生することから、検診間隔 1 年を超えて運用することに対するエビデンスは現時点では乏しく、2 年に延長が可能であるという判断はできなかった。以上より検診間隔は 1 年とした。

2. 胸部 X 線検査

胸部 X 線検査の有効性評価研究は、いずれも逐年検診として行われており^{88, 92-96, 109)}、1 年を超えた検診間隔の評価はこれまで行われていなかった。国内で行われた 4 つの症例対照研究^{94-96, 109)}ではいずれも *recency analysis* の手法を用い、診断前 12-24 か月の検診受診の有無を評価しているが、それによれば 12-24 か月の受診では統計学的に有意な死亡率減少効果はいずれの研究でも確認できなかった。以上より検診間隔は 1 年とした。

VIII. 推奨グレード

1. 重喫煙者への低線量CT検査(推奨グレード A)

重喫煙者に対する低線量 CT 検査は、複数のランダム化比較対照試験による死亡率減少効果を示す科学的根拠があり、その証拠の信頼性は中等度以上である。不利益は過剰診断、放射線被ばくなどで中等度。利益と不利益の対比から対策型検診・任意型検診での実施を推奨する。米国で行われた RCT では、胸部 X 線と比較して有意な死亡率減少効果を示していることから、重喫煙者に対しては低線量 CT のほうが利益が大きいと考えられる。対象年齢は 50-74 歳、検診間隔は 1 年に 1 回が望ましい。

2. 重喫煙者以外への低線量CT検査(推奨グレード I)

現時点で、重喫煙者以外に対する低線量 CT 検査の死亡率減少効果を示す科学的根拠はなく、国内で RCT が進行中であるが、検診による利益は不明である。一方、重喫煙者と同等あるいはそれ以上の不利益があると考えられるため、対策型検診としては実施しないことを勧める。任意型検診としては利益と不利益に関する適切な情報を提供し、個人の判断に委ねる。

3. 胸部 X 線検査(推奨グレード A)

米国の PLCO において胸部 X 線検査の前臨床期を考慮した追跡期間 5-7 年目の評価では肺がん死亡率減少効果が示唆され、肺がん死亡率減少効果が示された国内の症例対照研究と矛盾しない。対策型検診・任意型検診として実施を勧める。対象年齢は 40-79 歳、検診間隔は 1 年に 1 回が望ましい。

4. 重喫煙者に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法(推奨グレード D)

重喫煙者に対して、胸部 X 線検査に喀痰細胞診を併用した場合の上乗せ効果は明確ではない。唯一効果が示唆される喫煙指数 1000(50 pack-years)以上の重喫煙者は、喫煙率の低下により国内では激減し、喀痰細胞診の標的となる肺門部扁平上皮がんは減少している。不利益として喀痰細胞診の追加により侵襲性が高い気管支鏡の検査件数が増加する可能性がある。喀痰がある人は有症状者である。肺がんに限らず感染症を含む様々な呼吸器疾患に罹患している可能性を疑う必要があるため、がん検診ではなく医療機関受診を勧めるべきであり、対策型検診・任意型検診として実施しないことを勧める。

IX. 肺がん検診の国際的評価と導入状況

胸部 X 線検査を用いた肺がん検診については、70 年代に行われた 4 つのランダム化比較対照試験(RCT)で有効性が示されなかったことから、日本を除き、これまで諸外国において肺がん検診は行われてこなかった¹⁾。日本の一連の症例対照研究の結果は USPSTF(2004)¹¹⁰⁾でも検討され、日本に特異的な非喫煙者肺がんへの効果という点で注目されていたが、欧米世界では非喫煙者の肺がんリスク自体が低いことから検討は進まなかった。また、PLCO の最終報告⁸⁸⁾で有意な死亡率減少効果が示されなかったことについても議論は起こらず、当時進行中であった NLST の結果に期待する状況であった。NLST の結果が報告されて以来、急速に重喫煙者に対する低線量 CT 検査の実施を推奨し、肺がん検診としての導入の動きが進んだ。

米国では、2011 年 10 月に National Comprehensive Cancer Network (NCCN)が高リスク者に対する低線量 CT による検診を推奨した¹¹¹⁾。2013 年 12 月には USPSTF が肺がん検診ガイドラインを更新し、55-80 歳、30pack-years 以上の喫煙者(禁煙して 15 年以内の過去喫煙者含む)に対し、年 1 回の低線量 CT 受診を推奨グレード B として推奨した¹¹²⁾。その結果、民間健康保険での導入が進み、2015 年 2 月からは 65 歳以上の公的健康保険である Medicare へ収載された¹¹³⁾。低線量 CT による検診の導入条件として、検診実施機関での検診受診に関する shared decision making を毎回行うことが求められ、その内容として利益と不利益の説明以外に、経年受診の重要性と、禁煙指導を毎回行うことが求められた。その後 USPSTF は 2021 年に更新され、50-80 歳、20pack-years 以上と対象が拡大された¹¹⁴⁾。

韓国はパイロット研究(K-LUCAS study)を 2017 年から 2018 年まで実施し¹¹⁵⁾、2019 年から 54-74 歳の 30pack-years 以上の重喫煙者を対象とした低線量 CT による検診を導入した¹¹⁶⁾。英国は UK Lung cancer pilot study(UKLS)を 2011 年に行った³⁶⁾。英国では General practitioner(GP)制度を活用し、GP が所有する診療録をもとに対象者である重喫煙者のリクルートを図り、受診率 85.3%を達成している。また、年齢と喫煙指数だけではなく、COPD 既往歴など問診で把握可能な情報をもとにしたリスク予測モデル(Liverpool Lung Project risk model)¹¹⁷⁾を用い、更に 3 分の 1 まで肺がん罹患のハイリスク者を絞り込むことで、対象者の最適化を図っている。英国ではこれらパイロット研究の結果をもとに、2023 年 9 月から Lung targeted project として、低線量 CT を用いた重喫煙者に対する COPD・冠動脈・肺がんの複合検診を開始した。カナダは 2016 年に Canadian Task Force が肺がん検診ガイドラインを更新し、55-74 歳の 30pack-years 以上の重喫煙者(禁煙して 15 年以内の過去喫煙者含む)に対する年 1 回の低線量 CT の受診を推奨した¹¹⁸⁾。その後各州でパイロット研究を実施したうえで、organized screening program として導入されつつある。すでにブリティッシュ・コロンビア州、オンタリオ州において導入されている。オーストラリアでは更新されたガイドラインのドラフトが公開され、2025 年度から organized screening program として低線量 CT による肺がん検診を導入予定である¹¹⁹⁾。

最後に重喫煙者に対する胸部 X 線と喀痰細胞診併用法については、70 年代の RCT 以降、肺がん検診としての検討は日本以外では行われておらず、重喫煙者を対象とした低線量 CT 検診の有効性評価研究においても、喀痰細胞診との併用は検討されていない。

X. 考察

1. 低線量CT検査の利益に関して

重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査の死亡率減少効果に関しては、9 つのランダム化比較対照試験(RCT)(2 つのパイロット研究を含む)のうち 2 つの研究においてのみ低線量 CT 受診による統計学的に有意な肺がん死亡率減少効果が示された。残りの研究では有意な死亡率減少効果は示されなかった。統計学的に有意な死亡率減少効果を示した NLST^{2, 16-23}と NELSON^{10, 30-33}は、サンプルサイズが 1 万人を超える大規模研究であり、入念に検討された研究計画も公開されている。検診間隔や結節の判定基準は異なるものの、両研究の肺がん死亡ハザード比はほぼ同様であった。一方、死亡率減少効果が示されなかった 7 つの RCT^{3-9, 24-29, 34, 35}は、サンプルサイズが 5000 人未満と小さく単一ではパワー不足な研究であった。パイロット研究として詳細な報告を示している UKLS⁶を除いて、研究計画の細部や実際の研究の運用が公開されていないことから、各研究のどこに問題があったのかは判断できない。特に NLST を行うにあたってのパイロット研究として行われた LSS⁹と DLCST⁸においては対照群に比べて低線量 CT 群のほうで肺がん死亡が多いという結果に終わっている。各研究を開始年から並べると古い研究では効果推定値が 1 に近く、新しい研究では 1 よりも下回っていることから、撮影機器の進歩や肺がん候補陰影への理解が進んだせいかもしれない。

メタアナリシスで統合された結果からは低線量 CT による有意な死亡率減少効果は認められるものの^{6, 62, 120}、すべての研究で共通の結果が得られたわけではない。このことは、判定基準や運用方法などの差により、期待される結果が得られない可能性があることを示唆しており、留意が必要である。

2. 低線量CT検査の不利益に関して

低線量 CT 検査の不利益に関して、偽陽性率(要精検率)、過剰診断、中間期がん、放射線被ばく、incidental findings、精神的不安、偽陽性に対する追加検査と 7 つの不利益について検討した。偽陽性については、結節の判定基準が国際的に統一されていないことから、特に米国の初期の研究では 59.7%と著しく高い値が報告されているが⁴⁶、これは微小な結節や陰影のすべてを漏れなく把握しようという実験的な意味合いのあるものであって、検診としての運用を想定したものではなかった。国内でも低線量 CT の経験の少ない施設では要精検率が高い傾向が見られるが、平均的なベースラインの要精検率は 5-12%程度に留まっており、他臓器のがん検診と大差はない。2 ラウンド目以降は 10%以内に留まり^{44, 51-55}、5%前後の要精検率を報告している施設も多く、胸部 X 線を用いた検診と大差はない。

過剰診断が低線量 CT の最大の懸念材料である。日本を含めた東アジアでは肺がんの組織型分布、組織亜型分布が異なることが知られている。GLOBOCAN を用いた解析では、腺がんの占める割合が東アジアでは 72%と、低線量 CT のランダム化比較対照試験が行われた西ヨーロッパ 51%、北アメリカ 45%に比べて抜きん出て高い¹²¹。また腺がんに占める進展形態の分布も異なり、

ドイツからの報告では acinar predominant が最多で 42.5%、solid predominant が 37.6%、lepidic predominant が 8.4%であった¹²²⁾。一方、日本肺癌学会の肺癌登録を用いた解析では、lepidic predominant が最多で 31.4%、papillary predominant が 20.2%、acinar predominant が 17.6%、solid predominant が 8.6%と報告されている¹²³⁾。NLST での介入群の発見がんに占める組織亜型 BAC は全組織型の 10%に過ぎず、腺がんに占める割合は 22%である⁶³⁾。追跡期間を 11.3 年に延長した成績をもとにした推計では個人ベースで全肺がんの過剰診断割合は 3.1%と低値を示したが、組織亜型 BAC に限定すると 78.9%であった¹⁸⁾。しかし、日本のように BAC(現在の lepidic type)の頻度が高いことから、全肺がんの過剰診断割合は NLST よりも高いことが懸念される。日本 CT 検診学会では「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」を定期的に更新しており、2024 年 3 月に改訂された第 6 版では、lepidic predominant type が推定されるすりガラス型結節については、最大径 15mm 以上で検診から 3 か月後の TS-CT (Thin-section CT) で不変あるいは増大の場合にのみ確定診断を行うことと定義されている。一方で 5 年間の経過観察で不変であるすりガラス型結節については、精密検査医療機関での経過観察を終了することが提案されている¹²⁴⁾。肺がんの場合、確定診断は気管支鏡や CT 下肺生検、胸腔鏡検査等侵襲的な検査が多く、他臓器に比べて診断行為に伴う偶発症は多い。Lepidic type が疑われる結節への診断行為はできるだけ控えることが望まれる。

放射線被ばくについては、被ばくによって乳がん罹患リスクと乳がん死亡リスクの上昇が観察された結核治療コホートのデータが参照された^{74, 76, 77)}。これは 1920-50 年代に当時の結核の治療として X 線透視下での肺虚脱療法が行われたコホートで、対象者は 20-30 歳代の女性であった。治療が複数回行われたものでは累積で最大 64.7Gy という高い線量が照射されていた。これに比べて低線量 CT は 2.5mGy 以下と定義されており、対象者を 50-74 歳で行うのであれば、被ばくによるリスクの上昇はそれほど多くはないと考えられた。一方で精密検査としての TS-CT は低線量ではなく肺の診断線量で撮影される。「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の考え方」で、TS-CT の回数が最も多い喫煙者の充実型結節に対しては、初回精密検査時・3・6・12・18・24 か月後の最大 6 回の TS-CT が推奨されている¹²⁴⁾。この影響についても検討を行ったが、この回数であれば、リスクの上昇は多くはないと考えられた。ただし現状の国内の人間ドックで行われている胸部 CT 撮影の多くは、通常線量撮影や肝臓の診断線量で撮影されているものも含まれており⁷³⁾、これは健常者の肺のスクリーニング検査として用いるべきではない。

3. 胸部 X 線検査のエビデンス評価とそれに関連した議論

胸部 X 線検査を肺がん検診として利用しているのは日本に限られ、有効性評価研究は新たに出てこない状況にあり、胸部 X 線のエビデンス評価は自ずと過去の研究の評価になる。

有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年度版では、欧米で 1970 年代に行われたランダム化比較対照試験(RCT)の結果よりも国内で行われた 1990 年代の症例対照研究の結果を重要視し、当時の医療水準の問題やコンプライアンス、コンタミネーションなどをその理由として掲げ

た¹⁾。

2006年度版以降に有効性評価研究として新たに追加された米国のPLCOは1970年代の有効性評価研究で解決できなかった課題を評価するため大規模RCTとして計画された。また、前立腺・肺・大腸・卵巣がん検診の有効性を評価するために対象者数を15.5万人に設定した。過剰診断割合を正確に評価するため無検診での追跡期間を10年以上に延長し、コンプライアンスとデータの質を制御するためデータセンター機能を強化していた¹²⁵⁾。さらに、対象者のうち現在喫煙者は10%、過去喫煙者42%、非喫煙者45%と従来の研究にくらべて非喫煙者が多く含まれていた⁸⁸⁾。これらのことから、PLCOは1970年代のRCTの様々な問題点を改善しており、胸部X線の有効性に関する重要なエビデンスを示しているため、今回の評価においては中心的な研究として取り扱う必要がある。

PLCO研究開始後6・7年までは介入群が対照群に比して累積肺がん死亡率が低い形で乖離していたが、追跡期間の延長とともに接近し重なった。これは検診提供期間が終了した後、検診を行わず長期に追跡を行うことによって観察される減弱効果を示唆するパターンであった。この論文においては、考察の3分の1を用いて、減弱効果の影響を検討しており、研究開始後6・7年までの解析結果も記載されているが、その結果を採用すべきかどうかの点については「事前に計画していなかったので慎重に扱うべきである」としている⁸⁸⁾。祖父江はこの点について、「今回の結果は、X線による肺がん検診に肺癌死亡減少効果がないと、単純に解釈するのは乱暴であり、10%程度の死亡減少効果があると解釈することが可能であると考える」と述べていた⁸⁹⁾。

ガイドライン作成委員会では胸部X線のエビデンス評価に関して慎重に議論を重ねた。特に減弱効果を考慮したdilution analysisの妥当性およびプライマリ・アウトカム(追跡13年目の肺がん死亡率)と別のアウトカム(追跡6・7年目の肺がん死亡率)を用いることへの懸念が検討された。

プライマリ・アウトカム以外の別のアウトカムを検討することは先例がある。例えば、コクランのエビデンスレポートでも行われており、2013年の乳がんマンモグラフィー検診の評価では全死因死亡率を最終アウトカムとしていた¹²⁶⁾。肺がん検診の評価では6年目の肺がん死亡率の相対リスクを独自に算出して13年目の結果と併記しエビデンスとして採用していた¹²⁷⁾。また有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドラインでは、per-protocol解析で有意な死亡率減少効果を報告していたケベック研究に対してガイドライン作成委員会が独自にintention-to-treat解析を行い、その結果をエビデンスとして採用していた¹²⁸⁾。

このような事例を参考に、ガイドライン作成委員会は最終的にPLCOの5・7年目の解析結果を胸部X線による肺がん検診の主たるエビデンスと位置づけ、それに基づいて推奨グレードを検討した。2006年版の症例対照研究の結果に基づいた評価とも矛盾せず、胸部X線による検診を推奨グレードAと決定した。

4. 肺がんの臨床病理学的特性と肺がん検診における喀痰細胞診の役割

肺がんの発生部位は従来から肺野末梢と肺門(中枢)気管支内腔に二分され、特徴的な臨床像

を呈すると言われている。前者は組織学的に腺がんが大半を占め、増大に伴い腫瘤を形成していくことから画像診断が早期発見に寄与すると考えられてきた。一方、後者は組織学的に扁平上皮がんがほとんどを占め、太い気管支の内腔に発生した場合は胸部CT検査を含む画像診断でもその初期像をとらえることができない。しかし、喀痰細胞診の陽性率が高いことから喀痰細胞診が肺門部扁平上皮がんの早期発見に有用とされてきた。1963年にSaccomannoによって開発された蓄痰による喀痰細胞診は¹²⁹⁾、その後サコモノ法として普及し検診としての導入につながることとなった。また時を同じくして開発された気管支ファイバースコープは胸部X線無所見の肺門部扁平上皮がんの診断を可能とした。これらのことから1970年代から導入が検討された肺がん検診は画像診断と喀痰細胞診の併用が行われた。我が国で老人保健法に基づき肺がん検診が開始された当時も喀痰細胞診は重喫煙者のみ以外に6ヶ月以内の血痰を有するものと定義されていたが¹³⁰⁾、その後日本肺癌学会・臨床細胞学会・日本呼吸器内視鏡学会の3学会合同委員会による肺門部早期扁平上皮がんの100人強のレビューによって、いずれも重喫煙者のみに喀痰細胞診の標的疾患である肺門部早期扁平上皮がんが見られたことから¹³¹⁾、平成26年の指針改定の際に対象者は重喫煙者のみに変更された¹³²⁾。

喀痰細胞診の標的疾患は肺門部扁平上皮がんであるが、末梢性を含む扁平上皮がんは喫煙率の低下に伴い減少している。地域がん登録を利用した組織型別の年齢調整罹患率の推移を比較した研究では扁平上皮がんは一貫して減少していたが¹³³⁻¹³⁶⁾、直近(2010-2015年)での全組織型に占める扁平上皮がんの割合は男性23.2%、女性6.1%であり¹³⁶⁾、いまだ無視できない大きさと言える。

一方、発生部位別(肺門部肺がんと末梢性肺がんとの比率)の報告は乏しかったが、Shimizuらの単一施設の1973-91年の切除例の報告では扁平上皮がんの46.8%を肺門部肺がんが占めており¹⁰²⁾、その割合は非常に大きいものであった。しかし、近年肺門部肺がんの占める割合は低下している。2006-2007年の診断例に関する佐藤らの全国調査では、肺門部早期扁平上皮がんは150人/年間前後、肺門部進行扁平上皮癌は1200人前後と報告されているが、進行扁平上皮がんの治療内容等詳細情報は不明であった¹⁰³⁾。進行扁平上皮がんの場合、発生部位の特定が困難であるため、進行扁平上皮がんの登録数については正確とは言えない。日本肺癌学会肺癌登録合同委員会による調査では、2010年に診断された外科切除症例のうち肺門部肺がん(占拠部位が主気管支から葉気管支に及ぶ)は全切除例の0.68% (129/18973)に過ぎなかった。肺門部肺がんの治療は手術療法が基本であるため、この報告の信頼性は高いと考えられる¹⁰⁴⁾。2012年以降は肺がんの発生部位に関連した国内学会による調査報告は見られていないが、肺門部扁平上皮がんの特徴的な画像所見である無気肺を臨床的に経験することはほとんど無くなっており、減少が著しいことは否定できない。

肺門部扁平上皮がんの急激な減少は喫煙率の低下だけではなく、一日平均喫煙本数の低下や1960年代以降の紙巻きたばこからフィルター付きたばこへの移行により¹³⁷⁾吸入粒子の小型化し、発がん物質が肺門気管支よりも末梢への吸入が進み、それが発生部位の変化に影響しているのではないかと考えられている¹³⁸⁾。あるいは、高タールたばこから低タールたばこへの移行したた

めという説もある。

喀痰細胞診単独発見数の減少(表10)は、精度管理の問題だけでは説明できない。宝来らは大阪府での1981-2000年の肺がん検診を1995年までと1996年以降に分けて比較しており、肺門部扁平上皮がんの発見率が前者で0.74%、後者で0.34%と半減したことを報告した。また、この報告における喀痰細胞診の判定Aは1.1%、Bは95.9%、Cは2.5%、Dは0.3%、Eは0.1%であったが¹³⁹⁾、令和3年度の大阪府の喀痰細胞診の判定Aは1.3%、Bは97.8%、Cは0.67%、Dは0.14%、Eは0.03%とCDE判定がいずれも低下しており、発見率も0.017%に低下していた(精検受診率は84.2%)¹⁰⁵⁾。同一地域でのシリーズで見ても、異型細胞の出現率自体が低下しており、それに伴って発見率が低下していることが推察される。

喀痰細胞診陽性例に対しての精密検査は、胸部CTに加えて気管支鏡がほぼ全例に行われる¹⁴⁰⁾。肺門部早期扁平上皮がんが疑われる場合、病巣の所見がはっきりしない時は洗浄細胞診や全枝擦過細胞診などが行われる。これらは非常に時間がかかる検査であり、観察も含めれば1時間にも及ぶ場合もあり、被験者の心肺機能への負担が大きい。Asanoらの日本気管支学会での報告によれば、肺門部肺がんの合併症率は1.32%(出血0.89%)とされており⁹⁸⁾、消化管の内視鏡検査等に比べて圧倒的に高頻度であり、偽陽性者への精密検査が与えるリスクは非常に大きいと考えられる。

令和3年度の地域保健健康増進事業報告によれば、喀痰細胞診単独発見が報告されていたのは、9都道府県のみであり、他の府県では1人も発見されていなかった¹⁰⁵⁾。諸外国では重喫煙者への低線量CT検査を肺がん検診として導入する動きが見られるが、喀痰細胞診の導入については全く動きがなく、喀痰細胞診のスクリーニング検査としての研究自体の研究報告も見られず、喀痰細胞診についての新たにエビデンスが追加される状況ではない。

ガイドライン作成委員会では、これらの状況を慎重に検討し、公開シンポジウムの後も再度検討を行ったが、重喫煙者に対して胸部X線検査に喀痰細胞診を追加することに対して、推奨Dとすることについて異論はなかった。

かつてに比べて、重喫煙者に特徴的な頑固な痰を目にすることは日常生活の中でもまれになったが、高齢者では未だに散見される。喫煙経験を有し痰を訴えるものは有症状者であり、検診ではなく診療で対処するべきものである。今回の判断により痰を訴えるものへ診療行為として喀痰細胞診を行う意義は何ら否定されるものではない。様々な疾患の鑑別に診療現場での喀痰細胞診は今後も引き続き行われるべきである。

5. 推奨グレード決定に関する議論

ガイドライン作成委員会で推奨グレードを決定するにあたり、重喫煙者を対象とする低線量CT検査を推奨グレードA、重喫煙者以外を対象とする低線量CTを推奨グレードIにすることについては、議論の余地はなかった。一方、胸部X線検査を用いた検診および重喫煙者に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法については議論があった。NLSTでは重喫煙者を対象とした低線

量 CT を用いた検診を介入群に、胸部 X 線を用いた検診を対照群に提供し、両者を比較して統計学的に有意な肺がん死亡率減少効果が示されていたことから、両者を同じ推奨としてよいのか？という意見が見られた。本ガイドラインにおいては、実施を推奨するものは推奨グレード A に統一していることから、総括表の評価に但し書きを加えて、重喫煙者に対しては低線量 CT のほうが効果が高いことを明示した。胸部 X 線と喀痰細胞診併用法については、有効性を示すエビデンス自体が乏しいことに加えて、喀痰細胞診による上乗せ効果が期待される喫煙指数 1000 以上の重喫煙者が国内では大幅に減少していること、そのため標的疾患である肺門部扁平上皮がんの罹患率が減少し、対策型検診としての喀痰細胞診による肺がん発見数が直近で年間 20-30 人程度に激減していた(表 10)。このような希な疾患となってしまったものに対して検診を行うことを推奨すべきでない¹⁴⁾ことに関しては異論がなかった。しかし、本事例のような標的疾患の極端な減少をこれまでガイドラインで扱ったことがなく、推奨グレードを I とするか、D とするかで議論が分かれた。推奨グレード I はあくまで有効性を示すエビデンスが不足し判断ができないことを意味し、将来新たなエビデンスが追加される場合があるものを意図していた。喀痰細胞診については、国際的にも検診としての利用や研究は終了しており、エビデンスの追加は期待できなかった。このことから喀痰細胞診については、推奨グレード D とした。検診として喀痰細胞診を用いることは推奨されないが、喀痰がある人にとって喀痰細胞診は有用な検査である。また、喀痰がある人は有症状者であるため、がん検診でなく、速やかに医療機関を受診するように勧めることを課題とした。

XI. 研究への提言

重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査による検診の有効性に関しては国際的にも評価は一定しており、新たに研究を要する状況ではない。しかし不利益として最も問題となる過剰診断については、欧米の成績を日本に外挿できるかについて疑問を呈する意見も国内には多い。これまでわが国で低線量 CT によって発見された肺がんの大半は、画像上すりガラス状陰影を呈するものであり、病理学的には **lepidic type** と呼ばれる腺がんの一亜型である。この亜型はこれまでの国内での観察研究で進行速度が非常に遅いことが示されている。Kodama らの研究では 2cm 以下のすりガラス状陰影を示す病変で 2 年以上の観察で 5mm 以上増大したのは 5/19 人 (26%) と報告している。また、画像上 2 年以上増大を認めなかった切除例 3 人中 1 人は肺腺がん (**lepidic type**) であったと報告しており¹⁴²⁾、低線量 CT で発見される腫瘍性病変において、増大が緩徐あるいは停止しているような病変が多いことはすでに国内の肺がんの臨床医にとっては周知のことである。ただし、重喫煙者を対象とした検診発見がんのうち、どの程度が増大を停止した病変であるのかという割合については必ずしも明らかではない。国内で低線量 CT による検診が導入された 1990 年代後半から 2000 年代前半においては、国内から画像所見に関する報告が相次いだが、ほとんどの報告は非喫煙者を含む報告であり^{53, 64-66)}、重喫煙者のみに限定した報告は乏しかった。2010 年以降は画像診断に関する報告も乏しくなり、単施設での追跡結果が報告されるも、喫煙状況別には報告されておらず、過剰診断割合を推定することができなかった。今後、喫煙状況別に肺がんの疑いが濃厚と考えられる結節の性状別の頻度と、増大のリスクに関する国内研究が必要である。

わが国における非喫煙者の肺がん死亡リスクは欧米に比べて高い¹⁴³⁾。これは中国や韓国、台湾などの東アジア諸国と同様のことであり、民族的な特徴である。欧米では非喫煙者の肺がん死亡リスクが喫煙者に比べて 20-30 分の 1 と小さいことから、非喫煙者を対象とした低線量 CT に関する研究は全く行われず、検診の対象外として扱われている。一方、わが国では現在喫煙者と非喫煙者の肺がん死亡リスクは 4:1 でリスク差が小さく、非喫煙者および軽喫煙者の肺がん死亡を無視できない。AMED 革新的がん医療実用化研究事業「低線量 CT による肺がん検診の実用化を目指した無作為化比較試験研究」では、非喫煙者と喫煙指数 600 未満を対象者として、介入群に 5 年に 1 回の低線量 CT (CT 検査を実施しない年は胸部 X 線検査) を提供し、対照群に 1 年に 1 回の胸部 X 線を提供するランダム化比較対照試験 (The Japanese Randomized Trial for Evaluating the Efficacy of Low-dose Thoracic CT Screening for Lung Cancer, JECS study)¹¹⁾ が進行中である。その成果に期待したい。

すでに米国、英国等で重喫煙者を対象とした検診が導入されているが、その受診勧奨は当該年齢かつ重喫煙者の条件を満たす者に限定して行われている。これは GP (general practitioner) 制度が確立していることから、GP が持つ喫煙情報をもとに抽出された対象者リストを地域の検診プログラム事務局に提供し、そこから受診勧奨資材が対象者に郵送される流れになっている。一方わが国では GP 制度がないため、誰が喫煙者であるかの情報は所有されておらず、

自治体の過去の肺がん検診受診者の問診情報を活用するしかなく、検診受診歴のない喫煙者に対する受診勧奨策がない。自治体の肺がん検診受診者中、喀痰細胞診の対象者となる喫煙指数 600 以上の者の割合は、令和 4 年度では 9.4%に過ぎない(表 9 より算出)。これは長期禁煙者も含んだ数字であり、実際の低線量 CT の対象者はもっと少ないと見込まれている。継続検診の受診者と非受診者では明らかに後者の死亡リスクは高い。検診受診歴の乏しい喫煙継続者はおそらく健康意識も低く、受診へのハードルが高いが、これにアプローチする受診勧奨方法の開発が必要であろう。

最後に、本ガイドラインでは胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法の評価において喀痰細胞診の上乗せ効果が有意でないことに加え、肺門部肺がんの減少を重視し、推奨グレード D と判断した。これまで実施されてきた喀痰細胞診が推奨されなくなることに対し、医療従事者や市民から様々な意見が寄せられることが予測される。人々の疑問や不安に対応するには、双方向のコミュニケーションを通じて市民の価値観や嗜好、リスク認知などを理解することが重要である。今後、がん検診に関するリスクコミュニケーションは重要な研究テーマとして取り組むべき課題である。

XII. おわりに

肺がんは、世界でも死亡率が最も高いがんとして位置づけられてきた。肺がんの 2 次予防としての検診は、これまで海外のほとんどで行われてこなかったが、それは胸部 X 線検査をスクリーニング検査として評価したランダム化比較対照試験(RCT)が死亡率減少効果を示さなかったためである。70 年代の RCT の問題については、「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年度版」でも検討した。今回検討した PLCO についても、前臨床期間よりも過剰に長い追跡期間で評価したことによる減弱効果の影響がうかがわれた。検診の有効性評価を目的とした RCT は、臨床試験と異なり膨大な対象者を長い年数をかけて追跡するが、研究開始当初は想像もしていなかった様々なバイアスが結果に混入し解釈を難しくしてしまう。重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査については、NLST は計画通りの解析結果を示していたし、長期追跡結果においても研究グループ自体が減弱効果を意識したうえで検討を行っている。これらの結果に基づいて、海外では「肺がん検診(=低線量 CT による検診)」の導入が進んでいる。

わが国は海外では行われてこなかった胸部 X 線を基本とし、重喫煙者に対して喀痰細胞診を併用する手法を広く行ってきた。しかし、近年は国民における喫煙率の低下に加えて、健康意識の高い検診受診者中の喫煙者の減少が目立っている。さらにフィルターつきたばこの普及などにより喀痰細胞診の標的病変である肺門部扁平上皮がんが減少し、国内の肺がんの疾病構造は大きく変化した。そして、喀痰細胞診の対象にはかつては重喫煙者 6 ヶ月以内に血痰を認めた者も含まれており、一部の市町村では医師の裁量で受診者全員に喀痰細胞診が行われていた。このため平成 26 年度の「がん予防重点健康教育及びがん検診の実施ための指針」の改正により、対象者を重喫煙者のみと変更した。それ以降は喀痰細胞診の対象者の減少と、発見がんの減少が明確にみられるようになった。

重喫煙者における肺がんの進行速度は速く¹⁴⁴⁾、胸部 X 線は検診モダリティとしては不向きだといわれてきた。その点では喫煙者の減少で、胸部 X 線を集団に対して行うことによる中間期がんや偽陰性のリスクは従来に比べて減じている可能性がある。一方で、重喫煙者に対しては喀痰細胞診を併用するのではなく、胸部 X 線を低線量 CT に変更することでより確実な効果が期待できる。

ただし、現代社会でいまだに喫煙を継続している者は検診受診を勧奨されることや禁煙指導を受けることを拒絶する者であり、検診の場に誘導することは極めて難しい。ヨーロッパでは概ね general practitioner(GP)制度を活用し、診療録に記載された喫煙情報をもとに、GP を受診勧奨の中心にしている。一方、日本では GP 制度がなく、どうやって重喫煙者を把握し、そこに受診勧奨を行うかという大きな課題をもっている。有効性が確認された検診であっても、受診率が低ければ国民のがん死亡率減少にはつながらない。重喫煙者の把握・受診勧奨方法の開発は重要な鍵となる。

補足説明：追跡期間延長に伴う肺がん検診の減弱効果

検診の有効性評価研究の時間軸は、検診を提供する期間(検診相)と、検診相終了後に追跡調査を行う追跡相に大別される。追跡相では検診が行われない状態のため、検診には関連のないイベントが両群に均等に生じる。このため、効果推定値が1 に近接する「減弱効果」が発生し、検診の効果は徐々に減弱する(図1-(A))¹⁴⁵⁾。検診の介入後、検診の効果の出現にはタイムラグがあり、効果は一定期間持続するが、やがて減弱し消失する。効果の減弱は追跡期間に依存するが、検診の先取り効果が期待できる前臨床期間を超えた長期の追跡では同等の効果は維持されない。このため、過剰に長い追跡は検診の効果を通小評価する可能性がある。同様の傾向は長期間にわたり追跡が行われた乳がん検診で指摘されている。一方で大腸がん検診では追跡期間を延長すると、死亡率の差が拡大していた。大腸がん検診では前がん病変の検出・切除が浸潤がんの罹患減少につながり、最終的に死亡率減少につながるという長い自然史の手前での介入効果のため、前臨床期間が長いことを示している(図1-(B))。肺がんの多くはこれらに比べて前臨床期間が短いことが知られており、減弱効果の影響を受けやすいと考えられる(1-(C))。

追跡延長に伴う効果の減弱の特性を踏まえた解析方法がAron らにより提唱されており¹⁴⁵⁻¹⁴⁹⁾、乳がん検診の長期追跡結果の再解析が行われている¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾。具体的には、検診提供終了時あるいは介入群・対照群の検診検出がん数が同等となった時点までの累積がんから両群の死亡率を比較する解析方法が用いられている。これにより、検診提供終了後の検診と関わりのない新たな罹患・死亡の影響を除外することができる。

低線量CT 検査の長期追跡では、研究6年目にBAC を除外した両群の累積肺がん数はほぼ同数となっている($RR = 1.07$ [$p=0.13$])。以降に発症した肺がんは解析に組み入れず、catch-up time である6年目までに診断された累積肺がんの死亡のみを評価対象とした場合、介入群における肺がん死亡率減少効果は11%であった($RR=0.89$, 95%CI: 0.80-1.00)¹⁸⁾。低線量CT の前臨床期間は組織型により異なるが、5-9 年との報告がある¹⁵³⁾。NLSTでは3年間にわたり低線量CTが提供され、その後追跡調査を行っている。従って、追跡期間6.5年間の報告²⁾では追跡期間が短く最大効果の時点で評価された可能性があり、一方追跡期間12年の2 回目の解析¹⁸⁾では効果が減弱した。NELSON では4 回にわたる検診が5.5年間提供されており¹⁰⁾、その後の5年の追跡期間内では低線量CTによる検診の効果は十分持続しており、最大効果の時点で評価されたことが予測されるが、以降の追跡では効果が減弱する可能性がある。

胸部X線検査の有効性を評価したPLCOは、前臨床期間の異なる4つの検診の評価を同時に行うということから追跡期間を13-17年と長く設定していた⁸⁸⁾。胸部X線の前臨床期間は1-2年と低線量CTに比べ短いことから¹⁵⁴⁻¹⁵⁸⁾、PLCOの最終結論としている13年間の追跡では効果の減弱が予測される。事実、13年間追跡による胸部X線による死亡率減少効果は認められていない($RR=0.99$, 95%CI: 0.87-1.22)。しかし、追跡6年目の中間解析では介入群と対照群の肺がん累積罹患率は同等であり、肺がん死亡率は11%減少($RR=0.89$, 95%CI:0.80-1.00)、追跡7年目では肺がん死亡率は有意ではないが6%減少($RR=0.94$, 95%CI:0.84-1.04)していた⁸⁸⁾。胸部X線

の前臨床期間を考慮すれば、検診終了後の2・3年目、追跡期間5・7年目の解析はほぼ妥当と考えられる。

図表一覧

- 表 1. 証拠のレベルと推奨グレードの対応
- 表 2. 推奨グレードの定義
- 表 3. 低線量 CT 検査の肺がん死亡率減少効果を評価したランダム化比較対照試験の概要
- 表 4. NLST および NELSON の主解析結果(最長経過観察期間による)
- 表 5. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査の感度・特異度(ランダム化比較対照試験)
- 表 6. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査の感度・特異度(観察研究)
- 表 7. ランダム化比較対照試験での低線量 CT 検査の偽陽性率・要精検率
- 表 8. 追跡期間別の低線量 CT 検査の過剰診断割合
- 表 9. 過剰診断の推計(国内研究)
- 表 10. 対策型肺がん検診における喀痰細胞診の対象者数・受診者数・発見肺がん数・肺がん発見率
- 表 11. 肺がん検診の証拠のレベル
- 表 12. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査のランダム化比較対照試験の対象年齢
- 表 13. 胸部 X 線検査の有効性評価研究の対象年齢 (国内症例対照研究)

- 図 1. 繰り返し検診と死亡率減少効果の大きさの推移(減弱効果 dilution effect)

表 1. 証拠のレベルと推奨グレードの対応 (2022/3/31 改訂版)

		不利益の程度			
		小	大		
		不利益の程度			
		小	中	大	
利益の有無と信頼性	あり (Positive)	証拠の信頼性が高い (HIGH)	利益はあるが、 不利益小	利益はあるが、 不利益中等度	利益はあるが、 不利益大
		証拠の信頼性は中等度 (MODERATE)			
		証拠の信頼性は低い (LOW)	利益はあるが、信頼性は低く、不利益あり		
	不明 (Insufficient)	利益は不明だが、不利益あり			
なし (Negative)	証拠の信頼性は低い/中等度/高い (LOW / MODERATE / HIGH)	利益はなく、不利益あり			

A
C
I
D

表 2. 推奨グレードの定義 (2022/6/8 改訂版)

推奨グレード	評価	対策型検診	任意型検診
A	利益はあり、不利益が中等度以下と判断する	推奨	推奨
C	利益はあるが不利益が大、または利益はあるが証拠の信頼性は低く不利益ありと判断する	実施しないことを推奨	利益と不利益に関する適切な情報を提供し、個人の判断に委ねる
I	利益は不明だが不利益ありと判断する	実施しないことを推奨	利益と不利益に関する適切な情報を提供し、個人の判断に委ねる
D	利益はなく不利益ありと判断する	実施しないことを推奨	実施しないことを推奨

表 3. 低線量 CT 検査の肺がん死亡率減少効果を評価したランダム化比較対照試験の概要

研究名; 発表年	対 照 の モ ダリテ イ	研 究 期 間 (年)	参加者数 (人); 国	平均年齢 (対 象 年 齢)	男 性 (%)	現在/過去喫煙 割合(%); 平均 pack-years	対象者喫煙歴(年)	検 診 回 数(回)	検診スケジュール (年)	経過観 察中央 値 (年 目)	研究の質
DANTE 2008 ²⁶⁾ ; 09 ²⁵⁾ ; 15 ⁷⁾	なし	2001- 2006	2472; イタ リア	65 (60-74)	100	57/43; 47	≥ 20	5	0/1/2/3/4	8.4	Fair
DLCST 2012 ²⁹⁾ ; 16 ⁸⁾	なし	2004- 2006	4104; デン マーク	58 (50-70)	56	76/24; 36	≥ 20	5	0/1/2/3/4	9.8	Fair
ITALUNG 2017 ⁵⁾	なし	2004- 2006	3206; イタ リア	61 (55-69)	65	65/35; 39	≥ 20	4	0/1/2/3	9.3	Fair
LSS 2004 ³⁴⁾ ; 05 ³⁵⁾ ; 18 ⁹⁾	胸部 X 線	2000- 2001	3318; 米 国	NR (55-74)	59	58/42; 54	≥ 30	2	0/1	5.2	Fair
LUSI 2012 ²⁸⁾ ; 15 ²⁷⁾ ; 20 ⁴⁾	なし	2007- 2011	4052; ドイ ツ	NR (50-69)	65	62/38; NR	>25->30(報告年によ る)	5	0/1/2/3/4	8.8	Fair
NELSON 2006 ³³⁾ ; 11 ¹⁵⁹⁾ ; 14 ³⁰⁾ ; 16 ³²⁾ ; 20 ¹⁰⁾	なし	2003- 2006	15822; オ ランダ・ベ ルギー	58 (50-74)	84	55/45; 38	>25->30(報告年によ る)	4	0/1/3/5.5	10	Fair
NLST 2011 ²⁾ ; 13 ¹⁶⁾ ; 19, 20); 14 ²¹⁾ ; 15 ²³⁾ ; 16 ²²⁾ ; 19 ¹⁸⁾	胸部 X 線	2002- 2004	53454; 米 国	61 (55-74)	59	48/52; 56	≥ 30	3	0/1/2	7 (追加 報 告 12.3)	Good (追加報告では登 録アウトカムデータ利用 のため Fair)
MILD 2012 ³⁾ ; 16 ⁴⁰⁾ ; 19 ⁶⁰⁾	なし	2005- 2011	4099; イタ リア	58(49-75)	66	検診群:68/31; 38 対照群:90/10; 39	検診 ≥ 30 in 72% (対 照 ≥ 30 in 78%)	6 (逐年); 3 (隔年);	0/1/2/3/4/5... (逐 年); 0/2/4... (隔年)	6	Poor (検診・t 対照群間 の参加者リスク不均衡)
UKLS 2021 ⁶⁾	なし	2011- 2013	4055; 英 国	NR (50-75)	75	39/61; -	NR(リスク予測モデルで 5 年肺がん発症率 ≥ 5%)	1	ベースラインのみ	7.3	Fair (研究計画書によ る)

NR=報告なし

表 4. NLST および NELSON の主解析結果(最長経過観察期間による)

研究名	著者、発表年	経過観察期間(年)	肺がん死亡率(10 万人年)			全死因死亡率(10 万人年)		
			LDCT	CTR	IRR (95% CI)	LDCT	CTR	IRR (95% CI)
NLST ²⁰⁾	Pinsky 2013	中央値 6.5(最終検診受診後 4.5)	280	332	0.84 (0.75-0.95)	1141	1225	0.93 (0.88-0.99)
NLST ¹⁸⁾	Abelre 2019	中央値 12.3(最終検診受診後 10.5)	ND	ND	0.92 (0.85-1.00)	ND	ND	0.97 (0.94-1.01)
NLST ¹⁸⁾	Abelre 2019	中央値 12.3(減弱効果補正解析)	ND	ND	0.89 (0.80-0.997)	-	-	-
NELSON ¹⁰⁾	de Koning 2020	最低 10(最終検診受診後最低 5.5)	241	324	0.76 (0.61-0.94)	1393	1376	1.01 (0.92-1.11)

CTR=比較対照群(NLST では胸部 X 線検査による検診、NELSON では検診なし);IRR=incidence rate ratio(発生率比);LDCT=低線量 CT 群;

ND=データなし

表 5. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査の感度・特異度(ランダム化比較対照試験)

研究名, 発表年	参加者数 (人)	中間期がんの定義	感度(%) (95%信頼区間)	特異度(%) (95%信頼区間)
NLST, 2013 ³⁹⁾	26022	記載なし	93.1	76.5
NELSON, 2014 ³⁰⁾	7155	検診受診から 2 年 以内の診断 (1 年以内は参考 値)	1 年 90.8 (86.5-94.6)	1 年 98.7 (98.5-98.8)
			2 年 84.6(79.6- 89.2)	2 年 98.6(98.5- 98.8)
MILD, 2016 ⁴⁰⁾	1 年 1152	検診受診から 2 年 以内の診断	1 年 68.5(52.8- 87.0)	1 年 99.2(99.0- 99.3)
	2 年 1151		2 年 73.5(55.2- 89.9)	2 年 99.2(99.1- 99.4)

表 6. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査の感度・特異度(観察研究)

研究名/地域名、 発表年	参加者数 (人)	中間期がんの 定義	感度(%) (95%信頼区間)	特異度(%) (95%信頼区間)
PanCan, 2017 ⁴¹⁾	2537	記載なし	92.7(87.6-96.2)	報告なし
Milan, 2008 ⁴²⁾	5201	検診受診から 1 年以内	91.1	99.7
Toronto, 2010 ^{43, 44)}	3352	非小細胞肺が んに限定	88.5	99.3
Osaka, 2008 ⁴⁴⁾	現在喫煙 3648	検診受診から 1 年以内	発 見 率 法 84.0(69.6-98.4)	92.4(91.6- 93.3)
			罹 患 率 法 78.5(59.8-97.2)	-
	過去喫煙 1125		発 見 率 法 85.7(59.8-100)	91.5(89.9- 93.1)
			罹 患 率 法 76.2(35.5-100)	-

表 7. ランダム化比較対照試験での低線量 CT 検査の偽陽性率・要精検率

研究, 著者, 年	国	I-ELCAP か Lung	スクリーニン グ年	陽性基準	偽陽性数	偽陽性%	要精検数	CT検診受診者 数
DLCST Pedersen, 2009 ¹²² Saghir 2012 ⁶⁵	Denmark	NA	Baseline	≥5 mm	T0: 162 T1: 34 T2: 39 T3: 32 T4: 35	T0: 7.90% T1: 1.7% T2: 2.0% T3: 1.6% T4: 1.9%	T0: 25	T0: 2052
LSS Gohagan, 2004 ⁷⁰ Gohagan, 2005 ⁶⁹	U.S.	NA	0, 1	Baseline: >3 mm Year 1: ≥4 mm	T0: 295 T1: 352	T0: 18.6% T1: 25.2%	T0 32	T0: 1586
LUSI Becker, 2015 ⁵⁹	Germany	NA	0, 1, 2, 3, 4	≥5 mm Incidence nodules: VDT <600 of known nodule	T0: 428 T1: 77 T2: 65 T3: 95 T4: 82	T0: 21.1% T1: 4.1% T2: 3.5% T3: 5.2% T4: 5.2%	T0: 33 T1: 26 T2: 12 T3: 13 T4: 8	T0: 2028 T1: 1892 T2: 1849 T3: 1826 T4: 1565
MILD Sverzellati, 2016 ⁸²	Italy	NA	LDCT1 (annual screening): 0, T1, T2, T3, T4, T5, T6 LDCT2 (biennial screening): 0, T1, T2, T3 (T0.1, T1.1, and T2.1 indicate those converted to annual screening)	>60 mm ³ Incidence nodules: volume increase >25%	LDCT1: T0: 160 T1: 31 T2: 48 T3: 25 T4: 18 T5: 5 T6: 11 LDCT2 T0: 152 T0.1: 3 T1: 46 T1.1: 8 T2: 26 T2.1: 9 T3: 33 Total: 271	LDCT1: T0: 13.9% T1: 2.8% T2: 4.4% T3: 2.4% T4: 1.8% T5: 0.6% T6: 2.6% LDCT2 T0: 13.2% T0.1: 2.0% T1: 4.2% T1.1: 4.6% T2: 2.6% T2.1: 5.4% T3: 4.4% Total: 6.1%	LDCT1 T0: 29 T1: 11 T2: 18 T3: 6 T4: 11 T5: 5 T6: 7 LDCT2 T0: 21 T0.1: 3 T1: 13 T1.1: 5 T2: 8 T2.1: 3 T3: 6	LDCT1 T0: 1152 T1: 1111 T2: 1086 T3: 1045 T4: 1004 T5: 795 T6: 428 LDCT2 T0: 1151 T0.1: 147 T1: 1086 T1.1: 175 T2: 983 T2.1: 168 T3: 751
NELSON van Klaveren, 2009 ¹²⁰ de Koning 2020 ⁷⁶	Netherlan ds and Belgium	NA	0, 1, 3, 5.5	Volume >50 mm ³³ (>9.8 mm in diameter) Incidence nodules: VDT <400 days	T0: 1,500 [†] T1: 516 [†] T2 (males only): 521 T3 (males only): 175	T0: 19.8% [‡] T1: 7.1% [‡] T2 (males only): 9.0% T3 (males only): 3.9%	T0: 177 T1: 118	T0: 7557 T1: 7289
NLST Aberle, 2011 ³² Pinsky, 2014 ⁶⁴	U.S.	NA	0, 1, 2	≥4 mm	T0: 6,921 T1: 6,733 T2: 3,843 <65 subgroup: T0: 4,796 T1: 4,678 T2: 2,603 ≥65 subgroup: T0: 2,125 T1: 2,058 T2: 1,232	T0: 26.3% T1: 27.2% T2: 15.9% <65 subgroup: T0: 24.8% T1: 25.7% T2: 14.6% ≥65 subgroup: T0: 30.3% T1: 31.5% T2: 19.5%	T0: 758 [§] T1: 449 [§] T2: 499 [§]	T0: 26,309 T1: 24,715 T2: 24,102
UKLS, Field, 2016 ¹¹⁷	U.K.	NA	Baseline	>50mm ³	494	26.90%	65 [§]	1987

表 8. 追跡期間別の低線量 CT 検査の過剰診断割合

著者、発表年	研究名	LDCT 実施回数/検診提供期間	対象数(人)		総追跡期間	検診終了後の追跡期間	過剰診断割合* (%)	
			介入群	対照群			Population	Individual
Patz, 2014 ⁶³⁾	NLST	3 回/ 3 年	26722	26730	6.4 年(平均)	3.41 年	11.0 (3.2-18.2)	18.5 (5.4-30.6)
NLST team, 2019 ¹⁸⁾					11.3 年	8.3 年	1.8	3.1
deKoning, 2020 ¹⁰⁾	NELSON	4 回/ 4 年	6581	6612	10 年	4.5 年	19.7(-5.2-41.6)	-
					11 年	5.5 年	8.9(-18.2-32.4)	-
Paci, 2017 ⁵⁾	ITALUNG	4 回/ 4 年	1623	1593	8.5 年(中央値)	4.5 年	0	0
Paci, 2021 ⁵⁷⁾					11.3 年	7.3 年	0	0
Infante, 2015 ⁷⁾	DANTE	3 回/ 3 年	1300	1232	8.35 年	5.35 年	30.76	-
Heleno, 2018 ⁵⁸⁾	DLCST	5 回/ 5 年	2052	2052	10 年	5 年	67.2(37.1-95.4)	-
González Maldonado, 2021 ⁵⁹⁾	LUSI	5 回/ 5 年	2029	2023	9.77 年	5.73 年	17.8(-7.4-44.7)	25.4(-11.3-64.3)
Pastorino, 2019	MILD	5 回/ 5 年	2376	1723	10 年	5 年	5	-
Field, 2021 ⁶⁾	UKLS	1 回のみ/ -	2028	2027	7.3 年(中央値)	7.3 年	15	-

*過剰診断割合の計算として、検診提供期間内の発見がんを分母とした場合を個人ベース individual、全追跡期間内の発見がんを分母とした場合を集団ベース population とする。

表 9. 過剰診断の推計(国内研究)

著者、発表年	研究実施地域	対象者の年齢	対象数(人)	男性(%)/ 女性(%)	対象の喫煙状況	肺がん発見数 (肺がん発見率、%)	BAC 発見数	発見がんに占める BAC の割合(%)	過剰診断数(%)*3 (pure GGN/part-solid/non-solid)
Nawa, 2002 ⁵³⁾	日立	50 代が 中心	7956	6319/ 1637	現在喫煙者・ 前喫煙者 62.1%	37 (0.5)	13	35.1	-
			5568	4257/ 1311		4 (0.1)	0	0.0	-
			13524	10576/ 2948		41 (0.3)	13	31.7	-
Sone, 2007 ⁶⁴⁾	長野	40-74	5480	2969/ 2511	現在喫煙者 37.4% 前喫煙者 7.2% 非喫煙者 55.4%	57 (1.0)	21	36.8	34 (59.6%)
Seki, 2010 ⁶⁵⁾	東京	≥40	2120*1	(87%)/ (13%)	喫煙者 83%	19 (0.9)	6	31.6	-
			1877*2	(88%)/ (12%)	喫煙者 84%	57 (3.0)	22	38.6	53 (68.8%)
Kakinuma, 2020 ⁶⁶⁾	東京	≥40	6021	2146/ 3875	非喫煙者のみ	77 (1.3)	20	26.0	48 (64.0%)
			6090	5145/ 945	喫煙者のみ	75 (1.2)	10	13.3	101 (66.4%)

*1: ベースライン検診

*2: 2 回目以降の検診

*3: 病理学的な BAC type が含まれる画像所見全体の割合であり、発見がん中の過剰診断の仮想的な最大割合を示す

表 10. 対策型肺がん検診における喀痰細胞診の対象者数・受診者数・発見肺がん数・肺がん発見率

年度	X 線受診者 数 a	喀痰細胞診 対象者数 b	喀痰細胞診 受診者数 c	X 線単独発 見肺がん d	X 線・喀痰双 方発見肺が ん e	喀痰細胞診 単独発見肺 がん f	X 線による肺 がん発見率 (/10 万) $(d+e)*10^5/a$	重喫煙者にお ける喀痰細胞 診による肺が ん発見率 (/10 万) $(e+f)*10^5/b$	喀痰細胞診に よって上乗せ された肺がん 発見率 (/10 万) $f*10^5/b$
H25	7,425,748	756,622	240,853	4,494	86	31	61.68	15.46	4.10
H26	7,676,065	787,715	245,287	4,752	87	22	63.04	13.84	2.79
H27	7,971,906	754,626	229,445	4,447	68	41	56.64	14.44	5.43
H28	7,926,664	757,401	204,150	4,165	60	32	53.30	12.15	4.22
H29	7,941,580	764,613	194,300	4,277	47	40	54.45	11.38	5.23
H30	7,945,305	751,270	191,148	4,304	48	31	54.77	10.52	4.13
R1	7,869,206	753,261	232,836	4,499	52	27	57.83	10.49	3.58
R2	6,593,522	615,147	149,480	3,579	39	24	54.87	10.24	3.90
R3	7,267,464	679,096	164,472	3,981	48	20	55.44	10.01	2.95

地域保健・健康増進事業報告をもとに作表。

喀痰細胞診対象者とは、X 線検査による検診受診者中 50 歳以上で喫煙指数 600 以上（禁煙者を含む）。

喀痰細胞診受診者とは、容器提出者を指す。

喀痰・X 線双方発見とは、X 線検査陽性かつ喀痰細胞診陽性の場合の肺がん診断例を指す。

喀痰単独発見とは、X 線陰性かつ喀痰細胞診陽性者からの肺がん診断例を指す。

表 11. 肺がん検診の証拠のレベル

方法	対象	死亡率減少効果	証拠の信頼性	利益と不利益の対比
低線量 CT 検査	重喫煙者	死亡率減少効果を示す科学的根拠がある	証拠の信頼性は中等度	利益はあるが、不利益は中等度
	重喫煙者以外	死亡率減少効果を示す科学的根拠が不明	証拠の信頼性は低い	利益は不明だが、不利益あり
胸部 X 線検査	全員	死亡率減少効果を示す科学的根拠がある	証拠の信頼性は中等度	利益はあるが、不利益は中等度
胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法	重喫煙者	胸部 X 線検査に喀痰細胞診を併用することによる死亡率減少効果の上乗せを示す十分な科学的根拠はない	証拠の信頼性は中等度	利益はなく、不利益あり

表 12. 重喫煙者を対象とした低線量 CT 検査のランダム化比較対照試験の対象年齢

研究名、発表年	研究実施国	対象年齢	LDCT 回数	検診間隔	肺がん死亡リスク (95%信頼区間)
UKLS, 2021 ⁶⁾	英国	50-75	1	-	0.65 (0.41-1.02)
ITALUNG, 2017 ⁵⁾	イタリア	55-69	4	逐年	0.70 (0.47-1.03)
NELSON, 2020 ¹⁰⁾	オランダ・ベルギー	50-74	4	ベースライン/1 年目/3年目/5.5 年目	0.76 (0.61-0.94)
LUSI, 2020 ⁴⁾	ドイツ	50-69	5	逐年	0.74 (0.46-1.19)
MILD, 2019 ⁶⁰⁾	イタリア	49-75	6 (逐年)/3 (隔年)	逐年/隔年	0.61 (0.39-0.95)
DLCST, 2016 ⁸⁾	デンマーク	50-70	5	逐年	1.03 (0.66-1.6)
DANTE, 2015 ⁷⁾	イタリア	60-74	5	逐年	0.99 (0.69-1.43)
LSS, 2018 ⁹⁾	米国	55-74	2	逐年	1.24 (0.74-2.08)
NLST, 2011 ²⁾	米国	55-74	3	逐年	0.85 (0.75-0.96)

表 13. 胸部 X 線検査の有効性評価研究の対象年齢 (国内症例対照研究)

著者、発表年	研究実施地域	検診内容	対象年齢	検診間隔	肺がん死亡リスク (95%信頼区間)
Sobue, 1992 ⁹²⁾	全国 50 地域	逐年 X 線+喀痰細胞診; 逐年 X 線	40-74	逐年	0.72 (0.50-1.03)
Okamoto, 1999 ⁹³⁾	神奈川県	逐年 X 線+喀痰細胞診	40-74	逐年	0.535 (0.337-0.850)
Sagawa, 2001 ⁹⁴⁾	宮城県	逐年 X 線+喀痰細胞診	40-79	逐年	0.54 (0.41-0.73)
Nakayama, 2002 ¹⁰⁹⁾	群馬県	逐年 X 線	40-79	逐年	0.68 (0.44-1.05)
Tsukada, 2001 ⁹⁵⁾	新潟県	逐年 X 線+喀痰細胞診	40-79	逐年	0.401 (0.272-0.591)
Nishii, 2001 ⁹⁶⁾	岡山県	逐年 X 線+喀痰細胞診	40-79	逐年	0.59 (0.46-0.74)

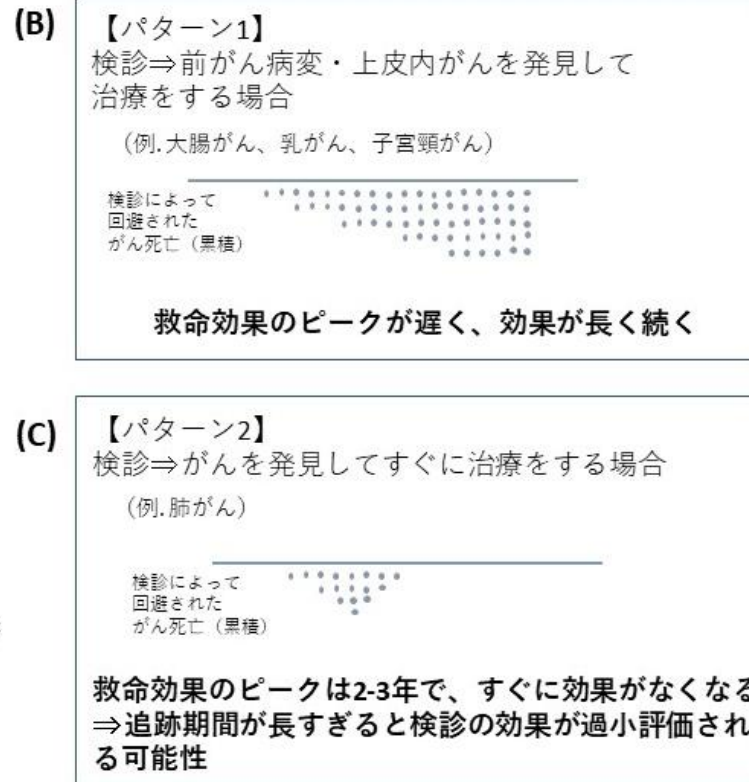
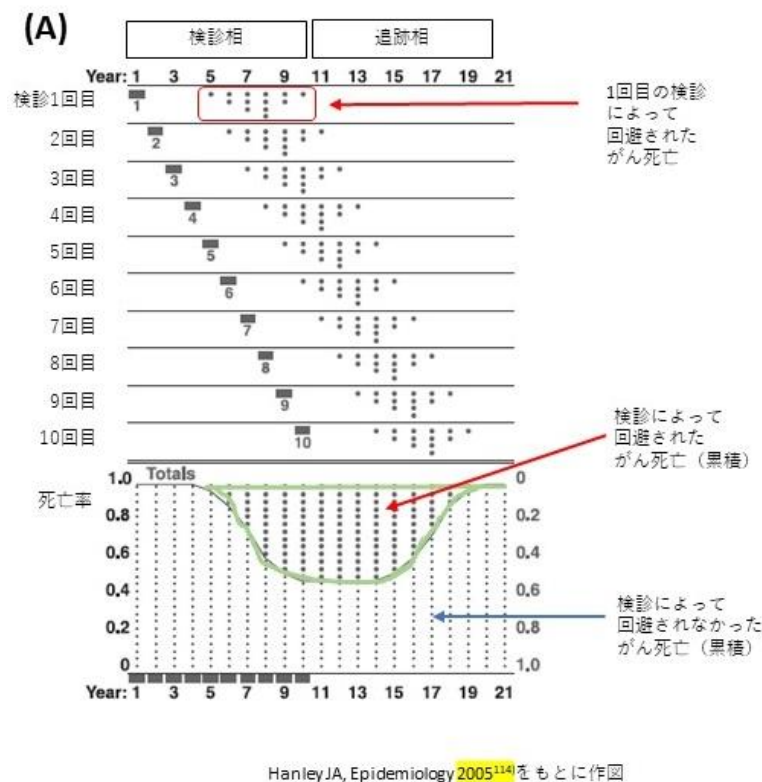


図 1. 繰り返し検診と死亡率減少効果の大きさの推移(減弱効果 dilution effect)

(A) 検診の有効性評価研究において観察される繰り返し検診による死亡率減少効果の変化。検診介入が行われない追跡相では検診と関連しない介入群と対照群に均等に発生するため、長く追跡すると検診の効果が減弱し、効果推定値は 1 に近づく。(B) 検診により前がん病変・上皮内がんを検出する場合の減弱効果のパターン。救命効果のピークが遅く、治療介入により検診の効果が長く続く。(C) 検診によりがんを検出する場合の減弱効果のパターン。救命効果のピークは早く、効果が観察される期間は短いため、追跡期間が長すぎると検診の効果が過小評価される。

文献

1. 国立がん研究センター. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年度版 2006
[Available from: https://canscreen.ncc.go.jp/guideline/guide_lung070111.pdf.
2. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873. PMID: 21714641
3. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, Fabbri A, Galeone C, Negri E, Sozzi G, Pelosi G, La Vecchia C. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(3):308-15. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6. PMID: 22465911
4. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Kauczor HU, Maldonado SG, Miller AB, Kaaks R, Delorme S. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer*. 2020;146(6):1503-13. doi: 10.1002/ijc.32486. PMID: 31162856
5. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, Pistelli F, Aquilini F, Ocello C, Zappa M, Carozzi FM, Mascalchi M, the IWG. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*. 2017;72(9):825-31. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209825. PMID: 28377492
6. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, Gosney J, Green BA, Holemans JA, Kavanagh T, Kerr KM, Ledson M, Lifford KJ, McDonald FE, Nair A, Page RD, Parmar MKB, Rassi DM, Rintoul RC, Screaton NJ, Wald NJ, Weller D, Whynes DK, Williamson PR, Yadegarfar G, Gabe R, Duffy SW. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;10:100179. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100179. PMID: 34806061
7. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, Brambilla G, Angeli E, Aranzulla G, Chiti A, Scorsetti M, Navarria P, Cavina R, Ciccarelli M, Roncalli M, Destro A, Bottoni E, Voulaz E, Errico V, Ferraroli G, Finocchiaro G, Toschi L, Santoro A, Alloisio M, Group DS. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1166-75. doi: 10.1164/rccm.201408-1475OC. PMID: 25760561
8. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Hansen H, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thomsen LH, Tonnesen P, Pedersen JH. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(5):542-51. doi: 10.1164/rccm.201505-1040OC. PMID:

26485620

9. Doroudi M, Pinsky PF, Marcus PM. Lung Cancer Mortality in the Lung Screening Study Feasibility Trial. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(3):pky042. doi: 10.1093/jncics/pky042. PMID: 31360863
10. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts J, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-13. doi: 10.1056/NEJMoa1911793. PMID: 31995683
11. Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T, Group JS. 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. doi: 10.1093/jjco/hys157. PMID: 23042771
12. 厚生労働省. 令和 5 年度市区町村におけるがん検診の実施状況調査 2023 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001179392.pdf>.
13. 厚生労働省. 平成 10 年度喫煙と健康問題に関する実態調査報告書 2000 [Available from: https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1111/h1111-2_11.html.
14. USPSTF. Procedure Manual Appendix VI. Criteria for Assessing Internal Validity of Individual Studies 2015 [Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/procedure-manual/procedure-manual-appendix-vi-criteria-assessing-internal-validity-individual-studies>.
15. Sterne JAC HJ, Reeves BC. on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI) 2014 [Available from: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/beam-centre/barr/riskofbias/robins-i/acrobat-nrsi/>.
16. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis CA, Gierada DS, Jain A, Jones GC, Mahon I, Marcus PM, Rathmell JM, Sicks J, National Lung Screening Trial Research T. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2013;369(10):920-31. doi: 10.1056/NEJMoa1208962. PMID: 24004119
17. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, Silvestri GA, Chaturvedi AK, Katki HA. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med.* 2013;369(3):245-54. doi: 10.1056/NEJMoa1301851. PMID: 23863051
18. National Lung Screening Trial Research T. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732-42. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044. PMID: 31260833

19. National Lung Screening Trial Research T, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gierada DS, Jones GC, Mahon I, Marcus PM, Sicks JD, Jain A, Baum S. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1980-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209120. PMID: 23697514
20. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer*. 2013;119(22):3976-83. doi: 10.1002/cncr.28326. PMID: 24037918
21. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz EF, Jr., Kramer BS. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):627-33. doi: 10.7326/M14-1484. PMID: 25199624
22. Schabath MB, Massion PP, Thompson ZJ, Eschrich SA, Balagurunathan Y, Goldof D, Aberle DR, Gillies RJ. Differences in Patient Outcomes of Prevalence, Interval, and Screen-Detected Lung Cancers in the CT Arm of the National Lung Screening Trial. *PLoS One*. 2016;11(8):e0159880. doi: 10.1371/journal.pone.0159880. PMID: 27509046
23. Tanner NT, Gebregziabher M, Hughes Halbert C, Payne E, Egede LE, Silvestri GA. Racial Differences in Outcomes within the National Lung Screening Trial. Implications for Widespread Implementation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):200-8. doi: 10.1164/rccm.201502-0259OC. PMID: 25928649
24. Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, Silva M, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, Sozzi G, Corrao G, Marchiano A. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer*. 2019;118:142-8. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.009. PMID: 31336289
25. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, Passera E, Angeli E, Chiarenza M, Aranzulla G, Cariboni U, Errico V, Inzirillo F, Bottoni E, Voulaz E, Alloisio M, Destro A, Roncalli M, Santoro A, Ravasi G, Group DS. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):445-53. doi: 10.1164/rccm.200901-0076OC. PMID: 19520905
26. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, Angeli E, Chiarenza M, Aranzulla G, Cariboni U, Alloisio M, Incarbone M, Testori A, Destro A, Cappuzzo F, Roncalli M, Santoro A, Ravasi G, Group DS. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer*. 2008;59(3):355-63. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.08.040. PMID: 17936405
27. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Eichinger M, Optazaite DE, Puderbach M, Wielputz M, Kauczor HU, Tremper J, Delorme S. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. *J Thorac Oncol*. 2015;10(6):890-6. doi:

10.1097/JTO.0000000000000530. PMID: 25783198

28. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Pilz L, Eichinger M, Optazait DE, Puderbach M, Tremper J, Delorme S. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(9):1475-86. doi: 10.1007/s00432-012-1228-9. PMID: 22526165
29. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Dossing M, Hansen H, Kofoed KF, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thorsen H, Tonnesen P, Pedersen JH. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax.* 2012;67(4):296-301. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200736. PMID: 22286927
30. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW, Nackaerts K, Vliegenthart R, ten Haaf K, Yousaf-Khan UA, Heuvelmans MA, Thunnissen E, Oudkerk M, Mali W, de Koning HJ. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1342-50. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70387-0. PMID: 25282284
31. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging.* 2011;11 Spec No A(1A):S79-84. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9020. PMID: 22185865
32. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, Vliegenthart R, van Ooijen PMA, Peters RB, Ten Haaf K, Yousaf-Khan U, van der Aalst CM, de Bock GH, Mali W, Groen HJM, de Koning HJ, Oudkerk M. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):907-16. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30069-9. PMID: 27283862
33. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, Weenink C, Lammers JW, Groen H, Oudkerk M, van Klaveren R. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer.* 2006;54(2):177-84. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.08.006. PMID: 16989922
34. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P, Writing Committee LSSRG. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest.* 2004;126(1):114-21. doi: 10.1378/chest.126.1.114. PMID: 15249451
35. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, Ascher S, Bailey W, Brewer B, Church T, Engelhard D, Ford M, Fouad M, Freedman M, Gelmann E, Gierada D, Hocking W, Inampudi S, Irons B, Johnson CC, Jones A, Kucera G, Kvale P, Lappe K, Manor W, Moore A, Nath H, Neff S, Oken M, Plunkett M, Price H, Reding D, Riley T, Schwartz M, Spizarny D, Yoffie

- R, Zylak C, Lung Screening Study Research G. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;47(1):9-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.06.007. PMID: 15603850
36. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whynes DK, Devaraj A, Brain KE, Eisen T, Gosney J, Green BA, Holemans JA, Kavanagh T, Kerr KM, Ledson M, Lifford KJ, McDonald FE, Nair A, Page RD, Parmar MK, Rassel DM, Rintoul RC, Screaton NJ, Wald NJ, Weller D, Williamson PR, Yadegarfar G, Hansell DM. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax*. 2016;71(2):161-70. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207140. PMID: 26645413
 37. Nawa T, Fukui K, Nakayama T, Sagawa M, Nakagawa T, Ichimura H, Mizoue T. A population-based cohort study to evaluate the effectiveness of lung cancer screening using low-dose CT in Hitachi city, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(2):130-6. doi: 10.1093/jjco/hyy185. PMID: 30541133
 38. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, Enyioha C, Malo TL, Brenner AT, Armstrong C, Coker-Schwimmer M, Middleton JC, Voisin C, Harris RP. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: An Evidence Review for the US Preventive Services Task Force*. 2021. doi. PMID: 33750087
 39. Pinsky PF, Gierada DS, Nath H, Kazerooni EA, Amorosa J. ROC curves for low-dose CT in the National Lung Screening Trial. *J Med Screen*. 2013;20(3):165-8. doi: 10.1177/0969141313500666. PMID: 24009092
 40. Sverzellati N, Silva M, Calareso G, Galeone C, Marchiano A, Sestini S, Sozzi G, Pastorino U. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. *Eur Radiol*. 2016;26(11):3821-9. doi: 10.1007/s00330-016-4228-3. PMID: 26868497
 41. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, McWilliams A, Goffin JR, Johnston MR, Nicholas G, Tremblay A, Bhatia R, Liu G, Soghrati K, Yasufuku K, Hwang DM, Laberge F, Gingras M, Pasian S, Couture C, Mayo JR, Nasute Fauerbach PV, Atkar-Khattra S, Peacock SJ, Cressman S, Ionescu D, English JC, Finley RJ, Yee J, Puksa S, Stewart L, Tsai S, Haider E, Boylan C, Cutz JC, Manos D, Xu Z, Goss GD, Seely JM, Amjadi K, Sekhon HS, Burrowes P, MacEachern P, Urbanski S, Sin DD, Tan WC, Leighl NB, Shepherd FA, Evans WK, Tsao MS, Lam S, PanCan Study T. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1523-31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30597-1. PMID: 29055736
 42. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, Pelosi G, Scanagatta P, Paganelli G, Maisonneuve P, Preda L, Leo F, Bertolotti R, Solli P, Spaggiari L. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer*.

- 2008;61(3):340-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.01.001. PMID: 18308420
43. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, McGregor M, Chung TB, Patsios D, Weisbrod G, Herman S, Pereira A, McGregor A, Dong Z, Sitartchouk I, Boerner S, Tsao MS, Keshavjee S, Shepherd FA. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. *Lung Cancer*. 2010;67(2):177-83. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.03.030. PMID: 19427055
 44. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *Br J Cancer*. 2008;98(10):1602-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604351. PMID: 18475292
 45. McKee BJ, McKee AB, Flacke S, Lamb CR, Hesketh PJ, Wald C. Initial experience with a free, high-volume, low-dose CT lung cancer screening program. *J Am Coll Radiol*. 2013;10(8):586-92. doi: 10.1016/j.jacr.2013.02.015. PMID: 23623708
 46. Kinsinger LS, Anderson C, Kim J, Larson M, Chan SH, King HA, Rice KL, Slatore CG, Tanner NT, Pittman K, Monte RJ, McNeil RB, Grubber JM, Kelley MJ, Provenzale D, Datta SK, Sperber NS, Barnes LK, Abbott DH, Sims KJ, Whitley RL, Wu RR, Jackson GL. Implementation of Lung Cancer Screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med*. 2017;177(3):399-406. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9022. PMID: 28135352
 47. Regis SM, Borondy-Kitts A, McKee AB, Rieger-Christ K, Sands J, Afnan J, McKee BJ. Outcomes of Positive and Suspicious Findings in Clinical Computed Tomography Lung Cancer Screening and the Road Ahead. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(8):1371-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.202106-733OC. PMID: 34818144
 48. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, Thorsen H, Brodersen J, Skov BG, Dossing M, Mortensen J, Richter K, Clementsen P, Seersholm N. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):608-14. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f. PMID: 19357536
 49. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, van Iersel CA, van den Bergh KA, van 't Westeinde S, van der Aalst C, Thunnissen E, Xu DM, Wang Y, Zhao Y, Gietema HA, de Hoop BJ, Groen HJ, de Bock GH, van Ooijen P, Weenink C, Verschakelen J, Lammers JW, Timens W, Willebrand D, Vink A, Mali W, de Koning HJ. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2221-9. doi: 10.1056/NEJMoa0906085. PMID: 19955524
 50. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, Green BA, Holemans JA, Kavanagh T, Kerr KM, Ledson M, Lifford KJ, McDonald FE, Nair A, Page RD, Parmar MK, Rintoul RC, Screatton N, Wald NJ, Weller D, Whynes DK, Williamson PR, Yadegarfar G, Hansell DM. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess*. 2016;20(40):1-

146. doi: 10.3310/hta20400. PMID: 27224642
51. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, Hasegawa M, Kawakami S, Kubo K, Haniuda M, Yamanda T. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer*. 2001;84(1):25-32. doi: 10.1054/bjoc.2000.1531. PMID: 11139308
52. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, Kakinuma R, Ohmatsu H, Nagai K, Nishiyama H, Matsui E, Eguchi K. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):911-20. doi: 10.1200/JCO.2002.20.4.911. PMID: 11844811
53. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest*. 2002;122(1):15-20. doi: 10.1378/chest.122.1.15. PMID: 12114333
54. 酒井 治, 曾根 脩, 北原 多, 小山 関, 堀江 史, 磯村 高, 柴田 篤, 藤永 康, 百瀬 充, 金子 智, 川上 聡, 南澤 義, 玉木 孝, 和田 市, 堤 武, 丸山 健, 長野県医師会肺がん検診小委員会. 長野県における過去 5 年間の肺癌 CT 検診. *CT 検診*. 2007;14(2):75-83. doi: PMID: 2008082599
55. Tsushima K, Sone S, Hanaoka T, Kubo K. Radiological diagnosis of small pulmonary nodules detected on low-dose screening computed tomography. *Respirology*. 2008;13(6):817-24. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01379.x. PMID: 18811880
56. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221. PMID: 21252716
57. Paci E, Puliti D, Carozzi FM, Carrozzi L, Falaschi F, Pegna AL, Mascalchi M, Picozzi G, Pistelli F, Zappa M, Group IW. Prognostic selection and long-term survival analysis to assess overdiagnosis risk in lung cancer screening randomized trials. *J Med Screen*. 2021;28(1):39-47. doi: 10.1177/0969141320923030. PMID: 32437229
58. Heleno B, Siersma V, Brodersen J. Estimation of Overdiagnosis of Lung Cancer in Low-Dose Computed Tomography Screening: A Secondary Analysis of the Danish Lung Cancer Screening Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(10):1420-2. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3056. PMID: 30276415

59. Gonzalez Maldonado S, Motsch E, Trotter A, Kauczor HU, Heussel CP, Hermann S, Zeissig SR, Delorme S, Kaaks R. Overdiagnosis in lung cancer screening: Estimates from the German Lung Cancer Screening Intervention Trial. *Int J Cancer*. 2021;148(5):1097-105. doi: 10.1002/ijc.33295. PMID: 32930386
60. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, Sverzellati N, Sozzi G, Corrao G, Marchiano A. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1162-9. doi: 10.1093/annonc/mdz117. PMID: 30937431
61. Brodersen J, Voss T, Martiny F, Siersma V, Barratt A, Heleno B. Overdiagnosis of lung cancer with low-dose computed tomography screening: meta-analysis of the randomised clinical trials. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(1):200013. doi: 10.1183/20734735.0013-2020. PMID: 32194774
62. Passiglia F, Cinquini M, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Larici AR, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Pilotto S, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(23):2574-85. doi: 10.1200/JCO.20.02574. PMID: 34236916
63. Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemagi MC, Chiles C, Black WC, Aberle DR, Team NOMW. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):269-74. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12738. PMID: 24322569
64. Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsushima K, Li F, Haniuda M, Takahashi Y, Suzuki T, Yamanda T, Kondo R, Hanaoka T, Takayama F, Kubo K, Fushimi H. Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer*. 2007;58(3):329-41. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.06.022. PMID: 17675180
65. Seki N, Eguchi K, Kaneko M, Ohmatsu H, Kakinuma R, Matsui E, Kusumoto M, Tsuchida T, Nishiyama H, Moriyama N. 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*. 2010;67(3):318-24. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.04.016. PMID: 19481832
66. Kakinuma R, Muramatsu Y, Asamura H, Watanabe SI, Kusumoto M, Tsuchida T, Kaneko M, Tsuta K, Maeshima AM, Ishii G, Nagai K, Yamaji T, Matsuda T, Moriyama N. Low-dose CT lung cancer screening in never-smokers and smokers: results of an eight-year observational study. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(1):10-22. doi: 10.21037/tlcr.2020.01.13. PMID: 32206549
67. Hamashima C, Sobue T, Muramatsu Y, Saito H, Moriyama N, Kakizoe T. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the research center for cancer prevention and screening program. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(5):301-8. doi: 10.1093/jjco/hyl022. PMID: 16735372

68. IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 17 2019 [Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Colorectal-Cancer-Screening-2019>].
69. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, van Ooijen P, Nackaerts K, Weenink C, Groen H, Vliegenthart R, Ten Haaf K, Oudkerk M, de Koning H. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*. 2017;72(1):48-56. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208655. PMID: 27364640
70. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Bungum AO, Allen KL. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005;235(1):259-65. doi: 10.1148/radiol.2351041662. PMID: 15695622
71. Crucitti P, Gallo IF, Santoro G, Mangiameli G. Lung cancer screening with low dose CT: experience at Campus Bio-Medico of Rome on 1500 patients. *Minerva Chir*. 2015;70(6):393-9. doi. PMID: 25700151
72. 日本肺癌学会. 肺癌取扱い規約 第8版補訂版: 金原出版; 2021.
73. 瀧澤 弘, 丸山 雄, 笹森 斉, 長尾 啓, 畠山 雅, 岩男 泰, 伊藤 千, 学術委員会低線量 CT 肺がん検診推進委員会. 本学会会員施設における低線量 CT 肺がん検診の実施状況に関する調査報告書 第3回調査報告. *人間ドック*. 2019;33(5):739-50. doi: 10.11320/ningendock.33.739. PMID: 2019230004
74. Davis FG, Boice JD, Jr., Hrubec Z, Monson RR. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res*. 1989;49(21):6130-6. doi. PMID: 2790825
75. Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res*. 1991;125(2):214-22. doi. PMID: 1996380
76. Howe GR, McLaughlin J. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res*. 1996;145(6):694-707. doi. PMID: 8643829
77. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Risch HA, Preston DL. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med*. 1989;321(19):1285-9. doi: 10.1056/NEJM198911093211902. PMID: 2797101
78. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boisselle PM, Park ER, Fryback D, Gatsonis C. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer*. 2014;120(21):3401-9. doi: 10.1002/cncr.28833. PMID: 25065710
79. Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH, Green A, Norgard BM. CT-Screening for lung cancer does not

- increase the use of anxiolytic or antidepressant medication. *BMC Cancer*. 2012;12:188. doi: 10.1186/1471-2407-12-188. PMID: 22621716
80. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer*. 2015;87(1):65-72. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.11.003. PMID: 25433982
 81. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J*. 2011;38(1):154-61. doi: 10.1183/09031936.00123410. PMID: 21148229
 82. Aggestrup LM, Hestbech MS, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000663. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000663. PMID: 22382119
 83. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Th Scholten E, Prokop M, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer*. 2010;102(1):27-34. doi: 10.1038/sj.bjc.6605459. PMID: 19935789
 84. Dunn CE, Edwards A, Carter B, Field JK, Brain K, Lifford KJ. The role of screening expectations in modifying short-term psychological responses to low-dose computed tomography lung cancer screening among high-risk individuals. *Patient Educ Couns*. 2017;100(8):1572-9. doi: 10.1016/j.pec.2017.02.024. PMID: 28274672
 85. Rasmussen JF, Siersma V, Malmqvist J, Brodersen J. Psychosocial consequences of false positives in the Danish Lung Cancer CT Screening Trial: a nested matched cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(6):e034682. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034682. PMID: 32503869
 86. Byrne MM, Weissfeld J, Roberts MS. Anxiety, fear of cancer, and perceived risk of cancer following lung cancer screening. *Med Decis Making*. 2008;28(6):917-25. doi: 10.1177/0272989X08322013. PMID: 18725404
 87. Taghizadeh N, Tremblay A, Cressman S, Peacock S, McWilliams AM, MacEachern P, Johnston MR, Goffin J, Goss G, Nicholas G, Martel S, Laberge F, Bhatia R, Liu G, Schmidt H, Atkar-Khattra S, Tsao MS, Tammemagi MC, Lam SC, Pan-Canadian Early Lung Cancer Study G. Health-related quality of life and anxiety in the PAN-CAN lung cancer screening cohort. *BMJ Open*. 2019;9(1):e024719. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024719. PMID: 30659040
 88. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Rathmell JM, Riley TL, Wright P, Caparaso N, Hu P, Izmirlian G, Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Berg CD, Team PP. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306(17):1865-73. doi: 10.1001/jama.2011.1591. PMID: 22031728

89. 祖父江 友. 肺がん検診の新たなエビデンスとその解釈 PLCO. 日本がん検診・診断学会誌. 2012;20(2):156-9. doi. PMID: 2013060882
90. Sagawa M, Nakayama T, Sobue T, Group JS. A different interpretation of the efficacy of lung cancer screening in the PLCO trial. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(2):211-2. doi: 10.1007/s10654-015-0070-1. PMID: 26197850
91. Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer.* 2009;115(21):5007-17. doi: 10.1002/cncr.24545. PMID: 19637354
92. Sobue T, Suzuki T, Naruke T. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. Japanese Lung-Cancer-Screening Research Group. *Int J Cancer.* 1992;50(2):230-7. doi: 10.1002/ijc.2910500212. PMID: 1730517
93. Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, Gotoh T, Hagiwara S, Sekimoto M, Kaneko M. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer.* 1999;25(2):77-85. doi: 10.1016/s0169-5002(99)00046-x. PMID: 10470841
94. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, Sato M, Tsuji I, Takahashi S, Usuda K, Tanita T, Kondo T, Fujimura S. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer.* 2001;92(3):588-94. doi: 10.1002/1097-0142(20010801)92:3<588::aid-cncr1358>3.0.co;2-8. PMID: 11505403
95. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, Wakai S, Nakayama T, Sagawa M, Misawa H. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* 2001;85(9):1326-31. doi: 10.1054/bjoc.2001.2060. PMID: 11720469
96. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, Kodani T, Tabata M, Shibayama T, Gemba K, Kitajima T, Hiraki A, Kawaraya M, Nakayama T, Harada M. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer.* 2001;34(3):325-32. doi: 10.1016/s0169-5002(01)00270-7. PMID: 11714529
97. Sagawa M, Saito Y, Sato M, Takahashi S, Usuda K, Kanma K, Endo C, Sakurada A, Sugita M, Sakuma T. The efficacy of sputum cytology in mass screening program for early detection of lung cancer. *Anticancer Res.* 2003;23(1B):597-600. doi. PMID: 12680153
98. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, Suzuki E, Senba H, Fujino S, Ohmori K. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology.* 2012;17(3):478-85. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02123.x. PMID: 22222022
99. Horinouchi H, Asano F, Okubo K, Okada Y, Ohsaki Y, Komase Y, Hashizume T, Kohno M, Aoe M. Current status of diagnostic and therapeutic bronchoscopy in Japan: 2016 national survey of bronchoscopy. *Respir Investig.* 2019;57(3):238-44. doi: 10.1016/j.resinv.2018.12.007. PMID:

30738922

100. 日本たばこ産業株式会社. 最新たばこ情報 | 成人喫煙率(JT 全国喫煙者率調査). 2020 [Available from: <https://www.health-net.or.jp/tobacco/statistics/jt.html>].
101. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告 2020 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/001066903.pdf>].
102. Shimizu H, Nagata C, Tsuchiya E, Nakagawa K, Weng SY. Risk of lung cancer among cigarette smokers in relation to tumor location. *Jpn J Cancer Res*. 1994;85(12):1196-9. doi: 10.1111/j.1349-7006.1994.tb02929.x. PMID: 7852182
103. 佐藤 雅, 斎藤 泰, 渋谷 潔, 中山 富, 平野 隆, 近藤 丘, 馬場 雅, 池田 徳, 佐川 元, 伊豫 田, 宝来 威, 中嶋 隆, 平田 哲, 三宅 真, 楠 洋, 多田 弘, 古川 欣, 渡辺 洋. 日本肺癌学会・日本呼吸器内視鏡学会・日本臨床細胞学会・3 学会合同委員会報告: 肺門部早期肺癌実態調査アンケート報告. 肺癌. 2011;51(7):777-86. doi: 10.2482/haigan.51.777. PMID:
104. 肺癌登録合同委員会, 岡見 次, 新谷 康, 奥村 明, 伊藤 宏, 大塚 崇, 豊岡 伸, 森 毅, 渡辺 俊, 伊達 洋, 横井 香, 浅村 尚, 永安 武, 高橋 和, 木浦 勝, 秋田 弘, 滝口 裕, 宮岡 悦, 吉野 一. 2010 年肺癌外科切除例の全国集計に関する肺癌登録合同委員会報告—二次報告—. 肺癌. 2019;59(1):2-28. doi: 10.2482/haigan.59.2. PMID:
105. 厚生労働省. 令和 3 年度地域保健・健康増進事業報告 東京 2022 [Available from: <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450025&tstat=000001030884>].
106. 厚生労働科学研究 健康寿命のページ(健康寿命の算定プログラム) 2023 [Available from: <http://toukei.umin.jp/kenkoujyummyou/>].
107. Sakata R, McGale P, Grant EJ, Ozasa K, Peto R, Darby SC. Impact of smoking on mortality and life expectancy in Japanese smokers: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7093. doi: 10.1136/bmj.e7093. PMID: 23100333
108. Committee for Scientific Affairs TJAfTS, Shimizu H, Okada M, Tangoku A, Doki Y, Endo S, Fukuda H, Hirata Y, Iwata H, Kobayashi J, Kumamaru H, Miyata H, Motomura N, Natsugoe S, Ozawa S, Saiki Y, Saito A, Saji H, Sato Y, Taketani T, Tanemoto K, Tatsuishi W, Toh Y, Tsukihara H, Watanabe M, Yamamoto H, Yokoi K, Okita Y. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017 : Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(4):414-49. doi: 10.1007/s11748-020-01298-2. PMID: 32140991
109. Nakayama T, Baba T, Suzuki T, Sagawa M, Kaneko M. An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in gunma prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Eur J Cancer*. 2002;38(10):1380-7. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00083-7. PMID: 12091070
110. USPSTF. Lung Cancer: Screening, May 2004 2004 [Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening-2004>].
111. Doria-Rose VP, White MC, Klabunde CN, Nadel MR, Richards TB, McNeel TS, Rodriguez JL,

- Marcus PM. Use of lung cancer screening tests in the United States: results from the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(7):1049-59. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0343. PMID: 22573798
112. USPSTF. Lung Cancer: Screening, December 2013 2013 [Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening-december-2013>].
 113. Eberth JM. Lung Cancer Screening With Low-Dose CT in the United States. *J Am Coll Radiol.* 2015;12(12 Pt B):1395-402. doi: 10.1016/j.jacr.2015.09.016. PMID: 26614885
 114. Force USPST, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Landefeld CS, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(10):962-70. doi: 10.1001/jama.2021.1117. PMID: 33687470
 115. Kim H, Kim HY, Goo JM, Kim Y. Lung Cancer CT Screening and Lung-RADS in a Tuberculosis-endemic Country: The Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS). *Radiology.* 2020;296(1):181-8. doi: 10.1148/radiol.2020192283. PMID: 32286195
 116. Kim W, Lee SC, Lee WR, Chun S. The effect of the introduction of the national lung cancer screening program on short-term mortality in Korea. *Lung Cancer.* 2023;186:107412. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107412. PMID: 37856923
 117. Raji OY, Duffy SW, Agbaje OF, Baker SG, Christiani DC, Cassidy A, Field JK. Predictive accuracy of the Liverpool Lung Project risk model for stratifying patients for computed tomography screening for lung cancer: a case-control and cohort validation study. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):242-50. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00004. PMID: 22910935
 118. Canadian Task Force on Preventive Health C. Recommendations on screening for lung cancer. *CMAJ.* 2016;188(6):425-32. doi: 10.1503/cmaj.151421. PMID: 26952527
 119. Government A. National Lung Cancer Screening Program Guidelines Public Consultation [Available from: <https://consultations.health.gov.au/hearing-and-program-support-division/nlcsp-guidelines/>].
 120. Hunger T, Wanka-Pail E, Brix G, Griebel J. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(6). doi: 10.3390/diagnostics11061040. PMID: 34198856
 121. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etcheberria J, Chokunonga E, Manraj SS, Kamate B, Omonisi A, Bray F. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1206-18. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00444-8. PMID: 37837979
 122. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, Schnabel PA, Budczies J,

- Hoffmann H, Weichert W. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1438-46. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2185. PMID: 22393100
123. Murakami S, Ito H, Tsubokawa N, Mimae T, Sasada S, Yoshiya T, Miyata Y, Yokose T, Okada M, Nakayama H. Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2015;90(2):199-204. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.022. PMID: 26341957
 124. 日本 CT 検診学会. 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 6 版 2024 [Available from: <https://www.jscts.org/pdf/guideline/gls6th202403.pdf>].
 125. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS, Prostate LC, Ovarian Cancer Screening Trial Project T. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control Clin Trials*. 2000;21(6 Suppl):251S-72S. doi: 10.1016/s0197-2456(00)00097-0. PMID: 11189683
 126. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub5. PMID: 23737396
 127. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD001991. doi: 10.1002/14651858.CD001991.pub3. PMID: 23794187
 128. 国立がん研究センター. 有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン. 2008. doi. PMID:
 129. Saccomanno G, Saunders RP, Ellis H, Archer VE, Wood BG, Beckler PA. Concentration of Carcinoma or Atypical Cells in Sputum. *Acta Cytol*. 1963;7:305-10. doi. PMID: 14063649
 130. 桜田 晃. 肺がん検診の動向. *肺癌*. 2022;62(Suppl.):914-7. doi. PMID: 2023063740
 131. 佐藤 雅, 中村 好, 酒瀬川 浩, 大塚 綱, 永田 俊, 青木 雅, 脇田 和, 原田 亜. 我が国の肺癌検診の問題点と CT 検診の今後 喀痰細胞診のかかえる問題点と今後 肺門部早期肺癌の全国実態調査を踏まえて鹿児島県での試み. *肺癌*. 2011;51(5):366. doi. PMID: 2012082256
 132. 厚生労働省. がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針(平成 26 年 6 月 25 日一部改正) 2014 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001266931.pdf>].
 133. Sobue T, Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, Hanai A, Fujimoto I. Trends of lung cancer incidence by histologic type: a population-based study in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1999;90(1):6-15. doi: 10.1111/j.1349-7006.1999.tb00659.x. PMID: 10076559
 134. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(8):534-9. doi: 10.1093/jjco/hyn072. PMID: 18689853
 135. Kinoshita FL, Ito Y, Nakayama T. Trends in Lung Cancer Incidence Rates by Histological Type in 1975-2008: A Population-Based Study in Osaka, Japan. *J Epidemiol*. 2016;26(11):579-86. doi: 10.2188/jea.JE20150257. PMID: 27150013

136. Nguyen PT, Katanoda K, Saito E, Hori M, Nakayama T, Matsuda T. Trends in lung cancer incidence by gender, histological type and stage at diagnosis in Japan, 1993 to 2015: A multiple imputation approach. *Int J Cancer*. 2022;151(1):20-32. doi: 10.1002/ijc.33962. PMID: 35138642
137. 吉見 逸, 祖父江 友. 【禁煙問題】日本のたばこ問題に関する現状・歴史的背景・今後の見通しについて 我が国における喫煙の実態. *日本呼吸器学会雑誌*. 2004;42(7):581-8. doi. PMID: 2004265862
138. Brooks DR, Austin JH, Heelan RT, Ginsberg MS, Shin V, Olson SH, Muscat JE, Stellman SD. Influence of type of cigarette on peripheral versus central lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(3):576-81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0468. PMID: 15767332
139. 宝来 威, 中山 富, 楠 洋, 鈴木 隆. 肺癌検診における喀痰細胞診. *肺癌*. 2003;43(7):993-7. doi. PMID: 2004211607
140. Sagawa M, Kobayashi T, Uotani C, Kibe Y, Tanaka M, Machida Y, Motono N, Maeda S, Usuda K. A survey about further work-up for cases with positive sputum cytology during lung cancer mass screening in Ishikawa Prefecture, Japan: a retrospective analysis about quality assurance of lung cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(3):297-302. doi: 10.1093/jjco/hyu214. PMID: 25583424
141. 久道 茂. 癌集検 胃集検. *癌の臨床*. 1984;30(6):581-7. doi. PMID: 1984165848
142. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Kusunoki Y, Nakayama T, Imamura F. Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):386-92; discussion 92-3. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03410-5. PMID: 11845847
143. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, Flanders WD, Jee SH, Katanoda K, Kolonel LN, Lee IM, Marugame T, Palmer JR, Riboli E, Sobue T, Avila-Tang E, Wilkens LR, Samet JM. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med*. 2008;5(9):e185. doi: 10.1371/journal.pmed.0050185. PMID: 18788891
144. Mackintosh JA, Marshall HM, Yang IA, Bowman RV, Fong KM. A retrospective study of volume doubling time in surgically resected non-small cell lung cancer. *Respirology*. 2014;19(5):755-62. doi: 10.1111/resp.12311. PMID: 24797504
145. Hanley JA. Analysis of mortality data from cancer screening studies: looking in the right window. *Epidemiology*. 2005;16(6):786-90. doi: 10.1097/01.ede.0000181313.61948.76. PMID: 16222169
146. Aron JL, Prorok PC. An analysis of the mortality effect in a breast cancer screening study. *Int J Epidemiol*. 1986;15(1):36-43. doi: 10.1093/ije/15.1.36. PMID: 3957541
147. Miettinen OS, Henschke CI, Pasmantier MW, Smith JP, Libby DM, Yankelevitz DF. Mammographic screening: no reliable supporting evidence? *Lancet*. 2002;359(9304):404-5. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07592-X. PMID: 11844515

148. Duffy SW, Smith RA. The Evaluation of Cancer Screening: Concepts and Outcome Measures. *Med Clin North Am.* 2020;104(6):939-53. doi: 10.1016/j.mcna.2020.07.002. PMID: 33099453
149. Etzioni R, Self SG. On the catch-up time method for analyzing cancer screening trials. *Biometrics.* 1995;51(1):31-43. doi. PMID: 7766785
150. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ.* 2014;348:g366. doi: 10.1136/bmj.g366. PMID: 24519768
151. Bjurstram NG, Bjorneld LM, Duffy SW. Updated results of the Gothenburg Trial of Mammographic Screening. *Cancer.* 2016;122(12):1832-5. doi: 10.1002/cncr.29975. PMID: 27061821
152. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA, Evans A, Blyuss O, Johns L, Ellis IO, Myles J, Sasieni PD, Moss SM. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1165-72. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30398-3. PMID: 32800099
153. Ten Haaf K, de Koning HJ. Overdiagnosis in lung cancer screening: why modelling is essential. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(11):1035-9. doi: 10.1136/jech-2014-204079. PMID: 26071497
154. Pinsky PF. An early- and late-stage convolution model for disease natural history. *Biometrics.* 2004;60(1):191-8. doi: 10.1111/j.0006-341X.2004.00023.x. PMID: 15032789
155. Chien CR, Lai MS, Chen TH. Estimation of mean sojourn time for lung cancer by chest X-ray screening with a Bayesian approach. *Lung Cancer.* 2008;62(2):215-20. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.02.020. PMID: 18400331
156. Wu D, Erwin D, Rosner GL. Sojourn time and lead time projection in lung cancer screening. *Lung Cancer.* 2011;72(3):322-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.10.010. PMID: 21075475
157. Rahman F, Wu D. Inference of Sojourn Time and Transition Density using the NLST X-ray Screening Data in Lung Cancer. *Med Res Arch.* 2021;9(5). doi: 10.18103/mra.v9i5.2399. PMID: 34765725
158. Benbassat J. Duration of lead time in screening for lung cancer. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):4. doi: 10.1186/s12890-020-01385-3. PMID: 33407288
159. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging.* 2011;11 Spec No A:S79-84. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9020. PMID: 22185865

ガイドライン作成委員会名簿

「肺がん検診ガイドライン」作成委員会は、2020-2022 年度国立がん研究センター研究開発費(2020-A-17)「検診ガイドライン作成と検診の効率的運用方法の体制に関する研究」班および2023-2025 年度国立がん研究センター研究開発費(2023-A-21)「科学的根拠が不十分ながん検診手法の低減を目指したガイドライン作成とわかりやすい情報提供に関する研究」班により、下記メンバーで構成された。

事務局長

中山富雄 国立がん研究センター がん対策研究所 検診研究部 部長

委員

標 宣男 市民代表

滝口裕一 医療法人社団 翠明会 山王病院 腫瘍内科・呼吸器内科 部長(委員長)

渡邊清高 帝京大学 医学部内科学講座 腫瘍内科 教授

西井研治 公益財団法人 岡山県健康づくり財団附属病院 院長

島田義也 公益財団法人 環境科学技術研究所 理事長

山崎恭子 帝京大学 医療技術学部 看護学科 地域看護学領域 教授

片野田耕太 国立がん研究センター がん対策研究所 データサイエンス研究部 部長

ガイドライン作成委員会メンバーの利益相反

各委員に申告すべき利益相反はない。

文献レビュー委員会名簿

「肺がん検診エビデンスレポート」文献レビュー委員会は、2020-2022 年度国立がん研究センター研究開発費(2020-A-17)「検診ガイドライン作成と検診の効率的運用方法の体制に関する研究」班および 2023-2025 年度国立がん研究センター研究開発費(2023-A-21)「科学的根拠が不十分ながん検診手法の低減を目指したガイドライン作成とわかりやすい情報提供に関する研究」班により、下記メンバーで構成された。

委員長

濱島ちさと (医療技術評価、がん検診)

帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策分野 教授

委員

寺澤晃彦 (総合内科診療、臨床疫学)

藤田医科大学 医学部 救急総合内科学 教授

細野覚代 (産婦人科、がん疫学)

国立がん研究センター がん対策研究所 検診研究部 室長

片岡裕貴 (呼吸器内科、臨床疫学)

京都民医連あすかい病院 内科

京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座 客員研究員

京都大学大学院医学研究科 医療疫学分野 非常勤講師

阿南圭祐 (呼吸器内科、臨床疫学)

済生会熊本病院 呼吸器内科 主任医員／臨床研究支援室 チーフ・フェロー

京都大学大学院医学研究科 医療疫学分野 客員研究員

* ()内は主たる専門分野

文献レビュー委員会メンバーの利益相反

各委員に申告すべき利益相反はない

ガイドライン作成のための研究費

2020-2022 年度国立がん研究センター研究開発費(2020-A-17)「検診ガイドライン作成と検診の効率的運用方法の体制に関する研究」班および 2023-2025 年度国立がん研究センター研究開発費(2023-A-21)「科学的根拠が不十分ながん検診手法の低減を目指したガイドライン作成とわかりやすい情報提供に関する研究」班に基づく。

謝辞

以下の方には、エビデンスレポートおよびガイドライン作成にご協力いただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

松島佳乃子

国立研究開発法人国立がん研究センター がん対策研究所 検診研究部 検診研究部

研究補助員

樋田記子

帝京大学 医療技術学部 看護学科 濱島研究室 研究補助員

【文献レビュー委員会運営支援】

浅井淳子

帝京大学 医療技術学部 看護学科 濱島研究室 研究補助員